2025 年 12 月改訂（第 7 版）

日本標準商品分類番号
871190

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

疼痛治療剤（神経障害性疼痛・線維筋痛症）

リリカ® カプセル OD錠

25mg・75mg・150mg

プレガバリン カプセル／口腔内崩壊錠　PREGABALIN CAPSULES / OD TABLETS

処方箋医薬品　注意－医師等の処方箋により使用すること　薬価基準収載

剤形	リリカカプセル25mg、カプセル75mg、カプセル150mg：硬カプセル剤 リリカOD錠25mg、OD錠75mg、OD錠150mg：素錠（口腔内崩壊錠）
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	リリカカプセル 25mg　：1カプセル中 プレガバリン25.00mg リリカカプセル 75mg　：1カプセル中 プレガバリン75.00mg リリカカプセル150mg　：1カプセル中 プレガバリン150.00mg リリカOD錠 25mg　：1錠中 プレガバリン25mg リリカOD錠 75mg　：1錠中 プレガバリン75mg リリカOD錠150mg　：1錠中 プレガバリン150mg
一般名	和名：プレガバリン（JAN） 洋名：Pregabalin（JAN）、pregabalin（INN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	

	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
製造販売承認年月日	2010年4月16日	2017年2月17日
薬価基準収載年月日	2010年6月11日	2017年5月31日
販売開始年月日	2010年6月22日	2017年6月 8日

製造販売（輸入）・提携・販売会社名	製造販売元：ヴィアトリス製薬合同会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ヴィアトリス製薬合同会社　メディカルインフォメーション部 フリーダイヤル　0120-419-043 https://www.viatris-e-channel.com/

本 IF は 2025 年 12 月改訂の電子化された添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要　―日本病院薬剤師会―

（2020 年 4 月改訂）

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第 2 小委員会が IF の位置付け、IF 記載様式、IF 記載要領を策定し、その後 1998 年に日病薬学術第 3 小委員会が、2008 年、2013 年に日病薬医薬情報委員会が IF 記載要領の改訂を行ってきた。

IF 記載要領 2008 以降、IF は PDF 等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加した IF が速やかに提供されることとなった。最新版の IF は、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されている。日病薬では、2009 年より新医薬品の IF の情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF 記載要領 2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IF に記載する項目配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IF の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IF の利用にあたって

電子媒体の IF は、PMDA の医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って IF を作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を PMDA の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「Ⅴ.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IF は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが IF の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IF を利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目　次

I. 概要に関する項目 **1**
1. 開発の経緯 1
2. 製品の治療学的特性 2
3. 製品の製剤学的特性 3
4. 適正使用に関して周知すべき特性 3
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 4
6. RMP の概要 4

II. 名称に関する項目 **5**
1. 販売名 5
2. 一般名 5
3. 構造式又は示性式 5
4. 分子式及び分子量 6
5. 化学名（命名法）又は本質 6
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 6

III. 有効成分に関する項目 **7**
1. 物理化学的性質 7
2. 有効成分の各種条件下における安定性 7
3. 有効成分の確認試験法、定量法 8

IV. 製剤に関する項目 **9**
1. 剤形 9
2. 製剤の組成 10
3. 添付溶解液の組成及び容量 10
4. 力価 11
5. 混入する可能性のある夾雑物 11
6. 製剤の各種条件下における安定性 11
7. 調製法及び溶解後の安定性 15
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） 15
9. 溶出性 15
10. 容器・包装 15
11. 別途提供される資材類 16
12. その他 16

V. 治療に関する項目 **17**
1. 効能又は効果 17
2. 効能又は効果に関連する注意 17
3. 用法及び用量 19
4. 用法及び用量に関連する注意 21
5. 臨床成績 34

VI. 薬効薬理に関する項目 **88**
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 88
2. 薬理作用 88

VII. 薬物動態に関する項目 **100**
1. 血中濃度の推移 100
2. 薬物速度論的パラメータ 106
3. 母集団（ポピュレーション）解析 106
4. 吸収 107
5. 分布 107
6. 代謝 109
7. 排泄 110
8. トランスポーターに関する情報 110
9. 透析等による除去率 111
10. 特定の背景を有する患者 111
11. その他 112

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 113
1. 警告内容とその理由 113
2. 禁忌内容とその理由 113
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 113
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 113
5. 重要な基本的注意とその理由 113
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 120
7. 相互作用 123
8. 副作用 125
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 142
10. 過量投与 142
11. 適用上の注意 142
12. その他の注意 143

IX. 非臨床試験に関する項目 145
1. 薬理試験 145
2. 毒性試験 147

X. 管理的事項に関する項目 152
1. 規制区分 152
2. 有効期間 152
3. 包装状態での貯法 152
4. 取扱い上の注意 152
5. 患者向け資材 152
6. 同一成分・同効薬 152
7. 国際誕生年月日 152
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日 153
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容 153
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 153
11. 再審査期間 153
12. 投薬期間制限に関する情報 153
13. 各種コード 154
14. 保険給付上の注意 154

XI. 文献 155
1. 引用文献 155
2. その他の参考文献 157

XII. 参考資料 158
1. 主な外国での発売状況 158
2. 海外における臨床支援情報 164

XIII. 備考 169
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報 169
2. その他の関連資料 175

Ⅰ. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

リリカカプセル（一般名：プレガバリン）は、米国のノースウェスタン大学で開発されたγ-アミノ酪酸（GABA）の誘導体の一つである。
プレガバリンの作用機序は、過剰に興奮した興奮性神経系において、電位依存性カルシウムチャネルの補助サブユニットである$\alpha_2\delta$蛋白と高い親和性で結合し、神経前シナプスにおけるカルシウムの流入を低下させ、各種興奮性神経伝達物質の放出を抑制することにより鎮痛作用を発揮すると考えられている。プレガバリンは構造上 GABA に類似するが、GABA（$GABA_A$ 、$GABA_B$ 、ベンゾジアゼピン）受容体に結合せず、GABA の代謝や GABA 取り込みへの急性的な作用はない。さらに、NMDA、AMPA、カイニン酸、グリシン受容体などの各種興奮性アミノ酸受容体並びに電位依存性カルシウムチャネル、ナトリウムチャネル、クロライドチャネル、カリウムチャネルに作用する分子（ガバペンチンは除く）の結合部位にも活性がないことが確認されている。

プレガバリンは、日本、米国、欧州連合諸国、オーストラリア、カナダを含む世界 100 以上の国と地域で承認されており、神経障害性疼痛（末梢性神経障害性疼痛及び中枢性神経障害性疼痛）、てんかん（部分発作併用療法）、全般性不安障害、線維筋痛症などの適応症で臨床上広く用いられている（2024 年 6 月現在）。

日本では、1998 年より第Ⅰ相試験が開始された。国内外の臨床試験の結果、帯状疱疹後神経痛に対する有効性と安全性が認められ、2010 年 4 月に「帯状疱疹後神経痛」の適応症で承認された。その後、糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛を対象とした国内臨床試験において有効性と安全性が認められた。これにより帯状疱疹後神経痛及び糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛という末梢性神経障害性疼痛の 2 つの代表的な病態モデルにおいて有効性と安全性が認められ、同年 10 月に「末梢性神経障害性疼痛」の効果・効能として適応症が拡大承認された。

その後、プレガバリンは線維筋痛症を対象とした国内臨床試験における有効性と安全性が認められ、優先審査によって 2012 年 6 月に「線維筋痛症に伴う疼痛」の適応症が追加承認された。

さらに、中枢性神経障害性疼痛の代表的疾患である脊髄損傷後疼痛を対象とした国際共同臨床試験において有効性が認められ、すでに承認されている「末梢性神経障害性疼痛」と併せて「神経障害性疼痛」を効能又は効果として 2013 年 2 月に適応症が拡大承認された。

また、口腔内崩壊錠である OD 錠を開発し、カプセル剤と OD 錠の剤形が異なる製剤間の生物学的同等性、及び含量が異なる OD 錠製剤間の生物学的同等性を検討した試験により、カプセル剤との生物学的同等性が確認されたことから、リリカカプセルと同一の効能又は効果、用法及び用量で、2017 年 2 月に承認された。

2021 年 9 月、ファイザー株式会社からヴィアトリス製薬株式会社（現、ヴィアトリス製薬合同会社）へ製造販売移管された。

2. 製品の治療学的特性

●豊富なエビデンス

世界100以上の国と地域で承認された薬剤である（2024年6月現在）。

国内外のガイドライン※で推奨されている。

「Ⅻ-1. 主な外国での発売状況」の項参照

●作用機序

神経前シナプスにおけるCa^{2+}チャネルの$\alpha_2\delta$サブユニットに結合してCa^{2+}の流入を低下させ、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発揮する。

「Ⅵ-2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照

●鎮痛効果

国内及び国際共同臨床試験において、疼痛*に対する鎮痛効果を発揮した。

*帯状疱疹後神経痛、糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛、脊髄損傷後疼痛、線維筋痛症に伴う疼痛

「Ⅴ-5. 臨床成績」の項参照

●薬物動態プロファイル

用量調節が可能な薬物動態を有している。

・線形の薬物動態を示し、曝露量は用量に比例して増加する（投与量：50～300mg単回投与注)）。

・バイオアベイラビリティは83.9～97.7%である。

「Ⅶ-1. (2) 1) 単回投与」及び「Ⅶ-4.吸収」の項参照

薬物動態上の相互作用を起こしにくい薬剤である。

・ほとんど代謝を受けず、腎より排泄される。

・肝薬物代謝酵素チトクロムP450の各分子種、CYP1A2、CYP2A6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1及びCYP3A4の阻害作用は認められない（1mmol/L、*in vitro*）。また、CYP1A2及びCYP3A4の発現誘導も認められない（3～300μmol/L、*in vitro*）。

・ヒト血漿蛋白にほとんど結合しない（0.1～20μg/mL、*in vitro*）。

「Ⅶ-1. (4) 2) 併用薬の影響」、「Ⅶ-5. (6) 血漿蛋白結合率」及び「Ⅶ-6. 代謝」の項参照

※以下のガイドラインで神経障害性疼痛又は、線維筋痛症の第一選択薬として推奨されている。

NICE clinical guideline 173 https://www.nice.org.uk/guidance/CG173 2025/11/25参照
Finnerup, N. B. et al.：Lancet Neurol 14 (2)：162, 2015
Moulin, D. E. et al.：Pain Res Manage 19 (6) ：328, 2014
Attal, N. et al.：Eur J Neurol 17 (9) ：1113, 2010
JSPC：神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン 2 真興交易(株)医書出版部：49, 2016
日本線維筋痛症学会“5治療”線維筋痛症診療ガイドライン2013 日本医事新報社：83, 2013
Argoff, C. E. et al.：Mayo Clin Proc 81 (Suppl.4) ：S12, 2006
Macfarlane, G. J. et al.：Ann Rheum Dis 76 (2) ：318, 2017

注）**承認用法及び用量**

〈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。

●安全性

帯状疱疹後神経痛：国内第Ⅲ相用量反応試験、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、副作用（臨床検査値異常を含む）は、1,680 例中 1,084 例（64.5%）に認められた。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）

糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛：国内第Ⅲ相二重盲検比較試験、国内長期投与試験において、副作用（臨床検査値異常を含む）は、302 例中 199 例（65.9%）に認められた。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第Ⅲ相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、副作用（臨床検査値異常を含む）は、215 例中 165 例（76.7%）に認められた。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：国内第Ⅲ相二重盲検比較試験、国内長期投与試験において、副作用（臨床検査値異常を含む）は、356 例中 295 例（82.9%）に認められた。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）

重大な副作用として、めまい、傾眠、意識消失、心不全、肺水腫、横紋筋融解症、腎不全、血管浮腫、低血糖、間質性肺炎、ショック、アナフィラキシー、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、多形紅斑、劇症肝炎、肝機能障害が報告されている。

「Ⅷ-8. 副作用」の項参照

3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当資料なし

6. RMP の概要

該当資料なし

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

リリカカプセル 25mg
リリカカプセル 75mg
リリカカプセル 150mg
リリカ OD 錠 25mg
リリカ OD 錠 75mg
リリカ OD 錠 150mg

(2) 洋名

LYRICA Capsules
LYRICA OD Tablets

(3) 名称の由来

QOL 改善のイメージが可能であり、読み、聞き、書いた場合に印象が良い言葉「Lyric：叙情詩（Music）」、「Lyrical：叙情的な」を由来とする。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

プレガバリン（JAN）

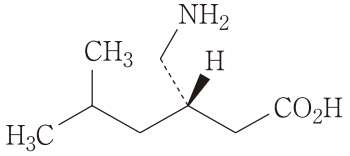
(2) 洋名（命名法）

Pregabalin（JAN）
pregabalin（INN）

(3) ステム

gab：gabamimetic agents（GABA 模倣物質）

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：$C_8H_{17}NO_2$

分子量：159.23

5. 化学名（命名法）又は本質

(3*S*)-3-(Aminomethyl)-5-methylhexanoic acid (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

慣用名、別名、略号：特になし

記号番号：CI-1008、PD 0144723

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の粉末である。

(2) 溶解性

水にやや溶けにくく、メタノール又はエタノール（99.5）に溶けにくい。

(3) 吸湿性

25℃で吸湿性を示さない。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

pKa＝4.2（カルボキシル基由来）
pKa＝10.6（アミノ基由来）

(6) 分配係数

4.57×10^{-2}（1-オクタノール/緩衝液、pH7.4）

(7) その他の主な示性値

pH：6.42　水溶液（1→50）
比旋光度［α］$^{25}_{D}$：＋11.0°　水溶液（1→100）

2. 有効成分の各種条件下における安定性

プレガバリンの安定性

試　験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃/60%RH	ポリエチレン袋（二重）	36 ヵ月	規格内
加速試験	40℃/75%RH		6 ヵ月	
苛酷試験	キセノンランプ	シャーレ開放	総照度 120 万 lx･hr 及び総近紫外放射エネルギー 258W･hr/m^2	

測定項目：性状（外観）、類縁物質、水分、含量

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

赤外吸収スペクトル測定法

定量法

液体クロマトグラフィー

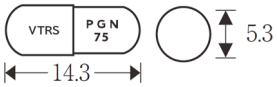
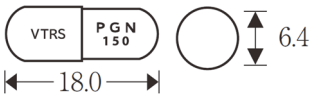
IV. 製剤に関する項目

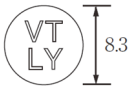
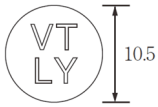
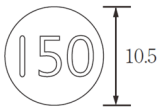
1. 剤形

(1) 剤形の区別

リリカカプセル 25mg、カプセル 75mg、カプセル 150mg：硬カプセル剤
リリカ OD 錠 25mg、OD 錠 75mg、OD 錠 150mg：素錠（口腔内崩壊錠）

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	外形（mm）	識別コード	色調等	重量
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	138mg
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	138mg
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	261mg

販売名	外形（mm）			識別コード	色調等	重量
	上面	下面	側面			
リリカ OD 錠 25mg				VTLY 25	白色 素錠	80mg
リリカ OD 錠 75mg				VTLY 75	白色 素錠	240mg
リリカ OD 錠 150mg				VTLY 150	白色 素錠	480mg

(3) 識別コード

「Ⅳ-1. (2) 製剤の外観及び性状」の項参照

(4) 製剤の物性

リリカカプセル

内容物は白色の粉末

リリカ OD 錠

白色素錠

(5) その他

該当資料なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

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		

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

類縁物質 PD 0144550（R 体）及び PD 0147804 がわずかに混入する可能性がある。

6. 製剤の各種条件下における安定性

リリカカプセル

(1) リリカカプセル 25mg、75mg 及び 150mg の各種条件下における安定性

リリカカプセルの安定性試験（保存条件及び測定項目）

試　験	保存条件	包装形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃/60%RH	PTP 包装 b)	36 ヵ月	規格内
加速試験	40℃/75%RH		6 ヵ月	
苛酷試験 a)	白色蛍光灯及び近紫外蛍光ランプ	シャーレ開放	総照度 120 万 lx･hr 及び総近紫外放射エネルギー 200W･hr/m^2	

測定項目：性状（外観）、類縁物質、溶出性、含量

a) 苛酷試験については 25mg、75mg 及び 150mg カプセルともに各 1 ロットを用いて実施した。

b) ポリ塩化ビニルフィルム/アルミ箔

(2) リリカカプセル 150mg の無包装状態の安定性

1) 40±2℃、遮光気密瓶（褐色ガラス瓶、密栓）（温度）

試験項目	開始時	1 ヵ月	3 ヵ月	6 ヵ月
外観	白色の硬カプセル	変化なし	変化なし	変化なし
含量（%）	100.0	98.7	98.9	99.2
溶出性	―	変化なし	変化なし	変化なし

2) 25±2℃、75±5%RH、遮光開放瓶（褐色ガラス瓶、開栓）（湿度）

試験項目	開始時	1 ヵ月	3 ヵ月	6 ヵ月
外観	白色の硬カプセル	変化なし	変化なし	変化なし
含量（%）	100.0	98.7	98.9	99.1
溶出性	―	変化なし	変化なし	変化なし

3) 白色蛍光灯ランプ照射（2000lx/hr）、気密瓶（透明ガラス瓶、密栓）（光）

試験項目	開始時	20 万 lx･hr	40 万 lx･hr	60 万 lx･hr
外観	白色の硬カプセル	変化なし	変化なし	変化なし
含量（%）	100.0	99.3	100.0	99.9
溶出性	―	変化なし	変化なし	変化なし

リリカ OD 錠

(1) リリカ OD 錠 25mg、OD 錠 75mg 及び OD 錠 150mg の各種条件下における安定性

リリカ OD 錠の安定性試験（保存条件及び測定項目）

試　験	保存条件	包装形態	保存期間	結果
長期保存試験	30℃/75%RH	PTP＋アルミピロー包装 b)	36 ヵ月	規格内
加速試験	40℃/75%RH	PTP＋アルミピロー包装 b)	6 ヵ月	
		プラスチックボトル包装 c)	6 ヵ月	
苛酷試験 a)	白色蛍光灯及び近紫外蛍光ランプ	シャーレ開放	総照度 120 万 lx･hr 以上及び総近紫外放射エネルギー 200W･hr/m^2 以上	

測定項目：性状（外観）、確認試験、類縁物質、製剤均一性試験、崩壊性、溶出性、含量
確認試験及び製剤均一性試験は、加速試験のプラスチックボトル包装のみ実施した。
溶出性は、加速試験のプラスチックボトル包装では実施していない。

a) 苛酷試験については 25mg、75mg 及び 150mgOD 錠ともに各 1 ロットを用いて実施した。
b) ポリ塩化ビニル-ポリ塩化ビニリデンフィルム/アルミ箔、アルミニウム袋
c) 25mg 及び 75mgOD 錠のみ実施した。

(2) リリカ OD 錠 25mg の無包装及びアルミピロー包装開封後の安定性

1) 無包装状態の安定性

①40℃、遮光気密瓶（褐色ガラス、密栓）（温度）

試験項目	開始時	1 ヵ月	2 ヵ月	3 ヵ月
外観	白色の素錠	変化なし	変化なし	変化なし
含量（%）	100.5	変化なし 100.7	変化なし 100.4	変化なし 99.2
硬度（kgf）	3.2	変化なし 3.6	変化なし 3.3	変化なし 3.3
崩壊性	適合	変化なし	変化なし	変化なし

②25℃、75%RH、遮光開放瓶（褐色ガラス、開栓）（湿度）

試験項目	開始時	1 ヵ月	2 ヵ月	3 ヵ月	6 ヵ月
性状	白色の素錠	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
含量（%）	99.8	変化なし 100.5	変化なし 100.1	変化なし 101.8	変化なし 100.6
硬度（kgf）	3.8	変化あり a) （規格内） 2.0	変化あり b) （規格外） 1.8	変化あり b) （規格外） 1.8	変化あり b) （規格外） 1.8
崩壊性	適合	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし

a) 変化あり（規格内）：硬度変化 30%以上、硬度 2.0kg 重以上 1)、注)
b) 変化あり（規格外）：硬度変化 30%以上、硬度 2.0kg 重未満 1)、注)
注：本評価基準は、（社）日本病院薬剤師会による答申に従った。

③30 万 lx･hr、60 万 lx･hr 及び 120 万 lx･hr、シャーレ開放（ガラスシャーレ）（光）

試験項目	開始時	30 万 lx･hr	60 万 lx･hr	120 万 lx･hr
性状	白色の素錠	変化なし	変化なし	変化なし
含量（%）	99.8	変化なし 100.1	変化なし 100.7	変化なし 100.5
硬度（kgf）	3.8	変化なし 3.0	変化なし 2.9	変化なし 2.8
崩壊性	適合	変化なし	変化なし	変化なし

2）アルミピロー包装開封後の安定性

25℃、75%RH、PTP 包装（湿度）

試験項目	開始時	1 ヵ月	2 ヵ月	3 ヵ月	6 ヵ月
性状	白色の素錠	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
含量（%）	99.8	変化なし 100.1	変化なし 99.5	変化なし 99.9	変化なし 100.8
硬度（kgf）	3.8	変化なし 3.1	変化なし 2.9	変化なし 2.9	変化あり a) （規格内） 2.5
崩壊性	適合	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし

a）変化あり（規格内）：硬度変化 30%以上、硬度 2.0kg 重以上 1)、注)

注：本評価基準は、（社）日本病院薬剤師会による答申に従った。

(3) リリカ OD 錠 75mg の無包装及びアルミピロー包装開封後の安定性

1）無包装状態の安定性

①40℃、遮光気密瓶（褐色ガラス、密栓）（温度）

試験項目	開始時	1 ヵ月	2 ヵ月	3 ヵ月
性状	白色の素錠	変化なし	変化なし	変化なし
含量（%）	99.9	変化なし 101.6	変化なし 100.1	変化なし 99.7
硬度（kgf）	4.8	変化なし 5.1	変化なし 5.2	変化なし 4.8
崩壊性	適合	変化なし	変化なし	変化なし

②25℃、75%RH、遮光開放瓶（褐色ガラス、開栓）（湿度）

試験項目	開始時	1 ヵ月	2 ヵ月	3 ヵ月	6 ヵ月
性状	白色の素錠	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
含量（%）	99.5	変化なし 101.0	変化なし 98.8	変化なし 100.2	変化なし 102.1
硬度（kgf）	5.3	変化あり a) （規格内） 2.6	変化あり a) （規格内） 2.7	変化あり a) （規格内） 2.2	変化あり a) （規格内） 2.6
崩壊性	適合	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし

a）変化あり（規格内）：硬度変化 30%以上、硬度 2.0kg 重以上 1)、注)

注：本評価基準は、（社）日本病院薬剤師会による答申に従った。

③30 万 lx･hr、60 万 lx･hr 及び 120 万 lx･hr、シャーレ開放（ガラスシャーレ）（光）

試験項目	開始時	30 万 lx･hr	60 万 lx･hr	120 万 lx･hr
性状	白色の素錠	変化なし	変化なし	変化なし
含量（%）	99.5	変化なし 100.7	変化なし 100.8	変化なし 100.4
硬度（kgf）	5.3	変化なし 4.4	変化なし 4.0	変化なし 3.9
崩壊性	適合	変化なし	変化なし	変化なし

2）アルミピロー包装開封後の安定性

25℃、75%RH、PTP 包装（湿度）

試験項目	開始時	1 ヵ月	2 ヵ月	3 ヵ月	6 ヵ月
性状	白色の素錠	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
含量（%）	99.5	変化なし 100.3	変化なし 100.3	変化なし 100.9	変化なし 101.5
硬度（kgf）	5.3	変化なし 5.1	変化なし 4.7	変化なし 4.3	変化なし 4.0
崩壊性	適合	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし

（4）リリカ OD 錠 150mg の無包装及びアルミピロー包装開封後の安定性

1）無包装状態の安定性

①40℃、遮光気密瓶（褐色ガラス、密栓）（温度）

試験項目	開始時	1 ヵ月	2 ヵ月	3 ヵ月
性状	白色の素錠	変化なし	変化なし	変化なし
含量（%）	99.9	変化なし 100.8	変化なし 99.5	変化なし 100.0
硬度（kgf）	7.9	変化なし 7.2	変化なし 7.3	変化なし 7.3
崩壊性	適合	変化なし	変化なし	変化なし

②25℃、75%RH、遮光開放瓶（褐色ガラス、開栓）（湿度）

試験項目	開始時	1 ヵ月	2 ヵ月	3 ヵ月	6 ヵ月
性状	白色の素錠	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
含量（%）	100.6	変化なし 99.2	変化なし 100.2	変化なし 100.3	変化なし 101.0
硬度（kgf）	7.8	変化あり a) （規格内） 3.6	変化あり a) （規格内） 3.5	変化あり a) （規格内） 3.2	変化あり a) （規格内） 3.5
崩壊性	適合	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし

a）変化あり（規格内）：硬度変化 30%以上、硬度 2.0kg 重以上 1)、注)

注：本評価基準は、（社）日本病院薬剤師会による答申に従った。

③30 万 lx･hr、60 万 lx･hr 及び 120 万 lx･hr、シャーレ開放（ガラスシャーレ）（光）

試験項目	開始時	30 万 lx･hr	60 万 lx･hr	120 万 lx･hr
性状	白色の素錠	変化なし	変化なし	変化なし
含量（%）	100.6	変化なし 101.0	変化なし 100.2	変化なし 98.8
硬度（kgf）	7.8	変化なし 6.8	変化なし 6.0	変化なし 5.7
崩壊性	適合	変化なし	変化なし	変化なし

2）アルミピロー包装開封後の安定性

25℃、75%RH、PTP 包装（湿度）

試験項目	開始時	1 ヵ月	2 ヵ月	3 ヵ月	6 ヵ月
性状	白色の素錠	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
含量（%）	100.6	変化なし 99.4	変化なし 100.0	変化なし 100.9	変化なし 100.1
硬度（kgf）	7.8	変化なし 7.1	変化なし 6.8	変化なし 6.2	変化なし 5.9
崩壊性	適合	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当しない

9. 溶出性

リリカカプセル

試 験 法：日局一般試験法溶出試験法第2法（パドル法）
回 転 数：50回転/分
試 験 液：pH1.2及び6.8の緩衝液
試験結果: 速やかに溶出した

リリカOD錠

試 験 法：日局一般試験法溶出試験法第2法（パドル法）
回 転 数：50回転/分
試 験 液：pH1.2、pH4.0、pH6.8の緩衝液及び水
試験結果: 速やかに溶出した

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

〈リリカカプセル25mg〉

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］

〈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］

〈リリカOD錠75mg〉

100錠［10錠（PTP）×10］
500錠［10錠（PTP）×50］

〈リリカOD錠150mg〉

100錠［10錠（PTP）×10］

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

リリカカプセル 25mg、同カプセル 75mg、同カプセル 150mg

PTP 包装：ポリ塩化ビニルフィルム、アルミ箔

リリカ OD 錠 25mg、同 OD 錠 75mg、同 OD 錠 150mg

PTP 包装：ポリ塩化ビニル/ポリ塩化ビニリデンフィルム、アルミ箔

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能又は効果
○神経障害性疼痛
○線維筋痛症に伴う疼痛

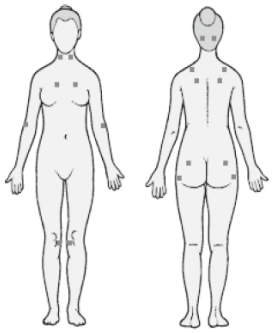
2. 効能又は効果に関連する注意

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。

＜解説＞
線維筋痛症の診断を適切に実施するよう注意喚起した。
診断について：
1990 年には米国リウマチ学会（American College of Rheumatology：ACR）により分類（診断）基準[2)]が策定され、国内外を問わずこの基準が診断に用いられている[3)]。
本基準は、①3 ヵ月以上持続する広範囲にわたる疼痛の既往歴［左半身、右半身、上半身（腰より上）、下半身（腰より下）及び体幹部（頸椎、前胸部、胸椎、腰部）のすべてに疼痛がみられる場合を広範囲の疼痛と定義］、②18 ヵ所の指圧による疼痛調査（約 4kg の指圧により 18 ヵ所のうち 11 ヵ所以上に疼痛を感じると陽性と判定）の 2 項目から構成される。

1990年ACR線維筋痛症分類基準＊

1. 広範囲にわたる疼痛の既往があること
   定義：疼痛が次に示す部位すべてに認められる場合に、広範囲にわたる疼痛とみなす
   ・左半身にみられる疼痛
   ・右半身にみられる疼痛
   ・上半身にみられる疼痛
   ・下半身にみられる疼痛
   ・体幹部の疼痛（頸椎、前胸部、胸椎あるいは腰部）
   本定義では、肩及び臀部痛は、罹患部位側（左又は右半身）の疼痛とみなす。「腰部」痛は、下半身の疼痛とみなす。
2. 指圧により、18ヵ所の圧痛点のうち11ヵ所に疼痛を認めること
   定義：指圧により、以下の圧痛点18ヵ所中少なくとも11ヵ所に疼痛が確認できること



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

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

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

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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。

＜解説＞

漸増方法

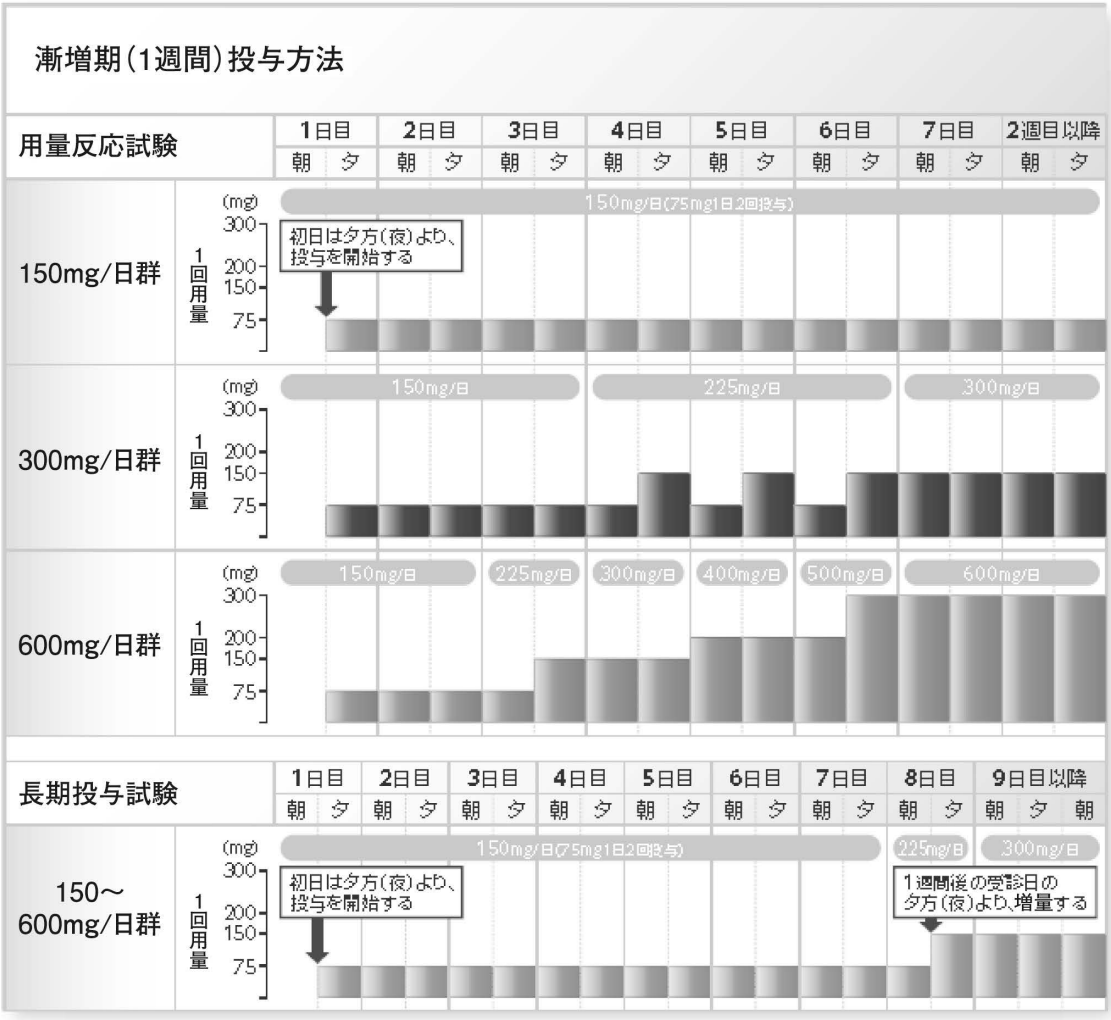
＜参考＞国内臨床試験における漸増方法（帯状疱疹後神経痛及び糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛）

国内第Ⅰ相試験において、本剤300mg/日（150mg 1日2回）及び600mg/日（300mg 1日2回）の忍容性に大きな問題はなかったものの、投与開始初期の安全性を考慮し、帯状疱疹後神経痛及び糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛を対象とした外国第Ⅲ相試験と同様に国内第Ⅲ相試験においても本剤300mg/日群及び600mg/日群の初期用量を150mg/日（初日の夕方に75mg投与から開始）とし、1週間をかけて300mg/日あるいは600mg/日に増量した。

国内第Ⅲ相試験における服薬方法（帯状疱疹後神経痛及び糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛）

用量	第1週（漸増期）														第2～13週（固定用量期）		最終評価日	
	第1日		第2日		第3日		第4日		第5日		第6日		第7日					
	朝	夕	朝	夕	朝	夕	朝	夕	朝	夕	朝	夕	朝	夕	朝	夕	朝	夕
プラセボ	―	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	―
150mg/日	―	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	―
300mg/日	―	75	75	75	75	75	75	150	75	150	75	150	150	150	150	150	150	―
600mg/日	―	75	75	75	75	150	150	150	200	200	200	300	300	300	300	300	300	―

国内用量反応試験、国内長期投与試験における漸増期の投与方法は、以下のとおりである。



＜参考＞国内臨床試験における漸増方法（線維筋痛症）

国内反復投与試験において、本剤 300mg/日（150mg1 日 2 回）及び 600mg/日（300mg1 日 2 回）の忍容性に大きな問題はなかったものの、投与開始初期の安全性を考慮して線維筋痛症患者を対象とした国内プラセボ対照試験では本剤投与群の初期用量を 150mg/日（初日の夕方に 75mg 投与から開始）とし、1 週間をかけて 300mg/日に増量した。安全性に問題はなく増量によりさらなる有効性が期待される被験者に対しては、さらに 1 週間をかけて 450mg/日に増量した。

国内第Ⅲ相試験における服薬方法（線維筋痛症）

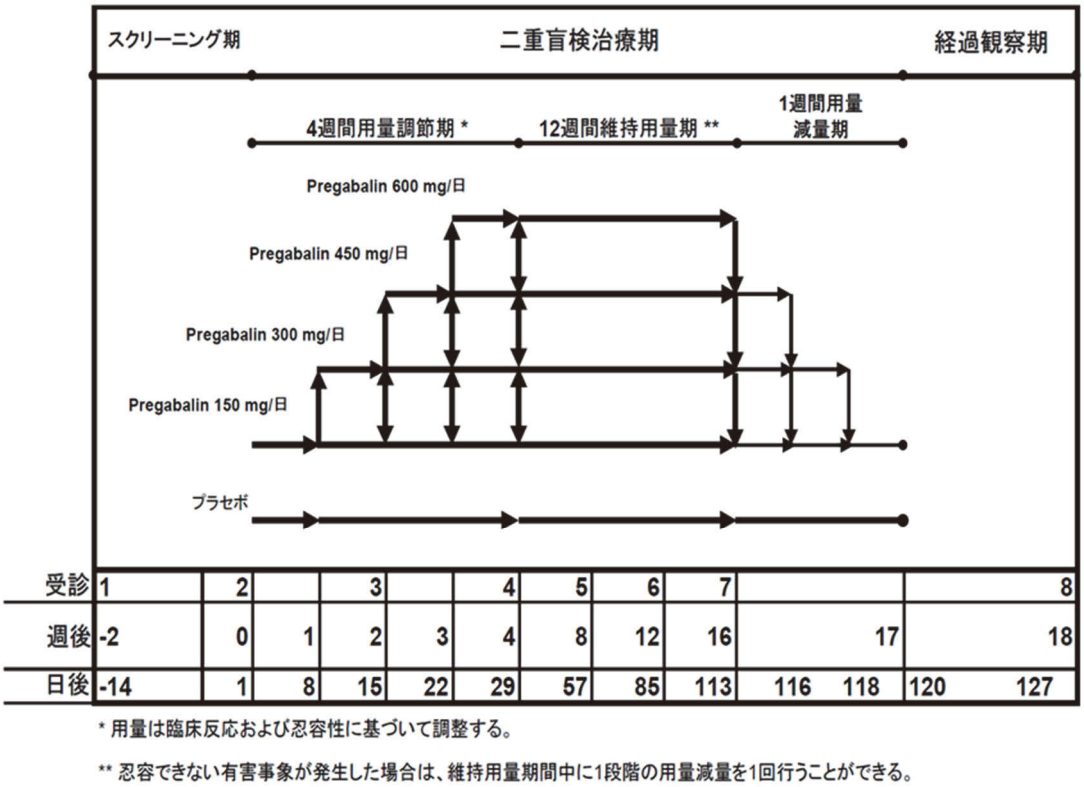
用量	第 1 週				第 2 週				第 3 週				第 4～15 週				第 16 週	
	第 1 日		第2～7日		第 8 日		第9～14 日		第 15 日		第16～21 日		第 22 日		第23～105 日		第 1 日 a)	
	朝	夕	朝	夕	朝	夕	朝	夕	朝	夕	朝	夕	朝	夕	朝	夕	朝	夕
150mg/日	―	75	75	75														―
300mg/日					75	150	150	150	150	150	150	150	150	150	150	150	150	―
450mg/日										225	225	225	225	225	225	225	225	―

a）15 週・中止時来院日　　単位：mg

＜参考＞国際共同プラセボ対照試験における漸増方法（脊髄損傷後疼痛）

脊髄損傷後疼痛を有する患者を対象とした国際共同プラセボ対照試験ではプレガバリン群の初期用量を 150mg/日（初日の夕方に 75mg 投与から開始）とし、投与後 1、2、3 及び 4 週時の 4 回にわたり、個々の被験者の有効性及び安全性を考慮しながら 150、300、450 及び 600mg/日に増量した。増量・減量は 1 回に 1 段階ずつ行うことができることとした。維持用量期は、4 週時（受診 4）において決定された用量で投与を行った。ただし、維持用量期に忍容できない有害事象が発現した場合には、1 段階の減量を 1 回のみできることとした。

国際共同プラセボ対照試験における服薬方法（脊髄損傷後疼痛）



* 用量は臨床反応および忍容性に基づいて調整する。

** 忍容できない有害事象が発生した場合は、維持用量期間中に1段階の用量減量を1回行うことができる。

（2）用法及び用量の設定経緯・根拠

「V-3.（1）用法及び用量の解説」の項参照

4. 用法及び用量に関連する注意

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。

＜解説＞

7.1 減量方法

帯状疱疹後神経痛を対象とした国内第Ⅲ相試験において、13 週間の二重盲検期終了時、長期投与試験に移行しない場合は、外国第Ⅲ相試験と同様に、減量期を設けずに本剤の投与を終了した。その結果、投与中止後 1 週間のフォローアップ期における副作用発現頻度は、プラセボ群、本剤 150mg/日群、300mg/日群及び 600mg/日群でそれぞれ、4.0%（2/50 例）、0%（0/45 例）、2.3%（1/43 例）及び 6.1%（2/33 例）であり、本剤では胃不快感及び浮動性めまいの副作用が認められた。

なお、本剤で認められた副作用はいずれも軽度で投与中止による臨床的に問題となる影響は認められなかった。

糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛を対象とした国内第Ⅲ相試験においては、13 週間の二重盲検期終了時、長期投与試験に移行しない場合には 1 週間の減量期を経て、本剤の投与を終了した。その結果、減量期における因果関係を否定できない有害事象の発現率は、プラセボ群、本剤 300mg/日群及び 600mg/日群でそれぞれ、18.0%（11/61 例）、17.8%（13/73 例）及び 15.8%（3/19 例）であり、プレガバリン群で 2 例以上に認められた副作用は末梢性浮腫(300mg/日で 4 例)及び体重増加(300mg/日で 4 例）であった。また、これらの事象はすべて軽度あるいは中等度で、重度のものはなかった。

脊髄損傷後疼痛を対象とした国際共同第Ⅲ相試験では、試験を終了する際、盲検下で 1 週間の減量期を経て投与を終了した。二重盲検治療期の投与終了後又は中止後に認められた副作用（減量期を経ずに投与終了した被験者の報告を含む)の発現率は、プラセボ群、プレガバリン群でそれぞれ 8.4%（9/107 例）、14.3%（16/112 例）であり、プレガバリン群で 2 例以上に認められた副作用は四肢痛、不眠症、疼痛、血中 CPK 増加、冷汗であった。また、重症度は低血糖症 1 例を除きすべて軽度もしくは中等度であった。試験を中止する際は、1 週間の減量期を経てプレガバリンの投与を中止していたことから、投与を中止する際に臨床的に問題となるような安全性上の懸念は認められなかった。

線維筋痛症を対象とした国内第Ⅲ相検証試験では、試験を終了する際、盲検下で 1 週間の減量期を経て投与を終了した。ただし、中止例のうち、安全性上の理由などで減量期の設定が困難な被験者［プラセボ群 35.0%（14/40 例）、プレガバリン群 41.9%（18/43 例）］については、減量期を経ずに投与を終了している。治療期の投与終了後又は中止後に認められた因果関係を否定できない有害事象（減量期を経ずに投与終了した被験者の報告を含む）の発現率は、プラセボ群、プレガバリン群でそれぞれ 2.4%（6/248 例）、8.4%（21/250 例）であり、プレガバリン群で 2 例以上に認められた有害事象は下痢、尿中血陽性、悪心であった。また、重症度は下痢の中等度 2 例を除き、これらの事象はすべて軽度であった。

しかしながら、国内長期投与試験では米国及び英国での添付文書で規定されている減量方法に従い、300mg/日（150mg1 日 2 回）以上の用量では 1 週間の減量期を経て本剤の投与を中止することとしたこと、また、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ため、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。

＜参考＞国内長期投与試験における減量の手順

1）帯状疱疹後神経及び糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛

帯状疱疹後神経及び糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛の患者を対象とした国内長期投与試験における、減量の手順を以下に示す。本剤投与中止については、150mg1 日 2 回（300mg/日）以上の用量を服用した例は、1 週間の減量期を経て服用を終了し、75mg1 日 2 回（150mg/日）の用量を服用した例は、減量せずに終了できることとした。

国内長期投与試験における減量の手順

最終服用量	減量期											
	第 1 日	第 2 日		第 3 日		第 4 日		第 5 日		第 6 日		第 7 日
	夕	朝	夕	朝	夕	朝	夕	朝	夕	朝	夕	朝
75mg BID（150mg/日）	減量なし											
150mg BID（300mg/日）	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75
225mg BID（450mg/日）	150	150	150	150	150	150	75	75	75	75	75	75
300mg BID（600mg/日）	225	225	225	225	150	150	150	150	75	75	75	75

BID：1 日 2 回

2）脊髄損傷に伴う疼痛

脊髄損傷後疼痛の患者を対象とした国内長期投与試験における、減量の手順を以下に示す。本剤投与中止については、用量が 300mg/日以上を服用した例は、1 週間の減量期を経て終了することとし、用量が 150mg/日を服用した例は、減量せずに終了した。

国内長期投与試験（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）における減量の手順

治験薬 最終服用量	減量期						
	第 1 日*	第 2 日	第 3 日	第 4 日	第 5 日	第 6 日	第 7 日
	朝/夕	朝/夕	朝/夕	朝/夕	朝/夕	朝/夕	朝
300mg/日	150/75	75/75	75/75	75/75	75/75	75/75	75
450mg/日	225/150	150/150	150/150	75/75	75/75	75/75	75
600mg/日	300/225	225/225	225/225	150/150	150/150	75/75	75

＊：受診 11　　単位:mg

3）線維筋痛症に伴う疼痛

線維筋痛症に伴う疼痛患者を対象とした国内長期投与試験における減量の手順を以下に示す。本剤の投与中については、用量が 225mg/日以上の用量を服用した例は、1 週間の減量期を経て投与を終了することとし、用量が 150mg/日の用量を服用した例は、減量せずに終了した。

国内長期試験（線維筋痛症）治験薬減量手順

治験薬最終服用量	減量期											
	第 1 日*	第 2 日		第 3 日		第 4 日		第 5 日		第 6 日		第 7 日
	夕	朝	夕	朝	夕	朝	夕	朝	夕	朝	夕	朝
225mg/日又は 300mg/日	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75
450mg/日	150	150	150	150	150	150	75	75	75	75	75	75

＊：52 週・中止時来院日（受診 11）　　単位:mg

7.2 腎機能障害患者の用法及び用量

腎機能障害患者を対象とした外国臨床薬理試験[4]において、腎機能障害患者で全身曝露量が増加したため、本項を設定した。また、血液透析を受けている患者における補充用量については、血液透析患者を対象とした臨床薬理試験の結果に基づき設定した。なお、表に示しているクレアチニンクリアランス値別の用法及び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、用法及び用量を調節すること。

1）腎機能障害患者における投与量及び投与間隔について[4]

腎機能障害患者を対象に本剤の薬物動態を検討した外国臨床薬理試験において、CL/F は CLcr に比例することが認められたことから、CLcr が 60mL/min を下回る被験者に対する本剤の 1 日投与量は、正常な腎機能レベルを有する被験者の半量とし、CLcr が 30mL/min を下回る被験者に対しては 1/4 量、CLcr が 15mL/min を下回る被験者に対しては 1/8 量に減量する必要がある。したがって、腎機能障害患者に本剤を投与する場合は、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 1 日投与量及び投与間隔を調節すること。

＜参考＞腎機能障害患者の薬物動態を検討した外国臨床薬理試験

腎機能の異なる被験者 26 例を対象に、本剤 50mg を単回経口投与した時の薬物動態を検討した。本試験では、8 時間の夜間絶食後、本剤 50mg を単回投与し、血漿検体及び尿検体より尿中プレガバリン濃度を測定した。その結果、腎機能の低下に従って $T_{1/2}$ が延長し、$AUC_{0-\infty}$ が増加し、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。

腎機能障害患者における本剤 50mg 単回経口投与時の薬物動態パラメータ

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

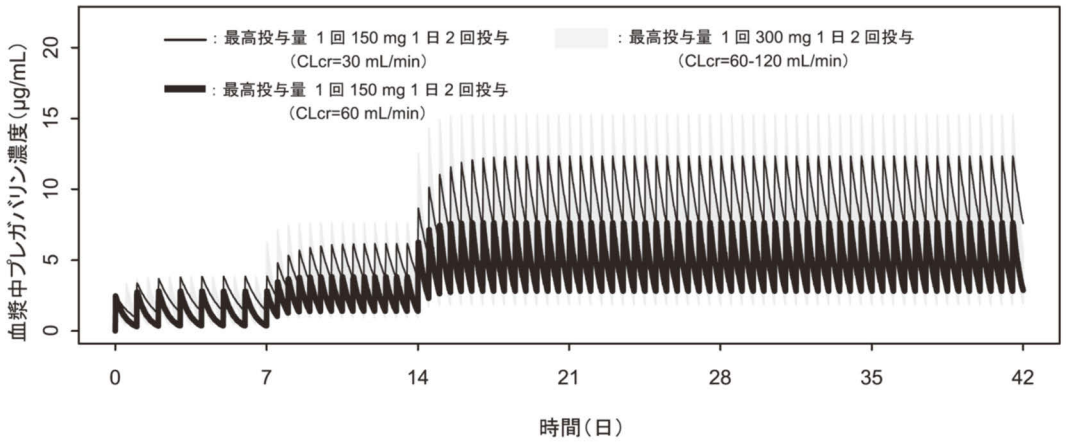
投与量：50mg（単回）、平均値（標準偏差）

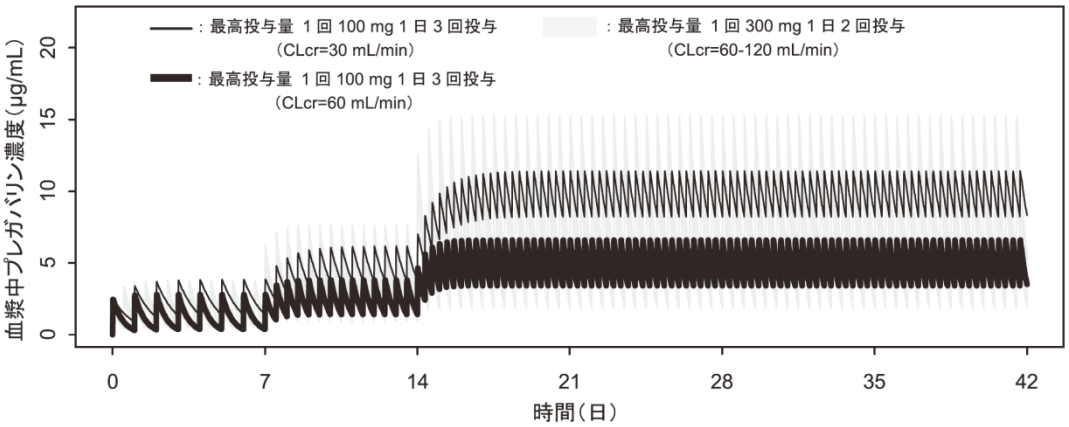
＜参考＞腎機能障害患者における血漿中濃度シミュレーション結果（神経障害性疼痛における最高投与量）

健康成人及び患者 838 例（うち日本人 474 例）から構築した母集団薬物動態モデルを用いて、腎機能障害患者及び腎機能正常者（CLcr：60～120mL/min）の推定血漿中プレガバリン濃度推移を比較検討した。その結果、本剤の投与量、投与間隔をクレアチニンクリアランスにより調整した際の推定血漿中プレガバリン濃度は、概ね腎機能正常者での推定血漿中プレガバリン濃度の範囲内であることが確認された。

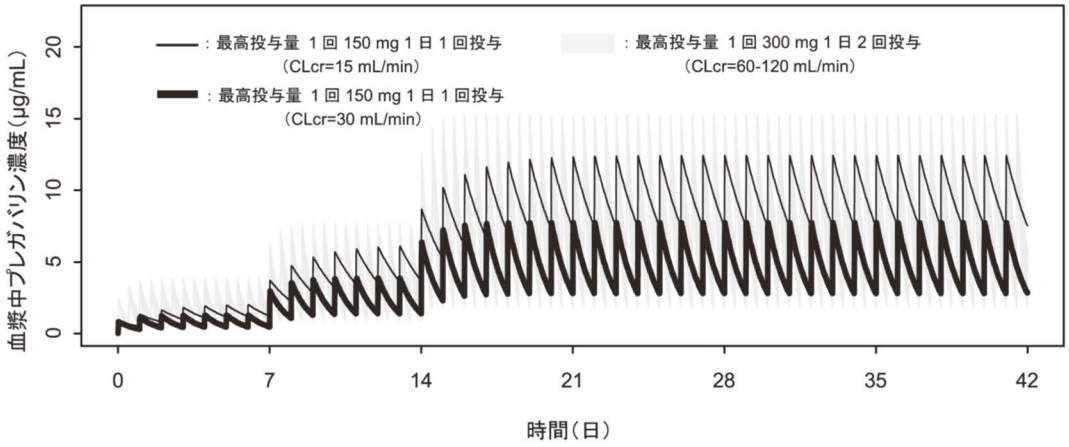
腎機能の異なる患者における推定血漿中プレガバリン濃度
（腎機能正常者にプレガバリン1回300mg1日2回投与した場合との比較）

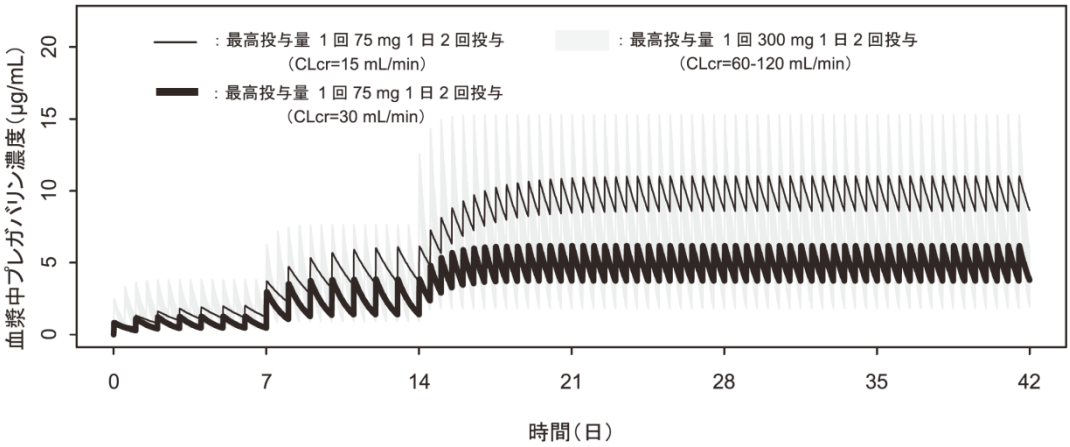
①クレアチニンクリアランス:30～60mL/min（最高投与量1回150mg1日2回又は1回100mg1日3回）
投与第7日目までは初期投与量を投与、投与8～14日目は維持量を投与



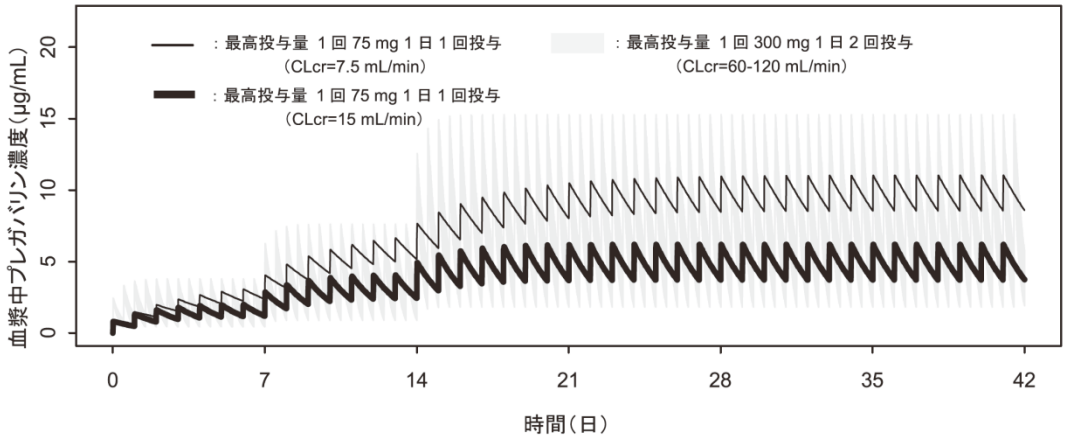


②クレアチニンクリアランス：15～30mL/min（最高投与量1回150mg1日1回又は1回75mg1日2回）
投与第7日目までは初期投与量を投与、投与8～14日目は維持量を投与





③クレアチニンクリアランス：7.5～15mL/min（最高投与量1回75mg1日1回）
投与第7日目までは初期投与量を投与、投与8～14日目は維持量を投与

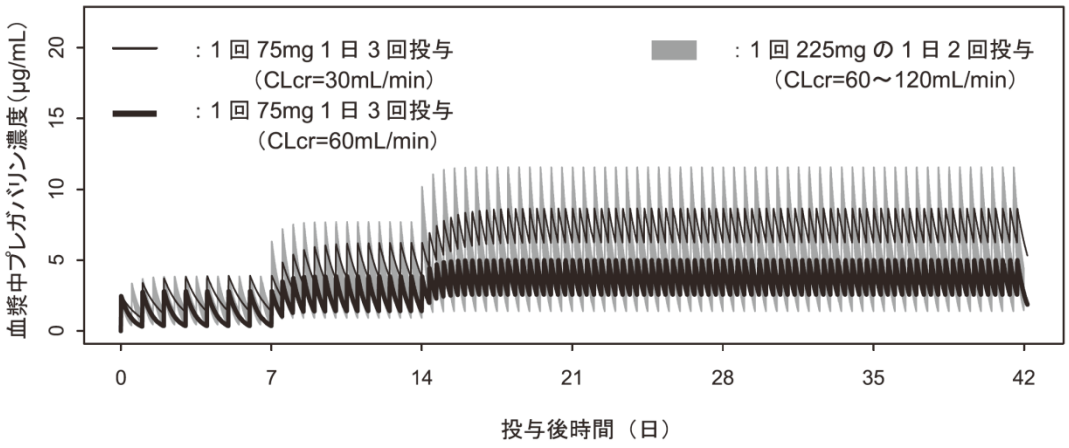


＜参考＞腎機能障害患者における血漿中濃度シミュレーション結果（線維筋痛症に伴う疼痛における維持量（最高投与量））

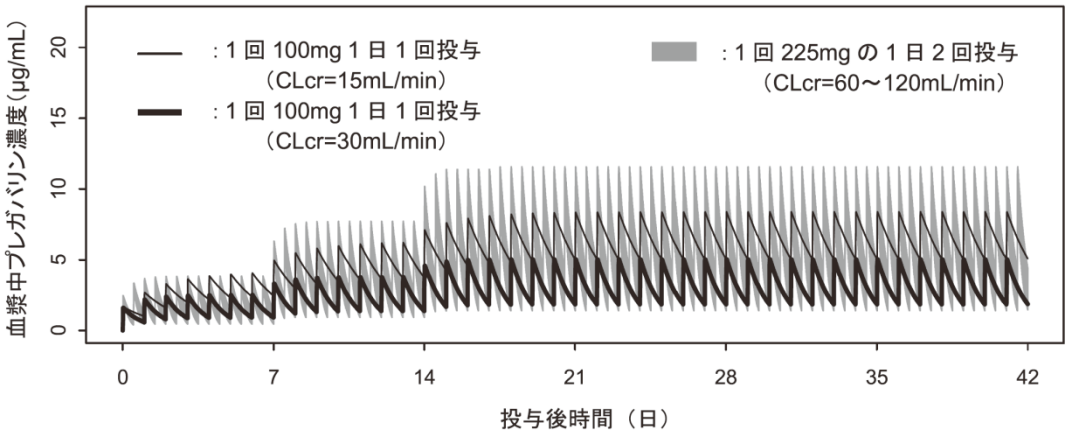
健康成人及び患者 838 例（うち日本人 474 例）から構築した母集団薬物動態モデルを用いて、腎機能障害患者及び腎機能正常者（CLcr：60～120mL/min）の推定血漿中プレガバリン濃度推移を比較検討した。その結果、本剤の投与量、投与間隔をクレアチニンクリアランスにより調整した際の推定血漿中プレガバリン濃度は、概ね腎機能正常者での推定血漿中プレガバリン濃度の範囲内であることが確認された。

