タリージェ錠 2.5 mg、5 mg、10 mg、15 mg 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
第一三共株式会社に帰属するものであり、当該情報を
適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

第一三共株式会社

目次

1. はじめに 5
2. 対象疾患の背景 5
2.1 末梢性神経障害性疼痛の概要 5
2.1.1 末梢性神経障害性疼痛の定義 5
2.1.2 末梢性神経障害性疼痛の疫学 6
2.2 末梢性神経障害性疼痛の治療法 6
3. 開発の経緯 8
3.1 経緯 8
3.2 試験成績の概略 9
3.2.1 品質に関する試験 9
3.2.2 薬理試験 10
3.2.3 薬物動態試験 10
3.2.4 毒性試験 11
3.2.5 臨床試験 11
3.2.5.1 健康被験者を対象とした試験 11
3.2.5.2 第 II 相試験 14
3.2.5.3 第 III 相試験 16
3.2.5.4 その他の効能／外国での開発状況 20
4. ミロガバリンの特徴及び有用性 20
5. 申請する効能・効果、及び用法・用量 20
6. 参考文献 21

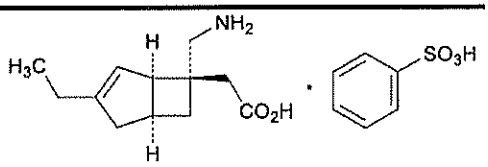
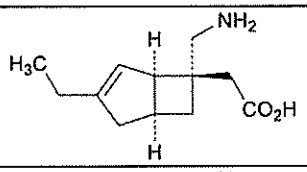
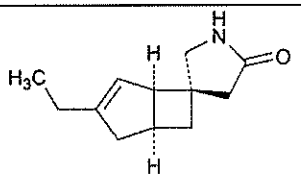
略語一覧

略語	略していない表現（英）	略していない表現（日）
ADPS	average dairy pain score	平均疼痛スコア
ALT（GPT）	L-alanine aminotransferase (glutamic pyruvic acid transaminase)	アラニンアミノトランスフェラーゼ（グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ）
AST（GOT）	L-aspartate aminotransferase (glutamic oxaloacetic acid transaminase)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ）
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUCinf	area under the plasma concentration-time curve up to infinity	無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}24h,ss}$	area under the plasma concentration-time curve up to 24 hours at steady state	定常状態における投与後 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUClast	area under the plasma concentration-time curve up to the last quantifiable time	定量可能な最終時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積
BMI	body mass index	体格指数
CI	confidence interval	信頼区間
CLcr	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CL/F	apparent total body clearance after oral administration	見かけの全身クリアランス
CLr	renal clearance	腎クリアランス
Cmax	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
Cmax,ss	maximum plasma concentration at steady state	定常状態における最高血漿中濃度
DDI	drug-drug interaction	薬物相互作用
DPNP	pain associated with diabetic peripheral neuropathy	糖尿病性末梢神経障害性疼痛
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
Ka	first-order absorption rate constant	1 次吸収速度定数
LOCF	last observation carried forward	最終観察値による欠測値の補完
MATE	multidrug and toxin extrusion	H^+／有機カチオンアンチポーター
mITT	modified intent to treat	－
MMRM	mixed-effect model with repeated measures	反復測定データに対する線形混合モデル
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
PHN	post-herpetic neuralgia	帯状疱疹後神経痛
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
SD	standard deviation	標準偏差
SF-MPQ	Short-Form McGill Pain Questionnaire	短縮版 McGill 疼痛質問票
$T_{1/2}$	terminal elimination half-life	終末相の消失半減期
Tmax	time to reach maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間

略語	略していない表現（英）	略していない表現（日）
UGT	uridine 5'-diphosphate-glucuronosyltransferase	ウリジン二リン酸-グルクロン酸転移酵素
VAS	visual analog scale	視覚アナログ尺度
Vc/F	apparent central volume of distribution	見かけの中心分布容積
Vp/F	apparent peripheral volume of distribution	見かけの末梢分布容積

－：該当する表記なし

化合物一覧

一般名	化学名	構造式
ミロガバリンベシル酸塩	[(1*R*,5*S*,6*S*)-6-(Aminomethyl)-3-ethylbicyclo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]acetic acid monobenzenesulfonate	
ミロガバリン	[(1*R*,5*S*,6*S*)-6-(Aminomethyl)-3-ethylbicyclo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]acetic acid	
A204-4455 （代謝物）	(1*R*,5*S*,6*S*)-3-Ethylspiro[bicyclo[3.2.0]hept-3-ene-6,3'-pyrrolidin]-5'-one	

注）特に断りのない限りミロガバリンベシル酸塩の投与量及び濃度はミロガバリン相当量として表示した。

1. はじめに

ミロガバリンベシル酸塩（以下、ミロガバリン）は、第一三共株式会社が創製した新規のカルシウムチャネル $\alpha_2\delta$ リガンドである。ミロガバリンはカルシウムチャネル $\alpha_2\delta$ サブユニットに強力かつ特異的に結合することが確認され、神経障害性疼痛モデル動物を用いた検討では、類薬のプレガバリンを上回る疼痛閾値低下に対する改善作用を示し、強い鎮痛効果が期待された。

臨床試験に関しては、まず、第 I 相試験で良好な忍容性、経口吸収性が確認された。その後、日本では末梢性神経障害性疼痛の効能・効果取得を目指し、日本を含むアジア地域での国際共同試験として、糖尿病性末梢神経障害性疼痛、帯状疱疹後神経痛患者を対象とした第 II 相、第 III 相試験を実施した。その結果、ミロガバリンの有効性が検証され、安全性が確認されたことから、今般、末梢性神経障害性疼痛を効能・効果として製造販売承認申請を行うこととした。

2. 対象疾患の背景

2.1 末梢性神経障害性疼痛の概要

2.1.1 末梢性神経障害性疼痛の定義

神経障害性疼痛は、国際疼痛学会により「体性感覚神経系の病変や疾患によって引き起こされる疼痛」と定義されている[1]。本病態は、末梢神経から大脳に至るまでの侵害情報伝達経路のいずれかに病変や疾患が生じ、体性感覚神経系の過敏性と下行性疼痛修飾系における抑制系の機能減弱が発症機序となる疼痛であり、糖尿病、ウイルス感染、脊髄損傷等の様々な病態により引き起こされる。典型的な症状は、自発痛、痛覚過敏、アロディニアであり、これらの症状の程度や持続時間は、病因によって様々である[2,3,4,5]。動物モデルを用いた研究から、神経が損傷を受けると細胞膜上のイオンチャネルやレセプターの発現レベルが変化すること（細胞膜リモデリング）が知られている[6]。細胞膜リモデリングは、活動電位の閾値低下、一次ニューロンや脊髄後根神経節の異所性の異常発火をもたらし、その結果、神経障害性疼痛で認められる症状を引き起こすことが示唆されている[2,4]。

神経障害性疼痛は、原因となる神経の損傷部位の解剖学的な位置により、「末梢性神経障害性疼痛」と「中枢性神経障害性疼痛」に分類される[7]。このうち、末梢性神経障害性疼痛には、糖尿病性末梢神経障害性疼痛、帯状疱疹後神経痛や、その他神経根障害等の多くの疾患が含まれる。また、中枢性神経障害性疼痛には、脳卒中後疼痛、脊髄損傷後疼痛、多発性硬化症による疼痛などが含まれる。末梢性及び中枢性神経障害性疼痛のそれぞれに含まれる一般的な疾患を表 1.5-2-1 に示す。

表 1.5-2-1　神経障害性疼痛の分類

末梢性神経障害性疼痛	中枢性神経障害性疼痛
糖尿病性末梢神経障害性疼痛	脳卒中後疼痛
帯状疱疹後神経痛	脊髄損傷後疼痛
複合性局所疼痛症候群	多発性硬化症による疼痛
化学療法による神経障害	脊柱管狭窄症による圧迫性脊髄症
HIV 感覚神経障害	パーキンソン病疼痛　他
幻肢痛	
三叉神経痛	
アルコール性神経障害	
絞扼性末梢神経障害（手根管症候群など）	
医原性神経障害（乳房切除術後疼痛、開胸術後疼痛など）	
腫瘍による神経圧迫又は浸潤による神経障害	
神経根障害　他	

Source: 引用文献 8 の表を改変

2.1.2　末梢性神経障害性疼痛の疫学

神経障害性疼痛に関する疫学調査[9]によると、日本での慢性疼痛保有率は 20～69 歳人口の 26.4%、神経障害性疼痛を保有する割合（神経障害性疼痛の可能性が高い患者の割合）は 6.4%と報告されており、日本では約 600 万人が神経障害性疼痛を保有していると推測される[10]。末梢性神経障害性疼痛の中でも、糖尿病性末梢神経障害性疼痛と帯状疱疹後神経痛は代表的な疾患とされている。このうち糖尿病性末梢神経障害性疼痛は、糖尿病の合併症の中で最も頻度が高い糖尿病性神経障害患者で認められる疼痛である。日本で糖尿病が強く疑われる人は約 1100 万人を超えると推測されており[11]、その糖尿病患者のうち、糖尿病性末梢神経障害性疼痛を有している患者の割合は約 20%[12]と報告されている。また、日本で年間に 30～50 万人が発症している帯状疱疹患者[13,14]のうち、帯状疱疹後神経痛を有している患者の割合は 10%～25%[15]と報告されている。したがって、日本でも多くの患者がこれらの疼痛を有していると考えられる。

2.2　末梢性神経障害性疼痛の治療法

神経障害性疼痛の治療方法に関しては、神経ブロックや神経刺激療法等の非薬物療法が用いられることもあるが、現在は薬物療法が標準的な治療方法とされている。

末梢性神経障害性疼痛を含む神経障害性疼痛の薬物治療に関して、2015 年の国際疼痛学会のガイドライン[16]では、三環系抗うつ薬、セロトニン／ノルアドレナリン再取り込み阻害剤（デュロキセチン等）、及びカルシウムチャネル $\alpha_2\delta$ リガンド（プレガバリン、ガバペンチン）が、第一選択薬とされており、2016 年の日本ペインクリニック学会の神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン[9]でも、同様の薬剤が疾患を限定しない第一選択薬とされている。

これら第一選択薬のうち、日本で末梢及び中枢を含む神経障害性疼痛に対する適応症を有しているのは、カルシウムチャネル $\alpha_2\delta$ リガンドであるプレガバリンのみであり、神経障害

性疼痛に対して広く用いられている。プレガバリンは、種々の神経障害性疼痛で有効性が確認されており[17]、また忍容性及び薬剤相互作用の懸念が少ないとされているが、浮動性めまい、傾眠、及び浮腫などの安全性の懸念によって、投与量が制限されることがある。実臨床では維持量に到達しない場合が多いとの報告もあり[18,19]、鎮痛効果が限定されている可能性も示唆されることから、有効性及び安全性のバランスの面で改善の余地が残されていると考えられる。

3. 開発の経緯

3.1 経緯

開発の経緯を図 1.5-3.1-1 に示す。

図 1.5-3.1-1 開発の経緯（1/2）

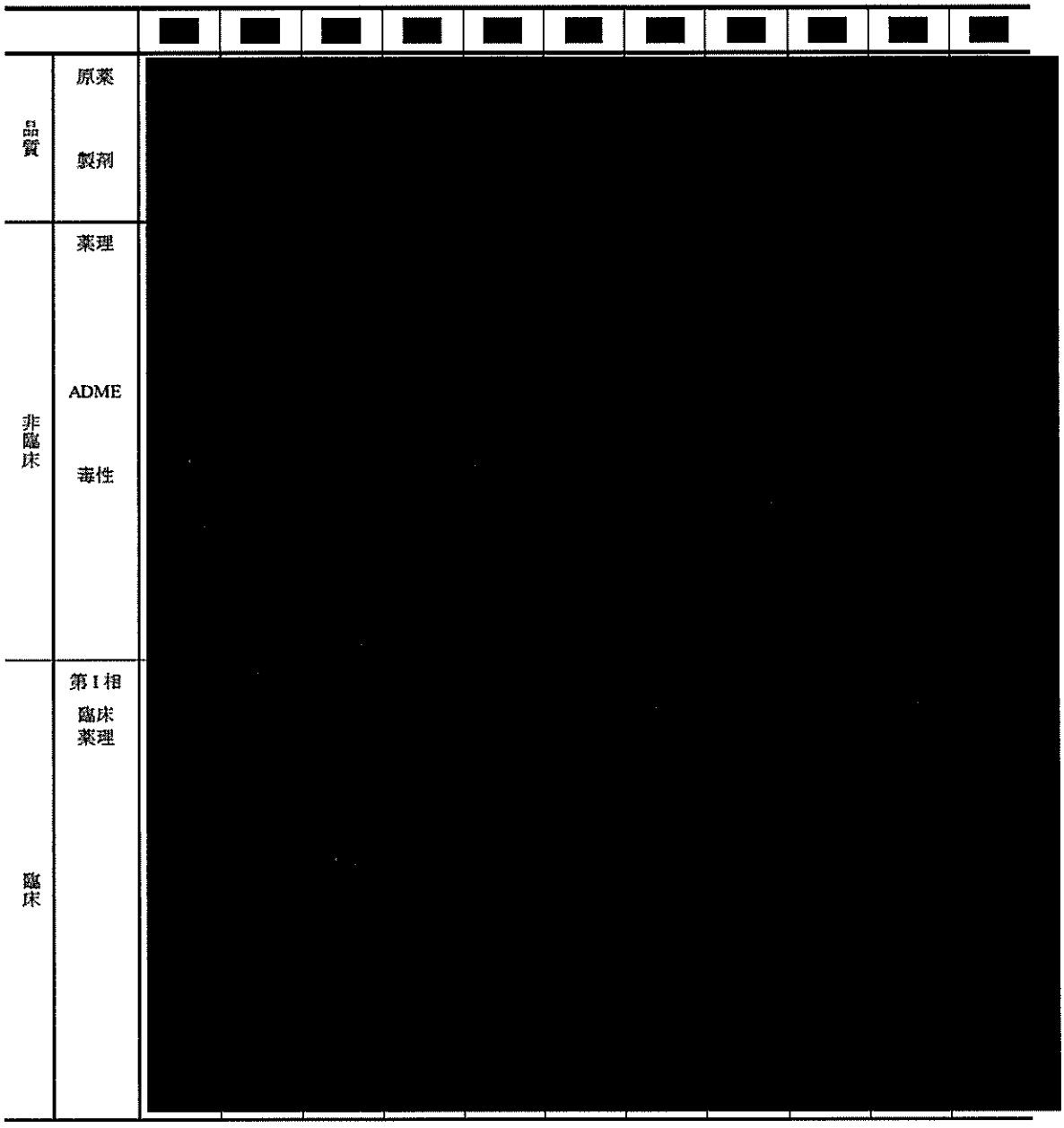
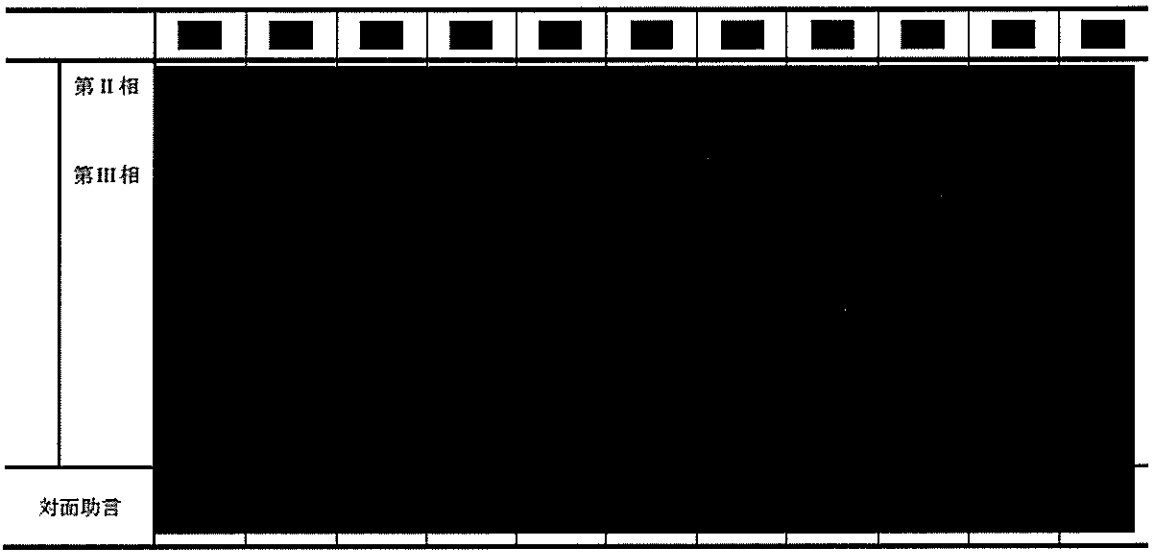


図 1.5-3.1-1　開発の経緯（2/2）



3.2　試験成績の概略

3.2.1　品質に関する試験

非臨床及び臨床成績に基づき、用法・用量を「通常、成人には、ミロガバリンとして初期用量1回5 mgを1日2回経口投与し、その後1回用量として5 mgずつ1週間以上の間隔をあけて漸増し、1回15 mgを1日2回経口投与する。なお、年齢、症状により1回10 mgから15 mgの範囲で適宜増減し、1日2回投与する」と設定したことから、申請製剤としてミロガバリンを5 mg、10 mg、及び15 mg含有する楕円形のフィルムコーティング錠を設計した。また、腎機能障害患者に適宜用法・用量を調整する必要性を考慮し、ミロガバリンを2.5 mg含有する楕円形のフィルムコーティング錠を設計した。

原薬及び製剤の開発では、「製剤開発に関するガイドラインの改定について」（平成22年6月28日付 薬食審査発第0628第1号）、「品質リスクマネジメントに関するガイドライン」（平成18年9月1日付 薬食審査発第0901004号及び薬食監麻発第0901005号）、「原薬の開発と製造（化学薬品及びバイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）ガイドラインについて」（平成26年7月10日付 薬食審査発0710第9号）を参考に、体系化されたQbD（quality by design）アプローチを適用した。

原薬及び製剤の規格及び試験方法は、実測データ及び「新医薬品の規格及び試験方法の設定について」（平成13年5月1日付 医薬審発第568号）に基づいて設定した。

原薬及び製剤の安定性試験は、「安定性試験ガイドラインの改定について」（平成15年6月3日付 医薬審発第0603001号）及び「新原薬及び新製剤の光安定性試験ガイドラインについて」（平成9年5月28日付 薬審第422号）に準拠し、実施中である。なお、原薬のリテスト期間及び製剤の有効期間は、「安定性データの評価に関するガイドラインについて」（平成15年6月3日付 医薬審発第0603004号）に基づき設定し、継続中の長期保存試験結果より、今後、適宜延長する予定である。

3.2.2　薬理試験

薬理試験として、効力を裏付ける試験、副次的薬理試験、及び安全性薬理試験を実施した。

効力を裏付ける試験として、$\alpha_2\delta$ に対するミロガバリンの結合親和性を、ラット又はヒト $\alpha_2\delta$ サブユニットを導入した細胞から調製した細胞膜画分を用いて検討した結果、ミロガバリンは $\alpha_2\delta$ サブユニットに高い結合親和性を示した。また、ミロガバリンはラット後根神経節ニューロンのカルシウムチャネル電流を抑制した。

ミロガバリンの鎮痛作用は、2 種類の末梢性神経障害性疼痛モデル（Seltzer モデルラット及びストレプトゾトシン誘発糖尿病モデルラット）、1 種類の中枢性神経障害性疼痛モデル（脊髄損傷モデルラット）、並びに 2 種類の線維筋痛症モデル（間歇的寒冷ストレスモデルマウス及び Sluka モデルラット）で検討した。ミロガバリンは、いずれの疼痛モデルでも有意な鎮痛作用を示した。

副次的薬理試験として、受容体、チャネル、トランスポーター、及び酵素に対する作用を検討した結果、ミロガバリンは $\alpha_2\delta$ サブユニット以外には作用を示さなかった。

安全性薬理試験として、中枢神経系、心血管系、呼吸系への影響を検討した。ミロガバリンは、過度の薬理学的作用である中枢機能抑制症状を示したが、心血管系及び呼吸系に対しては、300 mg/kg まで有意な影響を及ぼさなかった。

3.2.3　薬物動態試験

ミロガバリンの非臨床薬物動態は、主にラット及びカニクイザルへの経口又は静脈内投与、並びに in vitro 試験によって評価した。

ラット及びサルへの経口投与後、ミロガバリンは速やかに吸収された後、全身血中から消失した。AUC 及び Cmax は投与量にほぼ比例した。経口投与時の生物学的利用率は、いずれの動物種でも高かった。

ラットへの経口投与後、ミロガバリンは全身の広範な組織に分布した後、大部分の組織から速やかに消失した。中枢神経系への分布は他の組織より低かった。妊娠ラットでは、低濃度のミロガバリンが胎盤を通過して胎児に移行した。授乳ラットでは、ミロガバリンは乳汁中にも排泄された。マウス、ラット、サル、及びヒトでのミロガバリンの in vitro 血漿タンパク結合率は低かった。

マウス、ラット、及びサルへの経口投与後、ミロガバリンはほとんど代謝されず、大部分が未変化体として尿中排泄された。投与されたミロガバリンの一部は、*N*-グルクロン酸抱合体又はアシルグルクロン酸抱合体へと代謝された後、アシルグルクロン酸抱合体は非酵素的に A204-4455（ヒト主要代謝物）に変換されると推定される。

In vitro 試験の結果、薬物相互作用によってミロガバリンが併用薬の薬物動態に影響を及ぼすことはないと判断された。ミロガバリンの能動的な腎分泌に複数の腎トランスポーターが関与することが示された。

3.2.4　毒性試験

ミロガバリンの毒性試験として、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験、及び依存性試験を各種ガイドラインに準拠して実施した。

ラット、カニクイザル、妊娠ラット、及び妊娠ウサギへのミロガバリン投与により認められた主な毒性は、過度の薬理学的作用によると考えられる中枢機能抑制症状であった。ミロガバリンは遺伝毒性及び催奇形性を示さなかった。ラットがん原性試験で膀胱の移行上皮乳頭腫の発生頻度が統計学的に有意に増加したが、機序試験の結果から、ミロガバリンが造腫瘍作用を示す可能性は極めて低いと判断した。ミロガバリンはマウスで造腫瘍性を示さなかった。生殖発生毒性試験では、母動物の発情前期及び発情期の持続、胎児体重の減少、及びF1 出生児の出生率の低下が認められた。ミロガバリンは、ラットで身体依存性、アカゲザルで精神依存性形成能を示した。ラットでは、ミロガバリンの弁別刺激効果はミダゾラムとの類似性を示さなかった。

1 日当たりの最大推奨臨床用量（30 mg）と非臨床毒性試験の無毒性量でのミロガバリン及びA204-4455 の曝露量に基づく安全域、並びにラット及びカニクイザルで用量制限毒性となる臓器毒性が認められなかったことから、非臨床データからは、ミロガバリンを臨床で長期間投与しても問題ないと考えられる。

3.2.5　臨床試験

3.2.5.1　健康被験者を対象とした試験

3.2.5.1.1　健康成人での薬物動態

米国健康成人男性を対象とした第 I 相単回経口投与試験（治験実施計画書番号DS5565-A-U101、試験略名「米国 P1 単回投与試験」、以下同順）を実施し、ミロガバリン 3、5、10、30、50、又は 75 mg を単回経口投与した結果、投与量の増加に伴う Cmax、AUClast、及び AUCinf の上昇が認められた。30 mg まで忍容性に問題はなく、安全性に重大な問題はないことが確認された。

米国健康高齢被験者を対象とした第 I 相反復経口投与試験（DS5565-A-U104、「米国 P1 高齢者反復投与試験」）では、ミロガバリン 5、10、15、又は 20 mg を 1 日 2 回 14 日間経口投与、又は 25 mg を 1 日 1 回 5 日間経口投与後、25 mg を 1 日 2 回 9 日間経口投与した。反復投与による明らかな蓄積性は認められなかった。15 mg 1 日 2 回まで忍容性に問題はなく、安全性に重大な問題はないことが確認された。

日本人、韓国人、中国人、及び白人健康成人を対象とした第 I 相単回・反復投与試験（DS5565-A-E103、「英国 P1 民族差 PK 試験」）では、日本人被験者にミロガバリン 10 及び 20 mg、韓国人、中国人、及び白人被験者にミロガバリン 20 mg を単回経口投与した。また、日本人被験者では、10 及び 15 mg 1 日 2 回 7 日間反復経口投与も実施した。投与量増加に伴う Cmax、AUC の上昇が認められ、反復投与による蓄積性は認められなかった。忍容性に問題はなく、安全性に重大な問題はないことが確認された。

健康成人男性を対象に［^{14}C］標識ミロガバリン 30 mg（150 μCi）を単回経口投与してマス

バランスを検討した結果（DS5565-A-U110、「米国マスバランス試験」）、投与 168 時間後までに総放射能の 98.1%が尿中（96.9%）又は糞便中（1.2%）に排泄されることが確認された。

3.2.5.1.2　薬物動態に及ぼす体重の影響

母集団薬物動態（population pharmacokinetics: PPK）解析の結果、体重はミロガバリンの分布容積（見かけの中心分布容積［apparent central volume of distribution: Vc/F］）の有意な共変量として選択された。体重 65 kg（中央値）と比較して、体重 48.2 kg（5%点）及び 86.7 kg（95%点）では、Cmax,ss がそれぞれ約 20%上昇及び約 18%低下すると推定された。一方、$AUC_{0\text{-}24h,ss}$ は体重による影響を受けなかった。

3.2.5.1.3　高齢者での薬物動態

米国 P1 高齢者反復投与試験における高齢者でのミロガバリンの薬物動態パラメータは、健康成人を対象とした他の試験での非高齢者での結果と概ね同様であった。PPK 解析においても、年齢はミロガバリンの薬物動態パラメータの有意な共変量として選択されなかった。

3.2.5.1.4　薬物動態に及ぼす性別の影響

PPK 解析の結果、性別はミロガバリンの Vc/F 及び見かけの末梢分布容積（［apparent peripheral volume of distribution: Vp/F］）の有意な共変量として選択された。男性と比較して、女性では Cmax,ss は約 14%上昇すると推定された。一方、$AUC_{0\text{-}24h,ss}$ は性別による影響を受けなかった。

3.2.5.1.5　薬物動態の民族差

日本人、韓国人、中国人、及び白人健康成人を対象とした英国 P1 民族差 PK 試験において、ミロガバリンの薬物動態パラメータに民族間で明らかな違いは認められなかった。PPK 解析においても、民族（白人、黒人又はアフリカンアメリカン、日本人、韓国人、その他アジア人、インディアン又はアラスカ先住民、ハワイアン又はその他太平洋諸島住民、及びその他）はミロガバリンの薬物動態パラメータの有意な共変量として選択されなかった。

3.2.5.1.6　腎機能障害者での薬物動態

ミロガバリンは尿中排泄を受けることから、正常腎機能者（クレアチニンクリアランス［creatinine clearance: CLcr］> 80 mL/min/1.73 m^2）、軽度腎機能障害者（50 mL/min/1.73 m^2 ≤ CLcr ≤ 80 mL/min/1.73 m^2）、中等度腎機能障害者（30 mL/min/1.73 m^2 ≤ CLcr < 50 mL/min/1.73 m^2）、重度腎機能障害者（CLcr < 30 mL/min/1.73 m^2）、又は血液透析を要する末期腎不全患者にミロガバリン 5 mg を単回経口投与し、ミロガバリンの薬物動態に対する腎機能障害の程度の影響を検討した（DS5565-A-J115、「日本腎機能障害 PK 試験」、及び DS5565-A-E106、「欧州腎機能障害 PK 試験」）。腎機能障害による Tmax への影響はほとんど認められなかったものの、腎機能障害の程度が高いほど見かけの全身クリアランス（apparent

total body clearance after oral administration: CL/F）及び腎クリアランス（renal clearance: CLr）は減少し、$T_{1/2}$は延長した。日本腎機能障害 PK 試験では、ミロガバリンの AUClast は正常腎機能者と比較して、軽度腎機能障害者、中等度腎機能障害者、及び重度腎機能障害者でそれぞれ 1.33 倍、1.90 倍、及び 3.64 倍であり、血液透析を要する末期腎不全患者では 5.25 倍であった。欧州腎機能障害 PK 試験でも AUClast は同様に上昇した。両試験ともに、Cmax は腎機能障害の程度が高いほど上昇したものの、その程度は AUClast よりも小さかった。PPK 解析においても、CLcr はミロガバリンの CL/F の有意な共変量として選択され、腎機能の変動がミロガバリンの薬物動態に影響することが示された。シミュレーションの結果、正常腎機能患者及び軽度腎機能障害患者にミロガバリン 15 mg を 1 日 2 回、中等度腎機能障害患者にミロガバリン 7.5 mg を 1 日 2 回、並びに重度腎機能障害患者及び血液透析を要する末期腎不全患者（週 3 回 4 時間の血液透析を実施）にミロガバリン 7.5 mg を 1 日 1 回、いずれも 14 日間投与したとき、定常状態における曝露は軽度～重度腎機能障害患者及び正常腎機能患者でほぼ同様であった。

3.2.5.1.7　肝機能障害者での薬物動態

軽度肝機能障害者（Child-Pugh 分類グレード A、スコア 5～6）、中等度肝機能障害者（Child-Pugh 分類グレード B、スコア 7～9）、及び被験者背景（性別、年齢、BMI）がマッチした正常肝機能者を対象に、ミロガバリン 15 mg を単回経口投与し、ミロガバリンの薬物動態に対する肝機能の影響を検討した（DS5565-A-U120、「米国肝機能障害 PK 試験」）。Tmax は肝機能障害の程度によらず 1 時間であった。また、軽度肝機能障害者、中等度肝機能障害者のいずれにおいても、正常肝機能者に対して Cmax、AUClast、及び AUCinf の幾何平均値の比の 90% CI はいずれも 1 を包含していた。PPK 解析においても、肝機能パラメータ（ALT［GPT］、AST［GOT］、及び総ビリルビン）はミロガバリンの薬物動態パラメータの有意な共変量として選択されなかった。

