

リリカカプセル 25mg
リリカカプセル 75mg
リリカカプセル 150mg
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、ファイザー株式会社にあります。当該製品の適正使用の目的以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

ファイザー株式会社

1.4 特許状況

[illegible]

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

プレガバリン（開発コード：CI-1008 または PD 0144723，化学名：(S)-3-(aminomethyl)-5-methylhexanoic acid，分子量：159.23）は，天然型アミノ酸の L-ロイシンおよびγ-アミノ酪酸（GABA）の構造類似化合物であり，電位依存性カルシウムチャネルの補助的サブユニットである $\alpha_2\delta$ 蛋白と高親和性で結合する化合物である。海外において鎮痛作用，抗けいれん作用および抗不安作用を併せ持つ薬剤として先行して開発され，2012 年 2 月現在，世界 120 の国と地域において承認されている。本邦では 1998 年から本剤の第 I 相単回投与試験を開始し，帯状疱疹後神経痛を対象とした国内ブリッジング試験および国内長期投与試験の成績をもとに 2010 年 4 月に「帯状疱疹後神経痛」を効能・効果として承認を取得後，続いて糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛を対象とした国内プラセボ対照試験および国内長期投与試験の成績を追加することにより，同年 10 月には「末梢性神経障害性疼痛」を効能・効果とする承認事項一部変更承認申請の承認を取得している。今回，線維筋痛症に対するプレガバリンの有効性および安全性を，国内プラセボ対照試験（治験 No.A0081208）および国内長期投与試験（治験 No.A0081209）において確認し，「線維筋痛症に伴う疼痛」の効能・効果取得を目的とする承認事項一部変更承認申請を行うこととした。

1.5.2 疾患の概念

線維筋痛症は，全身の広汎な慢性疼痛と解剖学的に明確な部位の圧痛を主徴とする原因不明の疾患であり，さらに線維筋痛症患者の多くは疲労・倦怠感，睡眠障害，機能低下，不安感，抑うつ，頭痛・頭重感，過敏性腸症候群などを合併している。

1990 年には米国リウマチ学会（American College of Rheumatology：ACR）により分類（診断）基準（表 1）^{参考文献1)} が策定され，国内外を問わずこの基準が診断に用いられている^{参考文献2)}。本基準は，① 3 ヶ月以上持続する広範囲にわたる疼痛の既往歴〔左半身，右半身，上半身（腰より上），下半身（腰より下）および体幹部（頸椎，前胸部，胸椎，腰部）のすべてに疼痛がみられる場合を広範囲の疼痛と定義〕，② 18 ヶ所の指圧による疼痛調査（約 4 kg の指圧により 18 ヶ所のうち 11 ヶ所以上に疼痛を感じると陽性と判定）の 2 項目から構成される。

表 1 1990 年 ACR 線維筋痛症分類基準*

1. 広範囲にわたる疼痛の既往があること

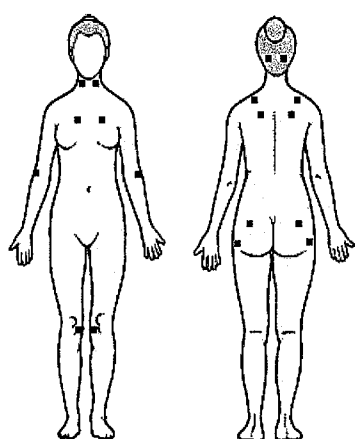
定義：疼痛が次に示す部位すべてに認められる場合に、広範囲にわたる疼痛とみなす

- 左半身にみられる疼痛
- 右半身にみられる疼痛
- 上半身にみられる疼痛
- 下半身にみられる疼痛
- 体幹部の疼痛（頸椎、前胸部、胸椎あるいは腰部）

本定義では、肩および臀部痛は、罹患部位側（左または右半身）の疼痛とみなす。「腰部」痛は、下半身の疼痛とみなす。

2. 指圧により、18 カ所の圧痛点のうち 11 カ所に疼痛を認めること

定義：指圧により、以下の圧痛点 18 カ所中少なくとも 11 カ所に疼痛が確認できること



- 後頭部 : 後頭骨下部筋付着部（左右）
- 下頸部 : C5－C7 における横突間帯の前部（左右）
- 僧帽筋 : 上側縁の中間点（左右）
- 棘上筋 : 内側縁付近の肩甲棘の上（左右）
- 第二肋骨 : 第二肋骨軟骨接合部、接合部上面のすぐ脇（左右）
- 外側上顆 : 上顆から 2 cm 遠位（左右）
- 臀部 : 外側に張り出した片側臀部を四分割した上外側（左右）
- 大転子 : 転子窩突起の後部（左右）
- 膝 : 関節線近傍の内側脂肪体（左右）

指圧は約 4 kg の圧力で実施すること。指圧により被験者が「疼痛」を訴えた場合、その圧痛点を「陽性」と判断する。単なる圧痛は「疼痛」に含めない。

*：分類上、この 2 つの基準を満たしていれば、線維筋痛症と判断する。広範囲にわたる疼痛は 3 ヶ月以上持続していなければならない。第二の疾患が認められても、線維筋痛症の診断は可能である。

この 1990 年 ACR 分類（診断）基準に加え、2010 年 5 月には 18 カ所の疼痛調査を必要とせず、疼痛が生じている身体部位の数を基に指数化（広範囲疼痛指数 [widespread pain index: WPI]）し、線維筋痛症の症状の程度に応じた重症度（症状の重症度 [symptom severity: SS]）を組み合わせで診断する簡潔で実用的な予備的診断基準が ACR から発表されている（表 2）^{参考文献3)}。この予備的診断基準では、WPI が 7 以上かつ SS が 5 以上または WPI が 3~6 かつ SS が 9 以上であり、少なくとも 3 ヶ月以上同程度の症状が持続し、疼痛の原因と考えられる他の疾患がない場合に線維筋痛症と診断される。1990 年 ACR 分類（診断）基準は、専門の医療機関では上手く機能し、臨床試験で適切な被験者を選択するには非常に有用であった。しかし、一般診療の中での診断は 18 カ所の疼痛調査まで行われなかったか、行われても適切に行われていない状況があった。このような場合、線維筋痛症の診断は臨床症状に基づいて診断されることが多かった。この実情を踏まえ、新

しい予備的診断基準は 1990 年 ACR 分類（診断）基準に代わるものではなく、実際の医療現場を考慮した別の暫定的な診断基準として ACR より提唱された。

表 2 2010 年 ACR 線維筋痛症予備的診断基準

基準

以下の 3 項目を満たした場合に、線維筋痛症と診断する

1. 広範囲疼痛指数（WPI）が 7 以上かつ症状の重症度（SS）が 5 以上または WPI が 3～6 かつ SS が 9 以上
2. 少なくとも 3 ヶ月以上同程度の症状が続いていること
3. 疼痛の原因と考えられる他の疾患がない

確認

- 1) WPI：過去 1 週間に疼痛があった部位の数を記録する。何ヵ所に疼痛があったか？点数は 0 点から 19 点の範囲

肩帯, 左	臀部 (尻, 転子), 左	顎, 左	上背部
肩帯, 右	臀部 (尻, 転子), 右	顎, 右	下背部
上腕, 左	大腿, 左	胸部	頸部
上腕, 右	大腿, 右	腹部	
前腕, 左	膝下, 左		
前腕, 右	膝下, 右		

- 2) SS の点数：

疲労感, 起床時不快感, 認知症状

過去 1 週間の上記 3 症状の重症度を以下のスケールで評価する：

0=問題なし

1=軽微または軽度の問題, 全体的に軽度または断続的

2=中等度, 相当な問題, 頻繁に発現または中等度で頻繁に発現

3=重度：広範囲, 持続的, 生活を脅かす問題

全般的な身体症状を考慮し, 以下のスケールで評価する：*

0=症状なし, 1=少数, 2=中等度数, 3=多数

SS の点数は, 3 症状（疲労感, 起床時不快感, 認知症状）の重症度と身体症状の程度（重症度）の合計である。合計点数は 0 点から 12 点となる

*：検討対象とする身体症状：筋肉痛, 過敏性腸症候群, 疲労, 思考・記憶障害, 筋力低下, 頭痛, 腹痛／腹部痙攣, しびれ感／ビリビリ感, 浮動性めまい, 不眠症, うつ病, 便秘, 上腹部痛, 悪心, 神経過敏, 胸痛, 霧視, 発熱, 下痢, 口内乾燥, そう痒, 喘鳴, レイノー現象, 蕁麻疹／膨疹, 耳鳴, 嘔吐, 胸やけ, 口腔内潰瘍, 味覚消失／変化, 痙攣, 眼乾燥, 息切れ, 食欲喪失, 発疹, 日光過敏症, 難聴, あざがでやすい, 毛髪脱落, 頻尿, 排尿痛, および膀胱痙攣

線維筋痛症の疼痛の特徴を表3に示した。1990年に策定されたACR分類（診断）基準の圧痛点を親指で押せば患者は飛び上がるほどの痛みを訴え、その痛みは疼くような痛みとなって残存することも多く、アロディニア（異痛症）を訴えることも少なくない^{参考文献4)}。また、疼痛の出現部位や程度は患者により異なり、多様性に富んでいる。疼痛以外の症状として、うつ病などの精神障害、過敏性大腸炎、膀胱炎、シェーグレン症候群に類似したドライアイ、口腔乾燥、末梢神経炎と思われる手足のしびれなど多発性の腱付着部炎の臨床症状と類似した圧痛点を示すケースなど、多彩な症状を呈する患者も少なくない^{参考文献5)}。

表3 線維筋痛症の疼痛の特徴

1. 時に痛みは灼熱痛、電撃痛のように激しい
2. 痛みと同時に不快な感覚を伴う（dysesthesia：異常感覚）
3. 軽く触れるだけでも痛い〔アロディニア（allodynia：異痛症）〕
4. 痛み刺激がなくなったあとでも痛みが持続
5. 痛みが痛みを呼ぶ、刺激を繰り返すことで痛みが増強する
6. 後頭部、頸部、肩、腰の痛み、眼痛、胸痛、腹痛、四肢の痛みなど、全身に及ぶ痛み
7. 不眠、全身倦怠感、気分の日内変動、意欲や集中力の低下などの症状を伴う痛み
8. 鎮痛薬や筋弛緩薬などの薬物やマッサージ、牽引、鍼灸などの理学療法でも改善しないことが多い

（一部改変）

線維筋痛症は、根治療法がないため長期に渡り罹患し、日常生活動作能（ADL）、生活の質（QOL）が著しく低下する^{参考文献2)}。ADLに関する本邦における2004年全国疫学調査^{参考文献6)}では1年間の経過で、機能予後に何らかの障害^{注1)}が認められた線維筋痛症患者は48.4%であり、そのうち27.2%の患者は著しく機能予後が低下した状態^{注2)}であった（表4）。また、QOLについてもSF-36による検討^{参考文献7)}では、線維筋痛症患者は一般健康人あるいは線維筋痛症ではない身体の広範に疼痛を訴える患者より明らかにQOLが低い状態にあった（表5）。

表4 本邦線維筋痛症患者の機能予後（2004年全国疫学調査）

機能予後（%）	
正常	17.2
ほぼ正常	34.4
時々支障	21.2
支障	12.8
日常生活不可	13.6
寝たきり	0.8

N=268

（一部改変）

注1) 機能予後：時々支障、支障、日常生活不可、寝たきり

注2) 機能予後：支障、日常生活不可、寝たきり

表 5 生活の質 (QOL) SF-36

下位尺度 (範囲: 0-100)	線維筋痛症 患者 (n=90)	身体の広範囲に疼痛を訴える患者		一般健康人 (n=50)
		線維筋痛症あり (n=37)	線維筋痛症なし (n=49)	
身体機能	34 (22)	28 (23)	55 (25)	88 (7)
日常役割機能 (身体)	18 (29)	14 (29)	46 (45)	96 (5)
体の痛み	26 (17)	17 (16)	33 (22)	80 (14)
全体的健康感	38 (19)	20 (16)	42 (22)	72 (21)
活力	42 (20)	40 (21)	57 (20)	69 (13)
社会生活機能	45 (29)	22 (20)	42 (23)	93 (12)
日常役割機能 (精神)	59 (48)	49 (46)	61 (47)	86 (23)
心の健康	51 (17)	48 (18)	60 (16)	70 (9)
平均 (標準偏差)				一部改変

また、厚生労働省研究班による線維筋痛症の重症度分類試案 (表 6) では、患者の約半数がステージⅡ～Ⅴに分類され、日常生活を営むことが困難であるとされている^{参考文献 5)}。

表 6 線維筋痛症の重症度分類試案 (厚生労働省研究班)

ステージⅠ	ACR 診断基準の 18 ヶ所の圧痛点のうち 11 ヶ所以上で痛みがあるが、日常生活に重大な影響を及ぼさない。	44%
ステージⅡ	手足の指など末端部に痛みが広がり、不眠、不安感、うつ状態が続く。日常生活が困難。	31%
ステージⅢ	激しい痛みが持続し、爪や髪への刺激、温度・湿度変化など軽微な刺激で激しい痛みが全身に広がる。自力での生活は困難。	9.8%
ステージⅣ	痛みのため自力で体を動かさず、ほとんど寝たきり状態に陥る。自分の体重による痛みで、長時間同じ姿勢で寝たり座ったりできない。	9.1%
ステージⅤ	激しい全身の痛みとともに、膀胱や直腸の障害、口の渇き、目の乾燥、尿路感染など全身に症状がでる。普通の日常生活は不可能。	6.1%

線維筋痛症の発症原因は、手術、出産、事故による外傷、過労などの身体的な負荷、生活上の大きなストレスなどの心理的要因などが考えられているが明らかになっていない^{参考文献 8) 9)}。

線維筋痛症の病態生理は複雑で完全には解明されていないが^{参考文献 10)}、近年いくつかの報告がなされている^{参考文献 11) 12) 13)}。現在のところ、中枢神経系で感覚情報を処理する過程での不具合 (異常) が、線維筋痛症に伴う疼痛を引き起こす一因と考えられている^{参考文献 14) 15)}。また、さまざまな試験において痛覚処理、痛覚閾値、視床血流および神経伝達物質 (サブスタンス P など) 濃度の異常が認められていることから^{参考文献 16) 17) 18)}、「中枢性感作」と呼ばれる感覚刺激の中枢性増幅は、線維筋痛症の病態生理の重要な特徴であるとする概念が支持されており^{参考文献 14) 19)}、線維筋痛症患者には痛覚過敏やアロディニアが顕著であることから、中枢性感作のメカニズムと一致すると考えられる。

以上より、中枢性感覚伝導路の活性を調節する薬物は、線維筋痛症の治療に有効であると考えられている。

1.5.3 疫学

本邦における線維筋痛症の疫学調査は、厚生労働省研究班によって行われ、有病率は1.7% (2005年住民調査) であった^{参考文献 20) 21)}。男女比は1:4.8と女性での発症率が高く、年齢分布は50歳代にピークがあり、平均年齢は51.5±16.9歳と報告されている。

米国における線維筋痛症の有病率は1~2%^{参考文献22) 23)}であり、日本における前述の調査結果と同様である。また、諸外国での有病率は、カナダでは3.3%^{参考文献24)}、欧州（ノルウェー、デンマーク、スウェーデン、イタリア）では0.66~10.5%^{参考文献25) 26) 27) 28)}、その他の国（メキシコ、ブラジル、バングラディシュ、トルコ）では1.4~4.4%^{参考文献29) 30) 31) 32)}と報告されている。発症率は加齢に伴って増加し、18~29歳では0.9%であるが、70~79歳では7.4%と報告されている^{参考文献23)}。

1.5.4 治療の現状

線維筋痛症の治療には薬物療法のほか、運動療法、心理療法が用いられる^{参考文献33)}。

線維筋痛症は、広範囲の疼痛、疲労感、睡眠障害などから患者のQOLは著しく障害され、日常生活をも困難にする疾患であるにも関わらず、本邦では、線維筋痛症に対して承認を取得している薬剤はない。しかしながら非ステロイド性消炎鎮痛剤、抗うつ薬〔三環系抗うつ薬 (TCA)、選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI)、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (SNRI)〕、抗てんかん薬、下行性疼痛抑制系神経賦活剤（ノイロトロピン）などが適応外で用いられている^{参考文献2) 34)}。欧州リウマチ学会（EULAR）における線維筋痛症の治療ガイドライン^{参考文献35)}では、無作為化二重盲検試験により有効性が確認されているプレガバリン、トラマドール、アミトリプチリン、フルオキセチン、デュロキセチン、ミルナシブラン、mocabemide, pirlindole, トロピセトロン、プラミペキソールが推奨されている。これらのうち、2011年6月現在、いずれかの国または地域で線維筋痛症に対する承認を取得している薬剤は、米国等で承認されているプレガバリン、デュロキセチンおよびミルナシブラン3剤のみである。

運動療法についてはウォーキング、体操、水泳、エアロビクス、ヨガ、太極拳など軽い運動が薦められている^{参考文献36) 37)}。また、心理療法では、認知行動療法が線維筋痛症にも用いられるようになり、ある程度の効果が認められている^{参考文献38)}。

本邦では、本疾患の有病率が高いものの、診断や治療が困難であることが多く、患者はリウマチ科、整形外科、精神科、神経内科、ペインクリニックなど各診療科を転々とし、適切な診療を受ける機会が得られない状況が続いていた^{参考文献39) 40)}。ここ数年は線維筋痛症に対する認知度が高まり、線維筋痛症が日常診療の中で少なからず遭遇する病態であることが臨床医に認識されてきたが^{参考文献9) 41)}、本邦では日本人線維筋痛症患者を対象に二重盲検比較試験を実施し、高いエビデンスを有する薬剤はいまだなく、線維筋痛症治療の主軸となるような薬剤に対するニーズが高い。このような状況から、本邦における線維筋痛症患者に対して有効かつ安全に用いることのできる薬剤の早期承認が期待されている。

1.5.5 開発の経緯

1.5.5.1 薬理学的分類および特徴

プレガバリンは哺乳類の抑制性神経伝達物質である γ -アミノ酪酸 (GABA) の誘導体のひとつである (図 1)。プレガバリンの薬理作用はガバペンチンと類似しており、過剰に興奮した興奮性神経系において、電位依存性カルシウムチャネルの $\alpha_2\delta$ サブユニットと高親和に結合し、神経前シナプスにおけるカルシウムの流入を低下させ、各種興奮性神経伝達物質の放出を抑制することが、主たる作用機序と考えられている (図 2)。プレガバリンは構造上 GABA に類似するが、GABA (GABA_A, GABA_B, ベンゾジアゼピン) 受容体に結合せず、GABA の代謝や GABA 取り込みへの急性的な作用はない。さらに、NMDA, AMPA, カイニン酸, グリシン受容体などの各種興奮性アミノ酸受容体ならびに電位依存性カルシウムチャネル, ナトリウムチャネル, クロライドチャネル, カリウムチャネルに作用する分子 (ガバペンチンを除く) の結合部位にも活性がないことが確認されている。

図 1 プレガバリンの構造式

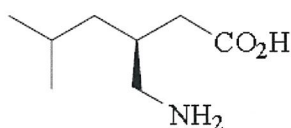
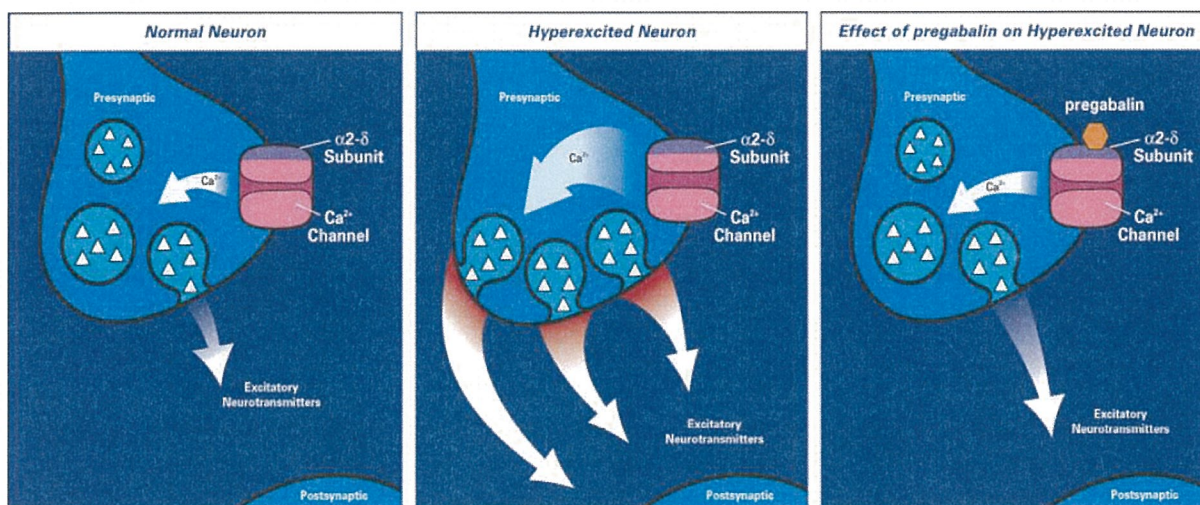


図 2 プレガバリンの薬理作用 (模式図) 参考文献⁴²⁾



左図：通常の興奮性神経系の状態を示す。中央図：興奮性神経系が過剰に興奮している状態（興奮性神経伝達物質が過剰に放出されている状態）を示す。右図：プレガバリンの作用機序を示す。プレガバリンは電位依存性カルシウムチャネルの $\alpha_2\delta$ サブユニットに結合し、神経前シナプスにおけるカルシウムの流入を低下させ、グルタミン酸等の興奮性神経伝達物質の放出を抑制することにより、鎮痛作用を発揮すると考えられている。

プレガバリンはヒトの線維筋痛モデルである筋骨格系疼痛ラット^{参考文献⁴³⁾}において、アロディニア（異痛症）を軽減することが確認されている（2.6.2.2 参照）。また、カラゲニン足蹠痛覚過敏ラットおよびホルマリン足蹠痛覚過敏ラットにおいても、プレガバリンは遅延相の疼痛関連行動の抑制が認められている^{参考文献⁴⁴⁾}。外科的に足蹠痛覚過敏を起こさせたラットおよびサブスタン

ス P や N-メチル-D-アスパラギン酸の髄腔内投与による痛覚過敏ラットでもプレガバリンの鎮痛作用が確認されている^{参考文献45)}。

線維筋痛症に対してプレガバリンは、中枢性感作（感覚刺激の中枢性増幅）などの異常な興奮あるいはその興奮により惹起された過敏化（感作）された神経系において、グルタミン酸、サブスタンス P、カルシトニン遺伝子関連ペプチド（CGRP）などの興奮性神経伝達物質の放出を抑制することにより、または、二次ニューロンにおける過敏化を是正することにより、鎮痛作用を発揮すると考えられている。

1.5.5.2 臨床開発の経緯

1.5.5.2.1 外国試験

線維筋痛症に対して、米国および欧州ではプラセボを対照とした 5 試験（治験 No.1008-105, A0081056, A0081059, A0081077, A0081100）が行われた。これらのうち 4 試験（治験 No.1008-105, A0081056, A0081077, A0081100）は、8～14 週間（1～2 週間の漸増期を含む）の投与により本剤の有効性を検証した試験であり、1 試験（治験 No.A0081059）は効果の持続性を評価するためのランダム化治療中止試験であった。

8～14 週間投与のプラセボ対照試験 4 試験では、合計 2757 例に治験薬が投与され、うちプレガバリンが投与されたのは 2068 例であった。8～14 週間投与のプラセボ対照試験 4 試験の被験者は、約 90%が女性であり、平均年齢は 50 歳、罹病期間の平均値は約 8～10 年間であった。また、ベースライン時の平均疼痛スコア（0～10 の 11 段階評価）の平均値は 6.65～7.1 であった。有効性については、治験 No.A0081056 および A0081077 では、すべてのプレガバリン群（300 mg/日、450 mg/日、600 mg/日）で、治験 No.1008-105 および A0081100 ではプレガバリン 450 mg/日で、それぞれプラセボに対する統計的に有意な鎮痛効果が認められた。なお、治験 No.A0081100 に参加した被験者の 10.3%（76 例）はアジア諸国（韓国、インド）の症例であった。主要評価項目である最終評価時の平均疼痛スコアにおいて、プラセボ群に対して統計的に有意な改善効果が認められたプレガバリン 450 mg/日群では、各地域（アジア、欧州、中米/南米、オーストラリア/カナダ）における層別解析の結果、いずれの地域でも同様に改善効果が示唆された。

ランダム化治療中止試験（治験 No.A0081059）では、非盲検期にプレガバリンが 1051 例に投与され、二重盲検期には 279 例にプレガバリンが、287 例にプラセボが投与された。治験 No.A0081059 では 6 週間の非盲検期中に 300 mg/日、450 mg/日、600 mg/日の用量で疼痛の改善が認められた被験者を、二重盲検期でプラセボまたはプレガバリンのいずれかに割り付けて投与を継続した結果、主要評価項目である治療反応が消失するまでの時間（痛みの VAS 値または治験責任医師による症状の判断に基づく）において、プレガバリンのプラセボに対する統計的に有意な効果が認められた。

線維筋痛症についてプレガバリンは、米国では優先審査にて審査され、2007 年 6 月に世界で初めて線維筋痛症に対する適応（用法・用量：300 mg/日または 450 mg/日を 1 日 2 回に分けて投与）を取得した。なお、欧州では 2008 年 3 月に線維筋痛症の適応追加の申請を行ったが、2009 年 4 月 23 日に欧州医薬品審査庁（European Medicines Agency: EMA）の欧州医薬品評価委員会（CHMP）より、プレガバリンの線維筋痛症患者に対するベネフィット・リスクの観点から、適応追加につ

いて承認を推奨しないという見解^{参考文献46) 47)}が出された。なお、欧州においては線維筋痛症の適応取得を目的として、ミルナシプラン、デュロキセチンが承認申請を行ったが、同様にいずれも承認を推奨しないという見解^{参考文献48) 49)}が出されている（1.6.1 外国における承認状況参照）。

1.5.5.2.2 国内試験

本邦におけるプレガバリンの開発は1998年より開始した。プレガバリンの神経障害性疼痛に対する欧米の適応症取得状況（1.6.1 外国における承認状況参照）を考慮し、本邦においてプレガバリンを神経障害性疼痛治療薬として開発することを計画した。神経障害性疼痛^{注1)}のうち末梢性神経障害性疼痛については、まず帯状疱疹後神経痛を対象とした国内ブリッジング試験（治験 No.A0081120）および国内長期投与試験（治験 No.A0081121）の成績をもとに「帯状疱疹後神経痛」に対する承認を2010年4月に取得した。続いて糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛を対象とした国内臨床試験（プラセボ対照試験：治験 No.A0081163，長期投与試験：治験 No.A0081164）の成績と承認された帯状疱疹後神経痛に対する成績を踏まえ、2010年10月に「末梢性神経障害性疼痛」の適応を取得した。中枢性神経障害性疼痛については、20 年 月 日に医薬品医療機器総合機構（PMDA）と対面助言を行い、 および について助言ならびに合意を得て、20 年 月から脊髄損傷後疼痛患者を対象とした国際共同試験（治験 No.A0081107）および脊髄損傷後疼痛、脳卒中後疼痛、多発性硬化症疼痛患者を対象とした国内長期投与試験（治験 No.A0081252）を実施し、2012年3月に承認事項一部変更承認申請を行った。

線維筋痛症については、2008年1月にNPO 法人線維筋痛症友の会より厚生労働省医薬食品局審査管理課および弊社宛にプレガバリンの線維筋痛症に対する早期承認の要望書が提出され、同月開催の第15回未承認薬使用問題検討会議にて、日本においてもプレガバリンの線維筋痛症に対する開発は迅速に行われるべきであるとの結論が出された。弊社においても、この要請を受け、線維筋痛症患者に対し、可能な限り早期にプレガバリンを供給することは医療上重要かつ急務であると判断し、本邦におけるプレガバリンの線維筋痛症に対する開発を計画した。

20 年 月 日に PMDA と対面助言を行い、

および について、助言な

らびに合意を得た（1.5.6.1 参照）。

国内プラセボ対照試験（治験 No.A0081208）の試験デザインは、国内外で線維筋痛症に対する診断、疫学および治療法が類似していること、外国では線維筋痛症および神経障害性疼痛に対し多くの臨床試験が実施され、プレガバリンの有効性および安全性が確認されていることを踏ま

注1) 神経障害性疼痛は、神経の損傷部位により、末梢性あるいは中枢性神経障害性疼痛に分類される。

え、米国および欧州の承認申請に用いられた線維筋痛症患者を対象とした外国第3相プラセボ対照試験（治験 No.A0081056, A0081077, A0081100）を参考にした。また、長期投与試験（治験 No.A0081209）は、平成7年5月24日付の薬審第592号薬務局審査課長通知「致命的でない疾患に対し長期間の投与が想定される新医薬品の治験段階において安全性を評価するために必要な症例数と投与期間について」を考慮し、先行のプラセボ対照試験（治験 No.A0081208）を完了した被験者を対象に、プレガバリンの53週間投与時の安全性を検討することを主要目的として計画した。

2008年11月20日には国内プラセボ対照試験（治験 No.A0081208）および国内長期投与試験（治験 No.A0081209）の治験届を提出し、プレガバリンの線維筋痛症に対する臨床試験（治験 No.A0081208, A0081209）を実施した。

1.5.6 臨床開発に対する助言

国内において、線維筋痛症に対する治療薬の開発に関する規制当局または学会等によるガイドランスは存在しない。しかし、線維筋痛症に対する疾患概念や診断方法は国内外で同様であることから、外国で実施されたプレガバリンの臨床試験を参考に、国内における開発計画および試験計画を立案し、対面助言を通じて得た当局の助言に基づいて開発を進めた。

以下に、PMDA との対面助言の相談内容および助言の要約を示した。

1.5.6.1 [REDACTED] 相談（20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日）

線維筋痛症の効能・効果を取得するため、線維筋痛症を対象とした国内第3相試験および長期投与試験を計画し、1) [REDACTED], 2) [REDACTED] について助言を求めた。

1) [REDACTED]

[REDACTED]
の助言を得た。

の助言も得た。

2)

の助言を得た。

1.5.6.2 相談（20 年 月 日）

線維筋痛症の承認事項一部変更承認申請にあたり、

1)

2)

助言を求めた。

その結果、1)

①

②

1.

2.

3.

2)

の助言を得た。

の助言も含め、得られた助言を基に承認申請資料を作成した。

1.5.7 承認事項一部変更承認申請に用いた臨床データパッケージ

「線維筋痛症に伴う疼痛」を効能・効果とするプレガバリンの承認事項一部変更承認申請における臨床データパッケージを表 7 に示した。

本承認申請においては、線維筋痛症を対象とした国内プラセボ対照試験（治験 No.A0081208）および国内プラセボ対照試験を完了した被験者を対象とした長期投与試験（治験 No.A0081209）を評価資料とし、日本人線維筋痛症患者におけるプレガバリンの有効性および安全性を評価した。外国プラセボ対照試験（治験 No.1008-105, A0081056, A0081077, A0081100, A0081059）および外国非盲検延長試験（治験 No.A0081057, A0081078, A0081101, 1008-033, 1008-197）は参考資料とした。

また本剤の開発の経緯図を図 3 に示した。

表 7 臨床データパッケージを構成する臨床試験一覧

評価/参考	試験区分		治験 No.	投与期間, 投与方法		投与群
評価資料	国内	プラセボ対照	A0081208	16 週 ^{a)} , 1 日 2 回		プレガバリン ^{b,c)} プラセボ
		長期	A0081209	53 週, 1 日 2 回		プレガバリン 300~450 mg/日 ^{b) 注1)} (治験 No.A0081208 の延長試験)
参考資料	外国	プラセボ対照	1008-105	8 週, 1 日 3 回		プレガバリン 150, 300, 450 mg/日 プラセボ
			A0081056	13 週 ^{a)} , 1 日 2 回		プレガバリン 300, 450, 600 mg/日 ^{b)} プラセボ
			A0081077	14 週 ^{a)} , 1 日 2 回		プレガバリン 300, 450, 600 mg/日 ^{b)} プラセボ
			A0081100	14 週 ^{a)} , 1 日 2 回		プレガバリン 300, 450, 600 mg/日 ^{b)} プラセボ
			A0081059 ^{d)}	非盲検期	6 週, 1 日 2 回	プレガバリン 300, 450, 600 mg/日 ^{b)}
				二重盲検期	26 週, 1 日 2 回	プレガバリン 300, 450, 600 mg/日 プラセボ
		非盲検延長	A0081057	1 年, 1 日 2 回		プレガバリン 150~600 mg/日 (治験 No.A0081056 の延長試験)
			A0081078	12 週, 1 日 2 回		プレガバリン 150~600 mg/日 (治験 No.A0081077 の延長試験)
			A0081101	12 週, 1 日 2 回		プレガバリン 150~600 mg/日 (治験 No.A0081100 の延長試験)
			1008-033	規定せず ^{e)} , 1 日 3 回		プレガバリン 75~600 mg/日 下記 6 試験の延長試験 治験 No.1008-029 (DPN), 1008-030 (PHN), 1008-031 (変形性関節症), 1008-032 (慢性腰痛), 1008-104 (慢性腰痛), 1008-105 (FM)
			1008-197	規定せず ^{f)} , 1 日 3 回		プレガバリン 150~600 mg/日 下記 6 試験の延長試験 二重盲検試験: 治験 No.1008-173 (DPN), 1008-160 (NeP), 1008-132 (PHN) 非盲検試験: 治験 No.1008-015 (DPN), 1008-033 (慢性疼痛), 1008-134 (PHN/DPN)

a) 固定用量期は 12 週間

b) 初期用量は 150 mg/日

c) 固定用量は 300 および 450 mg/日

d) ランダム化治療中止試験

e) 最長投与期間 (未服薬日を含む) は 884 日であった。

f) 最長投与期間 [未服薬日を含むが休業期間 (Drug holiday) は含まない] は 1379 日であった。

1.5.8 本剤の臨床的な位置付け

線維筋痛症は、広範囲にわたる激しい疼痛 (表 3) に加え、睡眠障害、疲労感、ADL の低下を伴う。線維筋痛症の症状は長期に経過し、患者の QOL を著しく低下させ、社会的に大きな問題となっている (参考文献 2) 6)。現在、線維筋痛症に対する薬物療法としては、消炎鎮痛剤、ノイロトロピン、抗うつ薬 (TCA, SSRI, SNRI) などさまざまな薬剤 (参考文献 2) 34) が対症療法的に用いられてい

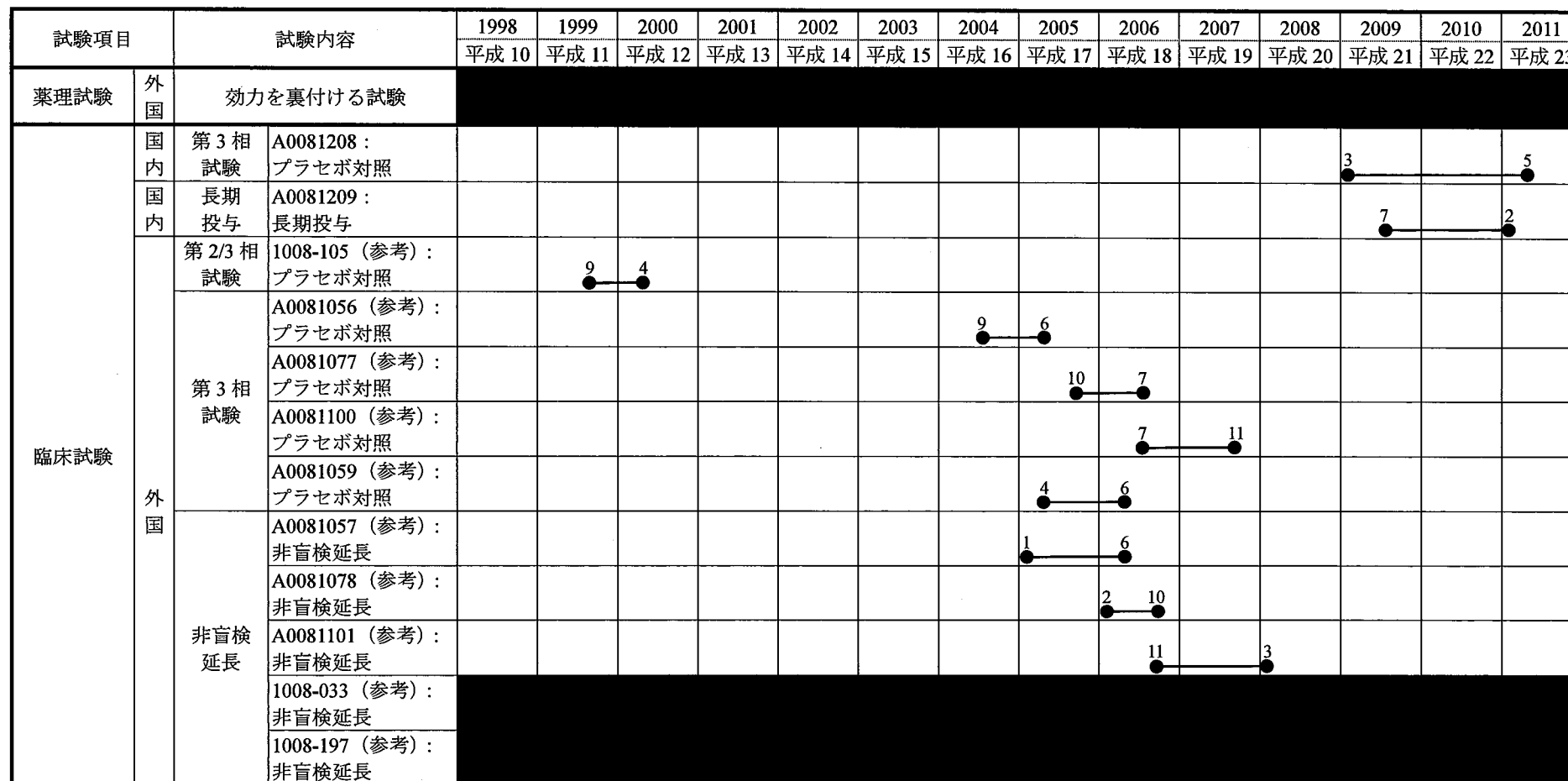
注1) 治験期間中、安全性と痛みに対する効果を考慮し、プレガバリン維持用量 300 mg/日または 450 mg/日を受診時に維持用量範囲内で調整した。なお、CLcr 60 mL/min 以下が認められた場合には、維持用量が 450 mg/日の被験者は 225 mg/日に、用量が 300 mg/日の被験者は 150 mg/日に減量した。

るが、日本人線維筋痛症患者を対象に二重盲検比較試験を実施し、高いエビデンスを有する薬剤は無く、これらの薬剤で十分な有効性が認められない場合や、副作用あるいは一部の薬剤との薬物相互作用などの安全性の問題につながる場合が考えられる。この問題を解決するために、単独療法として用いることが可能であり、線維筋痛症の主訴となる広範囲の疼痛、さらには睡眠障害、疲労感、機能障害の治療につながるような、有効かつ安全性に問題のない治療薬が必要と考えられる。

国内プラセボ対照試験（治験 No.A0081208）では、線維筋痛症患者を対象にプレガバリン 300 mg/日または 450 mg/日（1 日 2 回投与）を 15 週間（用量調節期 3 週間、固定用量期 12 週間）投与した結果、最終評価時（15 週もしくは中止時）における平均疼痛スコアのベースラインからの変化量では、プラセボ群に対しプレガバリン群の統計的に有意な鎮痛効果が認められた。また、プレガバリン群では投与開始 1 週目より平均疼痛スコアにおいてプラセボ群に対する統計的に有意な鎮痛効果が認められ、その効果は投与終了時まで持続した。線維筋痛症質問票や患者による印象、睡眠の質スコアなどの副次評価項目においてもプラセボ群と比較して改善が認められ、疲労感、睡眠障害などの線維筋痛症の症状に対する有意な改善効果が得られた。安全性については、主な有害事象として傾眠や浮動性めまい、体重増加、便秘が認められたものの、有害事象の多くは軽度または中等度で投与中止に至るものではなく、忍容性が高いことが確認された。

プレガバリンは、米国で実施されたプラセボ対照試験の成績から、プレガバリンの線維筋痛症に対する有効性および安全性が示され、2007 年 6 月に世界で初めて線維筋痛症治療薬として米国で承認を取得し、現在は線維筋痛症の治療における第一選択薬のひとつとされている（参考文献 35）⁵¹⁾）。国内臨床試験においても日本人線維筋痛症患者に対する有効性が検証され、安全性に大きな問題がないことが確認されたことから、本邦においても、米国と同様にプレガバリンは線維筋痛症の治療において第一選択薬に位置付けられる薬剤であると考えられる。

図 3 開発の経緯図



参考文献

- 1) Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the Classification of fibromyalgia. Report of the multicenter criteria committee. *Arthritis Rheum* 1990; 33(2): 160-72.
- 2) 日本線維筋痛症学会. 線維筋痛症診療ガイドライン 2011. 東京: 日本医事新報社. 2011.
- 3) Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, et al. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Res* 2010;62 (5):600-10.
- 4) 村上正人. 線維筋痛症の病態と治療. *整形外科* 2007; 58(7): 819-24.
- 5) 西岡久寿樹. 線維筋痛症の現状と展望. 線維筋痛症ハンドブック. 東京: 日本医事新報社. 2007: 2-12.
- 6) 松本美富士, 前田伸治, 玉腰暁子 他. 本邦線維筋痛症の臨床疫学像(全国疫学調査の結果から). *臨床リウマチ* 2006; 18(1): 87-92.
- 7) Neumann L, Berzak A, Buskila D. Measuring health status in Israeli patients with fibromyalgia syndrome and widespread pain and healthy individuals: utility of the short form 36-item health survey (SF-36). *Semin Arthritis Rheum* 2000; 29(6): 400-8.
- 8) 植田弘師. 線維筋痛症と神経因性疼痛のメカニズム. *Pharma Medica* 2006; 24(6): 15-9.
- 9) 松本美富士. 本邦で最近注目されているリウマチ性疾患 線維筋痛症の本邦における現状と問題点. *明日の臨床* 2008; 20(2): 11-5.
- 10) Price DD, Staud R. Neurobiology of fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol* 2005; 32(Suppl 75): 22-8.
- 11) Bendtsen L, Norregaard J, Jensen R, et al. Evidence of qualitatively altered nociception in patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1997; 40(1): 98-102.
- 12) Marcus DA. Current trends in fibromyalgia research. *Expert Opin Pharmacother* 2003; 4(10): 1687-95.
- 13) Dadabhoy D, Clauw DJ. Therapy insight: fibromyalgia- a different type of pain needing a different type of treatment. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006; 2(7): 364-72.
- 14) Staud R, Rodriguez ME. Mechanisms of disease: pain in fibromyalgia syndrome. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006; 2(2): 90-8.
- 15) Julien N, Goffaux P, Arsenault P, et al. Widespread pain in fibromyalgia is related to a deficit of endogenous pain inhibition. *Pain* 2005; 114(1-2): 295-302.
- 16) Gracely RH, Petzke F, Wolf JM, et al. Functional magnetic resonance imaging evidence of augmented pain processing in Fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2002; 46(5): 1333-43.
- 17) Russell IJ, Orr MD, Littman B, et al. Elevated cerebrospinal fluid levels of substance P in patients with the fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum* 1994; 37(11): 1593-601.
- 18) Bradley LA, Alberts KR, Alarcón GS, et al. Abnormal brain regional cerebral blood flow (rCBF) and cerebrospinal fluid (CSF) levels of substance P (SP) in patients and non-patients with fibromyalgia (FM). *Arthritis Rheum* 1996; 39(Suppl 9): S212. Abst 1109.
- 19) Bennett R. Chronic widespread pain and the fibromyalgia construct.

<http://www.myalgia.com/Pain%20digest.pdf>

- 20) 松本美富士. 線維筋痛症の疫学. *Pharma Medica* 2006; 24(6): 35-9.
- 21) 松本美富士. 線維筋痛症の本邦における認知度及び米国リウマチ学会分類基準 (1990) の有用性の検証に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金 免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業関節リウマチ及び線維筋痛症の寛解導入を目的とした新規医薬品の導入・開発及び評価に関する包括的研究 平成 18 年度 研究報告書 2007: 43-5.
- 22) Goldenberg DL. Fibromyalgia, chronic fatigue, and myofascial pain syndromes. *Curr Opin Rheumatol* 1992; 4(2): 247-57.
- 23) Wolfe F, Ross K, Anderson J, et al. The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population. *Arthritis Rheum* 1995; 38(1): 19-28.
- 24) White KP, Speechley M, Harth M, et al. The London Fibromyalgia Epidemiology Study: the prevalence of fibromyalgia syndrome in London, Ontario. *J Rheumatol* 1999; 26(7): 1570-6.
- 25) Forseth KO, and Gran JT. The prevalence of fibromyalgia among women aged 20-49 years in Arendal, Norway. *Scand J Rheumatol* 1992; 21(2): 74-8.
- 26) Prescott E, Kj  ller M, Jacobsen S, et al. Fibromyalgia in the adult Danish population: I. A prevalence study. *Scand J Rheumatol* 1993; 22(5): 233-7.
- 27) Lindell L, Bergman S, Petersson IF, et al. Prevalence of fibromyalgia and chronic widespread pain. *Scand J Prim Health Care* 2000; 18(3): 149-53.
- 28) Salaffi F, De Angelis R, Grassi W. Prevalence of musculoskeletal conditions in an Italian population sample: results of a regional community-based study. I. The MAPPING study. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23(6): 819-28.
- 29) Haq SA, Darmawan J, Islam MN, et al. Prevalence of rheumatic diseases and associated outcomes in rural and urban communities in Bangladesh: a COPCORD study. *J Rheumatol* 2005; 32(2): 348-53.
- 30) Senna ER, De Barros AL, Silva EO, et al. Prevalence of rheumatic diseases in Brazil: a study using the COPCORD approach. *J Rheumatol* 2004; 31(3): 594-7.
- 31) Cardiel MH, Rojas-Serrano J. Community based study to estimate prevalence, burden of illness and help seeking behavior in rheumatic diseases in Mexico City. A COPCORD study. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20(5): 617-24.
- 32) Topbas M, Cakirbay H, Gulec H, et al. The prevalence of fibromyalgia in women aged 20-64 in Turkey. *Scand J Rheumatol* 2005; 34(2): 140-4.
- 33) 松本美富士. リウマチ科医からみた薬物療法. 線維筋痛症ハンドブック. 東京: 日本医事新報社. 2007: 109-20.
- 34) 伊達久, 寺田宏達, 滝口規子. 線維筋痛症. 診断と治療 2007; 95(6): 839-44.
- 35) Carville SF, Arendt-Nielsen S, Bliddal H, et al. EULAR evidence-based recommendations for the management of fibromyalgia syndrome. *Ann Rheum Dis* 2008; 67(4): 536-41.
- 36) 浦野房三. 臨床医のための線維筋痛症. 東京: 新興医学出版社. 2009: 35-6.
- 37) Ostalecki S. Fibromyalgia: The Complete Guide from Medical Experts and Patients. Sudbury: Jones and Bartlett publishers. 2007.

