

(報道発表用)

1	販 売 名	リリカ <sup>®</sup> カプセル 25 mg リリカ <sup>®</sup> カプセル 75 mg リリカ <sup>®</sup> カプセル 150 mg
2	一 般 名	プレガバリン
3	申 請 者 名	ファイザー株式会社
4	成 分 ・ 分 量	リリカ <sup>®</sup> カプセル 25 mg：1 カプセル中， プレガバリン 25.00 mg 含有 リリカ <sup>®</sup> カプセル 75 mg：1 カプセル中， プレガバリン 75.00 mg 含有 リリカ <sup>®</sup> カプセル 150 mg：1 カプセル中， プレガバリン 150.00 mg 含有
5	用 法 ・ 用 量	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。
6	効 能 ・ 効 果	帯状疱疹後神経痛
7	備 考	本剤は帯状疱疹後神経痛治療剤である。 別紙：添付文書（案）

日本標準商品分類番号
871199

2010年●月作成（第1版）

	25 mg	75 mg	150 mg
承認番号	●●	●●	●●
薬価収載	2010年●月		
販売開始	2010年●月		
国際誕生日	2004年7月		

帯状疱疹後神経痛治療剤

処方せん医薬品<sup>注)</sup>

リリカ<sup>®</sup>カプセル 25 mg  
 リリカ<sup>®</sup>カプセル 75 mg  
 リリカ<sup>®</sup>カプセル 150 mg  
 Lyrica<sup>®</sup> Capsules 25 mg  
 Lyrica<sup>®</sup> Capsules 75 mg  
 Lyrica<sup>®</sup> Capsules 150 mg  
 プレガバリンカプセル

貯法：室温保存

使用期限：3年（最終年月を外箱等に記載）

注）注意－医師等の処方せんにより使用すること

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

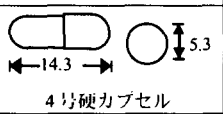

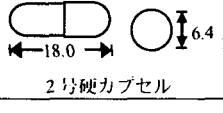
【組成・性状】

1. 組成

1カプセル中

成分	リリカカプセル 25 mg	リリカカプセル 75 mg	リリカカプセル 150 mg
有効成分 (含量)	プレガバリン (25.00 mg)	プレガバリン (75.00 mg)	プレガバリン (150.00 mg)
添加物	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、タルク (カプセル本体) 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

2. 性状

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

【効能・効果】

帯状疱疹後神経痛

【用法・用量】

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。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

- 本剤の投与を中止する場合には、少なくとも1週間以上かけて徐々に減量すること。〔重要な基本的注意〕の項参照
- 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。〔薬物動態〕の項参照

クレアチンクリアランス (mL/min)	≥60	≥30 - <60	≥15 - <30	<15	血液透析後の補充用量*
1日投与量	150～600 mg	75～300 mg	25～150 mg	25～75 mg	
初期用量	1回 75 mg 1日 2回	1回 25 mg 1日 3回 又は 1回 75 mg 1日 1回	1回 25 mg 1日 1回 もしくは 2回 又は 1回 50 mg 1日 1回	1回 25 mg 1日 1回	25 又は 50 mg
維持量	1回 150 mg 1日 2回	1回 50 mg 1日 3回 又は 1回 75 mg 1日 2回	1回 75 mg 1日 1回	1回 25 又は 50 mg 1日 1回	50 又は 75 mg
最高投与量	1回 300 mg 1日 2回	1回 100 mg 1日 3回 又は 1回 150 mg 1日 2回	1回 75 mg 1日 2回 又は 1回 150 mg 1日 1回	1回 75 mg 1日 1回	100 又は 150 mg

\* 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。

**【使用上の注意】**

**1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）**

- (1) 腎機能障害のある患者〔「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照〕
- (2) 重度のうっ血性心不全の患者〔心血管障害を有する患者において、うっ血性心不全があらわれることがある。（「副作用」の項参照）〕
- (3) 高齢者〔「重要な基本的注意」及び「高齢者への投与」の項参照〕
- (4) 血管浮腫の既往がある患者〔「副作用」の項参照〕

