

## 審議結果報告書

平成 24 年 2 月 6 日  
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] サインバルタカプセル20mg、同カプセル30mg  
[一 般 名] デュロキシセチン塩酸塩  
[申 請 者] 塩野義製薬株式会社  
[申請年月日] 平成23年7月15日

### [審 議 結 果]

平成 24 年 1 月 27 日に開催された医薬品第一部会において、本一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、再審査期間は平成 30 年 1 月 19 日までとされた。

また、審査報告書について、下記のとおり訂正を行う。  
この訂正による審査結果の変更はない。

### 記

| 頁 | 行  | 訂正後                                                                         | 訂正前                                                                         |
|---|----|-----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| 4 | 脚注 | 1) von <u>Frey</u> filament を足底に押し当て、足引っ込め行動を示す最小の圧力刺激（閾値、g）を測定することにより評価した。 | 1) von <u>Fray</u> filament を足底に押し当て、足引っ込め行動を示す最小の圧力刺激（閾値、g）を測定することにより評価した。 |

## 審査報告書

平成 24 年 1 月 5 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

### 記

|           |                                                                        |
|-----------|------------------------------------------------------------------------|
| 〔販 売 名〕   | サインバルタカプセル 20 mg、同カプセル 30 mg                                           |
| 〔一 般 名〕   | デュロキシセチン塩酸塩                                                            |
| 〔申 請 者 名〕 | 塩野義製薬株式会社                                                              |
| 〔申請年月日〕   | 平成 23 年 7 月 15 日                                                       |
| 〔剤形・含量〕   | 1 カプセル中にデュロキシセチン塩酸塩 22.4 又は 33.7 mg（デュロキシセチンとして 20 又は 30 mg）を含有するカプセル剤 |
| 〔申 請 区 分〕 | 医療用医薬品（4）新効能医薬品                                                        |
| 〔特 記 事 項〕 | なし                                                                     |
| 〔審査担当部〕   | 新薬審査第三部                                                                |

## 審査結果

平成 24 年 1 月 5 日

[販 売 名]           サインバルタカプセル 20 mg、同カプセル 30 mg  
[一 般 名]           デュロキセチン塩酸塩  
[申 請 者 名]       塩野義製薬株式会社  
[申請年月日]       平成 23 年 7 月 15 日  
[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤の糖尿病性神経障害に伴う疼痛に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、優越性試験（5.3.5.1-02）においては、本剤各用量の有効性は示唆されているものの検証されたとは言い難いことから、本剤の用量の妥当性については適切な臨床試験を製造販売後に実施して確認する必要があると考える。また、患者背景（性別、年齢、BMI、ベースラインの疼痛スコア、糖尿病の病型及び合併症等）と本剤の有効性及び安全性の関係、耐糖能及び糖尿病の合併症への影響並びに食行動の変化との関連、中枢神経系有害事象、肝機能に関連する有害事象、消化器系有害事象、心血管系有害事象、自殺及び他害行為に関連する有害事象並びに離脱症状及び反跳現象の発現状況等については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果]       1. うつ病・うつ状態  
                      2. 糖尿病性神経障害に伴う疼痛  
                      （下線部今回追加）

[用法・用量]       通常、成人には 1 日 1 回朝食後、デュロキセチンとして 40 mg を経口投与する。  
                      投与は 1 日 20 mg より開始し、1 週間以上の間隔を空けて 1 日用量として 20 mg  
                      ずつ増量する。  
                      なお、効果不十分な場合には、1 日 60 mg まで増量することができる。

## 審査報告 (1)

平成 23 年 11 月 10 日

### I. 申請品目

|            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| [販 売 名]    | サインバルタカプセル 20 mg、同カプセル 30 mg                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| [一 般 名]    | デュロキセチン塩酸塩                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| [申 請 者 名]  | 塩野義製薬株式会社                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| [申請年月日]    | 平成 23 年 7 月 15 日                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| [剤型・含量]    | 1 カプセル中にデュロキセチン塩酸塩 22.4 又は 33.7 mg (デュロキセチンとして 20 又は 30 mg) を含有するカプセル剤                                                                                                                                                                                                                                              |
| [申請時効能・効果] | <u>1. うつ病・うつ状態</u><br><u>2. 糖尿病性神経因性疼痛</u><br>(下線部今回追加)                                                                                                                                                                                                                                                             |
| [申請時用法・用量] | <u>1. うつ病・うつ状態</u><br>通常、成人には 1 日 1 回朝食後、デュロキセチンとして 40 mg を経口投与する。投与は 1 日 20 mg より開始し、1 週間以上の間隔を空けて 1 日用量として 20 mg ずつ増量する。<br>なお、効果不十分な場合には、1 日 60 mg まで増量することができる。<br><u>2. 糖尿病性神経因性疼痛</u><br>通常、成人には 1 日 1 回朝食後、デュロキセチンとして 40～60 mg を経口投与する。投与は 1 日 20 mg より開始し、1 週間以上の間隔を空けて 1 日用量として 20 mg ずつ増量する。<br>(下線部今回追加) |

### II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

なお、本申請は新効能に係るものであり、「品質に関する資料」並びに「非臨床に関する資料」のうち、薬物動態試験成績及び毒性試験成績は提出されていない。

#### 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

本剤の有効成分であるデュロキセチン塩酸塩（本薬）は、米国 Eli Lilly 社で合成されたセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬（Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitor: SNRI）であり、本邦においては 2010 年 1 月にうつ病・うつ状態の効能・効果で承認されている。

海外では、2011 年 10 月現在、大うつ病性障害に対して 101 ヶ国、腹圧性尿失禁に対して 48 ヶ国、全般性不安障害に対して 89 ヶ国、線維筋痛症に対して 28 ヶ国、慢性疼痛及びそれに類する効能に対して 16 ヶ国で承認されており、今回の申請効能・効果である糖尿病性神経因性疼痛の効能・効果については、98 ヶ国で承認されている。

糖尿病性神経因性疼痛に対する開発について、本邦では 20■ 年 ■ 月より臨床開発が開始され、今般申請者は、糖尿病性神経因性疼痛に対する本剤の有効性及び安全性が確認されたとして、製造販売承認

事項一部変更承認申請を行った。

なお、本邦においては、「糖尿病性末梢神経障害に伴う自覚症状（しびれ感、疼痛）、振動覚異常、心拍変動異常の改善（糖化ヘモグロビンが高値を示す場合）」の効能・効果でエパルレスタット（キネダック<sup>®</sup>錠等）、「糖尿病性神経障害に伴う自覚症状（自発痛、しびれ感）の改善」の効能・効果でメキシレチン塩酸塩（メキシチール<sup>®</sup>カプセル等）、「末梢性神経障害性疼痛」の効能・効果でプレガバリン（リリカ<sup>®</sup>カプセル）が承認されている。

## 2. 非臨床に関する資料

### （i）薬理試験成績の概要

#### ＜提出された資料の概略＞

本申請においては、うつ病・うつ状態に係る効能・効果の承認申請時に副次的薬理試験として提出された疼痛モデル動物を用いた試験が、効力を裏付ける試験として提出された。なお、投与量は遊離塩基換算量として示されている。

#### （1）効力を裏付ける試験

##### 1) 神経障害性疼痛動物モデルにおける効果

ラット坐骨神経部分結紮モデル（Seltzer モデル）に本薬（5～30 mg/kg）又はベンラファキシン（100 及び 300 mg/kg）を経口投与（p.o.）し、機械的アロディニア<sup>1)</sup>に対する作用を検討した結果、本薬は用量の増加に伴って機械的アロディニアを抑制し、20 mg/kg 以上では投与 4 時間後まで作用の持続が認められた。また、ベンラファキシンでは 300 mg/kg で抑制作用が認められ、投与 6 時間後まで作用の持続が認められた（4.2.1.1-12）。

ラット Seltzer モデルに本薬（15 mg/kg）又はアミトリプチリン（30 及び 50 mg/kg）を腹腔内投与（i.p.）し、機械的アロディニアに対する作用を検討した結果、本薬は投与 60 分後に抑制作用を示し、アミトリプチリンについても用量の増加に伴い投与 60 分後における機械的アロディニアを抑制した。また、ラット Seltzer モデルに本薬（20 mg/kg/日、p.o.）を 5 日間反復投与し、機械的アロディニアに対する作用を検討した結果、初回投与時と比較して最終投与時の本薬の抗アロディニア作用に減弱は認められなかった（4.2.1.1-13）。

ラット L5/L6 脊髄神経結紮モデル（Chung モデル）に本薬（10～30 mg/kg、p.o.）、ベンラファキシン（100 及び 300 mg/kg、p.o.）又はミルナシプラン（200 及び 300 mg/kg、p.o.）を投与し、機械的アロディニアに対する作用を検討した結果、本薬は用量の増加に伴って機械的アロディニアを抑制し、20 mg/kg 以上では投与 6 時間後まで作用の持続が認められた。ベンラファキシンではいずれの用量においても機械的アロディニアの抑制が認められ、300 mg/kg では投与 6 時間後まで作用が認められたが、検討した用量範囲での最大反応は本薬と比較して小さかった。また、ミルナシプランでは 300 mg/kg において投与 2～6 時間後まで機械的アロディニアの抑制作用が認められたが、検討した用量範囲での最大反応は本薬と比較して小さかった（4.2.1.1-12）。

ラット Chung モデルに本薬（30 mg/kg、p.o.）又はガバペンチン（50 mg/kg、p.o.）を投与し、機械的アロディニアに対する作用を検討した結果、本薬では投与 2 及び 3 時間後、ガバペンチンでは投与 3 時

<sup>1)</sup> von Fray filament を足底に押し当て、足引っ込み行動を示す最小の圧力刺激（閾値、g）を測定することにより評価した。

間後に抑制作用が認められた。また、ラット Chung モデルに本薬（30 mg/kg/日、p.o.）を4日間反復投与し、機械的アロディニアに対する作用を検討した結果、初回投与時と比較して最終投与時の本薬の抗アロディニア作用に減弱は認められなかった（4.2.1.1-13）。

ラット Chung モデルに本薬（50～200 nmol）を大槽内投与し、機械的アロディニアに対する作用を検討した結果、いずれの用量においても鎮痛効果が認められ、100 nmol では投与4時間後まで作用の持続が認められた（4.2.1.1-12）。

## 2) その他の疼痛動物モデルにおける効果（4.2.1.1-14、4.2.1.1-15）

ラット後肢足甲にホルマリン（5 %、50  $\mu$ L）を皮下投与（s.c.）することにより認められる二相性の足なめ行動<sup>2)</sup>に対する本薬（3～30 mg/kg、p.o.）の作用を検討した結果、いずれの用量においても前期相の累積足なめ行動時間には影響を及ぼさなかったが、10 mg/kg 以上において後期相の累積足なめ行動時間の短縮が認められた。また同モデルに本薬（3～15 mg/kg、i.p.）、アミトリプチリン（3～30 mg/kg、i.p.）、ベンラファキシン（10～100 mg/kg、i.p.）及びガバペンチン（10～50 mg/kg、i.p.）を投与し、ホルマリン刺激による足なめ行動に対する作用を検討した結果、本薬、ベンラファキシン及びガバペンチンではすべての用量において、アミトリプチリンでは10 mg/kg 以上において後期相の累積足なめ行動時間を短縮した。

ラット後肢足底部にカプサイシン（30  $\mu$ g、s.c.）を投与することにより生じる機械的アロディニアに対する本薬（1～30 mg/kg、i.p.）の作用を検討した結果、30 mg/kg において機械的アロディニアの抑制が認められた。

マウスに本薬（1～30 mg/kg、p.o.）、イブプロフェン（10～300 mg/kg、p.o.）又はモルヒネ（0.1～3 mg/kg、s.c.）を投与し、酢酸ライジングに対する作用を検討した結果、いずれの薬物も用量の増加に伴って酢酸ライジングの回数を減少させた。

ラット後肢足底部にカラゲニン（1.5 %、100  $\mu$ L、s.c.）を投与し、熱刺激による熱性痛覚過敏（逃避行動までの潜時）及び機械的アロディニアに対する本薬（1～30 mg/kg、i.p.）、イブプロフェン（10～1000 mg/kg、p.o.）及びガバペンチン（1～100 mg/kg、p.o.）の作用を検討した結果、いずれの薬物も用量の増加に伴って熱性痛覚過敏及び機械的アロディニアを抑制した。

マウスに本薬又はモルヒネ（いずれも1～30 mg/kg、p.o.）を投与し、テイルフリック試験における逃避行動までの潜時を指標として鎮痛作用を検討した結果、モルヒネは用量の増加に伴って鎮痛作用を示したが、本薬はいずれの用量においても鎮痛作用を示さなかった。

マウスに本薬又はモルヒネ（いずれも1～30 mg/kg、p.o.）を投与し、ホットプレート試験における逃避行動までの潜時を指標として鎮痛作用について検討した結果、モルヒネでは用量の増加に伴って鎮痛作用が認められたが、本薬では30 mg/kg でのみ有意な鎮痛作用が認められた。

## <審査の概略>

### （1）糖尿病性神経因性疼痛に対する本薬の作用機序について

機構は、糖尿病性神経因性疼痛の発現機序を説明するとともに、本薬の作用機序について説明するよう申請者に求めた。

<sup>2)</sup> 前期相（投与0～15分後）の足なめ行動は、主にホルマリンによる痛覚神経であるC線維の活性化により引き起こされ、後期相（投与15～40分後）の足なめ行動は脊髄後角の中枢性感作による機能的変化が関与すると考えられている（Yamamoto T et al, *Anesthesiology*, 77: 757-763, 1992）。

申請者は、糖尿病性神経因性疼痛は、高血糖による代謝・栄養障害、細小血管障害による神経線維への循環障害等による神経線維の変性・脱落を成因とする糖尿病性神経障害による痛みであることを説明し、神経障害性疼痛の機序は明確になっていないものの、内因性痛覚抑制経路におけるセロトニン（5-HT）神経系及びノルアドレナリン（NE）神経系の機能低下やインバランスが関与することが示唆されていること（Coderre TJ et al, *Behav Brain Sci*, 20: 404-419, 1997、Vanegas H et al, *Brain Res Brain Res Rev*, 46: 295-309, 2004）を説明した。その上で申請者は、本薬は 5-HT 及び NE 再取り込み阻害作用を示し、これらの神経伝達物質の細胞外濃度を増加させることが示されていることから（うつ病・うつ状態承認申請時資料 4.2.1.1-01、4.2.1.1-02、4.2.1.1-03、4.2.1.1-08、4.2.1.1-10、4.2.1.1-11、4.2.1.1-14、4.2.1.1-15）、本薬による両神経伝達物質の増加が内因性痛覚抑制経路を活性化して鎮痛作用を示す可能性が考えられることを説明し、各種神経障害性疼痛モデル動物において本薬による鎮痛作用が示されていることを併せて説明した。

機構は、糖尿病性神経因性疼痛に対する本薬の薬理学的作用機序について、完全には明らかとはなっていないが、現在得られている知見からは適切な考察がなされているものと考え、申請者の説明を了承した。

### 3. 臨床に関する資料

#### （i）臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要

##### <提出された資料の概略>

参考資料として、海外で実施された糖尿病性神経因性疼痛患者を対象とした試験（5.3.5.1-04）における薬物動態の成績が提出された。血漿中未変化体濃度は、液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析（LC/MS/MS）法により、バリデートされた方法で測定された（定量下限: 0.5 ng/mL）。薬物動態パラメータは平均値 ± 標準偏差で示されている。

#### （1）患者における検討

##### <外国人における成績>

外国人糖尿病性神経因性疼痛患者（薬物動態評価例数 115 例）を対象に、本剤 60 mg を 1 日 1 又は 2 回 13 週間反復経口投与したとき、定常状態における血漿中未変化体濃度はそれぞれ  $41.3 \pm 37.4$  又は  $96.6 \pm 83.3$  ng/mL であった（5.3.5.1-04）。

##### <審査の概略>

#### （1）糖尿病治療薬との薬物相互作用について

機構は、糖尿病性神経因性疼痛患者において併用が想定される糖尿病治療薬と本剤との薬物相互作用について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、用量反応性試験（5.3.5.1-01）及び優越性試験（5.3.5.1-02）においては、主な糖尿病治療薬として、インスリン、スルホニルウレア（SU）系薬剤（グリメピリド、グリベンクラミド等）、チアゾリジン系薬剤（ピオグリタゾン）、ビッグアニド系薬剤（メトホルミン）、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬（ $\alpha$ -GI）（ボグリボース、ミグリトール及びアカルボース）、メグリチニド系薬剤（ミチグリニド等）が併用されていたことを説明した。その上で申請者は、本剤の主代謝酵素は CYP1A2 及び CYP2D6 であり、ヒト体内動態におけるトランスポーターの関与はこれまでに報告されていないことを説明するとともに、イ