3.2.5.1.8　薬物動態に及ぼす食事の影響

健康成人を対象に、高脂肪・高カロリー食の摂取によるミロガバリンの薬物動態への影響を検討した（DS5565-A-E105、「英国食事の影響試験」、及び DS5565-A-U116、「米国市販予定製剤食事の影響試験」）。英国食事の影響試験ではミロガバリン（開発前期試験用製剤）30 mg、米国市販予定製剤食事の影響試験ではミロガバリン（開発後期試験用製剤［コーティングに添加した着色剤を除き、市販予定製剤と同一］）15 mg を単回経口投与した。食事により Cmax はそれぞれ 42%及び 18%低下し、Tmax の遅延が認められたが、AUClast 及び AUCinf は 2 試験ともに食事の有無によらず同程度であった。

PPK 解析の結果、ミロガバリンの 1 次吸収速度定数（first-order absorption rate constant: Ka）の有意な共変量として食事が選択された。ミロガバリンを食後投与したときの Cmax,ss は、空腹時投与したときに比較して、開発前期試験用製剤服薬時及び開発後期試験用製剤服薬時でそれぞれ約 35%及び約 25%低下したが、AUC に大きな違いは認められなかった。

3.2.5.1.9　薬物相互作用

in vitro 試験で、ミロガバリンはチトクローム P450 による代謝を受けなかった（2.7.2.2.1.2.1）が、ウリジン二リン酸-グルクロン酸転移酵素（uridine 5'-diphosphate-glucuronosyltransferase: UGT）1A3、UGT1A4、UGT1A9、UGT2B4、UGT2B7、及び UGT2B17 によって代謝された（2.7.2.2.1.2.2）。一方、ミロガバリンは有機アニオントランスポーター（organic anion transporter: OAT）1、OAT3、有機カチオントランスポーター（organic cation transporter: OCT）2、H^+／有機カチオンアンチポーター（multidrug and toxin extrusion: MATE）1、及び MATE2-K の基質となることが示唆された（2.7.2.2.1.3.1、2.7.2.2.1.3.2）。これらのトランスポーター及び UGT を阻害する併用薬によってミロガバリンの薬物動態が影響を受ける可能性があることから、健康成人を対象に、プロベネシド（OAT1、OAT3、及び UGT 阻害剤）並びにシメチジン（OCT2、MATE1、及び MATE2-K 阻害剤）について、ミロガバリンとの併用の影響を検討した（DS5565-A-U117、「米国プロベネシド／シメチジン DDI 試験」）。

プロベネシド併用投与により、単独投与と比較して、ミロガバリンの Cmax は約 30%、AUClast は約 80%上昇し、CLr は約 40%、腎外 CL/F は約 50%減少した。一方、A204-4455 の Cmax は約 50%、AUClast は約 30%低下し、ミロガバリン（未変化体）に対する A204-4455 の AUCinf の割合も約 60%低下した。A204-4455 はミロガバリンのラクタム体代謝物であるが、中間体としてアシルグルクロン酸抱合体が形成されると考えられる。

一方、シメチジン併用投与により、単独投与と比較して、ミロガバリンの Cmax は約 20%、AUClast は約 40%上昇し、CLr は約 40%減少した。

さらに、健康成人を対象に、エタノール（DS5565-A-E107、「オランダエタノール DDI 試験」）、ロラゼパム（DS5565-A-E108、「英国ロラゼパム DDI 試験」）、ゾルピデム（DS5565-A-E109、「オランダゾルピデム DDI 試験」）、トラマドール（DS5565-A-U111、「米国トラマドール DDI 試験」）、及びメトホルミン（DS5565-A-E114、「インドメトホルミン DDI 試験」）との併用の影響をそれぞれ検討した。ミロガバリンの AUC はこれらの薬剤のいずれによっても有意な影響を受けず、薬物相互作用は認められなかった。

3.2.5.2　第 II 相試験

末梢性神経障害性疼痛患者を対象とした第 II 相試験として、糖尿病性末梢神経障害性疼痛患者を対象に、日本を含むアジア地域で 1 試験（DS5565-A-J202、日亜 DPNP P2 試験）、米国で 1 試験（DS5565-A-U201、米国 DPNP P2 試験）を実施した。

1)　日亜 DPNP P2 試験

本治験は、糖尿病性末梢神経障害性疼痛を有するアジア人患者を対象とした、無作為化、プラセボ及びプレガバリン対照、二重盲検試験であり、ミロガバリンを 7 週間（漸増期 1 週間、固定用量期 6 週間）投与した際の、第 7 週の平均疼痛スコア（average dairy pain score: ADPS）のベースラインからの変化量をプラセボと比較することを主目的とした。投与群は、プラセボ群、プレガバリン群（150 mg × 2／日）、及びミロガバリン群 3 群（5 mg × 2／日、10 mg ×

2／日、15 mg × 2／日）とした（割付比は 1:1:1:1:1）。なお、漸増期の用法・用量は、プレガバリン群では 75 mg 1 日 2 回、ミロガバリン 5 mg × 2／日群では 5 mg 1 日 1 回、10 mg × 2／日群では 10 mg 1 日 1 回、15 mg × 2／日群では 15 mg 1 日 1 回とした。

本治験では、450 名の被験者が無作為化された。有効性の主たる解析対象集団である最大の解析対象集団（full analysis set: FAS）は 446 名であり、投与群ごとの内訳は、プラセボ群で 88 名、プレガバリン群で 85 名、ミロガバリン 5 mg × 2／日群で 90 名、10 mg × 2／日群で 93 名、及び 15 mg × 2／日群で 90 名であった。

ベースライン ADPS の平均値（標準偏差［standard deviation: SD］）（標準偏差）は、プラセボ群で 6.01（1.201）、プレガバリン群で 6.07（1.468）、ミロガバリン 5 mg × 2／日群で 5.78（1.235）、10 mg × 2／日群で 5.85（1.354）、15 mg × 2／日群で 5.91（1.278）であった。主要評価項目である第 7 週の ADPS のベースラインからの変化量の、ミロガバリン各投与群とプラセボ群との平均値の差（95%信頼区間［confidence interval: CI］及び *P* 値）は、5 mg × 2／日群で−0.42（−0.99～0.15、0.1995）、10 mg × 2／日群で−0.37（−0.93～0.20、0.2886）、及び 15 mg × 2／日群で−0.30（−0.87～0.27、0.4704）と、すべてのミロガバリン群にて ADPS の低下の程度（変化量）はプラセボ群より大きかったが、統計学的に有意な差は認められなかった。なお、プレガバリン群とプラセボ群との平均値の差（95% CI 及び *P* 値）は 0.03（−0.45～0.52、0.8911）であり、ADPS の低下はプラセボ群と同程度であった。

治験実施計画書で規定した重要な有害事象（浮動性めまいに関連する事象、傾眠に関連する事象、及び浮腫に関連する事象）の発現率は、プラセボ群で 10.2%（9/88）、プレガバリン群で 25.6%（22/86）、ミロガバリン 5 mg × 2／日群で 11.1%（10/90）、10 mg × 2／日群で 24.7%（23/93）、15 mg × 2／日群で 44.4%（40/90）であった。ミロガバリンの 1 日投与量が高いほど、重要な有害事象の発現率は高かった。ミロガバリン群で発現した重要な有害事象の多くは軽度であった。

2)　米国 DPNP P2 試験

本治験は、糖尿病性末梢神経障害性疼痛を有する米国人患者を対象とした、無作為化、プラセボ及びプレガバリン対照、二重盲検試験であり、ミロガバリンを 5 週間投与した際の、第 5 週の ADPS のベースラインからの変化量をプラセボと比較することを主目的とした。投与群は、プラセボ群、プレガバリン群（150 mg × 2／日）、及びミロガバリン群 5 群（5 mg × 1／日、10 mg ×1／日、15 mg × 1／日、10 mg × 2／日、15 mg × 2／日）とした（割付比は 2:1:1:1:1:1:1）。なお、プレガバリン群及びミロガバリン 15 mg × 2／日群のみ漸増期を 1 週間設定し、その用法・用量は、プレガバリン群では 75 mg 1 日 2 回、ミロガバリン 15 mg × 2／日群では 15 mg 1 日 1 回とした。

本治験では、452 名の被験者が無作為化された。有効性の主たる解析対象集団である FAS は 433 名であり、投与群ごとの内訳は、プラセボ群で 108 名、プレガバリン群で 50 名、ミロガバリン 5 mg × 1／日群で 55 名、10 mg × 1／日群で 56 名、15 mg × 1／日群で 51 名、10 mg × 2／日群で 56 名、及び 15 mg × 2／日群で 57 名であった。

ベースライン ADPS の平均値（標準偏差）は、プラセボ群で 7.00（1.591）、プレガバリン群で 6.63（1.354）、ミロガバリン 5 mg × 1／日群で 6.88（1.173）、10 mg × 1／日群で 6.79（1.664）、15 mg × 1／日群で 6.56（1.654）、10 mg × 2／日群で 6.69（1.556）、15 mg × 2／日群で 6.75（1.430）であった。主要評価項目である第 5 週の ADPS のベースラインからの変化量の、ミロガバリン各投与群とプラセボ群との平均値の差（95% CI 及び *P* 値）は、5 mg × 1／日群で−0.22（−0.95～0.51、0.5569）、10 mg × 1／日群で−0.53（−1.25～0.20、0.1544）、15 mg × 1／日群で−0.94（−1.69～−0.19、0.0137）、10 mg × 2／日群で−0.88（−1.61～−0.16、0.0171）、15 mg × 2／日群で−1.01（−1.74～−0.29、0.0060）と、すべてのミロガバリン群にて ADPS の低下の程度（変化量）はプラセボ群より大きく、15 mg × 1／日群、10 mg × 2／日群及び 15 mg × 2／日群にて、プラセボ群に比して統計学的に有意な疼痛改善効果が認められた。なお、プレガバリン群とプラセボ群との平均値の差（95% CI 及び *P* 値）は−0.05（−0.81～0.70、0.8916）であり、ADPS の低下はプラセボ群と同程度であった。

治験実施計画書で規定した重要な有害事象（中枢神経系関連事象、浮腫、視覚障害、乱用の可能性に関連する事象、肝臓関連事象、心臓関連事象）の発現率は、プラセボ群で 7.4%（8/108）、プレガバリン群で 28.0%（14/50）、ミロガバリン 5 mg × 1／日群で 10.9%（6/55）、10 mg × 1／日群で 19.6%（11/56）、15 mg × 1／日群で 26.4%（14/53）、10 mg × 2／日群で 19.6%（11/56）、及び 15 mg × 2／日群で 28.1%（16/57）であった。ミロガバリン群で発現した重要な有害事象の多くは軽度であった。

3.2.5.3　第 III 相試験

末梢性神経障害性疼痛患者を対象とした第 III 相試験として、日本を含むアジア地域で、糖尿病性末梢神経障害性疼痛患者を対象に 1 試験（DS5565-A-J303、日亜 DPNP P3 試験）、同じく日本を含むアジア地域で、帯状疱疹後神経痛患者を対象に 1 試験（DS5565-A-J304、日亜 PHN P3 試験）、日本で中等度又は重度の腎機能障害を有する糖尿病性末梢神経障害性疼痛又は帯状疱疹後神経痛患者を対象に 1 試験（DS5565-A-J313、日本 DPNP/PHN 腎機能障害安全性試験）を実施した。

3.2.5.3.1　糖尿病性末梢神経障害性疼痛患者を対象とした試験

1)　日亜 DPNP P3 試験（DB 期）

本治験は、糖尿病性末梢神経障害性疼痛を有するアジア人患者を対象とした、無作為化、プラセボ対照、二重盲検試験であり、ミロガバリンを 14 週間（漸増期 1～2 週間、固定用量期 12～13 週間）投与した際の、第 14 週の ADPS のベースラインからの変化量をプラセボと比較することを主目的とした。投与群は、プラセボ群及びミロガバリン群 3 群（15 mg × 1／日、10 mg × 2／日、15 mg × 2／日）とした（割付比は 2:1:1:1）。なお、漸増期の用法・用量は、15 mg × 1／日群では 5 mg 1 日 1 回で 1 週間投与した後 10 mg 1 日 1 回で 1 週間投与、10 mg × 2／日群では 5 mg 1 日 2 回で 1 週間投与、15 mg × 2／日群では 5 mg 1 日 2 回で 1 週間投与した後、10 mg 1 日 2 回で 1 週間投与とした。

854 名の被験者が無作為化されたが、GCP 違反によってデータの信頼性が確保できないと判断した当該 1 施設にて 20 名の被験者をすべての解析から除外した。有効性の主たる解析対象集団である modified intent to treat（mITT）は 824 名であり、投与群ごとの内訳は、プラセボ群で 330 名、ミロガバリン 15 mg × 1／日群で 164 名、10 mg × 2／日群で 165 名、及び 15 mg × 2／日群で 165 名であった。

主要評価項目の結果を表 1.5-3-1 に示す。mITT での第 14 週の ADPS のベースラインからの変化量（補完後）の平均値（標準誤差）は、プラセボ群で−1.31（0.095）、15 mg × 1／日群で−1.34（0.136）、10 mg × 2／日群で−1.47（0.135）、15 mg × 2／日群で−1.81（0.136）であり、いずれの投与群でもベースラインからの低下が認められた。主要評価項目である第 14 週の ADPS のベースラインからの変化量の、ミロガバリン各投与群とプラセボ群との平均値の差（95% CI 及び *P* 値）は、15 mg × 1／日群で−0.03（−0.35～0.30、0.8773）、10 mg × 2／日群で−0.15（−0.48～0.17、0.3494）、15 mg × 2／日群で−0.50（−0.82～−0.17、0.0027）であり、15 mg × 2／日群で、プラセボ群と比較して統計学的に有意な疼痛改善効果が確認された。

表 1.5-3-1　日亜 DPNP P3 試験（DB 期）試験　ADPS（mITT）

			ミロガバリン		
		プラセボ群 N = 330	15 mg×1/日群 N = 164	10 mg×2/日群 N = 165	15 mg×2/日群 N = 165
ベースライン	平均値	5.59	5.59	5.57	5.55
第 14 週（補完後）	[a]平均値	4.26	4.24	4.11	3.77
第 14 週のベースラインからの変化（補完後） [a]	平均値	−1.31	−1.34	−1.47	−1.81
	プラセボ群との平均値の差		−0.03	−0.15	−0.50
	95% CI		[−0.35 , 0.30]	[−0.48 , 0.17]	[−0.82 , −0.17]
	P 値 [b]		0.8773	0.3494	0.0027

a: 週ごとの ADPS データの欠測値は、missing not at random メカニズムを仮定した nonfuture dependence モデルに基づく多重代入法を用いて補完された。補完後データセットは、投与群、週、及び投与群と週の交互作用を固定効果、週を反復効果、及びベースラインの ADPS を共変量とした MMRM により解析され、Rubin の方法により結合された（詳細は 2.7.3.1.6.2 参照）。
b: 2.7.3.1.6.2.1 に示した Gate-keeping 法に従い多重性を調整した。
Source: 治験総括報告書（DS5565-A-J303［DB 期］）Table 14.2-1 から作成

治験実施計画書で規定した重要な有害事象（浮動性めまいに関連する事象、傾眠に関連する事象、浮腫に関連する事象、及び体重増加）の発現率は、プラセボ群で 8.2%（27/330）、ミロガバリン 15 mg × 1／日群で 19.5%（32/164）、10 mg × 2／日群で 22.4%（37/165）、15 mg × 2／日群で 32.7%（54/165）であり、ミロガバリンの 1 日投与量が高いほど、重要な有害事象の発現率は高かった。ミロガバリン群で発現した重要な有害事象の多くは軽度であった。

2)　日亜 DPNP P3 試験（LT 期）

本治験は、日亜 DPNP P3 試験（DB 期）を完了した糖尿病性末梢神経障害性疼痛を有するアジア人患者を対象とした、非盲検、長期投与試験であり、ミロガバリンを 52 週間（漸増期 4 週間、用量調整期 48 週間）投与した際の、安全性及び有効性を検討することを主目的とした。ミロガバリンの用法・用量は、日亜 DPNP P3 試験（DB 期）の割付群にかかわらず、漸

増期では、最初の 2 週間は 5 mg 1 日 2 回、次の 2 週間は 10 mg 1 日 2 回、用量調整期では、10 mg 1 日 2 回、又は 15 mg 1 日 2 回とした。

本治験では、220 名の被験者から同意を取得した。GCP 違反によってデータの信頼性が確保できないと判断した当該 1 施設にて 6 名の被験者をすべての解析から除外し、安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団は 214 名であった。

有効性評価項目である第 66 週（長期投与試験として第 52 週）の短縮版 McGill 疼痛質問票（Short-Form McGill Pain Questionnaire: SF-MPQ）の視覚アナログ尺度（visual analog scale : VAS）のベースラインからの変化量（補完後）の平均値（SD）は−9.8（14.06）であった。SF-MPQ の VAS は、一定期間低下した後、試験を通して同程度のスコアで推移した。

治験実施計画書で規定した重要な有害事象（浮動性めまいに関連する事象、傾眠に関連する事象、浮腫に関連する事象、及び体重増加）の発現率は、32.2%（69/214）であり、発現した重要な有害事象の多くは軽度であった。

3.2.5.3.2　帯状疱疹後神経痛患者を対象とした試験

1)　日亜 PHN P3 試験（DB 期）

本治験は、帯状疱疹後神経痛を有するアジア人患者を対象とした、無作為化、プラセボ対照、二重盲検試験であり、ミロガバリンを 14 週間（漸増期 1〜2 週間、固定用量期 12〜13 週間）投与した際の、第 14 週の ADPS のベースラインからの変化量をプラセボと比較することを主目的とした。投与群は、プラセボ群及びミロガバリン群 3 群（15 mg × 1／日、10 mg × 2／日、15 mg × 2／日）とした（割付比は 2:1:1:1）。なお、漸増期の用法・用量は、15 mg × 1／日群では 5 mg 1 日 1 回で 1 週間投与した後 10 mg 1 日 1 回で 1 週間投与、10 mg × 2／日群では 5 mg 1 日 2 回で 1 週間投与、15 mg × 2／日群では 5 mg 1 日 2 回で 1 週間投与した後、10 mg 1 日 2 回で 1 週間投与とした。

本治験では、765 名の被験者が無作為化された。有効性の主たる解析対象集団である mITT は 763 名であり、投与群ごとの内訳は、プラセボ群で 303 名、ミロガバリン 15 mg × 1／日群で 152 名、10 mg × 2／日群で 153 名、及び 15 mg × 2／日群で 155 名であった。

主要評価項目の結果を表 1.5-3-2 に示す。mITT での第 14 週の ADPS のベースラインからの変化量（補完後）の平均値（標準誤差）は、プラセボ群で−1.20（0.099）、15 mg × 1／日群で−1.61（0.138）、10 mg × 2／日群で−1.68（0.141）、15 mg × 2／日群で−1.97（0.137）であり、いずれの投与群でもベースラインからの低下が認められた。主要評価項目である第 14 週の ADPS のベースラインからの変化量の、ミロガバリン各投与群とプラセボ群との平均値の差（95% CI 及び *P* 値）は、15 mg × 1／日群で−0.41（−0.74〜−0.07、0.0170）、10 mg × 2／日群で−0.47（−0.81〜−0.14、0.0058）、15 mg × 2／日群で−0.77（−1.10〜−0.44、<0.0001）であり、すべてのミロガバリン群で、プラセボ群と比較して統計学的に有意な疼痛改善効果が確認された。

表 1.5-3-2　日亜 PHN P3 試験（DB 期）試験　ADPS（mITT）

			ミロガバリン		
		プラセボ群 N = 303	15 mg×1/日群 N = 152	10 mg×2/日群 N = 153	15 mg×2/日群 N = 155
ベースライン	平均値	5.75	5.69	5.70	5.65
第 14 週（補完後）	[a]平均値	4.51	4.10	4.03	3.74
第 14 週のベースラインからの変化（補完後） [a]	平均値	−1.20	−1.61	−1.68	−1.97
	プラセボ群との平均値の差		−0.41	−0.47	−0.77
	95% CI		[−0.74 , −0.07]	[−0.81 , −0.14]	[−1.10 , −0.44]
	P 値 [b]		0.0170	0.0058	<0.0001

a: 週ごとの ADPS データの欠測値は、missing not at random メカニズムを仮定した nonfuture dependence モデルに基づく多重代入法を用いて補完された。補完後データセットは、投与群、週、及び投与群と週の交互作用を固定効果、週を反復効果、及びベースラインの ADPS を共変量とした MMRM により解析され、Rubin の方法により結合された（詳細は 2.7.3.1.6.2 参照）。
b: 2.7.3.1.6.2.1 に示した Gate-keeping 法に従い多重性を調整した。
Source: 治験総括報告書（DS5565-A-J304［DB 期］）Table 14.2-1 から作成

治験実施計画書で規定した重要な有害事象（浮動性めまいに関連する事象、傾眠に関連する事象、浮腫に関連する事象、及び体重増加）の発現率は、プラセボ群で 7.3%（22/303）、ミロガバリン 15 mg × 1／日群で 22.4%（34/152）、10 mg × 2／日群で 28.8%（44/153）、15 mg × 2／日群で 40.6%（63/155）であり、ミロガバリンの 1 日投与量が高いほど、重要な有害事象の発現率は高かった。ミロガバリン群で発現した重要な有害事象の多くは軽度であった。

2)　日亜 PHN P3 試験（LT 期）

本治験は、日亜 PHN P3 試験（DB 期）を完了した帯状疱疹後神経痛を有するアジア人患者を対象とした、非盲検、長期投与試験であり、ミロガバリンを 52 週間（漸増期 4 週間、用量調整期 48 週間）投与した際の、安全性及び有効性を検討することを主目的とした。ミロガバリンの用法・用量は、日亜 PHN P3 試験（DB 期）の割付群にかかわらず、漸増期では、最初の 2 週間は 5 mg 1 日 2 回、次の 2 週間は 10 mg 1 日 2 回、用量調整期では、10 mg 1 日 2 回、又は 15 mg 1 日 2 回とした。

本治験では、239 名の被験者から同意を取得し、安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団は 237 名であった。

有効性評価項目である第 66 週（長期投与試験として第 52 週）の SF-MPQ の VAS のベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は−12.4（16.13）であった。SF-MPQ の VAS は、一定期間低下した後、試験を通して同程度のスコアで推移した。

治験実施計画書で規定した重要な有害事象（浮動性めまいに関連する事象、傾眠に関連する事象、浮腫に関連する事象、及び体重増加）の発現率は、35.4%（84/237）であり、発現した重要な有害事象の多くは軽度であった。

3.2.5.3.3　腎機能障害患者を対象とした試験（日本 DPNP/PHN 腎機能障害安全性試験）

本治験は、腎機能低下を伴う糖尿病性末梢神経障害性疼痛又は腎機能低下を伴う帯状疱疹後神経痛を有する日本人患者を対象とした、単一群、非盲検試験であり、ミロガバリンを 14

週間（漸増期 2 週間、固定用量期 12 週間）投与した際の、安全性及び有効性を検討することを主目的とした。ミロガバリンの 1 日投与量として、中等度腎機能障害患者（CLcr が 30 mL/min 以上 59 mL/min 以下）では 15 mg（7.5 mg 1 日 2 回）、重度腎機能障害患者（CLcr が 15 mL/min 以上 29 mL/min 以下）では 7.5 mg（7.5 mg 1 日 1 回）とした。なお、漸増期の用法・用量は、中等度腎機能障害患者では 2.5 mg 1 日 2 回で 1 週間投与した後、5 mg 1 日 2 回で 1 週間投与、重度腎機能障害患者では 2.5 mg 1 日 1 回で 1 週間投与した後、5 mg 1 日 1 回で 1 週間投与とした。

本治験では、中等度腎機能障害患者 30 名、重度腎機能障害患者 5 名の計 35 名の被験者が組み入れられた。

第 14 週の ADPS のベースラインからの変化量の平均値（95% CI）は、中等度腎機能障害患者で−1.79（−2.45～−1.14）、重度腎機能障害患者で−2.07（−3.77～−0.36）であり、腎機能低下の程度によらず、ベースラインからの低下が認められた。

治験実施計画書で規定した重要な有害事象（浮動性めまいに関連する事象、傾眠に関連する事象、浮腫に関連する事象、及び体重増加）の発現率は、中等度腎機能障害患者で 20.0%（6/30）、重度腎機能障害患者で 20.0%（1/5）であり、発現した重要な有害事象の多くは軽度であった。

3.2.5.4　その他の効能／外国での開発状況

[redacted]。外国での開発については、中国で[redacted]、第 I 相試験を実施中である。

4.　ミロガバリンの特徴及び有用性

ミロガバリンは以下の特徴を有することが示されている。

- 末梢性神経障害性疼痛に対して良好な鎮痛効果を持つ
- 投与後の鎮痛効果発現が速やかである
- 痛みに起因する睡眠障害に対しても良好な改善効果を持つ
- 長期間投与しても、効果の減弱は認められない
- 長期間投与しても忍容性は良好で、特に注意を要する重篤・重度の有害事象はない

5.　申請する効能・効果、及び用法・用量

効能・効果：

- 末梢性神経障害性疼痛

用法・用量：

- 通常、成人には、ミロガバリンとして初期用量 1 回 5 mg を 1 日 2 回経口投与し、その後 1 回用量として 5 mg ずつ 1 週間以上の間隔をあけて漸増し、1 回 15 mg を 1 日 2 回経口投与する。なお、年齢、症状により 1 回 10 mg から 15 mg の範囲で適宜増減し、1 日 2 回投与する。

6. 参考文献

1) Jensen TS, Baron R, Haanpää M, et al. A new definition of neuropathic pain. Pain. 2011;152(10):2204-5.
2) Galluzzi KE. Managing neuropathic pain. J Am Osteopath Assoc. 2007;107(10 suppl 6):ES39-48.
3) Attal N, Fermanian C, Fermanian J, et al. Neuropathic pain: are there distinct subtypes depending on the aetiology or anatomical lesion? Pain. 2008;138(2):343-53.
4) Baron R. Mechanisms of disease: neuropathic pain — a clinical perspective. Nat Clin Pract Neurol. 2006;2(2):95-106.
5) Hempenstall K, Nurmikko TJ, Johnson RW, et al. Analgesic therapy in postherpetic neuralgia: a quantitative systematic review. PLoS Med. 2005;2(7):628-44.
6) Markman JD, Dworkin RH. Ion channel targets and treatment efficacy in neuropathic pain. J Pain. 2006;7(1 Suppl 1):S38-47.
7) Loeser JD, Treede RD. The Kyoto protocol of IASP basic plan terminology. Pain. 2008;137(3):473-7.
8) Dworkin RH, Backonja M, Rowbotham MC, et al. Advances in neuropathic pain: diagnosis, mechanisms, and treatment recommendations. Arch Neurol. 2003;60(11):1524-34.
9) 小川節郎, 井関雅子, 菊地臣一. わが国における慢性疼痛および神経障害性疼痛に関する大規模実態調査. 臨床整形外科. 2012;47(6):565-74.
10) 日本ペインクリニック学会 神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン改訂版作成ワーキンググループ編. 神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン 2nd ed. 真興交易; 2016. p.29-31, p.44, p.48-56.
11) 厚生労働省. 平成 27 年国民健康・栄養調査報告. 2015 Mar. p. 164-6.
12) 伏見佳朗, 亀井信二, 金藤秀明. 有痛性糖尿病神経障害の疫学. 月刊糖尿病. 2016;8(8):62-6.
13) 廣田一紀, 比嘉和夫. 帯状疱疹後神経痛. 弓削孟文編. ニューロパシックペインの今—正しく基礎知識を整理して治療戦略を立てる—. 文光堂; 2002. p. 51-5.
14) 比嘉和夫, 鈴木夕紀子, 諸隈中. 帯状疱疹後神経痛. ペインクリニック. 2000;21Suppl:S92-100.
15) 井関雅子. 帯状疱疹・帯状疱疹後神経痛の治療の流れ. 稲田英一編. 帯状疱疹 Up-to-Date－帯状疱疹から PHN まで. 診断と治療社; 2012. p. 64-7.
16) Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. Lancet Neurol. 2015;14(2):162-73.
17) Ogawa S, Arakawa A, Hayakawa K, et al. Pregabalin for neuropathic pain: why benefits could be expected for multiple pain conditions. Clin Drug Investig. 2016;36(11):877-88.
18) Johnson P, Becker L, Halpern R, et al. Real-world treatment of post-herpetic neuralgia with gabapentin or pregabalin. Clin Drug Investig. 2013;33(1):35-44.

19) 小川節郎, 小松真由美, 大野誠一郎, 他. プレガバリン（リリカ®）使用成績調査：中間解析結果報告. Prog Med. 2013;33:2159-71.