**2. 重要な基本的注意**

- (1) 本剤の投与により眠気、めまい等があらわれることがあるので、本剤投与中の患者には、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。特に高齢者ではこれらの症状により転倒等を伴う可能性があるため、十分に注意すること。
- (2) 本剤の急激な投与中止により、不眠、悪心、頭痛及び下痢等の症状があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、少なくとも1週間以上かけて徐々に減量すること。
- (3) 本剤の投与により体重増加を来すことがあるので、肥満に注意し、肥満の徴候があらわれた場合は、食事療法、運動療法等の適切な処置を行うこと。特に、投与量の増加、あるいは長期投与に伴い体重増加が認められることがあるため、定期的に体重計測を実施すること。
- (4) 本剤の投与により、弱視、視覚異常、霧視、複視等の眼障害が生じる可能性があるため、診察時に、眼障害について問診を行う等注意し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。〔「その他の注意」の項参照〕

**3. 相互作用**

**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。	機序不明

**4. 副作用**

国内用量反応試験、国内長期投与試験、外国後期第Ⅱ相試験、外国第Ⅲ相試験及び外国長期投与試験において、本剤75～600 mg/日を1日2回あるいは1日3回で投与された安全性評価対象例1,680例中1,084例（64.5%）に副作用が認められた。主な副作用は、浮動性めまい393例（23.4%）、傾眠267例（15.9%）及び浮腫179例（10.7%）であった。（承認時までの調査の集計）

**(1) 重大な副作用**

- 1) **心不全（0.3%未満）、肺水腫（頻度不明<sup>※</sup>）**：心不全、肺水腫があらわれるとの報告がある（特に心血管障害を有する患者）。心不全のリスクがある患者では、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) **意識消失（0.3%未満）**：意識消失があらわれるとの報告があるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) **横紋筋融解症（頻度不明<sup>※</sup>）**：横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、横紋筋融解症による急性腎不全の発症に注意すること。
- 4) **腎不全（0.1%未満）**：腎不全があらわれるとの報告があるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- 5) **血管浮腫（頻度不明<sup>※</sup>）**：血管浮腫等の過敏症があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。  
注）自発報告及び海外での症例のため頻度不明

**(2) その他の副作用**

次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

	1%以上	0.3%以上 1%未満	0.3%未満	頻度不明 <sup>※</sup>
血液及びリンパ系障害		好中球減少症	血小板減少症、白血球減少症	
代謝及び栄養障害		食欲不振、高脂血症	食欲亢進、低血糖症、高血糖	
精神障害	錯乱、不眠症	失見当識、多幸気分、幻覚、異常な夢、リビド一減退、睡眠障害、不安、うつ病、思考異常	落ち着きのなさ、気分動揺、抑うつ気分、無感情	離人症、無オルガスム症、激越、喚語困難、リビド一亢進、パニック発作、脱抑制
神経系障害	浮動性めまい、傾眠、頭痛、平衡障害、運動失調、振戦	注意力障害、嗜眠、記憶障害、健忘、構語障害、錯感覚、感覚鈍麻、協調運動異常、会話障害	鎮静、認知障害、ミオクローヌス、反射消失、ジスキキ運動亢進、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	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、眼瞼腫脹、眼痛、眼精疲労、流涙増加、光視症、斜視	眼乾燥、眼刺激、散瞳、動揺視、深径覚の変化、視覚の明るさ、眼振、角膜炎
耳及び迷路障害	回転性めまい	耳鳴	聴覚過敏	
心臓障害		心室性期外収縮、動悸	第一度房室ブロック、頻脈、洞性不整脈、洞性徐脈	洞性頻脈
血管障害		高血圧、低血圧、ほてり		
呼吸器、胸部及び縦隔障害		呼吸困難、鼻咽頭炎	咳嗽、鼻出血	鼻乾燥、鼻閉、鼻炎、いびき、咽喉絞扼感
胃腸障害	便秘、悪心、下痢、嘔吐、腹痛	腹部膨満、鼓腸、消化不良、胃不快感	流涎過多、胃食道逆流性疾患、肺炎、舌腫脹	腹水、嚥下障害
皮膚及び皮下組織障害	発疹、そう痒症	眼窩周囲浮腫	多汗症、冷汗、蕁麻疹	丘疹
筋骨格系及び結合組織障害		筋力低下、筋痙縮、四肢痛、関節痛、背部痛、重感	筋肉痛、筋骨格硬直	
腎及び尿路障害		尿失禁	排尿困難	乏尿、尿閉
生殖系及び乳房障害		勃起不全	乳房痛	射精遅延、性機能不全、無月経、乳房分泌、月経困難症、乳房肥大
全身障害及び投与局所様態	浮腫、口渴、疲労、歩行障害、顔面浮腫、異常感	無力症、圧痕浮腫、疼痛、倦怠感、易刺激性、酩酊感、胸痛	発熱、悪寒、冷感	胸部絞扼感
傷害、中毒及び処置合併症	転倒・転落			
肝胆道系障害		肝機能異常		
臨床検査	体重増加	血中CPK（CK）増加、血中クレアチニン増加、血中アマミラーゼ増加、AST（GOT）増加、ALT（GPT）増加、血中尿酸増加	体重減少	血中カリウム減少

