

mirogabalin besilate (JAN)

ミロガバリンベシル酸塩

神経障害性疼痛治療剤

119

【基本電子添文】タリージェ錠・OD錠2024年8月改訂

【製品】規制等：[処方] 《タリージェ錠2.5・5・10・15mg 2019.01.08承認》

タリージェ Tarlige 錠2.5・5・10・15mg OD口腔内崩壊錠 2.5・5・10・15mg (第一三共)

【組成】〔錠剤(普通錠)・口腔内崩壊錠〕：1錠中ミロガバリンとして2.5mg, 5mg, 10mg, 15mg

ミロガバリンベシル酸塩17.56mgはミロガバリン10mgに相当

【効能・効果】神経障害性疼痛

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

【用法関連注意】腎機能障害患者に投与する場合は、次の表に示すクレアチニンクリアランス値(C_{Lcr}:mL/min)を参考として投与量及び投与間隔を調節する。低用量から開始し、忍容性が確認され、効果不十分な場合は増量する(特定背景関連注意①⑤^a, 薬物動態⑥^a, 臨床成績⑥参照)

	軽度 (90>C _{Lcr} ≧60)	中等度 (60>C _{Lcr} ≧30)	重度※ (30>C _{Lcr})
1日投与量	10~30mg	5~15mg	2.5~7.5mg
初期用量	1回5mg 1日2回	1回2.5mg 1日2回	1回2.5mg 1日1回
有効用量 最低用量	1回10mg 1日2回	1回5mg 1日2回	1回5mg 1日1回
有効用量 推奨用量	1回15mg 1日2回	1回7.5mg 1日2回	1回7.5mg 1日1回

※：血液透析患者を含む

【禁忌】本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【重要な基本的注意】①めまい、傾眠、意識消失等が起こることがあるので、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(重大な副作用^a参照)

②体重増加を来すことがあるので、肥満に注意し、肥満の徴候が現れた場合は、食事療法、運動療法等の適切な処置を行う。特に、投与量の増加又は長期投与に伴い体重増加が認められることがあるため、定期的に体重計測を実施する

③本剤による神経障害性疼痛の治療は原因療法ではなく対症療法であることから、疼痛の原因となる疾患の診断及び治療を併せて行い、漫然と投与しない

④本剤の急激な中止により、不眠症、悪心、下痢、食欲減退等の離脱症状が現れることがあるので、中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行う

⑤弱視、視覚異常、霧視、複視等の眼障害が現れることがあるので、診察時に、眼障害について問診を行うなど注意する

【特定背景関連注意】①腎機能障害患者：クレアチニンクリアランス値を参考

に投与量、投与間隔を調節する。本剤の血漿中濃度が高くなり副作用が発現しやすくなるおそれがある(用法関連注意、特定背景関連注意⑤^a, 薬物動態⑥^a, 臨床成績⑥参照)

②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。動物実験(ラット)で胎盤通過性が報告されている

③授乳婦：治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討する。動物実験(ラット)で乳汁中に移行することが報告されている

④小児等：小児等を対象とした臨床試験は実施していない

⑤高齢者 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。腎機能が低下していることが多い(用法関連注意、特定背景関連注意

①, 薬物動態⑥^c参照) ⑥めまい、傾眠、意識消失等により転倒し骨折等を起こすおそれがある(重大な副作用^a参照)

【相互作用】ミロガバリンは主として腎からの糸球体ろ過及び尿細管分泌により排泄される。ミロガバリンの分泌に関わるトランスポーターは、有機アニオントランスポーター(OAT)

1, OAT3, 有機カチオントランスポーター(OCT) 2, H⁺/有機カチオンアンチポーター(MATE) 1及びMATE2-Kである。また、UDPグルクロン酸転移酵素(UGT)による代謝も受ける

併用注意

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
プロベネシド (薬物動態⑦参照)	本剤の作用が増強するおそれがある	プロベネシドのOAT1, OAT3及びUGTの阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇すると考えられる
シメチジン (薬物動態⑦参照)	本剤の作用が増強するおそれがある	シメチジンのMATE1及びMATE2-Kの阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇すると考えられる
ロラゼパム アルコール(飲酒)	注意力、平衡機能の低下を増強するおそれがある (薬物動態⑦参照)	相互に中枢神経抑制作用を増強すると考えられる