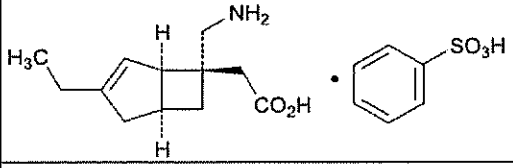
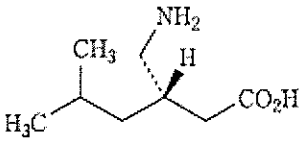
1. 外国における使用状況の概要

本剤は外国で承認されていない。

1.7 同種同効品一覧表

同種同効品として、「リリカ®カプセル 25 mg、75 mg、150 mg、リリカ OD 錠 25 mg、75 mg、150 mg」、「サインバルタ®カプセル 20mg、30mg」、及び「ノイロトロピン®錠 4 単位」の効能・効果、用法・用量、使用上の注意などを、本剤と対比して表 1.7-1 及び表 1.7-2 に示す。

表 1.7-1　同種同効品一覧表（1）

一般的名称	ミロガバリンベシル酸塩	プレガバリン
販売名	タリージェ®錠 2.5mg、5mg、10mg、15mg	リリカ®カプセル 25mg、75mg、150mg、 OD 錠 25mg、75mg、150mg
会社名	第一三共株式会社	ファイザー株式会社 エーザイ株式会社
承認年月日	―	リリカカプセル 25mg、75mg、150mg 2010 年 4 月 16 日 リリカ OD 錠 25mg、75mg、150mg 2017 年 2 月 17 日
再評価年月	―	―
再審査年月	―	―
規制区分	処方箋医薬品	処方箋医薬品
構造式		
剤型・含量	タリージェ錠 2.5mg： 錠剤、1 錠中にミロガバリンベシル酸塩 4.39mg（ミロガバリンとして 2.5mg）を含有 タリージェ錠 5mg： 錠剤、1 錠中にミロガバリンベシル酸塩 8.78mg（ミロガバリンとして 5mg）を含有 タリージェ錠 10mg： 錠剤、1 錠中にミロガバリンベシル酸塩 17.56mg（ミロガバリンとして 10mg）を含有 タリージェ錠 15mg： 錠剤、1 錠中にミロガバリンベシル酸塩 26.34mg（ミロガバリンとして 15mg）を含有	リリカカプセル 25mg： カプセル、1 カプセル中にプレガバリン 25mg を含有 リリカカプセル 75mg： カプセル、1 カプセル中にプレガバリン 75mg を含有 リリカカプセル 150mg： カプセル、1 カプセル中にプレガバリン 150mg を含有 リリカ OD 錠 25mg： 素錠（口腔内崩壊錠）、1 錠中にプレガバリン 25mg を含有 リリカ OD 錠 75mg： 素錠（口腔内崩壊錠）、1 錠中にプレガバリン 75mg を含有 リリカ OD 錠 150mg： 素錠（口腔内崩壊錠）、1 錠中にプレガバリン 150mg を含有
効能・効果	末梢性神経障害性疼痛	神経障害性疼痛、線維筋痛症に伴う疼痛

一般的名称	ミロガバリンベシル酸塩	プレガバリン
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。
用法・用量	通常、成人には、ミロガバリンとして初期用量1回5mgを1日2回経口投与し、その後1回用量として5mgずつ1週間以上の間隔をあけて漸増し、1回15mgを1日2回経口投与する。なお、年齢、症状により1回10mgから15mgの範囲で適宜増減し、1日2回投与する。	**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150mg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300mg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600mg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150mg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300mgまで漸増した後、300～450mg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450mg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	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、慎重に投与すること。腎機能障害患者に投与する場合は、次の表に示すクレアチニンクリアランス値を参考として投与量及び投与間隔を調節すること。低用量から開始し、忍容性が確認され、効果不十分な場合は増量すること（「薬物動態」及び「臨床成績」の項参照）。	(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

一般的名称	ミロガバリンベシル酸塩	プレガバリン

ミロガバリンベシル酸塩

		腎機能障害の程度（CLcr: mL/min）		
		軽度（90 > CLcr ≧ 60）	中等度（60 > CLcr ≧ 30）	重度（血液透析患者を含む）（30 > CLcr）
1日投与量		10～30mg	5～15mg	2.5～7.5mg
初期用量		1回5mg 1日2回	1回2.5mg 1日2回	1回2.5mg 1日1回
有効用量	最低用量	1回10mg 1日2回	1回5mg 1日2回	1回5mg 1日1回
	推奨用量	1回15mg 1日2回	1回7.5mg 1日2回	1回7.5mg 1日1回

プレガバリン

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]

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	150～600mg	75～300mg	25～150mg	25～75mg	
初期用量	1回75mg 1日2回	1回25mg 1日3回 又は 1回75mg 1日1回	1回25mg 1日1回 もしくは2回 又は 1回50mg 1日1回	1回25mg 1日1回	25 又は 50mg
維持量	1回150mg 1日2回	1回50mg 1日3回 又は 1回75mg 1日2回	1回75mg 1日1回	1回25又は50mg 1日1回	50 又は 75mg
最高投与量	1回300mg 1日2回	1回100mg 1日3回 又は 1回150mg 1日2回	1回75mg 1日2回 又は 1回150mg 1日1回	1回75mg 1日1回	100 又は 150mg

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。

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	150～450mg	75～225mg	25～150mg	25～75mg	
初期用量	1回75mg 1日2回	1回25mg 1日3回 又は 1回75mg 1日1回	1回25mg 1日1回 もしくは2回 又は 1回50mg 1日1回	1回25mg 1日1回	25 又は 50mg
維持量	1回150mg 1日2回	1回50mg 1日3回 又は 1回75mg 1日2回	1回75mg 1日1回	1回25又は50mg 1日1回	50 又は 75mg
維持量（最高投与量）	1回225mg 1日2回	1回75mg 1日3回	1回100 もしくは 125mg 1日1回 又は 1回75mg 1日2回	1回50 又は 75mg 1日1回	75 又は 100mg

一般的名称	ミロガバリンベシル酸塩	プレガバリン
		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。 〔リリカOD錠のみ〕 (3) 本剤は口腔内で崩壊するが、口腔粘膜からの吸収により効果発現を期待する製剤ではないため、唾液又は水で飲み込むこと。[「適用上の注意」の項参照]
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」、「薬物動態」及び「臨床成績」の項参照） (2) 高齢者（「重要な基本的注意」及び「高齢者への投与」の項参照）	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) 重度のうっ血性心不全の患者［心血管障害を有する患者において、うっ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) めまい、傾眠、意識消失等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。特に高齢者ではこれらの症状により転倒し骨折等を起こすおそれがあるため、十分に注意すること。 (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、投与量の増加又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) 本剤による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い、本剤を漫然と投与しないこと。 (4) 本剤の急激な投与中止により、不眠症、悪心、下痢、食欲減退等の離脱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、徐々に減量するなど慎重に行うこと。	2. **重要な基本的注意** (1) 本剤の投与によりめまい、傾眠、意識消失等があらわれ、自動車事故に至った例もあるので、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し骨折等を起こした例があるため、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ので、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]

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>ミロガバリンベシル酸塩</th><th>プレガバリン</th></tr>
<tr><td></td><td>(5) 本剤の投与により、弱視、視覚異常、霧視、複視等の眼障害があらわれることがあるので、診察時に、眼障害について問診を行うなど注意し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。</td><td>(5) 本剤による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い、本剤を漫然と投与しないこと。</td></tr>
<tr><td></td><td>3. 相互作用
ミロガバリンは主として腎からの糸球体ろ過及び尿細管分泌により排泄される。ミロガバリンの分泌に関わる主なトランスポーターは、有機アニオントランスポーター（OAT）1、OAT3、H^+／有機カチオンアンチポーター（MATE）1及びMATE2-Kである。また、UDPグルクロン酸転移酵素（UGT）による代謝も受ける。

併用注意（併用に注意すること）
<table><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><tr><td>プロベネシド</td><td>併用により本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。</td><td>プロベネシドのOAT1、OAT3及びUGTの阻害作用によると考えられる。</td></tr><tr><td>シメチジン</td><td>併用により本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。</td><td>シメチジンのMATE1及びMATE2-Kの阻害作用によると考えられる。</td></tr><tr><td>ロラゼパム
アルコール（飲酒）</td><td>注意力、平衡機能の低下を増強するおそれがある。</td><td>相互に中枢神経抑制作用を増強すると考えられる。</td></tr></table></td><td>3. 相互作用
併用注意（併用に注意すること）
<table><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><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></table></td></tr>
<tr><td></td><td>4. 副作用
<糖尿病性末梢神経障害性疼痛>
日本を含むアジアで実施した糖尿病性末梢神経障害性疼痛患者を対象とした臨床試験において、854例中267例（31.3%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、傾眠107例（12.5%）、浮動性めまい77例（9.0%）、体重増加27例（3.2%）等であった。〔承認時〕
<帯状疱疹後神経痛>
日本を含むアジアで実施した帯状疱疹後神経痛患者を対象とした臨床試験において、553例中241例（43.6%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、傾眠110例（19.9%）、浮動性めまい65例（11.8%）、体重増加37例（6.7%）等であった。〔承認時〕</td><td>4. 副作用
帯状疱疹後神経痛
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75～600mg/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）</td></tr>
</table>

一般的名称	ミロガバリンベシル酸塩	プレガバリン
		糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛 国内二重盲検比較試験、国内長期投与試験において、本剤 150～600mg/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） **脊髄損傷後疼痛、脳卒中後疼痛及び多発性硬化症に伴う疼痛** 脊髄損傷後疼痛患者を対象とした国際共同二重盲検比較試験及び脊髄損傷後疼痛、脳卒中後疼痛、多発性硬化症に伴う疼痛を対象とした国内長期投与試験において、本剤 150～600mg/日を 1 日 2 回で投与された安全性評価対象例 215 例中 165 例（76.7%）に副作用が認められた。主な副作用は、傾眠 87 例（40.5%）、浮動性めまい 43 例（20.0%）及び浮腫 40 例（18.6%）であった。（承認時までの調査の集計） **線維筋痛症** 国内二重盲検比較試験、国内長期投与試験において、本剤 300～450mg/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）
	(1) **重大な副作用** 1) **めまい**（頻度不明）、**傾眠**（頻度不明）、**意識消失**（0.1%未満）：めまい、傾眠、意識消失があらわれ、転倒し骨折等を起こすおそれがあるので、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又は減量するなど適切な処置を行うこと。 2) **肝機能障害**（頻度不明）：AST（GOT）、ALT（GPT）上昇等の肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、全身倦怠感や食欲不振等の初期症状を含む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。	(1) **重大な副作用** 1) **めまい**（20%以上）、**傾眠**（20%以上）、**意識消失**（0.3%未満）：めまい、傾眠、意識消失があらわれ、転倒し骨折等に至った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又は減量するなど、適切な処置を行うこと。 2) **心不全**（0.3%未満）、**肺水腫**（頻度不明[注)]）：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。 3) **横紋筋融解症**（頻度不明[注)]）：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。

一般的名称	ミロガバリンベシル酸塩	プレガバリン
		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[注)]）**：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。 6) **低血糖（0.3%未満）**：低血糖があらわれることがあるので、脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、意識障害等の低血糖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。 7) **間質性肺炎（頻度不明[注)]）**：間質性肺炎があらわれることがあるので、咳嗽、呼吸困難、発熱等の臨床症状を十分に観察し、異常が認められた場合には胸部X線、胸部CT等の検査を実施すること。間質性肺炎が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。 8) **ショック（頻度不明[注)]）、アナフィラキシー（0.1%未満）**：ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、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。 9) **皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（頻度不明[注)]）、多形紅斑（頻度不明[注)]）**：皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑があらわれることがあるので、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。 10) **劇症肝炎（頻度不明[注)]）、肝機能障害（0.4%）**：劇症肝炎、AST（GOT）、ALT（GPT）上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、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。 注：自発報告又は海外での症例のため頻度不明

一般的名称	ミロガバリンベシル酸塩	プレガバリン

(2) その他の副作用

下記の副作用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必要に応じ投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

	5%以上	5%未満
精神神経系	傾眠、浮動性めまい	体位性めまい、不眠症
眼		霧視
血液		好酸球数増加
循環器		起立性低血圧、高血圧
消化器		便秘、腹部膨満、口内乾燥、胃炎、嘔吐、食欲亢進、食欲減退、上腹部痛、胃食道逆流性疾患
肝臓		肝酵素上昇
その他	浮腫	体重増加、歩行障害、異常感、回転性めまい、口渇、顔面浮腫、転倒、糖尿病（HbA1c上昇、血糖値上昇）

(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。

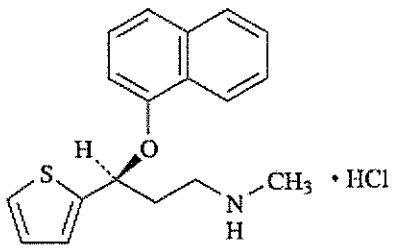
	1%以上	0.3%以上1%未満	0.3%未満	頻度不明[b]
血液及びリンパ系障害		好中球減少症、白血球減少症	血小板減少症	
代謝及び栄養障害		食欲不振、食欲亢進、高脂血症	高血糖	
精神障害	不眠症	錯乱、失見当識、多幸気分、異常な夢、幻覚	うつ病、落ち着きのなさ、気分動揺、抑うつ気分、無感情、不安、リビドー消失、睡眠障害、思考異常	離人症、無オルガズム症、激越、喚語困難、リビドー亢進、パニック発作、脱抑制
神経系障害	浮動性めまい、頭痛、平衡障害、運動失調	振戦、注意力障害、感覚鈍麻、嗜眠、構語障害、記憶障害、健忘、錯感覚、協調運動異常	鎮静、認知障害、ミオクローヌス、反射消失、ジスキネジー、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
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、眼振	眼刺激、散瞳、動揺視、深径覚の変化、視覚の明るさ、角膜炎
耳及び迷路障害	回転性めまい	耳鳴	聴覚過敏	
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
血管障害		高血圧、低血圧、ほてり		
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		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、腹痛、嘔吐	腹部膨満、消化不良、鼓腸、胃炎、胃不快感、口内炎	流涎過多、胃食道逆流性疾患、膵炎、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、湿疹、眼窩周囲浮腫	多汗症、冷汗、蕁麻疹、脱毛	丘疹
筋骨格系及び結合組織障害		筋力低下、筋痙縮、関節腫脹、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	尿閉	乏尿

一般的名称	ミロガバリンベシル酸塩	プレガバリン
		<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>生殖系及び乳房障害</td><td></td><td></td><td>乳房痛、勃起不全、女性化乳房</td><td>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</td></tr><tr><td>全身障害及び投与局所様態</td><td>浮腫、口渇、疲労、異常感、歩行障害、顔面浮腫</td><td>無力症、疼痛、圧痕浮腫、倦怠感、胸痛</td><td>発熱、冷感、悪寒、易刺激性、酩酊感</td><td>胸部絞扼感</td></tr><tr><td>傷害、中毒及び処置合併症</td><td>転倒・転落</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>臨床検査</td><td>体重増加</td><td>血中CPK（CK）増加、ALT（GPT）増加、AST（GOT）増加、血中アミラーゼ増加、血中クレアチニン増加</td><td>体重減少、血中尿酸増加</td><td>血中カリウム減少</td></tr></table>注：国内未承認効能に対する外国臨床データ及び海外市販後データを含むため頻度不明
	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）。 また、高齢者ではめまい、傾眠、意識消失等により転倒し骨折等を起こすおそれがあるため、十分に注意すること（「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」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。[「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] また、高齢者ではめまい、傾眠、意識消失等により転倒し骨折等を起こした例があるため、十分に注意すること。[「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照]
	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。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、動物実験（ラット）で胎盤通過性が報告されている。] (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。[動物実験（ラット）で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 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。[本剤はヒト母乳中への移行が認められている。（「薬物動態」の項参照）]

一般的名称	ミロガバリンベシル酸塩	プレガバリン
	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（使用経験がない）。	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（600mg/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。］
	8. 過量投与 **症状**：線維筋痛症患者を対象とした海外臨床試験において、1日60mgまでの過量投与例が報告されている。過量投与時にみられた症状は、多幸気分、構語障害、頭痛、嚥下障害、関節炎、関節腫脹、無力症であった。 **処置**：症状に応じた対症療法を行う。本剤は血液透析により15.3%が除去される。 注）本剤の効能・効果は末梢性神経障害性疼痛である。	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、痙攣発作である。 (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］
	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) **服用時（リリカOD錠のみ）**： 本剤は舌の上にのせ唾液を湿潤させ、唾液のみで服用可能である。また、水で服用することもできる。
	10. その他の注意 (1) 日本を含むアジアで実施した国際共同プラセボ対照試験において、自殺関連有害事象が本剤投与群1,227例中3例（0.24%：自殺既遂1例、自殺念慮2例）、プラセボ群721例中1例（0.14%：自殺念慮1例）に認められた。 (2) 日本を含むアジアで実施した国際共同プラセボ対照試験において、死亡例が本剤投与群1,227例中2例（0.16%）で報告され、プラセボ群721例では報告はなかった。本剤投与群の死亡例はいずれも糖尿病性末梢神経障害性疼痛の患者であった。	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「神経障害性疼痛、線維筋痛症に伴う疼痛」である。

一般的名称	ミロガバリンベシル酸塩	プレガバリン
		(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 ^{14}C-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、神経障害性疼痛を対象とした13～16週間投与のプラセボ対照試験（3試験併合）のプラセボ群では3.8%に対し、本剤群（150～600mg/日）で10.6%、長期投与試験（3試験併合）では10.2%、線維筋痛症を対象とした16週間投与のプラセボ対照試験のプラセボ群では2.8%に対し、本剤群（300～450mg/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。
添付文書の作成年月	－	2017年2月（第10版）
備考	－	－

表 1.7-2　同種同効品一覧表（2）

一般的名称	デュロキセチン塩酸塩	ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液
販売名	サインバルタ®カプセル 20mg、30mg	ノイロトロピン®錠 4 単位
会社名	日本イーライリリー株式会社 塩野義製薬株式会社	日本臓器製薬株式会社
承認年月日	2010 年 1 月 20 日	2008 年 3 月 14 日
再評価年月	－	－
再審査年月	－	1995 年 3 月
規制区分	劇薬、処方箋医薬品	－
構造式		－
剤型・含量	サインバルタカプセル 20mg： カプセル、1 カプセル中にデュロキセチン塩酸塩 22.4mg（デュロキセチンとして 20mg）を含有 サインバルタカプセル 30mg： カプセル、1 カプセル中にデュロキセチン塩酸塩 33.7mg（デュロキセチンとして 30mg）を含有	ノイロトロピン錠 4 単位： 錠剤、1 錠中にワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液 4.0 ノイロトロピン単位を含有
効能・効果	○うつ病・うつ状態 ○下記疾患に伴う疼痛 糖尿病性神経障害 線維筋痛症 慢性腰痛症 変形性関節症	帯状疱疹後神経痛、腰痛症、頸肩腕症候群、肩関節周囲炎、変形性関節症

一般的名称	デュロキセチン塩酸塩	ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液
効能・効果に関連する使用上の注意	1. 抗うつ剤の投与により，24 歳以下の患者で，自殺念慮，自殺企図のリスクが増加するとの報告があるため，本剤の投与にあたっては，リスクとベネフィットを考慮すること。[「その他の注意」の項参照] 2. 海外で実施された 7～17 歳の大うつ病性障害患者を対象としたプラセボ対照臨床試験において有効性が確認できなかったとの報告がある。本剤を 18 歳未満の大うつ病性障害患者に投与する際には適応を慎重に検討すること。[「小児等への投与」の項参照] 3. 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。 4. 慢性腰痛症に伴う疼痛又は変形性関節症に伴う疼痛に用いる場合，最新の診断基準を参考に慢性腰痛症又は変形性関節症と診断された患者にのみ，本剤の投与を考慮すること。 5. 変形性関節症に伴う疼痛に用いる場合，3ヵ月以上疼痛を有する患者にのみ，本剤の投与を考慮すること。 6. 疼痛に対して本剤を投与する場合は，自殺念慮，自殺企図，敵意，攻撃性等の精神症状の発現リスクを考慮し，本剤の投与の適否を慎重に判断すること。	－
用法・用量	1. **うつ病・うつ状態，糖尿病性神経障害に伴う疼痛** 通常，成人には 1 日 1 回朝食後，デュロキセチンとして 40mg を経口投与する。投与は 1 日 20mg より開始し，1 週間以上の間隔を空けて 1 日用量として 20mg ずつ増量する。なお，効果不十分な場合には，1 日 60mg まで増量することができる。 2. **線維筋痛症に伴う疼痛，慢性腰痛症に伴う疼痛，変形性関節症に伴う疼痛** 通常，成人には 1 日 1 回朝食後，デュロキセチンとして 60mg を経口投与する。投与は 1 日 20mg より開始し，1 週間以上の間隔を空けて 1 日用量として 20mg ずつ増量する。	通常、成人には 1 日 4 錠を朝夕 2 回に分けて経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。
用法・用量に関連する使用上の注意	うつ病・うつ状態，糖尿病性神経障害に伴う疼痛に用いる場合，本剤の投与量は必要最小限となるよう，患者ごとに慎重に観察しながら調節すること。	帯状疱疹後神経痛に対しては、4 週間で効果の認められない場合は漫然と投薬を続けないよう注意すること。

一般的名称	デュロキセチン塩酸塩	ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液
禁忌	（次の患者には投与しないこと） 1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 2. モノアミン酸化酵素（MAO）阻害剤を投与中あるいは投与中止後2週間以内の患者［「相互作用」の項参照］ 3. 高度の肝障害のある患者［肝障害が悪化することがある。また，消失半減期が延長し，本剤の血中濃度が上昇することがある。（「薬物動態」の項参照）］ 4. 高度の腎障害のある患者［本剤の血中濃度が上昇することがある。（「薬物動態」の項参照）］ 5. コントロール不良の閉塞隅角緑内障の患者［症状が悪化することがある。］	（次の患者には投与しないこと） 本剤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) 前立腺肥大症等排尿困難のある患者［ノルアドレナリン再取り込み阻害作用により症状が悪化することがある。］ (2) 高血圧又は心疾患のある患者［心拍数増加，血圧上昇，高血圧クリーゼがあらわれることがある。］ (3) 緑内障又は眼内圧亢進のある患者［症状が悪化することがある。］ (4) 軽度から中等度の肝障害のある患者［肝障害が悪化することがある。また，消失半減期が延長し，本剤の血中濃度が上昇することがある。（「薬物動態」の項参照）］ (5) 過度のアルコール摂取者［肝障害が悪化する可能性がある。］ (6) 軽度から中等度の腎障害のある患者［本剤の血中濃度が上昇することがある。］ (7) 自殺念慮又は自殺企図の既往のある患者，自殺念慮のある患者［自殺念慮，自殺企図があらわれることがある。］ (8) 躁うつ病患者［躁転，自殺企図があらわれることがある。］ (9) 脳の器質的障害又は統合失調症の素因のある患者［精神症状が増悪することがある。］ (10) 衝動性が高い併存障害を有する患者［精神症状が増悪することがある。］ (11) てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者［痙攣を起こすことがある。］ (12) 出血性疾患の既往歴又は出血性素因のある患者［出血傾向が増強することがある。］ (13) 高齢者［「高齢者への投与」，「薬物動態」の項参照］ (14) 小児等［「小児等への投与」の項参照］	－

一般的名称	デュロキセチン塩酸塩	ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液
	2. 重要な基本的注意 (1) うつ症状を呈する患者は希死念慮があり，自殺企図のおそれがあるので，このような患者は投与開始早期並びに投与量を変更する際には患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。なお，うつ病・うつ状態以外で本剤の適応となる疾患においても自殺企図のおそれがあり，さらにうつ病・うつ状態を伴う場合もあるので，このような患者にも注意深く観察しながら投与すること。 (2) 不安，焦燥，興奮，パニック発作，不眠，易刺激性，敵意，攻撃性，衝動性，アカシジア／精神運動不穏，軽躁，躁病等があらわれることが報告されている。また，因果関係は明らかではないが，これらの症状・行動を来した症例において，基礎疾患の精神症状の悪化又は自殺念慮，自殺企図，他害行為が報告されている。患者の状態及び病態の変化を注意深く観察するとともに，これらの症状の増悪が観察された場合には，服薬量を増量せず，徐々に減量し，中止するなど適切な処置を行うこと。 (3) 自殺目的での過量服用を防ぐため，自殺傾向が認められる患者に処方する場合には，1回分の処方日数を最小限にとどめること。 (4) 家族等に自殺念慮や自殺企図，興奮，攻撃性，易刺激性等の行動の変化及び基礎疾患の精神症状の悪化があらわれるリスク等について十分説明を行い，医師と緊密に連絡を取り合うように指導すること。 (5) 肝機能障害があらわれることがあるので，適宜肝機能検査〔AST（GOT），ALT（GPT），γ-GTP及び総ビリルビン等〕を行うとともに，患者の症状を十分に観察し，異常が認められた場合には，減量，休薬又は中止するなど適切な処置を行うこと。[「禁忌」，「慎重投与」及び「重大な副作用」の項参照] (6) 心拍数増加，血圧上昇，高血圧クリーゼがあらわれることがあるので，適宜血圧・脈拍数等を測定し，異常が認められた場合には，減量，休薬又は中止するなど適切な処置を行うこと。特に，高血圧又は心疾患のある患者に対しては定期的に測定すること。	—

一般的名称	デュロキセチン塩酸塩	ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液
	(7) 眠気，めまい等が起こることがあるので，自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には十分注意させること。また，患者に，これらの症状を自覚した場合は**自動車の運転等危険を伴う機械の操作**に従事しないよう，指導すること。 (8) 投与中止（特に突然の中止）により，不安，焦燥，興奮，浮動性めまい，錯感覚（電気ショック様感覚を含む），頭痛，悪心及び筋痛等があらわれることが報告されている。投与を中止する場合には，突然の中止を避け，患者の状態を観察しながら徐々に減量すること。 (9) 糖尿病性神経障害に伴う疼痛の場合 1) 本剤による治療は原因療法ではなく対症療法であることから，糖尿病の治療を併せて行うこと。 2) 本剤の投与により血糖値上昇・HbA1c 上昇等，糖尿病が悪化することがあるので，血糖値の推移等を慎重に観察するとともに，必要に応じて糖尿病治療薬の用量調節を行うこと。 (10) 慢性腰痛症に伴う疼痛，変形性関節症に伴う疼痛の場合 本剤による治療は原因療法ではなく対症療法であることから，疼痛の原因があればその治療を併せて行い，薬物療法以外の療法も考慮すること。また，患者の状態を十分に観察し，本剤を漫然と投与しないこと。	

一般的名称	デュロキセチン塩酸塩	ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液
	3. 相互作用 本剤の代謝には主として肝代謝酵素 CYP1A2 が関与し，CYP2D6 も一部寄与している。また，本剤は CYP2D6 を競合的に阻害する。 (1) 併用禁忌（併用しないこと） 薬剤名等 / 臨床症状・措置方法 / 機序・危険因子 モノアミン酸化酵素（MAO）阻害剤 セレギリン塩酸塩（エフピー） / 他の抗うつ剤で併用により発汗，不穏，全身痙攣，異常高熱，昏睡等の症状があらわれたとの報告がある。MAO 阻害剤の投与を受けた患者に本剤を投与する場合には，少なくとも 2 週間の間隔をおき，また，本剤から MAO 阻害剤に切り替えるときは 5 日間の間隔をおくこと。 / 主に MAO 阻害剤による神経外アミン総量の増加及び抗うつ剤によるモノアミン作動性神経終末におけるアミン再取り込み阻害によると考えられる。 (2) 併用注意（併用に注意すること） 薬剤名等 / 臨床症状・措置方法 / 機序・危険因子 ピモジド / QT 延長，心室性不整脈（Torsades de pointes を含む）等の心血管系副作用が発現することがあるので注意すること。 / 本剤は，ピモジドの肝での酸化的代謝を阻害し，血中濃度を上昇させると考えられる。 アルコール / 相互に中枢神経抑制作用を増強することがあるので注意すること。また，肝機能が悪化する可能性がある。 / アルコールは中枢神経抑制作用を有する。また，過度のアルコール摂取と本剤との併用により，肝機能が悪化することがある。 中枢神経抑制剤 バルビツール酸誘導体，ロラゼパム等 / 相互に作用を増強することがあるので，本剤及びこれらの薬剤の用量を減量するなど注意して投与すること。 / 機序は不明 メチルチオニニウム塩化物水和物（メチレンブルー） / セロトニン症候群があらわれるおそれがある。 / 左記薬剤の MAO 阻害作用によりセロトニン作用が増強される。 フルボキサミンマレイン酸塩，シプロフロキサシン，エノキサシン（臨床用量で CYP1A2 阻害活性を有する薬剤） / 本剤の血中濃度が上昇することがあるので，本剤の用量を減量するなど注意して投与すること。 / これらの薬剤の CYP1A2 阻害作用により，本剤の血中濃度が上昇することがある。 本剤とフルボキサミンとの併用により，本剤の血漿クリアランスが減少したとの報告がある。 [「薬物動態」の項参照]	—

一般的名称	デュロキセチン塩酸塩			ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液
	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	
	三環系抗うつ剤 アミトリプチリン塩酸塩，ノルトリプチリン塩酸塩，イミプラミン塩酸塩等 フェノチアジン系抗精神病剤 ペルフェナジン 抗不整脈剤 プロパフェノン塩酸塩，フレカイニド酢酸塩	これらの薬剤の血中濃度が上昇することがあるので，これらの薬剤の用量を減量するなど注意して投与すること。	本剤の CYP2D6 阻害作用により，これらの薬剤の血中濃度が上昇することがある。 本剤と CYP2D6 基質であるデシプラミンとの併用により，デシプラミンの AUC が増加したとの報告がある。	
	パロキセチン塩酸塩水和物，キニジン硫酸塩水和物等	本剤の血中濃度が上昇することがあるので，本剤の用量を減量するなど注意して投与すること。	これらの薬剤の CYP2D6 阻害作用により，本剤の血中濃度が上昇することがある。 本剤とパロキセチンとの併用により，本剤の血漿クリアランスが減少したとの報告がある。[「薬物動態」の項参照]	
	セロトニン作用薬 炭酸リチウム，セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤（SNRI）及び選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI），トラマドール塩酸塩，トリプタン系薬剤，L-トリプトファン含有製剤，リネゾリド等 セイヨウオトギリソウ（セント・ジョーンズ・ワート）含有食品等	相互にセロトニン作用を増強することによりセロトニン症候群等のセロトニン作用による症状があらわれることがあるので，本剤及びこれらの薬剤の用量を減量するなど注意して投与すること。	本剤はセロトニン再取り込み阻害作用を有するため，併用により，セロトニン作用が増強することがある。[「重大な副作用」の項参照]	
	降圧剤 クロニジン塩酸塩等	降圧剤の作用を減弱することがあるので，本剤の用量を減量もしくはこれらの薬剤を増量するなど注意して投与すること。	本剤のノルアドレナリン再取り込み阻害作用によると考えられる。	
	アドレナリン，ノルアドレナリン	これらの薬剤（特に注射剤）との併用により，心血管作用（血圧上昇等）が増強することがあるので，本剤及びこれらの薬剤の用量を減量するなど注意して投与すること。	本剤はノルアドレナリン再取り込み阻害作用を有するため，併用により，アドレナリン作用が増強することがある。	
	血漿蛋白との結合率の高い薬剤 ワルファリンカリウム等	相互に作用を増強することがあるので，本剤及びこれらの薬剤の用量を減量するなど注意して投与すること。	本剤は血漿蛋白との結合率が高いため，併用により，本剤及びこれらの薬剤の血中遊離濃度が上昇することがある。	
	出血傾向が増強する薬剤 非定型抗精神病剤，フェノチアジン系薬剤，三環系抗うつ剤，アスピリン等の非ステロイド系抗炎症剤，ワルファリンカリウム等	出血傾向が増強することがあるので，本剤及びこれらの薬剤の用量を減量するなど注意して投与すること。	SNRI,SSRI とこれらの薬剤との併用により，出血傾向が増強すると考えられる。	