- 38) 本田哲三, 向井英一, 坂本一世, 他. リハビリチームによる認知行動療法が奏効した一線維筋痛症例. リウマチ科 2005; 33(1): 108-10.
- 39) 西岡久寿樹. 線維筋痛症の現状と問題点. 日本内科学会雑誌 2007; 96: 2235-40.
- 40) 松本美富士. 本邦 線維筋痛症の現状と問題点. 難病と在宅ケア 2007; 13(4): 9-13.
- 41) 岡寛, 西岡久寿樹. 線維筋痛症. 総合臨床 2008; 57(12): 2916-20.
- 42) Kavoussi R. Pregabalin: From molecule to medicine. Euro Neuropsychopharmacol 2006; 16(Suppl 2): S128-33.
- 43) Sluka KA, Kalra A, Moore SA. Unilateral intramuscular injections of acidic saline produce a bilateral, long-lasting hyperalgesia. Muscle Nerve 2001; 24(1): 37-46.
- 44) Field MJ, Oles RJ, Lewis AS, et al. Gabapentin (neurontin) and S-(+)-3-isobutylgaba represent a novel class of selective antihyperalgesic agents. Br J Pharmacol 1997; 121(8): 1513-22.
- 45) Partridge BJ, Chaplan SR, Sakamoto E, et al. Characterization of the effects of gabapentin and 3-isobutyl-gamma-aminobutyric acid on substance P-induced thermal hyperalgesia. Anesthesiology 1998; 88(1): 196-205.
- 46) Questions and answers on recommendation for the refusal of a change to the marketing authorization for Lyrica. (Doc. Ref.: EMEA/464033/2009)
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/000546/WC500076202.pdf
- 47) Refusal assessment report for Lyrica. (Doc.Ref.: EMEA/508570/2009)
http://www.ema.europa.eu/ema/pages/includes/document/open_document.jsp?webContentId=WC500076177
- 48) Refusal assessment report for Cymbalta. (Doc.Ref.: EMEA/590296/2008)
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000572/WC500076168.pdf
- 49) Refusal assessment report for Milnacipran Pierre Fabre Medicament. (Procedure No. EMEA/H/C/001034)
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001034/WC500089828.pdf
- 50) Goldenberg DL, Burckhardt C, Crofford L. Management of fibromyalgia syndrome. JAMA 2004; 292(19): 2388-95.
- 51) Clauw DJ. Fibromyalgia: An Overview. Am J Med 2009; 122(12 Suppl): S3-13.

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 外国における承認状況

プレガバリンは、2004 年 7 月に欧州連合諸国で初めて承認され、2012 年 2 月現在、日本、米国、欧州連合諸国、中華人民共和国をはじめとする世界 120 の国と地域で承認されており、神経障害性疼痛（末梢性神経障害性疼痛および中枢性神経障害性疼痛）、てんかん（部分発作併用療法）、全般性不安障害、線維筋痛症などの適応症で使用されている。販売名は、いずれの国においても Lyrica である。

線維筋痛症の適応症については 2007 年 6 月に米国で初めて承認され、2012 年 2 月現在、33 の国と地域で承認されている。

各国における承認状況は表 1 のとおりである。

表 1 各国における承認状況（2012 年 2 月現在）

国名	初回承認日	線維筋痛症	神経障害性疼痛 ¹⁾	てんかん	全般性不安障害
アルバニア共和国	2008 年 11 月 5 日		○	○	○
アルジェリア民主人民共和国	2006 年 12 月 1 日		○	○	○
アルゼンチン共和国	2005 年 2 月 16 日	○	○	○	○
アルメニア共和国	2010 年 7 月 13 日		○	○	
アルバ	2005 年 6 月 23 日		○	○	
オーストラリア連邦	2005 年 4 月 13 日		○	○	
オーストリア共和国	2004 年 7 月 6 日		○	○	○
アゼルバイジャン共和国	2008 年 2 月 22 日		○	○	
バーレーン王国	2006 年 6 月 13 日		○	○	○
ベラルーシ共和国	2007 年 8 月 31 日	○	○	○	○
ベルギー王国	2004 年 7 月 6 日		○	○	○
ボリビア多民族国	2006 年 11 月 23 日	○	○	○	○
ボスニア・ヘルツェゴビナ	2008 年 10 月 24 日		○	○	
ボツワナ共和国	2011 年 6 月 17 日		○		
ブラジル連邦共和国	2004 年 12 月 13 日	○	○	○	○
ブルガリア共和国	2005 年 7 月 13 日		○	○	○
ブルキナファソ	2007 年 7 月 30 日		○	○	○
カメルーン共和国	2010 年 12 月 13 日		○	○	
カナダ	2005 年 6 月 3 日	○	○		
チリ共和国	2004 年 12 月 24 日	○	○	○	○
中華人民共和国	2010 年 5 月 7 日		○		
コロンビア共和国	2005 年 5 月 20 日	○	○	○	○
コンゴ共和国	2009 年 12 月 3 日		○	○	
コンゴ民主共和国	2007 年 5 月 31 日		○	○	
コスタリカ共和国	2005 年 5 月 10 日	○	○	○	○
コートジボワール共和国	2007 年 6 月 13 日		○	○	
クロアチア共和国	2007 年 2 月 7 日		○	○	○
キュラソー	2005 年 11 月 22 日		○	○	
キプロス共和国	2004 年 7 月 6 日		○	○	○
チェコ共和国	2004 年 7 月 6 日		○	○	○
デンマーク王国	2004 年 7 月 6 日		○	○	○
ドミニカ共和国	2006 年 2 月 13 日	○	○	○	
エクアドル共和国	2005 年 10 月 31 日	○	○	○	○
エジプト・アラブ共和国	2006 年 10 月 31 日	○	○	○	○
エルサルバドル共和国	2005 年 6 月 1 日	○	○	○	○

国名	初回承認日	線維筋痛症	神経障害 性疼痛 ¹⁾	てんかん	全般的な不安 障害
エストニア共和国	2004年7月6日		○	○	○
フィンランド共和国	2004年7月6日		○	○	○
フランス共和国	2004年7月6日		○	○	○
ガボン共和国	2007年3月30日		○	○	
グルジア	2007年7月25日		○	○	
ドイツ連邦共和国	2004年7月6日		○	○	○
ガーナ共和国	2011年3月21日		○	○	
ギリシャ共和国	2004年7月6日		○	○	○
グアテマラ共和国	2004年10月28日	○	○	○	○
ガイアナ共和国	2006年2月8日		○	○	
ハイチ共和国	2006年3月15日		○	○	
ホンジュラス共和国	2005年2月10日	○	○	○	○
香港	2005年2月12日	○	○	○	○
ハンガリー	2004年7月6日		○	○	○
アイスランド共和国	2004年7月6日		○	○	○
インド	2005年11月25日	○	○		
インドネシア共和国	2005年8月23日	○	○		○
イラン・イスラム共和国	2011年5月25日		○	○	
アイルランド	2004年7月6日		○	○	○
イスラエル国	2005年6月27日	○	○		
イタリア共和国	2004年7月6日		○	○	○
ジャマイカ	2005年12月12日		○	○	○
日本	2010年4月16日		○		
ヨルダン・ハシェミット王国	2006年4月5日		○	○	○
カザフスタン共和国	2008年6月9日	○	○	○	
ケニア共和国	2006年12月14日		○	○	
大韓民国	2005年6月14日	○	○	○	
クウェート国	2006年1月17日		○	○	○
キルギス共和国	2010年11月15日		○	○	
ラトビア共和国	2004年7月6日		○	○	○
レバノン共和国	2010年8月13日		○	○	
リヒテンシュタイン公国	2006年3月16日		○	○	○
リトアニア共和国	2004年7月6日		○	○	○
ルクセンブルク大公国	2004年7月6日		○	○	○
マカオ	2005年2月12日		○	○	
マケドニア旧ユーゴスラビア共和国	2010年8月31日		○	○	○
マレーシア	2008年11月27日	○	○	○	○
マリ共和国	2010年9月28日		○	○	
マルタ共和国	2004年7月6日		○	○	○
モーリシャス共和国	2007年8月9日		○	○	
メキシコ合衆国	2004年9月24日	○	○	○	○
モルドバ共和国	2005年4月11日		○	○	
モロッコ王国	2008年2月14日		○	○	
ミャンマー連邦共和国	2008年8月14日		○	○	○
ナミビア共和国	2008年7月30日		○		
オランダ王国	2004年7月6日		○	○	○
ニュージーランド	2005年11月24日		○	○	
ニカラグア共和国	2005年2月16日	○	○	○	○
ナイジェリア連邦共和国	2007年2月28日		○	○	
ノルウェー王国	2004年7月6日		○	○	○
オマーン国	2005年7月3日		○	○	○
パキスタン・イスラム共和国	2007年1月23日		○	○	
パナマ共和国	2006年10月1日		○	○	○

国名	初回承認日	線維筋痛症	神経障害性疼痛 ¹⁾	てんかん	全般的な不安障害
ペルー共和国	2006年5月8日	○	○	○	○
フィリピン共和国	2005年4月27日	○	○	○	○
ポーランド共和国	2004年7月6日		○	○	○
ボルトガル共和国	2004年7月6日		○	○	○
カタール国	2008年12月1日		○	○	
ルーマニア	2004年11月15日		○	○	○
ロシア連邦	2006年7月7日	○	○	○	○
サウジアラビア王国	2006年3月26日		○	○	○
セネガル共和国	2009年10月14日		○	○	
セルビア・モンテネグロ	2006年2月6日		○	○	○
シンガポール共和国	2005年5月12日	○	○	○	○
スロバキア共和国	2004年7月6日		○	○	○
スロベニア共和国	2004年7月6日		○	○	○
南アフリカ共和国	2007年11月30日		○		
スペイン	2004年7月6日		○	○	○
スウェーデン王国	2004年7月6日		○	○	○
スイス連邦	2005年4月20日		○	○	○
台湾	2009年3月24日	○	○	○	
タイ王国	2006年3月2日	○	○	○	○
トーゴ共和国	2007年6月30日		○	○	
トリニダード・トバゴ共和国	2005年10月20日		○	○	○
チュニジア共和国	2007年4月23日		○	○	○
トルコ共和国	2006年1月17日		○	○	○
ウガンダ共和国	2007年3月9日		○	○	
ウクライナ	2005年11月9日	○	○	○	○
アラブ首長国連邦	2006年7月10日		○	○	○
英国	2004年7月6日		○	○	○
アメリカ合衆国	2004年12月30日	○	○	○	
ウルグアイ東方共和国	2006年4月18日	○	○	○	○
ウズベキスタン共和国	2011年1月31日		○	○	
ベネズエラ・ボリバル共和国	2005年11月4日	○	○	○	
ベトナム社会主義共和国	2006年7月10日		○	○	○
各適応の承認国数		33	120	111	74

1) 末梢性神経障害性疼痛, 中枢性神経障害性疼痛, 帯状疱疹後神経痛および糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛などを含む。

米国における効能・効果および用法・用量を表2に示す。

表2 米国における効能・効果および用法・用量

[効能・効果] 1.1 糖尿病性末梢神経障害に伴う神経障害性疼痛 1.2 帯状疱疹後神経痛 1.3 てんかん部分発作を有する成人患者を対象とした併用治療 1.4 線維筋痛症の治療
[用法・用量] 本剤は食前および食後にかかわらず、経口投与する。 本剤の投与を中止する場合には、最低でも1週間以上かけて徐々に減量してから中止する。 糖尿病性末梢神経障害に伴う神経障害性疼痛 クレアチニン・クリアランスが60 mL/分以上の患者における本剤の最高推奨用量は、100 mg 1日3回 (300 mg/日) である。50 mg 1日3回 (150 mg/日) から投与を開始する。有効性および忍容性に応じて1週間以内に300 mg/日まで増量できる。本剤は主に腎臓を介して排泄されるため、腎機能の低下した患者では用量を調整する。本剤 600 mg/日の投与量も試験されたが、有意な追加的有用性を示す証拠はなく、また忍容性は良好とは言えない。用量依存的な副作用を考慮して、300 mg/日を上回る用量の投与は勧められない。

帯状疱疹後神経痛

クレアチニン・クリアランスが 60 mL/分以上の患者における本剤の最高推奨用量は、75～150 mg 1 日 2 回、または 50～100 mg 1 日 3 回 (150～300 mg/日) である。75 mg 1 日 2 回または 50 mg 1 日 3 回 (150 mg/日) から投与を開始する。有効性および忍容性に応じて 1 週間以内に 300 mg/日まで増量できる。本剤は主に腎臓を介して排泄されるため、腎機能の低下した患者では用量を調整する。

本剤 300 mg/日を 2～4 週間投与しても十分な疼痛緩和を得られない患者については、本剤投与に耐えられることを条件に、300 mg 1 日 2 回または 200 mg 1 日 3 回 (600 mg/日) までの投与が可能である。副作用が用量依存的で、副作用を理由とする投与中止率が高いことから、300 mg/日を上回る用量の投与は 300 mg/日投与に耐えられるが疼痛緩和が得られない患者に限る。

てんかん部分発作を有する成人患者を対象とした併用治療

部分発作を有する成人患者に対する併用治療薬として、本剤は 150～600 mg/日の範囲で有効性が認められている。本剤のプロファイルは有効性および安全性とも用量依存的であることが示されている。投与は 1 日 2 回または 1 日 3 回に分割して行う。一般的に、1 日投与量として 150 mg/日 (75 mg 1 日 2 回または 50 mg 1 日 3 回) 以下から投与を開始することが望ましい。患者ごとの反応および忍容性に応じて 600 mg/日まで増量することができる。

本剤は主に腎臓を介して排泄されるため、腎機能が低下した患者へ投与する場合は用量を調節する。

用量の増量率が本剤の忍容性に及ぼす影響については、正式には検討されていない。

ガバペンチンを服用中の患者における本剤の併用治療薬としての効果については、比較対照試験による評価を行っていない。したがって、ガバペンチン併用時の本剤の推奨用量に関しては提示できない。

線維筋痛症の治療

線維筋痛症に対する本剤の推奨用量は 300～450 mg/日である。投与は 75 mg 1 日 2 回 (150 mg/日) から開始する。有効性および忍容性に応じて 1 週間以内に 150 mg 1 日 2 回 (300 mg/日) に増量できる。300 mg/日投与で十分な効果が認められない患者に対しては、さらに 225 mg 1 日 2 回 (450 mg/日) まで増量できる。600 mg/日投与を検討する試験が実施されたが、600 mg/日の増量によるベネフィットは認められず、忍容性も低かった。副作用が用量依存的であったことから、450 mg/日を上回る量の投与は推奨されない。本剤は主に腎臓を介して排泄されるため、腎機能が低下した患者 (クレアチニン・クリアランスが 60 mL/分未満) へ投与する場合は、用量を調整して投与する。

腎機能障害を有する患者

本剤については、副作用が用量依存的で主に腎臓を介して排泄されることから、腎機能が低下した患者では用量を調整する。腎機能障害を有する患者における用量調整は、クレアチニン・クリアランス (CLcr) に基づいて表 1 の要領で実施する。この表を利用するには、その患者の CLcr (単位: mL/分) を推定する必要がある。この推定値 (mL/分) は、次の Cockcroft and Gault の式を使って血清クレアチニン (mg/dL) 定量値から求めることができる。

$$CLcr = \frac{[140 - \text{年齢 (歳)}] \times \text{体重 (kg)}}{72 \times \text{血清クレアチニン (mg/dL)}} \quad (\text{女性の場合はこれに } 0.85 \text{ を乗じる})$$

用法・用量の項に記載したとおり、正常な腎機能を有する患者 (CLcr ≥ 60 mL/分) に対して推奨される総 1 日投与量は適応症に応じて設定されている。表 1 を参照して腎機能により用量を調整する。

(例: 正常な腎機能を有する帯状疱疹後神経痛患者 (CLcr ≥ 60 mL/分) に対して本剤による治療を行う場合の開始用量はプレガバリン 150 mg/日である。したがって、クレアチニン・クリアランスが 50 mL/分の腎機能低下患者に対しては、プレガバリン 75 mg/日を 1 日 2 回または 1 日 3 回に分割して投与する。)

血液透析を受けている患者では、腎機能に応じた 1 日用量の調整を行うほか、透析実施日にはその 1 日用量に加えて 4 時間の透析直後に補充投与を実施する (表 1 参照)。

表 1. 腎機能に基づくプレガバリン用量調整

クレアチニン・ クリアランス (CL _{cr}) (mL/分)	プレガバリン総 1 日用量 (mg/日) *				投与回数
≥60	150	300	450	600	BID または TID
30-60	75	150	225	300	BID または TID
15-30	25-50	75	100-150	150	QD または BID
<15	25	25-50	50-75	75	QD
血液透析後の補充投与 (mg) †					
25 mg QD 投与患者: 25 mg または 50 mg の単回補充投与					
25-50 mg QD 投与患者: 50 mg または 75 mg の単回補充投与					
50-75 mg QD 投与患者: 75 mg または 100 mg の単回補充投与					
75 mg QD 投与患者: 100 mg または 150 mg の単回補充投与					

TID = 1 日 3 回; BID = 1 日 2 回; QD = 1 日 1 回。

* 総 1 日用量 (mg/日) を投与回数で除することによって 1 回あたりの用量 (mg) が求まる。

† 補充投与は、追加的な単回投与である。

1.6.2 米国添付文書

原文	和訳
1 INDICATIONS AND USAGE LYRICA is indicated for: 1.1 Management of neuropathic pain associated with diabetic peripheral neuropathy 1.2 Management of postherpetic neuralgia 1.3 Adjunctive therapy for adult patients with partial onset seizures 1.4 Management of fibromyalgia	1. 効能・効果と使用法 本剤の効能・効果: 1.1 糖尿病性末梢神経障害に伴う神経障害性疼痛 1.2 帯状疱疹後神経痛 1.3 てんかん部分発作を有する成人患者を対象とした併用治療 1.4 線維筋痛症の治療
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION LYRICA is given orally with or without food. When discontinuing LYRICA, taper gradually over a minimum of 1 week.	2. 用法・用量 本剤は食前および食後にかかわらず、経口投与する。 本剤の投与を中止する場合には、最低でも 1 週間以上かけて徐々に減量してから中止する。
2.1 Neuropathic pain associated with diabetic peripheral neuropathy The maximum recommended dose of LYRICA is 100 mg three times a day (300 mg/day) in patients with creatinine clearance of at least 60 mL/min. Begin dosing at 50 mg three times a day (150 mg/day). The dose may be increased to 300 mg/day within 1 week based on efficacy and tolerability. Because LYRICA is eliminated primarily by renal excretion, adjust dose in patients with reduced renal function [see Dosage and Administration (2.5)]. Although LYRICA was also studied at 600 mg/day, there is no evidence that this dose confers additional significant benefit and this dose was less well tolerated. In view of the dose-dependent adverse reactions, treatment with doses above 300 mg/day is not recommended [see Adverse Reactions (6.1)].	2.1 糖尿病性末梢神経障害に伴う神経障害性疼痛 クレアチニン・クリアランスが60 mL/分以上の患者における本剤の最高推奨用量は、100 mg 1日3回 (300 mg/日) である。50 mg 1日3回 (150 mg/日) から投与を開始する。有効性および忍容性に応じて1週間以内に300 mg/日まで増量できる。本剤は主に腎臓を介して排泄されるため、腎機能の低下した患者では用量を調整する [用法・用量 (2.5) 参照]。 本剤 600 mg/日の投与量も試験されたが、有意な追加的有用性を示す証拠はなく、また忍容性は良好とは言えない。用量依存的な副作用を考慮して、300 mg/日を上回る用量の投与は勧められない [副作用 (6.1) を参照]。
2.2 Postherpetic neuralgia The recommended dose of LYRICA is 75 to 150 mg two times a day, or 50 to 100 mg three times a day (150 to 300 mg/day) in patients with creatinine clearance of at least 60 mL/min. Begin dosing at 75 mg two times a day, or 50 mg three times a day (150 mg/day). The dose may be increased to 300 mg/day within 1 week based on efficacy and tolerability. Because LYRICA is eliminated primarily by renal excretion, adjust the dose in patients with reduced renal function [see Dosage and Administration (2.5)]. Patients who do not experience sufficient pain relief following 2 to 4 weeks of treatment with 300 mg/day, and who are able to tolerate LYRICA, may be treated with up to 300 mg two times a day, or 200 mg three times a day (600	2.2 帯状疱疹後神経痛 クレアチニン・クリアランスが60 mL/分以上の患者における本剤の最高推奨用量は、75～150 mg 1日2回、または50～100 mg 1日3回 (150～300 mg/日) である。75 mg 1日2回または50 mg 1日3回 (150 mg/日) から投与を開始する。有効性および忍容性に応じて1週間以内に300 mg/日まで増量できる。本剤は主に腎臓を介して排泄されるため、腎機能の低下した患者では用量を調整する [用法・用量 (2.5) を参照]。 本剤 300 mg/日を 2～4 週間投与しても十分な疼痛緩和を得られない患者については、本剤投与に耐えられることを条件に、300 mg 1日2回また

原文	和訳
mg/day). In view of the dose-dependent adverse reactions and the higher rate of treatment discontinuation due to adverse reactions, reserve dosing above 300 mg/day for those patients who have on-going pain and are tolerating 300 mg daily [see <i>Adverse Reactions</i> (6.1)].	は 200 mg 1 日 3 回 (600 mg/日) までの投与が可能である。副作用が用量依存的で、副作用を理由とする投与中止率が高いことから、300 mg/日を上回る用量の投与は 300 mg/日投与に耐えられるが疼痛緩和が得られない患者に限る [副作用 (6.1) を参照]。
2.3 Adjunctive therapy for adult patients with partial onset seizures LYRICA at doses of 150 to 600 mg/day has been shown to be effective as adjunctive therapy in the treatment of partial onset seizures in adults. Both the efficacy and adverse event profiles of LYRICA have been shown to be dose-related. Administer the total daily dose in two or three divided doses. In general, it is recommended that patients be started on a total daily dose no greater than 150 mg/day (75 mg two times a day, or 50 mg three times a day). Based on individual patient response and tolerability, the dose may be increased to a maximum dose of 600 mg/day. Because LYRICA is eliminated primarily by renal excretion, adjust the dose in patients with reduced renal function [see <i>Dosage and Administration</i> (2.5)]. The effect of dose escalation rate on the tolerability of LYRICA has not been formally studied. The efficacy of add-on LYRICA in patients taking gabapentin has not been evaluated in controlled trials. Consequently, dosing recommendations for the use of LYRICA with gabapentin cannot be offered.	2.3 てんかん部分発作を有する成人患者を対象とした併用治療 部分発作を有する成人患者に対する併用治療薬として、本剤は 150～600 mg/日の範囲で有効性が認められている。本剤のプロファイルは有効性および安全性とも用量依存的であることが示されている。投与は 1 日 2 回または 1 日 3 回に分割して行う。一般的に、1 日投与量として 150 mg/日 (75 mg 1 日 2 回または 50 mg 1 日 3 回) 以下から投与を開始することが望ましい。患者ごとの反応および忍容性に応じて 600 mg/日まで増量することができる。 本剤は主に腎臓を介して排泄されるため、腎機能が低下した患者へ投与する場合は用量を調節する [用法・用量 (2.5) を参照]。 用量の増量率が本剤の忍容性に及ぼす影響については、正式には検討されていない。 ガバペンチンを服用中の患者における本剤の併用治療薬としての効果については、比較対照試験による評価を行っていない。したがって、ガバペンチン併用時の本剤の推奨用量に関しては提示できない。
2.4 Management of Fibromyalgia The recommended dose of LYRICA for fibromyalgia is 300 to 450 mg/day. Begin dosing at 75 mg two times a day (150 mg/day). The dose may be increased to 150 mg two times a day (300 mg/day) within 1 week based on efficacy and tolerability. Patients who do not experience sufficient benefit with 300 mg/day may be further increased to 225 mg two times a day (450 mg/day). Although LYRICA was also studied at 600 mg/day, there is no evidence that this dose confers additional benefit and this dose was less well tolerated. In view of the dose-dependent adverse reactions, treatment with doses above 450 mg/day is not recommended [see <i>Adverse Reactions</i> (6.1)]. Because LYRICA is eliminated primarily by renal excretion, adjust the dose in patients with reduced renal function [see <i>Dosage and Administration</i> (2.5)].	2.4 線維筋痛症の治療 線維筋痛症に対する本剤の推奨用量は 300～450 mg/日である。75 mg 1 日 2 回 (150 mg/日) から開始する。有効性および忍容性に応じて 1 週間以内に 150 mg 1 日 2 回 (300 mg/日) に増量できる。300 mg/日投与で十分な効果が認められない患者に対しては、さらに 225 mg 1 日 2 回 (450 mg/日) まで増量できる。600 mg/日投与を検討する試験が実施されたが、600 mg/日の増量によるベネフィットは認められず、忍容性も低かった。副作用が用量依存的であったことから、450 mg/日を上回る量の投与は推奨されない [副作用 (6.1) を参照]。本剤は主に腎臓を介して排泄されるため、腎機能が低下した患者 (クレアチニン・クリアランスが 60mL/分未満 - 腎機能障害を有する患者 を参照) へ投与する場合は用量を調整して投与する [用法・用量 (2.5) を参照]。

原文	和訳
2.5 Patients with Renal Impairment In view of dose-dependent adverse reactions and since LYRICA is eliminated primarily by renal excretion, adjust the dose in patients with reduced renal function. Base the dose adjustment in patients with renal impairment on creatinine clearance (CLcr), as indicated in Table 1. To use this dosing table, an estimate of the patient's CLcr in mL/min is needed. CLcr in mL/min may be estimated from serum creatinine (mg/dL) determination using the Cockcroft and Gault equation: $CLCr = \frac{[140 - \text{age (years)}] \times \text{weight (kg)}}{72 \times \text{serum creatinine (mg/dL)}} (\times 0.85 \text{ for female patients})$ Next, refer to the Dosage and Administration section to determine the recommended total daily dose based on indication, for a patient with normal renal function (CLcr ≥60 mL/min). Then refer to Table 1 to determine the corresponding renal adjusted dose. (For example: A patient initiating LYRICA therapy for postherpetic neuralgia with normal renal function (CLcr ≥60 mL/min), receives a total daily dose of 150 mg/day pregabalin. Therefore, a renal impaired patient with a CLcr of 50 mL/min would receive a total daily dose of 75 mg/day pregabalin administered in two or three divided doses.) For patients undergoing hemodialysis, adjust the pregabalin daily dose based on renal function. In addition to the daily dose adjustment, administer a supplemental dose immediately following every 4-hour hemodialysis treatment (see Table 1).	2.5 腎機能障害を有する患者 本剤については、副作用が用量依存的で主に腎臓を介して排泄されることから、腎機能が低下した患者では用量を調整する。腎機能障害を有する患者における用量調整は、クレアチニン・クリアランス (CLcr) に基づいて表1の要領で実施する。この表を利用するには、その患者の CLcr (単位: mL/分) を推定する必要がある。この推定値 (mL/分) は、次の Cockcroft and Gault の式を使って血清クレアチニン (mg/dL) 定量値から求めることができる。 $CLCr = \frac{[140 - \text{年齢 (歳)}] \times \text{体重 (kg)}}{72 \times \text{血清クレアチニン (mg/dL)}} \quad (\text{女性の場合はこれに} 0.85 \text{ を乗じる})$ 用法・用量の項に記載したとおり、正常な腎機能を有する患者 (CLcr ≥60 mL/分) に対して推奨される総1日投与量は適応症に応じて設定されている。表1を参照して腎機能により用量を調整する。 (例: 正常な腎機能を有する帯状疱疹後神経痛患者 (CLcr ≥60 mL/分) に対して本剤による治療を行う場合の開始用量はプレガバリン150 mg/日である。したがって、クレアチニン・クリアランスが50 mL/分の腎機能低下患者に対しては、プレガバリン75 mg/日を1日2回または1日3回に分割して投与する。) 血液透析を受けている患者では、腎機能に応じた1日用量の調整を行うほか、透析実施日にはその1日用量に加えて4時間の透析直後に補充投与を実施する (表1参照)。

原文						和訳					
Table 1. Pregabalin Dosage Adjustment Based on Renal Function						表1. 腎機能に基づくプレガバリン用量調整					
Creatinine Clearance (CLcr) (mL/min)	Total Pregabalin Daily Dose (mg/day) *				Dose Regimen	クレアチニン・クリアランス (CLcr) (mL/分)	プレガバリン総1日用量 (mg/日) *				投与回数
≥60	150	300	450	600	BID or TID	≥60	150	300	450	600	BIDまたはTID
30–60	75	150	225	300	BID or TID	30–60	75	150	225	300	BIDまたはTID
15–30	25–50	75	100–150	150	QD or BID	15–30	25–50	75	100–150	150	QDまたはBID
<15	25	25–50	50–75	75	QD	<15	25	25–50	50–75	75	QD
Supplementary dosage following hemodialysis (mg) [†]						血液透析後の補充投与 (mg) [†]					
Patients on the 25 mg QD regimen: take one supplemental dose of 25 mg or 50 mg						25 mg QD投与患者: 25 mgまたは50 mgの単回補充投与					
Patients on the 25–50 mg QD regimen: take one supplemental dose of 50 mg or 75 mg						25–50 mg QD投与患者: 50 mgまたは75 mgの単回補充投与					
Patients on the 50–75 mg QD regimen: take one supplemental dose of 75 mg or 100 mg						50–75 mg QD投与患者: 75 mgまたは100 mgの単回補充投与					
Patients on the 75 mg QD regimen: take one supplemental dose of 100 mg or 150 mg						75 mg QD投与患者: 100 mgまたは150 mgの単回補充投与					
TID= Three divided doses; BID = Two divided doses; QD = Single daily dose.						TID = 1日3回; BID = 1日2回; QD = 1日1回。					
* Total daily dose (mg/day) should be divided as indicated by dose regimen to provide mg/dose.						* 総1日用量 (mg/日) を投与回数で除すことによって1回あたりの用量 (mg) が求まる。					
† Supplementary dose is a single additional dose.						† 補充投与は、追加的な単回投与である。					
2.6 Oral Solution Concentration and Dispensing The oral solution is 20 mg pregabalin per milliliter (mL) and prescriptions should be written in milligrams (mg). The pharmacist will calculate the applicable dose in mL for dispensing (e.g., 150 mg equals 7.5 mL oral solution).						2.6 経口液剤の含量および調製 経口液剤は1 mL中にプレガバリン20 mgを含有する。処方時の単位はmgを使用し、薬剤師は調製時にmL単位で適切な投与量を算出する(例: 150 mgは経口液剤7.5 mLに相当する)。					
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS Capsules: 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 225 mg, and 300 mg Oral Solution: 20 mg/mL [see Description (11) and How Supplied/Storage and Handling (16)].						3 剤形・含量 カプセル: 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 225 mg, 300 mg 経口液剤: 20 mg/mL [組成・性状 (11) と供給形態/貯法と取り扱い方法 (16) を参照]。					
4 CONTRAINDICATIONS LYRICA is contraindicated in patients with known hypersensitivity to pregabalin or any of its components. Angioedema and hypersensitivity reactions have occurred in patients receiving pregabalin therapy.						4. 禁忌 プレガバリンまたは本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者。血管浮腫および過敏症反応がプレガバリン治療を受けた患者に発現した。					
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS 5.1 Angioedema There have been postmarketing reports of angioedema in patients during initial and chronic treatment with LYRICA. Specific symptoms included swelling of						5. 警告および使用上の注意 5.1 血管浮腫 本剤による初回治療または長期治療において血管浮腫が認められたとの					

原文	和訳
the face, mouth (tongue, lips, and gums), and neck (throat and larynx). There were reports of life-threatening angioedema with respiratory compromise requiring emergency treatment. Discontinue LYRICA immediately in patients with these symptoms. Exercise caution when prescribing LYRICA to patients who have had a previous episode of angioedema. In addition, patients who are taking other drugs associated with angioedema (e.g., angiotensin converting enzyme inhibitors [ACE-inhibitors]) may be at increased risk of developing angioedema.	市販後報告がある。特異的な症状としては、顔面、口（舌、口唇および歯茎）および頸部（喉頭および咽頭）の腫脹などがある。呼吸器機能の低下した患者において、緊急処置が必要とされた生命にかかわる血管浮腫も報告されている。これらの症状が認められた場合は、直ちに本剤の投与を中止すること。 血管浮腫の既往を有する患者に対して本剤を処方する場合は注意すること。さらに、血管浮腫との関連性が示されている他剤〔例：アンジオテンシン変換酵素阻害薬（ACE 阻害薬）〕を服用している患者では、血管浮腫を発症するリスクが高まる。
5.2 Hypersensitivity There have been postmarketing reports of hypersensitivity in patients shortly after initiation of treatment with LYRICA. Adverse reactions included skin redness, blisters, hives, rash, dyspnea, and wheezing. Discontinue LYRICA immediately in patients with these symptoms.	5.2 過敏症 本剤による治療開始直後に過敏症が認められたとの市販後報告がある。副作用としては、皮膚発赤、水疱、蕁麻疹、発疹、呼吸困難および喘鳴などがある。これらの症状が認められた場合は、直ちに本剤の投与を中止すること。
5.3 Withdrawal of Antiepileptic Drugs (AEDs) As with all AEDs, withdraw LYRICA gradually to minimize the potential of increased seizure frequency in patients with seizure disorders. If LYRICA is discontinued, taper the drug gradually over a minimum of 1 week.	5.3 抗てんかん薬（AEDs）の中止 全ての抗てんかん薬と同様に、本剤は痙攣疾患を有する患者において発作頻度上昇の可能性を最小限にするために徐々に中止する。本剤を中止するならば最低でも1週間以上をかけて徐々に減量する。
5.4 Suicidal Behavior and Ideation Antiepileptic drugs (AEDs), including LYRICA, increase the risk of suicidal thoughts or behavior in patients taking these drugs for any indication. Monitor patients treated with any AED for any indication for the emergence or worsening of depression, suicidal thoughts or behavior, and/or any unusual changes in mood or behavior. Pooled analyses of 199 placebo-controlled clinical trials (mono- and adjunctive therapy) of 11 different AEDs showed that patients randomized to one of the AEDs had approximately twice the risk (adjusted Relative Risk 1.8, 95% CI:1.2, 2.7) of suicidal thinking or behavior compared to patients randomized to placebo. In these trials, which had a median treatment duration of 12 weeks, the estimated incidence rate of suicidal behavior or ideation among 27,863 AED-treated patients was 0.43%, compared to 0.24% among 16,029 placebo-treated patients, representing an increase of approximately one case of suicidal thinking or behavior for every 530 patients treated. There were four suicides in drug-	5.4 自殺行為および自殺念慮 本剤を含む抗てんかん薬は、いずれの適応症に対して服用する場合も自殺思考または自殺行為のリスクを増大させる。抗てんかん薬を使用する場合は、いずれの適応に対する服用でも、うつ病、自殺思考または自殺行為の出現または悪化、気分または行動の異常な変化がないか、患者を観察すること。11種の抗てんかん薬に関する199のプラセボ対照臨床試験（単独および補助療法）の統合解析によると、いずれかの抗てんかん薬を無作為割り付けされた患者における自殺思考または自殺行為のリスクは、プラセボを無作為割り付けされた患者の約2倍であった〔調整相対リスク1.8（95%信頼区間：1.2、2.7）〕。投与期間の中央値が12週であるこれらの試験で、プラセボを投与された16,029名の患者での自殺行為または自殺念慮の推定発現率は0.24%に対して、抗てんかん薬を投与された27,863名の患者では0.43%であり、治療患者530名当たり約1件の自殺思考

原文	和訳																																																		
treated patients in the trials and none in placebo-treated patients, but the number is too small to allow any conclusion about drug effect on suicide. The increased risk of suicidal thoughts or behavior with AEDs was observed as early as one week after starting drug treatment with AEDs and persisted for the duration of treatment assessed. Because most trials included in the analysis did not extend beyond 24 weeks, the risk of suicidal thoughts or behavior beyond 24 weeks could not be assessed. The risk of suicidal thoughts or behavior was generally consistent among drugs in the data analyzed. The finding of increased risk with AEDs of varying mechanisms of action and across a range of indications suggests that the risk applies to all AEDs used for any indication. The risk did not vary substantially by age (5-100 years) in the clinical trials analyzed. Table 2 shows absolute and relative risk by indication for all evaluated AEDs.	または自殺行為の増加を示した。上記試験のうち、実薬投与患者では4件の自殺が生じ、プラセボ群では生じなかった。ただし、この数値は非常に小さく、自殺に対する薬物作用について結論づけることはできなかった。 抗てんかん薬による自殺思考または自殺行為のリスク増大は、薬剤投与開始1週後に早くも認められ、評価治療期間中、継続した。分析対象試験の大半で試験期間が24週未満であったため、24週以降の自殺思考または自殺行為のリスクを評価することはできなかった。 自殺思考または自殺行為のリスクは全般的に、分析データ中の薬物において一貫して認められた。作用機序の違い、適応範囲の違いによらず、抗てんかん薬でのリスク増大の所見が認められたことから、本リスクは全ての抗てんかん薬のいずれの適応症に対する使用にも当てはまると推察される。分析対象試験において、本リスクは年齢（5～100歳）による大幅な変動を示さなかった。 評価対象となった全ての抗てんかん薬について適応症ごとの絶対リスクおよび相対リスクを表2に示す。																																																		
Table 2 Risk by indication for antiepileptic drugs in the pooled analysis <table><tr><th>Indication</th><th>Placebo Patients with Events Per 1000 Patients</th><th>Drug Patients with Events Per 1000 Patients</th><th>Relative Risk: Incidence of Events in Drug Patients/Incidence in Placebo Patients</th><th>Risk Difference: Additional Drug Patients with Events Per 1000 Patients:</th></tr><tr><td>Epilepsy</td><td>1.0</td><td>3.4</td><td>3.5</td><td>2.4</td></tr><tr><td>Psychiatric</td><td>5.7</td><td>8.5</td><td>1.5</td><td>2.9</td></tr><tr><td>Other</td><td>1.0</td><td>1.8</td><td>1.9</td><td>0.9</td></tr><tr><td>Total</td><td>2.4</td><td>4.3</td><td>1.8</td><td>1.9</td></tr></table>	Indication	Placebo Patients with Events Per 1000 Patients	Drug Patients with Events Per 1000 Patients	Relative Risk: Incidence of Events in Drug Patients/Incidence in Placebo Patients	Risk Difference: Additional Drug Patients with Events Per 1000 Patients:	Epilepsy	1.0	3.4	3.5	2.4	Psychiatric	5.7	8.5	1.5	2.9	Other	1.0	1.8	1.9	0.9	Total	2.4	4.3	1.8	1.9	表 2 統合解析における抗てんかん薬の適応症ごとのリスク <table><tr><th>適応症</th><th>患者 1,000 名中の事象が発現したプラセボ投与患者数</th><th>患者 1,000 名中の事象が発現した実薬投与患者数</th><th>相対リスク:実薬投与患者の事象発現率/プラセボ投与患者の事象発現率</th><th>リスク差:患者 1,000 名中の事象が発現した実薬投与患者のプラセボ投与患者に対する増加数</th></tr><tr><td>てんかん</td><td>1.0</td><td>3.4</td><td>3.5</td><td>2.4</td></tr><tr><td>精神疾患</td><td>5.7</td><td>8.5</td><td>1.5</td><td>2.9</td></tr><tr><td>その他</td><td>1.0</td><td>1.8</td><td>1.9</td><td>0.9</td></tr><tr><td>合計</td><td>2.4</td><td>4.3</td><td>1.8</td><td>1.9</td></tr></table>	適応症	患者 1,000 名中の事象が発現したプラセボ投与患者数	患者 1,000 名中の事象が発現した実薬投与患者数	相対リスク:実薬投与患者の事象発現率/プラセボ投与患者の事象発現率	リスク差:患者 1,000 名中の事象が発現した実薬投与患者のプラセボ投与患者に対する増加数	てんかん	1.0	3.4	3.5	2.4	精神疾患	5.7	8.5	1.5	2.9	その他	1.0	1.8	1.9	0.9	合計	2.4	4.3	1.8	1.9
Indication	Placebo Patients with Events Per 1000 Patients	Drug Patients with Events Per 1000 Patients	Relative Risk: Incidence of Events in Drug Patients/Incidence in Placebo Patients	Risk Difference: Additional Drug Patients with Events Per 1000 Patients:																																															
Epilepsy	1.0	3.4	3.5	2.4																																															
Psychiatric	5.7	8.5	1.5	2.9																																															
Other	1.0	1.8	1.9	0.9																																															
Total	2.4	4.3	1.8	1.9																																															
適応症	患者 1,000 名中の事象が発現したプラセボ投与患者数	患者 1,000 名中の事象が発現した実薬投与患者数	相対リスク:実薬投与患者の事象発現率/プラセボ投与患者の事象発現率	リスク差:患者 1,000 名中の事象が発現した実薬投与患者のプラセボ投与患者に対する増加数																																															
てんかん	1.0	3.4	3.5	2.4																																															
精神疾患	5.7	8.5	1.5	2.9																																															
その他	1.0	1.8	1.9	0.9																																															
合計	2.4	4.3	1.8	1.9																																															
The relative risk for suicidal thoughts or behavior was higher in clinical trials for epilepsy than in clinical trials for psychiatric or other conditions, but the	自殺思考または自殺行為の相対リスクは、てんかん患者対象の臨床試験では、精神疾患またはその他の適応を対象とした臨床試験に比べて高か																																																		

原文	和訳
absolute risk differences were similar for the epilepsy and psychiatric indications. Anyone considering prescribing LYRICA or any other AED must balance the risk of suicidal thoughts or behavior with the risk of untreated illness. Epilepsy and many other illnesses for which AEDs are prescribed are themselves associated with morbidity and mortality and an increased risk of suicidal thoughts and behavior. Should suicidal thoughts and behavior emerge during treatment, the prescriber needs to consider whether the emergence of these symptoms in any given patient may be related to the illness being treated. Inform patients, their caregivers, and families that LYRICA and other AEDs increase the risk of suicidal thoughts and behavior and advise them of the need to be alert for the emergence or worsening of the signs and symptoms of depression, any unusual changes in mood or behavior, or the emergence of suicidal thoughts, behavior, or thoughts about self-harm. Report behaviors of concern immediately to healthcare providers.	ったが、絶対リスク差は、てんかんおよび精神疾患で同様の値を示した。 本剤またはその他の抗てんかん薬の処方を検討する際には、自殺思考または自殺行為のリスクと、処方を行わなかった場合の疾患リスクのバランスを考慮すべきである。てんかんおよび抗てんかん薬の処方対象となるその他多数の疾患は、それ自体が罹患率、死亡率、自殺思考および自殺行為のリスク増大と関連している。治療中に自殺思考および自殺行為が出現した場合、処方医は当該患者に出現した症状が治療中の疾患と関連するか否かを検討する必要がある。 患者、その介護者および家族に対しては本剤および他の抗てんかん薬が自殺思考および自殺行為のリスクを増大させることを知らせ、うつ病の徴候および症状の出現または悪化、気分または行動の異常な変化、自殺思考、自殺行為や自傷念慮の出現に注意するよう助言する。懸念される行動を認めた場合は、直ちに医療提供者に報告すること。
5.5 Peripheral Edema LYRICA treatment may cause peripheral edema. In short-term trials of patients without clinically significant heart or peripheral vascular disease, there was no apparent association between peripheral edema and cardiovascular complications such as hypertension or congestive heart failure. Peripheral edema was not associated with laboratory changes suggestive of deterioration in renal or hepatic function. In controlled clinical trials the incidence of peripheral edema was 6% in the LYRICA group compared with 2% in the placebo group. In controlled clinical trials, 0.5% of LYRICA patients and 0.2% placebo patients withdrew due to peripheral edema. Higher frequencies of weight gain and peripheral edema were observed in patients taking both LYRICA and a thiazolidinedione antidiabetic agent compared to patients taking either drug alone. The majority of patients using thiazolidinedione antidiabetic agents in the overall safety database were participants in studies of pain associated with diabetic peripheral neuropathy. In this population, peripheral edema was reported in 3% (2/60) of patients who were using thiazolidinedione antidiabetic agents only, 8% (69/859) of patients who were treated with LYRICA only, and 19% (23/120) of patients who were on both LYRICA and thiazolidinedione antidiabetic agents. Similarly, weight gain	5.5 末梢性浮腫 本剤投与により、末梢性浮腫が生じる可能性がある。臨床上重大な心疾患または末梢血管疾患がない患者を対象にした短期試験では、末梢性浮腫と高血圧やうつ血性心不全といった心臓血管系合併症との間に明らかな関連性がなかった。末梢性浮腫は、腎臓または肝臓の機能低下を示唆する臨床検査値変化を伴わなかった。 比較対照臨床試験における末梢性浮腫の発現率は、本剤投与群で6%、プラセボ群では2%であった。比較対照臨床試験において、本剤投与患者の0.5%、プラセボ投与患者の0.2%が末梢性浮腫により試験を中止した。 本剤とチアゾリジンジオン系糖尿病治療薬とを併用していた患者では、どちらか一方しか使用していなかった患者に比べ、体重増加および末梢性浮腫が高頻度に認められた。概括安全性データベースに登録されているチアゾリジンジオン系糖尿病治療薬使用患者の大部分が、糖尿病性末梢神経障害に伴う神経障害性疼痛の試験に参加していた。この集団における末梢性浮腫の発現率は、チアゾリジンジオン系糖尿病治療薬のみを使用していた患者で3% (2/60)、本剤のみを使用していた患者で8% (69/859) であったのに対し、両剤併用患者では19% (23/120) であっ

原文	和訳
was reported in 0% (0/60) of patients on thiazolidinediones only; 4% (35/859) of patients on LYRICA only; and 7.5% (9/120) of patients on both drugs. As the thiazolidinedione class of antidiabetic drugs can cause weight gain and/or fluid retention, possibly exacerbating or leading to heart failure, exercise caution when co-administering LYRICA and these agents. Because there are limited data on congestive heart failure patients with New York Heart Association (NYHA) Class III or IV cardiac status, exercise caution when using LYRICA in these patients.	た。同様に体重増加発現率も、チアゾリジンジオン系糖尿病治療薬のみの患者で0% (0/60) 、本剤のみの患者で4% (35/859) 、両剤併用患者で7.5% (9/120) であった。チアゾリジンジオン系糖尿病治療薬は体重増加、体液貯留、またはその両方を引き起こすことがあり、心不全またはその悪化のおそれがあるため、本剤とこれらの薬剤との併用は慎重に行う。ニューヨーク心臓協会 (NYHA) 分類でClass IIIまたはIVに分類されるうつ血性心不全の患者に関するデータは限られているため、こうした患者への本剤投与は慎重に行う。
5.6 Dizziness and Somnolence LYRICA may cause dizziness and somnolence. Inform patients that LYRICA-related dizziness and somnolence may impair their ability to perform tasks such as driving or operating machinery [see Patient Counseling Information (17.5)]. In the LYRICA controlled trials, dizziness was experienced by 31% of LYRICA-treated patients compared to 9% of placebo-treated patients; somnolence was experienced by 22% of LYRICA-treated patients compared to 7% of placebo-treated patients. Dizziness and somnolence generally began shortly after the initiation of LYRICA therapy and occurred more frequently at higher doses. Dizziness and somnolence were the adverse reactions most frequently leading to withdrawal (4% each) from controlled studies. In LYRICA-treated patients reporting these adverse reactions in short-term, controlled studies, dizziness persisted until the last dose in 30% and somnolence persisted until the last dose in 42% of patients.	5.6 浮動性めまいおよび傾眠 本剤は浮動性めまいおよび傾眠を引き起こす可能性がある。本剤使用に伴う浮動性めまいおよび傾眠によって運転や機械操作などの作業実施能力が損なわれる可能性のあることを患者に知らせる [患者カウンセリング情報 (17.5) を参照]。 本剤の比較対照試験で浮動性めまいは、プラセボが投与された患者の9%にみられたのに対し、本剤が投与された患者では31%にみられ、傾眠はプラセボが投与された患者の7%にみられたのに対し、本剤が投与された患者では22%にみられた。浮動性めまいおよび傾眠は一般的に本剤投与開始後すぐに発現し、高用量ほど発現頻度が高かった。比較対照試験で浮動性めまいおよび傾眠が最も高頻度に試験中止につながった副作用であった (各4%)。短期比較対照試験でこれらの副作用を報告した本剤投与患者において、30%の患者で浮動性めまいが、42%で傾眠が最終投与まで持続した。
5.7 Weight Gain LYRICA treatment may cause weight gain. In LYRICA controlled clinical trials of up to 14 weeks, a gain of 7% or more over baseline weight was observed in 9% of LYRICA-treated patients and 2% of placebo-treated patients. Few patients treated with LYRICA (0.3%) withdrew from controlled trials due to weight gain. LYRICA associated weight gain was related to dose and duration of exposure, but did not appear to be associated with baseline BMI, gender, or age. Weight gain was not limited to patients with edema [see Warnings and Precautions (5.5)].	5.7 体重増加 本剤投与は体重増加を引き起こす可能性がある。14週までの本剤比較対照臨床試験でベースラインから7%以上の体重増加が、本剤投与の患者で9%に、プラセボ投与の患者で2%にみられた。比較対照試験において体重増加を理由に中止となった本剤投与の患者はわずかであった (0.3%)。本剤に関連する体重増加は用量および投与期間と関連があったが、ベースラインBMI、性または年齢に関連はないと思われた。体重増加は、浮腫のある患者に限られなかった [警告および使用上の注意]

