

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)

プレガバリン口腔内崩壊錠

プレガバリン OD錠 25mg「アメル」

プレガバリン OD錠 75mg「アメル」

プレガバリン OD錠 150mg「アメル」

Pregabalin OD Tablets「AMEL」

| | |
|-------------------------------------|---|
| 剤形 | 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 | プレガバリン OD 錠 25mg「アメル」：1 錠中、プレガバリン 25mg を含有する。 プレガバリン OD 錠 75mg「アメル」：1 錠中、プレガバリン 75mg を含有する。 プレガバリン OD 錠 150mg「アメル」：1 錠中、プレガバリン 150mg を含有する。 |
| 一般名 | 和名：プレガバリン（JAN） 洋名：Pregabalin（JAN） |
| 製造販売承認年月日・ 薬価基準収載年月日・ 販売開始年月日 | 製造販売承認年月日：2020 年 8 月 17 日 薬価基準収載年月日：2020 年 12 月 11 日 販売開始年月日：2020 年 12 月 11 日 |
| 製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名 | 製造販売元：共和薬品工業株式会社 |
| 医薬情報担当者の連絡先 | |
| 問い合わせ窓口 | 共和薬品工業株式会社 お問い合わせ窓口 TEL.0120-041189(フリーダイヤル) FAX.06-6121-2858 医療関係者向けホームページ https://www.kyowayakuhin.co.jp/amel-di/ |

本 IF は 2023 年 11 月改訂の電子添文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 ー日本病院薬剤師会ー

(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、I F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I Fの位置付け、I F記載様式、I F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I F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領2008以降、I F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I Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI F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(<http://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I F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I F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て、「I F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. I Fとは

I F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。

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F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I F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I F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。

I F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. I Fの利用にあたって

電子媒体の I F は、PMD A 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 I F を作成・提供するが、I F の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や I F 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、I F 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、I F 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、I F の使用にあたっては、最新の添付文書を PMD A 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

I F 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。I F 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 I F 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、I F 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 | 3. 用法及び用量 | 17 |
| 1. 開発の経緯 | 1 | 4. 用法及び用量に関連する注意 | 17 |
| 2. 製品の治療学的特性 | 1 | 5. 臨床成績 | 18 |
| 3. 製品の製剤学的特性 | 1 | VI. 薬効薬理に関する項目 | 26 |
| 4. 適正使用に関して周知すべき特性 | 1 | 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 | 26 |
| 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 | 1 | | 26 |
| 6. RMPの概要 | 2 | 2. 薬理作用 | 26 |
| II. 名称に関する項目 | 3 | VII. 薬物動態に関する項目 | 28 |
| 1. 販売名 | 3 | 1. 血中濃度の推移 | 28 |
| 2. 一般名 | 3 | 2. 薬物速度論的パラメータ | 33 |
| 3. 構造式又は示性式 | 3 | 3. 母集団(ポピュレーション)解析 | 34 |
| 4. 分子式及び分子量 | 3 | 4. 吸収 | 34 |
| 5. 化学名(命名法)又は本質 | 3 | 5. 分布 | 34 |
| 6. 慣用名、別名、略号、記号番号 | 4 | 6. 代謝 | 35 |
| III. 有効成分に関する項目 | 5 | 7. 排泄 | 35 |
| 1. 物理化学的性質 | 5 | 8. トランスポーターに関する情報 | 35 |
| 2. 有効成分の各種条件下における安定性 | 5 | 9. 透析等による除去率 | 35 |
| 3. 有効成分の確認試験法、定量法 | 5 | 10. 特定の背景を有する患者 | 36 |
| IV. 製剤に関する項目 | 6 | 11. その他 | 37 |
| 1. 剤形 | 6 | VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 | 38 |
| 2. 製剤の組成 | 7 | 1. 警告内容とその理由 | 38 |
| 3. 添付溶解液の組成及び容量 | 7 | 2. 禁忌内容とその理由 | 38 |
| 4. 力価 | 7 | 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 | 38 |
| 5. 混入する可能性のある夾雑物 | 7 | | 38 |
| 6. 製剤の各種条件下における安定性 | 7 | 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 | 38 |
| 7. 調製法及び溶解後の安定性 | 9 | | 38 |
| 8. 他剤との配合変化(物理化学的変化) | 9 | 5. 重要な基本的注意とその理由 | 38 |
| 9. 溶出性 | 9 | 6. 特定の背景を有する患者に関する注意 | 39 |
| 10. 容器・包装 | 15 | 7. 相互作用 | 40 |
| 11. 別途提供される資材類 | 16 | 8. 副作用 | 41 |
| 12. その他 | 16 | 9. 臨床検査結果に及ぼす影響 | 43 |
| V. 治療に関する項目 | 17 | 10. 過量投与 | 43 |
| 1. 効能又は効果 | 17 | 11. 適用上の注意 | 43 |
| 2. 効能又は効果に関連する注意 | 17 | 12. その他の注意 | 44 |

| | |
|--|----|
| IX. 非臨床試験に関する項目 | 45 |
| 1. 薬理試験 | 45 |
| 2. 毒性試験 | 45 |
| X. 管理的事項に関する項目 | 46 |
| 1. 規制区分 | 46 |
| 2. 有効期間 | 46 |
| 3. 包装状態での貯法 | 46 |
| 4. 取扱い上の注意 | 46 |
| 5. 患者向け資材 | 46 |
| 6. 同一成分・同効薬 | 46 |
| 7. 国際誕生年月日 | 46 |
| 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 | 47 |
| 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 | 47 |
| 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びそ の内容 | 47 |
| 11. 再審査期間 | 47 |
| 12. 投薬期間制限に関する情報 | 47 |
| 13. 各種コード | 47 |
| 14. 保険給付上の注意 | 47 |
| X I. 文献 | 48 |
| 1. 引用文献 | 48 |
| 2. その他の参考文献 | 50 |
| X II. 参考資料 | 51 |
| 1. 主な外国での発売状況 | 51 |
| 2. 海外における臨床支援情報 | 51 |
| X III. 備考 | 52 |
| 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 | 52 |
| 2. その他の関連資料 | 54 |

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

プレガバリン OD錠 25mg「アメル」、OD錠 75mg「アメル」、OD錠 150mg「アメル」は、共和薬品工業株式会社が後発医薬品として開発を企画し、「医薬品の承認申請について(平成26年11月21日 薬食発 1121 第2号)」に基づき規格及び試験方法を設定、加速試験、生物学的同等性試験を実施し、2020年8月に承認を取得して2020年12月に上市した。

プレガバリン OD錠 25mg「アメル」、OD錠 75mg「アメル」、OD錠 150mg「アメル」は、令和2年9月に「線維筋痛症に伴う疼痛」の適応を追加取得した。

2. 製品の治療学的特性

(1) プレガバリンは中枢神経系において電位依存性カルシウムチャネルの機能に対し補助的な役割をなす $\alpha_2\delta$ サブユニットとの結合を介して、カルシウムチャネルの細胞表面での発現量及びカルシウム流入を抑制し、グルタミン酸等の神経伝達物質遊離を抑制することが示唆されている。更に、プレガバリンの鎮痛作用には下行性疼痛調節系のノルアドレナリン経路及びセロトニン経路に対する作用も関与していることが示唆されている^{1~5)}。(「VI.2.(1)作用部位・作用機序」の項参照)

(2) 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、肝機能障害があらわれることがある。(「VIII.8.副作用」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

(1) 添加剤として、オレンジ風味の香料を使用している。

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

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

プレガバリン OD 錠 25mg 「アメル」
プレガバリン OD 錠 75mg 「アメル」
プレガバリン OD 錠 150mg 「アメル」

(2) 洋名

Pregabalin OD Tablets 「AMEL」

(3) 名称の由来

本剤の一般名「プレガバリン」、共和薬品工業㈱の屋号「アメル」(AMEL)に由来する。

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

プレガバリン(JAN)

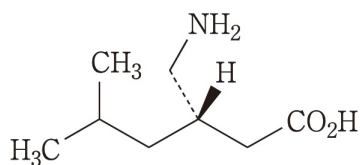
(2) 洋名(命名法)

Pregabalin (JAN)
pregabalin (INN)

(3) ステム(s t e m)

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 : C₈H₁₇NO₂

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

特になし

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

| 溶 媒 | 日局表現 |
|-------------|----------|
| 水 | やや溶けにくい |
| エタノール(99.5) | 溶けにくい |
| メタノール | 極めて溶けにくい |

(3) 吸湿性

該当資料なし

(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

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法、定量法

有効成分の確認試験法：赤外吸収スペクトル測定法(臭化カリウム錠剤法)

有効成分の定量法：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

素錠(口腔内崩壊錠)

(2) 製剤の外観及び性状

| 販売名 | 剤形・色 | 外形・大きさ等 | 識別コード |
|------------------------|------|---|-------------------------|
| プレガバリン OD錠 25mg 「アメル」 | 素錠 |    | プレガバリン OD 25 アメル |
| | 白色 | 直径：約 6.1mm 厚さ：約 2.6mm 質量：約 70.0mg | |
| プレガバリン OD錠 75mg 「アメル」 | 素錠 |    | プレガバリン OD 75 アメル |
| | 白色 | 直径：約 8.1mm 厚さ：約 4.1mm 質量：約 210.0mg | |
| プレガバリン OD錠 150mg 「アメル」 | 素錠 |    | プレガバリン OD 150 アメル |
| | 白色 | 直径：約 10.6mm 厚さ：約 5.0mm 質量：約 420.0mg | |

味：添加剤として、オレンジ風味の香料を使用している。

(3) 識別コード

IV. 1.(2) 参照

錠剤本体に表示。

(4) 製剤の物性

硬度：19.6 N 以上

(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 | プレガバリン OD 錠 25mg 「アメル」 | プレガバリン OD 錠 75mg 「アメル」 |
| 有効成分 | 1 錠中、プレガバリン 25mg を含有する。 | 1 錠中、プレガバリン 75mg を含有する。 |
| 添加剤 | D-マンニトール、結晶セルロース、ケイ酸カルシウム、クロスボビドン、スクラロース、香料、ステアリン酸マグネシウム | D-マンニトール、結晶セルロース、ケイ酸カルシウム、クロスボビドン、スクラロース、香料、ステアリン酸マグネシウム |

| | |
|------|--|
| 販売名 | プレガバリン OD 錠 150mg 「アメル」 |
| 有効成分 | 1 錠中、プレガバリン 150mg を含有する。 |
| 添加剤 | D-マンニトール、結晶セルロース、ケイ酸カルシウム、クロスボビドン、スクラロース、香料、ステアリン酸マグネシウム |

