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. 背景 2
2. 開発の経緯 2
2.1 非臨床 2
2.2 臨床 2
3. 特徴及び有用性 3
4. 申請する効能・効果、及び用法・用量 3

1. 背景

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し、興奮性神経伝達物質の放出を抑制することで鎮痛効果を示す。本邦では、糖尿病性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成績をもとに2019年1月8日に末梢性神経障害性疼痛の効能・効果で製造販売承認を取得し、タリージェ®錠 2.5 mg、5 mg、10 mg、及び 15 mg として同年4月から販売している。

今般、日本を含むアジア地域で実施した臨床試験により、中枢性神経障害性疼痛（central neuropathic pain: CNeP）患者におけるミロガバリンの臨床的有用性が確認されたことから、本試験の成績を追加することにより、末梢性神経障害性疼痛の効能・効果を神経障害性疼痛とする、製造販売承認事項一部変更承認申請を行うものである。

なお、本薬に係る開発の背景は M2.5.1 に示す。

2. 開発の経緯

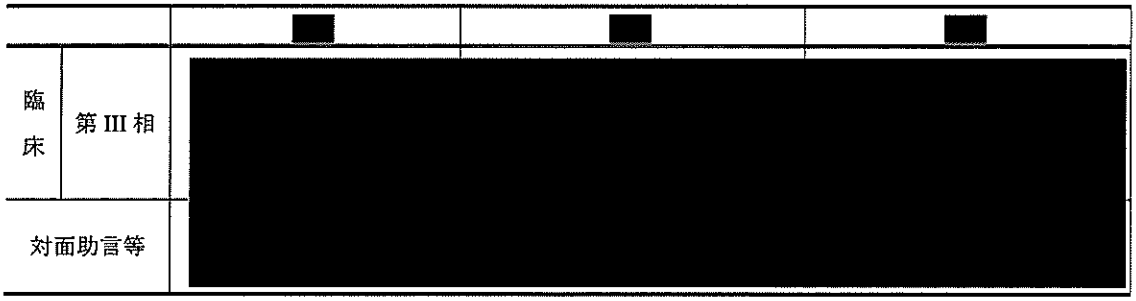
2.1 非臨床

中枢性神経障害性疼痛に対するミロガバリンの有効性を示す非臨床成績は初回申請時に提出済みである。本申請ではミロガバリンの作用機序に関する追加の薬理試験成績を提出する。ミロガバリンは脊髄のみならず上位中枢に作用して鎮痛作用を発揮すること、また、上位中枢を介した鎮痛作用の少なくとも一部には下行性疼痛抑制系のノルアドレナリン経路に対する活性化作用が関与していることが示唆された。

2.2 臨床

臨床開発の経緯を図 1.5.2-1 に示す。

図 1.5.2-1　臨床開発の経緯



日本を含むアジア地域で CNeP 患者を対象に第 III 相試験（日亜 CNeP P3 試験［治験実施計画書番号 DS5565-A-J314］）を実施した。日亜 CNeP P3 試験は、二重盲検期（DB 期、以下同じ）及び非盲検長期（LT 期、以下同じ）から構成され、DB 期はプラセボを対照とした二重盲検並行群間比較試験として、LT 期は非盲検非対照長期投与試験として実施した。対象被験者は、DB 期では CNeP の代表的な疾患である脊髄損傷後神経痛の患者とし、LT 期

では、DB 期を完了した脊髄損傷後神経痛の患者に加えて、脊髄損傷以外の原因（脳卒中又はパーキンソン病）による CNeP 患者を新規に組み入れた。治療期は、DB 期では 14 週間（漸増期 2 週間、維持用量期 12 週間）、LT 期では 52 週間（漸増期 4 週間、維持用量期 47 週間、漸減期 1 週間）とした。ミロガバリンの用法・用量は、スクリーニング時にクレアチニンクリアランス（creatinine clearance: CLcr）が 60 mL/min 以上である被験者には、5 mg 1 日 2 回の投与から開始し、安全性に応じて 10 mg 又は 15 mg（1 日 2 回）の間で増減して投与した。スクリーニング時に CLcr が 30 mL/min 以上 60 mL/min 未満である被験者には、CLcr が 60 mL/min 以上である被験者の半量のミロガバリンを投与した。LT 期の漸減期では、漸減直前の 1 日用量の半量（1 日 1 回）を投与した。

DB 期では無作為化され、modified intent-to-treat 解析対象集団に採用された被験者は 299 名であり、その内訳はミロガバリン群 150 名、プラセボ群 149 名であった。LT 期には 210 名が組み入れられた。

DB 期の主要評価項目である 14 週時の週平均疼痛スコアのベースラインからの変化量のプラセボ群に対するミロガバリン群の最小二乗平均値の差（95% CI）は−0.71（−1.08～−0.34）であり、プラセボ群と比較してミロガバリン群で統計学的に有意な疼痛改善効果が確認された（$P = 0.0001$）。また、LT 期の有効性評価項目である短縮版 McGill 疼痛質問表の結果から、CNeP に対するミロガバリン投与による持続的な疼痛改善効果が示され、長期投与による効果の持続が認められた。

いずれの試験でも、安全性に関する大きな問題は認められなかった。安全性プロファイルに、これまで末梢性神経障害性疼痛患者で報告されたものと顕著な差異は認められず、長期投与による重大な有害事象や新たな安全性の懸念も認められなかった。

3. 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のみならず、CNeP に対しても良好な鎮痛効果を持つ
- 患者の全般的な状態や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

4. 申請する効能・効果、及び用法・用量

上記の臨床試験成績から、CNeP 患者に対するミロガバリンの有用性が示されたと考え、下記のとおり製造販売承認事項一部変更承認申請を行うこととした。

効能又は効果：（取り消し線: 削除）

- ~~末梢性神経障害性疼痛~~

用法及び用量：（本申請による変更箇所なし）

- 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。

1. 外国における使用状況の概要

ミロガバリンベシル酸塩（以下、「本薬」）は、2019 年 1 月、日本で「末梢性神経障害性疼痛」を効能・効果として承認された。その後、2020 年 1 月に韓国で「末梢性神経障害性疼痛」を効能・効果として承認され、2020 年 5 月に台湾で「糖尿病性神経障害性疼痛及び帯状疱疹後神経痛」を効能・効果として承認された。2021 年 4 月 1 日時点で、これら以外の国・地域で本薬は申請又は承認されていない。

なお、今回申請する中枢性神経障害性疼痛に係る適応について、外国で申請又は承認されていない。

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」の一般的名称、販売名、会社名、効能又は効果、添付文書改訂日を、本薬と比較して表 1.7-1 に示し、同種同効品の添付文書を別添として添付した。

表 1.7-1　同種同効品一覧表

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 2.5 mg タリージェ®錠 5 mg タリージェ®錠 10 mg タリージェ®錠 15 mg	リリカ®カプセル 25 mg リリカ®カプセル 75 mg リリカ®カプセル 150 mg リリカ®OD 錠 25 mg リリカ®OD 錠 75 mg リリカ®OD 錠 150 mg
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
効能又は効果	神経障害性疼痛	神経障害性疼痛 線維筋痛症に伴う疼痛
添付文書改訂年月	—	2020 年 10 月

2020年10月改訂（第1版）

貯　法：室温保存
有効期間：3年

日本標準商品分類番号
871190

疼痛治療剤（神経障害性疼痛・線維筋痛症）
プレガバリンカプセル
プレガバリン口腔内崩壊錠

処方箋医薬品注）

リリカ®カプセル25mg
リリカ®カプセル75mg
リリカ®カプセル150mg

LYRICA® Capsules 25mg・75mg・150mg

リリカ®OD錠25mg
リリカ®OD錠75mg
リリカ®OD錠150mg

LYRICA® OD Tablets 25mg・75mg・150mg

	カプセル25mg	カプセル75mg	カプセル150mg
承認番号	22200AMX00297	22200AMX00298	22200AMX00299
販売開始	2010年6月		

	OD錠25mg	OD錠75mg	OD錠150mg
承認番号	22900AMX00502	22900AMX00503	22900AMX00504
販売開始	2017年6月		

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

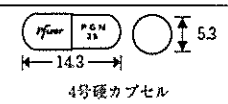
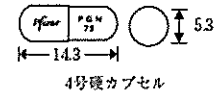
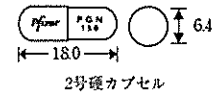
2．禁忌（次の患者には投与しないこと）
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3．組成・性状
3.1 組成

販売名	リリカカプセル25mg	リリカカプセル75mg	リリカカプセル150mg
有効成分（含量）	プレガバリン（25.00mg）	プレガバリン（75.00mg）	プレガバリン（150.00mg）
添加剤	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、タルク（カプセル本体）ラウリル硫酸ナトリウム、酸化チタン	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、タルク（カプセル本体）ラウリル硫酸ナトリウム、酸化チタン、三二酸化鉄	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、タルク（カプセル本体）ラウリル硫酸ナトリウム、酸化チタン

販売名	リリカOD錠25mg	リリカOD錠75mg	リリカOD錠150mg
有効成分（含量）	プレガバリン（25mg）	プレガバリン（75mg）	プレガバリン（150mg）
添加剤	ステアリン酸マグネシウム、硬化油、グリセリン脂肪酸エステル、タルク、結晶セルロース、D-マンニトール、クロスポビドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、サッカリンナトリウム水和物、スクラロース、香料、フマル酸ステアリルナトリウム		

3.2 製剤の性状

販売名	外形（mm）	識別コード	色調等
リリカカプセル25mg	 4号硬カプセル	PGN 25	キャップ：白色 ボディ：白色
リリカカプセル75mg	 4号硬カプセル	PGN 75	キャップ：濃赤褐色 ボディ：白色
リリカカプセル150mg	 2号硬カプセル	PGN 150	キャップ：白色 ボディ：白色

販売名	外形（mm） 上面	下面	側面	識別コード	色調等
リリカOD錠25mg				PTLY 25	白色 素錠
リリカOD錠75mg				PTLY 75	白色 素錠
リリカOD錠150mg				PTLY 150	白色 素錠

4．効能又は効果
○神経障害性疼痛
○線維筋痛症に伴う疼痛

5．効能又は効果に関連する注意
〈線維筋痛症に伴う疼痛〉
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。

6．用法及び用量
〈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。

7．用法及び用量に関連する注意
7.1 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。[8.2参照]
7.2 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。[9.2、9.8.1、16.6.2参照]

〈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

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。

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 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。[11.1.1参照]

8.2 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、少なくとも1週間以上かけて徐々に減量すること。[7.1参照]

8.3 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。

8.4 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。[15.2.2参照]

〈神経障害性疼痛〉

8.5 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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 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。[11.1.2参照]

9.1.2 血管浮腫の既往がある患者

[11.1.5参照]

9.2 腎機能障害患者

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。本剤は主として未変化体が尿中に排泄されるため、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。[7.2、9.8.1、16.6.2参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験で、胎児異常（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[1]。

9.6 授乳婦

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[2]。[16.6.4参照]

9.7 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。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[3]。

9.8 高齢者

9.8.1 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。腎機能が低下していることが多い。[7.2、9.2、16.6.2参照]

9.8.2 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。[11.1.1参照]

10. 相互作用

10.2 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
中枢神経抑制剤 オピオイド系鎮痛剤	呼吸不全、昏睡がみられたとの報告がある。	機序不明
オキシコドン ロラゼパム アルコール（飲酒）	認知機能障害及び粗大運動機能障害に対して本剤が相加的に作用するおそれがある。	相加的な作用による
血管浮腫を引き起こす薬剤（アンジオテンシン変換酵素阻害薬等）	血管浮腫との関連性が示されている薬剤を服用している患者では、血管浮腫（頭面、口、頸部の腫脹など）を発症するリスクが高まるおそれがある。	機序不明
末梢性浮腫を引き起こす薬剤（チアゾリジン系薬剤等）	チアゾリジン系薬剤と本剤の併用により末梢性浮腫を発症するリスクが高まるおそれがある。また、チアゾリジン系薬剤は体重増加又は体液貯留を引き起こし、心不全が発症又は悪化することがあるため、本剤と併用する場合には慎重に投与すること。	機序不明

11. 副作用

次の副作用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。

11.1 重大な副作用

11.1.1 **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。[8.1、9.8.2参照]

11.1.2 **心不全**（0.3%未満）、**肺水腫**（頻度不明）

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。[9.1.1参照]

11.1.3 **横紋筋融解症**（頻度不明）

筋肉痛、脱力感、CK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障害の発症に注意すること。

11.1.4 **腎不全**（0.1%未満）

11.1.5 **血管浮腫**（頻度不明）

血管浮腫等の過敏症があらわれることがある。[9.1.2参照]

11.1.6 **低血糖**（0.3%未満）

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。

11.1.7 **間質性肺炎**（頻度不明）

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。

11.1.8 **ショック**（頻度不明）、**アナフィラキシー**（0.1%未満）

11.1.9 **皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）**（頻度不明）、**多形紅斑**（頻度不明）

11.1.10 **劇症肝炎**（頻度不明）、**肝機能障害**（0.4%）

劇症肝炎、AST、ALT上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがある。

11.2 **その他の副作用**

	1%以上	0.3%以上1%未満	0.3%未満	頻度不明
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、傾眠、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
生殖系及び乳房障害			乳房痛、勃起不全、女性化乳房	射精遅延、性機能不全、無月経、乳房分泌、月経困難症、乳房肥大
全身障害及び投与局所様態	浮腫、口渇、疲労、異常感、歩行障害、顔面浮腫	無力症、疼痛、圧痕浮腫、倦怠感、胸痛	発熱、冷感、悪寒、易刺激性、酩酊感	胸部絞扼感
傷害、中毒及び処置合併症	転倒・転落			

