

審議結果報告書

平成 25 年 2 月 15 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] リリカカプセル25mg、同カプセル75mg、同カプセル150mg

[一 般 名] プレガバリン

[申 請 者] ファイザー株式会社

[申請年月日] 平成24年3月27日

[審 議 結 果]

平成 25 年 2 月 7 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、再審査期間は帯状疱疹後神経痛の効能・効果に係る再審査期間の残余期間（平成 30 年 4 月 15 日まで）とするとされた。

審査報告書

平成 25 年 1 月 17 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]	リリカカプセル 25 mg、同カプセル 75 mg、同カプセル 150 mg
[一 般 名]	プレガバリン
[申 請 者 名]	ファイザー株式会社
[申 請 年 月 日]	平成 24 年 3 月 27 日
[剤 形 ・ 含 量]	1 カプセル中にプレガバリン 25、75 又は 150 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 25 年 1 月 17 日

[販 売 名] リリカカプセル 25 mg、同カプセル 75 mg、同カプセル 150 mg
[一 般 名] プレガバリン
[申 請 者 名] ファイザー株式会社
[申 請 年 月 日] 平成 24 年 3 月 27 日
[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤の神経障害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考える。なお、神経障害性疼痛に包括される原疾患・病態の相違が有効性及び安全性に及ぼす影響、体重増加、浮腫、傾眠及び浮動性めまい等の発現状況、自殺関連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。

[販 売 名] リリカカプセル 25 mg、同カプセル 75 mg、同カプセル 150 mg
[効能・効果] ~~末梢性~~神経障害性疼痛、線維筋痛症に伴う疼痛（取消し線部今回削除）
[用法・用量] ~~末梢性~~神経障害性疼痛
通常、成人には初期用量としてプレガバリン 1 日 150 mg を 1 日 2 回に分けて経口投与し、その後 1 週間以上かけて 1 日用量として 300 mg まで漸増する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日最高用量は 600 mg を超えないこととし、いずれも 1 日 2 回に分けて経口投与する。
線維筋痛症に伴う疼痛
通常、成人には初期用量としてプレガバリン 1 日 150 mg を 1 日 2 回に分けて経口投与し、その後 1 週間以上かけて 1 日用量として 300 mg まで漸増した後、300～450 mg で維持する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日最高用量は 450 mg を超えないこととし、いずれも 1 日 2 回に分けて経口投与する。
(取消し線部今回削除)

審査報告 (1)

平成 24 年 11 月 30 日作成

I. 申請品目

[販 売 名]	リリカカプセル 25 mg、同カプセル 75 mg、同カプセル 150 mg
[一 般 名]	プレガバリン
[申 請 者 名]	ファイザー株式会社
[申請年月日]	平成 24 年 3 月 27 日
[剤形・含量]	1 カプセル中にプレガバリン 25、75 又は 150 mg を含有するカプセル剤
[申請時効能・効果]	<u>神経障害性疼痛（末梢性神経障害性疼痛、中枢性神経障害性疼痛）、線維筋痛症¹⁾</u> （下線部今回追加）
[申請時用法・用量]	<u>神経障害性疼痛（末梢性神経障害性疼痛、中枢性神経障害性疼痛）</u> 通常、成人には初期用量としてプレガバリン 1 日 150 mg を 1 日 2 回に分けて経口投与し、その後 1 週間以上かけて 1 日用量として 300 mg まで漸増する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日最高用量は 600 mg を超えないこととし、いずれも 1 日 2 回に分けて経口投与する。 線維筋痛症 ¹⁾ 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 450 mg を超えないこととし、いずれも 1 日 2 回に分けて経口投与する。 （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。

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プレガバリン（本薬）は、 γ -アミノ酪酸（GABA）誘導体であり、本邦では 2010 年 4 月に「帯状疱疹後神経痛」、2010 年 10 月に「末梢性神経障害性疼痛」の効能・効果で承認されており、本申請後、2012 年 6 月に「線維筋痛症に伴う疼痛」の効能・効果が追加されている。

本剤の申請効能・効果である神経障害性疼痛（Neuropathic Pain; NeP）は、疼痛の原因となった神経の損傷部位により末梢性神経障害性疼痛（Peripheral Neuropathic Pain; P-NeP）又は中枢性神経障害性疼痛（Central Neuropathic Pain; C-NeP）に大別される。本邦においては、本剤の NeP に係る臨床開発は 19 年 月 から開始され、現在までに、帯状疱疹後神経痛（Postherpetic Neuralgia; PHN）及び糖尿病性末梢

¹⁾ 本申請は線維筋痛症の効能追加に係る製造販売承認事項一部変更申請中に申請されたものであり、当該申請の承認に伴い、線維筋痛症に関連する効能・効果及び用法・用量は以下のように変更されている。

[効能・効果] 線維筋痛症に伴う疼痛

[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 まで漸増した後、300～450 mg で維持する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日最高用量は 450 mg を超えないこととし、いずれも 1 日 2 回に分けて経口投与する。

神経障害 (Diabetic Peripheral Neuropathy; DPN) に伴う疼痛を有する患者に対する国内外臨床試験成績に基づき、P-NeP に対する適応で承認されている。今般申請者は、P-NeP に加え、脊髄損傷 (Spinal Cord Injury; SCI) 患者の C-NeP に対する有効性及び安全性が確認されたことから、NeP に対する有効性及び安全性が確認されたとして「神経障害性疼痛」の適応を取得するための製造販売承認事項一部変更申請を行った。

海外において本剤は、2004 年 7 月に EU で初めて承認され、以後 2012 年 7 月現在までに 120 の国又は地域で承認されている。NeP に関しては、米国では DPN、PHN、SCI のそれぞれの疼痛に係る効能・効果で、EU においては「神経障害性疼痛」の効能・効果で承認されており、2012 年 7 月現在、120 の国又は地域で「神経障害性疼痛」、「末梢性神経障害性疼痛及び中枢性神経障害性疼痛」又は NeP に関連する各疾患に係る効能・効果で承認されている。

なお、本邦において「神経障害性疼痛」の効能・効果を取得している薬剤はないが、類薬としては、ワクシニアウイルス接種家兔炎症皮膚抽出物 (ノイロトロピン[®]錠) が「帯状疱疹後神経痛」、デュロキセチン塩酸塩 (サインバルタ[®]カプセル) が「糖尿病性神経障害に伴う疼痛」、カルバマゼピン (テグレトール[®]錠等) が「三叉神経痛」の効能・効果でそれぞれ承認されている。

2. 非臨床に関する資料

<提出された資料の概略>

本申請においては、効力を裏付ける試験として、SCI モデルを用いた試験成績が提出されている。

(1) 効力を裏付ける試験 (参考 4.2.1.1.1)

SCI モデルマウス²⁾ に本薬 (10 又は 30 mg/kg) を腹腔内投与し、後肢足蹠に von Frey フィラメントを押し当てたときの逃避行動に対する 50 % 閾値を指標に本薬の鎮痛作用を検討した結果、いずれの用量においても 50 % 閾値の上昇が認められ、その作用は用量依存的であった。

<審査の概略>

(1) NeP に対する本薬の作用機序について

機構は、SCI に伴う C-NeP に対する本薬の作用機序について説明した上で、SCI に限らず全ての C-NeP に対して本薬の有効性を期待できると考える根拠を薬理的観点から説明するよう申請者に求めた。

申請者は、まず脊髄不完全損傷時に生じる C-NeP について、T9 胸髄に挫傷を与えたラット SCI モデルに基づき、① 当該モデルにおいては、腰部脊髄後角における神経放電の亢進及び後肢の静的アロディニアが認められ、脊髄後角におけるミクログリアの活性化や炎症性サイトカインの発現上昇が中枢性感作を惹起すると考えられること (Hains BC et al, *J Neurosci*, 26: 4308-4317, 2006、Detloff MR et al, *Exp Neurol*, 212: 337-347, 2008)、② 脊髄における電位依存性カルシウムチャネルの $\alpha_2\delta$ サブユニットのタンパク発現量の増加が脊髄後角の過剰興奮に関与すると考えられること (Boroujerdi A et al, *Pain*, 152: 649-655, 2011)、③ これらの発症機序に基づけば、本薬は少なくとも部分的には $\alpha_2\delta$ サブユニットの機能の阻害により鎮痛作用を示すと考えることを説明した。

次に申請者は、脊髄完全損傷後にも C-NeP は生じ得るものであり、このような場合には、① 脊髄視床路からの入力断たれることで視床ニューロンが異常興奮し、脳内で疼痛が生じていると考えられる

²⁾ 麻酔下で第 8 胸椎レベルの椎弓を切除し、硬膜を残して露出した脊髄に 2.5 g の錘を落下させ SCI モデルを作製し、SCI の 4 週後に後肢足蹠に von Frey フィラメントを押し当てたときの逃避行動に対する 50 % 閾値が 0.1 g 以下であった動物を薬効評価に用いた。

こと (Finnerup NB et al, *Eur J Neurol*, 11: 73-82, 2004)、② 視床ニューロンの異常興奮に対する本薬の作用機序は不明であるものの、臨床試験で脊髄完全損傷例 (米国脊髄損傷学会 (American Spinal Injury Association: ASIA) 機能障害スケール³⁾ がグレード A の患者) においても本剤の有効性が示されていること (「3. 臨床に関する資料 (i) 有効性及び安全性試験成績の概要 <審査の概略> (2) 本剤の有効性について、3) SCI に伴う C-NeP における有効性に影響を及ぼす因子について」の項参照) から、視床ニューロンの異常興奮に起因する疼痛に対しても本薬は有効性を示すと考えることを説明した。

その上で申請者は、C-NeP に分類される全ての疾患で発症機序が明確になっているわけではないが、① 脳卒中後疼痛 (Post-Stroke Pain; PSP) では、脊髄-視床-皮質路のいずれかの部位の障害による視床の過剰興奮が発症機序と考えられていること (Kumar B et al, *Anesth Analg*, 108: 1645-1657, 2009)、② 多発性硬化症 (Multiple Sclerosis; MS) に伴う疼痛については、病態が類似した動物モデルである実験的自己免疫性脳脊髄炎マウスで、脊髄後角における T 細胞、星状細胞及びミクログリアのマーカーの発現上昇の報告があること (Olechowski CJ et al, *Pain*, 141: 156-164, 2009) 等から、C-NeP の発症機序として、脊髄後角ニューロンの過剰興奮・過敏化又は視床ニューロンの異常興奮が概ね共通していると考えられることを説明し、本薬が SCI に伴う C-NeP に有効性を示したことを踏まえると、SCI 以外の C-NeP に対しても有効性を期待できると考えることを説明した。

機構は、C-NeP 及び P-NeP の発症機序を踏まえ、本薬が幅広く NeP に対して有効性を示すと考える根拠を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、ラット坐骨神経の慢性絞扼神経損傷モデル、脊髄神経結紮モデル及びストレプトゾシン糖尿病モデルから、脊髄後角における $\alpha_2\delta$ サブユニットの機能阻害による中枢性感作の抑制が、本薬の P-NeP に対する作用機序の一つと考えられること (Li CY et al, *J Neurosci*, 24: 8494-8499, 2004) を説明した。その上で申請者は、原因疾患・病態にかかわらず NeP の発症機序として、神経系の一次障害又は機能異常による末梢神経及び中枢神経の異常な興奮、及びその興奮により惹起される痛覚刺激伝導系の過敏化が重要な役割を果たすと考えられること (Irving GA. *Neurology*, 64: S21-S27, 2005、井上ら *脳* 21, 6: 34-41, 2003) を説明し、本薬は $\alpha_2\delta$ サブユニットの機能阻害を介し C-NeP 及び P-NeP を問わず過剰に興奮したニューロンを抑制し鎮痛作用を示すことから、幅広い NeP に対して有効性を示すと考えることを説明した。

機構は、NeP の発症機序は必ずしも明確になっているとは言えないが、本薬の NeP に対する作用機序については、現時点で得られている知見に基づき適切に説明されているものと考え、以上の申請者の説明を了承した。なお、本剤のヒトにおける有効性については、臨床試験成績を踏まえて判断する必要があると考える。

3. 臨床に関する資料

(i) 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、脊髄損傷 (Spinal Cord Injury; SCI) に伴う C-NeP 患者⁴⁾ を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1: A0081107 試験)、海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.2: A1008-125 試験) 及び海外長期投与試験 (5.3.5.2.2: 1008-202 試験) 並びに C-NeP を有する患者 (SCI 患者、脳卒中後

³⁾ 脊髄損傷による運動障害及び感覚障害について、グレード A (完全な機能障害) からグレード E (機能正常) までの範囲で評価する指標。

⁴⁾ 神経損傷部位より下位に疼痛を有する脊髄損傷患者。

疼痛 (Post-Stroke Pain; PSP) 患者、多発性硬化症 (Multiple Sclerosis; MS) 患者) を対象とした国内長期投与試験 (5.3.5.2.1: A0081252 試験) の成績が提出された。また、参考資料として、PSP 患者を対象とした海外第Ⅲb/Ⅳ相試験 (参考 5.3.5.1.3: A0081063 試験) の成績が提出された。なお、以下においては主要な試験として A0081107 試験 (5.3.5.1.1) 及び A0081252 試験 (5.3.5.2.1) の概略を記載する。

(1) 国際共同第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1: A0081107 試験<2007年1月~2011年2月>)

SCI に伴う C-NeP を有する患者 (目標症例数 200 例、各群 100 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日本、米国、インド等の 10 の国又は地域 (日本 22 施設、米国 18 施設、インド 6 施設等、計 60 施設) で実施された。

用法・用量は、1~2 週間の観察期の後、プラセボ又は本剤 150~600 mg/日を 1 日 2 回に分けて経口投与し (用量調節期; 150 mg/日から投与を開始し、2 週目以降 300 mg/日に増量可能と設定され、投与 3、4 及び 5 週目に投与量の増減⁵⁾ を行って最適用量を選択、維持用量期; 忍容できない有害事象の発現時に 150 mg/日の減量を 1 回まで行うことが可能)、投与期間は用量調節期 4 週間、維持用量期 12 週間と設定された。また、維持用量期終了後には、1 週間の漸減期間を経て投与を終了した上で、長期継続投与試験 (5.3.5.2.1: A0081252 試験) へ移行可能と設定された⁶⁾。