原文	和訳
Although weight gain was not associated with clinically important changes in blood pressure in short-term controlled studies, the long-term cardiovascular effects of LYRICA-associated weight gain are unknown. Among diabetic patients, LYRICA-treated patients gained an average of 1.6 kg (range: -16 to 16 kg), compared to an average 0.3 kg (range: -10 to 9 kg) weight gain in placebo patients. In a cohort of 333 diabetic patients who received LYRICA for at least 2 years, the average weight gain was 5.2 kg. While the effects of LYRICA-associated weight gain on glycemic control have not been systematically assessed, in controlled and longer-term open label clinical trials with diabetic patients, LYRICA treatment did not appear to be associated with loss of glycemic control (as measured by HbA_{1c}).	(5.5) を参照]。短期の比較対照試験において体重増加は臨床的に重要な血圧変化と関連しなかったが、本剤と関連する体重増加が心臓血管系に及ぼす長期的な影響は不明である。 糖尿病患者のうちで、プラセボ投与患者では平均0.3 kg (範囲: -10～9 kg) の体重増加があったのに対し、本剤投与患者で平均1.6 kgの体重増加があった (範囲: -16～16 kg)。2年以上本剤が投与された糖尿病患者 333例のコホートにおける平均体重増加は5.2 kgであった。 本剤投与に伴う体重増加が血糖コントロールに及ぼす影響は系統的に評価されていないが、糖尿病患者を対象にした比較対照長期オープン臨床試験において、本剤投与は血糖コントロールの喪失 (ヘモグロビンA_{1c}で測定される) に関連しないと思われた。
5.8 Abrupt or Rapid Discontinuation Following abrupt or rapid discontinuation of LYRICA, some patients reported symptoms including insomnia, nausea, headache, and diarrhea. Taper LYRICA gradually over a minimum of 1 week rather than discontinuing the drug abruptly.	5.8 突然または急速な投与中止 本剤の突然または急激な投与中止をしたところ、一部の患者は不眠症、悪心、頭痛および下痢などの症状を報告した。投与を突然中止せず、最低でも1週間以上かけて徐々に減量する。
5.9 Tumorigenic Potential In standard preclinical <i>in vivo</i> lifetime carcinogenicity studies of LYRICA, an unexpectedly high incidence of hemangiosarcoma was identified in two different strains of mice [see <i>Nonclinical Toxicology</i> (13.1)]. The clinical significance of this finding is unknown. Clinical experience during LYRICA's premarketing development provides no direct means to assess its potential for inducing tumors in humans. In clinical studies across various patient populations, comprising 6396 patient-years of exposure in patients >12 years of age, new or worsening-preexisting tumors were reported in 57 patients. Without knowledge of the background incidence and recurrence in similar populations not treated with LYRICA, it is impossible to know whether the incidence seen in these cohorts is or is not affected by treatment.	5.9 腫瘍原性 動物に長期投与したがん原性試験において、2種の系統のマウスに血管肉腫が高い発生頻度で認められた [非臨床毒性 (13.1) を参照]。本所見の臨床的意義は明らかでない。本剤市販前の開発期間中の臨床使用経験からは、ヒトにおける本剤の発がん性を直接的に評価することはできない。 さまざまな患者集団を対象にした臨床試験において、年間6396名の12歳を超える患者に本剤が投与され、新たな腫瘍発生または以前からの腫瘍の悪化が57例で報告された。本剤を服用していない類似集団における腫瘍の発性頻度および再発が不明なため、この腫瘍の発生頻度が本剤の服用によるものであるか否かは不明である。
5.10 Ophthalmological Effects In controlled studies, a higher proportion of patients treated with LYRICA reported blurred vision (7%) than did patients treated with placebo (2%), which resolved in a majority of cases with continued dosing. Less than 1% of patients discontinued LYRICA treatment due to vision-related events (primarily blurred	5.10 眼科関連の影響 比較対照試験では、本剤投与患者における霧視報告率 (7%) がプラセボ投与患者 (2%) に比べて高かったが、霧視は多くの症例で消失し、投与が継続された。視覚関連事象 (主に霧視) を理由に本剤投与が中止された患者は1%に満たなかった。

原文	和訳
vision). Prospectively planned ophthalmologic testing, including visual acuity testing, formal visual field testing and dilated fundusoscopic examination, was performed in over 3600 patients. In these patients, visual acuity was reduced in 7% of patients treated with LYRICA, and 5% of placebo-treated patients. Visual field changes were detected in 13% of LYRICA-treated, and 12% of placebo-treated patients. Fundusoscopic changes were observed in 2% of LYRICA-treated and 2% of placebo-treated patients. Although the clinical significance of the ophthalmologic findings is unknown, inform patients to notify their physician if changes in vision occur. If visual disturbance persists, consider further assessment. Consider more frequent assessment patients who are already routinely monitored for ocular conditions [see Patient Counseling Information (17.8)].	3600例以上の患者を対象に、視力検査、正式な視野検査、および散瞳剤を使用する眼底検査等の予め計画された眼科検査が実施された。これらの患者における視力低下は、本剤投与患者で7%、プラセボ投与患者で5%であった。本剤投与患者の13%、プラセボ投与患者の12%で視野変化が見つかった。本剤投与患者の2%、プラセボ投与患者の2%で眼底変化が認められた。 こうした眼科知見の臨床的意味は不明であるが、視覚に変化が生じた場合には医師に告げるよう患者に連絡する。視覚障害が持続する場合には、さらなる評価を考慮する。すでに定期的に眼の病気を観察されている患者については、さらに頻回な評価を考慮する [患者カウンセリング情報 (17.8) を参照]。
5.11 Creatine Kinase Elevations LYRICA treatment was associated with creatine kinase elevations. Mean changes in creatine kinase from baseline to the maximum value were 60 U/L for LYRICA-treated patients and 28 U/L for the placebo patients. In all controlled trials across multiple patient populations, 1.5% of patients on LYRICA and 0.7% of placebo patients had a value of creatine kinase at least three times the upper limit of normal. Three LYRICA treated subjects had events reported as rhabdomyolysis in premarketing clinical trials. The relationship between these myopathy events and LYRICA is not completely understood because the cases had documented factors that may have caused or contributed to these events. Instruct patients to promptly report unexplained muscle pain, tenderness, or weakness, particularly if these muscle symptoms are accompanied by malaise or fever. Discontinue treatment with LYRICA if myopathy is diagnosed or suspected or if markedly elevated creatine kinase levels occur.	5.11 クレアチンキナーゼ値上昇 本剤投与がクレアチンキナーゼ値上昇に関連づけられた。クレアチンキナーゼのベースライン値から最大値までの平均変化は、本剤投与患者で60 U/L、プラセボ投与患者で28 U/Lであった。様々な患者集団を通じた比較対照試験全体では、本剤投与患者の1.5%およびプラセボ投与患者の0.7%でクレアチンキナーゼの値が正常値上限の3倍以上になった。市販前の臨床試験において、本剤が投与された被験者3例に横紋筋融解が報告された。これらの症例にはこうした事象を引き起こした可能性のある因子またはこうした事象に寄与した可能性のある因子の存在が証明されており、こうしたミオパシー事象と本剤との関係を完全に解明することはできない。原因不明の筋痛、圧痛、または脱力があり、特にそうした筋症状に倦怠感や発熱が伴う場合には、ただちに報告するよう患者に指示する。ミオパシーが診断されたまたは疑われた場合、もしくは顕著なクレアチンキナーゼ値上昇が生じた場合には、本剤投与を中止する。
5.12 Decreased Platelet Count LYRICA treatment was associated with a decrease in platelet count. LYRICA-treated subjects experienced a mean maximal decrease in platelet count of $20 \times 10^3/\mu\text{L}$, compared to $11 \times 10^3/\mu\text{L}$ in placebo patients. In the overall database of controlled trials, 2% of placebo patients and 3% of LYRICA patients experienced a potentially clinically significant decrease in platelets, defined as 20% below baseline value and $<150 \times 10^3/\mu\text{L}$. A single LYRICA treated subject	5.12 血小板数減少 本剤投与が血小板数減少に関連づけられた。本剤投与被験者における血小板数の平均最大減少幅は$20 \times 10^3/\mu\text{L}$であったのに対し、プラセボ投与患者では$11 \times 10^3/\mu\text{L}$であった。比較対照試験の総合データベースでは、プラセボ投与患者の2%および本剤投与患者の3%に、ベースライン値を20%下回る$150 \times 10^3/\mu\text{L}$未満の血小板数と定義される临床上潜在的に重要な血

原文	和訳
developed severe thrombocytopenia with a platelet count less than $20 \times 10^3/\mu\text{L}$. In randomized controlled trials, LYRICA was not associated with an increase in bleeding-related adverse reactions.	血小板数減少が発現した。本剤を単剤投与した患者において重度の血小板減少症が認められ、血小板数が $20 \times 10^3/\mu\text{L}$ 未満に減少した。本剤は無作為化比較対照試験において、出血関連副作用の増加に関連づけられなかった。
5.13 PR Interval Prolongation LYRICA treatment was associated with PR interval prolongation. In analyses of clinical trial ECG data, the mean PR interval increase was 3–6 msec at LYRICA doses ≥ 300 mg/day. This mean change difference was not associated with an increased risk of PR increase $\geq 25\%$ from baseline, an increased percentage of subjects with on-treatment PR >200 msec, or an increased risk of adverse reactions of second or third degree AV block. Subgroup analyses did not identify an increased risk of PR prolongation in patients with baseline PR prolongation or in patients taking other PR prolonging medications. However, these analyses cannot be considered definitive because of the limited number of patients in these categories.	5.13 PR間隔延長 本剤投与が PR 間隔延長に関連づけられた。臨床試験 ECG データの解析では、300 mg/日以上の本剤投与により平均 PR 間隔が 3～6 ミリ秒延長した。この変化の平均差は、ベースラインと比べて PR 間隔が 25%以上延長するリスクの増加、投与期間中に PR 間隔が 200 ミリ秒を超える被験者の割合増加、および第 2 度または第 3 度の AV ブロックという副作用のリスク増加に関連づけられなかった。 サブグループ解析を実施したが、ベースライン時に PR 間隔延長が認められた患者または PR 間隔を延長させる薬剤を使用している患者における PR 間隔延長のリスク増加は確認できなかった。しかしながら、該当する患者数が限られていたため、これらの解析は確実なものとはいえない。
6 ADVERSE REACTIONS 6.1 Clinical Trials Experience Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice. In all controlled and uncontrolled trials across various patient populations during the premarketing development of LYRICA, more than 10,000 patients have received LYRICA. Approximately 5000 patients were treated for 6 months or more, over 3100 patients were treated for 1 year or longer, and over 1400 patients were treated for at least 2 years.	6. 副作用 6.1 臨床試験における使用経験 多様な条件下で臨床試験が実施されているため、臨床試験における薬剤の副作用発現率を、他剤の臨床試験における発現率と直接比較することはできず、また、実際の発現率を反映していない可能性もある。 本剤の市販前開発中に様々な患者集団で実施されたすべての比較対照試験および非比較対照試験において、10,000例を上回る患者に本剤が投与された。約5000例に6ヵ月以上の投与が行われ、投与期間が1年以上および2年以上の患者はそれぞれ3100例および1,400例を上回る。
<i>Adverse Reactions Most Commonly Leading to Discontinuation in All Premarketing Controlled Clinical Studies</i> In premarketing controlled trials of all populations combined, 14% of patients treated with LYRICA and 7% of patients treated with placebo discontinued prematurely due to adverse reactions. In the LYRICA treatment group, the adverse reactions most frequently leading to discontinuation were dizziness (4%) and somnolence (3%). In the placebo group, 1% of patients withdrew due	市販前の比較対照臨床試験全体において中止に至った主な副作用 あらゆる集団を対象にした市販前の比較対照試験全体では、本剤投与患者の14%およびプラセボ投与患者の7%が副作用を理由に試験参加を途中で中止した。本剤投与群において試験参加中止に最も高頻度につながった副作用は、浮動性めまい (4%) および傾眠 (3%) であった。プラセボ群で浮動性めまいを理由に試験参加を中止した患者は1%、傾眠を理由

原文	和訳
to dizziness and <1% withdrew due to somnolence. Other adverse reactions that led to discontinuation from controlled trials more frequently in the LYRICA group compared to the placebo group were ataxia, confusion, asthenia, thinking abnormal, blurred vision, incoordination, and peripheral edema (1% each).	とする中止は1%未満であった。比較対照試験において試験参加中止につながった他の副作用のうち、本剤投与群における発現率がプラセボ群を上回ったのは、失調、錯乱、無力症、思考異常、霧視、協調運動障害および末梢性浮腫（各1%）であった。
<i>Most Common Adverse Reactions in All Premarketing Controlled Clinical Studies</i> In premarketing controlled trials of all patient populations combined, dizziness, somnolence, dry mouth, edema, blurred vision, weight gain, and "thinking abnormal" (primarily difficulty with concentration/attention) were more commonly reported by subjects treated with LYRICA than by subjects treated with placebo ($\geq 5\%$ and twice the rate of that seen in placebo).	市販前の比較対照臨床試験全体における主な副作用 あらゆる集団を対象にした市販前の比較対照試験全体では、浮動性めまい、傾眠、口内乾燥、浮腫、霧視、体重増加および“思考異常”（主に集中/注意困難）の本剤投与被験者における報告率がプラセボ投与被験者に比べて高かった（発現率が5%以上、かつプラセボ群の2倍以上）。
<u>Controlled Studies with Neuropathic Pain Associated with Diabetic Peripheral Neuropathy</u> <i>Adverse Reactions Leading to Discontinuation</i> In clinical trials in patients with neuropathic pain associated with diabetic peripheral neuropathy, 9% of patients treated with LYRICA and 4% of patients treated with placebo discontinued prematurely due to adverse reactions. In the LYRICA treatment group, the most common reasons for discontinuation due to adverse reactions were dizziness (3%) and somnolence (2%). In comparison, <1% of placebo patients withdrew due to dizziness and somnolence. Other reasons for discontinuation from the trials, occurring with greater frequency in the LYRICA group than in the placebo group, were asthenia, confusion, and peripheral edema. Each of these events led to withdrawal in approximately 1% of patients.	<u>糖尿病性末梢神経障害に伴う神経障害性疼痛を対象とした比較対照試験中止に至った副作用</u> 糖尿病性末梢神経障害に伴う神経障害性疼痛を有する患者を対象とした臨床試験では、本剤投与患者の9%およびプラセボ投与患者の4%が副作用を理由に試験参加を途中で中止した。本剤投与群において試験参加中止理由となった主な副作用は、浮動性めまい（3%）および傾眠（2%）であった。これに対し、プラセボ群で浮動性めまいおよび傾眠を理由に試験参加を中止した患者は1%未満であった。これらの試験において試験参加中止につながった他の副作用のうち、本剤投与群における発現率がプラセボ群を上回ったのは、無力症、錯乱および末梢性浮腫であった。これらの各事象により、患者の約1%が試験参加中止に至った。
<i>Most Common Adverse Reactions</i> Table 3 lists all adverse reactions, regardless of causality, occurring in $\geq 1\%$ of patients with neuropathic pain associated with diabetic neuropathy in the combined LYRICA group for which the incidence was greater in this combined LYRICA group than in the placebo group. A majority of pregabalin-treated patients in clinical studies had adverse reactions with a maximum intensity of "mild" or "moderate".	<u>主な副作用</u> 因果関係を問わず、糖尿病性神経障害に伴う神経障害性疼痛を有する患者の1%に発現し、本剤投与患者全体における発現率がプラセボ群を上回った副作用を表3に示す。臨床試験において本剤投与患者の大部分に副作用が発現したが、その重症度は最高でも“軽度”または“中等度”であった。

原文							和訳						
Table 3 Treatment-emergent adverse reaction incidence in controlled trials in Neuropathic Pain Associated with Diabetic Peripheral Neuropathy (Events in at least 1% of all LYRICA-treated patients and at least numerically more in all LYRICA than in the placebo group)							表3. 糖尿病性末梢神経障害に伴う神経障害性疼痛を対象とした比較対照試験において認められた副作用の発現率（本剤投与患者全体における発現率が1%以上で、発現率がプラセボ群を上回った事象）						
Body system - Preferred term	75 mg/day [N=77] %	150 mg/day [N=212] %	300 mg/day [N=321] %	600 mg/day [N=369] %	All PGB* [N=979] %	Placebo [N=459] %	器官系 - 基本語	75 mg/日 [N=77] %	150 mg/日 [N=212] %	300 mg/日 [N=321] %	600 mg/日 [N=369] %	全PGB* [N=979] %	プラセボ [N=459] %
Body as a whole							一般的全身障害						
Asthenia	4	2	4	7	5	2	無力症	4	2	4	7	5	2
Accidental injury	5	2	2	6	4	3	事故による外傷	5	2	2	6	4	3
Back pain	0	2	1	2	2	0	背部痛	0	2	1	2	2	0
Chest pain	4	1	1	2	2	1	胸痛	4	1	1	2	2	1
Face edema	0	1	1	2	1	0	顔面浮腫	0	1	1	2	1	0
Digestive system							消化管障害						
Dry mouth	3	2	5	7	5	1	口内乾燥	3	2	5	7	5	1
Constipation	0	2	4	6	4	2	便秘	0	2	4	6	4	2
Flatulence	3	0	2	3	2	1	鼓腸	3	0	2	3	2	1
Metabolic and nutritional disorders							代謝および栄養障害						
Peripheral edema	4	6	9	12	9	2	末梢性浮腫	4	6	9	12	9	2
Weight gain	0	4	4	6	4	0	体重増加	0	4	4	6	4	0
Edema	0	2	4	2	2	0	浮腫	0	2	4	2	2	0
Hypoglycemia	1	3	2	1	2	1	低血糖症	1	3	2	1	2	1
Nervous system							神経系障害						
Dizziness	8	9	23	29	21	5	浮動性めまい	8	9	23	29	21	5
Somnolence	4	6	13	16	12	3	傾眠	4	6	13	16	12	3
Neuropathy	9	2	2	5	4	3	ニューロパシー	9	2	2	5	4	3
							失調	6	1	2	4	3	1

原文							和訳						
Ataxia	6	1	2	4	3	1	回転性めまい	1	2	2	4	3	1
Vertigo	1	2	2	4	3	1	錯乱	0	1	2	3	2	1
Confusion	0	1	2	3	2	1	多幸症	0	0	3	2	2	0
Euphoria	0	0	3	2	2	0	協調運動障害	1	0	2	2	2	0
Incoordination	1	0	2	2	2	0	思考異常 [†]	1	0	1	3	2	0
Thinking abnormal [†]	1	0	1	3	2	0	振戦	1	1	1	2	1	0
Tremor	1	1	1	2	1	0	異常歩行	1	0	1	3	1	0
Abnormal gait	1	0	1	3	1	0	健忘	3	1	0	2	1	0
Amnesia	3	1	0	2	1	0	神経過敏	0	1	1	1	1	0
Nervousness	0	1	1	1	1	0							
Respiratory system							呼吸器系障害						
Dyspnea	3	0	2	2	2	1	呼吸困難	3	0	2	2	2	1
Special senses							特殊感覚障害						
Blurry vision [‡]	3	1	3	6	4	2	霧視 [‡]	3	1	3	6	4	2
Abnormal vision	1	0	1	1	1	0	視覚異常	1	0	1	1	1	0
* PGB: pregabalin [†] Thinking abnormal primarily consists of events related to difficulty with concentration/attention but also includes events related to cognition and language problems and slowed thinking. [‡] Investigator term; summary level term is amblyopia							*PGB: プレガバリン [†] 思考異常は主に集中/注意困難に関連する事象であるが、認知および言語障害ならびに緩慢な思考関連の事象も含まれる。 [‡] 治験責任医師用語; 要約レベル用語は弱視。						
Controlled Studies in Postherpetic Neuralgia <i>Adverse Reactions Leading to Discontinuation</i> In clinical trials in patients with postherpetic neuralgia, 14% of patients treated with LYRICA and 7% of patients treated with placebo discontinued prematurely due to adverse reactions. In the LYRICA treatment group, the most common reasons for discontinuation due to adverse reactions were dizziness (4%) and somnolence (3%). In comparison, less than 1% of placebo patients withdrew due to dizziness and somnolence. Other reasons for discontinuation from the trials, occurring in greater frequency in the LYRICA group than in the placebo group,							帯状疱疹後神経痛を対象とした比較対照試験 中止に至った副作用 帯状疱疹後神経痛を有する患者を対象とした臨床試験では、本剤投与患者の14%およびプラセボ投与患者の7%が副作用を理由に試験参加を途中で中止した。本剤投与群において試験参加中止理由となった主な副作用は、浮動性めまい（4%）および傾眠（3%）であった。これに対し、プラセボ群で浮動性めまいおよび傾眠を理由に試験参加を中止した患者は1%未満であった。これらの試験において試験参加中止につながった他の						

原文	和訳																																																																																																																																												
were confusion (2%), as well as peripheral edema, asthenia, ataxia, and abnormal gait (1% each).	副作用のうち、本剤投与群における発現率がプラセボ群を上回ったのは、錯乱（2%）ならびに末梢性浮腫、無力症、失調および異常歩行（各1%）であった。																																																																																																																																												
<i>Most Common Adverse Reactions</i> Table 4 lists all adverse reactions, regardless of causality, occurring in ≥ 1% of patients with neuropathic pain associated with postherpetic neuralgia in the combined LYRICA group for which the incidence was greater in this combined LYRICA group than in the placebo group. In addition, an event is included, even if the incidence in the all LYRICA group is not greater than in the placebo group, if the incidence of the event in the 600 mg/day group is more than twice that in the placebo group. A majority of pregabalin-treated patients in clinical studies had adverse reactions with a maximum intensity of "mild" or "moderate". Overall, 12.4% of all pregabalin-treated patients and 9.0% of all placebo-treated patients had at least one severe event while 8% of pregabalin-treated patients and 4.3% of placebo-treated patients had at least one severe treatment-related adverse event.	主な副作用 因果関係を問わず、帯状疱疹後神経痛を有する患者の 1%以上に発現し、本剤投与患者全体における発現率がプラセボ群を上回った副作用を表 4 に示す。さらに本剤投与患者全体における発現率がプラセボ群を上回らなくとも、600 mg/日群における発現率がプラセボ群の 2 倍を超える事象もこの表に含めている。臨床試験において本剤投与患者の大部分に副作用が発現したが、その重症度は最高でも“軽度”または“中等度”であった。 全体では、本剤投与患者全体の 12.4%、およびプラセボ投与患者の 9.0%に、重度の事象が 1 件以上認められ、また、本剤投与患者全体の 8%、およびプラセボ投与患者の 4.3%に治験薬との因果関係が否定できない重度の有害事象が 1 件以上認められた。																																																																																																																																												
Table 4 Treatment-emergent adverse reaction incidence in controlled trials in Neuropathic Pain Associated with Postherpetic Neuralgia (Events in at least 1% of all LYRICA-treated patients and at least numerically more in all LYRICA than in the placebo group) <table><tr><th>Body system - Preferred term</th><th>75 mg/d [N=84]</th><th>150 mg/d [N=302]</th><th>300 mg/d [N=312]</th><th>600 mg/d [N=154]</th><th>All PGB* [N=852]</th><th>Placebo [N=398]</th></tr><tr><td></td><td>%</td><td>%</td><td>%</td><td>%</td><td>%</td><td>%</td></tr><tr><td>Body as a whole</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Infection</td><td>14</td><td>8</td><td>6</td><td>3</td><td>7</td><td>4</td></tr><tr><td>Headache</td><td>5</td><td>9</td><td>5</td><td>8</td><td>7</td><td>5</td></tr><tr><td>Pain</td><td>5</td><td>4</td><td>5</td><td>5</td><td>5</td><td>4</td></tr><tr><td>Accidental injury</td><td>4</td><td>3</td><td>3</td><td>5</td><td>3</td><td>2</td></tr><tr><td>Flu syndrome</td><td>1</td><td>2</td><td>2</td><td>1</td><td>2</td><td>1</td></tr><tr><td>Face edema</td><td>0</td><td>2</td><td>1</td><td>3</td><td>2</td><td>1</td></tr><tr><td>Digestive system</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table>	Body system - Preferred term	75 mg/d [N=84]	150 mg/d [N=302]	300 mg/d [N=312]	600 mg/d [N=154]	All PGB* [N=852]	Placebo [N=398]		%	%	%	%	%	%	Body as a whole							Infection	14	8	6	3	7	4	Headache	5	9	5	8	7	5	Pain	5	4	5	5	5	4	Accidental injury	4	3	3	5	3	2	Flu syndrome	1	2	2	1	2	1	Face edema	0	2	1	3	2	1	Digestive system							表4. 帯状疱疹後神経痛に関連づけられる神経障害性疼痛を対象とした比較対照試験において認められた副作用の発現率（本剤投与患者全体における発現率が1%以上で、発現率がプラセボ群を上回った事象） <table><tr><th>器官系 - 基本語</th><th>75 mg/日 [N=84]</th><th>150 mg/日 [N=302]</th><th>300 mg/日 [N=312]</th><th>600 mg/日 [N=154]</th><th>全PGB* [N=852]</th><th>プラセボ [N=398]</th></tr><tr><td></td><td>%</td><td>%</td><td>%</td><td>%</td><td>%</td><td>%</td></tr><tr><td>一般的全身障害</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>感染</td><td>14</td><td>8</td><td>6</td><td>3</td><td>7</td><td>4</td></tr><tr><td>頭痛</td><td>5</td><td>9</td><td>5</td><td>8</td><td>7</td><td>5</td></tr><tr><td>疼痛</td><td>5</td><td>4</td><td>5</td><td>5</td><td>5</td><td>4</td></tr><tr><td>事故による外傷</td><td>4</td><td>3</td><td>3</td><td>5</td><td>3</td><td>2</td></tr><tr><td>インフルエンザ症候群</td><td>1</td><td>2</td><td>2</td><td>1</td><td>2</td><td>1</td></tr><tr><td>顔面浮腫</td><td>0</td><td>2</td><td>1</td><td>3</td><td>2</td><td>1</td></tr><tr><td>消化管障害</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table>	器官系 - 基本語	75 mg/日 [N=84]	150 mg/日 [N=302]	300 mg/日 [N=312]	600 mg/日 [N=154]	全PGB* [N=852]	プラセボ [N=398]		%	%	%	%	%	%	一般的全身障害							感染	14	8	6	3	7	4	頭痛	5	9	5	8	7	5	疼痛	5	4	5	5	5	4	事故による外傷	4	3	3	5	3	2	インフルエンザ症候群	1	2	2	1	2	1	顔面浮腫	0	2	1	3	2	1	消化管障害						
Body system - Preferred term	75 mg/d [N=84]	150 mg/d [N=302]	300 mg/d [N=312]	600 mg/d [N=154]	All PGB* [N=852]	Placebo [N=398]																																																																																																																																							
	%	%	%	%	%	%																																																																																																																																							
Body as a whole																																																																																																																																													
Infection	14	8	6	3	7	4																																																																																																																																							
Headache	5	9	5	8	7	5																																																																																																																																							
Pain	5	4	5	5	5	4																																																																																																																																							
Accidental injury	4	3	3	5	3	2																																																																																																																																							
Flu syndrome	1	2	2	1	2	1																																																																																																																																							
Face edema	0	2	1	3	2	1																																																																																																																																							
Digestive system																																																																																																																																													
器官系 - 基本語	75 mg/日 [N=84]	150 mg/日 [N=302]	300 mg/日 [N=312]	600 mg/日 [N=154]	全PGB* [N=852]	プラセボ [N=398]																																																																																																																																							
	%	%	%	%	%	%																																																																																																																																							
一般的全身障害																																																																																																																																													
感染	14	8	6	3	7	4																																																																																																																																							
頭痛	5	9	5	8	7	5																																																																																																																																							
疼痛	5	4	5	5	5	4																																																																																																																																							
事故による外傷	4	3	3	5	3	2																																																																																																																																							
インフルエンザ症候群	1	2	2	1	2	1																																																																																																																																							
顔面浮腫	0	2	1	3	2	1																																																																																																																																							
消化管障害																																																																																																																																													

原文							和訳						
Dry mouth	7	7	6	15	8	3	口内乾燥	7	7	6	15	8	3
Constipation	4	5	5	5	5	2	便秘	4	5	5	5	5	2
Flatulence	2	1	2	3	2	1	鼓腸	2	1	2	3	2	1
Vomiting	1	1	3	3	2	1	嘔吐	1	1	3	3	2	1
Metabolic and nutritional disorders							代謝および栄養障害						
Peripheral edema	0	8	16	16	12	4	末梢性浮腫	0	8	16	16	12	4
Weight gain	1	2	5	7	4	0	体重増加	1	2	5	7	4	0
Edema	0	1	2	6	2	1	浮腫	0	1	2	6	2	1
Musculoskeletal system							筋・骨格系障害						
Myasthenia	1	1	1	1	1	0	筋無力症	1	1	1	1	1	0
Nervous system							神経系障害						
Dizziness	11	18	31	37	26	9	浮動性めまい	11	18	31	37	26	9
Somnolence	8	12	18	25	16	5	傾眠	8	12	18	25	16	5
Ataxia	1	2	5	9	5	1	失調	1	2	5	9	5	1
Abnormal gait	0	2	4	8	4	1	異常歩行	0	2	4	8	4	1
Confusion	1	2	3	7	3	0	錯乱	1	2	3	7	3	0
Thinking abnormal†	0	2	1	6	2	2	思考異常†	0	2	1	6	2	2
Incoordination	2	2	1	3	2	0	協調運動障害	2	2	1	3	2	0
Amnesia	0	1	1	4	2	0	健忘	0	1	1	4	2	0
Speech disorder	0	0	1	3	1	0	会話障害	0	0	1	3	1	0
Respiratory system							呼吸器系障害						
Bronchitis	0	1	1	3	1	1	気管支炎	0	1	1	3	1	1
Special senses							特殊感覚障害						
Blurry vision‡	1	5	5	9	5	3	霧視‡	1	5	5	9	5	3
Diplopia	0	2	2	4	2	0	複視	0	2	2	4	2	0
Abnormal vision	0	1	2	5	2	0	視覚異常	0	1	2	5	2	0

原文							和訳						
Eye Disorder	0	1	1	2	1	0	眼の障害	0	1	1	2	1	0
Urogenital System							尿生殖器障害						
Urinary Incontinence	0	1	1	2	1	0	尿失禁	0	1	1	2	1	0
* PGB: pregabalin							*PGB: プレガバリン						
† Thinking abnormal primarily consists of events related to difficulty with concentration/attention but also includes events related to cognition and language problems and slowed thinking.							† 思考異常は主に集中/注意困難に関連する事象であるが、認知および言語障害ならびに緩慢な思考関連の事象も含まれる。						
‡ Investigator term; summary level term is amblyopia							‡ 治験責任医師用語; 要約レベル用語は弱視。						
Controlled Add-On Studies in Adjunctive Therapy for Adult Patients with Partial Onset Seizures							てんかん部分発作を有する成人患者を対象とした併用治療に関する対照試験						
<i>Adverse Reactions Leading to Discontinuation</i>							<i>中止に至った副作用</i>						
Approximately 15% of patients receiving LYRICA and 6% of patients receiving placebo in add-on epilepsy trials discontinued prematurely due to adverse reactions. In the LYRICA treatment group, the adverse reactions most frequently leading to discontinuation were dizziness (6%), ataxia (4%), and somnolence (3%). In comparison, <1% of patients in the placebo group withdrew due to each of these events. Other adverse reactions that led to discontinuation of at least 1% of patients in the LYRICA group and at least twice as frequently compared to the placebo group were asthenia, diplopia, blurred vision, thinking abnormal, nausea, tremor, vertigo, headache, and confusion (which each led to withdrawal in 2% or less of patients).							てんかんを対象とした上乗せ試験では、本剤投与患者の約 15%およびプラセボ投与患者の 6%が副作用により試験を中止した。本剤投与群において中止に至った主な副作用は、浮動性めまい (6%)、失調 (4%) および傾眠 (3%) であった。一方、これらのいずれかによるプラセボ群の中止例は 1%未満であった。中止に至ったその他の副作用のうち、本剤投与患者の 1%以上に認められ、かつ発現率がプラセボ群の 2 倍以上であったものは、無力症、複視、霧視、思考異常、悪心、振戦、回転性めまい、頭痛および錯乱であった (それぞれ患者の 2%以下が中止に至った)。						
<i>Most Common Adverse Reactions</i>							<i>主な副作用</i>						
Table 5 lists all dose-related adverse reactions occurring in at least 2% of all LYRICA-treated patients. Dose-relatedness was defined as the incidence of the adverse event in the 600 mg/day group was at least 2% greater than the rate in both the placebo and 150 mg/day groups. In these studies, 758 patients received LYRICA and 294 patients received placebo for up to 12 weeks. Because patients were also treated with 1 to 3 other AEDs, it is not possible to determine whether the following adverse reactions can be ascribed to LYRICA alone, or the combination of LYRICA and other AEDs. A majority of pregabalin-treated patients in clinical studies had adverse reactions with a maximum intensity of "mild" or "moderate".							本剤投与患者全体の 2%以上に認められたすべての用量依存的な副作用を表 5 に示す。この際、600 mg/日群における副作用の発現率が、プラセボ群および 150 mg/日群の両群における発現率よりも 2%以上高い場合、用量依存的であると定義した。これらの試験では、758 例へ本剤を、294 例へプラセボを、それぞれ 12 週間まで投与した。患者は本剤と他の抗てんかん薬 1~3 剤を併用していたため、以下の副作用が本剤によるものか、または本剤と他の抗てんかん薬との併用によるものかは判断できない。臨床試験において本剤投与患者の大部分に副作用が認められたが、その重症度は最高でも「軽度」または「中等度」であった。						

原文						和訳					
Table 5. Dose-related treatment-emergent adverse reaction incidence in controlled trials in adjunctive therapy for adult patients with partial onset seizures (Events in at least 2% of all LYRICA-treated patients and the adverse reaction in the 600 mg/day group was $\geq$2% the rate in both the placebo and 150 mg/day groups)						表5 てんかん部分発作を有する成人患者を対象とした併用治療についての比較対照試験で認められた用量依存性の副作用の発現率（本剤投与患者全体における発現率が2%以上で、かつプラセボ群および150 mg/日群と比べ600 mg/日群の発現率が2%以上高かった事象）					
Body System	150 mg/d	300 mg/d	600 mg/d	All PGB*	Placebo	器官別大分類	150 mg/日	300 mg/日	600 mg/日	全 PGB*	プラセボ
- Preferred Term	[N = 185]	[N = 90]	[N = 395]	[N = 670] [†]	[N = 294]	- 基本語	[N = 185]	[N = 90]	[N = 395]	[N = 670] [†]	[N = 294]
	%	%	%	%	%		%	%	%	%	%
Body as a Whole						一般的全身障害					
Accidental Injury	7	11	10	9	5	事故による外傷	7	11	10	9	5
Pain	3	2	5	4	3	疼痛	3	2	5	4	3
Digestive System						消化管障害					
Increased Appetite	2	3	6	5	1	食欲亢進	2	3	6	5	1
Dry Mouth	1	2	6	4	1	口内乾燥	1	2	6	4	1
Constipation	1	1	7	4	2	便秘	1	1	7	4	2
Metabolic and Nutritional Disorders						代謝および栄養障害					
Weight Gain	5	7	16	12	1	体重増加	5	7	16	12	1
Peripheral Edema	3	3	6	5	2	末梢性浮腫	3	3	6	5	2
Nervous System						神経系障害					
Dizziness	18	31	38	32	11	浮動性めまい	18	31	38	32	11
Somnolence	11	18	28	22	11	傾眠	11	18	28	22	11
Ataxia	6	10	20	15	4	失調	6	10	20	15	4
Tremor	3	7	11	8	4	振戦	3	7	11	8	4
Thinking Abnormal [‡]	4	8	9	8	2	思考異常 [‡]	4	8	9	8	2
Amnesia	3	2	6	5	2	健忘	3	2	6	5	2

原文						和訳					
Speech Disorder	1	2	7	5	1	会話障害	1	2	7	5	1
Incoordination	1	3	6	4	1	協調運動障害	1	3	6	4	1
Abnormal Gait	1	3	5	4	0	異常歩行	1	3	5	4	0
Twitching	0	4	5	4	1	攣縮	0	4	5	4	1
Confusion	1	2	5	4	2	錯乱	1	2	5	4	2
Myoclonus	1	0	4	2	0	ミオクローヌス	1	0	4	2	0
Special Senses						特殊感覚障害					
Blurred Vision [§]	5	8	12	10	4	霧視 [§]	5	8	12	10	4
Diplopia	5	7	12	9	4	複視	5	7	12	9	4
Abnormal Vision	3	1	5	4	1	視覚異常	3	1	5	4	1
* PGB: pregabalin † Excludes patients who received the 50 mg dose in Study E1. ‡ Thinking abnormal primarily consists of events related to difficulty with concentration/attention but also includes events related to cognition and language problems and slowed thinking. § Investigator term; summary level term is amblyopia.						* PGB : プレガバリン † E1 試験において用量 50 mg の投与を受けた患者は除く。 ‡ 思考異常は主に集中・注意困難に関連する事象であるが、認知および言語障害ならびに緩慢な思考関連の事象も含まれる。 § 治験責任医師用語、要約レベル用語は弱視。					
Controlled Studies with Fibromyalgia <i>Adverse Reactions Leading to Discontinuation</i> In clinical trials of patients with fibromyalgia, 19% of patients treated with pregabalin (150–600 mg/day) and 10% of patients treated with placebo discontinued prematurely due to adverse reactions. In the pregabalin treatment group, the most common reasons for discontinuation due to adverse reactions were dizziness (6%) and somnolence (3%). In comparison, <1% of placebo-treated patients withdrew due to dizziness and somnolence. Other reasons for discontinuation from the trials, occurring with greater frequency in the pregabalin treatment group than in the placebo treatment group, were fatigue, headache, balance disorder, and weight increased. Each of these adverse reactions led to withdrawal in approximately 1% of patients.						線維筋痛症に関する比較対照試験 <i>中止に至った副作用</i> 線維筋痛症を有する患者を対象とした臨床試験では、本剤（150～600 mg/日）投与患者の 19%、プラセボ投与患者の 10%において、副作用により治療が早期に中止された。本剤投与群において、中止理由となった副作用として最も多く認められたものは、浮動性めまい（6%）および傾眠（3%）であった。一方、プラセボ投与患者で浮動性めまいおよび傾眠による中止例は 1%未満であった。本試験において、プラセボ群よりも本剤投与群においてより高頻度に認められた中止理由は、他にも疲労、頭痛、平衡障害および体重増加であった。これらの副作用によって、それぞれ約 1%の患者が試験を中止した。					

原文							和訳						
Most Common Adverse Reactions							主な副作用						
Table 6 lists all adverse reactions, regardless of causality, occurring in $\geq 2\%$ of patients with fibromyalgia in the 'all pregabalin' treatment group for which the incidence was greater than in the placebo treatment group. A majority of pregabalin-treated patients in clinical studies experienced adverse reactions with a maximum intensity of "mild" or "moderate".							線維筋痛症を有する患者の 2%以上に認められた因果関係を問わないすべての副作用のうちプラセボ群よりも「本剤投与群全体」において発現率が高かった事象を表 6 に示す。臨床試験における本剤投与患者の大半において、「軽度」または「中等度」以下の副作用が認められた。						
Table 6 Treatment-emergent adverse reaction incidence in controlled trials in Fibromyalgia (Events in at least 2% of all LYRICA-treated patients and occurring more frequently in the all pregabalin-group than in the placebo treatment group)							表6 線維筋痛症を対象とした対照試験において認められた副作用の発現率 (本剤投与患者全体の2%以上に認められ、かつプラセボ投与群よりも本剤投与群全体においてより多く認められた事象)						
System Organ Class - Preferred term	150 mg/d [N=132] %	300 mg/d [N=502] %	450 mg/d [N=505] %	600 mg/d [N=378] %	All PGB* [N=1517] %	Placebo [N=505] %	器官別大分類- 基本語	150 mg/日 [N=132] %	300 mg/日 [N=502] %	450 mg/日 [N=505] %	600 mg/日 [N=378] %	全 PGB* [N=1517] %	プラセボ [N=505] %
Ear and Labyrinth Disorders							耳および迷路障害						
Vertigo	2	2	2	1	2	0	回転性めまい	2	2	2	1	2	0
Eye Disorders							眼の障害						
Vision blurred	8	7	7	12	8	1	霧視	8	7	7	12	8	1
Gastrointestinal Disorders							胃腸障害						
Dry mouth	7	6	9	9	8	2	口内乾燥	7	6	9	9	8	2
Constipation	4	4	7	10	7	2	便秘	4	4	7	10	7	2
Vomiting	2	3	3	2	3	2	嘔吐	2	3	3	2	3	2
Flatulence	1	1	2	2	2	1	鼓腸	1	1	2	2	2	1
Abdominal distension	2	2	2	2	2	1	腹部膨満	2	2	2	2	2	1
General Disorders and Administrative Site Conditions							全身障害および投与局所様態						
Fatigue	5	7	6	8	7	4	疲労	5	7	6	8	7	4
Edema peripheral	5	5	6	9	6	2	末梢性浮腫	5	5	6	9	6	2
Chest pain	2	1	1	2	2	1	胸痛	2	1	1	2	2	1
Feeling abnormal	1	3	2	2	2	0	異常感	1	3	2	2	2	0
Edema	1	2	1	2	2	1	浮腫	1	2	1	2	2	1

原文							和訳						
Feeling drunk	1	2	1	2	2	0	酩酊感	1	2	1	2	2	0
Infections and Infestations							感染症および寄生虫症						
Sinusitis	4	5	7	5	5	4	副鼻腔炎	4	5	7	5	5	4
Investigations							検査						
Weight increased	8	10	10	14	11	2	体重増加	8	10	10	14	11	2
Metabolism and Nutrition Disorders							代謝および栄養障害						
Increased appetite	4	3	5	7	5	1	食欲亢進	4	3	5	7	5	1
Fluid retention	2	3	3	2	2	1	体液貯留	2	3	3	2	2	1
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders							筋骨格系および結合組織障害						
Arthralgia	4	3	3	6	4	2	関節痛	4	3	3	6	4	2
Muscle spasms	2	4	4	4	4	2	筋痙攣	2	4	4	4	4	2
Back pain	2	3	4	3	3	3	背部痛	2	3	4	3	3	3
Nervous System Disorders							神経系障害						
Dizziness	23	31	43	45	38	9	浮動性めまい	23	31	43	45	38	9
Somnolence	13	18	22	22	20	4	傾眠	13	18	22	22	20	4
Headache	11	12	14	10	12	12	頭痛	11	12	14	10	12	12
Disturbance in attention	4	4	6	6	5	1	注意力障害	4	4	6	6	5	1
Balance disorder	2	3	6	9	5	0	平衡障害	2	3	6	9	5	0
Memory impairment	1	3	4	4	3	0	記憶障害	1	3	4	4	3	0
Coordination abnormal	2	1	2	2	2	1	協調運動異常	2	1	2	2	2	1
Hypoaesthesia	2	2	3	2	2	1	感覚鈍麻	2	2	3	2	2	1
Lethargy	2	2	1	2	2	0	嗜眠	2	2	1	2	2	0
Tremor	0	1	3	2	2	0	振戦	0	1	3	2	2	0
Psychiatric Disorders							精神障害						
Euphoric Mood	2	5	6	7	6	1	多幸気分	2	5	6	7	6	1

原文							和訳						
Confusional state	0	2	3	4	3	0	錯乱状態	0	2	3	4	3	0
Anxiety	2	2	2	2	2	1	不安	2	2	2	2	2	1
Disorientation	1	0	2	1	2	0	失見当識	1	0	2	1	2	0
Depression	2	2	2	2	2	2	うつ病	2	2	2	2	2	2
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders							呼吸器、胸郭および縦隔障害						
Pharyngolaryngeal pain	2	1	3	3	2	2	咽喉頭疼痛	2	1	3	3	2	2
* PGB: pregabalin							* PGB : プレガバリン						
Other Adverse Reactions Observed During the Clinical Studies of LYRICA Following is a list of treatment-emergent adverse reactions reported by patients treated with LYRICA during all clinical trials. The listing does not include those events already listed in the previous tables or elsewhere in labeling, those events for which a drug cause was remote, those events which were so general as to be uninformative, and those events reported only once which did not have a substantial probability of being acutely life-threatening. Events are categorized by body system and listed in order of decreasing frequency according to the following definitions: <i>frequent</i> adverse reactions are those occurring on one or more occasions in at least 1/100 patients; <i>infrequent</i> adverse reactions are those occurring in 1/100 to 1/1000 patients; <i>rare</i> reactions are those occurring in fewer than 1/1000 patients. Events of major clinical importance are described in the <i>Warnings and Precautions</i> section (5).							本剤の臨床試験中に認められたその他の副作用 臨床試験全体で、本剤を投与した患者に報告された副作用の一覧を以下に示す。前掲の表または本表示中の別のところにすでに挙げられている事象、薬剤との因果関係が薄い事象、一般的すぎて情報の価値がない事象、報告がわずか1例で直ちに生命を脅かす可能性が高くない事象はここに含まれていない。 以下の定義に従い、事象を器官別に頻度の高い方から提示する。高頻度副作用：少なくとも患者 1/100 例に 1 回以上発現；低頻度副作用：患者 1/100 から 1/1000 例に発現；まれな副作用：患者 1/1000 例未満に発現。臨床上重要な事象は、警告および使用上の注意の項（5）に記載されている。						
Body as a Whole – <i>Frequent</i> : Abdominal pain, Allergic reaction, Fever, <i>Infrequent</i> : Abscess, Cellulitis, Chills, Malaise, Neck rigidity, Overdose, Pelvic pain, Photosensitivity reaction, <i>Rare</i> : Anaphylactoid reaction, Ascites, Granuloma, Hangover effect, Intentional Injury, Retroperitoneal Fibrosis, Shock							一般的全身障害 – 高頻度：腹痛、アレルギー反応、発熱、低頻度：膿瘍、蜂巣炎、悪寒、倦怠感、頸部強剛、過量投与、骨盤痛、光線過敏性反応、まれ：アナフィラキシー様反応、腹水、肉芽腫、なごり作用、故意の損傷、後腹膜線維症、ショック						
Cardiovascular System – <i>Infrequent</i> : Deep thrombophlebitis, Heart failure, Hypotension, Postural hypotension, Retinal vascular disorder, Syncope; <i>Rare</i> : ST Depressed, Ventricular Fibrillation							心・血管系障害 – 低頻度：深部血栓性静脈炎、心不全、低血圧、体位性低血圧、網膜血管障害、失神 まれ：ST 低下、心室細動						
Digestive System – <i>Frequent</i> : Gastroenteritis, Increased appetite; <i>Infrequent</i> : Cholecystitis, Cholelithiasis, Colitis, Dysphagia, Esophagitis, Gastritis, Gastrointestinal hemorrhage, Melena, Mouth ulceration, Pancreatitis, Rectal hemorrhage, Tongue edema; <i>Rare</i> : Aphthous stomatitis, Esophageal Ulcer, Periodontal absces							消化管障害 – 高頻度：胃腸炎、食欲亢進；低頻度：胆嚢炎、胆石症、大腸炎、嚥下障害、食道炎、胃炎、胃腸出血、メレナ、口腔内潰瘍形成、膵炎、直腸出血、舌浮腫；まれ：アフタ性口内炎、食道潰瘍、歯周膿瘍						

