

審議結果報告書

平成 22 年 3 月 5 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 及び同カプセル 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 20 年 5 月 29 日

[審 議 結 果]

平成 22 年 2 月 26 日に開催された医薬品第一部会において、本品目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、本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は 8 年とし、原体及び製剤ともに毒薬又は劇薬に該当しないとされた。

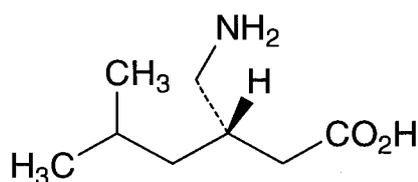
審査報告書

平成 22 年 2 月 9 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 20 年 5 月 29 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 (1) 新有効成分含有医薬品
[化学構造]	



分子式： $C_8H_{17}NO_2$

分子量： 159.23

化学名：

(日本名) (3*S*)-3-アミノメチル-5-メチルヘキサン酸

(英名) (3*S*)-3-(Aminomethyl)-5-methylhexanoic acid

[特記事項] なし

[審査担当部] 新薬審査第三部

審査結果

平成 22 年 2 月 9 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 20 年 5 月 29 日
[審査結果]

提出された資料から、本剤の帯状疱疹後神経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、腎機能障害患者における有効性及び安全性、体重増加の発現状況と耐糖能異常及び脂質代謝異常との関連性、浮腫の発現状況と循環器系及び呼吸器系の有害事象の関連性、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事故による外傷との関連性等については、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] 帯状疱疹後神経痛
[用法・用量] 通常、成人には初期用量としてプレガバリン 1 日 150 mg を 1 日 2 回に分けて経口投与し、その後 1 週間以上かけて 1 日用量として 300 mg まで漸増する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日最高用量は 600 mg を超えないこととし、いずれも 1 日 2 回に分けて経口投与する。

審査報告 (1)

平成 21 年 12 月 25 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 20 年 5 月 29 日
[剤型・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]	末梢性神経障害性疼痛のうちの帯状疱疹後神経痛
[申請時用法・用量]	通常、成人には初期用量としてプレガバリン 150 mg を朝夕 2 回に分けて経口投与し、1 週間かけて 300 mg まで漸増する。2 週目からは、維持量としてプレガバリン 300 mg を朝夕 2 回に分けて経口投与する。なお、効果が不十分又は忍容性に問題がある場合は、年齢、症状により適宜増減する。1 日最高用量は 600 mg とする。

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、ワーナーランバートパークデービス社（現ファイザー社）とノースウェスタン大学の共同研究により発見された γ -アミノ酪酸（GABA）誘導体である。海外では、19 年 月より臨床試験が開始され、2004 年 7 月に欧州で末梢性神経障害性疼痛（帯状疱疹後神経痛を含む）及びてんかん（部分発作の併用療法）の効能・効果で承認されて以来、2009 年 11 月現在、105 の国と地域で承認されており、その他として、全般性不安障害、中枢性神経障害性疼痛及び線維筋痛症に対しても承認されている。

本剤の開発過程においては、臨床試験実施中にマウスがん原性試験で血管肉腫の発現頻度の増加が報告されたことから、2001 年 2 月に米国をはじめとする諸外国において、臨床試験部分的保留措置（partial clinical hold）が行われ、実施中の臨床試験が中止されたが、その後実施された非臨床試験の結果に基づき、当該所見はヒトへの外挿性はないと判断され、臨床試験部分的保留措置は解除された。本邦では、19 年 月から第 I 相臨床試験が開始されたが、臨床試験実施中に海外で前述の臨床試験部分的保留措置が行われたことから、国内で実施中の臨床試験についても中止された。海外で臨床試験部分的保留措置が解除された後、本邦でも新たに臨床試験が開始され、今般申請者は、帯状疱疹後神経痛に対する有効性及び安全性が確認されたとして、製造販売承認申請を行った。

帯状疱疹後神経痛を効能・効果とする薬剤として、本邦ではワクシニアウイルス接種家兔炎症皮膚抽出液含有製剤（ノイロトロピン[®]錠）が承認されている。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

原薬であるプレガバリンは白色の粉末であり、物理化学的性質として、性状、溶解性、吸湿性、熱分析、pH、解離定数 (pKa)、分配係数、結晶多形及び旋光度について検討されている。本薬は、吸湿性を示さず、結晶多形は認められていない。

原薬の製造は、実生産合成法 (合成法 A*) と実生産代替合成法 (合成法 B*) の2種類の製造方法が申請され、国内臨床試験に使用した原薬はすべて合成法 B*により製造されている¹⁾。合成法 A*及び合成法 B*は、いずれも [] ([]) を出発物質としているが、合成法 A*は立体選択的ナリパーゼによる酵素加水分解により、合成法 B*は [] の [] を用いた [] の [] により、それぞれ [] を行っている。合成法 A*は、Step 1 ([] の合成)、Step 2 ([] の合成)、Step 3 ([] の合成)、Step 4 ([] プレガバリンの合成)、Step 5 (プレガバリンの精製) からなる。また、[] 法は Step 1 ([] の合成)、Step 2 ([] の合成)、Step 3 ([] プレガバリンの合成)、Step 4 (プレガバリンの精製) からなる。審査の過程において合成法 A*における Step [] 及び合成法 B*における Step [] が重要工程とされ、合成法 B*における Step 1 *については、重要中間体として管理値が設定されている。

原薬の化学構造は、元素分析、紫外吸収スペクトル、赤外吸収 (IR) スペクトル、核磁気共鳴スペクトル (¹H-NMR、¹³C-NMR)、質量スペクトル、単結晶 X 線構造解析により確認されている。本薬は化学構造上1個の不斉炭素原子を有するが、固体及び液体状態における強制分解試験において、本薬の光学異性体 (R 体) である PD0144550 の増加は認められず、ラセミ化が起こらないことが確認されている。不純物として、類縁物質、無機不純物及び残留溶媒について検討されている。

原薬の規格及び試験方法として、性状 (外観、溶解性)、確認試験 (IR スペクトル)、純度試験 (重金属、類縁物質<液体クロマトグラフィー (HPLC) >、残留溶媒<ガスクロマトグラフィー (GC) >)、水分、強熱残分、規格項目 A*及び含量 (HPLC) が設定されている。ヒ素、[]、[] 及び微生物限度については検討されたが、規格及び試験方法として設定されていない。類縁物質について、PD0147804 ([]) [] %以下、PD0144550 [] %以下、[] ([]) 類縁物質 (類縁物質 A* ([]) 及び類縁物質 B* ([])) [] %以下²⁾、その他の個々の類縁物質 [] %以下、類縁物質の総量 [] %以下と設定されており、原薬の安全性確認の必要な閾値 (0.15 %) を超える PD0144550 については毒性試験が実施され、ラット 13 週間反復経口投与毒性試験において 0.5 mg/kg/日までの安全性が確認されており、細菌を用いた変異原性試験及びラット小核試験の結果から、遺伝毒性は有しないと考えられている (「3. 非臨床に関する資料、(iii) 毒性試験成績の概要」の項参照)。

原薬の安定性については、合成法 A*及び合成法 B*により実生産スケールで製造された原薬について、[] の [] ポリエチレン袋に充てんしファイバードラムに入れた状態で、長期保存試験 (25°C/60 % RH、36 ヶ月) 及び加速試験 (40°C/75 % RH、6 ヶ月) が実施された。また、合成法 B*により実生産スケールで製造された原薬について、苛酷試験 (光<ガラスシャーレ (開放又は遮光)、総照度 120 万 lx・h + 総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m² 以上) が実施された。これらの

¹⁾ 本剤開発初期に実施された海外臨床試験 (1008-001、1008-002、1008-003、1008-005 及び 1008-023) においては、初期合成法 ([]) により製造された原薬を用いて実施されている。

²⁾ 合成法 B*で製造された原薬のみ設定。

試験では、性状（外観）、純度試験（類縁物質<HPLC>）、水分及び含量が試験項目であり、各試験のいずれの項目においても顕著な経時的変化は認められなかった。以上の試験結果から、原薬の貯蔵方法は「 ポリエチレン袋（ ）/ファイバードラム、室温」とされ、リテスト期間は 36 ヶ月と設定された。

(2) 製剤

製剤は、原薬、賦形剤、崩壊剤及び流動化剤を日局カプセルに充てんしたカプセル剤であり、申請製剤は原薬を 25、75 又は 150 mg 含有する。添加剤は全て日局収載品であり、新規添加剤は使用されていない。包装形態は、PTP（ポリ塩化ビニルフィルム及びアルミニウム箔）包装である。

本剤の開発過程においては、主薬含量の組成比が異なる混合末を充てんした各カプセル剤（A 処方： %、B 処方： %及び C 処方： %）が用いられ、溶出試験又はヒトでの生物学的同等性試験成績から、処方変更及び含量違い製剤間の生物学的同等性が確認されている（「4. 臨床に関する資料、（i）生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要」の項参照）。

製剤の製造工程は、第一工程（ 工程）、第二工程（ 工程）、第三工程（カプセル充てん工程）及び第四工程（包装工程）からなり、カプセル充てん工程の工程管理として質量検査が設定されている。

製剤の規格及び試験方法として、性状（外観）、確認試験（IR スペクトル）、純度試験（類縁物質<HPLC>）、製剤均一性³⁾、溶出性及び含量（HPLC）が設定されている。微生物限度、水分及び は検討されたが規格として設定されていない。類縁物質については、PD0147804 %以下、その他の個々の類縁物質 %以下、類縁物質の総量 %以下と設定されており、製剤の安全性確認が必要な閾値（0.2 %）を超える PD0147804 については毒性試験が実施され、ラット 4 週間反復経口投与毒性試験において 10 mg/kg/日までの安全性が確認されており、細菌を用いた変異原性試験及びラット小核試験の結果から、遺伝毒性は有しないと考えられている（「3. 非臨床に関する資料（iii）毒性試験成績の概要」の項参照）。

製剤の安定性⁴⁾については、実生産スケールで製造された 、 及び mg カプセルの PTP 包装品を用いて、長期保存試験（25℃/60 % RH、36 ヶ月⁵⁾）、加速試験（40℃/75 % RH、6 ヶ月）及び苛酷試験（光<ガラスシャーレ（開放又は遮光）、総照度 120 万 lx・h + 総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m²以上>）が実施された。これらの試験では、性状（外観）、純度試験（類縁物質<HPLC>）、溶出性及び含量（HPLC）が試験項目とされ、長期保存試験及び加速試験では、類縁物質（PD0147804、その他の個々の類縁物質及び類縁物質総量）の増加が認められたがいずれも規格の範囲内であり、苛酷試験（光）では明確な品質の変化は認められなかった。以上の試験結果から、製剤の貯蔵方法及び有効期間は、PTP 包装で室温 36 ヶ月と設定された。

<審査の概略>

(1) 原薬

³⁾ mg カプセルは含量均一性試験、 mg 及び mg カプセルは質量偏差試験が設定されている。

⁴⁾ mg 及び mg カプセルは、異なるサイズのカプセルに の混合末を充てんした含量違いのカプセル剤であることから、安定性試験にブラケット法が採用されており、 及び mg カプセルについて ロットでの安定性の検討が行われたため、中間の mg カプセルについては、 ロットのみ安定性試験が実施されている。

⁵⁾ mg カプセルの ロットについては、 ヶ月までの試験成績しか得られていない。

機構は、合成法A*でのリパーゼによる加水分解における立体制御について、申請者に説明を求めた。

申請者は、一般的に酵素によるエステル加水分解の立体選択性は酵素の由来により異なることを説明し、本薬の製造には *Thermomyces lanuginosus* 由来のリパーゼを用いているが、当該リパーゼは [] の [] のみと [] 又は [] 可能な [] を有し、 [] の [] とは [] 又は [] しないため、 [] の [] の加水分解を特異的に促進することを説明した。また申請者は、当該リパーゼの選定に際し、市販の加水分解酵素をスクリーニングし、 [] の [] を [] に分解する酵素を絞り込み、それらの中から [] 、良好な反応性及び大量入手が可能であることを考慮して採用したことを説明した。なお申請者は、当該リパーゼは、 [] により製造された酵素であり、工業用や食品用に広く使用されていること、リパーゼの製造には [] も含め、動物由来の成分は使用していないことを併せて説明した。

機構は、原薬の規格として設定した規格項目A*に関する検討内容について、申請者に説明を求めた。

申請者は、これまでに製造した原薬の規格項目A*の平均値は [] g/mL (標準偏差の3倍: []) であり、申請合成法により製造し、申請 [] 法により [] した原薬はすべて [] g/mL 以上の規格項目A*を示し、製剤の製造には問題がなかったことを説明した上で、開発初期に規格項目A*が低い ([] g/mL) 原薬を用いた [] では [] 時に適切な [] が得られなかったこと、規格項目A*が申請規格 ([] g/mL) 未満の原薬を用いた場合、規定された [] できない可能性があることから、申請規格を [] g/mL 以上と規定していると説明した。なお申請者は、これまでに製造した原薬において、 [] の規格項目A*は [] g/mL であったが、当該ロットを用いた場合でも製造過程に問題を生じることはなく、規格に適合しなかった製剤は認められなかったことから、規格項目A*の上限を規格値として規定しなかったことを説明した。

(2) 製剤

機構は、製剤の安定性試験において、 [] mg 及び [] mg カプセルと比較して、 [] mg カプセルでは類縁物質の増加が多く認められているが、その要因について申請者に説明を求めた。

申請者は、長期保存試験及び加速試験のいずれにおいても、 [] 及び [] mg カプセルと比較して、 [] mg カプセルの類縁物質がわずかに大きな値を示したが、いずれも規格の範囲内であり、有効性及び安全性に関する懸念はないと考えることを説明した上で、 [] mg カプセルと [] 及び [] mg カプセルでは、原薬と添加物の割合が異なっており ([] mg カプセル: 原薬 [] %、添加物 [] %、 [] 及び [] mg カプセル: 原薬 [] %、添加物 [] %)、原薬の分解生成物である PD0147804 以外の類縁物質は、原薬と添加物に含まれる [] の [] 由来の不純物であると考えられることから、カプセル間の原薬と添加物の [] が類縁物質の生成に影響したと推察されることを説明した。

機構は、(1) 及び (2) について、申請者の回答を了承し、原薬の規格、試験方法、貯法及びリテスト期間並びに製剤の規格、試験方法、貯法及び有効期間について適切であると判断した。

3. 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>

数値については特に記載のない限り、平均値 ± 標準誤差で記載している。

(1) 効力を裏付ける試験

1) 神経障害性疼痛モデルにおける有効性

ラットの神経障害性疼痛モデルである坐骨神経の慢性絞扼神経損傷 (Chronic constrictive injury: CCI) モデル及び脊髄神経結紮 (Segmental spinal nerve ligation: SNL) モデルにおいて、本薬 (3~30 mg/kg) を経口投与 (p.o.) 及びモルヒネ (1 及び 3 mg/kg) を皮下投与 (s.c.) し、静的アロディニア⁶⁾ に対する作用を検討した結果、本薬は CCI モデルで 3 mg/kg 以上、SNL モデルで 10 mg/kg 以上の用量で用量依存的に静的アロディニアを抑制し、モルヒネは CCI モデルで 1 mg/kg 以上、SNL モデルで 3 mg/kg の用量で静的アロディニアを抑制した。なお、本薬 (30 mg/kg、p.o.) は静的アロディニアを惹起していない反対側肢の正常な痛覚閾値に対し影響を及ぼさなかったが、モルヒネ (3 mg/kg、s.c.) は反対側肢の反応閾値を上昇させた (4.2.1.1.1)。

ラット CCI モデルにおいて、本薬 (100 µg) の髄腔内投与 (i.t.) により、静的アロディニア⁶⁾ の抑制が認められたことから、本薬の作用点は脊髄組織に存在することが示唆されている (参考 4.3.1)。

ラット CCI 及び SNL モデルにおいて、動的アロディニア⁷⁾ に対する本薬 (3~30 mg/kg、p.o.) 及びモルヒネ (1 及び 3 mg/kg、s.c.) による作用を検討した結果、本薬はいずれのモデルにおいても 10 mg/kg 以上で用量依存的に動的アロディニアを抑制したが、モルヒネはいずれのモデルにおいても動的アロディニアを抑制しなかった (4.2.1.1.1)。

2) その他の自発痛及び痛覚過敏モデルにおける有効性

① ラット足蹠ホルマリンテストにおける有効性

ホルマリン (5%、50 µL、s.c.) によるラットの二相性の疼痛関連行動⁸⁾ に対する本薬及び本薬のエナンチオマーである PD0144550 (いずれも 1~100 mg/kg、s.c.) の作用を検討した結果、本薬及び PD0144550 は第 1 相の疼痛関連行動に対しいずれも影響を及ぼさなかったが、第 2 相の疼痛関連行動に対し、本薬は 10 mg/kg 以上で用量依存的な抑制作用を示し、PD0144550 は 100 mg/kg でのみ抑制作用を示した (参考 4.2.1.1.2)。

また、同様のモデルを用いて本薬 (3~30 mg/kg、p.o.) の疼痛関連行動⁸⁾ に対する抑制作用を検討した結果、本薬は第 2 相の疼痛関連行動を用量依存的に抑制し、ED₅₀ は 19.1 ± 7.3 mg/kg であった (参考 4.3.2)。