総投与症例 219 例 (プラセボ群 108 例、本剤群 111 例) 全例が ITT (Intent To Treat) 集団であり、症例登録後・無作為化前に治験薬 (本剤) が投与されたプラセボ群の 1 例 (6 日後に治験中止) を本剤群として扱ったプラセボ群 107 例、本剤群 112 例が安全性解析対象集団であった。また、ITT 集団から治験実施計画書第 2 版改訂⁶⁾ 前に組み入れられた 8 例 (プラセボ群 2 例、本剤群 6 例) を除外したプラセボ群 106 例、本剤群 105 例が mITT (Modified Intent To Treat) 集団であり、有効性解析対象集団であった。安全性解析対象集団のうち中止例は 35 例 (プラセボ群 16 例、本剤群 19 例) であり、主な中止理由は、有害事象 (各群 8 例及び 8 例)、治験実施計画書からの逸脱 (各群 3 例及び 5 例) であった。

mITT 集団における最終評価時の 1 日平均投与量 (平均値 ± 標準偏差) 及び 1 日投与量の分布は、プラセボ群 477.1 ± 160.8 mg (150 mg 10.5 % (11/105 例)、300 mg 18.1 % (19/105 例)、450 mg 14.3 % (15/105 例)、600 mg 57.1 % (60/105 例)、本剤群 403.3 ± 162.2 mg (150 mg 17.0 % (18/106 例)、300 mg 27.4 % (29/106 例)、450 mg 25.5 % (27/106 例)、600 mg 30.2 % (32/106 例)) であった。

主要評価項目である mITT 集団での疼痛スコア⁷⁾ のベースラインからの平均変化量 (DAAC (Duration-Adjusted Average Change)⁸⁾) は表 1 のとおりであり、本剤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 (施設及び投与群を因子、ベースラインの疼痛の重症度及び PCS (Pain Catastrophizing Scale) スコア⁹⁾ を共変量とする共分散分析)。

⁵⁾ 調節できる投与量は 150、300、450 又は 600 mg/日のいずれかとされ、増減量は 1 週に 1 段階ずつ行うことができるとされた。

⁶⁾ 当初、本試験はプラセボ群、本剤 150 mg/日群、300 mg/日群、600 mg/日群の 4 群による固定用量群間比較試験として計画されていたが、実臨床により近い環境下で患者を観察し、中止例を最小化することを目的として、2008 年 2 月の治験実施計画書第 2 版改訂においてプラセボ群と本剤可変用量群の比較試験へと試験デザインが変更された。

⁷⁾ 毎朝起床時に過去 24 時間の痛みを 0 (痛みなし) ~10 (これ以上ない痛み) の 11 段階で評価し、週平均値を算出した。

⁸⁾ DAAC = (ベースライン後の平均値 - ベースライン値) × (ベースライン後の総日数 / 規定された治験日数)

⁹⁾ 痛みに関連する精神状態、痛みの経験を評価するための 13 項目の質問から構成されるスコア。

表1 疼痛スコアのベースラインからの平均変化量 (DAAC) (mITT)

	評価例数	平均疼痛スコア		変化量 ^{a)b)}	プラセボ群との比較 ^{b)}	
		ベースライン	最終評価時 (LOCF)		群間差 ^{a)} [95%信頼区間]	p 値
プラセボ群	106	6.5 ± 1.4	5.3 ± 2.2	-1.07 ± 0.15	-0.59 ± 0.20	0.0032
本剤群	105	6.5 ± 1.5	4.5 ± 2.4	-1.66 ± 0.16	[-0.98, -0.20]	

平均値 ± 標準偏差

a) 最小二乗平均値 ± 標準誤差

b) ベースラインの疼痛の重症度及び PCS スコアを共変量、施設及び投与群を因子とする共分散分析

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、プラセボ群 78.5% (84/107 例) 及び本剤群 84.8% (95/112 例) に認められたが、死亡例は認められなかった。その他の重篤な有害事象は、プラセボ群 10 例（慢性骨髄炎、ジストニー、急性腎盂腎炎・尿路感染、胆嚢炎、尿路結石、関節周囲炎、血尿、耳出血・頭部損傷、転倒及び背部痛各 1 例）及び本剤群 9 例（肺炎 2 例、胆石症、肺炎・筋痙縮、低血糖症、低血圧、四肢痛・排尿困難、徐脈・プリンツメタル狭心症及び尺骨骨折各 1 例）に認められ、本剤群の低血糖症 1 例については因果関係が否定されていない。

因果関係が否定されなかった有害事象は、プラセボ群 46.7% (50/107 例) 及び本剤群 67.0% (75/112 例) に認められ、主な事象は、傾眠（プラセボ群 14 例、本剤群 37 例）、浮動性めまい（各群 6 例及び 20 例）、末梢性浮腫（各群 3 例及び 13 例）、浮腫（各群 1 例及び 6 例）、回転性めまい（各群 2 例及び 5 例）等であった。

臨床検査値について、臨床検査が行われた患者では臨床的に問題となる変動は認められなかった。しかしながら、臨床検査を行わずに治験を中止した症例において、重度の低血糖症（本剤群 1 例）が認められた。

バイタルサイン（血圧及び脈拍）について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。しかしながら、バイタルサインに関連する有害事象として高血圧（プラセボ群 2 例、本剤群 4 例）、血圧上昇（各群 1 例及び 1 例）、低血圧（各群 0 例及び 2 例）、血圧低下（各群 0 例及び 1 例）、起立性低血圧（各群 0 例及び 1 例）が認められ、このうち重度の低血圧が認められた本剤群の症例（1 例）では投薬が中止された。

心電図について、本剤群 1 例に臨床的に重要な心電図異常（ST-T 変化）が認められたが、当該被験者は心筋梗塞の既往があり、スクリーニング時にも同様の異常所見が認められていた。

以上より申請者は、SCI に伴う C-NeP を有する患者において、本剤 150～600 mg/日のプラセボに対する優越性が検証され、安全性に大きな問題はないと考えることを説明した。

(2) 国内長期投与試験 (5.3.5.2.1: A0081252 試験<2010年9月～2012年3月>)

PSP及びMSに伴うC-NePを有する日本人患者（新規症例）並びにA0081107試験（5.3.5.1.1）の維持用量期を完了したSCIに伴うC-NePを有する日本人患者（継続症例）（目標症例数は100例とし、SCI患者及びPSP患者をそれぞれ30例以上組み入れることとした）を対象に、本剤を長期投与したときの安全性及び有効性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、1～2週間の観察期（新規症例のみ）の後、本剤150～600 mg/日を1日2回に分けて経口投与し（用量調節期；投与1日目の夕方に75 mg/日を投与し、2日目以降150 mg/日を投与することと設定され、2週目以降150 mg/日ずつ増減量可能、維持期；有効性及び安全性を考慮し、150 mg/日の増減量を許容）、投与期間は用量調節期4週間、維持期48週間と設定された。また、維持期終了後には1週間の漸減期間を経て投与終了すると設定された。

総投与症例 103 例は全例が安全性解析対象集団及び FAS (Full Analysis Set) であり、有効性解析対象集団であった。安全性解析対象集団のうち中止例は 19 例であり、主な中止理由は、有害事象 16 例であ

った。

FASにおける最終評価時の1日平均投与量(平均値±標準偏差)は383.0±157.9 mgであり、1日投与量の分布は150 mg 18.4% (19/103例)、225 mg 1.9% (2/103例)¹⁰⁾、300 mg 28.2% (29/103例)、450 mg 28.2% (29/103例)、600 mg 23.3% (24/103例)であった。

有効性評価項目である短縮版McGill痛み質問票(Short-Form McGill Pain Questionnaire; SF-MPQ)における痛みのVAS(Visual Analog Scale)値の推移は表2のとおりであった。また原因疾患別の推移は表3のとおりであった。

表2 SF-MPQにおける痛みのVAS値の推移(FAS)

	ベースライン	12週	28週	52週	最終評価時
例数	103	98	92	85	103
VAS値(mm)	67.1±16.6	44.3±26.9	46.3±27.1	44.9±27.0	47.0±26.9

平均値±標準偏差

表3 A0081252試験(5.3.5.2.1)におけるC-NePの原因疾患別のSF-MPQにおける痛みのVAS値の推移(FAS)

	ベースライン	12週	28週	52週	最終評価時
SCI	66.1±16.8 (38)	53.5±25.3 (38)	55.5±23.9 (36)	52.3±23.3 (34)	53.9±24.1 (38)
PSP	68.0±16.7 (60)	37.1±25.9 (55)	39.2±27.1 (51)	37.6±27.6 (47)	41.7±27.6 (60)
MS	62.8±16.2 (5)	53.4±29.3 (5)	52.4±31.9 (5)	67.0±24.2 (4)	58.2±28.7 (5)

VAS値(mm、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97.1%(100/103例)に認められたが、死亡例は認められなかった。その他の重篤な有害事象は、19例(蜂巣炎及び脳梗塞各2例、褥瘡性潰瘍・粘膜擦過傷、敗血症・精神障害、嵌入爪、一過性脳虚血発作、肺炎、痔瘻、尿路感染、急性胆管炎、鼻茸、大腿骨骨折、鼠径ヘルニア、結腸ポリープ、脳出血、埋没歯及び冠動脈硬化症各1例)に認められ、脳出血1例については因果関係が否定されていない。

因果関係が否定されなかった有害事象は、87.4%(90/103例)に認められ、主な事象は、傾眠(50例)、体重増加(29例)、浮動性めまい(23例)、末梢性浮腫(18例)、異常感(7例)等であった。

臨床検査値異常について、中止に至った有害事象として好中球減少症(2例)及び好中球数減少(3例)が認められた。

バイタルサイン(血圧及び脈拍数)及び心電図について、臨床的に重要な変化は認められなかった。

以上より申請者は、SCI、PSP及びMSに伴うC-NePを有する日本人患者において、本剤150~600 mg/日を長期投与したときの有効性が示唆され、安全性についても大きな問題はないと考えることを説明した。

<審査の概略>

(1) 国際共同第Ⅲ相試験(5.3.5.1.1: A0081107試験)による評価について

1) 内因性及び外因性の民族的要因について

機構は、A0081107試験(5.3.5.1.1)は国際共同試験として実施されているが、本剤の有効性及び安全性に及ぼす内因性及び外因性の民族的要因をどのように考慮したのか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、内因性の民族的要因について、検討した内容を以下のように説明した。

- ① 本剤は経口バイオアベイラビリティが高く(約90%)、血漿蛋白にほとんど結合せず、ほとんど代謝されずに腎排泄されるという薬物動態学的特性を有していることから、民族差の影響を受けにく

¹⁰⁾ 最終評価時に服薬忘れが1回あった症例であり、本来の1日投与量は450 mgである。

い薬剤と考えられ、日本人と外国人の健康成人、PHN 患者等における薬物動態の類似性が確認されていることを踏まえると、A0081107 試験（5.3.5.1.1）の対象患者においても民族的要因が薬物動態に影響を与える可能性は低いと考えられた。

- ② 日本人 PHN 患者を対象とする国内第Ⅲ相試験（PHN に係る承認申請時資料 5.3.5.1.2: A0081120 試験）において、本剤 300 mg/日群及び 600 mg/日群のプラセボ群に対する優越性が示され、用量反応関係、安全性プロファイルの比較に基づき、海外第Ⅲ相試験（PHN に係る承認申請時資料 5.3.5.1.7: 1008-196 試験）とのブリッジングが成立したと判断されていることから、本剤に対する反応性に民族的要因が影響を与える可能性は低いと考えられた。
- ③ 国内において SCI 受傷後に生活に支障をきたす痛みを生じる患者は 26.0 %（日本せきずい基金，*脊髄損傷に伴う異常疼痛に関する実態調査報告書*, 2004）、海外では SCI 受傷後に SCI 部位より下位の NeP が残存している患者は 10～19 %と推定されていることから（Siddall PJ et al, *Pain*, 81: 187-197, 1999、Rintala DH et al, *Arch Phys Med Rehabil*, 79: 604-614, 1998）、SCI 受傷後に疼痛が残留する患者の割合は国内外で大きく異ならないと考えられた。

次に申請者は、外因性の民族的要因について、検討した内容を以下のように説明した。

- ① A0081107 試験（5.3.5.1.1）実施時期（2007 年～2011 年）に、国内では NeP に係る薬物治療に関する治療指針等は存在しなかったが、公表文献（山田隆充ら，*臨床麻酔*, 33(増): 413-421, 2009、後藤文夫ら編，*ペインマネジメントー痛みの評価と診察手順ー*, 220-224, 2004）においては、抗うつ薬（三環系、四環系等）、抗不安薬（ベンゾジアゼピン系薬剤等）、抗てんかん薬（カルバマゼピン、ガバペンチン）、抗不整脈薬（メキシレチン等）が有効とされていた。海外では、NeP の薬物治療ガイドライン（Attal N et al, *Eur J Neurol*, 13: 1153-1169, 2006、Dworkin RH et al, *Pain*, 132: 237-251, 2007）では、三環系抗うつ薬、ガバペンチン及び本剤の使用が第一選択薬として推奨され、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬（SNRI、venlafaxine、デュロキセチン）についても第一又は第二選択薬に位置付けられており、一部の治療薬で国内外の差異が認められるものの、参加国間での薬物療法の差異は小さいと考えられた。
- ② 国内では、慢性期の SCI の主要な合併症である痙縮に対しジアゼパム、筋弛緩薬（塩酸チザニジン、ダントロレン、バクロフェン）による治療が推奨され（住田幹男ら編，*脊損慢性期マネジメントガイド第 1 版*, NPO 法人日本せきずい基金, 2010）、SCI 受傷後に合併する麻痺に対し基本生活動作の訓練や作業療法等のリハビリテーションが実施されている（国分正一ら監修，*標準整形外科学 第 10 版*, 医学書院, 2008）が、これらは海外でも同様であった（福井次矢ら監修，*ハリソン内科学 第 3 版*, メディカル・サイエンス・インターナショナル, 2009）。
- ③ 主要評価項目である患者日誌における疼痛スコアの記録を地域間で統一できるよう、患者日誌の言語学的バリデーションを行った上で、治験参加医師を対象とした説明会において、同様の説明資料を用いて日誌の記載方法に関する説明会を行った。

以上を踏まえ申請者は、内因性及び外因性の民族的要因について、試験に参加した地域間で大きな差異はなく、A0081107 試験（5.3.5.1.1）は国際共同試験として適切に実施されたと考えることを説明した。

2) 国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: A0081107 試験）における有効性及び安全性の地域間での異同について

機構は、国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: A0081107 試験）における各地域間での有効性及び安全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、① A0081107 試験 (5.3.5.1.1) における投与量分布は、日本人と外国人で大きな差異は認められなかったこと (表 4)、② 日本人での最終評価時における疼痛スコア⁷⁾ のベースラインからの平均変化量 (DAAC) は、試験全体と同様の傾向が認められたこと (表 5) を説明した。また、一部の地域でプラセボ群と本剤群の群間差が縮小する傾向が認められたものの、少数例での検討結果であり明確な結論を導くことは困難と考えることを説明した。