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当資料なし

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

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性

(1) 加速試験での安定性⁶⁾

| | |
|------|--|
| 試験期間 | 6 ヶ月 |
| 試験条件 | 温度：40±2℃、湿度：75±5%RH |
| 包装形態 | PTP 包装：ポリプロピレンフィルム/アルミニウム箔、乾燥剤、アルミニウム袋 バラ包装：ポリエチレン瓶、乾燥剤 |

| 販売名 | 保存形態 | 試験項目 | 試験結果 |
|----------------------------|-----------------|--------------------------------|------|
| プレガバリン OD 錠 25mg 「アメル」 | PTP 包装、 バラ包装 | 性状、確認試験、純度試験、製剤均一性、崩壊性、溶出性、定量法 | 規格内 |
| プレガバリン OD 錠 75mg 「アメル」 | PTP 包装、 バラ包装 | 性状、確認試験、純度試験、製剤均一性、崩壊性、溶出性、定量法 | 規格内 |
| プレガバリン OD 錠 150mg 「アメル」 | PTP 包装 | 性状、確認試験、純度試験、製剤均一性、崩壊性、溶出性、定量法 | 規格内 |

(2) 無包装下の安定性 ⁷⁾

プレガバリン OD 錠 25mg 「アメル」

| 保存条件 | 保存形態 | 試験期間 | 試験項目 | 試験結果 |
|--|---------|---------------|--------------------------------|---|
| 40±2℃ (温度) | 遮光、気密容器 | 90 日間 | 性状、純度試験、 崩壊性、溶出性、 定量法、硬度 | 規格内 |
| 25±2℃、 75±5%RH (湿度) | 遮光、開放 | 90 日間 | | 硬度の低下 (30.1 N→19.4 N) を認 めた。 30 日目：崩壊性 遅延 (規格外) |
| 25±2℃、 60±5%RH、 120 万 lx・hr (光) | 気密容器 | 1000 lx、50 日間 | | 規格内 |
| | 開放 | | 規格内 | |

プレガバリン OD 錠 75mg 「アメル」

| 保存条件 | 保存形態 | 試験期間 | 試験項目 | 試験結果 |
|--|---------|---------------|--------------------------------|--|
| 40±2℃ (温度) | 遮光、気密容器 | 90 日間 | 性状、純度試験、 崩壊性、溶出性、 定量法、硬度 | 規格内 |
| 25±2℃、 75±5%RH (湿度) | 遮光、開放 | 90 日間 | | 30 日目：崩壊性 遅延 (規格外) 60 日目：溶出性 遅延 (規格外) |
| 25±2℃、 60±5%RH、 120 万 lx・hr (光) | 気密容器 | 1000 lx、50 日間 | | 規格内 |
| | 開放 | | 規格内 | |

プレガバリン OD 錠 150mg 「アメル」

| 保存条件 | 保存形態 | 試験期間 | 試験項目 | 試験結果 |
|---|---------|---------------|--------------------------------|--|
| 40±2°C (温度) | 遮光、気密容器 | 90 日間 | 性状、純度試験、 崩壊性、溶出性、 定量法、硬度 | 規格内 |
| 25±2°C、 75±5%RH (湿度) | 遮光、開放 | 90 日間 | | 30 日目：崩壊性 遅延(規格外) 60 日目：溶出性 遅延(規格外) |
| 25±2°C、 60±5%RH、 120 万 lx・hr (光) | 気密容器 | 1000 lx、50 日間 | | 規格内 |
| | 開放 | | | 規格内 |

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⁸⁾

(1) 溶出挙動における類似性

プレガバリン OD 錠 25mg 「アメル」

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」及び「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 日薬食審査発 0229 第 10 号)に基づき、プレガバリン OD 錠 25mg 「アメル」(試験製剤)及びプレガバリン OD 錠 150mg 「アメル」(標準製剤)の溶出挙動の同等性を評価した。

| | | | |
|------|-------------------------|------------------------------|----------------------------|
| 試験方法 | 日本薬局方 一般試験法 溶出試験法 パドル法 | | |
| 試験条件 | 試験液量：900 mL、温度：37±0.5°C | | |
| 判定基準 | 回転数 | 試験液 | 判定 |
| | 50 | pH1.2 pH5.0 pH6.8 水 | 試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する。 |

下記の溶出曲線及び試験結果より、両剤の溶出挙動は同等であると判定された。

図. 溶出曲線 (n=12 ; mean ± S.D.)

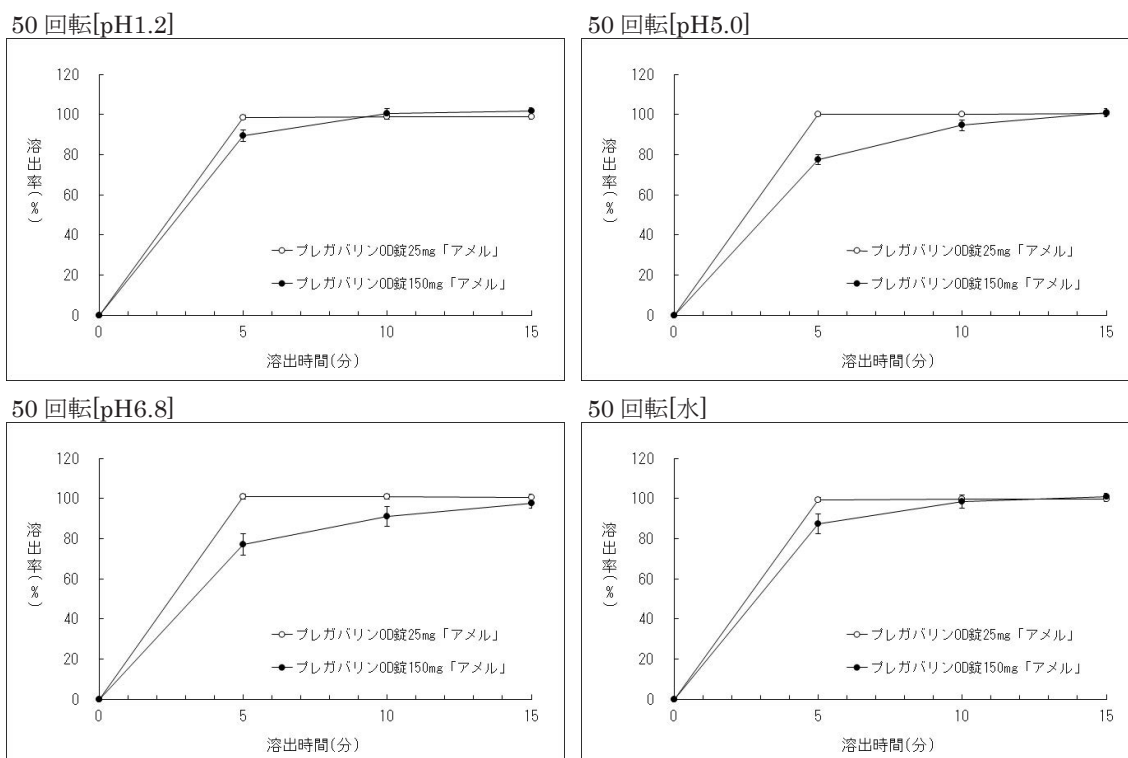


表 1. 溶出挙動における同等性 (試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

| 試験条件 | | 判定基準 | | 平均溶出率(%) | | 判定結果 | |
|------|-----------|-------|-------|----------|-------|-------|------|
| 試験方法 | 回転数 (rpm) | 試験液 | 溶出率 | 判定時間 | 標準製剤 | | 試験製剤 |
| パドル法 | 50 | pH1.2 | 85%以上 | 15分 | 101.5 | 98.9 | 適合 |
| | | pH5.0 | 85%以上 | 15分 | 101.0 | 100.4 | 適合 |
| | | pH6.8 | 85%以上 | 15分 | 97.6 | 100.4 | 適合 |
| | | 水 | 85%以上 | 15分 | 101.0 | 99.8 | 適合 |

表 2. 溶出挙動の同等性判定(個々の溶出率)

| 回転数 (rpm) | 試験液 | 判定 時点 | 試験製剤 | | 差 (%) | 判定基準 | 判定 |
|--------------|-------|----------|--------------|---------------|----------|---|----|
| | | | 平均 溶出率(%) | 個々の 溶出率(%) | | | |
| 50 | pH1.2 | 15分 | 98.9 | 99.6 | 0.7 | 個々の溶出率が ±15%を超えるもの：1個以下 ±25%を超えるもの：0個 | 適合 |
| | | | | 99.0 | 0.1 | | |
| | | | | 98.6 | -0.3 | | |
| | | | | 98.7 | -0.2 | | |
| | | | | 98.8 | -0.1 | | |
| | | | | 100.0 | 1.1 | | |
| | | | | 99.2 | 0.3 | | |
| | | | | 98.6 | -0.3 | | |
| | | | | 98.3 | -0.6 | | |
| | | | | 99.5 | 0.6 | | |
| | | | | 100.6 | 1.7 | | |
| 95.9 | -3.0 | | | | | | |
| 50 | pH5.0 | 15分 | 100.4 | 99.9 | -0.5 | 個々の溶出率が ±15%を超えるもの：1個以下 ±25%を超えるもの：0個 | 適合 |
| | | | | 100.2 | -0.2 | | |
| | | | | 101.2 | 0.8 | | |
| | | | | 101.1 | 0.7 | | |
| | | | | 99.6 | -0.8 | | |
| | | | | 101.4 | 1.0 | | |
| | | | | 100.1 | -0.3 | | |
| | | | | 101.3 | 0.9 | | |
| | | | | 99.5 | -0.9 | | |
| | | | | 99.6 | -0.8 | | |
| | | | | 100.0 | -0.4 | | |
| 100.3 | -0.1 | | | | | | |
| 50 | pH6.8 | 15分 | 100.4 | 101.1 | 0.7 | 個々の溶出率が ±15%を超えるもの：1個以下 ±25%を超えるもの：0個 | 適合 |
| | | | | 100.7 | 0.3 | | |
| | | | | 101.1 | 0.7 | | |
| | | | | 101.7 | 1.3 | | |
| | | | | 99.9 | -0.5 | | |
| | | | | 100.7 | 0.3 | | |
| | | | | 95.5 | -4.9 | | |
| | | | | 100.4 | 0.0 | | |
| | | | | 102.4 | 2.0 | | |
| | | | | 99.6 | -0.8 | | |
| | | | | 101.7 | 1.3 | | |
| 100.4 | 0.0 | | | | | | |
| 50 | 水 | 15分 | 99.8 | 101.5 | 1.7 | 個々の溶出率が ±15%を超えるもの：1個以下 ±25%を超えるもの：0個 | 適合 |
| | | | | 100.9 | 1.1 | | |
| | | | | 98.1 | -1.7 | | |
| | | | | 99.8 | 0.0 | | |
| | | | | 100.1 | 0.3 | | |
| | | | | 99.8 | 0.0 | | |
| | | | | 99.3 | -0.5 | | |
| | | | | 100.2 | 0.4 | | |
| | | | | 101.5 | 1.7 | | |
| | | | | 97.5 | -2.3 | | |
| | | | | 99.6 | -0.2 | | |
| 99.2 | -0.6 | | | | | | |