一般的名称	デュロキセチン塩酸塩	ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液
	4. 副作用 **うつ病・うつ状態** 国内臨床試験において，安全性評価対象例 735 例中，副作用（臨床検査値異常変動を含む）は 663 例（90.2%）に認められた。主なものは，悪心 269 例（36.6%），傾眠 228 例（31.0%），口渇 168 例（22.9%），頭痛 154 例（21.0%），便秘 102 例（13.9%），下痢 87 例（11.8%），めまい 80 例（10.9%），トリグリセリド上昇 56 例（7.6%），腹部痛 52 例（7.1%），ALT（GPT）上昇 51 例（6.9%），不眠 50 例（6.8%），倦怠感 45 例（6.1%），AST（GOT）上昇 38 例（5.2%），食欲減退 38 例（5.2%）であった。（承認時） **糖尿病性神経障害に伴う疼痛** 国内臨床試験において，安全性評価対象例 507 例中，副作用（臨床検査値異常変動を含む）は 374 例（73.8%）に認められた。主なものは，傾眠 106 例（20.9%），悪心 85 例（16.8%），高血糖 50 例（9.9%），便秘 49 例（9.7%），めまい 42 例（8.3%），倦怠感 34 例（6.7%），口渇 31 例（6.1%），頭痛 29 例（5.7%），下痢 24 例（4.7%），ALT（GPT）上昇 24 例（4.7%），AST（GOT）上昇 23 例（4.5%），嘔吐 21 例（4.1%），γ-GTP 上昇 18 例（3.6%），Al-P 上昇 17 例（3.4%）であった。（承認時） **線維筋痛症に伴う疼痛** 国内臨床試験において，安全性評価対象例 265 例中，副作用（臨床検査値異常変動を含む）は 183 例（69.1%）に認められた。主なものは，傾眠 69 例（26.0%），悪心 55 例（20.8%），便秘 42 例（15.8%），口渇 17 例（6.4%），めまい 17 例（6.4%），倦怠感 15 例（5.7%），食欲減退 15 例（5.7%），体重増加 11 例（4.2%），頭痛 10 例（3.8%），不眠 10 例（3.8%），腹部痛 8 例（3.0%），下痢 8 例（3.0%）であった。（承認時） **慢性腰痛症に伴う疼痛** 国内臨床試験において，安全性評価対象例 344 例中，副作用（臨床検査値異常変動を含む）は 175 例（50.9%）に認められた。主なものは，傾眠 69 例（20.1%），悪心 35 例（10.2%），便秘 34 例（9.9%），口渇 20 例（5.8%），腹部不快感 14 例（4.1%），食欲減退 13 例（3.8%）であった。（承認時） **変形性関節症に伴う疼痛** 国内臨床試験において，安全性評価対象例 228 例中，副作用（臨床検査値異常変動を含む）は 113 例（49.6%）に認められた。主なものは，傾眠 33 例（14.5%），便秘 30 例（13.2%），口渇 29 例（12.7%），悪心 21 例（9.2%），倦怠感 13 例（5.7%），食欲減退 9 例（3.9%）であった。（承認時）	1. 副作用 承認時までの調査では、1,706 例中 89 例（5.22%）に、市販後の副作用頻度調査（再審査終了時点）では、18,140 例中 98 例（0.54%）に副作用が認められている。以下の副作用は、上記の調査及び自発報告等で認められたものである。

一般的名称	デュロキセチン塩酸塩	ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液
	(1) **重大な副作用** 1) **セロトニン症候群（頻度不明※1）**：不安，焦燥，興奮，錯乱，発汗，下痢，発熱，高血圧，固縮，頻脈，ミオクローヌス，自律神経不安定等があらわれることがある。セロトニン作用薬との併用時に発現する可能性が高くなるため，特に注意すること。異常が認められた場合には投与を中止し，体冷却，水分補給等の全身管理と共に適切な処置を行うこと。[「相互作用」の項参照] 2) **悪性症候群（頻度不明※1）**：悪性症候群があらわれることがあるので，発熱，無動緘黙，強度の筋強剛，嚥下困難，頻脈，血圧の変動，発汗，白血球数増加，血清CK（CPK）上昇等の異常が認められた場合には，投与を中止し，体冷却，水分補給等の全身管理と共に適切な処置を行うこと。また，ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられ，急性腎不全に至ることがあるので注意すること。 3) **抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）（頻度不明※1）**：低ナトリウム血症，低浸透圧血症，尿中ナトリウム排泄量の増加，高張尿，痙攣，意識障害等を伴う抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）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投与を中止し，水分摂取の制限等適切な処置を行うこと。 4) **痙攣（0.1%未満），幻覚（頻度不明※1）**：痙攣，幻覚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投与を中止し，適切な処置を行うこと。 5) **肝機能障害（0.1%未満），肝炎（頻度不明※1），黄疸（頻度不明※1）**：AST（GOT），ALT（GPT），γ-GTP，総ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害，肝炎，黄疸があらわれることがあるので，適宜肝機能検査を行うとともに，患者の症状を十分に観察し，異常が認められた場合には，減量，休薬又は中止するなど適切な処置を行うこと。[「禁忌」，「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項参照] 6) **皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（頻度不明※1）**：皮膚粘膜眼症候群があらわれることがあるので，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。 7) **アナフィラキシー反応（頻度不明※1）**：呼吸困難，痙攣，血管浮腫，蕁麻疹等を伴うアナフィラキシー反応があらわれることがあるので，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。	(1) **重大な副作用** 1) **肝機能障害、黄疸**（いずれも頻度不明）：AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP の上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 2) 本薬の注射剤において、ショック、アナフィラキシーがあらわれた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、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>デュロキセチン塩酸塩</th><th>ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液</th></tr>
<tr><td></td><td>8) 高血圧クリーゼ（頻度不明※1）：高血圧クリーゼがあらわれることがあるので，高血圧又は心疾患のある患者においては血圧の推移等に十分注意しながら投与すること。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。
9) 尿閉（頻度不明※1）：尿閉があらわれることがあるので，症状があらわれた場合には投与を中止し，導尿を実施するなど適切な処置を行うこと。</td><td></td></tr>
<tr><td></td><td>(2) その他の副作用
次のような副作用があらわれた場合には，必要に応じて，減量，休薬又は中止するなどの適切な処置を行うこと。
<table>
<tr><th>種類＼頻度</th><th>5%以上</th><th>1～5%未満</th><th>1%未満</th><th>頻度不明※1</th></tr>
<tr><td>過敏症※1</td><td></td><td></td><td>発疹，そう痒，蕁麻疹</td><td>接触性皮膚炎，光線過敏反応，血管浮腫，皮膚血管炎</td></tr>
<tr><td>全身症状</td><td>倦怠感</td><td></td><td>ほてり，発熱，悪寒，脱水，脱力感</td><td></td></tr>
<tr><td>精神神経系</td><td>傾眠，頭痛，めまい</td><td>不眠，立ちくらみ，しびれ感，振戦，浮遊感</td><td>あくび，焦燥感，気分高揚，注意力障害，錐体外路症状，不安，異常夢（悪夢を含む），頭がぼーっとする，性欲減退，躁病反応，錯感覚，無感情，味覚異常</td><td>激越，オーガズム異常，嗜眠，睡眠障害，歯軋り，失見当識，攻撃性，怒り，歩行障害，開口障害，下肢静止不能症候群</td></tr>
<tr><td>消化器</td><td>悪心，食欲減退，口渇，便秘，下痢</td><td>腹部痛，嘔吐，腹部膨満感，腹部不快感，消化不良，胃炎</td><td>口内炎，歯痛，胃腸炎，咽頭不快感</td><td>咽頭炎，咽喉緊張，口臭，嚥下障害，顕微鏡的大腸炎</td></tr>
<tr><td>感覚器</td><td></td><td>耳鳴</td><td>視調節障害，眼乾燥，霧視，耳痛</td><td>散瞳，緑内障</td></tr>
<tr><td>循環器</td><td></td><td>動悸，頻脈，血圧上昇</td><td>起立性低血圧，上室性不整脈，失神</td><td></td></tr>
<tr><td>肝臓</td><td></td><td>AST（GOT）上昇，ALT（GPT）上昇，γ-GTP上昇，総ビリルビン上昇，Al-P上昇，LDH上昇</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>血液</td><td></td><td></td><td>ヘモグロビン減少，赤血球減少，ヘマトクリット減少，鼻出血</td><td>異常出血（斑状出血，胃腸出血等），白血球減少</td></tr>
</table></td><td>(2) その他の副作用
<table>
<tr><th></th><th>0.1～5%未満</th><th>0.1%未満</th></tr>
<tr><td>過敏症（注1）</td><td>発疹</td><td>じんま疹、そう痒</td></tr>
<tr><td>消化器</td><td>胃部不快感、悪心・嘔気、食欲不振</td><td>下痢・軟便、胃痛、口渇、腹部膨満感、便秘、口内炎、胃重感、胃部膨満感、腹痛、放屁過多、消化不良、胸やけ、胃のもたれ感、胃腸障害、嘔吐</td></tr>
<tr><td>精神神経系</td><td>－</td><td>眠気、めまい・ふらつき、頭痛・頭重感</td></tr>
<tr><td>その他</td><td>－</td><td>全身倦怠感、浮腫、熱感、動悸、皮膚感覚の異常</td></tr>
</table>
（注1）過敏症が発現した場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td>一般的名称</td><td>デュロキセチン塩酸塩</td><td>ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液</td></tr>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><th>種類＼頻度</th><th>5%以上</th><th>1～5%未満</th><th>1%未満</th><th>頻度不明※1</th></tr>
<tr><td>筋・骨格系</td><td></td><td></td><td>背部痛，関節痛，筋痛，肩こり，筋痙攣</td><td>筋緊張</td></tr>
<tr><td>泌尿器・生殖器</td><td></td><td>排尿困難</td><td>性機能異常（月経異常，射精障害，勃起障害等），排尿障害，血中クレアチニン上昇，BUN上昇，頻尿，尿中アルブミン/クレアチニン比上昇，尿流量減少</td><td>多尿，閉経期症状，精巣痛</td></tr>
<tr><td>代謝・内分泌</td><td></td><td>高血糖，トリグリセリド上昇，総コレステロール上昇，尿中蛋白陽性</td><td>血中カリウム減少</td><td>甲状腺機能低下，低ナトリウム血症，乳汁漏出症，高プロラクチン血症，血中カリウム上昇</td></tr>
<tr><td>その他</td><td></td><td>発汗，体重減少，体重増加，CK（CPK）上昇</td><td>浮腫，冷感，熱感，呼吸苦，胸痛，冷汗，咳嗽</td><td></td></tr>
</table>
注1：症状があらわれた場合には投与を中止すること。
※1：自発報告又は海外において報告されている副作用のため頻度不明</td><td></td></tr>
<tr><td></td><td>5. 高齢者への投与
高齢者では薬物の消失が遅延し，血漿中濃度が上昇することがあるので，患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。[「薬物動態」の項参照]
また，高齢者においては，以下の点に注意すること。
(1) 低ナトリウム血症，抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）の危険性が高くなることがある。[「重大な副作用」の項参照]
(2) めまい等により転倒を起こすことがある。</td><td>2. 高齢者への投与
一般に高齢者では生理機能（自律神経機能）が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。</td></tr>
</table>

一般的名称	デュロキセチン塩酸塩	ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液
	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た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。妊娠末期に SNRI，SSRI を投与された婦人が出産した新生児において，入院期間の延長，呼吸補助，経管栄養を必要とする，離脱症状と同様の症状が出産直後にあらわれたとの報告がある。臨床所見としては，呼吸窮迫，チアノーゼ，無呼吸，発作，体温調節障害，哺乳障害，嘔吐，低血糖症，筋緊張低下，筋緊張亢進，反射亢進，振戦，ぴくつき，易刺激性，持続性の泣きが報告されている。］ (2) 授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが，やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること。［ラット及びヒトで乳汁中へ移行することが報告されている。］	3. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳中の婦人には、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。 ［妊娠中及び授乳中の投与に関する安全性は確立していない。］
	7. 小児等への投与 (1) 低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する有効性及び安全性は確立していない。［使用経験がない。］ (2) 海外で実施された 7～17 歳の大うつ病性障害（DSM-IV-TR※2 における分類）患者を対象としたプラセボ対照の臨床試験において有効性が確認できなかったとの報告がある。 ※2：DSM-IV-TR：American Psychiatric Association（米国精神医学会）の Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.4th edition, Text Revision（DSM-IVTR 精神疾患の診断・統計マニュアル）	4. 小児等への投与 小児等に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。
	8. 過量投与 **徴候，症状**：海外において，本剤 3000mg を超える（単剤又は他剤との併用）過量投与が報告されている。過量投与による徴候及び症状は傾眠，昏睡，セロトニン症候群，発作，嘔吐，頻脈であった。 **処置**：特異的な解毒剤は知られていない。必要に応じて，気道確保，胃洗浄，活性炭投与等の適切な処置を行い，心電図及びバイタルサインを測定すること。本剤は分布容積が大きいので，強制利尿，血液潅流，交換輸血はあまり効果的ではない。	—

一般的名称	デュロキセチン塩酸塩	ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液
	9. 適用上の注意 (1) 薬剤交付時 1) 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，更には穿孔を起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) 本剤は高温多湿を避けて保存するよう指導すること。 (2) 服用時：腸溶性コーティングを施しているため，カプセルの内容物を砕いたり，すりつぶしたりしないで服用させること。[原薬が酸に不安定であり，胃酸で失活することがある。]	5. 適用上の注意 (1) 服用時 1) 本剤はかまずに服用すること。 2) 本剤はフィルムコーティングを施しているので、粉砕混合は避けること。 (2) 薬剤交付時 1) 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) PTP 包装から取り出し無包装状態で高温多湿下に放置すると、特異な成分臭を発生することがあるので、自動分包機等を使用する際には注意すること。
	10. その他の注意 (1) 海外で実施された大うつ病性障害等の精神疾患を有する患者を対象とした，本剤を含む複数の抗うつ剤の短期プラセボ対照臨床試験の検討結果において，24 歳以下の患者では，自殺念慮や自殺企図の発現のリスクが抗うつ剤投与群でプラセボ群と比較して高かった。 なお，25 歳以上の患者における自殺念慮や自殺企図の発現のリスクの上昇は認められず，65 歳以上においてはそのリスクが減少した。 (2) 主に 50 歳以上を対象に実施された海外の疫学調査において，選択的セロトニン再取り込み阻害剤及び三環系抗うつ剤を含む抗うつ剤を投与された患者で，骨折のリスクが上昇したとの報告がある。	－
添付文書の作成年月	2016 年 12 月（第 11 版）	2013 年 7 月（第 8 版）
備考	－	－

目次

1.　添付文書（案）.....2
2.　添付文書（案）の設定根拠.....8
2.1　効能・効果の設定根拠.....8
2.1.1　申請する効能・効果（案）.....8
2.1.2　設定根拠.....8
2.2　用法・用量の設定根拠.....9
2.2.1　申請する用法・用量（案）.....9
2.2.1.1　用法・用量（案）の設定根拠.....9
2.2.2　申請する用法・用量に関連する使用上の注意（案）.....13
2.2.2.1　用法・用量に関連する使用上の注意（案）の設定根拠.....13
2.3　使用上の注意の設定根拠.....15

1. 添付文書（案）

以下に、添付文書（案）を示す。

最新の添付文書を参照すること。

2019年１月作成(第１版)

00

貯　法	室温保存
使用期限	包装に表示の使用期限内に使用すること。

末梢性神経障害性疼痛治療剤

処方箋医薬品※

日本標準商品分類番号
87119

	錠2.5mg	錠５mg
承認番号		
薬価収載	薬価基準未収載	薬価基準未収載
販売開始		

	錠10mg	錠15mg
承認番号		
薬価収載	薬価基準未収載	薬価基準未収載
販売開始		

タリージェ®錠2.5mg
タリージェ®錠５mg
タリージェ®錠10mg
タリージェ®錠15mg

TARLIGE® TABLETS

ミロガバリンベシル酸塩錠

※注意－医師等の処方箋により使用すること

【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

【組　成　・　性　状】

１.組　成

１錠中にそれぞれ次の成分を含有

販売名	有効成分	添加物
タリージェ錠2.5mg	ミロガバリンベシル酸塩4.39mg(ミロガバリンとして2.5mg)	D-マンニトール、カルメロースカルシウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、タルク、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄
タリージェ錠５mg	ミロガバリンベシル酸塩8.78mg(ミロガバリンとして５mg)	
タリージェ錠10mg	ミロガバリンベシル酸塩17.56mg(ミロガバリンとして10mg)	
タリージェ錠15mg	ミロガバリンベシル酸塩26.34mg(ミロガバリンとして15mg)	

２.製剤の性状

販売名	剤形	色	外形 大きさ(mm)	外形 厚さ(mm)	外形 重さ(mg)	識別コード
タリージェ錠2.5mg	フィルムコーティング錠(楕円形)	淡赤白色	 8.5(長径) 4.5(短径)	 約3.1	 約105	DSC 151
タリージェ錠５mg	フィルムコーティング錠(楕円形、割線入)	赤白色	 10.8(長径) 5.7(短径)	 約3.8	 約210	DSC 152
タリージェ錠10mg	フィルムコーティング錠(楕円形、割線入)	淡赤白色	 12.2(長径) 6.5(短径)	 約4.4	 約315	DSC 154
タリージェ錠15mg	フィルムコーティング錠(楕円形、割線入)	赤白色	 12.2(長径) 6.5(短径)	 約4.4	 約315	DSC 155

【効　能　・　効　果】

末梢性神経障害性疼痛

【用　法　・　用　量】

通常、成人には、ミロガバリンとして初期用量１回５mgを１日２回経口投与し、その後１回用量として５mgずつ１週間以上の間隔をあけて漸増し、１回15mgを１日２回経口投与する。なお、年齢、症状により１回10mgから15mgの範囲で適宜増減し、１日２回投与する。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

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、慎重に投与すること。腎機能障害患者に投与する場合は、次の表に示すクレアチニンクリアランス値を参考として投与量及び投与間隔を調節すること。低用量から開始し、忍容性が確認され、効果不十分な場合は増量すること(「薬物動態」及び「臨床成績」の項参照)。

		腎機能障害の程度(CLcr：mL/min) 軽度(90>CLcr≧60)	中等度(60>CLcr≧30)	重度(血液透析患者を含む)(30>CLcr)
１日投与量		10～30mg	５～15mg	2.5～7.5mg
初期用量		１回５mg １日２回	１回2.5mg １日２回	１回2.5mg １日１回
有効用量	最低用量	１回10mg １日２回	１回５mg １日２回	１回５mg １日１回
	推奨用量	１回15mg １日２回	１回7.5mg １日２回	１回7.5mg １日１回

【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」、「薬物動態」及び「臨床成績」の項参照)

(２)高齢者(「重要な基本的注意」及び「高齢者への投与」の項参照)

２.重要な基本的注意

(１)めまい、傾眠、意識消失等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。特に高齢者ではこれらの症状により転倒し骨折等を起こすおそれがあるため、十分に注意すること。

(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、投与量の増加又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)本剤による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い、本剤を漫然と投与しないこと。

(４)本剤の急激な投与中止により、不眠症、悪心、下痢、食欲減退等の離脱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、徐々に減量するなど慎重に行うこと。

(５)本剤の投与により、弱視、視覚異常、霧視、複視等の眼障害があらわれることがあるので、診察時に、眼障害について問診を行うなど注意し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

®登録商標

3.相互作用

ミロガバリンは主として腎からの糸球体ろ過及び尿細管分泌により排泄される。ミロガバリンの分泌に関わる主なトランスポーターは、有機アニオントランスポーター(OAT)1、OAT3、H^+/有機カチオンアンチポーター(MATE)1及びMATE2-Kである。また、UDPグルクロン酸転移酵素(UGT)による代謝も受ける。

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
プロベネシド	併用により本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。	プロベネシドのOAT1、OAT3及びUGTの阻害作用によると考えられる。
シメチジン	併用により本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。	シメチジンのMATE1及びMATE2-Kの阻害作用によると考えられる。
ロラゼパム アルコール(飲酒)	注意力、平衡機能の低下を増強するおそれがある。	相互に中枢神経抑制作用を増強すると考えられる。

4.副作用

〈糖尿病性末梢神経障害性疼痛〉

日本を含むアジアで実施した糖尿病性末梢神経障害性疼痛患者を対象とした臨床試験において、854例中267例(31.3%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、傾眠107例(12.5%)、浮動性めまい77例(9.0%)、体重増加27例(3.2%)等であった。 [承認時]

〈帯状疱疹後神経痛〉

日本を含むアジアで実施した帯状疱疹後神経痛患者を対象とした臨床試験において、553例中241例(43.6%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、傾眠110例(19.9%)、浮動性めまい65例(11.8%)、体重増加37例(6.7%)等であった。 [承認時]

(1)重大な副作用

1)めまい(頻度不明)、傾眠(頻度不明)、意識消失(0.1%未満):めまい、傾眠、意識消失があらわれ、転倒し骨折等を起こすおそれがあるので、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又は減量するなど適切な処置を行うこと。

2)肝機能障害(頻度不明):AST(GOT)、ALT(GPT)上昇等の肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、全身倦怠感や食欲不振等の初期症状を含む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

下記の副作用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必要に応じ投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

	5%以上	5%未満
精神神経系	傾眠、浮動性めまい	体位性めまい、不眠症
眼		霧視
血液		好酸球数増加
循環器		起立性低血圧、高血圧
消化器		便秘、腹部膨満、口内乾燥、胃炎、嘔吐、食欲亢進、食欲減退、上腹部痛、胃食道逆流性疾患
肝臓		肝酵素上昇
その他	浮腫	体重増加、歩行障害、異常感、回転性めまい、口渇、顔面浮腫、転倒、糖尿病(HbA1c上昇、血糖値上昇)

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)。

また、高齢者ではめまい、傾眠、意識消失等により転倒し骨折等を起こすおそれがあるため、十分に注意すること(「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照)。

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。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、動物実験(ラット)で胎盤通過性が報告されている。]

(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。[動物実験(ラット)で乳汁中に移行することが報告されている。]

7.小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

8.過量投与

症状:線維筋痛症患者を対象とした海外臨床試験において、1日60mgまでの過量投与例が報告されている。過量投与時にみられた症状は、多幸気分、構語障害、頭痛、嚥下障害、関節炎、関節腫脹、無力症であった。

処置:症状に応じた対症療法を行う。本剤は血液透析により15.3%が除去される。

注)本剤の効能・効果は末梢性神経障害性疼痛である。

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。)

10.その他の注意

(1)日本を含むアジアで実施した国際共同プラセボ対照試験において、自殺関連有害事象が本剤投与群1,227例中3例(0.24%:自殺既遂1例、自殺念慮2例)、プラセボ群721例中1例(0.14%:自殺念慮1例)に認められた。

(2)日本を含むアジアで実施した国際共同プラセボ対照試験において、死亡例が本剤投与群1,227例中2例(0.16%)で報告され、プラセボ群721例では報告はなかった。本剤投与群の死亡例はいずれも糖尿病性末梢神経障害性疼痛の患者であった。

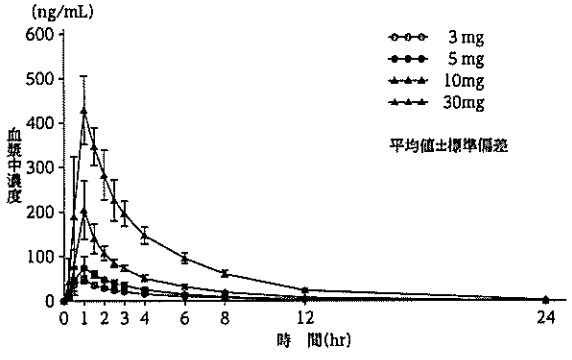
【薬物動態】

1.血漿中濃度

(1)単回投与

健康成人にミロガバリンとして3、5、10及び30mg(各投与量6例)を単回経口投与したとき、投与後1時間でCmaxに達し、$t_{1/2}$は2.96~3.37時間であった。Cmax及びAUCinfは投与量に比例して増加した。

単回経口投与時の血漿中ミロガバリン濃度推移



単回経口投与時の薬物動態パラメータ

投与量	例数	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)[a)]	AUCinf (ng・hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
3 mg	6	48.6±8.47	1.00 (0.50~1.00)	184.2±21.75	3.31±0.37
5 mg	6	78.3±18.0	1.00 (0.50~2.00)	276.2±26.96	2.96±0.17
10mg	6	205±64.0	1.00 (1.00~1.50)	614.1±84.02	3.32±0.75
30mg	6	433±67.9	1.00 (1.00~1.50)	1,682±233.4	3.37±0.26

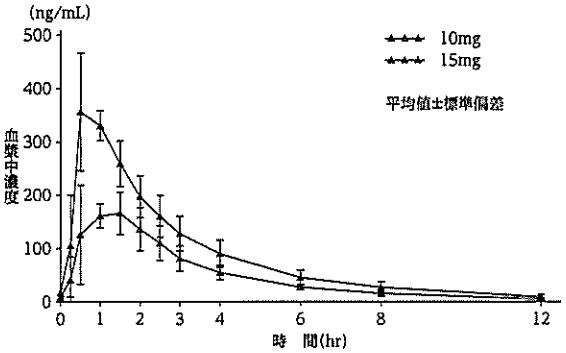
平均値±標準偏差
a)中央値(最小値~最大値)

(外国人データ)

(2)反復投与[1)]

日本人健康成人にミロガバリンとして1回10及び15mg(各投与量6例)を1日2回7日間反復経口投与したとき、投与3日目までに定常状態に達し、投与7日目の$t_{1/2}$は2.43及び2.83時間であった。投与7日目のCmax及びAUCtauは、投与量に比例して増加した。

反復経口投与時の血漿中ミロガバリン濃度推移(投与7日目)



反復経口投与時の薬物動態パラメータ(投与7日目)

投与量	例数	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)[a)]	AUCtau (ng・hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
1回10mg (1日2回)	6	210±39.4	1.50 (0.50~2.00)	601.0±63.68	2.43±0.54
1回15mg (1日2回)	6	381±88.0	0.53 (0.50~1.53)	1,057±142.2	2.83±0.70

平均値±標準偏差
a)中央値(最小値~最大値)

2.食事の影響

健康成人30例にミロガバリンとして15mgを単回経口投与したときのCmaxは空腹時及び食後でそれぞれ230及び188ng/mL、Tmaxは1.00及び1.50時間、AUClastはそれぞれ884及び833ng・hr/mLであった。食後投与でCmaxは約18%低下し、Tmaxは0.5時間延長したが、AUCinfの低下は約6%であった。

(外国人データ)

3.分 布

健康成人6例に、ミロガバリンとして3、5、10及び30mgを単回経口投与したときの見かけの終末相分布容積(Vz/F)は78.01~87.97Lであった。 (外国人データ)

^{14}C標識体を用いた*in vitro*実験において、ミロガバリンは赤血球に移行し、血漿中濃度に対する全血中濃度の比は0.85~0.87であった。ヒト血漿蛋白結合率は血漿中濃度0.1~10 μg/mLにおいて超遠心法で23.4%~25.5%であった。

4.代 謝

健康成人男性(6例)に^{14}C標識体30mg(150 μCi)を単回経口投与後、投与放射能の約97%が尿中に回収され、その約76%が未変化体であった。未変化体以外の尿中代謝物はラクタム体であり、投与量の0.6%が回収された。また、UGTによる代謝を受けた*N*-グルクロン酸抱合体も検出された。 (外国人データ)

5.排 泄

健康成人6例に、ミロガバリンとして3、5、10及び30mgを単回経口投与したときのCL/Fは16.50~18.24L/hrであった。このときの未変化体の尿中排泄率は63.2~71.5%、腎クリアランスは10.4~12.4L/hrであった。健康成人男性(6例)に^{14}C標識体30mg(150 μCi)を単回経口投与したとき、投与168時間後までに放射能の累積排泄率は98%以上に達し、投与放射能の約97%が尿中に、約1%が糞中に排泄された。(外国人データ)

6.相互作用

ミロガバリンは主要なヒトCYP分子種を阻害あるいは誘導せず、薬物トランスポーター(OAT1、OAT3、有機カチオントランスポーター[OCT]1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、MATE1及びMATE2-K)を阻害しなかった。また、P糖蛋白(P-gp)及び乳がん耐性蛋白(BCRP)を阻害しなかった。ミロガバリンは腎分泌され、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1及びMATE2-Kの基質であることが示唆された。また、ミロガバリンはUGTによる代謝も受けた。 (*in vitro*試験データ)