	1%以上	0.3%以上1%未満	0.3%未満	頻度不明
臨床検査	体重増加	血中CK増加、ALT増加、AST増加、血中アミラーゼ増加、血中クレアチニン増加	体重減少、血中尿酸増加	血中カリウム減少

13. 過量投与

13.1 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。

13.2 処置

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。[16.6.3参照]

14. 適用上の注意

〈製剤共通〉

14.1 薬剤交付時の注意

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ある。

〈OD錠〉

14.2 服用時

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。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 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。

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 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[4)]。

15.2.2 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[4)]。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。[8.4参照]

15.2.3 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[1)]。

16. 薬物動態

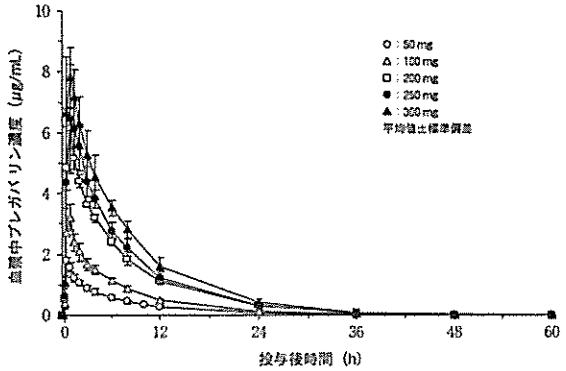
16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

日本人健康成人に、プレガバリン50、100、200、250及び300mg（各投与量6例）を絶食時に単回経口投与した時、投与後約1時間でC_{max}に達し、$T_{1/2}$は約6時間であった。C_{max}及び$AUC_{0-\infty}$は、300mgまでの用量範囲で、用量に比例して増加した[5)]。

投与量 (mg)	C_{max} (μg/mL)	T_{max} (h)	$AUC_{0-\infty}$ (μg・h/mL)	$T_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)	Vd/F (L)	Ae (%)
50	2.03 (0.40)	0.67 (0.26)	10.7 (1.1)	5.98 (0.65)	4.72 (0.44)	40.6 (4.9)	83.9 (5.4)
100	3.56 (0.67)	0.75 (0.27)	20.4 (1.3)	5.66 (0.59)	4.93 (0.35)	40.3 (6.4)	95.0 (2.7)
200	6.35 (0.73)	1.00 (0.32)	43.2 (3.0)	5.93 (0.32)	4.64 (0.32)	39.7 (2.7)	91.8 (2.6)
250	7.18 (1.43)	1.17 (0.52)	49.2 (6.1)	5.57 (0.72)	5.15 (0.61)	41.0 (3.8)	95.6 (4.4)
300	8.25 (1.36)	1.06 (0.33)	61.7 (6.3)	5.80 (0.62)	4.91 (0.52)	40.9 (4.3)	97.7 (7.3)

絶食時投与、各6例、平均値（標準偏差）
C_{max}：最高血漿中濃度
T_{max}：最高血漿中濃度到達時間
$AUC_{0-\infty}$：血漿中濃度-時間曲線下面積
$T_{1/2}$：血漿中濃度半減期
CL/F：見かけの全身クリアランス
Vd/F：見かけの分布容積
Ae（%）：単回投与後60時間までの未変化体の尿中排泄率

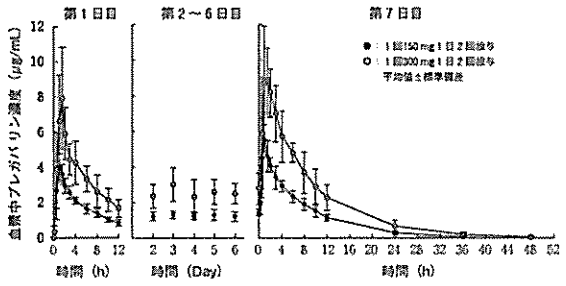


16.1.2 反復投与

日本人健康成人にプレガバリン1回150及び300mg（各投与量7例）を1日2回7日間反復経口投与した時、投与後24～48時間で定常状態に達し、投与7日目の$T_{1/2}$はそれぞれ5.95及び6.31時間であった。投与7日目のAUC_{0-12}は、投与第1日目の1.4倍であった[6]。

	C_{max} (μg/mL)		T_{max} (h)		AUC_{0-12} (μg・h/mL)		$T_{1/2}$ (h)	
	第1日	第7日	第1日	第7日	第1日	第7日	第1日	第7日
1回150mg (1日2回)	4.36 (0.68)	6.24 (0.79)	0.9 (0.4)	0.9 (0.5)	21.8 (1.7)	30.7 (2.9)	5.11 (0.75)	5.95 (0.46)
1回300mg (1日2回)	8.73 (2.52)	10.5 (2.4)	1.6 (1.1)	1.6 (0.8)	41.9 (7.4)	58.7 (11.4)	5.40 (0.94)	6.31 (0.58)

平均値（標準偏差）、各7例

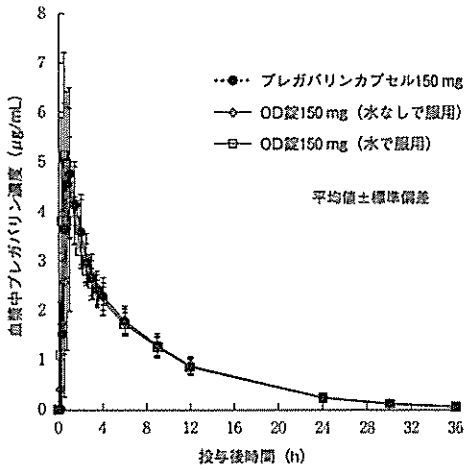


16.1.3 生物学的同等性

日本人健康成人24例に、クロスオーバー法によりプレガバリンOD錠150mg又はプレガバリンカプセル150mgをそれぞれ空腹時単回経口投与したとき、プレガバリンの血漿中濃度及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。OD錠150mgは、水なし又は水で服用した場合のいずれにおいても、プレガバリンカプセル150mgと生物学的に同等であることが確認された[7]。

剤形及び投与量	C_{max} (μg/mL)	AUC_t (μg・h/mL)	T_{max} (h)	$T_{1/2}$ (h)
OD錠150mg (水なしで服用)	5.794 (1.180)	31.180 (4.958)	1.00 (0.333-2.50)	5.955 (0.679)
OD錠150mg (水で服用)	5.793 (1.421)	31.410 (4.560)	0.500 (0.333-1.50)	6.008 (0.698)
プレガバリンカプセル150mg (水で服用)	5.787 (1.231)	31.690 (4.477)	0.875 (0.500-2.00)	6.036 (0.698)

算術平均値（標準偏差）、T_{max}は中央値（最小値-最大値）、24例
AUC_t：最終サンプリング時間tまでの血漿中濃度-時間曲線下面積



また、OD錠150mgはOD錠25mg及びOD錠75mgと溶出挙動が同等であり、生物学的に同等とみなされた。

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

日本人健康成人19例において、絶食時及び食後にプレガバリンを150mg単回経口投与した時のC_{max}はそれぞれ4.95及び3.22μg/mL、T_{max}は0.947及び3.37時間、AUC_{0-48}はそれぞれ31.2及び28.8μg・h/mLであった。食後投与においてC_{max}は約35%低下し、T_{max}は約2.4時間延長したが、AUC_{0-48}の低下は約8%であった[8]。

16.3 分布

日本人健康成人に、プレガバリン50、100、200、250及び300mg（各投与量6例）を絶食時に単回経口投与した時の見かけの分布容積（Vd/F）は約40Lであった。プレガバリンは血球に移行し、血漿中濃度に対する全血中濃度の比は、0.76であった。プレガバリンは、0.1～20μg/mLにおいて血漿蛋白に、ほとんど結合しなかった[5,9,10]（*in vitro*試験）。

16.4 代謝

プレガバリンはほとんど代謝を受けない。健康成人（外国人6例）に^{14}C-プレガバリン100mg（107.9μCi）投与後、尿中に回収された放射能の約99%が未変化体であった。尿中に検出されたプレガバリンの主要代謝物であるN-メチル誘導体は尿中に投与量の0.9%として回収された。*In vitro*試験において、プレガバリン159μg/mL（1mM、600mg/日投与時の定常状態のC_{max}の約10倍）でCYP1A2、CYP2A6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1及びCYP3A4に対する阻害は認められなかった[9,11]。

16.5 排泄

日本人健康成人に、プレガバリン50、100、200、250及び300mg（各投与量6例）を絶食時に単回経口投与した時のCL/Fは4.64～5.15L/hであった。この時の尿中排泄率は83.9～97.7%であった[5]。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 高齢者

年齢が67～78歳の日本人健康高齢者6例にプレガバリン100mgを単回経口投与した時、T_{max}は1.4時間、$T_{1/2}$は6.32時間であった。$AUC_{0-\infty}$及び$T_{1/2}$は、健康非高齢者にプレガバリン100mgを単回経口投与した時と比較してわずかに増大及び延長する傾向が確認された[12]。

	C_{max} (μg/mL)	T_{max} (h)	$AUC_{0-\infty}$ (μg・h/mL)	$T_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)
健康 高齢者	3.21 (0.55)	1.4 (0.5)	26.6 (4.3)	6.32 (0.82)	3.82 (0.65)
健康 非高齢者	3.56 (0.67)	0.75 (0.27)	20.4 (1.3)	5.66 (0.59)	4.93 (0.35)

絶食時投与、各6例、平均値（標準偏差）

16.6.2 腎機能障害患者

(1) 腎機能の異なる被験者26例を対象に、プレガバリン50mgを単回経口投与した時、腎機能の低下に従って$T_{1/2}$が延長し、$AUC_{0-\infty}$が増加した。CL/F及び腎クリアランス（CLr）はクレアチニンクリアランスに比例した[13]（外国人データ）。

クレアチニンクリアランス	C_{max} (μg/mL)	T_{max} (h)	$AUC_{0-\infty}$ (μg・h/mL)	$T_{1/2}$ (h)	CL/F (mL/min)	CLr (mL/min)
≥60mL/min (n=11)	1.86 (0.39)	1.00 (0.224)	15.9 (4.4)	9.11 (2.83)	56.5 (17.6)	44.9 (23.6)
≥30-<60mL/min (n=7)	1.53 (0.29)	1.29 (0.393)	28.2 (5.0)	16.7 (4.1)	30.6 (7.3)	15.4 (7.7)
≥15-<30mL/min (n=7)	1.90 (0.62)	1.93 (1.48)	52.3 (11.7)	25.0 (6.7)	16.7 (3.9)	9.23 (3.37)
<15mL/min (n=1)	1.69	1.00	101	48.7	8.30	4.30

投与量：50mg（単回）、平均値（標準偏差）
CLr：腎クリアランス

(2) 母集団薬物動態解析

838例の被験者（日本人474例を含む：健康被験者70例、帯状疱疹後神経痛患者26例、糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛を有する患者154例及び線維筋痛症患者224例）を対象として母集団薬物動態解析を実施した結果、一次吸収を含む1-コンパートメントモデルが構築され、共変量としてCL/Fに対してクレアチニンクリアランス（CLcr）及び理想体重、Vd/Fに対してBMI、理想体重、性別及び年齢が同定されたが、プレガバリンの薬物動態に影響を与える因子としてはCL/Fに対するCLcrが重要であると考えられた。腎機能障害患者において、CLcrの低下により、プレガバリンのCL/Fは低下するため、CLcr値を参考とした用法・用量の調節が必要である。

また、日本人の糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛患者において、CLcrが30mL/min以上60mL/min未満に低下している患者にプレガバリン150mgを1日2回反復経口投与（300mg/日）したときの定常状態における$AUC_{0\text{-}12}$（$AUC_{0\text{-}12,SS}$）のモデルによる推定値は、CLcrが60mL/min以上の患者にプレガバリン300mgを1日2回反復経口投与（600mg/日）したときと同じであった。CLcrが30mL/min以上60mL/min未満の患者におけるプレガバリンのクリアランスは、CLcrが60mL/min以上の患者の約半分であった[14]。[7.2、9.2、9.8.1参照]

クレアチニンクリアランス	投与量	$AUC_{0\text{-}12,ss}$ (μg・h/mL)	CL/F (mL/min)
≥60mL/min (n=31)	1回300mg (1日2回)	86.1 (27.8)	63.6 (18.5)
≥30-<60mL/min (n=14)	1回150mg (1日2回)	85.7 (22.6)	31.1 (8.11)

平均値（標準偏差）

16.6.3 血液透析患者

血液透析を受けている被験者12例にプレガバリン50mgを単回経口投与した時、4時間の血液透析により血漿中プレガバリン濃度は約50%まで減少した。その時の透析クリアランスは192mL/minであった[13]（外国人データ）。[13.2参照]

16.6.4 授乳婦

産後12週間以上の授乳婦（10例）に、プレガバリン150mgを12時間ごとに投与（300mg/日）した時、プレガバリンは母乳に移行し、母乳中の定常状態における平均濃度は、母体血漿中の約76%であった。乳児の平均母乳摂取量を150mL/kg/日と仮定すると、プレガバリンの乳児への1日あたりの平均曝露量は0.31mg/kg/日（体重換算すると母体投与量の約7%）と推定される[2]（外国人データ）。[9.6参照]