プレガバリン OD 錠 75mg 「アメル」

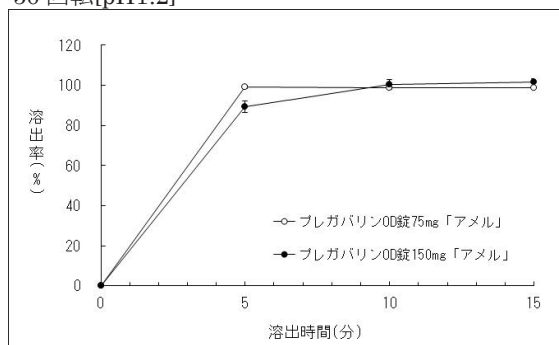
「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」及び「含量が異なる経口固形剤の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成 24 年 2 月 29 日薬食審査発 0229 第 10 号)に基づき、プレガバリン OD 錠 75mg 「アメル」(試験製剤)及びプレガバリン OD 錠 150mg 「アメル」(標準製剤)の溶出挙動の同等性を評価した。

| | | | |
|------|------------------------|------------------------------|----|
| 試験方法 | 日本薬局方 一般試験法 溶出試験法 パドル法 | | |
| 試験条件 | 試験液量：900 mL、温度：37±0.5℃ | | |
| 判定基準 | 回転数 | 試験液 | 判定 |
| | 50 | pH1.2 pH5.0 pH6.8 水 | |

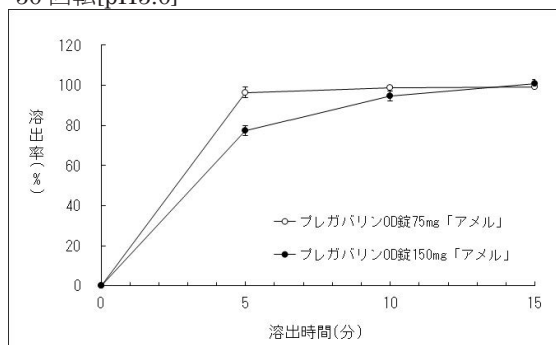
下記の溶出曲線及び試験結果より、両剤の溶出挙動は同等であると判定された。

図. 溶出曲線 (n=12 ; mean ± S.D.)

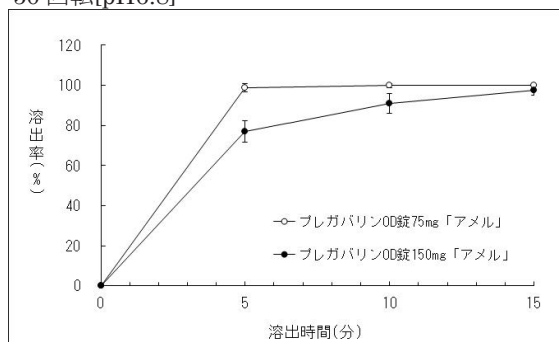
50 回転 [pH1.2]



50 回転 [pH5.0]



50 回転 [pH6.8]



50 回転 [水]

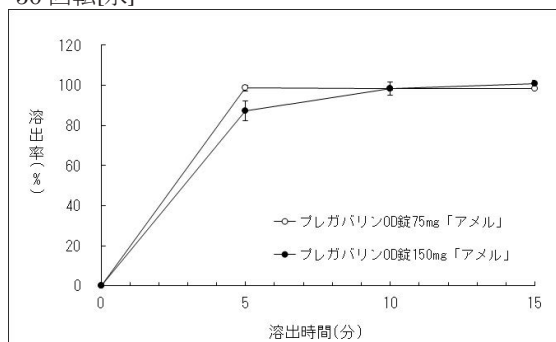


表 1. 溶出挙動における同等性(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

| 試験条件 | | | 判定基準 | | 平均溶出率(%) | | 判定結果 |
|------|-----------|-------|-------|------|----------|------|------|
| 試験方法 | 回転数 (rpm) | 試験液 | 溶出率 | 判定時間 | 標準製剤 | 試験製剤 | |
| パドル法 | 50 | pH1.2 | 85%以上 | 15分 | 101.5 | 99.0 | 適合 |
| | | pH5.0 | 85%以上 | 15分 | 101.0 | 99.1 | 適合 |
| | | pH6.8 | 85%以上 | 15分 | 97.6 | 99.9 | 適合 |
| | | 水 | 85%以上 | 15分 | 101.0 | 98.5 | 適合 |

表 2. 溶出挙動の同等性判定(個々の溶出率)

| 回転数 (rpm) | 試験液 | 判定時点 | 試験製剤 | | 差 (%) | 判定基準 | 判定 |
|-----------|-------|------|----------|--|--|---|----|
| | | | 平均溶出率(%) | 個々の溶出率(%) | | | |
| 50 | pH1.2 | 15分 | 99.0 | 98.8 99.8 97.6 99.5 99.2 99.8 98.9 99.0 100.0 98.5 98.5 98.6 | -0.2 0.8 -1.4 0.5 0.2 0.8 -0.1 0.0 1.0 -0.5 -0.5 -0.4 | 個々の溶出率が ±15%を超えるもの：1個以下 ±25%を超えるもの：0個 | 適合 |
| 50 | pH5.0 | 15分 | 99.1 | 99.4 99.1 99.4 98.8 99.7 99.1 98.4 99.4 99.4 98.6 99.0 98.5 | 0.3 0.0 0.3 -0.3 0.6 0.0 -0.7 0.3 0.3 -0.5 -0.1 -0.6 | 個々の溶出率が ±15%を超えるもの：1個以下 ±25%を超えるもの：0個 | 適合 |
| 50 | pH6.8 | 15分 | 99.9 | 101.1 99.4 101.4 99.1 99.0 99.3 99.8 101.1 99.6 99.4 100.3 99.5 | 1.2 -0.5 1.5 -0.8 -0.9 -0.6 -0.1 1.2 -0.3 -0.5 0.4 -0.4 | 個々の溶出率が ±15%を超えるもの：1個以下 ±25%を超えるもの：0個 | 適合 |

| | | | | | | | |
|----|---|-----|------|------|------|---|----|
| 50 | 水 | 15分 | 98.5 | 98.4 | -0.1 | 個々の溶出率が ±15%を超えるもの：1個以下 ±25%を超えるもの：0個 | 適合 |
| | | | | 99.4 | 0.9 | | |
| | | | | 97.9 | -0.6 | | |
| | | | | 97.7 | -0.8 | | |
| | | | | 97.7 | -0.8 | | |
| | | | | 99.1 | 0.6 | | |
| | | | | 99.0 | 0.5 | | |
| | | | | 99.0 | 0.5 | | |
| | | | | 97.8 | -0.7 | | |
| | | | | 98.1 | -0.4 | | |
| | | | | 98.6 | 0.1 | | |
| | | | | 99.6 | 1.1 | | |

プレガバリン OD錠 150mg 「アメル」

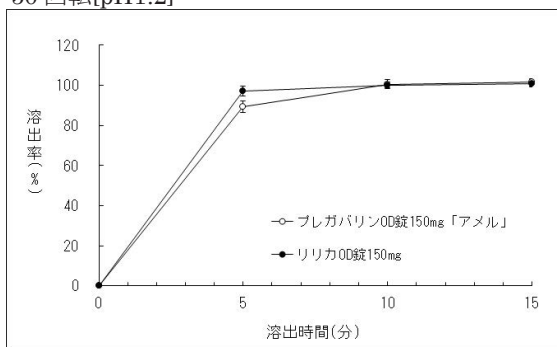
「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について(平成 24 年 2 月 29 日付 薬食審査発 0229 第 10 号)」に基づき、プレガバリン OD錠 150mg 「アメル」及びリリカ OD錠 150mg (標準製剤)の溶出挙動の類似性を評価した。

| | | | |
|------|------------------------|------------------------------|----------------------------|
| 試験方法 | 日本薬局方 一般試験法 溶出試験法 パドル法 | | |
| 試験条件 | 試験液量：900 mL、温度：37±0.5℃ | | |
| 判定基準 | 回転数 | 試験液 | 判定 |
| | 50 | pH1.2 pH4.0 pH6.8 水 | 試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する。 |

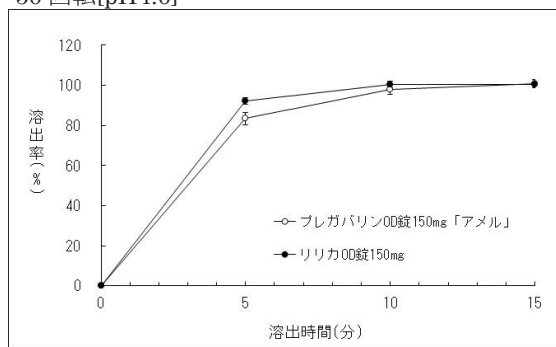
下記の通り、両剤の溶出挙動は類似していると判定された。

図. 溶出曲線 (n=12 ; mean±S.D.)