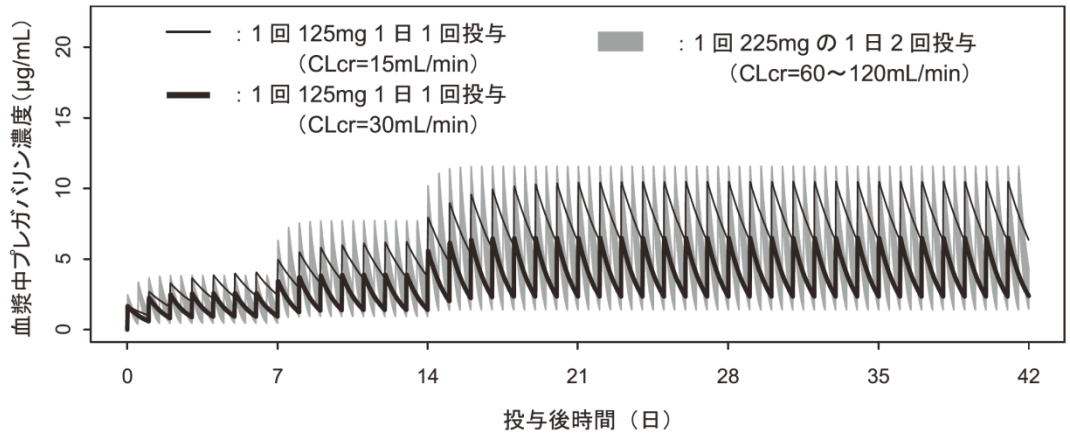
腎機能の異なる患者における推定血漿中プレガバリン濃度
（腎機能正常者にプレガバリン 1 回 225mg1 日 2 回投与した場合との比較）

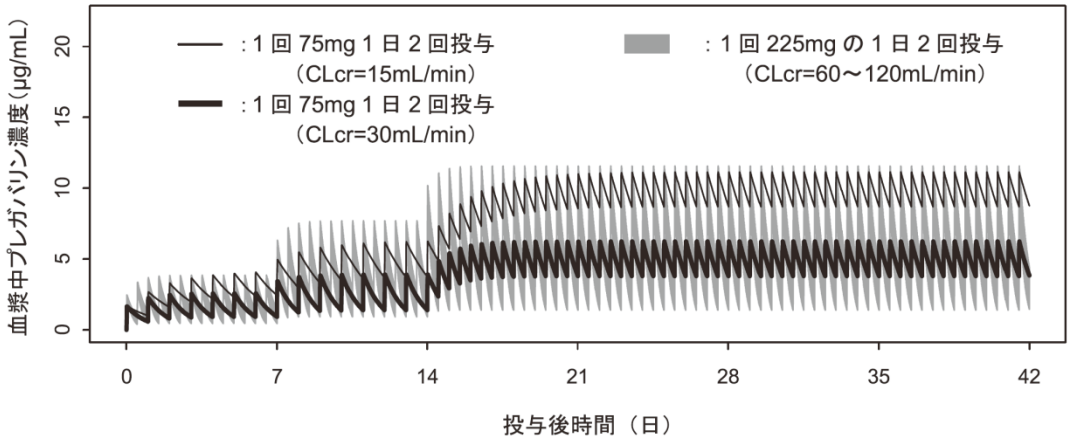
①クレアチニンクリアランス：30～60mL/min（最高投与量 1 回 75mg1 日 3 回）
　投与第 7 日目までは初期投与量を投与、投与 8～14 日目は維持量を投与



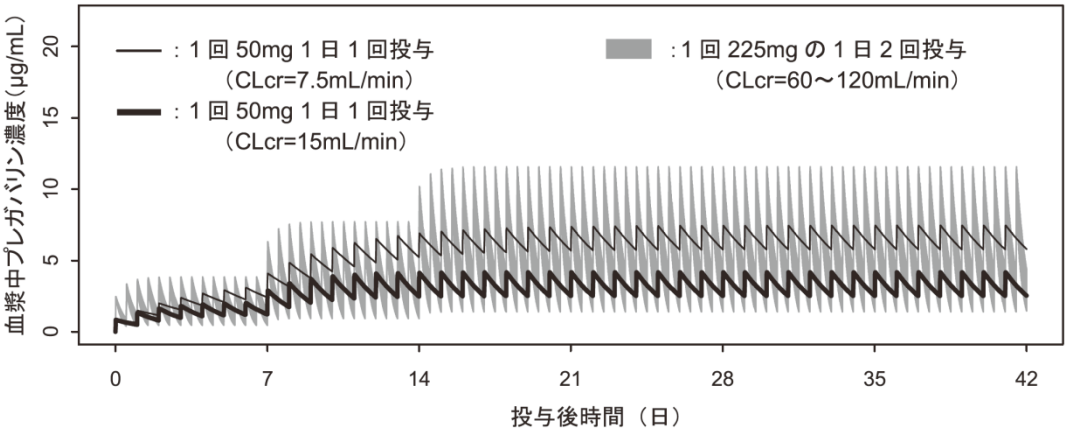
②クレアチニンクリアランス：15～30mL/min
（最高投与量 1 回 100mg1 日 1 回又は 125mg1 日 1 回又は 75mg1 日 2 回）
投与第 7 日目までは初期投与量を投与、投与 8～14 日目は維持量を投与

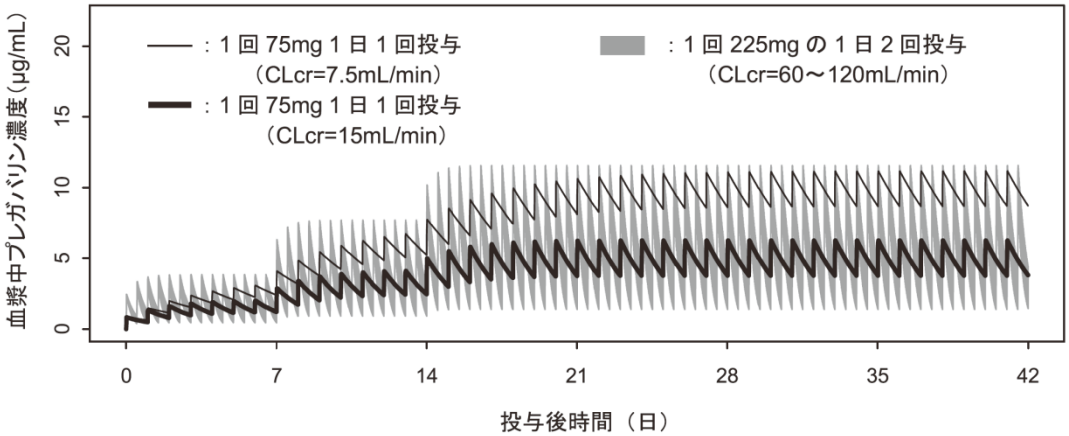






③クレアチニンクリアランス:7.5～15mL/min(最高投与量1回50mg1日1回又は75mg1日1回)
投与第7日目までは初期投与量を投与、投与8～14日目は維持量を投与





2）血液透析が必要な腎機能障害患者における投与量及び投与間隔について

血液透析が必要な腎機能障害患者を対象にプレガバリンの薬物動態を検討した外国臨床薬理試験において、透析クリアランスは、192mL/min で 4 時間透析によって、血漿中薬物濃度は約 50%まで減少した。したがって、血液透析を受けている患者では、本剤が透析により除去されるため、クレアチニンクリアランス値に応じた 1 日投与量の投与に加えて、血液透析を実施した後に本剤の追加投与を行うこと。

なお、1 日投与量及び補充用量が複数設定されている場合は、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。

＜参考＞透析患者の薬物動態を検討した外国臨床薬理試験[4)]

週 3 回以上の血液透析を受けている被験者 12 例に本剤 50mg を単回経口投与した時の薬物動態を検討した。本試験では、8 時間の夜間絶食後、血液透析治療開始 24 時間前に本剤 50mg を単回経口投与し、投与前及び投与後 168 時間まで血漿サンプルを採取し、可能な場合投与後 48 時間まで蓄尿を行った。その時の透析クリアランスは、192mL/min で、4 時間の血液透析によって体内量の 58.1%が除去された。

パラメータ	算術平均値（標準偏差）
C_{max}（μg/mL）	1.24（0.29）
T_{max}（h）	3.18（1.98）
$AUC_{0-\infty}$（μg･h/mL）	94.6（49.4）
$T_{1/2}$（h）	54.7（30.2）
$T_{1/2}HD$（h）	3.00
血液透析前の CL/F（mL/min）	11.8（8.0）
Ae（%）	2.23（2.20）
CLr（mL/min）	0.45（0.60）
CLdP（mL/min）	192
f（%）	58.1

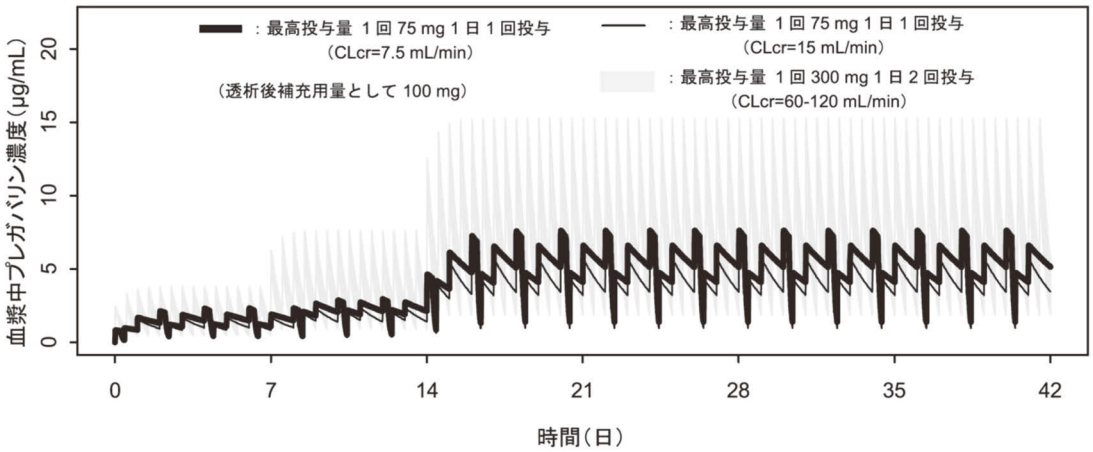
$T_{1/2}$：透析前の終末半減期
$T_{1/2}HD$：第 2、4 及び 7 日目の血液透析期間中の平均 $T_{1/2}$
CLr：腎クリアランス
CLdP：第 2、4 及び 7 日目の平均透析クリアランス
f：第 2、4 及び 7 日目に透析によって消失した体内量の平均パーセント

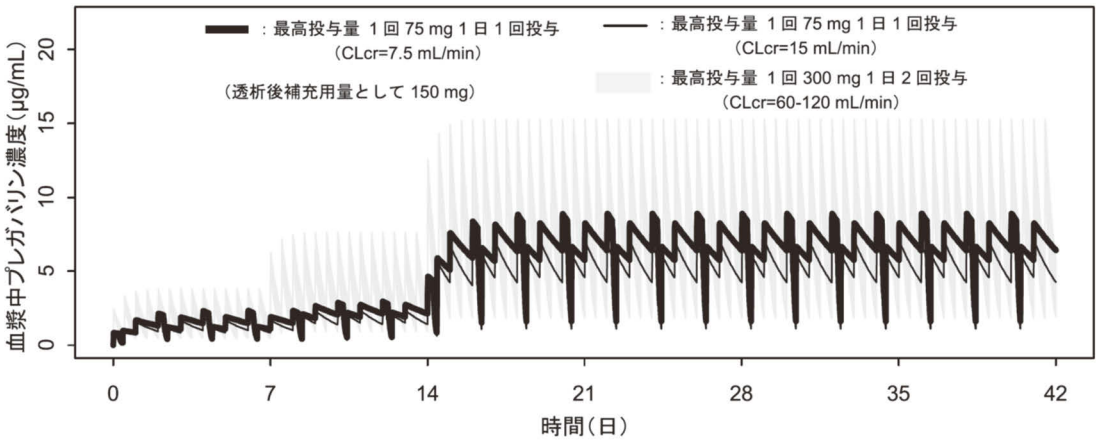
＜参考＞血液透析患者における血漿中濃度シミュレーション結果（神経障害性疼痛における最高投与量）

健康成人及び患者 838 例（うち日本人 474 例）から構築した母集団薬物動態モデルを用いて、血液透析患者及び腎機能正常者（CLcr：60～120mL/min）の推定血漿中プレガバリン濃度推移を比較検討した。血液透析は、2 日に 1 回、投与 6 時間後から 4 時間の血液透析を受け、それぞれ設定された補充用量（100 又は 150mg）を投与されたと仮定した。その結果、血液透析患者においてプレガバリンの投与量・投与間隔を調整したときの推定血漿中プレガバリン濃度は、腎機能正常者での推定血漿中プレガバリン濃度の範囲内であることが確認された。

血液透析患者における推定血漿中プレガバリン濃度
（腎機能正常者にプレガバリン 1 回 300mg1 日 2 回投与した場合との比較）

①クレアチニンクリアランス：7.5～15mL/min
（最高投与量 1 回 75mg1 日 1 回、透析後の補充用量 100 又は 150mg）
投与第 7 日目までは初期投与量を投与、投与 8～14 日目は維持量を投与



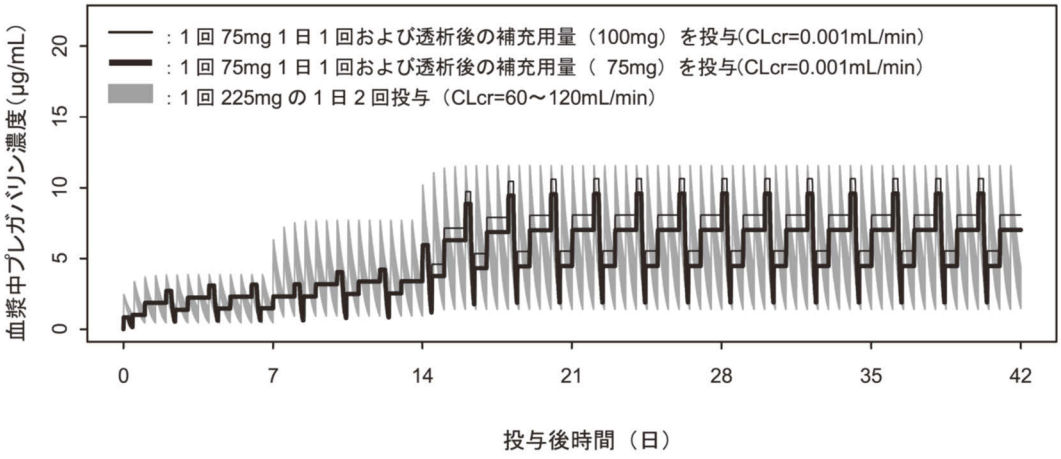


＜参考＞血液透析患者における血漿中濃度シミュレーション結果（線維筋痛症に伴う疼痛における維持量（最高投与量））

健康成人及び患者 838 例（うち日本人 474 例）から構築した母集団薬物動態モデルを用いて、血液透析患者及び腎機能正常者（CLcr：60～120mL/min）の推定血漿中プレガバリン濃度推移を比較検討した。血液透析は、2 日に 1 回、投与 6 時間後から 4 時間の血液透析を受け、それぞれ設定された補充用量（75 又は 100mg）を投与されたと仮定した。その結果、血液透析患者においてプレガバリンの投与量・投与間隔を調整したときの推定血漿中プレガバリン濃度は、腎機能正常者での推定血漿中プレガバリン濃度の範囲内であることが確認された。

血液透析患者における推定血漿中プレガバリン濃度
（腎機能正常者にプレガバリン 1 回 225mg1 日 2 回投与した場合との比較）

①クレアチニンクリアランス:7.5～15mL/min(最高投与量1回75mg1日1回､透析後の補充用量100mg)
投与第 7 日目までは初期投与量を投与、投与 8～14 日目は維持量を投与

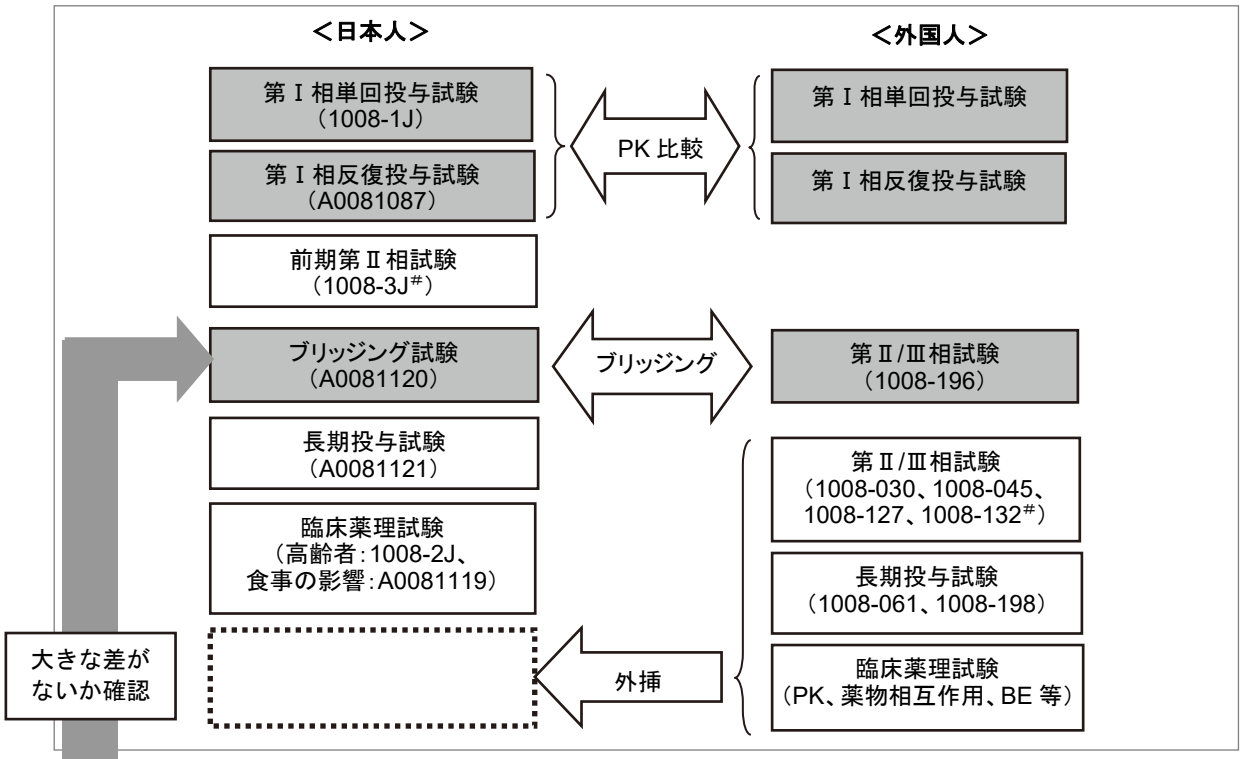


5. 臨床成績

（1）臨床データパッケージ

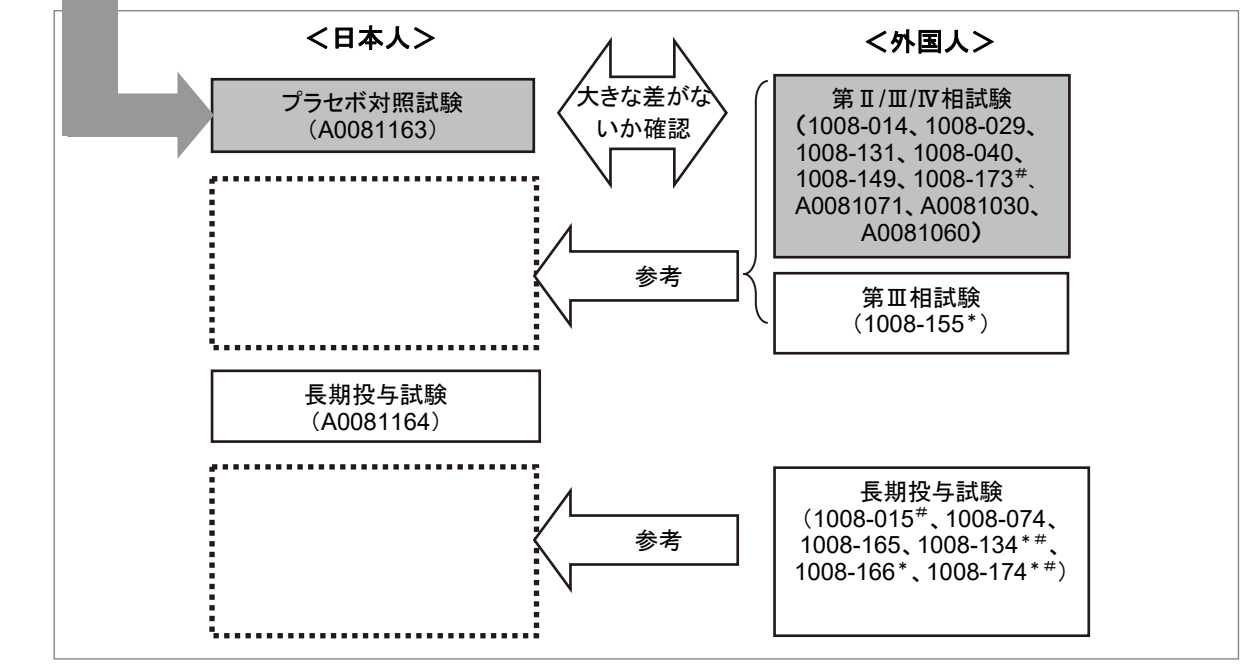
1）帯状疱疹後神経痛、末梢性神経障害性疼痛

本剤の臨床データパッケージの各試験の位置付けを下図に示す。



#： 米国における部分的保留措置により試験途中で中止された試験

「帯状疱疹後神経痛」を効能又は効果とする承認時の臨床データパッケージの概略



*： 帯状疱疹後神経痛及び糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛の両方を対象とした試験

#： 米国における部分的保留措置により試験途中で中止された試験

「末梢性神経障害性疼痛」を効能又は効果とする承認申請時に追加した臨床データパッケージの概略

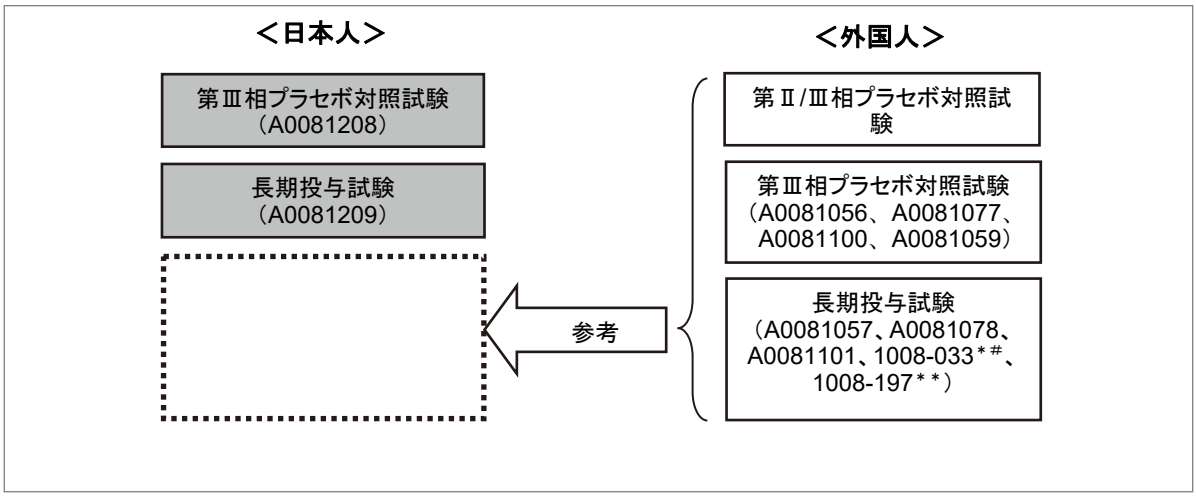
国内におけるプレガバリンの「末梢性神経障害性疼痛」に対する承認申請において、主要な臨床試験は、帯状疱疹後神経痛及び糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛を対象とした国内第Ⅲ相プラセボ対照試験（A0081120 試験、A0081163 試験）である。臨床データパッケージを構成するにあたり、帯状疱疹後神経痛ではブリッジング戦略により外国第Ⅱ/Ⅲ相試験を評価資料として外挿した。糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛については、国内第Ⅲ相試験（A0081163 試験）を評価資料とし、外国第Ⅱ/Ⅲ相試験を参考資料として用いた。

「帯状疱疹後神経痛」においてブリッジング試験として実施した国内プラセボ対照試験（A0081120 試験）と外国第Ⅱ/Ⅲ相試験（1008-196 試験）における有効性及び安全性については、事前にブリッジング解析書にて規定した方法に従って比較したところ、日本人と外国人との間で類似性が示された。また、外因性民族的要因及び日本人と外国人における薬物動態に大きな差異は認められないと考えられたことから、ブリッジングが成立したと判断した。したがって、国内で実施した臨床試験に加え、外国第Ⅱ/Ⅲ相試験、長期投与試験、臨床薬理試験（生物学的同等性、特別な集団における薬物動態、薬物相互作用等）のデータを日本人に外挿し、「帯状疱疹後神経痛」を効能又は効果とする医薬品製造販売承認時（2010 年 4 月）の臨床データパッケージを構築した。

「末梢性神経障害性疼痛」を効能又は効果とする承認事項一部変更承認申請においては、前述の帯状疱疹後神経痛を対象とした国内第Ⅲ相試験（A0081120 試験）に加え、日本人末梢性神経障害性疼痛患者での用法及び用量を検討するために、糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛を対象とした国内第Ⅲ相プラセボ対照試験（A0081163 試験）を実施し、帯状疱疹後神経痛を対象とした国内プラセボ対照試験（A0081120 試験）との有効性及び安全性の比較を行った。さらに、糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛を対象とした外国プラセボ対照試験との有効性及び安全性プロファイルに大きな違いがないことを確認し、外国第Ⅱ/Ⅲ/Ⅳ相プラセボ対照試験及び長期投与試験を参考資料として、臨床データパッケージを構成した。

2）線維筋痛症に伴う疼痛

本剤の臨床データパッケージを構成する臨床試験一覧を下図に示す。



＊：線維筋痛症、糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛、帯状疱疹後神経痛、変形性関節症に伴う疼痛、慢性腰痛に伴う疼痛を対象とした試験

＊＊：線維筋痛症、糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛、帯状疱疹後神経痛を対象とした試験

＃：米国における部分的保留措置により試験途中で中止された試験

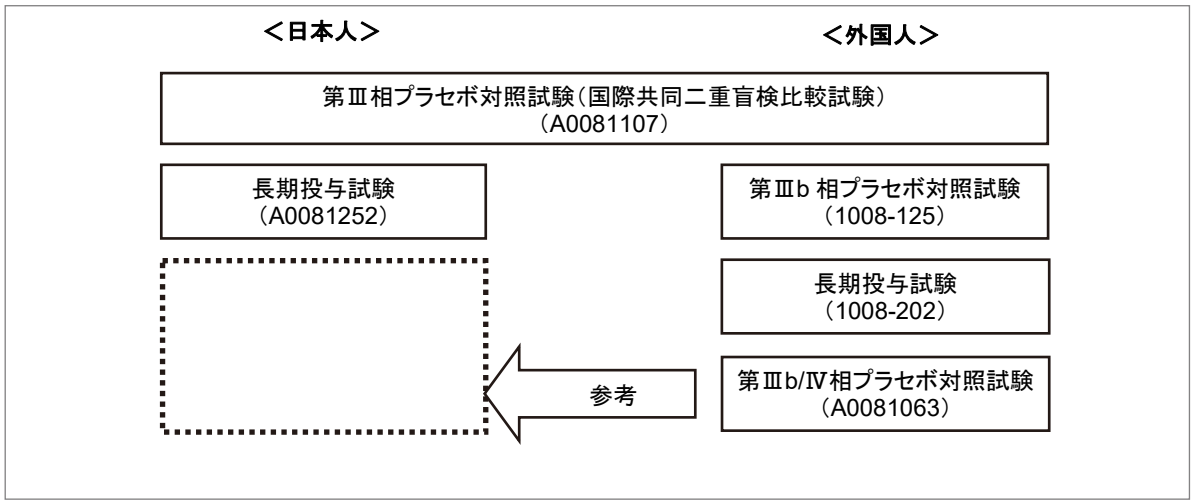
「線維筋痛症に伴う疼痛」を効能又は効果とする承認申請時に追加した臨床データパッケージの概略

国内におけるプレガバリンの「線維筋痛症に伴う疼痛」に対する承認申請においては、線維筋痛症を対象とした国内プラセボ対照試験（治験 No.A0081208）及び国内プラセボ対照試験を完了した被験者を対象とした長期投与試験（治験 No.A0081209）を評価資料とし、日本人線維筋痛症患者におけるプレガバリンの有効性及び安全性を評価した。

外国プラセボ対照試験（治験 No.1008-105、A0081056、A0081077、A0081100、A0081059）及び外国非盲検延長試験（治験 No.A0081057、A0081078、A0081101、1008-033、1008-197）は参考資料とした。

3）神経障害性疼痛

本剤の臨床データパッケージの各試験の位置付けを下図に示す。



「神経障害性疼痛」を効能又は効果とする承認申請時に追加した臨床データパッケージの概略

国内におけるプレガバリンの「神経障害性疼痛」に対する承認申請においては、中枢性神経障害性疼痛を代表する病態である脊髄損傷後疼痛を対象とした外国プラセボ対照試験（治験 No.1008-125）、同試験に引き続き実施された外国長期投与試験（治験 No.1008-202）、同じく脊髄損傷後疼痛を対象とし、日本人患者も参加した国際共同プラセボ対照試験（治験 No.A0081107）、他の中枢性神経障害性疼痛患者（脳卒中後疼痛、多発性硬化症疼痛）も組み入れ、日本人データを集積することを目的とした国内長期投与試験（治験 No.A0081252）を評価資料とし、プレガバリンの有効性及び安全性を評価した。

脳卒中後疼痛を対象とした外国プラセボ対照試験（治験 No.A0081063）は参考資料とした。

国内での承認申請に用いた第Ⅰ相試験及び臨床薬理試験
（「帯状疱疹後神経痛」を効能又は効果とする承認申請時に提示した試験）

治験の相	日本人/外国人	評/参	治験No.	対象	治験の種類	試験方法	用法	1日投与量（mg）	投与期間	被験者数	主要評価
第Ⅰ相	日本人	評	1008-1J	健康成人	単回・食事の影響	単盲検	単回	P、50、100[b)]、200、250、300	1回	40	薬、安
		評	A0081087		反復	二重盲検	1日2回	P、300、600	7日間	20	薬、安
	外国人	評	1008-001		単回	二重盲検	単回、2期クロスオーバー	P、1、2、5、10、25、50、75、125、200、300	1回	29	薬、安
		評	1008-002		単回・反復	二重盲検	単回 1日2/3回	単：P、25、100、200、300 反：P、75、300、600、900	1回・15日間	57	薬、安
		評	1008-023		反復	二重盲検	1日3回	P、900	29日間	16	薬、安
臨床薬理	日本人	評	1008-2J	高齢者	特別な集団	単盲検	単回	P、100	1回	8	薬、安
		評	A0081119[a)]	健康成人	生物学的同等性・食事の影響	非盲検	単回、3期クロスオーバー	150	1回	20	薬、安
	外国人	評	1008-049	腎機能低下者	特別な集団	非盲検	単回	50	1回	26	薬
		評	1008-121	血液透析患者	特別な集団	非盲検	単回	50	1回	12	薬
		評	1008-003	健康成人	バイオアベイラビリティ・食事の影響	非盲検	単回、3期クロスオーバー	100	1回	12	薬
		評	1008-005		マスバランス	非盲検	単回	100	1回	6	薬
		評	1008-128		食事の影響	非盲検	単回、2期クロスオーバー	150	1回	14	薬
		評	1008-018、126	てんかん患者	相互作用試験：バルプロ酸	非盲検	1日3回	600	8日間	11、5	薬
		評	1008-019		相互作用試験：カルバマゼピン	非盲検	1日3回	600	8日間	14	薬
		評	1008-020		相互作用試験：ラモトリギン	非盲検	1日3回	600	8日間	12	薬
		評	1008-120、140		相互作用試験：フェニトイン	非盲検	1日3回	600	8日間	2、11	薬
		評	1008-075	健康成人	相互作用試験：経口避妊薬	非盲検	1日3回	600	22日間	16	薬
		評	1008-077		相互作用試験：ガバペンチン	非盲検	単回、3期クロスオーバー	100	1回	12	薬
		評	1008-144		相互作用試験：ガバペンチン	単盲検	1日3回、3期クロスオーバー	P、300、600	3日間	21	薬
		評	1008-076		相互作用試験：ロラゼパム	二重盲検	1日2回、4期クロスオーバー	P、600	2日間	12	薬
		評	1008-078		相互作用試験：オキシコドン	二重盲検	1日2回、4期クロスオーバー	P、600	2日間	12	薬
		評	1008-079		相互作用試験：エタノール	二重盲検	1日2回、4期クロスオーバー	P、600	2日間	13	薬
		評	1008-072		生殖機能への影響	二重盲検	1日3回	P、600	14週間	46	安
		評	1008-097		認知機能・精神運動機能への影響	二重盲検	1日3回、3期クロスオーバー	P、450	3日間	23	安
		評	A0081022		血小板への影響	二重盲検	1日2回	P、600	29日間	42	安
		評	1008-098	鎮静薬の乱用者/アルコール摂取者	薬物乱用の可能性	二重盲検	単回、5期クロスオーバー	P、200、450、ジアゼパム15、30	1回	15	安

評：評価資料、参：参考資料
P：プラセボ、薬：薬物動態、安：安全性
a）日本人を対象に外国で実施した治験
b）食事の影響を検討した用量（食事の影響は、単回、2期クロスオーバーにより検討した。）

国内での承認申請に用いた第Ⅱ相及び第Ⅲ相及び長期投与試験
（「帯状疱疹後神経痛」を効能又は効果とする承認申請時に提示した試験）

治験の相	日本人/外国人	評/参	治験No.	対象	治験の種類	試験方法	用法	1日投与量（mg）	投与期間	被験者数	主要評価
第Ⅱ相	日本人	参	1008-3J	帯状疱疹後神経痛	探索的な検討	二重盲検	1日3回	150、450	6週	31	
		参	1008-4J	特発性三叉神経痛		二重盲検	1日3回	P、300、450	2週	34	
第Ⅱ/Ⅲ相	日本人	評	A0081120	帯状疱疹後神経痛	プラセボ対照	二重盲検	1日2回	P、150、300、600*	13週	371	有（痛み）、安
	外国人	評	1008-030[1)]			二重盲検	1日3回	P、75、150	5週	255	
		評	1008-045[2)]			二重盲検	1日3回	P、150、300	8週	238	
		評	1008-127[3)]			二重盲検	1日3回	P、600*	8週	173	
		参	1008-132[1)]			二重盲検	1日2回	P、150、300、600*	12週	216	
		評	1008-196[2)]			二重盲検	1日2回	P、150、300、600*	13週	368	
長期投与	日本人	評	A0081121	帯状疱疹後神経痛	長期	非盲検	1日2回	150-600	1年	126	安
	外国人	評	1008-061[2)]			非盲検	1日3回	75-600	制限なし[#)]	154	
		評	1008-198[2)]			非盲検	1日2回	150-600	制限なし[#)]	275	

評：評価資料、参：参考資料

1）実施国：米国　2）実施国：欧州、オーストラリア　3）実施国：米国、カナダ

P：プラセボ、有：有効性、安：安全性

＊：プレガバリン600mg/日群では、標準CLcr層（CLcr>60mL/min）の被験者には600mg/日、低CLcr層（30<CLcr≤60mL/min）の被験者には300mg/日を投与した。

網掛け：米国における部分的保留措置（partial clinical hold）※により、試験途中で中止された試験であり、安全性評価に用いた。

※第Ⅱ相試験実施中にマウスを用いた非臨床がん原性試験でプレガバリンによる血管肉腫の発現頻度増加が認められたことから、米国及び諸外国での神経障害性疼痛を対象とする臨床試験に対してFDAによる部分的保留措置がとられ、国内でも第Ⅱ相試験を中止した。その後、追加の非臨床試験が行われ、本件はマウスに特異的なものであり、ヒトへの外挿性はないことが示され、FDAによる部分的保留措置は解除された。

＃：実施国でプレガバリンの帯状疱疹後神経痛に対する適応症が承認されるまで投与継続することとした。最長投与期間は治験No.1008-061では312週、治験No.1008-198では172週であった。

国内での承認申請に用いた第Ⅱ～Ⅳ相試験及び長期投与試験
（「末梢性神経障害性疼痛」を効能又は効果とする承認申請時に追加した試験）

治験の相	日本人/外国人	評/参	治験 No.	対象	治験の種類	試験方法	用法	1 日投与量（mg）	投与期間	被験者数	主要評価
第Ⅱ/Ⅲ相	日本人	評	A0081163	糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛	プラセボ対照	二重盲検	1 日 2 回	P、300、600*	13 週	314	有（痛み）、安
	外国人	参	1008-014			二重盲検	1 日 3 回	P、150、600	6 週	246	
		参	1008-029			二重盲検	1 日 3 回	P、75、300、600	5 週	337	
		参	1008-040			二重盲検	1 日 3 回	P、600*、アミトリプチリン 75	9 週	254	
		参	1008-131			二重盲検	1 日 3 回	P、300	8 週	146	
		参	1008-149			二重盲検	1 日 2 回	P、150、300、600*	12 週	395	
		参	1008-173			二重盲検	1 日 2 回	P、150、300、600*	12 週	147	
		参	A0081071			二重盲検	1 日 2 回	P、300、600*	13 週	456	
第Ⅳ相	外国人	参	A0081030		プラセボ対照	二重盲検	1 日 2 回	P、150-600	14 週	406	
		参	A0081060			二重盲検	1 日 2 回	P、600	13 週	167	
長期投与	日本人	評	A0081164		長期	非盲検	1 日 2 回	150-600	1 年	123	安
	外国人	参	1008-015			非盲検	1 日 3 回	300-600	2 年	220	
		参	1008-074			非盲検	1 日 3 回	150-600	制限なし a)	189	
		参	1008-165			非盲検	1 日 2 回	150-600	制限なし a)	329	
第Ⅲ相	外国人	参	1008-155	帯状疱疹後神経痛及び糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛	プラセボ対照	二重盲検	1 日 2 回	P、600、150-600	12 週	338	有（痛み）、安
長期投与	外国人	参	1008-134		長期	非盲検	1 日 3 回	75-600	制限なし a)	249	安
第Ⅳ相	外国人	参	1008-166		プラセボ対照	非盲検	1 日 2 回	150-600	制限なし a)	156	
		参	1008-174			非盲検	1 日 2 回	150-600	制限なし a)	9	

評：評価資料、参：参考資料
P：プラセボ、有：有効性、安：安全性
＊：プレガバリン 600mg/日群では、標準 CLcr 層（CLcr>60mL/min）の被験者には 600mg/日、低 CLcr 層（30<CLcr≤60mL/min）の被験者には 300mg/日を投与した。
網掛け：米国における部分的保留措置（partial clinical hold）※により、試験途中で中止された試験であり、安全性評価に用いた。
※第Ⅱ相試験実施中にマウスを用いた非臨床がん原性試験でプレガバリンによる血管肉腫の発現頻度増加が認められたことから、米国及び諸外国での神経障害性疼痛を対象とする臨床試験に対して FDA による部分的保留措置がとられ、国内でも第Ⅱ相試験を中止した。その後、追加の非臨床試験が行われ、本件はマウスに特異的なものであり、ヒトへの外挿性はないことが示され、FDA による部分的保留措置は解除された。
a）実施国でプレガバリンの帯状疱疹後神経痛又は糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛に対する適応症が承認されるまで投与継続することとした。最長投与期間は 1008-074 試験では 289 週、1008-165 試験では 228 週、1008-134 試験では 52 週、1008-166 試験では 192 週、1008-174 試験では 3 週であった。

国内での承認申請に用いた第Ⅲ相及び長期投与試験
（「線維筋痛症に伴う疼痛」を効能又は効果とする承認申請時に提示した試験）

治験の相	日本人/外国人	評/参	治験 No.	対象	治験の種類	試験方法	用法	1日投与量（mg）	投与期間	被験者数	主要評価
第Ⅲ相	日本人	評	A0081208	線維筋痛症	プラセボ対照 a)	二重盲検	1日2回	P、300、450	16週	498	有（痛み）、安
第Ⅱ/Ⅲ相	外国人	参	1008-105 1)			二重盲検	1日3回	P、150、300、450	8週	529	有（痛み）、安
第Ⅲ相		参	A0081056 1)			二重盲検	1日2回	P、300、450、600	13週	748	
		参	A0081077 1)			二重盲検	1日2回	P、300、450、600	14週	745	
		参	A0081100 2)			二重盲検	1日2回	P、300、450、600	14週	736	
		参	A0081059 1)			非盲検	1日2回	300、450、600	6週	1051	有（痛み）
		参				二重盲検	1日2回	P、300、450、600	26週	566	
長期投与	日本人	評	A0081209	線維筋痛症	長期	非盲検	1日2回	300-450 b)	53週	106	安
	外国人	参	A0081057 1)			非盲検	1日2回	150-600	52週	429	
		参	A0081078 1)			非盲検	1日2回	150-600	12週	420	
		参	A0081101 3)			非盲検	1日2回	150-600	12週	357	
		参	1008-033 4)	慢性疼痛*)		非盲検	1日3回	75-600	規定せず	1517	
		参	1008-197 1)	慢性疼痛**)		非盲検	1日3回	150-600	規定せず	106	

評：評価資料、参：参考資料
1）実施国：米国　2）実施国：欧州、オーストラリア等　3）実施国：カナダ、欧州等　4）実施国：米国、カナダ
P：プラセボ、有：有効性、安：安全性
＊：線維筋痛症、糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛、帯状疱疹後神経痛、変形性関節症に伴う疼痛、慢性腰痛に伴う疼痛
**：線維筋痛症、糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛、帯状疱疹後神経痛
網掛け：米国における部分的保留措置（partial clinical hold）※により、試験途中で中止された試験であり、安全性評価に用いた。
※第Ⅱ相試験実施中にマウスを用いた非臨床がん原性試験でプレガバリンによる血管肉腫の発現頻度増加が認められたことから、米国及び諸外国での神経障害性疼痛を対象とする臨床試験に対してFDAによる部分的保留措置がとられ、国内でも第Ⅱ相試験を中止した。その後、追加の非臨床試験が行われ、本件はマウスに特異的なものであり、ヒトへの外挿性はないことが示され、FDAによる部分的保留措置は解除された。
a）治験No.A0081059の非盲検期は、ランダム化治療中止試験
b）初期用量は150mg/日

国内での承認申請に用いた第Ⅲ、Ⅳ相及び長期投与試験
（「神経障害性疼痛」を効能又は効果とする承認申請時に提示した試験）

治験の相	日本人/外国人	評/参	治験 No.	対象	治験の種類	試験方法	用法	1日投与量（mg）	投与期間	被験者数	主要評価
第Ⅲ/Ⅲb相	日本人/外国人	評	A0081107 1)	脊髄損傷後疼痛	国際共同プラセボ対照	二重盲検	1日2回	P、150-600	16週 a)	219（日本人59）	有（痛み）
	外国人	評	1008-125 2)		プラセボ対照	二重盲検	1日2回	P、150-600	12週	137	
	日本人	評	A0081252	脊髄損傷後疼痛 脳卒中後疼痛 多発性硬化症疼痛	長期投与非対照	非盲検	1日2回	150-600	52週 a)	103	安
	外国人	評	1008-202 3)	脊髄損傷後疼痛		非盲検	1日2回	150-600	制限なし	103	有（痛み）安
第Ⅲb/Ⅳ相	外国人	参	A0081063 4)	脳卒中後疼痛	プラセボ対照	二重盲検	1日2回	P、150-600	12週 a)	219	有（痛み）

評：評価資料、参：参考資料
1）実施国：米国、インド、中国等　2）実施国：オーストラリア　3）実施国：オーストラリア　4）実施国：アジア、オーストラリア
P：プラセボ、有：有効性、安：安全性
a）別途1週間の減量期が設定されている。

(2) 臨床薬理試験

忍容性試験[5)、6)]

日本人健康成人男性にプレガバリン 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とき 200mg 投与以上で中枢神経系症状が多く認められたが、最高用量 300mg までの忍容性が確認され、薬物動態においても臨床上特に考慮すべきことはなかった。
また、日本人健康成人男性にプレガバリン 1 回 150 及び 300mg（各投与量 7 例）を 1 日 2 回反復経口投与したとき安全性について問題は認められなかった。

承認用法及び用量

〈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。

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

無作為化並行用量反応試験

①A0081120 試験（帯状疱疹後神経痛）（ブリッジング対象試験）[7)、8)]

目的：帯状疱疹後神経痛患者を対象に、プレガバリン 75mg、150mg、300mg を 1 日 2 回投与した時の有効性に関して、プラセボに対する優越性及び用量反応性を評価する。

試験デザイン	プラセボ対照、無作為化、二重盲検、並行群間、多施設共同試験
対象	帯状疱疹後神経痛患者 371 例（投与例）
主な登録基準	・妊婦及び授乳婦を除く年齢が 18 歳以上の男女 ・帯状疱疹の皮疹消褪後に痛みが 3 ヵ月以上持続している患者 ・観察期開始時（受診 1）及び二重盲検期開始時（受診 2）における短縮版 McGill 痛み質問表（SF-MPQ）の VAS 値が 40mm 以上である患者 ・二重盲検期開始時（受診 2）までの痛みの日誌において、過去 7 日間のうち 4 日間以上痛みが評価記入され、かつ平均スコアが 4 以上である患者 等
主な除外基準	・過去 2 年以内に悪性腫瘍の診断が下された患者 ・帯状疱疹後神経痛に対して神経破壊あるいは神経外科的な治療を施行された患者 ・Cockcroft and Gault 式から算出した CLcr 値が 30mL/min 以下の患者 ・痛みの評価に影響するような帯状疱疹後神経痛以外の痛みがある患者 ・帯状疱疹の罹患部位に、痛みの評価に影響するような他の皮膚疾患を有する患者 等
試験方法	二重盲検期は 13 週間とし、1 日 2 回朝夕にプレガバリン 75mg、150mg、300mg 又はプラセボを投与した。治験薬は二重盲検期開始時（受診 2）の夕方から 13 週・中止時来院日の朝まで服用した。 投与期間は 13 週間とした。
有効性の評価	主要評価項目 主解析 ・痛みの日誌から算出した最終評価時の平均疼痛スコア（0～10 の 11 段階で評価）[注)] 副次解析 ・各評価時点における週ごとの疼痛スコア ・最終評価時の疼痛スコアがベースラインから 50%以上低下した患者（レスポンダー）の割合

注）痛みの日誌から算出した週平均疼痛スコア（以下、疼痛スコア）

被験者は毎日起床時に、過去 24 時間の痛みを 0（痛みなし）～10（これ以上ない痛み）の 11 段階で評価した。

過去 24 時間で、あなたの痛み（激痛、ちくちくするような痛み、びりびりするような痛みなど）の程度を最もよく表す数字を選んでください。（一つだけ選んで○をつける）

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
痛みなし										これ以上ない痛み

Ⅰ．有効性の結果

(1) 最終評価時の疼痛スコア

主要評価項目である最終評価時の疼痛スコアの平均値はプラセボ群、プレガバリン 150mg/日群、300mg/日群、600mg/日群でそれぞれ 5.12、4.81、4.26、4.49 であり、すべてのプレガバリン群がプラセボ群より低く、300mg/日群及び 600mg/日群ではプラセボ群に比べて統計的に有意な差が示された。

最終評価時の平均疼痛スコア [a)] (FAS)

	評価対象例	最小二乗平均 [b)] (標準誤差)	プラセボとの比較 [b)]	
			差［95%CI］	p 値
プラセボ群	97	5.12 (0.19)	−	−
150mg/日群	86	4.81 (0.20)	−0.31［−0.85、0.23］	0.262
300mg/日群	89	4.26 (0.20)	−0.86［−1.39、−0.32］	0.002
600mg/日群	97	4.49 (0.19)	−0.63［−1.15、−0.10］	0.019

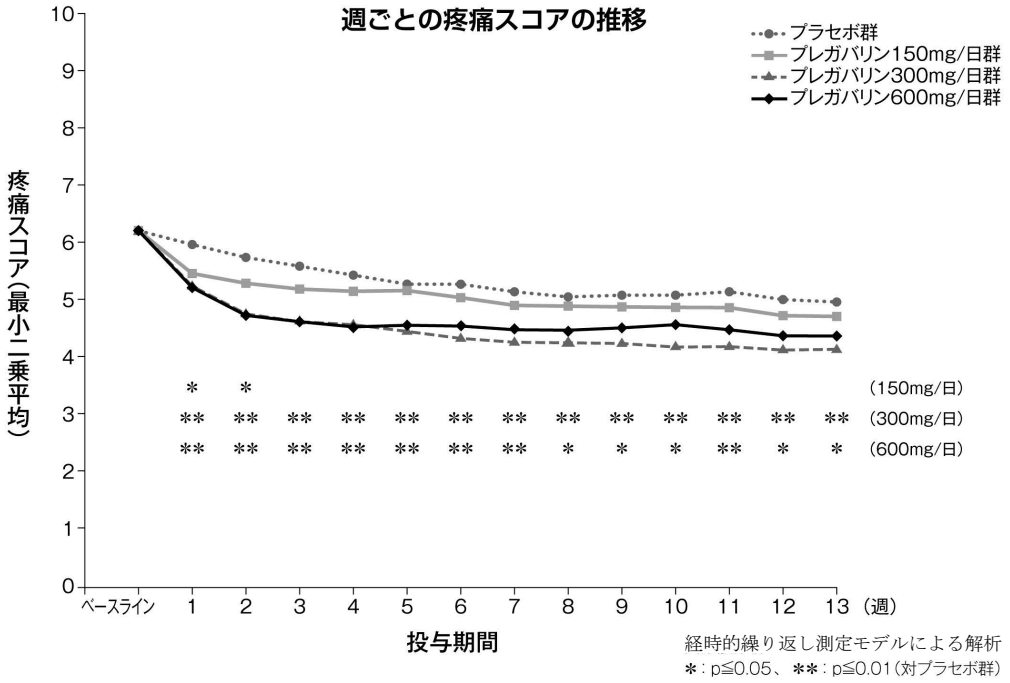
CI：信頼区間

a) 各群におけるベースラインの［疼痛スコアの平均±標準偏差］：プラセボ群［6.2±1.5］、150mg/日群［6.5±1.6］、300mg/日群［6.1±1.4］、600mg/日群［6.2±1.5］。なお、各群におけるベースラインの評価対象例は、最終評価時と同例数であった。

b) 投与群及び CLcr 層を因子、ベースライン値を共変量とする共分散分析。

(2) 各評価時点における週ごとの疼痛スコアの推移

週ごとの疼痛スコアは 150mg/日群では第 1 週及び第 2 週でプラセボ群に比較して有意に低かった。300mg/日群及び 600mg/日群では第 1 週から投与期間全体を通してプラセボ群に比較して有意に低かった。



評価例数	ﾍﾞｰｽﾗｲﾝ	1 週	2 週	3 週	4 週	5 週	6 週	7 週	8 週	9 週	10 週	11 週	12 週	13 週
プラセボ	97	97	96	92	92	90	89	88	88	86	86	85	83	82
150mg/日	86	86	83	83	82	81	80	80	79	78	77	75	74	73
300mg/日	89	89	83	80	78	77	77	75	75	73	72	72	72	72
600mg/日	97	97	86	84	82	78	78	78	76	74	72	71	71	71

(3) 改善率（改善例の割合）

最終評価時の疼痛スコアがベースラインから 50%以上減少した患者（レスポンダー）の割合は、プラセボ群、プレガバリン 150mg/日群、300mg/日群、600mg/日群でそれぞれ 15.5%、24.4%、36.0%、30.9%であった。レスポンダーの割合はいずれのプレガバリン群でもプラセボ群に比べて高く、プラセボ群と各プレガバリン用量群の比較では、プレガバリン 300mg/日群及び 600mg/日群で統計的に有意な差が示された。

レスポンダーの割合

	評価対象例	レスポンダー数（%）	プラセボとの比較 a) p 値
プラセボ	97	15（15.5）	−
150mg/日群	86	21（24.4）	0.1160
300mg/日群	89	32（36.0）	0.0015
600mg/日群	97	30（30.9）	0.0107

a）CLcr 値の分類を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）法。

Ⅱ．安全性の結果

プレガバリン及びプラセボによる安全性評価対象例中の副作用発現率は 64.2%（238/371 例）であった。内訳は、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、傾眠、便秘、末梢性浮腫であった。プレガバリンの重篤な副作用は、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。

投与群	プラセボ		プレガバリン							
			150mg/日		300mg/日		600mg/日		合計	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
安全性評価対象例	98		87		89		97		273	
副作用発現例	43	(43.9)	50	(57.5)	65	(73.0)	80	(82.5)	195	(71.4)
便秘	3	(3.1)	11	(12.6)	10	(11.2)	12	(12.4)	33	(12.1)
末梢性浮腫	1	(1.0)	4	(4.6)	11	(12.4)	17	(17.5)	32	(11.7)
浮動性めまい	6	(6.1)	10	(11.5)	27	(30.3)	48	(49.5)	85	(31.1)
傾眠	7	(7.1)	19	(21.8)	22	(24.7)	37	(38.1)	78	(28.6)

②国内第Ⅲ相試験（糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛）（プラセボ対照試験、A0081163 試験）[9)]

目的：糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛患者を対象に、プレガバリン 150mg、300mg を 1 日 2 回投与した時の有効性及び安全性を評価する。

試験デザイン	プラセボ対照、無作為化、二重盲検、並行群間、多施設共同試験
対象	糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛患者 314 例（投与例）
主な登録基準	・妊婦及び授乳婦を除く年齢が 18 歳以上の男女 ・1 型あるいは、2 型の糖尿病と診断され、少なくとも 1 年経過している患者（ヘモグロビン A1c：11%以下） ・治験責任（分担）医師が臨床的に以下の観点から、血糖コントロールが一定であると判断を下すことができる患者 △糖尿病治療薬（血糖降下剤、インスリンなど）の治療を受け、かつ用量が観察期開始時（受診 1）まで少なくとも 30 日間以上の期間で一定であり、かつ治験期間中も一定に維持することができると予測できる患者 △糖尿病治療薬の治療を受けず、運動・食事療法だけの患者で、治療内容が受診 1 までに少なくとも 30 日間以上の期間で一定であり、治験期間中も運動・食事療法を一定のままに維持することができ、新たに糖尿病治療薬を必要としないと予測できる患者 ・観察期開始時（受診 1）に糖尿病により疼痛を伴う末梢性の対称性感覚運動性多発神経障害と診断することができ、その発症時期が 1 年以上前であると判断できる患者 ・観察期開始時（受診 1）及び治療期開始時（受診 2）における短縮版 McGill 痛み質問表（SF-MPQ）の VAS 値が 40mm 以上である患者 ・治療期開始時（受診 2）までの痛みの日誌において、過去 7 日間のうち 4 日間以上痛みが評価記入され、かつ平均スコアが 4 以上である患者 等
主な除外基準	・過去 2 年以内に悪性腫瘍の診断が下された患者 ・Cockcroft and Gault 式から算出した CLcr 値が 30mL/min 以下の患者 ・糖尿病性末梢神経障害に関連しない神経疾患を有する患者 ・痛みの評価に影響するような糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛以外の痛みがある患者 ・痛みの評価に影響するような他の皮膚疾患を有する患者 等
試験方法	プレガバリンを治療期開始時の夕方から服用を開始し、1 週間の漸増期の後、12 週間の固定用量期ではプレガバリン 1 回 150mg、300mg 又はプラセボを 1 日 2 回朝夕に服用し、13 週・中止時（最終評価時）来院日まで服用した。 長期投与試験に移行しない患者は 1 週間の減量期を経た 14 週時来院日まで服用した。 投与期間は 14 週間とした。
有効性の評価	主要評価項目 主解析 ・最終評価時におけるベースラインからの週平均疼痛スコア（痛みの日誌で 0～10 の 11 評点で評価される）の変化量[注)] 副次解析 ・各評価時点における週ごとの疼痛スコア ・最終評価時の疼痛スコアがベースラインから 50%以上低下した被験者（レスポンダー）の割合

注）痛みの日誌から算出した週平均疼痛スコア（以下、疼痛スコア）

被験者は毎日起床時に、過去 24 時間の痛みを 0（痛みなし）～10（これ以上ない痛み）の 11 段階で評価した。

過去 24 時間で、あなたの痛み（激痛、ちくちくするような痛み、びりびりするような痛みなど）の程度を最もよく表す数字を選んでください。（一つだけ選んで○をつける）