【副作用】次の副作用が現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中止するなど適切な処置を行う

①**重大な副作用** ①**めまい**(頻度不明)、**傾眠**(頻度不明)、**意識消失**(0.1%未満)：転倒し骨折等を起こすおそれがある。異常が認められた場合には中止又は減量するなど適切な処置を行う(重要な基本的注意①, 特定背景関連注意⑤^b参照)

②**肝機能障害**(頻度不明)：AST、ALT上昇等の肝機能障害が現れることがある。全身倦怠感や食欲不振等の初期症状を含む異常が認められた場合には中止し、適切な処置を行う

③**腎機能障害**(頻度不明)

②その他の副作用

	5%以上	5%未満	頻度不明
精神神経系	傾眠、浮動性めまい	体位性めまい、不眠症、意識消失、頭痛、振戦、感覚鈍麻	記憶障害、健忘、構語障害、幻覚、せん妄、味覚障害、味覚不全、頭部不快感、ジスキネジア、ミオクローヌス

眼		霧視	複視, 視力障害, 視力低下
血液		好酸球数増加	
循環器		起立性低血圧, 高血圧	動悸, ほてり, 血圧低下
消化器		便秘, 腹部膨満, 口内乾燥, 胃炎, 嘔吐, 食欲亢進, 食欲減退, 上腹部痛, 胃食道逆流性疾患	下痢, 腹部不快感
肝臓		肝酵素上昇	
泌尿器			尿失禁, 頻尿, 排尿困難, 尿閉
皮膚		発疹	蕁麻疹, 紅斑, 痒疹症
その他	浮腫	体重増加, 歩行障害, 異常感, 回転性めまい, 口渇, 顔面浮腫, 転倒, 糖尿病 (HbA1c上昇, 血糖値上昇), 倦怠感, 血中CK上昇, 眼瞼浮腫, 筋力低下, 離脱症候群	無力症

【過量投与】①症状：線維筋痛症患者を対象とした海外臨床試験（本剤の効能・効果は神経障害性疼痛）において、1日60mgまでの過量投与例が報告されている。過量投与時にみられた症状は、多幸気分、構語障害、頭痛、嚥下障害、関節炎、関節腫脹、無力症であった ②処置：本剤は血液透析により15.3%が除去される（薬物動態⑥①参照） 【適用上の注意】〔口腔内崩壊錠〕薬剤交付時の注意 ①舌の上のせて唾液を浸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 ②寝たまゝの状態では、水なしで服用させない 【その他の注意】臨床使用に基づく情報 ①日本を含むアジアで実施した国際共同プラセボ対照試験において、自殺関連有害事象が本剤投与群1,378例中5例（0.36%：自殺既遂1例、自殺念慮4例）、プラセボ群869例中4例（0.46%：自殺念慮4例）に認められた ②日本を含むアジアで実施した国際共同プラセボ対照試験において、死亡例が本剤投与群1,378例中3例（0.22%）で報告され、プラセボ群869例では報告はなかった 【取扱い上の注意】①〔普通錠〕開封後、吸湿により錠剤表面に微細なくぼみがみられることがある ②〔口腔内崩壊錠〕a アルミピロー開封後は湿気を避けて保存する b 2.5mg錠、10mg錠は錠剤表面に使用色素による黄色の斑点がみられることがある 【保存等】室温保存。有効期間：3年 【承認条件】医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施する

【薬物動態】〔承認用量はミログバリンとして初期用量1回5mg 1日2回、有効用量1回10mg又は15mg 1日2回。AUC_{inf}：無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積。AUC_{last}：定量可能な最終時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積。AUC_{tau}：投与間隔ごとの血漿中濃度-時間曲線下面積〕（ミログバリンとして）①血中濃度 ②単回投与 ③〔普通錠〕健康成人に3, 5, 10及び30mg（各投与量6例）を単回経口投与時、投与後1時間でC_{max}に達し、t_{1/2}は2.96～3.37時間。C_{max}及びAUC_{inf}は投与量に比例して増加（外国人データ）。薬物動態パラメータは次表のとおり（血漿中濃度推移は添付文書参照）