(1)プロベネシド(500mg)と本剤(15mg)を併用したとき、本剤のCmax及びAUClastは、それぞれ29%及び76%上昇した[2)]。

(2)シメチジン(400mg)と本剤(15mg)を併用したとき、本剤のCmax及びAUClastは、それぞれ17%及び44%上昇した[2)]。

(3)本剤とエタノール又はロラゼパムを併用したとき、本剤及びこれらの薬剤の薬物動態に併用投与による明らかな影響は認められなかった。本剤とこれらの薬剤の併用投与時において、単独投与したときと比べて、注意力及び平衡機能の低下作用を認めた[3,4)]。

(4)本剤とトラマドールを併用したとき、本剤及びトラマドールの薬物動態に併用投与による明らかな影響は認められなかった。

(外国人データ)

7.高齢者における薬物動態[5)]

55~75歳の健康高齢者にミロガバリンとして1回5、10及び15mg(各投与量6例、65歳未満13例を含む)を1日2回14日間反復経口投与したとき、投与3日目までに定常状態に達し、投与14日目の$t_{1/2}$は3.58~4.55時間であった。投与14日目の$AUC_{0\text{-}12hr}$は、投与1日目の1.13~1.24倍であった。健康な非高齢者と比較し薬物動態に大きな差異は認められなかった。

(外国人データ)

8.腎機能障害患者における薬物動態[6,7)]

日本人正常腎機能者及び腎機能障害患者30例にミロガバリンとして5mgを単回経口投与したとき、CLcrの低下に伴いAUClastの増加が認められた。血液透析を要する末期腎不全患者では、4時間の血液透析により投与したミロガバリンの15.3%が血液透析液中に回収された。

腎機能障害の程度 (CLcr:mL/min)	例数	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)[a)]	AUClast (ng・hr/mL)	CLr (L/hr)
CLcr≧90	4	71.2±25.6	1.25 (0.98~2.00)	321±52.5	10.9±1.52
90>CLcr≧60 (軽度)	6	81.4±29.0	1.74 (0.97~4.00)	422±85.1	7.83±1.61
60>CLcr≧30 (中等度)	9	76.9±13.3	1.95 (1.03~5.00)	655±144	4.48±1.87
30>CLcr (重度)	5	118±25.8	2.00 (1.47~5.00)	1,350±259	1.92±0.463
末期腎不全 透析[b)]	6	101±32.9	4.01 (1.92~5.00)	1,990±916	−

平均値±標準偏差
a)中央値(最小値~最大値)
b)投与24時間後から血液透析を4時間実施した。

9.肝機能障害患者における薬物動態

軽度及び中等度の肝機能障害患者16例にミロガバリンとして15mgを単回経口投与したときのCmaxは、健康成人と比較してそれぞれ1.0倍及び0.8倍であり、AUCinfはそれぞれ0.9倍及び1.1倍であった。 (外国人データ)

注)本剤の承認用量はミロガバリンとして初期用量1回5mg 1日2回、有効用量1回10mg又は1回15mg 1日2回である。
注)AUCinf:無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUClast:定量可能な最終時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUCtau:投与間隔ごとの血漿中濃度-時間曲線下面積

【臨　床　成　績】

1.国際共同臨床試験成績

(1)プラセボ対照試験[8,9]

糖尿病性末梢神経障害性疼痛患者824例(日本人597例を含む)を対象とした14週間(漸増期1～2週間及び用量維持期12～13週間)投与のアジア第Ⅲ相二重盲検試験の14週時の疼痛スコアにおいて、ミロガバリン30mg/日群でプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善が認められた。

投与群	週	評価例数	疼痛スコア[a),b)]	14週時のベースラインからの変化量[c),d)]	プラセボとの差[95%信頼区間][c)]	p値[e)]
プラセボ	ベースライン	330	5.59±1.012	−1.31±0.095	−	−
	14週	310	4.22±1.820			
20mg/日群	ベースライン	165	5.57±0.899	−1.47±0.135	−0.15 [−0.48, 0.17]	0.3494
	14週	151	4.14±1.685			
30mg/日群	ベースライン	165	5.55±0.967	−1.81±0.136	−0.50 [−0.82, −0.17]	0.0027
	14週	142	3.73±1.845			

a) 1週間の平均疼痛スコア[0(痛みなし)から10(想像できる最悪の痛み)の11段階で評価]
b)平均値±標準偏差
c)欠測値は、missing not at randomメカニズムを仮定したモデルに基づく多重代入法により補完した。補完後データセットは、投与群、週、投与群と週の交互作用を固定効果、週を反復効果、ベースライン平均疼痛スコアを共変量とした線形混合効果モデルにより解析し、Rubinの方法により結合した。
d)最小二乗平均値±標準誤差
e)20mg/日群及び30mg/日群とプラセボ群をそれぞれ有意水準0.025(両側)で比較した。両群ともに有意差が認められた場合、15mg/日群とプラセボ群を有意水準0.05で比較することとした。両群ともに有意ではなかった場合、15mg/日群とプラセボ群は比較しないこととした。20mg/日群、30mg/日群どちらかが有意であった場合、15mg/日群とプラセボ群を有意水準0.025で比較することとした。

帯状疱疹後神経痛患者763例(日本人611例を含む)を対象とした14週間(漸増期1～2週間及び用量維持期12～13週間)投与のアジア第Ⅲ相二重盲検試験の14週時の疼痛スコアにおいて、ミロガバリン15mg/日群、20mg/日群、30mg/日群でプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善が認められた。

投与群	週	評価例数	疼痛スコア[a),b)]	14週時のベースラインからの変化量[c),d)]	プラセボとの差[95%信頼区間][c)]	p値[e)]
プラセボ	ベースライン	303	5.75±1.130	−1.20±0.099	−	−
	14週	263	4.40±2.115			
20mg/日群	ベースライン	153	5.70±1.015	−1.68±0.141	−0.47 [−0.81, −0.14]	0.0058
	14週	129	3.99±1.839			
30mg/日群	ベースライン	155	5.65±1.025	−1.97±0.137	−0.77 [−1.10, −0.44]	<0.0001
	14週	139	3.71±1.797			

a) 1週間の平均疼痛スコア[0(痛みなし)から10(想像できる最悪の痛み)の11段階で評価]
b)平均値±標準偏差
c)欠測値は、missing not at randomメカニズムを仮定したモデルに基づく多重代入法により補完した。補完後データセットは、投与群、週、投与群と週の交互作用を固定効果、週を反復効果、ベースライン平均疼痛スコアを共変量とした線形混合効果モデルにより解析し、Rubinの方法により結合した。
d)最小二乗平均値±標準誤差
e)20mg/日群及び30mg/日群とプラセボ群をそれぞれ有意水準0.025(両側)で比較した。両群ともに有意差が認められた場合、15mg/日群とプラセボ群を有意水準0.05で比較することとした。両群ともに有意ではなかった場合、15mg/日群とプラセボ群は比較しないこととした。20mg/日群、30mg/日群どちらかが有意であった場合、15mg/日群とプラセボ群を有意水準0.025で比較することとした。

注)糖尿病性末梢神経障害性疼痛患者又は帯状疱疹後神経痛患者を対象としたアジア第Ⅲ相二重盲検試験ではプラセボ群、ミロガバリン15mg/日群、20mg/日群、30mg/日群の4群について評価した。なお、本剤の承認用量はミロガバリンとして初期用量1回5mg 1日2回、有効用量1回10mg又は1回15mg 1日2回である。

(2)長期投与試験[10,11]

糖尿病性末梢神経障害性疼痛患者214例(日本人165例を含む)又は帯状疱疹後神経痛患者237例(日本人187例を含む)を対象とした52週間(漸増期4週間、用量調整期48週間)投与のアジア第Ⅲ相非盲検長期投与試験における痛みの強度の平均値は次の表のとおりであった。

評価時点	糖尿病性末梢神経障害性疼痛		帯状疱疹後神経痛	
	評価例数	痛みの強度(mm)[a)]	評価例数	痛みの強度(mm)[a)]
投与前	214	42.1±20.41	237	43.5±21.38
12週	200	35.7±20.30	219	34.7±21.80
24週	186	34.4±20.89	203	32.7±21.81
52週	169	31.1±20.70	184	28.6±22.16

a)平均値±標準偏差、0～100mmのVisual Analog Scale

2.国内臨床試験成績[12)]

糖尿病性末梢神経障害性疼痛患者又は帯状疱疹後神経痛患者で腎機能低下を有する患者を対象とした14週間(漸増期2週間及び用量維持期12週間)投与の第Ⅲ相非盲検試験において、14週時の疼痛スコアは次の表のとおりであった。

投与群(CLcr：mL/min)	週	評価例数	疼痛スコア[a),b)]	14週時のベースラインからの変化量[c)]
中等度腎機能障害患者群(59≧CLcr≧30)[d)]	ベースライン	30	5.65±1.049	−1.79±0.335
	14週	26	3.81±1.834	
重度腎機能障害患者群(29≧CLcr≧15)[e)]	ベースライン	5	5.97±1.275	−2.07±0.871
	14週	4	3.83±3.082	

a) 1週間の平均疼痛スコア[0(痛みなし)から10(想像できる最悪の痛み)の11段階で評価]
b)平均値±標準偏差
c)最小二乗平均値±標準誤差
d)維持量15mg/日
e)維持量7.5mg/日

【薬　効　薬　理】

1.作用機序[13)]

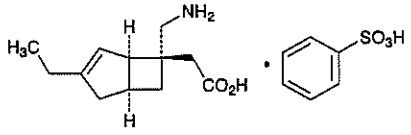
ミロガバリンは神経系において電位依存性カルシウムチャネルの機能に対し補助的な役割をなすα2δサブユニットとの結合を介して、カルシウム電流を抑制することにより鎮痛作用を発揮すると考えられる。

2.鎮痛作用[13)]

(1)坐骨神経部分結紮モデルラットにおいて機械的刺激に対する疼痛閾値を上昇させた。
(2)ストレプトゾトシン糖尿病モデルラットにおいて機械的刺激に対する疼痛閾値を上昇させた。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ミロガバリンベシル酸塩(Mirogabalin Besilate)
化学名：[(1*R*,5*S*,6*S*)-6-(Aminomethyl)-3-ethylbicyclo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]acetic acid monobenzenesulfonate
分子式：$C_{12}H_{19}NO_2 \cdot C_6H_6O_3S$
分子量：367.46
構造式：



性　状：白色～微黄白色の粉末である。
融　点：169℃
分配係数：1-オクタノール/Britton-Robinson緩衝液(pH3.0)：−0.59
1-オクタノール/Britton-Robinson緩衝液(pH7.5)：−0.05
1-オクタノール/Britton-Robinson緩衝液(pH12.0)：−1.10

【取 扱 い 上 の 注 意】

開封後は湿気を避けて保存すること。

【承　認　条　件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

【 包　　装 】

タリージェ錠2.5mg
(PTP)100錠
タリージェ錠5mg
(PTP)100錠
タリージェ錠10mg
(PTP)100錠
タリージェ錠15mg
(PTP)100錠

【主　要　文　献】

1)Jansen M, et al.：Clin Pharmacol Drug Dev. 2018；7(6)：661-669
2)Tachibana M, et al.：Br J Clin Pharmacol. 2018；84(10)：2317-2324
3)社内資料：エタノールとの薬物相互作用試験
4)社内資料：ロラゼパムとの薬物相互作用試験
5)社内資料：健康高齢者を対象とした反復投与試験
6)Kato M, et al.：J Clin Pharmacol. 2018；58(1)：57-63
7)社内資料：日本人腎機能障害患者における薬物動態
8)社内資料：糖尿病性末梢神経障害性疼痛患者を対象とした第Ⅲ相国際共同臨床試験(プラセボ対照試験)
9)社内資料：帯状疱疹後神経痛患者を対象とした第Ⅲ相国際共同臨床試験(プラセボ対照試験)
10)社内資料：糖尿病性末梢神経障害性疼痛患者を対象とした第Ⅲ相国際共同臨床試験(長期投与試験)
11)社内資料：帯状疱疹後神経痛患者を対象とした第Ⅲ相国際共同臨床試験(長期投与試験)
12)社内資料：腎機能低下を有する糖尿病性末梢神経障害性疼痛又は帯状疱疹後神経痛患者を対象とした第Ⅲ相国内臨床試験
13)Domon Y, et al.：J Pharmacol Exp Ther. 2018；365(3)：573-582

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

第一三共株式会社　製品情報センター
〒103−8426　東京都中央区日本橋本町３−５−１
TEL：0120−189−132

製造販売元
第一三共株式会社
東京都中央区日本橋本町3−5−1

2. 添付文書（案）の設定根拠

2.1 効能・効果の設定根拠

2.1.1 申請する効能・効果（案）

末梢性神経障害性疼痛

2.1.2 設定根拠

神経障害性疼痛は、国際疼痛学会により「体性感覚神経系の病変や疾患によって引き起こされる疼痛」と定義され[1]、原因となる神経の損傷部位の解剖学的な位置により、末梢性神経障害性疼痛と中枢性神経障害性疼痛に分類される[2]。このうち、末梢性神経障害性疼痛には多くの疾患が含まれ、代表的な疾患として、糖尿病性末梢神経障害性疼痛及び帯状疱疹後神経痛が挙げられる。糖尿病性末梢神経障害性疼痛及び帯状疱疹後神経痛は、類似の疼痛メカニズムを有し、末梢神経系の原発病変又は機能障害によって引き起こされると考えられる。

神経障害性疼痛の現在の標準的治療は薬物療法である。神経障害性疼痛の薬物療法に関して、国内外のガイドライン[3,4]で第一選択薬とされている薬剤のうち、日本で末梢及び中枢を含む神経障害性疼痛に対する適応症を取得しているのは、カルシウムチャネル $\alpha_2\delta$ リガンドであるプレガバリンのみである。プレガバリンは、種々の神経障害性疼痛で有効性が確認されており[5]、忍容性及び薬剤相互作用の懸念が少ないとされているが、浮動性めまい、傾眠、及び浮腫などの安全性の懸念によって投与量が制限されることがある。実臨床では添付文書に記載された維持量（150 mg 1 日 2 回）[6]に到達していない場合が多いとの報告があり（使用成績調査での 1 日投与量［最大］の平均値：135 mg）[7]、鎮痛効果が限定されている可能性も示唆され、有効性及び安全性のバランスの面で改善の余地が残されていると考えられる。

ミロガバリンベシル酸塩（以下、ミロガバリン）は、第一三共株式会社が創製した新規のカルシウムチャネル $\alpha_2\delta$ リガンドである。ミロガバリンはカルシウムチャネル $\alpha_2\delta$ サブユニットに強力かつ特異的に結合することが確認され、神経障害性疼痛モデル動物を用いた検討では、類薬のプレガバリンを上回る疼痛閾値低下に対する改善作用を示し、強い鎮痛効果が期待された。

今回、本申請にあたり実施した、日亜 DPNP P3 試験及び日亜 PHN P3 試験の二重盲検期（「日亜 DPNP P3 試験（DB 期）」及び「日亜 PHN P3 試験（DB 期）」）において、末梢性神経障害性疼痛の代表的な疾患である糖尿病性末梢神経障害性疼痛及び帯状疱疹後神経痛の患者に対するミロガバリンの有効性及び安全性が確認された。また、日亜 DPNP P3 試験及び日亜 PHN P3 試験の長期投与期（「日亜 DPNP P3 試験（LT 期）」及び「日亜 PHN P3 試験（LT 期）」）において、長期投与時の効果の持続性及び安全性が確認された。

したがって、本申請における効能・効果は「末梢性神経障害性疼痛」とするのが適当と考えた。

2.2 用法・用量の設定根拠

2.2.1 申請する用法・用量（案）

通常、成人には、ミロガバリンとして初期用量1回5mgを1日2回経口投与し、その後1回用量として5mgずつ1週間以上の間隔をあけて漸増し、1回15mgを1日2回経口投与する。なお、年齢、症状により1回10mgから15mgの範囲で適宜増減し、1日2回投与する。

2.2.1.1 用法・用量（案）の設定根拠

2.2.1.1.1 有効用量

日亜DPNP P3試験（DB期）及び日亜PHN P3試験（DB期）では、プラセボ群、並びにミロガバリン15 mg × 1／日群、10 mg × 2／日群、及び15 mg × 2／日群を設定し、ミロガバリンを14週間（漸増期1～2週間、固定用量期12～13週間）投与したときの、糖尿病性末梢神経障害性疼痛及び帯状疱疹後神経痛に対する有効性及び安全性を評価した。

その結果、有効性に関して以下の知見が得られ、15 mg 1日2回の投与は、末梢性神経障害性疼痛患者に対して臨床的に意義のある効果を有し、10 mg 1日2回の投与も一定の効果を有するものと考えられた。

- 主要評価項目である第14週の平均疼痛スコア（ADPS）のベースラインからの変化量は、日亜DPNP P3試験（DB期）では、プラセボ群で−1.31、15 mg × 1／日群、10 mg × 2／日群、15 mg × 2／日群でそれぞれ−1.34、−1.47、−1.81であり、15 mg × 2／日群でプラセボ群に対して統計学的に有意な低下が確認された。日亜PHN P3試験（DB期）では、プラセボ群で−1.20、15 mg × 1／日群、10 mg × 2／日群、15 mg × 2／日群でそれぞれ−1.61、−1.68、−1.97であり、すべてのミロガバリン群でプラセボ群に対して統計学的に有意な低下が確認された。両試験ともに、第14週のADPSのベースラインからの変化量はミロガバリンの1日投与量が高いほど大きく、両試験の併合解析（日亜DPNP/PHN P3試験（DB期））及び曝露-応答解析の結果でも同様であった。
- 15 mg × 2／日群において、主要評価項目である第14週のADPSのベースラインからの変化量では、両試験ともにプラセボ群に対して統計学的に有意な差が認められた。また、疼痛に関する副次評価項目（臨床的に意義のある疼痛改善効果を検討する指標であるADPSのレスポンダー率、痛みの性質及び強度を評価する短縮版McGill疼痛質問票［Short-Form McGill Pain Questionnaire: SF-MPQ］、疼痛の重症度と疼痛による機能障害の程度を評価するBrief Pain Inventory - Short Form［BPI-SF］）の多くで、両試験ともにプラセボ群と比較して疼痛が改善する傾向が示された。さらに両試験ともに、疼痛以外の副次評価項目のうち、総合的な患者のベネフィットを判断するための患者の全般的な状態の変化（Patient Global Impression of Change: PGIC）、及び神経障害性疼痛の併存症の1つである睡眠障害を評価する平均睡眠障害スコア（average dairy sleep-interference score: ADSIS）の結果から、プラセボ群と比較して患者の全般的な状態及び睡眠障害を改善する効果が示された。
- 10 mg × 2／日群において、主要評価項目である第14週のADPSのベースラインから

の変化量では、日亜 PHN P3 試験（DB 期）でプラセボ群に対して統計学的に有意な差が認められた。日亜 DPNP P3 試験（DB 期）ではプラセボ群に対して統計学的に有意な差が認められなかったものの、第 14 週の ADPS のベースラインからの変化量は、プラセボ群よりも改善する傾向が認められた（10 mg × 2／日群: −1.47、プラセボ群: −1.31）。両試験ともに、疼痛に関する副次評価項目（ADPS のレスポンダー率、SF-MPQ、及び BPI-SF）の多く、PGIC、及び ADSIS の結果から、プラセボ群と比較して疼痛、患者の全般的な状態、及び睡眠障害が改善する傾向が示された。また、両試験ともに、ADPS のレスポンダー率において中等度以上の疼痛改善を示した被験者が一定割合で認められた。さらに、両試験ともに、第 14 週の ADPS の最小二乗平均値は、一般的に中等度の疼痛の ADPS 下限値とされる 4 程度まで低下が認められ、臨床的に意義のある低下と考えられた。

- 15 mg × 1／日群において、主要評価項目である第 14 週の ADPS のベースラインからの変化量では、日亜 PHN P3 試験（DB 期）で示されたプラセボ群との統計学的な有意差が、日亜 DPNP P3 試験（DB 期）では示されず、その変化量はプラセボ群と同程度であった（15 mg × 1／日群: −1.34、プラセボ群: −1.31）。

安全性に関しては以下の知見が得られ、いずれの投与群でも忍容性は良好で安全性に特筆すべき問題は認められなかった。

- 有害事象の発現率は、両試験ともに、1 日投与量に依存して高値を示したものの、その多くは軽度又は中等度であった。
- 両試験の比較的よく見られた有害事象のうち、投与群間での発現状況の比較、ミロガバリンの薬理作用や類薬での報告から、本剤の安全性を評価する上で重要と考えられた事象は、浮動性めまい、傾眠、体重増加、末梢性浮腫、及び浮腫であった。各事象の発現率は概ね 1 日投与量に依存して高値を示したが、その多くは軽度であり、1 日投与量依存的に重症度が高くなる傾向や、持続期間が長くなる傾向は認められなかった。また、これらの事象により治験薬の投与中止に至った被験者の割合は、いずれも低値（各投与群 3%未満）であった。
- 両試験で認められた死亡は、日亜 DPNP P3 試験（DB 期）の溺死（10 mg × 2／日群）及び死亡（原因不明、10 mg × 2／日群）の 2 名であり、いずれも治験薬との関連はなしと判定された。両試験での投与群ごとの、その他の重篤な有害事象の発現率は、プラセボ群と大きな差はなく、また、ミロガバリンの 1 日投与量と発現率との間には関連性は認められなかった。副作用と判定された事象はわずかであり、特定の事象が多く認められることはなかった。
- 両試験での肝機能に関連する有害事象の発現率は、すべてのミロガバリン群でプラセボ群よりも高値であったものの、事象の多くは軽度又は中等度であり、無治療で消失し、また、治験薬との関連はなしと判定された。Hy's law に該当すると判定された有害事象は認められず、本剤の投与により重大な薬剤誘発性肝障害が発現する可能性は

低いと考えられた。肝機能検査値以外の臨床検査、バイタル検査、及び眼科的検査において、特筆すべき変動は認められなかった。

- 両試験で認められた自殺に関連する有害事象は、日亜 DPNP P3 試験（DB 期）の自殺念慮（プラセボ群）の 1 名のみであり、ミロガバリン群では自殺に関連する有害事象は認められなかった。

また、日亜 DPNP P3 試験（LT 期）及び日亜 PHN P3 試験（LT 期）では、それぞれ日亜 DPNP P3 試験（DB 期）及び日亜 PHN P3 試験（DB 期）を完了した被験者を対象とし、安全性を確認しながら、ミロガバリン 10 mg 1 日 2 回又は 15 mg 1 日 2 回に適宜増減して約 1 年間投与したときの効果の持続性及び安全性を評価した。

その結果、両試験ともに組み入れられた被験者の約 8 割が試験を完了し、効果不十分を理由に試験を中止した被験者の割合は 5%未満とわずかであった。また、SF-MPQ の視覚アナログ尺度（visual analog scale: VAS）は、両試験ともに一定期間減少した後、試験期間を通して同程度のスコアで推移したことから、10 mg 1 日 2 回及び 15 mg 1 日 2 回の投与により、末梢性神経障害性疼痛の改善効果は長期間安定して持続すると考えられた。

両試験ともに比較的よく見られた有害事象は、傾眠、鼻咽頭炎、浮動性めまい、体重増加、及び浮腫であり、日亜 DPNP P3 試験（DB 期）及び日亜 PHN P3 試験（DB 期）での結果と同様であった。これらの比較的よく見られた有害事象の多くは、無治療で軽快又は消失が確認された。両試験ともに、特定の重篤な有害事象が多く認められることはなく、また、副作用と判定された重篤な有害事象はわずかであった。肝機能に関連する有害事象の多くは軽度又は中等度であり、無治療で消失し、また、治験薬との関連はなしと判定された。Hy's law に該当すると判定された有害事象は認められず、本剤の投与により重大な薬剤誘発性肝障害が発現する可能性は低いと考えられた。自殺に関連する有害事象は、日亜 DPNP P3 試験（LT 期）で 2 名に認められた自殺念慮のみであった。日亜 PHN P3 試験（LT 期）では 1 名に自殺既遂が認められたが、後観察期終了後（治験薬の最終投与から 42 日後）の発現であったため、有害事象として扱わなかった。ミロガバリンの忍容性は良好であり、安全性に特筆すべき問題は認められなかった。

以上のとおり、日亜 DPNP P3 試験（DB 期）及び日亜 PHN P3 試験（DB 期）の結果、固定用量期における 15 mg 1 日 2 回の投与により臨床的に意義のある疼痛改善効果が示され、10 mg 1 日 2 回の投与についても一定の疼痛改善効果が示された。

日亜 DPNP P3 試験（LT 期）及び日亜 PHN P3 試験（LT 期）では、疼痛改善効果の持続性が確認された。また、安全性についても日亜 DPNP P3 試験及び日亜 PHN P3 試験の結果、二重盲検期、長期投与期ともに安全性及び忍容性に特筆すべき問題は認められなかった。

したがって、固定用量期における 15 mg 1 日 2 回の投与は末梢性神経障害性疼痛患者に対するミロガバリンの有効用量とすることが適当と考えた。固定用量期における 10 mg 1 日 2 回の投与は、日亜 DPNP P3 試験（DB 期）の主要評価項目のプラセボとの比較結果から、す

べての患者に対する有効用量とすることは難しいと考えるものの、主要評価項目及び副次評価項目において、ベースラインからの変化量は日亜 DPNP P3 試験（DB 期）及び日亜 PHN P3 試験（DB 期）で同程度であり、一定の有効性が期待できることから、一部の患者にとっては使用が可能な用量であると考えた。主観的な感覚である痛みは患者ごとに感じ方が異なること、及び忍容性の観点から、実臨床の場では、本剤は患者ごとの症状に応じて増減量して使用されることが想定される。

以上より、15 mg 1 日 2 回投与に加え、10 mg 1 日 2 回投与も有効用量として選択可能とすることが望ましいと考えた。

2.2.1.1.2　初期用量

日亜 DPNP P3 試験（DB 期）及び日亜 PHN P3 試験（DB 期）では、ミロガバリン投与開始初期の安全性に配慮し、固定用量期の前に 1 又は 2 週間の漸増期を設定した。漸増期の用法・用量は、15 mg × 1／日群では 5 mg 1 日 1 回で 1 週間投与した後、10 mg 1 日 1 回で 1 週間投与、10 mg × 2／日群では 5 mg 1 日 2 回で 1 週間投与、15 mg × 2／日群では 5 mg 1 日 2 回で 1 週間投与した後、10 mg 1 日 2 回で 1 週間投与とした。その結果、ADPS の平均値の推移について、両試験ともに 15 mg × 2／日群と 10 mg × 2／日群で、漸増期である第 1 週からプラセボ群と比較して低下傾向を示し、15 mg × 2／日群で最も低く、次いで 10 mg × 2／日群で低く推移した。

曝露-応答解析の結果、傾眠及び浮動性めまいの発現確率が Cmax の増加に伴って上昇したが、ハザードは時間の経過に伴い減少した。したがって、投与開始後 2 週間の漸増期の設定により、傾眠及び浮動性めまいの発現確率は低下すると考えた。

また、漸増期が含まれる投与期間である、治験薬投与開始後 2 週間未満での、日亜 DPNP/PHN P3 試験（DB 期）での有害事象発現状況を検討した結果、特筆すべき問題は認められなかった。

以上の結果から、投与開始初期の安全性の確保を考慮して、初期用量を 5 mg 1 日 2 回として 1 週間以上投与した後、10 mg 1 日 2 回を 1 週間以上投与することが適当と考えた。

2.2.2　申請する用法・用量に関連する使用上の注意（案）

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、慎重に投与すること。腎機能障害患者に投与する場合は、次の表に示すクレアチニンクリアランス値を参考として投与量及び投与間隔を調節すること。低用量から開始し、忍容性が確認され、効果不十分な場合は増量すること（「薬物動態」及び「臨床成績」の項参照）。

		腎機能障害の程度（CLcr: mL/min）		
		軽度 （90 > CLcr ≥ 60）	中等度 （60 > CLcr ≥ 30）	重度 （血液透析患者を含む） （30 > CLcr）
1 日投与量		10～30mg	5～15mg	2.5～7.5mg
初期用量		1 回 5mg 1 日 2 回	1 回 2.5mg 1 日 2 回	1 回 2.5mg 1 日 1 回
有効用量	最低用量	1 回 10mg 1 日 2 回	1 回 5mg 1 日 2 回	1 回 5mg 1 日 1 回
	推奨用量	1 回 15mg 1 日 2 回	1 回 7.5mg 1 日 2 回	1 回 7.5mg 1 日 1 回

2.2.2.1　用法・用量に関連する使用上の注意（案）の設定根拠

2.2.2.1.1　腎機能障害患者における用量調節

ミロガバリンは腎排泄が主な消失経路であることから、臨床薬理試験 2 試験（「日本腎機能障害 PK 試験」及び「欧州腎機能障害 PK 試験」）において、腎機能障害者を対象にミロガバリンの薬物動態を検討した。日本腎機能障害 PK 試験では、ミロガバリンの AUClast は正常腎機能者（クレアチニンクリアランス［creatinine clearance: CLcr］> 80 mL/min/1.73 m^2）と比較して、軽度腎機能障害者（50 mL/min/1.73 m^2 ≤ CLcr ≤ 80 mL/min/1.73 m^2）、中等度腎機能障害者（30 mL/min/1.73 m^2 ≤ CLcr < 50 mL/min/1.73 m^2）、及び重度腎機能障害者（CLcr < 30 mL/min/1.73 m^2）でそれぞれ 1.33 倍、1.90 倍、及び 3.64 倍であり、血液透析を要する末期腎不全患者では 5.25 倍であった。欧州腎機能障害 PK 試験でも AUClast は同様に上昇した。