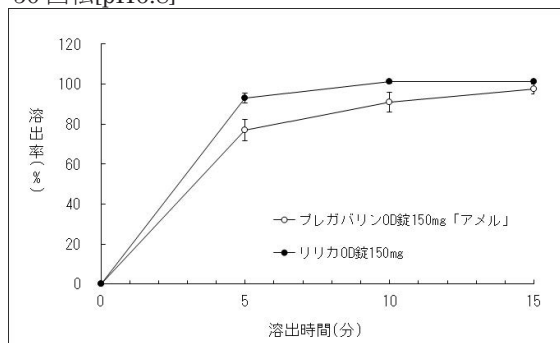
50回転[pH1.2]



50回転[pH4.0]



50回転[pH6.8]



50回転[水]

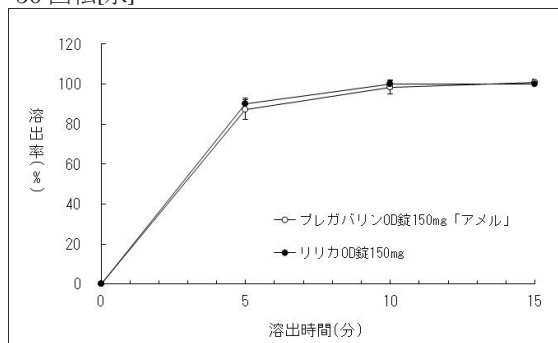


表. 溶出挙動における類似性(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

| 試験条件 | | 判定基準 | | 平均溶出率(%) | | 判定結果 | |
|------|-----------|-------|-------|----------|-------|-------|------|
| 試験方法 | 回転数 (rpm) | 試験液 | 溶出率 | 判定時間 | 標準製剤 | | 試験製剤 |
| パドル法 | 50 | pH1.2 | 85%以上 | 15分 | 100.9 | 101.5 | 適合 |
| | | pH4.0 | 85%以上 | 15分 | 100.7 | 100.9 | 適合 |
| | | pH6.8 | 85%以上 | 15分 | 101.1 | 97.6 | 適合 |
| | | 水 | 85%以上 | 15分 | 100.1 | 101.0 | 適合 |

(2) 溶出規格

日本薬局方一般試験法溶出試験法パドル法により試験を行うとき以下の規格に適合していることが確認されている。

| 販売名 | 表示量 | 回転数 | 試験液 | 規定時間 | 溶出率 |
|----------------------------|--------|--------|------------------|------|-------|
| プレガバリン OD 錠 25mg 「アメル」 | 25 mg | 50 rpm | 日本薬局方 溶出試験第2液 | 15分 | 85%以上 |
| プレガバリン OD 錠 75mg 「アメル」 | 75 mg | 50 rpm | 日本薬局方 溶出試験第2液 | 15分 | 85%以上 |
| プレガバリン OD 錠 150mg 「アメル」 | 150 mg | 50 rpm | 日本薬局方 溶出試験第2液 | 15分 | 80%以上 |

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

〈プレガバリン OD 錠 25mg 「アメル」〉

100 錠[10 錠 (PTP) × 10、乾燥剤入り]

500 錠[10 錠 (PTP) × 50、乾燥剤入り]

300 錠[瓶、バラ、乾燥剤入り]

〈プレガバリン OD 錠 75mg 「アメル」〉

100 錠[10 錠 (PTP) × 10、乾燥剤入り]

500 錠[10 錠 (PTP) × 50、乾燥剤入り]

300 錠[瓶、バラ、乾燥剤入り]

〈プレガバリン OD 錠 150mg 「アメル」〉

100 錠[10 錠 (PTP) × 10、乾燥剤入り]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP 包装：ポリプロピレンフィルム+アルミニウム箔、アルミニウム袋、乾燥剤

バラ包装：ポリエチレン瓶(ポリプロピレンキャップ)、乾燥剤

PTP サイズ：プレガバリン OD 錠 25mg 「アメル」 31×83 (mm)

プレガバリン OD 錠 75mg 「アメル」 35×88 (mm)

プレガバリン OD 錠 150mg 「アメル」 38×99 (mm)

11. 別途提供される資材類

該当しない

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

- 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。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

〈神経障害性疼痛〉

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

〈線維筋痛症に伴う疼痛〉

通常、成人には初期用量としてプレガバリン 1 日 150 mg を 1 日 2 回に分けて経口投与し、その後 1 週間以上かけて 1 日用量として 300 mg まで漸増した後、300 ~ 450 mg で維持する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日最高用量は 450 mg を超えないこととし、いずれも 1 日 2 回に分けて経口投与する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

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 | 150～600 mg | 75～300 mg | 25～150 mg | 25～75 mg | |
| 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 | 150～450 mg | 75～225 mg | 25～150 mg | 25～75 mg | |
| 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。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(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

① 国内プラセボ対照試験

帯状疱疹後神経痛患者を対象とした 13 週間投与の二重盲検比較試験において、主要評価項目である最終評価時の疼痛スコアは下表のとおりであり、プレガバリン 300 mg/日群及び 600 mg/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、 $30 < \text{CLcr} \leq 60 \text{ mL/min}$ の被験者には 300 mg/日、 $> 60 \text{ mL/min}$ の被験者には 600 mg/日が投与された。

安全性評価対象例中の副作用発現率は、プラセボ群で 43.9% (43/98 例)、プレガバリン 150 mg/日群で 57.5% (50/87 例)、300 mg/日群で 73.0% (65/89 例)、600 mg/日群で 82.5% (80/97 例)であった。主な副作用は、浮動性めまい(31.1%)、傾眠(28.6%)、便秘(12.1%)、末梢性浮腫(11.7%)であった。重篤な副作用は、150 mg/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^{9,10)}。

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 300 mg/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 ^{d,e)} | | | | |
|---------------------------------|-----------------------------|-----------------|-------------------------------------|------------------------|--------|
| | 症例数 | 最小二乗平均 ±標準誤差 | ベースラインか らの変化量最小 二乗平均±標準 誤差 | プラセボとの差 [95%信頼区間] | p 値 |
| プラセボ | 135 | 4.83±0.21 | -1.20±0.21 | - | - |
| プレガバリン 300mg/日 | 134 | 4.20±0.22 | -1.82±0.22 | -0.63 [-1.09,-0.17] | 0.0075 |
| プレガバリン 600mg/日 ^{f)} | 45 | 4.08±0.32 | -1.94±0.32 | -0.74 [-1.39,-0.09] | - |

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

安全性評価対象例中の副作用発現率は、プラセボ群で 36.3% (49/135 例)、プレガバリン 300 mg/日群で 56.7% (76/134 例)、600 mg/日群で 80.0% (36/45 例)であった。主な副作用は、浮動性めまい(300 mg/日群 19.4%及び 600 mg/日群 37.8%)、傾眠(300 mg/日群 20.9%及び 600 mg/日群 40.0%)、末梢性浮腫(300 mg/日群 12.7%及び 600 mg/日群 13.3%)、体重増加(300 mg/日群 11.2%及び 600 mg/日群 11.1%)であった ¹¹⁾。

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 ~ 450 mg/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 ^{g,h)} | | | |
|-----------------------|-----------------------------|-----------------|------------------------|-------|
| | 症例数 | 最小二乗平均 ±標準誤差 | プラセボとの差 [95%信頼区間] | p 値 |
| プラセボ | 248 | 5.45±0.12 | - | - |
| プレガバリン 300-450mg/日 | 250 | 5.01±0.12 | -0.44 [-0.78,-0.11] | 0.046 |

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

安全性評価対象例中の副作用発現率は、プラセボ群で 51.6% (128/248 例)、プレガバリン群で 82.4% (206/250 例)であった。主な副作用は、傾眠(45.2%)、浮動性めまい(28.8%)、体重増加(14.4%)、便秘(12.8%)であった ¹²⁾。

② 国際共同臨床試験成績

脊髄損傷後疼痛患者を対象とした 16 週間投与の二重盲検比較試験において、主要評価項目である治療期の疼痛スコアは下表のとおりであり、プレガバリン群(150 ~ 600 mg/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、150 mg/日から開始し、第2週より適宜増減を行い、第4週終了時に決定した至適用量にて第5週から第16週まで維持することとした。
- b) 被験者が毎日記載する痛みの日誌[0 (痛みなし)から10 (これ以上ない痛み)の11段階で評価され、スコアが大きいほど強い痛みを示す。]から算出した治療期(16週間)の疼痛スコアのベースラインからの平均変化量を投与期間で調整した。
治療期のベースラインからの平均変化量= [治療期(16週間)の平均疼痛スコア-ベースラインの平均疼痛スコア]×[各被験者の投与期間/投与期間(16週間)]
- c) 投与群及び施設を因子、ベースラインの疼痛スコア及び痛みに関する思考の評価の総スコアを共変量とする共分散分析

安全性評価対象例中の副作用発現率はプラセボ群で46.7% (50/107例)、プレガバリン群で67.0% (75/112例)であった。主な副作用は、傾眠(33.0%)、浮動性めまい(17.9%)、末梢性浮腫(11.6%)であった。重篤な副作用は、低血糖症1例が報告され、回復した¹³⁾。

③ 外国プラセボ対照試験

帯状疱疹後神経痛患者を対象とした二重盲検比較試験において、主要評価項目である最終評価時の疼痛スコアは下表のとおりであり、いずれの試験においてもプレガバリン300 mg/日群及び600 mg/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^{14~17)}。

| 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 |

| 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≤60 mL/min の被験者には 300 mg/日、> 60 mL/min の被験者には 600 mg/日が投与された。

外国用量反応試験 1 において、安全性評価対象例中の副作用発現率はプラセボ群で 39.8% (37/93 例)、プレガバリン 150 mg/日群で 59.8% (52/87 例)、300 mg/日群で 64.3% (63/98 例)、600 mg/日群で 74.4% (67/90 例)であった。主な副作用は、浮動性めまい(150 mg/日群 16.1%、300 mg/日群 32.7%及び 600 mg/日群 36.7%)、傾眠(150 mg/日群 9.2%、300 mg/日群 11.2%及び 600 mg/日群 25.6%)、末梢性浮腫(150 mg/日群 12.6%、300 mg/日群 14.3%及び 600 mg/日群 13.3%)であった。重篤な副作用は、300 mg/日群にアナフィラキシー様反応 1 例、600 mg/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¹⁴⁾。

外国第Ⅱ/Ⅲ相試験 2 において、安全性評価対象例中の副作用発現率はプラセボ群で 25.0% (22/88 例)、プレガバリン 75 mg/日群で 32.1% (27/84 例)、150 mg/日群で 41.0% (34/83 例)であった。主な副作用は浮動性めまい(75 mg/日群 8.3%及び 150 mg/日群 14.5%)及び傾眠(75 mg/日群 7.1%及び 150 mg/日群 9.6%)、口内乾燥(75 mg/日群 7.1%及び 150 mg/日群 4.8%)、弱視(75 mg/日群 1.2%及び 150 mg/日群 8.4%)等であった¹⁵⁾。

外国第Ⅱ/Ⅲ相試験 3 において、安全性評価対象例中の副作用発現率はプラセボ群で 39.5% (32/81 例)、プレガバリン 150 mg/日群で 50.6% (41/81 例)、300 mg/日群で 67.1% (51/76 例)であった。主な副作用は浮動性めまい(150 mg/日群

12.3%及び300 mg/日群 26.3%)、傾眠(150 mg/日群 14.8%及び300 mg/日群 23.7%)、口内乾燥(150 mg/日群 9.9%及び300 mg/日群 6.6%)等であった。重篤な副作用は、150 mg/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¹⁶⁾。
 外国第Ⅱ/Ⅲ相試験4において、安全性評価対象例中の副作用発現率はプラセボ群で36.9% (31/84例)、プレガバリン群で73.0% (65/89例)に認められ、主な副作用は浮動性めまい(27.0%)、傾眠(23.6%)、末梢性浮腫(13.5%)、口内乾燥(10.1%)、弱視(9.0%)及び異常歩行(7.9%)等であった¹⁷⁾。

2) 安全性試験

① 国内長期投与試験

帯状疱疹後神経痛患者126例、糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛患者123例、線維筋痛症患者106例又は中枢性神経障害性疼痛(脊髄損傷後疼痛、脳卒中後疼痛、多発性硬化症に伴う疼痛)患者103例を対象とした長期投与試験(いずれも52週)における痛みの強度(0～100 mm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^{18～20)}。