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
痛みなし										これ以上ない痛み

Ⅰ．有効性の結果

(1) 最終評価時の疼痛スコア

主要評価項目である最終評価時の週平均疼痛スコアの平均値はプラセボ群、プレガバリン300mg/日群、600mg/日群でそれぞれ、4.83、4.20、4.08 であり、ベースライン時からの変化量はそれぞれ、−1.20、−1.82、−1.94 であった。最終評価時におけるベースライン時からの週平均疼痛スコアの変化量は、プレガバリン両群でプラセボ群に比べて統計的に有意に優れていた。

ベースライン時から最終評価時までの週平均疼痛スコアの変化量（ANCOVA）（FAS）

	評価対象例	最終評価時の週平均疼痛スコア	変化量	プラセボとの比較 a)	
		最小二乗平均 a)（標準誤差）	最小二乗平均 a)（標準誤差）	差［95%CI］	p 値
プラセボ群	135	4.83（0.21）	-1.20（0.21）	−	−
300mg/日群	134	4.20（0.22）	-1.82（0.22）	−0.63［−1.09、−0.17］	0.0075
600mg/日群	45	4.08（0.32）	-1.94（0.32）	−0.74［−1.39、−0.09］	0.0254

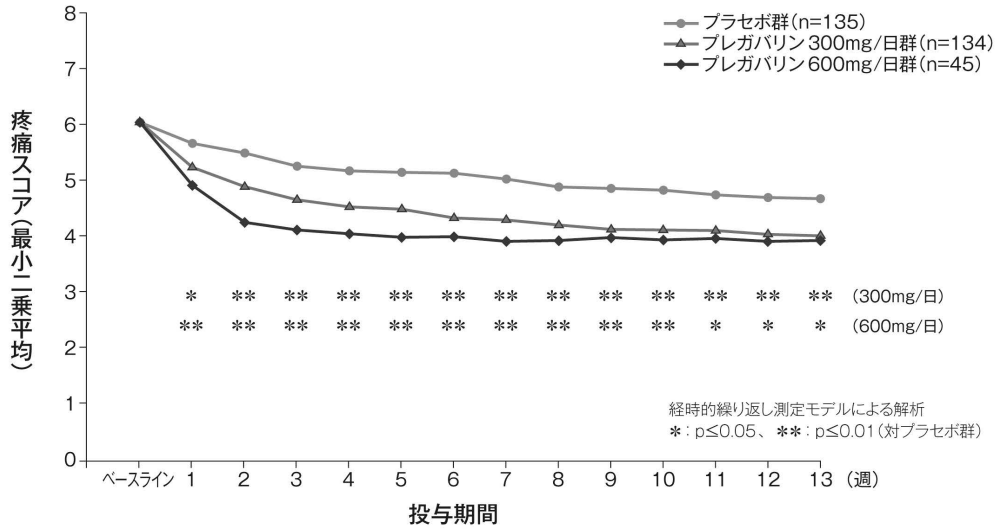
CI：信頼区間

a）投与群及び CLcr 層を因子、ベースライン値を共変量とする共分散分析。

(2) 各評価時点における週ごとの疼痛スコアの推移

週ごとの疼痛スコアの推移については、300mg/日群及び 600mg/日群ともに投与後 1 週時よりプラセボ群に比較して投与期間全体を通して有意な改善が認められた。

週ごとの疼痛スコアの推移



評価例数	ﾍﾞｰｽﾗｲﾝ	1 週	2 週	3 週	4 週	5 週	6 週	7 週	8 週	9 週	10 週	11 週	12 週	13 週
プラセボ	135	135	133	131	130	130	128	125	125	123	122	121	120	119
300mg/日	134	134	132	129	128	125	125	124	123	121	118	116	116	115
600mg/日	45	45	41	41	41	38	37	36	36	35	33	33	33	33

(3) 改善率（改善例の割合）

最終評価時の疼痛スコアがベースラインから 50%以上減少した患者（レスポンダー）の割合は、プラセボ群、プレガバリン 300mg/日群、600mg/日群でそれぞれ 21.5%、29.1%、35.6%であった。レスポンダーの割合はいずれのプレガバリン群もプラセボ群に比べて高く、300mg/日群に比べ 600mg/日群での割合は高かった。プラセボ群と各プレガバリン群の比較では統計的に有意な差は示されなかった（300mg/日群 p＝0.153、600mg/日群 p＝0.059）。

レスポンダーの割合

	評価対象例	レスポンダー数（%）	プラセボとの比較 a) p 値
プラセボ	135	29（21.5）	－
300mg/日群	134	39（29.1）	0.153
600mg/日群 a)	45	16（35.6）	0.059

a）CLcr 値の分類を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）法。
b）プレガバリン 600mg/日群では、標準 CLcr 層（CLcr>60mL/min）の被験者には 600mg/日、低 CLcr 層（30<CLcr≤60mL/min）の被験者には 300mg/日を投与した。

Ⅱ．安全性の結果

プレガバリン及びプラセボによる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。

投与群	プラセボ	プレガバリン		
		300mg/日	600mg/日	合計
	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
安全性評価対象例	135	134	45	179
副作用発現例	49 （36.3）	76 （56.7）	36 （80.0）	112 （62.6）
末梢性浮腫	6 （4.4）	17 （12.7）	6 （13.3）	23 （12.8）
浮動性めまい	9 （6.7）	26 （19.4）	17 （37.8）	43 （24.0）
傾眠	11 （8.1）	28 （20.9）	18 （40.0）	46 （25.7）
体重増加	3 （2.2）	15 （11.2）	5 （11.1）	20 （11.2）

③外国第Ⅲ相試験（帯状疱疹後神経痛）（ブリッジング対象試験、1008-196 試験）（外国人データ）[10)、11)]

目的：帯状疱疹後神経痛患者を対象に、プレガバリン 75mg、150mg 又は 300mg を 1 日 2 回、13 週間投与した時の有効性及び安全性を検討する。

試験デザイン	プラセボ対照、無作為化、二重盲検、並行群間、多施設共同試験
対象	帯状疱疹後神経痛患者 368 例（ITT）
主な登録基準	・妊婦及び授乳婦を除く 18 歳以上の男女 ・帯状疱疹の皮疹治癒後に痛みが 3 ヵ月以上持続していること ・スクリーニング時及び無作為割り付け時に実施した短縮版 McGill 痛み質問表（SF-MPQ）の 100mm Visual Analog Scale（VAS）がいずれも 40mm 以上であること ・7 日間の観察期のうち、痛みの日誌（起床後に疼痛を連日評価して記録する）を 4 日間以上記録しており、かつ 0～10 の 11 段階で評価した週平均疼痛スコア（以下、疼痛スコア）が 4 以上であること 等
主な除外基準	・過去 2 年以内に悪性腫瘍の診断が下された患者 ・帯状疱疹後神経痛に対して神経破壊あるいは神経外科的な治療を施行された患者 ・Cockcroft and Gault 式から算出した CLcr 値が 30mL/min 以下の患者 ・痛みの評価に影響するような帯状疱疹後神経痛以外の痛みがある患者 ・帯状疱疹の罹患部位に、痛みの評価に影響するような他の皮膚疾患を有する患者 等
試験方法	1 週間の観察期終了後、組み入れ基準を満たした被験者に対してプレガバリン 75mg、150mg、300mg 又はプラセボを二重盲検下にて 1 日 2 回、13 週間（最初の 1 週間は用量漸増、その後 12 週間は固定用量）、経口投与した。
有効性の評価	主要評価項目： 主解析 ・痛みの日誌から算出した最終評価時の疼痛スコア（0～10 の 11 段階で評価）[注)] 副次解析 ・各評価時点の疼痛スコア ・最終評価時の疼痛スコアがベースラインから 50%以上低下した患者（レスポンダー）の割合

注）痛みの日誌から算出した週平均疼痛スコア（以下、疼痛スコア）
被験者は毎日起床時に、過去 24 時間の痛みを 0（痛みなし）～10（これ以上ない痛み）の 11 段階で評価した。

過去 24 時間で、あなたの痛み（激痛、ちくちくするような痛み、びりびりするような痛みなど）の程度を最もよく表す数字を選んでください。（一つだけ選んで○をつける）										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
痛み										これ以上
なし										ない痛み

Ⅰ．有効性の結果

(1) 最終評価時の疼痛スコア

帯状疱疹後神経痛に伴う疼痛の緩和において、有効性の主要評価項目である最終評価時の疼痛スコアは、すべてのプレガバリン群（150、300 及び 600mg/日群）でプラセボ群に比べて有意に優れていた。

最終評価時の疼痛スコア a)（ITT）

投与群	評価対象例 b)	最小二乗平均 c) (SE)	プラセボとの比較		
			差［95%信頼区間］	p 値	調整済み p 値 d)
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	0.0077
プレガバリン 300mg/日	98	5.07（0.23）	-1.07［-1.70、-0.45］	0.0008	0.0016
プレガバリン 600mg/日	88	4.35（0.24）	-1.79［-2.43、-1.15］	0.0001	0.0003

投与群との交互作用変動に対する p 値：施設 0.2965、CLcr 層 0.3991、ベースライン値 0.4771

a) 各群におけるベースラインの［評価対象例、疼痛スコアの平均±標準偏差］：プラセボ［93 例、6.9±1.5］、プレガバリン 150mg/日［87 例、6.4±1.6］、300mg/日［98 例、6.7±1.4］、600mg/日［90 例、6.7±1.4］

b) ITT のうち最終評価時の値が欠失であった被験者は解析対象外とした。

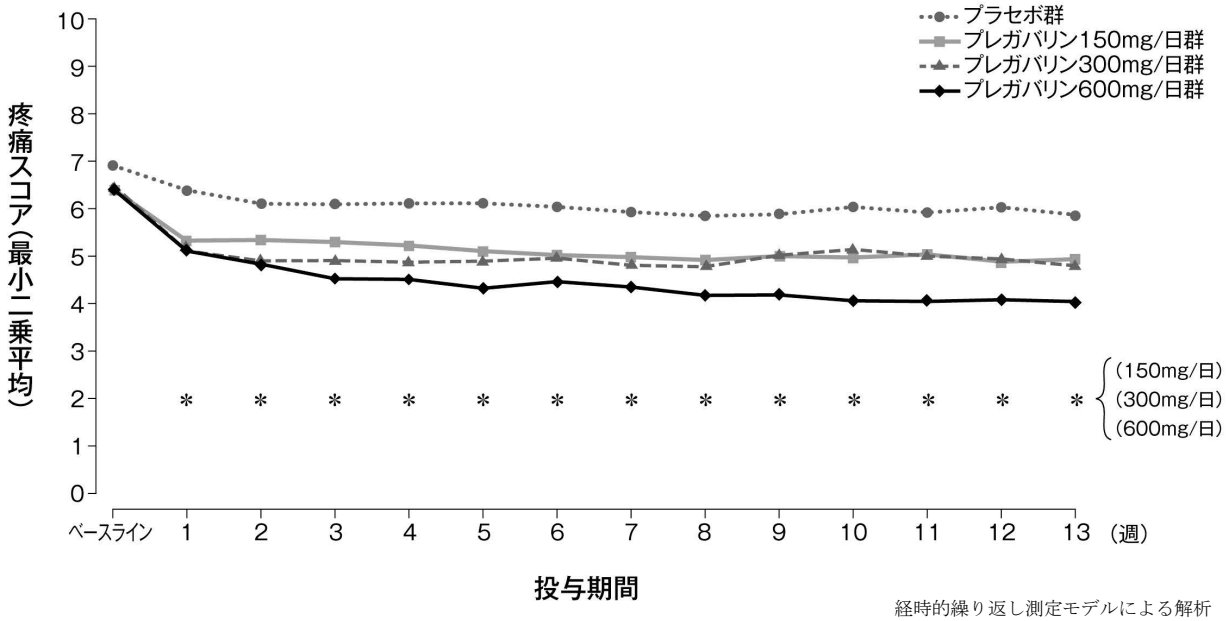
c) 投与群、施設、CLcr 層を因子、ベースライン値を共変量とする共分散分析

d) Hochberg 法により調整

(2) 各評価時点における週ごとの疼痛スコアの推移

週ごとの疼痛スコアは第 1 週から、いずれのプレガバリン群でもプラセボ群に比べて有意に低く、その差は投与期間を通じて持続した。

週ごとの疼痛スコアの推移



経時的繰り返し測定モデルによる解析
＊：p≦0.01（対プラセボ群）

評価例数	ﾍﾞｰｽﾗｲﾝ	1 週	2 週	3 週	4 週	5 週	6 週	7 週	8 週	9 週	10 週	11 週	12 週	13 週
プラセボ	93	92	89	87	83	72	67	66	65	64	61	60	60	54
150mg/日	87	87	86	84	83	72	68	66	66	63	63	61	61	58
300mg/日	98	98	94	87	87	74	72	70	68	66	64	63	62	57
600mg/日	90	88	79	78	75	69	67	65	64	63	62	62	61	56

(3) 改善率（改善例の割合）

最終評価時の疼痛スコアがベースラインから 50%以上減少した患者（レスポンダー）の割合は、いずれのプレガバリン群でもレスポンダーの割合はプラセボ群に比べて有意に高かった。

レスポンダーの割合

	評価対象例	レスポンダー数（%）	プラセボとの比較 a) p 値
プラセボ	93	7 (7.5)	−
150mg/日群	87	23 (26.4)	0.001
300mg/日群	98	26 (26.5)	0.001
600mg/日群 b)	88	33 (37.5)	0.001

a) CLcr 層を層別因子とする Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）法、Hochberg 法により多重性を調整した p 値を示す。

b) プレガバリン 600mg/日群では、標準 CLcr 層（CLcr>60mL/min）の被験者には 600mg/日、低 CLcr 層（30<CLcr≦60mL/min）の被験者には 300mg/日を投与した。

Ⅱ．安全性の結果

プレガバリン及びプラセボによる安全性評価対象例中の副作用発現率は 60.0%（219/368 例）であった。内訳は、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。プレガバリンの重篤な副作用は、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。

投与群	プラセボ	プレガバリン		
		150mg/日	300mg/日	600mg/日
	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
安全性評価対象例	93	87	98	90
副作用発現例	37 (39.8)	52 (59.8)	63 (64.3)	67 (74.4)
末梢性浮腫	10 (10.8)	11 (12.6)	14 (14.3)	12 (13.3)
浮動性めまい	9 (9.7)	14 (16.1)	32 (32.7)	33 (36.7)
傾眠	4 (4.3)	8 (9.2)	11 (11.2)	23 (25.6)

比較試験

①外国第Ⅱ/Ⅲ相試験（帯状疱疹後神経痛）（1008-030、1008-045、1008-127 試験）（外国人データ）[10)]

目的：帯状疱疹後神経痛患者に、プレガバリンを投与したときの有効性及び安全性をプラセボと比較検討する。

試験	1008-030	1008-045	1008-127
解析対象例数	255 例（ITT）	238 例（ITT）	173 例（ITT）
試験デザイン	プラセボ対照、二重盲検、並行群間試験		
対象	帯状疱疹後神経痛患者		
主な登録基準	・妊婦及び授乳婦を除く 18 歳以上の男女 ・スクリーニング時及び無作為割り付け時に実施した短縮版 McGill 痛み質問表（SF-MPQ）の 100mm Visual Analog Scale（VAS）がいずれも 40mm 以上であること ・7 日間の観察期のうち、痛みの日誌を 4 日間以上記録しており、かつ 0～10 の 11 段階で評価した週平均疼痛スコア（以下、疼痛スコア）が 4 以上であること 等		
試験方法[注)]	1 週間の観察期後、 プレガバリン 75mg/日（25mg1 日 3 回） 150mg/日（50mg1 日 3 回） プラセボに無作為割り付け	1 週間の観察期後、 プレガバリン 150mg/日（50mg1 日 3 回）、 300mg/日（100mg1 日 3 回） プラセボに無作為割り付け、 最初の 1 週間は漸増用量で、 続く 7 週間は固定用量	1 週間の観察期後、 プレガバリン 600mg/日（200mg1 日 3 回） プラセボに無作為割り付け※
投与期間	5 週間	8 週間	8 週間
有効性の評価	主要評価項目： 主解析 ・痛みの日誌から算出した最終評価時の疼痛スコア（0～10 の 11 段階で評価）[注)] 副次解析 ・各評価時点の疼痛スコア ・最終評価時の疼痛スコアがベースラインから 50%以上低下した被験者（レスポンダー）の割合		

※割り付けはまず、被験者をクレアチニンクリアランス（CLcr）の推定値に基づいて 2 層に分類し、プレガバリン投与に割り付けられた被験者（プレガバリン群）のうち、標準 CLcr 層（CLcr>60mL/min）の被験者にはプレガバリン 600mg/日を、低 CLcr 層（30<CLcr≦60mL/min）の被験者には 300mg/日を投与した（投与量別の解析は行わなかった）。最初の 1 週間は漸増用量とし、その後の 7 週間は固定用量とした。

注） 本剤の日本で承認されている用法は 1 日 2 回である。

注）痛みの日誌から算出した週平均疼痛スコア（以下、疼痛スコア）

被験者は毎日起床時に、過去 24 時間の痛みを 0（痛みなし）～10（これ以上ない痛み）の 11 段階で評価した。

過去 24 時間で、あなたの痛み（激痛、ちくちくするような痛み、びりびりするような痛みなど）の程度を最もよく表す数字を選んでください。（一つだけ選んで○をつける）

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
痛みなし										これ以上ない痛み

Ⅰ．有効性の結果

(1) 最終評価時の疼痛スコア

1008-030 試験を除く 2 試験でプレガバリン群での疼痛スコアの平均はプラセボ群よりも低く、いずれのプレガバリン群でもプラセボ群との間に統計的に有意な差が示された。

最終評価時 a) の疼痛スコア

治験 No.［投与方法］ 投与群	評価対象例	最小二乗平均（SE）	プラセボとの比較 差［95%CI］	 p 値 b)
1008-030［TID］				
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
1008-045［TID］				
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
1008-127［TID］				
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

TID：1 日 3 回

a) 最終評価時の疼痛スコアの平均値は投与終了日を含む直前 7 日間の痛みの日誌から算出した。

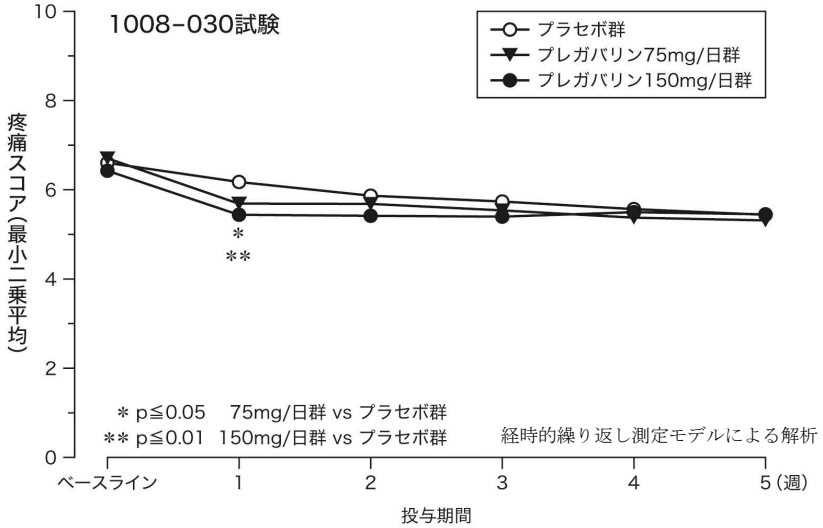
b) ベースライン値を共変量とする共分散分析、1008-030 試験及び 1008-045 試験は Hochberg 法により多重性を調整した p 値を示す。

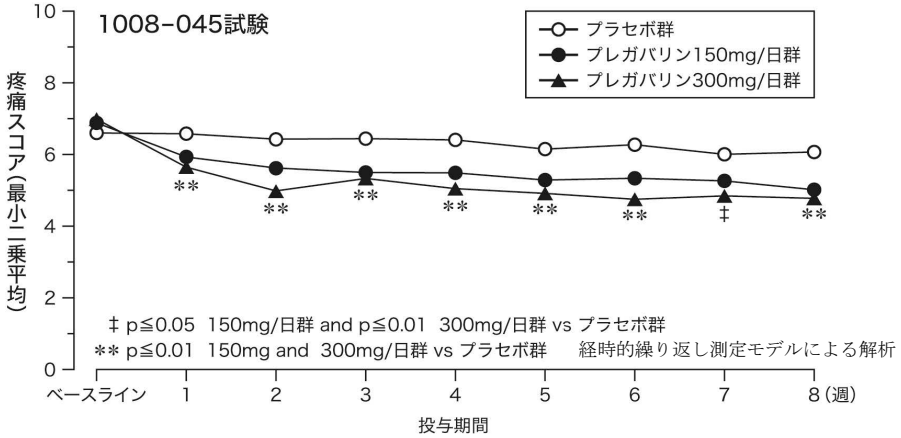
c) プレガバリン 600mg/日群では、標準 CLcr 層（CLcr>60mL/min）の被験者には 600mg/日、低 CLcr 層（30<CLcr≦60mL/min）の被験者には 300mg/日を投与した。

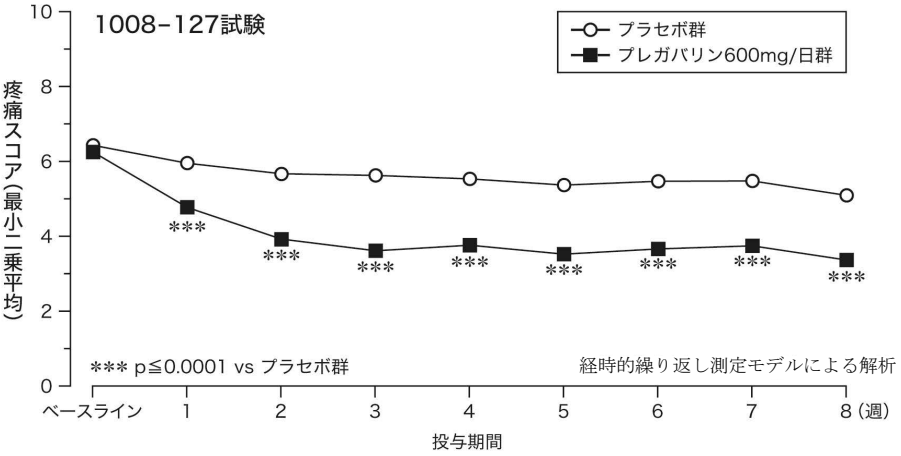
(2) 各評価時点における週ごとの疼痛スコアの推移

週ごとの疼痛スコアは、1008-030 試験では、第 1 週の時点ですべての投与群で疼痛スコアの減少幅が最大となった。また、第 1 週の疼痛スコアについては、プレガバリン群とプラセボ群との間に有意差が認められた。1008-045 試験及び 1008-127 試験では、疼痛スコアは第 1 週から、いずれのプレガバリン群でもプラセボ群に比べて有意に低く、その差は投与期間を通じて持続した。

週ごとの疼痛スコアの推移







(3) 改善率（改善例の割合）

最終評価時の疼痛スコアがベースラインから 50%以上減少した患者（レスポンダー）の割合は、1008-030 を除く 2 試験で、いずれのプレガバリン群でもレスポンダーの割合はプラセボ群に比べて有意に高かった。

レスポンダー[a] の割合

治験 No.［投与方法］ 投与群	評価対象例	レスポンダー数（%）	p 値[b]
1008-030［TID］			
プラセボ	87	15（17.2）	—
プレガバリン 75mg/日	83	17（20.5）	0.465
プレガバリン 150mg/日	82	18（22.0）	0.465
1008-045［TID］			
プラセボ	81	8（9.9）	—
プレガバリン 150mg/日	81	21（25.9）	0.006
プレガバリン 300mg/日	76	21（27.6）	0.006
1008-127［TID］			
プラセボ	84	17（20.2）	—
プレガバリン 600mg/日[c]	88	44（50.0）	0.001

TID：1 日 3 回

a) 最終評価時の疼痛スコアがベースラインから 50%以上減少した患者をレスポンダーと定義し、その割合を投与群ごとに算出した。最終評価時の疼痛スコアの平均値は投与終了日を含む直前 7 日間の痛みの日誌から算出した。

b) CLcr 層を層別因子とする Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）法
1008-030 試験及び 1008-045 試験は Hochberg 法により多重性を調整した p 値を示す。

c) プレガバリン 600mg/日群では、標準 CLcr 層（CLcr>60mL/min）の被験者には 600mg/日、低 CLcr 層（30<CLcr≦60mL/min）の被験者には 300mg/日を投与した。

Ⅱ．安全性の結果

1008-030 試験

安全性評価対象例中の副作用は、プラセボ群 25.0%（22/88 例）、75mg/日群 32.1%（27/84 例）及び 150mg/日群 41.0%（34/83 例）に認められ、主な副作用は浮動性めまい（プラセボ群 3 例、75mg/日群 7 例及び 150mg/日群 12 例）及び傾眠（プラセボ群 4 例、75mg/日群 6 例及び 150mg/日群 8 例）、口内乾燥（プラセボ群 3 例、75mg/日群 6 例及び 150mg/日群 4 例）、弱視（プラセボ群 4 例、75mg/日群 1 例及び 150mg/日群 7 例）等であった※。

1008-045 試験

安全性評価対象例中の副作用は、プラセボ群 39.5%（32/81 例）、150mg/日群 50.6%（41/81 例）及び 300mg/日群 67.1%（51/76 例）に認められ、主な副作用は浮動性めまい（プラセボ群 11 例、150mg/日群 10 例及び 300mg/日群 20 例）、傾眠（プラセボ群 6 例、150mg/日群 12 例及び 300mg/日群 18 例）、口内乾燥（プラセボ群 2 例、150mg/日群 8 例及び 300mg/日群 5 例）等であった※。プレガバリンの重篤な副作用は、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※。

1008-127 試験

安全性評価対象例中の副作用は、プラセボ群 36.9%（31/84 例）、本剤群 73.0%（65/89 例）に認められ、主な副作用は浮動性めまい（24 例、プラセボ群 10 例及び本剤群 24 例）、傾眠（21 例、プラセボ群 5 例及び本剤群 21 例）、末梢性浮腫（12 例、プラセボ群 2 例及び本剤群 12 例）、口内乾燥（9 例、プラセボ群 2 例及び本剤群 9 例）、弱視（8 例、プラセボ群 1 例及び本剤群 8 例）及び異常歩行（7 例、プラセボ群 1 例及び本剤群 7 例）等であった※。　※社内資料

承認用法及び用量

〈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。

②国内第Ⅲ相試験（線維筋痛症）（プラセボ対照試験、A0081208 試験）[12)]

目的：線維筋痛症患者を対象に、プレガバリン 300mg 又は 450mg を 1 日 2 回投与した時の有効性及び安全性を評価する。

試験デザイン	プラセボ対照、無作為化、二重盲検、並行群間、多施設共同試験
対象	線維筋痛症患者 498 例（投与例）
主な登録基準	・妊婦及び授乳婦を除く 18 歳以上の男女（観察期開始時から治験薬服用終了後 28 日まで医学的に信頼できる避妊手段を講ずることができる者） ・観察期開始時（受診 1）に、ACR による線維筋痛症の基準（すなわち、3 ヵ月以上広範な疼痛があること、特定されている 18 ヵ所の圧痛点のうち 11 ヵ所以上に疼痛があること）を満たした患者 ・観察期開始時（受診 1）及び治療期開始時（受診 2）に、痛みの VAS 値が 40mm 以上である患者 加えて、治療期開始時（受診 2）の痛みの VAS 値が観察期開始時（受診 1）と比較して 30%以上低下している患者は除外することとした。 ・治療期開始時（受診 2）に、痛みの日誌を過去 7 日間のうち 4 日以上適切に記入しており、かつ平均疼痛スコアが 4 以上である患者　等
主な除外基準	・治療期開始時の来院の際に実施した VAS 値が観察期開始時と比較して 30%以上低下した患者 ・痛みの評価に影響するような線維筋痛症以外（帯状疱疹後神経痛、糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛 など）の激しい疼痛を有する患者 ・広範囲のリウマチ性疾患などを有する患者 ・抗うつ薬を必要とするようなうつ状態にある患者 ・CLcr 値が 60mL/min 以下の患者　等
試験方法	プレガバリン 150～450mg/日又はプラセボを 1 日 2 回（朝・夕）投与した。治験薬の投与は 150mg/日より開始（受診 2 の夕方から 75mg を服用）し、投与後 1 週時（受診 3）に 300mg/日に増量することとした。150mg/日、300mg/日で安全性に問題がある場合は投与を中止した。その後、個々の患者の有効性及び安全性を考慮し、投与後 2 週時（受診 4）より、それぞれ 450mg/日に増量した。300mg/日で安全性に問題がある場合は投与を中止した。受診 5 まで（用量調節期）は用量の増量及び減量を可能とするが、その後（固定用量期）は用量の変更を行わないこととした。 投与期間は 16 週間とした。
有効性の評価	主要評価項目： 主解析 ・痛みの日誌から算出した最終評価時の疼痛スコア（0～10 の 11 段階で評価）[注)] 副次解析 ・各評価時点における週ごとの疼痛スコア ・最終評価時の疼痛スコアがベースラインから 30%以上及び 50%以上減少した患者（30%レスポンダー及び 50%レスポンダー）の割合

注）痛みの日誌から算出した週平均疼痛スコア（以下、疼痛スコア）

被験者は毎日起床時に，過去 24 時間の痛みを 0（痛みなし）～10（これ以上ない最悪の痛み）の 11 段階で評価した。

過去 24 時間における線維筋痛症の痛みの程度を最もよく表している数字を選んでください。（○をつける数字は 1 つだけにしてください。）

０	１	２	３	４	５	６	７	８	９	１０
痛みなし										**これ以上ない最悪の痛み**

Ⅰ．有効性の結果

(1) 最終評価時の疼痛スコア

プレガバリン群の最終評価時の平均疼痛スコアの変化量はプラセボ群に比べて大きく（プラセボ群との群間差：-0.44）、統計的に有意な差が認められた。

最終評価時の平均疼痛スコア

	プラセボ群 (N=248)				プレガバリン群 (N=250)				
	LS	SE	95%CI 下限	95%CI 上限	LS	SE	95%CI 下限	95%CI 上限	p 値
平均	5.45	0.12	5.21	5.68	5.01	0.12	4.77	5.24	
変化量	-1.03	0.12	-1.27	-0.80	-1.48	0.12	-1.71	-1.24	
プラセボとの比較 a)					-0.44	0.17	-0.78	-0.11	0.0046 b)

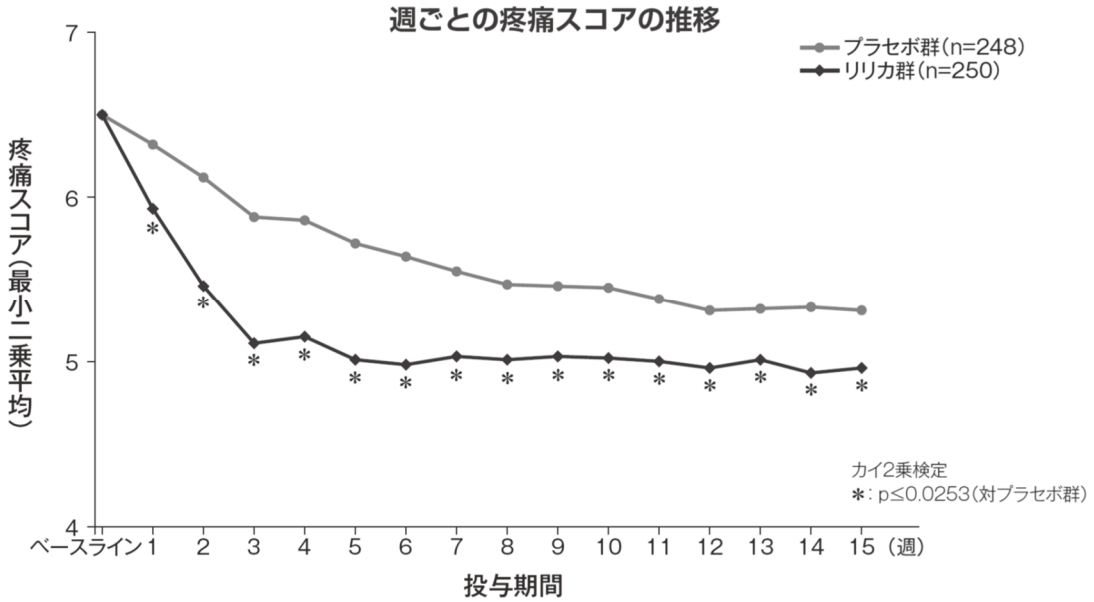
LS：最小二乗法、SE：標準誤差、CI：信頼区間

a) 投与群を因子、ベースライン値を共変量とする共分散分析

b) 統計的に有意［有意水準片側 0.0253：Lan and DeMets の α 消費関数（O'Brien-Fleming 型）による調整］

(2) 各評価時点における週ごとの疼痛スコアの推移

週ごとの疼痛スコアは第 1 週から、プレガバリン群はプラセボ群に比べて有意に低く、その差は投与期間を通じて持続した。



評価例数	ﾍﾞｰｽﾗｲﾝ	1 週	2 週	3 週	4 週	5 週	6 週	7 週	8 週	9 週	10 週	11 週	12 週	13 週	14 週	15 週
プラセボ	248	248	245	239	237	232	230	229	224	219	218	214	211	210	210	207
ﾌﾟﾚｶﾞﾊﾞﾘﾝ	250	250	248	243	238	237	235	233	225	222	218	214	212	211	210	210

（3）改善率（改善例の割合）

最終評価時の疼痛スコアがベースラインから30%及び50%以上減少した患者（30%レスポンダー及び50%レスポンダー）の割合は、プラセボ群に比べてプレガバリン群で高く、統計的に有意な差が認められた。

レスポンダーの割合

	評価対象例	30%レスポンダー		50%レスポンダー	
		レスポンダー数（%）	プラセボとの比較 a) p値	レスポンダー数（%）	プラセボとの比較 a) p値
プラセボ	248	76（30.6）	−	30（12.1）	−
プレガバリン	250	101（40.4）	0.0230*	57（22.8）	0.0017*

a） カイ2乗検定（有意水準0.05両側）

＊ 統計的に有意な差が示された（p≤0.05）

Ⅱ．安全性の結果

プレガバリン及びプラセボによる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。

投与群	プラセボ	プレガバリン
	n（%）	n（%）
安全性解析対象例	248	250
副作用発現例	128（51.6）	206（82.4）
傾眠	44（17.7）	113（45.2）
浮動性めまい	14（5.6）	72（28.8）
体重増加	7（2.8）	36（14.4）
便秘	16（6.5）	32（12.8）

承認用法及び用量

〈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。

③国際共同第Ⅲ相試験、第Ⅲb 相試験（脊髄損傷後疼痛）（A0081107、1008-125 試験）（外国人データを含む）[13)、14)]

目的：脊髄損傷後の慢性中枢性神経障害性疼痛患者に、プレガバリンを投与した時の有効性及び安全性を評価する。

試験	A0081107（国際共同試験）	1008-125（外国試験）
解析対象例数	211 例（日本人 59 例）（mITT）	137 例(ITT)
試験デザイン	プラセボ対照、無作為化、二重盲検、並行群間、多施設共同試験	
対象	脊髄損傷後疼痛患者	
主な登録基準	・妊婦及び授乳婦を除く 18 歳以上の男女 ・無作為化前の 7 日間のうちに痛みの日誌が 4 日間以上記録されており、11 評点による疼痛スコアの平均が 4 以上である ・疼痛は脊髄損傷受傷後に発症し、3 ヵ月以上持続又は 6 ヵ月以上寛解と再発が続いている	
	・12 ヵ月以上罹患している完全又は不完全脊髄損傷と診断され、神経学的診断による損傷高位（NLI）が C2-T12 である ・Bryce/Ragnarsson 脊髄損傷後疼痛分類法のタイプ 14 又は 15 に該当する、下位レベル（below-level）の神経障害性疼痛が認められる患者　等	・観察期開始時及び治療期開始時の痛みの VAS 値がいずれも 40mm 以上である ・国際疼痛学会（IASP）で中枢神経の損傷や機能障害による痛みと定義される中枢性の疼痛が認められる患者　等
試験方法	被験者をプレガバリン群又はプラセボ群に 1:1 に無作為割り付け、各々を 1 日 2 回投与した。	
	投与方法と用量：用量調節期（4 週間）では、150mg/日を 7 日間投与後、有効性及び忍容性に応じて 600mg/日までの範囲で 150mg/日ずつ増減することとした。 維持用量期（12 週間）では、至適用量のプレガバリン（150mg/日、300mg/日、450mg/日又は 600mg/日）を投与することとし、増量は不可、減量は忍容できない有害事象が発生した場合に 1 回 1 段階（150mg/日）のみ可能とした。治療期終了後は 1 週間の減量期にて漸減し、投与を終了した。	投与方法と用量：用量調節期（3 週間）では、1～7 日目に 150mg/日投与。効果及び忍容性に基づいて、8～14 日目は 300mg/日、15～84 日目は 600mg/日に調節することとした。用量における忍容性が不十分な患者では、1 段階減量してもよいこととした。3 週目終了時までには 1 日用量を固定させることとした。 維持用量期（9 週間）では、用量調節期に決定した用量を投与することとした。
投与期間	16 週間	12 週間
有効性の評価	主要評価項目： ・痛みの日誌から算出した疼痛スコアのベースラインからの平均変化量[注)] 副次評価項目： ・疼痛スコアのベースラインからの変化量 ・レスポンダーの割合　等	主要評価項目： ・痛みの日誌から算出した最終評価時の疼痛スコア[注)] 副次評価項目： ・疼痛スコア ・レスポンダーの割合　等

注）痛みの日誌から算出した週平均疼痛スコア（以下、疼痛スコア）
被験者は毎日起床時に，過去 24 時間の痛みを 0（痛みなし）～10（これ以上ない最悪の痛み）の 11 段階で評価した。

過去 24 時間における線維筋痛症の痛みの程度を最もよく表している数字を選んでください。（○をつける数字は 1 つだけにしてください。）

０	１	２	３	４	５	６	７	８	９	１０
痛みなし										これ以上ない最悪の痛み

Ⅰ．有効性の結果

(1) 治療期の疼痛スコア

A0081107 試験における疼痛スコアのベースラインからの平均変化量（DAAC）の最小二乗平均は、プラセボ群-1.07、プレガバリン群-1.66 であり、プラセボ群に比べプレガバリン群の変化量が大きく、統計的に有意な差が示された（p=0.0032）。

1008-125 試験における疼痛スコアのベースラインからの平均変化量（DAAC）の最小二乗平均は、プラセボ群-0.39、プレガバリン群-1.51 であり、プラセボ群に比べプレガバリン群の変化量が大きく、統計的に有意な差が示された（p<0.0001）。

治療期における疼痛スコアのベースラインからの平均変化量
A0081107 試験（mITT）、1008-125 試験（ITT）

試験 No. 投与群	ベースライン時		ベースラインからの変化量 a)b)		プラセボ群との比較 a)		
	N	算術平均(SD)	N	最小二乗平均(SE)	差(SE)	95%信頼区間	p 値
A0081107							
プラセボ	106	6.5(1.41)	106	-1.07(0.149)	—	—	—
プレガバリン	105	6.5(1.45)	105	-1.66(0.157)	-0.59(0.198)	(-0.98、-0.20)	0.0032
1008-125							
プラセボ	67	6.727(1.446)	67	-0.39(0.167)	—	—	—
プレガバリン	69	6.540(1.253)	69	-1.51(0.165)	-1.12(0.222)	(-1.56、-0.68)	<0.0001

a)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（A0081107 試験のみ）を共変量とする共分散分析による。
b)負の変化は疼痛症状が改善したことを示す。

(2) 最終評価時の疼痛スコア

A0081107 試験における疼痛スコアのベースラインからの平均変化量の最小二乗平均は、プラセボ群-1.25、プレガバリン群-2.02 であり、プラセボ群に比べプレガバリン群の変化量が大きく、統計的に有意な差が示された（p=0.0028）。

1008-125 試験における疼痛スコアのベースラインからの平均変化量の最小二乗平均は、プラセボ群-0.433、プレガバリン群-1.967 であり、プラセボ群に比べプレガバリン群の変化量が大きく、統計的に有意な差が示された（p<0.001）。

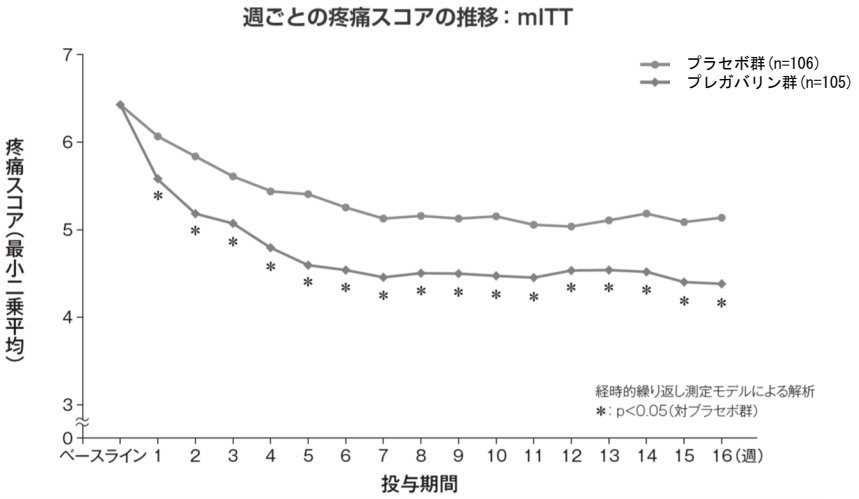
最終評価時の疼痛スコアのベースラインからの平均変化量
A0081107 試験（mITT）、1008-125 試験（ITT）

試験 No. 投与群	ベースライン時		ベースラインからの変化量 a)b)		プラセボ群との比較 a)		
	N	算術平均(SD)	N	最小二乗平均(SE)	差(SE)	95%信頼区間	p 値
A0081107							
プラセボ	106	6.5(1.41)	106	-1.25(0.193)	—	—	—
プレガバリン	105	6.5(1.45)	105	-2.02(0.203)	-0.78(0.256)	(-1.28、-0.27)	0.0028
1008-125							
プラセボ	67	6.727(1.446)	67	-0.433(0.235)	—	—	—
プレガバリン	69	6.540(1.253)	69	-1.967(0.231)	-1.533(0.312)	(-2.150、-0.916)	<0.001

a) 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（A0081107 試験のみ）を共変量とする共分散分析による。
b) 負の変化は疼痛症状が改善したことを示す。

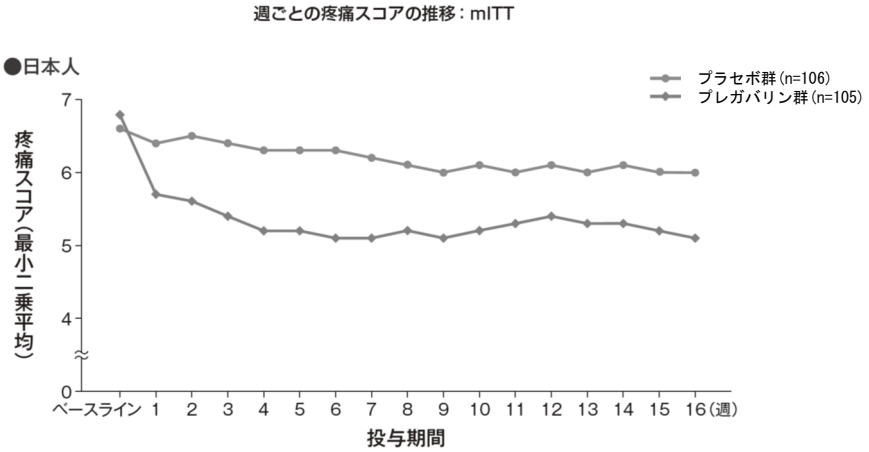
(3) 各評価時点における週ごとの疼痛スコアの推移

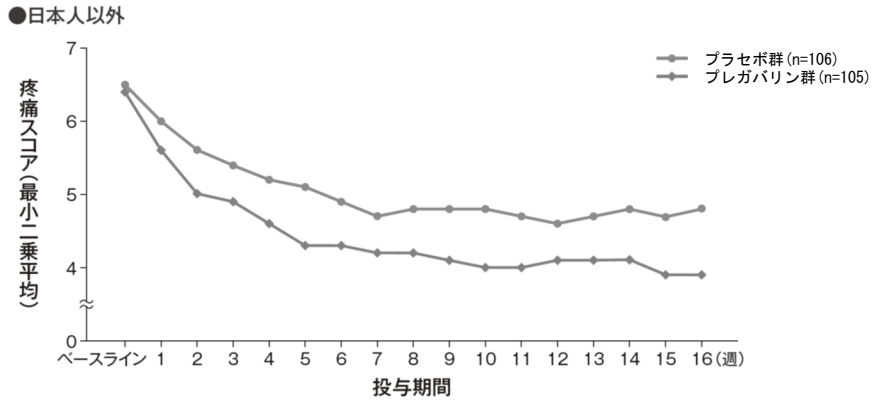
A0081107 試験（国際共同試験）における週ごとの疼痛スコアは、第 1 週よりプラセボ群に比較してプレガバリン群で低く、いずれの時点においても統計学的に有意な差が認められた（p<0.05）。



＜参考＞日本人及び日本人以外の結果（各評価時点での週ごとの疼痛スコア）

週ごとの疼痛スコアにおいて、日本人、日本人以外ともに、プレガバリン群はプラセボ群と比較して第 1 週より鎮痛効果を示し、最終評価時（第 16 週）まで概ねプラセボ群とプレガバリン群の群間差は小さくなることはなく、効果の持続が示唆された。





(4) 改善率（改善例の割合）

A0081107 試験、1008-125 試験共に、最終評価時の疼痛スコアがベースラインから 30%及び 50%以上減少した患者（30%レスポンダー及び 50%レスポンダー）の割合は、プラセボ群に比べてプレガバリン群で高く、統計学的に有意な差が認められた。

レスポンダーの割合

A0081107 試験（mITT）、1008-125 試験（ITT）

	試験 No. 投与群	N	レスポンダー（%）	プラセボ群との比較 a)		
				オッズ比	95%信頼区間	p 値
30% レスポンダー	A0081107					
	プラセボ	105	33（31.4）	－	－	－
	プレガバリン	105	48（45.7）	1.85	(1.032、3.328)	0.0390
	1008-125					
	プラセボ	67	11（16.4）	0.235	(0.098、0.563)	0.001
	プレガバリン	69	29（42.0）	－	－	－
50% レスポンダー	A0081107					
	プラセボ	105	16（15.2）	－	－	－
	プレガバリン	105	31（29.5）	2.24	(1.103、4.546)	0.0256
	1008-125					
	プラセボ	67	5（ 7.5）	0.285	(0.094、0.865)	0.027
	プレガバリン	69	15（21.7）	－	－	－

a) 投与群及び施設を因子とし、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（A0081107 試験のみ）を共変量とするロジスティック回帰モデルによる。A0081107 試験ではプレガバリン群のプラセボ群に対するオッズ比を、1008-125 試験ではプラセボ群のプレガバリン群に対するオッズ比を示した。

Ⅱ．安全性の結果

A0081107 試験における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。プレガバリンの重篤な副作用は、低血糖症 1 例が報告され、回復した。

1008-125 試験における副作用発現率はプラセボ群で 49.3%（33/67 例）、プレガバリン群で 82.9%（58/70 例）であった。主な副作用は、傾眠、浮動性めまい、疲労、口内乾燥であった。プレガバリンの重篤な副作用は、離脱症候群、血液量増加症/浮腫の 2 例 3 件が報告され、いずれも回復した。

2）安全性試験

①国内長期投与試験（帯状疱疹後神経痛）（A0081121 試験）[15)、16)]

目的：先行する第Ⅲ相試験（A0081120 試験）において 13 週間の服用を完了した帯状疱疹後神経痛患者を対象に、1 日 2 回投与によるプレガバリン 600mg/日までの長期投与時の安全性及び有効性を評価する。

試験デザイン	非盲検長期投与試験
対象	帯状疱疹後神経痛患者 126 例（投与例）
主な登録基準	・帯状疱疹後神経痛患者を対象とした A0081120 試験において、13 週間の服用を完了した患者 ・妊娠する可能性のある女性については、以下の項目のすべてを満たす患者 a. 妊娠中又は授乳中ではないこと b. 避妊リングあるいはホルモン法を含む方法で適切に避妊を行うこと ・男性の被験者では医学的に信頼できる避妊手段を講ずること ・治験の手順を理解し、協力でき、治験参加前に文書による同意が得られた患者 等
主な除外基準	・先行する A0081120 試験において発現した重篤な有害事象が、治験責任（分担）医師あるいは治験依頼者によりプレガバリンとの因果関係があると判断された患者 ・先行する A0081120 試験において服薬不遵守の患者 ・治験責任（分担）医師により治験の参加が不適切であると判断された患者 等
試験方法	投与方法：プレガバリンを 1 日目の夕に 75mg を服用し、2 日目から 75mg1 日 2 回（150mg/日）の用量を 1 週間服用した。その後、最高用量は 150mg1 日 2 回（300mg/日：30<CLcr≦60mL/min）あるいは 300mg1 日 2 回（600mg/日：CLcr>60mL/min）として、52 週間服用した。治験期間中、安全性と痛みに対する効果とを考慮し、用量を 1 段階（150mg/日）ずつ受診時に調整した。治験薬投与の中止については、150mg1 日 2 回（300mg/日）以上の用量を服用した患者は、1 週間の減量期を経て服用を終了し、75mg1 日 2 回（150mg/日）の用量を服用した患者は、減量せずに終了できることとした。治験責任（分担）医師は、先行する国内第Ⅲ相試験において患者とともに決めた本剤の服薬時期（「食前」あるいは「食後」）を変更せずに 52 週あるいは 53 週間服用するように指導した。 投与期間：53 週間
評価項目	有効性：短縮版 McGill 痛み質問表（SF-MPQ）：VAS 値、現在の痛みの程度（PPI スコア）※ 安全性：有害事象等

※：VAS 値と PPI スコア

痛みの強度は 100mm VAS［0mm（痛みはない）～100mm（これ以上の痛みはないくらい強い）］により評価した。

下の直線は「痛みはない」から「これ以上の痛みはないくらい強い」までのうち、右側ほど痛みが強いことを意味します。この直線上に、過去 1 週間のあなたの痛みの強さをタテ棒（ / ）で記入して下さい。

痛みはない　　これ以上の痛みはないくらい強い

PPI は 0（全く痛みなし）～5（耐え難い痛み）の 6 段階で評価した。

0：全く痛みなし	1：わずかな痛み	2：わずらわしい痛み
3：やっかいで情けない痛み	4：激しい痛み	5：耐え難い痛み

Ⅰ．有効性の結果

評価対象例 126 例の SF-MPQ の痛みの強さ（VAS 値）及び現在の痛みの程度（PPI スコア）の第 52 週までの平均値を表に示した。ベースライン値は VAS 値が 62.0mm 及び PPI スコアが 2.8 であったが、最終評価時ではそれぞれ 33.7mm 及び 1.7 まで減少し、プレガバリンの鎮痛効果が示唆された。

SF-MPQ の痛みの強さ（VAS 値）及び現在の痛みの程度（PPI スコア）

評価時点	N	痛みの強度（VAS 値）[a)]	現在の痛みの程度（PPI スコア）[b)]
ベースライン	126	62.0（19.0）	2.8（1.0）
最終評価時	126	33.7（25.6）	1.7（1.1）
ベースラインからの変化 [c)、d)]	126	-28.3（23.8）	-1.1（1.1）

N：評価対象例　　平均（SD）

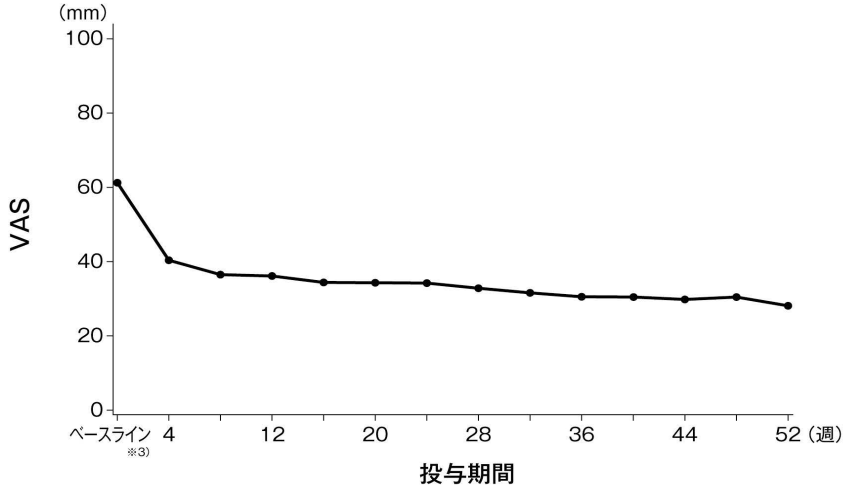
a）範囲：0～100mm（数値が高いほど痛みが強いことを示す）

b）範囲：0～5（スコアが高いほど痛みの重症度が高いことを示す）

c）負の変化は疼痛症状が改善したことを示す。

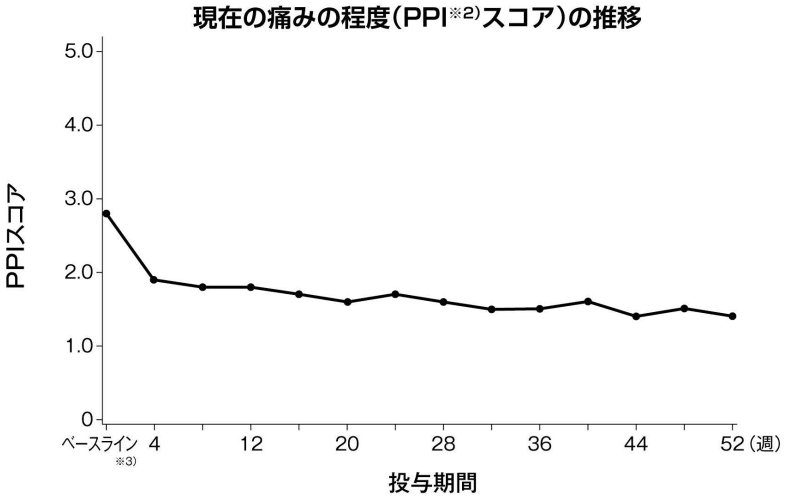
d）二重盲検試験にてプレガバリンが投与された被験者は二重盲検試験のベースライン値、プラセボが投与された被験者は本治験のベースライン値を用いた。

過去1週間における痛みの強度（VAS※1)値）の推移



※1)VAS：Visual Analog Scale

週	ﾍﾞｰｽﾗｲﾝ	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52
評価例数	126	126	118	116	109	105	105	103	102	100	99	105	98	94



※2)PPI：Present Pain Intensity
※3)二重盲検試験において、プレガバリンが投与された患者は二重盲検試験のベースライン値、プラセボが投与された患者は本試験のベースライン値を用いた。

週	ベースライン	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52
評価例数	126	126	118	116	109	105	105	103	102	100	99	105	98	94

※1) VAS：Visual Analog Scale
※2) PPI：Present Pain Intensity
※3) 二重盲検試験において、プレガバリンが投与された患者は二重盲検試験のベースライン値、プラセボが投与された患者は本試験のベースライン値を用いた。

Ⅱ．安全性の結果

本試験において、安全性評価対象例中の副作用は 78.6%（99/126 例）に認められた。

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。

有害事象により治験を中止したのは 17 例で、そのうち 13 例で因果関係を否定できないと判断された。中止の原因となった因果関係を否定できない有害事象のうち複数の被験者に認められたのは、好中球数減少（4 例）、浮動性めまい、傾眠（各 2 例）であった。因果関係を否定できない重度の有害事象は、胸痛と浮動性めまいの各 1 例で認められたが、胸痛は投与中止後、浮動性めまいは投与の一時中止後に回復した。因果関係を否定できない重篤な有害事象は、胸痛、胃十二指腸潰瘍、回転性めまい、浮動性めまい/頭痛の 5 件が 4 例より報告された。これらの転帰について、胃十二指腸潰瘍を発現した 1 例は軽快、他の 3 例は回復が確認された。

副作用の要約

安全性解析対象例	126
副作用発現例数（%）	99（78.6）
副作用発現件数	261
重篤な副作用発現例数	4
重度の副作用発現例数（%）	2（1.6）
副作用による中止例数（%）	13（10.3）
副作用による減量又は一時中止例数（%）	28（22.2）

②国内長期投与試験（糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛）（A0081164 試験）[17)]

目的：先行する第Ⅲ相試験（A0081163 試験）において 13 週間の服用を完了した糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛患者を対象に、プレガバリン 600mg/日までの長期投与時の安全性及び有効性を評価する。