投与量	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC _{inf} (ng・hr/mL)	t _{1/2} (hr)
3mg	48.6 ± 8.47	1.00 (0.50～1.00)	184.2 ± 21.75	3.31 ± 0.37
5mg	78.3 ± 18.0	1.00 (0.50～2.00)	276.2 ± 26.96	2.96 ± 0.17
10mg	205 ± 64.0	1.00 (1.00～1.50)	614.1 ± 84.02	3.32 ± 0.75
30mg	433 ± 67.9	1.00 (1.00～1.50)	1,682 ± 233.4	3.37 ± 0.26

T_{max}は中央値（最小値～最大値）

④〔口腔内崩壊錠〕健康成人男性36例にOD錠15mg 1錠（水なしで服用又は水で服用）又は普通錠15mg 1錠（水で服用）を、クロスオーバー法で空腹時単回経口投与して薬物動態パラメータを比較。C_{max}及びAUC_{last}の幾何最小二乗平均値の比の両側90%信頼区間は、いずれも0.80～1.25の範囲内で、両製剤の生物学的同等性を確認。OD錠2.5, 5及び10mg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」に基づき、標準製剤をOD錠15mgとしたとき、溶出挙動は同等と判定され、生物学的に同等とみなされた

投与量	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC _{last} (ng・hr/mL)	t _{1/2} (hr)
OD錠15mg (水なしで服用)	282 ± 69.4	1.00 (0.50～3.00)	906 ± 123	3.11 ± 0.680
普通錠15mg (水で服用)	282 ± 63.2	1.00 (0.50～3.00)	887 ± 128	2.96 ± 0.626
OD錠15mg (水で服用)	285 ± 71.0	1.00 (0.50～3.00)	932 ± 163	3.14 ± 0.666
普通錠15mg (水で服用)	283 ± 70.0	1.00 (0.50～3.00)	898 ± 140	3.06 ± 0.705

T_{max}は中央値（最小値～最大値）

⑤反復投与：健康成人に1回10及び15mg（各投与量6例）を1日2回7日間反復経口投与时、投与3日目までに定常状態に達し、投与7日目のt_{1/2}は2.43及び2.83時間。投与7日目のC_{max}及びAUC_{tau}は、投与量に比例して増加。投与7日目の薬物動態パラメータは次表のとおり（血漿中濃度推移は添付文書参照）

投与量	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC _{tau} (ng・hr/mL)	t _{1/2} (hr)
1回10mg (1日2回)	210 ± 39.4	1.50 (0.50～2.00)	601.0 ± 63.68	2.43 ± 0.54
1回15mg (1日2回)	381 ± 88.0	0.53 (0.50～1.53)	1,057 ± 142.2	2.83 ± 0.70

T_{max}は中央値（最小値～最大値）

⑥吸収 食事の影響：健康成人30例に15mgを単回経口投与时のC_{max}は空腹時及び食後でそれぞれ230及び188ng/mL、T_{max}は1.00及び1.50時間、AUC_{last}はそれぞれ884及び833ng・hr/mL。食後投与でC_{max}は約18%低下し、T_{max}は0.5時間延長したが、AUC_{inf}の低下は約6%（外国人データ） ⑦分布 ①分布容積：健康成人に3, 5, 10及び30mg（各投与量6例）を単回経口投与时の見かけの終末相分布容積（V_z/F）は78.01～87.97L（外国人データ） ②血球移行率：¹⁴C-ミログバリンを用いた実験で、赤血球に移行し、ヒト血漿中濃度に対する全血中濃度の比は0.85～0.87（*in vitro*） ③血漿蛋白結合率：¹⁴C-ミログバリンを用いた実験で、ヒト血漿蛋白結合率は血漿中濃度0.1～10μg/mLにおいて超遠心法で23.4%～25.5%（*in vitro*） ④代謝：健康成人男性6例に¹⁴C-ミログバリン30mg（150μCi）を単回経口投与後、投与放射能の約97%が尿

中に回収され、その約76%が未変化体。未変化体以外の尿中代謝物はラクタム体で、投与量の0.6%が回収。また、UGTによる代謝を受けたN-グルクロン酸抱合体も検出（外国人データ）