注：国内未承認効能に対する外国臨床データおよび海外市販後データを含まないため頻度不明

## 5. 高齢者への投与

高齢者では腎機能が低下していることが多いため、クレアチニンクリアランス値を参考に投与量、投与間隔を調節するなど、慎重に投与すること。[「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照]

## 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

### (1) 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験で、胎児異常（低体重、限局性浮腫の発生率上昇、骨格変異、骨化遅延等）、出生児への影響（体重低下、生存率の低下、聴覚性驚愕反応の低下、発育遅延、生殖能に対する影響等）が報告されている<sup>1)</sup>。]

### (2) 授乳婦

授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせること。[本剤はラットの乳汁中に移行することが報告されている<sup>2)</sup>。]

## 7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。（国内臨床試験において使用経験はない）[幼若ラットでは本薬の感受性が高く、最大臨床用量（600 mg/日）と同等の曝露において、中枢神経症状（自発運動亢進及び歯ざり）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<sup>3)</sup>。]

## 8. 過量投与

### (1) 症状

15gまでの過量投与例が報告されており、過量投与時にみられた主な症状は、情動障害、傾眠、錯乱状態、抑うつ、激越、落ち着きのなさである。

### (2) 処置

対症療法を行う。本剤は血液透析により除去されることから、発現している症状の程度に応じて血液透析の実施を考慮すること。[「薬物動態」の項参照]

## 9. 適用上の注意

**薬剤交付時：**PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

## 10. その他の注意

(1) 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<sup>注1)</sup>。

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「帯状疱疹後神経痛」である。

(2) 国内外で実施された本剤におけるてんかん、全般性不安障害、神経障害性疼痛、線維筋痛症等を含む神経・精神疾患を対象とした複数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頻度は、プラセボ群で0.07%（4099例中3例）に対し、本剤服用群では0.08%（9215例中7例）であり、統計的には有意な差は認められなかった。また、神経障害性疼痛患者を対象とした試験のサブグループ解析では、自殺念慮及び自殺企図の発現頻度はプラセボ群では0.06%（1586例中1例）であったが、本剤服用群（3320例）には認められなかった。

(3) 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<sup>4)</sup>。

- (4) 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<sup>4)</sup>。また、ラットを用いた組織分布試験において、水晶体での<sup>14</sup>C-プレガバリン由来放射能の消失は血液およびほとんどの組織にくらべ緩徐であったが、ラット13および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、13週間投与の国内臨床試験のプラセボ群では9.2%に対し、本剤150 mg/日群で12.6%、300 mg/日群で11.2%、600 mg/日群で19.6%、長期投与試験では15.1%であり、13週間投与の外国臨床試験のプラセボ群では2.2%に対し、本剤150 mg/日群で2.3%、300 mg/日群で5.1%、600 mg/日群で14.4%、長期投与試験では7.0%であった。
- (5) 雄ラットの受胎能およ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<sup>1)</sup>。

## 【薬物動態】

### 1. 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<sub>max</sub>に達し、T<sub>1/2</sub>は約6時間であった。C<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-∞</sub>は、300 mgまでの用量範囲で、用量に比例して増加した<sup>5)</sup>。