16.7 薬物相互作用

本剤は主として未変化体のまま尿中に排泄され、ヒトにおいてほとんど代謝されることなく、また血漿蛋白にも結合しないため、本剤が薬物相互作用を引き起こす可能性は低い（外国人データ）。

16.7.1 ガバペンチン

本剤とガバペンチンの薬物相互作用について、健康成人11例を対象にプレガバリン100mg及びガバペンチン300mgを単回投与した試験、及び健康成人18例にプレガバリン100mg及びガバペンチン400mgを反復投与（投与間隔：8時間）した試験を実施して検討した。その結果、単回投与及び反復投与のいずれにおいても、本剤の併用によってガバペンチンの薬物動態は変化しなかった。また、プレガバリンの吸収速度はガバペンチン併用によってわずかに低下したが、吸収量には影響がなかった[15]。

16.7.2 経口避妊薬（酢酸ノルエチンドロン及びエチニルエストラジオールの合剤）

健康成人女性16例を対象に経口避妊薬（酢酸ノルエチンドロン1mg及びエチニルエストラジオール0.035mgの合剤1日1回）とプレガバリン（1回200mg1日3回）を同時に経口投与した時、プレガバリン併用時のノルエチンドロンのC_{max}はプレガバリン非併用時と比較して変化せず、プレガバリン併用時の$AUC_{0\text{-}24}$はプレガバリン非併用時と比較して16%増加し、プレガバリンはノルエチンドロンの薬物動態に影響を及ぼさなかった。プレガバリン併用時のエチニルエストラジオールのC_{max}及び$AUC_{0\text{-}24}$は、プレガバリン非併用時と比較してそれぞれ5%及び14%増加し、プレガバリンはエチニルエストラジオールの薬物動態に影響を及ぼさなかった。また、経口避妊薬はプレガバリンの血漿中濃度（トラフ値）に影響を及ぼさなかった[16]。

16.7.3 ロラゼパム

健康成人12例を対象にプレガバリン（1回300mg1日2回）を反復経口投与後、ロラゼパム（1mg）を併用投与した時、ロラゼパムのC_{max}及び$AUC_{0\text{-}\infty}$は、プレガバリン非併用時と比較してそれぞれ6%及び8%増加し、プレガバリンはロラゼパムの薬物動態に影響を及ぼさなかった。また、ロラゼパム併用時のプレガバリンのC_{max}は、ロラゼパム非併用時より2%増加し、$AUC_{0\text{-}12}$は1.8%低く、ロラゼパムはプレガバリンの薬物動態に影響を与えなかった。プレガバリンとロラゼパムの併用により、認知機能及び粗大運動機能における反応速度や正答率等が、単剤投与時に比べて相加的に低下する傾向が認められた[17]。

16.7.4 オキシコドン

健康成人12例を対象にプレガバリン（1回300mg1日2回）を反復経口投与後、オキシコドン（10mg）を併用投与した時、オキシコドンのC_{max}及び$AUC_{0\text{-}\infty}$は、プレガバリン非併用時と比較してそれぞれ1.1%及び9.5%減少し、プレガバリンはオキシコドンの薬物動態に影響を及ぼさなかった。また、オキシコドン併用時のプレガバリンのC_{max}は、オキシコドン非併用時より4.5%低かったが、$AUC_{0\text{-}12}$は同程度であり、オキシコドンはプレガバリンの薬物動態に影響を与えなかった。プレガバリンとオキシコドンの併用により、認知機能及び粗大運動機能における反応速度や正答率等が、単剤投与時に比べて相加的に低下する傾向が認められた[18]。

16.7.5 エタノール

健康成人13例を対象にプレガバリン（1回300mg1日2回）を反復経口投与後、エタノール（0.70g/kg）を併用投与した時、エタノールのC_{max}及び$AUC_{0\text{-}\infty}$は、プレガバリン非併用時と比較してそれぞれ8.9%及び9.6%減少し、プレガバリンはエタノールの薬物動態に影響を及ぼさなかった。また、エタノール併用時のプレガバリンのC_{max}及び$AUC_{0\text{-}12}$は、エタノール非併用時と比較してそれぞれ21%及び1%高かったが、この差は臨床上問題となる差ではないと考えられた。プレガバリンとエタノールの併用により、認知機能及び粗大運動機能における反応速度や正答率等が、単剤投与時に比べて相加的に低下する傾向が認められた[19]。

16.7.6 フェニトイン

フェニトイン単剤の維持投与により症状が安定している成人部分てんかん患者10例を対象にプレガバリン（1回200mg1日3回）を反復経口投与した時、プレガバリンはフェニトインの血漿中濃度（トラフ値）に影響を及ぼさず、またフェニトインもプレガバリンの薬物動態に影響を与えなかった[20]。

16.7.7 カルバマゼピン

カルバマゼピン単剤を維持投与されている成人てんかん患者12例を対象にプレガバリン（1回200mg1日3回）を反復経口投与した時、プレガバリンはカルバマゼピン及びその代謝物（10,11-エポキシド体）の血漿中濃度（トラフ値）に影響を及ぼさず、またカルバマゼピンもプレガバリンの薬物動態に影響を与えなかった[20]。

16.7.8 バルプロ酸

バルプロ酸ナトリウム単剤を維持投与されている成人てんかん患者12例を対象にプレガバリン（1回200mg1日3回）を反復経口投与した時、プレガバリンはバルプロ酸の血漿中濃度（トラフ値）に影響を及ぼさず、またバルプロ酸もプレガバリンの薬物動態に影響を与えなかった[20]。

16.7.9 ラモトリギン

ラモトリギンを単剤で維持投与されている成人てんかん患者12例を対象にプレガバリン（1回200mg1日3回）を反復経口投与した時、プレガバリンはラモトリギンの血漿中濃度（トラフ値）に影響を及ぼさず、またラモトリギンもプレガバリンの薬物動態に影響を与えなかった[20]。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内プラセボ対照試験

帯状疱疹後神経痛患者を対象とした13週間投与の二重盲検比較試験において、主要評価項目である最終評価時の疼痛スコアは下表のとおりであり、プレガバリン300mg/日群及び600mg/日群では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[21]。

投与群	最終評価時の疼痛スコア[a,b]			
	症例数	最小二乗平均±標準誤差	プラセボとの差[95%信頼区間]	p値
プラセボ	97	5.12±0.19	-	-
プレガバリン150mg/日	86	4.81±0.20	-0.31 [-0.85,0.23]	0.262
プレガバリン300mg/日	89	4.26±0.20	-0.86 [-1.39,-0.32]	0.002
プレガバリン600mg/日[c]	97	4.49±0.19	-0.63 [-1.15,-0.10]	0.019

a) 被験者が毎日記載する痛みの日誌から算出した1週間の平均疼痛スコア［0（痛みなし）から10（これ以上ない痛み）の11段階で評価され、スコアが大きいほど強い痛みを示す。］
b) 投与群及びCLcr層を因子、ベースラインの疼痛スコアを共変量とする共分散分析
c) クレアチニンクリアランス推定値（CLcr）によって、30<CLcr≤60mL/minの被験者には300mg/日、>60mL/minの被験者には600mg/日が投与された。

安全性評価対象例中の副作用発現率は、プラセボ群で43.9%（43/98例）、プレガバリン150mg/日群で57.5%（50/87例）、300mg/日群で73.0%（65/89例）、600mg/日群で82.5%（80/97例）であった。主な副作用は、浮動性めまい（31.1%）、傾眠（28.6%）、便秘（12.1%）、末梢性浮腫（11.7%）であった。重篤な副作用は、150mg/日群に心筋梗塞1例（転帰：未回復）、300mg/日群に意識消失/低血圧の1例2件（転帰：回復）が報告された。

糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛患者を対象とした13週間投与の二重盲検比較試験において、主要評価項目である最終評価時の疼痛スコアは下表のとおりであり、プレガバリン300mg/日群では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[22]。

投与群	最終評価時の疼痛スコア[d,e]			
	症例数	最小二乗平均±標準誤差	ベースラインからの変化量最小二乗平均±標準誤差	プラセボとの差[95%信頼区間]	p値
プラセボ	135	4.83±0.21	-1.20±0.21	-	-
プレガバリン300mg/日	134	4.20±0.22	-1.82±0.22	-0.63[-1.09,-0.17]	0.0075
プレガバリン600mg/日[f]	45	4.08±0.32	-1.94±0.32	-0.74[-1.39,-0.09]	-

d) 被験者が毎日記載する痛みの日誌から算出した1週間の平均疼痛スコア［0（痛みなし）から10(これ以上ない痛み)の11段階で評価され、スコアが大きいほど強い痛みを示す。］
e) 投与群及びCLcr層を因子、ベースラインの疼痛スコアを共変量とする共分散分析（最終評価時の疼痛スコアのベースラインからの変化量におけるプレガバリン300mg/日群とプラセボ群との比較を主要目的とした。）
f) クレアチニンクリアランス推定値（CLcr）によって、30<CLcr≦60mL/minの被験者には300mg/日、>60mL/minの被験者には600mg/日が投与された。

安全性評価対象例中の副作用発現率は、プラセボ群で36.3%（49/135例）、プレガバリン300mg/日群で56.7%（76/134例）、600mg/日群で80.0%（36/45例）であった。主な副作用は、浮動性めまい（300mg/日群19.4%及び600mg/日群37.8%）、傾眠（300mg/日群20.9%及び600mg/日群40.0%）、末梢性浮腫（300mg/日群12.7%及び600mg/日群13.3%）、体重増加（300mg/日群11.2%及び600mg/日群11.1%）であった。

線維筋痛症患者を対象とした16週間投与の二重盲検比較試験において、主要評価項目である最終評価時の疼痛スコアは下表のとおりであり、プレガバリン群（300～450mg/日）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[23]。

投与群	最終評価時の疼痛スコア[g,h]			
	症例数	最小二乗平均±標準誤差	プラセボとの差[95%信頼区間]	p値
プラセボ	248	5.45±0.12	-	-
プレガバリン300-450mg/日	250	5.01±0.12	-0.44[-0.78,-0.11]	0.0046

g) 被験者が毎日記載する痛みの日誌から算出した1週間の平均疼痛スコア［0（痛みなし）から10(これ以上ない痛み)の11段階で評価され、スコアが大きいほど強い痛みを示す。］
h) 投与群を因子、ベースラインの疼痛スコアを共変量とする共分散分析

安全性評価対象例中の副作用発現率は、プラセボ群で51.6%（128/248例）、プレガバリン群で82.4%（206/250例）であった。主な副作用は、傾眠（45.2%）、浮動性めまい（28.8%）、体重増加（14.4%）、便秘（12.8%）であった。

17.1.2 国内長期投与試験

帯状疱疹後神経痛患者126例、糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛患者123例、線維筋痛症患者106例又は中枢性神経障害性疼痛（脊髄損傷後疼痛、脳卒中後疼痛、多発性硬化症に伴う疼痛）患者103例を対象とした長期投与試験（いずれも52週）における痛みの強度（0～100mmのVisual Analog Scaleで値が大きいほど強い痛みを示す）の平均値は下表のとおりであった[24~27]。

評価時点	痛みの強度（mm）[a]			
	帯状疱疹後神経痛		糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛	
	評価例数	平均値±標準偏差	評価例数	平均値±標準偏差
投与前	126	62.0±19.0	123	52.8±21.7
12週	116	35.3±22.3	119	30.0±23.0
24週	105	34.0±23.0	112	27.7±22.0
52週	94	28.3±22.9	97	24.8±20.8

評価時点	痛みの強度（mm）[a]			
	線維筋痛症		中枢性神経障害性疼痛	
	評価例数	平均値±標準偏差	評価例数	平均値±標準偏差
投与前	106	61.8±23.5	103	67.1±16.6
12週	104	48.9±23.3	98	44.3±26.9
28週	101	48.3±23.8	92	46.3±27.1
52週	87	47.1±24.8	85	44.9±27.0

a) 0～100mmのVisual Analog Scaleで値が大きいほど強い痛みを示す。

国内長期投与試験（帯状疱疹後神経痛）において、安全性評価対象例中の副作用は78.6%（99/126例）に認められ、主な副作用は浮動性めまい（28.6%）、末梢性浮腫（16.7%）、傾眠（15.1%）、体重増加（13.5%）であった。

国内長期投与試験（糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛）において、安全性評価対象例中の副作用は70.7%（87/123例）に認められ、主な副作用は、傾眠（22.8%）、体重増加（22.0%）、浮動性めまい（20.3%）であった。

国内長期投与試験（線維筋痛症）において、安全性評価対象例中に副作用は84.0%（89/106例）に認められ、主な副作用は傾眠（26.4%）、浮動性めまい（24.5%）、体重増加（18.9%）、便秘（16.0%）であった。副作用の重症度は、多くが軽度であり、重度の副作用は認められなかった。

国内長期投与試験（中枢性神経障害性疼痛）において、先行する国際共同臨床試験から重症度が悪化したあるいは本治験期間中に新たに発現した副作用は、87.4%（90/103例）に認められ、主な副作用は、傾眠（48.5%）、体重増加（28.2%）、浮動性めまい（22.3%）、末梢性浮腫（17.5%）であった。

17.1.3 国際共同臨床試験成績

脊髄損傷後疼痛患者を対象とした16週間投与の二重盲検比較試験において、主要評価項目である治療期の疼痛スコアは下表のとおりであり、プレガバリン群（150～600mg/日）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[28]。