表 4 A0081107 試験 (5.3.5.1.1) における最高投与量別の症例数 (mITT)

	日本人		外国人	
	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群
評価例数	27	32	79	73
150 mg/日	0	6.3 (2)	3.8 (3)	13.7 (10)
300 mg/日	3.7 (1)	15.6 (5)	24.1 (19)	23.3 (17)
450 mg/日	33.3 (9)	40.6 (13)	16.5 (13)	23.3 (17)
600 mg/日	63.0 (17)	37.5 (12)	55.7 (44)	39.7 (29)

割合 (%) (症例数)

表 5 A0081107 試験 (5.3.5.1.1) における地域間の疼痛スコアのベースラインからの平均変化量 (DAAC) (mITT)

	日本	米国	インド	ロシア	中国	全体
プラセボ群	-0.3 ± 1.42 (27)	-1.4 ± 1.35 (35)	-1.6 ± 1.56 (9)	-1.1 ± 1.26 (9)	-0.7 ± 1.29 (8)	-1.1 ± 1.45 (106)
本剤群	-1.2 ± 1.19 (32)	-1.9 ± 1.71 (33)	-2.4 ± 1.29 (9)	-1.4 ± 1.83 (8)	-1.0 ± 0.95 (7)	-1.6 ± 1.47 (105)
群間差 ^{a)}	-0.95	-0.48	-1.13	-0.05	-0.08	-0.59
[95%信頼区間]	[-1.64, -0.26]	[-1.25, 0.29]	[-2.55, 0.29]	[-1.86, 1.76]	[-1.50, 1.33]	[-0.98, -0.20]
	チェコ	フィリピン	香港	コロンビア	チリ	
プラセボ群	-0.5 ± 0.74 (7)	-1.5 ± 1.43 (5)	-1.6 ± 0.79 (4)	-4.0 (1)	-4.4 (1)	
本剤群	-1.3 ± 0.38 (4)	-2.6 ± 1.71 (6)	-1.7 ± 1.09 (3)	-1.1 ± 1.41 (2)	-0.8 (1)	
群間差 ^{a)}	-0.86	-0.45	-0.59	-	-	
[95%信頼区間]	[-1.95, 0.23]	[-1.85, 0.94]	[-3.81, 2.64]	-	-	

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

a) ベースラインの疼痛の重症度及び PCS スコアを共変量、投与群を因子とする共分散分析 (全体集団では施設も因子)

次に申請者は、A0081107 試験 (5.3.5.1.1) における主な有害事象の日本人/外国人別の発現割合は表 6 のとおりであり、日本人において傾眠、浮動性めまい、筋力低下の発現率が高かったこと、これらの有害事象の重症度及び発現時期は日本人と外国人で大きく異ならなかったことを説明した。また、他の有害事象については、日本人と外国人で有害事象の種類及び発現状況は大きく異ならず、ほとんどが軽度から中等度の事象であったことを説明した。

表 6 A0081107 試験 (5.3.5.1.1) における日本人/外国人別の主な有害事象発現割合

	日本人		外国人	
	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群
評価例数	27	32	80	80
有害事象	70.4 (19)	87.5 (28)	81.3 (65)	83.8 (67)
傾眠	3.7 (1)	56.3 (18)	16.3 (13)	23.8 (19)
浮動性めまい	3.7 (1)	28.1 (9)	6.3 (5)	16.3 (13)
末梢性浮腫	0	9.4 (3)	6.3 (5)	15.0 (12)
鼻咽頭炎	18.5 (5)	28.1 (9)	3.8 (3)	5.0 (4)
尿路感染	3.7 (1)	9.4 (3)	21.3 (17)	11.3 (9)
疲労	0	3.1 (1)	3.8 (3)	11.3 (9)
口内乾燥	0	0	3.8 (3)	11.3 (9)
筋力低下	0	12.5 (4)	0	0

発現割合 (%) (発現例数)

以上を踏まえ申請者は、有効性及び安全性について、試験に参加した地域間で大きな差異はなく、A0081107 試験 (5.3.5.1.1) に基づき、日本人患者における本剤の有効性及び安全性を評価することは可能と考えることを説明した。

機構は、A0081107 試験 (5.3.5.1.1) の試験計画時に国内外の民族的要因が有効性及び安全性に影響を与える可能性について一定の検討が行われていること、日本人における疼痛スコアのベースラインから

の平均変化量（DAAC）は全体集団と同様の傾向にあること、日本人で発現割合が高い有害事象が認められるものの、地域間で重症度等は大きく異なることから、実施された A0081107 試験（5.3.5.1.1）成績に基づき、SCI に伴う C-NeP を有する日本人患者に対する本剤の有効性及び安全性を評価することは可能と判断した。

（2）本剤の有効性について

1) 国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: A0081107 試験）における試験計画の変更について

機構は、国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: A0081107 試験）において、治験実施計画書第 2 版改訂後、別途選択・除外基準等が変更されていることから、その経緯について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、A0081107 試験（5.3.5.1.1）実施時には、参加地域の多くで本剤が既に市販され、SCI 患者に対しても C-NeP 以外の疼痛に対し本剤が投与されることで組み入れが遅延していたことから、「本剤による治療の既往がある患者」を除外する規定を削除し、「スクリーニング前 60 日以内に本剤の使用歴がある患者」に変更したことを説明した。また治験の進捗を早めるために、参加地域に日本、チリ、中国、インド、フィリピン等を追加した上で、表 7 のような選択・除外基準の変更を行ったことを説明した。

表 7 主要な選択・除外基準の変更

	変更前	変更後
選択基準	損傷高位: C4-T10	損傷高位: C2-T12
	脊髄損傷の原因: 外傷性	脊髄損傷の原因: 事故（交通事故、落下、ダイビングなど）、銃撃、脊髄虚血、電撃、良性腫瘍（髄膜種、線維腫以外）の切除術後によるもの
	脊髄損傷からの期間 完全損傷: 12 ヶ月 不完全損傷: 18 ヶ月	脊髄損傷からの期間 完全損傷: 12 ヶ月 不完全損傷: 12 ヶ月
除外基準		受傷以前に、他の原因によるミエロパチーに罹患している患者。
		先天性脊柱管狭窄症が合併している患者。
	薬物又はアルコール濫用がある患者	過去 12 ヶ月以内に、DSM-IV に従って診断された薬物/アルコール濫用及び依存症の既往歴がある患者。
		重大な精神疾患、再発の既往がある重度の鬱、又は自殺のリスクがある患者。自殺のリスクについては、下記の条件のいずれかに該当する場合、精神科医、心療内科医に紹介し、本試験に参加可能かどうかについて評価を行う。 ・Sheehan-STIS の質問 1a, 1b, 5, 6, 8 のいずれかで 1 点以上、もしくは 3 と 4 がどちらも 1 点以上 ・PHQ-8 の合計点が 15 点以上 ・選択基準、除外基準に明らかに抵触しているものではないが、主要な精神疾患を有する場合

機構は、A0081107 試験（5.3.5.1.1）における選択・除外基準等の試験計画の変更が、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、試験計画の変更前（外国人）及び変更後（日本人/外国人別）の疼痛スコアのベースラインからの平均変化量（DAAC）は表 8 のとおりであり、試験計画の変更後の外国人集団においては、プラセボ群と本剤群の群間差が縮小する傾向が認められたことを説明した。

表 8 試験計画の変更前後の疼痛スコアのベースラインからの平均変化量 (DAAC) (mITT)

組み入れ時期	日本人/外国人	投与群	評価例数	ベースライン	最終評価時 (LOCF ^{a)})	ベースラインからの平均変化量 ^{b)}	群間差 ^{b)} [95%信頼区間]
変更前	外国人	プラセボ群	29	6.6 ± 1.39	5.4 ± 1.67	-0.95 ± 0.50	-0.91
		本剤群	28	6.5 ± 1.59	3.9 ± 2.52	-1.86 ± 0.45	[-1.77, -0.06]
変更後	外国人	プラセボ群	50	6.4 ± 1.40	4.7 ± 2.13	-1.35 ± 0.20	-0.27
		本剤群	45	6.3 ± 1.42	4.3 ± 2.30	-1.61 ± 0.22	[-0.84, 0.31]
	日本人	プラセボ群	27	6.6 ± 1.49	6.4 ± 2.27	-0.28 ± 0.25	-0.95
		本剤群	32	6.8 ± 1.37	5.4 ± 2.13	-1.23 ± 0.23	[-1.64, -0.26]

平均値 ± 標準偏差

a) Last Observation Carried Forward

b) 最小二乗平均値 ± 標準誤差

c) ベースラインの疼痛の重症度及び PCS スコアを共変量、施設 (外国人部分集団のみ) 及び投与群を因子とする共分散分析

その上で申請者は、以下の理由から、選択・除外基準等の変更による患者背景の変化が本剤の有効性評価に大きく影響したとは判断できず、組み入れ時期が異なる外国人患者集団間で偶発的に有効性が異なる傾向が認められたものと考えることを説明した。

- ① 試験計画の変更後において「本剤による治療の既往がある患者」の組み入れは1例のみであったことから、その影響は限定的であると考えられること。
- ② 試験計画の変更に関連するその他の患者背景 (損傷高位、損傷の原因、罹病期間) についても、部分集団解析結果から明確な影響は示唆されていないこと。また、ASIA 機能障害スケールについては、グレード D の外国人患者の比率が試験計画変更前と比較して変更後で多く認められたものの、グレード別の部分集団解析の結果からは本剤の有効性の違いは示唆されなかったこと。
- ③ 前治療薬 (筋弛緩剤、抗炎症剤及びアセトアミノフェン、鎮痛剤並びに抗てんかん薬) については、変更前 (外国人) と比較して変更後 (外国人) で使用頻度が低かったが、前治療歴の有無や種類による有効性評価への影響は明確には示唆されていないこと (「(2) 本剤の有効性について、3) SCI に伴う C-NeP における有効性に影響を及ぼす因子について」の項参照)。
- ④ 試験計画の変更以降にのみ患者が組み入れられた参加国のうちチリ及び中国においては、群間差が縮小する傾向が認められているものの (表 5)、少数例での検討結果であり、試験結果に大きな影響を及ぼしたとは判断できないこと。

機構は、A0081107 試験 (5.3.5.1.1) において、選択・除外基準等の変更前後で有効性評価が異なる傾向が認められた理由は明確ではないと考えるが、試験計画の変更により直接的な影響を受けると考えられる患者背景・前治療薬等の要因が影響を与えた可能性は示されていないことから、試験計画の変更 (表 7) による有効性評価への影響は限定的であり、変更前後で一貫して本剤の有効性を評価することは可能と判断した。なお機構は、検証的試験における選択・除外基準、参加地域の試験開始後での変更は、試験結果に影響を及ぼす可能性を否定できないことから可能な限り避けるべきであり、本試験についても、事前に実施可能性等について十分な検討が行われるべきであったと考える。

2) 主要評価項目の解析/補完方法として Duration-Adjusted Average Change (DAAC) を設定することの適切性について

機構は、国際共同第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1: A0081107 試験) の主要評価項目の解析/補完方法として Duration-Adjusted Average Change (DAAC) を選択した理由を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、A0081107 試験 (5.3.5.1.1) の主要有効性解析法の設定に関する米国食品医薬局 (FDA) との協議時に、鎮痛効果の有効性評価に LOCF による欠測値の補完を用いた場合には、早期中止例で認め

られた効果を解析に含めることにより有効性が過大評価される懸念があると指摘され、BOCF (Baseline Observation Carried Forward) による欠測値の補完等が推奨されたが、一方で申請者としては、試験に参加した患者の全ての有効性データを一定の重みづけの下で利用することが重要と考え、治療に反応を示していながら試験に早期に中止する患者の有効性への寄与を減らせるよう患者の参加期間を加重した解析として DAAC を主要評価項目の解析とし、BOCF を感度分析又は副次的な解析としたことを説明した。その上で申請者は、感度分析として LOCF 又は BOCF によって欠測値を補完した解析結果における疼痛スコアのベースラインからの変化量及びプラセボ群と本剤群の群間差は表 9 及び表 10 のとおりであり、いずれにおいても DAAC による解析結果が支持されたことを説明した。

表 9 疼痛スコアのベースラインからの変化量 (LOCF) (mITT)

	評価例数	平均疼痛スコア		ベースラインからの変化量 ^{a)}	プラセボ群との比較 ^{b)}	
		ベースライン	最終評価時 (LOCF)		群間差 [95%信頼区間]	p 値
プラセボ群 ^{c)}	106	6.5 ± 1.41	5.3 ± 2.15	-1.25 ± 0.19	-0.78 [-1.28, -0.27]	0.0028
本剤群	105	6.5 ± 1.45	4.5 ± 2.37	-2.02 ± 0.20		

平均値 ± 標準偏差

a) 最小二乗平均値 ± 標準誤差

b) ベースラインの疼痛の重症度及び PCS スコアを共変量、施設及び投与群を因子とする共分散分析

c) 1 例については治験薬投後の測定結果が得られていないため、最終評価時の評価例数は 105 例であった。

表 10 疼痛スコアのベースラインからの変化量 (BOCF) (mITT)

	評価例数	平均疼痛スコア		ベースラインからの変化量 ^{a)}	プラセボ群との比較 ^{b)}	
		ベースライン	最終評価時 (BOCF)		群間差 [95%信頼区間]	p 値
プラセボ群	106	6.5 ± 1.41	5.4 ± 2.15	-1.20 ± 0.19	-0.63 [-1.12, -0.13]	0.0131
本剤群	105	6.5 ± 1.45	4.7 ± 2.31	-1.82 ± 0.20		

平均値 ± 標準偏差

a) 最小二乗平均値 ± 標準誤差

b) ベースラインの疼痛の重症度及び PCS スコアを共変量、施設及び投与群を因子とする共分散分析

機構は、欠測値の取扱いが有効性評価に影響を与えることから、A0081107 試験 (5.3.5.1.1) の主要評価項目の解析/補完方法として DAAC を設定したことは理解するものの、一般的に欠測値の取扱いに対する確立した方法はないことから、他の解析/補完方法に基づく感度分析も踏まえ、試験成績を検討した。その上で、LOCF 及び BOCF による結果等からも同様の試験成績が得られたことから、本試験成績の有効性に関する結論に大きな問題はないものと判断した。