試験デザイン	非盲検長期投与試験
対象	糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛患者 123 例（投与例）
主な登録基準	・糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛を対象とした A0081163 試験において、13 週間の服用を完了した患者 ・妊娠する可能性のある女性については、以下の項目のすべてを満たす患者 a. 妊娠中又は授乳中ではないこと b. 避妊リングあるいはホルモン法を含む方法で適切に避妊を行うこと ・男性の被験者では医学的に信頼できる避妊手段を講ずること 等
主な除外基準	・先行する A0081163 試験において発現した重篤な有害事象が、治験責任（分担）医師あるいは治験依頼者によりプレガバリンとの因果関係があると判断された患者 ・先行する A0081163 試験において服薬不遵守の患者 ・治験責任（分担）医師により治験の参加が不適切であると判断された患者 等
試験方法	投与方法：第 1 日の夕方にプレガバリン 75mg を服用し、第 2 日から 150mg/日（75mg1 日 2 回朝夕）の用量を 1 週間服用した後、最高用量は 300mg/日（150mg1 日 2 回朝夕、30<CLcr≦60mL/min の患者）あるいは 600mg/日（300mg1 日 2 回朝夕、CLcr>60mL/min の患者）として、52 週間服用した。試験期間中、安全性と痛みに対する効果を考慮し、用量を 1 段階（150mg/日）ずつ受診時に調整（増量・減量）した。また、300mg/日以上の用量を服用した患者は、1 週間の減量期を経て服用を終了した。ただし、中止例において、安全性上の理由などで減量期の設定が困難な場合、あるいは中止時来院日までの未服薬期間が 1 週間を超える場合、原則として減量期を経ず終了することとした。150mg/日の用量を服用していた患者は、減量せずに終了することとした。治験責任（分担）医師は、先行試験（A0081163 試験）において患者とともに決めた本剤の服薬時期（「食前」「食後」）を踏襲して 52 週あるいは 53 週間服用するように指導した。 投与期間：53 週間
評価項目	有効性：短縮版 McGill 痛み質問表（SF-MPQ）：VAS 値、現在の痛みの程度（PPI スコア）※等 安全性：有害事象等

※：VAS 値と PPI スコア

痛みの強度は 100mm VAS［0mm（痛みはない）～100mm（これ以上の痛みはないくらい強い）］により評価した。

下の直線は「痛みはない」から「これ以上の痛みはないくらい強い」までのうち、右側ほど痛みが強いことを意味します。この直線上に、過去 1 週間のあなたの痛みの強さをタテ棒（ / ）で記入して下さい。

痛みはない　　これ以上の痛みはないくらい強い

PPI は 0（全く痛みなし）～5（耐え難い痛み）の 6 段階で評価した。

0：全く痛みなし	1：わずかな痛み	2：わずらわしい痛み
3：やっかいで情けない痛み	4：激しい痛み	5：耐え難い痛み

Ⅰ．有効性の結果

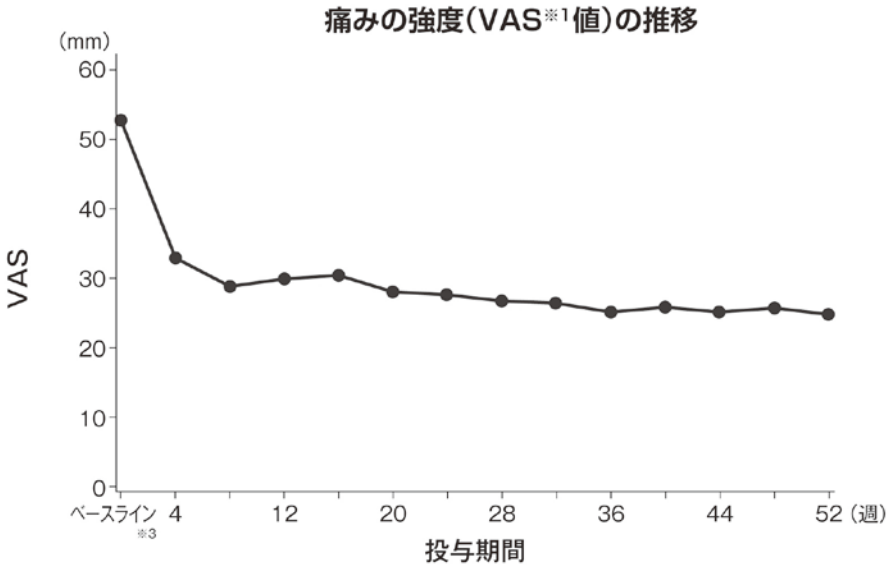
評価対象例 123 例の SF-MPQ の痛みの強さ（VAS 値）及び現在の痛みの程度（PPI スコア）の第 52 週までの平均値を表に示した。ベースライン値は VAS 値が 52.8mm 及び PPI スコアが 1.9 であったが、最終評価時ではそれぞれ 27.4mm 及び 1.2 まで減少し、プレガバリンの鎮痛効果が示唆された。

SF-MPQ の痛みの強さ（VAS 値）及び現在の痛みの程度（PPI スコア）

評価時点	N	痛みの強度（VAS 値）[a)]	現在の痛みの程度（PPI スコア）[b)]
ベースライン	123	52.8（21.7）	1.9（1.0）
最終評価時	123	27.4（22.7）	1.2（0.9）
ベースラインからの変化[c)、d)]	123	-25.4（26.4）	-0.7（1.1）

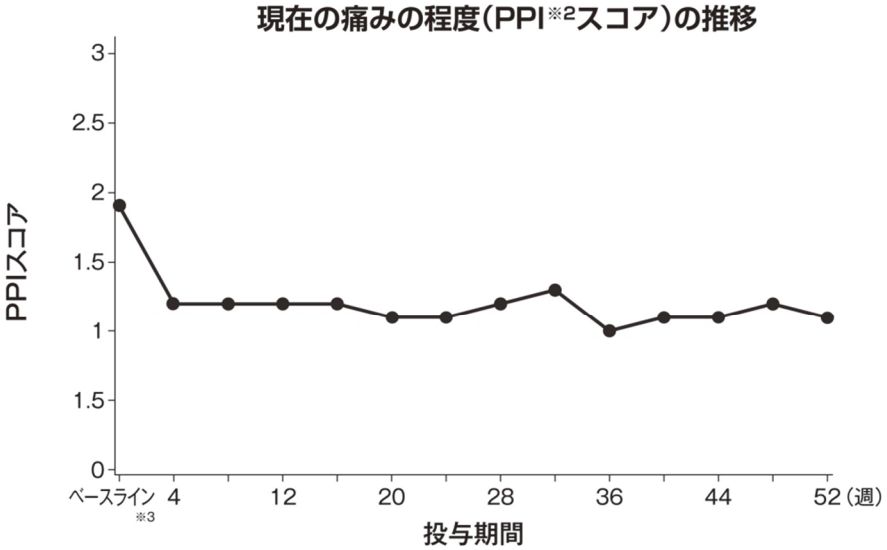
N：評価対象例　　平均（SD）

a）範囲：0～100mm（数値が高いほど痛みが強いことを示す）
b）範囲：0～5（スコアが高いほど痛みの重症度が高いことを示す）
c）先行する負の変化は疼痛症状が改善したことを示す。
d）二重盲検試験にてプレガバリンが投与された被験者は二重盲検試験のベースライン値、プラセボが投与された被験者は本治験のベースライン値を用いた。



※1：VAS：Visual Analog Scale、範囲：0 ～ 100mm(数値が高いほど痛みが強いことを示す)

週	ﾍﾞｰｽﾗｲﾝ	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52
評価例数	123	123	120	119	115	115	112	108	105	103	102	98	97	97



※2：PPI：Present Pain Intensity、範囲：0 ～ 5(スコアが高いほど痛みの重症度が高いことを示す)
※3：二重盲検試験において、リリカが投与された患者は二重盲検試験のベースライン値、プラセボが投与された患者は本試験のベースライン値を用いた。

週	ベースライン	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52
評価例数	123	123	120	119	115	115	112	108	105	103	102	98	97	97

Ⅱ．安全性の結果

本試験において、安全性評価対象例中の副作用は 70.7%（87/123 例）に認められた。
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。
有害事象により治験を中止したのは 19 例で、そのうち 12 例で因果関係を否定できないと判断された。中止の原因となった因果関係を問わない有害事象のうち複数の被験者に認められたのは、浮動性めまい（2 例）のみであった。因果関係を否定できない重度の有害事象は、骨壊死 1 例が認められたが、投与中止後に消失した。因果関係を否定できない重篤な有害事象は、脳梗塞及び骨壊死各 1 例が報告されたが、それぞれ軽快及び回復が確認された。

副作用の要約

安全性解析対象例	123
副作用発現例数（%）	87（70.7）
副作用発現件数	196
重篤な副作用発現例数	2
重度の副作用発現例数（%）	1（0.8）
副作用による中止例数（%）	12（9.8）
副作用による減量又は一時中止例数（%）	34（27.6）

③国内長期投与試験（線維筋痛症）（A0081209 試験）[18)]

目的：先行する第Ⅲ相試験（A0081208 試験）において 16 週間の服用を完了した線維筋痛症患者を対象に、プレガバリン 450mg/日までの長期投与時の安全性及び有効性を評価する。

試験デザイン	非盲検長期投与試験
対象	線維筋痛症患者 106 例（投与例）
主な登録基準	・線維筋痛症患者を対象とした A0081208 試験において、16 週間の服用を完了した患者 ・妊娠する可能性のある女性については、以下の項目のすべてを満たす患者 a. 妊娠中又は授乳中ではないこと b. 避妊リングあるいはホルモン法を含む方法で適切に避妊を行うこと ・男性の被験者では医学的に信頼できる避妊手段を講ずること 等
主な除外基準	・先行する A0081208 試験において発現した重篤な有害事象が、治験責任（分担）医師あるいは治験依頼者により治験薬との因果関係があると判断された患者 ・先行する 0081208 試験において服薬不遵守の患者 ・治験責任（分担）医師により治験の参加が不適切であると判断された患者　等
試験方法	投与方法:プレガバリンの投与は 150mg/日より開始し、投与後 1 週時(受診 2)に 300mg/日に増量した。その後、最高用量を 450mg/日（225mg 1 日 2 回朝夕）として、52 週間投与した。治験期間中、安全性と痛みに対する効果を考慮し、用量（維持用量 300mg/日又は 450mg/日）を受診時に調整（増量・減量）することとした。 なお、クレアチニンクリアランス（CLcr）値が 60mL/min 以下となった場合には、用量が 450mg/日の患者は 225mg/日（1 日 2 回、朝 75mg、夕 150mg）に、用量が 300mg/日の患者は 150mg/日（75mg 1 日 2 回朝夕）に減量することとし、治験期間中は安全性と痛みに対する効果を考慮して用量(30＜CLcr ≦60 mL/min の場合:維持用量 150mg/日又は 225mg/日）を受診時に調整（増量・減量）した。なお、CLcr 値が 30mL/min 以下の場合は投与を中止することとした。 用量が 225mg/日以上の患者は、1 週間の減量期を経て投与を終了することとした。ただし、中止例において、安全性上の理由などで減量期の設定が困難な場合、あるいは中止時来院日までの未服薬期間が 1 週間を超える場合には、原則として減量期を経ずに終了した。用量が 150mg/日の患者は、減量せずに終了した。治験責任（分担）医師は、治験期間中の本剤服薬時期（「食前」又は「食後」）を患者に指導した。 投与期間：53 週間
評価項目	有効性：痛みの Visual Analog Scale（VAS）値※等 安全性：有害事象等

※：VAS 値

痛みの強度は 100mm VAS［0mm（痛みはない）～100mm（これ以上の痛みはないくらい強い）］により評価した。

下の直線は「痛みはない」から「これ以上の痛みはないくらい強い」までのうち、右側ほど痛みが強いことを意味します。この直線上に、過去 1 週間のあなたの痛みの強さをタテ棒（ / ）で記入して下さい。

痛みはない　　これ以上の痛みはないくらい強い

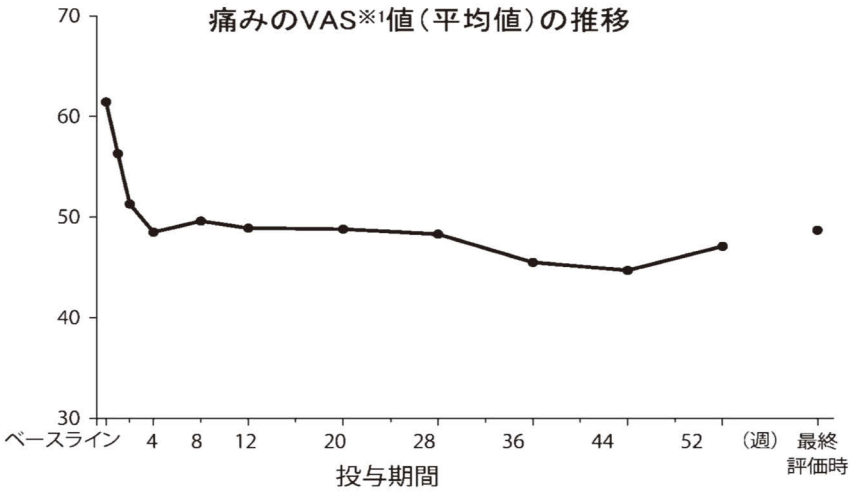
Ⅰ．有効性の結果

評価対象例 106 例の痛みの VAS 値（平均値）はベースライン値、4 週時、28 週時、52 週時、最終評価時でそれぞれ 61.8mm、48.5mm、48.3mm、47.1mm、48.7mm であり、長期投与におけるプレガバリンの鎮痛効果及びその持続が示唆された。

痛みの VAS 値

評価時点	N	平均値（SD）
ベースライン	106	61.8（23.5）
第 4 週	106	48.5（24.2）
第 28 週	101	48.3（23.8）
第 52 週	87	47.1（24.8）
最終評価時	106	48.7（25.3）
ベースラインからの変化	106	-13.1（25.3）

N：評価対象例、SD：標準偏差



※1：VAS：Visual Analog Scale 、範囲：0～100mm（数値が高いほど痛みが強いことを示す）

週	ﾍﾞｰｽﾗｲﾝ	1	2	4	8	12	20	28	36	44	52
評価例数	106	105	106	106	105	104	104	101	98	92	87

Ⅱ．安全性の結果

本試験において、安全性評価対象例中に副作用は 84.0%（89/106 例）に認められた。
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。

	N（%）
安全性解析対象例	106
副作用発現例数（%）	89（84.0）
傾眠	28（26.4）
浮動性めまい	26（24.5）
体重増加	20（18.9）
便秘	17（16.0）

N：評価対象例

④国内長期投与試験（脊髄損傷後疼痛、脳卒中後疼痛、多発性硬化症疼痛）（A0081252 試験）[19)]

目的：日本人の中枢性神経障害性疼痛（脊髄損傷後疼痛、脳卒中後疼痛、多発性硬化症疼痛）患者を対象に、プレガバリン 600mg/日までの長期投与時の安全性、忍容性及び有効性を評価する。

試験デザイン	非盲検長期投与試験
対象	先行する国際共同第Ⅲ相試験（A0081107 試験）から本試験に移行した脊髄損傷後の中枢性神経障害性疼痛患者及び本治験から新規に参加する脳卒中後疼痛、多発性硬化症疼痛の日本人患者 103 例（投与例）
主な登録基準	・先行する A0081107 試験から移行する患者は、A0081107 試験の治療期終了時までの有効性に関する評価項目のすべての評価が完了した患者 ・新規に本治験に参加する患者は、年齢が 18 歳以上の男女で、脳卒中後中枢性神経障害性疼痛、又は多発性硬化症に伴う中枢性神経障害性疼痛を有しており、観察期開始時及び治療期開始時に痛みの VAS 値が 40mm 以上である患者　等
主な除外基準	・先行する A0081107 試験において発現した重篤な有害事象が、治験責任（分担）医師あるいは治験依頼者により治験薬との因果関係があると判断された患者 ・先行する A0081107 試験において服薬不遵守の患者 ・血小板数 $100\times10^3/mm^3$ 未満、白血球数 $2500/mm^3$ 未満、好中球数 $1500/mm^3$ 未満、CLcr が 60mL/min 未満の患者 ・治験責任（分担）医師により治験の参加が不適切であると判断された患者　等
試験方法	投与方法:第1日目の夕方にプレガバリン 75mg を投与し、第2日目から 150mg/日(75mg1日2回朝夕）の用量を1週間投与した。その後、用量調整期には、安全性と痛みに対する効果を考慮し、用量（維持用量 150mg/日、300mg/日、450mg/日又は 600mg/日）を1段階（150mg/日の増減）調整することができることとした。 維持期には、原則として用量は維持するが、有効性及び安全性を考慮し受診4以降の各受診時には1段階（150mg/日の増減）の用量調整をすることはできることとした。 治療期後には、用量が 300mg/日以上の患者は、1週間の減量期を経た。ただし、中止例において、安全性上の理由などで減量期の設定が困難な場合、あるいは中止時来院日までの未服薬期間が1週間を超える場合、原則として減量期を経ず終了した。また、用量が 150mg/日の患者も、減量せずに終了した。 投与期間：52 週間
評価項目	有効性:短縮版 McGill 痛み質問表(SF-MPQ)及び修正版簡易疼痛調査 10 項目(mBPI-10) 安全性：有害事象等

Ⅰ．有効性の結果

(1) 短縮版 McGill 痛み質問表（SF-MPQ）

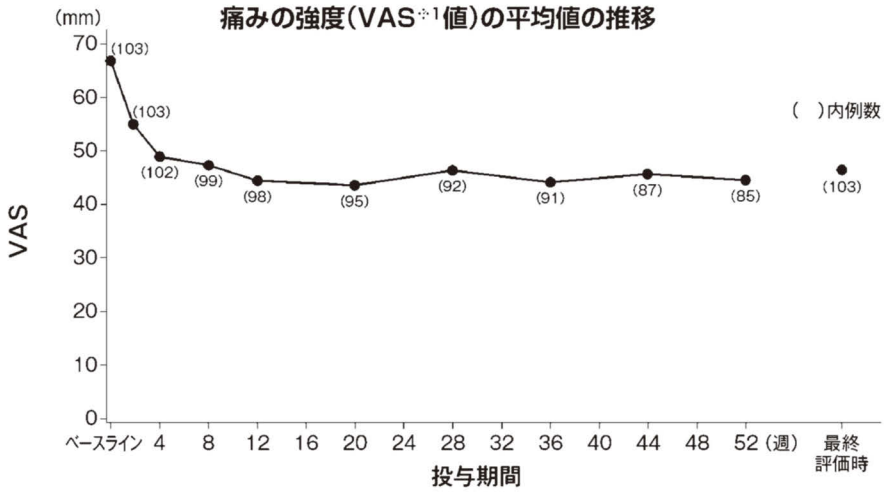
評価対象例 103 例の SF-MPQ の痛みの強さ（VAS 値）及び現在の痛みの程度（PPI スコア）の平均値を表に示した。ベースライン値は VAS 値が 67.1mm 及び PPI スコアが 2.5 であったが、最終評価時ではそれぞれ 47.0mm 及び 1.8 まで減少し、ベースラインからの改善が認められ、中枢性神経障害性疼痛患者に対するプレガバリン長期投与の鎮痛効果の持続が示唆された。

SF-MPQ の痛みの強さ（VAS 値）及び現在の痛みの程度（PPI スコア）

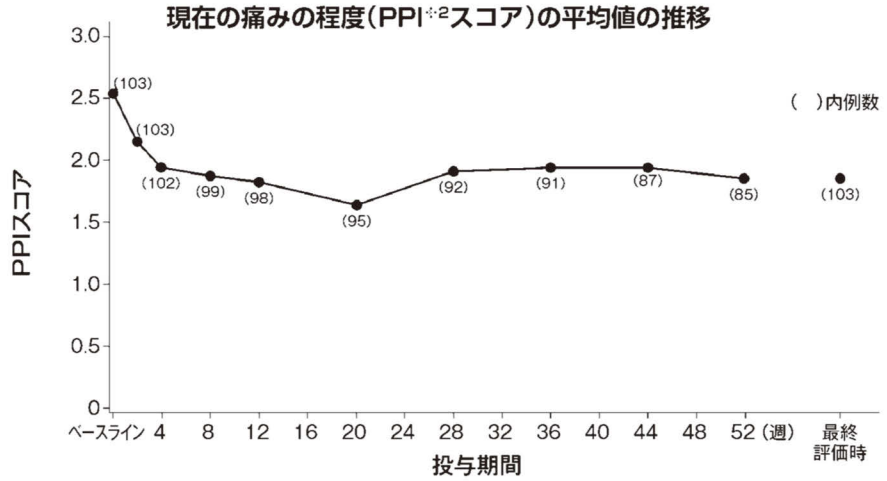
評価時点	N	痛みの強度（VAS 値）[a]	現在の痛みの程度（PPI スコア）[b]
ベースライン [c]	103	67.1（16.6）	2.5（1.0）
最終評価時 [d]	103	47.0（26.9）	1.8（1.1）
ベースラインからの変化 [e]	103	-20.1（25.2）	-0.7（1.1）

N：評価対象例　　平均（SD）

a）範囲：0～100mm（数値が高いほど痛みが強いことを示す）
b）範囲：0～5（スコアが高いほど痛みの重症度が高いことを示す）
c）本治験の 1 日目以前の直近の受診時
d）本治験の用量調整・維持期における最終評価受診時
e）負の変化は疼痛症状が改善したことを示す。



※1：VAS：Visual Analog Scale 、範囲：0～100mm（数値が高いほど痛みが強いことを示す）



※2：PPI：Present Pain Intensity、範囲：0～5（スコアが高いほど痛みの重症度が高いことを示す）

(2) 修正版簡易疼痛調査 10 項目（mBPI-10）

mBPI-10 総スコアの平均値はベースライン時 3.9、最終評価時 2.5 であり、ベースラインからの低下が認められた。

Ⅱ．安全性の結果

先行する A0081107 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）に認められた。

主な副作用は、傾眠（50 例、48.5%）、体重増加（29 例、28.2%）、浮動性めまい（23 例、22.3%）、末梢性浮腫（18 例、17.5%）であった。

有害事象の為に投与を中止したのは 16 例（15.5%）で、そのうち 13 例（12.6%）で因果関係を否定できないと判断された。

重篤な有害事象は 19 例（18.4%）で、そのうち脳卒中後疼痛の患者 1 例（1.0%）に認められた脳出血は治験薬との因果関係を否定できないと判断され、未回復であった。

重度の有害事象は 12 例（11.7%）で、そのうち 4 例（3.9%）は治験薬との因果関係を否定できないと判断された。

副作用の要約

安全性解析対象例	103
副作用発現例数（%）	90（87.4）
副作用発現件数	229
重篤な副作用発現例数（%）	1（1.0）
重度の副作用発現例数（%）	4（3.9）
副作用による中止例数（%）	13（12.6）
副作用による減量又は一時中止例数（%）	41（39.8）

⑤外国長期投与試験（帯状疱疹後神経痛）（1008-061 試験、1008-198 試験）（外国人データ）[20)]

目的：先に実施した二重盲検試験（1008-045 試験、1008-196 試験）に参加し、非盲検試験への移行を希望した帯状疱疹後神経痛患者に対して、プレガバリン 600mg/日までの用量を長期投与した時の有効性及び安全性を検討する。

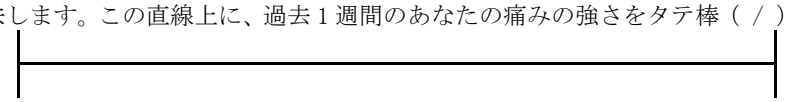
試験デザイン	非盲検長期投与試験
対象	帯状疱疹後神経痛患者 1008-061 試験：154 例（ITT）、1008-198 試験：275 例（ITT）
主な登録基準	・先に実施した二重盲検試験（1008-061 試験では 1008-045 試験、1008-198 試験では 1008-196 試験）の組み入れ基準を満たし、二重盲検下でプレガバリンもしくはプラセボの投与を受けた患者 ・妊娠する可能性のある女性については、適切な避妊法を継続し、治験実施計画書で規定した妊娠検査で陰性を示す患者 ・白血球数が 2500/mm^3 超、好中球数が 1500/mm^3 以上あるいは血小板数が $100\times10^3/mm^3$ 以上の患者 ・治験責任（分担）医師の指示に従うことができ、治験実施計画書で規定した通りに来院可能で、かつ本試験の参加について文書による同意が得られた患者 等
主な除外基準	それぞれ先行する二重盲検試験（1008-045 試験、1008-196 試験）で、治験責任（分担）医師又は治験依頼者によって治験薬との因果関係を否定できないと判断された重篤な有害事象が認められた患者及び服薬不遵守であった患者 等
試験方法[注)]	1008-061 試験 投与方法：プレガバリンの開始用量は 150mg/日（50mg を 1 日 3 回）とし、その後は有害事象が最小限かつ疼痛コントロールが最大限となるよう 75mg/日(25mg を 1 日 3 回）～600mg/日（200mg を 1 日 3 回）の範囲で調整することとした。 投与期間：制限なし 1008-198 試験 投与方法：プレガバリンの開始用量は 150mg/日（75mg を 1 日 2 回）とし、その後は有害事象が最小限かつ疼痛コントロールが最大限となるよう 150mg/日（75mg を 1 日 2 回）～600mg/日（300mg を 1 日 2 回）の範囲で調整することとした。 投与期間：制限なし
評価項目	有効性：短縮版 McGill 痛み質問表（SF-MPQ）：VAS 値、現在の痛みの程度（PPI スコア）※等 安全性：有害事象等

注） 本剤の日本で承認されている用法は 1 日 2 回である。

※：VAS 値と PPI スコア

痛みの強度は 100mm VAS［0mm（痛みはない）～100mm（これ以上の痛みはないくらい強い）］により評価した。

下の直線は「痛みはない」から「これ以上の痛みはないくらい強い」までのうち、右側ほど痛みが強いことを意味します。この直線上に、過去 1 週間のあなたの痛みの強さをタテ棒（ / ）で記入して下さい。



PPI は 0（全く痛みなし）～5（耐え難い痛み）の 6 段階で評価した。

0：全く痛みなし	1：わずかな痛み	2：わずらわしい痛み
3：やっかいで情けない痛み	4：激しい痛み	5：耐え難い痛み

承認用法及び用量

〈神経障害性疼痛〉

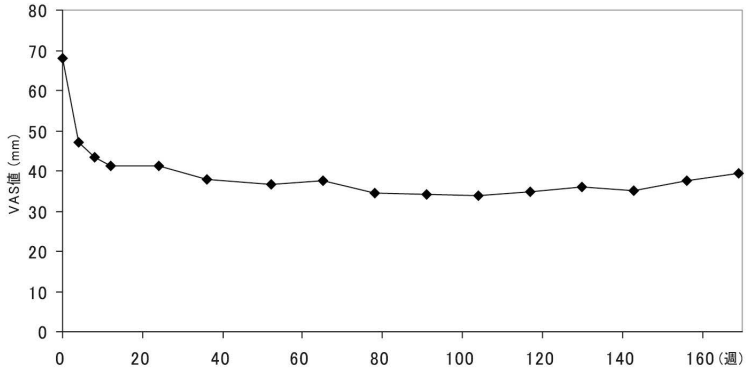
通常、成人には初期用量としてプレガバリン 1 日 150mg を 1 日 2 回に分けて経口投与し、その後 1 週間以上かけて 1 日用量として 300mg まで漸増する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日最高用量は 600mg を超えないこととし、いずれも 1 日 2 回に分けて経口投与する。

Ⅰ．有効性の結果

帯状疱疹後神経痛患者を対象とした長期投与試験 1（1008-061 試験 154 例、最長 312 週投与）及び 2（1008-198 試験 275 例、最長 172 週投与）における、痛みの強度（VAS 値）及び現在の痛みの程度（PPI スコア）の結果を示した。投与期間の長期化に伴って評価対象例が徐々に減少したものの、各評価時点の値がベースライン時の値を上回ることはなかった。

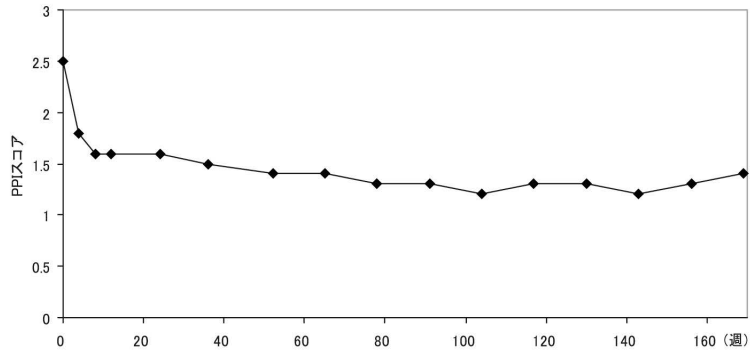
外国長期投与試験 2 試験併合（1008-061、1008-198）における VAS 値及び PPI スコアの推移

痛みの強度（VAS 値）:1008-198 試験完了（第 169 週）までのデータ



週	ﾍﾞｰｽﾗｲﾝ	4	8	12	24	52	104	156	169
評価例数	429	410	349	325	264	185	110	46	30

現在の痛みの程度（PPI スコア）: 1008-198 試験完了（第 169 週）までのデータ



週	ﾍﾞｰｽﾗｲﾝ	4	8	12	24	52	104	156	169
評価例数	428	406	348	325	264	182	110	46	30

Ⅱ．安全性の結果

1008-061 試験

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（32 例、20.8%）、体重増加（23 例、14.9%）、傾眠（21 例、13.6%）、事故による外傷（15 例、9.7%）、口内乾燥（13 例、8.4%）、末梢性浮腫及び失調（各 11 例、7.1%）、無力症及び悪心（各 10 例、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。

1008-198 試験

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（44 例、16.0%）、末梢性浮腫（35 例、12.7%）、傾眠（29 例、10.5%）、無力症、弱視、体重増加及び頭痛（各 16 例、5.8%）、悪心（15 例、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。

※社内資料

承認用法及び用量

〈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。

⑥外国長期投与試験（脊髄損傷後疼痛）（外国人データ）（1008-202 試験）[21)]

目的：先に実施した二重盲検試験（1008-125 試験）に参加し、非盲検試験への移行を希望した患者を対象として、プレガバリン 600mg/日まで 1 日 2 回投与長期投与した時の安全性有効性及びを検討する。

試験デザイン	非盲検長期投与試験
対象	脊髄損傷後疼痛 103 例（投与例）
主な登録基準	先行試験（1008-125 試験）において 1 日 2 回投与を受けた脊髄損傷後の中枢性神経障害性疼痛患者を本非盲検延長試験に組み入れることとした。
主な除外基準	先行試験（1008-125 試験）において遵守不良であった患者又は治験薬との因果関係を否定できない重篤な有害事象が認められた患者は組み入れ不可とした。
試験方法	先行試験（1008-125 試験）の終了時受診の後、適格例に固定用量としてプレガバリン 150mg/日(75mg を 1 日 2 回)の投与を開始した。 第 1 日目は、先行試験の治験薬の最終投与後約 1 週間以内とした。忍容性が良好な状態で最大の効果を得るため、必要に応じてプレガバリンの用量を 150mg/日から 600mg/日（300mg を 1 日 2 回）の範囲内で調節した。プレガバリンの非盲検投与期間中は、3 ヵ月ごとに休薬期間（最短 3 日間、最長 28 日間）を設定した。休薬期間の開始は、プレガバリンの投与を完全に中止した時点とし、再発が認められた時点もしくは 28 日経過時点で終了した。休薬期間中に再発が認められた患者にはプレガバリン投与を再開し、さらに 3 ヵ月間投与を継続できるものとした。休薬期間中に再発が認められなかった患者については中止した。休薬期間開始前又は治験中止時は、1～2 日ごとに 100～150mg/日ずつ減量しながら最長 7 日間かけてプレガバリンの投与を中止することとした。 投与期間：9 ヵ月（治験責任医師が妥当と判断した場合には被験者ごとに 1 年経過後も投与を継続できるものとした。）
評価項目	有効性：短縮版 McGill 痛み質問表（SF-MPQ）：VAS 値、現在の痛みの程度（PPI スコア）※等 安全性：有害事象等

※：VAS 値と PPI スコア

痛みの強度は 100mm VAS［0mm（痛みはない）～100mm（これ以上の痛みはないくらい強い）］により評価した。

下の直線は「痛みはない」から「これ以上の痛みはないくらい強い」までのうち、右側ほど痛みが強いことを意味します。この直線上に、過去 1 週間のあなたの痛みの強さをタテ棒（ / ）で記入して下さい。

痛みはない　　これ以上の痛みはないくらい強い

PPI は 0（全く痛みなし）～5（耐え難い痛み）の 6 段階で評価した。

0：全く痛みなし	1：わずかな痛み	2：わずらわしい痛み
3：やっかいで情けない痛み	4：激しい痛み	5：耐え難い痛み

Ⅰ．有効性の結果

最終評価時におけるSF-MPQの痛みの表現語の感覚的スコア、情動的スコア、合計スコアのベースラインからの変化の平均（標準偏差）は、それぞれ-0.7（5.8）、-0.3（2.8）及び-1.0（8.1）であった。VAS値及びPPIスコアのベースラインから最終評価時までの変化の平均（標準偏差）は、それぞれ-7.9（25.2）及び-0.3（1.2）であった。

最終評価時において、休薬期間中の評価が得られていた患者は88例であった。「極めて著しく悪化した」（43.2%）、「著しく悪化した」（27.3%）又は「やや悪化した」（23.9%）であった患者が大多数であり、「わずかに悪化した」(3.4%)又は「まったく悪化していない」(2.3%)と評価した患者は少なかった。

SF-MPQの痛みの強さ（VAS値）及び現在の痛みの程度（PPIスコア）

		VAS値[a)]	PPIスコア[b)]
ベースライン[c)]	評価例数	102	102
	平均値(標準偏差)	61.2（23.7）	2.2（1.1）
	範囲	6～98	0～5
最終評価時	評価例数	102	102
	平均値(標準偏差)	53.3（25.0）	1.9（1.0）
	範囲	0～99	0～5
ベースラインから最終評価時までの変化	評価例数	102	102
	平均値(標準偏差)	-7.9（25.2）	-0.3（1.2）
	範囲	-89～68	-4～3

a)0～100で評価
b)0～5で評価
c)ベースラインは先行試験（1008-125試験）の最終評価時の値を用いた。
VAS値及びPPIスコアは点数が高いほど痛みが強いことを示す

Ⅱ．安全性の結果

副作用は、78.6%（81/103 例）に認められ、主な事象は神経系関連の事象で傾眠（18.4%）、浮動性めまい（16.5%）、不眠症（10.7%）の発現が多かった。その他、発現率が10%以上であったものは、無力症（12.6%）、悪心（11.7%）、便秘（10.7%）であった。重篤な副作用は急性精神病、躁うつ病性反応、筋緊張亢進、直腸出血の4例が報告され、いずれも回復が確認された。

承認用法及び用量

〈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。

(5) 患者・病態別試験

○性別、年齢別、体重別、罹病期間別、ベースライン疼痛スコア別などにおける臨床試験成績※

帯状疱疹後神経痛

本剤の帯状疱疹後神経痛に対する有効性に影響を及ぼす可能性がある因子について、国内第Ⅲ相試験（A0081120 試験）における最終評価時の疼痛スコア及びその変化量の患者背景別［性別（男性、女性）、年齢別（18～64 歳、65～74 歳、75 歳以上）、体重別（57kg 未満、57kg 以上）、罹病期間別（18.7 ヵ月未満、18.7 ヵ月以上）、ベースライン疼痛スコア別（6 点未満、6 点以上）］の解析の結果、臨床的に意味のある差が認められた背景因子はなかった。

糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛

本剤の糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛に対する有効性に影響を及ぼす可能性がある因子について、国内第Ⅲ相試験（A0081163 試験）における最終評価時の疼痛スコア及びその変化量の患者背景別［性別（男性、女性）、年齢別（18～64 歳、65～74 歳、75 歳以上）、体重別（64.65kg 未満、64.65kg 以上）、糖尿病の罹病期間別（12.03 年未満、12.03 年以上）、糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛の罹病期間別（3.19 年未満、3.19 年以上）、ベースライン疼痛スコア別（6 点未満、6 点以上)］の解析の結果､本剤の有効性に大きな影響を及ぼす可能性のある因子は認められなかった。

線維筋痛症に伴う疼痛

本剤の線維筋痛症に伴う疼痛に対する有効性に影響を及ぼす可能性がある因子について、国内第Ⅲ相試験（A0081208 試験）における最終評価時平均疼痛スコアの患者背景別［性別（男性、女性）、年齢別（18～64 歳、65 歳以上）、体重別（54.20kg 未満、54.20kg 以上）、罹病期間別（36.32 ヵ月未満、36.32 ヵ月以上）、前治療別（有、無）、NSAIDs 併用別（有、無）、アセトアミノフェン併用別（有、無）、ベースライン疼痛スコア別（6.43 点未満、6.43 点以上）、ベースライン FIQ 総スコア別（52.29 点未満、52.29 点以上）］の解析の結果、本剤の有効性に大きな影響を及ぼす因子は認められなかった。

脊髄損傷に伴う中枢性神経障害性疼痛（外国人データを含む）

本剤の脊髄損傷に伴う中枢性神経障害性疼痛に対する有効性に影響を及ぼす可能性がある因子について、国際共同第Ⅲ相試験（A0081107 試験）及び海外第Ⅲb 相試験（1008-125 試験）における疼痛スコアの平均変化量の患者背景別［性別（男性、女性）、年齢別（45 歳未満、45 歳以上）、体重別（70.15kg 未満、70.15kg 以上）、脊髄損傷の原因別（銃撃、事故、その他）、ASIA 機能障害スケール別（完全、不完全）、損傷高位別（C4-10、C2/C3/T11/T12、その他）、脊髄損傷の種類別（対麻痺、四肢麻痺）、疼痛の分類別（持続的な痛み、再発と寛解を繰り返す）、脊髄損傷後疼痛の罹病期間別（60.0 ヵ月未満、60.0 ヵ月以上）、ベースライン疼痛スコア別（6.4 点未満、6.4 点以上）、筋弛緩剤併用別（有、無）］の解析の結果、本剤の有効性に大きな影響を及ぼす因子は認められなかった。

※社内資料

○腎機能障害別における臨床試験成績（安全性）※

帯状疱疹後神経痛

腎機能障害の程度による有害事象発現率及び主な有害事象（浮動性めまい、傾眠、末梢性浮腫、体重増加）の発現率は下表のとおりであり、バラツキはあるものの曝露量が同程度の集団では有害事象発現率に大きな差異はなく、帯状疱疹後神経痛の患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（A0081120 試験）及び海外第Ⅲ相試験（1008-196 試験）ともに、腎機能の程度の有無にかかわらず用量の増加に伴って発現率が高くなる傾向にあった。

国内外第Ⅲ相試験における腎機能の程度別の有害事象発現率

	国内第Ⅲ相試験（A0081120 試験）				海外第Ⅲ相試験（1008-196 試験）			
	プラセボ	150mg/日群[a)]	300mg/日群[a)]	600mg/日群[a)]	プラセボ	150mg/日群[a)]	300mg/日群[a)]	600mg/日群[a)]
評価例数								
標準 CLcr 層	67	59	64	66	62	61	65	64
低 CLcr 層	31	28	25	31	31	26	33	26
有害事象発現率（%）								
標準 CLcr 層	59.7	74.6	87.5	92.4	58.1	67.2	66.2	85.9
低 CLcr 層	71.0	75.0	88.0	93.5	58.1	73.1	81.8	80.8
浮動性めまい（%）								
標準 CLcr 層	6.0	8.5	26.6	51.5	9.7	13.1	29.2	43.8
低 CLcr 層	9.7	17.9	40.0	45.2	9.7	30.8	48.5	23.1
傾眠（%）								
標準 CLcr 層	10.4	15.3	25.0	42.4	4.8	8.2	9.2	25.0
低 CLcr 層	6.5	35.7	24.0	29.0	3.2	7.7	12.1	23.1
末梢性浮腫（%）								
標準 CLcr 層	0	1.7	12.5	18.2	9.7	11.5	6.2	10.9
低 CLcr 層	3.2	10.7	16.0	19.4	9.7	11.5	27.3	11.5
体重増加（%）								
標準 CLcr 層	0	1.7	17.2	15.2	0	4.9	9.2	9.4
低 CLcr 層	0	0	24.0	12.9	0	0	6.1	7.7

■：標準 CLcr 層の 300mg/日群と同程度の曝露量となる集団、□：標準 CLcr 層の 600mg/日と同程度の曝露量となる集団

a) 実際に投与された用量ごとに示した。プレガバリン 600mg/日群では標準 CLcr 層の被験者には 600mg/日、低 CLcr 層の被験者には 300mg/日を投与した。

糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛

糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛を対象とした国内第Ⅲ相試験（A0081163 試験）における腎機能の程度別の有害事象発現率及び主な有害事象（浮動性めまい、傾眠、末梢性浮腫及び体重増加）の発現率は下表のとおりであり、低 CLcr 層の症例数が少ないため評価は困難であるが、全般的に低 CLcr 層で標準 CLcr 層よりも有害事象発現率が高値を示していたこと、しかしながら、重症度については、腎機能の程度及び用量に関わらず、ほとんどが軽度又は中等度であり、臨床的に問題となるものではないと考えられたことから、帯状疱疹後神経痛患者と同様に腎機能を考慮して設定された用量（腎機能障害患者（30<CLcr≦60mL/min）に対し、腎機能正常患者（CLcr>60mL/min）の半量を投与）については特に大きな問題はないと考えられた。

糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛を対象とした国内第Ⅲ相試験（A0081163 試験）における有害事象発現率

		プラセボ群	300mg/日群	600mg/日群 a)
評価例数	標準 CLcr 層	120	120	40
	低 CLcr 層	15	14	5
有害事象	標準 CLcr 層	73.3（88）	81.7（98）	92.5（37）
	低 CLcr 層	73.3（11）	92.9（13）	100（5）
傾眠	標準 CLcr 層	9.2（11）	19.2（23）	42.5（17）
	低 CLcr 層	6.7（1）	35.7（5）	20.0（1）
浮動性めまい	標準 CLcr 層	7.5（9）	12.5（15）	40.0（16）
	低 CLcr 層	0	78.6（11）	40.0（2）
末梢性浮腫	標準 CLcr 層	5.8（7）	11.7（14）	15.0（6）
	低 CLcr 層	6.7（1）	35.7（5）	40.0（2）
体重増加	標準 CLcr 層	2.5（3）	11.7（14）	15.0（6）
	低 CLcr 層	13.3（2）	21.4（3）	20.0（1）

発現率（%）（発現例数）

■：標準 CLcr 層の 300mg/日群と同程度の曝露量となる集団

□：標準 CLcr 層の 600mg/日群と同程度の曝露量となる集団

a) 実際に投与された用量ごとに示した。プレガバリン 600mg/日群では標準 CLcr 層の被験者には 600mg/日、低 CLcr 層の被験者には 300mg/日を投与した。

※社内集計

承認用法及び用量

〈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。

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般試験成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

リリカカプセルの使用成績調査（登録期間：2011 年 1 月～2016 年 7 月）[22)]

神経障害性疼痛患者を対象に、使用実態下における安全性及び有効性を検討することを目的として、本使用成績調査を実施した（観察期間：13 週）。

2011 年 1 月から 2017 年 4 月までに調査が完了した。

安全性解析対象症例 3613 例における副作用発現率は 15.03%（543 例）であり、主な副作用は浮動性めまい 6.50%（235 例）、傾眠 3.68%（133 例）、末梢性浮腫 0.83%（30 例）であった。そのうち、浮動性めまい及び傾眠は、投与開始後 4 週以内での発現が多く認められた。副作用発現に影響を与える背景因子を検討した結果、性別、年齢、腎機能障害の有無、クレアチニンクリアランス値、合併症の有無、併用薬剤の有無、前治療薬の有無、服薬時期（投与開始時）、1 日投与量（最大）において、副作用発現率に有意差が認められた。

有効性解析対象症例のうち、臨床効果の評価（有効又は無効）が得られている 3350 例における有効率は 84.1%（2816 例）であった。また、患者の評価による疼痛スコアにおいて、本剤投与前と比較して有意な改善が認められた。有効率に影響を与える背景因子を検討した結果、開始時体重（女性）、クレアチニンクリアランス値、前治療薬の有無、服薬時期（投与開始時）、1 日投与量（開始時）及び、1 日投与量（最大）において、有意差が認められた。

リリカカプセルの特定使用成績調査（登録期間：2011 年 4 月～2016 年 8 月）[23)]

神経障害性疼痛患者を対象に、使用実態下における長期使用時の安全性及び有効性を検討することを目的として、本特定使用成績調査を実施した。本調査では、先行する使用成績調査の観察期間 13 週から継続して、最大で 104 週（投与開始時から 728 日）までを観察期間とした。ただし、投与開始 104 週未満で投与終了又は中止した症例については、その時点までを観察期間とした。

安全性解析対象症例 800 例における副作用発現率は 12.75%（102 例）であり、主な副作用は傾眠 4.50%（36 例）、浮動性めまい 4.25%（34 例）、末梢性浮腫 1.13%（9 例）であり、これまでの国内外の臨床試験結果や先行した使用成績調査と同様の事象であった。投与開始 13 週超から 52 週以内における初発の副作用発現に影響を与える背景因子を検討した結果、クレアチニンクリアランス値、併用薬剤の有無、前治療薬の有無、1 日最大投与量において、副作用発現率に有意差が認められた。

有効性解析対象症例のうち、本剤投与終了時又は中止時に臨床効果の評価が得られており、かつ判定不能を除いた 769 例における有効率は 91.0%であった。また、患者の評価による疼痛スコアにおいて、本剤投与前と比較して有意な改善が認められた。有効率に影響を与える背景因子を検討した結果、既往歴の有無、合併症の有無、前治療薬の有無、併用薬の有無において、有効率に有意差が認められた。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

1) 国内臨床試験

①国内プラセボ対照試験[7)、9)、12)、24)]

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。

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。

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。

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	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[c)]	45	4.08±0.32	-1.94±0.32	-0.74 [-1.39,-0.09]	−

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（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。）
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。

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。

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	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

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

②国内長期投与試験 [15]、[16]、[17]、[18]、[19]

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。

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		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	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	106	61.8±23.5	103	67.1±16.6
12週	116	35.3±22.3	119	30.0±23.0	104	48.9±23.3	98	44.3±26.9
24週 [b]	105	34.0±23.0	112	27.7±22.0	101	48.3±23.8	92	46.3±27.1
52週	94	28.3±22.9	97	24.8±20.8	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。
b）線維筋痛症、中枢性神経障害性疼痛を対象とした試験では24週のデータを収集していなかったため28週のデータを示す。

2）国際共同臨床試験（脊髄損傷後疼痛）（外国人データを含む）[13)]

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。

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）の平均疼痛スコアー 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

3）外国臨床試験（外国人データ）

① 外国プラセボ対照試験（帯状疱疹後神経痛）[10)、11)]

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。

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。

② 外国プラセボ対照試験（脊髄損傷後疼痛）[14)]

脊髄損傷後疼痛患者を対象とした12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（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。

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	67	6.199±0.235	－	－
プレガバリン 150-600mg/日	69	4.665±0.231	-1.533［-2.150,-0.916］	<0.001

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

③ 外国長期投与試験（帯状疱疹後神経痛、脊髄損傷後疼痛）[20)、21)]

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）、2（275例、最長172週投与）及び脊髄損傷後疼痛を対象とした長期投与試験3（102例、最長167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。

評価時点	痛みの強度（mm）[a)]					
	帯状疱疹後神経痛				脊髄損傷後疼痛	
	長期投与試験1		長期投与試験2		長期投与試験3 [b)]	
	評価例数	平均値± 標準偏差	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	102	61.2±23.7
12週	114	42.8±26.1	211	40.3±25.4	89	51.9±23.6
24週	91	40.5±25.1	173	41.4±24.9	77	48.8±23.8
52週	63	38.3±24.6	122	35.7±24.2	58	51.0±22.7
104週	32	36.8±23.2	78	32.5±24.1	38	49.4±23.0

a) 0～100mmのVisual Analog Scaleで値が大きいほど強い痛みを示す。
b) 外国長期投与試験3については52週及び104週のデータを収集していないため、60週及び108週のデータを用いた。

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

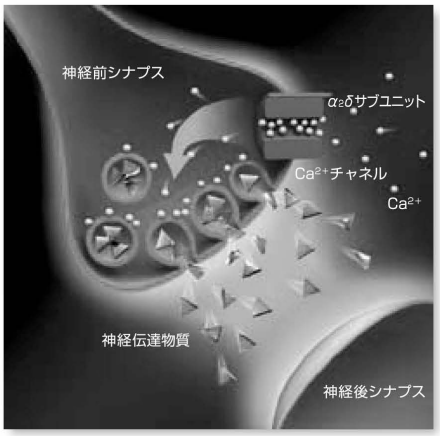
ミロガバリンベシル酸塩、ガバペンチン

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

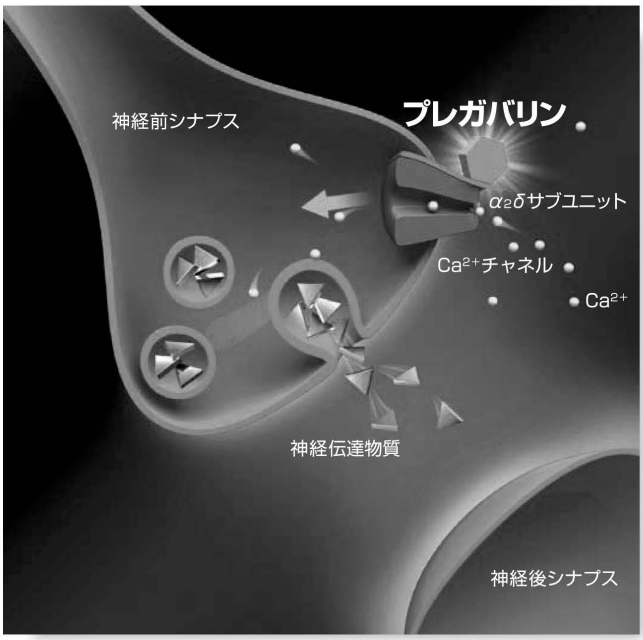
2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序[25)、26)、27)、28)、29)]

プレガバリンは、神経伝達物質の放出を抑制し、鎮痛作用を発揮する。



疼痛が起きている状態



プレガバリンが鎮痛作用を発揮している状態

監修：日本大学医学部麻酔科教授　小川　節郎先生

①疼痛が起きている状態

カルシウムイオン（Ca^{2+}）チャネルから流入したCa^{2+}により神経が興奮し、サブスタンスP、グルタミン酸、カルシトニン遺伝子関連ペプチド(CGRP)などの神経伝達物質が過剰に放出されている。

②プレガバリンが鎮痛作用を発揮している状態

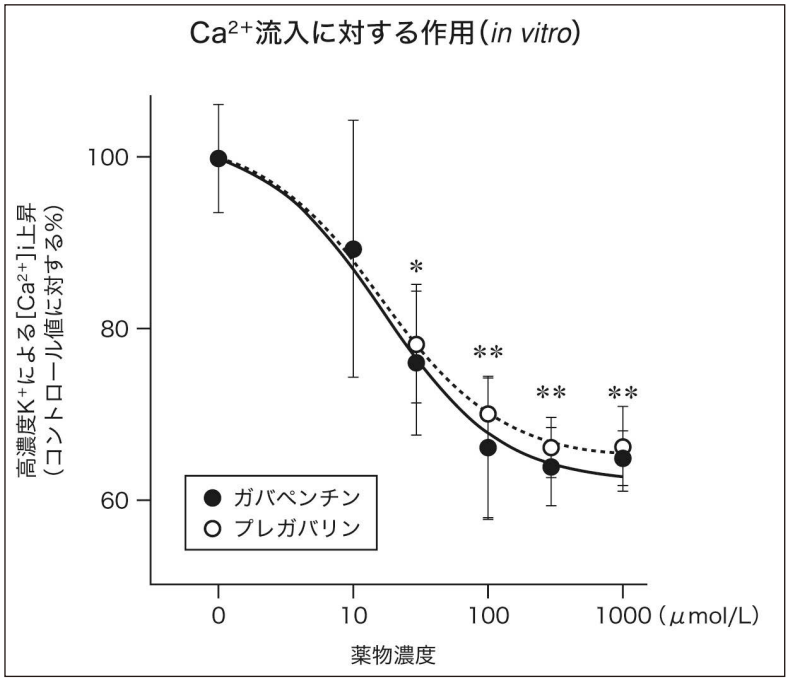
プレガバリンは Ca^{2+}チャネルの$\alpha_2\delta$サブユニットとの結合を介して、カルシウムチャネルの細胞表面での発現量及びCa^{2+}の流入を低下させ、神経伝達物質の放出を抑制する。

プレガバリンは、Ca^{2+}チャネルの$\alpha_2\delta$サブユニットへの高い結合親和性により、カルシウムチャネルの細胞表面での発現量及びCa^{2+}のシナプス末端への流入を低下させ、興奮性神経伝達物質の過剰放出を抑制することにより、過剰興奮したニューロンを鎮め、鎮痛作用を発揮する。さらに、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。

作用機序を裏付ける試験成績

1）Ca^{2+}流入抑制作用（*in vitro*）[30]

プレガバリンの作用機序に関与する$\alpha_2\delta$サブユニットは、電位依存性カルシウムチャネルを構成する補助的サブユニットであり、カルシウムイオンの細胞への流入を調節していることが示唆されている。そこで、プレガバリンが中枢神経において細胞内カルシウムイオン濃度（［Ca^{2+}］i）上昇に対して影響を与えるかどうかを、ヒト大脳新皮質から調製したシナプトソームで検討した。プレガバリンは高濃度カリウムイオン（30mmol/L）で誘発したカルシウムイオン流入に対して濃度依存的な抑制作用を示し、最大抑制率は35%、IC_{50}値は16.8μmol/L（2.7μg/mL）であった。



データはプレガバリン各濃度添加時の細胞内カルシウムイオン濃度（［Ca^{2+}］i）上昇をコントロール値に対する百分率で示した。図中の各点は、1濃度あたり2検体で実施した5～23の実験の平均値、エラーバーは標準誤差を示す。

*P<0.05、**P<0.01、コントロール群との比較、一元配置分散分析の後Dunnettの方法。

方法：ヒト大脳新皮質から調製したシナプトソームに各濃度のプレガバリンを添加し、30mmol/Lの高濃度のカリウムイオンにより誘発される細胞内Ca^{2+}流入を測定した。

2）サブスタンスPによるグルタミン酸放出増強作用に対する抑制効果（*in vitro*）[31]

プレガバリンのラット脳幹切片からのグルタミン酸放出に対する作用を*in vitro*で検討した。雄性Hooded Listerラットから調製した切片を［^{3}H］グルタミン酸でプレインキュベートし、高濃度カリウムイオン（30mmol/L）で誘発された放射性標識物の放出を測定した（n＝3～7）。興奮性神経ペプチドであるサブスタンスP（1μmol/L）の存在下では、［^{3}H］グルタミン酸の放出量が対照群（高濃度カリウムイオン添加単独）の150%程度にまで上昇したが、プレガバリン［脱分極5分前より適用、30μmol/L（4.8μg/mL）］は、サブスタンスP（1μmol/L）と高濃度カリウムイオン（30mmol/L）併用によるグルタミン酸放出を高濃度カリウムイオン単独でのレベル付近まで抑制した。

3）ノルアドレナリン放出に対する効果（*in vitro*）[32)]

ラット大脳新皮質切片標本を［^{3}H］ノルアドレナリンを含む緩衝液でプレインキュベートし、高濃度カリウムイオン 25mmol/L を 120 秒間添加して脱分極を引き起こし、［^{3}H］ノルアドレナリン放出量を測定した。また、高濃度カリウムイオン添加 15 分前にプレガバリン 1、3、10、30、100、300、1000μmol/L を添加して同様に測定した。

その結果、プレガバリンはノルアドレナリン放出を濃度依存的に抑制し、最大抑制率は 100μmol/L で約 40%であった。

4）疼痛関連の神経ペプチドの放出に対する効果（*in vitro*）[33)]

プレガバリンのサブスタンス P 及びカルシトニン遺伝子関連ペプチド（CGRP）の放出に対する作用を検討するために、アジュバント投与により炎症を惹起させたラットから脊髄を採取して作製した組織切片標本を灌流し、プレガバリン 10μmol/L を添加した後、カプサイシン 500nmol/L を添加した。灌流液中のサブスタンス P 及び CGRP の含量は放射免疫測定法により測定した。

その結果、炎症を惹起した脊髄標本では、カプサイシン刺激によるサブスタンス P 及び CGRP の放出を約 50%抑制したが、炎症を惹起していない標本では抑制しなかった。

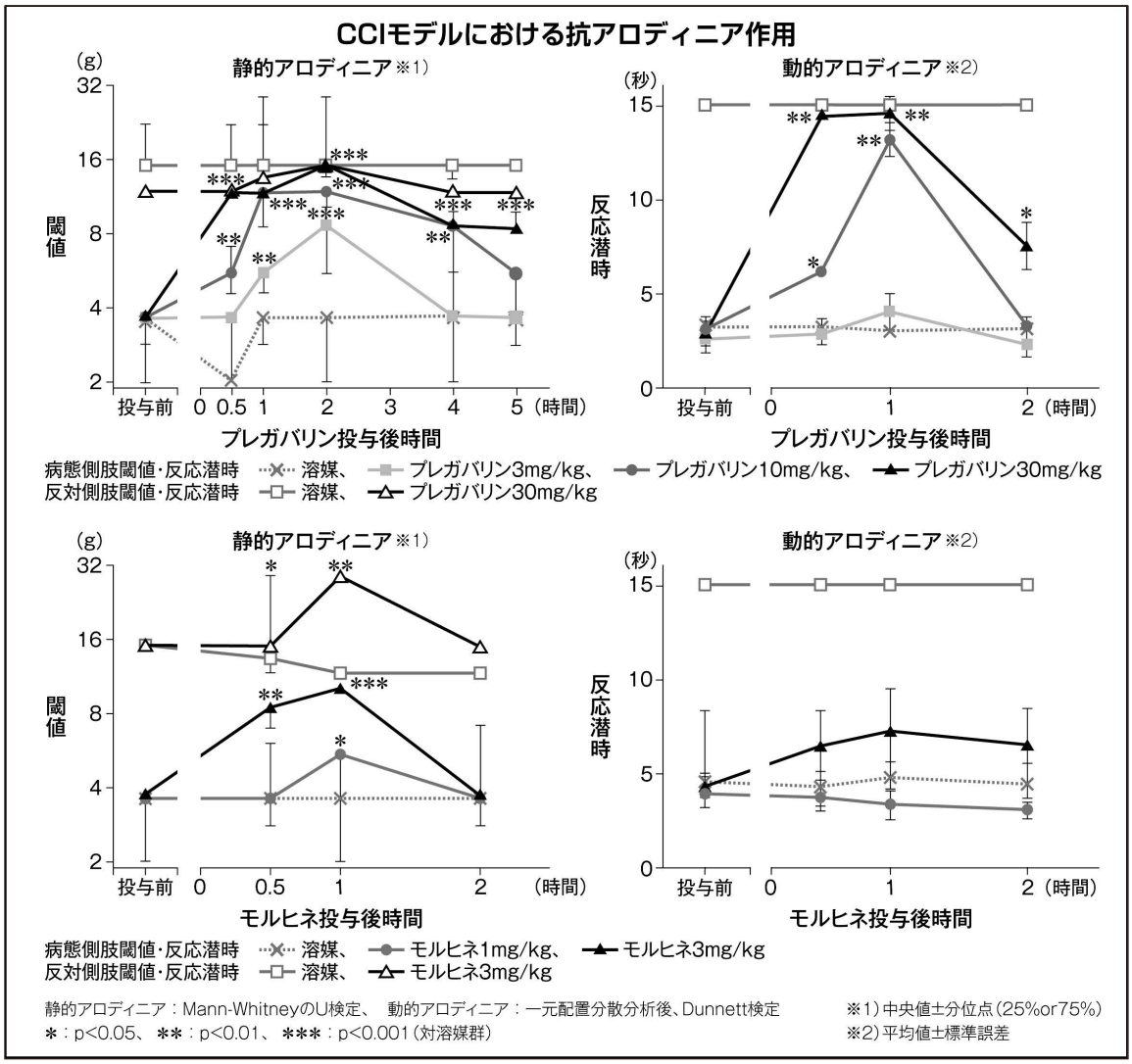
(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 神経障害性疼痛モデルにおけるプレガバリンの有効性