投与群[a]	疼痛スコア[b,c]			
	症例数	治療期のベースラインからの平均変化量最小二乗平均±標準誤差	プラセボとの差[95%信頼区間]	p値
プラセボ	106	-1.07±0.149	-	-
プレガバリン150-600mg/日	105	-1.66±0.157	-0.59[-0.98,-0.20]	0.0032

a) 治験薬の投与は、150mg/日から開始し、第2週より適宜増減を行い、第4週終了時に決定した至適用量にて第5週から第16週まで維持することとした。
b) 被験者が毎日記載する痛みの日誌［0（痛みなし）から10（これ以上ない痛み）の11段階で評価され、スコアが大きいほど強い痛みを示す。］から算出した治療期（16週間）の疼痛スコアのベースラインからの平均変化量を投与期間で調整した。
治療期のベースラインからの平均変化量=
［治療期（16週間）の平均疼痛スコア-ベースラインの平均疼痛スコア］×［各被験者の投与期間/投与期間（16週間）］
c) 投与群及び施設を因子、ベースラインの疼痛スコア及び痛みに関する思考の評価の総スコアを共変量とする共分散分析

安全性評価対象例中の副作用発現率はプラセボ群で46.7%（50/107例）、プレガバリン群で67.0%（75/112例）であった。主な副作用は、傾眠（33.0%）、浮動性めまい（19.6%）、末梢性浮腫（13.4%）であった。重篤な副作用は、低血糖症1例が報告され、回復した。

17.1.4 外国プラセボ対照試験

帯状疱疹後神経痛患者を対象とした二重盲検比較試験において、主要評価項目である最終評価時の疼痛スコアは下表のとおりであり、いずれの試験においてもプレガバリン300mg/日群及び600mg/日群では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[29]。

臨床試験（評価期間）	投与群	最終評価時の疼痛スコア[a,b]			
		症例数	最小二乗平均±標準誤差	プラセボとの差[95%信頼区間]	p値
外国用量反応試験					
1（13週間）	プラセボ	93	6.14±0.23	-	-
	プレガバリン150mg/日	87	5.26±0.24	-0.88[-1.53,-0.23]	0.0077
	プレガバリン300mg/日	98	5.07±0.23	-1.07[-1.70,-0.45]	0.0016
	プレガバリン600mg/日[c]	88	4.35±0.24	-1.79[-2.43,-1.15]	0.0003
外国第Ⅱ/Ⅲ相試験					
2（5週間）	プラセボ	87	5.59±0.21	-	-
	プレガバリン75mg/日	83	5.46±0.21	-0.14[-0.71,0.43]	0.7999
	プレガバリン150mg/日	82	5.52±0.22	-0.07[-0.64,0.50]	0.7999
3（8週間）	プラセボ	81	6.33±0.22	-	-
	プレガバリン150mg/日	81	5.14±0.22	-1.20[-1.81,-0.58]	0.0002
	プレガバリン300mg/日	76	4.76±0.23	-1.57[-2.20,-0.95]	0.0002
4（8週間）	プラセボ	84	5.29±0.24	-	-
	プレガバリン600mg/日[c]	88	3.60±0.24	-1.69[-2.33,-1.05]	0.0001

a) 被験者が毎日記載する痛みの日誌から算出した1週間の平均疼痛スコア［0（痛みなし）から10(これ以上ない痛み)の11段階で評価され、スコアが大きいほど強い痛みを示す。］
b) 試験1及び4：投与群、施設及びCLcr層を因子、ベースラインの疼痛スコアを共変量とする共分散分析
試験2及び3：投与群及び施設を因子、ベースラインの疼痛スコアを共変量とする共分散分析
c) クレアチニンクリアランス推定値（CLcr）によって、30<CLcr≦60mL/minの被験者には300mg/日、>60mL/minの被験者には600mg/日が投与された。

外国用量反応試験1において、安全性評価対象例中の副作用発現率はプラセボ群で39.8%（37/93例）、プレガバリン150mg/日群で59.8%（52/87例）、300mg/日群で64.3%（63/98例）、600mg/日群で74.4%（67/90例）であった。

主な副作用は、浮動性めまい（150mg/日群16.1%、300mg/日群32.7%及び600mg/日群36.7%）、傾眠（150mg/日群9.2%、300mg/日群11.2%及び600mg/日群25.6%）、末梢性浮腫（150mg/日群12.6%、300mg/日群14.3%及び600mg/日群13.3%）であった。重篤な副作用は、300mg/日群にアナフィラキシー様反応1例、600mg/日群に浮動性めまい顔面浮腫/筋無力症/末梢性浮腫/傾眠の5件が1例中に報告され、いずれも回復した。

外国第Ⅱ/Ⅲ相試験2において、安全性評価対象例中の副作用発現率はプラセボ群で25.0%（22/88例）、プレガバリン75mg/日群で32.1%（27/84例）、150mg/日群で41.0%（34/83例）であった。主な副作用は浮動性めまい（75mg/日群8.3%及び150mg/日群14.5%）及び傾眠（75mg/日群7.1%及び150mg/日群9.6%）、口内乾燥（75mg/日群7.1%及び150mg/日群4.8%）、弱視（75mg/日群1.2%及び150mg/日群8.4%）等であった。

外国第Ⅱ/Ⅲ相試験3において、安全性評価対象例中の副作用発現率はプラセボ群で39.5%（32/81例）、プレガバリン150mg/日群で50.6%（41/81例）、300mg/日群で67.1%(51/76例)であった。主な副作用は浮動性めまい(150mg/日群12.3%及び300mg/日群26.3%)、傾眠（150mg/日群14.8%及び300mg/日群23.7%)、口内乾燥（150mg/日群9.9%及び300mg/日群6.6%）等であった。重篤な副作用は、150mg/日群に錯乱、心室性期外収縮、心房性不整脈/心室性期外収縮の3例4件が報告された。これらの転帰について、心室性期外収縮、心房性不整脈/心室性期外収縮は未回復、錯乱は回復が確認された。

外国第Ⅱ/Ⅲ相試験4において、安全性評価対象例中の副作用発現率はプラセボ群で36.9%（31/84例)、プレガバリン群で73.0%（65/89例）に認められ、主な副作用は浮動性めまい（27.0%)、傾眠（23.6%)、末梢性浮腫（13.5%)、口内乾燥（10.1%)、弱視（9.0%）及び異常歩行（7.9%）等であった。

17.1.5 外国長期投与試験

帯状疱疹後神経痛患者を対象とした長期投与試験1（154例、最長312週投与）及び2（275例、最長172週投与）における痛みの強度の平均値は下表のとおりであった[30]。

評価時点	痛みの強度（mm）[a]			
	長期投与試験1		長期投与試験2	
	評価例数	平均値±標準偏差	評価例数	平均値±標準偏差
投与前	154	69.4±18.7	275	67.3±17.9
12週	114	42.8±26.1	211	40.3±25.4
24週	91	40.5±25.1	173	41.4±24.9
52週	63	38.3±24.6	122	35.7±24.2
104週	32	36.8±23.2	78	32.5±24.1

a）0～100mmのVisual Analog Scaleで値が大きいほど強い痛みを示す。

長期投与試験1において、安全性評価対象例中の副作用は75.3%（116/154例）に認められ、主な副作用は浮動性めまい（20.8%)、体重増加（14.9%)、傾眠（13.6%)、事故による外傷（9.7%)、口内乾燥（8.4%)、末梢性浮腫及び失調（各7.1%)、無力症及び悪心（各6.5%）等であった。重篤な副作用は、事故による外傷3例、上室性頻脈、運動障害、低ナトリウム血症、上室性期外収縮/心室性期外収縮、失神/事故による外傷/事故による外傷5例8件が報告され、いずれも回復した。

長期投与試験2において、安全性評価対象例中の副作用は65.1%(179/275例)に認められ、主な副作用は浮動性めまい（16.0%)、末梢性浮腫（12.7%)、傾眠（10.5%)、無力症、弱視、体重増加及び頭痛（各5.8%)、悪心（5.5%）等であった。重篤な副作用は、肝細胞障害、尿路感染/失神の2例3件が報告され、その転帰はそれぞれ未回復、回復であった。

17.3 その他

17.3.1 食事の影響試験

日本人健康成人を対象として絶食時及び食後にプレガバリンを150mg単回経口投与した時の浮動性めまいの発現率は、食後投与5.3%（1/19例）と比べ絶食時投与30.8%（12/39例）で高かった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

プレガバリンは中枢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$\alpha_2\delta$サブユニットとの結合を介して、カルシウムチャネルの細胞表面での発現量及びカルシウム流入を抑制し、グルタミン酸等の神経伝達物質遊離を抑制することが示唆されている。更に、プレガバリンの鎮痛作用には下行性疼痛調節系のノルアドレナリン経路及びセロトニン経路に対する作用も関与していることが示唆されている[31-35]。

18.2 鎮痛作用

プレガバリンは、動物実験において急性侵害刺激に対する逃避行動は妨げず、末梢神経損傷及び糖尿病による神経障害性疼痛並びに慢性筋骨格系疼痛を抑制する。また、化学性、炎症性、組織損傷性に惹起される自発痛、痛覚過敏モデルにおいても鎮痛作用を示す[36-41]。

18.2.1 慢性絞扼神経損傷（CCI）モデルにおける抗アロディニア[36]作用

プレガバリンは、ラットCCIモデルによる、静的及び動的アロディニアをともに抑制した[36]。

18.2.2 脊髄神経結紮（SNL）モデルにおける抗アロディニア作用

プレガバリンは、SNLモデルによりラットに発生させた静的及び動的アロディニアを抑制した[36]。

18.2.3 ストレプトゾシン（STZ）糖尿病モデルにおける抗アロディニア作用

プレガバリンは、ラットSTZ糖尿病モデルにおいて発生する静的及び動的アロディニアを抑制した[37]。

18.2.4 脊髄損傷後疼痛モデルにおける抗アロディニア作用

プレガバリンは、マウス脊髄への錘落下による脊髄損傷モデルにおいて発生する静的アロディニアを抑制した[38]。

18.2.5 慢性筋骨格系疼痛モデルにおける抗アロディニア作用

プレガバリンは、ラット慢性筋骨格系疼痛モデルにおいて発生する静的アロディニアを抑制した[39]。

18.2.6 ホルマリンテストにおける自発痛に対する鎮痛作用

ラット足蹠へのホルマリン投与により発生する2相性の疼痛関連行動のうち、プレガバリンは中枢性感作が関与するとされる第2相を抑制した[40]。

注）通常では無害な触覚刺激に対し感じる痛みを接触性アロディニアと呼び、静的（皮膚を軽く点状に圧することで生じる）及び動的（皮膚への軽擦で生じる）アロディニアに分類される。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：プレガバリン（Pregabalin）

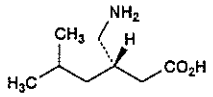
化学名：(3*S*)-3-(Aminomethyl)-5-methylhexanoic acid

分子式：$C_8H_{17}NO_2$

分子量：159.23

性状：プレガバリンは白色の粉末である。水にやや溶けにくく、エタノール（99.5）に溶けにくい。

化学構造式：



22. 包装

〈リリカカプセル25mg〉
30カプセル［10カプセル（PTP）×3］
100カプセル［10カプセル（PTP）×10］
500カプセル［10カプセル（PTP）×50］

〈リリカカプセル75mg〉
100カプセル［10カプセル（PTP）×10］
700カプセル［14カプセル（PTP）×50］

〈リリカカプセル150mg〉
100カプセル［10カプセル（PTP）×10］

〈リリカOD錠25mg〉
100錠［10錠（PTP）×10］
500錠［10錠（PTP）×50］
500錠［瓶］

〈リリカOD錠75mg〉
100錠［10錠（PTP）×10］
500錠［10錠（PTP）×50］
500錠［瓶］

〈リリカOD錠150mg〉
100錠［10錠（PTP）×10］

23. 主要文献

1) 社内資料：生殖発生毒性試験（2010年4月16日承認、CTD2.6.6.6）［L20091110003］
2) 社内資料：健康授乳婦における薬物動態［L20140710014］
3) 社内資料：幼若動物を用いた毒性試験（2010年4月16日承認、CTD2.6.6.6）［L20091110007］
4) 社内資料：がん原性試験（2010年4月16日承認、CTD2.6.6.5）［L20091110005］
5) 社内資料：健康成人における薬物動態（単回投与）（2010年4月16日承認、CTD2.7.2.2.2.1.1）［L20091110008］
6) 社内資料：健康成人における薬物動態（反復投与）（2010年4月16日承認、CTD2.7.2.2.2.1.1）［L20120409006］
7) 社内資料：生物学的同等性試験［L20151013031］
8) 社内資料：食事の影響（2010年4月16日承認、CTD2.7.1.2.2）［L20091110010］