3) SCI に伴う C-NeP における有効性に影響を及ぼす因子について

機構は、SCI に伴う C-NeP に対する本剤の有効性に影響を及ぼす可能性のある因子について申請者に説明するよう求めた。

申請者は、国際共同第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1: A0081107 試験) の患者背景別の解析結果 (表 11) からは、性別、年齢、脊髄損傷後疼痛からの罹病期間、ベースラインの疼痛スコア等が本剤の有効性に影響を及ぼす可能性が示唆されたが、少数例での検討結果であること、海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.2: 1008-125 試験) ではこれらの因子が有効性評価に及ぼす影響は認められなかったことを考慮すると、本剤の有効性に大きな影響を及ぼす因子は認められないと考えることを説明した。

表 11 A0081107 試験 (5.3.5.1.1) における患者背景別の疼痛スコアのベースラインからの平均変化量 (DAAC) (mITT)

		疼痛スコアの平均変化量 (DAAC) ^{a)}		群間差 ^{a)}
		プラセボ群	本剤群	[95%信頼区間]
性別	男性	-1.1 ± 0.17 (90)	-1.8 ± 0.19 (79)	-0.74 [-1.19, -0.29]
	女性	-1.1 ± 0.36 (16)	-1.2 ± 0.30 (26)	-0.20 [-1.13, 0.74]
年齢 ^{b)}	45 歳未満	-1.3 ± 0.22 (53)	-1.4 ± 0.23 (49)	-0.11 [-0.69, 0.47]
	45 歳以上	-1.0 ± 0.19 (53)	-2.1 ± 0.20 (56)	-1.14 [-1.64, -0.65]
体重 ^{b)}	70.15 kg 未満	-1.3 ± 0.27 (45)	-1.8 ± 0.25 (56)	-0.54 [-1.10, 0.03]
	70.15 kg 以上	-1.1 ± 0.19 (58)	-1.6 ± 0.23 (43)	-0.45 [-1.03, 0.13]
脊髄損傷の原因	銃撃	-1.7 ± 0.87 (7)	-1.7 ± 0.75 (8)	-0.03 [-2.64, 2.58]
	事故	-1.1 ± 0.16 (82)	-1.8 ± 0.18 (78)	-0.73 [-1.16, -0.30]
	その他	-0.7 ± 0.40 (17)	-1.3 ± 0.38 (19)	-0.59 [-1.62, 0.44]
ASIA 機能障害スケール	完全 (A)	-1.1 ± 0.19 (57)	-1.5 ± 0.21 (49)	-0.43 [-0.96, 0.10]
	不完全 (B~D)	-1.1 ± 0.23 (49)	-1.8 ± 0.25 (56)	-0.75 [-1.35, -0.14]
損傷高位	C4-10	-1.0 ± 0.15 (95)	-1.6 ± 0.16 (91)	-0.60 [-1.01, -0.20]
	C2, C3, T11, T12	-1.7 ± 0.75 (11)	-2.6 ± 0.90 (13)	-0.94 [-2.71, 0.83]
	その他	-	0.0 (1)	-
脊髄損傷の種類	対麻痺	-1.1 ± 0.19 (57)	-1.6 ± 0.20 (55)	-0.46 [-0.97, 0.05]
	四肢麻痺	-1.1 ± 0.24 (48)	-1.8 ± 0.26 (49)	-0.68 [-1.32, -0.04]
疼痛の分類	持続的な痛み	-1.0 ± 0.17 (91)	-1.6 ± 0.18 (87)	-0.59 [-1.02, -0.17]
	再発と寛解を繰り返す	-1.5 ± 0.37 (15)	-1.8 ± 0.37 (18)	-0.29 [-1.39, 0.80]
脊髄損傷後疼痛の罹病期間 ^{b)}	60.0 ヶ月未満	-1.4 ± 0.20 (50)	-1.6 ± 0.20 (54)	-0.25 [-0.78, 0.28]
	60.0 ヶ月以上	-0.9 ± 0.23 (56)	-1.8 ± 0.25 (51)	-0.90 [-1.50, -0.31]
ベースラインの疼痛スコア ^{b)}	6.4 未満	-0.8 ± 0.18 (51)	-1.7 ± 0.20 (50)	-0.89 [-1.41, -0.37]
	6.4 以上	-1.3 ± 0.25 (55)	-1.7 ± 0.25 (55)	-0.33 [-0.93, 0.27]
筋弛緩剤の併用	なし	-1.2 ± 0.19 (64)	-1.9 ± 0.22 (59)	-0.74 [-1.25, -0.23]
	あり	-0.9 ± 0.25 (42)	-1.3 ± 0.24 (46)	-0.48 [-1.11, 0.16]

最小二乗平均値 ± 標準誤差 (評価例数)、-: 該当なし

a) ベースラインの疼痛の重症度及び PCS スコアを共変量、施設及び投与群を因子とする共分散分析

b) 中央値により層別

機構は、本剤の有効性に対する前治療薬又は併用薬の影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、A0081107 試験 (5.3.5.1.1) の疼痛治療を目的とする前治療薬の有無別又は併用薬の種類別の解析結果 (表 12) からは、少数例での検討結果ではあるが、前治療薬による治療期間が短い患者集団、オピオイド系鎮痛薬又は抗てんかん薬を併用していた患者集団において群間差が小さくなる傾向が認められたことを説明した。

表 12 A0081107 試験 (5.3.5.1.1) における前治療薬/併用薬の有無別の疼痛スコアのベースラインからの平均変化量 (DAAC) (mITT)

		疼痛スコアの平均変化量 (DAAC)		群間差 ^{a)}	
		プラセボ群	本剤群	[95%信頼区間]	
前治療薬	なし	-1.2 ± 1.46 (36)	-1.6 ± 1.22 (31)	-0.47 [-1.12, 0.18]	
	あり	-1.0 ± 1.44 (70)	-1.6 ± 1.56 (74)	-0.65 [-1.15, -0.16]	
	投与期間 ^{b)}	405 日未満	-1.1 ± 1.40 (39)	-1.2 ± 1.17 (34)	-0.09 [-0.72, 0.53]
		405 日以上	-0.8 ± 1.49 (31)	-2.0 ± 1.78 (40)	-1.21 [-1.99, -0.43]
併用薬	筋弛緩剤	なし	-1.0 ± 1.44 (77)	-1.6 ± 1.31 (62)	-0.74 [-1.21, -0.27]
		あり	-1.1 ± 1.50 (29)	-1.6 ± 1.68 (43)	-0.50 [-1.29, 0.28]
	抗炎症剤及びアセトアミノフェン	なし	-1.3 ± 1.48 (68)	-1.7 ± 1.47 (70)	-0.41 [-0.90, 0.07]
		あり	-0.7 ± 1.32 (38)	-1.5 ± 1.48 (35)	-0.91 [-1.59, -0.23]
	オピオイド系鎮痛剤	なし	-0.9 ± 1.43 (79)	-1.7 ± 1.42 (85)	-0.75 [-1.19, -0.31]
		あり	-1.5 ± 1.44 (27)	-1.6 ± 1.67 (20)	0.16 [-0.77, 1.10]
	抗てんかん薬	なし	-1.0 ± 1.45 (96)	-1.7 ± 1.46 (95)	-0.69 [-1.10, -0.28]
		あり	-1.1 ± 1.45 (10)	-0.7 ± 1.20 (10)	0.98 [-0.36, 2.32]
	ベンゾジアゼピン系薬剤	なし	-1.0 ± 1.45 (100)	-1.7 ± 1.45 (97)	-0.67 [-1.08, -0.27]
		あり	-1.1 ± 1.59 (6)	-0.7 ± 1.36 (8)	0.60 [-1.12, 2.32]

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

a) ベースラインの疼痛の重症度及び PCS スコアを共変量、施設及び投与群を因子とする共分散分析

b) 中央値により層別

機構は、患者背景及び疼痛治療を目的とする併用薬が本剤の有効性に影響を及ぼす可能性については、評価例数が限られていることから、現時点で結論付けることは困難と考えるため、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) 本剤の安全性について

機構は、SCI 患者等を対象とした国内外臨床試験における有害事象の発現状況について、PHN 及び DPN 患者を対象とした臨床試験と比較して差異が認められないか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、SCI 患者を対象としたプラセボ対照試験（5.3.5.1.1: A0081107 試験）における有害事象の発現状況は、P-NeP（PHN 及び DPN）に対するプラセボ対照試験¹¹⁾と比較して、尿路感染を除き、発現割合に大きな差異は認められなかったこと（表 13）、長期投与試験¹²⁾（表 14）においては傾眠の発現割合が高い傾向が認められたことを説明した。なお申請者は、P-NeP を有する患者と比較して SCI 患者において尿路感染の発現割合が高かったことについて、SCI による中枢神経障害を有する疾患では神経因性膀胱が発生しやすいとされており（柿崎秀宏ら、慢性期脊髄損傷における排尿障害の診療ガイドライン 第1版、ブラックウェルパブリッシング、2005）、残尿による尿路感染の発現頻度が上昇したものと考えることを説明した上で、尿路感染の発現割合は本剤群とプラセボ群で大きく異ならず、本剤の投与によってリスクが高くなる傾向は認められないことを説明した。

表 13 日本人を含むプラセボ対照試験における有害事象発現状況

	P-NeP (PHN、DPN)				C-NeP (SCI)	
	P 群	本剤群			P 群	本剤群
		150 mg/日	300 mg/日	600 mg/日		
評価例数	233	87	259	106	107	112
有害事象	69.1 (161)	74.7 (65)	86.1 (223)	92.5 (98)	78.5 (84)	84.8 (95)
浮動性めまい	6.9 (16)	11.5 (10)	26.6 (69)	47.2 (50)	5.6 (6)	19.6 (22)
傾眠	9.0 (21)	21.8 (19)	23.2 (60)	42.5 (45)	13.1 (14)	33.0 (37)
末梢性浮腫	3.9 (9)	4.6 (4)	15.1 (39)	17.0 (18)	4.7 (5)	13.4 (15)
体重増加	2.1 (5)	1.1 (1)	15.1 (39)	15.1 (16)	1.9 (2)	2.7 (3)
鼻咽頭炎	12.9 (30)	9.2 (8)	11.2 (29)	5.7 (6)	7.5 (8)	11.6 (13)
尿路感染	0	0	0.4 (1)	0	16.8 (18)	10.7 (12)
疲労	0.9 (2)	0	0	0.9 (1)	2.8 (3)	8.9 (10)
口内乾燥	0	0	0	0	2.8 (3)	8.0 (9)
口渇	1.3 (3)	3.4 (3)	3.5 (9)	5.7 (6)	0	1.8 (2)
頭痛	1.3 (3)	2.3 (2)	1.5 (4)	2.8 (3)	4.7 (5)	7.1 (8)
不眠症	0.9 (2)	1.1 (1)	1.2 (3)	4.7 (5)	3.7 (4)	6.3 (7)
霧視	1.7 (4)	2.3 (2)	1.9 (5)	3.8 (4)	0	6.3 (7)
便秘	3.0 (7)	13.8 (12)	6.6 (17)	14.2 (15)	5.6 (6)	5.4 (6)
下痢	3.9 (9)	2.3 (2)	3.9 (10)	3.8 (4)	4.7 (5)	5.4 (6)
悪心	4.7 (11)	2.3 (2)	3.5 (9)	4.7 (5)	2.8 (3)	5.4 (6)
浮腫	0.4 (1)	0	1.9 (5)	2.8 (3)	1.9 (2)	5.4 (6)
転倒	2.1 (5)	6.9 (6)	6.6 (17)	0.9 (1)	5.6 (6)	2.7 (3)
挫傷	0.9 (2)	5.7 (5)	3.5 (9)	0.9 (1)	0.9 (1)	0.9 (1)
顔面浮腫	0	4.6 (4)	3.5 (9)	3.8 (4)	0.9 (1)	0.9 (1)

発現割合 (%) (発現例数)、P 群: プラセボ群

¹¹⁾ PHN: A0081120 試験 (PHN 承認申請時資料 5.3.5.1.2)、DPN: A0081163 試験 (P-NeP 承認申請時資料 5.3.5.1.1)

¹²⁾ PHN: A0081121 試験 (PHN 承認申請時資料 5.3.5.2.4)、DPN: A0081164 試験 (P-NeP 承認申請時資料 5.3.5.2.9)、C-NeP (SCI、PSP、MS) : A0081252 試験 (5.3.5.2.1)。いずれの試験も、本剤の用法・用量は 150mg/日から投与を開始し、2 週目以降は 150 mg/日ずつ適宜増減することと設定された。

表 14 国内長期投与試験における有害事象発現状況

	P-NeP ^{a)}	C-NeP ^{b)}		
		SCI	PSP	MS
評価例数	249	38	60	5
有害事象	95.6 (238)	97.4 (37)	96.7 (58)	100.0 (5)
鼻咽頭炎	29.3 (73)	39.5 (15)	15.0 (9)	40.0 (2)
浮動性めまい	26.5 (66)	15.8 (6)	26.7 (16)	40.0 (2)
体重増加	21.7 (54)	15.8 (6)	40.0 (24)	20.0 (1)
傾眠	20.9 (52)	57.9 (22)	45.0 (27)	80.0 (4)
末梢性浮腫	17.3 (43)	18.4 (7)	15.0 (9)	0
転倒	9.2 (23)	21.1 (8)	8.3 (5)	0
便秘	9.2 (23)	10.5 (4)	6.7 (4)	0
挫傷	3.6 (9)	18.4 (7)	1.7 (1)	0
異常感	2.0 (5)	0	11.7 (7)	0

発現割合 (%) (発現例数)

a) PHN (A0081121 試験)、DPN (A0081164 試験)

b) A0081252 試験

その上で申請者は、個別の有害事象として、中枢神経系有害事象、体重増加、浮腫並びに自殺関連事象及び他害行為に関連する事象の発現状況について、以下のように説明した。

1) 中枢神経系有害事象について

申請者は、C-NeP を対象とする国際共同第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1: A0081107 試験) 及び国内長期投与試験 (5.3.5.2.1: A0081252 試験) における中枢神経系有害事象¹³⁾ の発現状況 (表 15) を提示し、いずれの疾患においても発現割合が高いのは傾眠及び浮動性めまいであり、そのほとんどが投与初期に認められたこと、傾眠又は浮動性めまい以外も含め、有害事象の種類は類似し、認められた事象のほとんどは軽度又は中等度であったことを説明した。

表 15 中枢神経系有害事象の発現状況

	A0081107 試験		A0081252 試験
	プラセボ群	本剤群	本剤群
評価例数	107	112	103
中枢神経系有害事象	36.4 (39)	56.3 (63)	71.8 (74)
傾眠	13.1 (14)	33.0 (37)	51.5 (53)
浮動性めまい	5.6 (6)	19.6 (22)	23.3 (24)
頭痛	4.7 (5)	7.1 (8)	1.0 (1)
不眠症	3.7 (4)	6.3 (7)	0
感覚鈍麻	1.9 (2)	0.9 (1)	5.8 (6)