ンスリンについては、主に metalloprotease により肝臓、腎臓及び筋肉で分解されること、各経口糖尿病治療薬の主代謝酵素は、SU 剤では CYP2C9 及び CYP2C19、チアゾリジン系薬剤では CYP2C8 及び CYP3A4、メグリチニド系薬剤では UGT1A3、UGT2B7、CYP2C8 及び CYP3A4 であり本剤と異なること、メトホルミンについては体内でほとんど代謝を受けず血漿タンパクとも結合しないこと、 $\alpha$ -GI については経口投与による吸収率は低く、ほとんどが未変化体のまま排泄されることが示されていることを踏まえると、これらの薬剤と本剤を併用した際に薬物相互作用が生じる可能性は低いと考えることを説明した。また申請者は、これらの併用糖尿病治療薬の種類により本剤の有効性に大きな差異は認められなかったこと、安全性についても各糖尿病治療薬の併用の有無による有害事象の発現プロファイルに大きな差異は認められなかったことを併せて説明した。なお申請者は、近年承認された DPP-4 (Dipeptidyl Peptidase-4) 阻害薬及び GLP-1 (Glucagon-like Peptide 1) 受容体アゴニストについても本剤との併用が想定されるが、DPP-4 阻害薬については、一部の薬剤において本剤の代謝酵素の一つである CYP2D6 により代謝を受けるがその寄与は小さく、いずれの薬剤についても CYP の阻害又は誘導作用はきわめて弱い又は引き起こさないこと、GLP-1 受容体アゴニストについては、その代謝に CYP は関与しないこと等を踏まえると、本剤との併用時に代謝酵素又はトランスポーターを介した相互作用が起こる可能性は低いと考えることを説明した。

機構は、現在得られているデータからは、本剤と糖尿病治療薬との薬物相互作用が臨床上大きな問題となる可能性は低いと考えるが、併用薬による有効性及び安全性への影響については、製造販売後調査においても検討が必要と考える。なお、本剤投与による血糖値への影響については、「(ii) 有効性及び安全性試験成績の概要、＜審査の概略＞ (2) 本剤の安全性について、2) 耐糖能及び糖尿病合併症への影響について」の項で議論することとする。

## (ii) 有効性及び安全性試験成績の概要

### ＜提出された資料の概略＞

有効性及び安全性に関する評価資料として、糖尿病性神経因性疼痛患者を対象とした国内臨床試験 4 試験 (5.3.5.1-01、5.3.5.1-02、5.3.5.2-01 及び 5.3.5.2-02) の成績が提出された。また、参考資料として糖尿病性神経因性疼痛患者を対象とした海外臨床試験成績が提出された。

### (1) 用量反応性試験 (5.3.5.1-01: ■12N0821 試験<20■年■月~20■年■月>)

糖尿病性神経因性疼痛患者 (目標症例数 200 例: 各群 50 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤 20、40、60 mg 又はプラセボを 1 日 1 回、朝食後に経口投与 (開始用量は 20 mg とし、20 mg 群は以後同量を継続、40 及び 60 mg 群は投与開始 1 週後に 40 mg に増量し、40 mg 群は以後同量を継続、60 mg 群は投与開始 2 週後に 60 mg まで増量し以後同量を継続) すると設定され、投与期間は 12 週間と設定された。

総投与症例 218 例 (プラセボ群 55 例、20 mg 群 54 例、40 mg 群 54 例、60 mg 群 55 例) 全例が安全性解析対象であり、投与後未観察 2 例を除く 216 例 (プラセボ群 53 例、20 mg 群 54 例、40 mg 群 54 例、60 mg 群 55 例) が FAS (Full Analysis Set) であり、有効性解析対象であった。

主要評価項目である FAS での最終評価時における平均疼痛スコア<sup>3)</sup>のベースラインからの変化量は表 1 のとおりであり、用量反応関係について線形性は認められず ( $p = 0.5143$ 、用量を説明変数、ベースラインにおける平均疼痛スコア、糖尿病の病型及び糖尿病性神経障害の罹病期間を共変量とした回帰モデル)、本剤各投与群 (20 mg 群、40 mg 群及び 60 mg 群) とプラセボ群との対比較において、統計学的な有意差は認められなかった ( $p = 0.3504$ 、 $0.3570$  及び  $0.4484$ 、投与群を固定効果、医療機関を変量効果、ベースラインの平均疼痛スコア、糖尿病の病型及び糖尿病性神経障害の罹病期間を共変量とした共分散分析)。

表 1 最終評価時における平均疼痛スコアの変化量 (FAS、LOCF)

| 投与群     | 評価<br>例数 | 平均疼痛スコア <sup>a)</sup> |             | ベースライン<br>からの変化量 <sup>b)</sup> | プラセボとの対比較 <sup>c)</sup> |        |
|---------|----------|-----------------------|-------------|--------------------------------|-------------------------|--------|
|         |          | ベースライン                | 最終評価時       |                                | 群間差 [95 %信頼区間]          | p 値    |
| プラセボ群   | 53       | 5.49 ± 1.28           | 3.98 ± 1.85 | -1.50 ± 0.38                   |                         |        |
| 20 mg 群 | 54       | 5.75 ± 1.30           | 3.84 ± 1.89 | -1.80 ± 0.38                   | -0.31 [-0.96, 0.34]     | 0.3504 |
| 40 mg 群 | 54       | 5.74 ± 1.31           | 3.81 ± 2.08 | -1.80 ± 0.37                   | -0.31 [-0.96, 0.35]     | 0.3570 |
| 60 mg 群 | 55       | 5.79 ± 1.26           | 4.42 ± 2.04 | -1.24 ± 0.38                   | 0.25 [-0.40, 0.90]      | 0.4484 |

a) 平均値 ± 標準偏差

b) 調整平均値 ± 標準誤差

c) 投与群を固定効果、医療機関を変量効果、ベースラインの平均疼痛スコア、糖尿病の病型及び糖尿病性神経障害の罹病期間を共変量とした共分散分析

有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、プラセボ群 80.0 % (44/55 例)、20 mg 群 87.0 % (47/54 例)、40 mg 群 87.0 % (47/54 例) 及び 60 mg 群 85.5 % (47/55 例) に認められた。死亡は 20 mg 群 1 例 (急性冠動脈症候群) に認められ、因果関係は否定されていない。その他の重篤な有害事象は、プラセボ群 4 例 (気管支肺炎、貧血・脱水・食欲減退・血中コレステロール減少・ヘマトクリット減少・ヘモグロビン減少・低比重リポ蛋白減少・赤血球減少、突発難聴、肝障害・ALT 増加・AST 増加・ $\gamma$ -GTP 増加各 1 例)、20 mg 群 4 例 (痔瘻切除、脳梗塞、急性心不全・肺水腫及び急性心筋梗塞・胸痛各 1 例)、40 mg 群 3 例 (突発難聴、急性膀胱炎及び大腸菌性胃腸炎・C-反応性蛋白増加・白血球数増加各 1 例) に認められ、肝障害・ALT 増加・AST 増加・ $\gamma$ -GTP 増加及び急性心筋梗塞・胸痛については、因果関係は否定されていない。

因果関係が否定されなかった有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、プラセボ群 43.6 % (24/55 例)、20 mg 群 59.3 % (32/54 例)、40 mg 群 77.8 % (42/54 例) 及び 60 mg 群 69.1 % (38/55 例) に認められた。主な事象は、傾眠 (プラセボ群 7 例、20 mg 群 8 例、40 mg 群 15 例、60 mg 群 17 例)、悪心 (プラセボ群 3 例、20 mg 群 12 例、40 mg 群 15 例、60 mg 群 9 例)、便秘 (プラセボ群 5 例、20 mg 群 5 例、40 mg 群 6 例、60 mg 群 6 例) 等であった。

バイタルサイン<sup>4)</sup>について、プラセボ群 3.6 % (2/55 例)、20 mg 群 20.4 % (11/54 例)、40 mg 群 14.8 % (8/54 例) 及び 60 mg 群 14.5 % (8/55 例) に異常が認められ、主な異常は血圧上昇 (プラセボ群 0 例、20 mg 群 1 例、40 mg 群 1 例、60 mg 群 2 例)、発熱 (プラセボ群 0 例、20 mg 群 0 例、40 mg 群 2 例、60 mg 群 1 例)、高血圧 (プラセボ群 0 例、20 mg 群 3 例、40 mg 群 0 例、60 mg 群 0 例)、ほてり (プラセボ群 0 例、20 mg 群 2 例、40 mg 群 1 例、60 mg 群 0 例) 等であった。

<sup>3)</sup> 過去 24 時間の痛みを 0 (痛みがない) ~10 (考えられる最悪の痛み) の 11 段階で患者が毎日評価し、1 週間の平均値を算出した。

<sup>4)</sup> 本項においては、治験担当医師により投与開始前と比較して臨床的に異常と判断した場合に有害事象として報告された事象及び臨床症状から異常と判断した事象を記載している。

心電図<sup>5)</sup>について、プラセボ群 8 例、20 mg 群 6 例、40 mg 群 5 例及び 60 mg 群 2 例で異常所見が認められた。

以上より申請者は、本試験では糖尿病性神経因性疼痛患者に対する本剤 20、40 及び 60 mg の有効性について、用量反応関係は示されず本剤各群のプラセボ群に対する優越性も示されなかったが、安全性については特に大きな問題はないと考えることを説明した。

## (2) 優越性試験 (5.3.5.1-02: ■15N0831 試験<20■年■月~20■年■月>)

糖尿病性神経因性疼痛患者 (目標症例数 300 例: 本剤 40 mg 群及び 60 mg 群各 75 例、プラセボ群 150 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤 40、60 mg 又はプラセボを 1 日 1 回、朝食後に経口投与 (開始用量は 20 mg とし、投与開始 1 週後に 40 mg に増量し、40 mg 群は以後同量を継続、60 mg 群は投与開始 2 週後に 60 mg まで増量し以後同量を継続) すると設定され、投与期間は 12 週間と設定された。

総投与症例 338 例 (プラセボ群 167 例、40 mg 群 85 例、60 mg 群 86 例) 全例が FAS であり、有効性及び安全性解析対象であった。

主要評価項目である FAS での投与 12 週時における平均疼痛スコア<sup>3)</sup>のベースラインからの変化量は表 2 のとおりであり、本剤併合群とプラセボ群との対比較において、統計学的な有意差が認められた ( $p < 0.0001$ 、投与群、評価時期、投与群と評価時期の交互作用を固定効果、被験者及び医療機関を変量効果、ベースラインにおける平均疼痛スコア、糖尿病の病型及び糖尿病性神経障害の罹病期間を共変量とした混合効果モデル)。

表 2 投与 12 週時の平均疼痛スコアの変化量 (FAS)

| 投与群     | 平均疼痛スコア <sup>a)</sup> |                   | ベースラインからの変化量 <sup>b) c)</sup> | プラセボとの対比較 <sup>c)</sup> |          |
|---------|-----------------------|-------------------|-------------------------------|-------------------------|----------|
|         | ベースライン                | 投与 12 週時          |                               | 群間差 [95 %信頼区間]          | p 値      |
| プラセボ群   | 5.78 ± 1.17 (167)     | 4.38 ± 1.99 (150) | -1.61 ± 0.18 <sup>d)</sup>    |                         |          |
| 本剤併合群   | 5.77 ± 1.20 (171)     | 3.48 ± 1.81 (145) | -2.47 ± 0.18                  | -0.87 [-1.17, -0.56]    | < 0.0001 |
| 40 mg 群 | 5.79 ± 1.23 (85)      | 3.54 ± 1.86 (73)  | -2.41 ± 0.21                  | -0.81 [-1.18, -0.43]    |          |
| 60 mg 群 | 5.76 ± 1.17 (86)      | 3.41 ± 1.77 (72)  | -2.53 ± 0.21                  | -0.93 [-1.30, -0.56]    |          |

a) 平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

b) 調整平均値 ± 標準誤差

c) 投与群、評価時期、投与群と評価時期の交互作用を固定効果、被験者及び医療機関を変量効果、ベースラインの平均疼痛スコア、糖尿病の病型及び糖尿病性神経障害の罹病期間を共変量とした混合効果モデル

d) 本剤各群との比較においては、-1.61 ± 0.19

有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、プラセボ群 73.7 % (123/167 例)、40 mg 群 84.7 % (72/85 例) 及び 60 mg 群 84.9 % (73/86 例) に認められたが、死亡は認められなかった。その他の重篤な有害事象<sup>6)</sup>は、プラセボ群 6 例 (視床出血・不全片麻痺、細菌性関節炎・骨髄炎・急性腎不全・敗血症・病的骨折、脳梗塞、背部損傷、顔面神経麻痺、結核性胸膜炎・肝機能異常・ $\gamma$ -GTP 増加・C-反応性蛋白増加及び総ビリルビン増加・ALP 増加・血小板数増加・尿中アルブミンクレアチニン比増加各 1 例)、40 mg 群 3 例 (低血糖症・アルコール中毒、挫傷及び尺骨骨折各 1 例)、60 mg 群 2 例 (自傷行動・神経根障害及び喉頭蓋炎各 1 例) に認められ、視床出血、脳梗塞、顔面神経麻痺、低血糖症及び自傷行為については因果関係は否定されていない。

<sup>5)</sup> 本項においては、治験担当医師により異常と判定された事象 (投与前に正常であり本剤投与後に異常又は境界と判断された事象又は本剤投与前に境界であり本剤投与後に異常と判定された事象) について記載しており、臨床的に意義のある異常と判断された場合には有害事象として集計されている。

<sup>6)</sup> 60 mg 群 1 例において、後観察期終了後に重篤な有害事象 (双極 2 型障害) が認められ、治験薬との因果関係は否定されていない。

因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は、プラセボ群 40.1 %（67/167 例）、40 mg 群 61.2 %（52/85 例）及び 60 mg 群 62.8 %（54/86 例）に認められた。主な事象は、傾眠（プラセボ群 13 例、40 mg 群 16 例、60 mg 群 21 例）、悪心（プラセボ群 3 例、40 mg 群 10 例、60 mg 群 14 例）、便秘（プラセボ群 6 例、40 mg 群 5 例、60 mg 群 4 例）、倦怠感（プラセボ群 3 例、40 mg 群 3 例、60 mg 群 6 例）等であった。

バイタルサイン<sup>4)</sup>について、プラセボ群 6.0 %（10/167 例）、40 mg 群 10.6 %（9/85 例）及び 60 mg 群 15.1 %（13/86 例）に異常が認められ、主な異常は高血圧（プラセボ群 4 例、40 mg 群 3 例、60 mg 群 2 例）、起立性低血圧（プラセボ群 1 例、40 mg 群 1 例、60 mg 群 4 例）等であった。

心電図<sup>5)</sup>について、プラセボ群 14 例、40 mg 群 5 例及び 60 mg 群 9 例で異常所見が認められた。

以上より申請者は、本剤 40～60 mg の有効性が示され、安全性についても特に問題はないと考えることを説明した。

### (3) 長期投与試験

#### 1) 第Ⅱ相継続投与試験（5.3.5.2-01: ■13N0822 試験<20■年■月～20■年■月>）

用量反応性試験（5.3.5.1-01）の完了症例（目標症例数 50 例以上）を対象に、本剤の長期投与時の有効性及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本剤 20 mg を開始用量として、投与開始 1 週後に 40 mg に増量し、原則として投与開始 2 週後に 60 mg に増量し、以後同量を継続すると設定されたが、第 2 週の投与終了後、医師により安全性に問題があると判断された場合には、第 3 週も 40 mg を継続すると設定され、第 3 週の安全性に問題がないと判断された場合は投与開始 3 週後に 60 mg に増量し以後同量を継続、第 3 週の安全性に問題があると判断された場合には 40 mg を継続すると設定された。いずれも 1 日 1 回朝食後に経口投与すると設定され、投与期間は 50 週間と設定された。