①慢性絞扼神経損傷（CCI）モデルにおける抗アロディニア作用（ラット）[34)]

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（皮膚への鈍い軽擦で生じる）アロディニアに分類される。

プレガバリンは、ラット CCI モデルによる接触性アロディニアに対し、静的アロディニアは 3mg/kg 以上、動的アロディニアは 10mg/kg 以上の用量で用量依存的に抑制した。一方、鎮痛用量のモルヒネは、静的アロディニアは抑制したものの、同用量で動的アロディニアに対しては無効であった。

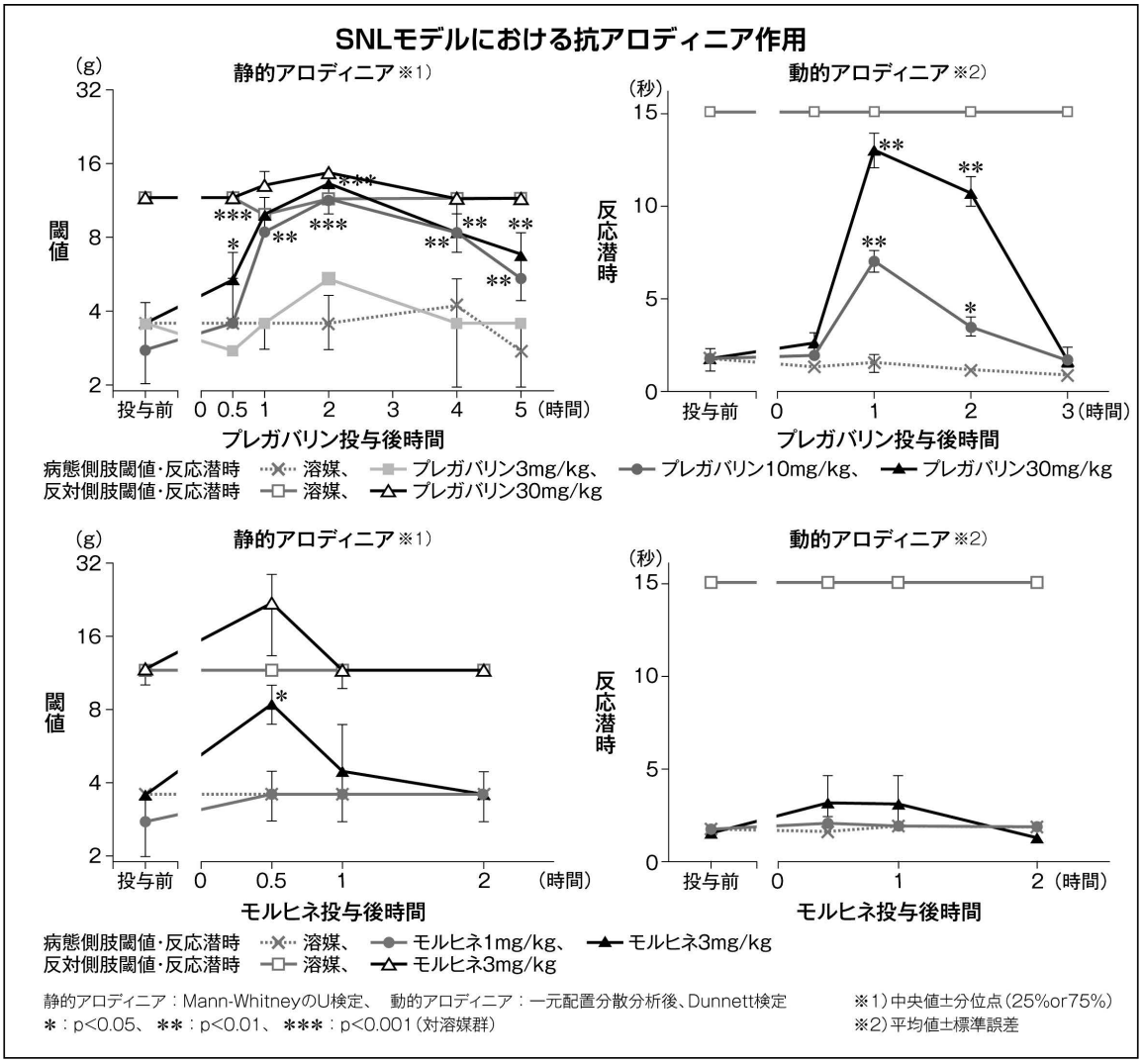


対象：雄性 Sprague-Dawley 系ラット（1 群 n＝6～10）

方法：片側の坐骨神経を緩く縛ることにより CCI モデルを作製した。von Frey hair を後肢足蹠に押し当て、後肢の逃避行動を示す最小の圧力刺激を測定し、3.63g 以下の圧力で反応した場合、静的アロディニアと判断した。後肢足蹠を綿球で軽く撫でたときに逃避行動を示すまでの時間を測定し、潜時 8 秒以下の場合、動的アロディニアと判断した。プレガバリンは 3、10、30mg/kg を経口投与、モルヒネは 1、3mg/kg を皮下投与した。

②脊髄神経結紮（SNL）モデルにおける抗アロディニア作用（ラット）[34)]

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、ともに10mg/kg 以上の用量で用量依存的に抑制した。本モデルにおいても、モルヒネは静的アロディニアで有効であった用量で、動的アロディニアに対しては無効であった。

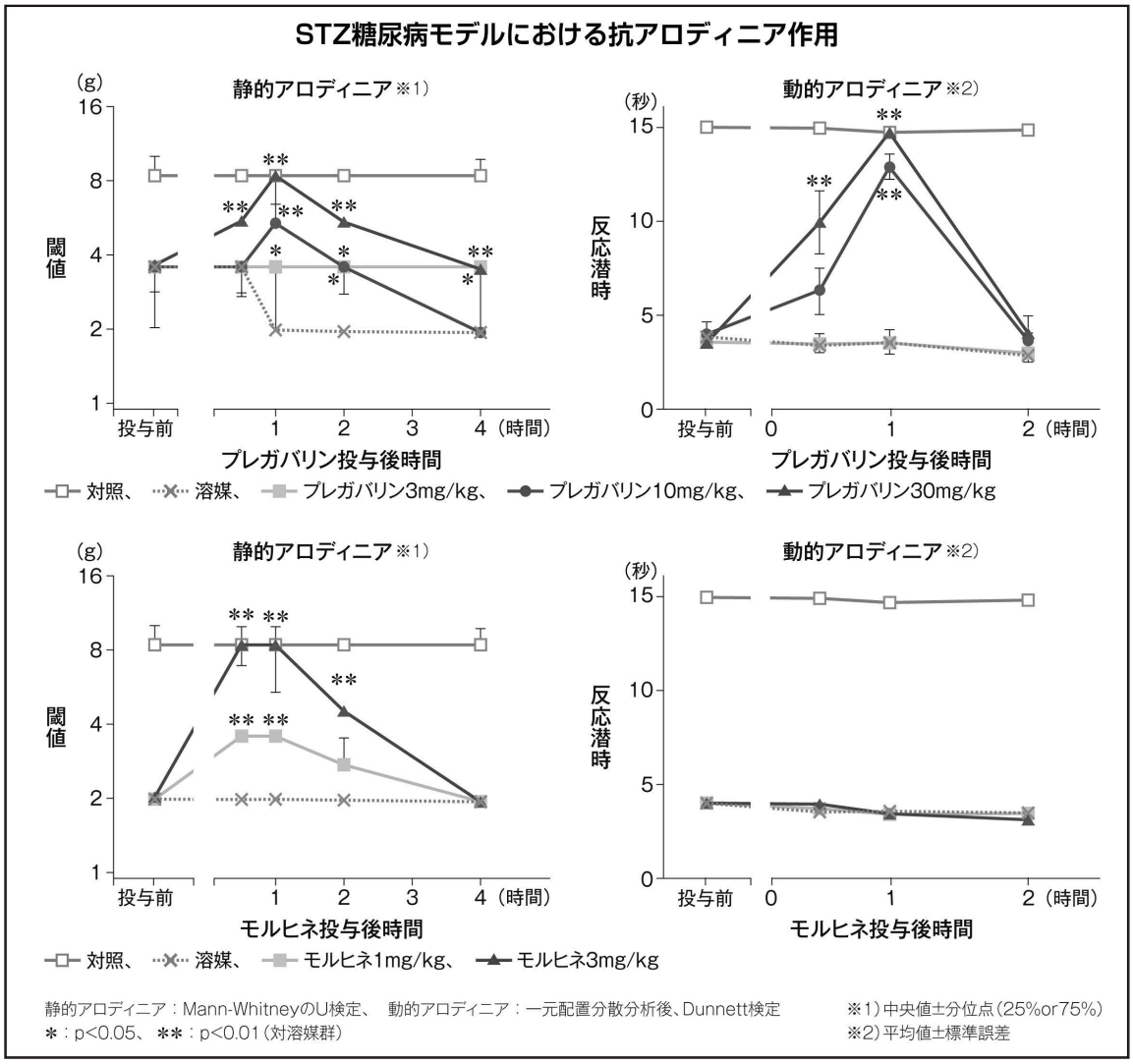


対象：雄性 Sprague-Dawley 系ラット（1 群 n＝6～10）

方法：片側の第 5 及び第 6 腰部脊髄神経を強く結紮することにより SNL モデルを作製した。CCI モデルを用いた試験と同様の方法で静的アロディニアと動的アロディニアを判断した。プレガバリンは 3、10、30mg/kg を経口投与、モルヒネは 1、3mg/kg を皮下投与した。

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（ラット）[35)]

STZ 糖尿病モデルにおいて、プレガバリンは 3mg/kg 以上の経口投与により、静的アロディニアを用量依存的に抑制した。モルヒネの皮下投与も、用量依存的かつ有意な抑制作用を示した。また、プレガバリンは動的アロディニアに対しても、10mg/kg 以上の経口投与で抑制作用を示したが、鎮痛用量のモルヒネは、動的アロディニアに対する抑制作用は認められなかった。



対象：雄性 Sprague-Dawley 系ラット
　　1 群 n＝8～10（静的アロディニア）、n＝6～8（動的アロディニア）

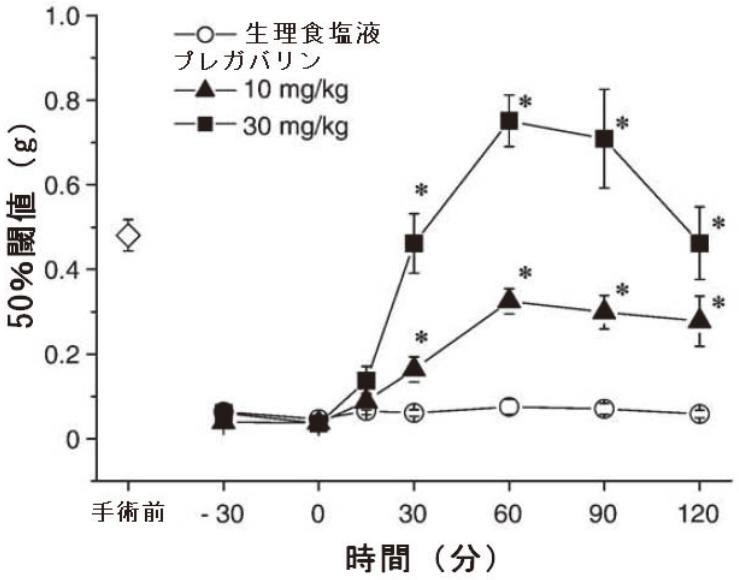
方法：膵臓の β 細胞に選択的毒性を有するストレプトゾシン（STZ、50mg/kg）を単回腹腔内投与することによって、インスリン依存性糖尿病モデルを作製した。
　　von Frey hair を後肢足蹠に押し当て、後肢の逃避行動を示す最小の圧力刺激を測定し、3.63g 以下の圧力で反応した場合、静的アロディニアと判断した。プレガバリンは 3、10、30mg/kg、PD 0144550 は 10、30、100mg/kg を経口投与、モルヒネは 1、3mg/kg を皮下投与した。
　　一方、後肢足蹠を綿球で軽く撫でたときに逃避行動を示すまでの時間を測定し、潜時 8 秒以下の場合、動的アロディニアと判断した。プレガバリンは 3、10、30mg/kg を経口投与、モルヒネは 1、3mg/kg を皮下投与した。

ラット CCI モデル、SNL モデル及び STZ 糖尿病モデルにおいて、鎮痛用量のモルヒネは、静的アロディニアは抑制したものの、同用量で動的アロディニアに対しては無効であった。一方、プレガバリンは静的及び動的アロディニアに対する抑制作用が確認されたことから、モルヒネと比較して末梢性神経障害性疼痛に対しより有効性が高いことが示唆される。

④脊髄損傷後疼痛モデルにおける抗アロディニア作用（マウス）[36)]

代表的な中枢性神経障害性疼痛である脊髄損傷（SCI）後疼痛のマウスを用いたモデルにおいて、プレガバリンは 10 及び 30mg/kg の腹腔内投与により、静的アロディニアを用量依存的に抑制することが統計学的にも示された。

マウス SCI モデルにおける抗アロディニア作用



平均値±標準誤差

Kruskal-Wallis 検定

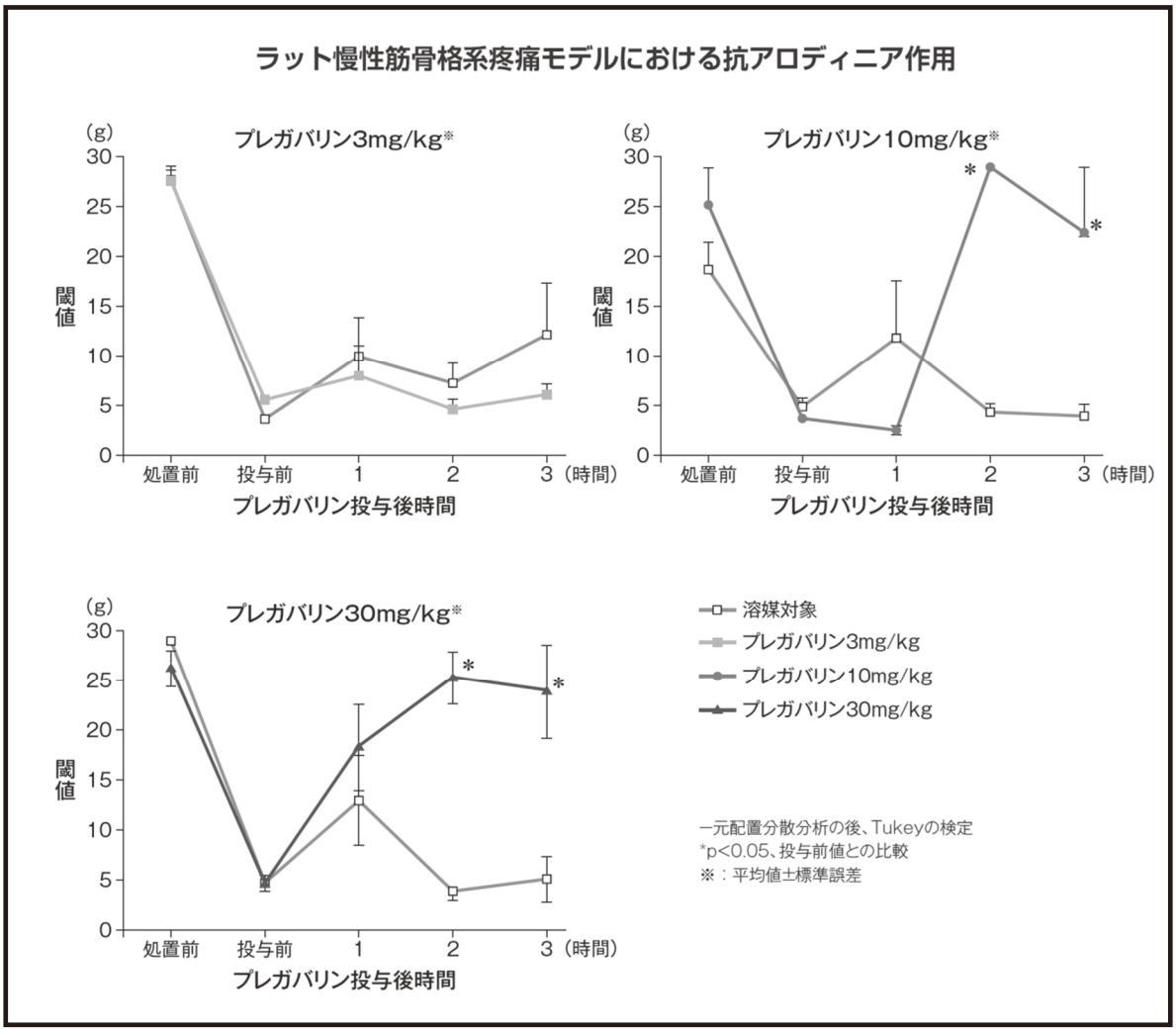
＊：P<0.05 生理食塩液投与群との比較

対象：雄性 ddY マウス（1 群 n＝7）

方法：麻酔下で第 8 胸椎（T8）レベルの椎弓を切除し、硬膜を残して露出した脊髄に 2.5g の錘を落下させ SCI を作製した。機械的刺激に対する痛覚感受性は、マウス後肢足蹠に von Frey フィラメントを押し当て逃避行動を観察することで測定し、逃避行動の 50%閾値を求めた。なお、測定は左右両後肢で行い、その平均値をデータとした。SCI 後 4 週に 50%値が 0.1g 以下であった個体を薬効評価に用い、生理食塩液又はプレガバリン（10、30mg/kg）を腹腔内投与した。

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（ラット）[37]

持続性の広範な疼痛及び圧刺激に対するアロディニア（静的アロディニア）を発症し、線維筋痛症に伴う疼痛に類似した動物モデルと考えられているラット慢性筋骨格系疼痛モデルにおいて、プレガバリンを経口投与（3、10、30mg/kg、1 群 n＝4～6）した時、10mg/kg 以上で投与後 2 及び 3 時間において統計学的に有意なアロディニアの抑制作用が認められた。



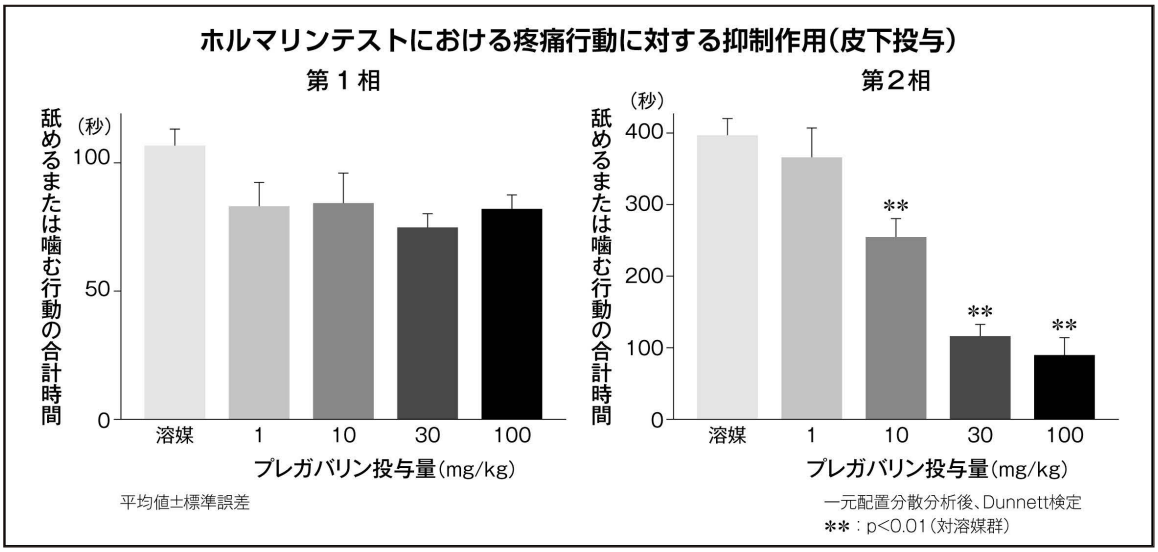
対象：雄性 Sprague-Dawley 系ラット（1 群 n＝4～6）

方法：片側後肢腓腹筋に酸性（pH4）食塩液 100μL を 2 回（Day 1 及び Day 5）筋肉内投与することによって、持続性の静的アロディニアを生じる慢性筋骨格系疼痛モデルを作製した。von Frey hair を後肢足蹠に押し当て、後肢の逃避行動（引っ込め）を示す最小の圧力刺激（閾値、g）を測定し，閾値が 6g 以下の個体を静的アロディニアの発症例と判断した。プレガバリンは 3、10、30mg/kg を経口投与した。

2）その他の痛覚過敏モデルにおけるプレガバリンの有効性（ラット）

①ホルマリンテストにおける自発痛に対する鎮痛作用[38)、39)]

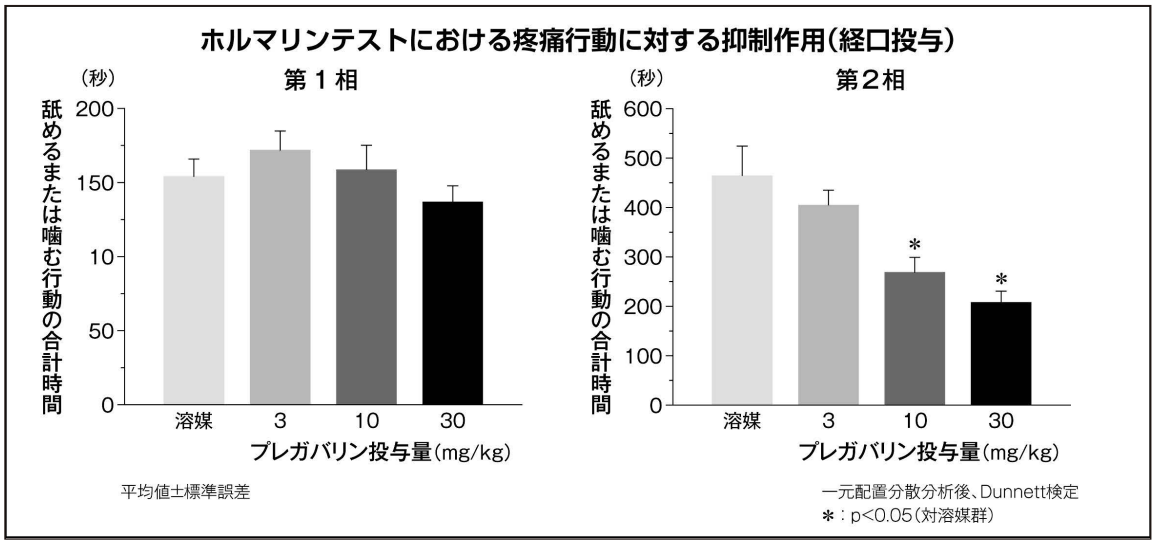
ラット足蹠へのホルマリン皮下投与により発生する2相性の疼痛関連行動（自発痛）に対し、プレガバリンの皮下投与は第1相には影響を与えなかったが、中枢性感作が関与するとされる第2相を用量依存的に抑制し、最小有効用量は10mg/kgであった。



対象：雄性Sprague-Dawley系ラット（1群n＝8～10）

方法：溶媒、プレガバリン（1、10、30、100mg/kg）を皮下投与1時間後、左後肢足蹠に5%ホルマリンを皮下投与した（50μL）。その後、投与足を舐めたり噛んだりする行動の時間を投与後45分まで測定した。

プレガバリンは経口投与によっても第2相を選択的、用量依存的に抑制し、最小有効用量は10mg/kg、50%有効用量（ED_{50}値）は19.1±7.3mg/kg（平均値±標準誤差）であった。



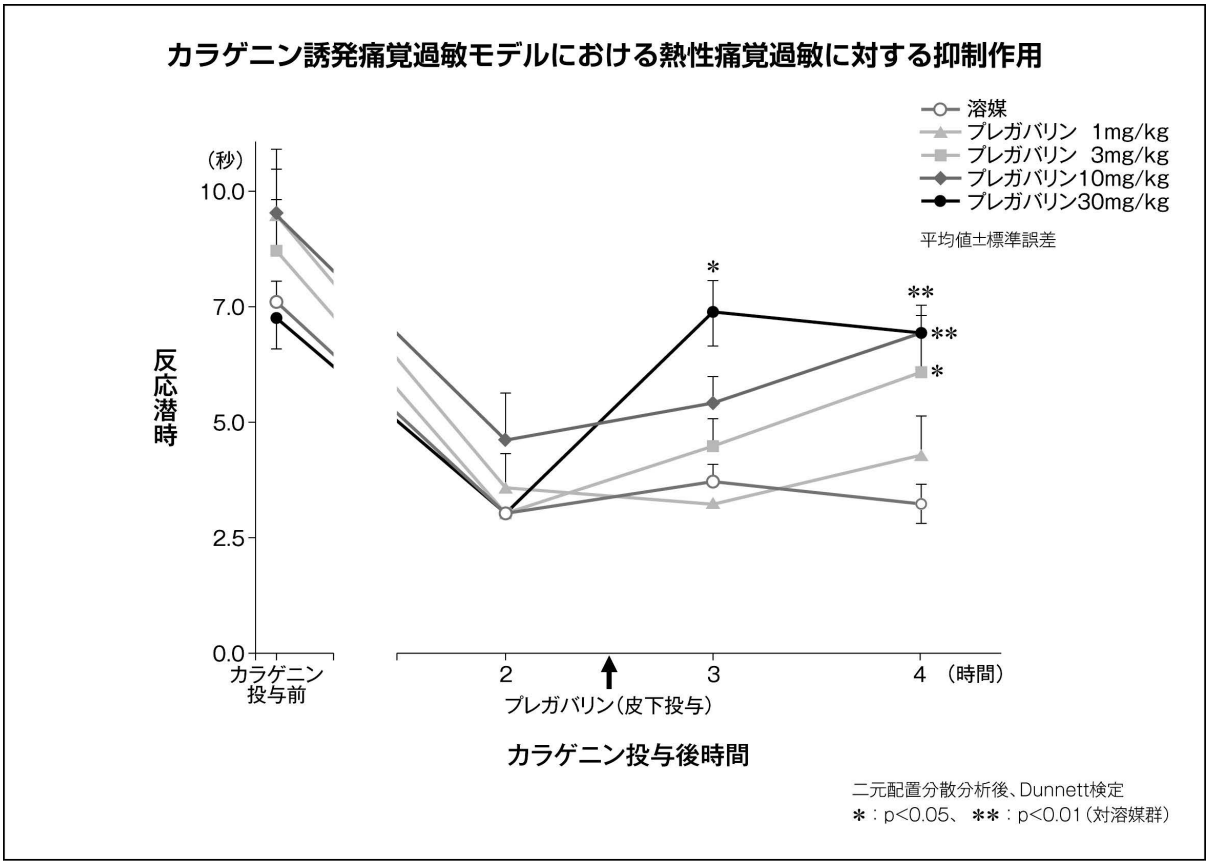
対象：雄性Wistar系ラット（1群n＝8）

方法：溶媒、プレガバリン（3、10、30mg/kg）を経口投与2時間後、左後肢足蹠に2.5%ホルマリンを皮下投与した（50μL）。その後、投与足を舐めたり噛んだりする行動の時間を投与後45分まで測定した。

②ラット足蹠カラゲニン誘発痛覚過敏モデルにおけるプレガバリンの有効性[38)]

i）熱性痛覚過敏に対する抑制作用

カラゲニンをラット足蹠に投与することにより誘発した熱刺激に対する痛覚過敏に対し、プレガバリン（皮下投与）は用量依存的な抑制作用を示し、最小有効用量は3mg/kgであった。



対象：雄性Sprague-Dawley系ラット（1群n＝8～10）

方法：右後肢足蹠にカラゲニン（20mg/mL、100μL）を投与し、2.5時間後に溶媒、プレガバリン（1、3、10、30mg/kg）を皮下投与した。カラゲニン投与前及び投与後2、3、4時間に足蹠へ赤外線を照射し（熱刺激）、後肢逃避行動の潜時を測定した。

ii）機械的（圧力刺激）痛覚過敏に対する抑制作用

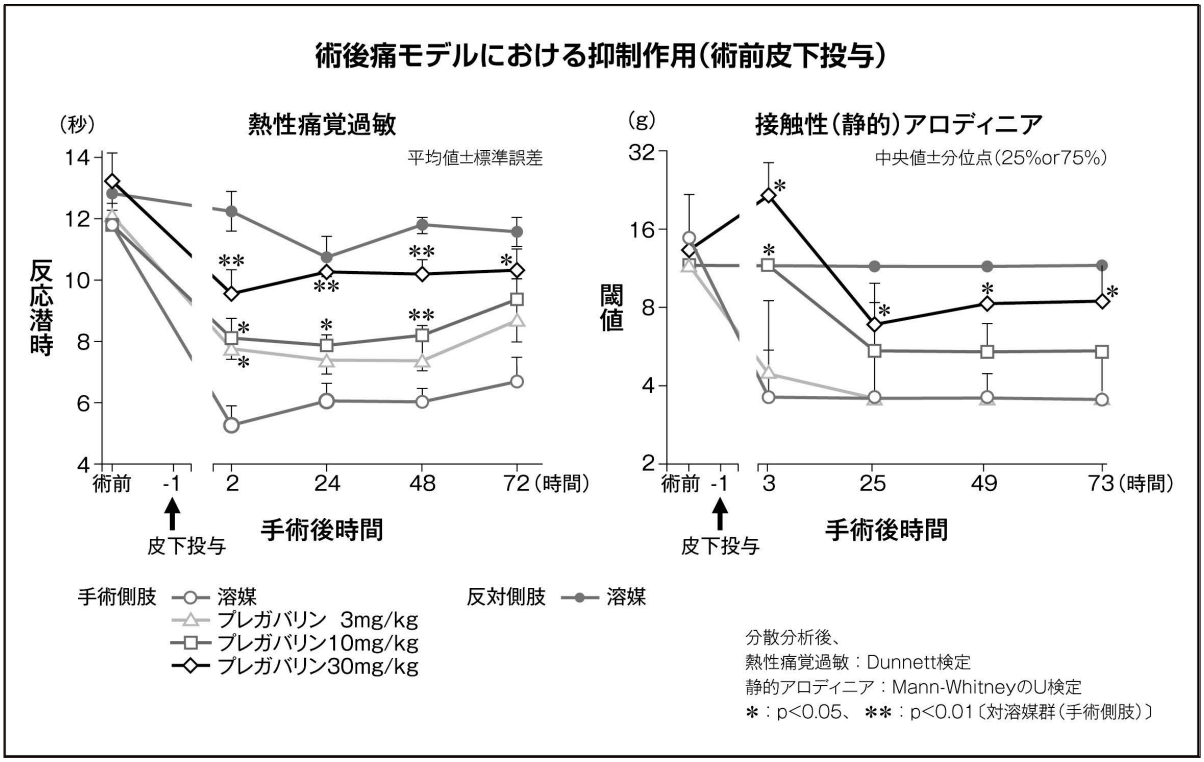
プレガバリンをカラゲニン足蹠投与3.5時間後に皮下投与し、Randall and Selitto法を用いて、ラット後肢に徐々に圧力を負荷して、逃避行動を示す閾値を測定した（1群n＝8～10）。プレガバリン（1、3、10、30、100mg/kg）の皮下投与により、用量依存的に後肢逃避行動の閾値が上昇し、最小有効用量は3mg/kgであった。

これらの結果から、プレガバリンは末梢性炎症により誘発した痛覚過敏を改善することが示された。

③ラット外科手術後疼痛モデルにおけるプレガバリンの有効性[40)]

ラット足蹠を切開縫合することにより生じた熱性痛覚過敏及び接触性（静的）アロディニアに対して、プレガバリン（3、10、30mg/kg、1 群 n＝8～10）を手術 1 時間前に単回皮下投与したとき、用量依存的な抑制作用を示し、最小有効用量はそれぞれ 3mg/kg 及び 10mg/kg であった。

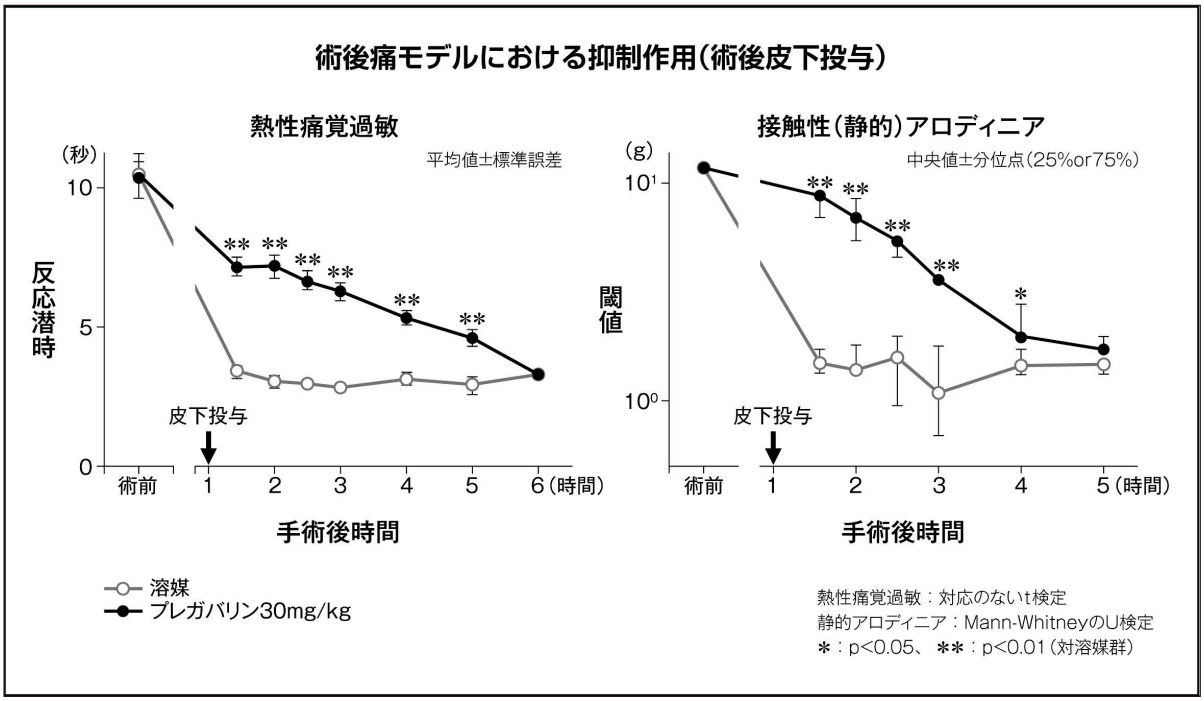
最高用量（30mg/kg）では、術後 3 日間の痛覚過敏反応を完全に抑制した。



対象：雄性 Sprague-Dawley 系ラット（1 群 n＝8～10）

方法：麻酔下で右後肢足蹠表面の皮膚、筋膜及び足底筋を縦に 1cm 切開し、傷口を縫合する外科手術を施行し、外科手術後疼痛モデルを作製した。手術前及び後に、熱性痛覚過敏を評価するため赤外線照射による後肢逃避行動までの潜時を測定した。接触性アロディニアの検討には、von Frey hair を用いて静的アロディニアを評価した。プレガバリンは 3、10、30mg/kg を手術 1 時間前に単回皮下投与した。

同様に、手術 1 時間後に皮下投与（30mg/kg、1 群 n＝6）したとき、痛覚過敏及びアロディニアを完全に抑制したが、作用持続時間は約 3 時間であった。
一方、モルヒネ（1、3、6mg/kg、1 群 n＝8～10）の術前 30 分前皮下投与では、熱性痛覚過敏を用量依存的に抑制したものの、アロディニアに対しては最高用量（6mg/kg）で一過性に抑制したのみであった。



対象：雄性 Sprague-Dawley 系ラット（1 群 n＝6）
方法：外科手術後疼痛モデルを作製し、術前投与と同様に熱性痛覚過敏、接触性アロディニアを評価した。プレガバリンは 30mg/kg を手術 1 時間後に単回皮下投与した。

本モデルにおける痛覚過敏及びアロディニアは末梢組織傷害による持続的な一次求心性ニューロンからの入力により、脊髄において異常な痛覚感受性の亢進が惹起されているものと考えられている。

④サブスタンス P 及び N-メチル-D-アスパラギン酸（NMDA）誘発痛覚過敏モデルにおけるプレガバリンの有効性 [41)]

サブスタンス P をラットに髄腔内投与することによって生じた熱性痛覚過敏は、プレガバリンをラットの腹腔内（1、3、10、30、100mg/kg、1 群 n＝4～6）もしくは髄腔内（1、3、10、30、100μg/rat、1 群 n＝4～6）に投与することにより用量依存的に抑制された。また、プレガバリンの腹腔内投与（30mg/kg、1 群 n＝6）は NMDA 髄腔内投与で誘発した痛覚過敏も抑制した。

この結果から、痛覚感受性ニューロンからの過剰な入力によって発生する脊髄での感受性亢進をプレガバリンが改善することが支持され、プレガバリンの作用点が脊髄内にあることが示唆される。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし
＜参考＞「V-5. (4) 1) ①A0081120 試験　Ⅰ. 有効性の結果 (2) 各評価時点における週ごとの疼痛スコアの推移」参照

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

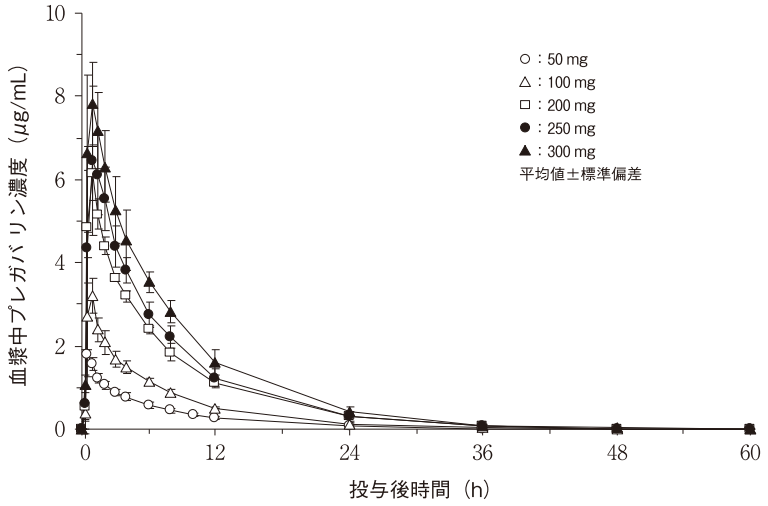
(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与 [5)]

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。

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）	1.08（0.38）	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
血漿中プレガバリン濃度の測定：高速液体クロマトグラフィー



承認用法及び用量

〈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。

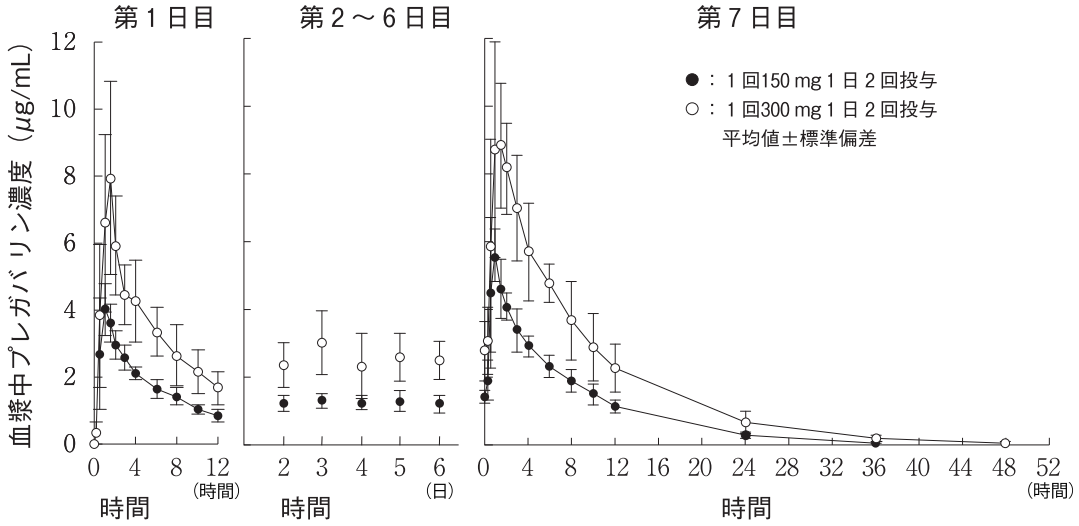
2）反復投与[6)]

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。

	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
血漿中プレガバリン濃度の測定：LC/MS/MS法

血漿中プレガバリン濃度の推移（反復投与時）



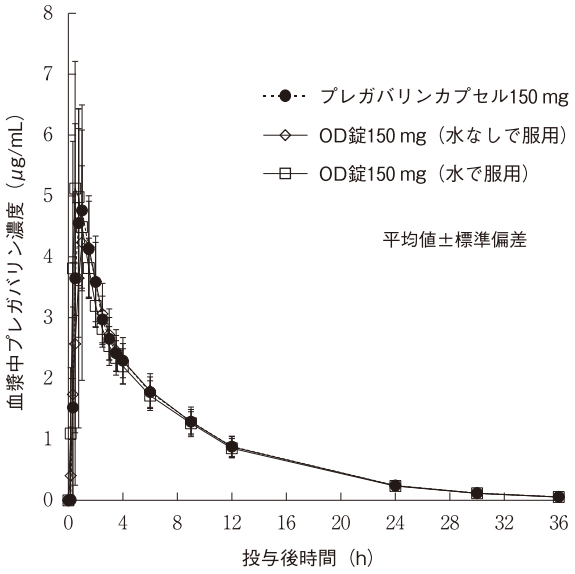
3）生物学的同等性[42)]

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。

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
血漿中プレガバリン濃度の測定：LC/MS/MS法

プレガバリンOD錠150mg（水なし又は水で服用）及びプレガバリンカプセル150mg（水で服用）単回投与時のプレガバリンの平均血漿中濃度推移



C_{max}及びAUC_tについて、プレガバリンカプセル150mgに対するプレガバリンOD錠150mgの調整済み幾何平均値の比の90%信頼区間は、水なし又は水で服用した場合のいずれにおいても、80%～125%の範囲内にあり、プレガバリンOD錠150mgは、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。

パラメータ		C_{max}（μg/mL）	AUC_t（μg･h/mL）
調整済み幾何平均値[a)]	OD錠150mg（水なしで服用）	5.683	30.810
	OD錠150mg（水で服用）	5.627	31.100
	プレガバリンカプセル150mg（水で服用）	5.669	31.400
プレガバリンカプセル150mgに対する調整済み幾何平均値の比[b)]（90%信頼区間）	OD錠150mg（水なしで服用）	100.25（93.77-107.19）	98.12（95.87-100.43）
	OD錠150mg（水で服用）	99.27（92.85-106.14）	99.03（96.75-101.36）

a）混合効果モデルを用いて解析した調整済み幾何平均値
b）調整済み幾何平均値の比として算出

また、プレガバリンOD錠25mg及びOD錠75mgは、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成24年2月29日付薬食審査発0229第10号別紙2）に基づき、プレガバリンOD錠150mgを標準製剤としたとき、溶出挙動が同等であり、生物学的に同等とみなされた※。

※社内資料

(3) 中毒域

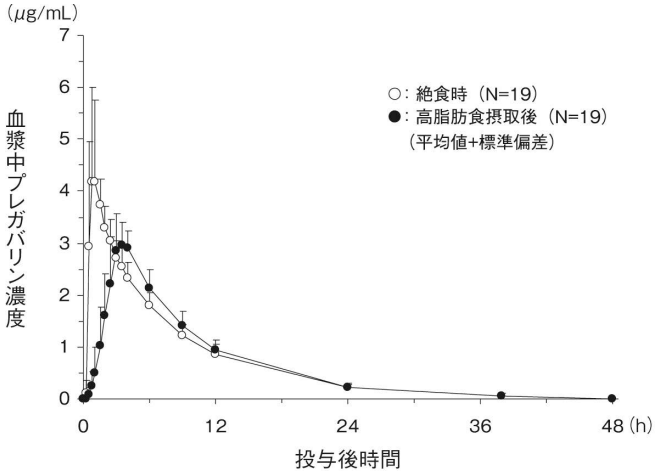
該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響[43)]

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%であり、食事の影響のないことを示す範囲内であった。また、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。

日本人健康成人男性に本剤 150mg を単回経口投与したときの食事の影響



2）併用薬の影響[44)、45)、46)、47)、48)、49)、50)]

（*in vitro*）

ヒトにおいてプレガバリンは、ほとんど代謝を受けず、*in vitro* 試験において、プレガバリン 159 μg/mL（1mmol/L、600mg/日投与時の定常状態の C_{max} の約 10 倍）でチトクロム P450 分子種（CYP1A2、CYP2A6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4）を阻害しなかった。また、培養ヒト凍結肝細胞を用いた試験において、3～300 μmol/L のプレガバリン濃度で CYP1A2 及び CYP3A4 の発現誘導は認められなかった。さらに、プレガバリンは蛋白結合率も低く、その薬物動態特性より、薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられる。

プレガバリンが併用薬剤の薬物動態に及ぼす影響（外国人データ）

臨床試験において、プレガバリンが、バルプロ酸、カルバマゼピン、ラモトリギン、フェニトイン、ガバペンチン、経口避妊薬*、ロラゼパム、オキシコドン及びエタノールの薬物動態に及ぼす影響を検討した結果、プレガバリンはこれらの薬剤の薬物動態に影響を及ぼさなかった。但し、ロラゼパム、オキシコドン及びエタノールはプレガバリンとの併用により、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（「Ⅷ-7.相互作用」参照）。

プレガバリンが併用薬剤の薬物動態に及ぼす影響（外国試験）

薬剤・投与量	プレガバリン投与量	被験者	併用薬剤の薬物動態に及ぼす影響
バルプロ酸 維持投与	1 回 200mg 1 日 3 回	てんかん患者	併用後、トラフ濃度に変化なし
カルバマゼピン 維持投与	1 回 200mg 1 日 3 回	てんかん患者	併用後、カルバマゼピン及び代謝物（10,11-エポキシド）のトラフ濃度に変化なし
ラモトリギン 維持投与	1 回 200mg 1 日 3 回	てんかん患者	併用後、トラフ濃度に変化なし
フェニトイン 維持投与	1 回 200mg 1 日 3 回	てんかん患者	併用後、トラフ濃度に変化なし
ガバペンチン 300mg 単回	1 回 100mg 単回	健康成人	併用により C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ が 0.916 及び 0.900 倍
ガバペンチン 1 回 400mg 1 日 3 回	1 回 100mg 1 日 3 回	健康成人	併用により C_{max} 及び AUC_{0-8} が 0.952 及び 0.964 倍

経口避妊薬*	1回200mg 1日3回	健康成人女性	エチニルエストラジオール：併用により C_{max} 及び AUC_{0-24} が1.05及び1.14倍 ノルエチンドロン：併用により C_{max} 及び AUC_{0-24} が1.00及び1.16倍
ロラゼパム 1mg単回	1回300mg 1日2回	健康成人	併用により C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ が1.06及び1.08倍
オキシコドン 10mg単回	1回300mg 1日2回	健康成人	併用により C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ が0.989及び0.905倍
エタノール 0.70g/kg単回	1回300mg 1日2回	健康成人	併用により C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ が0.911及び0.904倍

＊）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錠を1日1回投与

併用薬剤がプレガバリンの薬物動態に及ぼす影響（外国人データ）

臨床試験において、バルプロ酸、カルバマゼピン、ラモトリギン、フェニトイン、ガバペンチン、経口避妊薬*、ロラゼパム、オキシコドン及びエタノールがプレガバリンの薬物動態に及ぼす影響を検討した結果、これらの薬剤はプレガバリンの薬物動態に影響を及ぼさなかった。但し、ロラゼパム、オキシコドン及びエタノールはプレガバリンとの併用により、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（「Ⅷ-7.相互作用」参照）。

併用薬剤がプレガバリンの薬物動態に及ぼす影響（外国試験）

薬剤・投与量	プレガバリン 投与量	被験者	プレガバリンの薬物動態に及ぼす影響
バルプロ酸 維持投与	1回200mg 1日3回	てんかん患者	併用時の薬物動態は、非併用時[a)]の結果と類似
カルバマゼピン 維持投与	1回200mg 1日3回	てんかん患者	併用時の薬物動態は、非併用時[a)]の結果と類似
ラモトリギン 維持投与	1回200mg 1日3回	てんかん患者	併用時の薬物動態は、非併用時[a)]の結果と類似
フェニトイン 維持投与	1回200mg 1日3回	てんかん患者	併用時の薬物動態は、非併用時[a)]の結果と類似
ガバペンチン 300mg単回	1回100mg 単回	健康成人	併用後、C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は、0.734及び0.949倍
ガバペンチン 1回400mg1日3回	1回100mg 1日3回	健康成人	併用後、C_{max} 及び AUC_{0-8} は、0.824及び0.922倍
経口避妊薬*	1回200mg 1日3回	健康成人女性	併用後、トラフ濃度に変化なし
ロラゼパム 1mg単回	1回300mg 1日2回	健康成人	併用後、C_{max} 及び AUC_{0-12} は、1.02及び0.982倍
オキシコドン 10mg単回	1回300mg 1日2回	健康成人	併用後、C_{max} 及び AUC_{0-12} は、0.955及び1.00倍
エタノール 0.70g/kg単回	1回300mg 1日2回	健康成人	併用後、C_{max} 及び AUC_{0-12} は、1.21及び1.01倍

a）外国第Ⅰ相試験の結果

＊）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錠を1日1回投与

承認用法及び用量

〈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。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

コンパートメントモデル[51)]

健康な被験者及び腎機能障害患者 193 例（日本人：70 例）、帯状疱疹後神経痛を有する患者 267 例（日本人：26 例）、糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛患者 154 例（日本人：154 例）及び線維筋痛症患者 224 例（日本人：224 例）の血中濃度測定データを収集し、一次吸収を含む 1-コンパートメントモデルを仮定し、NONMEM™ ソフトウェアを用いて解析した。

(2) 吸収速度定数

Ka＝14.6（h^{-1}）

(3) 消失速度定数[42)]

日本人健康成人 24 例にプレガバリンカプセル 150mg とプレガバリン OD 錠 150mg を空腹時に単回経口投与した時の消失速度定数（kel）は、0.116h^{-1}（カプセル）、0.117h^{-1}（OD 錠水ありで投与）及び 0.118h^{-1}（OD 錠水なしで投与）であった。

(4) クリアランス[5)]

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全身クリアランス（CL/F）は 4.64～5.15L/h であった。

(5) 分布容積[5)]

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。

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因[51)]

健康被験者、腎機能障害患者、帯状疱疹後神経痛の患者及び糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛患者におけるプレガバリン薬物動態を検討する目的でポピュレーション PK 解析を実施した。国内で実施した健康成人男性を対象とした試験（第Ⅰ相試験、食事の影響・生物学的同等性試験、高齢者試験）4 試験、外国で実施した健康成人を対象とした試験（第Ⅰ相試験、腎機能障害患者を対象にした試験）5 試験、国内で実施した帯状疱疹後神経痛患者を対象とした試験 1 試験、外国で実施した帯状疱疹後神経痛患者を対象にした試験 3 試験及び国内で実施した糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛患者を対象とした試験 1 試験及び国内で実施した線維筋痛症を対象とした試験 1 試験を解析対象にした。

その結果、投与量の調節が必要となる臨床的に有意な共変量として、見かけの全身クリアランス（CL/F）に、クレアチニンクリアランス（CLcr）が選択された。

4. 吸収[52)、53)]

吸収部位・吸収機構

In situ 腸灌流又は刷子縁膜小胞を用いた試験の結果より、小腸におけるプレガバリン吸収には複数のアミノ酸輸送系の関与が示唆され、高用量では輸送体が飽和する可能性が示唆されたが、健康成人を対象とした臨床薬理試験において、プレガバリン吸収の飽和はみられなかった。

OD 錠投与時の口腔粘膜からの吸収

リリカ OD 錠は口腔内崩壊剤である。リリカ OD 錠 150mg を水なし又は水ありで服用した場合とリリカカプセル 150mg が生物学的に同等であることから[42)]、リリカ OD 錠服用時にプレガバリンは口腔粘膜から吸収されないと考えられる。

バイオアベイラビリティ[5)、54)]

絶対バイオアベイラビリティ　83.9～97.7%

日本人健康成人男性にプレガバリンを 50、100、200、250 及び 300mg 単回経口投与したとき、投与後 60 時間までの各投与群の平均累積尿中未変化体排泄率は、それぞれ 83.9%、95.0%、91.8%、95.6% 及び 97.7%であった。健康成人におけるプレガバリンの尿中排泄率はその用量に影響されなかったことから、絶対バイオアベイラビリティは投与量の増加によって影響を受けないことが示唆された。

＜外国人データ＞

外国人健康成人男性に ^{14}C-プレガバリン（放射性標識体）を 100mg 単回経口投与したとき、尿及び糞便中にそれぞれ総放射能の 92%及び 0.1%未満が回収された。質量分析の結果、尿中に排泄された放射能の約 99%は、プレガバリンと同定されたことから、尿中排泄率が絶対バイオアベイラビリティを示すと考えられる。

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

ヒトの該当資料なし

＜参考：マウス、ラット、サル＞[55)、56)、57)]

^{14}C プレガバリンをマウス、ラット、サルに経口投与したとき、放射能が脳中に認められたことから、プレガバリンあるいはその代謝物は血液-脳関門を透過することが示唆された。

(2) 血液－胎盤関門通過性

ヒトの該当資料なし

＜参考：ラット＞[58)]

妊娠ラットにおける ^{14}C プレガバリンを経口投与後の放射能の組織への分布は、非妊娠ラットと同等であった。放射能は胎盤を通過し、胎児組織内に認められた。胎児では成熟ラットでみられた膵臓中の放射能濃度上昇は認められず、投与 1 時間後以降では水晶体の放射能濃度が最も高かった。母動物の水晶体でも放射能が認められたが、その濃度は低かった。胎児組織内の放射能は投与 24 時間後にも検出された。

(3) 乳汁への移行性

＜外国人データ＞[59)]

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。（「Ⅷ-6. (6) 授乳婦」の項参照）

プレガバリンを 1 日 2 回経口投与したときの 3 日目における薬物動態パラメータ＊

	AUC_{τ}（μg･h/mL）	C_{max}（μg/mL）	T_{max}（h）	$T_{1/2}$（h）
母体血漿	32.50(24)	4.670(18)	2.01(1.00-3.00)	5.624±0.657
乳汁	24.64(27)	2.474(30)	4.63(3.08-6.16)	8.117±3.087

AUC_{τ}：定常状態における 0 時間から投与後 12 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積

＊AUC_{τ}、C_{max}：幾何平均値（CV%）、T_{max}：中央値（範囲）、$T_{1/2}$：算術平均値±標準偏差

(4) 髄液への移行性

＜参考＞次項「組織分布」参照

(5) その他の組織への移行性

血球移行[54)]

＜外国人データ＞

外国人健康被験者 6 例に 100mg（107.9μCi）のプレガバリンを単回投与し、投与後 60 時間にわたって血漿及び血液を経時的に採取した。赤血球（全血から）及び血漿中総放射能は液体シンチレーションカウンタを用いて測定した。

その結果、赤血球/血漿中分配係数の平均値は 0.76 であり、時間及び濃度に依存しないことが示唆された。

＜参考＞組織分布（ラット、サル）[57)、58)]

ラット及びサルに ^{14}C プレガバリンをそれぞれ 10mg/kg、24.5mg/kg 投与したとき、放射能は投与 1 時間後に全身に分布し、投与 1 時間後の大部分の組織内濃度は血中濃度と同程度であった。ラットにおける膵臓中放射能濃度は血中放射能濃度より高かった。サルにおいては、ラットの分布とは異なり、膵臓の放射能濃度は血中濃度とほぼ同程度で、腎臓に最も高い放射能濃度（血中濃度の約 2 倍）が投与 4 時間後に認められた。ラットにおいては、投与 24 時間後には大部分の組織で放射能は検出されず、投与された ^{14}C プレガバリンの大部分は投与後 24 時間以内に排泄されることが示唆された。