原文	和訳
Hemic and Lymphatic System – <i>Frequent</i> : Ecchymosis; <i>Infrequent</i> : Anemia, Eosinophilia, Hypochromic anemia, Leukocytosis, Leukopenia, Lymphadenopathy, Thrombocytopenia; <i>Rare</i> : Myelofibrosis, Polycythemia, Prothrombin decreased, Purpura, Thrombocythemia	血液およびリンパ系障害 – 高頻度：斑状出血；低頻度：貧血、好酸球増加症、低色素性貧血、白血球増加症、白血球減少症、リンパ節症、血小板減少症；まれ：骨髄線維症、赤血球増加症、プロトロンビン減少、紫斑、血小板血症
Metabolic and Nutritional Disorders – <i>Rare</i> : Glucose Tolerance Decreased, Urate Crystalluria	代謝および栄養障害 – まれ：耐糖能低下、尿酸結晶尿
Musculoskeletal System – <i>Frequent</i> : Arthralgia, Leg cramps, Myalgia, Myasthenia; <i>Infrequent</i> : Arthrosis; <i>Rare</i> : Chondrodystrophy, Generalized Spasm	筋・骨格系障害 – 高頻度：関節痛、下肢痙攣、筋痛、筋無力症；低頻度：関節症；まれ：軟骨異栄養症、全身痙攣
Nervous System – <i>Frequent</i> : Anxiety, Depersonalization, Hypertonia, Hypesthesia, Libido decreased, Nystagmus, Paresthesia, Stupor, Twitching; <i>Infrequent</i> : Abnormal dreams, Agitation, Apathy, Aphasia, Circumoral paresthesia, Dysarthria, Hallucinations, Hostility, Hyperalgesia, Hyperesthesia, Hyperkinesia, Hypokinesia, Hypotonia, Libido increased, Myoclonus, Neuralgia, <i>Rare</i> : Addiction, Cerebellar syndrome, Cogwheel rigidity, Coma, Delirium, Delusions, Dysautonomia, Dyskinesia, Dystonia, Encephalopathy, Extrapryamidal syndrome, Guillain-Barré syndrome, Hypalgesia, Intracranial hypertension, Manic reaction, Paranoid reaction, Peripheral neuritis, Personality disorder, Psychotic depression, Schizophrenic reaction, Sleep disorder, Torticollis, Trismus	神経系障害 – 高頻度：不安、離人症、筋緊張亢進、感覚鈍麻、リビドー減退、眼振、錯感覚、昏迷、攣縮；低頻度：異常な夢、激越、無感情、失語症、口周囲異常感覚、構語障害、幻覚、敵意、痛覚過敏、知覚過敏、運動過多、運動低下、筋緊張低下、リビドー亢進、ミオクローヌス、神経痛、まれ：嗜癲、小脳症候群、歯車様固縮、昏睡、譫妄、妄想、自律神経異常症、ジスキネジー、ジストニー、脳症、錐体外路症候群、ギラン・バレー症候群、痛覚鈍麻、頭蓋内圧亢進症、躁的反応、妄想反応、末梢神経炎、人格障害、精神病性うつ病、統合失調性反応、睡眠障害、斜頸、開口障害
Respiratory System – <i>Rare</i> : Apnea, Atelectasis, Bronchiolitis, Hiccup, Laryngismus, Lung edema, Lung fibrosis, Yawn	呼吸器系障害 – まれ：無呼吸、無気肺、細気管支炎、しゃっくり、喉頭痙攣、肺水腫、肺線維症、あくび
Skin and Appendages – <i>Frequent</i> : Pruritus, <i>Infrequent</i> : Alopecia, Dry skin, Eczema, Hirsutism, Skin ulcer, Urticaria, Vesiculobullous rash; <i>Rare</i> : Angioedema, Exfoliative dermatitis, Lichenoid dermatitis, Melanosis, Nail Disorder, Petechial rash, Purpuric rash, Pustular rash, Skin atrophy, Skin necrosis, Skin nodule, Stevens-Johnson syndrome, Subcutaneous nodule	皮膚および皮膚付属器障害 – 高頻度：痒痒症、低頻度：脱毛症、皮膚乾燥、湿疹、男性型多毛症、皮膚潰瘍、蕁麻疹、小水疱水疱性皮疹；まれ：血管浮腫、剥脱性皮膚炎、苔癬様皮膚炎、メラノーシス、爪の障害、点状出血性皮疹、紫斑性皮疹、膿疱性皮疹、皮膚萎縮、皮膚壊死、皮膚小結節、スティーブンス・ジョンソン症候群、皮下結節
Special senses – <i>Frequent</i> : Conjunctivitis, Diplopia, Otitis media, Tinnitus; <i>Infrequent</i> : Abnormality of accommodation, Blepharitis, Dry eyes, Eye hemorrhage, Hyperacusis, Photophobia, Retinal edema, Taste loss, Taste perversion; <i>Rare</i> : Anisocoria, Blindness, Corneal ulcer, Exophthalmos, Extraocular palsy, Iritis, Keratitis, Keratoconjunctivitis, Miosis, Mydriasis, Night blindness, Ophthalmoplegia, Optic atrophy, Papilledema, Parosmia, Ptosis, Uveitis	特殊感覚障害 – 高頻度：結膜炎、複視、中耳炎、耳鳴；低頻度：調節異常、眼瞼炎、眼乾燥、眼出血、聴覚過敏、羞明、網膜浮腫、味覚消失、味覚倒錯；まれ：瞳孔不同症、失明、角膜潰瘍、眼球突出症、外眼筋麻痺、虹彩炎、角膜炎、角結膜炎、縮瞳、散瞳、夜盲、眼筋麻痺、視神経萎縮、視神経乳頭浮腫、嗅覚錯誤、眼瞼下垂、ブドウ膜炎

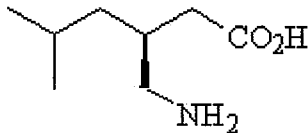
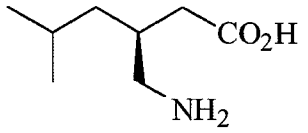
原文	和訳
Urogenital System – <i>Frequent</i>: Anorgasmia, Impotence, Urinary frequency, Urinary incontinence; <i>Infrequent</i>: Abnormal ejaculation, Albuminuria, Amenorrhea, Dysmenorrhea, Dysuria, Hematuria, Kidney calculus, Leukorrhea, Menorrhagia, Metrorrhagia, Nephritis, Oliguria, Urinary retention, Urine abnormality; <i>Rare</i>: Acute kidney failure, Balanitis, Bladder Neoplasm, Cervicitis, Dyspareunia, Epididymitis, Female lactation, Glomerulitis, Ovarian disorder, Pyelonephritis	尿生殖器障害 – 高頻度：無オルガスム症、インポテンス、頻尿、尿失禁、低頻度：射精異常、アルブミン尿、無月経、月経困難症、排尿困難、血尿、腎結石、白帯下、月経過多、不正子宮出血、腎炎、乏尿、尿閉、尿異常まれ：急性腎不全、亀頭炎、膀胱新生物、子宮頸管炎、性交困難、精巣上体炎、女性乳汁分泌、糸球体炎、卵巣障害、腎盂腎炎
Comparison of Gender and Race The overall adverse event profile of pregabalin was similar between women and men. There are insufficient data to support a statement regarding the distribution of adverse experience reports by race.	性および人種の比較 本剤の総合的な副作用発現状況に男女差はなかった。人種ごとの副作用報告分布について陳述するだけの十分なデータは存在しない。
6.2 Post-marketing Experience The following adverse reactions have been identified during postapproval use of LYRICA. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure. Nervous System Disorders – Headache Gastrointestinal Disorders – Nausea, Diarrhea Reproductive System and Breast Disorders – Gynecomastia, Breast Enlargement	6.2 市販後の使用経験 承認後の本剤の使用において以下の副作用が認められている。これらの副作用は、数が特定できない母集団からの自発報告によるものであるため、それらの発現率を確実に推定することや、または薬剤の曝露との因果関係をはっきりさせることが必ずしも可能なわけではない。 神経系障害 – 頭痛 胃腸障害 – 悪心、下痢 生殖系および乳房障害 – 女性化乳房、乳房腫大
7 DRUG INTERACTIONS Since LYRICA is predominantly excreted unchanged in the urine, undergoes negligible metabolism in humans (<2% of a dose recovered in urine as metabolites), and does not bind to plasma proteins, its pharmacokinetics are unlikely to be affected by other agents through metabolic interactions or protein binding displacement. <i>In vitro</i> and <i>in vivo</i> studies showed that LYRICA is unlikely to be involved in significant pharmacokinetic drug interactions. Specifically, there are no pharmacokinetic interactions between pregabalin and the following antiepileptic drugs: carbamazepine, valproic acid, lamotrigine, phenytoin, phenobarbital, and topiramate. Important pharmacokinetic interactions would also not be expected to occur between LYRICA and commonly used antiepileptic drugs [see Clinical Pharmacology (12)].	7. 薬物相互作用 本薬は血漿タンパク質に結合せず、ヒトにおいてほとんど代謝されることなく（代謝物として尿中に回収される割合は用量の 2%未満）、大部分が未変化体のまま尿中に排泄されるため、代謝に関する相互作用やタンパク結合の置換を介して本薬の薬物動態が他の薬剤の影響を受けることは考えにくい。<i>In vitro</i> 試験および <i>in vivo</i> 試験は、本薬が重大な薬物動態学的薬物相互作用に関与しないであろうことを明らかにした。本薬と薬物動態学的相互作用を起こさないことが明らかになっている抗てんかん薬には、カルバマゼピン、バルプロ酸、ラモトリギン、フェニトイン、フェノバルビタール、およびトピラメートがある。本薬と一般的に使用されている抗てんかん薬との間にも、重要な薬物動態相互作用の発現は予想されない [臨床薬理 (12) を参照]。
Pharmacodynamics Multiple oral doses of LYRICA were co-administered with oxycodone,	薬力学

原文	和訳
lorazepam, or ethanol. Although no pharmacokinetic interactions were seen, additive effects on cognitive and gross motor functioning were seen when LYRICA was co-administered with these drugs. No clinically important effects on respiration were seen.	オキシコドン、ロラゼパムまたはエタノールの併用条件下で本剤の反復経口投与が実施された。本剤をこれらの薬剤と併用しても薬物動態学的相互作用は認められなかったが、認知機能および粗大運動機能に対する相加的な作用が認められた。臨床上重要な呼吸作用は認められなかった。
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS 8.1 Pregnancy Pregnancy Category C. Increased incidences of fetal structural abnormalities and other manifestations of developmental toxicity, including lethality, growth retardation, and nervous and reproductive system functional impairment, were observed in the offspring of rats and rabbits given pregabalin during pregnancy, at doses that produced plasma pregabalin exposures (AUC) $\geq$ 5 times human exposure at the maximum recommended dose (MRD) of 600 mg/day. When pregnant rats were given pregabalin (500, 1250, or 2500 mg/kg) orally throughout the period of organogenesis, incidences of specific skull alterations attributed to abnormally advanced ossification (premature fusion of the jugal and nasal sutures) were increased at $\geq$ 1250 mg/kg, and incidences of skeletal variations and retarded ossification were increased at all doses. Fetal body weights were decreased at the highest dose. The low dose in this study was associated with a plasma exposure (AUC) approximately 17 times human exposure at the MRD of 600 mg/day. A no-effect dose for rat embryo-fetal developmental toxicity was not established. When pregnant rabbits were given LYRICA (250, 500, or 1250 mg/kg) orally throughout the period of organogenesis, decreased fetal body weight and increased incidences of skeletal malformations, visceral variations, and retarded ossification were observed at the highest dose. The no-effect dose for developmental toxicity in rabbits (500 mg/kg) was associated with a plasma exposure approximately 16 times human exposure at the MRD. In a study in which female rats were dosed with LYRICA (50, 100, 250, 1250, or 2500 mg/kg) throughout gestation and lactation, offspring growth was reduced at $\geq$ 100 mg/kg and offspring survival was decreased at $\geq$ 250 mg/kg. The effect on offspring survival was pronounced at doses $\geq$ 1250 mg/kg, with 100% mortality in high-dose litters. When offspring were tested as adults, neurobehavioral abnormalities (decreased auditory startle responding) were observed at $\geq$ 250 mg/kg and reproductive impairment (decreased fertility and	8 特別な集団への投与 8.1 妊婦への投与 妊娠カテゴリーC 最大臨床用量600 mg/日におけるヒト血漿中濃度 (AUC) の5倍以上に相当する用量を妊娠中に投与したラットおよびウサギにおいて、奇形その他の胎児発生への影響 (死亡、成長遅滞、神経系・生殖器系器官の機能障害) の発生頻度が増加した。 妊娠ラットに本薬を経口投与 (500、1250、2500 mg/kg) した器官形成期投与試験では、1250 mg/kg以上で異常な骨化進行 (頬骨縫合および鼻骨縫合の早期融合) による頭蓋骨に特異的な変化の発生頻度が増加し、いずれの用量においても骨格変異および骨化遅延の発生頻度が増加した。最高用量では胎児体重が減少した。本試験の低用量群の血漿中濃度 (AUC) は、最大臨床用量600 mg/日における曝露量の約17倍に相当した。ラット胚・胎児発生に関する試験の無作用量は決定されなかった。 妊娠ウサギに本薬を経口投与 (250、500、1250 mg/kg) した器官形成期投与試験では、最高用量で胎児体重の減少ならびに骨格奇形、内臓変異および骨化遅延の発生頻度の増加が認められた。ウサギ胚・胎児発生に関する試験の無作用量 (500 mg/kg) における血漿中濃度は、最大臨床用量における曝露量の約16倍に相当した。 雌ラットに妊娠期および授乳期にわたって本薬を投与 (50、100、250、1250、2500 mg/kg) した試験では、100 mg/kg以上で出生児の発育が低下し、250 mg/kg以上で出生児の生存率が低下した。出生児の生存率への影響は1250 mg/kg以上で顕著であり、高用量群では同腹児の死亡率が100%であった。成熟した出生児の試験では、250 mg/kg以上で神経行動学的異常 (聴覚性驚愕反応の低下) が、1250 mg/kgで生殖能への影響 (受胎能の低下および同腹児数の減少) が認められた。ラット出生前および出生後の発生に関する試験の無作用量 (50 mg/kg) における血漿中濃度は、

原文	和訳
litter size) was seen at 1250 mg/kg. The no-effect dose for pre- and postnatal developmental toxicity in rats (50 mg/kg) produced a plasma exposure approximately 2 times human exposure at the MRD. There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. Use LYRICA during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus. To provide information regarding the effects of in utero exposure to LYRICA, physicians are advised to recommend that pregnant patients taking LYRICA enroll in the North American Antiepileptic Drug (NAAED) Pregnancy Registry. This can be done by calling the toll free number 1-888-233-2334, and must be done by patients themselves. Information on the registry can also be found at the website http://www.aedpregnancyregistry.org/.	最大臨床用量における曝露量の約2倍であった。 妊婦を対象にした適切な対照を置きよく管理された試験は実施されていない。妊婦には、本剤使用の有益性が胎児への危険性を上回る場合にのみ投与する。 子宮内曝露による本剤の影響についての情報を提供するため、医師は本剤服用の妊婦に対して、北米抗てんかん薬 (NAAED) 妊娠登録システムに登録することを推奨するよう、助言を受けている。フリーダイヤル (1-888-233-2334) に電話することで登録できるが、患者自身により登録する必要がある。登録に関する情報は、ウェブサイト (http://www.aedpregnancyregistry.org/) から入手可能である。
8.2 Labor and Delivery The effects of LYRICA on labor and delivery in pregnant women are unknown. In the prenatal-postnatal study in rats, pregabalin prolonged gestation and induced dystocia at exposures ≥ 50 times the mean human exposure ($AUC_{(0-24)}$ of 123 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$) at the maximum recommended clinical dose of 600 mg/day.	8.2 分娩および出産 本剤の妊婦の分娩および出産に及ぼす影響は明らかでない。ラットを用いた出生前および出生後試験において、最大推奨用量600 mg/日におけるヒト平均曝露量123 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ ($AUC_{(0-24)}$) の50倍以上の曝露量で、妊娠期間の延長および難産が認められた。
8.3 Nursing Mothers It is not known if pregabalin is excreted in human milk; it is, however, present in the milk of rats. Because many drugs are excreted in human milk, and because of the potential for tumorigenicity shown for pregabalin in animal studies, decide whether to discontinue nursing or to discontinue the drug, taking into account the importance of the drug to the mother.	8.3 授乳婦への投与 本剤のヒト乳汁中への移行は不明であるが、ラットにおいて乳汁中に移行することが明らかになっている。ヒト乳汁中に移行する薬剤は多く、動物試験で本剤のがん原性が認められていることから、授乳中の婦人には本剤の有益性を考慮して、授乳の中止あるいは休薬を判断する。
8.4 Pediatric Use The safety and efficacy of pregabalin in pediatric patients have not been established. In studies in which pregabalin (50 to 500 mg/kg) was orally administered to young rats from early in the postnatal period (Postnatal Day 7) through sexual maturity, neurobehavioral abnormalities (deficits in learning and memory, altered locomotor activity, decreased auditory startle responding and habituation) and reproductive impairment (delayed sexual maturation and decreased fertility in males and females) were observed at doses ≥ 50 mg/kg. The neurobehavioral changes of acoustic startle persisted at ≥ 250 mg/kg and locomotor activity and water maze performance at ≥ 500 mg/kg in animals tested after cessation of dosing and, thus, were considered to represent long-term	8.4 小児への投与 小児患者における本剤の安全性および有効性は確認されていない。 生後早期 (生後7日) から性成熟に至るまでの若齢ラットに本薬 (50～500 mg/kg) を経口投与した試験において、50 mg/kg以上で神経行動学的変化 (学習・記憶障害、自発運動の変化、聴覚性驚愕反応・馴化の減少) および生殖への影響 (性成熟の遅延および雌雄の生殖能の低下) が認められた。休薬後の神経行動学的検査では、250 mg/kg以上で聴覚性驚愕反応の変化が、500 mg/kg以上で自発運動および水迷路学習能力の変化が持続したため、これらの変化は長期的な作用であると考えられた。幼若ラットにおける発達神経毒性および生殖への影響に関する最低作用量

原文	和訳
effects. The low effect dose for developmental neurotoxicity and reproductive impairment in juvenile rats (50 mg/kg) was associated with a plasma pregabalin exposure (AUC) approximately equal to human exposure at the maximum recommended dose of 600 mg/day. A no-effect dose was not established.	(50 mg/kg) における血漿中濃度 (AUC) は、最大推奨用量600 mg/日におけるヒト曝露量とほぼ同量であった。無作用量は決定されなかった。
8.5 Geriatric Use In controlled clinical studies of LYRICA in neuropathic pain associated with diabetic peripheral neuropathy, 246 patients were 65 to 74 years of age, and 73 patients were 75 years of age or older. In controlled clinical studies of LYRICA in neuropathic pain associated with postherpetic neuralgia, 282 patients were 65 to 74 years of age, and 379 patients were 75 years of age or older. In controlled clinical studies of LYRICA in epilepsy, there were only 10 patients 65 to 74 years of age, and 2 patients who were 75 years of age or older. No overall differences in safety and efficacy were observed between these patients and younger patients. In controlled clinical studies of LYRICA in fibromyalgia, 106 patients were 65 years of age or older. Although the adverse reaction profile was similar between the two age groups, the following neurological adverse reactions were more frequent in patients 65 years of age or older: dizziness, vision blurred, balance disorder, tremor, confusional state, coordination abnormal, and lethargy. LYRICA is known to be substantially excreted by the kidney, and the risk of toxic reactions to LYRICA may be greater in patients with impaired renal function. Because LYRICA is eliminated primarily by renal excretion, adjust the dose for elderly patients with renal impairment [see <i>Dosage and Administration</i> (2.5)].	8.5 高齢者への投与 糖尿病性末梢神経障害に伴う神経障害性疼痛を有する患者を対象とした本剤の比較対照臨床試験では、患者246例が65～74歳、73例が75歳以上であった。 帯状疱疹後神経痛に伴う神経障害性疼痛を有する患者を対象とした本剤の比較対照臨床試験では、患者282例が65～74歳、379例が75歳以上であった。 てんかん患者を対象にした本剤の比較対照試験では、患者 10 例が 65～74 歳、2 例が 75 歳以上であった。 これらの患者と若い患者の間には、安全性および有効性に総合的な差が認められなかった。 線維筋痛症患者を対象にした本剤の比較対照試験において、患者 106 例が 65 歳以上であった。安全性のプロファイルはこれらの患者ともっと若い患者との間で類似していたが、以下の神経学的な副作用は 65 歳以上の患者においてより高頻度に認められた：浮動性めまい、霧視、平衡障害、振戦、錯乱状態、協調運動異常および嗜眠。本剤は主に腎臓を介して排泄されることがわかっており、腎機能障害を有する患者では本剤の副作用リスクが高まる可能性がある。 本剤は主に腎臓を介して排泄されるため、腎機能障害を有する高齢患者では用量調整を行う。 [用法・用量 (2.5) を参照]。
9 DRUG ABUSE AND DEPENDENCE 9.1 Controlled Substance LYRICA is a Schedule V controlled substance. LYRICA is not known to be active at receptor sites associated with drugs of abuse. As with any CNS active drug, carefully evaluate patients for history of drug abuse and observe them for signs of LYRICA misuse or abuse (e.g., development of tolerance, dose escalation, drug-seeking behavior).	9.薬物乱用および薬物依存 9.1 規制薬物 規制薬物のクラス：本剤はスケジュール V の規制薬物である。 本剤が乱用薬物に関連した受容体部位で活性かどうかは不明である。どのような中枢神経系作用薬でもそうであるように、医師は患者の薬物乱用歴を慎重に評価し、本剤の誤用や乱用の徴候（耐性、服用量増加、薬物探索行動などの発現）がないか患者を観察する。

原文	和訳
9.2 Abuse In a study of recreational users (N=15) of sedative/hypnotic drugs, including alcohol, LYRICA (450mg, single dose) received subjective ratings of "good drug effect," "high" and "liking" to a degree that was similar to diazepam (30mg, single dose). In controlled clinical studies in over 5500 patients, 4 % of LYRICA-treated patients and 1 % of placebo-treated patients overall reported euphoria as an adverse reaction, though in some patient populations studied, this reporting rate was higher and ranged from 1 to 12%.	9.2 薬物乱用 気晴らしを目的とした鎮静性/催眠性薬物（アルコールを含む）の利用者（N=15）を対象にした試験における本剤（450 mg 単回投与）への主観的評価は、"よい薬物効果"、"ハイな気分"および"好み"で、ジアゼパム（30 mg 単回投与）と同程度であった。患者 5500 例以上を対象に実施された比較対照臨床試験において、本剤投与患者の 4%およびプラセボ投与患者の 1%が多幸症を副作用として報告したが、試験した患者集団によってはこの報告率が比較的高く、報告率の範囲は 1～12%であった。
9.3 Dependence In clinical studies, following abrupt or rapid discontinuation of LYRICA, some patients reported symptoms including insomnia, nausea, headache or diarrhea [see Warnings and Precautions (5.8)], suggestive of physical dependence.	9.3 薬物依存 臨床試験において本剤の投与を突然または急速に中止したところ、一部の患者が不眠症、悪心、頭痛または下痢などの症状を報告し [警告および使用上の注意 (5.8) を参照]、身体的依存が示唆された。
10 OVERDOSAGE <u>Signs, Symptoms and Laboratory Findings of Acute Overdosage in Humans</u> There is limited experience with overdose of LYRICA. The highest reported accidental overdose of LYRICA during the clinical development program was 8000 mg, and there were no notable clinical consequences.	10. 過量投与 <u>ヒトにおける急性過量投与時の徴候、症状および臨床検査所見</u> 本剤の過量投与に関する経験は限られている。臨床開発プログラム中に報告された偶発的過量投与における本剤の最高用量は 8000 mg で、臨床、注目すべき影響はなかった。
<u>Treatment or Management of Overdose</u> There is no specific antidote for overdose with LYRICA. If indicated, elimination of unabsorbed drug may be attempted by emesis or gastric lavage; observe usual precautions to maintain the airway. General supportive care of the patient is indicated including monitoring of vital signs and observation of the clinical status of the patient. Contact a Certified Poison Control Center for up-to-date information on the management of overdose with LYRICA. Although hemodialysis has not been performed in the few known cases of overdose, it may be indicated by the patient's clinical state or in patients with significant renal impairment. Standard hemodialysis procedures result in significant clearance of pregabalin (approximately 50% in 4 hours).	<u>過量投与時の治療またはマネジメント</u> 本剤過量投与に対する特異的解毒剤はない。必要であれば、催吐措置や胃洗浄によって未吸収分の除去を試みる。その際には気道確保のための通常の注意事項に従う。バイタルサインの監視および臨床状態の観察といった一般的支持ケアを行う。公認中毒管理センター（A Certified Poison Control Center）に連絡し、本剤過量投与時のマネジメントについての最新情報を入手する。 過量投与の既知の少数例において血液透析の実施経験はないが、患者の容態によっては、または重大な腎機能障害を有する患者では血液透析を実施してもよい。標準的な血液透析によって、本薬をかなり除去することができる（4時間で約50%）。
11 DESCRIPTION Pregabalin is described chemically as (S)-3-(aminomethyl)-5-methylhexanoic acid. The molecular formula is C₈H₁₇NO₂ and the molecular weight is 159.23. The chemical structure of pregabalin is:	11. 組成・性状 プレガバリンの化学名は (S)-3-(aminomethyl)-5-methylhexanoic acid、分子式は C₈H₁₇NO₂ で、分子量は 159.23 である。以下に化学構造を示す。

原文	和訳
 Pregabalin is a white to off-white, crystalline solid with a pK_{a1} of 4.2 and a pK_{a2} of 10.6. It is freely soluble in water and both basic and acidic aqueous solutions. The log of the partition coefficient (n-octanol/0.05M phosphate buffer) at pH 7.4 is -1.35. LYRICA (pregabalin) Capsules are administered orally and are supplied as imprinted hard-shell capsules containing 25, 50, 75, 100, 150, 200, 225, and 300 mg of pregabalin, along with lactose monohydrate, cornstarch, and talc as inactive ingredients. The capsule shells contain gelatin and titanium dioxide. In addition, the orange capsule shells contain red iron oxide and the white capsule shells contain sodium lauryl sulfate and colloidal silicon dioxide. Colloidal silicon dioxide is a manufacturing aid that may or may not be present in the capsule shells. The imprinting ink contains shellac, black iron oxide, propylene glycol, and potassium hydroxide. LYRICA (pregabalin) oral solution, 20 mg/mL, is administered orally and is supplied as a clear, colorless solution contained in a 16 fluid ounce white HDPE bottle with a polyethylene-lined closure. The oral solution contains 20 mg/mL of pregabalin, along with methylparaben, propylparaben, monobasic sodium phosphate anhydrous, dibasic sodium phosphate anhydrous, sucralose, artificial strawberry #11545 and purified water as inactive ingredients.	 プレガバリンは白色の結晶性の固体で、pK_{a1}は4.2、pK_{a2}は10.6である。本品は水、酸性またはアルカリ性の水溶液に溶けやすい。pH 7.4における1-オクタノール/0.05 mol/Lのリン酸塩緩衝液系の分配係数（対数値）は -1.35である。 LYRICA（プレガバリン）カプセルは、1 カプセル中にプレガバリンを25、50、75、100、150、200、225 または 300 mg 含有する硬カプセル剤で、添加物として乳糖水和物、トウモロコシデンプンおよびタルクを含む。カプセル本体はゼラチンおよび酸化チタンを含む。さらに赤褐色のカプセルは三酸化鉄、白色のカプセルはラウリル硫酸ナトリウムおよび軽質無水ケイ酸を含む。軽質無水ケイ酸はカプセル製造における補助材料で、カプセル本体に残存することもある。印字インクはセラック、黒酸化鉄、プロピレングリコールおよび水酸化カリウムを含む。 LYRICA（プレガバリン）経口液 20 mg/mL は無色透明の経口液剤であり、パッキン付ポリエチレンキャップの付いた白色のポリエチレンボトル（16 液量オンス入り）に充填されている。本剤は、プレガバリン 20 mg/mL ならびに添加物として、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸プロピル、無水リン酸二水素ナトリウム、無水リン酸一水素ナトリウム、スクラロース、香料（イチゴ味 No. 11545）および精製水を含有する。
12 CLINICAL PHARMACOLOGY 12.1 Mechanism of Action LYRICA (pregabalin) binds with high affinity to the $\alpha_2\text{-}\delta$ site (an auxiliary subunit of voltage-gated calcium channels) in central nervous system tissues. Although the mechanism of action of pregabalin has not been fully elucidated, results with genetically modified mice and with compounds structurally related to pregabalin (such as gabapentin) suggest that binding to the $\alpha_2\text{-}\delta$ subunit may be involved in pregabalin's anti-nociceptive and	12. 臨床薬理 12.1 作用機序 本薬は、中枢神経系における電位依存性カルシウムチャネルの補助サブユニットである$\alpha_2\text{-}\delta$ユニットに強く結合する。本薬の作用機序は十分に解明されていないが、遺伝子改変マウスおよび構造類似化合物（ガバペンチンなど）を用いた試験の結果から、$\alpha_2\text{-}\delta$サブユニットへの結合が、動物モデルにおける本薬の鎮痛作用および抗けいれん作用に関与し

原文	和訳
antiseizure effects in animals. In animal models of nerve damage, pregabalin has been shown to reduce calcium-dependent release of pro-nociceptive neurotransmitters in the spinal cord, possibly by disrupting α_2-delta containing-calcium channel trafficking and/or reducing calcium currents. Evidence from other animal models of nerve damage and persistent pain suggest the anti-nociceptive activities of pregabalin may also be mediated through interactions with descending noradrenergic and serotonergic pathways originating from the brainstem that modulate pain transmission in the spinal cord. While pregabalin is a structural derivative of the inhibitory neurotransmitter gamma-aminobutyric acid (GABA), it does not bind directly to GABA_A, GABA_B, or benzodiazepine receptors, does not augment GABA_A responses in cultured neurons, does not alter rat brain GABA concentration or have acute effects on GABA uptake or degradation. However, in cultured neurons prolonged application of pregabalin increases the density of GABA transporter protein and increases the rate of functional GABA transport. Pregabalin does not block sodium channels, is not active at opiate receptors, and does not alter cyclooxygenase enzyme activity. It is inactive at serotonin and dopamine receptors and does not inhibit dopamine, serotonin, or noradrenaline reuptake.	ているものと考えられる。神経障害動物モデルにおいて、本薬は脊髄でのカルシウム依存的な侵害受容性神経伝達物質の放出を抑制した。この作用は恐らく、α_2-δサブユニットをもつカルシウムチャネルの細胞内輸送の阻害および/またはカルシウム電流の減少による。また、別の神経障害および持続性疼痛を有する動物モデルからは、脊髄において痛覚の伝達を調節する脳幹からの下行性ノルアドレナリンおよびセロトニン経路との相互作用も本薬の鎮痛活性に介在していることが示唆されている。本薬は抑制性神経伝達物質である GABA (γ-アミノ酪酸) の構造類似化合物であるが、GABA_A 受容体、GABA_B 受容体およびベンゾジアゼピン受容体には直接結合せず、培養神経細胞において GABA_A の反応を増強せず、またラット脳の GABA 濃度を変化させず、GABA 取り込みまたは分解に対する急性作用を有さない。しかし、培養神経細胞において本薬を長時間作用させることにより、GABA トランスポーター蛋白の密度が増加し、GABA の輸送能が促進された。本薬はナトリウムチャネルを遮断せず、オピエート受容体に作用せず、シクロオキシゲナーゼ酵素活性を変化させない。また、セロトニン受容体およびドパミン受容体と結合せず、ドパミン、セロトニンおよびノルアドレナリンの再取り込みを阻害しない。
12.3 Pharmacokinetics Pregabalin is well absorbed after oral administration, is eliminated largely by renal excretion, and has an elimination half-life of about 6 hours. <u>Absorption and Distribution</u> Following oral administration of LYRICA capsules under fasting conditions, peak plasma concentrations occur within 1.5 hours. Pregabalin oral bioavailability is $\geq 90\%$ and is independent of dose. Following single- (25 to 300 mg) and multiple- dose (75 to 900 mg/day) administration, maximum plasma concentrations (C_{max}) and area under the plasma concentration-time curve (AUC) values increase linearly. Following repeated administration, steady state is achieved within 24 to 48 hours. Multiple-dose pharmacokinetics can be predicted from single-dose data. The rate of pregabalin absorption is decreased when given with food, resulting in a decrease in C_{max} of approximately 25% to 30% and an increase in T_{max} to approximately 3 hours. However, administration of pregabalin with food has no	12.3 薬物動態 本薬は経口投与後によく吸収され、主に腎臓を介して排泄される。消失半減期は約6時間である。 <u>吸収および分布</u> 本剤カプセルを空腹条件下で経口投与すると、1.5時間以内で最高血漿中濃度に達する。本薬のバイオアベイラビリティは90%以上で、用量に依存しない。単回投与 (25~300 mg) および反復投与 (75~900 mg/日) 投与後の最高血漿中濃度 (C_{max}) および血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC) の値は直線的に増加する。反復投与後、24~48時間以内に定常状態に達する。反復投与の薬物動態は、単回投与データから予測可能である。 本剤を食物とともに投与すると本薬の吸収速度が低下し、C_{max}が約25%~30%低下して、T_{max}が約3時間まで延長する。しかし本薬を食物とともに

原文	和訳
clinically relevant effect on the total absorption of pregabalin. Therefore, pregabalin can be taken with or without food. Pregabalin does not bind to plasma proteins. The apparent volume of distribution of pregabalin following oral administration is approximately 0.5 L/kg. Pregabalin is a substrate for system L transporter which is responsible for the transport of large amino acids across the blood brain barrier. Although there are no data in humans, pregabalin has been shown to cross the blood brain barrier in mice, rats, and monkeys. In addition, pregabalin has been shown to cross the placenta in rats and is present in the milk of lactating rats. <u>Metabolism and Elimination</u> Pregabalin undergoes negligible metabolism in humans. Following a dose of radiolabeled pregabalin, approximately 90% of the administered dose was recovered in the urine as unchanged pregabalin. The N-methylated derivative of pregabalin, the major metabolite of pregabalin found in urine, accounted for 0.9% of the dose. In preclinical studies, pregabalin (S-enantiomer) did not undergo racemization to the R-enantiomer in mice, rats, rabbits, or monkeys. Pregabalin is eliminated from the systemic circulation primarily by renal excretion as unchanged drug with a mean elimination half-life of 6.3 hours in subjects with normal renal function. Mean renal clearance was estimated to be 67.0 to 80.9 mL/min in young healthy subjects. Because pregabalin is not bound to plasma proteins this clearance rate indicates that renal tubular reabsorption is involved. Pregabalin elimination is nearly proportional to creatinine clearance (CLcr) [see Dosage and Administration, (2.5)].	に投与しても、本薬の総吸収量に臨床に関わる影響は生じない。したがって本薬は食前および食後のどちらでも服用可能である。 本薬は血漿タンパク質に結合しない。経口投与後の本薬の見かけ上の分布容積は約0.5 L/kgである。本薬は、血液脳関門を介した高分子アミノ酸の輸送に関与する system L 輸送体の基質である。ヒトでのデータはないが、本薬はマウス、ラットおよびサルに血液脳関門を通過することが明らかになっている。さらに本薬はラットの胎盤を通過することが明らかで、ラット乳汁中で検出されている。 <u>代謝および排泄</u> 本薬はヒトにおいてほとんど代謝されない。放射標識プレガバリンを利用した試験では、投与用量の約90%が未変化体として尿中から回収された。尿中に認められるプレガバリンの主要代謝物であるN-メチル化誘導体が占める割合は、用量の0.9%にすぎなかった。マウス、ラット、ウサギおよびサルを用いた前臨床試験において、本薬（S-エナンチオマー）はR-エナンチオマーへのラセミ化を受けなかった。 本薬は主に腎臓を介して未変化体として全身循環中から排泄され、正常な腎機能を有する被験者における平均消失半減期は 6.3 時間であった。若い健康被験者における平均腎クリアランスは 67.0～80.9 mL/分と推定された。本薬は血漿蛋白に結合しないため、このクリアランスは尿細管再吸収が関与していることを示唆する。本薬の排泄はクレアチニン・クリアランス（CLcr）にほぼ比例する[用法・用量（2.5）を参照]。
Pharmacokinetics in Special Populations <u>Race</u> In population pharmacokinetic analyses of the clinical studies in various populations, the pharmacokinetics of LYRICA were not significantly affected by race (Caucasians, Blacks, and Hispanics). <u>Gender</u> Population pharmacokinetic analyses of the clinical studies showed that the relationship between daily dose and LYRICA drug exposure is similar between genders. <u>Renal Impairment and Hemodialysis</u> Pregabalin clearance is nearly proportional to creatinine clearance (CLcr). Dosage reduction in patients with renal dysfunction is necessary. Pregabalin is	特殊な集団 <u>人種</u> 様々な集団を対象にした臨床試験の集団薬物動態解析において、本剤の薬物動態は人種（白人、黒人およびヒスパニック）による有意な影響は認められなかった。 <u>性</u> 臨床試験の集団薬物動態解析において、1日用量と本剤曝露量との関係に性差のないことが示された。 <u>腎機能障害および血液透析</u> 本薬のクリアランスはクレアチニン・クリアランス（CLcr）にほぼ比例

原文	和訳
effectively removed from plasma by hemodialysis. Following a 4-hour hemodialysis treatment, plasma pregabalin concentrations are reduced by approximately 50%. For patients on hemodialysis, dosing must be modified [<i>see Dosage and Administration (2.5)</i>]. <u>Elderly</u> Pregabalin oral clearance tended to decrease with increasing age. This decrease in pregabalin oral clearance is consistent with age-related decreases in CL_{cr}. Reduction of pregabalin dose may be required in patients who have age-related compromised renal function [<i>see Dosage and Administration, (2.5)</i>]. <u>Pediatric Pharmacokinetics</u> Pharmacokinetics of pregabalin have not been adequately studied in pediatric patients. <u>Drug Interactions</u> <u>In Vitro Studies</u> Pregabalin, at concentrations that were, in general, 10-times those attained in clinical trials, does not inhibit human CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, and CYP3A4 enzyme systems. In vitro drug interaction studies demonstrate that pregabalin does not induce CYP1A2 or CYP3A4 activity. Therefore, an increase in the metabolism of coadministered CYP1A2 substrates (e.g. theophylline, caffeine) or CYP 3A4 substrates (e.g. midazolam, testosterone) is not anticipated.	する。腎機能障害を有する患者では用量を減量する必要がある。本薬は、血液透析によって血漿中から効果的に除去される。4時間の血液透析後には、血漿中のプレガバリン濃度が約50%低下する。血液透析中の患者では、用量を調整しなければならない [<i>用法・用量 (2.5) を参照</i>]. <u>高齢者</u> 本薬の経口クリアランスは、年齢の上昇に伴って低下する傾向があった。本薬の経口クリアランスにおけるこの低下は、年齢に伴うCL_{cr}の低下に一致する。加齢に伴う腎機能低下がある患者では、本薬用量の減量が必要になることがある [<i>用法・用量 (2.5) を参照</i>]. <u>小児薬物動態</u> 小児患者では、本薬の薬物動態が適切に試験されていない。 <u>薬物相互作用:</u> <u>In Vitro試験</u> 一般に臨床試験で認められる濃度の10倍の濃度において、本薬はヒトCYP1A2、CYP2A6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1およびCYP3A4酵素系を阻害しない。In vitroの薬物相互試験で本薬はCYP1A2やCYP3A4活性を誘導しなかった。そのため、CYP1A2基質（例えば、テオフィリン、カフェイン）やCYP3A4基質（例えば、ミダゾラム、テストステロン）の併用投与における代謝の増加は予想されない。
<u>In Vivo Studies</u> The drug interaction studies described in this section were conducted in healthy adults, and across various patient populations. <u>Gabapentin</u> The pharmacokinetic interactions of pregabalin and gabapentin were investigated in 12 healthy subjects following concomitant single-dose administration of 100-mg pregabalin and 300-mg gabapentin and in 18 healthy subjects following concomitant multiple-dose administration of 200-mg pregabalin every 8 hours and 400-mg gabapentin every 8 hours. Gabapentin pharmacokinetics following single- and multiple-dose administration were unaltered by pregabalin coadministration. The extent of pregabalin absorption was unaffected by gabapentin coadministration, although there was a small reduction in rate of absorption.	<u>In Vivo試験</u> 本項で記載された薬物相互作用試験は、健康成人および様々な患者集団を対象に実施された。 <u>ガバペンチン</u> 本薬とガバペンチンの薬物動態の相互作用は、健康被験者12例に本薬100 mgおよびガバペンチン300 mgの同時単回投与した試験、ならびに健康被験者18例に本薬200 mgおよびガバペンチン400 mgの8時間おき同時反復投与した試験において検討された。単回投与後および反復投与後のガバペンチン薬物動態は、本薬併用によっても変化しなかった。本薬の吸収量はガバペンチン併用による影響を受けなかったが、吸収速度がわずかに低下した。

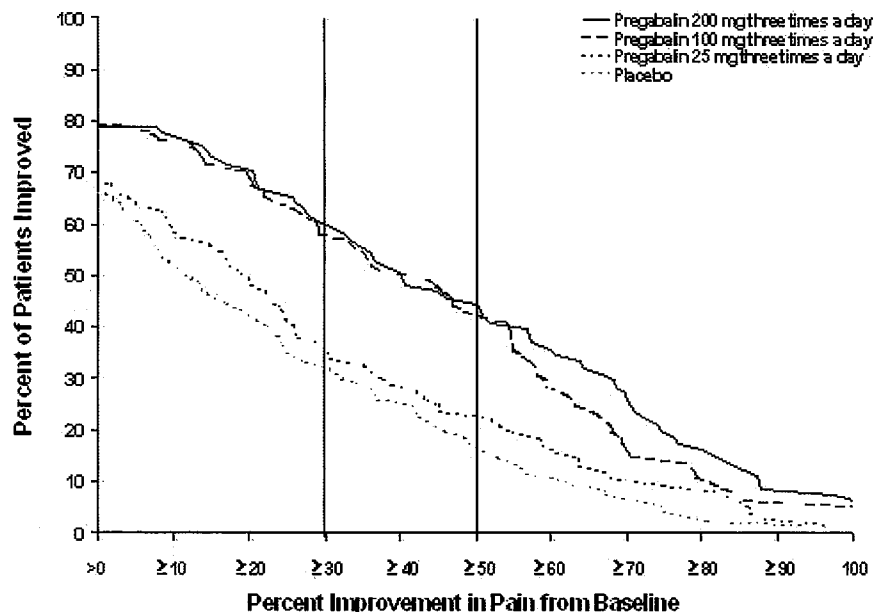
原文	和訳																								
<u>Oral Contraceptive</u> Pregabalin coadministration (200 mg three times a day) had no effect on the steady-state pharmacokinetics of norethindrone and ethinyl estradiol (1 mg/35 µg, respectively) in healthy subjects. <u>Lorazepam</u> Multiple-dose administration of pregabalin (300 mg twice a day) in healthy subjects had no effect on the rate and extent of lorazepam single-dose pharmacokinetics and single-dose administration of lorazepam (1 mg) had no effect on the steady-state pharmacokinetics of pregabalin. <u>Oxycodone</u> Multiple-dose administration of pregabalin (300 mg twice a day) in healthy subjects had no effect on the rate and extent of oxycodone single-dose pharmacokinetics. Single-dose administration of oxycodone (10 mg) had no effect on the steady-state pharmacokinetics of pregabalin. <u>Ethanol</u> Multiple-dose administration of pregabalin (300 mg twice a day) in healthy subjects had no effect on the rate and extent of ethanol single-dose pharmacokinetics and single-dose administration of ethanol (0.7 g/kg) had no effect on the steady-state pharmacokinetics of pregabalin. <u>Phenytoin, carbamazepine, valproic acid, and lamotrigine</u> Steady-state trough plasma concentrations of phenytoin, carbamazepine and carbamazepine 10,11 epoxide, valproic acid, and lamotrigine were not affected by concomitant pregabalin (200 mg three times a day) administration. Population pharmacokinetic analyses in patients treated with pregabalin and various concomitant medications suggest the following:	<u>経口避妊薬</u> 本薬併用（200 mg 1日3回）は、健康被験者におけるノルエチンドロンおよびエチニルエストラジオール（それぞれ1 mg/35 µg）の定常状態薬物動態に影響しなかった。 <u>ロラゼパム</u> 健康被験者への本薬反復投与（300 mg 1日2回）はロラゼパム単回投与薬物動態の速度および量に影響せず、ロラゼパム単回投与（1 mg）は本薬の定常状態薬物動態に影響を及ぼさなかった。 <u>オキシコドン</u> 健康被験者への本薬の反復投与（300 mg 1日2回）はオキシコドン単回投与の薬物動態の速度および量に影響しなかった。オキシコドン単回投与（10 mg）は本薬の定常状態の薬物動態に影響を及ぼさなかった。 <u>エタノール</u> 健康被験者への本薬の反復投与（300 mg 1日2回）はエタノール単回投与の薬物動態の速度および量に影響せず、エタノール単回投与（0.7 g/kg）は本薬の定常状態薬物動態に影響を及ぼさなかった。 <u>フェニトイン、カルバマゼピン、バルプロ酸およびラモトリギン</u>: フェニトイン、カルバマゼピンおよびカルバマゼピン10,11エポキシド、バルプロ酸、ならびにラモトリギンの定常状態トラフ血漿中濃度は、本薬併用（200 mg 1日3回）によっても変化しなかった。 本薬および各種併用薬が投与された患者を対象にした母集団薬物動態解析から示唆されることを以下に示す。																								
<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="185 1082 481 1131">Therapeutic class</th><th data-bbox="481 1082 1111 1131">Specific concomitant drug studied</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2" data-bbox="185 1131 481 1181"><i>Concomitant drug has no effect on the pharmacokinetics of pregabalin</i></td></tr> <tr> <td data-bbox="185 1181 481 1222">Hypoglycemics</td><td data-bbox="481 1181 1111 1222">Glyburide, insulin, metformin</td></tr> <tr> <td data-bbox="185 1222 481 1264">Diuretics</td><td data-bbox="481 1222 1111 1264">Furosemide</td></tr> <tr> <td data-bbox="185 1264 481 1305">Antiepileptic Drugs</td><td data-bbox="481 1264 1111 1305">Tiagabine</td></tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="185 1305 1111 1386"><i>Concomitant drug has no effect on the pharmacokinetics of pregabalin and pregabalin has no effect on the pharmacokinetics of concomitant drug</i></td></tr> </tbody> </table>	Therapeutic class	Specific concomitant drug studied	<i>Concomitant drug has no effect on the pharmacokinetics of pregabalin</i>		Hypoglycemics	Glyburide, insulin, metformin	Diuretics	Furosemide	Antiepileptic Drugs	Tiagabine	<i>Concomitant drug has no effect on the pharmacokinetics of pregabalin and pregabalin has no effect on the pharmacokinetics of concomitant drug</i>		<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="1111 1082 1512 1131">薬効分類</th><th data-bbox="1512 1082 2040 1131">実際に試験された併用薬</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2" data-bbox="1111 1131 1512 1181">本薬の薬物動態に影響しない併用薬</td></tr> <tr> <td data-bbox="1111 1181 1512 1222">血糖降下剤</td><td data-bbox="1512 1181 2040 1222">グリブリド、インスリン、メトホルミン</td></tr> <tr> <td data-bbox="1111 1222 1512 1264">利尿薬</td><td data-bbox="1512 1222 2040 1264">フロセミド</td></tr> <tr> <td data-bbox="1111 1264 1512 1305">抗てんかん薬</td><td data-bbox="1512 1264 2040 1305">チアガビン</td></tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="1111 1305 1512 1386">本薬の薬物動態に影響せず、本薬によってもその薬物動態が変化しない併用薬</td></tr> </tbody> </table>	薬効分類	実際に試験された併用薬	本薬の薬物動態に影響しない併用薬		血糖降下剤	グリブリド、インスリン、メトホルミン	利尿薬	フロセミド	抗てんかん薬	チアガビン	本薬の薬物動態に影響せず、本薬によってもその薬物動態が変化しない併用薬	
Therapeutic class	Specific concomitant drug studied																								
<i>Concomitant drug has no effect on the pharmacokinetics of pregabalin</i>																									
Hypoglycemics	Glyburide, insulin, metformin																								
Diuretics	Furosemide																								
Antiepileptic Drugs	Tiagabine																								
<i>Concomitant drug has no effect on the pharmacokinetics of pregabalin and pregabalin has no effect on the pharmacokinetics of concomitant drug</i>																									
薬効分類	実際に試験された併用薬																								
本薬の薬物動態に影響しない併用薬																									
血糖降下剤	グリブリド、インスリン、メトホルミン																								
利尿薬	フロセミド																								
抗てんかん薬	チアガビン																								
本薬の薬物動態に影響せず、本薬によってもその薬物動態が変化しない併用薬																									