② ラット足蹠カラゲニン誘発痛覚過敏モデルにおける有効性 (参考 4.2.1.1.2)

ラット足蹠にカラゲニン (20 mg/mL、100 µL) を投与し、赤外線照射 (熱刺激) による熱性痛覚過敏 (逃避行動までの潜時短縮) に対する本薬 (1~30 mg/kg、s.c.) 及び PD0144550 (10~100 mg/kg、s.c.) の作用を検討した結果、本薬は 3 mg/kg 以上で熱性痛覚過敏を用量依存的に抑制したが、PD0144550 は抑制作用を示さなかった。また、同モデルにおいて、Randall and Selitto 法による機械的痛覚過敏 (逃避行動を示す閾値) に対する本薬 (1~100 mg/kg、s.c.) 及び PD0144550 (10~100 mg/kg、s.c.) の作用を検討した結果、本薬は 3 mg/kg 以上で逃避行動閾値を用量依存的に上昇させたが、PD0144550 は逃避行動閾値に影響を及ぼさなかった。

③ ラット外科手術後痛モデルにおける有効性 (4.2.1.1.3)

⁶⁾ von Frey hair を後肢足蹠に押し当て、後肢の逃避行動 (引っ込め) 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。

⁷⁾ 後肢足蹠を綿球で軽く撫でたときに、逃避行動を示すまでの時間 (反応潜時、秒) を測定することにより評価した。

⁸⁾ 第 1 相 (投与後 10 分以内) の疼痛関連行動は、ホルマリンによる末梢神経への直接刺激に起因し、第 2 相 (投与後 10~45 分) の疼痛関連行動は、第 1 相の侵害刺激で惹起された脊髄後角神経細胞の感受性増大が関連した疼痛と考えられている (Dubuisson D et al, *Pain*, 4: 161-174, 1977、Wheeler-Aceto H et al, *Psychopharmacology*, 104: 35-44, 1991)。

ラット足蹠に外科手術を施行した後、熱性痛覚過敏及び静的アロディニアに対する本薬及びモルヒネの作用を検討した結果、本薬（3～30 mg/kg、s.c.）を手術1時間前に投与することにより熱性痛覚過敏及び静的アロディニアをそれぞれ3及び10 mg以上で用量依存的に抑制し、30 mg/kgでは3日間作用が持続した。また、本薬（30 mg/kg、s.c.）を手術1時間後に投与した場合でも熱性痛覚過敏及び静的アロディニアを抑制したが、その作用の持続時間は約3時間であった。一方、モルヒネ（1～6 mg/kg、s.c.）を手術30分前に投与することにより1 mg/kg以上で熱性痛覚過敏を用量依存的に抑制したが、静的アロディニアに対しては、6 mg/kgで一過性に抑制したのみであった。

④ サブスタンス P 及び N-メチル-D-アスパラギン酸 (NMDA) 誘発痛覚過敏モデルにおける有効性 (参考 4.3.3)

サブスタンス P (30 nmol、i.t.) によるラットの熱性痛覚過敏に対する本薬（1～100 mg/kg）の腹腔内投与 (i.p.) 又は本薬（1～100 µg、i.t.）による作用を検討した結果、本薬は熱性痛覚過敏を用量依存的に抑制した。また、本薬（30 mg/kg、i.p.）は NMDA (N-メチル-D-アスパラギン酸: 2 nmol、i.t.) による熱性痛覚過敏に対しても抑制作用を示した。

3) 作用機序

① $\alpha_2\delta$ サブユニット結合

i) 放射性リガンド結合アッセイ

ブタ大脳皮質を用いて、 $[^3\text{H}]$ -ガバペンチンの結合に対する本薬の阻害作用を検討した結果、 K_i 値は $0.019 \pm 0.003 \mu\text{M}$ であった。また、 Ca^{2+} チャネルのブタ $\alpha_2\delta$ タイプ1サブユニット及びヒト $\alpha_2\delta$ タイプ2サブユニットを発現させた膜標本を用いて、 $\alpha_2\delta$ サブユニットに対する本薬の結合阻害作用を検討した結果、 K_i 値はそれぞれ 0.042 ± 0.013 及び $0.044 \pm 0.006 \mu\text{M}$ であり、同程度であった (4.2.1.1.4)。

ブタ $\alpha_2\delta$ タイプ1サブユニットを発現させた膜標本を用いて、 ^3H 標識体 (本薬) の結合特性を検討したところ、解離定数 (K_d 値) は $0.033 \mu\text{M}$ であった (4.2.1.1.5)。

ラット大脳皮質を用いて、 $[^3\text{H}]$ -ガバペンチンの結合に対する本薬及び PD0144550 の阻害作用を検討した結果、 IC_{50} はそれぞれ 0.037 及び $0.620 \mu\text{M}$ であった (参考 4.3.4)。

ii) $\alpha_2\delta$ サブユニット結合活性と薬理学的活性の相関性 (参考 4.3.5)

本薬及び本薬の構造類似化合物の $\alpha_2\delta$ サブユニットへの結合活性 (ブタ脳由来形質膜における $[^3\text{H}]$ -ガバペンチン結合に対する阻害活性の IC_{50}) と、*in vivo* での薬理活性 (カラゲニン誘発痛覚過敏モデルにおける各化合物 (30 mg/kg、p.o.) の痛覚過敏抑制率) は、痛覚過敏抑制率 20 %以上の化合物において相関関係が認められた。また、 IC_{50} が 300 nM 以上の化合物のほとんどは、*in vivo* での薬理活性を示さなかった。

iii) $\alpha_2\delta$ サブユニット遺伝子改変マウスにおける作用 (4.2.1.1.6)

$\alpha_2\delta$ タイプ1サブユニットの変異マウス (R217A 変異マウス)⁹⁾ の脳及び脊髄において、 ^3H 標識体 (本薬) の結合能は著しく減弱しており、本薬 (30 及び 100 mg/kg、s.c.) は、野生型マウスの CCI モデルにおける静的アロディニアを用量依存的に抑制したが、R217A 変異マウスの CCI モデルでは抑制作用は認められなかった。

② 中枢神経における Ca^{2+} 流入に対する抑制作用

ラット及びサル大脳新皮質由来のシナプトソームを用いて、 K^+ (15 mM) により誘発される細胞内

⁹⁾ $\alpha_2\delta$ タイプ1サブユニットの217番目のアルギニンをアラニンに置換することにより、 $[^3\text{H}]$ -ガバペンチンの結合が大幅に低下することが報告されている (Wang M et al, *Biochem J*, 342: 313-320, 1999)。

Ca²⁺流入（細胞内 Ca²⁺濃度（[Ca²⁺]_i）上昇）に対する本薬及び PD0144550（いずれも 100 μM）の作用を検討した結果、[Ca²⁺]_i 上昇の抑制率は、ラットシナプトソームでそれぞれ 17 ± 2 及び 8 ± 2 %、サルシナプトソームでそれぞれ 19 ± 3 及び 8 ± 3 %であった（参考 4.3.6）。

ヒト大脳皮質由来のシナプトソームを用いて、K⁺（30 mM）により誘発される[Ca²⁺]_i 上昇に対し、本薬の[Ca²⁺]_i 上昇に対する IC₅₀ は 16.8 μM、最大抑制率は 35 %であった（参考 4.3.7）。

③ 神経伝達物質放出に対する作用

i) サブスタンス P によるラット三叉神経核からのグルタミン酸放出増大に対する効果（4.2.1.1.7）

三叉神経脊髄路核の尾側部亜核を含むラット脳幹切片を用いて、サブスタンス P（1 μM）による K⁺（30 mM）誘発性グルタミン酸放出量の上昇に対する本薬及び PD0144550（いずれも 30 μM）の作用を検討した結果、本薬はサブスタンス P によるグルタミン酸放出量の上昇を対照群¹⁰⁾と同程度まで抑制したが、PD0144550 は抑制作用を示さなかった。

ii) ラット脳切片におけるモノアミン神経伝達物質に対する効果

ラット大脳新皮質切片を用いて、K⁺（25 mM）による細胞膜脱分極刺激による神経伝達物質放出に対する本薬の作用を検討した結果、本薬は 30 μM 以上で濃度依存的に脱分極刺激によるノルアドレナリン（NE）放出を抑制したが、抑制率は最大で 40 %であり、最大抑制を 100 %としたときの IC₅₀ は 11.8 μM であった。また本薬は、電気刺激による NE 放出も抑制したが、その作用は脱分極刺激時よりも小さかった（100 μM 処置により、脱分極刺激及び電気刺激それぞれによる NE 放出に対して 31 及び 16 %）。さらに、ラット線条体切片を用いて同様の検討を行った結果、本薬（100 μM）は脱分極刺激によるドパミン（DA）放出を抑制しなかったが、電気刺激による DA 放出を 18 %抑制した（参考 4.3.8）。

ラット大脳新皮質、小脳、海馬、脊髄切片を用いて、同様の検討を行った結果、本薬（100 μM）は脱分極刺激による NE、セロトニン（5-HT）及びアセチルコリン（ACh）の放出を抑制したが、線条体切片では 5-HT、DA 及び ACh の放出を抑制しなかった（参考 4.3.9）。

iii) ラット脊髄からのサブスタンス P 及びカルシトニン遺伝子関連ペプチド（Calcitonin gene-related peptide: CGRP）の放出に対する効果（4.2.1.1.8）

フロイント完全アジュバントにより炎症を惹起させたラットの脊髄を用いて、カプサイシン（500 nM）により誘発されるサブスタンス P 及び CGRP 放出に対する本薬（10 μM）の作用を検討した結果、本薬はサブスタンス P 及び CGRP の放出をそれぞれ約 65 及び約 55 %抑制したが、炎症を惹起させていない脊髄において、本薬の作用は認められなかった。

④ 電気生理学的検討（4.2.1.1.9）

ラット CCI モデルを用いて、機械的痛覚刺激による知覚神経の異常な遠心性活動電位（脊髄後根反射）に対する本薬（3～30 mg/kg）の静脈内投与（i.v.）の作用を検討した結果、本薬は 10 mg/kg 以上で後根反射を抑制し、本薬 30 mg/kg を投与したとき、この抑制は投与 1 時間後までに消失した。

⑤ システム L による細胞内への取り込み（参考 4.3.10）

チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞において、本薬は [³H]-ロイシン（Leu）の細胞内取り込みを競合的に阻害し、IC₅₀ は 103 μM、Ki 値は 86 μM であった。また、[³H]-Leu を前処置した CHO 細胞において、非標識の Leu、本薬及びガバペンチンは [³H]-Leu の流出を促進したことから、本薬及びガバペンチンは Leu を代表的な基質とするアミノ酸トランスポーターであるシステム L を共用していると

¹⁰⁾ K⁺（30 mM）のみで処置した場合。

考えられており、ラット培養神経細胞において、 ^3H 標識体（本薬）（ $50\ \mu\text{M}$ ）は ^3H -Leu（ $50\ \mu\text{M}$ ）よりも多量に細胞に集積したことから、本薬のシステム L を介した流出速度は流入速度に比べ遅く、本薬は細胞外間隙よりも細胞質内に高濃度集積すると考えられている。また、ラット培養神経細胞において、本薬（ $100\ \mu\text{M}$ ）は GABA の細胞内取り込みに影響を及ぼさなかったことから、本薬は GABA 輸送系に対して急性的な作用はなく、脳内 GABA 取り込み阻害薬としての作用は有さないと考えられている。

⑥ GABA トランスポーターの細胞内輸送（参考 4.3.11）

ラット培養海馬神経細胞を用いて、GAT1（GABA Transporter 1）の細胞質から細胞膜への細胞内輸送及び GABA 取り込みに対する本薬の作用を検討した結果、本薬は短時間（30 分未満）では GABA 取り込みに影響を及ぼさなかったが、長時間（60 分以上）の処置により GAT1 は細胞質から細胞膜へ移行するとともに、GABA 取り込みが増大し、120 分で最大（初期値の 2 倍）に達した。なお、120 分後における GABA 取り込み増大効果の EC_{50} は、 $15 \pm 1.6\ \mu\text{M}$ であった。

⑦ GABA トランスアミナーゼ活性に対する影響（参考 4.3.12）

ラット脳組織を用いて、GABA の主要分解酵素である GABA トランスアミナーゼ活性に対する本薬及び PD0144550（ $10\ \text{mM}$ ）の作用を検討した結果、いずれも影響を及ぼさなかった。

⑧ シクロオキシゲナーゼ（COX）活性に対する作用（4.2.1.1.10）

各種培養細胞を用いて、本薬の COX に対する作用を検討した結果、LPS で刺激した J744A.1 細胞における COX-2 活性に対し、本薬は $20\ \mu\text{M}$ までの濃度で影響を及ぼさなかった。また、U-937 細胞における COX-1 活性に対し、本薬は弱い阻害作用を示したが（ IC_{50} : $100\ \mu\text{M}$ 超）、ヒト血小板における COX-1 活性に対し、本薬は $100\ \mu\text{M}$ までの濃度において影響を及ぼさなかった。

⑨ 電位依存性 Na^+ チャネル及び N 型 Ca^{2+} チャネルに対する作用

ラット脳 IIA 型 Na^+ チャネルを発現させた CHO 細胞において、本薬（ 200 及び $500\ \mu\text{M}$ ）は Na^+ 電流に対して影響を及ぼさなかった（4.2.1.1.11）。

ラット培養交感神経細胞において、本薬（ $100\ \mu\text{M}$ ）は電位依存性 Na^+ 電流及び K^+ 電流に影響を及ぼさなかった。また、ラット脳 IIA 型 Na^+ チャネルを発現させた CHO 細胞において、定常状態の電位依存性の不活性化に対する本薬（ 100 又は $300\ \mu\text{M}$ ）の作用を検討した結果、 $100\ \mu\text{M}$ では影響を及ぼさず、 $300\ \mu\text{M}$ ではわずかに影響を及ぼしたが、その程度はフェニトイン及びテトラカインと比較して弱かった。また、N 型 Ca^{2+} チャネルを発現したヒト胎児腎臓（HEK）細胞において、本薬（ $100\ \mu\text{M}$ ）は Ca^{2+} 電流に対して不可逆性の弱い抑制効果（ 13% ）を示した（参考 4.3.13）。

⑩ 培養神経細胞における GABA_A 受容体反応（4.2.1.1.12）

ラット初代培養大脳皮質神経細胞を用いて、GABA（ $1\sim 300\ \mu\text{M}$ ）による内向き電流に対する本薬（ $100\ \mu\text{M}$ ）の作用を検討した結果、本薬は GABA による内向き電流に対して影響を及ぼさなかった。

⑪ ラット海馬切片標本における興奮性アミノ酸、GABA によるシナプス後電位及び長期増強に対する作用（4.2.1.1.13）

ラット海馬 CA1 錐体細胞を用いて、興奮性アミノ酸（NMDA 及び AMPA <Alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid>）による興奮性シナプス後電位（Excitatory post-synaptic potential: EPSP）、GABA による抑制性シナプス後電位（Inhibitory post-synaptic potential: IPSP）及びテタヌス電気刺激による長期増強（Long-term potentiation: LTP）に対する本薬（ $100\ \mu\text{M}$ ）の作用を検討した結果、いずれに対しても本薬は影響を及ぼさなかった。

(2) 副次的薬理試験

1) 放射性リガンド結合アッセイ (参考 4.3.10、参考 4.3.14、参考 4.3.15、参考 4.3.16、参考 4.3.17、参考 4.3.18)

マウス、ラット、モルモット及びウシ組織又は各受容体を発現させた培養細胞を用いた *in vitro* 結合試験において、本薬及び PD0144550 は種々の受容体及びトランスポーター、イオンチャネル等に対して、特異的結合の阻害又は増強を示さなかった。また、ラットシナプトソームにおける NE、5-HT 及び DA の再取り込みに対する本薬の IC₅₀ 値は 1 mM 超であった。

2) てんかん発作に関連する薬力学的効果 (4.2.1.2.1、参考 4.2.1.2.2、参考 4.3.19、参考 4.3.20)

マウス及びラットを用いた最大電撃痙攣法による検討において、本薬の抗けいれん作用の ED₅₀ (mg/kg) は、マウスで 20 (p.o.)、20 又は 0.65¹¹⁾ (i.v.) 及び 28 (i.p.)、ラットで 1.3 又は 1.5 (p.o.) 及び 2.2 (i.v.) であった。なお、PD0144550 (300 mg/kg、i.v.) は抗けいれん作用を示さなかった。

3) 抗不安作用

ラットに本薬 (1~100 mg/kg、s.c.) 又は PD0144550 (3~100 mg/kg、s.c.) を投与し、Geller コンフリクト試験¹²⁾ により抗不安作用を検討した結果、本薬は 3~30 mg/kg の範囲で用量依存的に罰期のレバー押し回数を増加させた。一方、PD0144550 は 100 mg/kg 投与時のみ罰期のレバー押し回数をわずかに増加させた。なお、本薬 100 mg/kg では、非罰期及び罰期ともにレバー押し回数の増加が抑制されたが、本薬の鎮静又は運動失調に起因した可能性があると考えられている (参考 4.3.21)。