⑤排泄：健康成人に3, 5, 10及び30mg（各投与量6例）を単回経口投与時のCL/Fは16.50~18.24L/hr。このときの未変化体の尿中排泄率は63.2~71.5%、腎クリアランスは10.4~12.4L/hr。健康成人男性6例に¹⁴C-ミロガバリン30mg（150μCi）を単回経口投与168時間後までに総放射能の累積排泄率は98%以上に達し、約97%が尿中に、約1%が糞中に排泄（外国人データ）

⑥特定の背景を有する患者

⑦腎機能障害患者：正常腎機能者及び腎機能障害患者30例に5mgを単回経口投与時、CLcr（mL/min）の低下に伴いAUC_{last}の増加が認められた。血液透析を要する末期腎不全患者では、4時間の血液透析により投与した15.3%が血液透析液中に回収（用法関連注意、特定背景関連注意①、過量投与②参照）

腎機能障害の程度	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC _{last} (ng·hr/mL)	CLr (L/hr)
CLcr ≥ 90 (4例)	71.2 ± 25.6	1.25 (0.98~2.00)	321 ± 52.5	10.9 ± 1.52
90 > CLcr ≥ 60 (軽度, 6例)	81.4 ± 29.0	1.74 (0.97~4.00)	422 ± 85.1	7.83 ± 1.61
60 > CLcr ≥ 30 (中等度, 9例)	76.9 ± 13.3	1.95 (1.03~5.00)	655 ± 144	4.48 ± 1.87
30 > CLcr (重度, 5例)	118 ± 25.8	2.00 (1.47~5.00)	1,350 ± 259	1.92 ± 0.463
末期腎不全透析※ (6例)	101 ± 32.9	4.01 (1.92~5.00)	1,990 ± 916	—

T_{max} は中央値（最小値~最大値）。※：投与24時間後から血液透析を4時間実施

⑧肝機能障害患者（外国人データ）：軽度及び中等度の肝機能障害患者16例に15mgを単回経口投与時のC_{max}は、健康成人と比較してそれぞれ1.0倍及び0.8倍で、AUC_{inf}はそれぞれ0.9倍及び1.1倍

⑨高齢者（外国人データ）：55~75歳の健康高齢者に1回5, 10及び15mg（各投与量6例、65歳未満13例を含む）を1日2回14日間反復経口投与時、投与3日目までに定常状態に達し、投与14日目のt_{1/2}は3.58~4.55時間。投与14日目のAUC_{0-12hr}は、投与1日目の1.13~1.24倍。健康な非高齢者と比較し薬物動態に大きな差異は認められなかった（特定背景関連注意⑤参照）

⑩薬物相互作用（外国人データ）相互作用：ミロガバリンは主要なヒトCYP分子種を阻害あるいは誘導せず、薬物トランスポーター（OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1及びMATE2-K）を阻害しなかった。また、P糖蛋白（P-gp）及び乳癌耐性蛋白（BCRP）を阻害しなかった。ミロガバリンは腎分泌され、OAT1, OAT3, OCT2, MATE1及びMATE2-Kの基質であることを示唆。また、UGTによる代謝も受けた（*in vitro*）

⑪プロベネシド500mgと本剤15mgを併用時、本剤のC_{max}及びAUC_{last}は、それぞれ29%及び76%上昇（相互作用参照）

⑫シメチジン400mgと本剤15mgを併用時、本剤のC_{max}及びAUC_{last}は、それぞれ17%及び44%上昇（相互作用参照）

⑬本剤とエタノール又はロラゼパムを併用時、本剤及びこれらの薬剤の薬物動態に併用投与による明らかな影響は認められなかった。本剤とこれらの薬剤の併用投与時において、単独投与時と比べて、注意力及び平衡機能の低下作用を認めた（相互作用参照）