サルにおける組織分布

濃度（μg eq./g）

組織/臓器（WBA）	雄		雌	
計測時間	4h	10h	4h	10h
副腎	11.7	5.83	18.8	3.74
血液	12.6	6.48	18.2	3.49
脳	3.49	1.41	4.07	1.44
小脳	3.51	1.65	4.19	1.32
灰白質	3.8	1.41	4.52	1.69
白質	2.47	0.86	2.45	1.24
精巣上体	21	10.1	NA	NA
心臓	13.2	6.61	18.5	4.12
腎臓	26.4	16.9	36	11
水晶体	1.61	0.82	0.91	2.01
肝臓	13	6.93	19.3	3.79
肺	12.7	5.8	13.7	3.42
リンパ節	13	6.85	16.6	3.76
骨髄	10.6	4.15	10	2.99
筋肉	13.9	7.24	16.2	3.84
膵臓	11.7	5.15	14.7	3.38
下垂体	6.63	5.42	10.1	3.01
唾液腺	10.9	5.16	13.2	3.23
皮膚	6.39	2.94	8.3	2.39
脾臓	14.8	7.27	20	3.99
精巣	16.9	10.1	NA	NA
胸腺	13	6.58	17.8	3.75
甲状腺	4.01	1.98	3.93	1.43

動物種：カニクイザル　性別（雄/雌）/動物数：1/性別/時点
給餌条件：絶食　溶媒/投与形態：水/溶液　投与方法：強制経口
プレガバリン投与量（mg/kg）、（μCi/kg）：24.5mg/kg、82.5μCi/kg
放射性核種：^{14}C　比放射能：3.4μCi/mg
WBA＝全身オートラジオグラフィー　NA＝該当なし

（6）血漿蛋白結合率

＜in vitro＞[60)]

血漿に0.1～20μg/mLのプレガバリンを添加し、プレガバリンのヒト、サル及びラット血漿蛋白への結合を、限外ろ過法を用いて検討した結果、プレガバリンは、ラット、サル又はヒト血漿蛋白にほとんど結合しなかった。

6. 代謝[54)]

（1）代謝部位及び代謝経路

＜外国人データ＞

ヒトにおいてプレガバリンはほとんど代謝を受けず、主に未変化のまま尿中へ排泄される。

プレガバリンの90%以上が尿中、0.1%未満が糞中に回収された。尿中に回収された放射能の約99%が未変化体であり、主要代謝物であるN-メチル誘導体は0.9%のみであった。

(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

ヒトにおいてプレガバリンはほとんど代謝を受けず、主に未変化のまま尿中へ排泄される。

＜参考：マウス、ラット、サル＞※

プレガバリンを経口投与したマウス、ラット及びサルにおいて、大部分が未変化体として尿中に排泄されたが、マウス及びラットの尿中には少量（尿中放射能のそれぞれ 2 及び 3%）の代謝物が検出され、N-メチル体と同定された。この N-メチル体は、サル尿中には検出されず、サルではプレガバリンはほとんど代謝されず、尿中に構造未知の代謝物が 1 種（<1%）検出された。マウス、ラット及びサルの血漿中には主に未変化体が検出され、N-メチル体は検出されなかった。

一方、イヌにおいては投与量の約 37%（尿中放射能の約 45%）が N-メチル体として尿中に排泄された。また、3 種の非極性の構造未知代謝物が尿中に少量（いずれも<5%）検出された。

※社内資料

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路[54)]

主に尿中

(2) 排泄率[5)]

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。

(3) 排泄速度

該当資料なし

8. トランスポーターに関する情報

＜*in vitro*＞

プレガバリンはシステムＬアミノ酸トランスポーターの基質である。

9. 透析等による除去率

＜外国人データ＞[4)]

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、4 時間の血液透析によって体内量の 58.1%が除去された。これらの結果から、プレガバリンは血液透析で速やかに血液から除去されることを示された。したがって、血液透析を受けている患者に関しては、血液透析を受けるごとに血液透析によって除去されたプレガバリンを補充する必要があると考えられる。（「Ⅷ-10. 過量投与」の項参照）

プレガバリンの腎機能障害患者に対する用法及び用量、血液透析後の補充用量については、「Ⅴ-4. 用法及び用量に関連する注意」の項 7.2 参照。

10. 特定の背景を有する患者

(1) 高齢者[61)]

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。

	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	3.24（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）
血漿中プレガバリン濃度の測定：高速液体クロマトグラフィー

(2) 肝機能障害患者

In vitro 試験※及び ^{14}C-プレガバリンを用いた物質収支に関する臨床薬理試験で示されたように[54)]、肝臓でのプレガバリンの代謝はほとんど認められなかったことから、肝機能がプレガバリンの薬物動態に及ぼす影響を検討する試験を実施していない。 ※社内資料

(3) 腎機能障害患者

1) 外国人データ[4)]

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。

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）日本人データ（母集団薬物動態解析）[51)]

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及び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_{0-12}（$AUC_{0-12,SS}$）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。（「Ⅴ-4. 用法及び用量に関連する注意」、「Ⅷ-6. (2) 腎機能障害患者」及び「Ⅷ-6. (8) 高齢者」の項参照）

日本人糖尿病性末梢神経障害患者における腎機能別投与量と曝露量の関係

クレアチニンクリアランス	投与量	$AUC_{0-12,ss}$ (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）

（4）透析患者（外国人データ）

「Ⅶ-9. 透析等による除去率」参照

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

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

＜解説＞
本剤の有効成分であるプレガバリンに対して過敏症の既往歴のある患者では、本剤の投与により再び過敏症症状を呈するおそれがあるので投与しないこと。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V-2. 効能又は効果に関連する注意」の項を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V-4. 用法及び用量に関連する注意」の項を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

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。

＜解説＞

8.1 本剤は中枢神経系に作用する薬剤であり、浮動性めまいや傾眠等を引き起こす可能性がある。自動車の運転等危険を伴う機械の操作には従事させないよう注意する必要があることから設定した。
帯状疱疹後神経痛、糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛を対象とした国内第Ⅲ相試験及び長期投与試験における傾眠及び浮動性めまいの発現状況は下表のとおりであり、両疾患ともに用量の増加に伴う発現率の増加が認められており、その多くは軽度又は中等度であった。

帯状疱疹後神経痛、糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛を対象とした国内臨床試験における傾眠及び浮動性めまいの発現状況

	プラセボ対照試験							長期投与試験	
	帯状疱疹後神経痛				糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛			帯状疱疹後神経痛	糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛
	プラセボ群	プレガバリン群			プラセボ群	プレガバリン群			
		150mg/日	300mg/日	600mg/日		300mg/日	600mg/日		
評価例数	98	87	120	66	135	139	40	126	123
浮動性めまい	7.1 (7)	11.5 (10)	34.2 (41)	51.5 (34)	6.7 (9)	20.1 (28)	40.0 (16)	29.4 (37)	23.6 (29)
傾眠	9.2 (9)	21.8 (19)	25.8 (31)	42.4 (28)	8.9 (12)	20.9 (29)	42.5 (17)	17.5 (22)	24.4 (30)

発現率（%）（発現例数）

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）を対象とした臨床試験、並びに線維筋痛症に伴う疼痛を対象とした国内臨床試験における傾眠及び浮動性めまいの発現状況は下表のとおりである。

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）を対象とした臨床試験における傾眠及び浮動性めまいの発現状況

	国際共同プラセボ対照試験		国内長期投与試験
	プラセボ群	プレガバリン群	
評価例数	107	112	103
浮動性めまい	13.1(14)	33.0(37)	48.5(50)
傾眠	5.6(6)	17.9(20)	22.3(23)

発現（%）（発現例数）

線維筋痛症に伴う疼痛を対象とした国内臨床試験における傾眠及び浮動性めまいの発現状況

	プラセボ対照試験		長期投与試験
	プラセボ群	プレガバリン群	
評価例数	248	250	106
浮動性めまい	18.1(45)	46.4(116)	29.2(31)
傾眠	6.0(15)	29.6(74)	26.4(28)

発現（%）（発現例数）

また、帯状疱疹後神経痛、糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛及び線維筋痛症に伴う疼痛の患者を対象とした国内第Ⅲ相試験において、それぞれ4例（1.5%）、3例（0.99%）、1例（0.3%）の転倒・転落、脊髄損傷後疼痛を対象とした国際共同第Ⅲ相試験において、1例（0.9%）の転倒が認められている。
市販後に、めまい、傾眠、意識消失等を伴う自動車運転事故の報告があった。また、「めまい、傾眠、意識障害等」により転倒に至った報告もある。したがって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、転倒をはじめとする「事故による外傷」に関連する有害事象と浮動性めまいの併発に関して注意喚起が必要である。高齢者では浮動性めまいや傾眠等の症状により転倒等を伴う可能性があるため、十分に注意すること。

＜参考＞認知及び精神運動機能、睡眠及び自動車の運動に及ぼす影響※

外国人健康成人 24 例を対象に、本剤（450mg/日、1 日 3 回投与）が認知及び精神運動機能、睡眠及び自動車の運転に及ぼす影響を標準的なベンゾジアゼピン系薬剤であるアルプラゾラム（3mg/日、1 日 3 回投与）を対照薬として評価した。

本試験では、認知及び精神運動機能、睡眠、手首アクチグラフ、ブレーキ反応時間の試験を実施した。その結果、認知機能及び精神運動へ及ぼす本剤の影響は、アルプラゾラムとの差が認められ、アルプラゾラムと比較してプレガバリン投与による情報処理能力の低下は緩徐かつ軽度であることが示された。知覚運動機能、感覚運動反応、協調運動への影響もアルプラゾラムより少なかった。ブレーキ反応時間は本剤とプラセボでほぼ同じであり、プレガバリン投与による記憶障害は認められなかった。睡眠に関するパラメータについては、プレガバリンの睡眠増強特性が示されたが、睡眠潜時は増加しなかった。

※社内資料

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ことから、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。詳細は「V-4. 用法及び用量に関連する注意」の項 7.1 参照。

8.3 帯状疱疹後神経痛患者を対象としたプラセボ対照試験における体重増加の発現率は、国内試験ではプラセボ群 0%（0/98 例）、本剤投与群 10.6%（29/273 例）、外国試験ではプラセボ群 0.7%（3/415 例）、本剤投与群 5.1%（47/924 例）と、国内試験の本剤投与群における体重増加の発現率は、外国試験に比べて高い傾向が認められた。

なお、重篤な有害事象として報告された体重増加及び体重増加による投与中止例は国内、外国試験ともに報告されていない。

また、長期投与試験における体重増加の発現率は国内試験では 13.5%（17/126 例）、外国試験では 10.3%（44/429 例）であった。体重増加による投与中止例は国内試験で 1 例、外国試験で 6 例であった。

国内長期投与試験におけるベースラインからの体重の変化量を以下に示す。先行試験（国内第Ⅲ相プラセボ対照試験）で本剤を投与した群は、その先行試験の投与期間を含めた投与開始時（ベースライン）からの体重の変化量とした。

ベースラインからの体重の変化量（kg）：国内長期投与試験

週	1	4	8	12	13	16	17	20	21	24	25	28	29	32	33	36	37	40	41	44	45	48	49	52	53	57	61	65
先行試験の投与がプレガバリン																												
N	93	93	93	—	93	—	90	—	88	—	84	—	79	—	79	—	77	—	77	—	75	—	75	—	73	73	72	72
平均値	1.21	1.24	2.06	—	1.79	—	2.02	—	2.12	—	2.30	—	2.31	—	2.86	—	2.91	—	2.81	—	3.35	—	3.47	—	3.17	3.44	3.63	3.43
標準偏差	1.02	1.28	1.71	—	1.88	—	1.87	—	2.11	—	2.30	—	2.52	—	2.60	—	2.59	—	2.64	—	2.68	—	2.88	—	2.77	2.88	3.24	3.41
標準誤差	0.11	0.13	0.18	—	0.20	—	0.20	—	0.22	—	0.25	—	0.28	—	0.29	—	0.29	—	0.30	—	0.31	—	0.33	—	0.32	0.34	0.38	0.40
中央値	1.00	1.00	1.90	—	1.70	—	2.00	—	2.00	—	2.15	—	2.10	—	3.00	—	2.90	—	2.80	—	3.00	—	2.90	—	2.90	3.00	3.25	2.50
最小値	-0.8	-1.4	-1.5	—	-2.4	—	-1.7	—	-2.2	—	-1.9	—	-2.2	—	-1.8	—	-1.8	—	-1.9	—	-2.0	—	-2.2	—	-1.8	-2.0	-2.0	-3.8
最大値	4.4	4.5	6.1	—	6.2	—	6.6	—	6.5	—	8.3	—	8.5	—	9.6	—	9.7	—	9.6	—	11.1	—	11.6	—	11.4	11.1	12.9	11.4
先行試験の投与がプラセボ																												
N	—	31	29	29	—	26	—	26	—	26	—	26	—	25	—	25	—	25	—	24	—	24	—	23				
平均値	—	0.95	1.31	1.60	—	1.80	—	2.46	—	2.40	—	1.98	—	2.41	—	2.50	—	2.08	—	2.72	—	2.44	—	2.41				
標準偏差	—	1.20	1.39	1.70	—	1.88	—	1.83	—	1.86	—	2.02	—	1.94	—	1.86	—	1.48	—	1.80	—	1.82	—	1.97				
標準誤差	—	0.22	0.26	0.32	—	0.37	—	0.36	—	0.36	—	0.40	—	0.39	—	0.37	—	0.30	—	0.37	—	0.37	—	0.41				
中央値	—	1.10	1.30	1.30	—	1.80	—	2.45	—	2.40	—	2.25	—	2.90	—	2.20	—	2.00	—	2.65	—	2.20	—	2.20				
最小値	—	-1.8	-1.7	-1.5	—	-1.4	—	-1.0	—	-1.3	—	-2.0	—	-1.2	—	-0.7	—	-0.8	—	-0.4	—	-1.0	—	-1.1				
最大値	—	3.0	5.0	7.0	—	6.8	—	7.2	—	6.2	—	6.7	—	6.0	—	7.0	—	4.5	—	6.1	—	7.0	—	8.0				

太字：先行試験の投与期間

なお、帯状疱疹後神経痛患者を対象としたプラセボ対照試験の本剤投与群において、7%以上の体重増加が認められた症例のうち浮腫の有害事象（末梢性浮腫のほか、浮腫、顔面浮腫、全身性浮腫を含む）が認められた被験者は、国内試験では31例中10例、外国試験では68例中17例であった。
以上より本剤の投与により体重増加を来たすことがあるので、本剤の投与においては肥満に注意し、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ことから、本項を設定した。
GABAアミノ基転移酵素阻害薬で抗痙攣薬のビガバトリンの使用により視野狭窄の報告があったことを受け、カナダ厚生省保健局（HPB：Canadian Health Protection Branch）はビガバトリンの同種同効薬についても視野状態の変化をモニタリングするよう勧告がなされており、プレガバリンはGABAアミノ基転移酵素阻害薬ではないものの、視覚への影響を検討するために、国内プラセボ対照試験及び長期投与試験では、視野検査（対座法）及び眼底検査を実施した。

帯状疱疹後神経痛
プラセボ対照試験において、因果関係を問わない眼に関する有害事象のうち多く認められた事象は霧視、複視及び視力低下であった。
霧視は、国内試験ではプラセボ群1.0%（1/98例）及び本剤投与群3.3%（9/273例）に、外国試験ではプラセボ群2.8%（11/398例）及び本剤投与群5.8%（49/852例）に認められた。複視は、国内試験の本剤投与群2.9%（8/273例）及び外国試験の本剤投与群2.0%（17/852例）に認められたが、いずれもプラセボ群では認められなかった。
また、外国長期投与試験における霧視の発現率は5.4%（23/429例）であり、外国プラセボ対照試験の本剤投与群での発現率5.8%（49/852例）と同程度であった。

糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛
糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛を有する患者を対象としたプラセボ対照試験において、因果関係を問わない眼に関する有害事象のうち多く認められた事象は霧視、複視、視力低下であった。
霧視は、国内試験ではプラセボ群2.2%（3/135例）及び本剤投与群1.1%（2/179例）に、外国試験ではプラセボ群1.0%（8/830例）及び本剤投与群3.2%（53/1637例）に認められた。複視は、国内試験の本剤投与群0.6%（1/179例）及び外国試験の本剤投与群0.9%（14/1637例）に認められ、いずれもプラセボ群では認められなかった。
また、外国長期投与試験における霧視の発現率は2.2%（16/738例）であり、外国プラセボ対照試験の本剤投与群での発現率3.2%（53/1637例）と同程度であった。

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
脊髄損傷後疼痛を対象としたプラセボ対照試験（国際共同第Ⅲ相試験と外国プラセボ対照試験の併合）において、眼障害に分類された有害事象のうちいずれかの投与群で発現率が5.0%以上に認められた事象は霧視（脊髄損傷後疼痛試験：プラセボ群1.1%、プレガバリン群6.6%）のみであった。霧視の重症度は、プラセボ群の1例とプレガバリン群の2例（中等度）を除き、いずれも軽度であった。霧視により投与を中止した被験者あるいは重篤と判定された被験者は認められなかった。
長期投与試験において器官分類で眼障害に分類された有害事象の発現率は、国内試験では15.5%（16/103例）であった。発現率が高かった有害事象は、国内試験では視力低下6.8%（7/103例）、霧視2.9%（3/103例）であった。国内試験で虚血性視神経症が認められた1例は重度と判定されたが、ほとんどの事象は軽度であった。眼に関連する有害事象により投与を中止した被験者あるいは重篤と判定された被験者は認められなかった。
なお、中枢性神経障害性疼痛を対象とした臨床試験では、国内長期投与試験において実施した視野検査（対座法）において、ベースラインからの悪化が認められた被験者は認められなかった。

線維筋痛症に伴う疼痛
線維筋痛症に伴う疼痛を有する患者を対象としたプラセボ対照試験において、因果関係を問わない眼に関する有害事象のうち多く認められた事象は霧視、眼乾燥、視力低下であった。
霧視は、国内試験ではプラセボ群1.2%（3/248例）及び本剤投与群5.2%（13/250例）に、外国試験ではプラセボ群1.0%（7/689例）及び本剤投与群7.3%（152/2069例）に認められた。

帯状疱疹後神経痛及び糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛患者を対象としたプラセボ対照試験における因果関係を問わない眼に関する有害事象の発現率

帯状疱疹後神経痛	国内					外国				
	プラセボ	プレガバリン（mg/日群）				プラセボ	プレガバリン（mg/日群）			
		150	300	600	合計		150	300	600	合計 a)
安全性評価対象例	98	87	89	97	273	398	302	312	154	852
霧視	1（1.0）	2（2.3）	4（4.5）	3（3.1）	9（3.3）	11（2.8）	16（5.3）	17（5.4）	15（9.7）	49（5.8）
複視	0	0	2（2.2）	6（6.2）	8（2.9）	0	5（1.7）	6（1.9）	6（3.9）	17（2.0）
弱視	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
視覚障害	0	0	0	2（2.1）	2（0.7）	0	2（0.7）	0	4（2.6）	6（0.7）
視力低下	3（3.1）	4（4.6）	1（1.1）	2（2.1）	7（2.6）	0	1（0.3）	2（0.6）	3（1.9）	6（0.7）
動揺視	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
光視症	0	0	0	0	0	0	1（0.3）	0	0	1（0.1）
暗点	0	0	0	0	0	1（0.3）	0	0	0	0
調節障害	0	0	1（1.1）	0	1（0.4）	0	1（0.3）	0	0	1（0.1）
深径覚の変化	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
失明	0	0	0	0	0	0	0	0	1（0.6）	1（0.1）
一過性失明	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
片側失明	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
光輪視	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
近視	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
老視	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
一過性視力低下	0	0	0	0	0	0	0	1（0.3）	0	1（0.1）
視野欠損	0	0	0	0	0	1（0.3）	1（0.3）	0	2（1.3）	3（0.4）
半盲	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
同名性半盲	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
トンネル状視野	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛	国内				外国				
	プラセボ	プレガバリン（mg/日群）			プラセボ	プレガバリン（mg/日）			
		300	600	合計		150	300	600	合計 a)
安全性評価対象例	135	134	45	179	830	212	474	603	1637
霧視	3（2.2）	1（0.7）	1（2.2）	2（1.1）	8（1.0）	3（1.4）	15（3.2）	32（5.3）	53（3.2）
複視	0	0	1（2.2）	1（0.6）	0	2（0.9）	6（1.3）	5（0.8）	14（0.9）
弱視	0	0	0	0	0	0	0	0	0
視力障害	0	0	0	0	3（0.4）	0	3（0.6）	2（0.3）	5（0.3）
視力低下	0	6（4.5）	1（2.2）	7（3.9）	1（0.1）	0	1（0.2）	4（0.7）	6（0.4）
動揺視	0	0	0	0	0	0	0	0	0
光視症	0	1（0.7）	0	1（0.6）	0	0	0	0	0
暗点	0	0	0	0	0	1（0.5）	0	0	1（0.1）
調節障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0
深径覚の変化	0	0	0	0	0	0	1（0.2）	0	1（0.1）
失明	0	0	0	0	0	0	0	0	0
一過性失明	0	0	0	0	0	0	0	0	0
片側失明	0	0	0	0	0	0	0	0	1（0.1）
光輪視	0	0	0	0	0	0	0	0	0
近視	0	0	0	0	0	0	0	0	0
老視	0	0	0	0	0	0	0	0	0
一過性視力低下	0	0	0	0	0	0	0	0	0
視野欠損	0	1（0.7）	0	1（0.6）	4（0.5）	3（1.4）	1（0.2）	3（0.5）	7（0.4）
半盲	0	0	0	0	0	0	0	0	0
同名性半盲	0	0	0	0	0	0	0	0	0
トンネル状視野	0	0	0	0	0	0	0	0	0

a）150、300、600mg/日以外の用量（例：75mg/日）を含む

脊髄損傷後疼痛、脳卒中後疼痛、多発性硬化症疼痛を対象とした臨床試験における
因果関係を問わない眼に関する有害事象の発現率

	脊髄損傷後疼痛 （国際共同第Ⅲ相試験と外国プラセボ対照試験）		脊髄損傷後疼痛、脳卒中後疼痛、多発性硬化症（国内長期投与試験）
	プラセボ (N=174)	プレガバリン (N=182)	689
眼障害	6（3.4）	20（11.0）	16（15.5）
弱視	0	1（0.5）	0
眼瞼炎	0	0	0
結膜炎	0	1（0.5）	2（1.9）
アレルギー性結膜炎	0	1（0.5）	1（1.0）
複視	1（0.6）	3（1.6）	0
眼脂	1（0.6）	0	0
眼出血	0	0	0
眼球浮腫	0	0	0
眼痛	1（0.6）	0	0
眼充血	0	1（0.5）	0
羞明	1（0.6）	1（0.5）	0
霧視	2（1.1）	12（6.6）	3（2.9）
視力障害	0	1（0.5）	0
白内障	0	0	2（1.9）
結膜浮腫	0	0	1（1.0）
角膜炎	0	0	1（1.0）
高眼圧症	0	0	1（1.0）
虚血性視神経症	0	0	1（1.0）
強膜出血	0	0	1（1.0）
視力低下	0	0	7（6.8）
硝子体混濁	0	0	1（1.0）

例数（%）

線維筋痛症に伴う疼痛患者を対象としたプラセボ対照試験における
眼に関連する因果関係を問わない有害事象の発現率

MedDRA 器官別大分類 基本語	国内		外国					
投与群	プラセボ	プレガバリン	プラセボ	プレガバリン（mg/日群）				
				150	300	450	600	合計
安全性評価対象例	248	250	689	132	686	687	564	2069
眼障害	11(4.4)	30(12.0)	27(3.9)	19(14.4)	70(10.5)	86(12.5)	85(15.2)	263(12.7)
霧視	3 (1.2)	13 (5.2)	7 (1.0)	11 (8.3)	40 (5.8)	44 (6.4)	57 (10.1)	152 (7.3)
眼乾燥	0	5 (2.0)	3 (0.4)	2 (1.5)	10 (1.5)	8 (1.2)	5 (0.9)	25 (1.2)
視力障害	0	0	4 (0.6)	2 (1.5)	5 (0.7)	6 (0.9)	8 (1.4)	21 (1.0)
複視	0	0	0	0	8 (1.2)	6 (0.9)	6 (1.1)	20 (1.0)
眼刺激	0	0	2 (0.3)	0	4 (0.6)	3 (0.4)	1 (0.2)	8 (0.4)
視力低下	2 (0.8)	3 (1.2)	2 (0.3)	0	1 (0.1)	3 (0.4)	3 (0.5)	7 (0.3)
羞明	0	0	2 (0.3)	1 (0.8)	2 (0.3)	2 (0.3)	1 (0.2)	6 (0.3)
眼精疲労	1 (0.4)	1 (0.4)	0	2 (1.5)	0	1 (0.1)	2 (0.4)	5 (0.2)
結膜炎	0	0	1 (0.1)	1 (0.8)	3 (0.4)	1 (0.1)	0	5 (0.2)
眼瞼浮腫	0	0	0	1 (0.8)	2 (0.3)	0	1 (0.2)	4 (0.2)
眼痛	1 (0.4)	0	2 (0.3)	1 (0.8)	2 (0.3)	1 (0.1)	0	4 (0.2)
眼充血	0	0	0	1 (0.8)	0	2 (0.3)	0	3 (0.1)
眼部腫脹	0	0	2 (0.3)	0	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.2)	3 (0.1)
流涙増加	0	0	0	1 (0.8)	0	2 (0.3)	0	3 (0.1)
眼瞼痙攣	0	0	0	0	0	0	2 (0.4)	2 (0.1)
眼球浮腫	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
眼そう痒症	0	0	2 (0.3)	0	2 (0.3)	0	0	2 (0.1)
光視症	0	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.1)	0	2 (0.1)
散瞳	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	2 (0.1)
弱視	0	0	0	0	0	0	2 (0.4)	2 (0.1)
白内障	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
眼の異常感	0	0	0	0	0	0	2 (0.4)	2 (0.1)
アレルギー性結膜炎	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.05)
眼瞼炎	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.05)
眼瞼下垂	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.05)
眼瞼嚢胞	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.05)
乾燥症候群	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.05)
近視	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.05)
結膜充血	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.05)
光輪視	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.05)
斜視	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.05)
硝子体浮遊物	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.05)
上強膜炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.05)
調節障害	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.05)
網膜剥離	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.05)
老視	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.05)
角膜炎	0	2 (0.8)	0	0	0	0	0	0
角膜びらん	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
眼運動障害	0	0	1 (0.1)	0	0	0	0	0
眼脂	0	2 (0.8)	0	0	0	0	0	0
眼出血	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
糖尿病網膜症	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
眼の障害	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
眼の異物感	2 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
網膜出血	1 (0.4)	2 (0.8)	0	0	0	0	0	0

例数（%）

以上より、本剤投与により霧視、視力低下があらわれることがあるので、本剤を処方する際の診察時においては、眼障害についても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。

8.5 NSAIDs や他の鎮痛剤と同様に、一般的な対症療法に関する注意事項を記載した。
また、不十分な診断下で本剤が漫然と投与が継続されないよう注意事項を記載した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

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］

9.1.3 薬物依存の傾向のある患者又は既往歴のある患者、精神障害のある患者

依存の兆候がないかを観察し、慎重に投与すること。［15.1.2参照］

＜解説＞

9.1.1 外国の市販後の報告において、心血管系合併症を有する高齢患者への本剤投与中にうっ血性心不全の発現が報告されている。また、国内用量反応試験において1例、海外第Ⅱ相試験において1例のうっ血性心不全の症例が報告されている。本剤との因果関係は明確ではないが、重度のうっ血性心不全患者への投与経験が少ないことから慎重に投与すること。

9.1.2 神経障害性疼痛の適応症承認時までの国内臨床試験及び国際共同第Ⅲ相治験（脊髄損傷後疼痛）において血管浮腫の副作用は認められていないが、外国の市販後において、本剤による初回治療又は長期治療において血管浮腫等の過敏症が認められたとの報告がある。特異的な症状としては、顔面、口（舌、口唇及び歯茎）及び頸部（喉頭及び咽頭）の腫脹などがある。また、呼吸器機能の低下した患者において、緊急処置が必要とされた生命にかかわる血管浮腫も報告されている。
以上より血管浮腫の既往のある患者に本剤を投与する際には慎重に投与すること。

(2) 腎機能障害患者

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］

＜解説＞

腎機能障害患者を対象とした外国臨床薬理試験において、腎機能の低下に伴い$T_{1/2}$の延長及び$AUC_{0-\infty}$の増加が認められた[4)]。また、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することが認められた。したがって、腎機能障害のある患者に本剤を投与する場合は、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等、慎重に投与すること。腎機能障害のある患者への用法及び用量の詳細は、「Ⅴ-4. 用法及び用量に関連する注意」の項7.2参照。

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

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[62]。

＜解説＞

妊娠中の女性に対する本剤の安全性は確立していないため、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。

なお、胚・胎児発生に関する試験及び出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験[62]の結果は以下の通りである。

［参考：胚・胎児発生に関する試験（マウス、ラット、ウサギ）］

マウスにプレガバリンを500～2,500mg/kgの用量で妊娠6日～15日に投与したところ、母動物、胚及び胎児への影響は認められなかった。

ラットにプレガバリンを500～2,500mg/kgの用量で妊娠6日～17日に投与したところ、母動物への影響及び胎児の骨化遅延がいずれの用量でも見られ、骨化の進行が1,250mg/kg以上で、胎児体重の減少が2,500mg/kgで認められた。

ウサギにプレガバリンを250～1,250mg/kgの用量で妊娠6日～20日に投与したところ、母動物への影響がいずれの用量でもみられ、また、流産、胎児体重及び胎盤重量の減少並びに骨化抑制が1,250mg/kgで認められたが、投与に関する催奇形性は認められなかった。

［参考：出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験（ラット）］

妊娠ラットにプレガバリンを50～2,500mg/kgの用量で妊娠6日～哺育20日まで投与したところ、運動失調、自発運動低下及び尾の皮膚症などの予測された一般症状がいずれの用量の母動物でもみられた。250mg/kg以上では胎児及び新生児の生存率、出生児体重、聴覚性驚愕反応が低下し、1,250mg/kgでは発育遅延、生殖能に対する影響がみられた。2,500mg/kgでは分娩に至らなかった胎児で限局性浮腫の発生率が上昇し、出生後3日以降の生存児は認められなかった。

［参考：先天性奇形、出生時及び出生後の神経発達の転帰に関する観察研究（ヒト）］

デンマーク、フィンランド、ノルウェー、スウェーデンの行政が管理する日常的に収集された医療データベースに基づくプレガバリンに曝露した2,700例以上の妊婦を対象とした観察研究において、先天性奇形、出生時の有害な転帰、出生後の神経発達異常の大幅なリスク増加は示唆されなかった。妊娠第1期での標準的なメタアナリシスにおいて、プレガバリン単剤療法曝露群と抗てんかん薬非曝露群の調整有病率比（aPR）及び95%信頼区間（CI）は、1.14（0.96-1.35）であった。また、死産、低出生体重児、早産、子宮内発育遅延児、アプガースコア低値、小頭症は有意に増加せず、胎内でプレガバリンに曝露された小児集団において、注意欠陥多動性障害(ADHD)、自閉症スペクトラム障害(ASD)、知的障害のリスク上昇は示唆されなかった。

※社内資料

(6) 授乳婦

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[59]。［16.6.4参照］

＜解説＞

海外の臨床試験[59]において、本剤がヒト母乳中に移行することが報告されている。（「Ⅶ-5.（3）乳汁への移行性」参照）

(7) 小児等

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[63]。

＜解説＞

国内臨床試験において低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する使用経験はなく、安全性は確立されていない。

なお、本剤の小児への投与を考慮し幼若ラットを用いた毒性試験を実施している。

その結果、幼若ラットでは本薬の感受性が高く、最大臨床用量（600mg/日）と同等の曝露量において、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）が認められた。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それぞれ報告されている[63]。

［参考：幼若動物を用いた毒性試験（幼若ラット）］

7日齢の幼若ラットにプレガバリン50、100、250、500mg/kgを7週間反復経口投与した試験では、50mg/kg以上で歯ぎしり、自発運動の亢進及び体重増加抑制が観察された。

7日齢の幼若ラットにプレガバリン50、100、250、500mg/kgを7週間反復経口投与した別の試験では、雄の250mg/kg以上で聴覚性驚愕反応の低下がみられた。

幼若雄ラットの生殖発生毒性試験では、雄の500mg/kgにおいて、精巣上体重量、精子運動能及び正常形態精子の割合の減少、着床前胚損失率の増加がみられた。

また、雌の250及び500mg/kgで発情休止期が延長し、受胎率が低下した。神経筋機能、聴覚、長期学習・記憶能に変化はみられなかった。

(8) 高齢者

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］

＜解説＞

9.8.1 本剤は主に腎臓を介して排泄され、高齢者は一般的に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（「Ⅶ-10.（1）高齢者」参照）。

＜参考＞高齢者における薬物動態[61)]

日本人健康高齢者 6 例に本剤 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。

	C_{max}（μg/mL）	T_{max}（h）	$AUC_{0-\infty}$（μg･h/mL）	$T_{1/2}$（h）	CL/F（L/h）
高齢者	3.24（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）

9.8.2 市販後において、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。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

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（顔面、口、頸部の腫脹など）を発症するリスクが高まるおそれがある。	機序不明
末梢性浮腫を引き起こす薬剤（チアゾリジン系薬剤等）	チアゾリジン系薬剤と本剤の併用により末梢性浮腫を発症するリスクが高まるおそれがある。また、チアゾリジン系薬剤は体重増加又は体液貯留を引き起こし、心不全が発症又は悪化することがあるため、本剤と併用する場合には慎重に投与すること。	機序不明

＜解説＞

(1) 中枢神経抑制剤（オピオイド系鎮痛剤）

外国の市販後において、本剤といくつかの中枢神経抑制剤を併用投与した場合、呼吸不全、昏睡がみられたとの報告があることから、本剤との併用は注意すること。なお、本剤と中枢神経抑制剤との相互作用の薬理的な機序は不明である。

(2) オキシコドン、ロラゼパム、アルコール（飲酒）

本剤と各薬物との相互作用試験の結果から、これらの薬剤と併用した場合、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ため、併用注意とした。なお、併用による薬物動態の変化及び臨床上問題となる呼吸機能への影響は認められていない。

オキシコドンとの併用

外国人健康成人 12 例を対象に、本剤 300mg 又はプラセボを空腹時に 12 時間間隔で 3 回反復経口投与し、3 回目の投与時にオキシコドン 10mg 又はプラセボを併用投与したとき、本剤の血漿中未変化体濃度の C_{max} 及び AUC_{0-12h} の幾何平均値の比（オキシコドン併用時/単独投与時）は、それぞれ 0.96 及び 1.00 であり、オキシコドンの併用による影響は認められなかった。また、オキシコドンの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比（本剤併用時/単独投与時）は、それぞれ 0.99 及び 0.91 であり、本剤の併用による影響は認められなかった。また、本剤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。

ロラゼパムとの併用

外国人健康成人 12 例を対象に、本剤 300mg 又はプラセボを空腹時に 12 時間間隔で 3 回反復投与し、3 回目の投与時にロラゼパム 1mg 又はプラセボを併用投与したとき、本剤の血漿中未変化体濃度の C_{max} 及び AUC_{0-12h} の幾何平均値の比（ロラゼパム併用時/単独投与時）は、それぞれ 1.02 及び 0.98 であり、ロラゼパムの併用による影響を受けず、ロラゼパムの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比（本剤併用時/単独投与時）は、それぞれ 1.06 及び 1.08 であり、本剤の併用による影響を受けなかった。また、本剤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。

エタノールとの相互作用

外国人健康成人 13 例を対象に、本剤 300mg 又はプラセボを空腹時に 12 時間間隔で 3 回反復経口投与し、3 回目の投与後にエタノール 0.70g/kg 又はプラセボを併用投与したとき、本剤の血漿中未変化体濃度の C_{max} 及び AUC_{0-12h} の幾何平均値の比（エタノール併用時/単独投与時）とその信頼区間は、それぞれ 1.21［1.07、1.37］及び 1.01［0.97、1.06］であり、C_{max} については生物学的同等性の基準（0.8～1.25）からわずかに逸脱しているものの、AUC_{0-12h} は影響を受けなかった。なお、エタノールの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比（本剤併用時/単独投与時）は、それぞれ 0.91 及び 0.90 であり、本剤の併用による影響は認められなかった。また、本剤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。

(3) 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）

外国の市販後において、本剤による初回治療又は長期治療において血管浮腫が認められたとの報告がある。特異的な症状としては、顔面、口（舌、口唇及び歯茎）及び頸部（喉頭及び咽頭）の腫脹などが報告されている。また、呼吸器機能の低下した患者において、緊急処置が必要とされた生命にかかわる血管浮腫も報告されている。

血管浮腫は血管から組織内への水分と電解質の流入の制御機構が破綻し、組織に漏出した水分の細胞間隙での貯留によるもので、薬剤性の血管浮腫は、薬剤に対する局所過敏反応であるとされている。本症状の発現には、ヒスタミン、ロイコトリエン、血小板活性化因子及びブラジキニン等が関与している可能性が考えられ、ACE 阻害剤ではキニナーゼの代謝が抑制される結果、血管性浮腫が促進又は増悪するという薬理学的機序が推測されている[64]。

ACE 阻害薬等、血管浮腫との関連性が示されている他剤との併用により、血管浮腫の発現リスクが高まるおそれがあるため、併用には注意すること。

(4) 末梢性浮腫を引き起こす薬剤（チアゾリジン系薬剤等）

外国における本剤の糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛を対象とした試験において、本剤とチアゾリジン系糖尿病治療薬とを併用していた患者では、どちらか一方しか使用していなかった患者に比べ、体重増加及び末梢性浮腫が高頻度に認められている※。

また、海外の安全性データベースに登録されている本剤の糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛を対象とした試験において、チアゾリジン系薬剤を併用していた集団における末梢性浮腫の発現率は、チアゾリジン系薬剤群で 3%（2/60 例）、本剤群で 8%（69/859 例）であったのに対し、両剤併用群では 19%(23/120 例)であった。同様に体重増加発現率も、チアゾリジン系薬剤群で 0%(0/60 例）、本剤群で 4%（35/859 例）、両剤併用群で 7.5%（9/120 例）であった。

チアゾリジン系糖尿病治療薬は体重増加、体液貯留、又はその両方を引き起こすことがあり、心不全又はその悪化のおそれがあるため、これらの薬剤を服用している場合は併用に注意すること。

※社内資料

8. 副作用

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。

(1) 重大な副作用と初期症状

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。

＜解説＞

11.1.1 めまい、傾眠、意識消失

神経障害性疼痛の承認時の国内外の臨床試験における副作用の併合解析において、浮動性めまい、傾眠の発現頻度は、それぞれ 23.58%（602/2553 例）、22.29%（569/2553 例）であった。

また、意識消失は、帯状疱疹後神経痛を対象とした国内用量反応試験において 1 例、海外第Ⅱ相試験において 2 例、糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛を対象とした国内長期投与試験、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）を対象とした国内長期投与試験、線維筋痛症に伴う疼痛を対象とした国内第Ⅲ相試験においてそれぞれ 1 例の副作用が報告されている。

市販後において、本剤の投与によりめまい、傾眠、意識消失があらわれ転倒し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し、適切な処置を行うこと。

＜参考＞意識消失について[65)]

1. 意識消失の症状及び一般的な発症メカニズム

意識消失は、過度の起立性低血圧に基づくと考えられており、一般には収縮期血圧が起立 1 分後に 20mmHg 以上低下した場合に起立性低血圧と判断される。

2. 対処・処置法

めまい、脱力感、発汗、動悸などの初期症状が認められた場合は、直ちにしゃがむ、あるいは安静にして足高伏臥位をとる。この処置によっても回復が十分でない場合は、必要に応じて血漿増量剤、昇圧剤を用いる。

11.1.2 心不全、肺水腫

帯状疱疹後神経痛を対象とした国内用量反応試験及び、海外第Ⅱ相試験、糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛を対象とした国内長期投与試験において、それぞれ1例のうっ血性心不全の副作用が報告されている。肺水腫は承認時までの国内外臨床試験においては認められていないが、海外市販後において報告があることから、注意を喚起するため記載した。

＜参考＞心不全について[66)]

1. 心不全、うっ血性心不全の症状

軽症のうちは、階段や坂道などを登るときに疲労感や息切れを訴えることが多く、進行すると下肢のむくみがみられ、平地を歩いていても息切れがして長く歩けないなどの症状が認められる。さらに重症化すると、安静時にも呼吸困難を訴えるようになり、起坐呼吸や夜間睡眠中に突然呼吸困難発作がみられる場合もある。この発作性呼吸困難は肺うっ血性（左心不全）の代表的な症状で、通常、就眠一定時間後に発現する。また、心不全によって心拍出量が低下すると、皮膚はチアノーゼ色を呈し、末梢部で大理石様紋理を認めることがある。呼吸数は呼吸困難により通常低下するが、起坐呼吸の場合は浅く早い呼吸になる。

2. 一般的な発症メカニズム

通常、基礎となる心疾患があり、代償された状態にあったところへ何らかの誘引が加わって発症する。副作用としての心不全でも例外ではなく、虚血性心疾患、弁膜症、心筋症、不整脈などの基礎疾患がある場合がほとんどである。

3. 対処・処置法

安静により心拍数及び心仕事量を軽減し、食塩制限と利尿剤により過剰体液の除去を行う。

＜参考＞肺水腫について*)

1. 肺水腫の症状

心原性肺水腫では、喘鳴、呼吸困難、特に、発作性夜間呼吸困難や起座呼吸、咳及び泡沫状のピンク色の痰が特徴である。非心原性肺水腫では、発作性夜間呼吸困難や起座呼吸が見られないことがある。

2. 一般的な発症メカニズム

一般に、肺水腫の発生機序は、左心機能の障害による肺静脈圧の上昇(心原性肺水腫)、血管内浸透圧の低下、体内水分量の増加等による圧上昇型肺水腫と、ALI（急性肺損傷）/ARDS（急性呼吸窮迫症候群）で代表される透過性亢進型肺水腫に大別される。臨床的には、左心不全の際にみられる心原性肺水腫とこれ以外の非心原性肺水腫に大別する事が多い。薬剤による肺水腫(薬剤性肺水腫)は非心原性肺水腫の場合が多い。

3. 対処・処置法

原因と考えられる薬剤をただちに中止する。

半座位にして静脈還流を減少させ、肺うっ血を軽減させる。PaO_2 60 Torr（SpO_2 90%）以下の場合、酸素投与を行う。高度の呼吸困難や酸素吸入にても低酸素状態が改善されない場合は人工呼吸管理を行う。左心不全では、利尿薬（フロセミド）の静注を行い、必要に応じ、ニトログリセリン、塩酸ドパミン、カルペリチドなどを静脈内投与する。

＊）重篤副作用疾患別対応マニュアル「肺水腫」平成21年5月厚生労働省

11.1.3 横紋筋融解症

承認時までの国内外臨床試験において横紋筋融解症は認められていないが、海外市販後において報告があることから、注意を喚起するため記載した。

本剤の投与により、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障害の発症にも注意すること。

＜参考＞横紋筋融解症について*)

1. 横紋筋融解症の症状

横紋筋融解症は、骨格筋の融解、壊死により、筋成分が血中へ流出した病態である。その際、流出した大量のミオグロビンにより尿細管に負荷がかかる結果、急性腎不全を併発することが多い。自覚症状としては、筋痛・しびれ・腫脹が生じ、筋壊死の結果として脱力・赤褐色尿（ミオグロビン尿）が生じ、腎不全症状が加わると無尿・乏尿・浮腫が生じる。検査所見で最も重要なものは血中 CK 上昇であり、CK 上昇とともに LDH、AST（GOT）、ALT（GPT）も上昇する。

2. 一般的な発症メカニズム

筋肉は代謝が活発な組織であり、多くの医薬品の影響を受けやすい臓器である。筋線維が障害されると、細胞外よりカルシウムが流入する。過度のカルシウムの存在は局所的に筋線維の過収縮を生じさせて、筋線維自体を物理的に破綻させる。破綻した筋線維は局所的に壊死し、状況が良ければ部分的に再生する。広範囲に筋壊死が生じた場合には大量のミオグロビン等筋細胞内成分が血中に流出して全身に影響が及ぶ。ミオグロビンは、尿細管内に沈着し、またミオグロビンから遊離したヘム構造体も直接作用して、腎尿細管障害を生じさせる。その結果、可逆性あるいは不可逆性の腎不全、DIC（播種性血管内凝固）や多臓器不全等の重篤な全身症状も来しうる。

3. 対処・処置法

可能性のある原因医薬品を同定し、速やかに中止する。

初期において、腎機能がまだ障害されていない場合は輸液を積極的に行い、腎保護をはかる。ミオグロビンによる二次的な腎障害の予防・治療が重要である。急性腎不全が進行した場合には、血液透析を行い回復を待つが、腎障害が不可逆的である場合もあり、症例ごとに重症度に応じて治療法は検討しなければならない。

＊）重篤副作用疾患別対応マニュアル「横紋筋融解症」平成 18 年 11 月厚生労働省

11.1.4 腎不全

承認時までの国内臨床試験において腎不全は報告されていないが、海外のプラセボ対照臨床試験において腎不全が 1 例報告されている。本剤の投与により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。

＜参考＞急性腎不全について[67)]

1. 急性腎不全の症状

腎障害の指標として、血清クレアチニン濃度、BUN（血液尿素窒素）、糸球体濾過量が一般的に使用されるが、初期の腎機能障害時には尿中タンパク、尿潜血、尿中の ALP、β_2ミクログロブリンをモニターする。臨床症状は発熱、皮疹、食欲不振、嘔吐、下痢、腹痛、体重減少、血尿、尿量減少、関節痛、倦怠感、手足のむくみ、目がはれぼったいなど様々である。

2. 一般的な発症メカニズム

(1) 腎前性

①NSAIDs：プロスタグランジンによる血管拡張作用を失わせるため、腎血流量の減少が起こって急性腎不全に陥ると考えられている。

②ACE 阻害薬：アンジオテンシンⅡの産生を抑制するために、糸球体濾過機能の低下をきたすことが原因と考えられている。

(2) 腎性

①急性尿細管壊死（抗菌剤、NSAIDs）：近位尿細管又は遠位尿細管が直接障害され、急性尿細管壊死を生じ、尿の濃縮障害、ナトリウム再吸収の障害が引き起こされる。

②急性間質性腎炎（抗菌剤、NSAIDs）：薬物又はその代謝物をハプテンとした過敏性反応が関与していると考えられる。

3. 対処・処置法

十分な栄養補給、窒素、水分、電解質の摂取量を排出量に見合うよう制限し、必要に応じて透析療法を施行する。

11.1.5 血管浮腫

承認時までの国内外臨床試験において血管浮腫は報告されていないが、海外市販後において報告があることから、注意を喚起するため記載した。

血管浮腫による死亡の報告はなく、血管浮腫の発現は本剤の投与開始から 14 日以内に認められた。

血管浮腫等の過敏症による異常が認められた場合には、直ちに本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

＜参考＞血管浮腫について*)

1. 血管浮腫の症状

発作性に、皮膚や粘膜の限局した範囲に出現する深部浮腫で、皮膚症状としては、境界不明瞭な浮腫性腫脹をみとめ、表面皮膚色は正常～淡紅色を呈し指圧痕を残さず、通常、痒み等の自覚症状に乏しい。また、口腔や咽頭、喉頭の浮腫・腫脹、嗄声、構音障害を来し、ときに気道狭窄及び閉塞にいたる。さらに消化管症状として、嘔気・嘔吐、下痢、腹痛等がみられる。

2. 一般的な発症メカニズム

薬剤性血管性浮腫について疑われている機序は医薬品によって異なるが、主にヒスタミンやブラジキニンに起因する。口唇、咽頭の腫脹が疑われる症状がみられる場合には、喉頭浮腫などの気道閉塞に進展する恐れがあるので注意が必要である。。

3. 対処・処置法

原因と疑われた医薬品の服用を中止する。医薬品が原因であれば、原因薬の中止によって約 3 日以内に改善が期待できる。軽症の場合は抗ヒスタミン薬（H1 拮抗薬）、重症の場合は副腎皮質ホルモン等が用いられる。また、喉頭浮腫による気道閉塞は救急処置（直ちに入院し、気道確保）を検討する。口腔や咽頭、喉頭の腫脹に関わる自覚症状の有無を必ず問診し、呼吸状態の把握に努める。

＊）重篤副作用疾患別対応マニュアル「血管性浮腫（非ステロイド性抗炎症薬によらないもの）」
平成 20 年 3 月（令和元年 9 月改定）厚生労働省

11.1.6 低血糖

市販後において、本剤との因果関係が否定できない症例が報告されている。

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。

＜参考＞低血糖について*)

1. 低血糖の症状

通常、60～70mg/dL 未満になると交感神経症状が出現し、50mg/dL 未満になると中枢神経症状が出現する。交感神経症状として頻脈、発汗、顔面蒼白、低体温、皮膚湿潤等、中枢神経症状として嗜眠、意識障害、異常行動、痙攣、昏睡等が認められる。低血糖を疑った場合には必ず血糖値を測定し、症状の有無に関わらず 70mg/dL 未満である場合は低血糖と診断する。

2. 一般的な発症メカニズム

インスリン過剰分泌によるブドウ糖利用促進と、インスリン拮抗ホルモンの作用の低下や肝臓や腎臓の機能障害によるブドウ糖供給低下が考えられる。薬物による低血糖の機序についても、インスリン分泌の促進とインスリン拮抗ホルモン作用の低下が考えられる。

3. 対処・処置法

意識が保たれている場合には、10～20g のブドウ糖、砂糖等の糖質を経口摂取する。ただし、α-グルコシダーゼ阻害薬を服用中の場合は、ブドウ糖を摂取する。意識障害を伴い経口投与が不可能な場合には、家族や医療機関での対処が必要である。意識レベルが改善しない場合で、血糖測定により低血糖が確認できたならば、グルコースの静注を行う。グルカゴンの補充療法も効果的である。経口糖尿病治療薬あるいはその他の薬物による低血糖の場合は完全に回復し、以前のような血糖レベルに達するまでは中止する。

＊）重篤副作用疾患別対応マニュアル「低血糖」平成 23 年 3 月（令和 5 年 12 月改定）厚生労働省

11.1.7 間質性肺炎

市販後において、本剤との因果関係が否定できない症例が報告されている。

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。

＜参考＞間質性肺炎について*)

1. 間質性肺炎の症状

咳（特に乾性咳、空咳）、息切れ、発熱、呼吸困難等が見られる。胸部 X 線・胸部 CT（HRCT）で、多彩な画像所見を呈し、基本的には非特異的である。特発性間質性肺炎や過敏性肺炎、急性好酸球性肺炎等が CT 所見に準じて、びまん性肺胞傷害パターン、非心原性肺水腫パターン、過敏性肺炎パターン等に分類され、これらの画像パターンによって予後や治療反応性が異なる。中でも急速進行性で致死的なびまん性肺胞傷害パターンを鑑別することが臨床上重要である。

2. 一般的な発症メカニズム

薬剤性間質性肺炎の発生機序、病態生理については、一部の薬剤を除いて十分には判明していないが、一般的には二つの機序が考えられている。一つは、抗悪性腫瘍薬のような細胞傷害性薬剤によって肺の細胞自体が傷害を受けて生じるもので、薬剤使用から発症まで慢性（数週間～数年）に経過することが多い。もう一つは、医薬品に対する免疫反応が原因と考えられるもので、医薬品の使用後、比較的短期間（1～2 週間程度）に発症するとされている。

3. 対処・処置法

原因と推測される医薬品を中止する。一般的には重症例では、メチルプレドニゾロン（1g/日、3 日間）のパルス療法等の大量ステロイド投与を行われることが多い。

＊）重篤副作用疾患別対応マニュアル「間質性肺炎（肺臓炎、胞隔炎、肺線維症）」
平成 18 年 11 月（令和元年 9 月改定）厚生労働省

11.1.8 ショック、アナフィラキシー

市販後において本剤との因果関係が否定できない、ショック、アナフィラキシーの症例が報告されている。

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。

＜参考＞アナフィラキシーについて*)

1. アナフィラキシーの症状

薬剤性のアナフィラキシー反応は、医薬品投与開始直後～30 分以内に症状を呈する。掻痒感、じんま疹、全身の紅潮等の皮膚症状が、はじめにみられることが多い。一部の症例では皮膚症状は先行せず、消化器症状（胃痛、吐き気等）、眼症状（視覚障害や視野異常等）、呼吸器症状（鼻閉、嗄声、呼吸困難等）、循環器症状（頻脈、不整脈、血圧低下等）や、神経症状（不安、恐怖感、意識の混濁等）がみられる。

2. 一般的な発症メカニズム

主たる発生機序は、即時型（I 型）アレルギーによるが、一部の医薬品では初回投与時にもみられる等、これで説明がつかないものも存在する。

3. 対処・処置法

原因である可能性の医薬品の投与中であれば、ただちに中止する。血圧測定、動脈血酸素分圧濃度測定を行いつつ、心電図モニター装着を行い、アドレナリンの筋肉内注射を行う。筋肉注射後 15 分たっても改善しない場合、また途中で悪化する場合等は追加投与を考慮する。

＊）重篤副作用疾患別対応マニュアル「アナフィラキシー」平成 20 年 3 月（令和元年 9 月改定）
厚生労働省

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

市販後において本剤との因果関係が否定できない、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑の症例が報告されている。

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。

＜参考＞スティーブンス・ジョンソン症候群について*)

1. スティーブンス・ジョンソン症候群の症状

発熱（38℃以上）を伴う口唇、眼結膜、外陰部等の皮膚粘膜移行部における重症の粘膜疹及び皮膚の紅斑で、しばしば水疱、表皮剥離等の表皮の壊死性障害を認める。原因医薬品の服用後 2 週間以内に発症することが多いが、数日以内あるいは 1 ヵ月以上のこともある。

2. 一般的な発症メカニズム

医薬品（ときに感染症）により生じた免疫・アレルギー反応により発症すると考えられているが、種々の説が唱えられており、未だ統一された見解はない。

3. 対処・処置法

被疑薬の投与を中止する。厳重な眼科的管理、皮疹部及び口唇・外陰部粘膜の局所処置、補液・栄養管理、感染防止が重要である。

薬物療法としてステロイド全身投与、高用量ヒト免疫グロブリン静注(IVIg)療法、血漿交換療法が有効である。急性期の眼病変に対しては、眼表面の炎症、瞼球癒着を抑えて眼表面上皮を温存し、眼表面の二次感染を防止する。

＊）重篤副作用疾患別対応マニュアル「スティーヴンス・ジョンソン症候群（皮膚粘膜眼症候群）」
平成 18 年 11 月（平成 29 年 6 月改定）厚生労働省

11.1.10 劇症肝炎、肝機能障害

「その他の副作用」の項にて肝機能異常として注意喚起をしていたが、肝機能障害に関する国内報告症例が集積されたこと、その中には劇症肝炎に至った症例もみられたことから、重大な副作用として注意を喚起するため記載した。

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。

＜参考＞薬物性肝障害について*)

1. 薬物性肝障害の症状

薬物性肝障害に特徴的なものはなく、倦怠感、発熱、黄疸等の全身症状、食思不振、嘔気、嘔吐、心窩部痛、右季肋部痛等の消化器症状、皮疹、掻痒感等の皮膚症状が挙げられる。肝不全に陥った場合は肝性脳症、出血傾向、腹水貯留等肝不全に起因する症候が認められるよう。しかし、何も症状がでないこともあるので、定期的肝機能検査（服用開始後 2 ヵ月間は 2～4 週に 1 回）が勧められる。

2. 一般的な発症メカニズム

薬物性肝障害は現在、中毒性と特異体質性に分類されている。

中毒性：薬物自体又はその代謝産物が肝毒性を持ち、用量依存性である。

特異体質性：アレルギー性特異体質［薬物そのものや中間代謝産物がハプテンとなり担体蛋白と結合して抗原性を獲得し、T 細胞依存性肝細胞障害により惹起される。現在報告される薬物性肝障害の多くはアレルギー性特異体質に属する。］と、代謝性特異体質［薬物代謝関連酵素の特殊な個人差（遺伝的素因）に起因する］に分類される。

3. 対処・処置法

被疑薬を中止する。薬物の中止で肝機能検査値の改善が見られない場合は、他の肝障害の原因を検索するとともに、ウルソデオキシコール酸、タウリンの経口投与、グリチルリチン製剤の径静脈的投与が行われるが、その科学的エビデンスは乏しい。また、免疫抑制・化学療法を実施する際は、HBV 再活性化による重症肝炎を予防するために、日本肝臓学会のガイドラインに準拠した対応が必要である。

＊）重篤副作用疾患別対応マニュアル「薬物性肝障害（肝細胞障害型薬物性肝障害、胆汁うっ滞型薬物性肝障害、混合型薬物性肝障害、急性肝不全、薬物起因の他の肝疾患）」
平成 20 年 4 月（令和元年 9 月改定）厚生労働省

(2) その他の副作用

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、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
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			
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

＜解説＞

帯状疱疹後神経痛患者を対象とした国内用量反応試験、国内長期投与試験、外国第Ⅱ及び第Ⅲ相試験及び外国長期投与試験の 9 試験及び糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛を有する患者を対象とした国内二重盲検比較試験、国内長期投与試験の 2 試験、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の 2 試験、線維筋痛症を対象とした国内第Ⅲ相検証試験、国内長期投与試験の併合解析より発現頻度を求め記載した。また、外国の市販後に報告された副作用についても母数が不明であることから、上記 15 試験でも発現した副作用は、その頻度別に記載し、15 試験で認められなかった副作用を頻度不明として記載した。

◆ 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

1）副作用の概要

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）

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）

＜解説＞

帯状疱疹後神経痛

用法及び用量の設定根拠となった、帯状疱疹後神経痛患者を対象とした国内用量反応試験、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を併合解析した結果、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。