ラットに本薬 (0.3~100 mg/kg、p.o.) を投与し、Vogel Water-Lick コンフリクト試験¹³⁾ により抗不安作用を検討した結果、10 mg/kg 以上で飲水回数の増加が認められた。また、本薬 (30 mg/kg、p.o.) を試験開始 1~8 時間前に投与した場合において、飲水回数の増加が認められたが、試験開始 30 分前に投与したとき、飲水回数の増加は認められなかった (参考 4.3.22)。

ラットに本薬 (3~30 mg/kg、s.c.) を投与し、高架式十字迷路試験により抗不安作用を検討した結果、10 mg/kg 以上で開放アームにおける滞在時間の延長が認められた (参考 4.3.21)。

マウスに本薬 (3~300 mg/kg、p.o.) を投与し、尾懸垂試験により抗不安作用を検討した結果、30 mg/kg 以上で無動化時間の延長並びに 300 mg/kg で動く力の減少が認められた (参考 4.3.22)。

4) 睡眠への影響 (参考 4.3.23)

明暗サイクルの明期開始直前のラットに本薬 (3~100 mg/kg、p.o.) を投与したとき、明期 (12 時間) のノンレム睡眠は用量依存的に増加し、3 mg/kg 以上でノンレム睡眠のエピソード持続時間の増加及びエピソード回数の減少が認められ、10 mg/kg 以上で総ノンレム睡眠時間の増加が認められた。また、30 mg/kg 以上では総レム睡眠時間の減少及びレム睡眠のエピソード持続時間の減少が認められ、100 mg/kg ではレム睡眠のエピソード回数が減少した。なお、本薬の作用は明暗サイクルの暗期にまで持ち越されず、またノンレム睡眠の潜時及び睡眠サイクルの長さには影響しなかった。

5) 薬物乱用の可能性

① モルヒネ及びミダゾラムの薬物弁別試験

モルヒネ訓練ラットを用いた弁別試験において、本薬 (1~100 mg/kg、s.c.) で般化作用は認められ

¹¹⁾ 低電撃による刺激の場合。

¹²⁾ レバーを押すと食餌が与えられる装置にラットを入れ、非罰期にはライトが点灯、罰期には消灯することとし、罰期にレバーを押すと食餌とともに電気ショックが与えられた。

¹³⁾ 飲水制限を行ったラットに対し、飲水を 10 回行うたびに給水器から電気ショックが与えられた。

なかった（参考 4.2.1.1.2）。

ミダゾラム訓練サルを用いた弁別試験において、本薬（30～300 mg/kg、p.o.）で般化作用は認められなかった（参考 4.3.24）。

② 条件付け場所嗜好性試験（参考 4.3-25）

ラットに本薬（3～30 mg/kg、p.o.）又はモルヒネ（0.3～3 mg/kg）を投与した条件付け場所嗜好性試験¹⁴⁾において、モルヒネでは場所嗜好性を示したが、本薬では場所嗜好性を示さなかった。

③ コカイン又はアンフェタミン投与による歩行運動の増加（参考 4.3.26）

ラットにおいて、コカイン（10 mg/kg、i.p.）又はアンフェタミン（0.5 mg/kg、i.p.）により誘発される自発歩行運動の増加に対する本薬（3～30 mg/kg、i.p.）の作用を検討した結果、30 mg/kg において、コカイン又はアンフェタミンによる自発運動の増加を抑制した。

④ サルを用いた静脈内自己摂取試験

ペントバルビタール訓練サルにおいて、本薬（1～8 mg/kg/回、i.v.）を 14 日間自己摂取させたとき、本薬による強化効果は認められなかった（4.2.1.2.3）。

メトヘキシタール訓練サル（4 例）において、本薬（1～18 mg/kg/回、i.v.）を自己摂取させたとき、投与初期において、生理食塩水と比較し本薬を高頻度に自己摂取した動物が認められたが、反復投与時において、本薬の自己摂取頻度は生理食塩水と同程度まで減少した（参考 4.3.27）。

⑤ 反復投与後の退薬症候（参考 4.3.28）

ラットに本薬（最終用量 100～400 mg/kg/日、i.p.）又はペントバルビタール（最終用量 900～950 mg/kg/日、i.p.）を漸増法により 12 日間持続投与し、興奮性の行動及び体重減少を指標に退薬症候（身体依存性）を検討した結果、本薬では退薬症候がわずかに認められたが、溶媒群と比較して有意差が認められたのは中用量（200 mg/kg/日）群のみであり、用量相関性は認められなかった。また各用量での本薬投与終了後における体重減少率は 10～11 % であり、溶媒群（約 4 %）と比較し大きかったが、ペントバルビタール群（約 14 %）と比較して小さかった。

⑥ サルにおけるベンゾジアゼピンの軽度退薬に関係する自覚効果の抑制（参考 4.3.24）

ジアゼパム（5.6 mg/kg/日、p.o.）の投与後にフルマゼニル（0.32 mg/kg、s.c.）を投与することにより、ベンゾジアゼピンの退薬症候を弁別するよう学習させたサルにおいて、本薬（30～300 mg/kg、p.o.）はフルマゼニルの弁別刺激を減弱させたが、ジアゼパムを 27 時間退薬したサルでは、本薬はフルマゼニル投与時のレバー押し反応を誘発した。また、本薬（300 mg/kg、p.o.）を投与した後にフルマゼニル（0.1 mg/kg、s.c.）を投与した 1 例では、本薬投与 6 時間後に痙攣様の症状が認められ、フルマゼニルを投与しなかった別の 1 例では本薬（100 mg/kg、p.o.）の投与 6 時間後に痙攣様の症状が認められた。これらのサルが痙攣様症状を示したのはジアゼパムの退薬約 31 時間後であった。なお、これらの痙攣様症状の発現時間は短く、薬物を投与することなく消失した。

(3) 安全性薬理試験

安全性薬理試験のうち、一部の試験（参考 4.2.1.1.2、参考 4.2.1.2.2、参考 4.2.1.3.2、参考 4.2.1.3.3、参考 4.2.1.3.5、参考 4.2.1.3.6、参考 4.2.1.3.8、参考 4.3.29、参考 4.3.30、参考 4.3.31、参考 4.3.32、参考 4.3.33、参考 4.3.34）は、安全性薬理試験ガイドライン（平成 13 年 6 月 21 日付医薬審査発第 902 審査

¹⁴⁾ 片方のコンパートメントにおいて薬物を、もう一方のコンパートメントでは生理食塩水を 4 日間投与し、5 日目に無処置で自由にコンパートメントを選べるようにし、両コンパートメントの滞在時間を測定した。

管理課長通知)が発出される以前に、GLP 非準拠で実施された試験であった。機構は、試験が実施された時期等も考慮した上で、これらの試験成績を参考として評価することは可能と判断した。

1) 中枢神経系への影響

マウスに本薬 (100~1000 mg/kg, p.o.又は 30~300 mg/kg, i.v.) を投与し、行動及び中枢に対する作用を検討した結果、1000 mg/kg (p.o.) 及び 300 mg/kg (i.v.) において自発運動の低下が認められた。またマウスに本薬 (12~1200 mg/kg) を投与し、中枢神経系に及ぼす作用を検討した結果、1200 mg/kg 群において投与直後から投与 4 時間後にかけて活動性の低下が認められた (参考 4.2.1.3.2)。

ラットに本薬 (25~125 mg/kg, p.o.) を投与したとき、用量依存的に歩行失調が認められ、ED₅₀ は 61 mg/kg であった (参考 4.2.1.2.2)。

ラットに本薬 (100~1000 mg/kg, p.o.) を投与したとき、仰臥位から通常の姿勢となる正向反射に要する時間が 1 秒以上のラットは用量依存的に増加し、ED₅₀ は 257 mg/kg であった (参考 4.2.1.3.3)。

マウスに本薬 (50 及び 300 mg/kg, i.v.) を投与し、一般症状及び中枢神経系への影響について検討した結果、両用量群で体温低下及び活動性の減少、300 mg/kg 群では尿による被毛の汚れ及び自発活動の減少が認められ、オープンフィールドの観察において活動性の低下及び運動失調が認められた。また、ラットに本薬 (50 及び 300 mg/kg, i.v.) を投与したとき、両用量群で体温低下、活動性の低下及び肢の外側方向への開脚の増加が認められ、300 mg/kg 群ではオープンフィールドの観察で運動失調が認められ、その他に尾の疼痛反応異常も認められた (4.2.1.3.4)。

マウスに (3~300 mg/kg, p.o.) を投与したとき、30 mg/kg 以上で自発運動の低下が認められたが、溶媒投与群と比較し有意ではなかった。また、ラットに本薬 (3~300 mg/kg, p.o.) を投与したとき、100 mg/kg 以上で自発運動の低下が認められた (参考 4.2.1.3.5)。

マウスに本薬 (1000 mg/kg, p.o.又は 300 mg/kg, i.v.) を投与し、30 秒間金網に逆さに吊るしたとき、金網からの落下例数は、それぞれ 2/10 及び 1/10 例であったが、マウスに本薬 (1~1000 mg/kg, p.o. 又は 3~300 mg/kg, p.o.) を投与し、同様の試験を実施したとき、落下は認められなかった (参考 4.2.1.3.2、参考 4.2.1.3.5、参考 4.2.1.3.6)。

マウスに本薬 (300 及び 500 mg/kg, i.p.) を投与し、rotarod 試験により運動失調について検討した結果、それぞれ 2/8 及び 1/8 例で落下が認められた (参考 4.2.1.2.2)。

ラットに本薬 (10~300 mg/kg, p.o.) を投与し、30 秒間金網に逆さに吊るしたとき、300 mg/kg 群で溶媒投与群と比較して落下回数が増加した (参考 4.2.1.3.5)。

ラットに本薬 (1~100 mg/kg, s.c.) を投与し、rotarod 試験により運動失調について検討した結果、100 mg/kg で装置上にいる時間が短縮した (参考 4.2.1.1.2)。

ラットに本薬 (10~100 mg/kg, p.o.) を投与し、Beam Walking 法¹⁵⁾ により行動障害に対する影響を検討したとき、梁を渡る時間及び肢が滑る回数は用量依存的に増加し、30 mg/kg 以上で落下頻度が増加した (参考 4.3.30)。

リスザルに本薬 (3~100 mg/kg, p.o.) を投与したとき、30 及び 100 mg/kg で止まり木へ登る、つかむ及びバランスを取る行動が低下し、この作用の重症度に用量依存性が認められた (参考 4.3.29)。

2) 心血管系への影響

本薬 (60 及び 600 µM) は、hERG 電流に対してほとんど影響を及ぼさなかった (それぞれ 6.13 ± 1.65 及び 11.32 ± 1.04 %の抑制) (4.2.1.3.1)。

¹⁵⁾ 暗室内で細い梁を渡れるように訓練したラットに薬物を投与し、平衡機能に及ぼす影響を検討する試験。

ラットに本薬（30～300 mg/kg、p.o.）を漸増投与したとき、心拍数及び血圧への影響は認められなかった（参考 4.3.31）。

覚醒イヌに本薬（50 mg/kg、p.o.）を投与したとき、心血管系パラメータ（動脈圧、心拍数、心拍出量、末梢血管抵抗、左室収縮性及び心電図）への影響は認められなかった（参考 4.3.32）。

サルに本薬（10 及び 40 mg/kg、i.v.）を投与したとき、いずれの用量においても一般状態、心拍数、血圧（平均血圧、収縮期血圧及び拡張期血圧）及び心電図への影響は認められなかった（4.2.1.3.7）。

3) 呼吸器系への影響（参考 4.2.1.3.8）

麻酔イヌに本薬（4 mg/kg/分、i.v.）を 50 分間持続投与したとき、呼吸器系パラメータ（全肺抵抗、動的コンプライアンス、1 回換気量、呼吸数及び分時換気量）への影響は認められなかった。

4) 消化管運動への影響

一晩絶食したラットに本薬（30～300 mg/kg、p.o.）を投与し、胃内容物の排出と腸管輸送について検討したとき、胃内容物排出物の割合は対照群と比較して 12.0～64.3 %と用量依存的に低下し、この胃内容物の排出低下作用はオピオイド μ 受容体拮抗薬であるナロキソンで抑制されなかった。また、100 mg/kg 以上では、小腸の腸管輸送能が低下し、小腸内に排出された餌の平均移動距離は 13.8～36.8 %減少した（参考 4.3.33）。

ラットに本薬（30 及び 100 mg/kg、p.o.）を投与し、大腸内容物の保持時間について検討したとき、本薬群における平均保持時間は溶媒群と比較し延長した（30 mg/kg 群及び溶媒投与群でそれぞれ 8.91 及び 5.91 時間、100 mg/kg 群及び溶媒投与群でそれぞれ 16.42 及び 6.03 時間）（参考 4.3.34）。

5) 腎臓への影響（4.2.1.3.9）

ラットに本薬（15 及び 150 mg/kg、i.v.）を投与したとき、150 mg/kg 投与時に心拍数、摂水量及び尿量の増加が認められたが、血圧及び電解質の排出に影響は認められなかった。

< 審査の概略 >

(1) 本薬の作用機序について

機構は、既存の鎮痛作用を有する薬物と本薬の薬理的な作用機序を比較した上で、本薬の特徴について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、既存の鎮痛作用を有する薬剤及びその作用機序として、ジアゼパム及びヘキソバルビタール等による GABA_A 受容体における反応増強作用、フェニトイン、カルバマゼピン及びリドカイン等による Na⁺チャネル遮断作用、モルヒネ等によるオピオイド受容体の活性化、ケタミン等による NMDA 受容体遮断作用、イブプロフェン等の非ステロイド性消炎鎮痛剤（NSAID）による COX 活性の阻害作用、アミトリプチリン等によるモノアミンの再取り込み阻害等が挙げられるが、本薬はいずれの作用も有さないことを説明した上で、モルヒネとの比較（4.2.1.1.1 及び参考 4.3.1）及びホルマリントテストにおける検討（参考 4.2.1.1.2、参考 4.3.2、Dubuisson D et al, *Pain*, 4: 161-174, 1977 及び Wheeler-Aceto H et al, *Psychopharmacology*, 104: 35-44, 1991）から、モルヒネでは神経が障害されていない部位での正常な痛覚（急性侵害性疼痛）や急性的な痛みにも影響を及ぼす一方で、本薬は末梢神経損傷に起因する痛覚に対してのみ鎮痛効果を示すと考えられることを説明した。また申請者は、正常な痛覚では、熱、機械的又は化学物質による刺激が細い一次求心性ニューロン（A δ 及び C 線維）を興奮させ、痛み刺激を脊髄に伝達するが、末梢神経損傷に起因する神経障害性疼痛では、C 線維が退縮するとともに、有髄神経線維（A 線維）が痛み刺激を伝える C 線維投射部位へ発芽することが知られ

ており（井上誠ら、*脳*21, 6: 34-41, 2003）、特に太い有髄神経線維である A β 線維は触刺激や可動刺激に応答し、末梢から入力された刺激（触刺激及び可動刺激）が脊髄レベルで痛み情報として伝わることで、神経障害性疼痛時にみられる動的アロディニアの発症に重要な役割を果たしていると考えられていることを説明した。その上で申請者は、末梢神経損傷による神経障害性疼痛モデルにおいて、脊髄及び後根神経節（Dorsal root ganglion: DRG）における Ca²⁺チャンネルの $\alpha_2\delta$ サブユニットの発現が増大していること（Luo ZD et al, *J Pharmacol Exp Ther*, 303: 1199-1205, 2002）、神経障害性疼痛モデルにおいて、 $\alpha_2\delta$ サブユニットの mRNA 発現割合を DRG の神経細胞のサイズにより比較したところ、神経障害時には小型細胞（A δ 又は C 線維）と比較して A β 線維が含まれる大型細胞で発現割合の上昇が大きかったこと（Newton RA et al, *Brain Res Mol Brain Res*, 95: 1-8, 2001、Melrose HL et al, *Neurosci Lett*, 417: 187-192, 2007）、本薬と作用機序が類似しているガバペンチンが、 $\alpha_2\delta$ タイプ 1 サブユニットを過剰発現させたマウスにおいて接触性アロディニアを抑制すること、当該マウスから単離した DRG では、電位依存性 Ca²⁺チャンネル電流が野生型と比較して増大しており、ガバペンチンは当該マウスの DRG における電位依存性 Ca²⁺チャンネル電流を抑制したのに対し、野生型ではその作用が認められなかったこと（Li CY et al, *Pain*, 125: 20-34, 2006）、 $\alpha_2\delta$ タイプ 1 サブユニットが電位依存性 Ca²⁺チャンネル複合体の細胞表面への輸送を増大させること（Davies A et al, *Trends Pharmacol Sci*, 28: 220-228, 2007）等を踏まえると、末梢神経の損傷により $\alpha_2\delta$ サブユニットの発現が増大することがアロディニア発症に関与することが示唆されること、本薬は $\alpha_2\delta$ サブユニットと結合することにより細胞内への Ca²⁺流入を抑制するとともに、細胞内 Ca²⁺濃度上昇に依存する神経伝達物質（グルタミン酸、ノルアドレナリン、サブスタンス P 及び CGRP 等）の放出を抑制することにより、過敏化した脊髄後角神経の異常な興奮を抑制すると考えられ（4.2.1.1.7、4.2.1.1.8、参考 4.3.8 及び参考 4.3.9）、末梢神経損傷に起因する痛覚に対して選択的に作用するものと考えられることを説明した。