⑭本剤とトラマドールを併用時、本剤及びトラマドールの

薬物動態に併用投与による明らかな影響は認められなかった

【臨床成績】（*：承認用量はミロガバリンとして初期用量1回5mg 1日2回、有効用量1回10mg又は15mg 1日2回）有効性及び安全性に関する試験

①第Ⅲ相国際共同臨床試験：日本を含むアジアにおいて、糖尿病性末梢神経障害性疼痛患者824例（日本人597例）を対象に、ミロガバリン15mg（5mg/日、10mg/日をそれぞれ1週間投与後、15mg/日を12週間投与：計14週間投与）、20mg（10mg/日を1週間投与後、20mg/日を13週間投与：計14週間投与）、30mg（10mg/日、20mg/日をそれぞれ1週間投与後、30mg/日を12週間投与：計14週間投与）*、もしくはプラセボを14週間投与する二重盲検比較試験を実施

②14週時の疼痛スコアにおいて、30mg/日群でプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善が認められた

投与群	週 (評価例数)	疼痛スコア※1, 2	変化量※3, 4, 5	プラセボとの差※4, 6	p値※7
プラセボ群	ベースライン (330)	5.59 ± 1.012	-1.31 ± 0.095	-	-
	14週 (310)	4.22 ± 1.820			
20mg/日群	ベースライン (165)	5.57 ± 0.899	-1.47 ± 0.135	-0.15 [-0.48, 0.17]	0.3494
	14週 (151)	4.14 ± 1.685			
30mg/日群	ベースライン (165)	5.55 ± 0.967	-1.81 ± 0.136	-0.50 [-0.82, -0.17]	0.0027
	14週 (142)	3.73 ± 1.845			

※1：1週間の平均疼痛スコア [0（痛みなし）から10（想像できる最悪の痛み）の11段階で評価]。※2：平均値 ± 標準偏差。

※3：14週時のベースラインからの変化量。※4：欠測値は、missing not at randomメカニズムを仮定したモデルに基づく多重代入法により補完。補完後データセットは、投与群、週、投与群と週の交互作用を固定効果、週を反復効果、ベースライン平均疼痛スコアを共変量とした線形混合効果モデルにより解析し、Rubinの方法により結合。※5：最小二乗平均値 ± 標準誤差。※6：[] は95%信頼区間。※7：20mg/日群及び30mg/日群とプラセボ群をそれぞれ有意水準0.025（両側）で比較。両群ともに有意差が認められた場合、15mg/日群とプラセボ群を有意水準0.05で比較することとした。両群ともに有意ではなかった場合、15mg/日群とプラセボ群は比較しないこととした。

20mg/日群、30mg/日群どちらかが有意であった場合、15mg/日群とプラセボ群を有意水準0.025で比較することとした

④副作用発現頻度は、20mg/日群で18.8%（31/165例）、30mg/日群で36.4%（60/165例）。主な副作用は、20mg/日群で傾眠9.7%（16/165例）、浮動性めまい7.9%（13/165例）、末梢性浮腫1.8%（3/165例）及び体重増加1.8%（3/165例）、30mg/日群で傾眠14.5%（24/165例）、浮動性めまい9.1%（15/165例）、末梢性浮腫5.5%（9/165例）及び体重増加5.5%（9/165例）

⑤第Ⅲ相国際共同臨床試験：日本を含むアジアにおいて、帯状疱疹後神経痛患者763例（日本人611例）を対象に、ミロガバリン15mg（5mg/日、10mg/日をそれぞれ1週間投与後、15mg/日を12週間投与：計14週間投与）、20mg（10mg/日を1週間投与後、20mg/日を13週間投与：計14週間投与）、30mg（10mg/日、20mg/日をそれぞれ1週間投与後、30mg/日を12週間投与：計14週間投与）*、もしくはプラセボを14週間投与する二重盲検

比較試験を実施 ④14週時の疼痛スコアにおいて、20mg/日群、30mg/日群でプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善が認められた

投与群	週 (評価例数)	疼痛 スコア※1, 2	変化量※3, 4, 5	プラセボ との差※4, 6	p値※7
プラセボ群	ベースライン (303)	5.75 ± 1.130	-1.20 ± 0.099	-	-
	14週 (263)	4.40 ± 2.115			
20mg/日群	ベースライン (153)	5.70 ± 1.015	-1.68 ± 0.141	-0.47 [-0.81, -0.14]	0.0058
	14週 (129)	3.99 ± 1.839			
30mg/日群	ベースライン (155)	5.65 ± 1.025	-1.97 ± 0.137	-0.77 [-1.10, -0.44]	<0.0001
	14週 (139)	3.71 ± 1.797			