その他の副作用については、「Ⅷ-8. ◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧 2）」参照。

糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛

用法及び用量の設定根拠となった、糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛を有する患者を対象とした国内二重盲検比較試験、国内長期投与試験を併合解析した結果、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。

その他の副作用については、「Ⅷ-8. ◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧 3)」参照。

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

用法及び用量の設定根拠となった、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を併合解析した結果、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。

その他の副作用については、「Ⅷ-8. ◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧 4）」参照。

線維筋痛症

用法及び用量の設定根拠となった、線維筋痛症に伴う疼痛を有する患者を対象とした国内二重盲検比較試験、国内長期投与試験を併合解析した結果、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。

その他の副作用については、「Ⅷ-8. ◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧 5）」参照。

＜参考＞

浮動性めまい及び傾眠

帯状疱疹後神経痛を対象とした国内長期投与試験における浮動性めまい及び傾眠の発現時期及び重症度別の例数を以下に示す。両事象とも本試験の初期に多い傾向が認められ、本剤の投与の長期化に伴い重度の事象が増加する傾向は認められなかった。

国内長期投与試験における浮動性めまいの発現時期及び重症度

			発現時期							試験期間全体 a)
			≦4 週	≦8 週	≦12 週	≦24 週	≦36 週	≦52 週	＞52 週	
プレガバリン	評価例数		126	122	117	115	105	100	90	126
	発現例数		20	6	5	11	4	3	0	37
		軽度	19	5	4	10	4	3	0	32
		中等度	2	1	2	1	0	2	0	4
		重度	0	0	0	1	0	0	0	1

a）試験期間中で 1 例とした有害事象の集計結果（発現時期別の集計方法とは異なる）

国内長期投与試験における傾眠の発現時期及び重症度

			発現時期							試験期間全体 a)
			≦4 週	≦8 週	≦12 週	≦24 週	≦36 週	≦52 週	＞52 週	
プレガバリン	評価例数		126	122	117	115	105	100	90	126
	発現例数		15	1	3	5	2	3	0	22
		軽度	13	1	3	4	2	3	0	19
		中等度	2	1	1	1	0	0	0	3
		重度	0	0	0	0	0	0	0	0

a）試験期間中で 1 例とした有害事象の集計結果（発現時期別の集計方法とは異なる）

また、浮動性めまい及び傾眠の初発日の中央値はいずれの投与群でも 5 日以内であった。

帯状疱疹後神経痛を対象とした国内プラセボ対照試験における因果関係を問わない有害事象の初発日（中央値）

有害事象	プラセボ		プレガバリン（mg/日群）					
			150		300		600	
安全性評価対象例	98		87		89		97	
発現例（%）、発現までの日数	発現例（%）	日数	発現例(%)	日数	発現例（%）	日数	発現例（%）	日数
すべての有害事象	62（63.3）	29.0	65（74.7）	23.0	78（87.6）	22.0	90（92.8）	10.0
浮動性めまい	7（7.1）	17	10（11.5）	2	27（30.3）	5	48（49.5）	4
傾眠	9（9.2）	4	19（21.8）	2	22（24.7）	3.5	37（38.1）	4

浮腫

帯状疱疹後神経痛を対象とした国内プラセボ対照試験における浮腫の発現数を表に示す。両下肢の末梢浮腫及び顔面・眼窩周囲の末梢浮腫について、600mg/日群では他の投与群に比べて最終評価時に変化が認められた被験者が多かった。

帯状疱疹後神経痛を対象とした国内プラセボ対照試験における浮腫の発現数

		評価※	プラセボ N＝98	プレガバリン（mg/日群） 150（N＝87）	300（N＝89）	600（N＝97）
両下肢の末梢浮腫	ベースライン時	痕跡	7（7.1）	3（3.4）	7（7.9）	4（4.1）
		圧痕＋1	1（1.0）	2（2.3）	5（5.6）	1（1.0）
		圧痕＋2	0	0	0	2（2.1）
		圧痕＋3	0	0	0	0
	最終評価時	痕跡	4（4.1）	3（3.5）	8（9.1）	8（8.4）
		圧痕＋1	2（2.1）	3（3.5）	5（5.7）	10（10.5）
		圧痕＋2	0	0	1（1.1）	3（3.2）
		圧痕＋3	0	0	1（1.1）	0
顔面・眼窩周囲の末梢浮腫	ベースライン時		1（1.0）	0	0	0
	最終評価時		0	2（2.3）	1（1.1）	5（5.3）
全身あるいは腹部浮腫	ベースライン時		0	0	0	0
	4週		0	0	1（1.3）	0
	8週		0	0	0	1（1.4）
	最終評価時		0	0	0	4（4.2）

例数（%）

※痕跡、圧痕＋1（下腿の浮腫）、圧痕＋2（下腿から膝にかけての浮腫）、圧痕＋3（膝より上及び/又は前脛骨部位の浮腫）
N：評価対象例

帯状疱疹後神経痛を対象とした外国プラセボ対照試験における浮腫の発現数を表に示す。浮腫について、投与前後の変化に治験薬又は投与量による明確な影響は認められなかった。

帯状疱疹後神経痛を対象とした外国プラセボ対照試験における浮腫の発現数

		評価※	プラセボ N＝93[a)]	プレガバリン（mg/日群） 150（N＝87）	300（N＝98）	600（N＝90）
両下肢の末梢浮腫	ベースライン時	痕跡	6（6.5）	9（10.3）	6（6.1）	5（5.6）
		圧痕＋1	5（5.4）	6（6.9）	5（5.1）	2（2.2）
		圧痕＋2	1（1.1）	1（1.1）	1（1.0）	3（3.3）
		圧痕＋3	1（1.1）	0	0	0
	最終評価時	痕跡	3（3.3）	11（12.6）	5（5.1）	7（7.8）
		圧痕＋1	7（7.6）	7（8.0）	11（11.2）	10（11.1）
		圧痕＋2	6（6.5）	1（1.1）	4（4.1）	2（2.2）
		圧痕＋3	2（2.2）	0	2（2.0）	1（1.1）
顔面・眼窩周囲の末梢浮腫	ベースライン時		4（4.3）	0	3（3.1）	3（3.3）
	最終評価時		5（5.4）	2（2.3）	4（4.1）	3（3.3）
全身あるいは腹部浮腫	ベースライン時		0	0	1（1.0）	0
	最終評価時		3（3.2）	1（1.1）	1（1.0）	3（3.3）

例数（%）

※痕跡、圧痕＋1（下腿の浮腫）、圧痕＋2（下腿から膝にかけての浮腫）、圧痕＋3（膝より上及び/又は前脛骨部位の浮腫）
N：評価対象例
a）両下肢の末梢浮腫の評価については、N＝92

2）帯状疱疹後神経痛を対象とした国内外臨床試験における副作用発現件数

安全性評価対象例数	1680例					
副作用発現例数	1084例（64.5%）					
副作用発現件数	2689件					
重症度別副作用発現件数	軽度	1705件	中等度	819件	重度	165件

副作用の種類	発現件数（%）	副作用の重症度（件数）		
		軽度	中等度	重度
胃腸障害				
便秘	86(5.1%)	63	13	10
悪心	53(3.2%)	30	22	1
下痢	28(1.7%)	19	9	
嘔吐	21(1.3%)	9	12	
腹痛	18(1.1%)	10	7	1
腹部膨満	15(0.9%)	8	7	
鼓腸	11(0.7%)	10	1	
消化不良	9(0.5%)	3	4	2
胃不快感	7(0.4%)	5	2	
胃炎	3(0.2%)	3		
口唇炎	2(0.1%)	2		
口唇乾燥	2(0.1%)	1	1	
口内炎	2(0.1%)	2		
歯肉痛	2(0.1%)	1	1	
腹部不快感	2(0.1%)		1	1
便失禁	2(0.1%)		2	
胃十二指腸潰瘍	1(0.1%)		1	
胃障害	1(0.1%)		1	
胃食道逆流性疾患	1(0.1%)	1		
胃腸出血	1(0.1%)	1		
胃潰瘍	1(0.1%)	1		
結腸ポリープ	1(0.1%)	1		
血便排泄	1(0.1%)		1	
口腔内痛	1(0.1%)		1	
黒毛舌	1(0.1%)		1	
歯肉出血	1(0.1%)		1	
痔核	1(0.1%)		1	
消化器痛	1(0.1%)	1		
舌腫脹	1(0.1%)		1	
舌障害	1(0.1%)	1		
唾液変性	1(0.1%)	1		
粘液便	1(0.1%)		1	
排便回数増加	1(0.1%)		1	
変色便	1(0.1%)	1		
便習慣変化	1(0.1%)	1		
流涎過多	1(0.1%)		1	
肛門そう痒症	1(0.1%)		1	
膵炎	1(0.1%)		1	
感染症及び寄生虫症				
帯状疱疹	3(0.2%)	1	2	
尿路感染	2(0.1%)	1	1	
せつ	1(0.1%)		1	
ヘルペスウィルス感染	1(0.1%)	1		
ヘルペス眼感染	1(0.1%)	1		
胃腸炎	1(0.1%)	1		
咽頭炎	1(0.1%)	1		
咽頭扁桃炎	1(0.1%)	1		
眼瞼感染	1(0.1%)		1	
上気道感染	1(0.1%)		1	
腎感染	1(0.1%)		1	
蓄膿	1(0.1%)	1		
中耳炎	1(0.1%)	1		
爪囲炎	1(0.1%)		1	

副作用の種類	発現件数（%）	副作用の重症度（件数）		
		軽度	中等度	重度
蜂巣炎	1(0.1%)		1	
慢性中耳炎	1(0.1%)	1		
膀胱炎	1(0.1%)	1		
肝胆道系障害				
肝機能異常	7(0.4%)	4	3	
肝毒性	1(0.1%)			1
脂肪肝	1(0.1%)	1		
胆石症	1(0.1%)	1		
眼障害				
霧視	72(4.3%)	53	17	2
複視	31(1.8%)	23	7	1
視力低下	18(1.1%)	16	1	1
視覚障害	8(0.5%)	5	2	1
網膜出血	6(0.4%)	6		
眼部腫脹	3(0.2%)	1	2	
網膜滲出物	3(0.2%)	3		
流涙増加	3(0.2%)	3		
緑内障	3(0.2%)	2		1
眼の障害	2(0.1%)	1		1
眼出血	2(0.1%)	1	1	
眼痛	2(0.1%)		2	
眼瞼浮腫	2(0.1%)	1	1	
乳頭出血	2(0.1%)	2		
アレルギー性結膜炎	1(0.1%)	1		
黄斑症	1(0.1%)	1		
黄斑変性	1(0.1%)	1		
眼そう痒症	1(0.1%)		1	
眼の異常感	1(0.1%)	1		
眼充血	1(0.1%)	1		
眼精疲労	1(0.1%)	1		
眼瞼炎	1(0.1%)		1	
眼瞼下垂	1(0.1%)	1		
光視症	1(0.1%)		1	
高眼圧症	1(0.1%)		1	
視野欠損	1(0.1%)		1	
失明	1(0.1%)	1		
斜視	1(0.1%)		1	
調節障害	1(0.1%)	1		
点状角膜炎	1(0.1%)	1		
糖尿病性網膜症	1(0.1%)	1		
虹彩毛様体炎	1(0.1%)	1		
白内障	1(0.1%)	1		
網膜血管瘤	1(0.1%)	1		
網膜静脈閉塞	1(0.1%)	1		
筋骨格系及び結合組織障害				
関節腫脹	16(1.0%)	8	8	
筋力低下	12(0.7%)	6	6	
筋痙縮	12(0.7%)	9	2	1
四肢痛	11(0.7%)	6	4	1
関節痛	7(0.4%)	5	2	
背部痛	6(0.4%)	3	3	
重感	5(0.3%)	2	3	
筋骨格硬直	4(0.2%)	2	2	
筋肉痛	3(0.2%)	1		2

副作用の種類	発現件数（%）	副作用の重症度（件数）		
		軽度	中等度	重度
関節障害	2(0.1%)	1	1	
筋骨格痛	2(0.1%)	2		
関節炎	1(0.1%)	1		
関節硬直	1(0.1%)	1		
筋炎	1(0.1%)		1	
筋緊張	1(0.1%)	1		
骨関節炎	1(0.1%)		1	
足底筋膜炎	1(0.1%)			1
弾発指	1(0.1%)	1		
血液及びリンパ系障害				
好中球減少症	5(0.3%)	4	1	
好酸球増加症	4(0.2%)	2	1	1
白血球減少症	4(0.2%)	4		
血小板減少症	2(0.1%)	1	1	
大赤血球症	2(0.1%)		2	
血小板減少性紫斑病	1(0.1%)		1	
単球増加症	1(0.1%)		1	
特発性血小板減少性紫斑病	1(0.1%)		1	
白血球増加症	1(0.1%)	1		
貧血	1(0.1%)	1		
血管障害				
高血圧	11(0.7%)	7	4	
低血圧	6(0.4%)	2	3	1
ほてり	5(0.3%)	3	2	
蒼白	2(0.1%)		1	1
循環虚脱	1(0.1%)		1	
深部静脈血栓症	1(0.1%)		1	
静脈瘤性潰瘍	1(0.1%)			1
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
呼吸困難	9(0.5%)	5	3	1
鼻咽頭炎	5(0.3%)	5		
ラ音	4(0.2%)	4		
咳嗽	2(0.1%)	2		
口腔咽頭痛	2(0.1%)	1	1	
鼻出血	2(0.1%)	1	1	
咽喉乾燥	1(0.1%)		1	
喉頭浮腫	1(0.1%)		1	
発声障害	1(0.1%)	1		
副鼻腔障害	1(0.1%)	1		
喀血	1(0.1%)	1		
耳及び迷路障害				
回転性めまい	20(1.2%)	9	8	3
耳鳴	6(0.4%)	5	1	
耳の障害	1(0.1%)	1		
聴覚過敏	1(0.1%)	1		
聴覚障害	1(0.1%)		1	
難聴	1(0.1%)	1		
傷害、中毒及び処置合併症				
転倒・転落	28(1.7%)	13	11	4
皮膚裂傷	3(0.2%)	1	2	
交通事故	2(0.1%)	1	1	
挫傷	2(0.1%)	2		
過量投与	1(0.1%)		1	
上肢骨折	1(0.1%)	1		

副作用の種類	発現件数（%）	副作用の重症度（件数）		
		軽度	中等度	重度
上顎炎	1(0.1%)			1
凍瘡	1(0.1%)	1		
頭蓋骨骨折	1(0.1%)			1
心臓障害				
心室性期外収縮	7(0.4%)	3	4	
動悸	5(0.3%)	3	2	
狭心症	4(0.2%)	1	2	1
右脚ブロック	3(0.2%)	3		
徐脈	3(0.2%)		2	1
上室性期外収縮	3(0.2%)	2	1	
不整脈	3(0.2%)	3		
心不全	2(0.1%)		2	
第一度房室ブロック	2(0.1%)	1	1	
洞性不整脈	2(0.1%)	1	1	
チアノーゼ	1(0.1%)			1
左脚ブロック	1(0.1%)		1	
上室性不整脈	1(0.1%)		1	
心筋虚血	1(0.1%)	1		
心筋梗塞	1(0.1%)		1	
心血管障害	1(0.1%)		1	
心房細動	1(0.1%)			1
心房粗動	1(0.1%)	1		
心房頻脈	1(0.1%)			1
洞性徐脈	1(0.1%)	1		
洞不全症候群	1(0.1%)	1		
頻脈	1(0.1%)		1	
神経系障害				
浮動性めまい	393(23.4%)	279	90	24
傾眠	267(15.9%)	195	55	17
頭痛	60(3.6%)	32	20	8
平衡障害	42(2.5%)	26	15	1
運動失調	40(2.4%)	22	14	4
振戦	17(1.0%)	10	6	1
注意力障害	15(0.9%)	11	4	
嗜眠	14(0.8%)	4	9	1
記憶障害	13(0.8%)	12	1	
健忘	12(0.7%)	6	5	1
構語障害	12(0.7%)	7	5	
感覚鈍麻	11(0.7%)	9	2	
錯感覚	11(0.7%)	7	3	1
協調運動異常	9(0.5%)	7	2	
会話障害	6(0.4%)	3	3	
失神	4(0.2%)	2	2	
体位性めまい	4(0.2%)	4		
認知障害	4(0.2%)	1	3	
反射消失	4(0.2%)	2	2	
片頭痛	4(0.2%)	1	1	2
ジスキネジー	3(0.2%)	2		1
ヘルペス後神経痛	3(0.2%)		3	
意識消失	3(0.2%)		1	2
味覚異常	3(0.2%)	1	2	
ミオクローヌス	2(0.1%)		2	
運動障害	2(0.1%)	1	1	
灼熱感	2(0.1%)	1	1	
鎮静	2(0.1%)		1	1
頭部不快感	2(0.1%)	2		
不随意性筋収縮	2(0.1%)		2	
意識変容状態	1(0.1%)		1	
異痛症	1(0.1%)		1	
一過性脳虚血発作	1(0.1%)		1	
過眠症	1(0.1%)		1	
三叉神経痛	1(0.1%)		1	
失語症	1(0.1%)	1		
睡眠の質低下	1(0.1%)		1	
精神運動亢進	1(0.1%)		1	
精神的機能障害	1(0.1%)	1		
知覚過敏	1(0.1%)	1		
腎及び尿路障害				
尿失禁	7(0.4%)	4	2	1
失禁	3(0.2%)	1	2	
頻尿	3(0.2%)	2	1	

副作用の種類	発現件数（%）	副作用の重症度（件数）		
		軽度	中等度	重度
腎機能障害	2(0.1%)	2		
排尿困難	2(0.1%)	1	1	
血尿	1(0.1%)	1		
腎不全	1(0.1%)	1		
尿流量減少	1(0.1%)	1		
生殖系及び乳房障害				
勃起不全	5(0.3%)	3	2	
射精障害	1(0.1%)		1	
女性化乳房	1(0.1%)	1		
性器紅斑	1(0.1%)		1	
精巣障害	1(0.1%)	1		
前立腺炎	1(0.1%)	1		
乳房腫大	1(0.1%)	1		
乳房痛	1(0.1%)	1		
精神障害				
錯乱	18(1.1%)	9	8	1
不眠症	16(1.0%)	12	4	
失見当識	15(0.9%)	4	8	3
異常な夢	8(0.5%)	8		
幻覚	8(0.5%)	1	4	3
多幸気分	8(0.5%)	5	3	
リビドー減退	6(0.4%)	2	4	
睡眠障害	6(0.4%)	3	2	1
うつ病	5(0.3%)	1	3	1
思考異常	5(0.3%)	4	1	
不安	5(0.3%)	2	1	2
気分動揺	4(0.2%)	2	2	
神経過敏	4(0.2%)	3	1	
抑うつ気分	4(0.2%)		3	1
離脱症候群	4(0.2%)		4	
解離	3(0.2%)	2	1	
情動障害	2(0.1%)	2		
表出性言語障害	2(0.1%)	2		
不快気分	2(0.1%)	1		1
感情不安定	1(0.1%)		1	
気力低下	1(0.1%)		1	
精神緩慢	1(0.1%)		1	
精神障害	1(0.1%)		1	
体重増加恐怖	1(0.1%)	1		
無感情	1(0.1%)		1	
落ち着きのなさ	1(0.1%)		1	
全身障害及び投与局所様態				
浮腫	179(10.7%)	119	52	8
口渇	101(6.0%)	79	17	5
疲労	40(2.4%)	14	21	5
歩行障害	39(2.3%)	28	10	1
顔面浮腫	23(1.4%)	17	4	2
異常感	19(1.1%)	16	3	
無力症	15(0.9%)	3	11	1
圧痕浮腫	12(0.7%)	9	2	1
疼痛	9(0.5%)	1	6	2
倦怠感	7(0.4%)	3	3	1
易刺激性	6(0.4%)	1	5	
胸痛	6(0.4%)		4	2
酩酊感	6(0.4%)	3	2	1
冷感	4(0.2%)	3	1	
インフルエンザ様疾患	3(0.2%)		3	
悪寒	1(0.1%)		1	
空腹	1(0.1%)		1	
発熱	1(0.1%)	1		
不活発	1(0.1%)	1		
不定愁訴	1(0.1%)	1		
代謝及び栄養障害				
食欲不振	14(0.8%)	8	6	
高脂血症	7(0.4%)	6	1	
食欲亢進	4(0.2%)	4		
体液貯留	3(0.2%)	1	1	1
アルコール不耐性	2(0.1%)	1	1	
高血糖	2(0.1%)	2		
低ナトリウム血症	2(0.1%)		1	1
痛風	1(0.1%)		1	

副作用の種類	発現件数（%）	副作用の重症度（件数）		
		軽度	中等度	重度
低血糖症	1(0.1%)	1		
糖尿病	1(0.1%)	1		
内分泌障害				
甲状腺障害	1(0.1%)	1		
皮膚及び皮下組織障害				
発疹	25(1.5%)	13	9	3
そう痒症	16(1.0%)	8	5	3
眼窩周囲浮腫	9(0.5%)	8	1	
湿疹	4(0.2%)	3	1	
紅斑	3(0.2%)	1	2	
多汗症	3(0.2%)	1	2	
乾癬	2(0.1%)	2		
皮膚潰瘍	2(0.1%)	1	1	
皮膚変色	2(0.1%)	2		
冷汗	2(0.1%)	1	1	
ざ瘡	1(0.1%)	1		
肢端皮膚炎	1(0.1%)	1		
寝汗	1(0.1%)		1	
水疱	1(0.1%)	1		
接触性皮膚炎	1(0.1%)	1		
膿疱性乾癬	1(0.1%)		1	
白斑	1(0.1%)	1		
皮膚炎	1(0.1%)		1	
皮膚乾燥	1(0.1%)	1		
皮膚障害	1(0.1%)	1		
皮膚剥脱	1(0.1%)	1		
扁平苔癬	1(0.1%)		1	
痒疹	1(0.1%)	1		
蕁麻疹	1(0.1%)	1		
免疫系障害				
アナフィラキシー様反応	1(0.1%)			1
アレルギー性浮腫	1(0.1%)	1		
過敏症	1(0.1%)		1	
臨床検査				
体重増加	111(6.6%)	79	32	
血中CPK(CK)増加	6(0.4%)	6		
血中アミラーゼ増加	6(0.4%)	5	1	
血中クレアチニン増加	6(0.4%)	2	3	1
ALT(GPT)増加	5(0.3%)	3	2	
AST(GOT)増加	5(0.3%)	3	2	
血中尿酸増加	5(0.3%)	4	1	
BUN増加	4(0.2%)	3	1	
尿中血陽性	3(0.2%)	2	1	
ALP増加	2(0.1%)		2	
血中ビリルビン増加	2(0.1%)	1	1	
心筋虚血の心電図所見	2(0.1%)	2		
心拍数減少	2(0.1%)	1	1	
体重減少	2(0.1%)		2	
尿中結晶陽性	2(0.1%)		1	1
ALT(GPT)減少	1(0.1%)		1	
AST(GOT)減少	1(0.1%)		1	
握力低下	1(0.1%)	1		
眼圧上昇	1(0.1%)	1		
血小板数増加	1(0.1%)	1		
血中カルシウム減少	1(0.1%)		1	
血中ブドウ糖変動	1(0.1%)		1	
好塩基球数増加	1(0.1%)	1		
心電図QT延長	1(0.1%)	1		
心電図異常	1(0.1%)	1		
心電図変化	1(0.1%)		1	
心拍数不整	1(0.1%)		1	
赤血球分布幅増加	1(0.1%)		1	
尿円柱	1(0.1%)	1		
尿中蛋白陽性	1(0.1%)	1		

承認時社内集計

3）糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛を対象とした国内臨床試験における副作用発現件数

安全性評価対象例数	302例					
副作用発現例数	199例（65.9%）					
副作用発現件数	434件					
重症度別副作用発現件数	軽度	359件	中等度	72件	重度	3件

副作用の種類	発現件数（%）	副作用の重症度（件数）		
		軽度	中等度	重度
胃腸障害				
胃不快感	1（0.33）	1		
下痢	4（1.32）	3	1	
口腔内損傷	1（0.33）	1		
口内炎	1（0.33）		1	
食道炎	2（0.66）	2		
腹痛	1（0.33）	1		
便秘	8（2.65）	7	1	
嘔吐	3（0.99）	1	2	
感染症及び寄生虫症				
毛包炎	1（0.33）	1		
肝胆道系障害				
肝機能異常	1（0.33）	1		
肝障害	1（0.33）	1		
眼障害				
黄斑浮腫	1（0.33）	1		
眼乾燥	1（0.33）	1		
眼瞼下垂	2（0.66）	1	1	
眼瞼浮腫	2（0.66）	2		
眼窩浮腫	1（0.33）	1		
光視症	1（0.33）		1	
高眼圧症	1（0.33）	1		
視力低下	5（1.66）	4	1	
糖尿病性網膜症	2（0.66）	2		
白内障	1（0.33）	1		
複視	2（0.66）	2		
霧視	5（1.66）	4	1	
筋骨格系及び結合組織障害				
デュプイトラン拘縮	1（0.33）	1		
関節周囲炎	1（0.33）	1		
筋骨格硬直	3（0.99）	3		
筋力低下	2（0.66）	2		
筋痙縮	1（0.33）	1		
骨壊死	1（0.33）			1
四肢痛	3（0.99）	3		
背部痛	2（0.66）	2		
血液及びリンパ系障害				
血小板減少症	2（0.66）	2		
好中球減少症	2（0.66）	2		
貧血	1（0.33）	1		
血液障害				
ほてり	3（0.99）	3		
高血圧	1（0.33）		1	
四肢静脈血栓症	1（0.33）	1		
低血圧	1（0.33）	1		
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
いびき	1（0.33）	1		
呼吸困難	1（0.33）	1		
耳及び迷路障害				
メニエール病	1（0.33）	1		
回転性めまい	5（1.66）	3	2	
耳鳴	3（0.99）	2	1	
傷害、中毒及び処置合併症				
交通事故	1（0.33）	1		
転倒・転落	3（0.99）	3		
心臓傷害				
狭心症	1（0.33）	1		
心不全	1（0.33）		1	

副作用の種類	発現件数（%）	副作用の重症度（件数）		
		軽度	中等度	重度
神経系障害				
ジスキネジー	1（0.33）	1		
意識消失	1（0.33）		1	
感覚鈍麻	2（0.66）	2		
傾眠	74（24.50）	64	9	1
頚動脈硬化症	1（0.33）	1		
構語障害	1（0.33）	1		
振戦	1（0.33）	1		
注意力障害	1（0.33）	1		
糖尿病性ニューロパチー	3（0.99）	3		
頭痛	1（0.33）		1	
脳梗塞	1（0.33）		1	
浮動性めまい	68（22.52）	54	14	
平衡障害	1（0.33）	1		
味覚異常	1（0.33）	1		
腎及び尿路障害				
腎機能障害	1（0.33）	1		
糖尿病性腎症	2（0.66）	1		1
尿失禁	2（0.66）	1	1	
排尿困難	3（0.99）	3		
頻尿	1（0.33）		1	
生殖系及び乳房障害				
女性化乳房	1（0.33）	1		
不規則月経	1（0.33）	1		
夢精	1（0.33）	1		
良性前立腺肥大症	1（0.33）		1	
精神障害				
思考異常	1（0.33）	1		
不快気分	2（0.66）	2		
不眠症	4（1.32）	3	1	
抑うつ気分	1（0.33）		1	
全身障害及び投与局所様態				
易刺激性	1（0.33）	1		
異常感	2（0.66）	2		
顔面浮腫	15（4.97）	13	2	
胸痛	1（0.33）	1		
胸部不快感	1（0.33）	1		
空腹	1（0.33）	1		
疲労	2（0.66）	2		
浮腫	52（17.22）	37	15	
歩行障害	2（0.66）	2		
無力症	1（0.33）	1		
代謝及び栄養障害				
高カリウム血症	2（0.66）	2		
高脂血症	2（0.66）	2		
高尿酸血症	1（0.33）		1	
食欲不振	2（0.66）	2		
食欲亢進	2（0.66）	2		
低血糖症	1（0.33）		1	
糖尿病	3（0.99）	2	1	
皮膚及び皮下組織障害				
そう痒症	1（0.33）	1		
眼窩周囲浮腫	1（0.33）	1		
湿疹	2（0.66）	2		
発疹	2（0.66）	2		
皮膚炎	1（0.33）	1		
冷汗	1（0.33）	1		

副作用の種類	発現件数（%）	副作用の重症度（件数）		
		軽度	中等度	重度
良性、悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）				
新生物	1（0.33）	1		
臨床検査				
ALP増加	1（0.33）		1	
ALT（GPT）増加	2（0.66）	2		
AST（GOT）増加	1（0.33）	1		
BUN増加	1（0.33）	1		
血中CPK（CK）増加	7（2.32）	5	2	
心電図QT延長	1（0.33）	1		
心電図ST部分下降	1（0.33）	1		
心電図T波逆転	1（0.33）	1		
心電図T波振幅減少	1（0.33）	1		
体重増加	47（15.56）	43	4	
単球百分率増加	1（0.33）	1		
尿中血陽性	1（0.33）	1		
便潜血陽性	1（0.33）	1		

承認時社内集計

4）脊髄損傷後疼痛患者を対象とした国際共同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試験における副作用発現件数

安全性評価対象例数	215例					
副作用発現例数	165例（76.7%）					
副作用発現件数	446件					
重症度別副作用発現件数	軽度	361件	中等度	73件	重度	12件

副作用の種類	発現件数（%）	副作用の重症度（件数）		
		軽度	中等度	重度
胃腸障害				
悪心	7（3.3）	5	2	
胃炎	2（0.9）	1	1	
胃酸過多	1（0.5）	1		
下痢	3（1.4）	2	1	
結腸ポリープ	1（0.5）	1		
消化不良	3（1.4）	2	1	
心窩部不快感	1（0.5）	1		
腹痛	2（0.9）	2		
便意切迫	1（0.5）	1		
便秘	9（4.2）	8	1	
嘔吐	3（1.4）		3	
感染症及び寄生虫症				
膿痂疹	1（0.5）	1		
肝胆道系障害				
肝機能異常	1（0.5）	1		
脂肪肝	1（0.5）	1		
眼障害				
強膜出血	1（0.5）		1	
視力低下	5（2.3）	5		
霧視	10（4.7）	10		
筋骨格系及び結合組織障害				
筋緊張	1（0.5）		1	
筋肉痛	1（0.5）	1		
筋力低下	4（1.9）	3		1
筋痙縮	3（1.4）	3		
頚部痛	1（0.5）	1		
骨粗鬆症	1（0.5）		1	
四肢痛	2（0.9）	2		
重感	1（0.5）	1		
軟部組織障害	1（0.5）	1		
背部痛	1（0.5）		1	
血液及びリンパ系障害				
好中球減少症	8（3.7）	7	1	
白血球減少症	3（1.4）	3		
貧血	1（0.5）	1		
血管障害				
血圧変動	1（0.5）	1		
高血圧	4（1.9）	3	1	
低血圧	3（1.4）	3		
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
息詰まり感	1（0.5）		1	
耳及び迷路障害				
回転性めまい	7（3.3）	5	2	
傷害、中毒及び処置合併症				
過量投与	1（0.5）		1	
転倒・転落	2（0.9）	1	1	
心臓障害				
心房細動	1（0.5）	1		

副作用の種類	発現件数（%）	副作用の重症度（件数）		
		軽度	中等度	重度
神経系障害				
意識消失	1（0.5）		1	
運動失調	1（0.5）			1
過眠症	1（0.5）		1	
感覚障害	1（0.5）			1
感覚鈍麻	3（1.4）	2	1	
眼振	1（0.5）	1		
記憶障害	1（0.5）	1		
傾眠	87（40.5）	74	11	2
錯感覚	1（0.5）	1		
灼熱感	1（0.5）	1		
体位性めまい	2（0.9）	2		
知覚過敏	1（0.5）	1		
注意力障害	3（1.4）	1	1	1
頭痛	4（1.9）	2	2	
脳出血	1（0.5）			1
反射亢進	1（0.5）	1		
不全片麻痺	1（0.5）	1		
浮動性めまい	43（20.0）	38	5	
味覚異常	2（0.9）	2		
嗜眠	2（0.9）	1	1	
腎及び尿路障害				
血尿	1（0.5）	1		
神経因性膀胱	2（0.9）	1	1	
腎機能障害	3（1.4）	3		
尿意切迫	1（0.5）	1		
尿失禁	2（0.9）	1	1	
尿閉	1（0.5）	1		
排尿困難	1（0.5）		1	
頻尿	1（0.5）	1		
精神障害				
錯乱	1（0.5）	1		
睡眠障害	1（0.5）		1	
多幸気分	1（0.5）	1		
不快気分	1（0.5）		1	
不眠症	4（1.9）	2	2	
落ち着きのなさ	1（0.5）	1		
全身障害及び投与局所様態				
インフルエンザ様疾患	1（0.5）	1		
異常感	8（3.7）	6	1	1
顔面浮腫	2（0.9）	2		
胸痛	2（0.9）	1	1	
胸部不快感	2（0.9）	2		
倦怠感	2（0.9）	2		
口渇	15（7.0）	14	1	
重力性浮腫	1（0.5）	1		
発熱	2（0.9）	1	1	
疲労	11（5.1）	6	4	1
浮腫	40（18.6）	31	8	1
無力症	4（1.9）	3	1	
疼痛	3（1.4）	2	1	

副作用の種類	発現件数（%）	副作用の重症度（件数）		
		軽度	中等度	重度
代謝及び栄養障害				
高カリウム血症	1（0.5）	1		
高血糖	1（0.5）	1		
高尿酸血症	4（1.9）	4		
食欲不振	2（0.9）	1	1	
低血糖症	1（0.5）			1
皮膚及び皮下組織障害				
貨幣状湿疹	1（0.5）	1		
丘疹性皮疹	1（0.5）	1		
湿疹	3（1.4）	3		
多汗症	1（0.5）	1		
脱毛	1（0.5）	1		
爪変色	1（0.5）	1		
発疹	4（1.9）	3	1	
冷汗	2（0.9）	2		
良性、悪性及び詳細不明の新生物				
口腔新生物	1（0.5）	1		
臨床検査				
ALP 増加	1（0.5）	1		
ALT（GPT）増加	2（0.9）	1	1	
AST（GOT）増加	1（0.5）	1		
LDH 増加	1（0.5）	1		
CLcr 減少	2（0.9）	2		
ヘマトクリット減少	1（0.5）	1		
ヘモグロビン減少	1（0.5）	1		
血中 CPK（CK）増加	5（2.3）	4	1	
血中クロール減少	1（0.5）	1		
血中ナトリウム減少	1（0.5）	1		
心電図 ST-T 変化	1（0.5）	1		
体重増加	32（14.9）	31	1	
白血球百分率数異常	1（0.5）	1		

承認時社内集計

5）線維筋痛症に伴う疼痛を対象とした国内臨床試験における副作用発現件数

安全性評価対象例数	356例					
副作用発現例数	295例（82.9%）					
副作用発現件数	703件					
重症度別副作用発現件数	軽度	643件	中等度	60件	重度	0件

副作用の種類	発現件数（%）	副作用の重症度（件数）		
		軽度	中等度	重度
胃腸障害				
メレナ	1（0.3）	1		
悪心	11（3.1）	11		
胃炎	4（1.1）	4		
萎縮性胃炎	1（0.3）	1		
下痢	7（2.0）	5	2	
呼気臭	1（0.3）	1		
口唇痛	1（0.3）	1		
口内炎	5（1.4）	4	1	
歯肉出血	1（0.3）	1		
消化不良	2（0.6）	2		
食道炎	3（0.8）	2	1	
舌炎	1（0.3）	1		
腸炎	1（0.3）	1		
腹痛	10（2.8）	8	2	
腹部圧痛	1（0.3）	1		
腹部不快感	2（0.6）	2		
便秘	49（13.8）	45	4	
裂肛	1（0.3）	1		
嘔吐	3（0.8）	2	1	
膵炎	1（0.3）	1		
感染症及び寄生虫症				
胃腸炎	1（0.3）	1		
咽頭炎	1（0.3）	1		
上気道感染	2（0.6）	2		
単純ヘルペス	1（0.3）	1		
麦粒腫	1（0.3）		1	
鼻炎	1（0.3）	1		
副鼻腔炎	2（0.6）	2		
毛包炎	1（0.3）	1		
涙嚢炎	1（0.3）	1		
肝胆道系障害				
肝機能異常	2（0.6）	2		
脂肪肝	1（0.3）	1		
眼障害				
眼の障害	1（0.3）	1		
眼乾燥	4（1.1）	4		
眼脂	1（0.3）	1		
眼出血	1（0.3）	1		
視力低下	5（1.4）	5		
霧視	17（4.8）	17		
網膜出血	5（1.4）	5		
筋骨格系及び結合組織障害				
筋力低下	1（0.3）	1		
筋痙縮	2（0.6）	2		
線維筋痛	2（0.6）	2		
背部痛	2（0.6）	2		
変形性膝関節症	1（0.3）	1		
血液及びリンパ系障害				
血小板減少症	1（0.3）	1		
好中球減少症	7（2.0）	7		

副作用の種類	発現件数（%）	副作用の重症度（件数）		
		軽度	中等度	重度
単球増加症	1（0.3）	1		
鉄欠乏性貧血	1（0.3）		1	
白血球減少症	5（1.4）	5		
血管障害				
高血圧	2（0.6）	2		
潮紅	1（0.3）	1		
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
ｱﾚﾙｷﾞｰ性気管支炎	1（0.3）	1		
咳嗽	2（0.6）	2		
呼吸困難	1（0.3）	1		
口腔咽頭痛	1（0.3）	1		
睡眠時無呼吸症候群	1（0.3）	1		
鼻咽頭炎	1（0.3）	1		
耳及び迷路障害				
回転性めまい	11（3.1）	8	3	
感音難聴	2（0.6）	2		
耳痛	1（0.3）	1		
耳鳴	1（0.3）	1		
乗物酔い	1（0.3）	1		
傷害、中毒及び処置合併症				
挫傷	1（0.3）		1	
節足動物咬傷	1（0.3）	1		
転倒・転落	1（0.3）	1		
心臓障害				
動悸	4（1.1）	4		
神経系障害				
意識消失	1（0.3）		1	
過眠症	1（0.3）		1	
感覚鈍麻	2（0.6）	2		
傾眠	141（39.6）	130	11	
血管性頭痛	1（0.3）	1		
健忘	2（0.6）	1	1	
構語障害	2（0.6）	2		
振戦	2（0.6）	2		
注意力障害	4（1.1）	4		
頭痛	17（4.8）	15	2	
突発的睡眠	1（0.3）		1	
脳梗塞	1（0.3）	1		
反射消失	1（0.3）	1		
浮動性めまい	98（27.5）	90	8	
片頭痛	1（0.3）	1		
肋間神経痛	1（0.3）	1		
腎及び尿路障害				
緊張性膀胱	1（0.3）	1		
尿失禁	1（0.3）	1		
排尿困難	2（0.6）	1	1	
生殖系及び乳房障害				
産褥期乳汁分泌増加	1（0.3）	1		
乳房腫脹	1（0.3）	1		
精神障害				
うつ病	2（0.6）	1	1	

副作用の種類	発現件数（%）	副作用の重症度（件数）		
		軽度	中等度	重度
異常な夢	1（0.3）	1		
高揚状態	1（0.3）	1		
情動障害	1（0.3）	1		
摂食障害	1（0.3）	1		
多幸気分	3（0.8）	2	1	
不眠症	3（0.8）	3		
抑うつ気分	1（0.3）	1		
全身障害及び投与局所様態				
異常感	23（6.5）	21	2	
顔面浮腫	3（0.8）	3		
胸痛	1（0.3）	1		
倦怠感	1（0.3）	1		
口渇	13（3.7）	12	1	
発熱	1（0.3）	1		
疲労	2（0.6）	2		
不快感	1（0.3）	1		
浮腫	29（8.1）	28	1	
歩行障害	2（0.6）	2		
疼痛	1（0.3）	1		
代謝及び栄養障害				
過食	1（0.3）	1		
高脂血症	2（0.6）	1	1	
食欲亢進	10（2.8）	10		
低血糖症	1（0.3）		1	
糖尿病	1（0.3）	1		
皮膚及び皮下組織障害				
ざ瘡	3（0.8）	3		
湿疹	6（1.7）	6		
手掌紅斑	1（0.3）	1		
寝汗	1（0.3）	1		
多汗症	1（0.3）	1		
脱毛症	2（0.6）	2		
発疹	5（1.4）	4	1	
蕁麻疹	3（0.8）	1	2	
臨床検査				
ALP増加	1（0.3）	1		
ALT(GPT)増加	6（1.7）	5	1	
AST(GOT)増加	5（1.4）	4	1	
血中CPK(CK)増加	7（2.0）	7		
血中アミラーゼ増加	2（0.6）	2		
血中クレアチニン増加	2（0.6）	2		
体重減少	1（0.3）		1	
体重増加	56（15.7）	53	3	
尿中ブドウ糖陽性	1（0.3）	1		
尿中血陽性	3（0.8）	3		

承認時社内集計

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

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］

＜解説＞

13.1 国内外の臨床試験において有害事象としての過量投与は認められていない。
外国での臨床試験において、15g までの過量投与に伴い、情動障害、傾眠、錯乱状態、抑うつ、激越、落ち着きのなさ、痙攣発作等の症状が認められている。

13.2 本剤の過量投与が生じた場合の特別な治療法は存在しないが、血液透析を必要とする腎機能障害患者に対して本剤を単回投与した外国臨床薬理試験の結果から、本剤は血液透析により血漿から有効に除去され、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%低下することが明らかになっている。
本剤の過量投与の際は、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。（「Ⅶ-9. 透析等による除去率」参照）

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

〈製剤共通〉

14.1.1 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ある。

〈OD 錠〉

14.1.2 本剤は舌の上にのせて唾液を湿潤させると崩壊するため、水なしで服用可能である。また、水で服用することもできる。

＜解説＞

14.1.1 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。

14.1.2 生物学的同等性試験における服用方法、試験結果に基づき、口腔内崩壊錠としての注意喚起を設定した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

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。

15.1.2 薬物乱用に関連する受容体部位の活性作用は知られていないが、本剤を投与された患者で依存の症例が市販後に報告されている。［9.1.3参照］

＜解説＞

15.1.1 2008年1月31日、米国食品医薬品局（FDA）は、てんかん、精神疾患等を対象としたプレガバリンを含む11の抗てんかん薬とプラセボとの199の無作為化比較試験において、自殺関連行為（自殺既遂、自殺企図、自殺準備）及び自殺念慮に関連する報告を解析した結果、抗てんかん薬を服用している患者における自殺関連行為のリスクがプラセボ群に比して統計的に有意に高いことを示唆する結果が得られたことを公表した※。

上記試験結果を受けて、2008年12月にFDAは米国にて販売されている全ての抗てんかん薬の製造業者に対し、添付文書において自殺念慮及び自殺企図の発現リスクに関する記載を追記するよう提言し、2009年4月に改訂が行われた。

米国における措置を踏まえ、本邦における対応が検討された結果、本邦の抗てんかん薬について「その他の注意」に自殺念慮及び自殺企図の発現リスクに関する記載を追記し注意喚起することとし、2009年7月3日付　厚生労働省医薬食品局安全対策課事務連絡を受けて使用上の注意の改訂が行われた。

本邦における本剤の効能又は効果は「神経障害性疼痛、線維筋痛症に伴う疼痛」であるが、米国をはじめとする海外においては抗てんかん薬としても承認されていることから、本剤においても注意喚起を行うこととした。

※https://www.epilepsy-society.org.au/downloads/2008-SuicideandAEDs-FDA.pdf

・Statistical Review and Evaluation：Antiepileptic Drugs and Suicidality (issued 5/23/2008)

(2) 非臨床試験に基づく情報

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[68]。

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[68]。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[62]。

＜解説＞

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プレガバリンの投与により、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。マウスにプレガバリン 200、1,000 及び 5,000mg/kg/日を 104 週間混餌投与したとき、1,000mg/kg/日以上で雄では用量依存的に血管肉腫が認められている。複数部位での血管肉腫の発生が認められているが、特に肝臓、脾臓及び骨髄で高頻度に発現し、雌では子宮にも高頻度に認められた。なお、非腫瘍性病変としては、肺胞マクロファージの浸潤、平均赤血球容積の増加、平均赤血球色素量の増加、血小板数の増加、平均血小板容積の増加、赤血球及び血小板の形態学的異常、骨髄における総巨核球数増加、顆粒球系細胞過形成の頻度減少、巨核球数の増加、巨核球細胞分裂の頻度増大及び活性化マクロファージの浸潤等が認められている[68]。

プレガバリンによりマウスに発現する血管肉腫は、巨大血小板数及び有糸分裂像を呈する巨核球数の増加が認められることから、間接的な有糸分裂の刺激により血管肉腫が発現すると考えられる。また、血管肉腫は内皮細胞の腫瘍であり、内皮のホメオスタシスは部分的に血小板に依存し、血管新生及び脈管形成に血小板及び血小板由来のメディエータが重要な役割を果たしているが、マウスでは他の動物種よりも血小板数が多く、血小板の代謝回転速度及び活性が高いこと、内皮の代謝回転速度が速いことが示されていることから、マウスにおいてのみ、プレガバリン投与により血小板の形態異常及び血小板活性化、増殖因子濃度の上昇等が認められ、血管肉腫の発生頻度が増加した可能性があるものと考えられる。なお、ラットにおいてはこのような影響はみられず、血管肉腫の発生はマウス特有の変化と考えられた。

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[68]。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。

なお、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%であった。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%であった。なお、神経障害性疼痛を対象とした長期投与試験（3 試験併合）では本剤群で 10.2%、線維筋痛症を対象とした長期投与試験では本剤群 9.4%で眼に関する副作用が認められた。

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[62]。

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI.薬効薬理に関する項目」参照

(2) 安全性薬理試験

1) hERG カリウムチャネル（*in vitro*）[69]

hERG カリウムチャネル電流に対して、60 及び 600μmol/L（9.6 及び 96μg/mL）のプレガバリンは、ほとんど影響を及ぼさなかった。

2) 中枢神経系への影響（ラット、マウス、サル）[70]

中枢神経系への影響に関する試験でみられた顕著な所見は、ラットにおいては 25mg/kg 以上の経口投与、マウスにおいては 300mg/kg 以上の静脈内投与もしくは 1000mg/kg 以上の経口投与でみられた、自発運動の低下もしくは運動失調である。プレガバリンをラットに経口投与すると、100mg/kg 以上の用量で自発運動が低下したが、低用量では明らかな変化は認められなかった。ラットでの運動失調を調べた試験では、25mg/kg（経口投与）より高い用量から軽度の運動失調が認められた。また、Beam walking 法を用いて、プレガバリンの影響をさらに詳細に検討したところ、10mg/kg（経口投与）から歩行運動の協調性の有意な減弱や平衡機能の障害との関連が示唆された。マウスにおいても自発運動を低下させたが、統計的な有意差が認められたのは 300mg/kg 静脈内投与又は 1000mg/kg 経口投与した群のみであった。さらに、リスザルにおいて、プレガバリンの 30 及び 100mg/kg の経口投与により、登る、つかむ行動及び運動協調性の低下が用量依存的に認められた。

3) 心血管系への影響（ラット、イヌ、サル）[71]

覚醒ラットにおいて、プレガバリンの 300mg/kg までの経口投与により、心拍数及び血圧に変化はなかった。また、覚醒イヌにおいても、プレガバリンの 50mg/kg の経口投与により、動脈圧、心拍数、心拍出量、末梢血管抵抗、左室収縮性及び心電図に変化はなかった。さらに覚醒サルに 10 及び 40mg/kg のプレガバリンを静脈内投与したとき、一般症状に異常は見られず、薬物に関連する心血管系の変化もなかった。

4) 呼吸系への影響（イヌ）[72]

麻酔イヌに対し、プレガバリンを 4mg/kg/min を 50 分間静脈内持続注入したときの（累積 200mg/kg）、肺気流、肺内外圧差を測定し、全肺抵抗、動的コンプライアンス、1 回換気量、呼吸数及び分時換気量を算出した結果、肺機能に変化は認められなかった。

5) 消化管運動への影響（ラット）[73]

ラットに 100 及び 300mg/kg を経口投与した場合、胃排出能及び小腸内輸送能の低下が認められた。また、30 及び 100mg/kg を経口投与した場合、大腸内容物の保持時間を有意に増大させた。しかしながら、日本人に最大臨床用量（300mg、1 日 2 回）を投与したときの約 25 倍[注)] の曝露量に達する用量のプレガバリンを、ラットに最大 2 年間反復投与した試験において、消化管に対する有害作用は認められていない。

注）ラットのがん原性試験において、雌にプレガバリンの 900mg/kg を混餌投与したときの AUC_{0-24}2960μg・h/mL を、日本人に最大臨床用量（300mg、1 日 2 回）を経口投与したときの定常状態における AUC_{0-12}58.8μg・h/mL の 2 倍で除した。

6）腎臓への影響（ラット）[74]

ラットに 15mg/kg 及び 150mg/kg のプレガバリンを静脈内投与したとき、15mg/kg では腎及び心血管系パラメータに影響は認められなかったが、150mg/kg では 8 例中 1 例で尿による被毛の汚れが認められた。また、150mg/kg 静脈内投与により、心拍数、摂水量、尿量が有意に増加した。しかし本用量でのプレガバリンの C_{max} は 210μg/mL であり、日本人に最大臨床用量（300mg、1 日 2 回）を投与したときの C_{max}（10.3μg/mL）の約 20 倍であること、及び血圧又は尿中電解質排泄の変化は認められなかった。

（3）その他の薬理試験

血中濃度との関連（ラット）[75]

ラットを用いた薬物動態試験及び生殖発生毒性試験の結果より推定した、ラットでの薬理試験の作用発現用量における C_{max} を表に示した。このまとめから、プレガバリンの鎮痛作用は血漿中濃度が 9.3 から 15μg/mL 程度のときに発現することが示唆された。日本人に最大臨床用量である 300mg（1 日 2 回）を投与した時の定常状態における C_{max} は 10.3μg/mL であることから、臨床用量での有効性を支持するものと考えられた。

自然睡眠の誘発作用は C_{max} が 9.3μg/mL 以上のときに、軽度の運動協調性の低下、自発運動の低下、正向反射の遅延は C_{max} が 15 から 185μg/mL、消化管副作用と関連する所見は C_{max} が 32μg/mL 以上のときに認められた。

これらの結果から、プレガバリンの神経障害性疼痛に対する鎮痛作用、抗けいれん作用及び自然睡眠の誘発作用は血漿中濃度が 10μg/mL 以下で発現するものと考えられた。一方、ほとんどの副作用は血漿中濃度が 10μg/mL を超える用量で発現することが示唆された。

ラットを用いた動物モデルにおけるプレガバリンの作用と血漿中濃度のまとめ

動物モデル	動物種 投与経路	関連病態	作用発現用量	推定最大血漿中濃度（C_{max}）[a]
慢性絞扼神経損傷モデルでの鎮痛作用	ラット、経口	神経障害性疼痛	3mg/kg（MED）	約 9.3μg/mL
脊髄神経結紮モデルでの鎮痛作用	ラット、経口		10mg/kg（MED）	約 15μg/mL
ホルマリンテストでの鎮痛作用	ラット、経口	炎症性疼痛	10mg/kg（MED）	約 15μg/mL
抗けいれん作用（最大電撃けいれん）	ラット、経口	てんかん	1.3mg/kg（ED_{50} 値）	約 7.9μg/mL
抗不安作用（Vogel コンフリクトモデル）	ラット、経口	不安障害	10mg/kg（MED）	約 15μg/mL
梁渡り時間の延長（Beam walking 法）	ラット、経口	中枢性副作用	10mg/kg（MED）	約 15μg/mL
反転させた金網からの落下回数増加	ラット、経口	中枢性副作用	300mg/kg（MED）	>185μg/mL
自発運動の低下	ラット、経口、静脈内	中枢性副作用	100mg/kg（MED）	約 91μg/mL
正向反射の遅延	ラット、経口	中枢性副作用	257mg/kg（ED_{50} 値）	約 185μg/mL
ノンレム睡眠の増加	ラット、経口	中枢性副作用	3mg/kg（MED）	約 9.3μg/mL
大腸保持時間の増加	ラット、経口	消化管副作用	30mg/kg（MED）	約 32μg/mL
胃排出遅延	ラット、経口	消化管副作用	100mg/kg（MED）	約 91μg/mL

a）ラットを用いた薬物動態試験で得られた結果から、回帰法により C_{max} を推定した。但し、257 及び 300mg/kg 経口投与時の C_{max} は、生殖発生毒性試験における 250mg/kg 経口投与時のトキシコキネティクスデータを用いた。

※ 本表はラット経口投与時の C_{max} を推定している。

（参考情報）

①放射性リガンド結合アッセイ（*in vitro*）[76]

38 種の一般的な薬物受容体、酵素、イオンチャネルに対する放射性リガンド結合に対して、プレガバリンは 100μmol/L においても 30%を超える特異結合の阻害又は増強は認められず、ラット神経組織においてノルアドレナリン、セロトニン、ドパミンの再取り込みを変化させなかったことから、薬理学的濃度のプレガバリンは、一般的に知られている薬物作用部位に対して薬理作用を示さないものと考えられる。

②抗けいれん作用（マウス、ラット）[77]

プレガバリンの抗けいれん作用を、マウス及びラットの最大電撃けいれんモデルを用いて検討した。マウスにプレガバリン 30mg/kg を単回経口又は静脈内投与したとき、抗けいれん作用は投与後約 120 分に最大になることが示された。ED_{50}値はおよそ 1～30mg/kg であり、鎮痛作用の有効用量と同程度であった。

③抗不安作用（ラット、マウス）[78]、[79]、[80]、[81]

プレガバリンの抗不安作用を、ベンゾジアゼピンが有効性を示すラットを用いた Geller 及び Vogel コンフリクト試験、高架式十字迷路試験及びマウスを用いた尾懸垂試験において検討した。プレガバリンは 3～30mg/kg の用量において、これらの試験で抗不安作用を示した。

④睡眠への影響（ラット）[82]

類薬であるガバペンチンの副作用として、傾眠が認められていることから、ラットの自然睡眠に対する影響を検討したところ、プレガバリン（3、10、30、100mg/kg、経口投与）は総睡眠時間に大きく影響することなく、非急速眼球運動（ノンレム）睡眠を増加させ、脳波における徐波活動を増加させた。

⑤薬物乱用の可能性（ラット、サル）[83]

プレガバリンは薬物乱用の危険性がある分子［GABA、オピオイド、グルタミン酸、カンナビノイド及びニコチン受容体又はドパミン及びセロトニン再取り込みトランスポーター］との結合活性を示さず、電気生理学的試験においてもベンゾジアゼピン、バルビツール酸又はグルタミン酸拮抗薬と共通の作用を示さなかった。ラットを用いたモルヒネ弁別試験において、プレガバリン（1～100mg/kg、皮下投与）はモルヒネ様自覚効果を示さなかった。また、ミダゾラムと生理食塩水を識別できるよう訓練されたアカゲザル弁別試験においてもプレガバリン(30、100、180、300mg/kg、経口投与）は般化されなかった。ラットを用いた条件づけ場所嗜好性試験において、プレガバリンは、モルヒネ様嗜好性を示さず、また、ラットに対して、コカインやアンフェタミンと類似の中枢興奮様作用を示さなかった。さらにサルを用いた静脈内自己摂取試験では、プレガバリンに持続する強化作用は認められなかった。ラットにおける退薬症候も、ペントバルビタールと比較して軽度であった。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

（マウス、ラット、サル）[84]

経口及び静脈内投与による単回投与毒性試験をマウス、ラット及びサルを用いて実施した。自発運動の低下がマウス、ラット及びサルで、軟便、下痢又は尿による汚れがラット及びサルでみられたが、マウス及びラットでは経口投与で 5000mg/kg、静脈内投与で 300mg/kg まで、サルでは経口投与で 2000mg/kg まで死亡例及び臨床検査値の変化は認められなかった。また、剖検及び病理組織学的検査でも、投与に関連した所見はいずれの投与経路でも認められなかった。

(2) 反復投与毒性試験

（ラット、サル）[85)]

プレガバリンの反復投与毒性試験（経口投与）

動物種	投与期間	投与量（mg/kg/日）	無毒性量（mg/kg/日）
ラット	4 週	50、100、250、500、1250 2500、5000	50
	13 週	50、250、500、1250	50
	26/52 週	50、250、500	50mg/kg/日において軽微な変化がみられた
サル	4 週	25、50、100、500、500（1 日 2 回）	25
	13 週	10、25、100、500	10
	65～69 週	10、25、100	10
		250mg/kg で 13 週、 500mg/kg で 52～56 週	

1) ラットを用いた試験

運動失調及び自発運動低下が 500mg/kg（AUC_{0-24}：1280μg･h/mL）以上の用量で、また尾の皮膚症が 250mg/kg 以上（AUC_{0-24}：802μg･h/mL 以上）で認められた。尿による汚れが対照群を含む全群で認められ、雌の 50mg/kg 以上ではその頻度が上昇した。体重増加抑制（18%～70%）が 500～5000mg/kg の 4、13 及び 52 週間投与で認められたが、52 週間投与試験の 50 及び 250mg/kg（最高 AUC：1210μg･h/mL）では体重増加量に変化は認められなかった。さらに、腎盂腎炎及び膀胱炎に関連した膀胱の変化及び散発的な死亡例が 250mg/kg 以上（AUC_{0-24}：802μg･h/mL 以上）で認められた。赤血球パラメータ（赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値）の増加（6%～16%）が 500mg/kg 以上の 4 週間投与で認められた。赤血球数のみの増加（5%～11%）が 50～1250mg/kg（AUC_{0-24}：228μg･h/mL 以上）の 13、26 及び 52 週間投与で認められた。また、血小板数の減少（14%～36%）が、雄では 50mg/kg 以上、雌では 100mg/kg 以上の用量（AUC_{0-24}：228μg･h/mL 以上）で最長 52 週間認められた。赤血球パラメータ及び血小板数の変化は、4 週間投与後の 4 週間の休薬期間中に回復した。ラットでは骨髄中の有核細胞数の減少（18%～44%）が 250～1250mg/kg の 13 週間、26 週間又は 52 週間投与で認められた。50mg/kg（AUC_{0-24}：228μg･h/mL 以下）では、52 週間投与においても骨髄の変化は認められなかった。精巣上体の精子数減少が 500mg/kg 以上（AUC_{0-24}：1690μg･h/mL 以上）の 4 週間投与でみられたが、52 週間投与試験では最高用量の 500mg/kg でも認められなかった。ラットの無毒性量は、13 週間投与試験では 50mg/kg（AUC_{0-24}：189μg･h/mL、雌雄平均値）であり、52 週間投与試験においては同用量で軽微な変化が認められた。