9) 社内資料：放射性標識体投与時の薬物動態及び代謝（2010年4月16日承認、CTD2.7.2.2.1.6） [L20091110011]
10) 社内資料：血漿蛋白結合（2010年4月16日承認、CTD2.7.2.2.1.5） [L20091110012]
11) 社内資料：ヒトcytochrome P450に対する阻害作用（2010年4月16日承認、CTD2.7.2.2.1.3） [L20091110013]
12) 社内資料：高齢者における薬物動態（2010年4月16日承認、CTD2.7.2.2.2.2.1） [L20091110019]
13) 社内資料：腎機能障害患者及び血液透析患者における薬物動態（2010年4月16日承認、CTD2.7.2.2.2.2.2） [L20100223006]
14) 社内資料：健康被験者、帯状疱疹後神経痛患者、糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛を有する患者及び線維筋痛症患者における母集団薬物動態（2010年10月27日承認CTD2.7.2.3.5.1、2012年6月22日承認CTD2.7.2.3.1、2.7.2.3.4） [L20120619192]
15) 社内資料：ガバペンチンとの薬物相互作用（2010年4月16日承認、CTD2.7.2.2.2.3.5） [L20091110014]
16) 社内資料：経口避妊薬との薬物相互作用（2010年4月16日承認、CTD2.7.2.2.2.3.6） [L20091110015]
17) 社内資料：ロラゼパムとの薬物相互作用（2010年4月16日承認、CTD2.7.2.2.2.4.1） [L20091110016]
18) 社内資料：オキシコドンとの薬物相互作用（2010年4月16日承認、CTD2.7.2.2.2.4.2） [L20091110017]
19) 社内資料：エタノールとの薬物相互作用（2010年4月16日承認、CTD2.7.2.2.2.4.3） [L20091110018]
20) Brodie MJ, et al.：Epilepsia. 2005；46 (9)：1407-1413
21) 小川節郎ほか：日本ペインクリニック学会誌. 2010；17 (2)：141-152
22) 社内資料：国内第Ⅲ相検証試験（糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛）（2010年10月27日承認、CTD2.7.3.3） [L20100901007]
23) 社内資料：国内第Ⅲ相検証試験（線維筋痛症）（2012年6月22日承認、CTD2.7.3.3） [L20120321010]
24) 社内資料：国内長期投与試験（帯状疱疹後神経痛）（2010年4月16日承認、CTD2.7.3.5.1） [L20091110021]
25) 社内資料：国内長期投与試験（糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛）（2010年10月27日承認、CTD2.7.3.5.2） [L20100901008]
26) 社内資料：国内長期投与試験（線維筋痛症）（2012年6月22日承認、CTD2.7.3.5.1） [L20120321011]
27) 社内資料：国内長期投与試験（脊髄損傷後疼痛、脳卒中後疼痛、多発性硬化症に伴う疼痛）（2013年2月28日承認、CTD2.7.3.5.1） [L20130201014]
28) 社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（脊髄損傷後疼痛）（2013年2月28日承認、CTD2.7.3.3） [L20130201013]
29) 社内資料：外国第Ⅱ相及び第Ⅲ相プラセボ対照試験（帯状疱疹後神経痛）（2010年4月16日承認、CTD2.7.3.3） [L20091110022]
30) 社内資料：外国長期投与試験（帯状疱疹後神経痛）（2010年4月16日承認、CTD2.7.3.5.2） [L20091110023]
31) Bauer CS, et al.：J Neurosci. 2009；29 (13)：4076-4088
32) Fink K, et al.：Neuropharmacology. 2002；42 (2)：229-236
33) Maneuf YP, et al.：Pain. 2001；93 (2)：191-196
34) Tanabe M, et al.：J Neurosci Res. 2008；86 (15)：3258-3264
35) Bee LA, et al.：Pain. 2008；140 (1)：209-223
36) Field MJ, et al.：Pain. 1999；83 (2)：303-311
37) Field MJ, et al.：Pain. 1999；80 (1-2)：391-398
38) Tanabe M, et al.：Eur J Pharmacol. 2009；609 (1-3)：65-68
39) 社内資料：慢性筋骨格系疼痛モデルにおける薬効薬理試験（2012年6月22日承認、CTD2.6.2.2） [L20120321012]
40) Field MJ, et al.：Br J Pharmacol. 1997；121 (8)：1513-1522
41) Field MJ, et al.：J Pharmacol Exp Ther. 1997；282 (3)：1242-1246

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ファイザー株式会社　製品情報センター
〒151-8589　東京都渋谷区代々木3-22-7
学術情報ダイヤル　0120-664-467
FAX　03-3379-3053

エーザイ株式会社　hhcホットライン
〒112-8088 東京都文京区小石川4-6-10
フリーダイヤル　0120-419-497

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木3-22-7

26.2 販売提携

エーザイ株式会社
東京都文京区小石川4-6-10

®登録商標
019
PAA157623
CODE DI-T-LYR018

目次

1. 添付文書（案）.....2
2. 添付文書（案）の設定根拠.....9
2.1 効能・効果の設定根拠.....9
2.1.1 申請する効能又は効果（案）.....9
2.1.2 設定根拠.....9
2.2 用法・用量の設定根拠.....11
2.2.1 申請する用法及び用量（案）並びに用法及び用量に関連する注意（案）.....11
2.2.2 設定根拠.....12
2.2.2.1 通常の用法・用量について.....12
2.2.2.2 腎機能障害を有する患者に対するミロガバリンの投与について.....13
2.3 使用上の注意の設定根拠.....13
2.4 参考文献.....17

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。

**202x年 x 月改訂(第 2 版、効能変更)
*2021年 1 月改訂(第 1 版)

貯法：室温保存
有効期間：3年

06

日本標準商品分類番号
87119

	承認番号	販売開始
錠2.5mg	23100AMX00014	2019年 4 月
錠 5 mg	23100AMX00015	2019年 4 月
錠10mg	23100AMX00016	2019年 4 月
錠15mg	23100AMX00017	2019年 4 月

**神経障害性疼痛治療剤
処方箋医薬品(注)
ミロガバリンベシル酸塩錠

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

注)注意－医師等の処方箋により使用すること

**2. 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

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	有効成分	添加剤
タリージェ錠2.5mg	1錠中 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、結晶セルロース、カルメロースカルシウム、トコフェロール、クエン酸水和物、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、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	1錠中 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	1錠中 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	1錠中 ミロガバリンベシル酸塩 26.34mg (ミロガバリンとして15mg)	

3.2 製剤の性状

販売名	剤形	色	外形		
			大きさ (mm)	厚さ (mm)	重さ (mg)
タリージェ錠2.5mg	フィルムコーティング錠(円形)	淡赤白色			
			6.7(直径)	約3.4	約105
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208
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311
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311

**4. 効能又は効果
神経障害性疼痛

6. 用法及び用量
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。

7. 用法及び用量に関連する注意
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。[9.2、9.8.1、16.6.1、17.1.6 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

8. 重要な基本的注意
8.1 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。[11.1.1 参照]
8.2 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。
8.3 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。
8.4 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。
8.5 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すること。

®登録商標

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.2 腎機能障害患者

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こと。本剤の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。[7.、9.8.1、16.6.1、17.1.6 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験(ラット)で胎盤通過性が報告されている。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。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。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

9.8.1 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。腎機能が低下していることが多い。[7.、9.2、16.6.3 参照]

9.8.2 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。[11.1.1 参照]

10. 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。

10.2 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
プロベネシド [16.7.1 参照]	本剤の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の阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇すると考えられる。
シメチジン [16.7.1 参照]	本剤の作用が増強するおそれがある。	シメチジンのMATE1及びMATE2-Kの阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇すると考えられる。
ロラゼパム アルコール(飲酒) [16.7.1 参照]	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。

11. 副作用

次の副作用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。

11.1 重大な副作用

11.1.1 めまい(頻度不明)、傾眠(頻度不明)、意識消失(0.1%未満)転倒し骨折等を起こすおそれがある。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。[8.1、9.8.2 参照]

11.1.2 肝機能障害(頻度不明)

AST、ALT上昇等の肝機能障害があらわれることがある。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。

11.2 その他の副作用

		5%以上	5%未満	頻度不明
**	精神神経系	傾眠、浮動性めまい	体位性めまい、不眠症、意識消失、頭痛、振戦、感覚鈍麻	記憶障害、健忘、構語障害、幻覚、譫妄
	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	下痢、腹部不快感
	肝臓		肝酵素上昇	
*	泌尿器			尿失禁、頻尿、排尿困難、尿閉
**	皮膚		発疹	蕁麻疹、紅斑、そう痒症
**	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)、倦怠感、血中CK上昇、眼瞼浮腫、筋力低下、離脱症候群	無力症

13. 過量投与

13.1 症状

線維筋痛症患者を対象とした海外臨床試験注)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。

13.2 処置

本剤は血液透析により15.3%が除去される。[16.6.1 参照]

注)本剤の効能又は効果は神経障害性疼痛である。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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ある。

15. その他の注意

**15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 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1,378例中5例(0.36%：自殺既遂1例、自殺念慮4例)、プラセボ群869例中4例(0.46%：自殺念慮4例)に認められた。

15.1.2 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1,378例中3例(0.22%)で報告され、プラセボ群869例では報告はなかった。

16. 薬物動態

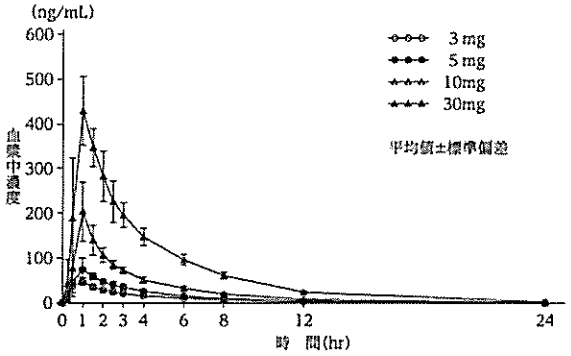
16.1 血中濃度

16.1.1 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(外国人データ)。

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

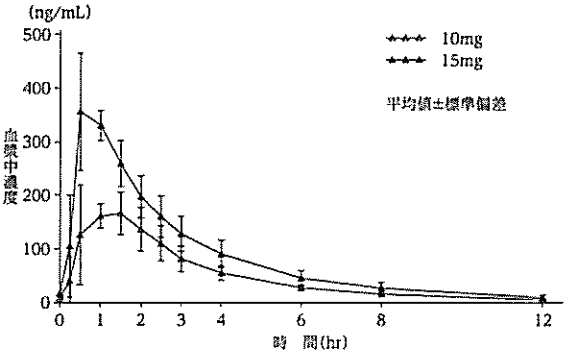
投与量	例数	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)[注1)]	AUCinf (ng・hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
3mg	6	48.6±8.47	1.00 (0.50～1.00)	184.2±21.75	3.31±0.37
5mg	6	78.3±18.0	1.00 (0.50～2.00)	276.2±26.96	2.96±0.17
10mg	6	205±64.0	1.00 (1.00～1.50)	614.1±84.02	3.32±0.75
30mg	6	433±67.9	1.00 (1.00～1.50)	1,682±233.4	3.37±0.26

平均値±標準偏差
注1)中央値(最小値～最大値)

(2) 反復投与

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[1)、2)]。

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)[注2)]	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
注2)中央値(最小値～最大値)

16.2 吸収

16.2.1 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)。

16.3 分布

16.3.1 分布容積

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)。

16.3.2 血球移行率

^{14}C標識体を用いた実験で、ミロガバリンは赤血球に移行し、ヒトの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(*in vitro*)。

16.3.3 血漿蛋白結合率

^{14}C標識体を用いた実験で、ヒト血漿蛋白結合率は血漿中濃度0.1～10μg/mLにおいて超遠心法で23.4～25.5%であった(*in vitro*)。

16.4 代謝

健康成人男性(6例)に^{14}C標識体30mg(150μCi)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)。

16.5 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(150μCi)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)。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者における薬物動態

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[3)、4)]。[7.、9.2、13.2 参照]

腎機能障害の程度 (CLcr：mL/min)	例数	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)[注3)]	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[注4)]	6	101±32.9	4.01 (1.92～5.00)	1,990±916	－

平均値±標準偏差
注3)中央値(最小値～最大値)
注4)投与24時間後から血液透析を4時間実施した。

16.6.2 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)。

16.6.3 高齢者における薬物動態

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[5)](外国人データ)。[9.8.1 参照]

16.7 薬物相互作用

16.7.1 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*)。

(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[6](外国人データ)。[10.2 参照]

(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[6](外国人データ)。[10.2 参照]

(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[7),8)](外国人データ)。[10.2 参照]

(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)。

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

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 第Ⅲ相国際共同臨床試験

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)を対象に、ミロガバリン15mg(5mg/日、10mg/日をそれぞれ1週間投与後、15mg/日を12週間投与：計14週間投与)、20mg(10mg/日を1週間投与後、20mg/日を13週間投与：計14週間投与)、30mg(10mg/日、20mg/日をそれぞれ1週間投与後、30mg/日を12週間投与：計14週間投与)[注]、もしくはプラセボを14週間投与する二重盲検比較試験を実施した。

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[9)]。

投与群	週	評価例数	疼痛スコア[注1),注2)]	14週時のベースラインからの変化量[注3),注4)]	プラセボとの差[95%信頼区間][注3)]	p値[注5)]
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			

注1)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]

注2)平均値±標準偏差

注3)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。

注4)最小二乗平均値±標準誤差

注5)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。

副作用発現頻度は、20mg/日群で18.8%(31/165例)、30mg/日群で36.4%(60/165例)であった。主な副作用は、20mg/日群で傾眠9.7%(16/165例)、浮動性めまい7.9%(13/165例)、末梢性浮腫1.8%(3/165例)及び体重増加1.8%(3/165例)、30mg/日群で傾眠14.5%(24/165例)、浮動性めまい9.1%(15/165例)、末梢性浮腫5.5%(9/165例)及び体重増加5.5%(9/165例)であった。