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

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

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

国内長期投与試験(帯状疱疹後神経痛)において、安全性評価対象例中の副作用は78.6% (99/126例)に認められ、主な副作用は浮動性めまい(28.6%)、末梢性浮腫(16.7%)、傾眠(15.1%)、体重増加(13.5%)であった²¹⁾。

国内長期投与試験(糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛)において、安全性評価対象例中の副作用は 70.7% (87/123 例)に認められ、主な副作用は、傾眠(22.8%)、体重増加(22.0%)、浮動性めまい(20.3%)であった²²⁾。

国内長期投与試験(線維筋痛症)において、安全性評価対象例中に副作用は 84.0% (89/106 例)に認められ、主な副作用は傾眠(26.4%)、浮動性めまい(24.5%)、体重増加(18.9%)、便秘(16.0%)であった。副作用の重症度は、多くが軽度であり、重度の副作用は認められなかった¹⁹⁾。

国内長期投与試験(中枢性神経障害性疼痛)において、先行する国際共同臨床試験から重症度が悪化したあるいは本治験期間中に新たに発現した副作用は、87.4% (90/103 例)に認められ、主な副作用は、傾眠(48.5%)、体重増加(28.2%)、浮動性めまい(22.3%)、末梢性浮腫(17.5%)であった²⁰⁾。

② 外国長期投与試験

帯状疱疹後神経痛患者を対象とした長期投与試験 1 (154 例、最長 312 週投与)及び 2 (275 例、最長 172 週投与)における痛みの強度の平均値は下表のとおりであった^{23, 24)}。

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

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

長期投与試験 1 において、安全性評価対象例中の副作用は 75.3% (116/154 例)に認められ、主な副作用は浮動性めまい(20.8%)、体重増加(14.9%)、傾眠(13.6%)、事故による外傷(9.7%)、口内乾燥(8.4%)、末梢性浮腫及び失調(各 7.1%)、無力症及び悪心(各 6.5%)等であった。重篤な副作用は、事故による外傷 3 例、上室性頻脈、運動障害、低ナトリウム血症、上室性期外収縮/心室性期外収縮、失神/事故による外傷/事故による外傷 5 例 8 件が報告され、いずれも回復した²⁵⁾。

長期投与試験 2 において、安全性評価対象例中の副作用は 65.1% (179/275 例)に認められ、主な副作用は浮動性めまい(16.0%)、末梢性浮腫(12.7%)、傾眠(10.5%)、無力症、弱視、体重増加及び頭痛(各 5.8%)、悪心(5.5%)等であった。重篤な副作用は、肝細胞障害、尿路感染/失神の 2 例 3 件が報告され、その転帰はそれぞれ未回復、回復であった²⁶⁾。

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査(一般使用成績調査、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

該当しない

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

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理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・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

プレガバリンは中枢神経系において電位依存性カルシウムチャネルの機能に対し補助的な役割をなす $\alpha_2\delta$ サブユニットとの結合を介して、カルシウムチャネルの細胞表面での発現量及びカルシウム流入を抑制し、グルタミン酸等の神経伝達物質遊離を抑制することが示唆されている。更に、プレガバリンの鎮痛作用には下行性疼痛調節系のノルアドレナリン経路及びセロトニン経路に対する作用も関与していることが示唆されている^{1~5)}。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

鎮痛作用

プレガバリンは、動物実験において急性侵害刺激に対する逃避行動は妨げず、末梢神経損傷及び糖尿病による神経障害性疼痛並びに慢性筋骨格系疼痛を抑制する。また、化学性、炎症性、組織損傷性に惹起される自発痛、痛覚過敏モデルにおいても鎮痛作用を示す^{27~34)}。

1) 慢性絞扼神経損傷(CCI)モデルにおける抗アロディニア^{注)}作用

プレガバリンは、ラット CCI モデルによる、静的及び動のアロディニアとともに抑制した²⁸⁾。

2) 脊髄神経結紮(SNL)モデルにおける抗アロディニア作用

プレガバリンは、SNL モデルによりラットに発生させた静的及び動のアロディニアを抑制した²⁸⁾。

3) ストレプトゾシン(STZ)糖尿病モデルにおける抗アロディニア作用

プレガバリンは、ラット STZ 糖尿病モデルにおいて発生する静的及び動のアロディニアを抑制した²⁹⁾。

4) 脊髄損傷後疼痛モデルにおける抗アロディニア作用

プレガバリンは、マウス脊髄への錘落下による脊髄損傷モデルにおいて発生する静的アロディニアを抑制した^{30,31)}。

5) 慢性筋骨格系疼痛モデルにおける抗アロディニア作用

プレガバリンは、ラット慢性筋骨格系疼痛モデルにおいて発生する静的アロディニアを抑制した³²⁾。

6) ホルマリンテストにおける自発痛に対する鎮痛作用

ラット足蹠へのホルマリン投与により発生する 2 相性の疼痛関連行動のうち、プレガバリンは中枢性感作が関与するとされる第 2 相を抑制した³³⁾。

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

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

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

日本人健康成人に、プレガバリン 50、100、200、250 及び 300 mg（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-∞} は、300 mg までの用量範囲で、用量に比例して増加した³⁵⁾。

| 投与量 (mg) | C _{max} (μg/mL) | T _{max} (h) | AUC _{0-∞} (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-∞}：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

2) 反復投与

日本人健康成人にプレガバリン 1 回 150 及び 300 mg（各投与量 8 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 6.02 及び 6.31 時間であった。投与 7 日目の AUC₀₋₁₂ は、投与第 1 日目の約 1.4 倍であった³⁶⁾。

| | Cmax ($\mu\text{g/mL}$) | | Tmax (h) | | AUC ₀₋₁₂ ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$) | | 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) | 4.23 (0.72) | 6.30 (0.74) | 1.3 (1.1) | 0.9 (0.4) | 22.2 (1.9) | 31.6 (3.6) | 5.11 (0.69) | 6.02 (0.47) |
| 1回 300mg (1日2回) | 8.82 (2.34) | 10.3 (2.3) | 1.6 (1.0) | 1.6 (0.8) | 42.1 (6.9) | 58.8 (10.6) | 5.42 (0.87) | 6.31 (0.54) |

平均値(標準偏差)、各8例

3) 生物学的同等性試験

プレガバリン OD錠 150mg 「アメル」

プレガバリン OD錠 150mg 「アメル」の医薬品製造販売承認申請を行うに当たり、プレガバリン OD錠 150mg 「アメル」又はリリカ OD錠 150mg を健康成人男子 24 例 (1 群 12 例) に単回経口投与し、血漿中の未変化体濃度を測定して、薬物動態から両製剤の生物学的同等性を検証した³⁷⁾。

| | |
|--------|---|
| 試験デザイン | 「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について(平成 24 年 2 月 29 日付薬食審査発 0229 第 10 号)」に準じ、非盲検下における 2 剤 2 期のクロスオーバー法を用いた。初めの 2 泊 3 日の入院期間を第 I 期とし、2 回目の入院期間を第 II 期とした。なお、第 I 期と第 II 期間の休薬期間は 3 日間以上とした。 |
| 投与条件 | 被験者に対して 10 時間以上の絶食下において、プレガバリンとして 150mg 含有するプレガバリン OD錠 150mg 「アメル」1 錠又はリリカ OD錠 150mg 1 錠を、水なしで唾液とともに単回経口投与、又は 150 mL の水とともに単回経口投与した。 |
| 採血時点 | 第 I 期及び第 II 期ともに採血は、試験薬の投与前、投与後 0.167、0.333、0.5、0.75、1、1.5、2、2.5、3、4、6、12、24 及び 30 時間後の 15 時点とした。 |
| 分析法 | LC/MS/MS 法 |

I. 水なし投与試験

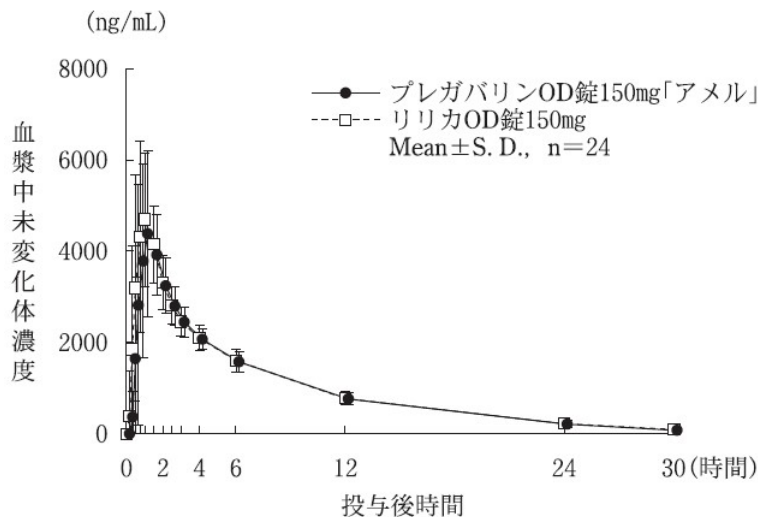
<薬物動態パラメータ>

| | 判定パラメータ | | 参考パラメータ | |
|---------------------------|---------------------------------------|---------------------|--------------|--------------------------|
| | AUC ₍₀₋₃₀₎ (ng · hr/mL) | Cmax (ng/mL) | Tmax (hr) | T _{1/2} (hr) |
| プレガバリン OD錠 150mg 「アメル」 | 28661.81± 4162.05 | 5513.07± 1416.96 | 1.14±0.52 | 6.19±0.71 |
| リリカ OD錠 150mg | 29561.17± 4445.27 | 5854.40± 1388.02 | 1.02±0.48 | 6.29±0.70 |

(Mean ± S.D., n=24)

得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

| | AUC _(0→30) | Cmax |
|---------------|------------------------------|------------------------------|
| 2 製剤間の対数変換値の差 | $\log(0.97)$ | $\log(0.94)$ |
| 90%信頼区間 | $\log(0.96) \sim \log(0.99)$ | $\log(0.87) \sim \log(1.01)$ |