総投与症例 149 例全例が FAS であり、有効性及び安全性解析対象であった。

FAS における最終評価時の本剤の 1 日投与量（平均値 ± 標準偏差）は 58.4 ± 5.5 mg であり、投与量分布は、40 mg 8.1 %（12/149 例）、60 mg 91.9 %（137/149 例）であった。

有効性評価項目である FAS での BPI-疼痛重症度（平均の痛み）<sup>7)</sup> の推移は表 3 のとおりであった。

表 3 各評価時期の BPI-疼痛重症度（平均の痛み）（FAS、OC）

| 評価時期        | 評価例数 | BPI-疼痛重症度<br>（平均の痛み） | ベースライン<br>からの変化量 |
|-------------|------|----------------------|------------------|
| ベースライン      | 149  | 3.8 ± 2.0            |                  |
| 12 週        | 140  | 2.8 ± 2.0            | -1.0 ± 1.4       |
| 24 週        | 127  | 2.4 ± 1.9            | -1.3 ± 1.4       |
| 36 週        | 117  | 2.5 ± 2.0            | -1.3 ± 1.5       |
| 50 週        | 109  | 2.3 ± 2.0            | -1.5 ± 1.6       |
| 最終評価時（LOCF） | 149  | 2.4 ± 2.0            | -1.4 ± 1.5       |

平均値 ± 標準偏差

有害事象（臨床検査値異常を含む）は 97.3 %（145/149 例）に認められた。死亡は 2 例（自殺既遂及び脳幹出血各 1 例）に認められ、自殺既遂については因果関係は否定されていない。その他の重篤な有害事象<sup>8)</sup>は 14 例（出血性腸憩室、躁病・異常行動、直腸癌・肝転移、挫傷・開放創、狭心症、心筋梗

<sup>7)</sup> 過去 24 時間の平均の痛みを 0（痛くない）～10（これ以上の痛みは考えられない）の 11 段階で患者が各評価時期に評価した。

<sup>8)</sup> 後観察期終了後に 3 例で重篤な有害事象（肺転移、食道癌及び腹部新生物各 1 例）が認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定されている。

塞、舌の悪性新生物（病期不明）、大腿骨骨折、脛骨骨折・腓骨骨折、グリコヘモグロビン増加・血中ブドウ糖増加、頸部膿瘍、開放創、第3脳神経麻痺及び膀胱癌各1例）に認められ、躁病・異常行動、直腸癌、狭心症、心筋梗塞、グリコヘモグロビン増加・血中ブドウ糖増加及び頸部膿瘍については因果関係は否定されていない。

因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は69.8%（104/149例）に認められ、主な事象は、傾眠26例、悪心19例、グリコヘモグロビン増加16例、便秘15例、浮動性めまい10例等であった。

バイタルサイン<sup>4)</sup>について、21.5%（32/149例）に異常が認められ、主な異常は、高血圧9例、動悸及び起立性低血圧各4例等であった。

心電図<sup>5)</sup>について、18例に異常所見が認められた。

以上より申請者は、本剤40～60mgの安全性に特に問題はなく、有効性が示唆されたと考えることを説明した。

## 2) 第Ⅲ相継続投与試験（5.3.5.2-02: ■16N0832 試験<20■年■月～20■年■月>）

優越性試験（5.3.5.1-02）の完了症例を対象に、本剤の長期投与時の有効性及び安全性を検討するため、無作為化非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本剤40又は60mgを1日1回、朝食後に経口投与（開始用量は20mgとし、投与開始1週後に40mgに増量し、40mg群は以後同量を継続、60mg群は投与開始2週後に60mgまで増量し以後同量を継続）すると設定され、投与期間は40mg群は51週間、60mg群は50週間と設定された。

総投与症例258例（40mg群129例、60mg群129例）全例がFASであり、有効性及び安全性解析対象であった。

有効性評価項目であるFASでのBPI-疼痛重症度（平均の痛み）<sup>7)</sup>の推移は表4のとおりであった。

表4 各評価時期のBPI-疼痛重症度（平均の痛み）（FAS、OC）

| 評価時期        | BPI-疼痛重症度（平均の痛み） |                 | ベースラインからの変化量 |            |
|-------------|------------------|-----------------|--------------|------------|
|             | 40 mg 群          | 60 mg 群         | 40 mg 群      | 60 mg 群    |
| ベースライン      | 3.8 ± 1.9 (129)  | 4.0 ± 1.9 (129) |              |            |
| 12 週        | 2.5 ± 1.8 (124)  | 2.4 ± 1.7 (113) | -1.4 ± 1.5   | -1.5 ± 1.4 |
| 24 週        | 2.2 ± 1.8 (112)  | 2.2 ± 1.6 (109) | -1.6 ± 1.5   | -1.7 ± 1.4 |
| 36 週        | 2.0 ± 1.7 (108)  | 2.0 ± 1.6 (99)  | -1.9 ± 1.7   | -1.9 ± 1.5 |
| 50 週/51 週   | 1.8 ± 1.5 (99)   | 1.7 ± 1.4 (92)  | -2.1 ± 1.6   | -2.3 ± 1.6 |
| 最終評価時（LOCF） | 1.8 ± 1.5 (129)  | 1.9 ± 1.6 (128) | -2.1 ± 1.7   | -2.1 ± 1.6 |

平均値 ± 標準偏差（評価例数）

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、40mg群97.7%（126/129例）及び60mg群94.6%（122/129例）に認められた。死亡は40mg群1例（心筋虚血）に認められたが、因果関係は否定されている。その他の重篤な有害事象<sup>9)</sup>は、40mg群10例（リンパ腫2例、足骨折、脳梗塞、嚥下性肺炎、椎間板突出、膿腎症、結腸癌、鼻嚢胞及び子宮脱各1例）、60mg群22例（全身性浮腫・心不全、肝の悪性新生物、感染性表皮嚢胞、鎖骨骨折・胸椎骨折・脊椎圧迫骨折・肺損傷・気胸、狭心症、イレウス、大腿骨頸部骨折、緑内障、頸動脈狭窄、低血糖症、硬膜下血腫、胃癌、結腸ポリープ、糖尿病性壊疽、急性心筋梗塞、急性心筋梗塞・うっ血性心不全、気管支肺炎、肝の悪性新生物・腫瘍性塞栓症、肋骨骨折、椎骨損傷・意識消失、骨盤骨折・肋骨骨折、肝転移・膵癌・腫瘍浸潤・肺転移各1例）に認められ、リンパ腫

<sup>9)</sup> 60mg群1例において、後観察期終了後に重篤な有害事象（廃用症候群）が認められたが、治験薬との因果関係は否定されている。

1 例、脳梗塞、結腸癌、全身性浮腫・心不全、鎖骨骨折・胸椎骨折・脊椎圧迫骨折・肺損傷・気胸及び胃癌については因果関係は否定されていない。

因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は、40 mg 群 65.9 %（85/129 例）及び 60 mg 群 68.2 %（88/129 例）に認められ、主な事象は、傾眠（40 mg 群 14 例、60 mg 群 15 例）、グリコヘモグロビン増加（40 mg 群 12 例、60 mg 群 12 例）、便秘（40 mg 群 12 例、60 mg 群 9 例）、悪心（40 mg 群 10 例、60 mg 群 7 例）等であった。

バイタルサイン<sup>4)</sup>について、40 mg 群 18.6 %（24/129 例）及び 60 mg 群 19.4 %（25/129 例）に異常が認められ、主な異常は、高血圧（40 mg 群 9 例、60 mg 群 8 例）、起立性低血圧（40 mg 群 4 例、60 mg 群 8 例）、血圧上昇（40 mg 群 6 例、60 mg 群 1 例）等であった。

心電図<sup>5)</sup>について、40 mg 群 15 例及び 60 mg 群 16 例に異常所見が認められた。

以上より申請者は、本剤 40～60 mg の安全性に特に問題はなく、有効性が示唆されたと考えることを説明した。

## <審査の概略>

### (1) 本剤の有効性について

#### 1) 優越性試験（5.3.5.1-02）の試験デザインと結果の解釈について

機構は、用量反応性試験（5.3.5.1-01）においては、本剤各投与量（20 mg、40 mg 及び 60 mg）の有効性は示されていないことに加え、本剤 60 mg 群におけるプラセボ群との群間差が本剤 20 mg 又は 40 mg 群と比較して小さいにもかかわらず、優越性試験（5.3.5.1-02）の主要解析は、本剤 40 及び 60 mg 群を併合した本剤併合群とプラセボ群との対比較と設定されており、各投与群のプラセボ群に対する優越性を検証することが計画されなかったことについて、試験計画時点での検討内容を整理した上で、優越性試験（5.3.5.1-02）の試験デザイン及び解析方法の適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、用量反応性試験（5.3.5.1-01）において本剤各投与群の有効性は示されなかったものの、糖尿病性神経因性疼痛では夜間疼痛が増悪することが多いとされており（後藤由夫、*日本臨床内科医会誌*, 17: 125-138, 2002、Zelman DC et al, *Clin J Pain*, 22: 681-685, 2006、Galer BS et al, *Diabetes Res Clin Pract*, 47: 123-128, 2000、Odrich M et al, *Pain*, 120: 207-212, 2006）、夜間疼痛スコアが 4 以上の患者における本剤の有効性について事後解析として検討した結果は表 5 のとおりであり、本剤 40 mg 群とプラセボ群との対比較において、統計学的な有意差が認められたことを説明した。

表 5 夜間疼痛スコア別の投与 12 週時における平均疼痛スコアの変化量（5.3.5.1-01: 用量反応性試験）

| 夜間疼痛<br>スコア | 投与群     | 平均疼痛スコア        |                | ベースライン<br>からの変化量 | プラセボとの差 <sup>a)</sup><br>[95 %信頼区間] |
|-------------|---------|----------------|----------------|------------------|-------------------------------------|
|             |         | ベースライン         | 投与 12 週時       |                  |                                     |
| 4 以上        | プラセボ群   | 5.6 ± 1.3 (41) | 4.4 ± 1.9 (38) | -1.4 ± 1.4       | -                                   |
|             | 20 mg 群 | 5.8 ± 1.3 (38) | 4.3 ± 2.0 (33) | -1.7 ± 2.0       | -0.37 [-1.03, 0.28]                 |
|             | 40 mg 群 | 5.9 ± 1.4 (45) | 3.8 ± 2.2 (39) | -2.1 ± 2.1       | -0.71 [-1.33, -0.08]                |
|             | 60 mg 群 | 5.9 ± 1.3 (48) | 4.2 ± 2.0 (38) | -1.7 ± 1.8       | -0.18 [-0.81, 0.45]                 |
| 4 未満        | プラセボ群   | 5.0 ± 0.9 (12) | 2.7 ± 1.4 (8)  | -2.3 ± 1.7       | -                                   |
|             | 20 mg 群 | 5.6 ± 1.4 (16) | 3.3 ± 1.7 (12) | -2.4 ± 1.8       | 0.37 [-0.85, 1.58]                  |
|             | 40 mg 群 | 5.0 ± 0.7 (9)  | 3.1 ± 2.2 (4)  | -1.7 ± 2.0       | 0.59 [-0.94, 2.11]                  |
|             | 60 mg 群 | 5.2 ± 1.2 (7)  | 3.7 ± 1.6 (6)  | -1.5 ± 1.8       | 1.22 [-0.24, 2.68]                  |

平均値 ± 標準偏差（評価例数）

a) 投与群、評価時期、投与群と評価時期の交互作用、ベースラインの平均疼痛スコアと評価時期の交互作用を固定効果、医療機関を変量効果、ベースラインの平均疼痛スコア、糖尿病の病型及び糖尿病性神経障害の罹病期間を共変量とした混合効果モデル

その上で申請者は、夜間疼痛は糖尿病性神経因性疼痛の特徴的な症状であるものの、夜間疼痛の有無で症状改善の全てを説明できないことから、以下の対策を講じ、本剤の薬効評価に適切な症状を有する患者を選択することにより、本剤の有効性を確認できるとの仮説を立てたことを説明した。

- ・患者の症状を詳細に確認することに加え、糖尿病性神経因性疼痛の診断精度の向上を目的として、診断基準をより具現化する。
- ・夜間疼痛は糖尿病性神経因性疼痛の特徴的な症状であるため、疼痛は安静時（夜間）に増悪することが多いことを治験責任医師等に説明する。
- ・本剤の有効性をより適切に評価するため、有効性の評価に影響を及ぼす可能性が否定できない併用薬の使用等を治験実施計画書で禁止する。
- ・糖尿病性神経障害の症状のうち、本剤は陽性症状（疼痛）の改善を目的としており、陰性症状（知覚鈍麻）に対する治療薬ではないため、陰性症状が優勢な患者の組入れを避ける。

また申請者は、夜間疼痛スコア 4 以上の集団においても 60 mg 群の有効性は示されていないものの、海外臨床試験（5.3.5.1-03、5.3.5.1-04）の成績は表 6 のとおりであり、本剤 60 mg と 120 mg の有効性に明確な違いは認められていないことから、日本人において 40 mg は有効かつ 60 mg は無効という用量反応性を示す可能性は低いと考えたことを説明した。

表 6 海外臨床試験における平均疼痛スコアの変化量（ITT）

| 投与群                 | ベースライン <sup>a)</sup> | 変化量 <sup>b)c)</sup> | プラセボとの対比較 <sup>c)</sup> |
|---------------------|----------------------|---------------------|-------------------------|
| 海外第Ⅱ相試験（5.3.5.1-03） |                      |                     |                         |
| プラセボ群               | 5.73 ± 1.52 (111)    | -1.91 (88)          |                         |
| 20 mg 群             | 5.84 ± 1.59 (111)    | -2.36 (91)          |                         |
| 60 mg 群             | 6.01 ± 1.69 (112)    | -2.89 (88)          |                         |
| 120 mg 群            | 5.85 ± 1.38 (109)    | -3.24 (80)          |                         |
| 海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1-04） |                      |                     |                         |
| プラセボ群               | 5.85 ± 1.42 (106)    | -1.39 (106)         |                         |
| 60 mg 群             | 6.12 ± 1.62 (110)    | -2.72 (110)         |                         |
| 120 mg 群            | 6.21 ± 1.54 (111)    | -2.84 (111)         |                         |

a) 平均値 ± 標準偏差（評価例数）

b) 調整平均値（評価例数）

c) 海外第Ⅱ相試験：投与群、医師、評価時期、投与群と評価時期の交互作用、投与群と医師の交互作用を固定効果、ベースラインの平均疼痛スコア、ベースラインの平均疼痛スコア及び評価時期の交互作用を共変量とした混合効果モデル  
海外第Ⅲ相試験：投与群、医師、投与群と医師の交互作用を固定効果、ベースラインの平均疼痛スコアを共変量とした共分散分析（LOCF）

さらに申請者は、PET 試験（うつ病・うつ状態承認申請時資料 5.3.4.1-01）では 40 mg 以上の用量でセロトニントランスポーター占有率が 80 %以上を示し、40 mg から 60 mg への増量に対する占有率の増加はわずか（約 5 %）であったことから、本剤 40 及び 60 mg の有効性はほぼ同程度である可能性が高いと考え、優越性試験（5.3.5.1-02）の主要目的は、本剤併合群のプラセボ群に対する優越性を示すこととしたことを説明した。その上で申請者は、当該試験において本剤併合群とプラセボ群との対比較において、統計学的な有意差が認められたことから、本剤の有効性は示されたものと判断したことを説明した。

機構は、用量反応性試験（5.3.5.1-01）において有効性が示されなかった要因として、適切な患者が選択されず、優越性試験（5.3.5.1-02）を実施するにあたって種々の対策を講じ、その結果適切な患者選択が可能となったとの申請者の説明は理解できるものであるが、用量反応性試験（5.3.5.1-01）の成績からは、本剤 40 及び 60 mg の有効性が同程度と仮定し、40 mg 群と 60 mg 群の併合群によるプラセボに対する優越性を検証することを主要解析と計画したことは不適切と考える。また機構は、検証的試験においては、本剤各投与量の有効性及び安全性に関する情報を十分に得た上で、プラセボ群に対する本剤各投

与群の優越性を検証することを目的とした試験デザインを立案すべきであったと考える。その上で機構は、本剤は海外の治療ガイドラインにおいて、糖尿病性神経因性疼痛治療薬としては第一選択薬とされており、本邦の医療現場においては糖尿病性神経因性疼痛に使用可能な薬剤が限られていること（「(4) 本剤の臨床的位置付け及び適正使用について」の項参照）、優越性試験（5.3.5.1-02）の成績より、本剤 40 及び 60 mg の有効性は期待できることを考慮すると、当該試験成績より本剤の一定の有効性は示されていると判断することは可能と考える。しかしながら機構は、提示された試験成績からは、本剤 40 mg 又は 60 mg それぞれの有効性は検証されたとは言い難いことから、製造販売後に臨床試験を実施し、本剤の有効性について確認すべきであると考えます。