17.1.2 第Ⅲ相国際共同臨床試験

帯状疱疹後神経痛患者763例(日本人611例を含む)を対象に、ミロガバリン15mg(5mg/日、10mg/日をそれぞれ1週間投与後、15mg/日を12週間投与：計14週間投与)、20mg(10mg/日を1週間投与後、20mg/日を13週間投与：計14週間投与)、30mg(10mg/日、20mg/日をそれぞれ1週間投与後、30mg/日を12週間投与：計14週間投与)[注]、もしくはプラセボを14週間投与する二重盲検比較試験を実施した。

14週時の疼痛スコアにおいて、ミロガバリン20mg/日群、30mg/日群は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[10)]。

投与群	週	評価例数	疼痛スコア[注6),注7)]	14週時のベースラインからの変化量[注8),注9)]	プラセボとの差[95%信頼区間][注8)]	p値[注10)]
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			

注6)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]

注7)平均値±標準偏差

注8)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。

注9)最小二乗平均値±標準誤差

注10)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。

副作用発現頻度は、20mg/日群で35.3%(54/153例)、30mg/日群で44.5%(69/155例)であった。主な副作用は、20mg/日群で傾眠17.0%(26/153例)、浮動性めまい8.5%(13/153例)及び体重増加4.6%(7/153例)、30mg/日群で傾眠22.6%(35/155例)、浮動性めまい14.2%(22/155例)及び浮腫7.1%(11/155例)であった。

17.1.3 第Ⅲ相国際共同臨床試験(長期投与試験)

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[11),12)]。

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)[注11)]	評価例数	痛みの強度(mm)[注11)]
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

注11)平均値±標準偏差、0～100mmのVisual Analog Scale

副作用発現頻度は、糖尿病性末梢神経障害性疼痛患者で27.6%(59/214例)、帯状疱疹後神経痛患者で39.7%(94/237例)であった。主な副作用は、糖尿病性末梢神経障害性疼痛患者で傾眠7.9%(17/214例)、浮動性めまい6.1%(13/214例)及び末梢性浮腫4.7%(10/214例)、帯状疱疹後神経痛患者で傾眠13.5%(32/237例)、浮動性めまい10.1%(24/237例)及び体重増加7.2%(17/237例)であった。

**17.1.4 第Ⅲ相国際共同臨床試験

日本を含むアジアにおいて、中枢性神経障害性疼痛(脊髄損傷後神経痛)患者299例(日本人242例)を対象に、ミロガバリン(スクリーニング時のCLcrが60mL/min以上の被験者には10mg/日、20mg/日をそれぞれ1週間投与後、安全性に応じて30mg/日又は20mg/日を12週間投与、スクリーニング時のCLcrが30mL/min以上60mL/min未満の被験者には5mg/日、10mg/日をそれぞれ1週間投与後、安全性に応じて15mg/日又は10mg/日を12週間投与：計14週間投与)、もしくはプラセボを14週間投与する二重盲検比較試験を実施した。

14週時の疼痛スコアにおいて、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改善が認められた[13]。

投与群	週	評価例数	疼痛スコア[注12),注13)]	14週時のベースラインからの変化量[注14)、注15)]	プラセボとの差[95%信頼区間][注14)]	p値
プラセボ群	ベースライン	149	6.09±1.270	-0.52±0.132	−	−
	14週	135	5.50±1.932			
ミロガバリン群	ベースライン	150	6.04±1.309	-1.23±0.132	-0.71 [-1.08, -0.34]	0.0001
	14週	132	4.70±1.863			

注12)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]
注13)平均値±標準偏差
注14)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、投与群を固定効果、ベースライン平均疼痛スコアを共変量とした共分散分析により解析し、Rubinの方法により結合した。
注15)最小二乗平均値±標準誤差

ミロガバリン群での副作用発現頻度は、41.1%(62/151例)であった。主な副作用は、傾眠25.8%(39/151例)、浮動性めまい6.6%(10/151例)及び体重増加4.6%(7/151例)であった。

**17.1.5 第Ⅲ相国際共同臨床試験(長期投与試験)
日本を含むアジアで実施した中枢性神経障害性疼痛(脊髄損傷後神経痛、脳卒中後疼痛、又はパーキンソン病による中枢性神経障害性疼痛)患者210例(日本人200例)を対象とした52週間(漸増期4週間、用量調整期47週間、漸減期1週間)投与の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[14]。

評価時点	評価例数	痛みの強度(mm)[注16)]
投与前	210	61.4±20.42
12週	182	49.3±24.16
24週	170	46.3±25.30
48週	167	45.2±25.74
52週	170	49.7±25.79

注16)平均値±標準偏差、0~100mmのVisual Analog Scale

副作用発現頻度は、40.0%(84/210例)であった。主な副作用は、傾眠15.2%(32/210例)、末梢性浮腫9.0%(19/210例)及び浮動性めまい7.1%(15/210例)であった。

17.1.6 第Ⅲ相国内臨床試験
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[15]。[7.、9.2 参照]

投与群(CLcr:mL/min)	週	評価例数	疼痛スコア[注17)、注18)]	14週時のベースラインからの変化量[注19)]
中等度腎機能障害患者群(59≧CLcr≧30)[注20)]	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)[注21)]	ベースライン	5	5.97±1.275	-2.07±0.871
	14週	4	3.83±3.082	

注17)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]
注18)平均値±標準偏差
注19)最小二乗平均値±標準誤差
注20)維持量15mg/日
注21)維持量7.5mg/日

副作用発現頻度は、中等度腎機能障害患者群で30.0%(9/30例)であり、重度腎機能障害患者群で0%(0/5例)であった。主な副作用は、中等度腎機能障害患者群で傾眠13.3%(4/30例)、浮動性めまい6.7%(2/30例)であった。

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。

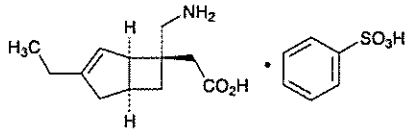
18. 薬効薬理

**18.1 作用機序
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$\alpha_2\delta$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[16),17)]。さらに、ミロガバリンの鎮痛作用には下行性疼痛抑制系のノルアドレナリン経路に対する活性化作用も関与していることが示唆されている[18)]。

18.2 鎮痛作用
18.2.1 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[16)]。
18.2.2 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[16)]。
**18.2.3 脊髄損傷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[19)]。

19. 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
性　状:白色~微黄白色の粉末である。
構造式:



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

20. 取扱い上の注意

開封後、吸湿により錠剤表面に微細なくぼみが見られることがある。

21. 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。

22. 包装

〈タリージェ錠2.5mg〉
(PTP:乾燥剤入り)　100錠(10錠×10)
〈タリージェ錠5mg〉
(PTP:乾燥剤入り)　100錠(10錠×10)
〈タリージェ錠10mg〉
(PTP:乾燥剤入り)　100錠(10錠×10)
〈タリージェ錠15mg〉
(PTP:乾燥剤入り)　100錠(10錠×10)

23. 主要文献

1) Jansen M, et al.: Clin Pharmacol Drug Dev. 2018; 7(6): 661-669
2) 社内資料:反復投与時の薬物動態パラメータ(2019年1月8日承認、CTD2.7.6.5)
3) Kato M, et al.: J Clin Pharmacol. 2018; 58(1): 57-63
4) 社内資料:日本人腎機能障害患者における薬物動態(2019年1月8日承認、CTD2.7.6.6)
5) 社内資料:健康高齢者を対象とした反復投与試験(2019年1月8日承認、CTD2.7.6.7)
6) Tachibana M, et al.: Br J Clin Pharmacol. 2018; 84(10): 2317-2324
7) 社内資料:エタノールとの薬物相互作用試験(2019年1月8日承認、CTD2.7.6.10)
8) 社内資料:ロラゼパムとの薬物相互作用試験(2019年1月8日承認、CTD2.7.6.11)
9) 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)(2019年1月8日承認、CTD2.7.6.21)
10) 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)(2019年1月8日承認、CTD2.7.6.22)

11) 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)(2019年1月8日承認、CTD2.7.6.24)
12) 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)(2019年1月8日承認、CTD2.7.6.25)
**13) 社内資料：中枢性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)(202x年x月x日承認、CTD2.7.6.1)
**14) 社内資料：中枢性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)(202x年x月x日承認、CTD2.7.6.2)
15) 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(2019年1月8日承認、CTD2.7.6.26)
16) Domon Y, et al. : J Pharmacol Exp Ther. 2018 ; 365(3) : 573-582
**17) Kitano Y, et al. : Pharmazie. 2019 ; 74(3) : 147-149
**18) Oyama M, et al. : J Pharmacol Sci. 2021 ; 146 : 33-39
**19) Domon Y, et al. : Pharmazie. 2018 ; 73(11) : 659-661

24. 文献請求先及び問い合わせ先

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

26. 製造販売業者等

26.1 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

本申請に係る効能又は効果（案）、用法及び用量（案）、及び使用上の注意（案）を、タリージェ錠 2.5 mg、同 5 mg、同 10 mg、及び同 15 mg の現行の添付文書（2021 年 1 月改訂［第 1 版］）を基本として、日本を含むアジア地域で実施した中枢性神経障害性疼痛（central neuropathic pain: CNeP）患者を対象とした第 III 相試験（日亜 CNeP P3 試験［治験実施計画書番号 DS5565-A-J314］）の成績に基づいて設定した。

2.1 効能・効果の設定根拠

2.1.1 申請する効能又は効果（案）

効能又は効果（案）として以下のとおり設定することが適切であると判断した（取り消し線部が現行の添付文書からの変更箇所）。

4. 効能又は効果（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」と定義されている[1]。本病態は、その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（peripheral neuropathic pain: PNeP）と CNeP に分類される[2]。PNeP の代表的な疾患には糖尿病性末梢神経障害性疼痛（pain associated with diabetic peripheral neuropathy: DPNP）や帯状疱疹後神経痛（post-herpetic neuralgia: PHN）などが、また CNeP の代表的な疾患には脊髄損傷後神経痛（central neuropathic pain after spinal cord injury: CNePSCI）や脳卒中後疼痛（central post stroke pain: CPSP）などがある。CNeP と PNeP は解剖学的に区別されるものの、神経障害性疼痛の発症機序の大部分は共通していると考えられる[3,4]。また、そのうちの CNeP も同様に、原因疾患によらず発症機序の大部分は共通していると考えられる[3,4]。第一三共株式会社が創製した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ベシル酸塩（以下、ミロガバリンと表記）は、主に脊髄後角のシナプスに作用して神経障害性疼痛の発症機序の一つである脊髄後角での過剰な神経伝達を抑制することにより、鎮痛効果を発揮する。

欧州医薬品庁が作成した疼痛治療薬の開発ガイドラインには、神経障害性疼痛の適応で承認を取得するためには PNeP に加えて、CNeP の代表的な一疾患でも有効性を確認する必要があると記載されている[5]。日本では、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）に上記ガイドラインと同様の内容が記載されている[3]。また、神経障害性疼痛治療薬の臨床評価に関するガイドラインには、神経障害性疼痛の全般に対する効果を説明する場合は、PNeP に分類される 2 種類以上の病態モデルで有効性を検証した上で、CNeP に分類される 1 種類以上の病態モデルで有効性を検証する等、PNeP 及び CNeP を含め計 3 種類以上の病態モデルでの有効性を検証する必要があると記載されている[6]。

ミロガバリンは、PNeP の代表的な疾患である DPNP 及び PHN の患者を対象に先行して実施した第 III 相試験（日亜 DPNP P3 試験及び日亜 PHN P3 試験）で臨床的意義のある有効性及び許容可能な安全性を示し、日本では 2019 年 1 月 8 日に PNeP の効能・効果で製造販売承認を取得している。このため、さらに CNeP 患者を対象とした臨床試験でミロガバリンの臨床的意義のある有効性及び許容可能な安全性を示すことができれば、広く神経障害性疼痛を効能・効果として承認を取得することが可能と考え、日亜 CNeP P3 試験を実施した。

日亜 CNeP P3 試験は、二重盲検期（DB 期、以下同じ）及び非盲検長期（LT 期、以下同じ）から構成され、DB 期はプラセボを対照とした二重盲検並行群間比較試験として、LT 期は非盲検非対照長期投与試験として実施した。日亜 CNeP P3 試験では、DB 期では CNeP の代表的な疾患である CNePSCI の患者を、LT 期では、DB 期を完了した CNePSCI 患者に加えて、脊髄損傷以外の原因（脳卒中又はパーキンソン病）による CNeP 患者も組み入れ、2.2.2.1 に示す現行の承認用法・用量の範囲内でミロガバリンを投与した。

その結果、DB 期では、主要評価項目である 14 週時の週平均疼痛スコアのベースラインからの変化量（補完後）のプラセボ群に対するミロガバリン群の最小二乗平均値の差（95% CI）は−0.71（−1.08～−0.34）であり、プラセボ投与と比較してミロガバリン投与で統計学的に有意に週平均疼痛スコアが低下し（$P = 0.0001$）、ミロガバリン投与による疼痛改善効果が認められた。疼痛に対する効果の多面的評価を目的として設定した、DB 期の主な副次評価項目の結果も、疼痛改善効果に関して上記を支持する結果であった。また、LT 期の短縮版 McGill 疼痛質問表の視覚アナログ尺度の推移から、CNeP 患者に対するミロガバリン投与による持続的な疼痛改善効果が認められた。さらに、DB 期では、患者の全般的な状態及び睡眠障害をミロガバリン投与により改善する効果も認められた。DB 期の主要評価項目のサブグループ解析の結果及び LT 期の原疾患別（脊髄損傷／脳卒中／パーキンソン病）の結果から、日亜 CNeP P3 試験で対象とした患者で明らかに疼痛改善効果がないと認められた集団はなかった。