原文	和訳
Antiepileptic Drugs Carbamazepine, lamotrigine, phenobarbital, phenytoin, topiramate, valproic acid	抗てんかん薬 カルバマゼピン、ラモトリギン、フェノバルビタール、フェニトイン、トピラメート、バルプロ酸
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility <u>Carcinogenesis</u> A dose-dependent increase in the incidence of malignant vascular tumors (hemangiosarcomas) was observed in two strains of mice (B6C3F1 and CD-1) given pregabalin (200, 1000, or 5000 mg/kg) in the diet for two years. Plasma pregabalin exposure (AUC) in mice receiving the lowest dose that increased hemangiosarcomas was approximately equal to the human exposure at the maximum recommended dose (MRD) of 600 mg/day. A no-effect dose for induction of hemangiosarcomas in mice was not established. No evidence of carcinogenicity was seen in two studies in Wistar rats following dietary administration of pregabalin for two years at doses (50, 150, or 450 mg/kg in males and 100, 300, or 900 mg/kg in females) that were associated with plasma exposures in males and females up to approximately 14 and 24 times, respectively, human exposure at the MRD.	13 非臨床毒性 13.1 がん原性、遺伝毒性、受胎能への影響 <u>がん原性</u> 本薬（200、1000、5000 mg/kg）を2年間混餌投与した2種の系統のマウス（B6C3F1およびCD-1）において、悪性血管腫瘍（血管肉腫）の発生頻度が用量に依存して増加した。血管肉腫の増加が認められた最も低い用量におけるマウスの血漿中濃度（AUC）は、最大推奨用量（600 mg/日）におけるヒトの曝露量とほぼ同量であった。マウスの血管肉腫発生に関する無作用量は決定されなかった。Wistarラットに本薬を2年間混餌投与した2試験（雄：50、150、450 mg/kg、雌：100、300、900 mg/kg）では、発がん性は認められず、ラットの血漿中濃度はヒト最大推奨用量における曝露量の約14倍（雄）および24倍（雌）に相当した。
<u>Mutagenesis</u> Pregabalin was not mutagenic in bacteria or in mammalian cells <i>in vitro</i>, was not clastogenic in mammalian systems <i>in vitro</i> and <i>in vivo</i>, and did not induce unscheduled DNA synthesis in mouse or rat hepatocytes.	<u>遺伝毒性</u> 本薬は細菌およびほ乳類細胞において <i>in vitro</i> で変異原性を示さず、ほ乳類の試験系において <i>in vitro</i> および <i>in vivo</i> で染色体異常を誘発せず、マウスおよびラットの肝細胞において不定期DNA合成を誘発しなかった。
<u>Impairment of Fertility</u> In fertility studies in which male rats were orally administered pregabalin (50 to 2500 mg/kg) prior to and during mating with untreated females, a number of adverse reproductive and developmental effects were observed. These included decreased sperm counts and sperm motility, increased sperm abnormalities, reduced fertility, increased preimplantation embryo loss, decreased litter size, decreased fetal body weights, and an increased incidence of fetal abnormalities. Effects on sperm and fertility parameters were reversible in studies of this duration (3–4 months). The no-effect dose for male reproductive toxicity in these studies (100 mg/kg) was associated with a plasma pregabalin exposure (AUC) approximately 3 times human exposure at the maximum recommended dose (MRD) of 600 mg/day. In addition, adverse reactions on reproductive organ (testes, epididymides)	<u>受胎能への影響</u> 雄ラットに本薬を無処置の雌との交配前および交配中にわたって経口投与（50～2500 mg/kg）した授胎能試験において、生殖および発生に対する影響（精子数の減少、精子運動性の低下、異常精子の増加、受精率の減少、着床前胎児死亡の増加、同腹児数の減少、胎児体重の減少、胎児異常の発生頻度増加）が認められた。精子への影響および生殖能関連指標には、3～4ヵ月間の試験で回復性が認められた。雄の生殖毒性に関する無作用量（100 mg/kg）の血漿中濃度（AUC）は、最大推奨用量 600 mg/日におけるヒトの曝露量の約3倍に相当した。 さらに、4週間以上の投与期間の一般毒性試験では、雄ラットにおいて 500～1250 mg/kgの用量で生殖器官（精巣、精巣上体）に病理組織学的変

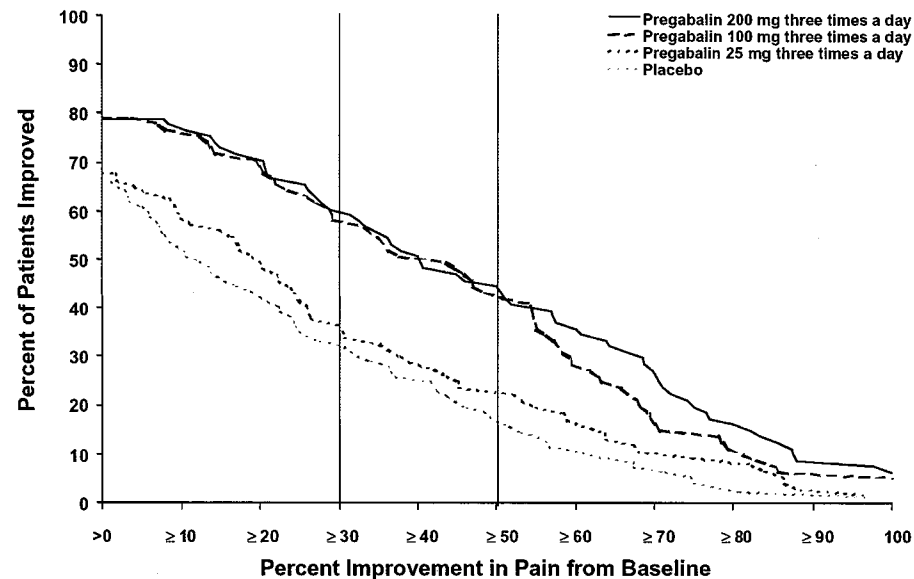
原文	和訳
histopathology were observed in male rats exposed to pregabalin (500 to 1250 mg/kg) in general toxicology studies of four weeks or greater duration. The no-effect dose for male reproductive organ histopathology in rats (250 mg/kg) was associated with a plasma exposure approximately 8 times human exposure at the MRD. In a fertility study in which female rats were given pregabalin (500, 1250, or 2500 mg/kg) orally prior to and during mating and early gestation, disrupted estrous cyclicity and an increased number of days to mating were seen at all doses, and embryoletality occurred at the highest dose. The low dose in this study produced a plasma exposure approximately 9 times that in humans receiving the MRD. A no-effect dose for female reproductive toxicity in rats was not established.	化が認められた。ラット雄性生殖器官の病理組織学的所見に関する無作用量 (250 mg/kg) における血漿中濃度は、最大臨床用量におけるヒト曝露量の約8倍に相当した。 雌ラットに本薬を交配前から交配中および妊娠初期にわたって経口投与 (500、1250、2500 mg/kg) した受胎能試験では、いずれの用量においても発情周期の乱れおよび交配までの日数の延長がみられ、最高用量で胚死亡が認められた。本試験の低用量群の血漿中濃度は、最大臨床用量におけるヒト曝露量の約9倍に相当した。雌ラットの生殖能に関する無作用量は決定されなかった。
<u>Human Data</u> In a double-blind, placebo-controlled clinical trial to assess the effect of pregabalin on sperm motility, 30 healthy male subjects were exposed to pregabalin at a dose of 600 mg/day. After 3 months of treatment (one complete sperm cycle), the difference between placebo- and pregabalin-treated subjects in mean percent sperm with normal motility was <4% and neither group had a mean change from baseline of more than 2%. Effects on other male reproductive parameters in humans have not been adequately studied.	<u>臨床試験の所見</u> 本剤の精子運動性に及ぼす影響を検討する二重盲検プラセボ対照臨床試験において、健康男性被験者30例に本剤600 mg/日が投与された。投与3ヵ月 (完全な1精子形成周期) におけるプラセボ群と本剤投与群との間の正常な運動性を示した精子の平均%の差は4%未満で、いずれの群においてもベースラインからの平均変化は2%以上であった。ヒトにおける他の雄性生殖能関連指標に対する影響については評価していない。
13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology <u>Dermatopathy</u> Skin lesions ranging from erythema to necrosis were seen in repeated-dose toxicology studies in both rats and monkeys. The etiology of these skin lesions is unknown. At the maximum recommended human dose (MRD) of 600 mg/day, there is a 2-fold safety margin for the dermatological lesions. The more severe dermatopathies involving necrosis were associated with pregabalin exposures (as expressed by plasma AUCs) of approximately 3 to 8 times those achieved in humans given the MRD. No increase in incidence of skin lesions was observed in clinical studies.	13.2 動物における毒性と/または薬効薬理 <u>皮膚症</u> ラットおよびサル の反復投与毒性試験において、紅斑から壊死までの程度で皮膚の変化が認められた。これら皮膚症状の発生機序は不明である。本皮膚症状は、ヒトにおける臨床最大推奨用量 (600 mg/日) の2倍の曝露量でみられる。壊死を伴う比較的重度の皮膚症状は、臨床最大推奨用量でのヒトの血漿中濃度 (AUC) の約 3～8 倍に相当する曝露量で認められた。臨床試験においては、皮膚症状の発現頻度の増加は認められなかった。
<u>Ocular Lesions</u> Ocular lesions (characterized by retinal atrophy [including loss of photoreceptor cells] and/or corneal inflammation/mineralization) were observed in two lifetime carcinogenicity studies in Wistar rats. These findings were observed at plasma pregabalin exposures (AUC) ≥ 2 times those achieved in humans given the	<u>眼の変化</u> Wistarラットを用いた長期投与がん原性試験 (2試験実施) において、眼の病変 (網膜萎縮 [光受容細胞の消失を含む]、角膜の炎症・石灰化) が認められた。本所見はヒトにおける最大推奨用量600 mg/日の約2倍以上の血漿中濃度 (AUC) で認められた。眼病変に関する無作用量は決定

原文	和訳
maximum recommended dose of 600 mg/day. A no-effect dose for ocular lesions was not established. Similar lesions were not observed in lifetime carcinogenicity studies in two strains of mice or in monkeys treated for 1 year.	されなかった。マウス（2種の系統）における長期投与ががん原性試験およびサルにおける1年間投与試験では、このような病変は認められなかった。
14 CLINICAL STUDIES 14.1 Neuropathic pain associated with diabetic peripheral neuropathy The efficacy of the maximum recommended dose of LYRICA for the management of neuropathic pain associated with diabetic peripheral neuropathy was established in three double-blind, placebo-controlled, multicenter studies with three times a day dosing, two of which studied the maximum recommended dose. Patients were enrolled with either Type 1 or Type 2 diabetes mellitus and a diagnosis of painful distal symmetrical sensorimotor polyneuropathy for 1 to 5 years. A total of 89% of patients completed Studies DPN 1 and DPN 2. The patients had a minimum mean baseline pain score of ≥ 4 on an 11-point numerical pain rating scale ranging from 0 (no pain) to 10 (worst possible pain). The baseline mean pain scores across the two studies ranged from 6.1 to 6.7. Patients were permitted up to 4 grams of acetaminophen per day as needed for pain, in addition to pregabalin. Patients recorded their pain daily in a diary.	14. 臨床成績 14.1 糖尿病性末梢神経障害に伴う神経障害性疼痛 糖尿病性末梢神経障害に伴う神経障害性疼痛に対する本剤最高推奨用量の有効性は、1日3回投与が実施された3本の二重盲検プラセボ対照多施設試験で確認されたもので、3試験中2試験で最高推奨用量が使用された。参加した患者は1型または2型糖尿病で、1～5年にわたり疼痛を伴う遠位対称性の感覚運動多発性ニューロパシーを有していた。試験 DPN 1 および DPN 2 において患者の 89%が試験を完了した。疼痛を 0（疼痛なし）から 10（考えられる限り最悪の疼痛）までの 11 段階で評価した患者のベースライン時における最小平均疼痛スコアは 4 以上であった。2 試験を通じたベースライン平均疼痛スコアは 6.1～6.7 であった。患者には、本剤に加え、必要に応じて疼痛に対しアセトアミノフェン 4 g/日までの服用が認められた。患者は自らの疼痛を毎日日誌に記録した。
<i>Study DPN 1:</i> This 5-week study compared LYRICA 25, 100, or 200 mg three times a day with placebo. Treatment with LYRICA 100 and 200 mg three times a day statistically significantly improved the endpoint mean pain score and increased the proportion of patients with at least a 50% reduction in pain score from baseline. There was no evidence of a greater effect on pain scores of the 200 mg three times a day dose than the 100 mg three times a day dose, but there was evidence of dose dependent adverse reactions [see <i>Adverse Reactions (6.1)</i>]. For a range of degrees of improvement in pain from baseline to study endpoint, Figure 1 shows the fraction of patients achieving that degree of improvement. The figure is cumulative, so that patients whose change from baseline is, for example, 50%, are also included at every level of improvement below 50%. Patients who did not complete the study were assigned 0% improvement. Some patients experienced a decrease in pain as early as Week 1, which persisted throughout the study.	試験 DPN 1: この 5 週試験では、本剤 25、100、または 200 mg 1日3回投与がプラセボと比較された。本剤 100 および 200 mg 1日3回の投与は、試験終了時の平均疼痛スコアを統計学的に有意に改善し、平均疼痛スコアがベースラインに比べて 50%以上低下した患者（レスポnder）の割合を増加させた。200 mg 1日3回投与が 100 mg 1日3回投与よりも疼痛スコアに大きく作用するという証拠はなかったが、副作用が用量に依存して高くなった〔副作用 (6.1) を参照〕。ベースラインから試験終了時までの疼痛改善度について、図 1 にそれぞれのレスポnderの割合を示す。これは累積頻度図であるため、たとえばベースラインからの変化が－50%の患者は、50%未満のすべての疼痛改善度に含まれている。試験を完了しなかった患者の改善度は 0%とされた。一部の患者では 1 週目に早くも疼痛が緩和し、試験期間を通じて疼痛の緩和が持続した。

原文

Figure 1: Patients Achieving Various Levels of Pain Relief – Study DPN 1

和訳

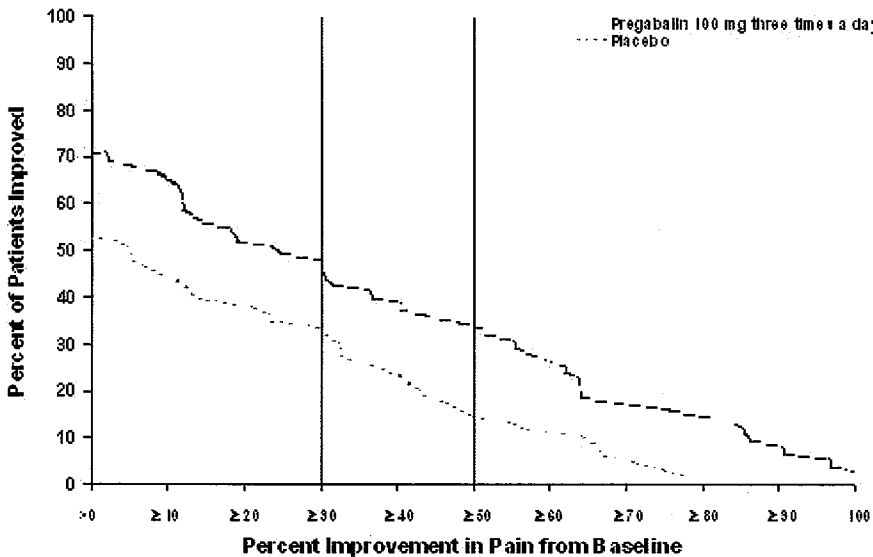
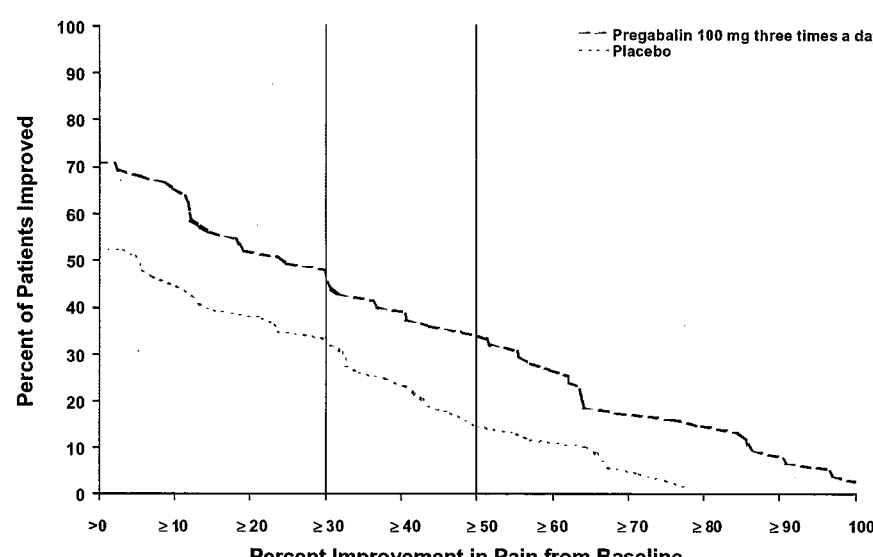
図1 投与群別のレスポnderの割合の推移—試験DPN 1

縦軸：レスポnderの割合 (%)

横軸：ベースラインからの疼痛改善度 (%)

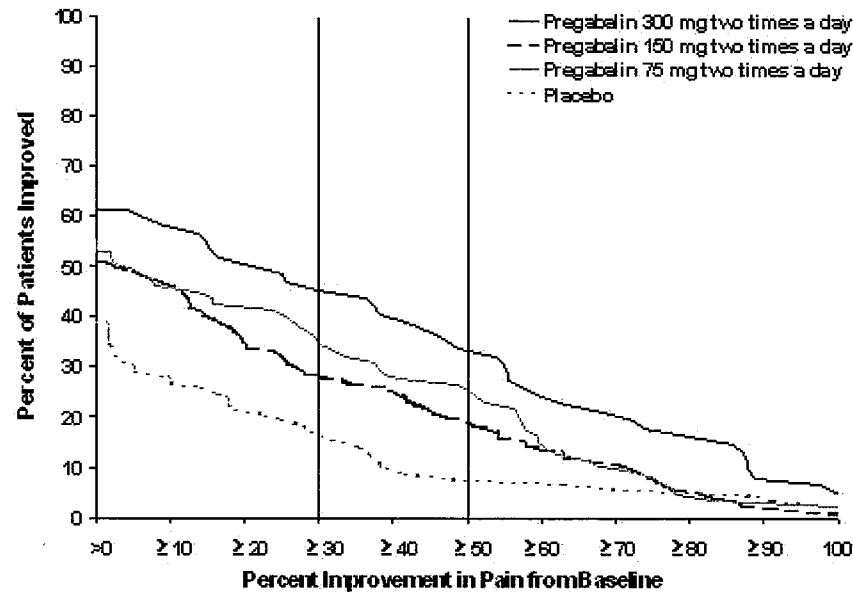
Study DPN 2: This 8-week study compared LYRICA 100 mg three times a day with placebo. Treatment with LYRICA 100 mg three times a day statistically significantly improved the endpoint mean pain score and increased the proportion of patients with at least a 50% reduction in pain score from baseline. For various degrees of improvement in pain from baseline to study endpoint, Figure 2 shows the fraction of patients achieving that degree of improvement. The figure is cumulative, so that patients whose change from baseline is, for example, 50%, are also included at every level of improvement below 50%. Patients who did not complete the study were assigned 0% improvement. Some patients experienced a decrease in pain as early as Week 1, which persisted throughout the study.

試験 DPN 2: この 8 週間の試験で、本剤 100 mg 1 日 3 回投与とプラセボが比較された。本剤 100 mg 1 日 3 回投与は、試験終了時の平均疼痛スコアを統計学的に有意に改善し、レスポnderの割合を増加させた。ベースラインから試験終了時までの疼痛改善度について、図 2 にそれぞれのレスポnderの割合を示す。これは累積頻度図であるため、たとえばベースラインからの変化が 50% の患者は、50% 未満のすべての疼痛改善度に含まれている。試験を完了しなかった患者の改善度は 0% とされた。一部の患者では 1 週目に疼痛が緩和し、試験期間を通じて疼痛の緩和が持続した。

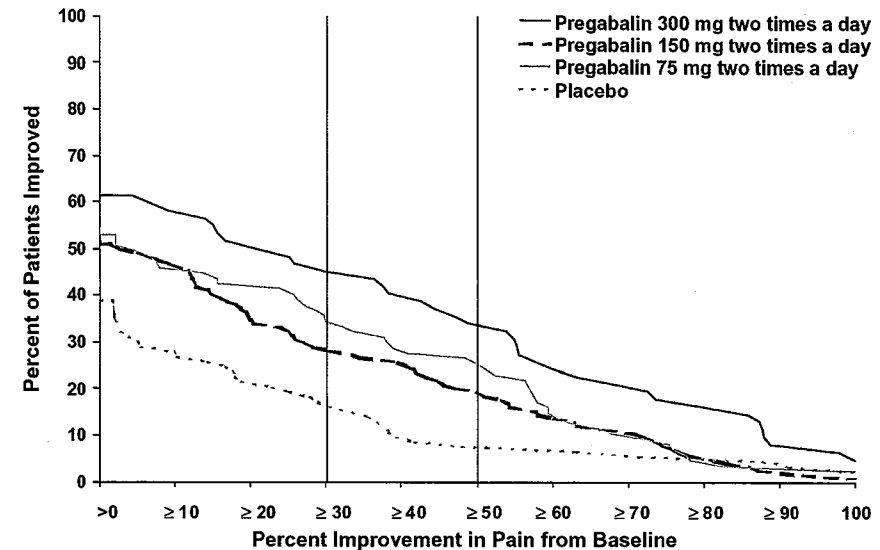
原文	和訳
Figure 2: Patients Achieving Various Levels of Pain Relief – Study DPN 2 	図2 投与群別のレスポンスの割合の推移- 試験 DPN 2  縦軸：レスポンスの割合 (%) 横軸：ベースラインからの疼痛改善度 (%)
14.2 Postherpetic Neuralgia The efficacy of LYRICA for the management of postherpetic neuralgia was established in three double-blind, placebo-controlled, multicenter studies. These studies enrolled patients with neuralgia persisting for at least 3 months following healing of herpes zoster rash and a minimum baseline score of ≥ 4 on an 11-point numerical pain rating scale ranging from 0 (no pain) to 10 (worst possible pain). Seventy-three percent of patients completed the studies. The baseline mean pain scores across the 3 studies ranged from 6 to 7. Patients were permitted up to 4 grams of acetaminophen per day as needed for pain, in addition to pregabalin. Patients recorded their pain daily in a diary. <i>Study PHN 1:</i> This 13-week study compared LYRICA 75, 150, and 300 mg twice daily with placebo. Patients with creatinine clearance (CLcr) between 30 to 60 mL/min were randomized to 75 mg, 150 mg, or placebo twice daily.	14.2 帯状疱疹後神経痛 帯状疱疹後神経痛管理における本剤の有効性は、3本の二重盲検プラセボ対照多施設試験で確認された。患者には帯状疱疹の皮疹消失後3ヵ月以上にわたって持続する神経痛があり、疼痛を0（疼痛なし）から10（考えられる限り最悪の疼痛）までの11段階で評価したベースライン時における最小平均疼痛スコアは4以上であった。3試験のベースライン平均疼痛スコアは6～7であった。患者には、本剤に加え、必要に応じて疼痛に対しアセトアミノフェン4g/日までの服用が認められた。患者は自らの疼痛を毎日日誌に記録した。 <i>試験PHN 1:</i> この13週間の試験では、本剤75、150、および300mg 1日2回投与がプラセボと比較された。クレアチニン・クリアランス（CLcr）が

原文	和訳
Patients with creatinine clearance greater than 60 mL/min were randomized to 75 mg, 150 mg, 300 mg or placebo twice daily. In patients with creatinine clearance greater than 60 mL/min treatment with all doses of LYRICA statistically significantly improved the endpoint mean pain score and increased the proportion of patients with at least a 50% reduction in pain score from baseline. Despite differences in dosing based on renal function, patients with creatinine clearance between 30 to 60 mL/min tolerated LYRICA less well than patients with creatinine clearance greater than 60 mL/min as evidenced by higher rates of discontinuation due to adverse reactions. For various degrees of improvement in pain from baseline to study endpoint, Figure 3 shows the fraction of patients achieving that degree of improvement. The figure is cumulative, so that patients whose change from baseline is, for example, 50%, are also included at every level of improvement below 50%. Patients who did not complete the study were assigned 0% improvement. Some patients experienced a decrease in pain as early as Week 1, which persisted throughout the study.	30～60 mL/分の患者は、75 mg、150 mgまたはプラセボの1日2回投与に無作為に割り付けられた。CLcrが60 mL/分を超える患者は、75 mg、150 mg、300 mgまたはプラセボの1日2回投与に無作為に割り付けられた。CLcrが60 mL/分を超える患者において、本剤はすべての用量で試験終了時の平均疼痛スコアを統計学的に有意に改善し、レスポnderの割合を増加させた。腎機能に応じて用量に差をつけたにもかかわらず、CLcrが30～60 mL/分の患者における本剤の忍容性はCLcrが60 mL/分を超える患者ほどではなく、副作用を理由とする試験参加中止率が高いことがそのことを証明した。ベースラインから試験終了時までの疼痛改善度について、図3にそれぞれのレスポnderの割合を示す。これは累積頻度図であるため、たとえばベースラインからの変化が－50%の患者は、50%未満のすべての疼痛改善度に含まれている。試験を完了しなかった患者の改善度は0%とされた。一部の患者では1週目に早くも疼痛が緩和し、試験期間を通じて疼痛の緩和が持続した。

原文

Figure 3: Patients Achieving Various Levels of Pain Relief – Study PHN 1

和訳

図3 投与群別のレスポnderの割合の推移— 試験 PHN 1

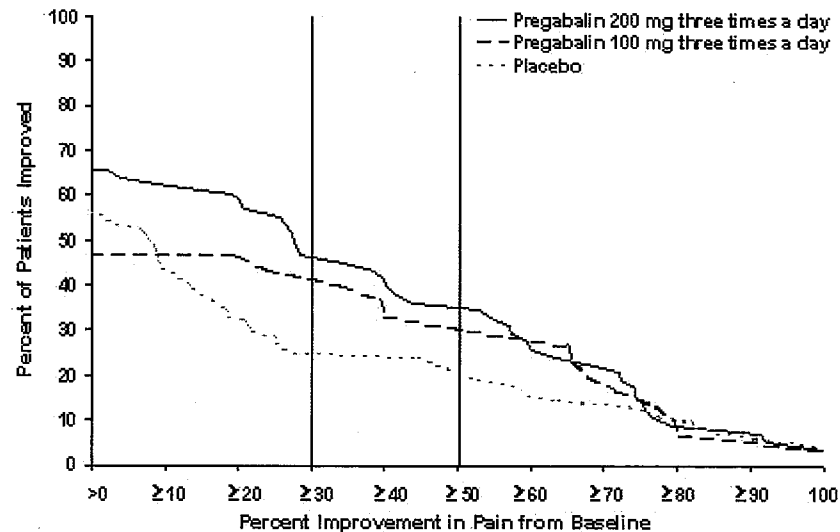
縦軸：レスポnderの割合 (%)

横軸：ベースラインからの疼痛改善度 (%)

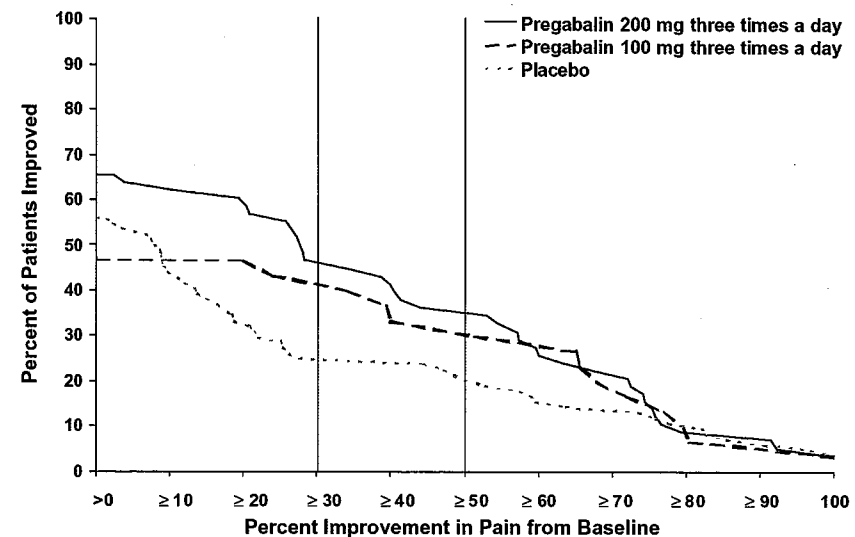
Study PHN 2: This 8-week study compared LYRICA 100 or 200 mg three times a day with placebo, with doses assigned based on creatinine clearance. Patients with creatinine clearance between 30 to 60 mL/min were treated with 100 mg three times a day, and patients with creatinine clearance greater than 60 mL/min were treated with 200 mg three times daily. Treatment with LYRICA statistically significantly improved the endpoint mean pain score and increased the proportion of patients with at least a 50% reduction in pain score from baseline. For various degrees of improvement in pain from baseline to study endpoint, Figure 4 shows the fraction of patients achieving that degree of improvement. The figure is cumulative, so that patients whose change from baseline is, for example, 50%, are also included at every level of improvement below 50%. Patients who did not complete the study were assigned 0% improvement. Some patients experienced a decrease in pain as early as Week 1, which persisted throughout the study.

試験 PHN 2: この 8 週間の試験では、クレアチニン・クリアランスに応じた用量割り付けを実施したうえで本剤 100 または 200 mg 1 日 3 回投与がプラセボと比較された。CLcr が 30～60 mL/分の患者には 100 mg 1 日 3 回投与が、CLcr が 60 mL/分を超える患者には 200 mg 1 日 3 回投与が実施された。本剤投与は、試験終了時の平均疼痛スコアを統計学的に有意に改善し、レスポnderの割合を増加させた。ベースラインから試験終了時までの疼痛改善度について、図 4 にそれぞれのレスポnderの割合を示す。これは累積頻度図であるため、たとえばベースラインからの変化が－50%の患者は、50%未満のすべての疼痛改善度に含まれている。試験を完了しなかった患者の改善度は 0%とされた。一部の患者では 1 週目に疼痛が緩和し、試験期間を通じて疼痛の緩和が持続した。

原文

Figure 4: Patients Achieving Various Levels of Pain Relief – Study PHN 2

和訳

図4 投与群別のレスポnderの割合の推移-試験 PHN 2

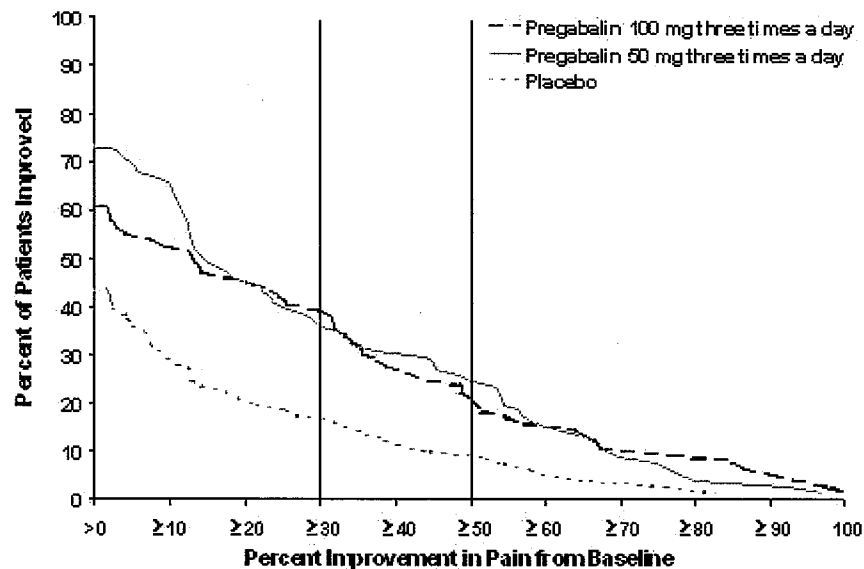
縦軸：レスポnderの割合 (%)

横軸：ベースラインからの疼痛改善度 (%)

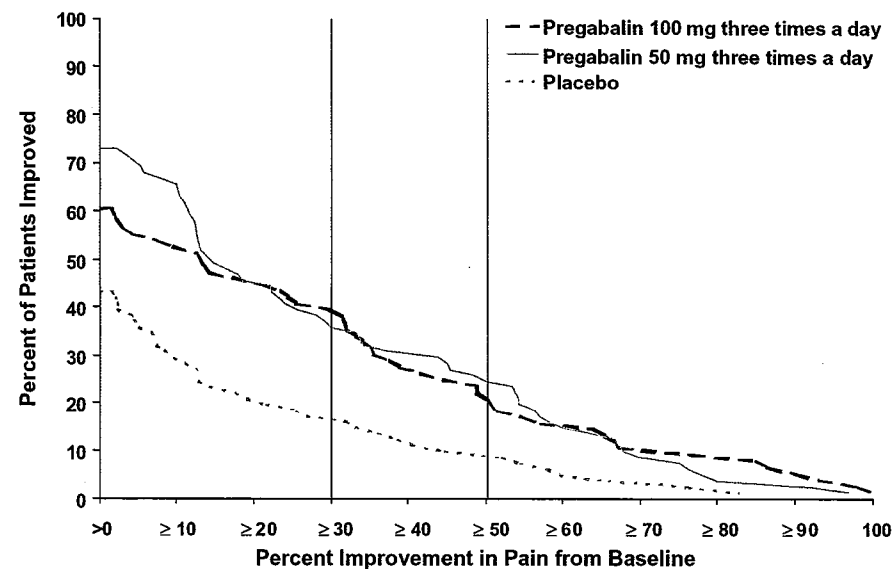
Study PHN 3: This 8-week study compared LYRICA 50 or 100 mg three times a day with placebo with doses assigned regardless of creatinine clearance. Treatment with LYRICA 50 and 100 mg three times a day statistically significantly improved the endpoint mean pain score and increased the proportion of patients with at least a 50% reduction in pain score from baseline. Patients with creatinine clearance between 30 to 60 mL/min tolerated LYRICA less well than patients with creatinine clearance greater than 60 mL/min as evidenced by markedly higher rates of discontinuation due to adverse reactions. For various degrees of improvement in pain from baseline to study endpoint, Figure 5 shows the fraction of patients achieving that degree of improvement. The figure is cumulative, so that patients whose change from baseline is, for example, 50%, are also included at every level of improvement below 50%. Patients who did not complete the study were assigned 0% improvement. Some patients experienced a decrease in pain as early as Week 1, which persisted throughout the study.

試験 PHN 3: この 8 週間の試験では、用量割り付けでクレアチニン・クリアランスを考慮せずに本剤 50 または 100 mg 1 日 3 回投与がプラセボと比較された。本剤 50 および 100 mg 1 日 3 回投与は、試験終了時の平均疼痛スコアを統計学的に有意に改善し、レスポnderの割合を増加させた。クレアチニン・クリアランスが 30~60 mL/分の患者における本剤の忍容性はクレアチニン・クリアランスが 60 mL/分を超える患者ほどではなく、副作用を理由とする試験参加中止率が顕著に高いことがそのことを証明した。ベースラインから試験終了時までの疼痛改善度について、図 5 にそれぞれのレスポnderの割合を示す。これは累積頻度図であるため、たとえばベースラインからの変化が -50% の患者は、50% 未満のすべての疼痛改善度に含まれている。試験を完了しなかった患者の改善度は 0% とされた。一部の患者では 1 週目に疼痛が緩和し、試験期間を通じて疼痛の緩和が持続した。

原文

Figure 5: Patients Achieving Various Levels of Pain Relief – Study PHN 3

和訳

図5 投与群別のレスポnderの割合の推移

縦軸：レスポnderの割合 (%)

横軸：ベースラインからの疼痛改善度 (%)

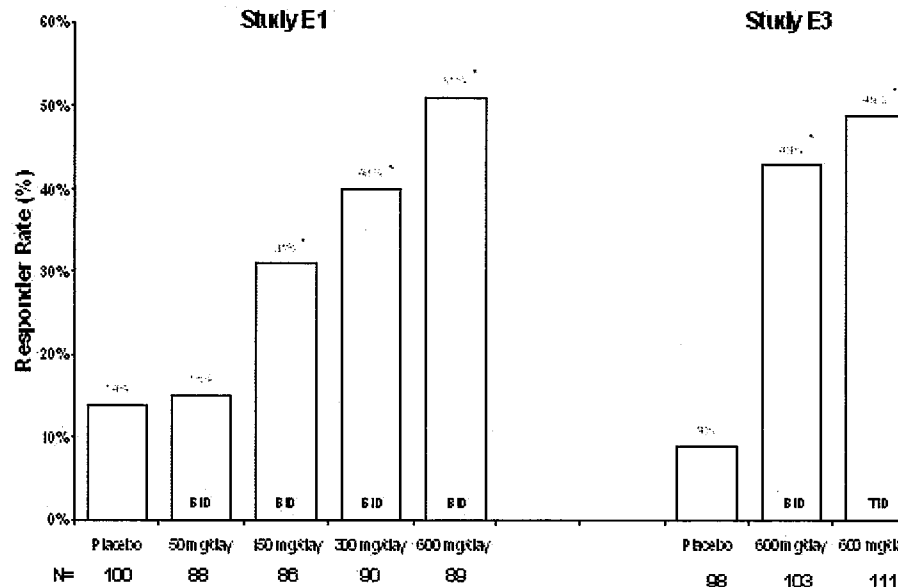
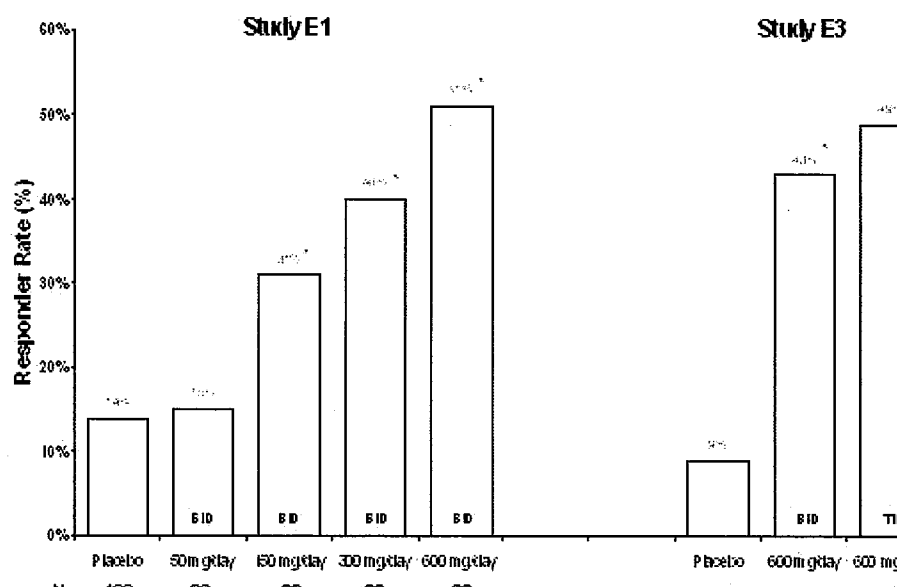
14.3 Adjunctive Therapy for Adult Patients with Partial Onset Seizures

The efficacy of LYRICA as adjunctive therapy in partial onset seizures was established in three 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter studies in adult patients. Patients were enrolled who had partial onset seizures with or without secondary generalization and were not adequately controlled with 1 to 3 concomitant antiepileptic drugs (AEDs). Patients taking gabapentin were required to discontinue gabapentin treatment 1 week prior to entering baseline. During an 8-week baseline period, patients had to experience at least 6 partial onset seizures with no seizure-free period exceeding 4 weeks. The mean duration of epilepsy was 25 years in these 3 studies and the mean and median baseline seizure frequencies were 22.5 and 10 seizures per month, respectively. Approximately half of the patients were taking 2 concurrent AEDs at baseline. Among the LYRICA-treated patients, 80% completed the double-

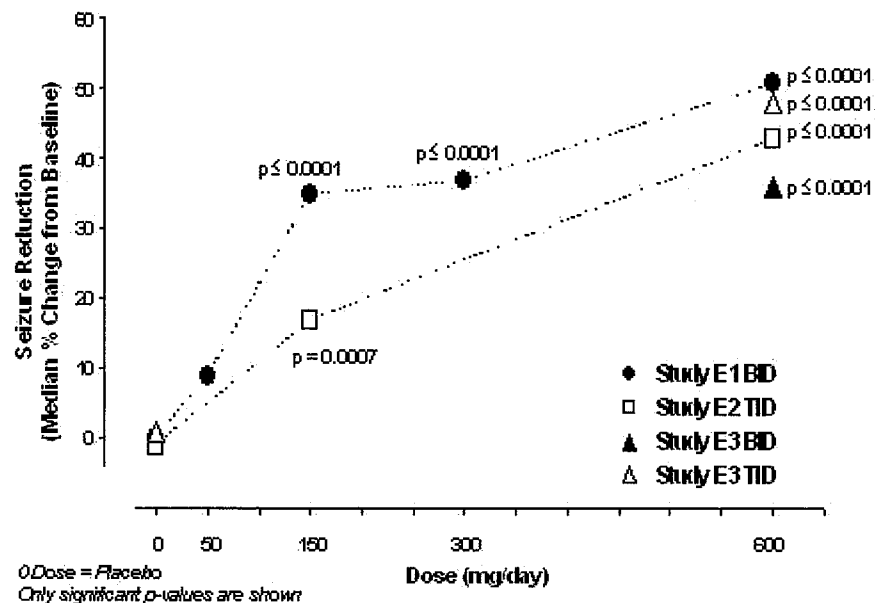
14.3 てんかん部分発作を有する成人患者を対象とした併用療法

てんかん部分発作に対する併用治療薬としての本剤の有効性は、成人患者を対象とした 3 本の 12 週間多施設共同プラセボ対照無作為化二重盲検試験で確認された。これらの試験には、てんかん部分発作を有し（二次性全般化発作の有無は問わない）、抗てんかん薬を 3 種類まで併用しても発作のコントロールが不十分な患者が組み入れられた。ガバペンチンを服用していた患者は、ベースライン期開始 1 週間前にガバペンチンの投与を中止することとした。8 週間のベースライン期間中、部分発作が 6 回以上認められる者を対象とし、発作が認められない期間が 4 週間超の場合は除外した。上記 3 試験において、てんかんの平均罹病期間は 25 年であり、ベースライン時の発作回数の平均値と中央値は、それぞれ月 22.5 回および 10 回であった。患者の約半数がベースライン時に 2 種

原文						和訳					
blind phase of the studies. Table 7 shows median baseline seizure rates and median percent reduction in seizure frequency by dose.						類の抗てんかん薬を併用していた。本剤の投与を受けた患者の 80%がこれらの試験の二重盲検期を終了した。 ベースライン時の発作回数（中央値）および発作回数の減少率（中央値）を用量別に表 7 に示す。					
Table 7: Seizure Response in Controlled, Add-On Epilepsy Studies						表 7 てんかん患者に対する併用治療として実施した対照試験における発作の改善					
Daily Dose of Pregabalin	Dosing Regimen	N	Baseline Seizure Frequency/mo	Median % Change from Baseline	p-value, vs. placebo	投与回数 の 1 日投与量	N	ベースライ ン時の発作 回数/月	ベースラインか らの変化率 (中央値)	p 値 (プラセボとの 比較)	
Study E1						E1 試験					
Placebo	BID	100	9.5	0		プラセボ	BID	100	9.5	0	
50 mg/day	BID	88	10.3	-9	0.4230	50 mg/日	BID	88	10.3	-9	0.4230
150 mg/day	BID	86	8.8	-35	0.0001	150 mg/日	BID	86	8.8	-35	0.0001
300 mg/day	BID	90	9.8	-37	0.0001	300 mg/日	BID	90	9.8	-37	0.0001
600 mg/day	BID	89	9.0	-51	0.0001	600 mg/日	BID	89	9.0	-51	0.0001
Study E2						E2 試験					
Placebo	TID	96	9.3	1		プラセボ	TID	96	9.3	1	
150 mg/day	TID	99	11.5	-17	0.0007	150 mg/日	TID	99	11.5	-17	0.0007
600 mg/day	TID	92	12.3	-43	0.0001	600 mg/日	TID	92	12.3	-43	0.0001
Study E3						E3 試験					
Placebo	BID/TID	98	11	-1		プラセボ	BID/TID	98	11	-1	
600 mg/day	BID	103	9.5	-36	0.0001	600 mg/日	BID	103	9.5	-36	0.0001
600 mg/day	TID	111	10	-48	0.0001	600 mg/日	TID	111	10	-48	0.0001
In the first study (E1), there was evidence of a dose-response relationship for total daily doses of Lyrica between 150 and 600 mg/day; a dose of 50 mg/day was not effective. In the first study (E1), each daily dose was divided into two equal doses (twice a day dosing). In the second study (E2), each daily dose was divided into three equal doses (three times a day dosing). In the third study (E3), the same total daily dose was divided into two equal doses for one group (twice a day dosing) and three equal doses for another group (three times a day dosing). While the three times a day dosing group in Study E3 performed numerically better than the twice a day dosing group, this difference was small and not						TID : 1 日 3 回、BID : 1 日 2 回 最初の試験 (E1) では、本剤 150～600 mg/日の範囲では用量反応性が認められたが、50 mg/日の有効性は認められなかった。最初の試験 (E1) では、投与は 1 日 2 回投与 (1 日投与量を同量に 2 分割) とした。2 番目の試験 (E2) では、1 日 3 回投与 (1 日投与量を同量に 3 分割) とした。3 番目の試験 (E3) では、同じ 1 日投与量で 1 日 2 回投与と 1 日 3 回投与とを、それぞれ別の投与群において検討した。E3 試験では、1 日 2 回投与と比較して 1 日 3 回投与において数値的に好ましい結果が認められたが、2 群間の差は小さく、統計的に有意なものではなかった。					

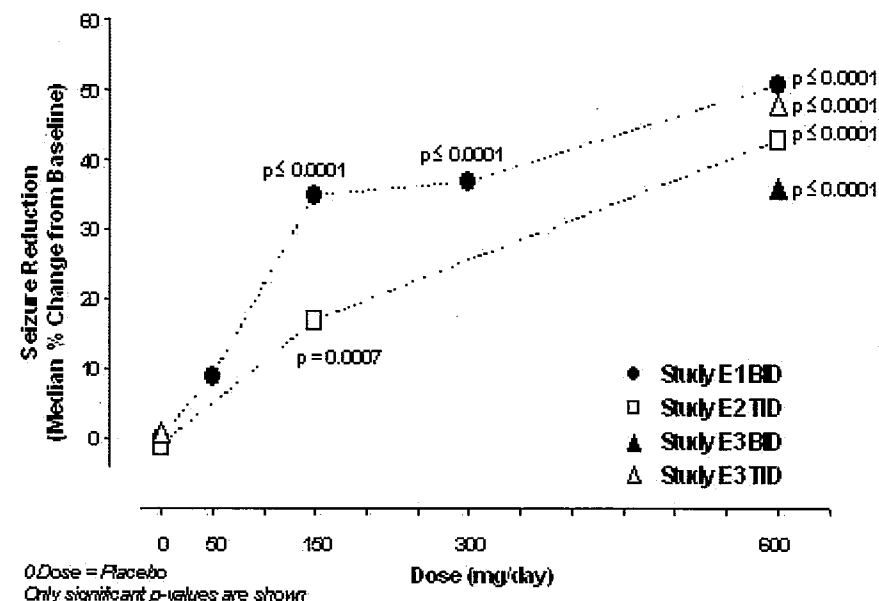
原文	和訳																																																												
statistically significant. A secondary outcome measure included the responder rate (proportion of patients with $\geq 50\%$ reduction from baseline in partial seizure frequency). The following figure displays responder rate by dose for two of the studies.	レスポnderの割合を副次的に評価した。これらの試験のうち 2 試験における用量別のレスポnderの割合を下図に示す。																																																												
Figure 6. Responder rate by add-on epilepsy study	図 6 てんかん患者に対する併用治療試験でのレスポnderの割合																																																												
 Study E1 <table><tr><th>Dose</th><th>Responder Rate (%)</th><th>N</th></tr><tr><td>Placebo</td><td>14%</td><td>100</td></tr><tr><td>50 mg/day</td><td>15%</td><td>88</td></tr><tr><td>150 mg/day</td><td>31%</td><td>86</td></tr><tr><td>300 mg/day</td><td>40%</td><td>90</td></tr><tr><td>600 mg/day</td><td>51%</td><td>89</td></tr></table> Study E3 <table><tr><th>Dose</th><th>Responder Rate (%)</th><th>N</th></tr><tr><td>Placebo</td><td>9%</td><td>98</td></tr><tr><td>600 mg/day</td><td>43%</td><td>103</td></tr><tr><td>600 mg/day</td><td>49%</td><td>111</td></tr></table> *statistically significant vs placebo	Dose	Responder Rate (%)	N	Placebo	14%	100	50 mg/day	15%	88	150 mg/day	31%	86	300 mg/day	40%	90	600 mg/day	51%	89	Dose	Responder Rate (%)	N	Placebo	9%	98	600 mg/day	43%	103	600 mg/day	49%	111	 Study E1 <table><tr><th>Dose</th><th>Responder Rate (%)</th><th>N</th></tr><tr><td>Placebo</td><td>14%</td><td>100</td></tr><tr><td>50 mg/day</td><td>15%</td><td>88</td></tr><tr><td>150 mg/day</td><td>31%</td><td>86</td></tr><tr><td>300 mg/day</td><td>40%</td><td>90</td></tr><tr><td>600 mg/day</td><td>51%</td><td>89</td></tr></table> Study E3 <table><tr><th>Dose</th><th>Responder Rate (%)</th><th>N</th></tr><tr><td>Placebo</td><td>9%</td><td>98</td></tr><tr><td>600 mg/day</td><td>43%</td><td>103</td></tr><tr><td>600 mg/day</td><td>49%</td><td>111</td></tr></table> *statistically significant vs placebo 縦軸：レスポnderの割合 (%)	Dose	Responder Rate (%)	N	Placebo	14%	100	50 mg/day	15%	88	150 mg/day	31%	86	300 mg/day	40%	90	600 mg/day	51%	89	Dose	Responder Rate (%)	N	Placebo	9%	98	600 mg/day	43%	103	600 mg/day	49%	111
Dose	Responder Rate (%)	N																																																											
Placebo	14%	100																																																											
50 mg/day	15%	88																																																											
150 mg/day	31%	86																																																											
300 mg/day	40%	90																																																											
600 mg/day	51%	89																																																											
Dose	Responder Rate (%)	N																																																											
Placebo	9%	98																																																											
600 mg/day	43%	103																																																											
600 mg/day	49%	111																																																											
Dose	Responder Rate (%)	N																																																											
Placebo	14%	100																																																											
50 mg/day	15%	88																																																											
150 mg/day	31%	86																																																											
300 mg/day	40%	90																																																											
600 mg/day	51%	89																																																											
Dose	Responder Rate (%)	N																																																											
Placebo	9%	98																																																											
600 mg/day	43%	103																																																											
600 mg/day	49%	111																																																											

原文

Figure 7. Seizure Reduction by Dose (All Partial Onset Seizures) for Studies E1, E2, and E3

Subset evaluations of the antiseizure efficacy of LYRICA showed no clinically important differences as a function of age, gender, or race.