発現割合 (%) (発現例数)

また申請者は、C-NeP 患者を対象とする国内長期投与試験 (5.3.5.2.1: A0081252) においては、P-NeP (PHN 及び DPN) 患者を対象とする長期投与試験と比較して傾眠の発現割合が高い傾向が認められたが (表 14)、P-NeP 患者を対象とする長期投与試験がいずれも国内第Ⅲ相試験の継続投与試験として実施されたのに対し、A0081252 試験 (5.3.5.2.1) では PSP 及び MS 患者を新規症例として組み入れたことが原因と考えることを説明した。その上で、国内長期投与試験では、SCI、PSP、MS 患者間で認められた有害事象の種類及び重症度は、大きく異ならなかったことを説明した。

次に申請者は、本剤の国内外プラセボ対照試験 24 試験¹⁴⁾ における意識障害に関連する有害事象¹⁵⁾ の発現状況は表 16 のとおりであり、SCI 患者では傾眠の発現割合が他疾患と比較して高い傾向が認められたものの、他の有害事象の発現状況は SCI 患者と他の疾患で概ね類似していたことを説明した。

¹³⁾ MedDRA SOC 「神経系障害」及び「精神障害」に該当する事象。

¹⁴⁾ SCI: A0081107、1008-125

PHN: A0081120、1008-030、1008-045、1008-127、1008-132、1008-196

DPN: A0081163、1008-014、1008-029、1008-040、1008-131、1008-149、1008-173、A0081030、A0081060、A0081071

FM: A0081208、1008-105、A0081056、A0081077、A0081100

¹⁵⁾ MedDRA HLT 「意識障害 NEC」及び PT 「突発的睡眠」に該当する事象。

表 16 国内外プラセボ対照試験における意識障害に関連する有害事象の発現状況

	C-NeP		P-NeP				線維筋痛症 (FM)	
	SCI		PHN		DPN		P 群	本剤群
	P 群	本剤群	P 群	本剤群	P 群	本剤群		
評価例数	174	182	496	1125	965	1816	937	2319
意識障害関連有害事象	12.6 (22)	37.9 (69)	16.7 (33)	19.5 (219)	4.9 (47)	15.9 (289)	8.8 (82)	24.4 (565)
傾眠	11.5 (20)	35.7 (65)	6.0 (30)	18.4 (207)	4.6 (44)	14.6 (265)	8.2 (77)	22.2 (514)
意識変容状態	0	0	0	0.1 (1)	0	0	0	0
意識レベルの低下	0.6 (1)	0.5 (1)	0	0	0	0	0	0.2 (4)
嗜眠	0	1.1 (2)	0	0.8 (9)	0.3 (3)	0.8 (15)	0.3 (3)	1.1 (25)
意識消失	0	0	0.2 (1)	0.3 (3)	0	0.2 (3)	0	0.2 (5)
鎮静	0	0.5 (1)	0	0.1 (1)	0	0.4 (8)	0.2 (2)	1.1 (26)
昏迷	0	0.5 (1)	0	0	0	0	0	0
失神	0.6 (1)	0	0.4 (2)	0.3 (3)	0.1 (1)	0.2 (3)	0.2 (2)	0.2 (5)

発現割合 (%) (発現例数)、P 群: プラセボ群

また申請者は、本剤の国内外プラセボ対照試験 24 試験¹⁴⁾における転倒に関連する有害事象¹⁶⁾の発現状況は表 17 のとおりであり、有害事象の発現状況は C-NeP と他の疾患で大きな差はないと考えられたことを説明した。

表 17 国内外プラセボ対照試験における転倒に関連する有害事象の発現状況

	C-NeP		P-NeP				FM	
	SCI		PHN		DPN		P 群	本剤群
	P 群	本剤群	P 群	本剤群	P 群	本剤群		
評価例数	174	182	496	1125	965	1816	937	2319
転倒関連有害事象	5.2 (9)	3.8 (7)	2.0 (10)	3.7 (42)	1.7 (16)	2.7 (49)	1.8 (17)	3.4 (78)
転倒	4.6 (8)	2.7 (5)	1.0 (5)	2.7 (30)	0.5 (5)	1.7 (31)	0.4 (4)	1.4 (33)
挫傷	0.6 (1)	1.1 (2)	0.8 (4)	1.3 (15)	0.4 (4)	0.6 (11)	0.6 (6)	0.6 (14)
損傷	0	0	0.2 (1)	0.2 (2)	0.3 (3)	0.1 (1)	0.3 (3)	0.5 (12)
関節捻挫	0	0	0.2 (1)	0.1 (1)	0	0.3 (6)	0.3 (3)	1.1 (25)
皮膚裂傷	0.6 (1)	0	0.2 (1)	0.4 (4)	0.4 (4)	0.5 (9)	0.3 (3)	0.2 (4)

発現割合 (%) (発現例数)、P 群: プラセボ群

以上を踏まえ申請者は、P-NeP (PHN 及び DPN) 患者と比較して、C-NeP (SCI、PSP、MS) 患者で中枢神経系有害事象のリスクが高まる可能性は低く、中枢神経系有害事象については既に添付文書において注意喚起を行っていることから、更なる注意喚起の必要はないと考えることを説明した。

2) 体重増加について

申請者は、P-NeP (PHN、DPN) 及び C-NeP (SCI、PSP、MS) の日本人患者を対象を含むプラセボ対照試験¹⁷⁾及び長期投与試験¹²⁾において、有害事象として報告された体重増加、臨床的に問題となる体重増加 (ベースライン¹⁸⁾から 7%以上の増加) の発現割合及び体重変化量 (表 18 及び表 19) 並びに体重変化量の経時推移 (図 1) を提示し、プラセボ対照試験における体重の変化量の推移、臨床的に問題となる体重増加例の割合は SCI 患者と他の疾患とで大きく異なることを説明した。また申請者は、長期投与試験において、P-NeP 患者と比較して PSP 患者で有害事象として報告された体重増加の発現割合が高い傾向が認められ、その要因は明確ではなかったが、PSP 患者における体重変化量は P-NeP 患者と比較して大きな差はなかったことを説明した。

¹⁶⁾ MedDRA PT で転倒、挫傷、損傷、関節捻挫、皮膚裂傷に該当する事象。

¹⁷⁾ PHN: A0081120 試験 (PHN 承認申請時資料 5.3.5.1.2)、DPN: A0081163 試験 (P-NeP 承認申請時資料 5.3.5.1.1)、SCI: A0081107 試験 (5.3.5.1.1)

¹⁸⁾ 長期投与試験においては、先行試験が本剤群の場合は先行試験でのベースライン値、プラセボ群の場合は長期継続投与試験のベースライン値を用いて評価された。

表 18 プラセボ対照試験における体重増加

	P-NeP (PHN、DPN)				C-NeP (SCI)	
	P 群	本剤群			P 群	本剤群
		150 mg/日	300 mg/日	600 mg/日		
体重増加 (有害事象) ^{a)}	2.1 (5/233)	1.1 (1/87)	15.1 (39/259)	15.1 (16/106)	1.9 (2/107)	2.7 (3/112)
臨床的に問題と なる体重増加 ^{a)}	1.3 (3/233)	3.4 (3/87)	13.9 (36/259)	17.0 (18/106)	7.9 (7/89)	8.2 (8/97)
体重変化量 ^{b)} (kg)	0.0 ± 1.67 (233)	0.7 ± 1.58 (87)	1.6 ± 2.08 (259)	1.8 ± 2.13 (106)	0.0 ± 3.08 (89)	0.7 ± 2.28 (97)

a) 発現割合 (%) (発現例数/評価例数)、P 群: プラセボ群

b) 平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

表 19 長期投与試験における体重増加

	P-NeP ^{c)}	C-NeP ^{d)}		
		SCI	PSP	MS
体重増加 (有害事象) ^{a)}	21.7 (54/249)	21.1 (8/38)	40.0 (24/60)	20.0 (1/5)
臨床的に問題と なる体重増加 ^{a)}	44.6 (111/249)	18.4 (7/38)	33.3 (20/60)	0 (0/5)
体重変化量 ^{b)} (kg)	2.2 ± 3.04 (249)	1.0 ± 2.76 (38)	2.5 ± 3.23 (60)	0.5 ± 0.93 (5)

a) 発現割合 (%) (発現例数/評価例数)

b) 平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

c) PHN (A0081121 試験)、DPN (A0081164 試験)

d) A0081252 試験

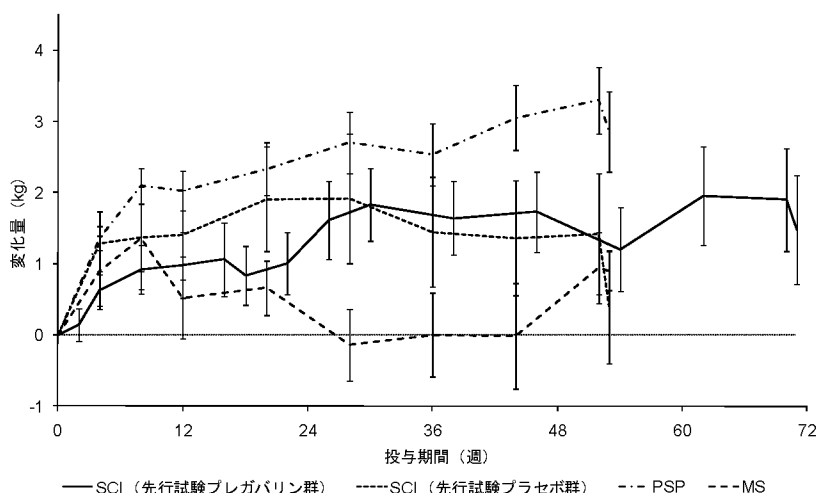


図 1 C-NeP 患者を対象とした臨床試験 (5.3.5.1.1: A0081107, 5.3.5.2.1: A0081252) における体重変化量の推移 (平均値 ± 標準偏差)

以上を踏まえ申請者は、P-NeP (PHN 及び DPN) 患者と比較して、C-NeP (SCI、PSP、MS) 患者で体重増加のリスクが高まる可能性は低く、体重増加については既に添付文書において注意喚起を行っていることから、更なる注意喚起の必要はないと考えることを説明した。

3) 浮腫について

申請者は、P-NeP (PHN 及び DPN) 及び C-NeP (SCI、PSP、MS) の日本人患者を対象を含むプラセボ対照試験¹⁷⁾ 及び長期投与試験¹²⁾ における浮腫に関連する有害事象¹⁹⁾ の発現状況 (表 20 及び表 21) を提示し、プラセボ対照試験における有害事象の発現率は P-NeP 患者と SCI 患者で差はなく、発現率の高い有害事象はいずれの疾患においても末梢性浮腫であったこと、重度の事象は、SCI 患者で 1 例 (浮腫)、PHN 患者で 2 例 (全身性浮腫) に認められたが、いずれも減薬又は中止により症状の回復又は軽快が確認されたこと、その他の事象はいずれも軽度又は中等度であり、発現状況が大きく異なる傾向は

¹⁹⁾ MedDRA HLT 「浮腫 NEC」に該当する事象。

認められなかったことを説明した。また申請者は、国内長期投与試験（5.3.5.2.1: A0081252 試験）においても、C-NePの原因疾患の違いによって発現状況が異なる傾向は認められなかったことを併せて説明した。

表 20 プラセボ対照試験における浮腫に関連する有害事象の発現割合

	P-NeP (PHN, DPN)				C-NeP (SCI)	
	P 群	本剤群			P 群	本剤群
		150 mg/日	300 mg/日	600 mg/日		
評価例数	233	87	259	106	107	112
浮腫に関連する有害事象	4.7 (11)	6.9 (6)	18.9 (49)	20.8 (22)	7.5 (8)	20.5 (23)
末梢性浮腫	3.9 (9)	4.6 (4)	15.1 (39)	17.0 (18)	4.7 (5)	13.4 (15)
浮腫	0.4 (1)	0	1.9 (5)	2.8 (3)	1.9 (2)	5.4 (6)
顔面浮腫	0	4.6 (4)	2.5 (9)	0	0.9 (1)	0.9 (1)
重力性浮腫	0	0	0	0	0	0.9 (1)
限局性浮腫	0	0	0	0	0	0.9 (1)
全身性浮腫	0.4 (1)	0	1.2 (3)	0.9 (1)	0	0

発現割合 (%) (発現例数)、P 群: プラセボ群

表 21 長期投与試験における浮腫に関連する有害事象の発現割合

	P-NeP ^{a)}	C-NeP ^{b)}		
		SCI	PSP	MS
評価例数	249	38	60	5
浮腫に関連する有害事象	23.7 (59)	21.1 (8)	20.0 (12)	0
末梢性浮腫	17.3 (43)	18.4 (7)	18.3 (11)	0
浮腫	3.6 (9)	0	1.7 (1)	0
顔面浮腫	5.6 (14)	0	1.7 (1)	0
全身性浮腫	0.4 (1)	2.6 (1)	0	0

発現割合 (%) (発現例数)

a) PHN (A0081121 試験)、DPN に伴う疼痛 (A0081164 試験)

b) A0081252 試験

以上を踏まえ申請者は、P-NeP (PHN、DPN) 患者と比較して、C-NeP (SCI、PSP、MS) 患者で浮腫の発現リスクが高まる可能性は低く、更なる注意喚起の必要はないと考えることを説明した。

4) 自殺関連事象及び他害行為に関連する事象について

申請者は、国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: A0081107 試験）及び国内長期投与試験（5.3.5.2.1: A0081252 試験）では、SHEEHAN 自殺傾向追跡尺度 (Sheehan-Suicidality Tracking Scale; Sheehan-STTS) による自殺リスクの評価を行い、重症度が高い能動的な自殺念慮を有する患者を組み入れから除外して実施したことを説明した。その上で、試験期間中に実施した Sheehan-STTS を用いた自殺リスク評価の結果、A0081107 試験（5.3.5.1.1）ではプラセボ群 7.0 % (4/57 例)、本剤群 9.1 % (5/55 例)、A0081252 試験（5.3.5.2.1）では 6.8 % (7/103 例) に自殺念慮が認められたことを説明した。また、自殺関連有害事象²⁰⁾ の発現状況について、① 本剤の国内外プラセボ対照試験 24 試験¹⁴⁾ では、SCI 患者で自殺関連有害事象²⁰⁾ の発現は認められず、PHN 患者でプラセボ群 0.2 % (1/496 例; 自殺既遂)、FM 患者で本剤群 0.1 % (4/2319 例; 自殺念慮 3 例及び自傷念慮 1 例) の自殺関連有害事象²⁰⁾ が認められていること、② 長期投与試験 11 試験²¹⁾ では、SCI 患者で 1.0 % (2/206 例; 自殺念慮 2 例)、P-NeP 患者で 0.2% (3/1416 例; 自殺既遂、自殺念慮、自殺企図各 1 例)、FM 患者で 0.6% (3/535 例; 自殺念慮 3 例) の自殺関連有害事象²⁰⁾ が認められたことを説明した。その上で、発現例数が少なくリスク因子の特定は困難であるものの、長期投与試験において SCI 患者で認められた自殺念慮はいずれも軽度の事象であり、自殺関連有害事象²⁰⁾ の発