一方、安全性では、DB 期で、プラセボ投与と比較してミロガバリン投与で発現割合が高かった有害事象の多くは、中枢神経系（めまい、傾眠、意識消失等）の有害事象、並びに体重増加及び浮腫に関連する有害事象であり、これらの事象は、DB 期及び LT 期のいずれでもミロガバリン投与時に比較的よく認められた。しかし、これらの事象の多くは、軽度又は中等度であり、治験薬の投与中止に至った事象は限られていた。LT 期の原疾患別（脊髄損傷／脳卒中／パーキンソン病）の結果から、有害事象の発現割合は原疾患により大きく変わらないと考えられ、特定の原疾患により有害事象が重症化する傾向も認められなかった。また、DB 期の腎機能別（正常腎機能／軽度腎機能障害／中等度腎機能障害）の結果から、腎機能の程度により有害事象の発現割合及び重症度が明らかに異なる傾向は認められなかった。比較的よく認められた中枢神経系の有害事象、並びに体重増加及び浮腫に関連する有害事象以外のリスクとして、死亡や他の重篤な有害事象、注目すべき有害事象として設定した肝機能障害及び自殺に関連する有害事象などを考慮しても、日亜 CNeP P3 試験で認められたミロガバリンの安全性プロファイルと既承認の効能・効果で認められたミロガバリンの安

全性プロファイルとの間に顕著な差異は認められず、新たに特定された安全性上の懸念はなかった。

このように、様々な原因疾患を有する CNeP（CNeP の代表的な疾患である CNePSCI 及び CPSP に加えて、CNePPD）患者を対象とした日亜 CNeP P3 試験でミロガバリンの臨床的意義のある有効性及び許容可能な安全性が確認された。日亜 CNeP P3 試験の被験者集団は日本人が 80%以上を占めたことから、日亜 CNeP P3 試験の成績は、日本人の CNeP 患者での有効性及び安全性を概ね反映した結果であると考える。

以上より、様々な原因疾患を有する CNeP（CNeP の代表的な疾患である CNePSCI 及び CPSP に加えて、CNePPD）患者を対象とした日亜 CNeP P3 試験でミロガバリンの臨床的意義のある有効性及び許容可能な安全性が確認されたこと、また、上述のとおり、原因疾患によらず CNeP の発症機序の大部分は共通していると考えられることから、日亜 CNeP P3 試験で対象とした患者以外の CNeP 患者にもミロガバリンの有用性が期待できると考える。さらに、PNeP の代表的な疾患である DPNP 及び PHN の患者を対象とした臨床試験の成績に基づいて PNeP の適応で承認を取得済みであることから、ミロガバリンの効能・効果を PNeP から広く神経障害性疼痛に変更することは妥当と考える。

2.2　用法・用量の設定根拠

2.2.1　申請する用法及び用量（案）並びに用法及び用量に関連する注意（案）

用法及び用量（案）、並びに用法及び用量に関連する注意（案）として以下のとおり設定することが適切であると判断した（下線部が現行の添付文書からの変更箇所［用法及び用量に関連する注意（案）の参照先項番号の変更のみ］）。

6. 用法及び用量（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。

7. 用法及び用量に関連する注意（案）

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。［9.2、9.8.1、16.6.1、17.1.6 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　設定根拠

2.2.2.1　通常の用法・用量について

2.1.2 に示したとおり、ミロガバリンは日本で PNeP の適応で承認を取得しており、PNeP 患者に投与する際の通常の承認用法・用量は、初期用量として 5 mg を 1 日 2 回、有効用量として 10 mg 又は 15 mg を 1 日 2 回である。

これまで CNeP 患者でのミロガバリンの薬物動態は検討していないものの、初回申請時に健康成人、DPNP 患者、PHN 患者でミロガバリンの薬物動態に差は認められず、また、これまでの臨床試験成績及び公表文献の情報等を考慮すると PNeP 患者と CNeP 患者でミロガバリンの薬物動態が異なる可能性は低いと考えられることから、CNeP 患者でも、PNeP 患者と同様の薬物動態を示すものと考えられる。そのため、CNeP 患者でも、PNeP 患者に投与する際の承認用法・用量で同様の疼痛改善効果が得られると考え、日亜 CNeP P3 試験でのミロガバリンの用法・用量を設定した。具体的には、ミロガバリンを正常腎機能又は軽度腎機能障害の被験者の場合は 5 mg 1 日 2 回の用量から開始し、維持用量期に 10 mg 又は 15 mg を 1 日 2 回、中等度腎機能障害の被験者の場合は、2.5 mg 1 日 2 回の用量から開始し、維持用量期に 5 mg 又は 7.5 mg を 1 日 2 回投与した。

DB 期では、ミロガバリン群、プラセボ群ともに約 90%の被験者が試験を完了した。LT 期でも 80%以上の被験者が試験を完了し、DB 期及び LT 期のいずれでも、多くの被験者がミロガバリンの投与を継続可能であった。また、DB 期及び LT 期のいずれでも、維持用量期に安全性に応じて用量を調節できるデザインとした結果、ミロガバリンを投与された被験者の多く（80%以上）で最高用量（15 mg 又は 7.5 mg）まで増量され、服薬コンプライアンスは良好であった。さらに、2.1.2 に示したとおり、ミロガバリン投与により臨床的意義のある有効性が認められ、試験期間を通して安全性は許容可能であった。

DB 期では、ミロガバリンの投与開始初期の安全性に配慮し、維持用量期の前に 2 週間の漸増期を設定した。漸増期を含む治験薬投与開始初期の有害事象の発現状況を評価した結果、ミロガバリン群の有害事象発現割合は Day 1～8 で最も高く、その後低下した。ミロガバリン群で投与開始初期に比較的よくみられた有害事象は傾眠及び浮動性めまいであり、これらの事象はいずれも軽度又は中等度であった。このように、安全性に配慮して漸増期を設定したことにより、投与開始初期の安全性に特筆すべき問題は認められず、多くの被験者が漸増期後もミロガバリンの投与を継続可能であった。

以上より、CNeP 患者に対して、現行の承認用法・用量の範囲内でミロガバリンを投与（正常腎機能又は軽度腎機能障害の患者の場合は 5 mg 1 日 2 回の用量から開始し 10 mg 又は 15 mg を 1 日 2 回、中等度腎機能障害の患者の場合は 2.5 mg 1 日 2 回の用量から開始し 5 mg 又は 7.5 mg を 1 日 2 回）したとき、ミロガバリンは投与を継続でき、かつ投与量が制限されることなく、臨床的意義のある有効性を示した。また、ミロガバリン投与による安全性に関するリスクは許容可能であった。したがって、CNeP 患者でも PNeP 患者と同様、通常、5 mg 1 日 2 回の用量から開始し、有効用量として最大 15 mg を 1 日 2 回投与するとき、ミロガバリンは良好なベネフィット・リスクバランスを示すと考えられ、神経障害性疼

痛に対する通常の用法・用量は、PNeP に対する既承認の通常の用法・用量と同一に設定することが妥当と考える。

2.2.2.2　腎機能障害を有する患者に対するミロガバリンの投与について

ミロガバリンは腎排泄が主な消失経路であり、腎機能はミロガバリンの血漿中濃度に影響することが明らかになっている。2.2.2.1 に示したとおり、日亜 CNeP P3 試験では、現行の添付文書と同様に腎機能の程度に応じてミロガバリンを用量調節して投与した。

日亜 CNeP P3 試験の DB 期の主要評価項目（14 週時の週平均疼痛スコアのベースラインからの変化量）の結果から、正常腎機能、軽度腎機能障害、及び中等度腎機能障害の被験者で同程度の疼痛改善効果が確認された。また、DB 期でのミロガバリン投与時の有害事象の発現状況に、腎機能の程度による明らかな違いは認められなかった。したがって、ミロガバリンは中等度腎機能障害を有する CNeP 患者に対して現行の添付文書に記載のとおり調節した投与量を用いることによって、正常腎機能又は軽度腎機能障害を有する CNeP 患者に投与したときと同程度の有効性及び安全性を示すものと考える。

なお、日亜 CNeP P3 試験では、重度腎機能障害を有する患者（血液透析患者を含む）を対象から除外した。2.2.2.1 に示したとおり、ミロガバリンは CNeP 患者でも PNeP 患者と同様の薬物動態を示すものと考えられることから、重度腎機能障害を有する CNeP 患者（血液透析患者を含む）でも、現行の添付文書と同様に用量調節を行うことにより、正常腎機能又は軽度腎機能障害を有する CNeP 患者と同程度の曝露量となると考えられる。

以上より、CNeP 患者でも PNeP 患者と同様、軽度腎機能障害を有する患者には通常の用法・用量で投与し、中等度腎機能障害を有する患者には 2.5 mg 1 日 2 回の用量から開始し、有効用量は最大 7.5 mg 1 日 2 回に、重度腎機能障害を有する患者（血液透析患者を含む）には 2.5 mg 1 日 1 回の用量から開始し、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とき、ミロガバリンは良好なベネフィット・リスクバランスを示すと考える。したがって、神経障害性疼痛に対する用法・用量に関連する注意は、既承認と同一の注意を設定することが妥当と考える。

2.3　使用上の注意の設定根拠

表 1.8.2-1 に本剤の使用上の注意（案）及びその設定根拠を示す（現行の添付文書からの変更箇所を下線で示す）。

本剤の使用上の注意（案）は「医療用医薬品の添付文書等の記載要領について」（平成 29 年 6 月 8 日薬生発 0608 第 1 号）、「医療用医薬品の添付文書等の記載要領の留意事項について」（平成 29 年 6 月 8 日薬生安発 0608 第 1 号）、「医療用医薬品の添付文書等の記載要領に関する質疑応答集（Q&A）について」（平成 31 年 1 月 17 日事務連絡 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課）、及び「新記載要領に基づく添付文書等の作成の留意点（Q&A）について」（平成 31 年 1 月 17 日事務連絡 独立行政法人医薬品医療機器総合機構医薬品安全対策第一部、医薬品安全対策第二部）に則り、日亜 CNeP P3 試験の結果に基づいて設定し

た。

表 1.8.2-1　使用上の注意（案）及びその設定根拠（下線部は追記又は変更箇所）（1/4）

使用上の注意（案）	設定根拠
2. **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	変更箇所なし
8. **重要な基本的注意** 8.1 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。［11.1.1 参照］ 8.2 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。 8.3 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。 8.4 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。 8.5 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すること。	変更箇所なし
9. **特定の背景を有する患者に関する注意** 9.2 **腎機能障害患者** 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こと。本剤の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。［7.、9.8.1、16.6.1、17.1.6 参照］ 9.5 **妊婦** 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験（ラット）で胎盤通過性が報告されている。 9.6 **授乳婦** 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。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。 9.7 **小児等** 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。 9.8 **高齢者** 9.8.1 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。腎機能が低下していることが多い。［7.、9.2、16.6.3 参照］ 9.8.2 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。［11.1.1 参照］	参照先項番号の変更のみであり、注意喚起には変更箇所なし

表 1.8.2-1　使用上の注意（案）及びその設定根拠（下線部は追記又は変更箇所）（2/4）

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>10. 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。
10.2 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
［16.7.1 参照］</td><td>本剤の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 の阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇すると考えられる。</td></tr>
<tr><td>シメチジン
［16.7.1 参照］</td><td>本剤の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 の阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇すると考えられる。</td></tr>
<tr><td>ロラゼパム
アルコール（飲酒）
［16.7.1 参照］</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>変更箇所なし</td></tr>
<tr><td>11. 副作用
次の副作用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。
11.1 重大な副作用
11.1.1 めまい（頻度不明）、傾眠（頻度不明）、意識消失（0.1%未満）
転倒し骨折等を起こすおそれがある。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。［8.1、9.8.2 参照］
11.1.2 肝機能障害（頻度不明）
AST、ALT 上昇等の肝機能障害があらわれることがある。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。</td><td>11.1 変更箇所なし</td></tr>
</table>

表 1.8.2-1　使用上の注意（案）及びその設定根拠（下線部は追記又は変更箇所）（3/4）

使用上の注意（案）	設定根拠
11.2 その他の副作用 5%以上：傾眠、浮動性めまい 5%未満：体位性めまい、不眠症、意識消失、頭痛、振戦、感覚鈍麻／霧視／好酸球数増加／起立性低血圧、高血圧／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／肝酵素上昇／発疹 頻度不明：記憶障害、健忘、構語障害、幻覚、譫妄／下痢、腹部不快感／尿失禁、頻尿、排尿困難、尿閉／蕁麻疹、紅斑、そう痒症／無力症 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）、倦怠感、血中 CK 上昇、眼瞼浮腫、筋力低下、離脱症候群	11.2 既承認適応症の成績に日亜 CNeP P3 試験の成績を合算して算出した。
13. **過量投与** 13.1 **症状** 線維筋痛症患者を対象とした海外臨床試験注）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。 13.2 **処置** 本剤は血液透析により 15.3%が除去される。[16.6.1 参照] 注）本剤の効能又は効果は神経障害性疼痛である。	効能・効果の変更に伴い、記載を整備した。
14. **適用上の注意** 14.1 **薬剤交付時の注意** 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ある。	変更箇所なし

表 1.8.2-1　使用上の注意（案）及びその設定根拠（下線部は追記又は変更箇所）（4/4）

使用上の注意（案）	設定根拠
15. その他の注意 15.1 臨床使用に基づく情報 15.1.1 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1,378例中5例（0.36%：自殺既遂1例、自殺念慮4例）、プラセボ群869例中4例（0.46%：自殺念慮4例）に認められた。 15.1.2 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1,378例中3例（0.22%）で報告され、プラセボ群869例では報告はなかった。	既承認適応症の成績に日亜 CNeP P3 試験の成績を合算して算出した。

2.4　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. Loeser JD, Treede RD. The Kyoto protocol of IASP basic pain terminology. Pain. 2008;137(3):473-7.
3. 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.
4. I. 神経障害性疼痛の概論. 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.18-31. [Internet]. Available from: https://www.jspc.gr.jp/Contents/public/pdf/shi-guide08_09.pdf
5. European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the clinical development of medicinal products intended for the treatment of pain. (December, 2016).
6. 神経障害性疼痛治療薬の臨床評価に関するガイドライン, 薬生薬審発 1228 第 1 号 (令和 2 年 12 月 28 日).