母集団薬物動態解析の結果、末梢性神経障害性疼痛患者のうち、中等度腎機能障害患者（30 mL/min ≤ CLcr ≤ 59 mL/min）では、正常腎機能患者（CLcr ≥ 90 mL/min）及び軽度腎機能障害患者（60 mL/min ≤ CLcr ≤ 89 mL/min）での 1 日投与量の 1/2 量を、重度腎機能障害患者（15 mL/min ≤ CLcr ≤ 29 mL/min）及び血液透析を要する末期腎不全患者では、正常腎機能患者及び軽度腎機能障害患者での 1 日投与量の 1/4 量を投与すれば、定常状態においてほぼ同程度の $AUC_{0\text{-}24h,ss}$ が得られると考えられた。一方、軽度腎機能障害患者でのミロガバリンの用量調節は不要と考えられた。

また、日本 DPNP/PHN 腎機能障害安全性試験では、腎機能が正常又は軽度腎機能障害を有する糖尿病性末梢神経障害性疼痛又は帯状疱疹後神経痛患者に、1 日投与量 30 mg（15 mg 1 日 2 回）を投与したときと同一の曝露量になると想定される用法・用量として、中等度腎機

能障害患者（30 mL/min ≤ CLcr ≤ 59 mL/min）では 15 mg（7.5 mg 1 日 2 回）、重度腎機能障害患者（15 mL/min ≤ CLcr ≤ 29 mL/min）では 7.5 mg（7.5 mg 1 日 1 回）を固定用量期（12 週間）の用法・用量とした。漸増期の用法・用量は、中等度腎機能障害患者では 2.5 mg 1 日 2 回で 1 週間投与した後、5 mg 1 日 2 回で 1 週間投与、重度腎機能障害患者では 2.5 mg 1 日 1 回で 1 週間投与した後、5 mg 1 日 1 回で 1 週間投与とし、計 14 週間の投与期間でミロガバリンの安全性を検討した。その結果、忍容性は良好で安全性に特筆すべき問題は認められなかった。また、有効性についても、腎機能障害の程度によらず、ADPS 及び SF-MPQ の VAS のベースラインからの低下が認められ、低下の程度（変化量）は日亜 DPNP P3 試験（DB 期）及び日亜 PHN P3 試験（DB 期）での 15 mg × 2／日群と同程度であった。

以上の結果から、末梢性神経障害性疼痛患者のうち、中等度の腎機能低下を伴う患者には 2.5 mg 1 日 2 回から投与を開始し、有効用量は最大 7.5 mg 1 日 2 回に、重度の腎機能低下を伴う患者には 2.5 mg 1 日 1 回から投与を開始し、有効用量は最大 7.5 mg 1 日 1 回に用量調節して投与することが適当と考えた。

2.3 使用上の注意の設定根拠

表 1.8.2.3-1 に本剤の使用上の注意（案）及びその設定根拠を示す。

本剤の使用上の注意（案）は「医療用医薬品添付文書の記載要領について」（平成 9 年 4 月 25 日薬発第 606 号）、「医療用医薬品添付文書の記載要領について」（平成 9 年 4 月 25 日薬安第 59 号）、「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」（平成 9 年 4 月 25 日薬発第 607 号）、及び「医療用医薬品の添付文書及び「使用上の注意」記載要領の Q&A について」（平成 9 年 6 月 30 日事務連絡 厚生省薬務局安全課医薬品適正使用推進室）、及び「医療用医薬品の添付文書及び使用上の注意記載要領の Q&A について（その 2）」（平成 12 年 7 月 4 日事務連絡 厚生省医薬安全局安全対策課）に則り、非臨床試験及び臨床試験成績、及び類薬の情報を参考に設定した。

表 1.8.2.3-1　使用上の注意（案）及びその設定根拠（1/4）

<table>
<tr><th>申請案</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>【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</td><td>類薬の記載に準じて設定した。</td></tr>
<tr><td>＜用法・用量に関連する使用上の注意＞
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、慎重に投与すること。腎機能障害患者に投与する場合は、次の表に示すクレアチニンクリアランス値を参考として投与量及び投与間隔を調節すること。低用量から開始し、忍容性が確認され、効果不十分な場合は増量すること（「薬物動態」及び「臨床成績」の項参照）。
<table>
<tr><th colspan="2" rowspan="2"></th><th colspan="3">腎機能障害の程度（CLcr: mL/min）</th></tr>
<tr><th>軽度
(90 > - ≥ 60)</th><th>中等度
(60 > - ≥ 30)</th><th>重度
（血液透析患者を含む）
(30 >)</th></tr>
<tr><td colspan="2">1 日投与量</td><td>10～30mg</td><td>5～15mg</td><td>2.5～7.5mg</td></tr>
<tr><td colspan="2">初期用量</td><td>1 回 5mg
1 日 2 回</td><td>1 回 2.5mg
1 日 2 回</td><td>1 回 2.5mg
1 日 1 回</td></tr>
<tr><td rowspan="2">有効用量</td><td>最低用量</td><td>1 回 10mg
1 日 2 回</td><td>1 回 5mg
1 日 2 回</td><td>1 回 5mg
1 日 1 回</td></tr>
<tr><td>推奨用量</td><td>1 回 15mg
1 日 2 回</td><td>1 回 7.5mg
1 日 2 回</td><td>1 回 7.5mg
1 日 1 回</td></tr>
</table></td><td>国内及び海外で実施した腎機能障害者を対象とした臨床薬理試験において、腎機能障害者で全身曝露量が増加したため設定した。また、母集団薬物動態解析の最終モデルを用いて、正常腎機能患者及び軽度腎機能障害患者の 1 日投与量に対して中等度腎機能障害患者で 1/2 量に、重度腎機能障害患者及び血液透析を要する末期腎不全患者（週 3 回の血液透析を実施）で 1/4 量にそれぞれ減量したときのミロガバリンの薬物動態をシミュレーションした。その結果、中等度腎機能障害患者、重度腎機能障害患者、及び血液透析を要する末期腎不全患者における $AUC_{0\text{-}24h,ss}$（週平均値）は、正常腎機能患者及び軽度腎機能障害患者での $AUC_{0\text{-}24h,ss}$ とほぼ同様であった。</td></tr>
<tr><td>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」及び「臨床成績」の項参照）
(2) 高齢者（「重要な基本的注意」及び「高齢者への投与」の項参照）</td><td>(1) 国内及び海外で実施した腎機能障害者を対象とした臨床薬理試験において、腎機能障害者で全身曝露量が増加したため設定した。
(2) 本剤は浮動性めまい、傾眠、意識消失等を引き起こす可能性があり、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。また、ミロガバリンは主に腎臓を介して排泄される。高齢者は一般的に腎機能が低下していることが多く注意を要するため設定した。</td></tr>
</table>

表 1.8.2.3-1　使用上の注意（案）及びその設定根拠（2/4）

申請案	設定根拠
2. 重要な基本的注意 (1) めまい、傾眠、意識消失等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。特に高齢者ではこれらの症状により転倒し骨折等を起こすおそれがあるため、十分に注意すること。 (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、投与量の増加又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) 本剤による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い、本剤を漫然と投与しないこと。 (4) 本剤の急激な投与中止により、不眠症、悪心、下痢、食欲減退等の離脱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、徐々に減量するなど慎重に行うこと。 (5) 本剤の投与により、弱視、視覚異常、霧視、複視等の眼障害があらわれることがあるので、診察時に、眼障害について問診を行うなど注意し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。	(1) 本剤は浮動性めまい、傾眠、意識消失等を引き起こす可能性があるため、自動車の運転等危険を伴う機械の操作には十分注意する必要がある。また、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設定した。 (2) 本剤の投与により体重増加を来すことがある。また、特に、投与量の増加又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設定した。 (3) NSAIDs や類薬を含む他の鎮痛薬に準じ、本剤による治療と併せて原疾患の診断・治療を実施すべきであるため設定した。 (4) 本剤の急激な投与中止により、不眠症、悪心、下痢、食欲減退等の離脱症状があらわれることがあるため設定した。 (5) 本剤の投与により、弱視、視覚異常、霧視、複視等の眼障害があらわれることがあるため設定した。
3. 相互作用 ミロガバリンは主として腎からの糸球体ろ過及び細尿管分泌により排泄される。ミロガバリンの分泌に関わる主なトランスポーターは、有機アニオントランスポーター（OAT）1、OAT3、H^+／有機カチオンアンチポーター（MATE）1 及び MATE2-K である。また、UDP グルクロン酸転移酵素（UGT）による代謝も受ける。 併用注意（併用に注意すること） **薬剤名等** ／ **臨床症状・措置方法** ／ **機序・危険因子** プロベネシド ／ 併用により本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。 ／ プロベネシドの OAT1、OAT3 及び UGT の阻害作用によると考えられる。 シメチジン ／ 併用により本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。 ／ シメチジンの MATE1 及び MATE2-K の阻害作用によると考えられる。 ロラゼパム アルコール（飲酒） ／ 注意力、平衡機能の低下を増強するおそれがある。 ／ 相互に中枢神経抑制作用を増強すると考えられる。	本剤の in vitro 試験及び薬物相互作用試験の結果に基づき、設定した。

表 1.8.2.3-1　使用上の注意（案）及びその設定根拠（3/4）

申請案	設定根拠
4. 副作用 **〈糖尿病性末梢神経障害性疼痛〉** 日本を含むアジアで実施した糖尿病性末梢神経障害性疼痛患者を対象とした臨床試験において、854 例中 267 例（31.3%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、傾眠 107 例（12.5%）、浮動性めまい 77 例（9.0%）、体重増加 27 例（3.2%）等であった。〔承認時〕 **〈帯状疱疹後神経痛〉** 日本を含むアジアで実施した帯状疱疹後神経痛患者を対象とした臨床試験において、553 例中 241 例（43.6%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、傾眠 110 例（19.9%）、浮動性めまい 65 例（11.8%）、体重増加 37 例（6.7%）等であった。〔承認時〕 (1) **重大な副作用** 1) **めまい**（頻度不明）、**傾眠**（頻度不明）、**意識消失**（0.1%未満）：めまい、傾眠、意識消失があらわれ、転倒し骨折等を起こすおそれがあるので、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又は減量するなど適切な処置を行うこと。 2) **肝機能障害**（頻度不明）：AST（GOT）、ALT（GPT）上昇等の肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、全身倦怠感や食欲不振等の初期症状を含む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** 下記の副作用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必要に応じ投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 **5%以上**：傾眠、浮動性めまい **5%未満**：体位性めまい、不眠症 **眼**：霧視 **血液**：好酸球数増加 **循環器**：起立性低血圧、高血圧 **消化器**：便秘、腹部膨満、口内乾燥、胃炎、嘔吐、食欲亢進、食欲減退、上腹部痛、胃食道逆流性疾患 **肝臓**：肝酵素上昇 **その他**：浮腫 体重増加、歩行障害、異常感、回転性めまい、口渇、顔面浮腫、転倒、糖尿病（HbA1c 上昇、血糖値上昇）	糖尿病性末梢神経障害性疼痛患者を対象とした臨床試験及び帯状疱疹後神経痛患者を対象とした臨床試験において、発現頻度の高かった副作用を主な副作用として記載した。 (1) **重大な副作用** 1) 糖尿病性末梢神経障害性疼痛患者及び帯状疱疹後神経痛患者を対象とした臨床試験の結果に基づき、設定した。めまい、傾眠、意識消失に伴う転倒等の事故のおそれがあることから、重大な副作用として注意喚起する。 2) 糖尿病性末梢神経障害性疼痛患者及び帯状疱疹後神経痛患者を対象とした臨床試験、並びに適応外であるが線維筋痛症患者を対象とした臨床試験の結果に基づき、設定した。 (2) **その他の副作用** 糖尿病性末梢神経障害性疼痛患者及び帯状疱疹後神経痛患者を対象とした臨床試験の結果に基づき、設定した。

表 1.8.2.3-1　使用上の注意（案）及びその設定根拠（4/4）

申請案	設定根拠
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）。また、高齢者ではめまい、傾眠、意識消失等により転倒し骨折等を起こすおそれがあるため、十分に注意すること（「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照）。	ミロガバリンは主に腎臓を介して排泄される。高齢者は一般的に腎機能が低下していることが多いことから設定した。
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。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、動物実験（ラット）で胎盤通過性が報告されている。] (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。[動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが報告されている。]	(1) 妊婦、産婦、及び授乳婦を対象とした臨床試験は実施していないため、これらの患者に対する安全性は確立されていない。動物実験（ラット）で胎盤通過性が報告されていることから設定した。 (2) 動物実験（ラット）で乳汁移行性が報告されていることから設定した。
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（使用経験がない）。	小児等を対象とした臨床試験は実施していないため、小児患者の安全性に関する情報は得られていない。
8. 過量投与 **症状**：線維筋痛症患者を対象とした海外臨床試験において、1 日 60mg までの過量投与例が報告されている。過量投与時にみられた症状は、多幸気分、構語障害、頭痛、嚥下障害、関節炎、関節腫脹、無力症であった。 **処置**：症状に応じた対症療法を行う。本剤は血液透析により 15.3%が除去される。 注）本剤の効能・効果は末梢性神経障害性疼痛である。	適応外であるが、線維筋痛症患者を対象とした臨床試験において過量投与例が報告されていることから設定した。
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。）	PTP の誤飲対策の日薬連自主申し合わせ通知（平成 8 年 3 月 27 日付 日薬連発第 240 号「PTP の誤飲対策について」）に基づき、設定した。
10. その他の注意 (1) 日本を含むアジアで実施した国際共同プラセボ対照試験において、自殺関連有害事象が本剤投与群 1,227 例中 3 例（0.24%：自殺既遂 1 例、自殺念慮 2 例）、プラセボ群 721 例中 1 例（0.14%：自殺念慮 1 例）に認められた。 (2) 日本を含むアジアで実施した国際共同プラセボ対照試験において、死亡例が本剤投与群 1,227 例中 2 例（0.16%）で報告され、プラセボ群 721 例では報告はなかった。本剤投与群の死亡例はいずれも糖尿病性末梢神経障害性疼痛の患者であった。	糖尿病性末梢神経障害性疼痛患者及び帯状疱疹後神経痛患者を対象とした臨床試験の結果に基づき、設定した。

引用文献

1. Jensen TS, Baron R, Haanpää M, et al. A new definition of neuropathic pain. Pain. 2011;152(10):2204-5.
2. Loeser JD, Treede RD. The Kyoto protocol of IASP basic plan terminology. Pain. 2008;137(3):473-7.
3. 日本ペインクリニック学会 神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン改訂版作成ワーキンググループ編. 神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン 2nd ed. 真興交易; 2016. p. 29-31, p. 44, p. 48-56.
4. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. Lancet Neurol. 2015;14(2):162-73.
5. Ogawa S, Arakawa A, Hayakawa K, et al. Pregabalin for neuropathic pain: why benefits could be expected for multiple pain conditions. Clin Drug Investig. 2016;36(11):877-88.
6. リリカカプセル 25mg／リリカカプセル 75mg／リリカカプセル 150mg／リリカ OD 錠 25mg／リリカ OD 錠 75mg／リリカ OD 錠 150mg[添付文書]. ファイザー株式会社, エーザイ株式会社; 2017 Feb.
7. 小川節郎, 小松真由美, 大野誠一郎, 他. プレガバリン（リリカ®）使用成績調査：中間解析結果報告. Prog Med. 2013;33:2159-71.

1. 一般的名称に係る文書

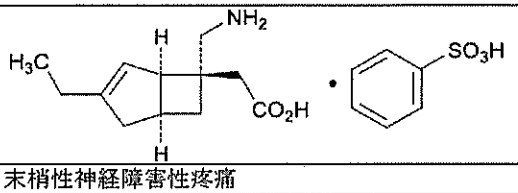
本剤の一般的名称（JAN）は、ミロガバリンベシル酸塩（Mirogabalin Besilate）と決定され、「医薬品の一般的名称について」（平成 28 年 5 月 31 日付、薬生審査発 0531 第 4 号）にて通知された。

国際一般名（INN）は r-INN List 71（Vol.28, No.1, p.95, 2014）に mirogabalin として掲載された。

JAN:	日本名	ミロガバリンベシル酸塩
	英名	Mirogabalin Besilate
	化学名	
	（日本名）	
		[(1*R*,5*S*,6*S*)-6-(アミノメチル)-3-エチルビシクロ[3.2.0]ヘプタ-3-エン-6-イル]酢酸 一ベンゼンスルホン酸塩
	（英名）	
		[(1*R*,5*S*,6*S*)-6-(Aminomethyl)-3-ethylbicyclo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]acetic acid monobenzenesulfonate
INN:		mirogabalin
	化学名	[(1R,5S,6S)-6-(aminomethyl)-3-ethylbicyclo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]acetic acid

添付資料

1. 医薬品の一般的名称について，薬生審査発 0531 第 4 号（平成 28 年 5 月 31 日）.
2. Recommended INN: List 71, WHO Drug Information, Vol.28, No.1, p.95, 2014.

化学名・別名	[(1*R*,5*S*,6*S*)-6-(Aminomethyl)-3-ethylbicyclo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]acetic acid monobenzenesulfonate 及びその製剤
構造式	
効能・効果	末梢性神経障害性疼痛
用法・用量	通常、成人には、ミロガバリンとして初期用量1回5 mgを1日2回経口投与し、その後1回用量として5 mgずつ1週間以上の間隔をあけて漸増し、1回15 mgを1日2回経口投与する。なお、年齢、症状により1回10 mgから15 mgの範囲で適宜増減し、1日2回投与する。
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	原体: ミロガバリンベシル酸塩 製剤: タリージェ錠2.5 mg（ミロガバリンベシル酸塩4.39 mg［ミロガバリンとして2.5 mg］） タリージェ錠5 mg（ミロガバリンベシル酸塩8.78 mg［ミロガバリンとして5 mg］） タリージェ錠10 mg（ミロガバリンベシル酸塩17.56 mg［ミロガバリンとして10 mg］） タリージェ錠15 mg（ミロガバリンベシル酸塩26.34 mg［ミロガバリンとして15 mg］）

毒性

【毒性試験成績】

急性毒性: 急性毒性の情報は 2 週間及び 4 週間反復投与毒性試験の高用量群から外挿した。ラット、カニクイザルで死亡前に観察された一般状態の異常から、ミロガバリンベシル酸塩の急性毒性は中等度ないし重度の中枢神経抑制であると考えられた。ミロガバリンベシル酸塩の概略の致死量は、反復毒性試験結果からラットで 1000 mg/kg、サルで 2000 mg/kg と考えられた。

亜急性毒性、慢性毒性: 反復投与毒性試験の要約を以下に示す。ラット（0、10、30、100、及び 1000 mg/kg／日、4 週間投与）の毒性試験では、1000 mg/kg／日以上で死亡例が認められた。カニクイザル（0、30、100、及び 1000 mg/kg／日、4 週間投与）の毒性試験では、いずれの群でも死亡例はなかった。

表: ラット反復投与毒性試験の要約

投与量（mg/kg／日）	投与期間	性及び例数／群	特筆すべき所見
0、10、30、100、1000	4 週間	雄: 10 雌: 10 回復性試験 雄: 5 雌: 5	10 mg/kg／日: 腹臥位、活動性低下、ふらつき歩行（散発的に観察され、投与 11 日目以降に消失） 30 mg/kg／日以上: 10 mg/kg／日で認められた一般状態の異常の発生頻度上昇及び持続期間延長 1000 mg/kg／日: 死亡、尿による会陰部の汚れ、糞量減少、呼吸不整、前胃の粘膜肥厚及び糜爛、腺胃の糜爛及び潰瘍（雄）、腎尿細管上皮の限局性壊死（雄）、心内膜下の限局性石灰化（雌） 無毒性量: 10 mg/kg／日
0、10、100、300	13 週間	雄: 10 雌: 10	100 mg/kg／日以上: 活動性低下、ふらつき歩行、流涙 300 mg/kg／日: 会陰部の汚れ、紅涙、前胃の粘膜肥厚 無毒性量: 10 mg/kg／日
0、10、30、100	26 週間	雄: 10 雌: 10	30 mg/kg／日以上: ふらつき歩行 100 mg/kg／日: 活動性低下 無毒性量: 10 mg/kg／日

投与経路はいずれも経口（0.5%メチルセルロース）

表: カニクイザル反復投与毒性試験の要約

投与量（mg/kg／日）	投与期間	性及び例数／群	特筆すべき所見
0、30、100、1000	4 週間	雄: 3 雌: 3 回復性試験 雄: 2 雌: 2	100 mg/kg／日以上: 活動性低下 1000 mg/kg／日: 運動失調、筋攣縮（雄）、嘔吐、流涎、好中球数↑、大型非染色細胞数↑、フィブリノーゲン↑、アルブミン／グロブリン比↓、ナトリウム↓、胃噴門部の扁平上皮の水腫性変性（雄） 無毒性量: 30 mg/kg／日
0、10、100、300	13 週間	雄: 3 雌: 3	100 mg/kg／日: 体温低下（雄）、横臥位（雄） 100 mg/kg／日以上: 活動性低下、運動失調 300 mg/kg／日: 流涎、嘔吐（雄） 無毒性量: 10 mg/kg／日
0、10、30、100	39 週間	雄: 4 雌: 4	100 mg/kg／日: 活動性低下、運動失調 無毒性量: 30 mg/kg／日

投与経路はいずれも経口（0.5%メチルセルロース）、↑: 増加、↓: 減少

副作用

【臨床試験成績】

糖尿病性末梢神経障害性疼痛: 854 例中 267 例（31.3%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、傾眠 107 例（12.5%）、浮動性めまい 77 例（9.0%）、体重増加 27 例（3.2%）等であった。

帯状疱疹後神経痛: 553 例中 241 例（43.6%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、傾眠 110 例（19.9%）、浮動性めまい 65 例（11.8%）、体重増加 37 例（6.7%）等であった。

会社

製造販売元: 第一三共株式会社

1.12 添付資料一覧

ミロガバリンベシル酸塩　　タリージェ錠 2.5 mg、5 mg、10 mg、15 mg

1.12-1-1 第3部の添付資料一覧

資料番号（初出番号）	タイトル	著者	実施期間	実施場所	報種類（国内／国外）	評価／参考の別
3.2 データ又は報告書						
3.2.S 原薬（ミロガバリンベシル酸塩、第一三共ケミカルファーマ株式会社）						
3.2.S.1 一般情報（ミロガバリンベシル酸塩、第一三共ケミカルファーマ株式会社）						
3.2.S.1.1 名称(ミロガバリンベシル酸塩、第一三共ケミカルファーマ株式会社)						
3.2.S.1.1-1	名称(ミロガバリンベシル酸塩、第一三共ケミカルファーマ株式会社)					評価
3.2.S.1.2 構造(ミロガバリンベシル酸塩、第一三共ケミカルファーマ株式会社)						
3.2.S.1.2-1	構造(ミロガバリンベシル酸塩、第一三共ケミカルファーマ株式会社)					評価
3.2.S.1.3 一般特性(ミロガバリンベシル酸塩、第一三共ケミカルファーマ株式会社)						
3.2.S.1.3-1	一般特性(ミロガバリンベシル酸塩、第一三共ケミカルファーマ株式会社)					評価
3.2.S.2 製造（ミロガバリンベシル酸塩、第一三共ケミカルファーマ株式会社）						
3.2.S.2.1 製造業者(ミロガバリンベシル酸塩、第一三共ケミカルファーマ株式会社)						
3.2.S.2.1-1	製造業者(ミロガバリンベシル酸塩、第一三共ケミカルファーマ株式会社)					評価
3.2.S.2.2 製造方法及びプロセス・コントロール(ミロガバリンベシル酸塩、第一三共ケミカルファーマ株式会社)						
3.2.S.2.2-1	製造方法及びプロセス・コントロール(ミロガバリンベシル酸塩、第一三共ケミカルファーマ株式会社)					評価
3.2.S.2.3 原材料の管理(ミロガバリンベシル酸塩、第一三共ケミカルファーマ株式会社)						
3.2.S.2.3-1	原材料の管理(ミロガバリンベシル酸塩、第一三共ケミカルファーマ株式会社)					評価
3.2.S.2.4 重要工程及び重要中間体の管理(ミロガバリンベシル酸塩、第一三共ケミカルファーマ株式会社)						
3.2.S.2.4-1	重要工程及び重要中間体の管理(ミロガバリンベシル酸塩、第一三共ケミカルファーマ株式会社)					評価
3.2.S.2.5 プロセス・バリデーション／プロセス評価(ミロガバリンベシル酸塩、第一三共ケミカルファーマ株式会社)						
3.2.S.2.5-1	プロセス・バリデーション／プロセス評価(ミロガバリンベシル酸塩、第一三共ケミカルファーマ株式会社)					評価
3.2.S.2.6 製造工程の開発の経緯(ミロガバリンベシル酸塩、第一三共ケミカルファーマ株式会社)						
3.2.S.2.6-1	製造工程の開発の経緯(ミロガバリンベシル酸塩、第一三共ケミカルファーマ株式会社)					評価
3.2.S.3 特性（ミロガバリンベシル酸塩、第一三共ケミカルファーマ株式会社）						
3.2.S.3.1 構造その他の特性の解明(ミロガバリンベシル酸塩、第一三共ケミカルファーマ株式会社)						
3.2.S.3.1-1	構造その他の特性の解明(ミロガバリンベシル酸塩、第一三共ケミカルファーマ株式会社)					評価
3.2.S.3.2 不純物(ミロガバリンベシル酸塩、第一三共ケミカルファーマ株式会社)						
3.2.S.3.2-1	不純物(ミロガバリンベシル酸塩、第一三共ケミカルファーマ株式会社)					評価
3.2.S.3.2-2	Evaluation of DS-5565 related compounds [redacted]	[redacted]	[redacted]～	第一三共株式会社	国内	評価
3.2.S.3.2-3	Evaluation of DS-5565 related compounds [redacted]	[redacted]	[redacted]～	第一三共株式会社	国内	評価
3.2.S.3.2-4	Evaluation of DS-5565 related compound [redacted]	[redacted]	[redacted]～	第一三共株式会社	国内	評価
3.2.S.3.2-5	Evaluation of DS-5565 related compounds [redacted]	[redacted]	[redacted]～	第一三共株式会社	国内	評価
3.2.S.4 原薬の管理（ミロガバリンベシル酸塩、第一三共ケミカルファーマ株式会社）						
3.2.S.4.1 規格及び試験方法(ミロガバリンベシル酸塩、第一三共ケミカルファーマ株式会社)						
3.2.S.4.1-1	規格及び試験方法(ミロガバリンベシル酸塩、第一三共ケミカルファーマ株式会社)					評価
3.2.S.4.2 試験方法(分析方法)(ミロガバリンベシル酸塩、第一三共ケミカルファーマ株式会社)						
3.2.S.4.2-1	試験方法(分析方法)(ミロガバリンベシル酸塩、第一三共ケミカルファーマ株式会社)					評価
3.2.S.4.3 試験方法(分析方法)のバリデーション(ミロガバリンベシル酸塩、第一三共ケミカルファーマ株式会社)						
3.2.S.4.3-1	試験方法(分析方法)のバリデーション(ミロガバリンベシル酸塩、第一三共ケミカルファーマ株式会社)					評価
3.2.S.4.3-2	DS-5565原薬の類縁物質試験法の分析法バリデーション	[redacted]	[redacted]～	第一三共株式会社	国内	評価
3.2.S.4.3-3	DS-5565原薬エナンチオマー試験法の分析法バリデーション	[redacted]	[redacted]～	第一三共株式会社	国内	評価
3.2.S.4.3-4	DS-5565原薬の[redacted]の分析法バリデーション	[redacted]	[redacted]～	第一三共株式会社	国内	評価
3.2.S.4.3-5	DS-5565原薬の残留溶媒試験法の分析法バリデーション	[redacted]	[redacted]～	第一三共株式会社	国内	評価
3.2.S.4.3-6	DS-5565原薬の定量法の分析法バリデーション	[redacted]	[redacted]～	第一三共株式会社	国内	評価
3.2.S.4.4 ロット分析(ミロガバリンベシル酸塩、第一三共ケミカルファーマ株式会社)						
3.2.S.4.4-1	ロット分析(ミロガバリンベシル酸塩、第一三共ケミカルファーマ株式会社)					評価
3.2.S.4.5 規格及び試験方法の妥当性(ミロガバリンベシル酸塩、第一三共ケミカルファーマ株式会社)						