※1: 1週間の平均疼痛スコア [0 (痛みなし) から10 (想像できる最悪の痛み) の11段階で評価]。※2: 平均値 ± 標準偏差。

※3: 14週時のベースラインからの変化量。※4: 欠測値は、missing not at randomメカニズムを仮定したモデルに基づく多重代入法により補完。補完後データセットは、投与群、週、投与群と週の交互作用を固定効果、週を反復効果、ベースライン平均疼痛スコアを共変量とした線形混合効果モデルにより解析し、Rubinの方法により結合。※5: 最小二乗平均値 ± 標準誤差。※6: [] は95%信頼区間。※7: 20mg/日群及び30mg/日群とプラセボ群をそれぞれ有意水準0.025 (両側) で比較。両群ともに有意差が認められた場合、15mg/日群とプラセボ群を有意水準0.05で比較することとした。両群ともに有意ではなかった場合、15mg/日群とプラセボ群は比較しないこととした。

20mg/日群、30mg/日群どちらかが有意であった場合、15mg/日群とプラセボ群を有意水準0.025で比較することとした

⑥副作用発現頻度は、20mg/日群で35.3% (54/153例)、30mg/日群で44.5% (69/155例)。主な副作用は、20mg/日群で傾眠17.0% (26/153例)、浮動性めまい8.5% (13/153例) 及び体重増加4.6% (7/153例)、30mg/日群で傾眠22.6% (35/155例)、浮動性めまい14.2% (22/155例) 及び浮腫7.1% (11/155例)

③第Ⅲ相国際共同臨床試験 (長期投与試験) ④日本を含むアジアで実施した糖尿病性末梢神経障害性疼痛患者214例 (日本人165例) 又は帯状疱疹後神経痛患者237例 (日本人187例) を対象とした52週間 (漸増期4週間、用量調整期48週間) 投与の非盲検長期投与試験における痛みの強度の平均値は次表のとおり

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

※: 平均値 ± 標準偏差, 0~100mmのVisual Analog Scale

⑥副作用発現頻度は、糖尿病性末梢神経障害性疼痛患者で27.6% (59/214例)、帯状疱疹後神経痛患者で39.7% (94/237例)。主な副作用は、糖尿病性末梢神経障害性疼痛患者で傾眠7.9% (17/214例)、浮動性めまい6.1% (13/214例) 及び末梢性浮腫4.7% (10/214例)、帯状疱疹後神経痛患者で傾眠13.5% (32/237例)、浮動性めまい10.1% (24/237例) 及び体

重増加7.2% (17/237例) ④第Ⅲ相国際共同臨床試験: 日本を含むアジアで、中枢性神経障害性疼痛 (脊髄損傷後神経痛) 患者299例 (日本人242例) を対象に、ミロガバリン (スクリーニング時のCLcrが60mL/min以上の被験者には10mg/日、20mg/日をそれぞれ1週間投与後、安全性に応じて30mg/日又は20mg/日を12週間投与、スクリーニング時のCLcrが30mL/min以上60mL/min未満の被験者には5mg/日、10mg/日をそれぞれ1週間投与後、安全性に応じて15mg/日又は10mg/日を12週間投与: 計14週間投与)、もしくはプラセボを14週間投与する二重盲検比較試験を実施 ④14週時の疼痛スコアにおいて、ミロガバリン群でプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善が認められた

投与群	週 (評価例数)	疼痛 スコア※1, 2	変化量※3, 4, 5	プラセボ との差※4, 6	p値
プラセボ群	ベースライン (149)	6.09 ± 1.270	-0.52 ± 0.132	-	-
	14週 (135)	5.50 ± 1.932			
ミロガバリン群	ベースライン (150)	6.04 ± 1.309	-1.23 ± 0.132	-0.71 [-1.08, -0.34]	0.0001
	14週 (132)	4.70 ± 1.863			