血漿中濃度並びに AUC、Cmax 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

II. 水あり投与試験

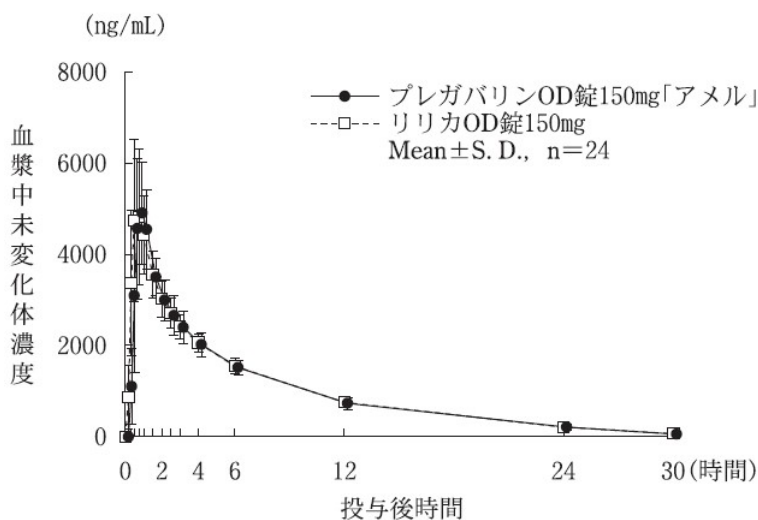
<薬物動態パラメータ>

| | 判定パラメータ | | 参考パラメータ | |
|----------------------------|---------------------------------------|----------------------|--------------|--------------------------|
| | AUC _(0→30) (ng · hr/mL) | Cmax (ng/mL) | Tmax (hr) | T _{1/2} (hr) |
| プレガバリン OD 錠 150mg 「アメル」 | 28625.96 ± 3292.46 | 5388.19 ± 968.03 | 0.75 ± 0.37 | 6.22 ± 0.77 |
| リリカ OD 錠 150mg | 29083.79 ± 2897.83 | 5383.46 ± 1120.89 | 0.75 ± 0.35 | 6.24 ± 0.69 |

(Mean ± S. D., n=24)

得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

| | AUC _(0→30) | Cmax |
|---------------|-----------------------|---------------------|
| 2 製剤間の対数変換値の差 | log(0.98) | log(1.01) |
| 90%信頼区間 | log(0.97)～log(1.00) | log(0.93)～log(1.08) |



血漿中濃度並びに AUC、Cmax 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

食事の影響

日本人健康成人 19 例において、絶食時及び食後にプレガバリンを 150 mg 単回経口投与した時の Cmax はそれぞれ 4.95 及び 3.22 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、Tmax は 0.947 及び 3.37 時間、AUC₀₋₄₈ はそれぞれ 31.2 及び 28.8 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ であった。食後投与において Cmax は約 35%低下し、Tmax は約 2.4 時間延長したが、AUC₀₋₄₈ の低下は約 8%であった³⁸⁾。

併用薬の影響

プレガバリンは主として未変化体のまま尿中に排泄され、ヒトにおいてほとんど代謝されることなく、また血漿蛋白にも結合しないため、プレガバリンが薬物相互作用を引き起こす可能性は低い³⁹⁾(外国人データ)。

1) ガバペンチン

プレガバリンとガバペンチンの薬物相互作用について、健康成人 11 例を対象にプレガバリン 100 mg 及びガバペンチン 300 mg を単回投与した試験、及び健康成人 18 例にプレガバリン 100 mg 及びガバペンチン 400 mg を反復投与(投与間隔：8 時間)した試験を実施して検討した。その結果、単回投与及び反復投与のいずれにおいても、プレガバリンの併用によってガバペンチンの薬物動態は変化しなかった。また、プレガ

バリンの吸収速度はガバペンチン併用によってわずかに低下したが、吸収量には影響がなかった⁴⁰⁾。

2) 経口避妊薬(酢酸ノルエチンドロン及びエチニルエストラジオールの合剤)

健康成人女性 16 例を対象に経口避妊薬(酢酸ノルエチンドロン 1 mg 及びエチニルエストラジオール 0.035 mg の合剤 1 日 1 回)とプレガバリン(1 回 200 mg 1 日 3 回)を同時に経口投与した時、プレガバリン併用時のノルエチンドロンの C_{max} はプレガバリン非併用時と比較して変化せず、プレガバリン併用時の AUC₀₋₂₄ はプレガバリン非併用時と比較して 16%増加し、プレガバリンはノルエチンドロンの薬物動態に影響を及ぼさなかった。プレガバリン併用時のエチニルエストラジオールの C_{max} 及び AUC₀₋₂₄ は、プレガバリン非併用時と比較してそれぞれ 5%及び 14%増加し、プレガバリンはエチニルエストラジオールの薬物動態に影響を及ぼさなかった。また、経口避妊薬はプレガバリンの血漿中濃度(トラフ値)に影響を及ぼさなかった^{41, 42)}。

3) ロラゼパム

健康成人 12 例を対象にプレガバリン(1 回 300 mg 1 日 2 回)を反復経口投与後、ロラゼパム(1 mg)を併用投与した時、ロラゼパムの C_{max} 及び AUC_{0-∞}は、プレガバリン非併用時と比較してそれぞれ 6%及び 8%増加し、プレガバリンはロラゼパムの薬物動態に影響を及ぼさなかった。また、ロラゼパム併用時のプレガバリンの C_{max} は、ロラゼパム非併用時より 2%増加し、AUC₀₋₁₂ は 1.8%低く、ロラゼパムはプレガバリンの薬物動態に影響を与えなかった。プレガバリンとロラゼパムの併用により、認知機能及び粗大運動機能における反応速度や正答率等が、単剤投与時に比べて相加的に低下する傾向が認められた^{42, 43)}。

4) オキシコドン

健康成人 12 例を対象にプレガバリン(1 回 300 mg 1 日 2 回)を反復経口投与後、オキシコドン(10 mg)を併用投与した時、オキシコドンの C_{max} 及び AUC_{0-∞}は、プレガバリン非併用時と比較してそれぞれ 1.1%及び 9.5%減少し、プレガバリンはオキシコドンの薬物動態に影響を及ぼさなかった。また、オキシコドン併用時のプレガバリンの C_{max} は、オキシコドン非併用時より 4.5%低かったが、AUC₀₋₁₂ は同程度であり、オキシコドンはプレガバリンの薬物動態に影響を与えなかった。プレガバリンとオキシコドンの併用により、認知機能及び粗大運動機能における反応速度や正答率等が、単剤投与時に比べて相加的に低下する傾向が認められた^{42, 44)}。

5) エタノール

健康成人 13 例を対象にプレガバリン(1 回 300 mg 1 日 2 回)を反復経口投与後、エタノール(0.70 g/kg)を併用投与した時、エタノールの C_{max} 及び AUC_{0-∞}は、プレガバリン非併用時と比較してそれぞれ 8.9%及び 9.6%減少し、プレガバリンはエタノールの薬物動態に影響を及ぼさなかった。また、エタノール併用時のプレガバリンの C_{max} 及び AUC₀₋₁₂ は、エタノール非併用時と比較してそれぞれ 21%及び 1%高かったが、この差は臨床上問題となる差ではないと考えられた。プレガバリンとエタノールの併用により、認知機能及び粗大運動機能における反応速度や正答率等が、単剤投与時に比べて相加的に低下する傾向が認められた^{42, 45)}。

6) フェニトイン

フェニトイン単剤の維持投与により症状が安定している成人部分てんかん患者 10 例を対象にプレガバリン(1回 200 mg1 日 3 回)を反復経口投与した時、プレガバリンはフェニトインの血漿中濃度(トラフ値)に影響を及ぼさず、またフェニトインもプレガバリンの薬物動態に影響を与えなかった⁴⁶⁾。

7) カルバマゼピン

カルバマゼピン単剤を維持投与されている成人てんかん患者 12 例を対象にプレガバリン(1回 200 mg1 日 3 回)を反復経口投与した時、プレガバリンはカルバマゼピン及びその代謝物(10,11-エポキシド体)の血漿中濃度(トラフ値)に影響を及ぼさず、またカルバマゼピンもプレガバリンの薬物動態に影響を与えなかった⁴⁶⁾。

8) バルプロ酸

バルプロ酸ナトリウム単剤を維持投与されている成人てんかん患者 12 例を対象にプレガバリン(1回 200 mg1 日 3 回)を反復経口投与した時、プレガバリンはバルプロ酸の血漿中濃度(トラフ値)に影響を及ぼさず、またバルプロ酸もプレガバリンの薬物動態に影響を与えなかった⁴⁶⁾。

9) ラモトリギン

ラモトリギンを単剤で維持投与されている成人てんかん患者 12 例を対象にプレガバリン(1回 200 mg1 日 3 回)を反復経口投与した時、プレガバリンはラモトリギンの血漿中濃度(トラフ値)に影響を及ぼさず、またラモトリギンもプレガバリンの薬物動態に影響を与えなかった⁴⁶⁾。

「VIII. 7. 相互作用」の項参照

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数³⁷⁾

プレガバリン OD 錠 150mg 「アメル」: (水なし) $0.1137 \pm 0.0148(\text{hr}^{-1})$
(水あり) $0.1131 \pm 0.0136(\text{hr}^{-1})$

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

日本人健康成人に、プレガバリン 50、100、200、250 及び 300 mg (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 40 L であった³⁵⁾ (*in vitro* 試験)。

(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

該当資料なし

4. 吸収

該当資料なし

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考>

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。

(3) 乳汁への移行性

ヒト母乳中への移行が認められている。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

プレガバリンは血球に移行し、血漿中濃度に対する全血中濃度の比は、0.76であった⁴⁷⁾(*in vitro* 試験)。

(6) 血漿蛋白結合率

プレガバリンは、0.1 ~ 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ において血漿蛋白に、ほとんど結合しなかった⁴⁸⁾(*in vitro* 試験)。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

プレガバリンはほとんど代謝を受けない。健康成人(外国人 6 例)に ^{14}C -プレガバリン 100 mg (107.9 μCi) 投与後、尿中に回収された放射能の約 99%が未変化体であった。尿中に検出されたプレガバリンの主要代謝物である N-メチル誘導体は尿中に投与量の 0.9%として回収された。*In vitro* 試験において、プレガバリン 159 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (1 mM、600 mg/日投与時の定常状態の C_{max} の約 10 倍)で CYP1A2、CYP2A6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4 に対する阻害は認められなかった^{47, 49, 50)}。

(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

該当資料なし

7. 排泄

主として未変化体が尿中に排泄される。

日本人健康成人に、プレガバリン 50、100、200、250 及び 300 mg (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 ~ 5.15 L/h であった。この時の尿中排泄率は 83.9 ~ 97.7%であった³⁵⁾。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

血液透析により除去される。(「VII.10.(3)血液透析患者」の項参照)

10. 特定の背景を有する患者

(1) 高齢者

年齢が 67～78 歳の日本人健康高齢者 6 例にプレガバリン 100 mg を単回経口投与した時、Tmax は 1.4 時間、T_{1/2} は 6.32 時間であった。AUC_{0-∞} 及び T_{1/2} は、健康非高齢者にプレガバリン 100 mg 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⁵¹⁾。

| | Cmax ($\mu\text{g/mL}$) | Tmax (h) | AUC _{0-∞} ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$) | 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)