## 2) アセトアミノフェンの併用が有効性評価に及ぼした影響について

機構は、優越性試験（5.3.5.1-02）では、アセトアミノフェンの併用が可能と設定されていたことから、アセトアミノフェンの併用が本剤の有効性評価に及ぼした影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、糖尿病性神経因性疼痛患者では無治療では耐えられないほどの激しい痛みを伴うことがあるため、優越性試験（5.3.5.1-02）においては、1 日 1.5 g を限度としたアセトアミノフェンの頓用を認めていたことを説明した上で、アセトアミノフェン併用の有無別の投与 12 週時における平均疼痛スコアのベースラインからの変化量は表 7 のとおりであり、アセトアミノフェンの併用にかかわらず本剤併合群における変化量はプラセボ群よりも大きく、有効性評価に大きな影響を及ぼすものではないと考えることを説明した。

表 7 アセトアミノフェン併用の有無別の投与 12 週時における平均疼痛スコアの変化量（5.3.5.1-02: 優越性試験）

| アセトアミノフェン併用 | 投与群   | 平均疼痛スコア         |                 | ベースラインからの変化量 | プラセボとの差 <sup>a)</sup><br>[95 %信頼区間] |
|-------------|-------|-----------------|-----------------|--------------|-------------------------------------|
|             |       | ベースライン          | 投与 12 週時        |              |                                     |
| あり          | プラセボ群 | 6.1 ± 1.4 (27)  | 4.8 ± 2.5 (25)  | -1.3 ± 2.2   | -1.48 [-2.50, -0.47]                |
|             | 本剤併合群 | 6.1 ± 1.2 (19)  | 3.4 ± 1.8 (16)  | -2.7 ± 1.7   |                                     |
| なし          | プラセボ群 | 5.7 ± 1.1 (140) | 4.3 ± 1.9 (125) | -1.4 ± 1.7   | -0.75 [-1.07, -0.44]                |
|             | 本剤併合群 | 5.7 ± 1.2 (152) | 3.5 ± 1.8 (129) | -2.2 ± 1.7   |                                     |

平均値 ± 標準偏差（評価例数）

a) 投与群、評価時期、投与群と評価時期の交互作用を固定効果、被験者及び医療機関を変量効果、ベースラインの平均疼痛スコア、糖尿病の病型及び糖尿病性神経障害の罹病期間を共変量とした混合効果モデル

機構は、アセトアミノフェンの併用がなされた例数は少なく厳密な評価は困難であるものの、提示された結果より、アセトアミノフェンの併用が有効性評価に大きな影響を及ぼした可能性は低いと考える。なお、併用薬による本剤の有効性及び安全性への影響については、製造販売後調査においても検討する必要があると考える。

## 3) 本剤による抑うつ症状の改善が有効性評価に及ぼした影響について

機構は、本剤は抗うつ作用を有することから、本剤による抑うつ症状の改善が有効性評価に及ぼした影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤の糖尿病性神経因性疼痛の患者を対象とした国内外臨床試験においてうつ病を合併する患者は登録されていないことを説明した上で、優越性試験（5.3.5.1-02）においては、本剤の抑うつ症状に対する影響と有効性との関係を検討するため、Beck 抑うつ調査-II（Beck depression inventory-II: BDI-II）<sup>10)</sup> による評価を実施したことを説明した。その上で申請者は、BDI-II のスコア別の投与 12 週時における平均疼痛スコアのベースラインからの変化量は表 8 のとおりであり、いずれの部分集団にお

<sup>10)</sup> 21 項目に対して 0-3 の 4 段階で評価し、抑うつ症状を評価する。合計点により以下の重症度とされる。  
0-13: 極軽症、14-19: 軽症、20-28: 中等症、29-63: 重症

いても本剤併合群における変化量はプラセボ群よりも大きく、ベースラインの BDI-II スコア及び BDI-II スコアの変化量が有効性評価に及ぼす影響は小さいと考えることを説明した。

表 8 BDI-II スコア別の投与 12 週時における平均疼痛スコアの変化量 (5.3.5.1-02: 優越性試験)

|                      |         | 投与群   | 平均疼痛スコア         |                 | ベースライン<br>からの変化量 | プラセボとの差 <sup>a)</sup><br>[95 %信頼区間] |
|----------------------|---------|-------|-----------------|-----------------|------------------|-------------------------------------|
|                      |         |       | ベースライン          | 投与 12 週時        |                  |                                     |
| ベースライン<br>BDI-II スコア | 14 未満   | プラセボ群 | 5.7 ± 1.1 (129) | 4.4 ± 1.9 (116) | -1.4 ± 1.8       | -0.91 [-1.25, -0.57]                |
|                      |         | 本剤併合群 | 5.7 ± 1.2 (125) | 3.5 ± 1.7 (107) | -2.2 ± 1.7       |                                     |
|                      | 14 以上   | プラセボ群 | 6.0 ± 1.3 (38)  | 4.4 ± 2.2 (34)  | -1.6 ± 2.0       | -0.69 [-1.38, 0.00]                 |
|                      |         | 本剤併合群 | 5.9 ± 1.2 (46)  | 3.4 ± 2.1 (38)  | -2.3 ± 1.9       |                                     |
| BDI-II スコア<br>変化量    | -2.0 未満 | プラセボ群 | 5.7 ± 1.1 (70)  | 4.3 ± 2.0 (62)  | -1.5 ± 1.7       | -0.93 [-1.42, -0.45]                |
|                      |         | 本剤併合群 | 5.7 ± 1.2 (74)  | 3.3 ± 1.8 (66)  | -2.3 ± 1.8       |                                     |
|                      | -2.0 以上 | プラセボ群 | 5.8 ± 1.2 (95)  | 4.5 ± 2.0 (88)  | -1.4 ± 1.9       | -0.86 [-1.26, -0.46]                |
|                      |         | 本剤併合群 | 5.8 ± 1.2 (95)  | 3.6 ± 1.8 (79)  | -2.2 ± 1.6       |                                     |

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

a) 投与群、評価時期、投与群と評価時期の交互作用を固定効果、被験者及び医療機関を変量効果、ベースラインの平均疼痛スコア、糖尿病の病型及び糖尿病性神経障害の罹病期間を共変量とした混合効果モデル

機構は、国内外臨床試験においてはうつ病を合併する患者が組み入れられていないことから、本剤の抗うつ作用と糖尿病性神経因性疼痛に対する有効性の関連は明確になっていないものと考えるが、提示されている試験成績からは抑うつ症状の有無が本剤の有効性に影響を及ぼす可能性は小さいと判断して差し支えないと考える。

#### 4) 本剤の有効性に影響を及ぼす因子について

機構は、本剤の有効性に影響を及ぼす可能性のある背景因子について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、優越性試験 (5.3.5.1-02) における投与 12 週時のベースラインからの平均疼痛スコア変化量について、患者背景別の結果は表 9 のとおりであり、1 型糖尿病患者については検討された例数が少ないことから明確に結論付けることは困難であるものの、その他の背景因子については、本剤の有効性に大きな影響を及ぼすものではないと考えることを説明した。

表 9 患者背景別の投与 12 週時における平均疼痛スコアの変化量 (5.3.5.1-02: 優越性試験)

|                    |             | プラセボ群            | 本剤併合群            | プラセボとの差 <sup>a)</sup><br>[95 %信頼区間] |
|--------------------|-------------|------------------|------------------|-------------------------------------|
| 性別                 | 男性          | -1.4 ± 1.7 (116) | -2.2 ± 1.7 (106) | -0.92 [-1.26, -0.58]                |
|                    | 女性          | -1.5 ± 2.2 (34)  | -2.3 ± 1.7 (39)  | -0.76 [-1.46, -0.05]                |
| 年齢                 | 65 歳未満      | -1.6 ± 1.7 (97)  | -2.2 ± 1.6 (83)  | -0.70 [-1.09, -0.30]                |
|                    | 65 歳以上      | -1.1 ± 1.9 (53)  | -2.3 ± 1.9 (62)  | -1.16 [-1.67, -0.65]                |
| 体重                 | 63.70 kg 未満 | -1.4 ± 1.8 (71)  | -2.2 ± 1.7 (69)  | -0.95 [-1.39, -0.51]                |
|                    | 63.70 kg 以上 | -1.4 ± 1.9 (79)  | -2.3 ± 1.7 (76)  | -0.78 [-1.21, -0.35]                |
| ベースラインの<br>平均疼痛スコア | 5.60 未満     | -1.1 ± 1.6 (74)  | -1.9 ± 1.5 (72)  | -0.71 [-1.09, -0.32]                |
|                    | 5.60 以上     | -1.7 ± 2.0 (76)  | -2.6 ± 1.9 (73)  | -1.06 [-1.53, -0.59]                |
| 糖尿病性神経障害<br>の罹病期間  | 3.30 年未満    | -1.5 ± 1.7 (74)  | -2.4 ± 1.6 (74)  | -0.96 [-1.39, -0.54]                |
|                    | 3.30 年以上    | -1.3 ± 1.9 (76)  | -2.0 ± 1.8 (71)  | -0.77 [-1.21, -0.32]                |
| 糖尿病の病型             | 1 型         | -2.1 ± 1.1 (8)   | -2.6 ± 1.8 (8)   | -0.77 [-1.74, 0.20]                 |
|                    | 2 型         | -1.4 ± 1.8 (142) | -2.2 ± 1.7 (137) | -0.88 [-1.20, -0.57]                |

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

a) 投与群、評価時期、投与群と評価時期の交互作用を固定効果、被験者及び医療機関を変量効果、ベースラインの平均疼痛スコア、糖尿病の病型及び糖尿病性神経障害の罹病期間を共変量とした混合効果モデル (ベースラインの平均疼痛スコア、糖尿病の病型及び糖尿病性神経障害の罹病期間の各部分集団解析については、該当変数をモデルから除外)

機構は、本剤投与により血糖値の変動が認められることから (「(2) 本剤の安全性について、2) 耐糖能及び糖尿病合併症への影響について」の項参照)、本剤投与後に血糖値の上昇が認められた集団とそれ以外の集団での有効性の異同について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、血糖値又は HbA1c の上昇が認められた症例とそれ以外の症例における投与 12 週時のベースラインからの平均疼痛スコア変化量は表 10 のとおりであり、血糖値又は HbA1c の上昇の有無による大きな影響は認められなかったことを説明した。

表 10 投与 12 週時における平均疼痛スコアの変化量 (5.3.5.1-02: 優越性試験)

|                   |                  | 投与群   | 平均疼痛スコア         |                 | ベースラインからの変化量 | プラセボとの差 <sup>b)</sup><br>[95 %信頼区間] |
|-------------------|------------------|-------|-----------------|-----------------|--------------|-------------------------------------|
|                   |                  |       | ベースライン          | 投与 12 週時        |              |                                     |
| 血糖値又は<br>HbA1c 上昇 | あり <sup>a)</sup> | プラセボ群 | 5.8 ± 1.2 (119) | 4.3 ± 2.0 (112) | -1.5 ± 1.8   | -0.73 [-1.10, -0.36]                |
|                   |                  | 本剤併合群 | 5.8 ± 1.2 (122) | 3.6 ± 1.8 (107) | -2.1 ± 1.7   |                                     |
|                   | なし               | プラセボ群 | 5.8 ± 1.2 (38)  | 4.5 ± 2.0 (34)  | -1.3 ± 1.9   | -1.23 [-1.86, -0.61]                |
|                   |                  | 本剤併合群 | 5.9 ± 1.2 (40)  | 3.3 ± 1.9 (35)  | -2.5 ± 1.8   |                                     |

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

a) 投与終了又は中止時に血糖値又は HbA1c いずれかの最終変化量が正であった症例

b) 投与群、評価時期、投与群と評価時期の交互作用を固定効果、被験者及び医療機関を変量効果、ベースラインの平均疼痛スコア、糖尿病の病型及び糖尿病性神経障害の罹病期間を共変量とした混合効果モデル

機構は、提示された試験成績より、検討された患者背景が本剤の有効性に大きな影響を及ぼす可能性は小さいと考えるが、これらの因子が本剤の有効性及び安全性に及ぼす影響については、製造販売後調査において引き続き検討が必要と考える。また機構は、耐糖能に関連する臨床検査値（血糖値又は HbA1c）の変動による本剤の有効性への影響について、現時点では臨床上大きな問題となるものではないと考えるが、長期投与時の影響については、製造販売後調査においても引き続き検討が必要と考える。

## (2) 本剤の安全性について

### 1) 糖尿病性神経因性疼痛及びうつ病に対する本剤の安全性プロファイルの異同について

機構は、糖尿病性神経因性疼痛及び既承認効能・効果であるうつ病・うつ状態における有害事象について、両疾患での発現状況の異同について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、糖尿病性神経因性疼痛及びうつ病患者を対象とした国内臨床試験（糖尿病性神経因性疼痛：用量反応性試験（5.3.5.1-01）、優越性試験（5.3.5.1-02）、第Ⅱ相継続投与試験（5.3.5.2-01）及び第Ⅲ相継続投与試験（5.3.5.2-02）、うつ病：うつ病・うつ状態承認申請時資料 5.3.5.1-02 及び 5.3.5.2-02）における有害事象の発現状況は表 11 及び 12 のとおりであり、糖尿病性神経因性疼痛患者において HbA1c 増加が多く認められたが、その他の有害事象（消化器系有害事象、中枢神経系有害事象及び肝機能に関連する有害事象等）については、糖尿病性神経因性疼痛患者及びうつ病患者で発現率に大きな差異は認められず、重症度、発現時期についても両疾患で大きく異なることはなかったことを説明した。

表 11 糖尿病性神経因性疼痛及びうつ病を対象とした国内臨床試験（短期）における有害事象

|           | 糖尿病性神経因性疼痛 |           |            |            | うつ病        |           |           |
|-----------|------------|-----------|------------|------------|------------|-----------|-----------|
|           | プラセボ       | 20 mg     | 40 mg      | 60 mg      | プラセボ       | 40 mg     | 60 mg     |
| 評価例数      | 222        | 54        | 139        | 141        | 156        | 91        | 84        |
| 有害事象      | 75.2 (167) | 87.0 (47) | 85.6 (119) | 85.1 (120) | 78.2 (122) | 87.9 (80) | 86.9 (73) |
| 便秘        | 6.8 (15)   | 9.3 (5)   | 9.4 (13)   | 7.8 (11)   | 4.5 (7)    | 6.6 (6)   | 14.3 (12) |
| 下痢        | 3.2 (7)    | 11.1 (6)  | 5.0 (7)    | 6.4 (9)    | 6.4 (10)   | 6.6 (6)   | 7.1 (6)   |
| 悪心        | 3.6 (8)    | 27.8 (15) | 18.7 (26)  | 17.0 (24)  | 9.6 (15)   | 19.8 (18) | 34.5 (29) |
| 嘔吐        | 1.4 (3)    | 11.1 (6)  | 4.3 (6)    | 5.7 (8)    | 1.3 (2)    | 3.3 (3)   | 3.6 (3)   |
| 上腹部痛      | 0.5 (1)    | 0         | 0.7 (1)    | 2.1 (3)    | 6.4 (10)   | 6.6 (6)   | 4.8 (4)   |
| 倦怠感       | 2.7 (6)    | 7.4 (4)   | 5.0 (7)    | 9.2 (13)   | 3.8 (6)    | 2.2 (2)   | 6.0 (5)   |
| 口渇        | 2.3 (5)    | 9.3 (5)   | 5.0 (7)    | 5.0 (7)    | 3.8 (6)    | 12.1 (11) | 10.7 (9)  |
| 鼻咽頭炎      | 14.4 (32)  | 11.1 (6)  | 10.8 (15)  | 14.9 (21)  | 22.4 (35)  | 17.6 (16) | 14.3 (12) |
| ALT 増加    | 4.1 (9)    | 7.4 (4)   | 6.5 (9)    | 5.0 (7)    | 4.5 (7)    | 5.5 (5)   | 8.3 (7)   |
| AST 増加    | 4.1 (9)    | 3.7 (2)   | 6.5 (9)    | 6.4 (9)    | 2.6 (4)    | 4.4 (4)   | 4.8 (4)   |
| γ-GTP 増加  | 2.7 (6)    | 3.7 (2)   | 5.8 (8)    | 6.4 (9)    | 1.9 (3)    | 5.5 (5)   | 6.0 (5)   |
| 血中 CPK 増加 | 3.6 (8)    | 9.3 (5)   | 6.5 (9)    | 1.4 (2)    | 5.8 (9)    | 6.6 (6)   | 4.8 (4)   |
| 血中ビリルビン増加 | 0.5 (1)    | 0         | 0.7 (1)    | 0          | 7.1 (11)   | 6.6 (6)   | 4.8 (4)   |
| 背部痛       | 1.4 (3)    | 5.6 (3)   | 1.4 (2)    | 1.4 (2)    | 7.7 (12)   | 7.7 (7)   | 3.6 (3)   |
| 筋骨格痛      | 1.4 (3)    | 1.9 (1)   | 0          | 0.7 (1)    | 2.6 (4)    | 7.7 (7)   | 4.8 (4)   |
| 浮動性めまい    | 0.9 (2)    | 1.9 (1)   | 9.4 (13)   | 5.7 (8)    | 3.8 (6)    | 11.0 (10) | 4.8 (4)   |
| 頭痛        | 4.1 (9)    | 9.3 (5)   | 7.9 (11)   | 4.3 (6)    | 16.7 (26)  | 17.6 (16) | 21.4 (18) |
| 傾眠        | 9.9 (22)   | 14.8 (8)  | 22.3 (31)  | 27.0 (38)  | 12.2 (19)  | 23.1 (21) | 23.8 (20) |
| 不眠症       | 0.9 (2)    | 1.9 (1)   | 2.2 (3)    | 1.4 (2)    | 3.8 (6)    | 6.6 (6)   | 11.9 (10) |