投与量 (mg)	C <sub>max</sub> (µg/mL)	T <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>0-∞</sub> (µg·h/mL)	T <sub>1/2</sub> (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<sub>max</sub>: 最高血漿中濃度

T<sub>max</sub>: 最高血漿中濃度到達時間

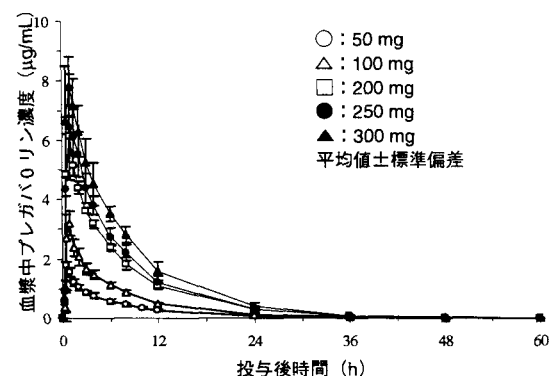
AUC<sub>0-∞</sub>: 血漿中濃度-時間曲線下面積

T<sub>1/2</sub>: 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

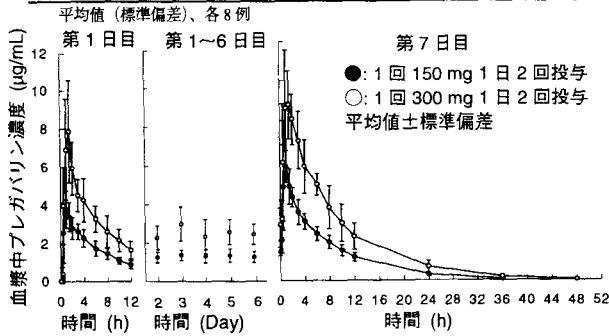
Ae (%): 単回投与後60時間までの未変化体の尿中排泄率



#### (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時間後に定常状態に達し、投与7日目のT<sub>1/2</sub>はそれぞれ6.02及び6.31時間であった。投与7日目のAUC<sub>0-12</sub>は、投与第1日目の1.4倍であった<sup>6)</sup>。

	C <sub>max</sub> (μg/mL)		T <sub>max</sub> (h)		AUC <sub>0-12</sub> (μg·h/mL)		T <sub>1/2</sub> (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 150 mg (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 300 mg (1日2回)	8.82 (2.34)	10.3 (2.29)	1.6 (1.0)	1.6 (0.8)	42.1 (6.9)	58.8 (10.6)	5.42 (0.87)	6.31 (0.54)



## 2. 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 C<sub>max</sub> はそれぞれ 4.95 及び 3.22 μg/mL、T<sub>max</sub> は 0.947 及び 3.37 時間、AUC<sub>0-48</sub> はそれぞれ 31.2 及び 28.8 μg·h/mL であった。食後投与において C<sub>max</sub> は約 35% 低下し、T<sub>max</sub> は約 2.4 時間延長したが、AUC<sub>0-48</sub> の低下は約 8% であった〔臨床成績〕の項参照〕<sup>7)</sup>。

## 3. 分布

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<sup>5)</sup>。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<sup>8)</sup>。プレガバリンは、0.1~20 μg/mL において血漿蛋白に、ほとんど結合しなかった (*in vitro* 試験)<sup>9)</sup>。

## 4. 代謝

プレガバリンはほとんど代謝を受けない<sup>8)</sup>。健康成人 (外国人 6 例) に <sup>14</sup>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 μg/mL (1 mM、600 mg/日投与時の定常状態の C<sub>max</sub> 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<sup>10)</sup>。

## 5. 排泄

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<sup>5)</sup>。

## 6. 相互作用 (外国人データ)

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

### (1) ガバペンチン<sup>11)</sup>

本剤とガバペンチンの薬物相互作用について、健康成人 11 例を対象にプレガバリン 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、本剤の併用によってガバペンチンの薬物動態は変化しなかった。また、プレガバリンの吸収速度はガバペンチン併用によってわずかに低下したが、吸収量には影響がなかった。