機構は、本薬の作用機序について、現時点で得られている知見をもとに適切な考察がなされていると考え、申請者の説明を了承した。

(2) 本薬とガバペンチンとの安全性プロファイルの差異について

機構は、本薬の中枢神経系への影響について、作用機序が類似しているガバペンチンと比較して説明するよう申請者に求めた。

申請者は、非臨床試験において本薬投与により自発運動の低下、運動失調等の中枢神経系抑制作用が認められており、その発現機序については明確になっていないが、ガバペンチンが動物及びヒトに対し本薬と類似の中枢神経系への作用を示すことから、その発現機序として $\alpha_2\delta$ サブユニットへの結合と関連していると考えられることを説明した上で、本薬の $\alpha_2\delta$ サブユニットに対する結合親和性 (IC₅₀ 又は Ki 値) は、ガバペンチンと比較して 1.5~2.6 倍 (モル比) 高値を示したが (4.2.1.1.4 及び参考 4.3.4)、ラットにおける本薬又はガバペンチンの中枢神経系への影響（運動協調性の障害、運動失調又は自発運動の抑制）と薬理作用（各種疼痛モデルにおける鎮痛作用、抗不安作用又は抗痙攣作用）の発現用量の比（安全係数）は、それぞれ 1~33 及び 1~11 であり、本薬はガバペンチンと同等かわずかに大きいことを説明した。また申請者は、本剤の帯状疱疹後神経痛を対象とした国内ブリッジング試験（5.3.5.1.2: A0081120）及びてんかんを対象としたガバペンチンの国内第Ⅲ相臨床試験（945-8J 試験）¹⁶⁾

¹⁶⁾ 既存の抗てんかん薬では十分に抑制されない部分発作を有するてんかん患者を対象として、プラセボ、ガバペンチン 1200 又は 1800 mg/日（1日3回投与）を12週間投与した。

における主な中枢神経系の有害事象の発現率は下表のとおりであり、ガバペンチンの臨床試験におけるプラセボ群の傾眠及び頭痛の発現率は、本剤の臨床試験におけるプラセボ群よりも高いことから単純な比較は困難であるものの、本剤ではガバペンチンよりも浮動性めまい及び転倒の発現率が高い傾向にあり、傾眠及び頭痛では低い傾向であったこと、これらの事象のうち重度であったものは、本剤では浮動性めまい2件及び歩行障害1件、ガバペンチンでは浮動性めまい及び傾眠各3件であったことを説明した。以上を踏まえ申請者は、本剤及びガバペンチンは適応症が異なるものの、国内臨床試験において非臨床試験成績から推察された中枢神経系の有害事象は本剤でもガバペンチンと同様に認められたが、発現事象の重症度に大きな差異はなく、ガバペンチンで認められた有害事象が本剤で明らかに増強される可能性は低いと考えることを説明した。

表 国内臨床試験における本剤とガバペンチンによる中枢神経系有害事象の発現率

	本剤		ガバペンチン	
	プラセボ	本剤	プラセボ	ガバペンチン
評価例数	98	273	82	127
浮動性めまい	7.1 (7)	31.1 (85)	6.1 (5)	18.9 (24)
傾眠	9.2 (9)	28.6 (78)	24.4 (20)	49.6 (63)
転倒	4.1 (4)	6.2 (17)	1.2 (1)	0.8 (1)
頭痛	1.0 (1)	2.9 (8)	17.1 (14)	11.8 (15)
歩行障害	1.0 (1)	1.5 (4)	1.2 (1)	0.8 (1)
運動失調	0 (0)	0.4 (1)	0 (0)	0 (0)

発現率 (%) (発現例数)

機構は、中枢神経系への影響について、本薬での発現機序は明確ではないものの、本薬と同様に $\alpha_2\delta$ サブユニットに作用するガバペンチンと比較して、浮動性めまい等の中枢神経系の有害事象が同様に認められていることから、薬理的観点からは適切に考察されていると考える。なお、本剤の臨床使用時の安全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。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びサルにおける吸収、分布、代謝、排泄並びに胎児移行性及び乳汁移行性に関する試験成績が提出された。血漿中未変化体濃度は、HPLC/UV 検出法 (定量下限: マウス: ■~■ $\mu\text{g/mL}$ 、ラット: ■~■ $\mu\text{g/mL}$ 、ウサギ: ■ $\mu\text{g/mL}$ 、イヌ ■ $\mu\text{g/mL}$ 、サル ■~■ $\mu\text{g/mL}$) 又は HPLC/MS/MS 法 (マウスのみ、定量下限 ■ $\mu\text{g/mL}$) によりバリデートされた方法¹⁷⁾ で測定された。¹⁴C-プレガバリン (¹⁴C 標識体 (本薬)) を用いた試験における血漿中放射能濃度は液体シンチレーションカウンターにより測定された (定量下限: バックグラウンド値)。特に記載のない限り、薬物動態パラメータは平均値又は平均値 \pm 標準偏差で示されている。

(1) 吸収

雌雄マウスに本薬 50 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 0.25 時間後に最高血漿中未変化体濃度 (C_{max}) 51.0 \pm 7.50 $\mu\text{g/mL}$ に達し、 AUC_{0-1} は 74.8 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であった。また、本薬 50 mg/kg を単回静脈内投与したときの AUC_{0-1} (79.6 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$) から算出した経口投与時のバイオアベイラビリティ (BA) は 94.0 % であった。なお、静脈内投与時の消失半減期 ($t_{1/2}$) は 3.4 時間であった (4.2.2.2.1)。

雄性ラットに本薬 50 mg/kg を単回経口投与したとき、血漿中未変化体濃度は投与 0.6 時間後に C_{max}

¹⁷⁾ イヌ血漿中未変化体濃度の測定方法については、バリデートされていない。

($52.7 \pm 2.9 \mu\text{g/mL}$) に達し、2.7 時間の $t_{1/2}$ で消失した。 $\text{AUC}_{0-\infty}$ は $243 \pm 20 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であり、本薬 50 mg/kg を静脈内投与したときの $\text{AUC}_{0-\infty}$ ($292 \pm 38 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$) から算出した経口投与時の BA は 83.3 %であった (4.2.2.2.2)。

雄性ラットに本薬 5、25、50、100 及び 150 mg/kg を単回経口投与したとき、血漿中未変化体濃度は投与 0.5~1.2 時間後に C_{max} (それぞれ 6.08 ± 0.34 、 28.4 ± 1.5 、 64.8 ± 12.1 、 91.8 ± 11.0 及び $127 \pm 13 \mu\text{g/mL}$) に達し、2.9~4.4 時間の $t_{1/2}$ で消失した。また、 $\text{AUC}_{0-\infty}$ はそれぞれ 25.2 ± 2.2 、 133 ± 9 、 317 ± 78 、 488 ± 97 及び $686 \pm 90 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であり、投与量の増加に伴って上昇した (4.2.2.2.3)。

雌雄サルに本薬 10、25、50 及び 100 mg/kg を単回経口投与¹⁸⁾ したとき、血漿中未変化体濃度は投与 0.9~2.3 時間後に C_{max} (それぞれ 12.3 ± 3.1 、 20.5 ± 5.5 、 40.6 ± 5.0 及び $47.0 \pm 14.7 \mu\text{g/mL}$) に達し、4.9~8.8 時間の $t_{1/2}$ で消失した。また、 $\text{AUC}_{0-\infty}$ はそれぞれ 91.1 ± 23.1 、 171 ± 42 、 376 ± 106 及び $400 \pm 163 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であり、本薬 25 mg/kg を単回静脈内投与したときの $\text{AUC}_{0-\infty}$ ($246 \pm 57 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$) から算出した BA は、それぞれ 92.8、70.3、76.8 及び 41.4 %で、高用量で低下が認められたが、吸収の飽和が一因と考えられている (4.2.2.2.4)。

雌雄マウスに本薬 100、500 及び 2500 mg/kg/日を 4 週間混餌投与したとき、投与 4 週後の消灯後 0~24 時間の血漿中未変化体濃度の $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ は、それぞれ 62.2、292 及び 1970 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であり、投与量の増加に伴って上昇した (4.2.3.4.1.2)。

雌雄マウスに本薬 200、1000 及び 5000 mg/kg/日を 4 週間又は 104 週間混餌投与したとき、投与 4 週後の消灯後 0~24 時間の血漿中未変化体濃度の $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ 並びに投与 4 及び 104 週後の消灯 4 時間後の血漿中未変化体濃度は下表のとおりであり、投与量に伴い上昇したが、長期間投与しても大きな変動は認められなかった (4.2.3.4.3.5、4.2.3.4.1.4)。

表 雌雄マウスに本薬を 104 週間反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

	$\text{AUC}_{0-24\text{h}} (\mu\text{g}\cdot\text{h/mL})$	$C_4 (\mu\text{g/mL})$ ^{a)}	
		4 週	104 週
200 mg/kg/日	146	7.47 ± 2.20	5.19 ± 2.00
1000 mg/kg/日	714	40.3 ± 7.45	34.77 ± 48.57
5000 mg/kg/日	3870	169 ± 70.8	118.85 ± 70.79

a) 消灯後 4 時間後の血漿中未変化体濃度

妊娠 6~15 日のマウスに本薬 500、1250 及び 2500 mg/kg/日を反復経口投与したとき、投与 6 日目の血漿中未変化体濃度の C_{max} 並びに $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ はそれぞれ 291 ± 22.3 、 640 ± 291 及び $1310 \pm 310 \mu\text{g/mL}$ 並びに 706、1680 及び 3790 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であり、用量の増加に伴って上昇した (4.2.3.5.2.1)。

雌雄ラットに本薬 500、1250 及び 2500 mg/kg/日を 2 週間反復経口投与又は混餌投与したとき、投与 10 日目又は 13 日目の消灯後 0~24 時間の血漿中未変化体濃度の薬物動態パラメータは下表のとおりであり、 C_{max} 及び $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ は用量の増加とほぼ比例して上昇した (4.2.3.2.1)。

表 雌雄ラットに本薬を 2 週間反復経口投与又は混餌投与したときの薬物動態パラメータ

	強制経口投与 ^{a)}		混餌投与 ^{b)}	
	$C_{\text{max}} (\mu\text{g/mL})$	$\text{AUC}_{0-24\text{h}} (\mu\text{g}\cdot\text{h/mL})$	$C_{\text{max}} (\mu\text{g/mL})$	$\text{AUC}_{0-24\text{h}} (\mu\text{g}\cdot\text{h/mL})$
500 mg/kg/日	166 ± 28.0	1230	99.3 ± 22.6	1900
1250 mg/kg/日	264 ± 70.6	3330	218 ± 57.8	4160
2500 mg/kg/日	441 ± 201	6140	415 ± 113	7640

a) 投与 10 日目の投与後 24 時間における測定値より算出

b) 投与 13 日目の消灯後 24 時間における測定値より算出

雌雄ラットに本薬 500、1250、2500 及び 5000 mg/kg/日を 4 週間混餌投与したとき、投与 4 週後の消

¹⁸⁾ 経鼻的に胃に挿管して投与された。

灯後0～12時間の血漿中未変化体濃度の C_{max} 並びに AUC_{0-24h} はそれぞれ 90.8、249、485 及び 700 $\mu\text{g/mL}$ 並びに 1530、4210、8700 及び 12900 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であり、高用量投与時では C_{max} 及び AUC_{0-24h} の上昇は用量比の増加を下回ったが、高用量での吸収の飽和が要因と考えられている (4.2.3.2.13)。

雌雄ラットに本薬 50、250、500 及び 1250 mg/kg/日 ¹⁹⁾ を 52 週間混餌投与したとき、投与 13 週後の血漿中未変化体濃度の AUC_{0-24h} 並びに投与 13 及び 48 週後の消灯 12 時間後の血漿中未変化体濃度は下表のとおりであり、長期間投与しても大きな変動は認められなかった (4.2.3.2.15)。

表 雌雄マウスに本薬を 13 又は 48 週間反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

	AUC _{0-24h} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	C ₁₂ ($\mu\text{g/mL}$) ^{a)}	
	13 週	13 週	48 週
50 mg/kg/日	189	8.71 ± 1.00	10.74 ± 1.85
250 mg/kg/日	1006	44.93 ± 13.30	51.30 ± 9.91
500 mg/kg/日	1775	84.07 ± 20.23	119.10 ± 20.37
1250 mg/kg/日	4705	245.00 ± 38.79	-

a) 消灯 12 時間後の血漿中未変化体濃度

雌雄ラットに本薬 50、100、150、300、450 及び 900 mg/kg/日 ²⁰⁾ を 4 又は 104 週間混餌投与投与したとき、投与 4 週後の血漿中未変化体濃度の AUC_{0-24h} 並びに 4 及び 104 週後の消灯 7 時間後 (4 週時は 6 又は 8 時間後) の血漿中未変化体濃度は下表のとおりであり、長期間投与により、高用量投与群で高値を示した (4.2.3.4.3.7、4.2.3.4.1.6)。

表 雌雄マウスに本薬を 4 又は 104 週間反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

	AUC _{0-24h} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	血漿中未変化体濃度 ($\mu\text{g/mL}$)			
		4 週	4 週		104 週
			C ₆ ^{a)}	C ₈ ^{b)}	C ₇ ^{c)}
50 mg/kg/日	157	9.02 ± 1.23	7.56 ± 1.04	9.08 ± 7.21	
100 mg/kg/日	315	13.3 ± 4.75	17.4 ± 7.41	21.8 ± 4.98	
150 mg/kg/日	603	27.4 ± 0.55	28.4 ± 3.43	24.2 ± 27.8	
300 mg/kg/日	951	49.1 ± 8.23	41.1 ± 12.1	84.1 ± 20.7	
450 mg/kg/日	1740	84.0 ± 10.8	84.9 ± 5.21	129 ± 21.6	
900 mg/kg/日	2960	113 ± 48.7	128 ± 21.8	193 ± 67.9	

a) 消灯 6 時間後の血漿中未変化体濃度

b) 消灯 8 時間後の血漿中未変化体濃度

c) 消灯 7 時間後の血漿中未変化体濃度

妊娠 6～17 日のラットに本薬 500、1250 及び 2500 mg/kg/日 を反復経口投与したとき、投与 10 日目の血漿中未変化体濃度の C_{max} 並びに AUC_{0-24h} はそれぞれ 321 ± 74.3、623 ± 93.9 及び 614 ± 119 $\mu\text{g/mL}$ 並びに 2060 ± 212、6590 ± 1263 及び 9470 ± 1214 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であり、 AUC_{0-24h} は用量の増加に伴って上昇したが、 C_{max} は 1250 mg/kg/日 以上の群で同程度であり、高用量での吸収の飽和が要因と考えられている (4.2.3.5.2.2)。

妊娠 6 日～哺育 20 日のラットに本薬 50、100、250、1250 及び 2500 mg/kg/日 を反復経口投与したとき、哺育 12～14 日目における血漿中未変化体濃度の C_{max} 並びに AUC_{0-24h} はそれぞれ 46.5 ± 10.9、79.9 ± 14.8、159 ± 45.0、572 及び 695 $\mu\text{g/mL}$ 並びに 241 ± 19.3、601 ± 100、1380 ± 442、6170 及び 8930 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であり、高用量投与時では C_{max} 及び AUC_{0-24h} の上昇は用量比の増加を下回ったが、高用量での吸収の飽和が要因と考えられている (4.2.3.5.3.1)。

幼若ラット (7 日齢) 及び成熟ラット (12 週齢) に本薬 50、100、250 及び 500 mg/kg/日 を 3 週間反復経口投与したときの血漿中未変化体濃度の C_{max} 及び AUC_{0-24h} は下表のとおりであり、用量の増加に伴って上昇した。また、 C_{max} については幼若動物と成熟動物で大きく異ならなかったが、 AUC_{0-24h} は

¹⁹⁾ 1250 mg/kg/日 群は、13 週間までの投与とされた。

²⁰⁾ 50、150 及び 450 mg/kg/日 群には雄、100、300 及び 900 mg/kg/日 群には雌を用いた。

幼若ラットと比較して成熟ラットで高値を示した（4.2.3.5.4.7、4.2.3.5.4.8）。

表 幼若及び成熟ラットに本薬を3週間反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

	幼若ラット		成熟ラット	
	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-24h} (µg·h/mL)	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-24h} (µg·h/mL)
50 mg/kg/日	43.1	130	53.7	212
100 mg/kg/日	87.5	251	100	444
250 mg/kg/日	198	614	205	1070
500 mg/kg/日	371	1280	294	2000

妊娠6～20日のウサギに本薬250、500及び1250 mg/kg/日を反復経口投与したとき、投与9日目の血漿中未変化体濃度のC_{max}並びにAUC_{0-24h}はそれぞれ236 ± 26.2、266 ± 32.8及び392 ± 16.5 µg/mL並びに1400 ± 199、2020 ± 303及び4800 ± 864 µg·h/mLであり、投与量の増加に伴って上昇したが、投与量の増加の割合と比較して小さく、高用量での吸収の飽和が要因と考えられている（4.2.3.5.2.3）。