2）サルを用いた試験

13 週間までの反復投与試験では鼻汁及び軟便・下痢が 100～2000mg/kg（AUC_{0-24}：388μg･h/mL 以上）、自発運動の低下/運動失調が 500mg/kg 以上（AUC_{0-24}：974μg･h/mL 以上）、死亡例（投与開始後 3 日以内）が 500mg/kg（1 日 2 回）、1000 及び 2000mg/kg で認められた。全死亡例のトキシコキネティクスデータがあるわけではないが、死亡例における AUC_{0-24} の最低値は 1640μg･h/mL であった。心筋の変化が 4 週間投与試験において 50mg/kg 以上で認められたが、長期の毒性試験では認められず、プレガバリン投与に関連するものではないと考えられた。体重増加量並びに赤血球及び血小板形態には 10～500mg/kg の 69 週間までの投与において影響はみられなかった。尾の皮膚症が 25mg/kg 以上で認められた。精子数、精子運動性及び形態への影響は 500mg/kg の 69 週間投与でもみられなかった。尾の皮膚症を除き、毒性学的に意義のある変化は 500mg/kg の 69 週間投与でも認められなかった。無毒性量は、4 週間投与試験では 25mg/kg（AUC_{0-24}：225μg･h/mL；C_{max}：34.3μg/mL、雌雄平均値）、13 週間投与試験では 10mg/kg（投与後 2 時間の血漿中濃度：9.67μg/mL、雌雄平均値）、長期（65 週間）投与試験では 10mg/kg（投与後 2 時間の血漿中濃度：14.0μg/mL、雌雄平均値）であった。

(3) 遺伝毒性試験

遺伝毒性（ラット、マウス）（*in vitro*、*in vivo*）[86)、87)、88)、89)、90)、91)、92)]

細菌（*S. typhimurium* 及び *E. coli*）を用いた復帰突然変異試験では、肝由来の代謝活性化の有無に関わらず 5000μg/plate まで陰性であった。ほ乳類細胞を用いた *in vitro* 試験では、代謝活性化の有無に関わらず 1600μg/mL まで遺伝子突然変異及び染色体構造異常の発生頻度増加は認められなかった。B6C3F1、CD-1 マウス及び Wistar ラットに 2000mg/kg まで単回経口投与した肝細胞不定期 DNA 合成試験の結果は陰性であった。B6C3F1 及び CD-1 マウス並びに Wistar ラットに最高 2000mg/kg を単回経口投与した小核試験では、骨髄中の小核出現頻度の増加は認められなかった。

(4) がん原性試験

がん原性（ラット、マウス）[68)]

ラットにおいて、最大臨床用量における平均ヒト曝露量の 25 倍まで腫瘍発生頻度の増加は認められなかった。マウスでの 2 年間投与では、最大臨床用量における平均ヒト曝露量の 6 倍以上で血管肉腫の発生頻度が増加した。血管肉腫形成を生じる非遺伝的機序について詳細に検討した。

マウスにおいて、発がん用量及び非発がん用量で血小板活性化、骨髄及び脾臓の巨核球造血、血中及び組織中の内皮増殖因子（それぞれ PDGF、VEGF）並びに内皮細胞増殖の増加/亢進と血管肉腫発生頻度の増加との関連性が明らかとなった。これらの変化と内皮細胞増殖の亢進との時間的関連性は、因果関係として成り立つ。ラット、サル及びヒトにおける試験の結果から、マウスで認められた腫瘍形成の機序は種特異的なものであることが明らかとなった。

(5) 生殖発生毒性試験[62)]

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（ラット）

雄Wistarラットにプレガバリンを250～2500mg/kgの用量で無処置雌との交配前77日から交配期間中にわたり投与した。精子の運動性低下が250mg/kg以上で、精巣上体内の精子数の減少、精子の形態異常及び交配所要日数の増加が1250mg/kg以上で認められた。精巣内の精子細胞数には変化はみられず、精巣に組織学的変化は認められなかった。2500mg/kgでは妊娠例がなく、1250mg/kgでは生存胎児数の減少及び着床前胚損失率の増加がみられた。精子運動性及び生殖能の低下は可逆性の変化であった。

雌Wistarラットにプレガバリンを500～2500mg/kgの用量で無処置雄との交配15日から妊娠7日まで投与した。尿による汚れ及び体重増加抑制がいずれの用量でもみられ、発情期の延長が1250mg/kg以上で、吸収胚数及び着床後胚損失率の増加が2500mg/kgで認められたが、受胎能への影響はみられなかった。

2) 胚・胎児発生に関する試験（マウス、ラット、ウサギ）

CD-1マウスにプレガバリンを500～2500mg/kgの用量で妊娠6日～15日に投与したところ、母動物、胚及び胎児に変化はみられず、発生への影響及び投与による奇形の発生は認められなかった。

Wistarラットにプレガバリンを500～2500mg/kgの用量で妊娠6日～17日に投与したところ、母動物への影響がいずれの用量でもみられ、胎児体重の減少が2500mg/kgで認められた。

NZWウサギにプレガバリンを250～1250mg/kgの用量で妊娠6日～20日に投与したところ、母動物への影響がいずれの用量でもみられ、また、流産、胎児体重及び胎盤重量の減少並びに骨化抑制が1250mg/kgで認められ、発生への影響が示唆された。投与に関連した奇形の発生は認められなかった。

3) 出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験（ラット）

ラットにプレガバリンを50～2500mg/kgの用量で妊娠6日から哺育20日まで投与したところ、運動失調、自発運動低下及び尾の皮膚症などの予測された一般症状が50mg/kgで観察されたことから、この用量は最小限の母動物毒性が発現する用量であることが示された。250mg/kg以上では胎児及び新生児の生存率が低下し、2500mg/kgでは出生後3日以降の生存児はみられなかった。出生児の体重減少で特徴づけられる発生毒性は100mg/kg以上で認められた。最大臨床用量における平均ヒト曝露量の約2倍の全身曝露量を示す50mg/kgにおいては、発生毒性は認められなかった。また、1250mg/kgでは受胎能の低下及び同腹児数の減少並びにF_1児における着床前胚損失率の増加が認められたが、F_2児では薬物投与に関連した外表奇形は観察されなかった。

(6) 局所刺激性試験

局所刺激性（ウサギ）※

ウサギに、0.9%NaClを溶媒としたプレガバリン製剤（20mg/mL）1mLを左耳の耳介静脈内に5日間連日投与した（0.6mL/分の注入速度により12mg/分の投与速度で投与）。動物を毎日観察し、投与5日の投与4時間後に安楽死処置し、耳介の投与部位を剖検時に評価後、病理組織学的検査に供した。

投与部位の変色及び腫張スコアは、対照群とプレガバリン投与群で同等であり、プレガバリン投与に関連する肉眼所見及び病理組織学的所見は認められなかった。以上の成績より、プレガバリン製剤はウサギにおいて静脈内投与時に刺激性を示さないものと考えられた。

※社内資料

(7) その他の特殊毒性

1) 幼若動物を用いた毒性試験（ラット）[63)]

プレガバリンの小児領域における臨床開発の可能性を考慮し、幼若ラットを用いた試験を実施した。7 及び 21 日齢のラットに 2500mg/kg 以下の用量を単回経口投与しても、死亡及び一般症状は観察されなかったが、体重増加量の減少が認められた。7 日齢の幼若ラットに 7 週間反復経口投与した試験では、50mg/kg 以上で歯ぎしり、自発運動の亢進及び体重増加抑制が観察された。

幼若雄ラットの性成熟、交尾行動、受胎能にプレガバリン投与の影響は認められなかった。500mg/kg において、精巣上体重量、精子運動能及び正常形態精子の割合に減少がみられ、これらの雄と交配させた雌では着床前胚損失率の増加が観察された。雌の 250 及び 500mg/kg では発情休止期が延長し、受胎率が低下した。50mg/kg では受胎率に変化はみられなかった。

神経筋機能、聴覚、長期学習・記憶能に変化はみられなかった。

7 日齢の幼若ラットにプレガバリン 50～500mg/kg を 7 週間反復経口投与した別の試験では、雄の 250mg/kg 以上で聴覚性驚愕反応の低下がみられた。

Morris 水迷路試験による学習能及び記憶能の検査において、500mg/kg 雌では障害が認められたが、雄では投与の影響は認められなかった。

全体として、幼若ラットに対する一般毒性学的な作用は成熟動物と同程度であった。

2) 抗原性/免疫毒性（ラット、サル）[93)]

プレガバリンの免疫毒性の有無は、反復投与毒性試験のガイダンス CPMP/SWP/1042/99 に準拠し、ラット及びサルを用いた反復投与毒性試験における標準的な免疫毒性評価項目（血液学的検査値、リンパ器官重量、リンパ組織の組織所見、骨髄の細胞充実度など）を用いて判定した。

免疫毒性パラメータに対するプレガバリンの影響は、ほぼ死亡例又は瀕死期屠殺例のみでみられた有意な変化と共に高曝露条件下で主として短期試験で認められたことから、プレガバリンは免疫毒性を誘発しないものと考えられた。

3) 依存性[83)]

プレガバリンは、乱用又は身体的依存を生じにくい。「IX-1. (3) その他の薬理試験」参照

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製　　剤：リリカカプセル 25mg、同カプセル 75mg、同カプセル 150mg 及びリリカ OD 錠 25mg、同 OD 錠 75mg、同 OD 錠 150mg

処方箋医薬品[注)]

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：プレガバリン

2. 有効期間

有効期間：3 年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有り

くすりのしおり：有り

その他の患者向け資材：患者用指導箋「リリカ®を服用する方とそのご家族へ」

（「XⅢ-2. その他の関連資料」参照）

6. 同一成分・同効薬

同一成分：なし

同　効　薬：ミロガバリンベシル酸塩、エパルレスタット、メキシレチン塩酸塩

ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液含有製剤、デュロキセチン塩酸塩

7. 国際誕生年月日

2004 年 7 月 6 日（欧州連合）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

製品名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
リリカカプセル 25mg	2010年4月16日	22200AMX00297	2010年6月11日	2010年6月22日
リリカカプセル 75mg		22200AMX00298		
リリカカプセル 150mg		22200AMX00299		
リリカ OD 錠 25mg	2017年2月17日	22900AMX00502	2017年5月31日	2017年6月 8日
リリカ OD 錠 75mg		22900AMX00503		
リリカ OD 錠 150mg		22900AMX00504		

リリカカプセル 25mg、同カプセル 75mg、同カプセル 150mg
製造販売一部変更承認年月日：2010 年 10 月 27 日（効能又は効果変更による）
2012 年 6 月 22 日（効能又は効果追加による）
2013 年 2 月 28 日（効能又は効果追加による）

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

リリカカプセル 25mg、同カプセル 75mg、同カプセル 150mg
2010 年 10 月 27 日　末梢性神経障害性疼痛
2012 年　6 月 22 日　線維筋痛症に伴う疼痛
2013 年　2 月 28 日　神経障害性疼痛

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知日：2019 年 6 月 20 日
再審査結果：カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない）。

11. 再審査期間

8 年：2010 年 4 月 16 日～2018 年 4 月 15 日（終了）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める掲示事項等（平成 18 年厚生労働省告示第 107 号）の一部を改正した平成 20 年厚生労働省告示第 97 号（平成 20 年 3 月 19 日付）の「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード（YJ コード）	HOT（9 桁）番号	レセプト電算処理システム用コード
リリカカプセル 25mg	1190017M1028	1190017M1028	119837903	621983701
リリカカプセル 75mg	1190017M2024	1190017M2024	119838603	621983801
リリカカプセル 150mg	1190017M3020	1190017M3020	119839303	621983901
リリカ OD 錠 25mg	1190017F1029	1190017F1029	125382502	622538201
リリカ OD 錠 75mg	1190017F2025	1190017F2025	125383202	622538301
リリカ OD 錠 150mg	1190017F3021	1190017F3021	125384902	622538401

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

1) 西岡　豊ほか：錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性情報　改訂6版. 2009：441
2) Wolfe, F. et al.：Arthritis Rheum. 1990：33 (2) ：160-172 (PMID：2306288)
3) 日本線維筋痛症学会編：線維筋痛症診療ガイドライン 2011. 2011：23
4) 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）
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）
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）
7) 小川　節郎ほか：日本ペインクリニック学会誌. 2010：17 (2) ：141-152
8) 社内資料：国内第Ⅲ相用量反応試験（帯状疱疹後神経痛）（2010 年 4 月 16 日承認、CTD2.7.3.3）
9) 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）
10) 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）
11) van Seventer, R. et al.：Curr Med Res Opin. 2006：22 (2) ：375-384 (PMID：16466610)
12) 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）
13) 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）
14) 社内資料：外国第Ⅲb 相試験（脊髄損傷後疼痛）（2013 年 2 月 28 日承認、CTD2.7.3.3）
15) 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）
16) 小川　節郎ほか：麻酔. 2010：59 (8) ：961-970
17) 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）
18) 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）
19) 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）
20) 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）
21) 社内資料：外国長期投与試験（脊髄損傷後疼痛）（2013 年 2 月 28 日承認、CTD2.7.3.5.2）
22) 野澤　一貴ほか：Prog Med. 2018：38 (8) ：883-896
23) 野澤　一貴ほか：Prog Med. 2018：38 (9) ：1009-1018
24) Satoh J, et al.：Diabet Med. 2011：28 (1) ：109-116 (PMID：21166852)
25) Kavoussi R.：Eur Neuropsychopharmacol. 2006：16 (Suppl.2) ：128-133 (PMID：16765030)
26) Dooley DJ, et al.：Synapse. 2002：45 (3) ：171-190 (PMID：12112396)
27) Bauer CS, et al.：J Neurosci. 2009：29 (13) ：4076-4088 (PMID：19339603)
28) Tanabe M, et al.：J Neurosci Res. 2008：86 (15) ：3258-3264 (PMID：18655202)
29) Bee LA, et al.：Pain　2008：140 (1) ：209-223 (PMID：18809257)
30) Fink K, et al.：Neuropharmacology　2002：42 (2) ：229-236 (PMID：11804619)
31) Maneuf YP, et al.：Pain　2001：93 (2) ：191-196 (PMID：11427331)
32) 社内資料：[^{3}H] モノアミン神経伝達物質放出に対する作用（2010 年 4 月 16 日承認、CTD2.6.2.2）
33) 社内資料：サブスタンス P 及びカルシトニン遺伝子関連ペプチドの放出に対する作用（2010 年 4 月 16 日承認、CTD2.6.2.2）
34) Field MJ, et al.：Pain　1999：83 (2) ：303-311 (PMID：10534603)
35) Field MJ, et al.：Pain　1999：80 (1-2) ：391-398 (PMID：10204753)
36) Tanabe M, et al.：Eur J Pharmacol. 2009：609 (1-3) ：65-68 (PMID：19285498)
37) 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）

38) Field MJ, et al. : Br J Pharmacol. 1997 : 121 (8) : 1513-1522 (PMID : 9283683)
39) 社内資料：足蹠ホルマリンテストにおける鎮痛作用（強制経口）（2010 年 4 月 16 日承認、CTD2.6.2.2）
40) Field MJ, et al. : J Pharmacol Exp Ther. 1997 : 282 (3) : 1242-1246 (PMID : 9316831)
41) 社内資料：サブスタンス P 及び NMDA 誘発痛覚過敏モデルにおける作用（2010 年 4 月 16 日承認、CTD2.6.2.2）
42) 社内資料：生物学的同等性試験
43) 社内資料：食事の影響（2010 年 4 月 16 日承認、CTD2.7.1.2.2）
44) 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）
45) 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）
46) 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）
47) 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）
48) 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）
49) Brodie MJ, et al. : Epilepsia 2005 : 46 (9) : 1407-1413 (PMID : 16146435)
50) 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）
51) 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）
52) Piyapolrungroj N, et al. : Pharm Res. 2001 : 18 (8) : 1126-1230 (PMID : 11587483)
53) Jezyk N, et al. : Pharm Res. 1999 : 16 : 519-526 (PMID : 10227706)
54) 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）
55) 社内資料：マウスにおける組織分布（2010 年 4 月 16 日承認、CTD2.6.4.4）
56) 社内資料：ラットにおける組織分布（2010 年 4 月 16 日承認、CTD2.6.4.4）
57) 社内資料：サルにおける組織分布（2010 年 4 月 16 日承認、CTD2.6.4.4）
58) 社内資料：妊娠ラットにおける組織分布（2010 年 4 月 16 日承認、CTD2.6.4.4）
59) 社内資料：健康授乳婦における薬物動態
60) 社内資料：血漿蛋白結合（2010 年 4 月 16 日承認、CTD2.7.2.2.1.5）
61) 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）
62) 社内資料：生殖発生毒性試験（2010 年 4 月 16 日承認、CTD2.6.6.6）
63) 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）
64) 後藤　英司ほか：総合臨床. 1996 : 45 (8) : 1946-1951
65) 日本病院薬剤師会編：重大な副作用回避のための服薬指導情報集 1. 1997 : 20
66) 日本病院薬剤師会編：重大な副作用回避のための服薬指導情報集 2. 1998 : 103
67) 日本病院薬剤師会編：重大な副作用回避のための服薬指導情報集 1. 1997 : 61
68) 社内資料：がん原性試験（2010 年 4 月 16 日承認、CTD2.6.6.5）
69) 社内資料：hERG カリウムチャネルに対する影響（2010 年 4 月 16 日承認、CTD2.6.2.4）
70) 社内資料：中枢神経系症状の観察（マウス、ラット、リスザル）（2010 年 4 月 16 日承認、CTD2.6.2.4）
71) 社内資料：心血管パラメータへの影響（ラット、イヌ、サル）（2010 年 4 月 16 日承認、CTD2.6.2.4）
72) 社内資料：呼吸器系への影響（2010 年 4 月 16 日承認、CTD2.6.2.4）
73) 社内資料：消化管運動への影響（2010 年 4 月 16 日承認、CTD2.6.2.4）
74) 社内資料：腎臓への影響（2010 年 4 月 16 日承認、CTD2.6.2.4）
75) 社内資料：各種作用発現における血漿中濃度（2010 年 4 月 16 日承認、CTD2.6.2.6）
76) 社内資料：各種放射性リガンド結合に対する作用（2010 年 4 月 16 日承認、CTD2.6.2.3）
77) 社内資料：最大電撃による強直－進展性発作に対する作用（マウス、ラット）（2010 年 4 月 16 日承認、CTD2.6.2.2）
78) 社内資料：Geller コンフリクト試験における作用（ラット）（2010 年 4 月 16 日承認、CTD2.6.2.3）
79) 社内資料：Vogel コンフリクト試験における作用（ラット）（2010 年 4 月 16 日承認、CTD2.6.2.3）

80）社内資料：高架式十字迷路試験における作用（ラット）（2010年4月16日承認、CTD2.6.2.3）
81）社内資料：尾懸垂試験における作用（マウス）（2010年4月16日承認、CTD2.6.2.3）
82）社内資料：自然睡眠に対する作用（2010年4月16日承認、CTD2.6.2.3）
83）社内資料：薬物乱用あるいは身体的依存に対する作用（マウス、ラット、アカゲザル）（2010年4月16日承認、CTD2.6.2.3）
84）社内資料：単回投与毒性作用（マウス、ラット、サル）（2010年4月16日承認、CTD2.6.6.2）
85）社内資料：反復投与毒性作用（ラット、サル）（2010年4月16日承認、CTD2.6.6.3）
86）社内資料：細菌を用いた復帰突然変異試験（2010年4月16日承認、CTD2.6.6.4）
87）社内資料：ほ乳類培養細胞を用いた遺伝子突然変異試験（2010年4月16日承認、CTD2.6.6.4）
88）社内資料：ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験（2010年4月16日承認、CTD2.6.6.4）
89）社内資料：マウスにおける肝細胞不定期DNA合成試験（2010年4月16日承認、CTD2.6.6.4）
90）社内資料：ラットにおける肝細胞不定期DNA合成試験（2010年4月16日承認、CTD2.6.6.4）
91）社内資料：マウスにおける小核試験（2010年4月16日承認、CTD2.6.6.4）
92）社内資料：ラットにおける小核試験（2010年4月16日承認、CTD2.6.6.4）
93）社内資料：免疫毒性試験（2010年4月16日承認、CTD2.6.6.8）

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

プレガバリンは、2024 年 6 月現在、日本、米国、欧州連合諸国、オーストラリア、カナダを含む世界 100 以上の国と地域で承認されており、神経障害性疼痛、てんかん（部分発作併用療法）、全般性不安障害、線維筋痛症などの適応症で使用されている。販売名は、いずれの国においても LYRICA である。また、プレガバリンの口腔内崩壊錠は海外では承認されていない。

外国における承認状況（2024 年 6 月現在）

国名	初回承認日	神経障害性疼痛	線維筋痛症	その他
アメリカ合衆国	2004 年 12 月 30 日	－	○	PHN, DPN, SCI
カナダ	2005 年 6 月 3 日	－	○	PHN, DPN, SCI
アルゼンチン共和国	2005 年 2 月 16 日	○	○	－
ブラジル連邦共和国	2004 年 12 月 13 日	○	○	－
メキシコ合衆国	2004 年 9 月 24 日	○	○	－
フランス共和国	2004 年 7 月 6 日	○	－	－
ドイツ連邦共和国	2004 年 7 月 6 日	○	－	－
イタリア共和国	2004 年 7 月 6 日	○	－	－
ポルトガル共和国	2004 年 7 月 6 日	○	－	－
スペイン	2004 年 7 月 6 日	○	－	－
英国	2004 年 7 月 6 日	○	－	－
ロシア連邦	2006 年 7 月 7 日	○	○	－
中華人民共和国	2010 年 5 月 7 日	－	○	PHN
香港	2005 年 2 月 12 日	○	○	－
インド	2005 年 11 月 25 日	○	○	－
大韓民国	2005 年 6 月 14 日	○	○	－
シンガポール共和国	2005 年 5 月 12 日	○	○	－
オーストラリア連邦	2005 年 4 月 13 日	○	－	－
ニュージーランド	2005 年 11 月 24 日	○	－	－

PHN：帯状疱疹後神経痛、DPN：糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛、SCI：脊髄損傷後疼痛

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国の承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

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。

○米国における効能又は効果、用法及び用量　米国添付文書2025年4月改訂版

［効能又は効果］
- **糖尿病性末梢神経障害に伴う神経障害性疼痛**
- **帯状疱疹後神経痛**
- **てんかん部分発作を有する患者（生後1ヵ月以上）を対象とした併用治療**
- **線維筋痛症の治療**
- **脊髄損傷に伴う神経障害性疼痛**

［用法及び用量］
本剤は食前及び食後にかかわらず、経口投与する。
本剤の投与を中止する場合には、最低でも1週間以上かけて徐々に減量してから中止する。
本剤は主に腎臓を介して排泄されるため、腎機能の低下した患者では用量を調整する。

糖尿病性末梢神経障害に伴う神経障害性疼痛
クレアチニン・クリアランスが60mL/分以上の患者における本剤の最高推奨用量は、100mg 1日3回（300mg/日）である。50mg 1日3回（150mg/日）から投与を開始する。有効性及び忍容性に応じて1週間以内に300mg/日まで増量できる。
本剤 600mg/日の投与量も試験されたが、有意な追加的有用性を示す証拠はなく、また忍容性は良好とは言えない。用量依存的な副作用を考慮して、300mg/日を上回る用量の投与は勧められない。

帯状疱疹後神経痛
クレアチニン・クリアランスが60mL/分以上の患者における本剤の推奨用量は、75～150mg 1日2回、又は50～100mg 1日3回（150～300mg/日）である。75mg 1日2回又は50mg 1日3回（150mg/日）から投与を開始する。有効性及び忍容性に応じて1週間以内に300mg/日まで増量できる。
本剤300mg/日を2～4週間投与しても十分な疼痛緩和を得られない患者については、本剤投与に忍容性が認められることを条件に、300mg 1日2回又は200 mg 1日3回（600mg/日）までの投与が可能である。副作用が用量依存的で、副作用を理由とする投与中止率が高いことから、300mg/日を上回る用量の投与は、継続的な痛みがあり、300mg/日投与に忍容性が得られる患者に限る。

てんかん部分発作を有する患者を対象とした併用治療

成人患者及び生後1ヵ月以上の小児患者に推奨される用量を表1に示す。表1に示すように、総1日投与量を2回又は3回に分けて経口投与する。小児患者では、体重によって用量を調整する。臨床反応と忍容性に応じて、用量はおおよそ週ごとに増量することができる。

表1. 成人患者及び生後1ヵ月以上の小児患者における推奨用量

年齢及び体重	推奨初期用量	推奨最大用量	投与回数
成人（17歳以上）	150mg/日	600mg/日	BID又はTID
体重30kg以上の小児患者	2.5mg/kg/日	10mg/kg/日 (600mg/日を超えない)	BID又はTID
体重30kg未満の小児患者	3.5mg/kg/日	14mg/kg/日	生後1ヵ月から4歳未満：TID 4歳以上：BID又はTID

TID＝1日3回、BID＝1日2回

本剤のプロファイルは有効性及び安全性とも用量依存的であることが示されている。
用量の増量率が本剤の忍容性に及ぼす影響については、正式には検討されていない。
ガバペンチンを服用中の患者における本剤の併用治療薬としての効果については、比較対照試験による評価を行っていない。したがって、ガバペンチン併用時の本剤の推奨用量に関しては提示できない。

線維筋痛症の治療

線維筋痛症に対する本剤の推奨用量は300～450mg/日である。75mg 1日2回（150mg/日）から開始する。有効性及び忍容性に応じて1週間以内に150mg 1日2回（300mg/日）に増量できる。300mg/日投与で十分な効果が認められない患者に対しては、さらに225mg 1日2回（450mg/日）まで増量できる。600mg/日投与を検討する試験が実施されたが、600mg/日の増量によるベネフィットは認められず、忍容性も低かった。副作用が用量依存的であったことから、450mg/日を上回る量の投与は推奨されない。

脊髄損傷に伴う神経障害性疼痛

脊髄損傷に伴う神経障害性疼痛の治療に対する本剤の推奨用量は150～600mg/日である。推奨開始用量は75 mg 1日2回（150mg/日）である。有効性と忍容性に応じて1 週間以内に用量を150mg 1日2回（300mg/日）に増量することができる。150mg 1日2回を2～3週間投与しても十分な疼痛緩和が得られない患者については、本剤に忍容性がある場合には、300mg 1日2回までの投与が可能である。

腎機能障害を有する患者

本剤については、副作用が用量依存的で主に腎臓を介して排泄されることから、腎機能が低下した成人患者では用量を調整する。腎機能が低下した小児患者における本剤の臨床試験は実施されていない。
腎機能障害を有する患者における用量調整は、クレアチニン・クリアランス（CLcr）に基づいて表2の用量で実施する。この表を利用するには、その患者のCLcr（単位：mL/分）を推定する必要がある。この推定値（mL/分）は、次のCockcroft and Gault の式を使って血清クレアチニン（mg/dL）定量値から求めることができる。

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

用法・用量の項に記載したとおり、正常な腎機能を有する患者（CLcr60 mL/分以上）に対して推奨される総1日投与量は適応症に応じて設定されている。表2を参照して腎機能により用量を調整する。

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

血液透析を受けている患者では、腎機能に応じた1日用量の調整を行うほか、透析実施日にはその1日用量に加えて4時間の透析直後に補充投与を実施する（表2参照）。

表 2. 腎機能に基づくプレガバリン用量調整

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

TID＝1 日 3 回、BID＝1 日 2 回、QD＝1 日 1 回

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

† 補充投与は、追加的な単回投与である。

○欧州における効能又は効果、用法及び用量　欧州添付文書 2025 年 5 月改訂版

［効能又は効果］

神経障害性疼痛

本剤は成人における末梢性及び中枢性神経障害性疼痛の治療に用いる。

てんかん

本剤は二次性全般化の有無に関わらず、部分発作を有する成人患者の併用療法として使用する。

全般性不安障害

本剤は成人の全般性不安障害の治療に対して適応を有する。

［用法及び用量］

150～600mg/日を 1 日 2 回又は 3 回に分けて経口投与する。

神経障害性疼痛

150mg/日を 1 日 2 回又は 3 回に分けた用量で投与を開始する。それぞれの患者に対する反応性及び忍容性に応じて、3～7 日間隔で 300mg/日まで増量することができる。必要であれば、さらに 7 日間隔で 600mg/日の最高用量まで増量することができる。

てんかん

150mg/日を 1 日 2 回又は 3 回に分けた用量で投与を開始する。それぞれの患者に対する反応性及び忍容性に応じて、1 週間後に 300mg/日まで増量することができる。さらに 1 週間後に 600mg/日の最高用量まで増量することができる。

全般性不安障害

150～600mg/日を 1 日 2 回又は 3 回に分けて投与する。その投与の必要性を定期的に再検討すべきである。
150mg/日の用量で投与を開始する。それぞれの患者に対する反応性及び忍容性に応じて、1 週間後に 300 mg/日まで増量することができる。1 週間後に 450mg/日まで増量することができる。さらに 1 週間後に 600mg/日の最高用量まで増量することができる。

本剤の投与の中止

本剤の投与を中止する場合には効能・効果に関係なく、最新の実地臨床にしたがって 1 週間以上かけて用量を徐々に減量していくことが推奨される。

腎機能障害を有する患者

本剤は全身循環中から主に腎排泄により未変化体として排泄される。本剤のクリアランスはクレアチニン・クリアランスに比例するため、腎機能障害を有する患者では次式でクレアチニン・クリアランス（CLcr） を求め、表 1 を参考に個別に用量を減量しなければならない。

$$\mathrm{CLcr}\ (\mathrm{ml/分}) = \left[\frac{1.23 \times [140 - \text{年齢（歳）}] \times \text{体重（kg）}}{\text{血清クレアチニン（}\mu\mathrm{mol/l}\text{）}}\right]$$ （女性の場合はこれに 0.85 を乗じる）

本剤は、血液透析によって血漿中から効果的に除去される（4 時間の除去率 50%）。血液透析を受けている患者では、腎機能に応じた 1 日用量の調整を行うほか、透析実施日にはその 1 日用量に加えて 4 時間の透析直後に補充投与を行う（表 1 参照）。

表 1.腎機能に基づくプレガバリン用量調整

クレアチニン・クリアランス (CLcr) (ml/分)	プレガバリン総 1 日用量*		投与回数
	初回用量（mg/日）	最高用量（mg/日）	
≥60	150	600	BID 又は TID
≥30 - <60	75	300	BID 又は TID
≥15 - <30	25-50	150	QD 又は BID
<15	25	75	QD
血液透析後の補充投与（mg）			
	25	100	単回投与+

TID＝1 日 3 回、BID＝1 日 2 回、QD＝1 日 1 回

＊1 回あたりの用量（mg）は、総 1 日用量（mg/日）を投与回数で割ることによって求められる。

＋補充投与とは、追加的な単回投与である。

肝障害を有する患者への投与

肝障害を有する患者における用量調整の必要はない。

小児等への投与

12 歳未満の小児及び青年（12～17 歳）における本剤の安全性及び有効性は確立されていない。現在利用可能なデータは有害事象、薬力学的特性及び薬物動態の項で説明されているが、用法・用量に関する推奨はできない。

高齢者への投与

高齢患者では腎機能が低下していることがあるため、本剤の用量の減量を必要とする場合がある（腎機能障害を有する患者を参照）。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦への投与に関する情報

妊婦に関する海外情報（米国の添付文書、オーストラリアの分類）

本邦の添付文書の「**9.5 妊婦**」、「**9.6 授乳婦**」の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書、オーストラリアの分類とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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[62]。

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[59]。［16.6.4 参照］

出典	記載内容
米国の添付文書 (2025年4月)	**Pregnancy** Risk Summary Observational studies on the use of Lyrica during pregnancy suggest a possible small increase in the rate of overall major birth defects, but there was no consistent or specific pattern of major birth defects identified (see Data). Available postmarketing data on miscarriage and other maternal, fetal, and long term developmental adverse effects were insufficient to identify risk associated with pregabalin. In animal reproduction studies, increased incidences of fetal structural abnormalities and other manifestations of developmental toxicity, including skeletal malformations, retarded ossification, and decreased fetal body weight were observed in the offspring of rats and rabbits given pregabalin orally during organogenesis, at doses that produced plasma pregabalin exposures (AUC) greater than or equal to 16 times human exposure at the maximum recommended dose (MRD) of 600 mg/day *[see Data]*. In an animal development study, lethality, growth retardation, and nervous and reproductive system functional impairment were observed in the offspring of rats given pregabalin during gestation and lactation. The no-effect dose for developmental toxicity was approximately twice the human exposure at MRD. The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated populations are unknown. However, the background risk in the U.S. general population of major birth defects is 2-4% and of miscarriage is 15-20% of clinically recognized pregnancies. Data *Animal Data* When pregnant rats were given pregabalin (500, 1250, or 2500 mg/kg) orally throughout the period of organogenesis, incidences of specific skull alterations attributed to abnormally advanced ossification (premature fusion of the jugal and nasal sutures) were increased at greater than or equal to 1250 mg/kg, and incidences of skeletal variations and retarded ossification were increased at all doses. Fetal body weights were decreased at the highest dose. The low dose in this study was associated with a plasma exposure (AUC) approximately 17 times human exposure at the MRD of 600 mg/day. A no-effect dose for rat embryo-fetal developmental toxicity was not established. When pregnant rabbits were given LYRICA (250, 500, or 1250 mg/kg) orally throughout the period of organogenesis, decreased fetal body weight and increased incidences of skeletal malformations, visceral variations, and retarded ossification were observed at the highest dose. The no-effect dose for developmental toxicity in rabbits (500 mg/kg) was associated with a plasma exposure approximately 16 times human exposure at the MRD. In a study in which female rats were dosed with LYRICA (50, 100, 250, 1250, or 2500 mg/kg) throughout gestation and lactation, offspring growth was reduced at greater than or equal to 100 mg/kg and offspring survival was decreased at greater than or equal to 250 mg/kg. The effect on offspring survival was pronounced at doses greater than or equal to 1250 mg/kg, with 100% mortality in high-dose litters. When offspring were tested as adults, neurobehavioral abnormalities (decreased auditory startle responding) were observed at greater than or equal to 250 mg/kg and reproductive impairment (decreased fertility and litter size) was seen at 1250 mg/kg. The no-effect dose for pre- and postnatal developmental toxicity in rats (50 mg/kg) produced a plasma exposure approximately 2 times human exposure at the MRD. In the prenatal-postnatal study in rats, pregabalin prolonged gestation and induced dystocia at exposures greater than or equal to 50 times the mean human exposure ($AUC_{(0-24)}$ of 123 μg·hr/mL) at the MRD. **Lactation** Risk Summary Small amounts of pregabalin have been detected in the milk of lactating women. A pharmacokinetic study in lactating women detected pregabalin in breast milk at average steady state concentrations approximately 76% of those in maternal plasma. The estimated average daily infant dose of pregabalin from breast milk (assuming mean milk consumption of 150 mL/kg/day) was 0.31 mg/kg/day, which on a mg/kg basis would be approximately 7% of the maternal dose [see Data]. The study did not evaluate the effects of LYRICA on milk production or the effects of LYRICA on the breastfed infant. Based on animal studies, there is a potential risk of tumorigenicity with pregabalin exposure via breast milk to the breastfed infant. Available clinical study data in patients greater than 12 years of age do not provide a clear conclusion about the potential risk of tumorigenicity with pregabalin. Because of the potential risk of tumorigenicity, breastfeeding is not recommended during treatment with LYRICA.

	Data A pharmacokinetic study in ten lactating women, who were at least 12 weeks postpartum, evaluated the concentrations of pregabalin in plasma and breast milk. LYRICA 150 mg oral capsule was given every 12 hours (300 mg daily dose) for a total of four doses. Pregabalin was detected in breast milk at average steady-state concentrations approximately 76% of those in maternal plasma. The estimated average daily infant dose of pregabalin from breast milk (assuming mean milk consumption of 150 mL/kg/day) was 0.31 mg/kg/day, which on a mg/kg basis would be approximately 7% of the maternal dose. The study did not evaluate the effects of LYRICA on milk production. Infants did not receive breast milk obtained during the dosing period, therefore, the effects of LYRICA on the breast fed infant were not evaluated.
オーストラリアの分類 (Prescribing medicines in pregnancy database)	分類：D (2024年3月) ＜参考：分類の概要＞ D：Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects. Accompanying texts should be consulted for further details.

(2) 小児への投与に関する情報

本邦の添付文書の「**9.7 小児等**」の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及び英国の SPC とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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[63)]。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2025年4月)	**Pediatric Use** <u>Neuropathic Pain Associated with Diabetic Peripheral Neuropathy, Postherpetic Neuralgia, and Neuropathic Pain Associated with Spinal Cord Injury</u> Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established. <u>Fibromyalgia</u> Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established. A 15-week, placebo-controlled trial was conducted with 107 pediatric patients with fibromyalgia, ages 12 through 17 years, at LYRICA total daily doses of 75-450 mg per day. The primary efficacy endpoint of change from baseline to Week 15 in mean pain intensity (derived from an 11-point numeric rating scale) showed numerically greater improvement for the pregabalin-treated patients compared to placebo-treated patients, but did not reach statistical significance. The most frequently observed adverse reactions in the clinical trial included dizziness, nausea, headache, weight increased, and fatigue. The overall safety profile in adolescents was similar to that observed in adults with fibromyalgia. <u>Adjunctive Therapy for Partial-Onset Seizures</u> Safety and effectiveness in pediatric patients below the age of 1 month have not been established. *4 to Less Than 17 Years of Age with Partial-Onset Seizures* The safety and effectiveness of LYRICA as adjunctive treatment for partial-onset seizures in pediatric patients 4 to less than 17 years of age have been established in a 12-week, double-blind, placebo-controlled study (n=295). Patients treated with LYRICA 10 mg/kg/day had, on average, a 21.0% greater reduction in partial-onset seizures than patients treated with placebo (p=0.0185). Patients treated with LYRICA 2.5 mg/kg/day had, on average, a 10.5% greater reduction in partial-onset seizures than patients treated with placebo, but the difference was not statistically significant (p=0.2577). Responder rates (50% or greater reduction in partial-onset seizure frequency) were a key secondary efficacy parameter and showed numerical improvement with LYRICA compared with placebo: the responder rates were 40.6%, 29.1%, and 22.6%, for LYRICA 10 mg/kg/day, LYRICA 2.5 mg/kg/day, and placebo, respectively. The most common adverse reactions (≥5%) with LYRICA in this study were somnolence, weight increased, and increased appetite. The use of LYRICA 2.5 mg/kg/day in pediatric patients is further supported by evidence from adequate and well-controlled studies in adults with partial-onset seizures and pharmacokinetic data from adult and pediatric patients. *1 Month to Less than 4 Years of Age with Partial-Onset Seizures* The safety and effectiveness of LYRICA as adjunctive treatment for partial-onset seizures in pediatric patients 1 month to less than 4 years of age have been established in a 14-day double-blind, placebo-controlled study (N=175). The youngest subject evaluated was 3 months of age; use in patients 1 month to less than 3 months of age is supported by additional pharmacokinetic analyses. Patients

	treated with LYRICA 14 mg/kg/day had, on average, 43.9% greater reduction in partial-onset seizures than patients treated with placebo (p=0.0223). In addition, pediatric patients treated with LYRICA 14 mg/kg/day showed numerical improvement in responder rates (≥50% reduction in partial-onset seizure frequency) compared with placebo (53.6% versus 41.5%). Patients treated with LYRICA 7 mg/kg/day did not show improvement relative to placebo for either endpoint. The most common dose-related adverse reactions (>5%) with LYRICA in this study were somnolence, pneumonia, and viral infection. <u>Juvenile Animal Data</u> In studies in which pregabalin (50 to 500 mg/kg) was orally administered to young rats from early in the postnatal period (Postnatal Day 7) through sexual maturity, neurobehavioral abnormalities (deficits in learning and memory, altered locomotor activity, decreased auditory startle responding and habituation) and reproductive impairment (delayed sexual maturation and decreased fertility in males and females) were observed at doses greater than or equal to 50 mg/kg. The neurobehavioral changes of acoustic startle persisted at greater than or equal to 250 mg/kg and locomotor activity and water maze performance at greater than or equal to 500 mg/kg in animals tested after cessation of dosing and, thus, were considered to represent long-term effects. The low effect dose for developmental neurotoxicity and reproductive impairment in juvenile rats (50 mg/kg) was associated with a plasma pregabalin exposure (AUC) approximately equal to human exposure at the maximum recommended dose of 600 mg/day. A no-effect dose was not established.
英国の SPC (2024 年 12 月)	**Paediatric population** The safety and efficacy of Lyrica in children below the age of 12 years and in adolescents (12-17 years of age) have not been established. Currently available data are described in sections 4.8, 5.1 and 5.2 but no recommendation on a posology can be made.

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。
（掲載根拠：「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドラインに関する Q&A について（その 3）」令和元年 9 月 6 日付厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課事務連絡）

(1) 粉砕

〈リリカカプセル〉

脱カプセル時の安定性試験

試験方法	試料の調整方法：カプセルを外し、粉末を取り出す 保存条件：①30℃75%RH、室内散光（遮光開栓ガラス瓶） ②30℃75%RH、室内散光（透明開栓ガラス瓶） ③30℃75%RH、室内散光（遮光密栓ガラス瓶） ④30℃75%RH、室内散光（透明密栓ガラス瓶） 測定時期：開始時、7 日、14 日、30 日、60 日、90 日 試験項目：外観は肉眼にて観察、含量は定量法にて測定 水分は乾燥減量法にて測定 試験回数：外観 1 回 含量・水分定量 3 回（結果は 3 回の平均値を示した）
試験結果	

保存条件	測定項目	測定時期					
		開始時	7 日	14 日	30 日	60 日	90 日
①	外観	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
	含量（%）	100.1	99.5	101.9	100.3	100.0	100.5
	水分（%）	1.25	1.35	1.49	1.46	1.46	1.39
②	外観	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
	含量（%）	100.1	100.4	102.0	100.8	100.3	101.5
	水分（%）	1.25	1.35	1.53	1.42	1.43	1.44
③	外観	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
	含量（%）	100.1	100.1	102.0	100.8	101.1	100.1
	水分（%）	1.25	1.33	1.45	1.38	1.41	1.45
④	外観	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
	含量（%）	100.1	99.9	101.2	99.9	101.0	100.8
	水分（%）	1.25	1.29	1.39	1.33	1.40	1.45

※社内資料

注）本剤を脱カプセルしての投与は弊社として推奨していない。

〈リリカ OD 錠〉
リリカ OD 錠 75mg 錠粉砕時の安定性

表 1　温度、湿度の影響（保存条件：40℃±2℃／75%RH±5%RH）

保存形態	試験項目	開始時	7 日	14 日 d)	30 日	60 日 d)
遮光/気密（瓶）	性状	白色の粉末	変化なし 白色の粉末	変化なし 白色の粉末	変化なし 白色の粉末	変化なし 白色の粉末
	水分（%）	1.4	1.3	1.3	1.3	1.3
	含量 a) b)（%）	99.7	変化なし 99.5	変化なし 100.3	変化なし 99.6	変化なし 99.4
遮光/開放（瓶）	性状	白色の粉末	変化なし 白色の粉末	変化なし 白色の粉末	変化なし 白色の粉末	変化なし 白色の粉末
	水分（%）	1.4	3.1	3.3	3.2	2.7
	含量 a) b) c)（%）	99.7	変化なし 98.2	変化なし 98.1	変化あり（規格内） 96.9	変化なし 98.6
	水分補正後の含量 a) b)（%）		変化なし 99.9	変化なし 100.0	変化なし 98.7	変化なし 99.9
透明/気密（瓶）	性状	白色の粉末	変化なし 白色の粉末	変化なし 白色の粉末	変化なし 白色の粉末	変化なし 白色の粉末
	水分（%）	1.4	1.4	1.3	2.0	1.5
	含量 a) b)（%）	99.7	変化なし 99.6	変化なし 99.9	変化なし 98.9	変化なし 98.9
透明/開放（瓶）	性状	白色の粉末	変化なし 白色の粉末	変化なし 白色の粉末	変化なし 白色の粉末	変化なし 白色の粉末
	水分（%）	1.4	3.2	3.4	3.3	3.3
	含量 a) b) c)（%）	99.7	変化なし 97.6	変化なし 97.3	変化あり（規格内） 97.1	変化なし 97.3
	水分補正後の含量 a) b)（%）		変化なし 99.4	変化なし 99.3	変化なし 99.0	変化なし 99.2

※社内資料

a）開始時及び 7 日の結果は n=2 の平均値を、14 日以降は n=1 の平均値を記載
b）変化なし：含量低下が 3%未満の場合
c）変化あり（規格内）：含量低下が 3%以上で、規格値内の場合
d）14 日及び 60 日の安定性試験器の照度：457Lx 及び 467Lx

注）本剤の粉砕での投与は弊社として推奨していない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

〈リリカカプセル〉

1) 簡易懸濁法での投与

① 崩壊懸濁試験

<table>
<tr><td>試験方法</td><td>・試料：リリカカプセル 150mg
・ディスペンサー内に薬剤を入れ、55℃の温湯 20mL を吸い取り、筒先の蓋をして 5 分間自然放置し、崩壊・懸濁の状況を観察する。
・崩壊しない場合、さらに 5 分間放置後、同様の操作を行い、崩壊・懸濁しない場合は、この方法を中止する。</td></tr>
<tr><td>試験結果</td><td>
<table>
<tr><td rowspan="2">剤形</td><td colspan="3">崩壊懸濁試験*1</td></tr>
<tr><td>5 分</td><td>10 分</td><td>カプセル開封</td></tr>
<tr><td>リリカカプセル 150mg</td><td>×</td><td>○</td><td></td></tr>
</table>
*1：崩壊懸濁する場合を○、しない場合を×とした。
</td></tr>
</table>

※社内資料

注）本剤の簡易懸濁法での投与は弊社として推奨していない。

② 通過性試験

<table>
<tr><td>試験方法</td><td>・試料：リリカカプセル 150mg
・崩壊懸濁試験で得られた懸濁液を経管チューブの注入端より約 2～3mL/秒の速度でサイズ 8Fr.（フレンチ）～18Fr. のチューブに注入し、通過性を観察する。
・8Fr. チューブを通過した薬品については、18Fr. ガストロボタンフィーディングチューブに再度懸濁液を注入してその通過性を観察する。
・薬を注入した後に適量の水を注入してチューブ・ガストロボタン内を洗い、薬が残存しているかどうかによりその通過性を観察する。</td></tr>
<tr><td>試験結果</td><td>10 分以内に崩壊・懸濁し、8Fr. 経鼻チューブあるいは 18Fr. ガストロボタンを通過した。
<table>
<tr><td rowspan="3">剤形</td><td colspan="6">通過性試験*2</td></tr>
<tr><td colspan="5">チューブサイズ</td><td rowspan="2">ガストロ*3</td></tr>
<tr><td>8Fr.</td><td>12Fr.</td><td>14Fr.</td><td>16Fr.</td><td>18Fr.</td></tr>
<tr><td>リリカカプセル 150mg</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td></tr>
</table>
*2：通過性に問題が無い場合を○、問題がある場合を×とした。
*3：ガストロボタンフィーディングチューブ</td></tr>
</table>

※社内資料

注）本剤の簡易懸濁法での投与は弊社として推奨していない。

本項目に引用したリリカカプセルの簡易懸濁法での投与に関する文献には、適応外使用に関する情報が記載されております。弊社では適正使用の観点から、承認されていない用途でのリリカの使用を推奨しておりません。本剤をご使用の際には添付文書をご確認の上、医療従事者の裁量と判断のもとに行っていただきますようお願い致します。

〈リリカ OD 錠〉

1）簡易懸濁法での投与

① 崩壊懸濁試験

<table>
<tr><td>試験方法</td><td>・「内服薬経管投与ハンドブック第 2 版」に準じて実施した。
・試料：リリカ OD 錠 25mg
リリカ OD 錠 75mg
リリカ OD 錠 150mg
・ディスペンサー内に錠剤を入れ、55℃の温湯 20mL を吸い取り、筒先の蓋をして 5 分間自然放置する。
・5 分後にディスペンサーを手で 90 度 15 往復横転して攪拌し、崩壊・懸濁の状況を観察する。</td></tr>
<tr><td>試験結果</td><td>

表 2 リリカ OD 錠の崩壊懸濁試験の結果

<table>
<tr><th rowspan="2">剤形</th><th colspan="2">崩壊懸濁試験*1</th></tr>
<tr><th>5 分</th><th>10 分</th></tr>
<tr><td>リリカ OD 錠 25mg</td><td>○</td><td></td></tr>
<tr><td>リリカ OD 錠 75mg</td><td>○</td><td></td></tr>
<tr><td>リリカ OD 錠 150mg</td><td>○</td><td></td></tr>
</table>

*1：崩壊懸濁する場合を○、しない場合を×とした。

</td></tr>
</table>

※社内資料

注）本剤の簡易懸濁法での投与は弊社として推奨していない。

② 通過性試験

<table>
<tr><td>試験方法</td><td>・「内服薬経管投与ハンドブック第2版」に準じて実施した。
・試料：リリカ OD 錠 25mg
リリカ OD 錠 75mg
リリカ OD 錠 150mg
・崩壊懸濁試験で得られた懸濁液を、長さ 120cm の経管チューブの注入端より高さ 30cm の位置から 2～3mL/秒の速度で注入する。
・注入後、20mL の水で経管チューブを洗い、懸濁液が残存していなければ通過したと判断する。</td></tr>
<tr><td>試験結果</td><td>10 分以内に崩壊・懸濁し、8Fr. 経鼻チューブあるいは 18Fr. ガストロボタンを通過した。

表 3 リリカ OD 錠の懸濁液の通過性試験の結果
<table>
<tr><th>剤形</th><th>チューブ径</th><th>繰り返し</th><th>備考</th></tr>
<tr><td rowspan="12">リリカ OD 錠 25mg</td><td rowspan="2">18Fr.</td><td>1</td><td rowspan="2">ディスペンサーとの接続部にわずかに残留が認められた</td></tr>
<tr><td>2</td></tr>
<tr><td rowspan="2">16Fr.</td><td>1</td><td rowspan="2"></td></tr>
<tr><td>2</td></tr>
<tr><td rowspan="2">14Fr.</td><td>1</td><td rowspan="2"></td></tr>
<tr><td>2</td></tr>
<tr><td rowspan="2">12Fr.</td><td>1</td><td rowspan="2"></td></tr>
<tr><td>2</td></tr>
<tr><td rowspan="2">8Fr.</td><td>1</td><td rowspan="2"></td></tr>
<tr><td>2</td></tr>
<tr><td rowspan="2">18Fr. ガストロボタン</td><td>1</td><td rowspan="2">チューブ内にわずかに残留が認められた</td></tr>
<tr><td>2</td></tr>
<tr><td rowspan="12">リリカ OD 錠 75mg</td><td rowspan="2">18Fr.</td><td>1</td><td rowspan="2">ディスペンサーとの接続部にわずかに残留が認められた</td></tr>
<tr><td>2</td></tr>
<tr><td rowspan="2">16Fr.</td><td>1</td><td rowspan="2"></td></tr>
<tr><td>2</td></tr>
<tr><td rowspan="2">14Fr.</td><td>1</td><td rowspan="2"></td></tr>
<tr><td>2</td></tr>
<tr><td rowspan="2">12Fr.</td><td>1</td><td rowspan="2"></td></tr>
<tr><td>2</td></tr>
<tr><td rowspan="2">8Fr.</td><td>1</td><td rowspan="2"></td></tr>
<tr><td>2</td></tr>
<tr><td rowspan="2">18Fr. ガストロボタン</td><td>1</td><td rowspan="2">チューブ内にわずかに残留が認められた</td></tr>
<tr><td>2</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

試験結果（続き）

表 3 リリカ OD 錠の懸濁液の通過性試験の結果（続き）

剤形	チューブ径	繰り返し	備考
リリカ OD 錠 150mg	18Fr.	1	ディスペンサーとの接続部にわずかに残留が認められた
		2	
	16Fr.	1	ディスペンサーとの接続部にわずかに残留が認められた
		2	
	14Fr.	1	ディスペンサーとの接続部にわずかに残留が認められた
		2	
	12Fr.	1	ディスペンサーとの接続部にわずかに残留が認められた
		2	
	8Fr.	1	
		2	
	18Fr. ガストロボタン	1	チューブ内にわずかに残留が認められた
		2	

※社内資料

注）本剤の簡易懸濁法での投与は弊社として推奨していない。

③ 懸濁液の安定性試験

試験方法

・試料：リリカ OD 錠 25mg
　　リリカ OD 錠 75mg
　　リリカ OD 錠 150mg

・調製した懸濁液を、10 分間及び 2 時間放置した試料の含量を測定する。また、懸濁液調製直後をコントロールとする。

試験結果

表 4 リリカ OD 錠の懸濁液の安定性試験の結果

剤形	試験項目	懸濁液調製直後（コントロール）	懸濁液調製後 10 分	懸濁液調製後 2 時間
リリカ OD 錠 25mg	プレガバリン含量（%）	102.9	101.4	101.7
リリカ OD 錠 75mg		100.2	99.5	100.4
リリカ OD 錠 150mg		99.5	100.1	100.4

※社内資料

注）本剤の簡易懸濁法での投与は弊社として推奨していない。

2）自動分包機の適合性

① リリカ OD 錠 25mg、75mg、150mg 自動錠剤分包機の適合性試験

<table>
<tr><td>試験方法</td><td>自動錠剤分包機［湯山製作所製　小型全自動錠剤分包機　TR-160-FDX-ⅡSE-t］を使用し、リリカ OD 錠 25mg、75mg、150mg の分包前後の錠剤外観、重量変化の有無を確認した。</td></tr>
<tr><td>試験結果</td><td>錠剤分包機使用後にリリカ OD 錠 150mg のみ 250 錠中 1 錠のわずかな欠けが認められたが、割れ及び分包実施前後で重量に変化は認められなかった。
<table>
<tr><th>剤形</th><th>硬度
(n=10)</th><th>割れ a)</th><th>欠け a)</th><th>分包前
平均重量 b)</th><th>分包後
平均重量 b)</th></tr>
<tr><td>リリカ OD 錠 25mg</td><td>3.4kgf</td><td>0/250</td><td>0/250</td><td>81mg</td><td>81mg</td></tr>
<tr><td>リリカ OD 錠 75mg</td><td>6.4kgf</td><td>0/250</td><td>0/250</td><td>242mg</td><td>241mg</td></tr>
<tr><td>リリカ OD 錠 150mg</td><td>7.6kgf</td><td>0/250</td><td>1/250</td><td>481mg</td><td>481mg</td></tr>
</table>
a）分包後の錠剤 250 錠につき、外観（割れ及び欠け錠数）を確認
b）錠剤の分包前後の外観を確認、及び錠剤 100 錠の重量を測定、平均重量を算出
*1：500 錠の錠剤を錠剤カセット最上段（錠剤落下距離約 1.0m）にセットし、分包を実施
*2：分包機の動作条件として 1 包あたり 5 錠となるように分包</td></tr>
</table>

※社内資料

注）本剤の自動分包機での分包を推奨するものではない

② リリカ OD 錠 25mg、75mg、150mg 自動錠剤分包機の適合性追加試験

<table>
<tr><td>試験方法</td><td>前項①の分包機試験の結果、リリカ OD 錠 150mg にわずかに欠けが認められたことから、標準的な硬度よりもやや低い硬度の錠剤を用いて追加試験を実施した。</td></tr>
<tr><td>試験結果</td><td>リリカ OD 錠 25mg、リリカ OD 錠 75mg 及びリリカ OD 錠 150mg のいずれも標準的な硬度よりもやや低い硬度の錠剤の分包による割れや欠け等の破損は認められなかった。
<table>
<tr><th>剤形</th><th>ロット番号</th><th>硬度（n=10）</th><th>割れ a)</th><th>欠け a)</th></tr>
<tr><td>リリカ OD 錠 25mg</td><td>LY0160422-2</td><td>2.0kgf</td><td>0/200</td><td>0/200</td></tr>
<tr><td>リリカ OD 錠 75mg</td><td>LY0160509-1</td><td>4.7kgf</td><td>0/200</td><td>0/200</td></tr>
<tr><td>リリカ OD 錠 150mg</td><td>LY0160422-3</td><td>5.4kgf</td><td>0/200</td><td>0/200</td></tr>
</table>
a）分包後の錠剤 200 錠につき、外観（割れ及び欠け錠数）を確認</td></tr>
</table>

※社内資料

注）本剤の自動分包機での分包を推奨するものではない

2. その他の関連資料

・患者用指導箋「リリカ®を服用する方とそのご家族へ」

文献請求先･製品情報お問い合わせ先

ヴィアトリス製薬合同会社　メディカルインフォメーション部
〒106-0041　東京都港区麻布台一丁目 3 番 1 号
フリーダイヤル　0120-419-043

製造販売元

ヴィアトリス製薬合同会社
〒106-0041　東京都港区麻布台一丁目 3 番 1 号

MIF139019Z