発現率 (%) (発現例数)

表 12 糖尿病性神経因性疼痛及びうつ病を対象とした国内臨床試験（長期）における有害事象

|             | 糖尿病性神経因性疼痛 |            | うつ病        |
|-------------|------------|------------|------------|
|             | 40 mg      | 60 mg      |            |
| 評価例数        | 141        | 266        | 215        |
| 有害事象        | 97.9 (138) | 95.9 (255) | 97.7 (210) |
| 悪心          | 10.6 (15)  | 12.8 (34)  | 33.0 (71)  |
| 便秘          | 13.5 (19)  | 14.7 (39)  | 14.0 (30)  |
| 下痢          | 7.1 (10)   | 4.9 (13)   | 17.7 (38)  |
| 上腹部痛        | 2.8 (4)    | 1.9 (5)    | 10.7 (23)  |
| 口渇          | 4.3 (6)    | 6.4 (17)   | 22.3 (48)  |
| 鼻咽頭炎        | 27.7 (39)  | 28.6 (76)  | 53.5 (115) |
| 血中 CPK 増加   | 9.2 (13)   | 9.8 (26)   | 13.0 (28)  |
| 血中トリグセリド増加  | 7.8 (11)   | 7.5 (20)   | 14.4 (31)  |
| γ-GTP 増加    | 7.1 (10)   | 12.4 (33)  | 4.2 (9)    |
| グリコヘモグロビン増加 | 24.8 (35)  | 20.3 (54)  | 0          |
| 体重減少        | 4.3 (6)    | 3.4 (9)    | 13.5 (29)  |
| 頭痛          | 9.2 (13)   | 9.8 (26)   | 23.3 (50)  |
| 傾眠          | 13.5 (19)  | 17.3 (46)  | 30.7 (66)  |

発現率 (%) (発現例数)

機構は、提示された試験成績より、HbA1c の増加等、糖尿病性神経因性疼痛患者で発現率が高い傾向が認められる事象はあるものの、その他の本剤に特有の有害事象（消化器系有害事象、中枢神経系有害事象及び肝機能に関連する有害事象等）については、既承認効能・効果であるうつ病・うつ状態の患者でのリスクを上回るものではないと考える。なお、糖尿病性神経因性疼痛患者での原疾患等を踏まえた安全性については「2）耐糖能及び糖尿病合併症への影響について」及び「3）心血管系への影響について」の項で議論することとする。また、糖尿病性神経因性疼痛患者における安全性については、製造販売後調査においても検討することが必要であると考え。

## 2) 耐糖能及び糖尿病合併症への影響について

機構は、本剤の耐糖能への影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内臨床試験（用量反応性試験（5.3.5.1-01）、優越性試験（5.3.5.1-02）、第Ⅱ相継続投与試験（5.3.5.2-01）及び第Ⅲ相継続投与試験（5.3.5.2-02））における随時血糖値及び HbA1c の変化は表 13 及び 14 のとおりであり、随時血糖値及び HbA1c とともに上昇する傾向が認められたことを説明した。

表 13 国内プラセボ対照試験 (5.3.5.1-01、5.3.5.1-02) における随時血糖値及び HbA1c

|                  |         | プラセボ               | 20 mg             | 40 mg              | 60 mg              |
|------------------|---------|--------------------|-------------------|--------------------|--------------------|
| 随時血糖値<br>(mg/dL) | ベースライン  | 145.4 ± 59.0 (222) | 169.8 ± 68.1 (54) | 164.7 ± 68.7 (139) | 151.1 ± 58.1 (141) |
|                  | 終了又は中止時 | 152.7 ± 62.5 (210) | 170.0 ± 74.2 (48) | 166.8 ± 62.8 (133) | 167.3 ± 74.4 (129) |
| HbA1c<br>(%)     | ベースライン  | 6.72 ± 0.92 (222)  | 7.00 ± 0.92 (54)  | 6.95 ± 0.88 (139)  | 6.79 ± 0.86 (141)  |
|                  | 終了又は中止時 | 6.79 ± 0.97 (210)  | 6.84 ± 0.90 (47)  | 7.01 ± 0.98 (134)  | 6.82 ± 0.96 (129)  |

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

表 14 国内長期投与試験 (5.3.5.2-01、5.3.5.2-02) における随時血糖値及び HbA1c

|         | 随時血糖値 (mg/dL)      |                    | HbA1c (%)         |                   |
|---------|--------------------|--------------------|-------------------|-------------------|
|         | 40 mg              | 60 mg              | 40 mg             | 60 mg             |
| ベースライン  | 153.2 ± 61.6 (138) | 162.7 ± 69.3 (257) | 6.79 ± 0.96 (138) | 6.88 ± 0.89 (258) |
| 16 週    | 160.6 ± 75.4 (126) | 172.6 ± 75.4 (236) | 7.00 ± 1.16 (126) | 7.26 ± 1.12 (237) |
| 28 週    | 162.2 ± 79.2 (118) | 166.6 ± 73.2 (218) | 7.04 ± 1.21 (118) | 7.30 ± 1.15 (220) |
| 40 週    | 165.5 ± 76.7 (113) | 173.9 ± 73.0 (203) | 7.05 ± 1.21 (113) | 7.25 ± 1.15 (204) |
| 52 週    | 159.2 ± 66.8 (103) | 172.0 ± 67.9 (187) | 7.08 ± 1.20 (103) | 7.35 ± 1.24 (189) |
| 終了又は中止時 | 159.3 ± 68.4 (135) | 175.9 ± 72.1 (235) | 7.17 ± 1.31 (135) | 7.34 ± 1.28 (238) |

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

また申請者は、国内臨床試験（用量反応性試験（5.3.5.1-01）、優越性試験（5.3.5.1-02）、第Ⅱ相継続投与試験（5.3.5.2-01）及び第Ⅲ相継続投与試験（5.3.5.2-02））における糖尿病に関連する有害事象<sup>11)</sup>の発現率は表 15 のとおりであり、プラセボ群と比較して本剤群において口渴等の有害事象が多く認められたが、多くが軽度又は中等度の事象であったこと、有害事象の発現時期に特定の傾向は認められなかったことを説明した。

表 15 国内臨床試験における糖尿病に関連する有害事象

|              | 短期投与試験 <sup>a)</sup> |          |           |           | 長期投与試験 <sup>b)</sup> |            |
|--------------|----------------------|----------|-----------|-----------|----------------------|------------|
|              | プラセボ                 | 20 mg    | 40 mg     | 60 mg     | 40 mg                | 60 mg      |
| 評価例数         | 222                  | 54       | 139       | 141       | 141                  | 266        |
| 糖尿病に関連する有害事象 | 11.3 (25)            | 11.1 (6) | 18.7 (26) | 17.7 (25) | 46.1 (65)            | 43.6 (116) |
| 口渴           | 2.3 (5)              | 9.3 (5)  | 5.0 (7)   | 5.0 (7)   | 4.3 (6)              | 6.4 (17)   |
| グリコヘモグロビン増加  | 1.8 (4)              | 0        | 3.6 (5)   | 3.5 (5)   | 24.8 (35)            | 20.3 (54)  |
| 血中ブドウ糖増加     | 1.8 (4)              | 0        | 2.2 (3)   | 0.7 (1)   | 10.6 (15)            | 9.4 (25)   |
| 血中トリグリセリド増加  | 1.4 (3)              | 1.9 (1)  | 3.6 (5)   | 2.1 (3)   | 7.8 (11)             | 7.5 (20)   |
| 体重増加         | 1.8 (4)              | 0        | 1.4 (2)   | 0.7 (1)   | 9.9 (14)             | 5.3 (14)   |
| 血中コレステロール増加  | 0.5 (1)              | 1.9 (1)  | 1.4 (2)   | 0.7 (1)   | 2.8 (4)              | 4.5 (12)   |
| 体重減少         | 0.9 (2)              | 0        | 1.4 (2)   | 2.8 (4)   | 4.3 (6)              | 3.4 (9)    |
| 尿中ブドウ糖陽性     | 1.4 (3)              | 0        | 1.4 (2)   | 0.7 (1)   | 2.8 (4)              | 2.6 (7)    |
| 低血糖症         | 1.4 (3)              | 1.9 (1)  | 2.2 (3)   | 2.1 (3)   | 9.9 (14)             | 9.0 (24)   |
| 糖尿病          | 0                    | 0        | 0         | 0.7 (1)   | 8.5 (12)             | 7.1 (19)   |

発現率 (%) (発現例数)

a) 用量反応性試験 (5.3.5.1-01) 及び優越性試験 (5.3.5.1-02)

b) 第Ⅱ相継続投与試験 (5.3.5.2-01) 及び第Ⅲ相継続投与試験 (5.3.5.2-02)

機構は、本剤による血糖値及び HbA1c の上昇のリスク因子について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内臨床試験（用量反応性試験（5.3.5.1-01）、優越性試験（5.3.5.1-02）、第Ⅱ相継続投与試験（5.3.5.2-01）及び第Ⅲ相継続投与試験（5.3.5.2-02））における患者背景別の随時血糖値及び HbA1c は表 16 及び 17 のとおりであり、プラセボ対照試験（用量反応性試験（5.3.5.1-01）、優越性試験（5.3.5.1-02））では随時血糖値又は HbA1c のベースライン値が高い集団では各血糖パラメータが低下する傾向にあり、随時血糖値又は HbA1c のベースライン値が低い集団では上昇する傾向が認められたが、これらの傾向はプラセボ群と本剤群で同様であったこと、また長期投与試験（第Ⅱ相継続投与試験（5.3.5.2-01）、第Ⅲ相継続投与試験（5.3.5.2-02））においても同様の傾向が認められたことを説明した。

<sup>11)</sup> MedDRA SMQ 「高血糖/糖尿病の発症」に該当する事象。

表 16 国内プラセボ対照試験 (5.3.5.1-01、5.3.5.1-02) における随時血糖値及び HbA1c

|                             |             |         | プラセボ               | 20 mg             | 40 mg              | 60 mg              |
|-----------------------------|-------------|---------|--------------------|-------------------|--------------------|--------------------|
| 随時血糖値                       |             |         |                    |                   |                    |                    |
| 体重<br>(kg)                  | 63.40<br>未満 | ベースライン  | 132.3 ± 54.7 (103) | 160.3 ± 72.6 (30) | 161.6 ± 72.5 (76)  | 151.7 ± 62.8 (68)  |
|                             |             | 終了又は中止時 | 139.1 ± 55.1 (97)  | 157.4 ± 67.0 (29) | 155.2 ± 58.7 (74)  | 167.8 ± 80.3 (61)  |
|                             | 63.40<br>以上 | ベースライン  | 156.7 ± 60.4 (119) | 181.7 ± 61.3 (24) | 168.4 ± 64.0 (63)  | 150.5 ± 53.8 (73)  |
|                             |             | 終了又は中止時 | 164.3 ± 66.3 (113) | 189.2 ± 82.2 (19) | 181.4 ± 65.1 (59)  | 166.9 ± 69.3 (68)  |
| BMI<br>(kg/m <sup>2</sup> ) | 23.40<br>未満 | ベースライン  | 141.5 ± 62.8 (109) | 160.7 ± 75.2 (27) | 170.1 ± 76.2 (73)  | 150.5 ± 60.9 (66)  |
|                             |             | 終了又は中止時 | 148.0 ± 60.4 (103) | 158.0 ± 67.7 (26) | 160.8 ± 63.5 (71)  | 154.1 ± 74.1 (61)  |
|                             | 23.40<br>以上 | ベースライン  | 149.2 ± 55.1 (113) | 178.9 ± 60.1 (27) | 158.7 ± 59.2 (66)  | 151.5 ± 55.9 (75)  |
|                             |             | 終了又は中止時 | 157.2 ± 64.5 (107) | 184.1 ± 80.5 (22) | 173.8 ± 61.7 (62)  | 179.1 ± 73.3 (68)  |
| 糖尿病<br>病型                   | 1 型         | ベースライン  | 150.0 ± 94.4 (10)  | 153.5 (2)         | 139.9 ± 75.8 (8)   | 149.0 ± 87.4 (6)   |
|                             |             | 終了又は中止時 | 144.8 ± 51.8 (10)  | 226.5 (2)         | 153.1 ± 93.9 (7)   | 149.6 ± 89.1 (5)   |
|                             | 2 型         | ベースライン  | 145.2 ± 57.1 (212) | 170.4 ± 67.2 (52) | 166.2 ± 68.2 (131) | 151.2 ± 56.9 (135) |
|                             |             | 終了又は中止時 | 153.0 ± 63.1 (200) | 167.5 ± 74.7 (46) | 167.6 ± 61.0 (126) | 168.0 ± 74.1 (124) |
| ベースライン<br>血糖値<br>(mg/dL)    | 141.0<br>未満 | ベースライン  | 103.0 ± 24.8 (119) | 109.7 ± 24.9 (23) | 107.5 ± 22.8 (61)  | 105.9 ± 22.8 (73)  |
|                             |             | 終了又は中止時 | 131.0 ± 52.2 (113) | 158.8 ± 62.3 (21) | 143.2 ± 47.7 (60)  | 150.1 ± 73.4 (68)  |
|                             | 141.0<br>以上 | ベースライン  | 194.5 ± 47.9 (103) | 214.4 ± 53.9 (31) | 209.4 ± 58.5 (78)  | 199.6 ± 43.3 (68)  |
|                             |             | 終了又は中止時 | 177.8 ± 64.3 (97)  | 178.6 ± 82.4 (27) | 186.3 ± 67.1 (73)  | 186.5 ± 71.3 (61)  |
| HbA1c                       |             |         |                    |                   |                    |                    |
| 体重<br>(kg)                  | 63.40<br>未満 | ベースライン  | 6.57 ± 0.87 (103)  | 6.75 ± 0.95 (30)  | 6.82 ± 0.81 (76)   | 6.73 ± 0.83 (68)   |
|                             |             | 終了又は中止時 | 6.66 ± 0.95 (97)   | 6.68 ± 0.77 (28)  | 6.91 ± 0.90 (74)   | 6.70 ± 0.84 (61)   |
|                             | 63.40<br>以上 | ベースライン  | 6.86 ± 0.93 (119)  | 7.30 ± 0.78 (24)  | 7.11 ± 0.94 (63)   | 6.84 ± 0.88 (73)   |
|                             |             | 終了又は中止時 | 6.90 ± 0.98 (113)  | 7.08 ± 1.03 (19)  | 7.15 ± 1.05 (60)   | 6.93 ± 1.04 (68)   |
| BMI<br>(kg/m <sup>2</sup> ) | 23.40<br>未満 | ベースライン  | 6.58 ± 0.92 (109)  | 6.85 ± 1.03 (27)  | 6.89 ± 0.84 (73)   | 6.72 ± 0.82 (66)   |
|                             |             | 終了又は中止時 | 6.67 ± 0.96 (103)  | 6.75 ± 0.88 (26)  | 6.90 ± 0.92 (71)   | 6.62 ± 0.77 (61)   |
|                             | 23.40<br>以上 | ベースライン  | 6.86 ± 0.89 (113)  | 7.15 ± 0.78 (27)  | 7.02 ± 0.93 (66)   | 6.84 ± 0.89 (75)   |
|                             |             | 終了又は中止時 | 6.90 ± 0.97 (107)  | 6.95 ± 0.92 (21)  | 7.14 ± 1.03 (63)   | 7.00 ± 1.07 (68)   |
| 糖尿病<br>病型                   | 1 型         | ベースライン  | 7.07 ± 0.88 (10)   | 6.80 (2)          | 7.25 ± 1.04 (8)    | 7.30 ± 1.21 (6)    |
|                             |             | 終了又は中止時 | 7.37 ± 0.87 (10)   | 6.85 (2)          | 7.46 ± 1.18 (7)    | 7.34 ± 1.25 (5)    |
|                             | 2 型         | ベースライン  | 6.71 ± 0.91 (212)  | 7.01 ± 0.93 (52)  | 6.93 ± 0.87 (131)  | 6.76 ± 0.83 (135)  |
|                             |             | 終了又は中止時 | 6.76 ± 0.97 (200)  | 6.84 ± 0.91 (45)  | 6.99 ± 0.96 (127)  | 6.80 ± 0.94 (124)  |
| ベースライン<br>HbA1c (%)         | 6.80<br>未満  | ベースライン  | 6.00 ± 0.47 (114)  | 6.03 ± 0.52 (19)  | 6.12 ± 0.47 (58)   | 6.07 ± 0.44 (69)   |
|                             |             | 終了又は中止時 | 6.17 ± 0.68 (109)  | 6.18 ± 0.59 (16)  | 6.29 ± 0.60 (55)   | 6.22 ± 0.60 (65)   |
|                             | 6.80<br>以上  | ベースライン  | 7.49 ± 0.58 (108)  | 7.52 ± 0.60 (35)  | 7.55 ± 0.57 (81)   | 7.47 ± 0.53 (72)   |
|                             |             | 終了又は中止時 | 7.46 ± 0.77 (101)  | 7.18 ± 0.84 (31)  | 7.52 ± 0.86 (79)   | 7.43 ± 0.87 (64)   |