雌雄サルに本薬25、50、100及び500 mg/kg/日を1日1回又は本薬500 mg/kgを4時間間隔で1日2回（1000 mg/kg/日）4週間反復経口投与したとき、投与初日と4週後の血漿中未変化体濃度の薬物動態パラメータは下表のとおりであり、反復投与による蓄積は認められなかった。またC_{max}及びAUC_{0-24h}の上昇は、投与量の増加の割合を下回り、消化管吸収の飽和が要因と考えられている（4.2.3.2.17）。

表 雌雄サルに本薬を4週間反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

	投与初日		投与4週	
	C _{max} (µg/mL)	AUC ₀₋₂₄ (µg·h/mL)	C _{max} (µg/mL)	AUC ₀₋₂₄ (µg·h/mL)
25 mg/kg/日	27.5 ± 6.0	256 ± 34.6	34.2 ± 18.2	224 ± 27.8
50 mg/kg/日	41.3 ± 9.1	458 ± 86.6	51.5 ± 11.9	427 ± 117.4
100 mg/kg/日	36.5 ± 16.2	443 ± 221.9	48.0 ± 12.8	404 ± 128.1
500 mg/kg/日	89.8 ± 30.6	1270 ± 542.3	106 ± 31.0	1040 ± 251.7
1000 mg/kg/日 ^{a)}	103 ± 15.8	1900 ± 387.6	146 ± 34.2	2200 ± 640.2

a) 1日2回投与、4時間間隔

雌雄サルに本薬10、25、100、250及び500 mg/kg/日を13～69週間²¹⁾反復経口投与したとき、各評価時期における投与2時間後の血漿中未変化体濃度は下表のとおりであり、反復投与により大きな変動は認められなかった。なお、血漿中未変化体濃度の上昇は、投与量の増加の比を下回り、高用量での吸収の飽和が要因と考えられている（4.2.3.2.20）。

表 雌雄サルに本薬を反復経口投与したときの血漿中未変化体濃度

	13週	52週	65週
10 mg/kg/日	9.66 ± 2.62	ND	14.0 ± 3.8
25 mg/kg/日	22.5 ± 4.2	ND	26.6 ± 4.7
100 mg/kg/日	44.4 ± 13.7	ND	40.5 ± 8.5
250 mg/kg/日	58.6 ± 18.0	ND	ND
500 mg/kg/日	83.2 ± 27.1	75.1 ± 8.6	ND

ND: 算出せず

(2) 分布

雄性マウスに¹⁴C標識体（本薬）10 mg/kgを単回経口投与したとき、組織中放射能濃度はほとんどの組織において投与1時間後に最高値に達し、膵臓で最も高く、その他、腎臓、副腎、脾臓、肝臓、心臓及び筋肉において、血中放射能濃度よりも高い放射能が認められた。脳における放射能濃度は血中放射能濃度の1/4未満であった。投与8時間後では膵臓以外の組織における放射能濃度は定量下限未満まで低下した（4.2.2.3.1）。

²¹⁾ 10、25及び100 mg/kg/日群では同用量を65～69週間投与し、500 mg/kg/日群では250 mg/kg/日を13週投与後、500 mg/kg/日を52週間投与した。

雌雄ラットに¹⁴C 標識体 (本薬) 10 mg/kg を単回経口投与したとき、組織中放射能濃度はほとんどの組織において投与 1 時間後に最高値に達し、脾臓で最も高く、その他に腎臓、涙腺及び包皮等において血中放射能濃度よりも高い放射能が認められた。脳における放射能濃度は血中放射能濃度の 1/4 未満であった。投与 48 時間後には包皮、水晶体、前立腺及び脾臓以外の組織における放射能濃度は定量下限未満まで低下した (4.2.2.3.2)。

雌雄サルに¹⁴C 標識体 (本薬) 24.5 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 4 時間後の組織中放射能濃度は腎臓で最も高く、その他に精巣上体、精巣、脾臓等で血中放射能濃度よりも高い放射能が認められた。脳における放射能濃度は血中放射能濃度の 1/3 未満であった。ほとんどの組織において、投与 10 時間後の組織中放射能濃度は投与 4 時間後よりも減少が認められた (4.2.2.3.4)。

妊娠 19 日目のラットに¹⁴C 標識体 (本薬) 10 mg/kg を単回経口投与したとき、胎児組織において母体血液と同程度又は母体血液よりも高い放射能が認められ、胎児の水晶体において最も高い放射能が検出された (4.2.2.3.3)。

in vitro (限外ろ過法) において、マウス、ラット及びサル血漿に本薬を 0.1~20 µg/mL となるように添加したとき、本薬は血漿タンパクにほとんど結合しなかった (4.2.2.3.5、4.2.2.3.6)。

マウス、ラット、イヌ及びサル血液に¹⁴C 標識体 (本薬) を 0.1~20 µg/mL となるように添加したとき、*in vitro* における赤血球/血漿分配係数は、それぞれ 0.78~0.81、0.75~0.80、0.69~0.73 及び 0.75~0.82 であった (4.2.2.3.8)。

(3) 代謝

雄性マウス、雌雄ラット、雌雄イヌ及び雌雄サルに¹⁴C 標識体 (本薬) を経口投与し、代謝物について検討した結果、いずれの動物種においても血漿中には主に未変化体が検出された。マウス及びラットの尿中ではわずかに N-メチル体が検出され、イヌの尿中においては、未変化体 (尿中放射能の 50.0%) の他に主代謝物として N-メチル体 (尿中放射能の 44.6%) が検出された (4.2.2.4.3、4.2.2.4.4、4.2.2.4.5、4.2.2.4.6 及び 4.2.2.4.7)。

雄性ラット、雄性イヌ及び雄性サルの肝細胞質画分並びにミクロソーム画分に¹⁴C 標識体 (本薬) を添加し、*in vitro* における本薬の代謝について検討したとき、いずれの動物種においても代謝物は認められなかった (4.2.2.4.8)。

ラット、イヌ及びサルの肝細胞に¹⁴C 標識体 (本薬) を添加し、*in vitro* における本薬の代謝について検討したとき、いずれの動物種においても主に未変化体が認められ、ラット及びイヌ肝細胞ではわずかに N-メチル体の生成が認められた (4.2.2.4.9)。

本薬 (S-エナンチオマー (S 体)) を経口投与した雌雄マウス、雌雄ラット、妊娠ウサギ及び雌雄サルの血漿における PD0144550 (R 体) 濃度は、定量下限未満であった (4.2.2.4.10)。

雌雄ラットに PD0144550 (R 体) 0.1、0.5 及び 2.5 mg/kg/日を 12 週間反復経口投与したとき、血漿中における本薬 (S 体) 濃度は定量下限未満であった (4.2.2.4.11)。

雌雄ラットに本薬 500、1250、2500 及び 5000 mg/kg/日²²⁾ を 2 週間反復経口投与又は混餌投与、4 週間混餌投与したとき、CYP 含量の増加並びに CYP 分子種 (CYP2B1/2 及び CYP2E1) 活性の上昇が認められた (4.2.3.2.1、4.2.3.2.13)。

²²⁾ 5000 mg/kg/日は 4 週間反復投与試験のみで検討した。

(4) 排泄

マウスに ^{14}C 標識体 (本薬) 25 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 48 時間後までに投与放射能の 92.9 %が尿中に排泄された (4.2.2.4.2)。

雄性マウスに本薬 1000 mg/kg/日を 2 週間反復経口投与した後、 ^{14}C 標識体 (本薬) 300 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 24 時間後までに投与放射能の 87.4~97.8 %が尿中に排泄された (4.2.2.4.3)。

雌雄ラットに ^{14}C 標識体 (本薬) 25 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 96 時間後までに尿中及び糞中にそれぞれ投与放射能の 94.9 及び 4.2 %が排泄された (4.2.2.4.5)。

雌雄イヌに ^{14}C 標識体 (本薬) 10 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 96 時間後までに投与放射能の 95.6 %が尿中に排泄された (4.2.2.4.4)。

雌雄サルに ^{14}C 標識体 (本薬) 10 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 96 時間後までに尿中及び糞中にそれぞれ投与放射能の 91.0 及び 4.9 %が排泄された (4.2.2.4.7)。

雌性ラットに妊娠 6 日から授乳期まで本薬 50、100、250、1250 及び 2500 mg/kg/日を反復経口投与したとき、乳汁中への本薬の移行が認められ、投与 4 時間後の乳汁中未変化体濃度は血漿中未変化体濃度の 0.77~1.56 倍であった (4.2.2.3.7)。

<審査の概略>

(1) 本薬の分布特性について

機構は、マウス及びラットの分布試験において、膵臓及び水晶体等で蓄積が認められていることから、蓄積が生じる機序及びヒトにおける安全性について申請者に説明を求めた。

申請者は、本薬はアミノ酸トランスポーターの一つであるシステム L により輸送されると考えられるが (参考 4.3.10)、システム L は血液脳関門や腸管に存在し、本薬の透過性に関与する以外に、膵臓にも存在することが報告されていることから (Mann GE et al, *Pancreas*, 4: 601-605, 1989、金井好克 *脳科学*, 24: 367-377, 2002)、本薬は膵臓に高い分布特性を示したと考えられること、水晶体には複数の中性アミノ酸輸送系が存在しており (Reddy VN et al, *Exp Eye Res*, 15: 731-750, 1973)、GABA の構造類似体である本薬が、それらの輸送体を介して水晶体に分布したと考えられることを説明した。また申請者は、ラットに本薬を単回投与したときの各組織における放射能濃度推移を用いてシミュレーションを行った結果、いずれの組織においても投与 3 日以内に定常状態に達すると考えられたことを説明した。その上で申請者は、げっ歯類 (マウス及びラット) を用いた分布試験では、膵臓に高い放射能が認められたが、サルでは血液と同程度又はそれ以下であり (4.2.2.3.1、4.2.2.3.2 及び 4.2.2.3.4)、ラット及びヒト赤血球を用いてシステム L の輸送能を検討したところラットで高値を示したことから (Yao SYM et al, *Biochem J*, 292: 655-660, 1993)、本薬の膵臓への取り込みには種差が存在する可能性が考えられること、ラット 4 週間経口投与試験 (4.2.3.2.13、4.2.3.2.14) において、膵臓重量の減少、単細胞壊死、チモーゲン顆粒の減少及び腺房萎縮が認められたが、これらの変化は摂餌量及び体重増加量の減少に起因する二次的な変化であると考えられ、休薬により回復傾向を示したこと、膵臓におけるこれらの変化はマウス及びサルを用いた試験では観察されなかったことを説明した。また申請者は、各動物種における反復投与毒性試験において、眼科学的検査及び病理組織学的検査で水晶体に変化は認められなかったことを説明した。

さらに申請者は、帯状疱疹後神経痛患者を対象とした国内外のプラセボ対照試験²³⁾において、国内臨床試験では膵臓に関連する有害事象は認められず、海外臨床試験では膵炎が0.12% (1/852例)で認められたが、プラセボ群においても認められ(0.25% (1/398例))、本剤投与例では処置することなく回復し、プラセボ投与例でも投与中止により回復したこと、国内外の長期投与試験²⁴⁾では膵臓に関連する有害事象は認められていないこと、海外市販後安全性データ(2004年7月6日~2009年7月31日)において、膵臓に関連する有害事象の報告頻度は、0.97例/10万人・年であり、そのうち重篤な事象は膵炎28例、急性膵炎12例、リパーゼ増加5例、膵がん及び血中アミラーゼ増加各2例、膵嚢胞、膵機能不全、再発性膵炎、褐色細胞腫、血中インスリン異常、血中インスリン増加、インスリンCペプチド増加及び血中アミラーゼ減少各1例であったことを説明し、膵臓に関連する有害事象の発現率が低く、詳細な検討は困難であるが、本剤投与時に発現が認められた膵炎は、処置を行わずに回復していることから、現時点では重大な問題を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、水晶体における安全性について、国内外のプラセボ対照試験²³⁾及び長期投与試験²⁴⁾における本薬の水晶体への蓄積に係る可能性がある有害事象は下表のとおりであったが、国内臨床試験ではいずれも軽度又は中等度であり、海外臨床試験においては高度の事象が認められたが、長期投与試験の1例(視覚異常)を除き投与中止、減量又は処置なしで回復したこと、海外市販後安全性データ(2004年7月6日~2009年7月31日)において、水晶体に関連する有害事象の報告頻度(例/10万人・年)は、霧視6.34、視力障害3.33、視力低下1.36、白内障0.34、眼の障害0.30、眼の異常感0.089、白内障手術0.089、弱視0.035及び水晶体混濁0.018であったことを説明した上で、本剤投与時に眼に関連する有害事象が、国内外の臨床試験でプラセボ群よりも本剤群で多く認められていることから、添付文書の「重要な基本的注意」の項において、「本剤の投与により、霧視、視力低下があらわれることがあるので、診察時に、眼障害について問診を行う等注意し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと」と注意喚起することを説明した。

表 国内外臨床試験における水晶体に関連する有害事象発現率

	国内臨床試験			海外臨床試験		
	プラセボ対照試験		長期投与試験	プラセボ対照試験		長期投与試験
	プラセボ群	本剤群		プラセボ群	本剤群	
評価例数	98	273	126	398	852	429
水晶体に関連する有害事象全体	4.1 (4)	8.1 (22)	12.7 (16)	3.0 (12)	7.5 (64)	7.9 (34)
目の異常感	0	0.7 (2)	0	0	0	0
白内障	0	1.1 (3)	4.0 (5)	0.3 (1)	0.1 (1)	1.9 (8)
霧視	1.0 (1)	3.3 (9)	3.2 (4)	2.8 (11)	5.8 (49)	5.4 (23)
視力低下	3.1 (3)	2.6 (7)	5.6 (7)	0	0.9 (8) ^{a)} ^{b)}	0.7 (3)
視覚障害	0	0.7 (2)	0	0	0.8 (7) ^{c)}	0

発現率(%) (発現例数)

a) MedDRA 基本語「意味不明な障害」1例を含む。

b) MedDRA 基本語「一過性視力低下」1例を含む。

c) MedDRA 基本語「光視症」1例を含む。

機構は、本剤投与時の膵臓における安全性については、現時点で大きな問題はないと考える。また、水晶体における安全性については、国内外の臨床試験において霧視、弱視等の有害事象が多く認められていることから、添付文書上で注意喚起を図るとともに、医療関係者及び患者に対しても適切に情報提供を行うことが必要と考える。なお機構は、膵臓及び眼に関する有害事象の発現状況等について

²³⁾ 国内: 5.3.5.1.2: A0081120、海外: 5.3.5.1.3: 1008-030、5.3.5.1.4: 1008-045、5.3.5.1.5: 1008-127、参考 5.3.5.1.6: 1008-132 及び 5.3.5.1.7: 1008-196

²⁴⁾ 国内: 5.3.5.2.4: A0081121、海外: 5.3.5.2.2: 1008-061、5.3.5.2.3: 1008-198

は、製造販売後調査で引き続き検討する必要があると考える。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本薬の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験、幼若動物を用いた試験、局所刺激性試験、その他の毒性試験（抗原性試験、不純物の毒性試験）の成績が提出されている。

(1) 単回投与毒性試験 (4.2.3.1.1、4.2.3.1.2、4.2.3.1.3、4.2.3.1.4、4.2.3.1.5)

単回投与毒性については、マウス及びラットにおける経口投与又は静脈内投与試験並びにサルを用いた経口投与試験が実施された。概略の致死量は、マウス及びラットの経口投与において 5000 mg/kg 超、静脈内投与において 300 mg/kg 超と判断されており、サルでは 2000 mg/kg 超と判断されている。投与後の症状として、マウスの経口投与で自発運動低下、マウスの静脈内投与で体重減少、ラットの経口投与で自発運動低下、尿による汚れ及び下痢、ラットの静脈内投与で自発運動低下、尿による汚れ、運動失調及び体重減少、サルでは嘔吐、下痢、軟便及び自発運動低下が認められた。