1.12 添付資料一覧

ミロガバリンベシル酸塩　　タリージェ錠 2.5 mg、5 mg、10 mg、15 mg

1.12-1-1 第3部の添付資料一覧

資料番号（初出番号）	タイトル	著者	実施期間	実施場所	報種類（国内／国外）	評価／参考の別
3.2.S.4.5-1	規格及び試験方法の妥当性(ミロガバリンベシル酸塩、第一三共ケミカルファーマ株式会社)					評価
3.2.S.5 標準品又は標準物質（ミロガバリンベシル酸塩、第一三共ケミカルファーマ株式会社）						
3.2.S.5-1	標準品又は標準物質(ミロガバリンベシル酸塩、第一三共ケミカルファーマ株式会社)					評価
3.2.S.6 容器及び施栓系（ミロガバリンベシル酸塩、第一三共ケミカルファーマ株式会社）						
3.2.S.6-1	容器及び施栓系(ミロガバリンベシル酸塩、第一三共ケミカルファーマ株式会社)					評価
3.2.S.7 安定性（ミロガバリンベシル酸塩、第一三共ケミカルファーマ株式会社）						
3.2.S.7.1 安定性のまとめ及び結論(ミロガバリンベシル酸塩、第一三共ケミカルファーマ株式会社)						
3.2.S.7.1-1	安定性のまとめ及び結論(ミロガバリンベシル酸塩、第一三共ケミカルファーマ株式会社)					評価
3.2.S.7.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施(ミロガバリンベシル酸塩、第一三共ケミカルファーマ株式会社)						
3.2.S.7.2-1	承認後の安定性試験計画の作成及び実施(ミロガバリンベシル酸塩、第一三共ケミカルファーマ株式会社)					評価
3.2.S.7.3 安定性データ(ミロガバリンベシル酸塩、第一三共ケミカルファーマ株式会社)						
3.2.S.7.3-1	安定性データ(ミロガバリンベシル酸塩、第一三共ケミカルファーマ株式会社)					評価
3.2.S.7.3-2	DS-5565の長期保存試験（24ヵ月間）	[redacted]	[redacted]～	[redacted]	国内	評価
3.2.S.7.3-3	DS-5565の加速試験（6ヵ月間）	[redacted]	[redacted]～	[redacted]	国内	評価
3.2.S.7.3-4	DS-5565原薬の苛酷試験	[redacted]	[redacted]～	第一三共株式会社	国内	評価
3.2.P 製剤（タリージェ錠2.5 mg、5 mg、10 mg、15 mg、錠剤）						
3.2.P.1 製剤及び処方（タリージェ錠2.5 mg、5 mg、10 mg、15 mg、錠剤）						
3.2.P.1-1	製剤及び処方(タリージェ錠 2.5 mg、5 mg、10 mg、15 mg、錠剤)					評価
3.2.P.2 製剤開発の経緯（タリージェ錠2.5 mg、5 mg、10 mg、15 mg、錠剤）						
3.2.P.2-1	製剤成分(タリージェ錠2.5 mg、5 mg、10 mg、15 mg、錠剤)					評価
3.2.P.3 製造（タリージェ錠2.5 mg、5 mg、10 mg、15 mg、錠剤）						
3.2.P.3.1 製造者(タリージェ錠2.5 mg、5 mg、10 mg、15 mg、錠剤)						
3.2.P.3.1-1	製造者(タリージェ錠 2.5 mg、5 mg、10 mg、15 mg、錠剤)					評価
3.2.P.3.2 製造処方(タリージェ錠2.5 mg、5 mg、10 mg、15 mg、錠剤)						
3.2.P.3.2-1	製造処方(タリージェ錠 2.5 mg、5 mg、10 mg、15 mg、錠剤)					評価
3.2.P.3.3 製造工程及びプロセス・コントロール(タリージェ錠2.5 mg、5 mg、10 mg、15 mg、錠剤)						
3.2.P.3.3-1	製造工程及びプロセス・コントロール(タリージェ錠 2.5 mg、5 mg、10 mg、15 mg、錠剤)					評価
3.2.P.3.4 重要工程及び重要中間体の管理(タリージェ錠2.5 mg、5 mg、10 mg、15 mg、錠剤)						
3.2.P.3.4-1	重要工程及び重要中間体の管理(タリージェ錠 2.5 mg、5 mg、10 mg、15 mg、錠剤)					評価
3.2.P.3.5 プロセス・バリデーション／プロセス評価(タリージェ錠2.5 mg、5 mg、10 mg、15 mg、錠剤)						
3.2.P.3.5-1	プロセス・バリデーション／プロセス評価(タリージェ錠 2.5 mg、5 mg、10 mg、15 mg、錠剤)					評価
3.2.P.4 添加剤の管理（タリージェ錠2.5 mg、5 mg、10 mg、15 mg、錠剤）						
3.2.P.4.1 規格及び試験方法(タリージェ錠2.5 mg、5 mg、10 mg、15 mg、錠剤)						
3.2.P.4.1-1	規格及び試験方法(タリージェ錠 2.5 mg、5 mg、10 mg、15 mg、錠剤)					評価
3.2.P.4.2 試験方法(分析方法)(タリージェ錠2.5 mg、5 mg、10 mg、15 mg、錠剤)						
3.2.P.4.2-1	試験方法(分析方法)(タリージェ錠 2.5 mg、5 mg、10 mg、15 mg、錠剤)					評価
3.2.P.4.3 試験方法(分析方法)のバリデーション(タリージェ錠2.5 mg、5 mg、10 mg、15 mg、錠剤)						
3.2.P.4.3-1	試験方法(分析方法)のバリデーション(タリージェ錠 2.5 mg、5 mg、10 mg、15 mg、錠剤)					評価
3.2.P.4.4 規格及び試験方法の妥当性(タリージェ錠2.5 mg、5 mg、10 mg、15 mg、錠剤)						
3.2.P.4.4-1	規格及び試験方法の妥当性(タリージェ錠 2.5 mg、5 mg、10 mg、15 mg、錠剤)					評価
3.2.P.4.5 ヒト又は動物起源の添加剤(タリージェ錠2.5 mg、5 mg、10 mg、15 mg、錠剤)						
3.2.P.4.5-1	ヒト又は動物起源の添加剤(タリージェ錠 2.5 mg、5 mg、10 mg、15 mg、錠剤)					評価
3.2.P.4.6 新規添加剤(タリージェ錠2.5 mg、5 mg、10 mg、15 mg、錠剤)						
3.2.P.4.6-1	新規添加剤(タリージェ錠 2.5 mg、5 mg、10 mg、15 mg、錠剤)					評価
3.2.P.5 製剤の管理（タリージェ錠2.5 mg、5 mg、10 mg、15 mg、錠剤）						
3.2.P.5.1 規格及び試験方法(タリージェ錠2.5 mg、5 mg、10 mg、15 mg、錠剤)						
3.2.P.5.1-1	規格及び試験方法(タリージェ錠 2.5 mg、5 mg、10 mg、15 mg、錠剤)					評価
3.2.P.5.2 試験方法(分析方法)(タリージェ錠2.5 mg、5 mg、10 mg、15 mg、錠剤)						

1.12-1-1 第3部の添付資料一覧

資料番号（初出番号）	タイトル	著者	実施期間	実施場所	報種類（国内／国外）	評価／参考の別
3.2.P.5.2-1	試験方法（分析方法）（タリージェ錠 2.5 mg、5 mg、10 mg、15 mg、錠剤）					評価
3.2.P.5.3 試験方法（分析方法）のバリデーション（タリージェ錠2.5 mg、5 mg、10 mg、15 mg、錠剤）						
3.2.P.5.3-1	試験方法（分析方法）のバリデーション（タリージェ錠 2.5 mg、5 mg、10 mg、15 mg、錠剤）					評価
3.2.P.5.3-2	UHPLC-Determination of Related Substances in Mirogabalin Tablets 2.5, 5, 7.5, 10 and 15 mg - Method 3	[redacted]	[redacted]～	[redacted]	国外	評価
3.2.P.5.3-3	HPLC Method for the Determination of the Dissolution of DS-5565 from Mirogabalin Film Coated Tablets 2.5, 5, 7.5, 10 and 15 mg - Method 3	[redacted]	[redacted]～	[redacted]	国外	評価
3.2.P.5.3-4	HPLC Method for the Determination of DS-5565 in Mirogabalin Film Coated Tablets 2.5, 5, 7.5, 10 and 15 mg	[redacted]	[redacted]～	[redacted]	国外	評価
3.2.P.5.4 ロット分析（タリージェ錠2.5 mg、5 mg、10 mg、15 mg、錠剤）						
3.2.P.5.4-1	ロット分析（タリージェ錠 2.5 mg、5 mg、10 mg、15 mg、錠剤）					評価
3.2.P.5.5 不純物の特性（タリージェ錠2.5 mg、5 mg、10 mg、15 mg、錠剤）						
3.2.P.5.5-1	不純物の特性（タリージェ錠 2.5 mg、5 mg、10 mg、15 mg、錠剤）					評価
3.2.P.5.6 規格及び試験方法の妥当性（タリージェ錠2.5 mg、5 mg、10 mg、15 mg、錠剤）						
3.2.P.5.6-1	規格及び試験方法の妥当性（タリージェ錠 2.5 mg、5 mg、10 mg、15 mg、錠剤）					評価
3.2.P.6 標準品又は標準物質（タリージェ錠2.5 mg、5 mg、10 mg、15 mg、錠剤）						
3.2.P.6-1	標準品又は標準物質（タリージェ錠 2.5 mg、5 mg、10 mg、15 mg、錠剤）					評価
3.2.P.7 容器及び施栓系（タリージェ錠2.5 mg、5 mg、10 mg、15 mg、錠剤）						
3.2.P.7-1	容器及び施栓系（タリージェ錠 2.5 mg、5 mg、10 mg、15 mg、錠剤）					評価
3.2.P.8 安定性（タリージェ錠2.5 mg、5 mg、10 mg、15 mg、錠剤）						
3.2.P.8.1 安定性のまとめ及び結論（タリージェ錠2.5 mg、5 mg、10 mg、15 mg、錠剤）						
3.2.P.8.1-1	安定性のまとめ及び結論（タリージェ錠 2.5 mg、5 mg、10 mg、15 mg、錠剤）					評価
3.2.P.8.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施（タリージェ錠2.5 mg、5 mg、10 mg、15 mg、錠剤）						
3.2.P.8.2-1	承認後の安定性試験計画の作成及び実施（タリージェ錠 2.5 mg、5 mg、10 mg、15 mg、錠剤）					評価
3.2.P.8.3 安定性データ（タリージェ錠2.5 mg、5 mg、10 mg、15 mg、錠剤）						
3.2.P.8.3-1	安定性データ（タリージェ錠 2.5 mg、5 mg、10 mg、15 mg、錠剤）					評価
3.2.P.8.3-2	HPLC Determination of 不純物H* [redacted] in Mirogabalin Tablets 2.5, 5, 7.5, 10 and 15 mg	[redacted]	[redacted]～	[redacted]	国外	評価
3.2.P.8.3-3	REPORT ON THE STABILITY TESTING OF DS-5565 FILM COATED TABLETS 2.5 MG, 5 MG, 10 MG AND 15 MG ("REGISTRATION BATCHES JP FORMULATION") PACKED IN PTP [redacted] BLISTER 10 CT. IN AL POUCH WITH DESICCANT RESULTS AND EVALUATION AFTER A STORAGE PERIOD OF 24 MONTHS AT 25°C/60%RH AND 6 MONTHS AT 40°C/75%RH	[redacted]	[redacted]～	[redacted]	国外	評価
3.2.P.8.3-4	DS-5565製剤の苛酷試験	[redacted]	[redacted]～	第一三共株式会社	国内	評価

＊新薬承認情報提供時に置換

1.12 添付資料一覧

ミロガバリンベシル酸塩　　タリージェ錠 2.5 mg、5 mg、10 mg、15 mg

1.12-1-2 第3部に添付しない資料の一覧

資料番号	タイトル
3.2.A	その他
3.2.A.1	製造背施設及び設備（品名、製造業者）
3.2.A.2	外来性感染性物質の安全評価（品名、剤型、製造業者）
3.2.A.3	添加剤
3.3	参考文献

1.12 添付資料一覧

ミロガバリンベシル酸塩　　タリージェ錠 2.5 mg、5 mg、10 mg、15 mg

1.12-2-1 第4部の添付資料一覧

資料番号（初出番号）	タイトル	著者	実施期間	実施場所	報種類（国内／国外）	評価／参考の別
4.2 試験報告書						
4.2.1 薬理試験						
4.2.1.1 効力を裏付ける試験						
4.2.1.1-1	Binding analysis of A200-0700(free form of DS-5565) and pregabalin to the α2δ subunits of human and rat calcium channels	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ [redacted]年[redacted]月[redacted]日	第一三共株式会社	国内	評価
4.2.1.1-2	Effect of DS-5565 on pain threshold in neuropathic pain model (Seltzer model) rats	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ [redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	評価
4.2.1.1-3	Analgesic effect of DS-5565 and pregabalin in streptozotocin-induced diabetic rats	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ [redacted]年[redacted]月[redacted]日	第一三共株式会社	国内	評価
4.2.1.1-4	Effect of DS-5565 on mechanical allodynia in a rat model of spinal cord injury	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ [redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	評価
4.2.1.1-5	Effect of DS-5565 in intermittent cold stress model mice	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ [redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	評価
4.2.1.1-6	Effect of DS-5565 in Sluka model rats	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ [redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	評価
4.2.1.1-7	Characterization of the effects of Daiichi Sankyo proprietary compound on native High-Voltage Activated Calcium Currents (HVA) mediated by N-Type calcium channels, of rat dorsal root ganglion (DRG) culture neurons	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ [redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国外	参考
4.2.1.2 副次的薬理試験						
4.2.1.2-1	An Investigation of DS-5565 on in vitro Pharmacological Actions on SpectrumScreen Package and 14 Enzymes with 7 Binding Assays	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ [redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国外	評価
4.2.1.2-2	An Investigation of A204-4455 in vitro Pharmacological Actions on SpectrumScreen Package and 14 Enzymes with 7 Binding Assays (Total 183 items)	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ [redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国外	評価
4.2.1.3 安全性薬理試験						
4.2.1.3-1	Safety Pharmacology Study on the Central Nervous System in Rats Treated Orally with DS-5565	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ [redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	評価
4.2.1.3-2	Safety Pharmacology Study on Motor Coordination in Rats Treated Orally with DS-5565	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ [redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	評価
4.2.1.3-3	Safety Pharmacology Study on Spontaneous Locomotor Activity in Rats Treated Orally with DS-5565 (Supermex method)	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ [redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	評価
4.2.1.3-4	Safety Pharmacology Study of DS-5565 on hERG Channels in hERG Transfected HEK Cells	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ [redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	評価
4.2.1.3-5	Safety Pharmacology Study of DS-5565 on Action Potentials in Isolated Guinea Pig Papillary Muscles	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ [redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	評価
4.2.1.3-6	Safety Pharmacology Study on the Cardiovascular System and Respiratory System in Conscious Monkeys Treated Orally with DS-5565	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ [redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	評価
4.2.2 薬物動態試験						
4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書						
4.2.2.1-1	Validation of LC/MS/MS Method to Determine A200-0700 in Mouse Plasma for Kinetic Analysis of DS-5565	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ [redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	参考
4.2.2.1-2	Validation of a Method for Determination of A200-0700 (free base of DS-5565) Concentrations in Rat Plasma by LC/MS/MS	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ [redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	評価
4.2.2.1-3	Validation of LC/MS/MS Method to Determine A200-0700 in Rat and Monkey Plasma for Toxicokinetic Analysis of DS-5565	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ [redacted]年[redacted]月[redacted]日	第一三共株式会社	国内	参考
4.2.2.1-4	Validation of LC/MS/MS Method to Determine A200-0700 in Rat Urine for Toxicokinetic Analysis of DS-5565	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ [redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	参考
4.2.2.1-5	Validation of LC/MS/MS Method to Determine A204-4455 in Rat Plasma and Urine for Toxicokinetic Analysis of DS-5565	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ [redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	参考
4.2.2.1-6	Qualification of an LC-MS/MS Method for the Determination of A204-4455 in Rat Plasma (Sodium Heparin)	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ [redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国外	評価
4.2.2.1-7	Validation of LC/MS/MS Method to Determine A200-0700 in Rabbit Plasma for Toxicokinetic Analysis of DS-5565	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ [redacted]年[redacted]月[redacted]日	第一三共株式会社	国内	参考
4.2.2.1-8	Validation of a Method for Determination of A200-0700 (free base of DS-5565) Concentrations in Monkey Plasma by LC/MS/MS	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ [redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	評価
4.2.2.1-9	Qualification of an LC-MS/MS Method for the Determination of A204-4455 in Monkey Plasma (Sodium Heparin)	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ [redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国外	評価
4.2.2.1-10	Partial Validation of LC/MS/MS Method to Determine A200-0700 in Monkey Plasma for Kinetic Analysis of DS-5565	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ [redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	参考
4.2.2.2 吸収						

1.12-2-1 第4部の添付資料一覧

資料番号（初出番号）	タイトル	著者	実施期間	実施場所	報種類（国内／国外）	評価／参考の別
4.2.2.2-1	Study to Investigate Pharmacokinetic Dose Dependency and to Calculate Bioavailability after Oral Administration of DS-5565 to Rats	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ [redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	評価
4.2.2.2-2	Blood and Plasma Concentrations of Radioactivity after a Single Oral Administration of [^{14}C]DS-5565 (free form) to Male Rats	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ [redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	評価
4.2.2.2-3	Study to Investigate Pharmacokinetic Dose Dependency and to Calculate Bioavailability after Oral Administration of DS-5565 to Cynomolgus Monkeys	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ [redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	評価
4.2.2.2-4	Radioactivity Concentrations in Blood and Plasma and Radioactivity Excretion in Urine and Feces after Single Oral Administration of ^{14}C-DS-5565 (Free Form) to Monkeys	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ [redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	評価
4.2.2.2-5	Determination of A200-0700 and Pregabalin Concentrations in Plasma for Pharmacology Study of DS-5565 in Rats	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ [redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	評価
4.2.2.3 分布						
4.2.2.3-1	Quantitative Whole-body Autoradiography after a Single Oral Administration of [^{14}C]DS-5565 (free form) to Male Albino Rats	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ [redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	評価
4.2.2.3-2	Quantitative Whole-body Autoradiography after a Single Oral Administration of [^{14}C]DS-5565 (free form) to Male Pigmented Rats	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ [redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	評価
4.2.2.3-3	In Vitro Plasma Protein Binding of [^{14}C]DS-5565 in Mice	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ [redacted]年[redacted]月[redacted]日	第一三共株式会社	国内	評価
4.2.2.3-4	In Vitro Plasma Protein Binding of [^{14}C]DS-5565 (free form) in Rats, Cynomolgus Monkeys and Humans	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ [redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	評価
4.2.2.3-5	A204-4455, Lactam Form of DS-5565 Free Form: Investigation of Plasma Protein Binding In Vitro in Rat, Cynomolgus Monkey and Human by Rapid Equilibrium Dialysis	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ [redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国外	評価
4.2.2.3-6	In Vitro Distribution of [^{14}C]DS-5565 (free form) to Blood Cells in Rats, Cynomolgus Monkeys and Humans	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ [redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	評価
4.2.2.3-7	Placental Transfer after a Single Oral Administration of [^{14}C]DS-5565 to Pregnant Rats	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ [redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	評価
4.2.2.4 代謝						
4.2.2.4-1	Structure elucidation of metabolites in plasma and urine after a single oral administration of [^{14}C]DS-5565 to mice	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ [redacted]年[redacted]月[redacted]日	第一三共株式会社	国内	評価
4.2.2.4-2	Structure elucidation of metabolites in plasma after a single oral administration of [^{14}C]DS-5565 to rats	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ [redacted]年[redacted]月[redacted]日	第一三共株式会社	国内	評価
4.2.2.4-3	Structure elucidation of metabolites in urine after a single oral administration of [^{14}C]DS-5565 to rats	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ [redacted]年[redacted]月[redacted]日	第一三共株式会社	国内	評価
4.2.2.4-4	Structure elucidation of metabolites in bile and feces after a single oral administration of [^{14}C]DS-5565 to rats	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ [redacted]年[redacted]月[redacted]日	第一三共株式会社	国内	評価
4.2.2.4-5	Structure elucidation of metabolites in plasma after a single oral administration of [^{14}C]DS-5565 to monkeys	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ [redacted]年[redacted]月[redacted]日	第一三共株式会社	国内	評価
4.2.2.4-6	Structure elucidation of metabolites in urine after a single oral administration of [^{14}C]DS-5565 to monkeys	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ [redacted]年[redacted]月[redacted]日	第一三共株式会社	国内	評価
4.2.2.4-7	Structure elucidation of metabolites in bile and feces after a single oral administration of [^{14}C]DS-5565 to monkeys	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ [redacted]年[redacted]月[redacted]日	第一三共株式会社	国内	評価
4.2.2.4-8	Collection of Biological Samples and Quantitative Evaluation of Metabolite Profiles in Plasma, Urine, and Feces after Single Oral Administration of [^{14}C]DS-5565 (free form) in Rats	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ [redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	評価
4.2.2.4-9	Collection of Biological Samples and Quantitative Evaluation of Metabolite Profiles in Plasma, Urine, and Feces after Single Oral Administration of [^{14}C]DS-5565 (free form) in Monkeys	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ [redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	評価
4.2.2.5 排泄						
4.2.2.5-1	Urinary and fecal excretion of radioactivity in male mice after oral administration of [^{14}C]DS-5565	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ [redacted]年[redacted]月[redacted]日	第一三共株式会社	国内	評価
4.2.2.5-2	Excretion of Radioactivity in Urine and Feces after a Single Oral Administration of [^{14}C]DS-5565 (free form) to Male Rats	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ [redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	評価
4.2.2.5-3	Excretion of Radioactivity in Urine and Feces after a Single Intravenous Administration of [^{14}C]DS-5565 (free form) to Male Rats	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ [redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	評価
4.2.2.5-4	Excretion of Radioactivity in Bile after a Single Oral Administration of [^{14}C]DS-5565 (free form) to the Bile Duct-Cannulated Male Rats	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ [redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	評価

1.12-2-1 第4部の添付資料一覧

資料番号（初出番号）	タイトル	著者	実施期間	実施場所	報種類（国内／国外）	評価／参考の別
4.2.2.5-5	Excretion of Radioactivity in Bile after a Single Intravenous Administration of [^{14}C]DS-5565 (free form) to the Bile Duct-Cannulated Male Rats	[redacted]	[redacted]	[redacted]	国内	評価
4.2.2.5-6	Milk and Plasma Concentrations of Radioactivity after a Single Oral Administration of [^{14}C]DS-5565 to Nursing Rats	[redacted]	[redacted]	[redacted]	国内	評価
4.2.3 毒性試験						
4.2.3.2 反復投与毒性試験						
4.2.3.2-1	Repeated Dose Toxicity Study in Rats Treated Orally with DS-5565 for 14 Days	[redacted]	[redacted]	第一三共株式会社	国内	参考
4.2.3.2-2	Determination of A200-0700 and A204-4455 for Toxicokinetic Analysis in Repeated Dose Toxicity Study in Rats Treated Orally with DS-5565 for 14 Days	[redacted]	[redacted]	[redacted]	国内	参考
4.2.3.2-3	Repeated Dose Toxicity Study in Rats Treated Orally with DS-5565 for 28 Days Followed by a 56-Day Recovery Period	[redacted]	[redacted]	第一三共株式会社	国内	評価
4.2.3.2-4	Repeated Dose Toxicity Study in Rats Treated Orally with DS-5565 for 3 Months	[redacted]	[redacted]	[redacted]	国内	評価
4.2.3.2-5	Repeated Dose Toxicity Study in Rats Treated Orally with DS-5565 for 6 Months	[redacted]	[redacted]	[redacted]	国内	評価
4.2.3.2-6	Bioanalysis of A204-4455 in Rat Plasma (Sodium Heparin) In Support of Preclinical Protocol B110912: Repeated Dose Toxicity Study in Rats Treated Orally with DS-5565 for 6 Months	[redacted]	[redacted]	[redacted]	国外	参考
4.2.3.2-7	Repeated Dose Toxicity Study in Monkeys Treated Orally with DS-5565 for 14 Days	[redacted]	[redacted]	第一三共株式会社	国内	参考
4.2.3.2-8	Determination of A200-0700 and A204-4455 for Toxicokinetic Analysis in Repeated Dose Toxicity Study in Monkeys Treated Orally with DS-5565 for 14 Days	[redacted]	[redacted]	[redacted]	国内	参考
4.2.3.2-9	Repeated Dose Toxicity Study in Monkeys Treated Orally with DS-5565 for 28 Days followed by a 56-Day Recovery Period	[redacted]	[redacted]	[redacted]	国内	評価
4.2.3.2-10	Repeated Dose Toxicity Study in Monkeys Treated Orally with DS-5565 for 3 Months	[redacted]	[redacted]	[redacted]	国内	評価
4.2.3.2-11	Repeated Dose Toxicity Study in Monkeys Treated Orally with DS-5565 for 9 Months	[redacted]	[redacted]	[redacted]	国内	評価
4.2.3.2-12	Bioanalysis of A204-4455 in Monkey Plasma (Sodium Heparin) In Support of Preclinical Protocol SBL314-614: Repeated Dose Toxicity Study in Monkeys Treated Orally with DS-5565 for 9 Months	[redacted]	[redacted]	[redacted]	国外	参考
4.2.3.3 遺伝毒性試験						
4.2.3.3.1 In vitro試験						
4.2.3.3.1-1	Bacterial Reverse Mutation Study of DS-5565	[redacted]	[redacted]	第一三共株式会社	国内	評価
4.2.3.3.1-2	Chromosome Aberration Study of DS-5565 Using Mammalian Cultured Cells	[redacted]	[redacted]	第一三共株式会社	国内	評価
4.2.3.3.2 In vivo試験						
4.2.3.3.2-1	Micronucleus Study of DS-5565 in Rats Bone Marrow	[redacted]	[redacted]	第一三共株式会社	国内	評価
4.2.3.4 がん原性試験						
4.2.3.4.1 長期がん原性試験						
4.2.3.4.1-1	Preliminary Dose Range-Finding Study for Carcinogenicity Study in Mice Treated Orally with DS-5565 for 14 Days	[redacted]	[redacted]	[redacted]	国内	参考
4.2.3.4.1-2	Dose Range-Finding Study for Carcinogenicity Study in Mice Treated Orally with DS-5565 for 3 Months	[redacted]	[redacted]	[redacted]	国内	評価
4.2.3.4.1-3	Oral Carcinogenicity Study in Mice Treated with DS-5565 for 24 Months	[redacted]	[redacted]	[redacted]	国内	評価
4.2.3.4.1-4	Oral Carcinogenicity Study in Rats Treated with DS-5565 for 24 Months	[redacted]	[redacted]	[redacted]	国内	評価
4.2.3.4.3 その他の試験						
4.2.3.4.3-1	Mechanistic Study for Urinary Bladder Tumor in Rats (1) – Mitogenesis Examination of Urothelium in the Urinary Bladder using Specimen of Repeated Dose Toxicity Study in Rats Treated Orally with DS-5565 for 3 Months or 6 Months –	[redacted]	[redacted]	[redacted]	国内	参考
4.2.3.4.3-2	Mechanistic Study for Urinary Bladder Tumor in Rats (2) – Examination of Effect on Urine and Urothelium in the Urinary Bladder in Repeated Dose Toxicity Study in Rats Treated Orally with DS-5565 for 28 days –	[redacted]	[redacted]	[redacted]	国内	参考
4.2.3.4.3-3	Mechanistic Study for Urinary Bladder Tumor in Rats (3) – Mitogenesis Examination of Urothelium in the Urinary Bladder using Specimen of Oral Carcinogenicity Study in Rats Treated with DS-5565 for 24 Months –	[redacted]	[redacted]	[redacted]	国内	参考
4.2.3.5 生殖発生毒性試験						
4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験						

1.12-2-1 第4部の添付資料一覧

資料番号（初出番号）	タイトル	著者	実施期間	実施場所	報種類（国内／国外）	評価／参考の別
4.2.3.5.1-1	Study for Effects of DS-5565 Administered Orally on Fertility and Early Embryonic Development to Implantation in Rats	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ [redacted]年[redacted]月[redacted]日	第一三共株式会社	国内	評価
4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験						
4.2.3.5.2-1	Preliminary study for effects of DS-5565 administered orally on embryo-fetal development in rats	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ [redacted]年[redacted]月[redacted]日	第一三共株式会社	国内	参考
4.2.3.5.2-2	Study for Effects of DS-5565 Administered Orally on Embryo-fetal Development in Rats	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ [redacted]年[redacted]月[redacted]日	第一三共株式会社	国内	評価
4.2.3.5.2-3	Study for Effects of DS-5565 Administered Orally on Embryo-fetal Development in Rats (Additional Low Dose Study)	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ [redacted]年[redacted]月[redacted]日	第一三共株式会社	国内	評価
4.2.3.5.2-4	Preliminary Study for Effects of DS-5565 Administered Orally on Embryo-fetal Development in Rabbits	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ [redacted]年[redacted]月[redacted]日	第一三共株式会社	国内	参考
4.2.3.5.2-5	Study for Effects of DS-5565 Administered Orally on Embryo-fetal Development in Rabbits	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ [redacted]年[redacted]月[redacted]日	第一三共株式会社	国内	評価
4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験						
4.2.3.5.3-1	Preliminary Study for Effects of DS-5565 Administered Orally on Pre- and Postnatal Development, Including Maternal Function, in Rats	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ [redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	参考
4.2.3.5.3-2	Study for Effects of DS-5565 Administered Orally on Pre- and Postnatal Development, Including Maternal Function, in Rats	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ [redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	評価
4.2.3.7 その他の毒性試験						
4.2.3.7.4 依存性試験						
4.2.3.7.4-1	Preliminary Drug Discrimination Study of DS-5565 in Rats	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ [redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	参考
4.2.3.7.4-2	Drug Discrimination Study of DS-5565 in Rats	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ [redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	評価
4.2.3.7.4-3	Physical Dependence Study in Rats Treated Orally with DS-5565 for 28 Days	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ [redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	評価
4.2.3.7.4-4	Dose-Range Finding Study for Intravenous Self-Administration Study of DS-5565 in Rhesus Monkeys	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ [redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	参考
4.2.3.7.4-5	Intravenous Self-Administration Study of DS-5565 in Rhesus Monkeys	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ [redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	評価
4.2.3.7.6 不純物の毒性試験						
4.2.3.7.6-1	Repeated Dose Toxicity Study in Rats Treated Orally with DS-5565 (不純物A spiked sample) for 14 Days	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ [redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	評価
4.2.3.7.6-2	Bacterial Reverse Mutation Study of DS-5565 不純物A Spiked Sample	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ [redacted]年[redacted]月[redacted]日	第一三共株式会社	国内	評価
4.2.3.7.6-3	Chromosome Aberration Study of DS-5565 不純物A Spiked Sample with Mammalian Cultured Cells	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ [redacted]年[redacted]月[redacted]日	第一三共株式会社	国内	評価
4.2.3.7.6-4	Bacterial Reverse Mutation Study of DS-5565 Spiked with 不純物B*	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ [redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	参考
4.2.3.7.6-5	Bacterial Reverse Mutation Study of DS-5565 Spiked with 不純物C*	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ [redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	参考
4.2.3.7.6-6	Bacterial Reverse Mutation Study of DS-5565 Spiked with 不純物D*	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ [redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	参考
4.2.3.7.6-7	Bacterial Reverse Mutation Study of 物質A* (DS-5565-Related Compound)	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ [redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	参考
4.2.3.7.6-8	Bacterial Reverse Mutation Study of 物質B* (DS-5565 Related Compound)	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ [redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	評価
4.2.3.7.6-9	微生物を用いる物質C*(DS-5565関連物質)の変異原性試験	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ [redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	参考
4.2.3.7.6-10	微生物を用いる物質D*(DS-5565関連物質)の変異原性試験	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ [redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	参考

4.3 4.3 参考文献

4.3.1 「2.4 非臨床試験の概括評価」で引用した参考文献

4.3.1-1 Gee NS, Brown JP, Dissanayake VU, et al. The novel anticonvulsant drug, gabapentin (Neurontin), binds to the $\alpha_2\delta$ subunit of a calcium channel. J Biol Chem. 1996;271:5768-76.