※1: 1週間の平均疼痛スコア [0 (痛みなし) から10 (想像できる最悪の痛み) の11段階で評価]。※2: 平均値 ± 標準偏差。

※3: 14週時のベースラインからの変化量。※4: 欠測値は、missing not at randomメカニズムを仮定したモデルに基づく多重代入法により補完。補完後データセットは、投与群を固定効果、ベースライン平均疼痛スコアを共変量とした共分散分析により解析し、Rubinの方法により結合。※5: 最小二乗平均値 ± 標準誤差。※6: [] は95%信頼区間

⑥ミロガバリン群での副作用発現頻度は、41.1% (62/151例)。主な副作用は、傾眠25.8% (39/151例)、浮動性めまい6.6% (10/151例) 及び体重増加4.6% (7/151例) ⑤第Ⅲ相国際共同臨床試験 (長期投与試験) ④日本を含むアジアで実施した中枢性神経障害性疼痛 (脊髄損傷後神経痛、脳卒中後疼痛、又はパーキンソン病による中枢性神経障害性疼痛) 患者210例 (日本人200例) を対象とした52週間 (漸増期4週間、用量調整期47週間、漸減期1週間) 投与の非盲検長期投与試験における痛みの強度 (0~100mmのVisual Analog Scale) の平均値は評価時点ごとに、投与前 (210例) 61.4 ± 20.42mm, 12週 (182例) 49.3 ± 24.16mm, 24週 (170例) 46.3 ± 25.30mm, 48週 (167例) 45.2 ± 25.74mm, 52週 (170例) 49.7 ± 25.79mm

⑥副作用発現頻度は、40.0% (84/210例)。主な副作用は、傾眠15.2% (32/210例)、末梢性浮腫9.0% (19/210例) 及び浮動性めまい7.1% (15/210例) ⑥第Ⅲ相国内臨床試験 ④糖尿病性末梢神経障害性疼痛患者又は帯状疱疹後神経痛患者で腎機能低下を有する患者を対象とした14週間 (漸増期2週間及び用量維持期12週間) 投与の第Ⅲ相非盲検試験において、14週時の疼痛スコアは次表のとおり (用法関連注意、特定背景関連注意①参照)

投与群 (CLcr : mL/min)	週 (評価例数)	疼痛スコア※1, 2	変化量※3, 4
中等度腎機能障害患者群 (59 ≧ CLcr ≧ 30) ※5	ベースライン (30)	5.65 ± 1.049	-1.79 ± 0.335
	14週 (26)	3.81 ± 1.834	

重度腎機能障害患者群 ($29 \geq \text{CLcr} \geq 15$) ※6	ベースライン (5)	5.97 ± 1.275	-2.07 ± 0.871
	14週 (4)	3.83 ± 3.082	

※1：1週間の平均疼痛スコア [0 (痛みなし) から10 (想像できる最悪の痛み) の11段階で評価]。※2：平均値 ± 標準偏差。
 ※3：14週時のベースラインからの変化量。※4：最小二乗平均値 ± 標準誤差。※5：維持量15mg/日。※6：維持量7.5mg/日
 ⑥副作用発現頻度は、中等度腎機能障害患者群で30.0% (9/30例)、重度腎機能障害患者群で0% (0/5例)。主な副作用は、中等度腎機能障害患者群で傾眠13.3% (4/30例)、浮動性めまい6.7% (2/30例) 【薬効薬理】 ①作用機序：ミロガバリンは神経系において電位依存性カルシウムチャネルの機能に対し補助

的な役割をなす $\alpha_2 \delta$ サブユニットとの結合を介して、カルシウム電流を抑制することにより鎮痛作用を発揮すると考えられる。更に、ミロガバリンの鎮痛作用には下行性疼痛抑制系のノルアドレナリン経路に対する活性化作用も関与していることが示唆されている ②鎮痛作用 ④坐骨神経部分結紮モデルラットにおいて機械的刺激に対する疼痛閾値を上昇 ⑥ストレプトゾトシン糖尿病モデルラットにおいて機械的刺激に対する疼痛閾値を上昇 ③脊髄損傷モデルラットにおいて機械的刺激に対する疼痛閾値を上昇

【性状】 ミロガバリンベシル酸塩は白色～微黄白色の粉末である。融点：169°C

【備考】 再審査期間中 (2027年1月7日まで)