(2) 反復投与毒性試験

反復投与毒性については、ラット（4、13 及び 52 週：混餌投与）及びサル（4、13 及び 65 週²⁵⁾：経口投与）における反復投与試験が実施された。本薬の主な標的臓器/組織及び所見は、中枢神経系（自発運動の低下及び運動失調等）、泌尿器系（膀胱粘膜固有層の浮腫及び出血、膀胱粘膜上皮の過形成及び腎盂腎炎）、血液及び骨髄（赤血球数の増加、血小板数の低下、骨髄の総有核細胞数又は巨核球数の減少）、精巣上体（精子数減少、間質の線維化及び単核細胞浸潤）、前立腺（萎縮及び菲薄化）、脾臓（単細胞壊死及び腺房細胞の萎縮）、肺（泡沫状肺泡マクロファージの集簇）、鼻腔（鼻汁の分泌及び化膿性鼻炎）、皮膚（尾又は四肢の皮膚症）であり、腎盂腎炎及び肺の所見以外は回復性が示されている。ラット（4 及び 13 週間反復投与試験）における無毒性量は、50 mg/kg/日と判断されており、52 週間反復投与試験における無毒性量は得られていないが、当該試験における最低用量（50 mg/kg/日）の雄において認められた血液学的検査値の変動は軽微であったこと、海外臨床試験（5.3.4.1.3: A0081022）成績において、ヒトでは血小板数の変化に影響を及ぼさないと判断されていることから、当該用量（50 mg/kg/日）における血漿中未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-24h} ²⁶⁾ とヒトにおける本剤の臨床最大用量を投与した際の C_{max} 及び AUC_{0-24h} ²⁷⁾ を比較した結果、 C_{max} 及び AUC_{0-24h} はそれぞれヒトの 1.23 及び 1.94 倍高値であった。また、サルにおける無毒性量は、10 mg/kg/日（13 週間反復投与試験及び慢性投与試験）又は 25 mg/kg/日（4 週間反復投与試験）と判断されており、10 mg/kg/日を投与したときの C_{max} 及び AUC_{0-24h} ²⁸⁾ は、ヒトにおける臨床最大用量を投与した際の C_{max} 及び AUC_{0-24h} ²⁷⁾ と比較して、それぞれ 1.2 及び 0.8 倍であった。

1) ラット 4 週間混餌投与試験 (4.2.3.2.13)

²⁵⁾ 一部の動物については、臨床検査等を実施するために、69 週まで投与した。

²⁶⁾ ラット 13 週間混餌投与試験 (4.2.3.2.15) の雄における C_{max} (12.7 µg/mL) 及び AUC_{0-24h} (228 µg·h/mL) を用いて算出。

²⁷⁾ 日本人健康成人男性に本剤の臨床最高用量である 300 mg を 1 日 2 回 7 日間反復経口投与したとき (5.3.3.1.2) の C_{max} (10.3 µg/mL) 及び AUC_{0-24h} (117.6 µg·h/mL (AUC_{0-12h} (58.8 µg·h/mL) から推測)) を用いて算出。

²⁸⁾ サルにおける 10 mg 投与時の C_{max} 及び AUC_{0-24h} は、薬物動態試験 (4.2.2.2.4) でのパラメータ (C_{max} : 12.3 µg/mL、 AUC_{0-24h} : 91.1 µg·h/mL) を用いて算出。

ラット（雌雄各 18～21 例/群）に本薬 500、1250、2500 及び 5000 mg/kg/日を 4 週間混餌投与したとき、5000 mg/kg/日群の雄 2 例及び雌 1 例が投与 3～4 週に死亡し、病理組織学的検査において、膀胱炎又は腎盂腎炎が認められた。生存例では、すべての本薬群で運動失調、自発運動低下、刺激に対する反応性の亢進、尿による汚れ、体重増加抑制、血小板数の減少、尾の皮膚症、エトキシレゾルフィン O-脱エチル化酵素（EROD）活性の上昇が認められ、雄で血液学的検査値の変化（赤血球数、ヘモグロビン量及びヘマトクリット値の増加）、精巣上体の変化（精子数減少、間質の線維化及び単核細胞浸潤）、膀胱拡張が認められた。1250 mg/kg/日以上群で摂餌量減少、肝チトクローム P450 総量の増加と肝酵素（アニリン水酸化酵素（AH）、ニトロソジメチルアミン N-脱メチル化酵素（NMND）、ペントキシレゾルフィン O-脱アルキル化酵素（PROD））活性の上昇、2500 mg/kg/日群以上で CYP2B1/2 及び CYP2E 量の増加、膵臓重量の減少、雌で赤血球数の増加、5000 mg/kg/日群で骨髄の巨核球数の減少、膵臓の病変（単細胞壊死、チモーゲン顆粒の減少及び腺房細胞の萎縮）、雄で前立腺に対する影響（重量減少、萎縮及び菲薄化）、精巣上体の肥大、精子肉芽腫が認められた。また、500 mg/kg/日群及び 1250 mg/kg/日群の雌各 1 例で腎盂腎炎が認められた。これらの変化は、尾の皮膚症を除き 4 週間の休薬により回復又は回復傾向を示したが、尾の皮膚症は休薬期間終了時にも 1250 mg/kg/日群以上で認められた。以上より、本試験ではすべての本薬投与群で影響が認められたため、無毒性量は得られていない。

2) ラット 4 週間混餌投与試験 (4.2.3.2.14)

ラット（雌雄各 18～21 例/群）に本薬 50、100 及び 250 mg/kg/日を 4 週間混餌投与したとき、死亡例は認められず、100 mg/kg/日以上群で摂餌量の増加、血小板数の減少、雄で膵臓及び前立腺重量の減少、250 mg/kg/日群で尾の皮膚症が認められたが、いずれも 4 週間の休薬により回復した。以上より、無毒性量は 50 mg/kg/日と判断されている。

3) ラット 13 週間混餌投与試験 (4.2.3.2.15)

ラット（雌雄各 10～22 例/群）に本薬 50、250、500 及び 1250 mg/kg/日を 13 週間混餌投与したとき、250 mg/kg/日群の雌 1 例が投与 12 週目に腎盂腎炎により死亡した。生存例では、250 mg/kg/日以上群で尾の皮膚症、体重増加抑制、摂餌量の減少、赤血球数の増加、血小板数の低下、骨髄における総有核細胞数の減少及び細胞充実性の低下、500 mg/kg/日以上群で泡沫状肺胞マクロファージの集簇、雄で精巣上体重量の減少、雌で尿による汚れ、1250 mg/kg/日群で自発運動の低下、膀胱に対する影響（粘膜固有層の浮腫又は出血、粘膜上皮の過形成）、雄で精巣の精子形成上皮の変性、雌で血清リンの増加及び腎盂腎炎が認められている。以上より、無毒性量は 50 mg/kg/日と判断されている。

4) ラット 52 週間混餌投与試験 (4.2.3.2.16)

ラット（雌雄各 25 例/群）に本薬 50、250 及び 500 mg/kg/日を 52 週間混餌投与したとき、250 mg/kg/日群の雌 1 例が腎盂腎炎により投与 44 週に死亡し、本薬による影響と考えられている。その他に 50 mg/kg/日群で 1 例、250 mg/kg/日群で 3 例、500 mg/kg/日群で 3 例の死亡又は安楽死例が認められたが、本薬との関連性は否定されている。生存例では、すべての本薬群で血液学的検査値の変化（赤血球数の増加、平均赤血球容積の低下及び血小板数の低下）、雌で尿による汚れ、250 mg/kg/日以上群で摂餌量減少、尾の皮膚症、骨髄の総有核細胞数の減少及び細胞充実性の低下、唾液腺の重量減少及び腺房部の分泌量減少、雄で平均血小板容積の増加、500 mg/kg/日群で膀胱粘膜固有層の出血及び浮腫、肺胞マクロファージの集簇、雄で体重増加抑制、精巣上体重量の減少が認められた。以上より、本試験ではすべての本薬群で影響が認められたため、無毒性量は得られていない。

5) サル 4 週間経口投与試験 (4.2.3.2.17)

サル（雌雄各 4～8 例/群）に本薬 25、50、100 及び 500 mg/kg/日を 1 日 1 回又は 500 mg/kg/回を 1 日 2 回（1000 mg/kg/日、500 mg/kg（BID）群）4 週間反復経口投与したとき、500 mg/kg（BID）群の雌雄各 2 例で死亡又は瀕死状態のために安楽死処置が行われた。これらの動物では運動失調と自発運動低下が認められ、雌の 2 例ではチアノーゼ及び体温低下を示したが、病理学的変化は認められなかった。生存例において、100 mg/kg/日以上群で鼻汁の分泌、500 mg/kg/日以上群で軟便、下痢、運動失調、尾又は四肢の皮膚症及び化膿性鼻炎が認められ、尾の皮膚症については回復性を確認できなかった。50 mg/kg/日以上群における個体別心臓比重量（体重比又は脳重量比）は、対照背景データの変動範囲を超えており、500 mg/kg/日群の雌では平均心臓比重量（脳重量比）の増加が認められ、雌の少数例では心肥大等も認められたが、その他の動物では心臓病変とは関連がなく、心臓病変は対照群でも認められたことから、本薬と心臓所見との関連性は明確になっていない。以上より、無毒性量は 25 mg/kg/日と判断されている。

6) サル 13 週間経口投与試験 (4.2.3.2.18、4.2.3.2.19)

サル（雌雄各 3～4 例/群）に本薬 10、25、100 及び 500 mg/kg/日を 13 週間反復経口投与したとき、死亡例は認められなかった。25 mg/kg/日以上群で尾の皮膚症が認められ、500 mg/kg/日群の雌雄各 1 例で尾の遠位部が壊死したために切断された。500 mg/kg/日群で軟便、下痢、骨髄における異常巨核球及び鼻汁分泌の頻度上昇が認められた。以上より、無毒性量は 10 mg/kg/日と判断されている。

7) サル慢性経口投与試験 (4.2.3.2.20、参考 4.2.3.2.21)

サル（雌雄各 3 例/群）に本薬 10、25、100 及び 500 mg/kg/日²⁹⁾ を 65 週間²⁵⁾ 反復経口投与したとき、本薬投与に関連する死亡例は認められず、25 mg/kg/日以上群で尾の皮膚症、100 mg/kg/日以上群で赤血球の自己凝集反応、500 mg/kg/日群で軟便及び下痢が認められた。また、500 mg/kg/日群の雌においてリストセチン又はアラキドン酸存在下で行った血小板凝集反応を増強したが、コラーゲン及びアデノシン二リン酸誘発性血小板凝集に対しては影響が認められなかったため、生物学的な意義はないものと考えられている。なお、尾の病変は、500 mg/kg/日群の雌 1 例を除いて試験終了前までに回復し、試験終了時には赤血球の自己凝集反応は認められなかった。以上より、無毒性量は 10 mg/kg/日と判断されている。また、大腿骨の骨髄成分、末梢血の赤血球及び血小板形態について、レトロスペクティブに評価した結果、100 mg/kg/日群以上の雌で総赤芽球系細胞数の減少、100 mg/kg/日群以上の雄及び 500 mg/kg/日群の雌で巨核球数の減少が認められた。

(3) 遺伝毒性試験

遺伝毒性については、細菌を用いる復帰突然変異試験(4.2.3.3.1.1、4.2.3.3.1.2、4.2.3.3.1.3、4.2.3.3.1.4)、ほ乳類培養細胞を用いる遺伝子突然変異試験 (4.2.3.3.1.5)、ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験 (4.2.3.3.1.6)、マウス及びラット *in vivo* 不定期 DNA 合成試験 (4.2.3.3.2.1、4.2.3.3.2.3)、マウス及びラット小核試験 (4.2.3.3.2.2、4.2.3.3.2.4) が実施された。染色体異常試験において、S9 mix の存在下で、細胞あたりの染色体異常数及び染色体異常を有する細胞の発現頻度が増加したが、最高濃度（1600 µg/mL（約 10 mM））でのみ認められており、連続する 2 用量で変化が認められていないことを踏まえると、生物学的意義はないと判断されている。なお、染色体異常を有する細胞の発現頻度の増加が認められなかった最高濃度は 900 µg/mL（約 5.7 mM）であり、ヒトに臨床最大用量を投与したときの

²⁹⁾ 投与 13 週間は 250 mg/kg/日を投与し、その後 500 mg/kg/日に増量して 52 週間投与した。

$C_{max}^{27)}$ と比較して、87.4 倍の乖離が認められている。また、マウス小核試験において、B6C3F1 の雄で 2000 mg/kg の投与 24 時間後に小核を有する多染性赤血球 (Micronucleated polychromatic erythrocyte: MNPCE) の出現頻度の有意な増加が認められたが、認められた MNPCE の出現頻度 (0.78 %) は陰性対照群の投与 24~48 時間後値 (0.46~0.96 %) の範囲内であり、他の用量群、性別及び系統では、MNPCE の発現頻度の増加は認められなかったこと等から、認められた変化は擬陽性と判断されている。なお、MNPCE の発現頻度の増加が認められなかった最高用量は 1000 mg/kg であり、マウス 4 週間投与試験から求めた AUC_{0-24h} は 653 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であり、ヒトに臨床最大用量 (300 mg を 1 日 2 回) を投与したときの $AUC_{0-24h}^{27)}$ と比較して、5.5 倍の乖離が認められている。その他の試験については、すべて陰性であったことから、本薬が遺伝毒性を示す可能性は低いと考えられている。

(4) がん原性試験

がん原性については、マウス及びラットにおける 2 年間のがん原性試験が実施され、マウスで血管肉腫の増加が認められたが、腫瘍発生の機序からヒトへの外挿性は低く、ヒトでのリスクを示唆するものではないと判断されている。なお、マウスにおいて血管肉腫発生率の上昇が認められなかった用量群 (200 mg/kg/日群) における暴露量 (AUC_{0-24h}) は、ヒトに最大臨床用量である 300 mg を 1 日 2 回投与した際の暴露量²⁷⁾と同程度であった。

1) マウスがん原性試験 (4.2.3.4.1.4, 4.2.3.4.1.5)

マウス (雌雄各 64~66 例/群) に本薬 200、1000 及び 5000 mg/kg/日を 104 週間混餌投与したとき、1000 mg/kg/日以上以上の群の雄及び 5000 mg/kg/日群の雌で腹部領域の蝕知可能な腫瘍の発生率の増加、すべての本薬投与群の雌及び 1000 mg/kg/日以上以上の群の雄で肝腫瘍の発生率増加、1000 mg/kg/日以上以上の群の雄と 1000 mg/kg/日の雌で脾臓肥大が認められた。また、血管肉腫が用量依存的に認められた (雄: 陰性対照群 2 例、本薬各用量群でそれぞれ 3、19 及び 22 例 (以下同様)、雌: 2、7、19 及び 25 例)。血管肉腫は複数の部位に発生したが、特に高頻度に認められたのは肝臓、脾臓及び骨髄であった。なお、非腫瘍性病変として尾先端部の欠落、脾臓の髓外造血、精巣変性、膀胱拡張、肝臓の類洞細胞過形成、巨核球過形成、血小板数の増加、赤血球及び血小板の形態学的異常、血小板の顆粒減少、肺におけるマクロファージの浸潤及び肉芽腫性炎症等が認められた。

マウス (雌雄各 65 例/群) に本薬 200、1000 及び 5000 mg/kg/日を 104 週間混餌投与したとき、雄において用量依存的に血管肉腫が認められた (雄: 陰性対照群 2 例、本薬各用量群でそれぞれ 5、6 及び 14 例 (以下同様)、雌: 6、9、10 及び 13 例)。血管肉腫は複数の部位に発生したが、特に肝臓、脾臓及び骨髄で高頻度に発現し、雌では子宮にも高頻度に認められた。なお、非腫瘍性病変としては、肺胞マクロファージの浸潤、平均赤血球容積の増加、平均赤血球色素量の増加、血小板数の増加、平均血小板容積の増加、赤血球及び血小板の形態学的異常、骨髄における総巨核球数増加、顆粒球系細胞過形成の頻度減少、巨核球数の増加、巨核球細胞分裂の頻度増大及び活性化マクロファージの浸潤等が認められた。

2) ラットがん原性試験 (4.2.3.4.1.6, 4.2.3.4.1.7)

雄性ラット (65 例/群) に本薬 50、150 及び 450 mg/kg/日、雌性ラット (65 例/群) に本薬 100、300 及び 900 mg/kg/日を 104 週間混餌投与したとき、雄で脳髄膜腫 (悪性)、雌で皮膚扁平上皮がん (悪性) がそれぞれ用量依存的に認められたが、いずれも担腫瘍動物数は少なく (いずれも陰性対照群 0 例、本薬各用量群でそれぞれ 0、0 及び 2 例)、これらの腫瘍の発生率は、これまでの報告 (Bomhard E,

Exp Toxic Pathol, 44: 381-392, 1992) 及び試験実施施設の背景データにおける自然発生率の範囲内であったことから、本薬はラットにおいてがん原性を示さないと判断されている。また、非腫瘍性病変として、新生血管形成を伴う角膜炎、眼底蒼白、角膜の慢性又は活動性の炎症、両側性の網膜萎縮、赤血球数の増加、ヘマトクリット値の増加、血小板数の減少、骨髄中の巨核球数の減少、精巣の小型化、精細管萎縮、精液形成欠如、腎盂腎炎及び子宮角の拡張等が認められた。

なお、バックアップとして同一デザインのがん原性試験が実施されたが、認められた所見は類似しており、雄で大脳の顆粒細胞腫及び心臓の神経鞘腫が用量依存的に認められたが、いずれも担腫瘍動物数は少なく、異なる統計手法により傾向検定を実施した結果、統計学的に有意な正の用量相関は認められなかった。

(5) 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性については、ラットにおける受胎能及び初期胚発生に関する試験、マウス、ラット及びウサギにおける胚・胎児発生に関する試験、ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験が実施された。また、幼若動物（7及び21日齢のラット）における単回及び反復毒性試験並びに生殖毒性試験が実施された。