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

表 17 国内長期投与試験 (5.3.5.2-01、5.3.5.2-02) における随時血糖値及び HbA1c

|                             |                      |        | 随時血糖値 (mg/dL)      |                    | HbA1c (%)         |                   |
|-----------------------------|----------------------|--------|--------------------|--------------------|-------------------|-------------------|
|                             |                      |        | 40 mg              | 60 mg              | 40 mg             | 60 mg             |
| 体重<br>(kg)                  | 63.70 未満             | ベースライン | 133.8 ± 51.7 (66)  | 156.1 ± 70.4 (132) | 6.69 ± 0.86 (66)  | 6.75 ± 0.89 (132) |
|                             |                      | 52 週   | 152.9 ± 73.7 (49)  | 164.2 ± 68.6 (92)  | 7.02 ± 1.22 (49)  | 7.27 ± 1.34 (93)  |
|                             | 63.70 以上             | ベースライン | 171.1 ± 64.7 (72)  | 169.7 ± 67.8 (125) | 6.87 ± 1.04 (72)  | 7.02 ± 0.87 (126) |
|                             |                      | 52 週   | 165.0 ± 60.0 (54)  | 179.6 ± 66.7 (95)  | 7.12 ± 1.19 (54)  | 7.43 ± 1.14 (96)  |
| BMI<br>(kg/m <sup>2</sup> ) | 23.47 未満             | ベースライン | 143.2 ± 59.6 (61)  | 154.4 ± 68.9 (139) | 6.67 ± 0.81 (61)  | 6.73 ± 0.90 (139) |
|                             |                      | 52 週   | 152.7 ± 69.1 (47)  | 159.8 ± 66.1 (97)  | 6.86 ± 1.10 (47)  | 7.16 ± 1.20 (98)  |
|                             | 23.47 以上             | ベースライン | 161.2 ± 62.3 (77)  | 172.6 ± 68.8 (118) | 6.88 ± 1.06 (77)  | 7.06 ± 0.84 (119) |
|                             |                      | 52 週   | 164.7 ± 64.9 (56)  | 185.2 ± 67.7 (90)  | 7.25 ± 1.27 (56)  | 7.57 ± 1.25 (91)  |
| 糖尿病<br>病型                   | 1 型                  | ベースライン | 165.8 ± 50.4 (8)   | 157.6 ± 85.8 (8)   | 7.29 ± 0.99 (8)   | 7.05 ± 0.99 (8)   |
|                             |                      | 52 週   | 182.3 ± 20.4 (4)   | 124.6 ± 92.0 (8)   | 7.53 ± 0.29 (4)   | 7.44 ± 0.68 (8)   |
|                             | 2 型                  | ベースライン | 152.5 ± 62.3 (130) | 162.9 ± 68.9 (249) | 6.75 ± 0.95 (130) | 6.88 ± 0.89 (250) |
|                             |                      | 52 週   | 158.3 ± 67.9 (99)  | 174.1 ± 66.2 (179) | 7.06 ± 1.22 (99)  | 7.35 ± 1.26 (181) |
| ベース<br>ライン値                 | 中央値 <sup>a)</sup> 未満 | ベースライン | 107.6 ± 29.4 (72)  | 106.6 ± 28.9 (125) | 6.01 ± 0.51 (67)  | 6.10 ± 0.43 (119) |
|                             |                      | 52 週   | 134.1 ± 50.6 (51)  | 150.3 ± 61.6 (92)  | 6.38 ± 0.92 (51)  | 6.72 ± 0.91 (86)  |
|                             | 中央値 <sup>a)</sup> 以上 | ベースライン | 203.0 ± 47.2 (66)  | 215.8 ± 52.5 (132) | 7.52 ± 0.66 (71)  | 7.55 ± 0.59 (139) |
|                             |                      | 52 週   | 189.4 ± 70.1 (49)  | 192.3 ± 64.0 (89)  | 7.85 ± 1.00 (49)  | 7.92 ± 1.24 (97)  |

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

a) 随時血糖値: 151.0 mg/dL、HbA1c: 6.80 %

機構は、糖尿病性神経因性疼痛及び既承認効能・効果であるうつ病・うつ状態における本剤の耐糖能異常に対するリスクの異同について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、うつ病患者を対象とした国内臨床試験における糖尿病に関連する有害事象<sup>11)</sup>の発現率は、短期投与試験（うつ病・うつ状態承認申請時資料 5.3.5.1-17 及び 5.3.5.1-02）においてはプラセボ 16.7 %（26/156 例）、5 mg 32.9%（47/143 例）、40 mg 29.7%（71/239 例）、60 mg 32.0 %（74/231 例）、長期投与試験（うつ病・うつ状態承認申請時資料 5.3.5.2-01 及び 5.3.5.2-02）では 50.2 %（133/265 例）であり、うつ病患者で高かったものの、認められた事象の多くは口渇であり、その発現プロファイルは糖尿病性神経因性疼痛患者と同様であったこと、うつ病患者を対象とした国内臨床試験においては HbA1c は測定していなかったが、血糖値については本剤の投与前後で変動は認められなかったことを説明した。以上を踏まえ申請者は、本剤投与による血糖値への影響については糖尿病性神経因性疼痛患者特有の事象と考えられることから、添付文書上において糖尿病性神経因性疼痛の患者においては本剤投与により血糖値が上昇する可能性があることを注意喚起することを説明した。

機構は、本剤投与による糖尿病合併症への影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内臨床試験（用量反応性試験（5.3.5.1-01）、優越性試験（5.3.5.1-02）、第Ⅱ相継続投与試験（5.3.5.2-01）及び第Ⅲ相継続投与試験（5.3.5.2-02））における糖尿病合併症（腎障害<sup>12)</sup>、眼障害<sup>13)</sup>、心血管系障害<sup>14)</sup>、神経系障害<sup>15)</sup>及び感染症<sup>16)</sup>）に関連する有害事象の発現状況は表 18 のとおりであり、血糖値又は HbA1c のいずれかが上昇した症例で糖尿病合併症に関連する有害事象が増加する一定の傾向は認められなかったことを説明した。

表 18 国内臨床試験における糖尿病合併症に関連する有害事象

|                | 血糖値又は<br>HbA1c 上昇 <sup>a)</sup> | 短期投与試験 <sup>b)</sup> |          |           |           | 長期投与試験 <sup>c)</sup> |            |
|----------------|---------------------------------|----------------------|----------|-----------|-----------|----------------------|------------|
|                |                                 | プラセボ                 | 20 mg    | 40 mg     | 60 mg     | 40 mg                | 60 mg      |
| 評価例数           | あり                              | 157                  | 28       | 96        | 96        | 116                  | 189        |
|                | なし                              | 53                   | 19       | 37        | 33        | 19                   | 46         |
| 腎障害に関連する有害事象   | あり                              | 8.3 (13)             | 17.9 (5) | 10.4 (10) | 17.7 (17) | 24.1 (28)            | 22.8 (43)  |
|                | なし                              | 9.4 (5)              | 10.5 (2) | 2.7 (1)   | 9.1 (3)   | 31.6 (6)             | 15.2 (7)   |
| 眼障害に関連する有害事象   | あり                              | 6.4 (10)             | 3.6 (1)  | 5.2 (5)   | 4.2 (4)   | 18.1 (21)            | 11.6 (22)  |
|                | なし                              | 5.7 (3)              | 0        | 0         | 3.0 (1)   | 36.8 (7)             | 13.0 (6)   |
| 心血管系に関連する有害事象  | あり                              | 21.7 (34)            | 28.6 (8) | 22.9 (22) | 18.8 (18) | 39.7 (46)            | 41.3 (78)  |
|                | なし                              | 5.7 (3)              | 21.1 (4) | 29.7 (11) | 12.1 (4)  | 36.8 (7)             | 50.0 (23)  |
| 神経系障害に関連する有害事象 | あり                              | 19.1 (30)            | 32.1 (9) | 39.6 (38) | 39.6 (38) | 33.6 (39)            | 41.3 (78)  |
|                | なし                              | 11.3 (6)             | 21.1 (4) | 27.0 (10) | 30.3 (10) | 31.6 (6)             | 50.0 (23)  |
| 感染症に関連する有害事象   | あり                              | 25.5 (40)            | 28.6 (8) | 18.8 (18) | 22.9 (22) | 51.7 (60)            | 52.9 (100) |
|                | なし                              | 37.7 (20)            | 15.8 (3) | 27.0 (10) | 33.3 (11) | 26.3 (5)             | 50.0 (23)  |

発現率 (%)（発現例数）

a) 投与終了又は中止時に血糖値又は HbA1c いずれかの最終変化量が正であった症例を上昇ありとした。

b) 用量反応性試験（5.3.5.1-01）及び優越性試験（5.3.5.1-02）

c) 第Ⅱ相継続投与試験（5.3.5.2-01）及び第Ⅲ相継続投与試験（5.3.5.2-02）

機構は、本剤投与により血糖値の上昇が認められているものの、糖尿病に関連した有害事象の発現状況等を勘案すると、認められた血糖値の上昇が臨床上大きな問題となる可能性は低いと考える。しかしながら機構は、血糖コントロールが不良となった場合には、糖尿病治療薬の調節等が必要となることも想定されることから、本剤の血糖値に対する影響及び本剤投与中には血糖値の推移についてより慎重に観察する旨を添付文書において注意喚起するとともに、医師等の医療従事者及び患者向け資材等におい

<sup>12)</sup> MedDRA SOC「腎及び尿路障害」、HLGT「腎尿路系検査及び尿検査」に該当する事象。

<sup>13)</sup> MedDRA SOC「眼障害」に該当する事象。

<sup>14)</sup> MedDRA SMQ「不整脈」「心不全」「脳血管障害」「虚血性心疾患」「トルサード ドポワン/QT 延長」に該当する事象及び医学的判断に基づく心血管関連の事象。

<sup>15)</sup> MedDRA SOC「神経障害」に該当する事象。

<sup>16)</sup> MedDRA SOC「感染症及び寄生虫症」に該当する事象。

ても情報提供を図る必要があると考える。なお、本剤の耐糖能及び糖尿病合併症への影響については、製造販売後調査において引き続き検討する必要があると考える。

### 3) 心血管系への影響について

機構は、本剤の薬理作用から血圧上昇及び脈拍数増加が生じる可能性があり、現行の添付文書上において注意喚起がなされていること、また糖尿病患者においては、心血管系リスクを有している場合が多いと想定されることから、本剤の心血管系への影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内臨床試験（用量反応性試験（5.3.5.1-01）、優越性試験（5.3.5.1-02）、第Ⅱ相継続投与試験（5.3.5.2-01）及び第Ⅲ相継続投与試験（5.3.5.2-02））におけるバイタルサインの推移は表 19 及び 20 のとおりであり、血圧については本剤投与により大きな変動は認められなかったが、脈拍数については本剤投与によりわずかに上昇傾向が認められたことを説明した。

表 19 国内プラセボ対照試験（5.3.5.1-01、5.3.5.1-02）におけるバイタルサイン

|                 |         | プラセボ               | 20 mg             | 40 mg              | 60 mg              |
|-----------------|---------|--------------------|-------------------|--------------------|--------------------|
|                 |         |                    |                   |                    |                    |
| 収縮期血圧<br>(mmHg) | ベースライン  | 131.5 ± 17.2 (222) | 133.1 ± 19.0 (54) | 129.1 ± 15.6 (139) | 129.9 ± 15.8 (141) |
|                 | 終了又は中止時 | 129.2 ± 15.6 (212) | 131.1 ± 25.4 (50) | 129.2 ± 16.2 (134) | 130.5 ± 14.7 (128) |
| 拡張期血圧<br>(mmHg) | ベースライン  | 75.6 ± 11.1 (222)  | 77.0 ± 9.8 (54)   | 74.3 ± 9.6 (139)   | 74.1 ± 9.5 (141)   |
|                 | 終了又は中止時 | 74.2 ± 10.8 (212)  | 75.5 ± 11.8 (49)  | 75.0 ± 10.4 (134)  | 76.3 ± 10.5 (128)  |
| 脈拍数<br>(bpm)    | ベースライン  | 77.5 ± 10.6 (220)  | 75.7 ± 8.3 (54)   | 78.8 ± 10.9 (139)  | 77.4 ± 13.0 (141)  |
|                 | 終了又は中止時 | 76.3 ± 11.6 (212)  | 79.4 ± 9.8 (49)   | 81.5 ± 12.0 (134)  | 81.4 ± 12.7 (128)  |

平均値 ± 標準偏差（評価例数）

表 20 国内長期投与試験（5.3.5.2-01、5.3.5.2-02）におけるバイタルサイン

|         | 収縮期血圧 (mmHg)       |                    | 拡張期血圧 (mmHg)      |                   | 脈拍数 (bpm)         |                   |
|---------|--------------------|--------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
|         | 40 mg              | 60 mg              | 40 mg             | 60 mg             | 40 mg             | 60 mg             |
| ベースライン  | 128.1 ± 15.1 (138) | 130.0 ± 15.1 (257) | 73.3 ± 10.8 (138) | 75.6 ± 10.3 (257) | 76.8 ± 11.8 (138) | 79.4 ± 11.6 (258) |
| 16 週    | 128.1 ± 15.2 (126) | 127.8 ± 14.4 (239) | 74.3 ± 10.8 (126) | 76.1 ± 9.7 (239)  | 81.4 ± 12.4 (126) | 82.5 ± 12.6 (239) |
| 28 週    | 129.5 ± 14.5 (118) | 128.9 ± 15.8 (219) | 74.9 ± 10.2 (118) | 75.9 ± 10.2 (219) | 80.8 ± 12.7 (118) | 82.7 ± 12.3 (218) |
| 40 週    | 128.4 ± 12.3 (113) | 127.8 ± 16.7 (204) | 74.2 ± 9.2 (113)  | 75.7 ± 10.8 (204) | 81.2 ± 13.8 (113) | 81.7 ± 12.5 (204) |
| 52 週    | 129.9 ± 15.2 (103) | 129.1 ± 15.2 (189) | 73.6 ± 10.6 (103) | 75.3 ± 10.5 (189) | 78.7 ± 11.7 (103) | 80.4 ± 12.1 (189) |
| 終了又は中止時 | 130.7 ± 15.7 (136) | 130.3 ± 16.7 (240) | 74.5 ± 11.5 (136) | 76.1 ± 11.3 (240) | 79.8 ± 12.7 (135) | 81.6 ± 12.6 (239) |