和訳

図 7 E1、E2 および E3 試験における用量別の発作減少率（部分発作患者対象）

縦軸：発作減少率（ベースラインからの変化率の中央値）

横軸：用量（mg/日）

本剤の抗けいれん作用を年齢、性別および人種の要因による部分集団で評価したところ、臨床的に重要な差は認められなかった。

14.4 Management of Fibromyalgia

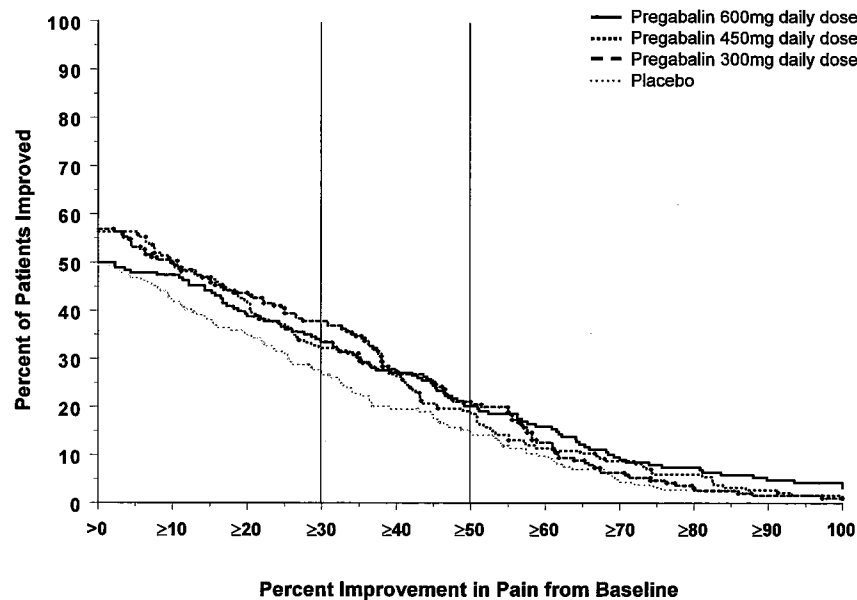
The efficacy of LYRICA for management of fibromyalgia was established in one 14-week, double-blind, placebo-controlled, multicenter study (F1) and one six-month, randomized withdrawal study (F2). Studies F1 and F2 enrolled patients with a diagnosis of fibromyalgia using the American College of Rheumatology (ACR) criteria (history of widespread pain for 3 months, and pain present at 11 or more of the 18 specific tender point sites). The studies showed a reduction in pain by visual analog scale. In addition, improvement was demonstrated based

14.4 線維筋痛症

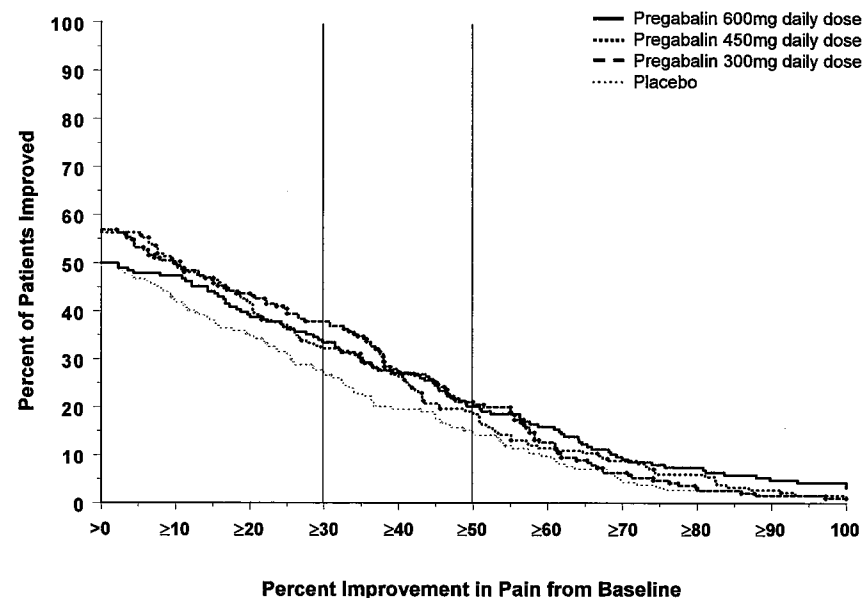
線維筋痛症の管理における本剤の有効性は、14 週間の二重盲検プラセボ対照多施設共同試験（F1）および 6 ヶ月間の無作為化治療中止試験（F2）で確認された。F1 および F2 の両試験には、米国リウマチ学会 [American College of Rheumatology (ACR)] 判定基準（3 ヶ月間の広範囲にわたる疼痛の既往歴および 18 個の特異的な圧痛点部位のうちの 11 以上における疼痛）に基づき線維筋痛症と診断された患者が登録され

原文	和訳
on a patient global assessment (PGIC), and on the Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ).	た。両試験では、視覚的アナログスケール (VAS) において疼痛の軽減が示された。患者による印象 (PGIC) および線維筋痛症の影響に関する質問票 (FIQ) においても改善効果が示された。
Study F1: This 14-week study compared LYRICA total daily doses of 300 mg, 450 mg and 600 mg with placebo. Patients were enrolled with a minimum mean baseline pain score of greater than or equal to 4 on an 11-point numeric pain rating scale and a score of greater than or equal to 40 mm on the 100 mm pain visual analog scale (VAS). The baseline mean pain score in this trial was 6.7. Responders to placebo in an initial one-week run-in phase were not randomized into subsequent phases of the study. A total of 64% of patients randomized to LYRICA completed the study. There was no evidence of a greater effect on pain scores of the 600 mg daily dose than the 450 mg daily dose, but there was evidence of dose-dependent adverse reactions [see <i>Adverse Reactions</i> (6.1)]. Some patients experienced a decrease in pain as early as Week 1, which persisted throughout the study. The results are summarized in Figure 8 and Table 8. For various degrees of improvement in pain from baseline to study endpoint, Figure 8 shows the fraction of patients achieving that degree of improvement. The figure is cumulative. Patients who did not complete the study were assigned 0% improvement. Some patients experienced a decrease in pain as early as Week 1, which persisted throughout the study.	試験 F1 : 14 週間にわたる本試験では、本剤 300 mg/日、450 mg/日および 600 mg/日とプラセボを比較した。11 段階評価の疼痛スケールにおけるベースライン疼痛スコアが平均 4 以上、および 100 mm VAS のスコアが 40 mm 以上の患者が登録された。本試験に登録された患者におけるベースライン疼痛スコアは平均 6.7 であった。最初の 1 週間は観察期とし、この間にプラセボに反応した患者は、以降の段階に無作為化を受けなかった。本剤に無作為割り付けされた患者のうち 64%が本試験を完了した。600 mg/日では 450 mg/日に比べ効果の増強は認められなかったが、用量依存的な副作用の発現が認められた [副作用 (6.1) を参照]。一部の患者では 1 週目に早くも疼痛の軽減が認められたが、疼痛自体は試験期間を通して認められた。これらの結果を図 8 および表 8 に示す。疼痛に関する評価項目のベースラインからの改善度について、図 8 にレスポnderの割合を示す。数値は累積値である。本試験を完了しなかった患者に対しては、改善度 0%が割り当てられた。一部の患者では 1 週目に早くも疼痛の軽減が認められたが、疼痛自体は試験期間を通して認められた。

原文

Figure 8: Patients Achieving Various Levels of Pain Relief – Fibromyalgia Study F1

和訳

図 8 投与群別のレスポnderの割合の推移 - 線維筋痛症 F1 試験

縦軸：レスポnderの割合 (%)

横軸：ベースラインからの疼痛改善度 (%)

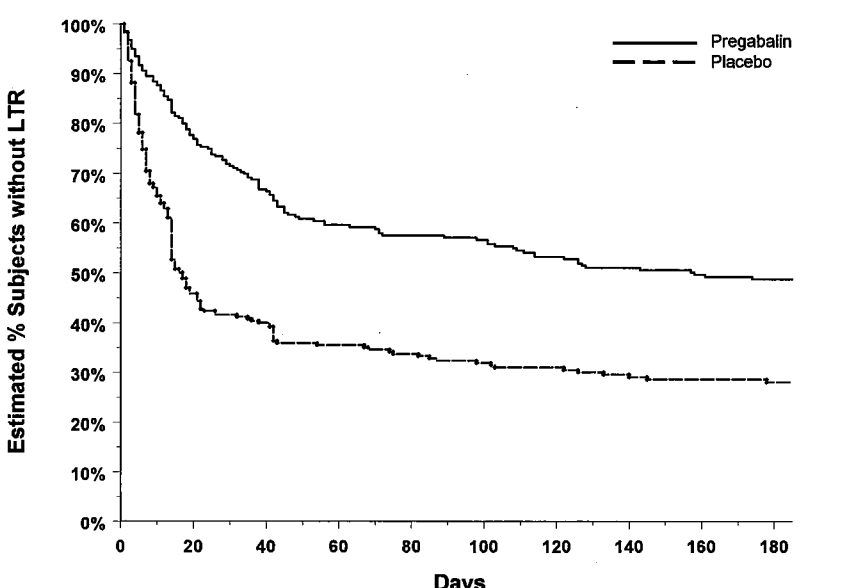
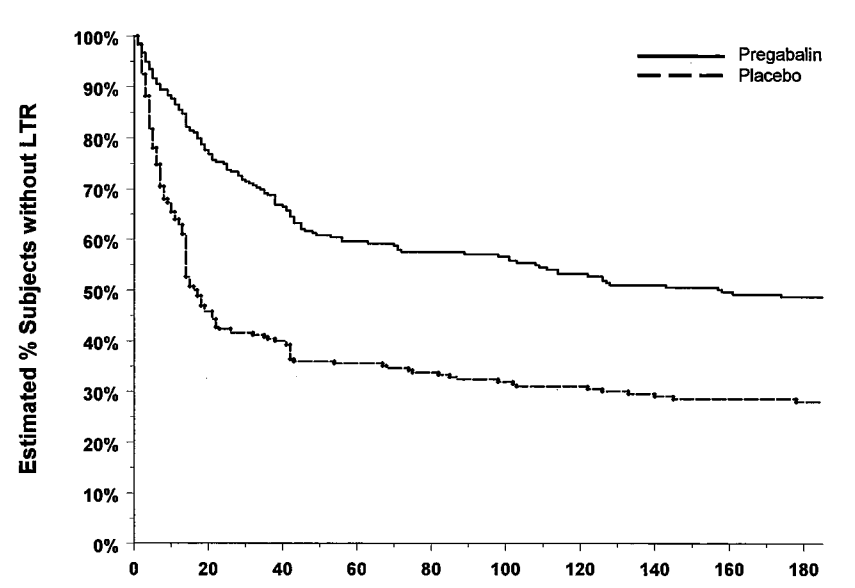
Table 8: Patient Global Response in Fibromyalgia Study F1

Patient Global Impression of Change		
Treatment Group (mg/day)	% Any Improvement	95% CI
Placebo	47.6	(40.0, 55.2)
PGB 300	68.1	(60.9, 75.3)
PGB 450	77.8	(71.5, 84.0)

表 8 線維筋痛症に対する全般改善度 (患者による評価) (F1 試験)

患者による全般改善度評価		
投与群 (mg/日)	改善率 (改善の程度は問わない)	95%信頼区間
プラセボ	47.6	(40.0, 55.2)
プレガバリン 300	68.1	(60.9, 75.3)
プレガバリン 450	77.8	(71.5, 84.0)

原文				和訳		
PGB 600	66.1	(59.1, 73.1)		プレガバリン 600	66.1	(59.1, 73.1)
PGB = Pregabalin						
Study F2: This randomized withdrawal study compared LYRICA with placebo. Patients were titrated during a 6-week open-label dose optimization phase to a total daily dose of 300 mg, 450 mg, or 600 mg. Patients were considered to be responders if they had both: 1) at least a 50% reduction in pain (VAS) and, 2) rated their overall improvement on the PGIC as "much improved" or "very much improved." Those who responded to treatment were then randomized in the double-blind treatment phase to either the dose achieved in the open-label phase or to placebo. Patients were treated for up to 6 months following randomization. Efficacy was assessed by time to loss of therapeutic response, defined as 1) less than 30% reduction in pain (VAS) from open-label baseline during two consecutive visits of the double-blind phase, or 2) worsening of FM symptoms necessitating an alternative treatment. Fifty-four percent of patients were able to titrate to an effective and tolerable dose of LYRICA during the 6-week open-label phase. Of the patients entering the randomized treatment phase assigned to remain on LYRICA, 38% of patients completed 26 weeks of treatment versus 19% of placebo-treated patients. When considering return of pain or withdrawal due to adverse events as loss of response (LTR), treatment with LYRICA resulted in a longer time to loss of therapeutic response than treatment with placebo. Fifty-three percent of the pregabalin-treated subjects compared to 33% of placebo patients remained on study drug and maintained a therapeutic response to Week 26 of the study. Treatment with LYRICA also resulted in a longer time to loss of response based on the FIQ¹, and longer time to loss of overall assessment of patient status, as measured by the PGIC². ¹ Time to worsening of the FIQ was defined as the time to a 1-point increase from double-blind baseline in each of the subscales, and a 5-point increase from double-blind baseline evaluation for the FIQ total score. ² Time to PGIC lack of improvement was defined as time to PGIC assessments indicating less improvement than "much improvement."				試験 F2：本無作為化中止試験では、本剤とプラセボの比較を行った。投与量は、6 週間の非盲検用量最適化期間において、300 mg/日、450 mg/日または 600 mg/日に漸増した。次の両方に該当する患者をレスポnderとした：1) 疼痛が少なくとも 50%軽減した (VAS)、2) PGIC における全体での改善の評価が、「改善 (much improved)」または「著明改善 (very much improved)」であった。レスポnderは、二重盲検による治療期間において、非盲検期間において達成した用量群またはプラセボ群に無作為化された。患者は、無作為化後、最長 6 ヶ月間の投与を受けた。有効性は、1) 二重盲検期間中の 2 回の連続した通院時における非盲検時をベースラインとした疼痛スコアの低下 (VAS) が 30%未満、または、2) 代替治療を必要とする線維筋症の症状の悪化と定義される治療反応が消失するまでの時間で評価された。患者の 54%で、6 週間の非盲検用量最適化期間において本剤の有効かつ忍容可能な用量が決定することができた。無作為化治療期間中、プラセボ投与群に振り分けられた患者の 19%が 26 週間の治療期間を完了したのに対して、本剤投与群で治療期間を完了した患者は 38%であった。 疼痛の再発または副作用による治療中止を治療反応の消失 (LTR) とした場合、治療反応が消失するまでの時間は、プラセボ群に比較して本剤群においてより長い結果となった。プラセボ投与群の 33%が本試験の 26 週目まで治療反応を維持したのに対して、本剤投与群では 53%が治療反応を維持した。FIQ¹ に基づく治療反応が消失するまでの時間および PGIC² によって測定された患者状態の全体的評価の消失までの時間もまた、本剤の投与によって延長された。 ¹ FIQ の悪化までの時間は、各サブスケールにおける二重盲検時のベースラインから 1 点、および、FIQ 全スコアの二重盲検時のベースライン評価から 5 点増加するまでの時間と定義された。 ² PGIC における改善不十分までの時間は、PGIC における改善の評価が「改善 (much improvement)」よりも低くなるまでの時間と定義された。		

原文	和訳
Figure 9: Time to Loss of Therapeutic Response, Fibromyalgia Study F2 (Kaplan-Meier Analysis)  Estimated % Subjects without LTR Days — Pregabalin -- Placebo	図 9 治療反応が消失するまでの時間、線維筋痛症 F2 試験 (Kaplan-Meier 解析)  Estimated % Subjects without LTR Days — Pregabalin -- Placebo 縦軸：LTR が認められない患者の割合 (%) 横軸：時間 (日)
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING 25 mg capsules: White, hard-gelatin capsule printed with black ink "Pfizer" on the cap, "PGN 25" on the body; available in: Bottles of 90: NDC 0071-1012-68 50 mg capsules: White, hard-gelatin capsule printed with black ink "Pfizer" on the cap, "PGN 50" and an ink band on the body, available in: Bottles of 90: NDC 0071-1013-68	16 供給形態/貯法と取り扱い方法 25 mg カプセル: キャップに "Pfizer"、ボディに "PGN 25" と黒色インクで印字されている白色の硬カプセル。 90カプセル入りボトル: NDC0071-1012-68 50 mg カプセル: キャップに "Pfizer"、ボディに1本の線と共に "PGN 50" と黒色インクで印字されている白色の硬カプセル。 90カプセル入りボトル: NDC0071-1013-68

原文	和訳
Unit-Dose Blister Packages of 100: NDC 0071-1013-41	100カプセル入りPTP包装（個包装）： NDC0071-1013-41
<i>75 mg capsules:</i>	75 mg カプセル:
White/orange hard gelatin capsule printed with black ink "Pfizer" on the cap, "PGN 75" on the body; available in:	キャップに“Pfizer”、ボディに“PGN 75”と黒色インクで印字されている白色/濃赤褐色の硬カプセル。
Bottles of 90: NDC 0071-1014-68	90カプセル入りボトル: NDC0071-1014-68
Unit-Dose Blister Packages of 100: NDC 0071-1014-41	100カプセル入りPTP包装（個包装）： NDC0071-1014-41
<i>100 mg capsules:</i>	100 mg カプセル:
Orange, hard-gelatin capsule printed with black ink "Pfizer" on the cap, "PGN 100" on the body, available in:	キャップに“Pfizer”、ボディに“PGN 100”と黒色インクで印字されている濃赤褐色の硬カプセル。
Bottles of 90: NDC 0071-1015-68	90カプセル入りボトル: NDC0071-1015-68
Unit-Dose Blister Packages of 100: NDC 0071-1015-41	100カプセル入りPTP包装（個包装）： NDC0071-1015-41
<i>150 mg capsules:</i>	150 mg カプセル:
White hard gelatin capsule printed with black ink "Pfizer" on the cap, "PGN 150" on the body, available in:	キャップに“Pfizer”、ボディに“PGN 150”と黒色インクで印字されている白色の硬カプセル。
Bottles of 90: NDC 0071-1016-68	90カプセル入りボトル: NDC0071-1016-68
Unit-Dose Blister Packages of 100: NDC 0071-1016-41	100カプセル入りPTP包装（個包装）： NDC0071-1016-41
<i>200 mg capsules:</i>	200 mg カプセル:
Light orange hard gelatin capsule printed with black ink "Pfizer" on the cap, "PGN 200" on the body, available in:	キャップに“Pfizer”、ボディに“PGN 200”と黒色インクで印字されている淡赤褐色の硬カプセル。
Bottles of 90: NDC 0071-1017-68	90カプセル入りボトル: NDC0071-1017-68
<i>225 mg capsules:</i>	225 mg カプセル:
White/light orange hard gelatin capsule printed with black ink "Pfizer" on the cap, "PGN 225" on the body; available in:	キャップに“Pfizer”、ボディに“PGN 225”と黒色インクで印字されている白色/淡赤褐色の硬カプセル。
Bottles of 90: NDC 0071-1019-68	90カプセル入りボトル: NDC0071-1019-68
<i>300 mg capsules:</i>	300 mg カプセル:
White/orange hard gelatin capsule printed with black ink "Pfizer" on the cap, "PGN 300" on the body, available in:	キャップに“Pfizer”、ボディに“PGN 300”と黒色インクで印字されている白色/濃赤褐色の硬カプセル。
Bottles of 90: NDC 0071-1018-68	90カプセル入りボトル: NDC0071-1018-68
<i>300 mg capsules:</i>	20 mg/mL 経口液剤:
White/orange hard gelatin capsule printed with black ink "Pfizer" on the cap, "PGN 300" on the body, available in:	(16液量オンス入り) のパッキン付ポリエチレンキャップの付いたポリエチレンボトル。
Bottles of 90: NDC 0071-1018-68	

原文	和訳
20 mg/mL oral solution: 16 fluid ounce white high density polyethylene (HDPE) bottle with a polyethylene-lined closure: 16 fluid ounce bottle NDC 0071-1020-01 Storage and Handling Store at 25°C (77°F); excursions permitted to 15°C to 30°C (59°F to 86°F) (see USP Controlled Room Temperature). See FDA-Approved Medication Guide	16液量オンス入り NDC 0071-1020-01 貯法および取り扱い 25°C (77°F) で保存; 変動許容範囲15°C～30°C (59°F～86°F) (米国薬局方「Controlled Room Temperature」参照)。 FDA 既承認の患者向け医薬品ガイドを参照
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION 17.1 Medication Guide Inform patients of the availability of a Medication Guide, and instruct them to read the Medication Guide prior to taking LYRICA. Instructed patients to take LYRICA only as prescribed.	17 患者カウンセリング情報 17.1 患者向け医薬品ガイド 患者に対しては、患者向け医薬品ガイドに患者向け情報が記載されていることを知らせ、本剤服用前に患者向け医薬品ガイドを読むよう指示する。また、本剤は処方された場合にのみ服用するよう指示すること。
17.2 Angioedema Advised patients that LYRICA may cause angioedema, with swelling of the face, mouth (lip, gum, tongue) and neck (larynx and pharynx) that can lead to life-threatening respiratory compromise. Instructed patients to discontinue LYRICA and immediately seek medical care if they experience these symptoms [see <i>Warnings and Precautions</i> (5.1)].	17.2 血管浮腫 本剤投与により、顔面、口（口唇、歯肉、舌）および頸部（喉頭および咽頭）の腫脹を伴い且つ生命にかかわる呼吸器機能の低下を引き起こす恐れのある血管浮腫を引き起こす可能性があることを患者に注意する。これらの症状が認められた場合には、本剤の服用を中止して、直ちに医師に相談するように、患者を指導する [警告および使用上の注意 (5.1) を参照]。
17.3 Hypersensitivity Advised patients that LYRICA has been associated with hypersensitivity reactions such as wheezing, dyspnea, rash, hives, and blisters. Instructed patients to discontinue LYRICA and immediately seek medical care if they experience these symptoms [see <i>Warnings and Precautions</i> (5.2)].	17.3 過敏症 本剤投与により、喘鳴、呼吸困難、発疹、蕁麻疹および水疱などの過敏性反応が認められる可能性があることを患者に注意する。これらの症状が認められる場合には、本剤の服用を中止して、直ちに医師に相談するように患者を指導する [警告および使用上の注意 (5.2) を参照]。
17.4 Suicidal Thinking and Behavior Patients, their caregivers, and families should be counseled that AEDs, including LYRICA, may increase the risk of suicidal thoughts and behavior and should be advised of the need to be alert for the emergence or worsening of symptoms of depression, any unusual changes in mood or behavior, or the emergence of suicidal thoughts, behavior, or thoughts about self-harm. Report behaviors of	17.4 自殺思考および自殺行為 患者、その介護者および家族に対しては、本剤を含む抗てんかん薬は自殺思考および自殺行為のリスクを増大させることを説明し、うつ病の出現または悪化、気分または行動の異常な変化、自殺思考、自殺行為または自傷念慮の出現に注意するよう助言すべきである。懸念される行動が

原文	和訳
concern immediately to healthcare providers <i>[see Warnings and Precautions (5.4)]</i> .	認められた場合には、直ちに医療提供者に報告すること。[警告および使用上の注意 (5.4) を参照]。
17.5 Dizziness and Somnolence Counsel patients that LYRICA may cause dizziness, somnolence, blurred vision and other CNS signs and symptoms. Accordingly, advise patients not to drive, operate complex machinery, or engage in other hazardous activities until they have gained sufficient experience on LYRICA to gauge whether or not it affects their mental, visual, and/or motor performance adversely. <i>[see Warnings and Precautions (5.6)]</i> .	17.5 浮動性めまいおよび傾眠 本剤投与により浮動性めまい、傾眠、霧視および中枢神経系の他の徴候・症状が現れる可能性があることを患者に注意する。したがって、患者が服用に慣れ、自分の精神・視覚・運動機能が本剤の影響を受けるか否かを判断できるようになるまでは、自動車の運転や複雑な機械操作等の危険を伴う作業を避けるよう患者に助言する。[警告および使用上の注意 (5.6) を参照]
17.6 Weight Gain and Edema Counsel patients that LYRICA may cause edema and weight gain. Advised patients that concomitant treatment with LYRICA and a thiazolidinedione antidiabetic agent may lead to an additive effect on edema and weight gain. For patients with preexisting cardiac conditions, this may increase the risk of heart failure. <i>[see Warnings and Precautions (5.5 and 5.7)]</i> .	17.6 体重増加および浮腫 本剤投与により浮腫および体重増加が生じる可能性のあることを患者に注意する。本剤とチアゾリジネジオン系糖尿病治療薬との併用により、浮腫および体重増加の発現率が高まる可能性があることを患者に忠告する。心疾患を合併する患者の場合、これらの併用により心不全のリスクが高まる可能性がある。[警告および使用上の注意 (5.5 and 5.7) を参照]
17.7 Abrupt or Rapid Discontinuation Advised patients to take LYRICA as prescribed. Abrupt or rapid discontinuation may result in insomnia, nausea, headache, or diarrhea. <i>[see Warnings and Precautions (5.8)]</i> .	17.7 突然または急速な投与中止 本剤は処方に従って服用するよう、患者を指導すること。投与を突然または急激に服用を中止すると、不眠症、悪心、頭痛または下痢を起こす可能性がある。[警告および使用上の注意 (5.8) を参照]
17.8 Ophthalmological Effects Counsel patients that LYRICA may cause visual disturbances. Inform patients that if changes in vision occur, they should notify their physician <i>[see Warnings and Precautions (5.10)]</i> .	17.8 眼科関連の影響 本剤投与により視覚障害が生じる可能性のあることを患者に注意する。視覚に変化が生じた場合は担当医師に知らせるよう、患者を指導すること [警告および使用上の注意 (5.10) を参照]
17.9 Creatine Kinase Elevations Instructed patients to promptly report unexplained muscle pain, tenderness, or weakness, particularly if accompanied by malaise or fever. <i>[see Warnings and Precautions (5.11)]</i> .	17.9 クレアチンキナーゼ値上昇 原因不明の筋痛、圧痛または脱力があり、とくにこれらの筋症状に倦怠感や発熱が伴う場合は、直ちに報告するよう患者を指導する。[警告および使用上の注意 (5.11) を参照]
17.10 CNS Depressants Inform patients who require concomitant treatment with central nervous system depressants such as opiates or benzodiazepines that they may experience additive CNS side effects, such as somnolence.	17.10 中枢神経系抑制薬 患者がアヘン剤やベンゾジアゼピン系薬剤など中枢神経系抑制薬の併用を必要とする場合、傾眠などの中枢神経系の副作用が新たに発現する可

原文	和訳
	能性のあることを知らせる。
17.11 Alcohol Tell patients to avoid consuming alcohol while taking LYRICA, as LYRICA may potentiate the impairment of motor skills and sedating effects of alcohol.	17.11 アルコール 本剤はアルコールによる運動技能障害および鎮静作用を増強する可能性があるため、本剤服用中には飲酒を避けるよう患者を指導する。
17.12 Use in Pregnancy Instructed patients to notify their physician if they become pregnant or intend to become pregnant during therapy, and to notify their physician if they are breast feeding or intend to breast feed during therapy [see <i>Use In Specific Populations</i> (8.1) and (8.3)]. Encourage patients to enroll in the NAAED Pregnancy Registry if they become pregnant. This registry is collecting information about the safety of antiepileptic drugs during pregnancy. To enroll, patients can call the toll free number 1-888-233-2334 [see <i>Use In Specific Populations</i> (8.1)].	17.12 妊娠中の使用 妊娠中、または本剤服用中に妊娠あるいは妊娠を希望する場合、母乳哺育である場合、または本剤服用中に母乳哺育を希望する場合は、担当医に申し出るよう患者を指導する。[特別な集団への投与 (8.1) および (8.3) を参照]。 妊娠している可能性がある患者に対しては、NAAED 妊娠登録システムへの登録を勧めること。この登録システムは妊娠中の抗てんかん薬の安全性情報を収集するものである。登録に際しては患者自身がフリーダイヤル (1-888-233-2334) に電話をすること [特別な集団への投与 (8.1) 参照]。
17.13 Male Fertility Inform men being treated with LYRICA who plan to father a child of the potential risk of male-mediated teratogenicity. In preclinical studies in rats, pregabalin was associated with an increased risk of male-mediated teratogenicity. The clinical significance of this finding is uncertain [see <i>Nonclinical Toxicology</i> (13.1)].	17.13 男性生殖能 子供をもうけることを計画している本剤服用中の男性には、男性を介した催奇形リスクが存在する可能性について知らせる。ラットを用いた非臨床試験において、本剤投与に関連した雄を介した催奇形リスクの増加が認められた。本所見の臨床的意義は明らかでない [非臨床毒性 (13.1) を参照]。
17.14 Dermatopathy Instruct diabetic patients to pay particular attention to skin integrity while being treated with LYRICA. Some animals treated with pregabalin developed skin ulcerations, although no increased incidence of skin lesions associated with LYRICA was observed in clinical trials [see <i>Nonclinical Toxicology</i> (13.2)].	17.14 皮膚障害 糖尿病患者の場合、本剤服用中に皮膚の異常がないかとくに注意するよう指導する。本剤を投与した一部の動物において皮膚潰瘍形成が発現した。ただし、臨床試験においては本剤投与に伴う皮膚損傷の発現率増加は認められなかった [非臨床毒性 (13.2) を参照]。
Capsules manufactured by: Pfizer Pharmaceuticals LLC Vega Baja, PR 00694 Oral Solution manufactured by: Pfizer Inc Kalamazoo, MI 49001	カプセルの製造元: Pfizer Pharmaceuticals LLC Vega Baja, PR 00694 経口液の製造元: Pfizer Inc Kalamazoo, MI 49001

原文	和訳
<i>Distributed by</i>  Parke-Davis Division of Pfizer Inc, NY, NY 10017 LAB-0294-21.1 Revised: 08/2011	株式会社  Parke-Davis Division of Pfizer Inc, NY, NY 10017 LAB-0294-21.1 Revised: 08/2011

1.6.3 欧州連合 (EU) 製品情報概要

原文	和訳
1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT LYRICA 25 mg hard capsules	1. 販売名 LYRICA 25 mg カプセル
2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION Each hard capsule contains 25 mg of pregabalin. <u>Excipients:</u> Each hard capsule also contains 35 mg lactose monohydrate. For a full list of excipients, see section 6.1.	2. 成分・分量 1 カプセル中プレガバリン 25 mg を含む。 <u>添加物:</u> カプセル中に、乳糖水和物 35mg を含む。 全添加物については 6.1 項を参照。
3. PHARMACEUTICAL FORM Hard capsule White, marked “Pfizer” on the cap and “PGN 25” on the body with black ink.	3. 剤形 カプセル剤 25 mg カプセル: キャップに “Pfizer”、ボディに “PGN 25” と黒色インクで印字されている白色の硬カプセル。
4. CLINICAL PARTICULARS 4.1 Therapeutic indications <u>Neuropathic pain</u> Lyrica is indicated for the treatment of peripheral and central neuropathic pain in adults. <u>Epilepsy</u> Lyrica is indicated as adjunctive therapy in adults with partial seizures with or without secondary generalisation. <u>Generalised Anxiety Disorder</u> LYRICA is indicated for the treatment of Generalised Anxiety Disorder (GAD) in adults.	4. 臨床に関する項目 4.1 効能・効果 <u>神経障害性疼痛</u> 本剤は成人における末梢性および中枢性神経障害性疼痛の治療に用いる。 <u>てんかん</u> 本剤は二次性全般化の有無に関わらず、部分発作を有する成人患者の併用療法として使用する。 <u>全般性不安障害</u> 本剤は成人の全般性不安障害の治療に対して適応を有する。
4.2 Posology and method of administration The dose range is 150 to 600 mg per day given in either two or three divided doses. Lyrica may be taken with or without food. LYRICA is for oral use only. <u>Neuropathic pain</u> Pregabalin treatment can be started at a dose of 150 mg per day given as two or three divided doses. Based on individual patient response and tolerability, the	4.2 用法・用量 150～600mg/日を1日2回または3回に分けて経口投与する。 本剤は食前、食後のどちらでも服用できる。 <u>神経障害性疼痛</u> 150 mg/日を1日2回または3回に分けた用量で投与を開始する。それぞれの患者に対する反応性および忍容性に応じて、3～7 日間隔で 300 mg/

原文	和訳
dose may be increased to 300 mg per day after an interval of 3 to 7 days, and if needed, to a maximum dose of 600 mg per day after an additional 7-day interval. <i>Epilepsy</i> Pregabalin treatment can be started with a dose of 150 mg per day given as two or three divided doses. Based on individual patient response and tolerability, the dose may be increased to 300 mg per day after 1 week. The maximum dose of 600 mg per day may be achieved after an additional week. <i>Generalised Anxiety Disorder</i> The dose range is 150 to 600 mg per day given as two or three divided doses. The need for treatment should be reassessed regularly. Pregabalin treatment can be started with a dose of 150 mg per day. Based on individual patient response and tolerability, the dose may be increased to 300 mg per day after 1 week. Following an additional week the dose may be increased to 450 mg per day. The maximum dose of 600 mg per day may be achieved after an additional week.	日まで増量することができる。必要であれば、さらに 7 日間隔で 600 mg/日の最高用量まで増量することができる。 てんかん 150 mg/日を 1 日 2 回または 3 回に分けた用量で投与を開始する。それぞれの患者に対する反応性および忍容性に応じて、1 週間後に 300 mg/日まで増量することができる。さらに 1 週間後に 600 mg/日の最高用量まで増量することができる。 全般性不安障害 150～600mg/日を 1 日 2 回または 3 回に分けて投与する。その投与の必要性を定期的に再検討すべきである。 150 mg/日の用量で投与を開始する。それぞれの患者に対する反応性および忍容性に応じて、1 週間後に 300 mg/日まで増量することができる。1 週間後に 450 mg/日まで増量することができる。さらに 1 週間後に 600 mg/日の最高用量まで増量することができる。
<u>Discontinuation of pregabalin</u> In accordance with current clinical practice, if pregabalin has to be discontinued it is recommended this should be done gradually over a minimum of 1 week independent of the indication (see section 4.4 and 4.8).	<u>本剤の投与の中止</u> 本剤の投与を中止する場合には効能・効果に関係なく、最新の実地臨床にしたがって 1 週間以上かけて用量を徐々に減量していくことが推奨される (4.4 項, 4.8 項参照)。
<u>Special populations</u> <i>Patients with renal impairment</i> Pregabalin is eliminated from the systemic circulation primarily by renal excretion as unchanged drug. As pregabalin clearance is directly proportional to creatinine clearance (see section 5.2), dose reduction in patients with compromised renal function must be individualised according to creatinine clearance (CL_{Cr}), as indicated in Table 1 determined using the following formula: $CL_{Cr}(ml/min) = \left[\frac{1.23 \times [140 - \text{age (years)}] \times \text{weight (kg)}}{\text{serum creatinine}(\mu\text{mol/l})} \right] \quad (\times 0.85 \text{ for female patients})$ Pregabalin is removed effectively from plasma by haemodialysis (50% of drug	特別な患者集団 腎機能障害を有する患者 本剤は全身循環中から主に腎排泄により未変化体として排泄される。本剤のクリアランスはクレアチニン・クリアランスに比例するため (5.2 項参照)、腎機能障害を有する患者では次式でクレアチニン・クリアランス (CL_{Cr}) を求め、表 1 を参考に個別に用量を減量しなければならない。 $CL_{Cr}(ml/\text{分}) = \left[\frac{1.23 \times [140 - \text{年齢 (歳)}] \times \text{体重 (kg)}}{\text{血清クレアチニン} (\mu\text{mol/l})} \right] \quad (\text{女性の場合はこれに } 0.85 \text{ を乗じる})$ 本剤は、血液透析によって血漿中から効果的に除去される (4 時間の除去率 50%)。血液透析を受けている患者では、腎機能に応じた 1 日用量の

原文				和訳			
in 4 hours). For patients receiving haemodialysis, the pregabalin daily dose should be adjusted based on renal function. In addition to the daily dose, a supplementary dose should be given immediately following every 4-hour haemodialysis treatment (see Table 1).				調整を行うほか、透析実施日にはその 1 日用量に加えて 4 時間の透析直後に補充投与を行う (表 1 参照)。			
Table 1. Pregabalin dose adjustment based on renal function				表 1. 腎機能に基づくプレガバリン用量調整			
Creatinine clearance (CL _{cr}) (mL/min)	Total pregabalin daily dose *		Dose regimen	クレアチニン・クリアランス (CL _{cr}) (mL/分)	プレガバリン総 1 日用量 *		投与回数
	Starting dose (mg/day)	Maximum dose (mg/day)			初回用量 (mg/日)	最高用量 (mg/日)	
≥ 60	150	600	BID or TID	≥ 60	150	600	BID または TID
≥30 - <60	75	300	BID or TID	≥30 - <60	75	300	BID または TID
≥15 - <30	25 - 50	150	Once Daily or BID	≥15 - <30	25 - 50	150	QD または BID
< 15	25	75	Once Daily	< 15	25	75	QD
Supplementary dosage following haemodialysis (mg)				血液透析後の補充投与 (mg)			
	25	100	Single dose [†]		25	100	単回投与 [†]
TID = Three divided doses BID = Two divided doses * Total daily dose (mg/day) should be divided as indicated by dose regimen to provide mg/dose [†] Supplementary dose is a single additional dose				TID = 1 日 3 回 BID = 1 日 2 回 QD = 1 日 1 回 * 1 回あたりの用量 (mg) は、総 1 日用量 (mg/日) を投与回数で割ることによって求められる。 [†] 補充投与とは、追加的な単回投与である。			
<i>Use in patients with hepatic impairment</i> No dose adjustment is required for patients with hepatic impairment (see section 5.2).				肝障害を有する患者への投与 肝障害を有する患者における用量調整の必要はない (5.2 項参照)。			
<i>Paediatric population</i> The safety and efficacy of Lyrica in children below the age of 12 years and in adolescents (12-17 years of age) have not been established. No data are available.				小児等への投与 12 歳未満の小児および青年 (12~17 歳) における本剤の安全性および有効性は確立されていない。データはない。			
<i>Use in the elderly (over 65 years of age)</i> Elderly patients may require a dose reduction of pregabalin due to a decreased renal function (see patients with renal impairment).				高齢者 (65 歳超) への投与 高齢患者では腎機能が低下していることがあるため、本剤の用量の減量を必要とする場合がある (腎機能障害を有する患者を参照)。			

原文	和訳
4.3 Contraindications Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients.	4.3 禁忌 本剤の有効成分（プレガバリン）または賦形剤に対し過敏症の既往歴のある患者
4.4 Special warnings and precautions for use <u>Diabetic patients</u> In accordance with current clinical practice, some diabetic patients who gain weight on pregabalin treatment may need to adjust hypoglycaemic medicinal products.	4.4 特別な警告及び特別な使用上の注意 <u>糖尿病患者</u> 一部の糖尿病患者では、本剤投与中に体重が増加する。こうした患者では、最新の実地臨床に従って血糖降下剤の用量調整を必要とする場合がある。
<u>Hypersensitivity reactions</u> There have been reports in the postmarketing experience of hypersensitivity reactions, including cases of angioedema. Pregabalin should be discontinued immediately if symptoms of angioedema, such as facial, perioral, or upper airway swelling occur.	<u>過敏症反応</u> 市販後の使用経験より血管浮腫等の過敏症反応が報告されている。顔面、口周囲または上気道の腫脹等、血管浮腫の症状が現われた場合は、本剤の投与を直ちに中止すること。
<u>Dizziness, somnolence, loss of consciousness, confusion, and mental impairment</u> Pregabalin treatment has been associated with dizziness and somnolence, which could increase the occurrence of accidental injury (fall) in the elderly population. There have also been post-marketing reports of loss of consciousness, confusion and mental impairment. Therefore, patients should be advised to exercise caution until they are familiar with the potential effects of the medicinal products.	<u>浮動性めまい、傾眠、意識消失、錯乱、精神機能障害</u> 本剤の投与は浮動性めまい及び傾眠の発現に関連しており、これらの事象は高齢者における事故による外傷（転倒・転落）の発現率を高める恐れがある。市販後報告として、意識消失、錯乱および精神的機能障害もあげられている。したがって、本剤のこうした作用に慣れるまでは十分に注意するよう患者に助言すること。
<u>Vision-related effects</u> In controlled studies, a higher proportion of patients treated with pregabalin reported blurred vision than did patients treated with placebo which resolved in a majority of cases with continued dosing. In the clinical studies where ophthalmologic testing was conducted, the incidence of visual acuity reduction and visual field changes was greater in pregabalin-treated patients than in placebo-treated patients; the incidence of fundoscopic changes was greater in placebo-treated patients (see section 5.1). In the postmarketing experience, visual adverse reactions have also been reported, including loss of vision, visual blurring or other changes of visual acuity, many of which were transient. Discontinuation of pregabalin may result in resolution or improvement of these visual symptoms.	<u>眼障害等</u> プラセボ対照試験において、プラセボ投与例に比し、本剤投与例において高い割合で霧視が認められたが、ほとんどの患者では投与継続中に症状が消失した。眼科学的検査を実施した臨床試験では、プラセボ投与例に比し、本剤投与例において視力低下および視野変化が多く発現した。一方、眼底変化はプラセボ投与例に多くみられた（5.1 項参照）。市販後の使用経験からも視覚関連の副作用が報告されているが、視力喪失、霧視を含む視覚の変化であり、その多くが一過性のものであった。本剤の投与中止により、これらの視覚症状は消失または改善しうる。
<u>Renal failure</u> Cases of renal failure have been reported and in some cases discontinuation of	<u>腎不全</u> 腎不全も報告されているが、症例によっては本剤の投与中止により、可