雄の親動物においては、精子に対する影響（運動能、精巣上体内精子数の減少、正常な形態を呈する精子の比率低下）、交配させた雌において受胎率の低下及び着床数の減少が認められ、雌の親動物では、性周期の異常及び吸収胚数の増加が認められた。胚・胎児については、胎児体重の低値及び骨化の進行が認められ、出生児では、生存率低下、体重の低値、聴覚性驚愕反応の低下、発育遅延及び生殖能に対する影響等が認められた。出生児に対する無毒性量（50 mg/kg/日）における暴露量とヒトでの臨床最大用量での暴露量（AUC_{0-24h}）²⁷⁾を比較した結果、2倍の乖離が認められている。また、ラットにおいて、本薬の胎盤移行性（4.2.2.3.3）及び乳汁移行性（4.2.3.5.3.1）が示されている（「(ii) 薬物動態試験成績の概要 (2) 分布及び (4) 排泄」の項参照）。

幼若動物においては、中枢神経に対する影響、聴覚驚愕刺激に誘発される反応性に対する影響及び皮膚びらの発生率上昇が認められ、生殖発生毒性として平均着床数の減少、平均生存胎児数の減少、雄で精子に関する影響、雌で発情サイクルに関する異常が認められた。

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

① 雄性ラットの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

雄性ラット（25例/群）に本薬250、1250及び2500 mg/kg/日を、交配77日前から交配期間中を通して15週間反復経口投与したとき、親動物に本薬投与に関連する死亡例は認められなかった。すべての本薬群で体重増加抑制、摂餌量の減少、精子の運動能の低下、1250 mg/kg/日以上群で一過性の自発運動低下、精巣上体重量の減少、精巣上体内腔の壊死細胞片、精巣上体尾部の精子数の減少、正常な形態を呈する精子の比率低下、交尾までの平均日数の延長、受胎率の低下、着床数及び生存胎児数の減少、着床前胚損失率の上昇、2500 mg/kg/日群で尿による汚れ、紅涙及び口周囲の赤色変色が認められ、2500 mg/kg/日群では妊娠例が認められなかった。以上より、本試験では一般毒性及び生殖能に関する無毒性量は得られていない。なお、休薬期間（9週間）を設け、1週あたり2匹の雌と同居させることにより受胎能低下と精子数及び精子運動能に対する影響の可逆性を評価した結果、1250 mg/kg/日以上群の休薬1週及び2500 mg/kg/日群の休薬2週において、妊娠雌個体の総数の減少、1250 mg/kg/日以上群の休薬1及び2週、2500 mg/kg/日群の休薬3週において、着床数の減少、さらに1250 mg/kg/日以上群の休薬1週及び2500 mg/kg/日群の休薬2及び3週において、生存胎児数の減少が認められ、

2500 mg/kg/日群では休薬 4 週まで着床前胚損失率の上昇が認められたが、休薬 5 週後には回復が認められた (4.2.3.5.1.1)。

上記試験において、すべての本薬群で生殖能に対する影響が認められたため、より低用量の試験が実施された。雄ラット (30 例/群) に本薬 50、100 及び 250 mg/kg/日を、交配 77 日前から交配期間中を通して 15 週間反復経口投与したとき、すべての本薬群で頭部/背部の被毛に赤色の汚れ及び体重増加抑制、100 mg/kg/日以上で摂餌量の減少、250 mg/kg/日群で赤色の鼻汁が認められた。いずれの用量群においても、受胎率、交尾率、雌雄の生殖能パラメータ及び交尾までの日数に対する影響は認められなかった。以上より無毒性量は、親動物の一般毒性について 50 mg/kg/日未満、生殖毒性について 250 mg/kg/日、胎児について 250 mg/kg/日と判断されている (4.2.3.5.1.2)。

なお、先の試験 (4.2.3.5.1.1) の 250 mg/kg/日群で認められた精子運動能の低下は軽度であり、雄の生殖指標 (精巣上体重量、精巣上体尾部の精子数及び精子形態) への影響を伴っておらず、受胎能に影響が認められなかったこと、後の試験 (4.2.3.5.1.2) では影響が認められなかったことから、250 mg/kg/日群で認められた精子運動能の低下は、毒性学的に意義のある変化ではないと考えられている。

② 雌性ラットの受胎能及び初期胚発生に関する試験 (4.2.3.5.1.3)

雌性ラット (30 例/群) に本薬 500、1250 及び 2500 mg/kg/日を、交配 15 日前から妊娠 7 日まで反復経口投与したとき、2500 mg/kg/日群の雌 1 例において原因不明の死亡例が認められた。すべての本薬群で尿による汚れ、体重増加抑制傾向及び摂餌量の減少、1250 mg/kg/日群で尾のただれ、2500 mg/kg/日群で一過性の自発運動の低下、粗毛、流涙、紅涙及び吸収胚数の増加に起因する着床後胚損失率の上昇が認められた。なお、1250 mg/kg/日以上で発情期及び発情休止期の延長、完了性周期数の減少が認められたが、試験実施施設の背景データを勘案した結果、生物学的意義は低いと考えられている。その他、交尾率、受胎率、黄体数、着床数、生存及び死亡胎児数及び着床前胚損失率に対する影響は認められなかった。以上より無毒性量は、親動物の一般毒性について 500 mg/kg/日未満、生殖毒性について 2500 mg/kg/日、胎児について 1250 mg/kg/日と判断されている。

2) 胚・胎児発生に関する試験

① マウス胚・胎児発生に関する試験 (4.2.3.5.2.1)

妊娠マウス (26~46 例/群) に本薬 500、1250 及び 2500 mg/kg/日を、妊娠 6 日から 15 日まで反復経口投与したとき、親動物に本薬投与に関連する死亡例は認められなかった。いずれの投与群においても一般状態、生殖能及び胎児に対する影響は認められなかったことから、無毒性量は母動物の一般毒性、生殖能及び胚・胎児発生に関して 2500 mg/kg/日と考えられている。

② ラット胚・胎児発生に関する試験 (4.2.3.5.2.2)

妊娠ラット (22~25 例/群) に本薬 500、1250 及び 2500 mg/kg/日を、妊娠 6 日から 17 日まで反復経口投与したとき、すべての本薬群で自発運動の低下、尾の皮膚症、歯ぎしり、尿による汚れ及び体重減少 (妊娠 9 日まで)、1250 mg/kg/日以上で紅涙及び脱毛、2500 mg/kg/日群で体重増加抑制、摂餌量の減少が認められ、500 及び 1250 mg/kg/日群で運動失調が認められた。胎児に対する影響として、すべての本薬群で第 1 頸椎前結節の未骨化の発生率上昇傾向、1250 mg/kg/日以上で頬骨と上顎骨の癒合の発生率上昇、骨化の進行 (中節骨及び踵骨の骨化、過剰な腰肋骨、胸及び頸肋骨の癒合)、2500 mg/kg/日群では胎児体重の減少、鼻骨間癒合の発生率上昇が認められた。なお、第 1 頸椎前結節の未骨化については奇形ではなく、母体への影響に伴う骨化遅延の範囲と考えられている。頬骨と上顎骨の癒合及び鼻骨間癒合の発生率上昇については、異常形態発生を意味するものではなく、骨化の

進行により縫合部が通常よりも早期に閉鎖したと考えられること、骨化の進行については、外表奇形及び骨格奇形が認められていないことから毒性所見とは判断されていない。以上より無毒性量は、母動物について 500 mg/kg/日未満、胚・胎児発生について 1250 mg/kg/日と考えられている。

③ ウサギにおける胚・胎児発生に関する試験 (4.2.3.5.2.3)

妊娠ウサギ (18~21 例/群) に本薬 250、500 及び 1250 mg/kg/日を、妊娠 6 日から 20 日まで反復経口投与したとき、1250 mg/kg/日群の 1 例が妊娠 20 日に流産し、妊娠 21 日に瀕死状態のため安楽死処置され、当該動物では盲腸粘膜及び粘膜下の浮腫が認められた。母動物では、すべての本薬群で運動失調、自発運動の低下、低体温及び糞便量減少が認められ、投与期間中の体重増加亢進及び投与期間終了後の体重増加抑制、1250 mg/kg/日群では 1 例で全胚吸収が認められた。胎児においては、1250 mg/kg/日群で胎児体重の低値、胎盤重量の減少傾向、骨化抑制を示す胎児比率の増加及び骨化部位の減少が認められたが、これらの所見は胎児及び胎盤重量の減少と関連した胎児の成長抑制を示唆するものと考えられている。以上より無毒性量は、母動物については 250 mg/kg/日未満、胚・胎児発生について 500 mg/kg/日と考えられている。

3) ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 (4.2.3.5.3.1)

妊娠ラット (27~31 例/群) に本薬 50、100、250、1250 及び 2500 mg/kg/日を、妊娠 6 日から哺育 20 日まで反復経口投与したとき、2500 mg/kg/日群の 2 例に瀕死期状態が認められ、安楽死処置されている。250 mg/kg/日群 (1 例)、1250 mg/kg/日群 (16 例) 及び 2500 mg/kg/日群 (16 例) において分娩後 2 週間以内に全出生児が死亡し、2500 mg/kg/日群の 3 例において妊娠 24 日目までに分娩できなかったため、それぞれ安楽死処置されている。生存例の母動物では、すべての本薬群で自発運動の低下、運動失調、歯ぎしり及び尾の皮膚症、100 mg/kg/日以上群で体重増加抑制、摂餌量の減少、1250 mg/kg/日群以上で尿による汚れ及び尿による異常着色、紅涙、膈分泌物及び難産、2500 mg/kg/日群で鼻鏡部に赤色の汚れ、体脂肪減少、哺育行動の異常及び妊娠期間の延長が認められた。胎児及び出生児においては、250 mg/kg/日以上群で生後 4 日における生存児数の低下、1250 mg/kg/日以上群で死産児/死亡状態で発見された児数の増加、着床後胚損失率の上昇、1 腹あたりの出生児数の減少、出生時及び生後 21 日の生存率低下が認められた。1250 mg/kg/日群では 16/24 腹の出生児が生後 14 日以内に全て死亡し、2500 mg/kg/日群では全出生児とも生後 3 日までに死亡した。分娩に至らなかった 2500 mg/kg/日群の胎児では、限局性浮腫の発生率が上昇し、1250 mg/kg/日群以上の胎児又は死亡が確認された出生児では尿管拡張の発生率が上昇した。生存例において、100 mg/kg/日以上群の雌で体重増加抑制、250 mg/kg/日以上群で出生児体重の低値、皮膚冷感、削瘦、聴覚性驚愕反応の低下、雄で体重増加抑制、1250 mg/kg/日群で脱水、取り扱い時に振戦又はふるえが認められた個体数の増加、発育遅延 (耳介の開展、精巣下降及び陰茎亀頭の包皮分離)、生殖能に対する影響 (受胎率低下、黄体数減少、着床数減少、生存胎児数減少、同腹児数減少及び着床前胚損失率の上昇、F₂ 世代の胎盤重量増加) が認められた。以上より無毒性量は、母動物の一般毒性について 50 mg/kg/日未満、母動物の生殖能について 250 mg/kg/日未満、出生児 (雄) について 100 mg/kg/日、出生児 (雌) について 50 mg/kg/日と考えられている。

4) 幼若動物における試験

① 単回投与毒性試験 (参考 4.2.3.5.4.1)

7 又は 21 日齢のラット (雌雄各 10 例/群) に本薬 500、1250 及び 2500 mg/kg を単回経口投与したとき、死亡例は認められず、いずれの週齢においても、すべての本薬群で体重増加抑制が認められ、7

日齢ラットにおいては、2500 mg/kg 群で剖検時に胸腺の赤色化が認められた。以上より、概略の致死量は 2500 mg/kg 超と判断されている。

② トキシコキネティクス試験 (4.2.3.5.4.7、4.2.3.5.4.8)

幼若 (7 日齢) 又は成熟 (12 週齢) ラット (雌雄各 3~12 例/群) に本薬 50、100、250 及び 500 mg/kg/日 を 3 週間反復経口投与したとき、幼若動物の 50 mg/kg/日群の雄 2 例及び 250 mg/kg/日群の雄 1 例及び雌 6 例で投与過誤によると考えられる死亡例、成熟動物の 100 mg/kg/日群の雌 1 例において、投与 7 日目に死亡例が認められた³⁰⁾。また、幼若、成熟動物ともに、すべての本薬群において自発運動の散発的亢進が認められた。

③ 反復投与毒性試験 (4.2.3.5.4.2)

7 日齢のラット (雌雄各 20~24 例/群) に本薬 100、250 及び 500 mg/kg/日 を 7 週間反復経口投与したとき、投与 39 日に 500 mg/kg/日群の雌 1 例で赤色尿、尿路結石及び腎盂拡張と関連する腎盂腎炎及び膀胱炎が認められ、瀕死状態のため安楽死処置された。生存例では、すべての本薬群で歯ぎしり、自発運動の亢進、流涎及び体重増加抑制、250 mg/kg/日以上の群で粗毛及び摂餌量の減少が認められた。500 mg/kg/日群で肝細胞の有糸分裂像の増加が認められたが、この変化量はわずかであり、肝臓重量に対する影響は認められなかったことから、毒性学的な意義はないと判断されている。以上より無毒性量は、100 mg/kg/日未満と判断されている。

④ 発達神経毒性試験 (4.2.3.5.4.3、4.2.3.5.4.4)

7 日齢のラット (雌雄各 16 例/群) に本薬 50、250 及び 500 mg/kg/日 を 7 週間反復経口投与したとき、すべての本薬群で歯ぎしり、自発運動の亢進、反応性亢進及び体重増加抑制、雄で聴覚性驚愕反応の減少及び常同行動時間の延長傾向、雌で聴覚性驚愕反応の増加傾向が認められた。以上より無毒性量は、50 mg/kg/日未満と判断されている。

7 日齢のラット (雌雄各 16 例/群) に本薬 50、100、250 及び 500 mg/kg/日 を 7 週間反復経口投与したとき、すべての本薬群で自発運動の亢進又は低下、歯ぎしり及び体重増加抑制、100 mg/kg/日以上の群で体重減少、250 mg/kg/日以上の群で反応性亢進及び痙攣、500 mg/kg/日群の雄で皮膚びらんの発生率上昇が認められた。機能観察総合評価法 (Functional Observational Battery; FOB) において、投与 2 週目の 250 mg/kg/日以上の群の雌及び投与 4 週目の 100 mg/kg/日以上の群の雄において、ホームケージ内で開眼している個体の増加が認められ、覚醒亢進状態にあったことが示唆されている。また、投与 4 週のオープンフィールド試験において、500 mg/kg/日群の雄では立ち上がり回数の減少及び排尿回数の増加が認められた。投与終了 1 週間後において、250 mg/kg/日以上の群の雄で聴覚性驚愕刺激に対する最大反応の減少、500 mg/kg/日群の雄で聴覚刺激に対する経時的な馴化の消失が認められ、投与終了 2 週後の水迷路試験において、500 mg/kg/日群の雌で成績不良が認められた。以上より、神経の発生毒性に対する無毒性量は 100 mg/kg/日、その他全体的な毒性に関する無毒性量は 50 mg/kg/日未満と判断されている。

⑤ 生殖発生毒性試験

7 日齢のラット (雌雄各 16 例/群) に本薬 50、250 及び 500 mg/kg/日 を、雄は無処置雌との交配 7 週間前から交配期間終了まで、雌は無処置雄との交配 7 週間前から妊娠 7 日まで反復経口投与したとき、本薬投与による死亡例は認められず、すべての本薬投与群で歯ぎしり、自発運動の亢進及び体重増加抑制傾向、250 mg/kg/日以上の群で尿による汚れが認められ、雄では 500 mg/kg/日群で精巣上体重量の

³⁰⁾ 本試験においては、TK 測定が主目的であったことから、剖検は実施されていない。

減少、精子運動能の低下、正常な形態を呈する精子比率の減少、交配した無処置雌における平均着床数並びに1腹あたりの平均生存胎児数の減少及び着床前胚損失率の上昇が認められた。雌ではすべての本薬群で平均着床数並びに平均生存胎児数の減少傾向及び着床前胚損失率の上昇傾向、250 mg/kg/日以上以上の群で発情休止期の延長及び着床後胚損失率の上昇が認められた。以上より無毒性量は、雄の一般毒性について50 mg/kg/日未満、生殖能について250 mg/kg/日、胎児について250 mg/kg/日と判断されており、雌の一般毒性について50 mg/kg/日未満と判断されている(4.2.3.5.4.5)。なお、雌の生殖能及び胎児に関する無毒性量については、すべての用量群で妊娠率が低く、着床前胚損失率の変動が大きかったために本試験成績を評価できなかったことから、追加試験が実施された。

7日齢の雌性ラット(各20例/群)に本薬50、250及び500 mg/kg/日を無処置雄との交配7週間前から妊娠7日まで反復経口投与したとき、本薬投与による死亡例は認められず、すべての本薬群で自発運動の亢進及び体重増加抑制、250 mg/kg/日以上以上の群で発情サイクルの異常、発情休止期の延長及び受胎率の低下傾向が認められた。以上より無毒性量は、親動物の一般毒性について50 mg/kg/日未満、生殖能について50 mg/kg/日、胎児について250 mg/kg/日と判断されている(4.2.3.5.4.6)。

(6) 局所刺激性試験

局所刺激性については、ウサギを用いた刺激性試験及び*in vitro*におけるヒト血液に対する適応性試験が実施された。本薬は静脈内投与時に刺激性を示さず、また*in vitro*においてヒト血液に適応性があるものと考えられている。