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

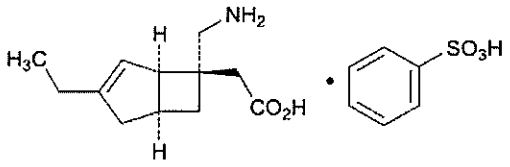
添付資料

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.

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

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

（現行）

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	処方せん医薬品
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

(変更)

化学名・別名	
構造式	
効能・効果	~~末梢性~~神経障害性疼痛
用法・用量	
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	
毒性	
副作用	【臨床試験成績】 中枢性神経障害性疼痛（脊髄損傷後神経痛）患者を対象とした第 III 相国際共同臨床試験における副作用発現割合 41.1%（62/151）（臨床検査値異常を含む）

副作用の種類	発現被験者数（名）	発現割合（%）
傾眠	39	25.8
浮動性めまい	10	6.6
体重増加	7	4.6
便秘	6	4.0
末梢性浮腫	4	2.6

臨床検査異常	発現被験者数（名）	発現割合（%）
体重増加	7	4.6
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2	1.3
血中尿素増加	1	0.7

中枢性神経障害性疼痛（脊髄損傷後神経痛、脳卒中後疼痛、又はパーキンソン病による中枢性神経障害性疼痛）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）における副作用発現割合 40.0%（84/210）（臨床検査値異常を含む）

副作用の種類	発現被験者数（名）	発現割合（%）
傾眠	32	15.2
末梢性浮腫	19	9.0
浮動性めまい	15	7.1
体重増加	11	5.2
浮腫	8	3.8

臨床検査異常	発現被験者数（名）	発現割合（%）
体重増加	11	5.2
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2	1.0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	0.5
血中クレアチニン増加	1	0.5
血中乳酸脱水素酵素増加	1	0.5
尿中血陽性	1	0.5
リパーゼ増加	1	0.5
肝機能検査異常	1	0.5
肝機能検査値上昇	1	0.5

会社	

(取消し線：一変に係る削除箇所)

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	データ又は報告書
3.2.S	原薬（品名、製造業者）
3.2.S.1	一般情報（品名、製造業者）
3.2.S.1.1	名称(品名、製造業者)
3.2.S.1.2	構造(品名、製造業者)
3.2.S.1.3	一般特性(品名、製造業者)
3.2.S.2	製造（品名、製造業者）
3.2.S.2.1	製造業者(品名、製造業者)
3.2.S.2.2	製造方法及びプロセス・コントロール(品名、製造業者)
3.2.S.2.3	原材料の管理(品名、製造業者)
3.2.S.2.4	重要工程及び重要中間体の管理(品名、製造業者)
3.2.S.2.5	プロセス・バリデーション／プロセス評価(品名、製造業者)
3.2.S.2.6	製造工程の開発の経緯(品名、製造業者)
3.2.S.3	特性（品名、製造業者）
3.2.S.3.1	構造その他の特性の解明(品名、製造業者)
3.2.S.3.2	不純物(品名、製造業者)
3.2.S.4	原薬の管理（品名、製造業者）
3.2.S.4.1	規格及び試験方法(品名、製造業者)
3.2.S.4.2	試験方法(分析方法)(品名、製造業者)
3.2.S.4.3	試験方法(分析方法)のバリデーション(品名、製造業者)
3.2.S.4.4	ロット分析(品名、製造業者)
3.2.S.4.5	規格及び試験方法の妥当性(品名、製造業者)
3.2.S.5	標準品又は標準物質（品名、製造業者）
3.2.S.6	容器及び施栓系（品名、製造業者）
3.2.S.7	安定性（品名、製造業者）
3.2.S.7.1	安定性のまとめ及び結論(品名、製造業者)
3.2.S.7.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施(品名、製造業者)
3.2.S.7.3	安定性データ(品名、製造業者)
3.2.P	製剤（品名、剤型）
3.2.P.1	製剤及び処方（品名、剤型）
3.2.P.2	製剤開発の経緯
3.2.P.2.1	製剤成分(品名、剤型)
3.2.P.2.1.1	原薬(品名、剤型)
3.2.P.2.1.2	添加剤(品名、剤型)
3.2.P.2.2	製剤(品名、剤型)
3.2.P.2.2.1	製剤設計(品名、剤型)
3.2.P.2.2.2	過量仕込み(品名、剤型)
3.2.P.2.2.3	物理的化学的及び生物学的性質(品名、剤型)
3.2.P.2.3	製造工程の開発の経緯(品名、剤型)
3.2.P.2.4	容器及び施栓系(品名、剤型)
3.2.P.2.5	微生物学的観点からみた特徴(品名、剤型)
3.2.P.2.6	溶解液や使用時の容器／用具との適合性(品名、剤型)
3.2.P.3	製造（品名、剤型）
3.2.P.3.1	製造者(品名、剤型)
3.2.P.3.2	製造処方(品名、剤型)
3.2.P.3.3	製造工程及びプロセス・コントロール(品名、剤型)
3.2.P.3.4	重要工程及び重要中間体の管理(品名、剤型)
3.2.P.3.5	プロセス・バリデーション／プロセス評価(品名、剤型)
3.2.P.4	添加剤の管理（品名、剤型）
3.2.P.4.1	規格及び試験方法(品名、剤型)
3.2.P.4.2	試験方法(分析方法)(品名、剤型)
3.2.P.4.3	試験方法(分析方法)のバリデーション(品名、剤型)
3.2.P.4.4	規格及び試験方法の妥当性(品名、剤型)
3.2.P.4.5	ヒト又は動物起源の添加剤(品名、剤型)

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.P.4.6	新規添加剤(品名、剤型)
3.2.P.5	製剤の管理 (品名、剤型)
3.2.P.5.1	規格及び試験方法(品名、剤型)
3.2.P.5.2	試験方法(分析方法)(品名、剤型)
3.2.P.5.3	試験方法(分析方法)のバリデーション(品名、剤型)
3.2.P.5.4	ロット分析(品名、剤型)
3.2.P.5.5	不純物の特性(品名、剤型)
3.2.P.5.6	規格及び試験方法の妥当性(品名、剤型)
3.2.P.6	標準品又は標準物質 (品名、剤型)
3.2.P.7	容器及び施栓系 (品名、剤型)
3.2.P.8	安定性 安定性 (品名、剤型)
3.2.P.8.1	安定性のまとめ及び結論(品名、剤型)
3.2.P.8.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施(品名、剤型)
3.2.P.8.3	安定性データ(品名、剤型)
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	実施期間	実施場所	報種類（国内／国外）	掲載誌	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	Oyama M, Watanabe S, Iwai T, et al Mirogabalin activates the descending noradrenergic system by binding to the $\alpha_2\delta$-1 subunit of voltage-gated Ca^2 channels to generate analgesic effects J Pharmacol Sci 2021;146:33-9.					参考
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	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					
4.3.2 「2 6 非臨床試験の概要文」で引用した参考文献						
4 3 2-1	Li CY, Zhang XL, Matthews EA, et al Calcium channel $\alpha_2\delta_1$ subunit mediates spinal hyperexcitability in pain modulation Pain 2006;125(1-2):20-34					
4 3 2-2	Taylor CP Mechanisms of analgesia by gabapentin and pregabalin -- calcium channel α_2-δ [$Ca_v\alpha_2$-δ] ligands Pain 2009;142(1-2):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(11):2569-75					
4 3 2-4	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(46):17537-42					
4 3 2-5	土門友紀, 荒川尚久, 窪田一史, 他 電位依存性カルシウムチャネル$\alpha_2\delta$-1 サブユニットを介したミロガバリンの鎮痛作用―$\alpha_2\delta$-1 (R217A) および$\alpha_2\delta$-2 (R282A) 変異マウスを用いた検討― 薬理と治療 2019;47:585-91					

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
4.2.1.2	副次的薬理試験
4.2.1.3	安全性薬理試験
4.2.1.4	薬力学的薬物相互作用試験
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
4.2.2.2	吸収
4.2.2.3	分布
4.2.2.4	代謝
4.2.2.5	排泄
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	毒性試験
4.2.3.1	単回投与毒性試験
4.2.3.2	反復投与毒性試験
4.2.3.3	遺伝毒性試験
4.2.3.3.1	*In vitro* 試験
4.2.3.3.2	*In vivo* 試験
4.2.3.4	がん原性試験
4.2.3.4.1	長期がん原性試験
4.2.3.4.2	短期又は中期がん原性試験
4.2.3.4.3	その他の試験
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
4.2.3.5.2	胚・胎児発生に関する試験
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
4.2.3.5.4	新生児を用いた試験
4.2.3.6	局所刺激性試験
4.2.3.7	その他の毒性試験
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
4.2.3.7.4	依存性試験
4.2.3.7.5	代謝物の毒性試験
4.2.3.7.6	不純物の毒性試験
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	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 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, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled 14-week study of mirogabalin in patients with central neuropathic pain followed by a 52-week open-label extension	2019年3月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	独立行政法人労働者健康安全機構中部労災病院他120施設	国内	評価	有
5 3 5 1-2	DS5565-A-J314（DB期） CTD用解析	—	—	—	—	—
5.3 5.2 非対照試験報告書						
5 3 5 2-1	An Asian, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled 14-week study of mirogabalin in patients with central neuropathic pain followed by a 52-week open-label extension	2019年3月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	独立行政法人労働者健康安全機構中部労災病院他120施設	国内	評価	有
5 3 5 2-2	DS5565-A-J314(LT期、中間) CTD用解析	—	—	—	—	—
5 3 5 2-3	An Asian, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled 14-week study of mirogabalin in patients with central neuropathic pain followed by a 52-week open-label extension	2019年3月[redacted]日～2020年12月[redacted]日	独立行政法人労働者健康安全機構中部労災病院他120施設	国内	評価	有
5 3 5 2-4	DS5565-A-J314(LT期、最終) CTD用解析	—	—	—	—	—
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	添付文書の副作用集計（申請時）	—	—	—	—	—
5 3 5 3-2	添付文書の副作用集計（追加提出時）	—	—	—	—	—
5.3 6 市販後の使用経験に関する報告書						
5 3 6-1	第1回安全性定期報告	—	—	国内	—	—
5 3 6-2	第2回安全性定期報告	—	—	国内	—	—
5 3 6-3	第3回安全性定期報告	—	—	国内	—	—
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					
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 2008;138(2):343-53					
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):628-44					
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 pain terminology Pain 2008;137(3):473-7					
5 4 1-8	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 1-9	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	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 1-11	原田慎一, 中本賀寿夫, 徳山尚吾 脳卒中後疼痛に対する治療戦略の現状とモデル動物確立の必要性 日本緩和医療薬学雑誌 2013;6(3):51-6					
5 4 1-12	日本せきずい基金 脊髄損傷に伴う異常疼痛に関する実態調査報告書 (2004 Sep)					
5 4 1-13	Buhmann C, Wrobel N, Grashorn W, et al Pain in Parkinson disease: a cross-sectional survey of its prevalence, specifics, and therapy J Neurol 2017;264(4):758-69					
5 4 1-14	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 1-15	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 4 1-16	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 1-17	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 1-18	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(10):2159-71					
5 4 1-19	Li CY, Zhang XL, Matthews EA, et al Calcium channel $\alpha_2\delta_1$ subunit mediates spinal hyperexcitability in pain modulation Pain 2006;125(1-2):20-34					
5 4 1-20	Taylor CP Mechanisms of analgesia by gabapentin and pregabalin – calcium channel α_2-δ [$Ca_v\alpha_2$-δ] ligands Pain 2009;142(1-2):13-6					

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	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 1-21	Field MJ, Li Z, Schwarz JB Ca^2 channel α_2-δ ligands for the treatment of neuropathic pain J Med Chem 2007,50(11):2569-75					
5 4 1-22	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(46):17537-42					
5 4 1-23	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 1-24	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 慢性疼痛 2010;27(4):595-622					
5 4 1-25	Fishbain DA The association of chronic pain and suicide Semin Clin Neuropsychiatry 1999;4(3):221-7					

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	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
5.3.1.2	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
5.3.1.4	生物学的及び理化学的分析法検討報告書
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
5.3.2.1	血漿蛋白結合試験報告書
5.3.2.2	肝代謝及び薬物相互作用試験報告書
5.3.2.3	他のヒト生体試料を用いた試験報告書
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
5.3.3.2	患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書
5.3.3.3	内因性要因を検討したPK試験報告書
5.3.3.4	外因性要因を検討したPK試験報告書
5.3.3.5	ポピュレーションPK試験報告書
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
5.3.4.2	患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書
5.3.5.4	その他の試験報告書
5.4.2	「2.7 臨床概要」で引用した参考文献