4.3.1-2 Field MJ, Cox PJ, Stott E, et al. Identification of the α_2-δ-1 subunit of voltage-dependent calcium channels as a molecular target for pain mediating the analgesic actions of pregabalin. Proc Natl Acad Sci USA. 2006;103:17537-42.

4.3.1-3 Tanabe M, Takasu K, Takeuchi Y, et al. Pain relief by gabapentin and pregabalin via supraspinal mechanisms after peripheral nerve injury. J Neurosci Res. 2008;86:3258-64.

4.3.1-4 Bee LA, Dickenson AH. Descending facilitation from the brainstem determines behavioural and neuronal hypersensitivity following nerve injury and efficacy of pregabalin. Pain. 2008;140:209-23.

4.3.1-5 Greaves P. Urinary Tract. Urinary Bladder. Urothelial (transitional epithelial) hypertrophy and hyperplasia. In: Histopathology of preclinical toxicity studies. Interpretation and relevance in drug safety studies. 4th ed. Elsevier; 2012. p. 587-9.

4.3.1-6 Greaves P. Urinary Tract. Neoplasia. In: Histopathology of preclinical toxicity studies. Interpretation and relevance in drug safety studies. 4th ed. Elsevier; 2012.p. 589-94.

4.3.1-7 Cohen SM. Urinary bladder carcinogenesis. Toxicol Pathol. 1998;26:121-7.

4.3.1-8 Cohen SM. Comparative pathology of proliferative lesions of the urinary bladder. Toxicol Pathol. 2002;30:663-71.

4.3.1-9 Greaves P. Digestive system. Forestomach. Non-neoplastic lesions. In: Histopathology of preclinical toxicity studies. Interpretation and relevance in drug safety studies. 4th ed. Elsevier; 2012. p. 343-6.

4.3.2 「2.6 非臨床試験の概要文」で引用した参考文献

＊新薬承認情報提供時に置換

1.12-2-1 第4部の添付資料一覧

資料番号（初出番号）	タイトル	著者	実施期間	実施場所	報種類（国内／国外）	評価／参考の別
4.3.2-1	Li CY, Zhang XL, Matthews EA, et al. Calcium channel $\alpha_2\delta1$ subunit mediates spinal hyperexcitability in pain modulation. Pain. 2006;125:20-34.					
4.3.2-2	Taylor CP. Mechanisms of analgesia by gabapentin and pregabalin – calcium channel α_2-δ [Ca,α_2-δ] ligands. Pain. 2009;142:13-6.					
4.3.2-3	Field MJ, Li Z, Schwarz JB. Ca^{2+} channel α_2-δ ligands for the treatment of neuropathic pain. J Med Chem. 2007;50:2569-75.					
4.3.2-4	Taylor CP, Angelotti T, Fauman E. Pharmacology and mechanism of action of pregabalin: The calcium channel α_2-δ (alpha$_2$-delta) subunit as a target for antiepileptic drug discovery. Epilepsy Res. 2007;73:137-50.					
4.3.2-5	Copeland RA, Pompliano DL, Meek TD. Drug-target residence time and its implications for lead optimization. Nat Rev Drug Discov. 2006;5:730-9.					
4.3.2-6	Barclay J, Balaguero N, Mione M, et al. Ducky mouse phenotype of epilepsy and ataxia is associated with mutations in the *Cacna2d2* gene and decreased calcium channel current in cerebellar Purkinje cells. J Neurosci. 2001;21:6095-104.					
4.3.2-7	Brill J, Klocke R, Paul D, et al. *entla*, a novel epileptic and ataxic *Cacna2d2* mutant of the mouse. J Biol Chem. 2004;279:7322-30.					
4.3.2-10	Frazier KS, Seely JC, Hard GC, et al. Proliferative and nonproliferative lesions of the rat and mouse urinary system. Toxicol Pathol. 2012;40:14S-86S.					
4.3.2-11	Cohen SM. Screening for human urinary bladder carcinogens: two-year bioassay is unnecessary. Toxicol Res (Camb). 2018;7:565-75.					
4.3.2-12	Jokinen MP. Urinary bladder, ureter, and urethra. In: Boorman GA, Eustis SL, Elwell MR, et al., editors. Pathology of the Fischer rat. Academic Press Inc;1990. p. 109-26.					
4.3.2-13	Jokinen MP, Seely JC. Urinary bladder, ureter, and urethra. In: Suttie AW, Leininger JR, Bradley AE, editors. Boorman's pathology of the rat. 2nd ed. Academic Press Inc;2018. p. 167-88.					
4.3.2-14	ラットの背景病変. 日本毒性病理学会編. 新毒性病理組織学. 西村書店;2017. p. 705-11.					
4.3.2-15	Kacew S, Festing MF. Role of rat strain in the differential sensitivity to pharmaceutical agents and naturally occurring substances. J Toxicol Environ Health. 1996;47:1-30.					

1.12-2-2 第4部に添付しない資料の一覧

資料番号	タイトル
4.2.1.4	薬力学的薬物相互作用試験
4.2.2.6	薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）
4.2.2.7	その他の薬物動態試験
4.2.3.1	単回投与毒性試験
4.2.3.4.2	短期又は中期がん原性試験
4.2.3.5.4	新生児を用いた試験
4.2.3.6	局所刺激性試験
4.2.3.7.1	抗原性試験
4.2.3.7.2	免疫毒性試験
4.2.3.7.3	毒性発現の機序に関する試験
4.2.3.7.5	代謝物の毒性試験
4.2.3.7.7	その他の試験

1.12-3-1 第5部の添付資料一覧

資料番号（初出番号）	タイトル	著者	実施期間	実施場所	報種類（国内／国外）	評価／参考の別	電子データの提出の有無
5.2 全臨床試験一覧表							
5.2-1	臨床試験一覧表						
5.3 臨床試験報告書							
5.3.1 生物薬剤学試験報告書							
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書							
5.3.1.1-1	A phase 1 open-label, two-treatment incomplete three-way crossover single dose study to assess the effect of food on the pharmacokinetics of DS-5565 in healthy subjects	[redacted]	[redacted]～	[redacted]	国外	参考	
5.3.1.1-2	A phase 1, open-label, randomized, two-way crossover study to assess the effect of food on the pharmacokinetics of the to-be-marketed (Phase 3) formulation of DS-5565 tablet in healthy subjects	[redacted]	[redacted]～	[redacted]	国外	参考	
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書							
5.3.1.4-1	VALIDATION OF AN LC-MS/MS METHOD FOR THE DETERMINATION OF A200-0700 (FREE BASE OF DS-5565) IN HUMAN PLASMA (K_2EDTA)	[redacted]	[redacted]～	[redacted]	国外	参考	
5.3.1.4-2	VALIDATION OF AN LC-MS/MS METHOD FOR THE DETERMINATION OF A200-0700 (FREE BASE OF DS-5565) IN HUMAN URINE	[redacted]	[redacted]～	[redacted]	国外	参考	
5.3.1.4-3	VALIDATION OF AN LC-MS/MS METHOD FOR THE DETERMINATION OF A200-0700 IN HUMAN DIALYSATE	Daiichi Sankyo Co., Ltd.	[redacted]～	[redacted]	国外	参考	
5.3.1.4-4	QUALIFICATION OF AN LC-MS/MS METHOD FOR THE DETERMINATION OF A200-0700 IN HUMAN PLASMA (K_2EDTA)/PHOSPHATE BUFFERED SALINE	Daiichi Sankyo Co., Ltd.	[redacted]～	[redacted]	国外	参考	
5.3.1.4-5	VALIDATION OF AN LC-MS/MS METHOD FOR THE DETERMINATION OF A204-4455 IN HUMAN PLASMA (K_2EDTA)	[redacted]	[redacted]～	[redacted]	国外	参考	
5.3.1.4-6	VALIDATION OF AN LC-MS/MS METHOD FOR THE DETERMINATION OF A204-4455 IN HUMAN URINE	[redacted]	[redacted]～	[redacted]	国外	参考	
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書							
5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書							
5.3.2.2-1	Structure elucidation for metabolites of [^{14}C]A200-0700 (DS-5565 free form) in human liver microsomes	[redacted]	[redacted]～	第一三共株式会社	国内	評価	
5.3.2.2-2	Structure elucidation for metabolites of [^{14}C]A200-0700 (DS-5565 free form) in cDNA-expressed human UGT enzyme systems	[redacted]	[redacted]～	第一三共株式会社	国内	評価	
5.3.2.2-3	Uptake study of A200-0700, the free form of DS-5565, using OAT1-, OAT3- and OCT2-expressing cells	[redacted]	[redacted]～	第一三共株式会社	国内	評価	
5.3.2.2-4	In vitro Interaction Studies of ^{3}H-A200-0700 with human MATE1, MATE2-K and OCT2 SLC Transporters	[redacted]	[redacted]～	[redacted]	国外	評価	
5.3.2.2-5	Inhibitory potential of A200-0700, free form of DS-5565, on OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, P-gp and BCRP using their expressing cells	[redacted]	[redacted]～	[redacted]	国内	評価	
5.3.2.2-6	Evaluation of the inhibitory potential of DS-5565 in human MATE1 and MATE2-K expressing cell system	[redacted]	[redacted]～	[redacted]	国外	評価	
5.3.2.2-7	Inhibitory Potential of DS-5565 on Cytochrome P450 Isoform Activities in Human Liver Microsomes	[redacted]	[redacted]～	[redacted]	国内	評価	
5.3.2.2-8	Evaluation of the potential of DS-5565 to induce CYP3A4, CYP1A2 and CYP2B6 in fresh human hepatocytes	[redacted]	[redacted]～	[redacted]	国外	評価	
5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書							
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書							
5.3.3.1-1	A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Single Ascending Dose Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of DS-5565 in Healthy Volunteers	[redacted]	[redacted]～	[redacted]	国外	参考	

1.12-3-1 第5部の添付資料一覧

資料番号（初出番号）	タイトル	著者	実施期間	実施場所	報種類（国内／国外）	評価／参考の別	電子データの提出の有無
5.3.3.1-2	An Open-Label Study Assessing the Mass Balance of a Single Oral Dose of ^{14}C-DS-5565	[redacted]	[redacted]～	[redacted]	国外	参考	
5.3.3.1-3	Quantitative Evaluation of Metabolite Profiles in Urine after Single Oral Administration of [^{14}C]DS-5565 in Healthy Male Subjects	[redacted]	[redacted]～	[redacted]	国内	参考	
5.3.3.1-4	Quantitative Evaluation of Metabolite Profiles in Feces after Single Oral Administration of [^{14}C]DS-5565 in Healthy Male Subjects	[redacted]	[redacted]～	[redacted]	国内	参考	
5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書							
5.3.3.3-1	A randomized, placebo-controlled, double-blind study of the safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of single doses of DS-5565 in healthy Japanese, Korean, Chinese, and Caucasian volunteers, and repeated doses of DS-5565 in Japanese volunteers	[redacted]	[redacted]～	[redacted]	国外	評価	有
5.3.3.3-2	DS-5565 clinical pharmacology study - An open-label, single-dose study to assess the pharmacokinetics and safety of DS-5565 in Japanese subjects with varying degrees of renal function -	[redacted]	[redacted]～	[redacted]他3施設	国内	評価	有
5.3.3.3-3	A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Multiple-Dose Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of DS-5565 in Healthy Elderly Subjects	[redacted]	[redacted]～	[redacted]	国外	参考	
5.3.3.3-4	An open-label, single-dose study to assess the pharmacokinetics of DS-5565 in subjects with varying degrees of renal function	[redacted]	[redacted]～	[redacted]他2施設	国外	参考	
5.3.3.3-5	An Open-label, Single-dose Study to Assess the Pharmacokinetics of Mirogabalin in Subjects with Hepatic Impairment Compared to Healthy Subjects	[redacted]	[redacted]～	[redacted]他1施設	国外	参考	
5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書							
5.3.3.4-1	A randomized, double-blind, drug-drug-interaction study to assess the effect of DS-5565 on the pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety and tolerability of ethanol in healthy subjects	[redacted]	[redacted]～	[redacted]	国外	参考	
5.3.3.4-2	A Phase 1, randomized, double-blind, placebo-controlled, four-way crossover study to assess the potential pharmacokinetic and pharmacodynamic interaction between DS-5565 and lorazepam	[redacted]	[redacted]～	[redacted]	国外	参考	
5.3.3.4-3	A randomized, double-blind, drug-drug interaction study to assess the effect of zolpidem on the pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety and tolerability of DS-5565 in healthy subjects	[redacted]	[redacted]～	[redacted]	国外	参考	
5.3.3.4-4	A Phase 1, randomized, double-blind drug-drug interaction study to assess the safety, pharmacokinetic, and pharmacodynamic effects of DS-5565 and tramadol when coadministered in healthy subjects	[redacted]	[redacted]～	[redacted]	国外	参考	
5.3.3.4-5	A Phase 1, three-part, three-period, open-label, randomized, single dose, crossover interaction study, in healthy male subjects, to investigate the potential for a pharmacokinetic drug-drug interaction after co-administration of DS-5565 and metformin	[redacted]	[redacted]～	[redacted]	国外	参考	
5.3.3.4-6	A Phase 1, Randomized, Open-Label, Crossover Study to Assess the Effects of Probenecid and Cimetidine on the Pharmacokinetics of DS-5565 in Healthy Subjects	[redacted]	[redacted]～	[redacted]	国外	参考	有
5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書							
5.3.3.5-1	Population Pharmacokinetic Analysis for Mirogabalin in Patients With Pain Associated With Diabetic Peripheral Neuropathy or Postherpetic Neuralgia to Support the Japan/Asian Regulatory Submission	[redacted]第一三共株式会社	-	-	-	参考	有

1.12-3-1 第5部の添付資料一覧

資料番号（初出番号）	タイトル	著者	実施期間	実施場所	報種類（国内／国外）	評価／参考の別	電子データの提出の有無
5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書							
5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書							
5.3.4.1-1	A Randomized, Double-Blind, Single-Dose, Placebo and Positive Controlled Crossover Study to Evaluate the Effect of Therapeutic and Supratherapeutic Exposure to DS-5565 on QTc Interval Duration in Healthy Male and Female Subjects	[redacted]	[redacted]～	[redacted]	国外	評価	有
5.3.4.1-2	A randomized, double-blind, placebo- and active-controlled, crossover study to evaluate the pharmacodynamics of DS-5565 in a capsaicin-pain model in healthy male volunteers	[redacted]	[redacted]～	[redacted]	国外	参考	
5.3.4.1-3	A double-blind, double-dummy crossover balanced study assessing the abuse potential of DS-5565 relative to a positive control (diazepam) and placebo control in recreational polydrug users	[redacted]	[redacted]～	[redacted]	国外	参考	
5.3.4.1-4	A Double-blind, Double-dummy, Balanced Crossover Study Assessing the Abuse Potential of DS-5565 Relative to a Positive Control (Pregabalin) and Placebo in Recreational Polydrug Users with a Lead-in Single Ascending Dose Tolerability Assessment	[redacted]	[redacted]～	[redacted]	国外	参考	
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書							
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書							
5.3.5.1-1	An Asian, Phase 2, multicenter, randomized, double-blind, placebo- and pregabalin-controlled, dose-finding study of DS-5565 in patients with pain associated with diabetic peripheral neuropathy	[redacted]	[redacted]～	[redacted]他79施設	国内／国外	評価	有
5.3.5.1-2	An Asian, Phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled 14-week study of DS-5565 in patients with diabetic peripheral neuropathic pain (DPNP) followed by a 52-week open-label extension	第一三共株式会社	[redacted]～	[redacted]他212施設	国内／国外	評価	有
5.3.5.1-3	An Asian, Phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled 14-week study of DS-5565 in patients with post-herpetic neuralgia (PHN) followed by a 52-week open-label extension	第一三共株式会社	[redacted]～	[redacted]他175施設	国内／国外	評価	有
5.3.5.1-4	A Randomized, Double-Blind, Placebo and Active Comparator-Controlled Study of DS-5565 for Treatment of Neuropathic Pain Associated with Diabetic Peripheral Neuropathy	[redacted]	[redacted]～	[redacted]他79施設	国外	参考	有
5.3.5.2 非対照試験報告書							
5.3.5.2-1	An Asian, Phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled 14-week study of DS-5565 in patients with diabetic peripheral neuropathic pain followed by a 52-week open-label extension	第一三共株式会社	[redacted]～	[redacted]他203施設	国内／国外	評価	有
5.3.5.2-2	An Asian, phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled 14-week study of DS-5565 in patients with post-herpetic neuralgia followed by a 52-week open-label extension	第一三共株式会社	[redacted]～	[redacted]他174施設	国内／国外	評価	有
5.3.5.2-3	A Japanese, Phase 3, open-label, 14 week study of DS-5565 in patients with pain associated with diabetic peripheral neuropathy with renal impairment or post-herpetic neuralgia with renal impairment	第一三共株式会社	[redacted]～	[redacted]他31施設	国内	評価	有
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書							
5.3.5.3-1	ミロガバリン申請用併合解析結果（有効性）	第一三共株式会社	-	-	-	参考	
5.3.5.3-2	ミロガバリン申請用併合解析結果（安全性）	第一三共株式会社	-	-	-	参考	有
5.3.5.3-3	ミロガバリン申請用併合解析結果（安全性2）	第一三共株式会社	-	-	-	参考	有
5.3.5.3-4	Exposure-Response Analyses for Mirogabalin in Patients With Pain Associated With Diabetic Peripheral Neuropathy or Postherpetic Neuralgia to Support the Japan/Asian Regulatory Submission	[redacted]第一三共株式会社	-	-	-	参考	有
5.3.5.4 その他の試験報告書							
5.3.5.4-1	A Randomized, Double-Blind, Placebo- and Active-Controlled Study of DS-5565 in Subjects with Pain Associated with Fibromyalgia	[redacted]	[redacted]～	[redacted]他299施設	国外	参考	
5.3.5.4-2	A Randomized, Double-Blind, Placebo- and Active-Controlled Study of DS-5565 in Subjects with Pain Associated with Fibromyalgia	[redacted]	[redacted]～	[redacted]他299施設	国外	参考	

1.12-3-1 第5部の添付資料一覧

資料番号（初出番号）	タイトル	著者	実施期間	実施場所	報種類（国内／国外）	評価／参考の別	電子データの提出の有無
5.3.5.4-3	A Randomized, Double-Blind, Placebo- and Active-Controlled Study of DS-5565 in Subjects with Pain Associated with Fibromyalgia	[redacted]	[redacted]～	[redacted]他299施設	国外	参考	
5.3.5.4-4	An Open-Label Extension Study of DS-5565 for 52 Weeks in Pain Associated with Fibromyalgia	[redacted]	[redacted]～	[redacted]他405施設	国外	参考	

1.12-3-1 第5部の添付資料一覧

資料番号（初出番号）	タイトル	著者	実施期間	実施場所	報種類（国内／国外）	評価／参考の別	電子データの提出の有無
5.3.5.4-5	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Safety Study of DS-5565 for Treatment of Pain due to Fibromyalgia in Subjects with Chronic Kidney Disease	[redacted]	[redacted]～	[redacted]他45施設	国外	参考	
5.3.5.4-6	Addendum to Clinical Study Reports: DS5565-A-E309, DS5565-A-E-310, DS5565-A-E311, DS5565-A-E312	[redacted]	-	-	-	参考	
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録							
5.3.7.1 用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の症例一覧表							
5.3.7.1-1	用量設定試験及び主要な有効性検証試験の症例一覧表						
5.3.7.2 副作用が観察された症例の一覧							
5.3.7.2-1	全ての臨床試験の副作用症例一覧表						
5.3.7.3 重篤な有害事象が観察された症例の一覧							
5.3.7.3-1	全ての臨床試験の重篤有害事象症例一覧表						
5.3.7.4 臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧							
5.3.7.4-1	全ての臨床試験の臨床検査値異常変動症例一覧表						
5.3.7.5 観察された臨床検査値の変動を適切に示した図							
5.3.7.5-1	全ての臨床試験の臨床検査値変動図						

1.12-3-1 第5部の添付資料一覧

資料番号（初出番号）	タイトル	著者	実施期間	実施場所	報種類（国内／国外）	評価／参考の別	電子データの提出の有無
5.4 参考文献							
5.4.1 「2.5 臨床に関する概括評価」で引用した参考文献							
5.4.1-1	Jensen TS, Baron R, Haanpää M, et al. A new definition of neuropathic pain. Pain. 2011;152(10):2204-5.						
5.4.1-2	Galluzzi KE. Managing neuropathic pain. J Am Osteopath Assoc. 2007;107(10 Suppl 6):ES39-48.						
5.4.1-3	Attal N, Fermanian C, Fermanian J, et al. Neuropathic pain: are there distinct subtypes depending on the aetiology or anatomical lesion? Pain.						
5.4.1-4	Baron R. Mechanisms of disease: neuropathic pain — a clinical perspective. Nat Clin Pract Neurol. 2006;2(2):95-106.						
5.4.1-5	Hempenstall K, Nurmikko TJ, Johnson RW, et al. Analgesic therapy in postherpetic neuralgia: a quantitative systematic review. PLoS Med. 2005;2(7):628-						
5.4.1-6	Markman JD, Dworkin RH. Ion channel targets and treatment efficacy in neuropathic pain. J Pain. 2006;7(1 Suppl 1):S38-47.						
5.4.1-7	Loeser JD, Treede RD. The Kyoto protocol of IASP basic plan terminology. Pain. 2008;137(3):473-7.						
5.4.1-8	小川節郎, 井関雅子, 菊地臣一. わが国における慢性疼痛および神経障害性疼痛に関する大規模実態調査. 臨床整形外科. 2012;47(6):565-74.						
5.4.1-9	日本ペインクリニック学会 神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン改訂版作成ワーキンググループ編. 神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン. 2nd ed. 真興交易, 2016. p. 29-31, p. 44, p. 48-56.						
5.4.1-10	厚生労働省. 平成27年国民健康・栄養調査報告. 2015. p. 164-6.						
5.4.1-11	伏見佳朗, 亀井信二, 金藤秀明. 有痛性糖尿病神経障害の疫学. 月刊糖尿病. 2016;8(8):62-6.						
5.4.1-12	廣田一紀, 比嘉和夫. 帯状疱疹後神経痛. 弓削孟文編. ニューロパシックペインの今—正しく基礎知識を整理して治療戦略を立てる—. 文光堂, 2002. p.						
5.4.1-13	比嘉和夫, 鈴木夕紀子, 諸根中. 帯状疱疹後神経痛. ペインクリニック. 2000;21Suppl:S92-100.						
5.4.1-14	井関雅子. 帯状疱疹・帯状疱疹後神経痛の治療の流れ. 稲田英一編. 帯状疱疹Up-to-Date—帯状疱疹からPHNまで. 診断と治療社, 2012. p. 64-7.						
5.4.1-15	Dworkin RH, Backonja M, Rowbotham MC, et al. Advances in neuropathic pain: diagnosis, mechanisms, and treatment recommendations. Arch Neurol. 2003;60(11):1524-34.						
5.4.1-16	Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. Lancet Neurol.						
5.4.1-17	Ogawa S, Arakawa A, Hayakawa K, et al. Pregabalin for neuropathic pain: why benefits could be expected for multiple pain conditions. Clin Drug Investig. 2016;36(11):877-88.						
5.4.1-18	Johnson P, Becker L, Halpern R, et al. Real-world treatment of post-herpetic neuralgia with gabapentin or pregabalin. Clin Drug Investig. 2013;33(1):35-44.						
5.4.1-19	小川節郎, 小松真由美, 大野誠一郎, 他. プレガバリン(リリカ®)使用成績調査：中間解析結果報告. Prog Med. 2013;33:2159-71.						
5.4.1-20	Li CY, Zhang XL, Matthews EA, et al. Calcium channel α2δ1 subunit mediates spinal hyperexcitability in pain modulation. Pain. 2006;125(1-2):20-34.						
5.4.1-21	Taylor CP. Mechanisms of analgesia by gabapentin and pregabalin – calcium channel α2-δ [Cavα2-δ] ligands. Pain. 2009;142(1-2):13-6.						
5.4.1-22	Field MJ, Li Z, Schwartz JB. Ca2+ channel α2-δ ligands for the treatment of neuropathic pain. J Med Chem. 2007;50(11):2569-75.						
5.4.1-23	Field MJ, Cox PJ, Stott E, et al. Identification of the α2-δ-1 subunit of voltage-dependent calcium channels as a molecular target for pain mediating the analgesic actions of pregabalin. Proc Natl Acad Sci USA. 2006;103(46):17537-42.						
5.4.1-24	European Medicines Agency (EMEA), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), Guideline on clinical medicinal products intended for the treatment of neuropathic pain. (July, 2007).						
5.4.1-25	花岡一雄, 小川節郎, 堀田饒, 他. わが国における神経障害性疼痛治療の現状と今後の展望—専門家によるコンセンサス会議からの提言—. ペインクリニック. 2009;30(10):1395-408.						
5.4.1-26	Rowland M, Tozer TN. Clinical pharmacokinetics: concepts and applications. 3rd ed. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins; 1995;170-2.						
5.4.1-27	European Medicines Agency. Guideline on the clinical development of medicinal products intended for the treatment of pain. (July, 2017).						
5.4.1-28	Dworkin RH, Turk DC, Wyrwich KW, et al. Interpreting the clinical importance of treatment outcomes in chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. J Pain. 2008;9(2):105-21.						
5.4.1-29	日本神経治療学会治療指針作成委員会編. 標準的神経治療：慢性痛. 2010;27(4):595-622.						
5.4.1-30	Woo A, Lechner B, Fu T, et al. Cut points for mild, moderate, and severe pain among cancer and non-cancer patients: a literature review. Ann Palliat Med. 2015;4(4):176-83.						
5.4.1-31	U.S. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, Office of Translational Sciences, Office of Biostatistics. Statistical review and evaluation. Antiepileptic drugs and suicidality.						
5.4.1-32	Fishbain DA. The association of chronic pain and suicide. Semin Clin Neuropsychiatry. 1999;4(3):221-7.						
5.4.1-33	リリカカプセル25mg／リリカカプセル75mg／リリカカプセル150mg／リリカOD錠25mg／リリカOD錠75mg／リリカOD錠150mg [添付文書]. ファイザー株式会社. 2017 Feb.						
5.4.1-34	ガバペン錠200mg／ガバペン錠300mg／ガバペン錠400mg [添付文書]. ファイザー株式会社, 2017 Apr.						
5.4.2 「2.7 臨床概要」で引用した参考文献							
5.4.2-1	Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for industry: pharmacokinetics in patients with impaired renal function – study design, data analysis, and impact on dosing and labeling [Draft guidance]. (March, 2010).						
5.4.2-2	Beal SL. Ways to fit a PK model with some data below the quantification limit. J Pharmacokinet. Pharmacodyn. 2001;28(5):481-504.						
5.4.2-3	Yin OQ, Merante D, Truitt K, et al. Population pharmacokinetic modeling and simulation for assessing renal impairment effect on the pharmacokinetics of mirogabalin. J Clin Pharmacol. 2016;56(2):203-12.						
5.4.2-4	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，薬審第592号 (平成7年5月24日).						
5.4.2-5	Hong MJ, Kim YD, Cheong YK, et al. Epidemiology of postherpetic neuralgia in Korea: an electronic population health Insurance system based study. Medicine (Baltimore). 2016;95(14):e3304.						
5.4.2-6	Takao Y, Miyazaki Y, Okeda M, et al. Incidences of herpes zoster and postherpetic neuralgia in Japanese adults aged 50 years and older from a community-based prospective cohort study: the SHEZ study. J Epidemiol. 2015;25(10):617-25.						
5.4.2-7	厚生労働省. 平成20年国民健康・栄養調査報告. 2008. p. 185-219.						
5.4.2-8	The survey report of 6th Korean Human Scale direct measurement. Final report. 2010. 88, 211, 373.						
5.4.2-9	糖尿病性神経障害を考える会編. 糖尿病性多発神経障害(distal symmetric polyneuropathy)の簡易診断基準. 末梢神経. 2002;12:225-7.						
5.4.2-10	Chung KJ, Lee JH, Hwang C, et al. A treatment guideline for neuropathic pain. J Korean Soc Spine Surg. 2011;18(4):246-53.						
5.4.2-11	Yang CM, Chen TS, Wu ST, et al. Mechanistic-based treatment for common neuropathic pain and the treatment dilemma of the elderly. Journal of Neurology and Epidemiology. 2013;1:3-14.						
5.4.2-12	Lyrica [package insert]. Seoul: Pfizer Korea Inc.; 2013.						
5.4.2-13	Lyrica [package insert]. Taipei: Pfizer Ltd. Taiwan, 2016.						

1.12-3-2 第5部に添付しない資料の一覧

資料番号	タイトル
5.3.1.2	比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書
5.3.1.3	*In Vitro-In Vivo* の関連を検討した試験報告書
5.3.2.1	血漿蛋白結合試験報告書
5.3.2.3	他のヒト生体試料を用いた試験報告書
5.3.3.2	患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書
5.3.4.2	患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書
5.3.6	市販後の使用経験に関する報告書