原文	和訳
pregabalin did show reversibility of this adverse reaction.	逆性であることが示されている。
<u>Withdrawal of concomitant antiepileptic medicinal products</u> There are insufficient data for the withdrawal of concomitant antiepileptic medicinal products, once seizure control with pregabalin in the add-on situation has been reached, in order to reach monotherapy on pregabalin.	<u>併用抗てんかん薬の投与中止</u> 併用中の抗てんかん薬の投与中止について、十分なデータはない。プレガバリンの単独療法を行うためには、一度プレガバリンの追加投与により発作を抑制させる必要がある。
<u>Withdrawal symptoms</u> After discontinuation of short-term and long-term treatment with pregabalin withdrawal symptoms have been observed in some patients. The following events have been mentioned: insomnia, headache, nausea, anxiety, diarrhoea, flu syndrome, nervousness, depression, pain, convulsion, hyperhidrosis and dizziness. The patient should be informed about this at the start of the treatment. Convulsions, including status epilepticus and grand mal convulsions, may occur during pregabalin use or shortly after discontinuing pregabalin. Concerning discontinuation of long-term treatment of pregabalin there are no data of the incidence and severity of withdrawal symptoms in relation to duration of use and dose of pregabalin.	<u>薬剤離脱症状</u> プレガバリンの短期および長期投与の中止後、薬剤離脱症状（不眠症、頭痛、悪心、不安、下痢、インフルエンザ症候群、神経過敏、うつ病、疼痛、痙攣、多汗症および浮動性めまい）が認められた患者もいた。投与開始時にこの事を患者に伝えておくものとする。 てんかん重積状態と大発作痙攣を含む痙攣が、プレガバリンの服用中もしくは服用中止直後に発現することがある。 本剤長期投与後の中止について、本剤の投与期間、投与量に関連した薬剤離脱症状の発現率、重篤性のデータはない。
<u>Congestive heart failure</u> There have been post-marketing reports of congestive heart failure in some patients receiving pregabalin. These reactions are mostly seen in elderly cardiovascular compromised patients during pregabalin treatment for a neuropathic indication. Pregabalin should be used with caution in these patients. Discontinuation of pregabalin may resolve the reaction.	<u>うつ血性心不全</u> プレガバリン投与例の中にはうつ血性心不全の市販後報告があった。この症状は主に、心血管系合併症を有する高齢患者において、本剤を神経障害性疼痛の治療に用いる場合に認められるため、プレガバリンはこれらの患者に注意して投与すること。本剤の投与を中止することで症状が消失しうる。
<u>Treatment of central neuropathic pain due to spinal cord injury</u> In the treatment of central neuropathic pain due to spinal cord injury the incidence of adverse reactions in general, central nervous system adverse reactions and especially somnolence was increased. This may be attributed to an additive effect due to concomitant medicinal products (e.g. anti-spasticity agents) needed for this condition. This should be considered when prescribing pregabalin in this condition.	<u>脊髄損傷による中枢性神経障害性疼痛の治療</u> 脊髄損傷による中枢性神経障害性疼痛の治療において、一般的な副作用、中枢神経系副作用、特に傾眠の発現率が増加した。この原因は本病状の治療に必要であった併用薬（例えば抗痙攣剤）による相加効果にあると思われる。本病状においてプレガバリンを投与する際にこのことについて考慮する。
<u>Suicidal ideation and behaviour</u> Suicidal ideation and behaviour have been reported in patients treated with anti-epileptic agents in several indications. A meta-analysis of randomised placebo controlled studies of anti-epileptic drugs has also shown a small increased risk of suicidal ideation and behaviour. The mechanism of this risk is not known and the	<u>自殺念慮および自殺行為</u> さまざまな適応症に対して、抗てんかん薬を服用した患者で自殺念慮および自殺行為が報告されている。抗てんかん薬のプラセボ対照臨床試験（単独および補助療法）のメタアナリシスによると、自殺念慮および自殺行為のリスクのわずかな増加を認めた。このリスクの作用機序は明ら

原文	和訳
available data do not exclude the possibility of an increased risk for pregabalin. Therefore patients should be monitored for signs of suicidal ideation and behaviours and appropriate treatment should be considered. Patients (and caregivers of patients) should be advised to seek medical advice should signs of suicidal ideation or behaviour emerge.	かではなく、データからプレガバリンのリスク増加の可能性を否定することはできなかった。 したがって、自殺念慮および自殺行為の兆候について患者を監視すべきであり、適切な治療を考慮すべきである。患者（と患者の介護者）に対して、自殺念慮および自殺行為の兆候を注意するよう助言すべきである。
<u>Reduced lower gastrointestinal tract function</u> There are post-marketing reports of events related to reduced lower gastrointestinal tract function (e.g., intestinal obstruction, paralytic ileus, constipation) when pregabalin was co-administered with medications that have the potential to produce constipation, such as opioid analgesics. When pregabalin and opioids will be used in combination, measures to prevent constipation may be considered (especially in female patients and elderly).	<u>下部消化管機能の低下</u> 便秘が発現する可能性のある薬剤（オピオイド系鎮痛剤など）とプレガバリンを併用した場合、下部消化管機能の低下に関連した事象（腸閉塞、麻痺性イレウス、便秘等）が発現したとの市販後報告があった。プレガバリンとオピオイド系薬剤を併用投与する際には、便秘を予防する対策を考へること（特に女性患者および高齢者）。
<u>Abuse potential</u> Cases of abuse have been reported. Caution should be exercised in patients with a history of substance abuse and the patient should be monitored for symptoms of pregabalin abuse.	乱用の可能性 乱用の症例が報告されている。薬物乱用の既往がある患者には注意し、プレガバリン乱用の兆候について観察すべきである。
<u>Encephalopathy</u> Cases of encephalopathy have been reported, mostly in patients with underlying conditions that may precipitate encephalopathy.	脳症 脳症の症例が報告されているが、その大部分は脳症を誘発する可能性のある基礎疾患を有する症例であった。
<u>Lactose intolerance</u> Lyrica contains lactose monohydrate. Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, the Lapp lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take this medicinal product.	乳糖不耐症 本剤は乳糖水和物を含有している。ガラクトース不耐症、ラップラクターゼ欠乏症又はグルコース・ガラクトース吸収不良症のまれな遺伝性の問題がある患者には本剤を投与してはならない。
4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction Since pregabalin is predominantly excreted unchanged in the urine, undergoes negligible metabolism in humans (<2% of a dose recovered in urine as metabolites), does not inhibit drug metabolism <i>in vitro</i> , and is not bound to plasma proteins, it is unlikely to produce, or be subject to, pharmacokinetic interactions.	4.5 他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用 本剤は主として未変化体のまま尿中に排泄され、ヒトにおいてほとんど代謝されることなく（代謝物として尿中に回収される割合は用量の2%未満）、 <i>in vitro</i> において薬物代謝を阻害せず血漿タンパク質に結合しないため、本剤が薬物動態学的相互作用を引き起こす、またはその対象となる可能性は低い。
<u>In vivo studies and population pharmacokinetic analysis</u> Accordingly, in <i>in vivo</i> studies no clinically relevant pharmacokinetic	<u><i>in vivo</i> 試験および母集団薬物動態解析</u> <i>in vivo</i> 試験では、フェニトイン、カルバマゼピン、バルプロ酸、ラモト

原文	和訳
interactions were observed between pregabalin and phenytoin, carbamazepine, valproic acid, lamotrigine, gabapentin, lorazepam, oxycodone or ethanol. Population pharmacokinetic analysis indicated that oral antidiabetics, diuretics, insulin, phenobarbital, tiagabine and topiramate had no clinically significant effect on pregabalin clearance.	リギン、ガバペンチン、ロラゼパム、オキシコドンまたはエタノールと本剤との間に臨床的に問題となる薬物動態学的相互作用は認められなかった。母集団薬物動態解析では、経口糖尿病治療薬、利尿薬、インスリン、フェノバルビタール、チアガビン、およびトピラメートが本剤のクリアランスに临床上重大な影響を及ぼさないことが示唆された。
<u>Oral contraceptives, norethisterone and/or ethinyl oestradiol</u> Co-administration of pregabalin with the oral contraceptives norethisterone and/or ethinyl oestradiol does not influence the steady-state pharmacokinetics of either substance.	<u>経口避妊薬</u> 経口避妊薬であるノルエチステロンおよび/またはエチニルエストラジオール、もしくはこれら両剤と本剤との併用は、いずれの物質の定常状態での薬物動態にも影響を及ぼさない。
<u>Ethanol, lorazepam, oxycodone</u> Pregabalin may potentiate the effects of ethanol and lorazepam. In controlled clinical trials, multiple oral doses of pregabalin co-administered with oxycodone, lorazepam, or ethanol did not result in clinically important effects on respiration. In the postmarketing experience, there are reports of respiratory failure and coma in patients taking pregabalin and other CNS depressant medicinal products. Pregabalin appears to be additive in the impairment of cognitive and gross motor function caused by oxycodone.	エタノール、ロラゼパム、オキシコドン 本剤は、エタノールおよびロラゼパムの作用を増強する可能性がある。比較対照試験において、オキシコドン、ロラゼパムまたはエタノールの併用を伴う本剤の反復経口投与は、呼吸に临床上問題となる影響を及ぼさなかった。市販後経験より、本剤と他の中枢神経抑制薬との併用により、呼吸不全および昏睡が報告されている。本剤は、オキシコドンによる認知機能および粗大運動機能の低下に相加的に作用するようである。
<u>Interactions and the elderly</u> No specific pharmacodynamic interaction studies were conducted in elderly volunteers. Interaction studies have only been performed in adults.	高齢者と相互作用 高齢志願者を対象にした特異的な薬力学的相互作用試験は実施されていない。
4.6 Fertility, pregnancy and lactation <u>Women of childbearing potential / Contraception in males and females</u> As the potential risk for humans is unknown, effective contraception must be used in women of child bearing potential.	4.6 生殖、妊婦および授乳婦 <u>妊娠可能な女性／避妊</u> ヒトに対する危険性は不明であるため、妊娠する可能のある女性においては、効果的な避妊対策を講じなければならない。
<u>Pregnancy</u> There are no adequate data from the use of pregabalin in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity (see 5.3). The potential risk for humans is unknown. Lyrica should not be used during pregnancy unless clearly necessary (if the benefit to the mother clearly outweighs the potential risk to the fetus).	妊婦 妊娠中の女性への本剤投与については、十分なデータがない。動物試験では、生殖毒性が認められている（5.3 項参照）。ヒトに対する危険性は不明である。 したがって妊娠中の本剤使用は、母体への有用性が胎児に対する危険性を明らかに上回る場合に限るものとする。
<u>Breast-feeding</u> It is not known if pregabalin is excreted in the breast milk of humans; however, it is present in the milk of rats. Therefore, breast-feeding is not recommended	<u>授乳</u> 本剤がヒト乳汁中に移行するかどうかは不明である。しかし本剤はラッ

原文	和訳
during treatment with pregabalin.	トの乳汁から検出されている。したがって本剤投与中の授乳は推奨できない。
Fertility There are no clinical data on the effects of pregabalin on female fertility. In a clinical trial to assess the effect of pregabalin on sperm motility, healthy male subjects were exposed to pregabalin at a dose of 600 mg/day. After 3 months of treatment, there were no effects on sperm motility. A fertility study in female rats has shown adverse reproductive effects. Fertility studies in male rats have shown adverse reproductive and developmental effects. The clinical relevance of these findings is unknown (see section 5.3).	生殖能 女性の生殖能への本剤の影響を示す臨床データはない。健康な男性被験者に本剤 600mg/日を投与し、精子の運動性への本剤の影響を検討した臨床試験において、投与 3 ヶ月後、精子の運動性への影響は認められなかった。受胎能を検討した試験において、雌ラットでは生殖能への影響がみられた。雄ラットでは生殖能および次世代の発生・発達に対する影響がみられた。これらの結果の臨床上の意義は不明である (5.3 参照)。
4.7 Effects on ability to drive and use machines Lyrica may have minor or moderate influence on the ability to drive and use machines. Lyrica may cause dizziness and somnolence and therefore may influence the ability to drive or use machines. Patients are advised not to drive, operate complex machinery or engage in other potentially hazardous activities until it is known whether this medicinal product affects their ability to perform these activities.	4.7 運転および機械操作能力への影響 本剤は運転や機械の操作の能力に弱～中等度の影響を与えるおそれがある。本剤は 浮動性めまいおよび傾眠を引き起こす可能性があるため、運転や機械操作能力に影響を及ぼすおそれがある。本剤によって自分の運転または機械操作能力が損なわれるかどうかはわからないまでは、運転、複雑な機械操作、およびそれ以外の潜在的に危険な活動を避けるように患者に助言する。
4.8 Undesirable effects The pregabalin clinical programme involved over 8900 patients who were exposed to pregabalin, of whom over 5600 were in double-blind placebo controlled trials. The most commonly reported adverse reactions were dizziness and somnolence. Adverse reactions were usually mild to moderate in intensity. In all controlled studies, the discontinuation rate due to adverse reactions was 12% for patients receiving pregabalin and 5% for patients receiving placebo. The most common adverse reactions resulting in discontinuation from pregabalin treatment groups were dizziness and somnolence. In the table below all adverse reactions, which occurred at an incidence greater than placebo and in more than one patient, are listed by class and frequency (very common ($\geq 1/10$); common ($\geq 1/100$ to $\leq 1/10$); uncommon ($\geq 1/1,000$ to $\leq 1/100$); rare ($\geq 1/10,000$ to $\leq 1/1,000$); very rare ($\leq 1/10,000$), not known (cannot be estimated from the available data)). Within each frequency grouping, undesirable effects are presented in order of decreasing seriousness.	4.8 有害事象 本剤の臨床開発プログラムでは、8900 例を超える患者に本剤が投与され、そのうちの 5600 例以上の患者が二重盲検プラセボ対照試験において投与された。最も多く報告された副作用は、浮動性めまいおよび傾眠であった。副作用はほとんどが、軽度から中等度であった。比較対照試験全体での副作用を理由とする中止率は、本剤投与患者で 12%、プラセボ投与患者で 5%であった。本剤投与群において中止に至った主な副作用は、浮動性めまいおよび傾眠であった。次表は、2 例以上に発現し、プラセボ群に比べて発現率が高かったすべての副作用を器官系および発現頻度 (非常に高頻度 ($\geq 1/10$)、高頻度 ($\geq 1/100$ から $\leq 1/10$)、低頻度 ($\geq 1/1,000$ から $\leq 1/100$) まれ ($\geq 1/10,000$ から $\leq 1/1,000$) 非常にまれ ($\leq 1/10,000$)、不明(データより算出できない)) 別に示したものである。それぞれの頻度別中、有害事象を重大なものから順に示している。以下に示した副作用は、基礎疾患、併用薬、またはその両方に関連づけ

原文	和訳																																																																								
The adverse reactions listed may also be associated with the underlying disease and / or concomitant medical products. In the treatment of central neuropathic pain due to spinal cord injury the incidence of adverse reactions in general, CNS adverse reactions and especially somnolence was increased (See 4.4). Additional reactions reported from post-marketing experience are included as Frequency not known in italics in the list below. <table border="1"> <thead> <tr> <th>Body System</th><th>Adverse drug reactions</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2">Infections and Infestations</td></tr> <tr> <td>Uncommon</td><td>nasopharyngitis</td></tr> <tr> <td colspan="2">Blood and lymphatic system disorders</td></tr> <tr> <td>Rare</td><td>Neutropenia</td></tr> <tr> <td colspan="2">Immune system disorders</td></tr> <tr> <td>Frequency not known</td><td><i>Hypersensitivity, angioedema, allergic reaction</i></td></tr> <tr> <td colspan="2">Metabolism and nutrition disorders</td></tr> <tr> <td>Common</td><td>Appetite increased</td></tr> <tr> <td>Uncommon</td><td>Anorexia, hypoglycaemia</td></tr> <tr> <td colspan="2">Psychiatric disorders</td></tr> <tr> <td>Common</td><td>Euphoric mood, confusion, irritability, libido decreased, disorientation, insomnia</td></tr> <tr> <td>Uncommon</td><td>Hallucination, panic attack, restlessness, agitation, depression, depressed mood, mood swings, depersonalisation, word finding difficulty, abnormal dreams, libido increased, anorgasmia, apathy</td></tr> <tr> <td>Rare</td><td>Disinhibition, elevated mood</td></tr> <tr> <td>Frequency not known</td><td><i>Aggression</i></td></tr> <tr> <td colspan="2">Nervous system disorders</td></tr> <tr> <td>Very Common</td><td>Dizziness, somnolence</td></tr> <tr> <td>Common</td><td>Ataxia, coordination abnormal, tremor, dysarthria, memory impairment, disturbance in attention, paraesthesia, sedation, balance disorder, lethargy, headache</td></tr> </tbody> </table>	Body System	Adverse drug reactions	Infections and Infestations		Uncommon	nasopharyngitis	Blood and lymphatic system disorders		Rare	Neutropenia	Immune system disorders		Frequency not known	<i>Hypersensitivity, angioedema, allergic reaction</i>	Metabolism and nutrition disorders		Common	Appetite increased	Uncommon	Anorexia, hypoglycaemia	Psychiatric disorders		Common	Euphoric mood, confusion, irritability, libido decreased, disorientation, insomnia	Uncommon	Hallucination, panic attack, restlessness, agitation, depression, depressed mood, mood swings, depersonalisation, word finding difficulty, abnormal dreams, libido increased, anorgasmia, apathy	Rare	Disinhibition, elevated mood	Frequency not known	<i>Aggression</i>	Nervous system disorders		Very Common	Dizziness, somnolence	Common	Ataxia, coordination abnormal, tremor, dysarthria, memory impairment, disturbance in attention, paraesthesia, sedation, balance disorder, lethargy, headache	られる可能性もある。 脊髄損傷による神経障害性疼痛の治療において、一般的に副作用の発生は、CNS 系副作用であり、とりわけ傾眠が増加した。(4.4 項参照) 市販後経験で報告された追加の事象は、以下のリスト中の頻度不明に含まれる。 <table border="1"> <thead> <tr> <th>器官系</th><th>副作用</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2">感染症および寄生虫症</td></tr> <tr> <td>低頻度</td><td>鼻咽頭炎</td></tr> <tr> <td colspan="2">血液およびリンパ系障害</td></tr> <tr> <td>まれ</td><td>好中球減少症</td></tr> <tr> <td colspan="2">免疫系障害</td></tr> <tr> <td>頻度不明</td><td>過敏症、血管浮腫、アレルギー反応</td></tr> <tr> <td colspan="2">代謝および栄養障害</td></tr> <tr> <td>高頻度</td><td>食欲亢進</td></tr> <tr> <td>低頻度</td><td>食欲不振、低血糖症</td></tr> <tr> <td colspan="2">精神障害</td></tr> <tr> <td>高頻度</td><td>多幸気分、錯乱、易刺激性、リビドー減退、失見当識、不眠症</td></tr> <tr> <td>低頻度</td><td>幻覚、パニック発作、落ち着きのなさ、激越、うつ病、抑うつ気分、気分動揺、離人症増悪、喚語困難、異常な夢、リビドー亢進、無オルガスム症、無感情</td></tr> <tr> <td>まれ</td><td>脱抑制、高揚状態</td></tr> <tr> <td>頻度不明</td><td>攻撃性</td></tr> <tr> <td colspan="2">神経系障害</td></tr> <tr> <td>非常に高頻度</td><td>浮動性めまい、傾眠</td></tr> <tr> <td>高頻度</td><td>運動失調、協調運動異常、振戦、構語障害、記憶障害、注意力障害、錯感覚、鎮静、平衡障害、嗜眠、頭痛</td></tr> </tbody> </table>	器官系	副作用	感染症および寄生虫症		低頻度	鼻咽頭炎	血液およびリンパ系障害		まれ	好中球減少症	免疫系障害		頻度不明	過敏症、血管浮腫、アレルギー反応	代謝および栄養障害		高頻度	食欲亢進	低頻度	食欲不振、低血糖症	精神障害		高頻度	多幸気分、錯乱、易刺激性、リビドー減退、失見当識、不眠症	低頻度	幻覚、パニック発作、落ち着きのなさ、激越、うつ病、抑うつ気分、気分動揺、離人症増悪、喚語困難、異常な夢、リビドー亢進、無オルガスム症、無感情	まれ	脱抑制、高揚状態	頻度不明	攻撃性	神経系障害		非常に高頻度	浮動性めまい、傾眠	高頻度	運動失調、協調運動異常、振戦、構語障害、記憶障害、注意力障害、錯感覚、鎮静、平衡障害、嗜眠、頭痛
Body System	Adverse drug reactions																																																																								
Infections and Infestations																																																																									
Uncommon	nasopharyngitis																																																																								
Blood and lymphatic system disorders																																																																									
Rare	Neutropenia																																																																								
Immune system disorders																																																																									
Frequency not known	<i>Hypersensitivity, angioedema, allergic reaction</i>																																																																								
Metabolism and nutrition disorders																																																																									
Common	Appetite increased																																																																								
Uncommon	Anorexia, hypoglycaemia																																																																								
Psychiatric disorders																																																																									
Common	Euphoric mood, confusion, irritability, libido decreased, disorientation, insomnia																																																																								
Uncommon	Hallucination, panic attack, restlessness, agitation, depression, depressed mood, mood swings, depersonalisation, word finding difficulty, abnormal dreams, libido increased, anorgasmia, apathy																																																																								
Rare	Disinhibition, elevated mood																																																																								
Frequency not known	<i>Aggression</i>																																																																								
Nervous system disorders																																																																									
Very Common	Dizziness, somnolence																																																																								
Common	Ataxia, coordination abnormal, tremor, dysarthria, memory impairment, disturbance in attention, paraesthesia, sedation, balance disorder, lethargy, headache																																																																								
器官系	副作用																																																																								
感染症および寄生虫症																																																																									
低頻度	鼻咽頭炎																																																																								
血液およびリンパ系障害																																																																									
まれ	好中球減少症																																																																								
免疫系障害																																																																									
頻度不明	過敏症、血管浮腫、アレルギー反応																																																																								
代謝および栄養障害																																																																									
高頻度	食欲亢進																																																																								
低頻度	食欲不振、低血糖症																																																																								
精神障害																																																																									
高頻度	多幸気分、錯乱、易刺激性、リビドー減退、失見当識、不眠症																																																																								
低頻度	幻覚、パニック発作、落ち着きのなさ、激越、うつ病、抑うつ気分、気分動揺、離人症増悪、喚語困難、異常な夢、リビドー亢進、無オルガスム症、無感情																																																																								
まれ	脱抑制、高揚状態																																																																								
頻度不明	攻撃性																																																																								
神経系障害																																																																									
非常に高頻度	浮動性めまい、傾眠																																																																								
高頻度	運動失調、協調運動異常、振戦、構語障害、記憶障害、注意力障害、錯感覚、鎮静、平衡障害、嗜眠、頭痛																																																																								

原文		和訳	
Uncommon	Syncope, stupor, myoclonus, psychomotor hyperactivity, ageusia, dyskinesia, dizziness postural, intention tremor, nystagmus, cognitive disorder, speech disorder, hyporeflexia, hypoaesthesia, amnesia, hyperaesthesia, burning sensation	低頻度	失神、昏迷、ミオクローヌス、精神運動亢進、味覚消失、ジスキネジー、体位性めまい、企図振戦、眼振、認知障害、会話障害、反射減弱、感覚鈍麻、健忘、知覚過敏、灼熱感
Rare	Hypokinesia, parosmia, dysgraphia	まれ	運動低下、嗅覚錯誤、書字障害
Frequency not known	<i>Loss of consciousness, mental impairment, convulsions, headache, malaise</i>	頻度不明	意識消失、精神的機能障害、痙攣、頭痛、倦怠感
Eye disorders		眼障害	
Common	Vision blurred, diplopia	高頻度	霧視、複視
Uncommon	Visual disturbance, eye swelling, visual field defect, visual acuity reduced, eye pain, asthenopia, dry eye, lacrimation increased	低頻度	視覚障害、眼部腫脹、視野欠損、視力低下、眼痛、眼精疲労、眼乾燥、流涙増加
Rare	Peripheral vision loss, oscillopsia, altered visual depth perception, photopsia, eye irritation, mydriasis, strabismus, visual brightness	まれ	周辺視力喪失、動揺視、深径覚の変化、光視症、眼刺激、散瞳、斜視、視覚の明るさ
Frequency not known	<i>Vision loss, keratitis</i>	頻度不明	視力喪失、角膜炎
Ear and labyrinth disorders		耳および迷路障害	
Common	Vertigo	高頻度	回転性眩暈
Uncommon	Hyperacusis	低頻度	聴覚過敏
Cardiac disorders		心臓障害	
Uncommon	Tachycardia, atrioventricular block first degree	低頻度	頻脈、第一度房室ブロック
Rare	Sinus tachycardia, sinus bradycardia, sinus arrhythmia	まれ	洞性頻脈、洞性徐脈、洞性不整脈
Frequency not known	<i>Congestive heart failure, QT prolongation</i>	頻度不明	うっ血（性）心不全、QT 延長
Vascular disorders		血管障害	
Uncommon	Flushing, hot flushes, hypotension, hypertension	低頻度	潮紅、ほてり、低血圧、高血圧
Rare	Peripheral coldness	まれ	末梢冷感
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		呼吸器、胸郭および縦隔障害	
Uncommon	Dyspnoea, nasal dryness	低頻度	呼吸困難、鼻乾燥
Rare	Epistaxis, throat tightness, cough, nasal congestion, rhinitis, snoring	まれ	鼻出血、咽喉絞扼感、咳嗽、鼻閉、鼻炎、いびき
Frequency not known	<i>Pulmonary oedema</i>	頻度不明	肺水腫
Gastrointestinal disorders		胃腸障害	
Common	Vomiting, dry mouth, constipation, flatulence	高頻度	嘔吐、口内乾燥、便秘、鼓腸

原文		和訳	
Uncommon	Abdominal distension, gastroesophageal reflux disease, salivary hypersecretion, hypoaesthesia oral	低頻度	腹部膨満、胃食道逆流性疾患、流涎過多、口の感覚鈍麻
Rare	Ascites, pancreatitis, dysphagia	まれ	腹水、膵炎、嚥下障害
Frequency not known	<i>Swollen tongue, diarrhoea, nausea</i>	頻度不明	舌腫脹、下痢、悪心
Skin and subcutaneous tissue disorders		皮膚および皮下組織障害	
Uncommon	Rash papular, hyperhidrosis	低頻度	丘疹、多汗症
Rare	Urticaria, cold sweat	まれ	蕁麻疹、冷汗
Frequency not known	<i>Stevens Johnson syndrome, Pruritus</i>	頻度不明	スティーブンス・ジョンソン症候群、そう痒症
Musculoskeletal and connective tissue disorders		筋骨格系および結合組織障害	
Uncommon	Muscle twitching, joint swelling, muscle cramp, myalgia, arthralgia, back pain, pain in limb, muscle stiffness	低頻度	筋攣縮、関節腫脹、筋痙攣、筋肉痛、関節痛、背部痛、四肢痛、筋硬直
Rare	Rhabdomyolysis, cervical spasm, neck pain	まれ	横紋筋融解、頸部痙攣、頸部痛
Renal and urinary disorders		腎および尿路障害	
Uncommon	Urinary incontinence, dysuria	低頻度	尿失禁、排尿困難
Rare	Renal failure, oliguria	まれ	腎不全、乏尿
Frequency not known	<i>Urinary retention</i>	頻度不明	尿閉
Reproductive system and breast disorders		生殖系および乳房障害	
Common	Erectile dysfunction	高頻度	勃起不全
Uncommon	Ejaculation delayed, sexual dysfunction	低頻度	射精遅延、性機能不全
Rare	Amenorrhoea, breast discharge, breast pain, dysmenorrhoea, breast enlargement	まれ	無月経、乳房分泌、乳房痛、月経困難症、乳房腫大
Frequency not known	<i>Gynaecomastia</i>	頻度不明	女性化乳房
General disorders and administration site conditions		全身障害および投与局所様態	
Common	Gait abnormal, feeling drunk, fatigue, oedema peripheral, oedema,	高頻度	歩行異常、酩酊感、疲労、末梢性浮腫、浮腫
Uncommon	Fall, chest tightness, asthenia, thirst, pain, feeling abnormal, chills	低頻度	転倒・転落、胸部絞扼感、無力症、口渴、疼痛、異常感、悪寒
Rare	Generalised odema, pyrexia	まれ	全身性浮腫、発熱
Frequency not known	<i>Face oedema</i>	頻度不明	顔面浮腫
Investigations		臨床検査	
Common	Weight increased	高頻度	体重増加

原文		和訳	
Uncommon	Blood creatine phosphokinase increased, alanine aminotransferase increased, aspartate aminotransferase increased, platelet count decreased	低頻度	血中クレアチンホスホキナーゼ増加、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血小板数減少
Rare	Blood glucose increased, blood potassium decreased, white blood cell count decreased, blood creatinine increased, weight decreased	まれ	血中ブドウ糖増加、血中カリウム減少、白血球数減少、血中クレアチニン増加、体重減少
After discontinuation of short-term and long-term treatment with pregabalin withdrawal symptoms have been observed in some patients. The following reactions have been mentioned: insomnia, headache, nausea, anxiety, diarrhoea, flu syndrome, convulsions, nervousness, depression, pain, hyperhidrosis and dizziness. The patient should be informed about this at the start of the treatment. Concerning discontinuation of long-term treatment of pregabalin there are no data of the incidence and severity of withdrawal symptoms in relation to duration of use and dose of pregabalin.		プレガバリンの短期及び長期投与の中止後に一部の患者において離脱症状がみられることがある。次の事象が記載されている：不眠、頭痛、悪心、不安、下痢、インフルエンザ症候群、痙攣、神経過敏、うつ病、疼痛、多汗症及び浮動性めまい。治療開始時にはこれらのことが知らされるべきである。 プレガバリンの長期投与の中止に関してプレガバリンの投与期間に関係する離脱症状の頻度及び重症度についてのデータはない。	
4.9 Overdose In overdoses up to 15 g, no unexpected adverse reactions were reported. In the post-marketing experience, the most commonly reported adverse reactions observed when pregabalin was taken in overdose included somnolence, confusional state, agitation, and restlessness. Treatment of pregabalin overdose should include general supportive measures and may include haemodialysis if necessary (see section 4.2 Table 1).		4.9 過量投与 15g までの過量投与においては、未知の副作用は報告されていない。市販後経験より、本剤の過量投与による主な副作用として、傾眠、錯乱状態、激越および落ち着きのなさが報告されている。 本剤を過量に投与した場合には、一般的な措置を講じ、必要に応じ血液透析を実施してもよい（4.2 項、表 1 参照）。	
5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES 5.1 Pharmacodynamic properties Pharmacotherapeutic group: Antiepileptics, other antiepileptics ATC code: N03AX16 The active substance, pregabalin, is a gamma-aminobutyric acid analogue ((S)-3-(aminomethyl)-5-methylhexanoic acid).		5. 薬理学的特性 5.1 薬力学的特性 薬効分類: 抗てんかん薬、その他の抗てんかん薬 ATC コード: N03AX16 有効成分であるプレガバリン ((S)-3-(aminomethyl)-5-methylhexanoic acid) は、 γ -アミノ酪酸 (GABA) の構造類似化合物である。	
Mechanism of action Pregabalin binds to an auxiliary subunit ($\alpha_2\delta$ protein) of voltage-gated calcium channels in the central nervous system, potently displacing [3 H]-gabapentin.		作用機序 本薬は、[3 H]-ガバペンチンと同じく、中枢神経系における電位依存性カルシウムチャネルの補助サブユニットである $\alpha_2\delta$ ユニットに強く結合する。	

原文	和訳
<u>Clinical experience</u> <u>Neuropathic pain</u> Efficacy has been shown in studies in diabetic neuropathy, post herpetic neuralgia and spinal cord injury. Efficacy has not been studied in other models of neuropathic pain. Pregabalin has been studied in 10 controlled clinical studies of up to 13 weeks with twice a day dosing (BID) and up to 8 weeks with three times a day (TID) dosing. Overall, the safety and efficacy profiles for BID and TID dosing regimens were similar. In clinical trials up to 12 weeks for both peripheral and central neuropathic pain, a reduction in pain was seen by week 1 and was maintained throughout the treatment period. In controlled clinical trials in peripheral neuropathic pain 35% of the pregabalin treated patients and 18% of the patients on placebo had a 50% improvement in pain score. For patients not experiencing somnolence, such an improvement was observed in 33% of patients treated with pregabalin and 18% of patients on placebo. For patients who experienced somnolence the responder rates were 48% on pregabalin and 16% on placebo. In the controlled clinical trial in central neuropathic pain 22% of the Pregabalin treated patients and 7% of the patients on placebo had a 50% improvement in pain score.	<u>臨床成績</u> <u>神経障害性疼痛</u> 有痛性糖尿病性神経障害および帯状疱疹後神経痛を対象にした試験において、有効性が証明されている。その他の神経障害性疼痛モデルにおける有効性は確認されていない。 プレガバリンは 1 日 2 回投与 (BID) で 13 週間までと 1 日 3 回投与 (TID) で 8 週間までの 10 本の比較試験が行われている。全般的に BID と TID における用法・用量で安全性及び有効性プロファイルは同様であった。 末梢性及び中枢性の神経障害性疼痛の 12 週間までの臨床試験において疼痛の減弱は 1 週までにみられ、治療期間を通じて維持された。 末梢性神経性疼痛の比較対照臨床試験においてプレガバリンが投与された患者の 35%とプラセボを投与した患者の 18%において、疼痛スコアが 50%改善した。傾眠が発現しなかった患者に限ってみると、本剤投与患者の 33%およびプラセボ投与患者の 18%に疼痛の改善が認められた。傾眠 発現患者における改善率は、本剤投与群で 48%、プラセボ投与群で 16%であった。 中枢性神経性疼痛の比較対照臨床試験でプレガバリンが投与された患者の 22%及びプラセボが投与された患者の 7%で疼痛スコアの 50%の改善がみられた。
<u>Epilepsy</u> <u>Adjunctive Treatment</u> Pregabalin has been studied in 3 controlled clinical studies of 12 week duration with either twice a day dosing (BID) or three times a day (TID) dosing. Overall, the safety and efficacy profiles for BID and TID dosing regimens were similar. A reduction in seizure frequency was observed by Week 1. <u>Monotherapy (newly diagnosed patients)</u> Pregabalin has been studied in 1 controlled clinical trial of 56 week duration with twice a day dosing (BID). Pregabalin did not achieve non-inferiority to lamotrigine based on the 6-month seizure freedom endpoint. Pregabalin and lamotrigine were similarly safe and well tolerated.	<u>てんかん</u> <u>併用療法</u> 本剤において、12 週間の 1 日 2 回投与 (BID) または 1 日 3 回投与 (TID) により 3 つの比較対照臨床試験が実施された。全般的に BID と TID における用法・用量で安全性及び有効性プロファイルは同様であった。 投与開始から 1 週間までに発作頻度の減少が認められた。 <u>単剤治療 (新規診断患者)</u> 本剤を 56 週間 1 日 2 回投与 (BID) した 1 つの比較対照臨床試験が実施された。本剤は 6 ヶ月後までの発作消失期間において、ラモトリギンとの非劣性を検証できなかった。本剤とラモトリギンは同程度に安全で忍

原文	和訳
Generalised Anxiety Disorder Pregabalin has been studied in 6 controlled studies of 4-6 week duration, an elderly study of 8 week duration and a long-term relapse prevention study with a double blind relapse prevention phase of 6 months duration. Relief of the symptoms of GAD as reflected by the Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A) was observed by Week 1. In controlled clinical trials (4-8 week duration) 52% of the pregabalin treated patients and 38% of the patients on placebo had at least a 50% improvement in HAM-A total score from baseline to endpoint. In controlled trials, a higher proportion of patients treated with pregabalin reported blurred vision than did patients treated with placebo which resolved in a majority of cases with continued dosing. Ophthalmologic testing (including visual acuity testing, formal visual field testing and dilated funduscopy examination) was conducted in over 3600 patients within controlled clinical trials. In these patients, visual acuity was reduced in 6.5% of patients treated with pregabalin, and 4.8% of placebo-treated patients. Visual field changes were detected in 12.4% of pregabalin-treated, and 11.7% of placebo-treated patients. Funduscopy changes were observed in 1.7% of pregabalin-treated and 2.1% of placebo-treated patients.	容性は良好であった。 全般的性不安障害 プレガバリンは4～6週間の比較対照試験6試験と8週間の高齢者試験、6ヵ月の二重盲検期間を有する長期再燃抑制試験が実施された。 ハミルトン不安評価スケール (HAM-A) によって示された全般的性不安障害の不安の症状は1週後に観察された。 4～8週間の臨床試験においてプレガバリンが投与された患者の52%とプラセボが投与された患者の38%がベースラインからエンドポイントまでのHAM-A合計点において少なくとも50%の改善がみられた。 プラセボ対照試験において、プラセボ投与例に比し、本剤投与例において高い割合で霧視が報告されているが、ほとんどの患者では投与継続中に症状が消失した。比較対照試験において、3600例以上を対象に眼科検査（視力検査、精密視野検査、散瞳眼底検査等）を実施した。その結果、本剤投与例およびプラセボ投与例で、視力低下が6.5%および4.8%、視野変化が12.4%および11.7%、眼底変化が1.7%および2.1%に認められた。
5.2 Pharmacokinetic properties Pregabalin steady-state pharmacokinetics are similar in healthy volunteers, patients with epilepsy receiving anti-epileptic drugs and patients with chronic pain.	5.2 薬物動態 健常志願者、抗てんかん薬投与中でのてんかん患者及び慢性疼痛を有する患者において、本剤の定常状態下での薬物動態に差はなかった。
<u>Absorption:</u> Pregabalin is rapidly absorbed when administered in the fasted state, with peak plasma concentrations occurring within 1 hour following both single and multiple dose administration. Pregabalin oral bioavailability is estimated to be $\geq 90\%$ and is independent of dose. Following repeated administration, steady state is achieved within 24 to 48 hours. The rate of pregabalin absorption is decreased when given with food resulting in a decrease in C_{max} by approximately 25-30% and a delay in t_{max} to approximately 2.5 hours. However, administration of pregabalin with food has no clinically significant effect on the extent of pregabalin absorption.	<u>吸収:</u> 空腹時投与にて本剤は速やかに吸収され、単回投与、反復投与を問わず1時間以内に最高血漿中濃度に達する。本剤の経口バイオアベイラビリティは、用量を問わず90%以上と推定される。反復投与後、24～48時間以内に定常状態に達する。食物と共に投与した場合には吸収速度が低下し、C_{max}が25～30%低下してt_{max}が約2.5時間に延びる。しかし食物と共に本剤を投与しても、本剤吸収量に対する臨床問題となる影響はない。

原文	和訳
<u>Distribution:</u> In preclinical studies, pregabalin has been shown to cross the blood brain barrier in mice, rats, and monkeys. Pregabalin has been shown to cross the placenta in rats and is present in the milk of lactating rats. In humans, the apparent volume of distribution of pregabalin following oral administration is approximately 0.56 l/kg. Pregabalin is not bound to plasma proteins.	<u>分布:</u> 非臨床試験の結果、マウス、ラットおよびサルにおいて本薬は血液脳関門を通過することが明らかになっている。本薬はラットの胎盤を通過し、ラット乳汁中に移行する。ヒトに本剤を経口投与した時の見かけの分布容積は約 0.56 L/kg である。本薬は血漿蛋白に結合しない。
<u>Biotransformation:</u> Pregabalin undergoes negligible metabolism in humans. Following a dose of radiolabelled pregabalin, approximately 98% of the radioactivity recovered in the urine was unchanged pregabalin. The N-methylated derivative of pregabalin, the major metabolite of pregabalin found in urine, accounted for 0.9% of the dose. In preclinical studies, there was no indication of racemisation of pregabalin S-enantiomer to the R-enantiomer.	<u>生体内変化:</u> 本剤はヒトにおいてほとんど代謝されない。放射線標識した本剤を投与したところ、尿から回収された放射能の約 98%を未変化体が占めた。尿中に認められる本剤の主要代謝物である N-メチル化誘導体の割合は、用量の 0.9%であった。非臨床試験において、S - エナンチオマーである本薬の R - エナンチオマーへのラセミ化は認められなかった。
<u>Elimination:</u> Pregabalin is eliminated from the systemic circulation primarily by renal excretion as unchanged drug. Pregabalin mean elimination half-life is 6.3 hours. Pregabalin plasma clearance and renal clearance are directly proportional to creatinine clearance (see section 5.2 Renal impairment). Dose adjustment in patients with reduced renal function or undergoing haemodialysis is necessary (see Section 4.2 Table 1).	<u>排泄:</u> 本剤は、全身循環中から主に腎臓を介して未変化体として排泄される。平均消失半減期は 6.3 時間である。本剤の血漿クリアランスはクレアチニン・クリアランスに比例する (5.2 項の 腎機能障害参照)。 腎機能が低下した患者または血液透析中の患者では、用量調整が必要である (4.2 項、表 1 参照)。
<u>Linearity / non-linearity :</u> Pregabalin pharmacokinetics are linear over the recommended daily dose range. Inter-subject pharmacokinetic variability for pregabalin is low (<20%). Multiple dose pharmacokinetics are predictable from single-dose data. Therefore, there is no need for routine monitoring of plasma concentrations of pregabalin.	<u>線形性 / 非線形性:</u> 本剤の薬物動態は、推奨する 1 日用量の範囲で線形である。薬物動態の個人差は小さい (<20%)。単回投与データから反復投与薬物動態を予測することができる。したがって本剤血漿中濃度を日常的に監視する必要はない。
<u>Pharmacokinetics in special patient groups</u> Gender Clinical trials indicate that gender does not have a clinically significant influence on the plasma concentrations of pregabalin.	<u>特殊な患者集団における薬物動態</u> 性差 臨床試験においては、性別が本剤血漿中濃度に臨床的に問題となる影響を及ぼさないことが示唆されている。

原文	和訳
Renal impairment Pregabalin clearance is directly proportional to creatinine clearance. In addition, pregabalin is effectively removed from plasma by haemodialysis (following a 4 hour haemodialysis treatment plasma pregabalin concentrations are reduced by approximately 50%). Because renal elimination is the major elimination pathway, dose reduction in patients with renal impairment and dose supplementation following haemodialysis is necessary (see section 4.2 Table 1).	腎機能障害 本剤のクリアランスはクレアチニン・クリアランスに比例する。さらに本剤は、血液透析によって血漿中から効果的に除去される（4 時間の透析で血漿中の本剤濃度が約 50%低下する）。腎排泄が主な排泄経路であるため、腎機能障害を有する患者における用量減量および血液透析後の補充投与が必要である（4.2 項、表 1 参照）。
Hepatic impairment No specific pharmacokinetic studies were carried out in patients with impaired liver function. Since pregabalin does not undergo significant metabolism and is excreted predominantly as unchanged drug in the urine, impaired liver function would not be expected to significantly alter pregabalin plasma concentrations.	肝障害 肝機能障害を有する患者を対象にした特異的な薬物動態試験は実施されなかった。本剤はほとんど代謝されず、主に未変化体として尿中に排泄されることから、肝機能障害が本剤の血漿中濃度に重大な変化をもたらすことは予想されない。
Elderly (over 65 years of age) Pregabalin clearance tends to decrease with increasing age. This decrease in pregabalin oral clearance is consistent with decreases in creatinine clearance associated with increasing age. Reduction of pregabalin dose may be required in patients who have age related compromised renal function (see section 4.2 Table 1).	高齢者（65 歳超） 本剤のクリアランスは年齢の上昇に伴って減少する傾向がある。この経口クリアランスの減少は、加齢に伴うクレアチニン・クリアランスの減少に一致する。腎機能低下に関連づけられる年齢の患者では、本剤の用量減量を要することがある（4.2 項、表 1 参照）。
5.3 Preclinical safety data In conventional safety pharmacology studies in animals, pregabalin was well-tolerated at clinically relevant doses. In repeated dose toxicity studies in rats and monkeys CNS effects were observed, including hypoactivity, hyperactivity and ataxia. An increased incidence of retinal atrophy commonly observed in aged albino rats was seen after long term exposure to pregabalin at exposures $\geq$ 5 times the mean human exposure at the maximum recommended clinical dose. Pregabalin was not teratogenic in mice, rats or rabbits. Foetal toxicity in rats and rabbits occurred only at exposures sufficiently above human exposure. In prenatal/postnatal toxicity studies, pregabalin induced offspring developmental toxicity in rats at exposures >2 times the maximum recommended human exposure. Adverse effects on fertility in male and female rats were only observed at exposures sufficiently in excess of therapeutic exposure. Adverse effects on male reproductive organs and sperm parameters were reversible and occurred only at	5.3 非臨床安全性データ 動物を用いた安全性薬理試験において、本薬は臨床投与量に相当する用量で良好な忍容性を示した。ラットおよびサルを用いた反復投与毒性試験では、中枢作用（自発運動の低下および亢進、運動失調）が認められた。本薬の最大臨床用量でのヒト平均血漿中濃度の 5 倍以上に相当する曝露量でラットに長期間投与した結果、加齢アルビノラットに通常認められる網膜萎縮の発現率が増加した。 本薬は、マウス、ラットおよびウサギにおいて催奇形性を示さなかった。ラットおよびウサギでは、胎児への影響がヒト血漿中濃度を大きく上回る曝露量においてのみ認められた。出生前および出生後の発生に関する試験では、ヒト血漿中濃度の 2 倍を超える曝露量においてラット出生児の発達に影響が認められた。 雌雄ラットの生殖能の低下は、治療用量を超えた曝露量でのみ認められた。雄の生殖器および精子の機能への影響は可逆的であり、治療用量を