(2) 腎機能障害患者

1) 腎機能の異なる被験者 26 例を対象に、プレガバリン 50 mg 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-∞}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⁵²⁾ (外国人データ)。

| クレアチニン クリアランス | Cmax ($\mu\text{g/mL}$) | Tmax (h) | AUC _{0-∞} ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$) | T _{1/2} (h) | CL/F (mL/min) | CLr (mL/min) |
|----------------------------|------------------------------|----------------|---|-------------------------|------------------|-----------------|
| ≥60mL/min (n=11) | 1.86 (0.39) | 1.00 (0.22) | 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 (0.39) | 28.2 (5.0) | 16.7 (4.1) | 30.6 (7.3) | 15.4 (7.7) |
| ≥15-< 30mL/min (n=7) | 1.90 (0.62) | 1.93 (1.48) | 52.3 (11.7) | 25.0 (6.7) | 16.7 (3.9) | 9.23 (3.37) |
| < 15mL/min (n=1) | 1.69 | 1.00 | 101 | 48.7 | 8.30 | 4.30 |

投与量：50mg (単回)、平均値(標準偏差)、CLr：腎クリアランス

2) 母集団薬物動態解析

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

また、日本人の糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛患者において、CLcr が 30 mL/min 以上 60 mL/min 未満に低下している患者にプレガバリン 150 mg を 1 日 2 回反復経口投与(300 mg/日)したときの定常状態における AUC₀₋₁₂ (AUC_{0-12,SS})のモデルによる推定値は、CLcr が 60 mL/min 以上の患者にプレガバリン 300 mg を 1 日 2 回反復経口投与(600 mg/日)したときと同じであった。CLcr が 30 mL/min 以上 60 mL/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 60 mL/min 以上の患者の約半分であった⁵³⁾。

| クレアチニン クリアランス | 投与量 | AUC _{0-12,SS} ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$) | CL/F (mL/min) |
|---|------------------------|---|------------------|
| $\geq 60 \text{ mL/min}$ (n=28) | 1 回 300mg (1 日 2 回) | 75.5 (17.1) | 69.2 (13.8) |
| $\geq 30 < 60 \text{ mL/min}$ (n=17) | 1 回 150mg (1 日 2 回) | 80.3 (16.5) | 32.3 (6.34) |

平均値(標準偏差)

(3) 血液透析患者

血液透析を受けている被験者 12 例にプレガバリン 50 mg 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 192 mL/min であった⁵²⁾(外国人データ)。

(4) 授乳婦

産後 12 週間以上の授乳婦(10 例)に、プレガバリン 150 mg を 12 時間ごとに投与(300 mg/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 150 mL/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 0.31 mg/kg/日(体重換算すると母体投与量の約 7%)と推定される⁵⁴⁾(外国人データ)。

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

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V.治療に関する項目」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.治療に関する項目」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に注意すること。[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ため、診察時に、眼障害について問診を行う等注意し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。[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。

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]

(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]

(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⁵⁵⁾。

(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⁵⁴⁾。[16.6.4 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(600 mg/日)と同等の曝露において、中枢神経症状(自発運動亢進及び歯ぎしり)及び成長への影響(一過性の体重増加抑制)が報告されている。また、最大臨床用量の2倍を超える曝露で聴覚性驚愕反応の低下が、約5倍の曝露で発情休止期の延長が報告されている⁵⁶⁾。

(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]

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 |

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。

(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 | |

| | 1%以上 | 0.3%以上 1%未満 | 0.3%未満 | 頻度不明 |
|--------------|---------------------|--|---|---------------------------------------|
| 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、腭炎、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 |

| | 1%以上 | 0.3%以上 1%未満 | 0.3%未満 | 頻度不明 |
|------------------|--------------------------------|--|-----------------------|--------------|
| 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 |

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

15 g 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]

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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。

14.1.2 本剤は舌の上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。

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]

(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⁵⁷⁾。

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⁵⁷⁾。また、ラットを用いた組織分布試験において、水晶体での¹⁴C-プレガバリン由来放射能の消失は血液及びほとんどの組織にくらべ緩徐であったが、ラット 13 及び 52 週間反復投与毒性試験では水晶体に対する影響は認められなかった。眼に関する副作用の発現率はプラセボ群より高く、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（150～600 mg/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（300～450 mg/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⁵⁵⁾。

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」の項参照

(2) 安全性薬理試験

該当資料なし

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：処方箋医薬品（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 該当しない

2. 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

20. 取扱い上の注意

開封後は湿気を避けて保存すること。

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：プレガバリン OD 錠「アメル」を服用される患者さんとご家族方へ

（参照先：共和薬品工業株式会社ホームページ

<https://www.kyowayakuhin.co.jp/amel-di/>）

6. 同一成分・同効薬

先発医薬品名：リリカ OD 錠 25mg、OD 錠 75mg、OD 錠 150mg、

リリカカプセル 25mg、75mg、150mg

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

| 販売名 | 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 |
|----------------------------|------------|---------------|-------------|-------------|
| プレガバリン OD 錠 25mg 「アメル」 | 2020年8月17日 | 30200AMX00841 | 2020年12月11日 | 2020年12月11日 |
| プレガバリン OD 錠 75mg 「アメル」 | 2020年8月17日 | 30200AMX00842 | 2020年12月11日 | 2020年12月11日 |
| プレガバリン OD 錠 150mg 「アメル」 | 2020年8月17日 | 30200AMX00843 | 2020年12月11日 | 2020年12月11日 |

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

2020年9月23日：「線維筋痛症に伴う疼痛」の効能又は効果、用法及び用量を追加取得した。

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

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 |
|----------------------------|-----------------------|---------------------|------------|----------------------|
| プレガバリン OD 錠 25mg 「アメル」 | 1190017F1010 | 1190017F1100 | 128377801 | 622837701 |
| プレガバリン OD 錠 75mg 「アメル」 | 1190017F2017 | 1190017F2106 | 128378501 | 622837801 |
| プレガバリン OD 錠 150mg 「アメル」 | 1190017F3013 | 1190017F3102 | 128379201 | 622837901 |

14. 保険給付上の注意

本剤は保険診療上の後発医薬品である。

1. 引用文献

- 1) Bauer CS, et al. : J Neurosci. 2009 ; 29 (13) : 4076-4088 (PMID : 19339603)
(D-002486)
- 2) Fink K, et al. : Neuropharmacology 2002 ; 42 (2) : 229-236 (PMID : 11804619)
(D-002487)
- 3) Maneuf YP, et al. : Pain 2001 ; 93 (2) : 191-196 (PMID : 11427331) (D-002488)
- 4) Tanabe M, et al. : J Neurosci Res. 2008 ; 86 (15) : 3258-3264 (PMID : 18655202)
(D-002489)
- 5) Bee LA, et al. : Pain 2008 ; 140 (1) : 209-223 (PMID : 18809257) (D-002490)
- 6) 社内資料 : 安定性試験 (加速試験)
- 7) 社内資料 : 安定性試験 (無包装)
- 8) 社内資料 : 生物学的同等性試験 (溶出挙動比較)
- 9) 小川節郎, 他 : 日本ペインクリニック学会誌 2010 ; 17 (2) : 141-152 (D-002467)
- 10) 国内第Ⅲ相検証試験 (帯状疱疹後神経痛) (リリカカプセル : 2010 年 4 月 16 日承認、申請資料概要 2.7.6.5.3.5.1.2) (D-002468)
- 11) 国内第Ⅲ相検証試験 (糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛) (リリカカプセル : 2010 年 10 月 27 日承認、申請資料概要 2.7.6.5.3.5.1.1) (D-002469)
- 12) 国内第Ⅲ相検証試験 (線維筋痛症) (リリカカプセル : 2012 年 6 月 22 日承認、申請資料概要 2.7.6.5.3.5.1.1) (D-002470)
- 13) 国際共同第Ⅲ相試験 (脊髄損傷後疼痛) (リリカカプセル : 2013 年 2 月 28 日承認、申請資料概要 2.7.6.5.3.5.1.1) (D-002476)
- 14) 外国第Ⅲ相プラセボ対照試験 (リリカカプセル : 2010 年 4 月 16 日承認、申請資料概要 2.7.6.5.3.5.1.7) (D-002477)
- 15) 外国第Ⅱ/Ⅲ相プラセボ対照試験 (リリカカプセル : 2010 年 4 月 16 日承認、申請資料概要 2.7.6.5.3.5.1.3) (D-002478)
- 16) 外国第Ⅲ相プラセボ対照試験 (リリカカプセル : 2010 年 4 月 16 日承認、申請資料概要 2.7.6.5.3.5.1.4) (D-002479)
- 17) 外国第Ⅱ/Ⅲ相プラセボ対照試験 (リリカカプセル : 2010 年 4 月 16 日承認、申請資料概要 2.7.6.5.3.5.1.5) (D-002480)
- 18) 国内長期投与試験 : 効果 (帯状疱疹後神経痛および糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛) (リリカカプセル : 2010 年 10 月 27 日承認、申請資料概要 2.7.3.5) (D-002471)
- 19) 国内長期投与試験 (線維筋痛症) (リリカカプセル : 2012 年 6 月 22 日承認、申請資料概要 2.7.6.5.3.5.2.1) (D-002472)
- 20) 国内長期投与試験 (中枢性神経障害性疼痛) (リリカカプセル : 2013 年 2 月 28 日承認、申請資料概要 2.7.6.5.3.5.2.1) (D-002473)
- 21) 国内長期投与試験 (帯状疱疹後神経痛) (リリカカプセル : 2010 年 4 月 16 日承認、申請資料概要 2.7.6.5.3.5.2.4) (D-002474)