²⁰⁾ MedDRA SMQ 「自殺/自傷」に該当する事象。

²¹⁾ C-NeP (SCI、PSP、MS) : A0081252、1008-125 (SCI 患者のみ)

PHN: A0081121、1008-061、1008-198

DPN: A0081164、1008-015、1008-074、1008-165

FM: A0081209、A0081057

現リスクが高まる可能性を示唆するものではないと考えることを説明した。

また申請者は、国内外製造販売後安全性情報（2004年7月6日～2012年1月31日、推定曝露患者数15,159,483人年）における自殺関連有害事象²⁰⁾の報告率（表22）、適応症別の報告割合、処方割合（2006年1月1日～2011年12月31日）及び推定報告率（表23）を提示し、SCI患者における自殺関連有害事象²⁰⁾の推定報告率が高かったものの、その他のC-NePに関連する疾患における推定報告率はNeP患者全体と比較して高くなかったことを説明した。なお申請者は、SCI患者として報告された症例6例については、処方割合が低いために報告率が高くなった可能性を否定できず、5/6例がうつ病を合併していることも考慮すると、当該情報からはSCI患者における本剤の自殺リスクについて明確な結論を導き出すことは困難と考えることを併せて説明した。

表 22 国内外製造販売後安全性情報における自殺関連有害事象

	報告例数	報告率 (件/10万人年)
自殺関連有害事象	495	3.27
自殺念慮	249	1.64
自殺企図	103	0.68
企図的過量投与	88	0.58
自殺既遂	65	0.43
自殺行為	16	0.11
故意の自傷行為	10	0.07
自傷念慮	7	0.05
希死念慮を有するうつ病	6	0.04
自傷行動	4	0.03
故意の中毒	3	0.02
企図的多剤過量投与	1	0.01

表 23 国内外製造販売後安全性情報における適応症別の自殺関連有害事象の報告割合、処方割合及び推定報告率

	自殺関連有害事象 の報告割合 ^{a)}	処方割合 (%)	推定 報告率 ^{b)}
全適応症	100.0 (495)		3.27
神経障害性疼痛	31.5 (156)	59.2	1.74
SCI	1.2 (6)	0.054	73.29
PSP	0.4 (2)	0.274	4.81
MS	0.2 (1)	0.470	1.40
HIV	0	0.009	0
パーキンソン病	0.2 (1)	0.564	1.17
てんかん	3.4 (17)	1.2	9.35
全般性不安障害	5.9 (29)	1.6	11.96
FM	11.1 (55)	4.7	7.72
その他	11.1 (55)	32.4	1.12
不明	42.6 (211)	1.0	139.19

a) ()内は報告例数。症例によっては複数の適応症に該当する場合もあるため、合計は100%を超える。

b) 報告割合と処方割合から推定した報告率（件/10万人年）

また申請者は、本剤の国内外プラセボ対照試験24試験¹⁴⁾及び長期投与試験11試験²¹⁾における他害行為に関連する有害事象²²⁾の発現状況は表24及び表25のとおりであり、プラセボ群と本剤群で発現割合及び重症度は大きく異ならなかったこと、認められた事象の多くは不眠症であったこと、C-NePにおいて他害行為関連有害事象の発現割合、重症度が高くなる傾向は示唆されていないことを説明した。

²²⁾ MedDRA SMQ「敵意/攻撃性」に該当する事象及び2004年3月22日付FDA talk paper (FDA Issues Public Health Advisory on Cautions for Use of Antidepressants in Adults and Children, (issued 3/22/2004))に記載された4つの事象 (anxiety, panic attack, insomnia, akathisia)。

表 24 国内外プラセボ対照試験における他害行為に関連する有害事象の発現状況

	C-NeP		P-NeP				FM	
	SCI		PHN		DPN			
	P 群	本剤群	P 群	本剤群	P 群	本剤群	P 群	本剤群
評価例数	174	182	496	1125	965	1816	937	2319
他害行為関連有害事象	6.3 (11)	5.5 (10)	2.6 (13)	2.4 (27)	2.8 (27)	2.9 (53)	4.3 (40)	6.4 (149)
感情不安定	0	0	0	0.1 (1)	0	0	0	0.2 (4)
攻撃性	0.6 (1)	0	0	0	0	0.1 (1)	0.1 (1)	0
激越性うつ病	0	0	0	0	0	0	0	0.0 (1)
激越	0.6 (1)	0	0.2 (1)	0.1 (1)	0	0.1 (1)	0	0.4 (9)
怒り	0	0	0	0	0	0	0	0.0 (1)
不安	1.1 (2)	1.1 (2)	0.8 (4)	0.4 (5)	0.5 (5)	0.6 (11)	0.6 (6)	1.8 (42)
双極 I 型障害	0	0	0	0	0	0	0	0.0 (1)
咬刺症	0	0	0	0	0.1 (1)	0	0	0
脱抑制	0	0	0	0	0	0	0	0.1 (2)
せっかち	0	0	0	0	0	0	0	0.1 (2)
衝動行動	0	0.5 (1)	0	0	0	0	0	0.0 (1)
損傷	0	0	0.2 (1)	0.2 (2)	0.3 (3)	0.1 (1)	0.3 (3)	0.5 (12)
不眠症	2.9 (5)	3.8 (7)	1.6 (8)	1.3 (15)	1.5 (14)	1.7 (30)	2.7 (25)	2.8 (66)
易刺激性	0.6 (1)	0.5 (1)	0	0.2 (2)	0.3 (3)	0.3 (6)	0.2 (2)	0.6 (13)
裂傷	0.6 (1)	0	0	0	0.1 (1)	0.1 (1)	0.3 (3)	0.2 (4)
躁病	0	0	0	0	0	0.1 (1)	0	0.1 (3)
パニック発作	0	0	0	0	0	0.1 (1)	0.2 (2)	0.1 (2)
人格変化	0	0	0	0	0	0.1 (1)	0	0
精神運動亢進	0	0	0	0.1 (1)	0	0.1 (2)	0	0.3 (6)

発現割合 (%) (発現例数)、P 群: プラセボ群

表 25 国内外長期投与試験における他害行為に関連する有害事象の発現状況

	C-NeP	PHN	DPN	FM
評価例数	206	555	861	535
他害行為関連有害事象	11.7 (24)	6.3 (35)	5.3 (46)	9.3 (50)
異常行動	0	0	0.1 (1)	0
攻撃性	0	0	0.1 (1)	0
激越	1.0 (2)	0	0.2 (2)	0.4 (2)
不安	5.3 (11)	1.4 (8)	1.0 (9)	3.4 (18)
双極性障害	0.5 (1)	0	0	0
軽躁	0	0.2 (1)	0	0
損傷	1.0 (2)	0.9 (5)	0.9 (8)	0.4 (2)
不眠症	5.8 (12)	3.2 (18)	2.8 (24)	5.0 (27)
易刺激性	1.0 (2)	0.7 (4)	0.3 (3)	0.4 (2)
裂傷	0	0.2 (1)	0.2 (2)	0.4 (2)
パニック発作	0.5 (1)	0	0	0.2 (1)
人格障害	0	0	0	0.2 (1)
精神病性障害	0.5 (1)	0	0	0

発現割合 (%) (発現例数)

さらに申請者は、国内外製造販売後安全性情報（2004年7月6日～2012年1月31日、推定曝露患者数 15,159,483 人年）における他害行為に関連する有害事象²²⁾の報告率（表 26）、適応症別の報告割合、処方割合（2006年1月1日～2011年12月31日）及び推定報告率（表 27）を提示し、SCI患者において他害行為に関連する有害事象²²⁾の推定報告率が高かったものの、その他のC-NePに関連する疾患における推定報告率はNeP患者全体と比較して高くなかったことを説明した。なお申請者は、SCI患者として報告された症例13例については、処方割合が低いために報告率が高くなった可能性を否定できず、また報告された事象の約8割は不眠症又は不安であり、これらの事象は既に添付文書において注意喚起を行っていることから、現時点で更なる注意喚起の必要はないと考えることを併せて説明した。

表 26 国内外製造販売後安全性情報における他害行為に関連する有害事象

	報告例数	報告率 (件/10 万人年)
他害行為関連有害事象	1017	6.71
不眠症	467	3.08
不安	356	2.35
攻撃性	168	1.11
パニック発作	64	0.42
怒り	42	0.28
殺人念慮	11	0.07
敵意	9	0.06
アカシジア	8	0.05
暴力関連症状	5	0.03
身体的暴行	3	0.02
好戦的態度	1	0.01
殺人	1	0.01
精神病質人格	1	0.01

表 27 国内外製造販売後安全性情報における適応症別の他害行為に関連する有害事象の報告割合、処方割合及び推定報告率

	他害行為関連有害事象 の報告割合 ^{a)}	処方割合 (%)	推定 報告率 ^{b)}
全適応症	100.0 (1017)		6.71
神経障害性疼痛	49.2 (500)	59.2	5.57
SCI	1.3 (13)	0.054	158.81
PSP	0.2 (2)	0.274	4.81
MS	0.3 (3)	0.470	4.21
HIV	0	0.009	0
パーキンソン病	0.5 (5)	0.564	5.85
てんかん	3.2 (33)	1.2	18.14
全般性不安障害	7.8 (79)	1.6	32.57
FM	8.9 (91)	4.7	12.77
その他	15.7 (160)	32.4	3.26
不明	23.0 (234)	1.0	154.36

a) () 内は報告例数。症例によっては複数の適応症に該当する場合もあるため、合計は 100% を超える。

b) 報告割合と処方割合から推定した報告率 (件/10 万人年)

5) 本剤の P-NeP に対する製造販売後の安全性情報について

機構は、「神経障害性疼痛」は「末梢性神経障害性疼痛」を包括する疾患概念と考えられること、本剤は既に 2010 年 10 月に「末梢性神経障害性疼痛」の効能・効果を承認取得し、本邦の医療現場で広く使用されていることから、本剤の中樞神経系有害事象として発現が考えられる意識消失、転倒、交通事故等に関連する有害事象について、製造販売後の安全性情報を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内外製造販売後安全性情報 (2004 年 7 月 6 日～2012 年 1 月 31 日、国内外での推定曝露患者数 15,159,483 人年、国内での推定曝露患者数 648,805 人年) における意識障害に関連する有害事象¹⁵⁾、交通事故等に関連する有害事象²³⁾、転倒に関連する有害事象¹⁶⁾ 及び骨折に関連する有害事象²⁴⁾ の報告状況 (10 万人年あたりの国内報告率及び全報告率) は表 28 のとおりであり、いずれも国内で報告率が高い傾向が認められていることを説明した。なお申請者は、国内での報告率が高い要因として、最新の PSUR (2011 年 2 月 1 日～2012 年 1 月 31 日) では国内の市販直後調査期間が含まれており、安全性情報全体の報告率が国内で高くなったこと (推定曝露量 10 万人年あたりの報告例数として国内: 966 例、国内外: 178 例) が考えられることを説明した。

²³⁾ MedDRA PT で交通事故及び事故に該当する事象。

²⁴⁾ MedDRA HGLT 「骨折」に該当する事象。

表 28 国内外製造販売後安全性情報における意識障害に関連する有害事象等の報告率

	国内報告率	全報告率
意識障害に関連する有害事象	225.5 (1463)	25.4 (3846)
交通事故等に関連する有害事象	2.93 (19)	0.59 (90)
転倒に関連する有害事象	28.21 (183)	4.80 (727)
骨折に関連する有害事象	3.70 (24)	0.88 (134)

報告率 (件/10 万人年) (報告例数)

その上で申請者は、本邦においては添付文書改訂指示(平成 24 年 7 月 10 日付 薬食安発 0710 第 1 号)を踏まえ、意識消失による自動車事故のリスク、転倒、骨折等のリスク等を「重要な基本的注意」に記載しており、引き続き注意喚起する必要があると考えることを説明した。

機構は、本剤の国内外臨床試験成績からは、C-NeP (SCI、PSP、MS) 患者において P-NeP (PHN、DPN) 患者と比較して臨床上問題となるような新たな有害事象が発現する可能性、本剤で特徴的な中枢神経系有害事象、体重増加、浮腫等の発現状況が異なる可能性は示唆されていないことから、現時点においては、添付文書において更なる注意喚起を追加する必要はないと考える。ただし本剤投与による中枢神経系有害事象は事故に至る可能性が考えられることから、現行の添付文書に基づく注意喚起を周知徹底する必要があり、患者の状態により減量等の用量調節についても十分に考慮されるべきと考える。なお、原疾患、病態の相違が本剤の安全性に与える影響については、製造販売後調査において引き続き検討する必要があり、今後得られる安全性情報を踏まえて、注意喚起の適切性について継続的に確認していく必要があると考える。

(4) 血栓塞栓症のリスク及び脳血管障害への影響について

機構は、SCI や脳卒中は静脈血栓塞栓症を発症するリスクが高いとされていること (肺血栓塞栓症／深部静脈血栓症 (静脈血栓塞栓症) 予防ガイドライン作成委員会, *肺血栓塞栓症／深部静脈血栓症 (静脈血栓塞栓症) 予防ガイドライン*, メディカル フロント インターナショナル リミテッド, 1-96, 2004) から、C-NeP 患者における血栓塞栓症等のリスクについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、A0081107 試験 (5.3.5.1.1) 及び A0081252 試験 (5.3.5.2.1) における深部静脈血栓症 (Deep Vein Thrombosis: DVT) の評価²⁵⁾の結果は表 29 のとおりであり、投与開始前と比較して悪化が認められた症例の割合は本剤群とプラセボ群で大きく異ならなかったことを説明した。また、重度の DVT の徴候又は症状が認められた症例は、A0081107 試験 (5.3.5.1.1) ではプラセボ群 1 例 (両足の潰瘍)、本剤群 2 例 (限局性疼痛、膨張・圧痕浮腫各 1 例)、A0081252 試験 (5.3.5.2.1) では 1 例 (限局性疼痛) であり、いずれも有害事象としての報告はなかったことを説明した。