平均値 ± 標準偏差（評価例数）

また申請者は、国内臨床試験（用量反応性試験（5.3.5.1-01）、優越性試験（5.3.5.1-02）、第Ⅱ相継続投与試験（5.3.5.2-01）及び第Ⅲ相継続投与試験（5.3.5.2-02））における心血管系有害事象<sup>14)</sup>の発現率は表 21 のとおりであり、本剤の用量の増加に伴い各事象の発現率が増加する傾向は認められず、重症度については多くが軽度又は中等度であったことを説明した。

表 21 国内臨床試験における心血管系有害事象

|             | 短期投与試験 <sup>a)</sup> |           |           |           | 長期投与試験 <sup>b)</sup> |            |
|-------------|----------------------|-----------|-----------|-----------|----------------------|------------|
|             | プラセボ                 | 20 mg     | 40 mg     | 60 mg     | 40 mg                | 60 mg      |
| 評価例数        | 222                  | 54        | 139       | 141       | 141                  | 266        |
| 心血管系有害事象    | 17.1 (38)            | 29.6 (16) | 25.9 (36) | 16.3 (23) | 40.4 (57)            | 41.4 (110) |
| 血中 CPK 増加   | 3.6 (8)              | 9.3 (5)   | 6.5 (9)   | 1.4 (2)   | 9.2 (13)             | 9.8 (26)   |
| 血中トリグリセリド増加 | 1.4 (3)              | 1.9 (1)   | 3.6 (5)   | 2.1 (3)   | 7.8 (11)             | 7.5 (20)   |
| 高血圧         | 1.8 (4)              | 5.6 (3)   | 2.2 (3)   | 1.4 (2)   | 7.8 (11)             | 5.6 (15)   |
| 起立性低血圧      | 0.5 (1)              | 1.9 (1)   | 0.7 (1)   | 2.8 (4)   | 2.8 (4)              | 4.5 (12)   |
| 末梢性浮腫       | 1.8 (4)              | 3.7 (2)   | 0.7 (1)   | 0.7 (1)   | 5.7 (8)              | 4.5 (12)   |
| 血中コレステロール増加 | 0.5 (1)              | 1.9 (1)   | 1.4 (2)   | 0.7 (1)   | 2.8 (4)              | 4.5 (12)   |
| 低比重リポ蛋白増加   | 0                    | 1.9 (1)   | 1.4 (2)   | 0         | 2.8 (4)              | 3.4 (9)    |
| 血圧上昇        | 0                    | 1.9 (1)   | 1.4 (2)   | 2.1 (3)   | 4.3 (6)              | 1.1 (3)    |
| 動悸          | 0.9 (2)              | 0         | 0.7 (1)   | 0.7 (1)   | 1.4 (2)              | 2.3 (6)    |
| 頻脈          | 0.9 (2)              | 0         | 0.7 (1)   | 1.4 (2)   | 2.1 (3)              | 1.9 (5)    |

発現率 (%)（発現例数）

a) 用量反応性試験（5.3.5.1-01）及び優越性試験（5.3.5.1-02）

b) 第Ⅱ相継続投与試験（5.3.5.2-01）及び第Ⅲ相継続投与試験（5.3.5.2-02）

機構は、糖尿病性神経因性疼痛及び既承認効能・効果であるうつ病・うつ状態の患者における心血管系有害事象の発現リスクの異同について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、うつ病患者を対象とした国内臨床試験における心血管系有害事象<sup>14)</sup>の発現率は、短期投与試験（うつ病・うつ状態承認申請時資料 5.3.5.1-17 及び 5.3.5.1-02）においてはプラセボ 23.7 % (37/156 例)、5 mg 18.2 % (26/143 例)、40 mg 23.8 % (57/239 例)、60 mg 24.2 % (56/231 例)、長期投与試験（うつ病・うつ状態承認申請時資料 5.3.5.2-01 及び 5.3.5.2-02）では 39.2 % (104/265 例)であり、認められた事象及びその重症度は糖尿病性神経因性疼痛患者と大きく異ならなかったこと、これらの試験におけるバイタルサインの推移については糖尿病性神経因性疼痛患者と同様であったことを説明した。

機構は、提示された試験成績においては、臨床上大きな問題となる心血管系への影響は認められていないものの、糖尿病患者においては高血圧、冠動脈疾患等の心血管系疾患を合併していることが多く、実施された国内臨床試験においては、コントロール不良の高血圧患者等、心血管系リスクの高い患者は除外されていることから、これらの合併症を有する患者に対する本剤の投与については、患者の状態を十分に観察した上で、慎重に判断する必要があると考える。また、本剤投与中には定期的に心拍数及び血圧を測定し、心血管系への影響を確認する必要があると考える。なお、本剤の心血管系への影響については、製造販売後調査において引き続き検討する必要があると考える。

#### 4) 自殺関連有害事象及び他害行為に関連する有害事象について

機構は、本剤による自殺関連有害事象の発現状況及びそのリスク因子について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内臨床試験（用量反応性試験（5.3.5.1-01）、優越性試験（5.3.5.1-02）、第Ⅱ相継続投与試験（5.3.5.2-01）及び第Ⅲ相継続投与試験（5.3.5.2-02））で認められた自殺関連有害事象<sup>17)</sup>は、優越性試験（5.3.5.1-02）の 60 mg 群 1 例（自傷行動）及び第Ⅱ相継続投与試験（5.3.5.2-01）の 60 mg 群 1 例（自殺既遂）であり、いずれも本剤との因果関係は否定されていないことを説明した。また申請者は、海外プラセボ対照試験<sup>18)</sup>における適応疾患別の自殺関連有害事象<sup>17)</sup>の発現率は表 22 のとおりであり、糖尿病性神経因性疼痛を対象とした臨床試験においては、自殺関連有害事象は認められていないことを説明した。

<sup>17)</sup> MedDRA SMQ で「自殺/自傷」に該当する事象。

<sup>18)</sup> 以下の海外臨床試験。

糖尿病性神経因性疼痛: HMAVa 試験、HMAVb 試験、HMAW 試験、HMEQ 試験

大うつ病性障害: HMAG 試験、HMAH 試験、HMAI 試験、HMAQa 試験、HMAQb 試験、HMATa 試験、HMATb 試験、HMAYa 試験、HMAyb 試験、HMBHa 試験、HMBHb 試験、HMBV 試験、HMCB 試験、HMCR 試験、HMDH 試験、HQAC 試験

全般性不安障害: HMBR 試験、HMDT 試験、HMDU 試験、HMDW 試験

下部尿路障害: SAAA 試験、SAAB 試験、SAAH 試験、SAAI 試験、SAAL 試験、SAAW 試験、SBAB 試験、SBAF 試験、SBAM 試験、SBAT 試験、SBAV 試験、SBAX 試験、SBBA 試験、SBBL 試験、SBBO 試験、SBBR 試験、SBBT 試験、SBBU 試験、SBCC 試験、SBCM 試験

線維筋痛症: HMBO 試験、HMCA 試験、HMCJ 試験、HMEF 試験

慢性腰痛: HMEN 試験、HMEQ 試験

膝変形性関節症: HMEP 試験、HMFG 試験

表 22 海外プラセボ対照試験における適応疾患別の自殺関連有害事象の発現リスク

|            | プラセボ群         | 本剤群            | リスク比 [95 %信頼区間]    |
|------------|---------------|----------------|--------------------|
| 糖尿病性神経因性疼痛 | 0 (0/448)     | 0 (0/906)      | -                  |
| 大うつ病性障害    | 0.49 (8/1625) | 0.72 (18/2489) | 1.09 [0.51, 2.34]  |
| 全般性不安障害    | 0.15 (1/665)  | 0.55 (5/910)   | 2.70 [0.55, 13.27] |
| 下部尿路障害     | 0 (0/3737)    | 0.02 (1/4504)  | 3.04               |
| 線維筋痛症      | 0.37 (2/535)  | 0.11 (1/876)   | 0.36 [0.04, 2.99]  |
| 慢性腰痛       | 0 (0/238)     | 0 (0/402)      | -                  |
| 膝変形性関節症    | 0 (0/248)     | 0 (0/239)      | -                  |

発現率 (%) (発現例数/評価例数)

なお申請者は、海外市販後データ（2004 年 8 月 3 日（国際誕生日）～2011 年 8 月 2 日、総曝露人年: 15,905,002 人年）における自殺関連有害事象<sup>19)</sup>の発現率は表 23 のとおりであり、このうち糖尿病性神経因性疼痛患者では 45 件（自殺念慮 32 件、自殺既遂 6 件、自殺企図 3 件、企図的過量投与及び自殺行動各 2 件）の自殺関連有害事象が認められているが、各適応疾患又は患者背景別の総曝露期間が不明であるため、背景別の自殺リスクについて比較することは困難であることを説明した。

表 23 海外市販後データにおける自殺関連有害事象

|             | 件数   | 発現率 (件/10 万人・年) |
|-------------|------|-----------------|
| 自殺関連有害事象    | 3067 | 19.3            |
| 自殺念慮        | 1369 | 8.6             |
| 自殺企図        | 685  | 4.3             |
| 自殺既遂        | 451  | 2.8             |
| 企図的過量投与     | 350  | 2.2             |
| 自殺行為        | 85   | 0.5             |
| 故意の自傷行為     | 52   | 0.3             |
| 自傷念慮        | 31   | 0.2             |
| 自傷行動        | 28   | 0.2             |
| 希死念慮を有するうつ病 | 15   | 0.1             |
| 企図的多剤過量投与   | 1    | 0.0             |

機構は、他害行為に関連する有害事象の発現状況及びそのリスク因子について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内臨床試験（用量反応性試験（5.3.5.1-01）、優越性試験（5.3.5.1-02）、第Ⅱ相継続投与試験（5.3.5.2-01）及び第Ⅲ相継続投与試験（5.3.5.2-02））で認められた他害行為に関連する有害事象<sup>19)</sup>は表 24 のとおりであったが、主な事象は不眠症であったことを説明した。

表 24 国内臨床試験における他害行為に関連する有害事象

|               | 短期投与試験 <sup>a)</sup> |         |         |         | 長期投与試験 <sup>b)</sup> |          |
|---------------|----------------------|---------|---------|---------|----------------------|----------|
|               | プラセボ                 | 20 mg   | 40 mg   | 60 mg   | 40 mg                | 60 mg    |
| 評価例数          | 222                  | 54      | 139     | 141     | 141                  | 266      |
| 他害行為に関連する有害事象 | 1.8 (4)              | 3.7 (2) | 2.9 (4) | 2.1 (3) | 9.2 (13)             | 5.3 (14) |
| 損傷            | 0                    | 0       | 0       | 0.7 (1) | 0                    | 0        |
| 皮膚裂傷          | 0                    | 1.9 (1) | 0       | 0       | 0.7 (1)              | 0.8 (2)  |
| 不眠症           | 0.9 (2)              | 1.9 (1) | 2.2 (3) | 1.4 (2) | 7.8 (11)             | 4.1 (11) |
| 不安            | 0.9 (2)              | 0       | 0.7 (1) | 0       | 0.7 (1)              | 0        |
| 躁病            | 0                    | 0       | 0       | 0       | 0                    | 0.4 (1)  |
| 異常行動          | 0                    | 0       | 0       | 0       | 0                    | 0.4 (1)  |

発現率 (%) (発現例数)

a) 用量反応性試験（5.3.5.1-01）及び優越性試験（5.3.5.1-02）

b) 第Ⅱ相継続投与試験（5.3.5.2-01）及び第Ⅲ相継続投与試験（5.3.5.2-02）

また申請者は、うつ病患者を対象とした国内臨床試験における他害行為に関連する有害事象<sup>19)</sup>の発現率は、プラセボ対照試験（うつ病・うつ状態承認申請時資料 5.3.5.1-17 及び 5.3.5.1-02）においてはプ

<sup>19)</sup> MedDRA SMQ「敵意/攻撃性」に該当する事象及び FDA Talk Paper (FDA Issues Public Health Advisory on Cautions for Use of Antidepressants in Adults and Children, (issued 3/22/2004)) に記載されている事象。

ラセボ 6.4 % (10/156 例)、5 mg 9.1 % (13/143 例)、40 mg 7.5 % (18/239 例)、60 mg 6.5 % (15/231 例)、長期投与試験（うつ病・うつ状態承認申請時資料 5.3.5.2-01 及び 5.3.5.2-02）において 12.1 % (32/265 例) であり、認められた事象は糖尿病性神経因性疼痛患者と大きく異ならなかったことを説明した。

以上を踏まえ申請者は、糖尿病性神経因性疼痛患者において自殺及び他害行為のリスクが高まるという明確な結果は得られなかったものの、安全性を担保するエビデンスはないことから、現行の添付文書における自殺リスク及び他害行為に関する注意喚起について、糖尿病性神経因性疼痛患者についても同様に当てはまる旨を記載することを説明した。

機構は、提示されている試験成績より、糖尿病性神経因性疼痛患者における自殺関連有害事象及び他害行為に関連する有害事象の発現リスクは否定できないと考えるが、国内外臨床試験における自殺関連有害事象及び他害行為に関連する有害事象の発現率はうつ病患者を対象とした場合を上回らないことから、両疾患に対して同様の注意喚起を行うとの申請者の対応に大きな問題はないと考える。また、添付文書上における注意喚起だけでなく、患者及びその家族に対する情報提供を行うことが重要と考える。なお、自殺関連有害事象及び他害行為に関連する有害事象については、製造販売後調査においても引き続き検討が必要であると考ええる。

### 5) 離脱症状及び反跳現象について

機構は、本剤投与中止時の離脱症状及び反跳現象に関連した有害事象の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内臨床試験における投与終了又は中止時の漸減期間は、プラセボ対照試験（用量反応性試験（5.3.5.1-01）及び優越性試験（5.3.5.1-02））においては 1 週間、長期投与試験（第Ⅱ相継続投与試験（5.3.5.2-01）及び第Ⅲ相継続投与試験（5.3.5.2-02））においては、40 mg 群で 1 週間、60 mg 群で 2 週間と設定されており、漸減期間中に認められた離脱症状及び反跳現象に関連した有害事象<sup>20)</sup> は、第Ⅱ相継続投与試験（5.3.5.2-01）における 1 例（離脱症候群）、投与終了後に認められた事象は優越性試験（5.3.5.1-02）における 1 例（薬剤離脱症候群）のみであり、いずれも軽度又は中等度であったことを説明した。

機構は、本剤の投与中止時には徐々に減量することで離脱症状及び反跳現象が臨床問題となる可能性は小さいと考えられることから、糖尿病性神経因性疼痛患者に対しても、現在の添付文書における漸減中止の注意喚起を行うことで大きな問題はないと考える。なお、糖尿病性神経因性疼痛患者における離脱症状及び反跳現象の発現状況については、製造販売後調査においても引き続き検討する必要があると考える。

### (3) 用法・用量について

機構は、本剤の開始用量の設定根拠について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、うつ病患者を対象とした臨床試験において、開始用量を 40 mg と設定した場合には、投与開始後初期における有害事象による投与中止例が多く、開始用量を 20 mg とすることにより、投与初期の忍容性が向上したため（うつ病・うつ状態に係る審査報告書（平成 21 年 11 月 10 日付）、審査報告（Ⅰ）「Ⅱ．提出された資料の概略及び審査の概略、4. 臨床に関する資料、（Ⅲ）有効性及び安全性試験成績の概要、＜審査の概略＞（4）本剤の用法・用量について」の項参照）、糖尿病性神経因性疼痛

<sup>20)</sup> MedDRA SMQ「薬物離脱」に該当する事象。

患者を対象とした国内臨床試験においても開始用量を 20 mg と設定し、投与初期の安全性に大きな問題は認められなかったことを説明した。

機構は、本剤の維持用量を 40～60 mg と設定することの適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、優越性試験（5.3.5.1-02）における平均疼痛スコアの変化量は表 25 のとおりであり、本剤 40 及び 60 mg 群で有効性は同程度であったことを説明した。