原文	和訳
exposures sufficiently in excess of therapeutic exposure or were associated with spontaneous degenerative processes in male reproductive organs in the rat. Therefore the effects were considered of little or no clinical relevance. Pregabalin is not genotoxic based on results of a battery of <i>in vitro</i> and <i>in vivo</i> tests. Two-year carcinogenicity studies with pregabalin were conducted in rats and mice. No tumours were observed in rats at exposures up to 24 times the mean human exposure at the maximum recommended clinical dose of 600 mg/day. In mice, no increased incidence of tumours was found at exposures similar to the mean human exposure, but an increased incidence of haemangiosarcoma was observed at higher exposures. The non-genotoxic mechanism of pregabalin-induced tumour formation in mice involves platelet changes and associated endothelial cell proliferation. These platelet changes were not present in rats or in humans based on short term and limited long term clinical data. There is no evidence to suggest an associated risk to humans. In juvenile rats the types of toxicity do not differ qualitatively from those observed in adult rats. However, juvenile rats are more sensitive. At therapeutic exposures, there was evidence of CNS clinical signs of hyperactivity and bruxism and some changes in growth (transient body weight gain suppression). Effects on the oestrus cycle were observed at 5-fold the human therapeutic exposure. Reduced acoustic startle response was observed in juvenile rats 1-2 weeks after exposure at >2 times the human therapeutic exposure. Nine weeks after exposure, this effect was no longer observable.	超えた曝露量においてのみ認められた、あるいは、自然発生性変性過程と関連していた。したがって、これらの効果は臨床上の意義はないかあるいは非常に低いと考えられた。 一連の <i>in vitro</i> 試験および <i>in vivo</i> 試験の結果、本薬に遺伝毒性は認められない。 本薬の 2 年間がん原性試験をラットおよびマウスを用いて実施した。ラットでは、最大臨床用量 600 mg/日投与時のヒト平均血漿中濃度の 24 倍に相当する曝露量において、腫瘍発生は認められなかった。マウスにおいては、上記ヒト平均血漿中濃度に相当する曝露量で腫瘍発生率の増加は認められなかったが、より高い曝露量では血管肉腫の発生率が増加した。マウスにおける本薬の非遺伝毒性性の発がん機序は、血小板の変化およびそれに関連する内皮細胞の増殖が関与している。このような血小板の変化は、ラットでは認められず、ヒトにおいても短期臨床試験およびある程度長期の臨床試験の結果からは認められなかった。ヒトにおける発がんリスクを示唆する所見は得られていない。 幼若ラットで認められる毒性所見は、成熟ラットのものと質的に差がない。しかし幼若ラットの方が感受性は高い。薬効量の曝露において、中枢症状（自発運動の亢進および歯ぎしり）および成長への影響（一過性の体重増加抑制）が認められた。発情周期への影響がヒト臨床用量の 5 倍の曝露量で認められた。また、本薬を 1~2 週間投与した幼若ラットにおける神経行動的・認知的な影響として、ヒト臨床用量の 2 倍を超える曝露量で聴覚性驚愕反応への影響が、また 5 倍を超える曝露量で学習・記憶への影響が認められた。
6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS 6.1 List of excipients <u>Capsule content:</u> Lactose monohydrate Maize starch Talc <u>Capsule shell:</u> Gelatin Titanium Dioxide (E171)	6. 製剤 6.1 添加物リスト 内容物: 乳糖水和物 トウモロコシデンプン タルク カプセル本体: ゼラチン

原文	和訳
Sodium Laurilsulphate Silica, colloidal anhydrous Purified water <u>Printing Ink :</u> Shellac Black Iron Oxide (E172) Propylene Glycol Potassium Hydroxide	酸化チタン (E171) ラウリル硫酸ナトリウム 軽質無水ケイ酸 精製水 印字インク: セラック 黒酸化鉄 (E172) プロピレングリコール 水酸化カリウム
6.2 Incompatibilities Not applicable.	6.2 配合禁忌 該当せず。
6.3 Shelf life 3 years.	6.3 使用期限 3 年。
6.4 Special precautions for storage This medicinal product does not require any special storage conditions	6.4 貯蔵上の特別な注意 特別な貯蔵条件を必要としない。
6.5 Nature and contents of container PVC/Aluminium blisters containing 14, 21, 56, 84, 100 or 112 (2 x 56) hard capsules. 100 x 1 hard capsules in PVC/Aluminium perforated unit dose blisters. Not all pack sizes may be marketed	6.5 容器およびサイズ カプセル 14、21、56、84 または 112 (2 x 56) 個入りのポリ塩化ビニル/アルミニウム PTP 包装。 カプセル 100 個入りのミシン目入りポリ塩化ビニル/アルミニウム PTP 包装。 上記包装サイズがすべて販売されるとは限らない。
6.6 Special precautions for disposal No special requirements for disposal.	6.6 廃棄に関する注意 特記事項なし。
7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ UK	7. 販売承認取得者 Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ UK

原文	和訳
8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S) EU/1/04/279/001-005 EU/1/04/279/026 EU/1/04/279/036	8. 販売承認番号 EU/1/04/279/001-005 EU/1/04/279/026 EU/1/04/279/036
9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION Date of first authorisation: 06 July 2004 Date of last renewal: 06 July 2009	9. 初回承認 / 承認更新の日付 初回承認日 : 2004 年 7 月 6 日 最終更新日 : 2009 年 7 月 6 日
10. DATE OF REVISION OF THE TEXT Detailed information on this product is available on the website of the European Medicines Agency http://www.emea.europa.eu/	10. 本文改訂日 本製品の詳細な情報は欧州医薬品審査庁のウェブサイト (http://www.emea.europa.eu/) で確認できる。

(24/01/2012 Lyrica -EMA/H/C/000546 -N/0053)

Prepared by Pfizer Inc

International Birth Date 06-Jul-2004

CDS EFFECTIVE DATE: [REDACTED]

Date of Superseded CDS: [REDACTED]

PREGABALIN

CORE DATA SHEET

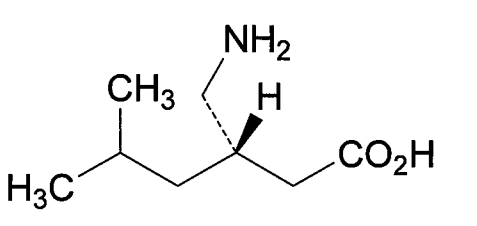
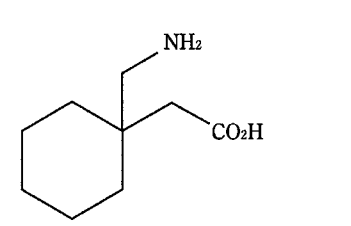
[REDACTED]

以下，非開示のため，CDS 2～24 頁を省略

1.7 同種同効品一覧表

現在、日本国内において線維筋痛症の効能を有している薬剤はないため、化学構造、薬理作用、用法・用量を考慮して本剤およびガバペン錠の情報を表 1 に示す。

表 1 同種・同効品一覧 (リリカカプセル, ガバペン錠)

一般的名称	プレガバリン	ガバペンチン
販売名 (会社名)	リリカ®カプセル 25 mg リリカ®カプセル 75 mg リリカ®カプセル 150 mg (ファイザー株式会社)	ガバペン®錠 200 mg ガバペン®錠 300 mg ガバペン®錠 400 mg (ファイザー株式会社)
承認年月日	2010 年 4 月 16 日	2006 年 7 月 26 日
再評価年月日	—	—
再審査年月日	—	—
規制区分	処方せん医薬品	処方せん医薬品
化学構造式		
剤形 (含量)	カプセル (1 カプセル中プレガバリン 25.00 mg、75.00 mg、 150.00 mg)	フィルムコート錠 (1 錠中ガバペンチン 200.00 mg、300.00 mg、 400.00 mg)
効能・効果	末梢性神経障害性疼痛、線維筋痛症に伴う疼痛 【効能・効果に関連する使用上の注意】 線維筋痛症の診断は、米国リウマチ学会の分類 (診 断) 基準等の国際的な基準に基づき慎重に実施し、 確定診断された場合にのみ投与すること。	他の抗てんかん薬で十分な効果が認められない てんかん患者の部分発作 (二次性全般化発作を含 む) に対する抗てんかん薬との併用療法
用法・用量	末梢性神経障害性疼痛 通常、成人には初期用量としてプレガバリン 1 日 150 mg を 1 日 2 回に分けて経口投与し、その後 1 週間以上かけて 1 日用量として 300 mg まで漸 増する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、 1 日最高用量は 600 mg を超えないこととし、い ずれも 1 日 2 回に分けて経口投与する。 線維筋痛症に伴う疼痛 通常、成人には初期用量としてプレガバリン 1 日 150 mg を 1 日 2 回に分けて経口投与し、その後 1 週間以上かけて 1 日用量として 300 mg まで漸 増した後、300～450 mg で維持する。なお、年齢、 症状により適宜増減するが、1 日最高用量は 450 mg を超えないこととし、いずれも 1 日 2 回に分 けて経口投与する。 【用法・用量に関連する使用上の注意】 (1) 本剤の投与を中止する場合には、少なくと も 1 週間以上かけて徐々に減量すること。 [「重要な基本的注意」の項参照] (2) 本剤は主として未変化体が尿中に排泄され るため、腎機能が低下している患者では、血 漿中濃度が高くなり副作用が発現しやすくな るおそれがあるため、患者の状態を十分に 観察し、慎重に投与する必要がある。腎機 能障害患者に本剤を投与する場合は、下表 に示すクレアチニンクリアランス値を参考 として本剤の投与量及び投与間隔を調節す ること。また、血液透析を受けている患者 では、クレアチニンクリアランス値に応じ た 1 日用量に加えて、血液透析を実施した	通常、成人及び 13 歳以上の小児にはガバペンチ ンとして初日 1 日量 600 mg、2 日目 1 日量 1200 mg をそれぞれ 3 回に分割経口投与する。3 日目 以降は、維持量として 1 日量 1200 mg～1800 mg を 3 回に分割経口投与する。なお、症状により 適宜増減するが、1 日最高投与量は 2400 mg ま でとする。 通常、3～12 歳の幼児及び小児にはガバペンチ ンとして初日 1 日量 10 mg/kg、2 日目 1 日量 20 mg/kg をそれぞれ 3 回に分割経口投与する。3 日目以降 は維持量として、3～4 歳の幼児には 1 日量 40 mg/kg、5～12 歳の幼児及び小児には 1 日量 25～ 35 mg/kg を 3 回に分割経口投与する。症状により 適宜増減するが、1 日最高投与量は 50 mg/kg ま でとする。なお、いずれの時期における投与量につ いても、成人及び 13 歳以上の小児での投与量を 超えないこととする。 【用法・用量に関連する使用上の注意】 (1) 本剤は他の抗てんかん薬と併用して使用す ること。[国内臨床試験において、本剤単独 投与での使用経験はない。] (2) 投与初期に眠気、ふらつき等の症状があら われることがあるので、投与初期において は眠気、ふらつき等の発現に十分注意しな がら用量を調節すること。 (3) 1 日 3 回投与の場合に、各投与間隔は 12 時 間を超えないものとする。 (4) 本剤の投与を中止する場合には、最低 1 週 間かけて徐々に減量すること。[症状が悪化 するおそれがある。] (「重要な基本的注意」の 項参照)]

一 般 的 名 称	プレガバリン	ガバペンチン																																																																								
	後に本剤の追加投与を行うこと。複数の用量が設定されている場合には、低用量から開始し、忍容性が確認され、効果不十分な場合に増量すること。なお、ここで示している用法・用量はシミュレーション結果に基づくものであることから、各患者ごとに慎重に観察しながら、用法・用量を調節すること。〔「薬物動態」の項参照〕	(5) 腎機能障害のある成人患者に対する本剤の投与 腎機能障害のある成人患者に本剤を投与する場合は、下表に示すクレアチニンクリアランス値を参考として本剤の投与量及び投与間隔を調節すること。なお、ここで示している用法・用量は成人でのシミュレーション結果に基づくものであるため、腎機能低下者を対象とした国内外試験成績も踏まえて、各患者ごとに慎重に観察しながら用法・用量を調節すること。〔「薬物動態」の項参照〕																																																																								
用 法 ・ 用 量	<table><tr><td colspan="6">末梢性神経障害性疼痛</td></tr><tr><td>クレアチニンクリアランス (mL/min)</td><td>≥60</td><td>≥30 - <60</td><td>≥15 - <30</td><td><15</td><td>血液透析後の補充用量^(注)</td></tr><tr><td>1日投与量</td><td>150～600 mg</td><td>75～300 mg</td><td>25～150 mg</td><td>25～75 mg</td><td></td></tr><tr><td>初期用量</td><td>1回75 mg 1日2回</td><td>1回25 mg 又は 1日3回 1回75 mg 1日1回</td><td>1回25 mg もしくは 2回 又は 1回50 mg 1日1回</td><td>1回25 mg 1日1回</td><td>25 又は 50 mg</td></tr><tr><td>維持量</td><td>1回150 mg 1日2回</td><td>1回50 mg 1日3回 又は 1回75 mg 1日2回</td><td>1回75 mg 1日1回</td><td>1回25 又は 50 mg 1日1回</td><td>50 又は 75 mg</td></tr><tr><td>最高投与量</td><td>1回300 mg 1日2回</td><td>1回100 mg 1日3回 又は 1回150 mg 1日2回</td><td>1回75 mg 1日2回 又は 1回150 mg 1日1回</td><td>1回75 mg 1日1回</td><td>100 又は 150 mg</td></tr></table> 注：2日に1回、本剤投与6時間後から4時間血液透析を実施した場合のシミュレーション結果に基づく。 <table><tr><td colspan="6">線維筋痛症に伴う疼痛</td></tr><tr><td>クレアチニンクリアランス (mL/min)</td><td>≥60</td><td>≥30 - <60</td><td>≥15 - <30</td><td><15</td><td>血液透析後の補充用量^(注)</td></tr><tr><td>1日投与量</td><td>150～450 mg</td><td>75～225 mg</td><td>25～150 mg</td><td>25～75 mg</td><td></td></tr><tr><td>初期用量</td><td>1回75 mg 1日2回</td><td>1回25 mg 1日3回 又は 1回75 mg 1日1回</td><td>1回25 mg 1日1回 もしくは 2回 又は 1回50 mg 1日1回</td><td>1回25 mg 1日1回</td><td>25 又は 50 mg</td></tr><tr><td>維持量</td><td>1回150 mg 1日2回</td><td>1回50 mg 1日3回 又は 1回75 mg 1日2回</td><td>1回75 mg 1日1回</td><td>1回25 又は 50 mg 1日1回</td><td>50 又は 75 mg</td></tr><tr><td>維持量 (最高投与量)</td><td>1回225 mg 1日2回</td><td>1回75 mg 1日3回</td><td>1回100 もしくは 125 mg 1日1回 又は 1回75 mg 1日2回</td><td>1回75 mg 1日1回</td><td>75 又は 100 mg</td></tr></table> 注：2日に1回、本剤投与6時間後から4時間血液透析を実施した場合のシミュレーション結果に基づ	末梢性神経障害性疼痛						クレアチニンクリアランス (mL/min)	≥60	≥30 - <60	≥15 - <30	<15	血液透析後の補充用量 ^(注)	1日投与量	150～600 mg	75～300 mg	25～150 mg	25～75 mg		初期用量	1回75 mg 1日2回	1回25 mg 又は 1日3回 1回75 mg 1日1回	1回25 mg もしくは 2回 又は 1回50 mg 1日1回	1回25 mg 1日1回	25 又は 50 mg	維持量	1回150 mg 1日2回	1回50 mg 1日3回 又は 1回75 mg 1日2回	1回75 mg 1日1回	1回25 又は 50 mg 1日1回	50 又は 75 mg	最高投与量	1回300 mg 1日2回	1回100 mg 1日3回 又は 1回150 mg 1日2回	1回75 mg 1日2回 又は 1回150 mg 1日1回	1回75 mg 1日1回	100 又は 150 mg	線維筋痛症に伴う疼痛						クレアチニンクリアランス (mL/min)	≥60	≥30 - <60	≥15 - <30	<15	血液透析後の補充用量 ^(注)	1日投与量	150～450 mg	75～225 mg	25～150 mg	25～75 mg		初期用量	1回75 mg 1日2回	1回25 mg 1日3回 又は 1回75 mg 1日1回	1回25 mg 1日1回 もしくは 2回 又は 1回50 mg 1日1回	1回25 mg 1日1回	25 又は 50 mg	維持量	1回150 mg 1日2回	1回50 mg 1日3回 又は 1回75 mg 1日2回	1回75 mg 1日1回	1回25 又は 50 mg 1日1回	50 又は 75 mg	維持量 (最高投与量)	1回225 mg 1日2回	1回75 mg 1日3回	1回100 もしくは 125 mg 1日1回 又は 1回75 mg 1日2回	1回75 mg 1日1回	75 又は 100 mg	(6) 血液透析を受けている成人患者に対する本剤の投与 血液透析を受けている成人患者に本剤を投与する際、クレアチニンクリアランスが5 mL/min 以上の場合には、上記の投与量に加え、血液透析を実施した後に本剤200 mgを追加投与する。また、クレアチニンクリアランスが5 mL/min 未満の場合には、初日に200 mgを単回投与したのち、血液透析を実施した後に本剤1回200、300又は400 mgを追加投与する（それぞれクレアチニンクリアランス60 mL/min以上の患者における1回400、600又は800 mg 1日3回投与に相当）。なお、ここで示している用法・用量は、48時間ごとに4時間血液透析した場合の成人でのシミュレーション結果に基づくものであるため、腎機能低下者を対象とした国内外試験成績も踏まえて、各患者ごとに慎重に観察しながら用法・用量を調節すること。〔「薬物動態」の項参照〕 (7) 腎機能障害のある小児患者及び透析を受けている小児患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。〔使用経験は
末梢性神経障害性疼痛																																																																										
クレアチニンクリアランス (mL/min)	≥60	≥30 - <60	≥15 - <30	<15	血液透析後の補充用量 ^(注)																																																																					
1日投与量	150～600 mg	75～300 mg	25～150 mg	25～75 mg																																																																						
初期用量	1回75 mg 1日2回	1回25 mg 又は 1日3回 1回75 mg 1日1回	1回25 mg もしくは 2回 又は 1回50 mg 1日1回	1回25 mg 1日1回	25 又は 50 mg																																																																					
維持量	1回150 mg 1日2回	1回50 mg 1日3回 又は 1回75 mg 1日2回	1回75 mg 1日1回	1回25 又は 50 mg 1日1回	50 又は 75 mg																																																																					
最高投与量	1回300 mg 1日2回	1回100 mg 1日3回 又は 1回150 mg 1日2回	1回75 mg 1日2回 又は 1回150 mg 1日1回	1回75 mg 1日1回	100 又は 150 mg																																																																					
線維筋痛症に伴う疼痛																																																																										
クレアチニンクリアランス (mL/min)	≥60	≥30 - <60	≥15 - <30	<15	血液透析後の補充用量 ^(注)																																																																					
1日投与量	150～450 mg	75～225 mg	25～150 mg	25～75 mg																																																																						
初期用量	1回75 mg 1日2回	1回25 mg 1日3回 又は 1回75 mg 1日1回	1回25 mg 1日1回 もしくは 2回 又は 1回50 mg 1日1回	1回25 mg 1日1回	25 又は 50 mg																																																																					
維持量	1回150 mg 1日2回	1回50 mg 1日3回 又は 1回75 mg 1日2回	1回75 mg 1日1回	1回25 又は 50 mg 1日1回	50 又は 75 mg																																																																					
維持量 (最高投与量)	1回225 mg 1日2回	1回75 mg 1日3回	1回100 もしくは 125 mg 1日1回 又は 1回75 mg 1日2回	1回75 mg 1日1回	75 又は 100 mg																																																																					

一般的名称	プレガバリン	ガバペンチン
	づく。	ない。]
禁忌	【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
使用上の注意	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 腎機能障害のある患者 [「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照] (2) 重度のうつ血性心不全の患者 [心血管障害を有する患者において、うつ血性心不全があらわれることがある。（「副作用」の項参照）] (3) 高齢者 [「重要な基本的注意」及び「高齢者への投与」の項参照] (4) 血管浮腫の既往がある患者 [「副作用」の項参照] 2. 重要な基本的注意 (1) 本剤の投与により眠気、めまい等があらわれることがあるので、本剤投与中の患者には、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。特に高齢者ではこれらの症状により転倒等を伴う可能性があるため、十分に注意すること。 (2) 本剤の急激な投与中止により、不眠、悪心、頭痛、下痢、不安及び多汗症等の症状があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、少なくとも1週間以上かけて徐々に減量すること。 (3) 本剤の投与により体重増加を来すことがあるので、肥満に注意し、肥満の徴候があらわれた場合は、食事療法、運動療法等の適切な処置を行うこと。特に、投与量の増加、あるいは長期投与に伴い体重増加が認められることがあるため、定期的に体重計測を実施すること。 (4) 本剤の投与により、弱視、視覚異常、霧視、複視等の眼障害が生じる可能性があるため、診察時に、眼障害について問診を行う等注意し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。[「その他の注意」の項参照] (5) 本剤による末梢性神経障害性疼痛の治療は原因療法ではなく対症療法であることから、疼痛の原因となる疾患の診断及び治療を併せて行うこと。	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 腎機能障害のある患者 [「用法・用量に関連する使用上の注意」、「薬物動態」の項参照] (2) 高齢者 [「高齢者への投与」及び「薬物動態」の項参照] 2. 重要な基本的注意 (1) 連用中における投与量の急激な減量ないし投与の中止により、てんかん発作の増悪又はてんかん重積状態があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、最低1週間をかけて徐々に減量するなど慎重に行うこと。 (2) 本剤の投与により体重増加を来すことがあるので、肥満に注意し、肥満の徴候があらわれた場合は、食事療法、運動療法等の適切な処置を行うこと。特に、投与量の増加、あるいは長期投与に伴い体重増加が認められることがあるため、定期的に体重計測を実施すること。 (3) 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。 (4) 本剤の投与により、弱視、視覚異常、霧視、複視等の眼障害が生じる可能性があるため、診察時に、眼障害について問診を行う等注意し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。[「その他の注意」の項参照]

一 般 的 名 称	プレガバリン	ガバペンチン																								
使用上の注意	3. 相互作用	3.相互作用																								
	併用注意（併用に注意すること）	併用注意（併用に注意すること）〔「薬物動態」の項参照〕																								
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>中枢神経抑制剤 オピオイド 系鎮痛剤</td><td>呼吸不全、昏睡がみられたとの報告がある。</td><td>機序不明</td></tr> <tr> <td>オキシコドン ロラゼパム アルコール（飲酒）</td><td>認知機能障害及び粗大運動機能障害に対して本剤が相加的に作用するおそれがある。</td><td>相 加 的 な 作 用 に よ る</td></tr> <tr> <td>血管浮腫を引き起こす薬剤（アンジオテンシン変換酵素阻害薬等）</td><td>血管浮腫との関連性が示されている薬剤を服用している患者では、血管浮腫（顔面、口、頸部の腫脹など）を発症するリスクが高まるおそれがある。</td><td>機序不明</td></tr> <tr> <td>末梢性浮腫を引き起こす薬剤（チアゾリジン系薬剤等）</td><td>チアゾリジン系薬剤と本剤の併用により末梢性浮腫を発症するリスクが高まるおそれがある。また、チアゾリジン系薬剤は体重増加又は体液貯留を引き起こし、心不全が発症又は悪化することがあるため、本剤と併用する場合には慎重に投与すること。</td><td>機序不明</td></tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	中枢神経抑制剤 オピオイド 系鎮痛剤	呼吸不全、昏睡がみられたとの報告がある。	機序不明	オキシコドン ロラゼパム アルコール（飲酒）	認知機能障害及び粗大運動機能障害に対して本剤が相加的に作用するおそれがある。	相 加 的 な 作 用 に よ る	血管浮腫を引き起こす薬剤（アンジオテンシン変換酵素阻害薬等）	血管浮腫との関連性が示されている薬剤を服用している患者では、血管浮腫（顔面、口、頸部の腫脹など）を発症するリスクが高まるおそれがある。	機序不明	末梢性浮腫を引き起こす薬剤（チアゾリジン系薬剤等）	チアゾリジン系薬剤と本剤の併用により末梢性浮腫を発症するリスクが高まるおそれがある。また、チアゾリジン系薬剤は体重増加又は体液貯留を引き起こし、心不全が発症又は悪化することがあるため、本剤と併用する場合には慎重に投与すること。	機序不明	<table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>制酸剤 （水酸化アルミニウム、水酸化マグネシウム）</td><td>同時に投与することにより、ガバペンチンの最高血漿中濃度（C_{max}）が17%及び血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC）が20%低下した。制酸剤服用後少なくとも2時間以降に本剤を服用することが望ましい。</td><td>機序不明</td></tr> <tr> <td>モルヒネ</td><td>ガバペンチンの C_{max} が24%、AUC が44%それぞれ増加したとの報告がある。傾眠等の中枢神経抑制症状に注意し、必要に応じて本剤又はモルヒネの用量を減量すること。</td><td>機序は不明だが、モルヒネにより、消化管運動が抑制され本剤の吸収が増加したと考えられる。</td></tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	制酸剤 （水酸化アルミニウム、水酸化マグネシウム）	同時に投与することにより、ガバペンチンの最高血漿中濃度（C _{max} ）が17%及び血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC）が20%低下した。制酸剤服用後少なくとも2時間以降に本剤を服用することが望ましい。	機序不明	モルヒネ	ガバペンチンの C _{max} が24%、AUC が44%それぞれ増加したとの報告がある。傾眠等の中枢神経抑制症状に注意し、必要に応じて本剤又はモルヒネの用量を減量すること。	機序は不明だが、モルヒネにより、消化管運動が抑制され本剤の吸収が増加したと考えられる。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																								
中枢神経抑制剤 オピオイド 系鎮痛剤	呼吸不全、昏睡がみられたとの報告がある。	機序不明																								
オキシコドン ロラゼパム アルコール（飲酒）	認知機能障害及び粗大運動機能障害に対して本剤が相加的に作用するおそれがある。	相 加 的 な 作 用 に よ る																								
血管浮腫を引き起こす薬剤（アンジオテンシン変換酵素阻害薬等）	血管浮腫との関連性が示されている薬剤を服用している患者では、血管浮腫（顔面、口、頸部の腫脹など）を発症するリスクが高まるおそれがある。	機序不明																								
末梢性浮腫を引き起こす薬剤（チアゾリジン系薬剤等）	チアゾリジン系薬剤と本剤の併用により末梢性浮腫を発症するリスクが高まるおそれがある。また、チアゾリジン系薬剤は体重増加又は体液貯留を引き起こし、心不全が発症又は悪化することがあるため、本剤と併用する場合には慎重に投与すること。	機序不明																								
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																								
制酸剤 （水酸化アルミニウム、水酸化マグネシウム）	同時に投与することにより、ガバペンチンの最高血漿中濃度（C _{max} ）が17%及び血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC）が20%低下した。制酸剤服用後少なくとも2時間以降に本剤を服用することが望ましい。	機序不明																								
モルヒネ	ガバペンチンの C _{max} が24%、AUC が44%それぞれ増加したとの報告がある。傾眠等の中枢神経抑制症状に注意し、必要に応じて本剤又はモルヒネの用量を減量すること。	機序は不明だが、モルヒネにより、消化管運動が抑制され本剤の吸収が増加したと考えられる。																								
	4. 副作用	4.副作用																								
	帯状疱疹後神経痛	成人：承認時までに国内第Ⅱ/Ⅲ相及び長期投与試験において 257 例に本剤が投与された。うち																								
	国内用量反応試験、国内長期投与試験、外国後期第Ⅱ相試験、外国第Ⅲ相試験及び外国長期投与試験において、本剤 75～600 mg/日を1日2回あるいは1日3回で投与された安全性評価対象例 1,680 例中 1,084 例（64.5%）に副作用が認められた。主な副作用は、浮動性めまい 393 例（23.4%）、傾眠 267 例（15.9%）及び浮腫 179 例（10.7%）であった。（承認時までの調査の集計）	140 例は国内第Ⅱ/Ⅲ相試験の本剤投与群から長期投与試験に移行した継続投与例であり、評価例数はのべ 397 例であった。のべ 397 例中 235 例（59.2%）に副作用が、387 例中 78 例（20.2%）に臨床検査値異常変動が認められた。																								
	糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛	主な副作用は、傾眠（33.5%）、浮動性めまい																								
	国内二重盲検比較試験、国内長期投与試験において、本剤 150～600 mg/日を1日2回で投与された安全性評価対象例 302 例中 199 例（65.9%）に副作用が認められた。主な副作用は、傾眠 74 例（24.5%）、浮動性めまい 68 例（22.5%）及び浮腫 52 例（17.2%）であった。（承認時までの調査の集計）	（15.9%）、頭痛（8.6%）、複視（5.0%）、倦怠感（3.8%）等であった。副作用のほとんどは、軽度又は中等度であった。主な臨床検査値異常変動は、CK（CPK）増加（5.2%）、サイロキシン減少（4.4%）、抗核因子陽性（3.4%）、白血球数減少（3.1%）等であった。																								
	線維筋痛症	小児：承認時までに国内第Ⅲ相試験において 89																								
	国内二重盲検比較試験、国内長期投与試験において、本剤 300～450 mg/日を1日2回で投与された安全性評価対象例 356 例中 295 例（82.9%）に副作用が認められた。主な副作用は、傾眠 141 例（39.6%）、浮動性めまい 98 例（27.5%）及び体重増加 56 例（15.7%）であった。（承認時までの調査の集計）	例に本剤が投与された。うち 65 例は国内第Ⅲ相試験から長期投与試験に移行した継続投与例であり、評価例数はのべ 154 例であった。3～15 歳の幼児及び小児患者のべ 154 例中 60 例（39.0%）に副作用が、154 例中 3 例（1.9%）に臨床検査値異常変動が認められた。主な副作用は、傾眠（27.3%）、痙攣（2.6%）、食欲亢進（1.9%）、流涎過多（1.9%）、発疹（1.9%）等であった。副作用のほとんどは、軽度又は中等度であった。臨床検査値異常変動は、ALP 増加（1.3%）、白血球数増加（0.6%）であった。																								
	(1) 重大な副作用	(1)重大な副作用																								
	1) 心不全（0.3%未満）、肺水腫（頻度不明 [※] ）：心不全、肺水腫があらわれるとの報告がある（特に心血管障害を有する患者）。心不全のリスク	1) 急性腎不全（頻度不明 [*] ）：観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、																								

一般的名称	プレガバリン	ガバペンチン																																																									
使用上の注意	スクがある患者では、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 2) 意識消失（0.3%未満）：意識消失があらわれるとの報告があるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 3) 横紋筋融解症（頻度不明[※]）：横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、横紋筋融解症による急性腎不全の発症に注意すること。 4) 腎不全（0.1%未満）：腎不全があらわれるとの報告があるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 5) 血管浮腫（頻度不明[※]）：血管浮腫等の過敏症があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。 注）自発報告及び海外での症例のため頻度不明 (2)その他の副作用 次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。	適切な処置を行うこと。 2) 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（頻度不明*）：観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 3) 薬剤性過敏症候群（頻度不明[※]）：初期症状として発疹、発熱がみられ、さらに肝機能障害等の臓器障害、リンパ節腫脹、白血球増多、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。 4) 肝炎、肝機能障害、黄疸（頻度不明[※]）：観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 (2) その他の副作用 次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。																																																									
	<table><tr><th></th><th>1%以上</th><th>0.3%以上 1%未満</th><th>0.3%未満</th><th>頻度不明 ^{注)}</th></tr><tr><td>血液及びリンパ系障害</td><td></td><td>好中球減少症、白血球減少症</td><td>血小板減少症</td><td></td></tr><tr><td>代謝及び栄養障害</td><td></td><td>食欲不振、食欲亢進、高脂血症</td><td>低血糖症、高血糖</td><td></td></tr><tr><td>精神障害</td><td></td><td>不眠症、錯乱、失見当識、多幸気分、幻覚、異常な夢</td><td>うつ病、落ち着きのなさ、気分動揺、抑うつ気分、無感情、不安、リビドー消失、睡眠障害、思考異常</td><td>離人症、無オルガズム症、激越、喚語困難、リビドー亢進、パニック発作、脱抑制</td></tr><tr><td>神経系障害</td><td>浮動性めまい、傾眠、頭痛、平衡障害、運動失調</td><td>振戦、注意力障害、嗜眠、記憶障害、健忘、構語障害、錯感覚、感覚鈍麻、協調運動異常</td><td>鎮静、認知障害、ミオクローヌス、反射消失、ジスキネジー、精神運動亢進、体位性めまい、知覚過敏、味覚異常、灼熱感、失神、精神的機能障害、会話障害</td><td>昏迷、嗅覚錯誤、書字障害</td></tr></table>		1%以上	0.3%以上 1%未満	0.3%未満	頻度不明 ^{注)}	血液及びリンパ系障害		好中球減少症、白血球減少症	血小板減少症		代謝及び栄養障害		食欲不振、食欲亢進、高脂血症	低血糖症、高血糖		精神障害		不眠症、錯乱、失見当識、多幸気分、幻覚、異常な夢	うつ病、落ち着きのなさ、気分動揺、抑うつ気分、無感情、不安、リビドー消失、睡眠障害、思考異常	離人症、無オルガズム症、激越、喚語困難、リビドー亢進、パニック発作、脱抑制	神経系障害	浮動性めまい、傾眠、頭痛、平衡障害、運動失調	振戦、注意力障害、嗜眠、記憶障害、健忘、構語障害、錯感覚、感覚鈍麻、協調運動異常	鎮静、認知障害、ミオクローヌス、反射消失、ジスキネジー、精神運動亢進、体位性めまい、知覚過敏、味覚異常、灼熱感、失神、精神的機能障害、会話障害	昏迷、嗅覚錯誤、書字障害	<table><tr><th></th><th>3%以上</th><th>3%未満</th><th>頻度不明 ^{注)}</th></tr><tr><td>精神・神経系</td><td>傾眠、浮動性めまい、頭痛</td><td>痙攣、てんかん増悪、失調、会話障害、感覚減退、記憶障害、振戦、体位性めまい、易刺激性、錯乱状態、神経過敏、不眠、不安、感情不安定、激越、攻撃性、チック</td><td>運動障害、幻覚、ミオクローヌス</td></tr><tr><td>眼</td><td>複視</td><td>眼振、眼の異常感、霧視</td><td>弱視、視覚異常</td></tr><tr><td>皮膚</td><td></td><td>脱毛、発疹、湿疹、蕁麻疹、そう痒</td><td>多形紅斑</td></tr><tr><td>消化器</td><td></td><td>悪心、嘔吐、上腹部痛、食欲減退、食欲不振、便秘、消化不良、下痢、流涎過多、食欲亢進</td><td></td></tr><tr><td>血液</td><td></td><td>白血球数減少、白血球数増加、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少、好中球数減少、好塩基球数増加、単球数増加、好酸球数増加、血小板数減少</td><td></td></tr><tr><td>循環器</td><td></td><td>高血圧、動悸</td><td></td></tr><tr><td>泌尿・生殖器</td><td></td><td>尿失禁、尿蛋白増加、勃起機能不全</td><td></td></tr></table>		3%以上	3%未満	頻度不明 ^{注)}	精神・神経系	傾眠、浮動性めまい、頭痛	痙攣、てんかん増悪、失調、会話障害、感覚減退、記憶障害、振戦、体位性めまい、易刺激性、錯乱状態、神経過敏、不眠、不安、感情不安定、激越、攻撃性、チック	運動障害、幻覚、ミオクローヌス	眼	複視	眼振、眼の異常感、霧視	弱視、視覚異常	皮膚		脱毛、発疹、湿疹、蕁麻疹、そう痒	多形紅斑	消化器		悪心、嘔吐、上腹部痛、食欲減退、食欲不振、便秘、消化不良、下痢、流涎過多、食欲亢進		血液		白血球数減少、白血球数増加、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少、好中球数減少、好塩基球数増加、単球数増加、好酸球数増加、血小板数減少		循環器		高血圧、動悸		泌尿・生殖器		尿失禁、尿蛋白増加、勃起機能不全	
	1%以上	0.3%以上 1%未満	0.3%未満	頻度不明 ^{注)}																																																							
血液及びリンパ系障害		好中球減少症、白血球減少症	血小板減少症																																																								
代謝及び栄養障害		食欲不振、食欲亢進、高脂血症	低血糖症、高血糖																																																								
精神障害		不眠症、錯乱、失見当識、多幸気分、幻覚、異常な夢	うつ病、落ち着きのなさ、気分動揺、抑うつ気分、無感情、不安、リビドー消失、睡眠障害、思考異常	離人症、無オルガズム症、激越、喚語困難、リビドー亢進、パニック発作、脱抑制																																																							
神経系障害	浮動性めまい、傾眠、頭痛、平衡障害、運動失調	振戦、注意力障害、嗜眠、記憶障害、健忘、構語障害、錯感覚、感覚鈍麻、協調運動異常	鎮静、認知障害、ミオクローヌス、反射消失、ジスキネジー、精神運動亢進、体位性めまい、知覚過敏、味覚異常、灼熱感、失神、精神的機能障害、会話障害	昏迷、嗅覚錯誤、書字障害																																																							
	3%以上	3%未満	頻度不明 ^{注)}																																																								
精神・神経系	傾眠、浮動性めまい、頭痛	痙攣、てんかん増悪、失調、会話障害、感覚減退、記憶障害、振戦、体位性めまい、易刺激性、錯乱状態、神経過敏、不眠、不安、感情不安定、激越、攻撃性、チック	運動障害、幻覚、ミオクローヌス																																																								
眼	複視	眼振、眼の異常感、霧視	弱視、視覚異常																																																								
皮膚		脱毛、発疹、湿疹、蕁麻疹、そう痒	多形紅斑																																																								
消化器		悪心、嘔吐、上腹部痛、食欲減退、食欲不振、便秘、消化不良、下痢、流涎過多、食欲亢進																																																									
血液		白血球数減少、白血球数増加、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少、好中球数減少、好塩基球数増加、単球数増加、好酸球数増加、血小板数減少																																																									
循環器		高血圧、動悸																																																									
泌尿・生殖器		尿失禁、尿蛋白増加、勃起機能不全																																																									

一 般 的 名 称		プレガバリン				ガバペンテン			
使用上の注意		(つづき)				(つづき)			
		1%以上	0.3%以上 1%未満	0.3%未満	頻度不明 注)		3%以上	3%未満	頻 度 不 明 注)
眼障害	霧視、複視、視力低下	視覚障害、網膜出血	視野欠損、眼部腫脹、眼痛、眼精疲労、流涙増加、光視症、斜視、眼乾燥	眼刺激、散瞳、動揺視、深径覚の変化、視覚の明るさ、眼振、角膜炎		肝 臓		AST(GOT) 増加、ALT(GPT) 増加、Al-P 増加、γ-GTP 増加	
耳 及 び 迷 路 障 害	回転性めまい	耳鳴	聴覚過敏			その他	CK(CPK) 増加、サイロキシン減少、抗核因子陽性	倦怠感、関節痛、胸痛、発熱、無力症、顔面浮腫、回転性めまい、呼吸困難、背部痛、体重増加、鼻炎、耳鳴、異常歩行、LDH 増加、尿酸減少、血糖増加、血糖減少、転倒・転落、鼻咽頭炎	血管浮腫、浮腫、肺炎
心 臓 障 害		動悸	第一度房室ブロック、頻脈、洞性不整脈、洞性徐脈、心室性期外収縮	洞性頻脈		注：自発報告のため頻度不明			
血 管 障 害		高血圧、ほてり	低血圧						
呼吸器、胸部及び縦隔障害		呼吸困難	鼻咽頭炎、咳嗽、いびき、鼻出血、鼻炎	鼻乾燥、鼻閉、咽喉絞扼感					
胃 腸 障 害	便秘、悪心、下痢、嘔吐、腹痛	腹部膨満、鼓腸、消化不良、胃不快感、口内炎	流涎過多、胃食道逆流性疾患、肺炎、舌腫脹	腹水、嚥下障害					
皮 膚 及 び 皮 下 組 織 障 害	発疹	そう痒症、眼窩周囲浮腫、湿疹	多汗症、冷汗、蕁麻疹、脱毛	丘疹					
筋 骨 格 系 及 び 結 合 組 織 障 害		関節腫脹、筋力低下、筋痙攣、四肢痛、背部痛	筋肉痛、重感、関節痛、筋骨格硬直						
腎 及 び 尿 路 障 害		尿失禁	排尿困難	乏尿、尿閉					
生 殖 系 及 び 乳 房 障 害			乳房痛、勃起不全、女性化乳房	射精遅延、性機能不全、無月経、乳房分泌、月経困難症、乳房肥大					
全身障害及び投与局所様態	浮腫、口渴、疲労、倦怠感、胸痛	無力症、圧痕浮腫、疼痛、倦怠感、胸痛	発熱、冷感、悪寒、易刺激性、酩酊感	胸部絞扼感					
傷害、中毒及び処置合併症	転倒・転落								
肝 胆 道 系 障 害		肝機能異常							
臨床検査	体重増加	血中 CPK(CK) 増加、血中クレアチニン増加、血中アミラーゼ 増加、AST(GOT) 増加、ALT(GPT) 増加	体重減少、血中尿酸増加	血中カリウム減少					
注：国内未承認効能に対する外国臨床データおよび海外市販後データを含むため頻度不明									

一般的名称	プレガバリン	ガバペンチン
使用上の注意	5. 高齢者への投与 高齢者では腎機能が低下していることが多いため、クレアチニンクリアランス値を参考に投与量、投与間隔を調節するなど、慎重に投与すること。[「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照]	5. 高齢者への投与 高齢者では腎機能が低下していることが多いため、クレアチニンクリアランス値を参考に投与量、投与間隔を調節するなど慎重に投与すること。[「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照]
	6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験で、胎児異常（低体重、限局性浮腫の発生率上昇、骨格変異、骨化遅延等）、出生児への影響（体重低下、生存率の低下、聴覚性驚愕反応の低下、発育遅延、生殖能に対する影響等）が報告されている。] (2) 授乳婦 授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせること。[本剤はラットの乳汁中に移行することが報告されている。]	6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[動物実験で、胎児・出生児に骨化遅延（マウス）、尿管拡張・腎盂拡張（ラット）、着床後胚死亡率の増加（ウサギ）が報告されている。] (2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。[ヒト乳汁中へ移行することが認められている。]
	7. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。（国内臨床試験において使用経験はない）[幼若ラットでは本薬の感受性が高く、最大臨床用量（600 mg/日）と同等の曝露において、中枢神経症状（自発運動亢進及び歯ぎしり）及び成長への影響（一過性の体重増加抑制）が報告されている。また、最大臨床用量の2倍を超える曝露で聴覚性驚愕反応の低下が、約5倍の曝露で発情休止期の延長が報告されている。]	7. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児又は3歳未満の幼児に対する安全性は確立していない（国内臨床試験において使用経験はない）。なお、外国で実施された3～12歳の幼児及び小児患者を対象とした臨床試験では、本剤投与時の感情不安定、敵意、運動過多及び思考障害の発現率がプラセボ群と比較して、有意に高かったと報告されている。
	8. 過量投与 (1) 症状 15gまでの過量投与例が報告されており、過量投与時にみられた主な症状は、情動障害、傾眠、錯乱状態、抑うつ、激越、落ち着きのなさである。 (2) 処置 対症療法を行う。本剤は血液透析により除去されることから、発現している症状の程度に応じて血液透析の実施を考慮すること。[「薬物動態」の項参照]	8. 過量投与 (1) 症状 外国においてガバペンチンを49gまで経口投与した例が報告されている。過量投与後にみられた主な症状は、浮動性めまい、複視、不明瞭発語、傾眠状態、嗜眠、軽度の下痢である。 (2) 処置 対症療法を行う。これまでの例では血液透析を実施することなく回復した症例も報告されているが、本剤は血液透析により除去可能であり、発現している症状の程度に応じて血液透析の実施を考慮すること。また、重度の腎障害患者に対しても、血液透析の実施を考慮すること。[「薬物動態」の項参照]
	9. 適用上の注意 薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]	9. 適用上の注意 (1) 薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。] (2) 本剤の品質は熱の影響を受けるので、高温での保存を避け、涼しいところで保存するよう指導すること。

一般的名称	プレガバリン	ガバペンチン
使用上の注意	10. その他の注意 (1) 海外で実施された本剤を含む複数の抗てんかん薬における、てんかん、精神疾患等を対象とした 199 のプラセボ対照臨床試験の検討結果において、自殺念慮及び自殺企図の発現のリスクが、抗てんかん薬の服用群でプラセボ群と比較して約 2 倍高く（抗てんかん薬服用群：0.43%、プラセボ群：0.24%）、抗てんかん薬の服用群では、プラセボ群と比べ 1000 人あたり 1.9 人多いと計算された（95%信頼区間：0.6-3.9）。また、てんかん患者のサブグループでは、プラセボ群と比べ 1000 人あたり 2.4 人多いと計算されている^(注)。 注：本剤は海外で抗てんかん薬として承認されているが、本邦における本剤の効能・効果は「末梢性神経障害性疼痛、線維筋痛症に伴う疼痛」である。 (2) 2 年間のマウスがん原性試験において、最大臨床用量での平均ヒト曝露量の 6 倍以上の曝露量に相当する本薬の投与により、用量依存的に血管肉腫の発生率が増加したとの報告がある。 (3) 2 年間のラットがん原性試験において、最大臨床用量での平均ヒト曝露量の 5 倍以上の曝露量に相当する本薬の投与により、加齢アルビノラットに通常認められる網膜萎縮の発現率が増加したとの報告がある。また、ラットを用いた組織分布試験において、水晶体での ¹⁴C-プレガバリン由来放射能の消失は血液及びほとんどの組織にくらべ緩徐であったが、ラット 13 及び 52 週間反復投与毒性試験では水晶体に対する影響は認められなかった。眼に関する副作用の発現率はプラセボ群より高く、帯状疱疹後神経痛を対象とした 13 週間投与の国内臨床試験のプラセボ群では 9.2%に対し、本剤 150 mg/日群で 12.6%、300 mg/日群で 11.2%、600 mg/日群で 19.6%、長期投与試験では 15.1%であった。また、糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛を対象とした 13 週間投与の国内臨床試験のプラセボ群では 3.0%に対し、本剤 300 mg/日群で 6.7%、600 mg/日群で 8.9%、長期投与試験では 7.3%、線維筋痛症を対象とした 16 週間投与の国内臨床試験のプラセボ群では 2.8%に対し、本剤群（300～450 mg/日）で 9.2%、長期投与試験では 9.4%であった。 (4) 雄ラットの受胎能及び初期胚発生に関する試験において、最大臨床用量での平均ヒト曝露量の 28 倍以上の曝露量に相当する本薬の投与により、胎児異常の発生頻度が増加したとの報告がある。	10. その他の注意 (1) 海外で実施された本剤を含む複数の抗てんかん薬における、てんかん、精神疾患等を対象とした 199 のプラセボ対照臨床試験の検討結果において、自殺念慮及び自殺企図の発現のリスクが、抗てんかん薬の服用群でプラセボ群と比較して約 2 倍高く（抗てんかん薬服用群：0.43%、プラセボ群：0.24%）、抗てんかん薬の服用群では、プラセボ群と比べ 1000 人あたり 1.9 人多いと計算された（95%信頼区間：0.6-3.9）。また、てんかん患者のサブグループでは、プラセボ群と比べ 1000 人あたり 2.4 人多いと計算されている。 (2) 外国において、本剤投与例に原因不明の突然死が報告されている。突然死の頻度は、てんかん患者における推定値の範囲内であった。 (3) 非臨床薬物動態試験において、本薬はラット、マウス、サルの水晶体に投与後 10～12 時間以上にわたって分布したが、投与 120 時間後に水晶体から消失することがラットで確認され（マウス、サルでは消失時間を検討しなかった）、ラット及びサルの 52 週間反復投与毒性試験において水晶体の変化は認められなかった。眼に関する副作用の発現率はプラセボ群より有意に高く、12 週間投与の国内臨床試験のプラセボ群では 3.7%に対し、本剤 1200 mg/日群で 11.6%、1800 mg/日群で 7.3%、長期投与では 5.7%であり、12 週間投与の外国臨床試験のプラセボ群では 6.2%に対し、本剤 600 mg/日から 1800 mg/日投与群で 9.5%から 29.6%、長期投与では 17.3%であった。 (4) がん原性試験（2 年間経口投与）において、ラットの雄のみに 2000 mg/kg/日（最大臨床用量 2400 mg/日におけるヒト全身曝露量（AUC）の 11 倍に相当）で脾臓腺房細胞腫瘍の発生が増加したとの報告がある。雄ラットの脾臓腺房細胞腫瘍は 1000 mg/kg/日（最大臨床用量 2400 mg/日におけるヒト全身曝露量の 7 倍に相当）で発生の増加は認められず、また、雌のラット及び雌雄マウスでは発がん性は認められなかった。 (5) 臨床試験において、本剤の依存性の可能性は評価されていない。 (6) 幼若ラットの 7 週間投与試験において、雄の 2000 mg/kg/日で前立腺、雌の 1000 mg/kg/日以上で副腎の発育抑制が認められた。
添付文書の作成年月日	—	2011 年 7 月改訂（第 4 版）
備考		