²⁵⁾ 治験医師が、DVT の症状 (限局性疼痛、限局性圧痛、腫張、圧痕浮腫、表在静脈による側副血行路、皮膚発赤、その他の DVT に関連する症状) を 4 段階 (なし、軽度、中等度、高度) で評価した。なお、臨床的に重要な所見は有害事象として報告することとされた。

表 29 DVT 評価において悪化が認められた症例の割合

	プラセボ対照試験		長期投与試験
	A0081107 試験		A0081252 試験
	プラセボ群	本剤群	
評価例数	106	110	103
DVT 評価悪化症例	7.5 (8)	5.5 (6)	5.8 (6)
限局性疼痛	0	0.9 (1)	1.0 (1)
限局性圧痛	0	0.9 (1)	0
腫脹	3.8 (4)	4.5 (5)	2.9 (3)
圧痕浮腫	2.8 (3)	4.5 (5)	3.9 (4)
表在静脈による側副血行路	0	0	0
皮膚発赤	1.9 (2)	0	0

発現割合 (%) (発現例数)

次に申請者は、PSP 患者を対象とする海外第Ⅲb/Ⅳ相試験 (参考 5.3.5.1.3: A0081063 試験) における脳血管障害の悪化に関連する有害事象²⁶⁾ の発現状況は表 30 のとおりであり、少数例での検討結果ではあるが、プラセボ群と比較して本剤群で発現率及び重症度が高くなる傾向は認められなかったことを説明した。また、国内長期投与試験 (5.3.5.2.1; A0081252 試験) の PSP 患者においては 5 件の事象が認められたが、日本人脳卒中患者における脳出血、脳梗塞、くも膜下出血等の再発率が 2~3% であること (鈴木一夫, 日本老年医学会雑誌, 45: 169-171, 2008) を考慮すると、本剤により脳卒中が悪化した可能性は低いと考えることを説明した。

表 30 国内外臨床試験で認められた脳血管障害の悪化に関連する有害事象の発現状況

	プラセボ対照試験		長期投与試験
	A0081063 試験		A0081252 試験
	プラセボ群	本剤群	
評価例数	109	110	60
脳血管障害の悪化に関連する有害事象	2.8 (3)	0.9 (1)	8.3 (5)
頸動脈狭窄	0	0	1.7 (1)
脳出血	0	0	1.7 (1)
脳梗塞	0	0	1.7 (1)
不全片麻痺	0	0	1.7 (1)
一過性脳虚血発作	0	0	1.7 (1)
中枢痛症候群	2.8 (3)	0	0
構語障害	0	0.9 (1)	0

発現割合 (%) (発現例数)

以上を踏まえて申請者は、SCI 患者や PSP 患者に本剤を投与した場合に血栓塞栓症等のリスクが高くなる可能性は低いと考えること、PSP 患者における原疾患を増悪させる可能性は低いと考えることを説明した。

機構は、申請者の説明を了承した。

(5) 本剤の効能・効果について

1) 「神経障害性疼痛」を効能・効果とすることの適切性について

機構は、日本人を含む検証的試験として実施された PHN、DPN、SCI 患者を対象とする臨床試験成績に基づき、本剤の効能・効果を「神経障害性疼痛」とする適切性について、申請者の見解を説明するよう求めた。

申請者は、① NeP とは原因となる疾患の治療とともに消失せず治療に難渋する難治性の慢性疼痛であり、国際疼痛学会により「体性感覚系に対する損傷や疾患の直接的結果として生じている疼痛」と定義され (Treede RD et al, *Neurology*, 70: 1630-1635, 2008、Loeser JD et al, *Pain*, 137: 473-477, 2008)、本邦の

²⁶⁾ MedDRA SMQ 「中枢神経系出血および脳血管性疾患」に該当する事象。

薬物治療ガイドラインにおいても同定義が引用されている（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）こと、② NeP は神経損傷部位の違いにより P-NeP 又は C-NeP として分類され、様々な疾患、病態（表 31）において認められるが、原因疾患にかかわらず神経系の一次障害又は機能異常による末梢神経又は中枢神経の過剰興奮・過敏化が関与していると考えられ（「2. 非臨床に関する資料 <審査の概略>（1）NeP に対する本薬の作用機序について」の項参照）、その結果生じる疼痛や知覚異常は臨床的に同様の性質を有し、障害部位を問わず一つの病態として分類できると考えられている（仁井内 浩ら，*ペインクリニック別冊*，S101-107，2000）ことを説明した。

表 31 神経障害性疼痛（NeP）に包括される一般的な疾患・病態 [神経損傷部位による分類]

末梢性神経障害性疼痛（P-NeP）	中枢性神経障害性疼痛（C-NeP）
帯状疱疹後神経痛（PHN） 痛性糖尿病性ニューロパチー（DPN） 複合性局所疼痛症候群 化学療法による神経障害 HIV 感覚神経障害 幻肢痛 ^{a)} 三叉神経痛 急性/慢性炎症性の脱髄性多発神経根障害 アルコール性神経障害 絞扼性末梢神経障害（手根管症候群など） 医原性神経障害（乳房切除術後疼痛，開胸術後疼痛など） 特発性感覚性神経障害 腫瘍による神経圧迫または浸潤による神経障害 ^{a)} 栄養障害による神経障害 放射線照射後神経障害 ^{a)} 神経根障害 中毒性末梢神経障害 外傷性末梢神経損傷後疼痛 腕神経叢引き抜き損傷 ^{a)} 舌咽神経痛 自己免疫性神経障害 ^{a)} 慢性馬尾障害 ^{a)}	脳卒中後疼痛（PSP） 外傷性脊髄損傷後疼痛（SCI 後疼痛） 多発性硬化症（MS）による痛み 脊柱管狭窄による圧迫性脊髄症 パーキンソン病に伴う痛み HIV 脊髄症 虚血後脊髄症 放射線照射後脊髄症/放射線照射後脳症 脊髄空洞症/延髄空洞症

^{a)} 末梢性及び中枢性神経障害性疼痛の両方に当てはまる可能性がある。

次に申請者は、① 国際疼痛学会の NeP に対する薬物治療ガイドライン（Dworkin RH et al, *Pain*, 132: 237-251, 2007）では、複数の疾患・病態に伴う NeP に対して有効性が証明されている薬剤は、その他の病態に伴う NeP に対しても有効性を示す可能性があると考えられていること、② 欧州における NeP 治療薬の開発ガイドラインでは、広く NeP の適応を取得するためには、P-NeP に分類される 2 つ以上の病態（代表的な病態モデルとして PHN、DPN 等）に対する有効性が確認された上で、さらに C-NeP に分類される 1 つの病態（代表的な病態モデルとして PSP 等）に対する有効性を確認することが必要とされている（European Medicines Agency, *Guideline on clinical medicinal products intended for the treatment of neuropathic pain*, 2006）ことを説明した。

その上で申請者は、本邦における本剤の NeP に対する開発では、P-NeP の代表的な病態モデルと考えられる PHN 及び DPN に対する国内臨床試験において本剤の有効性及び安全性が確認され、既に P-NeP に関する適応を取得していること、SCI に伴う C-NeP は C-NeP の代表的な病態モデルと考えられ、国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: A0081107 試験）において本剤の日本人における有効性及び安全性が確認されたことから、本剤の効能・効果を「神経障害性疼痛」とすることは可能と考えることを説明した。

2) C-NeP の代表的な病態モデルとして SCI に伴う C-NeP を選択する適切性について

機構は、SCI に伴う C-NeP を、C-NeP における代表的な病態モデルと位置づけることの適切性について

て、申請者の見解を説明するよう求めた。

申請者は、C-NeP に分類される疾患の中で、原因となる病態（体性感覚系の神経障害）が明らかで、C-NeP を有する頻度が高く適切な規模の臨床試験が実施可能な疾患として、SCI 後疼痛、PSP 等が挙げられ、海外で実施された C-NeP に関する無作為化比較試験の多くが SCI に伴う C-NeP を対象としていること（Finnerup NB et al, *Pain*, 150: 573-581, 2010）、国内においても SCI に伴う C-NeP 及び PSP が代表的な病態モデルとして位置づけられていること（花岡一雄ら、*ペインクリニック*, 30: 1395-1408; 2009）を説明した。また申請者は、欧州の NeP 治療薬の開発ガイドラインでは C-NeP に分類される病態として PSP を例示しているものの、病態が定義可能であり、医学的に妥当と考えられる病態であれば、当該病態を対象として臨床試験を実施することを許容していること（European Medicines Agency, *Guideline on clinical medicinal products intended for the treatment of neuropathic pain*, 2006）を併せて説明した。

次に申請者は、SCI 後疼痛では、① P-NeP が併存する場合にも、脊髄損傷により生じる痛みのうち神経損傷部位より下位に生じる疼痛（below level pain）が C-NeP に該当するため、脊髄損傷部位と痛みの部位により C-NeP を有する患者を適切に識別可能であること、② 侵害受容性疼痛が併存する場合にも、正常な知覚を有する部位に生じる疼痛が侵害受容性疼痛に該当するため、知覚障害の有無により識別可能であること（Siddall PJ et al, *IASP Newsletter*, 2000-3）から、C-NeP の病態モデルとなり得ると考えることを説明した。また申請者は、C-NeP の代表的な病態モデルとして PSP も挙げられているが、脳卒中患者のうち何らかの疼痛を有する患者は 30～50 %であるのに対し、C-NeP を有する患者は 1～4 %と限られ（Jönsson AC et al, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 77: 590-595, 2006、Kuptniratsaikul V et al, *Am J Phys Med Rehabil*, 88: 92-99, 2009）、神経障害が上位中枢で発生しているため NeP を生じうる部位が広範にわたることも併せて、適切な患者選択、疼痛評価が SCI 患者と比較して困難と考えることを説明した。

機構は、PSP 患者の C-NeP に対する海外臨床試験（参考 5.3.5.1.3: A0081063 試験）²⁷⁾において本剤の有効性が示されていないことから、当該病態に対する有効性を否定するものではないか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、A0081063 試験（参考 5.3.5.1.3）の試験開始時までに PSP に対し、ある程度の投与期間を設定して実施されたプラセボ対照二重盲検試験は、治療期 4 週間のカルバマゼピン及びアミトリプチリンのクロスオーバー試験（症例数 15 例）、治療期 8 週間のラモトリギンのクロスオーバー試験（症例数 30 例）のみであり（Leijon G et al, *Pain*, 36: 27-36, 1989、Vestergaard K et al, *Neurology*, 56: 184-190, 2001）、臨床試験の実施経験は限られていたこと、A0081063 試験（参考 5.3.5.1.3）は PSP に対する本剤の有効性及び安全性を探索的に明らかにすることを目的として実施されたことを説明した。その上で申請者は、A0081063 試験（参考 5.3.5.1.3）では、8 週までの複数の時点で本剤の有効性を示唆する結果が得られたものの、試験全体で高いプラセボ効果が認められ、投与 12 週時の本剤群とプラセボ群の有意差は示されなかったことを説明し、現時点において PSP を、鎮痛剤の薬効評価に必要な 12 週間以上の投与期間を設定し有効性を検証できる適切な疼痛モデルと判断するには、他剤も含め臨床試験数が少なすぎると考えることを説明した。そして申請者は、SCI に伴う C-NeP に対する本剤の有効性が示されていること、非盲検非対照試験ではあるものの、国内長期投与試験（5.3.5.2.1: A0081252 試験）においては PSP に対する有効性が示唆されていることも踏まえると、PSP 患者における C-NeP に対しても本剤の有効性が期待できると考えることを説明した。

²⁷⁾ A0081063 試験は、オーストラリア、中国、香港、インド、インドネシア、韓国、マレーシア、パキスタン、フィリピン、台湾、タイのアジア各国で 2006 年から 2008 年にかけて実施されたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験であり、PSP 患者 219 例に本剤 150～600 mg/日又はプラセボが 13 週間投与された。

機構は、病態の明確な定義が可能であること、適切な規模の臨床試験の実施が可能であること、他剤も含めた臨床試験の一定の経験が集積していること等を勘案すると、SCIに伴うC-NePをC-NePの代表的な病態モデルの一つと位置づけることに異論はない。その上で、本剤のPHN、DPNに伴う疼痛に対する有効性が既に示され、A0081107試験(5.3.5.1.1)においてSCIに伴うC-NePに対する有効性が確認されたことを踏まえると、疾患・病態によらずNePに対する本剤の一定の有効性は期待できると考えられ、本剤の適応対象を「神経障害性疼痛」とすることは可能と考える。ただし、NePの原因疾患・病態が多岐にわたる一方で、本剤の臨床試験が実施された対象は限られていることから、製造販売後調査において、本剤が適用された疾患及び病態、有効性及び安全性等について広汎に情報を収集し、臨床現場に速やかに提供する必要があると考える。

また機構は、本剤については海外ではPHN、DPN、SCI以外のNePの原疾患、病態に対しても探索的な臨床試験が複数実施されており、医療現場における個々のNeP患者に対する適用に際しては、これらの試験成績を包括的に考慮した上で、本剤の投与の要否を判断すべきと考えることから、海外臨床試験成績についても広く情報提供する必要があると考える。なお、PSP患者を対象とする海外臨床試験(参考5.3.5.1.3: A0081063試験)については、試験開始前に十分な検討が行われたとは言い難く、当該試験成績を以て、PSPのC-NePに対する本剤の有効性が明確に否定されるものとは考えないが、国内長期投与試験(5.3.5.2.1: A0081252試験)に基づく申請者の主張には限界があり、国内外臨床試験成績の情報を適正に医療現場に提供すべきと考える。

(6) 本剤の用法・用量について

1) 国際共同第Ⅲ相試験(5.3.5.1.1: A0081107試験)の用量設定の適切性について

機構は、国際共同第Ⅲ相試験(5.3.5.1.1: A0081107試験)の用法・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、A0081107試験(5.3.5.1.1)への本邦からの参画に際し、①SCIに伴うC-NePを対象としてオーストラリアで実施された臨床試験(5.3.5.1.2: 1008-125試験)及びP-NePを対象として欧州で実施された臨床試験(P-NeP承認申請時資料 参考5.3.5.1.11: 1008-155試験)の本剤150~600mg/日の可変用量群を試験間で比較したところ、平均投与量が1008-125試験(387.6mg/日)と1008-155試験(372.2mg/日)で同程度であったこと、本剤群とプラセボ群の最終評価時の平均疼痛スコアの群間差が1008-125試験(1.533)と1008-155試験(1.174)で同程度であったこと等から、SCIに伴うC-NePとP-NePで本剤の効果の大きさに大きな差異はないと考えられたこと、②PHNを対象とした試験において国内外での類似性が確認されブリッジングが成立していたことから、国内外で本剤の至適用量に大きな違いはないと考え、C-NePに対する用量反応試験を国内外ともに実施せず、本剤150~600mg/日の可変用量を設定した検証的試験であるA0081107試験(5.3.5.1.1)を実施可能と考えたことを説明した。