- 22) 国内長期投与試験(糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛)(リリカカプセル：2010年10月27日承認、申請資料概要 2.7.6.5.3.5.2.9) (D-002475)
- 23) 有効性試験一覧(リリカカプセル：2010年4月16日承認、申請資料概要 2.7.3.1) (D-002481)
- 24) 外国長期投与試験(帯状疱疹後神経痛)(リリカカプセル：2010年4月16日承認、申請資料概要 2.7.3.5.2) (D-002482)
- 25) 外国長期投与試験(1008-061 試験)(帯状疱疹後神経痛)(リリカカプセル：2010年4月16日承認、申請資料概要 2.7.6.5.3.5.2.2) (D-002483)
- 26) 外国長期投与試験(1008-198 試験)(帯状疱疹後神経痛)(リリカカプセル：2010年4月16日承認、申請資料概要 2.7.6.5.3.5.2.3) (D-002484)
- 27) 薬理試験：考察および結論(リリカカプセル：2010年4月16日承認、申請資料概要 2.6.2.6) (D-002491)
- 28) Field MJ, et al. : Pain 1999 ; 83 (2) : 303-311 (PMID : 10534603) (D-002492)
- 29) Field MJ, et al. : Pain 1999 ; 80 (1-2) : 391-398 (PMID : 10204753) (D-002493)
- 30) Tanabe M, et al. : Eur J Pharmacol. 2009 ; 609 (1-3) : 65-68 (PMID : 19285498) (D-002494)
- 31) 薬理試験：考察および結論(リリカカプセル：2013年2月28日承認、申請資料概要 2.6.2.6) (D-002495)
- 32) 慢性筋骨格系疼痛モデルにおける薬効薬理試験(リリカカプセル：2012年6月22日承認、申請資料概要 2.6.2.2) (D-002496)
- 33) Field MJ, et al. : Br J Pharmacol. 1997 ; 121 (8) : 1513-1522 (PMID : 9283683) (D-002497)
- 34) Field MJ, et al. : J Pharmacol Exp. Ther. 1997 ; 282 (3) : 1242-1246 (PMID : 9316831) (D-002498)
- 35) 健康成人における薬物動態(単回投与)(リリカカプセル：2010年4月16日承認、申請資料概要 2.7.2.2.2.1.1) (D-002450)
- 36) 健康成人における薬物動態(反復投与)(リリカカプセル：2010年4月16日承認、申請資料概要 2.7.2.2.2.1.1) (D-002451)
- 37) 社内資料：生物学的同等性試験[OD錠 150mg]
- 38) 食事の影響(リリカカプセル：2010年4月16日承認、申請資料概要 2.7.1.2.2) (D-002452)
- 39) 薬物動態に関わる薬物相互作用(リリカカプセル：2010年4月16日承認、申請資料概要 2.7.2.3.6.1) (D-002459)
- 40) ガバペンチンとの相互作用(リリカカプセル：2010年4月16日承認、申請資料概要 2.7.2.2.2.3.5) (D-002460)
- 41) 経口避妊薬との相互作用(リリカカプセル：2010年4月16日承認、申請資料概要 2.7.2.2.2.3.6) (D-002461)
- 42) 薬物相互作用(リリカカプセル：2010年4月16日承認、審査報告書) (D-002462)
- 43) ロラゼパムとの相互作用(リリカカプセル：2010年4月16日承認、申請資料概要 2.7.2.2.2.4.1) (D-002463)
- 44) オキシドロンとの相互作用(リリカカプセル：2010年4月16日承認、申請資料概要 2.7.2.2.2.4.2) (D-002464)

- 45) エタノールとの相互作用(リリカカプセル：2010年4月16日承認、申請資料概要 2.7.2.2.4.3) (D-002465)
- 46) Brodie MJ, et al. : *Epilepsia* 2005 ; 46 (9) : 1407-1413 (PMID : 16146435) (D-002466)
- 47) 血球移行(リリカカプセル：2010年4月16日承認、申請資料概要 2.7.2.2.1.6) (D-002453)
- 48) 血漿蛋白結合(リリカカプセル：2010年4月16日承認、申請資料概要 2.7.2.2.1.5) (D-002453)
- 49) 代謝および排泄(リリカカプセル：2010年4月16日承認、申請資料概要 2.7.2.3.4.3) (D-002454)
- 50) 主要なチトクロム P450 分子種における *in vitro* 阻害試験(リリカカプセル：2010年4月16日承認、申請資料概要 2.7.2.2.1.3) (D-002455)
- 51) 高齢者(リリカカプセル：2010年4月16日承認、申請資料概要 2.7.2.2.2.1) (D-002456)
- 52) 腎機能低下患者および血液透析患者(リリカカプセル：2010年4月16日承認、申請資料概要 2.7.2.2.2.2) (D-002457)
- 53) 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および線維筋痛症患者における母集団薬物動態(リリカカプセル：2010年10月27日承認、申請資料概要 2.7.2.3.5.1、2012年6月22日承認、申請資料概要 2.7.2.3.1、2.7.2.3.4) (D-002458)
- 54) Lockwood P A, et al. : *J Hum Lact.* 2016 ; 32 (3) : NP1-NP8 (PMID : 26961752) (D-002448)
- 55) 生殖発生毒性試験(リリカカプセル：2010年4月16日承認、申請資料概要 2.6.6.6) (D-002447)
- 56) 幼若動物を用いた毒性試験(リリカカプセル：2010年4月16日承認、申請資料概要 2.6.6.6) (D-002447)
- 57) がん原性試験(リリカカプセル：2010年4月16日承認、申請資料概要 2.6.6.5) (D-002449)
- 58) 食事の影響試験(リリカカプセル：2010年4月16日承認、申請資料概要 2.7.6.5.3.1.2.1) (D-002485)

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当資料なし

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

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。

(1) 粉砕

プレガバリン OD 錠 25mg 「アメル」

粉砕状態における安定性は、湿度(25℃75%RH、90日)、光(120万lx・hr)の各条件下において、いずれの試験項目においても規格値の範囲内であった。

湿度(25±2℃、75±5%RH、遮光・ポリセロ分包)

| 試験項目 | 錠剤の規格値 | 開始時 | 30日目 | 60日目 | 90日目 |
|-------------------|--------------------|-------|------|------|------|
| 性状 | 白色の素錠 | 白色の粉末 | 変化なし | 変化なし | 変化なし |
| 純度試験 | 類縁物質 ^{※1} | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 |
| 定量法 ^{※2} | 95.0～105.0% | 98.6 | 99.0 | 99.0 | 98.9 |

※1. 規格値：ラクタム体 0.6%以下、その他 0.2%以下、ラクタム体以外の合計 0.3%以下

※2. 3回の平均値(%)

光(25±2℃、60±5%RH、120万lx・hr^{※1}、ポリセロ分包)

| 試験項目 | 錠剤の規格値 | 開始時 | 60万lx・hr | 120万lx・hr |
|-------------------|--------------------|-------|----------|-----------|
| 性状 | 白色の素錠 | 白色の粉末 | 変化なし | 変化なし |
| 純度試験 | 類縁物質 ^{※2} | 適合 | 適合 | 適合 |
| 定量法 ^{※3} | 95.0～105.0% | 98.6 | 99.1 | 99.0 |

※1. 1000lx、50日間

※2. 規格値：ラクタム体 0.6%以下、その他 0.2%以下、ラクタム体以外の合計 0.3%以下

※3. 3回の平均値(%)

プレガバリン OD 錠 75mg 「アメル」

粉碎状態における安定性は、湿度(25°C75%RH、90日)、光(120万lx・hr)の各条件下において、いずれの試験項目においても規格値の範囲内であった。

湿度(25±2°C、75±5%RH、遮光・ポリセロ分包)

| 試験項目 | 錠剤の規格値 | 開始時 | 30日目 | 60日目 | 90日目 |
|-------------------|--------------------|-------|------|------|------|
| 性状 | 白色の素錠 | 白色の粉末 | 変化なし | 変化なし | 変化なし |
| 純度試験 | 類縁物質 ^{※1} | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 |
| 定量法 ^{※2} | 95.0～105.0% | 99.1 | 98.8 | 98.3 | 98.3 |

※1. 規格値：ラクタム体 0.6%以下、その他 0.2%以下、ラクタム体以外の合計 0.3%以下

※2. 3回の平均値(%)

光(25±2°C、60±5%RH、120万lx・hr^{※1}、ポリセロ分包)

| 試験項目 | 錠剤の規格値 | 開始時 | 60万lx・hr | 120万lx・hr |
|-------------------|--------------------|-------|----------|-----------|
| 性状 | 白色の素錠 | 白色の粉末 | 変化なし | 変化なし |
| 純度試験 | 類縁物質 ^{※2} | 適合 | 適合 | 適合 |
| 定量法 ^{※3} | 95.0～105.0% | 99.1 | 99.1 | 98.8 |

※1. 1000lx、50日間

※2. 規格値：ラクタム体 0.6%以下、その他 0.2%以下、ラクタム体以外の合計 0.3%以下

※3. 3回の平均値(%)

プレガバリン OD 錠 150mg 「アメル」

粉碎状態における安定性は、湿度(25°C75%RH、90日)、光(120万lx・hr)の各条件下において、いずれの試験項目においても規格値の範囲内であった。

湿度(25±2°C、75±5%RH、遮光・ポリセロ分包)

| 試験項目 | 錠剤の規格値 | 開始時 | 30日目 | 60日目 | 90日目 |
|-------------------|--------------------|-------|------|------|------|
| 性状 | 白色の素錠 | 白色の粉末 | 変化なし | 変化なし | 変化なし |
| 純度試験 | 類縁物質 ^{※1} | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 |
| 定量法 ^{※2} | 95.0～105.0% | 99.3 | 98.8 | 99.2 | 98.7 |

※1. 規格値：ラクタム体 0.6%以下、その他 0.2%以下、ラクタム体以外の合計 0.3%以下

※2. 3回の平均値(%)

光(25±2°C、60±5%RH、120万lx・hr^{※1}、ポリセロ分包)

| 試験項目 | 錠剤の規格値 | 開始時 | 60万lx・hr | 120万lx・hr |
|-------------------|--------------------|-------|----------|-----------|
| 性状 | 白色の素錠 | 白色の粉末 | 変化なし | 変化なし |
| 純度試験 | 類縁物質 ^{※2} | 適合 | 適合 | 適合 |
| 定量法 ^{※3} | 95.0～105.0% | 99.3 | 99.2 | 99.3 |

※1. 1000lx、50日間

※2. 規格値：ラクタム体 0.6%以下、その他 0.2%以下、ラクタム体以外の合計 0.3%以下

※3. 3回の平均値(%)

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

試験方法等は「経管投与ハンドブック第4版」(執筆 倉田なおみ(昭和大学薬学部客員教授)、梶じほう、2020)を参考にした。

使用器具：

テルモシリンジラテックスフリー(20 mL)(テルモ製)

ニューエンテラルフィーディングチューブ(8 Fr、120 cm)(日本シャーウッド製)

試験方法：

シリンジ内に錠剤をそのまま1個入れてピストンを戻し、シリンジに55℃の湯20 mLを吸い取り放置し、5分及び10分後にシリンジを手で90度15往復横転し、崩壊懸濁の状況を観察する。

得られた懸濁液を経管栄養用カテーテルの注入端より、約2～3 mL/secの速度で注入し、通過性を観察する。チューブはベッド上の患者を想定し、体内挿入端から3分の2を水平にし、他端(注入端)を30 cmの高さにセットする。注入後に適量の水を注入してチューブ内を洗うとき、チューブ内に残存物がみられなければ、通過性に問題なしとする。

結果：

プレガバリン OD 錠 25mg 「アメル」：水(約55℃)、5分、8 Fr.チューブを通過した。

プレガバリン OD 錠 75mg 「アメル」：水(約55℃)、5分、8 Fr.チューブを通過した。

プレガバリン OD 錠 150mg 「アメル」：水(約55℃)、5分、8 Fr.チューブを通過した。

2. その他の関連資料

該当資料なし