### (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)<sup>12)</sup>

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<sub>max</sub> はプレガバリン非併用時と比較して変化せず、プレガバリン併用時の AUC<sub>0-24</sub> 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<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-24</sub> 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。

### (3) ロラゼパム<sup>13)</sup>

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<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-∞</sub> 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<sub>max</sub> は、ロラゼパム非併用時より 2% 増加し、AUC<sub>0-12</sub> 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。

### (4) オキシコドン<sup>14)</sup>

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<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-∞</sub> 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<sub>max</sub> は、オキシコドン非併用時より 4.5% 低かったが、AUC<sub>0-12</sub> 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。

### (5) エタノール<sup>15)</sup>

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<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-∞</sub> 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<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-12</sub> 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、この差は臨床問題となる差ではないと考えられた。

### (6) フェニトイン<sup>16)</sup>

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てんかん患者 10 例を対象にプレガバリン (1 回 200 mg 1 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。

### (7) カルバマゼピン<sup>16)</sup>

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 mg 1 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。

### (8) バルプロ酸<sup>16)</sup>

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 mg 1 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。

### (9) ラモトリギン<sup>16)</sup>

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 mg 1 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。

7. 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、T<sub>max</sub>は1.4時間、T<sub>1/2</sub>は6.32時間であった。AUC<sub>0-∞</sub>及びT<sub>1/2</sub>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<sup>17)</sup>。

	C <sub>max</sub> (µg/mL)	T <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>0-∞</sub> (µg·h/mL)	T <sub>1/2</sub> (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	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)

8. 腎機能障害患者 (外国人データ)

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<sub>1/2</sub>が延長し、AUC<sub>0-∞</sub>が増加した。CL/F及び腎クリアランス (CL<sub>r</sub>)はクレアチニンクリアランスに比例した<sup>18)</sup>。

クレアチニン クリアランス	C <sub>max</sub> (µg/mL)	T <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>0-∞</sub> (µg·h/mL)	T <sub>1/2</sub> (h)	CL/F (mL/min)	CL <sub>r</sub> (mL/min)
≥60 mL/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 - <60 mL/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 - <30 mL/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)
<15 mL/min (n=1)	1.69	1.00	101	48.7	8.30	4.30

投与量: 50 mg (単回)、平均値 (標準偏差)

CL<sub>r</sub>: 腎クリアランス

9. 血液透析患者 (外国人データ)

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<sup>18)</sup>。

【臨床成績】

1. 国内臨床試験成績<sup>(9),20)</sup>

(1) 国内用量反応試験

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 <sup>a) b)</sup>			
	症例数	最小二乗平均 ±標準偏差	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 150 mg/日	86	4.81±0.20	-0.31[-0.85, 0.23]	0.262
プレガバリン 300 mg/日	89	4.26±0.20	-0.86[-1.39, -0.32]	0.002
プレガバリン 600 mg/日 <sup>c)</sup>	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CL<sub>r</sub>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 (CL<sub>cr</sub>)によって、30 < CL<sub>cr</sub> ≤ 60 mL/minの被験者には300mg/日、> 60 mL/minの被験者には600 mg/日が投与された。

(2) 国内長期投与試験

帯状疱疹後神経痛患者126例を対象とした長期投与試験(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。

評価時点	痛みの強度 (mm) <sup>a)</sup>	
	評価例数	平均値±標準偏差
投与前	126	62.0±19.0
12週	116	35.3±22.3
24週	105	34.0±23.0
52週	94	28.3±22.9

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

2. 外国臨床試験成績<sup>(21),22)</sup>

(1) 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。

臨床試験 (評価 期間)	投与群	最終評価時の疼痛スコア <sup>a) b)</sup>			
		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 150 mg/日	87	5.26±0.24	-0.88 [-1.53, -0.23]	0.0077
	プレガバリン 300 mg/日	98	5.07±0.23	-1.07 [-1.70, -0.45]	0.0016
	プレガバリン 600 mg/日 <sup>c)</sup>	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 75 mg/日	83	5.46±0.21	-0.14 [-0.71, 0.43]	0.7999
	プレガバリン 150 mg/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 150 mg/日	81	5.14±0.22	-1.20 [-1.81, -0.58]	0.0002
	プレガバリン 300 mg/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 600 mg/日 <sup>c)</sup>	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CL<sub>r</sub>層を因子、ベースラインの疼痛スコアを共変量とした共分散分析  
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した共分散分析

c) クレアチニンクリアランス推定値 (CL<sub>cr</sub>)によって、30 < CL<sub>cr</sub> ≤ 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。