機構は、PHNを対象とした試験においては本剤300mg/日及び600mg/日のプラセボに対する優越性が検証され、本邦における本剤のP-NePに対する臨床推奨用量は300mg/日、最高用量は600mg/日とされていることを踏まえ、150~600mg/日の可変用量を設定したA0081107試験に参画することが適切であったのか、申請者の見解を説明するよう求めた。

申請者は、A0081107試験(5.3.5.1.1)は、150~600mg/日の可変用量で実施されているものの、用量範囲についてP-NePと同様の傾向が認められた場合には、P-NePと同様の至適用量を結論することが可能と考えたこと、SCIに伴うC-NePをはじめ、C-NePは疼痛の程度が強く患者のQOLに大きな影響を与える一方で(Siddall PJ et al, *Pain*, 81:187-197, 1999)、標準的な治療、適応を有する薬剤がなく、効率

的な開発が必要と考えられたことから、A0081107 試験 (5.3.5.1.1) への参画を決定したことを説明した。

2) 「神経障害性疼痛」に対する用法・用量について

機構は、「神経障害性疼痛」に対する申請用法・用量の設定根拠を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、A0081107 試験 (5.3.5.1.1) における維持用量期の投与パターン別の疼痛スコアは表 32 のとおりであり、多くの患者で一度は 300 mg/日以上に増量され、約 4 割の患者で 600 mg/日までの増量が行われ、いずれの投与量においても本剤の有効性は示唆されていること、また、A0081107 試験 (5.3.5.1.1) における投与量分布及び effect size は、外国人 P-NeP (PHN 又は DPN) 患者を対象として本剤 (可変用量) の有効性を検討した第Ⅲ相試験 (P-NeP に係る承認申請時資料 参考 5.3.5.1.11: 1008-155 試験) と類似していたことを説明した。

表 32 A0081107 試験 (5.3.5.1.1) における投与パターン毎の疼痛スコアのベースラインからの平均変化量 (DAAC) (mITT)

投与量 ^{a)}	投与パターン	ベースラインからの平均変化量	
		プラセボ群 (n=97)	本剤群 (n=99)
150 mg	150 mg	-1.5 ± 2.20 (6)	-2.3 ± 1.07 (13)
	300 → 150 mg	-3.3 ± 1.40 (4)	-0.5 (1)
	併合	-2.3 ± 2.05 (10)	-2.1 ± 1.14 (14)
300 mg	300 mg	-1.8 ± 1.37 (16)	-1.9 ± 1.29 (22)
	450 → 300 mg	-1.7 (1)	-3.8 ± 1.92 (4)
	併合	-1.8 ± 1.32 (17)	-2.2 ± 1.52 (26)
450 mg	450 mg	-1.2 ± 2.00 (13)	-1.5 ± 1.42 (21)
	600 → 450 mg	0.1 (1)	-1.5 ± 1.13 (6)
	併合	-1.1 ± 1.95 (14)	-1.5 ± 1.34 (27)
600 mg	600 mg	-0.7 ± 1.09 (56)	-1.4 ± 1.54 (32)

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

a) 維持用量期終了時 (中止例については中止時) の投与量

また申請者は、PHN、DPN 又は C-NeP (SCI、PSP、MS) を有する日本人患者を対象とした長期投与試験²⁸⁾ における最頻投与量別の症例数は表 33 のとおりであり、日本人患者においても NeP の原因疾患によらず本剤の投与量分布は類似していたことを説明した。

表 33 長期投与試験における最頻投与量別の症例数

	PHN	DPN	C-NeP		
			SCI	PSP	MS
評価例数	126	123	38	60	5
75 mg	0	0	0	0	0
150 mg	19.0 (24)	21.1 (26)	15.8 (6)	18.3 (11)	20.0 (1)
300 mg	48.4 (61)	29.3 (36)	23.7 (9)	26.7 (16)	20.0 (1)
450 mg	11.9 (15)	12.2 (15)	23.7 (9)	36.7 (22)	0
600 mg	20.6 (26)	37.4 (46)	36.8 (14)	18.3 (11)	60.0 (3)

比率 (%) (症例数)

以上を踏まえ申請者は、A0081107 試験 (5.3.5.1.1) においては本剤 150~600 mg/日の有効性が検証されているものの、① A0081107 試験 (5.3.5.1.1) では多くの被験者が 300 mg/日以上に増量していること、② PHN を対象とする国内臨床試験において本剤 150 mg/日の日本人での有効性は明確に示されていないことを考慮すると、C-NeP に対する維持用量として 150 mg/日の有用性が十分に示されたと結論することは困難と考えるため、「神経障害性疼痛」に対する申請用法・用量を P-NeP に対する既承認の用法・用量と同一に設定したことを説明した。

機構は、本剤の NeP に対する開発計画において、SCI 患者を対象とする臨床試験は、P-NeP に対して

²⁸⁾ PHN: A0081121 試験 (PHN 承認申請時資料 5.3.5.2.4)、DPN: A0081164 試験 (P-NeP 承認申請時資料 5.3.5.2.9)、C-NeP (SCI、PSP、MS) : A0081252 試験 (5.3.5.2.1)。いずれの試験も、本剤の用法・用量は 150mg/日から投与を開始し、2 週目以降は 150 mg/日ずつ適宜増減することと設定された。

示された本剤の有効性及び安全性を C-NeP において確認することを目的として実施されるべき位置づけの試験であること、日本人では P-NeP の有効性は 300 及び 600 mg/日の用量で検証されていることを踏まえると、150 mg/日～600 mg/日の任意漸増を設定した A0081107 試験 (5.3.5.1.1) に本邦から参画したことは必ずしも適切とは言えないと考える。しかしながら、欧米から大きく遅れることなく SCI 患者等に対する鎮痛薬を開発するために米国を主体とする国際共同試験に参画したことは理解でき、本剤については、150、300 及び 600 mg/日の固定用量を設定した PHN 患者対象の国内試験成績に基づくブリッジングの経験から、国内外の用量反応関係の類似性が示されていることを踏まえると、A0081107 試験 (5.3.5.1.1) 及び P-NeP に対する日本人の至適用量に基づき、NeP に対する用量を設定することは可能と考える。その上で機構は、可変用量で実施された A0081107 試験 (5.3.5.1.1) 及び長期投与試験における 150 mg/日から 600 mg/日の各用量の分布は、本邦の既承認の P-NeP に対する用法・用量の記載内容と概ね整合していること、現時点までに C-NeP に対しても日本人における 150 mg/日の有効性を明確に結論づける試験成績は得られていないことから、NeP に対する臨床推奨維持用量は P-NeP と同一の用法・用量を設定することが適切と判断した。

以上の「(5) 本剤の効能・効果について」及び「(6) 本剤の用法・用量について」を踏まえ、本剤の効能・効果及び用法・用量については、以下のように設定することが適切と考えるが、最終的には専門協議での検討を踏まえて判断したいと考える。なお、申請時効能・効果においては「神経障害性疼痛 (末梢性神経障害性疼痛、中枢性神経障害性疼痛)」とされているが、NeP が P-NeP 及び C-NeP に大別されることは国内の NeP 治療ガイドライン (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) 等にも記載され、医療現場に浸透している概念であることを考慮すると、効能・効果で明示する必要はないと考える。

[効能・効果]

神経障害性疼痛

[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。

(7) 本剤の臨床的位置付けについて

機構は、C-NeP の薬物治療における本剤の臨床的位置付けについて、申請者に説明するよう求めた。

申請者は、C-NeP の治療においては薬物治療が主体となっているが、本邦において C-NeP 全体又は C-NeP に含まれるいずれかの病態で適応を有する薬剤はないこと、また臨床現場において使用されている薬物療法のいずれも C-NeP に対する有効性は十分に確立されていないことを説明した。次に申請者は、国内の NeP のガイドライン (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) においては、C-NeP と P-NeP の薬物療法は特に区別されておらず、三環系抗うつ薬 (アミトリプチリン、ノルトリプチリン、イミプラミン) 及びカルシウムチャネル $\alpha_2\delta$ リガンド (ガバペンチン、本剤) が第一選択薬とされ、ワクシニアウイルス接種家兔炎症皮膚抽出液含有製剤、デュロキシセチン塩酸塩、メキシレチン塩酸塩が第

二選択薬、麻薬性鎮痛薬が第三選択薬とされていることを説明した。また申請者は、海外では、国際疼痛学会（IASP）の治療指針において、三環系抗うつ薬（アミトリプチリン、ノルトリプチリン）、カルシウムチャンネル $\alpha_2\delta$ リガンド（ガバペンチン、本剤）、SNRI（デュロキセチン塩酸塩、venlafaxine）、麻薬性鎮痛薬等が C-NeP を含め NeP の治療薬として挙げられていること（Dworkin RH et al, *Pain*, 132: 237-251, 2007）、欧州神経学会（EFNS）の薬物治療ガイドライン（Attal N et al, *Eur J Neurol*, 17: 1113-1123, 2010）では、三環系抗うつ薬（アミトリプチリン）、ガバペンチン及び本剤が C-NeP に対する第一選択薬と位置付けられ、トラマドール、ラモトリギン、カンナビノイド、オピオイドが第二選択薬と位置付けられていることを説明した。その上で申請者は、本剤は日本人の C-NeP に対する有効性及び安全性が示されたことから、欧米と同様に C-NeP の治療における第一選択薬に位置付けられると考えることを説明した。

機構は、本剤は P-NeP の薬物療法において既に一定の臨床的位置付けを得ており、A0081107 試験（5.3.5.1.1）で SCI に伴う C-NeP に対する有効性が検証され、安全性においても临床上大きな問題は認められていないことを踏まえると、C-NeP の治療においても第一選択薬の一つになりうる薬剤であると考え。なお、P-NeP 又は C-NeP に包括される疾患は多岐にわたり、それぞれの疾患では侵害受容性疼痛、心因性疼痛等の併存も考えられることから、本剤の個々の患者に対する適用に際しては NeP が適切に診断されることが重要であり、医療現場及び患者に対し、十分な情報提供が行われるべきと考える。

(8) 製造販売後調査の計画について

機構は、C-NeP を有する SCI 以外の病態での検討は十分に行われていないことから、PSP 患者、MS 患者、パーキンソン病患者等における C-NeP に対する本剤の有効性及び安全性については、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、神経損傷部位の差異が有効性及び安全性に影響を及ぼす可能性についても併せて確認する必要があると考える。また、本剤が「神経障害性疼痛」の適応を取得することで、医療現場においては、神経損傷部位によらず同等の有効性及び安全性を期待され、多様な NeP の原疾患、病態に対し投与されると考えられることから、製造販売後調査においては、NeP に包括される疼痛疾患において幅広く有効性及び安全性に係る情報を収集し、原疾患・病態の相違、P-NeP 及び C-NeP の相違が本剤の有効性、至適用量に影響を及ぼす可能性について十分に検討し、適正使用のための情報を速やかに医療現場に提供する必要があると考える。なお、中枢神経系有害事象、体重増加、浮腫、自殺関連有害事象等の発現状況等についても、引き続き検討が必要と考える。

なお、製造販売後調査の計画については、専門協議における検討も踏まえ、最終的に判断したいと考える。

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、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。

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（5.3.5.1.1、5.3.5.2.1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、一部の実施医療機関において、治験実施計画書からの逸脱（治験薬の誤投与）が認められた。以上の改善すべき事項は認められたものの、機構は、全体としては治験が GCP に従って

行われ、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判断した。

IV. 総合評価

提出された資料から、本剤の神経障害性疼痛（NeP）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考える。本剤は、SCIに伴うC-NePに対する有効性が示され、海外ガイドライン等においてもNePに対する第一選択薬の一つと考えられていることから、新たな薬物治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義はあると考える。なお、本剤のC-NePに対する有効性及び安全性についてはSCI以外の病態に関する検討が十分に行われていないこと、NePに対する本剤の有効性及び安全性に対し、原疾患・病態の相違、P-NeP及びC-NePの相違が与える影響については引き続き検討が必要と考えることから、製造販売後にはNePに包括される疼痛疾患において幅広く有効性及び安全性に係る情報を収集し検討する必要があると考える。また、中枢神経系有害事象、体重増加、浮腫、自殺関連有害事象等の発現状況等についても、引き続き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 25 年 1 月 11 日

I. 申請品目

[販 売 名]	リリカカプセル 25 mg、同カプセル 75 mg、同カプセル 150 mg
[一 般 名]	プレガバリン
[申 請 者 名]	ファイザー株式会社
[申請年月日]	平成 24 年 3 月 27 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、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) 製造販売後調査について

機構は、中枢性神経障害性疼痛 (C-NeP) に対する有効性及び安全性に係る情報を収集するとともに、神経障害性疼痛 (NeP) に包括される原疾患・病態の相違が本剤の有効性及び安全性に及ぼす影響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、現在実施中の末梢性神経障害性疼痛 (P-NeP) に対する使用成績調査の対象を NeP に拡大した上で、① 本剤投与の対象となる C-NeP 患者は主に脳卒中後疼痛 (PSP) 患者と考えられることから、PSP 患者の目標症例数 300 例、脊髄損傷、パーキンソン病等の患者も含めた C-NeP 患者全体での目標症例数を 400 例と設定し、C-NeP に対する至適用量、有効性及び安全性についても併せて検討すること、② 帯状疱疹後神経痛、糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛等に加え、本剤投与の対象となる P-NeP の病態として、三叉神経痛、医原性神経障害（手術後疼痛等）等に対する有効性及び安全性についても、一定の比較検討が可能となるよう情報を集積する予定であることを説明した。また申請者は、性別、年齢、前治療薬、腎機能障害等の患者背景と本剤の有効性及び安全性の関係、中枢神経系有害事象（傾眠、浮動性めまい等）の発現状況と転倒等との関連性、体重増加、浮腫、自殺関連有害事象の発現状況等を本調査の中で引き続き検討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、NeP に対する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、速やかに臨床現場に情報提供する必要があると考える。

III. 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、帯状疱疹後神経痛の効能・効果に係る再審査期間の残余期間（平成 30 年 4 月 15 日まで）とすることが適切と判断する。

[効能・効果]

~~末梢性~~神経障害性疼痛、線維筋痛症に伴う疼痛（取消し線部今回削除）

[用法・用量]

~~末梢性~~神経障害性疼痛

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

線維筋痛症に伴う疼痛

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

（取消し線部今回削除）