表 25 投与 12 週時の平均疼痛スコアの変化量（FAS）

| 投与群     | 平均疼痛スコア <sup>a)</sup> |                   | ベースラインからの変化量 <sup>b) c)</sup> | プラセボとの差 <sup>d)</sup><br>[95 %信頼区間] |
|---------|-----------------------|-------------------|-------------------------------|-------------------------------------|
|         | ベースライン                | 投与 12 週時          |                               |                                     |
| プラセボ群   | 5.78 ± 1.17 (167)     | 4.38 ± 1.99 (150) | -1.61 ± 0.19                  |                                     |
| 40 mg 群 | 5.79 ± 1.23 (85)      | 3.54 ± 1.86 (73)  | -2.41 ± 0.21                  | -0.81 [-1.18, -0.43]                |
| 60 mg 群 | 5.76 ± 1.17 (86)      | 3.41 ± 1.77 (72)  | -2.53 ± 0.21                  | -0.93 [-1.30, -0.56]                |

a) 平均値 ± 標準偏差（評価例数）

b) 調整平均値 ± 標準誤差

c) 投与群、評価時期、投与群と評価時期の交互作用を固定効果、被験者及び医療機関を変量効果、ベースラインの平均疼痛スコア、糖尿病の病型及び糖尿病性神経障害の罹病期間を共変量とした混合効果モデル

その上で申請者は、優越性試験（5.3.5.1-02）における 40 mg 群の患者のうち、第Ⅲ相継続投与試験（5.3.5.2-02）において 60 mg 群に割り付けられた患者における BPI-疼痛重症度（平均の痛み）のベースラインからの改善率について、優越性試験（5.3.5.1-02）終了時及び第Ⅲ相継続投与試験（5.3.5.2-02）終了時を比較した結果は表 26 のとおりであり、60 mg に増量することにより、改善効果が得られた患者が認められたことを説明した。

表 26 60 mg 増量例における BPI-疼痛重症度（平均の痛み）の改善度の変化（例数）

|                              |               | 第Ⅲ相継続投与試験（5.3.5.2-02）終了時 |               |               |        | 計  |
|------------------------------|---------------|--------------------------|---------------|---------------|--------|----|
|                              |               | 50 %以上                   | 30 %以上 50 %未満 | 10 %以上 30 %未満 | 10 %未満 |    |
| 優越性試験<br>（5.3.5.1-02）<br>終了時 | 50 %以上        | 10                       | 0             | 0             | 1      | 11 |
|                              | 30 %以上 50 %未満 | 3                        | 1             | 0             | 0      | 4  |
|                              | 10 %以上 30 %未満 | 7                        | 0             | 0             | 0      | 7  |
|                              | 10 %未満        | 4                        | 2             | 1             | 1      | 8  |
| 計                            |               | 24                       | 3             | 1             | 2      | 30 |

また申請者は、国内臨床試験（用量反応性試験（5.3.5.1-01）、優越性試験（5.3.5.1-02）、第Ⅱ相継続投与試験（5.3.5.2-01）及び第Ⅲ相継続投与試験（5.3.5.2-02））における有害事象発現率は表 27 のとおりであり、本剤 40 及び 60 mg で大きな差異はなかったことを説明した。

表 27 国内臨床試験における有害事象

|             | プラセボ対照試験   |           |            |            | 長期投与試験     |            |
|-------------|------------|-----------|------------|------------|------------|------------|
|             | プラセボ       | 20 mg     | 40 mg      | 60 mg      | 40 mg      | 60 mg      |
| 評価例数        | 222        | 54        | 139        | 141        | 141        | 266        |
| 有害事象        | 75.2 (167) | 87.0 (47) | 85.6 (119) | 85.1 (120) | 97.9 (138) | 95.9 (255) |
| 便秘          | 6.8 (15)   | 9.3 (5)   | 9.4 (13)   | 7.8 (11)   | 13.5 (19)  | 14.7 (39)  |
| 悪心          | 3.6 (8)    | 27.8 (15) | 18.7 (26)  | 17.0 (24)  | 10.6 (15)  | 12.8 (34)  |
| 鼻咽頭炎        | 14.4 (32)  | 11.1 (6)  | 10.8 (15)  | 14.9 (21)  | 27.7(39)   | 28.6 (76)  |
| ALT 増加      | 4.1 (9)    | 7.4 (4)   | 6.5 (9)    | 5.0 (7)    | 9.2 (13)   | 10.2 (27)  |
| AST 増加      | 4.1 (9)    | 3.7 (2)   | 6.5 (9)    | 6.4 (9)    | 9.2 (13)   | 9.0 (24)   |
| グリコヘモグロビン増加 | 1.8 (4)    | 0         | 3.6 (5)    | 3.5 (5)    | 24.8 (35)  | 20.3 (54)  |
| 頭痛          | 4.1 (9)    | 9.3 (5)   | 7.9 (11)   | 4.3 (6)    | 9.2 (13)   | 9.8 (26)   |
| 傾眠          | 9.9 (22)   | 14.8 (8)  | 22.3 (31)  | 27.0 (38)  | 13.5 (19)  | 17.3 (46)  |

発現率 (%)（発現例数）

以上を踏まえ申請者は、本剤の維持用量を 40～60 mg と設定することが妥当と考えることを説明した。

機構は、優越性試験（5.3.5.1-02）において本剤 40 及び 60 mg 群の有効性は同程度であること、また国内臨床試験においては用量依存的な有害事象の発現は明確には認められていないものの、潜在的なリスクを低減する観点から、本剤の通常用量としては 40 mg と設定することが適切と考える。また機構は、

優越性試験（5.3.5.1-02）において、60 mg 群の有効性は示唆されていること、少数例での検討ではあるものの、40 mg で効果不十分な患者では 60 mg に増量した場合により高い鎮痛効果が得られる可能性があり、安全性について大きな問題は認められていないことから、最大用量として 60 mg を設定することが適切と考える。

#### （4）本剤の臨床的位置付け及び適正使用について

機構は、糖尿病性神経因性疼痛の薬物治療における本剤の臨床的位置付けについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本邦では糖尿病性神経因性疼痛に関連した症状の改善を効能・効果とする薬剤として、糖尿病性神経障害に伴う自覚症状（疼痛、しびれ感）に対するエパルレスタット（キネダック<sup>®</sup>錠等）及びメキシレチン塩酸塩（メキシチール<sup>®</sup>カプセル等）、その他の関連した適応症を効能・効果とする薬剤として、末梢性神経障害性疼痛に対するプレガバリン（リリカ<sup>®</sup>カプセル）が承認されているが、エパルレスタットは重症例や罹病期間の長い症例においては効果が期待できないとされていること（日本糖尿病学会編、*科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン 第3版*, 南江堂, 103-114, 2010）、メキシレチン塩酸塩は急性の自発痛に有効で重症の疼痛に対しても有効性を示すことが報告されているが、副作用として不整脈が出現するため、定期的に心電図検査を行う必要があること（日本糖尿病学会編、*科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン 第3版*, 南江堂, 103-114, 2010）を説明した。なお申請者は、その他に麻薬性鎮痛薬及び弱オピオイド製剤として、フェンタニル経皮吸収型製剤（デュロテップ<sup>®</sup>パッチ）及びトラマドール/アセトアミノフェン配合剤（トラムセット<sup>®</sup>配合錠）が慢性疼痛に対して承認されているが、これらの薬剤は安全性の観点から第一選択薬とはされていないことを説明した。また申請者は、欧米における神経障害性疼痛又は糖尿病性神経因性疼痛に関する診療ガイドライン（Dworkin RH et al, *Pain*, 132: 237-251, 2007、National Institute for Health and Clinical Excellence, *Neuropathic pain: the pharmacological management of neuropathic pain in adults in non-specialist settings*, 2010、Attal N et al, *Eur J Neurol*, 17: 1113-1123, 2010）においては、本剤を含む SNRI、三環系抗うつ薬、ガバペンチン及びプレガバリン等が第一選択薬とされていること、国内における神経障害性疼痛の診療ガイドライン（日本ペインクリニック学会 神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン作成ワーキンググループ編、*神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン第1版*, 真興交易, 2011）及び慢性疼痛の診療ガイドライン（日本神経治療学会治療指針作成委員会編、*神経治療*, 27: 605-609, 2010）においても、糖尿病性神経因性疼痛に対する第一選択薬として三環系抗うつ薬、本剤を含む SNRI、ガバペンチン及びプレガバリン等が推奨されていることを説明した。以上を踏まえて申請者は、優越性試験（5.3.5.1-02）において本剤の有効性が示されており、想定される副作用は適切な注意喚起を行うことによりリスク管理が可能と考えられることを踏まえ、本剤は国内において糖尿病性神経因性疼痛治療の第一選択薬の一つとなると考えることを説明した。

機構は、本剤は糖尿病性神経障害に伴う症状のうち、陽性症状（疼痛）に有効性を示すが、陰性症状（しびれ）には有効性が期待できないと説明されていることから（「（1）本剤の有効性について、1）優越性試験（5.3.5.1-02）の試験デザインと結果の解釈について」の項参照）、適切な対象患者に本剤が投与されるよう、適正使用のための方策について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、患者が神経症状を訴えた場合には、糖尿病が原因か否か、糖尿病性神経障害の臨床像及びその進展を診断し、また患者個々で「痛み」や「しびれ」に対する表現方法が異なることを考慮の上、問診時には患者の症状の詳細を確認することで、本剤による薬物治療の対象となる患者の鑑別は可能と

考えることを説明し、正確な診断・症状の理解を普及させるために医療従事者向けの情報提供資材の作成等を行うことを説明した。

機構は、実施された国内臨床試験（5.3.5.1-02: 優越性試験）においては、本剤の有効性が検証されたとは言い難いものの（「（1）本剤の有効性について、1）優越性試験（5.3.5.1-02）の試験デザインと結果の解釈について」の項参照）、一定の有効性は示されており、安全性にも大きな問題は認められていないことから、国内外ガイドライン等での記載を踏まえると、本剤は糖尿病性神経因性疼痛の治療における選択肢の一つとなり得ると考える。

### **Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断**

#### **1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断**

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、特に問題は認められなかったことから、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについては支障のないものと機構は判断した。

#### **2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断**

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.1-01、5.3.5.1-02、5.3.5.2-01）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

### **Ⅳ. 総合評価**

提出された資料から、本剤の糖尿病性神経因性疼痛に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。本剤は糖尿病性神経因性疼痛に対して海外ガイドライン等において選択肢の一つとされており、本邦においても新たな薬物治療の選択肢を提供するものと考えられ、臨床的意義はあると考える。なお、優越性試験（5.3.5.1-02）においては、本剤の有効性は示唆されているものの検証されたとは言い難いことから、本剤の有効性については製造販売後に適切な臨床試験を実施して確認する必要があると考える。また機構は、本剤の耐糖能及び糖尿病の合併症に及ぼす影響、心血管系への影響、自殺関連有害事象及び他害行為に関連する有害事象の発現状況等については、製造販売後調査において検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

## 審査報告 (2)

平成 23 年 12 月 22 日

### I. 申請品目

|           |                              |
|-----------|------------------------------|
| 〔販 売 名〕   | サインバルタカプセル 20 mg、同カプセル 30 mg |
| 〔一 般 名〕   | デュロキシセチン塩酸塩                  |
| 〔申 請 者 名〕 | 塩野義製薬株式会社                    |
| 〔申請年月日〕   | 平成 23 年 7 月 15 日             |

### II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

専門協議では、審査報告 (1) に記載した機構の判断は支持されたが、下記の点については追加で検討し、必要な対応を行った。

#### (1) 本剤の有効性について

優越性試験（5.3.5.1-02）において、本剤 40 及び 60 mg の有効性の厳密な検証がなされていないことについて、一部の専門委員からは、追加臨床試験を実施し、本剤各用量の有効性が検証された後に承認すべきとの意見が出された一方で、本剤は海外の治療ガイドラインにおいて糖尿病性神経障害に伴う疼痛の治療薬として第一選択薬の一つとされていること、現在本邦で承認されている薬剤のみでは糖尿病性神経障害に伴う疼痛の治療に難渋しており、優越性試験（5.3.5.1-02）において本剤の有効性が示唆されていることを勘案すると、製造販売後に適切な試験デザインの臨床試験を実施し、本剤の有効性を確認することを前提とするのであれば、本剤の承認を可とする機構の考え方は支持できるとの意見も出された。専門協議における検討の結果を踏まえ機構は、製造販売後に、本剤の有効性を検証するための臨床試験を実施するよう申請者に求めた。

申請者は、既存薬（プレガバリン）に対する本剤 40 及び 60 mg の非劣性を検証することを目的とした無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施する予定であることを説明した。

機構は、申請者の説明を了承するが、当該臨床試験を速やかに実施する必要があると考える。

#### (2) 効能・効果について

機構は、申請時の効能・効果である「糖尿病性神経因性疼痛」について、ICD-10（International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Tenth revision）においては「糖尿病性神経因性疼痛」という用語は用いられておらず、「(1 型/2 型) 糖尿病性ニューロパチー」「(1 型/2 型) 糖尿病性神経痛」「(1 型/2 型) 糖尿病性末梢神経障害」等の用語が用いられていること、近年「Neuropathic Pain」の日本語訳としては、「神経障害性疼痛」とすることが提案されていること（寺井岳三ら、日本ペインクリニック

ク学会誌, 16: 509-514, 2009)、また類薬の効能・効果の記載も踏まえ、本剤の効能・効果を「糖尿病性神経障害に伴う疼痛」とするよう申請者に指示し、申請者は了承した。

### (3) 製造販売後調査について

機構は、糖尿病性神経障害に伴う疼痛を有する患者を対象として、患者背景（性別、年齢、BMI、ベースラインの疼痛スコア、糖尿病の病型及び合併症等）と本剤の有効性及び安全性の関係、耐糖能及び糖尿病の合併症への影響並びに食行動の変化との関連、中枢神経系有害事象、肝機能に関連する有害事象、消化器系有害事象、心血管系有害事象、自殺及び他害行為に関連する有害事象並びに離脱症状及び反跳現象の発現状況等を検討するための製造販売後調査を実施するよう申請者に求めた。

申請者は、上記事項を検討するため、糖尿病性神経障害に伴う疼痛を有する患者を対象に、目標症例数として 300 例、1 症例あたり最長 1 年間を観察期間とした特定使用成績調査を実施することを説明した。

機構は、以上について了承するが、本調査を速やかに実施し、糖尿病性神経障害に伴う疼痛を有する患者における本剤の有効性及び安全性を確認するとともに、得られた結果について、適切に臨床現場に情報提供する必要があると考える。

## Ⅲ. 審査報告 (1) の訂正事項

審査報告 (1) の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告 (1) の結論に影響がないことを確認した。

| 頁  | 行  | 訂正前                                                                                      | 訂正後                                                                                      |
|----|----|------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|
| 9  | 25 | 顔面神経麻痺、結核性胸膜炎・肝機能異常・ $\gamma$ -GTP 増加・C-反応性蛋白増加及び総ビリルビン増加・ALP 増加・血小板数増加・尿中アルブミンクレアチニン比増加 | 顔面神経麻痺及び結核性胸膜炎・肝機能異常・ $\gamma$ -GTP 増加・C-反応性蛋白増加・総ビリルビン増加・ALP 増加・血小板数増加・尿中アルブミンクレアチニン比増加 |
| 9  | 28 | 自傷行為                                                                                     | 自傷行動                                                                                     |
| 27 | 16 | 5.3.5.1-01、5.3.5.1-02、5.3.5.2-01                                                         | 5.3.5.1-01、5.3.5.1-02、5.3.5.2-01、5.3.5.2-02                                              |

## Ⅳ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、再審査期間は、うつ病・うつ状態の効能・効果を承認した際の再審査期間（8 年間）の残余期間（平成 30 年 1 月 19 日まで）とすることが適切と判断する。

[効能・効果]                    1. うつ病・うつ状態  
                                     2. 糖尿病性神経障害に伴う疼痛  
                                     （下線部今回追加）

[用法・用量]                    通常、成人には 1 日 1 回朝食後、デュロキセチンとして 40 mg を経口投与する。  
                                     投与は 1 日 20 mg より開始し、1 週間以上の間隔を空けて 1 日用量として 20 mg ずつ増量する。  
                                     なお、効果不十分な場合には、1 日 60 mg まで増量することができる。