(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。

評価 時点	痛みの強度 (mm) <sup>a)</sup>			
	外国長期投与試験1		外国長期投与試験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。

3. 食事の影響試験

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

【薬効薬理】

1. 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、末梢神経損傷による神経障害性疼痛を抑制する<sup>23)</sup>。また、化学性、炎症性、組織損傷性に惹きされる自発痛、痛覚過敏モデルにおいても鎮痛作用を示す。<sup>24),25)</sup>

(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<sup>23)</sup>

プレガバリンは、ラットCCIモデルによる、静的および動的アロディニアをとともに抑制した。

(2) 脊髄神経結紮 (SNL) モデルにおける抗アロディニア作用<sup>23)</sup>

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

(3) ホルマリンテストにおける自発痛に対する鎮痛作用<sup>24)</sup>

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。

\* 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によって生じる) および動的 (皮膚への軽擦で生じる) アロディニアに分類される。

## 2. 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  $\alpha_2\delta$  サブユニットと結合することにより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<sup>26),27)</sup>。

### 【有効成分に関する理化学的知見】

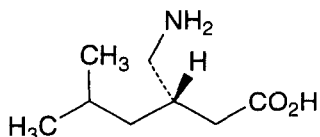
一般名：プレガバリン (Pregabalin)

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

分子式：C<sub>8</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>

分子量：159.23

構造式：



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

### 【包装】

リリカカプセル 25 mg : 30 カプセル (PTP)

リリカカプセル 75 mg : 100、700 カプセル (PTP)

リリカカプセル 150 mg : 100 カプセル (PTP)

### 【主要文献】

- 1) 社内資料：生殖発生毒性試験
- 2) 社内資料：授乳ラットにおける組織分布
- 3) 社内資料：幼若動物を用いた毒性試験
- 4) 社内資料：がん原性試験
- 5) 社内資料：健康成人における薬物動態 (単回投与)
- 6) 社内資料：健康成人における薬物動態 (反復投与)
- 7) 社内資料：食事の影響
- 8) 社内資料：放射性標識体投与時の薬物動態および代謝
- 9) 社内資料：血漿蛋白結合
- 10) 社内資料：ヒト cytochrome P450 に対する阻害作用
- 11) 社内資料：ガバペンチンとの薬物相互作用
- 12) 社内資料：経口避妊薬との薬物相互作用
- 13) 社内資料：ロラゼパムとの薬物相互作用
- 14) 社内資料：オキシコドンとの薬物相互作用
- 15) 社内資料：エタノールとの薬物相互作用
- 16) Brodie, M.J. et al. : *Epilepsia* 46(9) :1407, 2005
- 17) 社内資料：高齢者における薬物動態
- 18) 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
- 19) 社内資料：国内第Ⅲ相用量反応試験
- 20) 社内資料：国内長期投与試験
- 21) 社内資料：外国第Ⅱ相及び第Ⅲ相プラセボ対照試験
- 22) 社内資料：外国長期投与試験
- 23) Field, M.J. et al. : *Pain* 83(2) : 303, 1999

24) Field, M.J. et al. : *Br J Pharmacol* 121(8) : 1513, 1997

25) Field, M.J. et al. : *J Pharmacol Exp Ther* 282(3) : 1242, 1997

26) Fink, K. et al. : *Neuropharmacology* 42(2) : 229, 2002

27) Maneuf, Y.P. et al. : *Pain* 93(2) : 191, 2001

### 【文献請求先】

「主要文献」に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

ファイザー株式会社 製品情報センター

〒151-8589 東京都渋谷区代々木 3-22-7

学術情報ダイヤル 0120-664-467

FAX 03-3379-3053

### 【製造販売】

ファイザー株式会社

東京都渋谷区代々木 3-22-7