1) ウサギを用いた刺激性試験(4.2.3.6.1)

雌性ウサギ(5例)の耳介静脈より本薬20 mg/mL溶液(0.9% NaCl溶液に溶解)1 mLを0.6 mL/分(12 mg/分)の速度で5日間反復投与したとき、投与部位の変色及び腫張は溶媒投与群と同程度であり、本薬投与による肉眼所見及び病理組織学的所見は認められなかったことから、本薬は刺激性を有しないと判断されている。

2) *in vitro*におけるヒト血液に対する適応性試験(4.2.3.6.2)

ヒト血漿又は血液と本薬(20 mg/mL)を0.2~10 mg/mLとなるように混合したとき、沈降、凝固又は溶血は認められなかった。また、ヒト血液に本薬(20 mg/mL)を4 mg/mLとなるよう混合したとき、赤血球脆弱性に対する影響は認められなかった。以上より、本薬はヒト血液に対して適応すると判断されている。

(7) その他の毒性試験

その他の毒性試験として、抗原性試験及び不純物の毒性試験等が実施された。抗原性については、ラットを用いた局所リンパ節試験が実施され、抗原性を有しないと判断されている。不純物の毒性については、本薬のR-エナンチオマー(PD0144550)及び製剤の[]である[](PD0147804)並びに本薬の製造時に生じる[](類縁物質C*)、合成中間体である本薬[](類縁物質D*)についての毒性試験が実施され、いずれの不純物も本薬を超える毒性所見は認められず、遺伝毒性を示す可能性は低いと判断されている。また、類縁物質C*及び類縁物質D*を用いたウサギ眼刺激性試験では中等度の刺激性が認められたが、洗浄により刺激性は軽減した。

1) ラットを用いた局所リンパ節試験(参考4.2.3.7.1.1)

雄性ラット(6例/群)に本薬5及び7.5%溶液(ジメチルスルホキシドに溶解)75 µLを耳介外側に

1日1回4日間連続塗布したとき、毒性所見及び耳介における病理組織学的所見は認められなかった。また、本薬はリンパ節の重量、細胞数、³H-チミジン取り込み、ブロモデオキシウリジン (BrdU) -標識細胞の比率、T及びBリンパ球の比率、芽球細胞数に影響を及ぼさなかったことから、検討した濃度ではラットにおいて接触感作を生じないと判断されている。

2) 不純物の毒性試験

① PD0144550 の毒性試験

ラット（雌雄各 10 例/群）に PD0144550 0.1、0.5 及び 2.5 mg/kg/日を 13 週間反復経口投与したとき、死亡例は認められず、2.5 mg/kg/日群の 1 例で痙攣が認められたが、その他に影響は認められなかった。以上より、無毒性量は 0.5 mg/kg/日と判断されている。また、本試験の骨髄を用いて実施した小核試験において、染色体異常誘発性は認められなかった（4.2.3.7.6.1）。

PD0144550 について、細菌を用いる復帰突然変異試験が実施され、変異原性は認められなかった（4.2.3.7.6.2）。

② PD0147804 の毒性試験

ラット（雌雄各 10 例/群）に PD0147804 0.5、5 及び 10 mg/kg/日を 4 週間反復経口投与したとき、いずれの用量群においても影響は認められず、無毒性量は 10 mg/kg/日と判断されている（4.2.3.7.6.3）。

上記試験の骨髄を用いて実施した小核試験において、染色体異常誘発性は認められなかった（4.2.3.7.6.4）。

PD0147804 について、細菌を用いる復帰突然変異試験が実施され、変異原性は認められなかった（4.2.3.7.6.5）。

③ 類縁物質 C* の毒性試験

ラット（雌雄各 5 例）に類縁物質 C* 2000 mg/kg を単回経口投与したとき、死亡例は認められず、雌雄で下痢、雄で鼻周囲の汚れが認められた。以上より経口投与時の概略の致死量は 2000 mg/kg 超と判断されている（4.2.3.7.6.6）。

ウサギ（雌雄各 5 例）に類縁物質 C* 2000 mg/kg を単回経皮投与したとき、死亡例は認められず、毒性所見も認められなかった。以上より経皮投与時の概略の致死量は 2000 mg/kg 超と判断されている（4.2.3.7.6.7）。

雄性ウサギ（3 例）の背部に類縁物質 C* 500 mg を蒸留水で湿らせて貼付したとき、1 例において紅斑が認められたが、その他の動物では所見は認められず、刺激性はほとんどないものと判断されている（4.2.3.7.6.8）。

雄性ウサギ（6 例）に類縁物質 C* 0.1 mL（約 35 mg）を単回点眼投与し、点眼 30 秒後に半数の動物の両眼を蒸留水で洗浄したとき、眼の洗浄に関わらず、充血、眼脂及び腫脹を特徴とする結膜炎が認められ、これらの症状は点眼 48 時間後までに消失した（4.2.3.7.6.9）。

雄性モルモット（10 例）に類縁物質 C* 300 mg（水で溶解）を週 2 回 6 時間ずつ 3 週間塗布し、最終感作の 2 週間後に類縁物質 C* 300 mg を感作箇所と別の無処置箇所に 6 時間塗布したとき、皮膚反応は認められず、皮膚感作性を有さないものと考えられている（4.2.3.7.6.10）。

類縁物質 C* について細菌を用いる復帰突然変異試験が実施され、変異原性は認められなかった（4.2.3.7.6.11）。

④ 類縁物質 D* の毒性試験

ラット（雌雄各 5 例）に類縁物質 D* 2000 mg/kg を単回経口投与したとき、死亡例は認められず、

立毛、背弯姿勢、よろめき歩行、嗜眠、不安定、眼瞼下垂、流涎及び呼吸数の減少が認められた。以上より経口投与時の概略の致死量は 2000 mg/kg 超と判断されている (4.2.3.7.6.12)。

ウサギ (雌雄各 5 例) に類縁物質 D* 2000 mg/kg を単回経皮投与したとき、死亡例は認められず、紅斑、乾燥、痂皮の形成及び落屑が認められた。以上より経皮投与時の概略の致死量は 2000 mg/kg 超と判断されている (4.2.3.7.6.13)。

雄性ウサギ (3 例) の背部に類縁物質 D* 500 mg を蒸留水で湿らせて貼付したとき、一般状態及び皮膚症状の所見は認められなかったことから、刺激性はないと判断されている (4.2.3.7.6.14)。

雄性ウサギ (6 例) に類縁物質 D* 0.1 mL (約 38 mg) を単回点眼投与し、点眼 30 秒後に半数の動物の両眼を蒸留水で洗浄したとき、洗浄を行わなかった動物では角膜混濁、腫張と眼瞼の外転・部分閉鎖を伴う結膜の充血、瞬膜の蒼白及び眼脂が認められ、中等度の刺激性を示したが、洗浄を行った動物では軽度の結膜刺激が認められたのみであった (4.2.3.7.6.15)。

雄性モルモット (10 例) に類縁物質 D* 約 190 mg (ココナツ油で溶解) を週 2 回 6 時間ずつ 3 週間塗布し、最終感作の 2 週間後に類縁物質 D* 250 mg を感作箇所と別の無処置箇所に 6 時間塗布したとき、皮膚反応は認められず、皮膚感作性を有さないものと考えられている (4.2.3.7.6.16)。

類縁物質 D* について細菌を用いる復帰突然変異試験が実施され、変異原性は認められなかった (4.2.3.7.6.17)。

<審査の概略>

(1) 皮膚毒性について

機構は、反復投与毒性試験において皮膚障害の発現が認められているが、本所見の機序について説明した上で、ヒトにおける安全性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、サルに本薬 6 mg/kg/h を 96 時間まで持続静脈内投与し、皮膚毒性の時間的推移の評価を行った試験 (参考 4.2.3.7.7.4) において、皮膚障害の発現に先立って血管病変及び浮腫が認められ、サル 2 週間持続静脈内投与試験 (4.2.3.2.12) においても、2 mg/kg/h 以上の群で四肢、口腔粘膜に局限した皮膚の変性血管病変、浮腫及び鼻甲介の病変が認められたことから、本薬投与による血管変化が皮膚病変の原因となる可能性が考えられ、血管障害の二次的変化として浮腫が生じると考えられたが、本薬の最高用量として 200 mg/kg/日 を投与したサル 4 週間静脈内投与試験 (4.2.3.2.10) ではこれらの変化は認められず、ラットの持続静脈内投与試験 (4.2.3.2.7 及び 4.2.3.2.8) で認められた浮腫又は腫脹は対照群でも認められたこと、サル及びラットにおける反復経口投与試験で認められた皮膚病変では、浮腫との関連性は認められなかったことを踏まえると、皮膚障害と浮腫との関連性は明らかではなく、皮膚障害の機序は明確になっていないことを説明した。また申請者は、国内プラセボ対照試験 (5.3.5.1.2: A0081120) では認められていないものの、海外のプラセボ対照試験³¹⁾ において、てんかん患者を対象とした試験で 2 例の重篤な皮膚障害 (スティーブンス・ジョンソン症候群: SJS) が報告されているが、1 例は他剤 (ラモトリギン) によるものと考えられ、本剤との因果関係は否定されてい

³¹⁾ 以下の 27 試験 (1008-155 試験は、帯状疱疹後神経痛と糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛を対象としているため重複)。

帯状疱疹後神経痛: 1008-030 (5.3.5.1.3)、1008-045 (5.3.5.1.4)、1008-127 (5.3.5.1.5)、1008-132 (参考 5.3.5.1.6)、1008-155、1008-196 (5.3.5.1.7)

糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛: 1008-014、1008-029、1008-040、1008-131、1008-149、1008-155、1008-173

てんかん: 1008-009、1008-011、1008-034、1008-112、1008-157、1008-167

全般性不安障害: 1008-021、1008-025、1008-026、1008-083、1008-085、1008-087

線維筋痛症: 1008-105、A0081056、A0081077

ること、別の1例では本剤の因果関係は否定されていないが、発現前に投与されたフェニトイン及びクラブラン酸カリウム・アモキシシリンが関与した可能性が考えられることを説明し、これらの症例において浮腫は認められなかったことを説明した。その上で申請者は、ラット及びサルにおいて皮膚病変が認められた際の C_{max} 及び AUC_{0-24h} （ラットでそれぞれ46.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 及び241 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、サルでそれぞれ27.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 及び219 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ ）はヒトに臨床最大用量（300 mgを1日2回）を投与した際の C_{max} 及び AUC_{0-24h} ²⁷⁾と比較して、それぞれ3及び2倍以上であり、ほとんどの動物で投与継続中に消失したこと、ラット局所リンパ節試験（参考4.2.3.7.1.1）において本薬は接触感作（アレルギー性皮膚炎）を誘発しなかったこと、帯状疱疹後神経痛患者を対象とした国内外のプラセボ対照試験³²⁾において、皮膚及び皮下組織障害に分類される有害事象³³⁾の発現率は下表のとおりであり、国内プラセボ対照試験では末梢性浮腫が認められた症例は少なく評価は困難であるが、海外臨床試験成績を踏まえると、末梢性浮腫と皮膚障害との関連性は低いと考えられ、認められた事象はほとんどが軽度から中等度であったことから、ヒトにおいて皮膚病変が問題となる可能性は低いと考えることを説明した。

表 帯状疱疹後神経痛患者を対象とした国内外プラセボ対照試験における皮膚及び皮下組織障害に分類される有害事象発現率

	国内		海外	
	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群
末梢性浮腫なし	14.4 (14/97)	9.6 (23/239)	8.0 (30/375)	5.7 (43/756)
末梢性浮腫あり	0 (0/1)	14.7 (5/34)	8.7 (2/23)	5.2 (5/96)
合計	14.3 (14/98)	10.3 (28/273)	8.0 (32/398)	5.6 (48/852)

発現率 (%) (発現例数/評価例数)

機構は、サルにおける静脈内持続投与試験（参考4.2.3.7.7.4）において、皮膚障害発症の前に血栓症が認められていることから、ヒトにおいても播種性血管内凝固症候群（DIC）等の血栓症が生じる可能性がないか、申請者に説明を求めた。

申請者は、血栓症はサル2週間持続静脈内投与試験（4.2.3.2.12）及びサルを用いた皮膚毒性の時間的推移の評価を行った試験（参考4.2.3.7.7.4）において発現していること、サル4週間経口投与試験（4.2.3.2.17）では皮膚障害が発症したものの、血液凝固パラメータであるプロトロンビン時間（PT）及び活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）に異常は認められず、血栓症等を示唆する臨床所見は認められなかったことから、持続静脈内投与が血栓症の発症に寄与したものと考えられることを説明した。また申請者は、国内外のプラセボ対照試験³¹⁾ではDICは1例も認められていないこと、非盲検試験を含む国内外の臨床試験では、海外での糖尿病性神経障害性疼痛患者を対象とした臨床試験でDICが1例認められたが、本剤との因果関係は否定されており、ヒトにおいてDICが発生する可能性は低いと考えることを説明した。

(2) 腎及び尿路系に対する影響について

機構は、ラット反復投与毒性試験で認められた腎及び尿路に対する影響（腎盂腎炎、膀胱の炎症及び膀胱粘膜固有層に対する影響）について、その発現機序を説明した上で、ヒトでの安全性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、膀胱への影響に関する作用機序は不明であるものの、ラット反復投与毒性試験では膀胱

³²⁾ 国内: A0081120 (5.3.5.1.2)、海外: 1008-030 (5.3.5.1.3)、1008-045 (5.3.5.1.4)、1008-127 (5.3.5.1.5)、1008-132 (参考5.3.5.1.6)、1008-196 (5.3.5.1.7)

³³⁾ MedDRAの「皮膚及び皮下組織障害」に分類される事象。なお、浮腫に関連する事象（眼窩周囲浮腫、顔面腫脹）は含まれていない。

拡張が認められており、膀胱拡張と関連する可能性が考えられること、本薬が排尿機能に対して作用することにより、尿路結石の形成又は下部尿路の上行性細菌感染を亢進又は増悪させることで、膀胱炎や腎盂腎炎を発現した可能性があると考えられることを説明した上で、本薬投与の際に認められた膀胱及び腎における浮腫、出血又は炎症等は、ほとんどが 250 mg/kg/日以上用量で発生し、これらの病変は、投与期間が延長してもその発現頻度が上昇することはないと、重症度も悪化していないことを説明した。さらに申請者は、腎及び下部尿路の変化はマウス及びラットのみで認められており、本薬をヒトに臨床最大用量を投与したときの AUC_{0-24h}²⁷⁾と比較して、暴露量の9倍³⁴⁾に相当する用量(500 mg/kg/日)を投与したサル慢性経口投与試験(4.2.3.2.20 及び参考 4.2.3.2.21)では認められなかったことから、これらの変化はげっ歯類に特異的な変化と考えられることを説明し、帯状疱疹後神経痛患者を対象とした国内外の臨床試験においても、泌尿器系の有害事象³⁵⁾が認められているものの、発現頻度は高いものではなく、長期投与により発現頻度が高くなることは示唆されなかったことから、ヒトでの腎及び尿路障害に関連する安全性に大きな問題はないと考えることを説明した。

(3) 血管肉腫及び血小板に対する影響について

機構は、マウスのがん原性試験で認められた血管肉腫について、その発現機序を説明するとともにヒトへの外挿性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、遺伝毒性を有しない薬物による発がんは、細胞毒性/再生による過形成、有糸分裂誘発又はアポトーシスの減少による細胞複製の亢進により生じると考えられるが、本薬はマウスを用いた単回投与又は反復投与試験において内皮細胞に対する細胞毒性の病理組織学的な変化は認められなかったこと、B6C3F1 マウスから単離した脾臓内皮細胞を用いて *in vitro* で細胞増殖について評価した試験(参考 4.2.3.4.3.12 及び参考 4.2.3.4.3.13)において、血清又は他の増殖因子の共存に関わらず、本薬は内皮細胞の増殖を亢進させなかったこと、マウス大動脈環を用いた試験(参考 4.2.3.4.3.14)において、血管の発生及び増殖に対し影響を及ぼさなかったこと、本薬を4週間混餌投与したマウスにおいて、肝内皮細胞におけるアポトーシスに影響を及ぼさなかったこと(参考 4.2.3.4.3.18)等から、本薬により発現する血管肉腫は間接的な有糸分裂の刺激によると考えられることを説明し、マウスがん原性試験(参考 4.2.3.4.1.4 及び参考 4.2.3.4.1.5)において巨大血小板数及び有糸分裂像を呈する巨核球数の増加が認められており、腫瘍発生率との間に相関が認められたことから、間接的な有糸分裂の刺激により血管肉腫が発現すると考えることは適切と考えることを説明した。また申請者は、血管肉腫は内皮細胞の腫瘍であり、内皮のホメオスタシスは部分的に血小板に依存し、血管新生及び脈管形成に血小板及び血小板由来のメディエータが重要な役割を果たしているが(Conway EM et al, *Cardiovasc Res*, 49: 507-521, 2001、Browder T et al, *J Biol Chem*, 275: 1521-1524, 2000、English D et al, *Cardiovasc Res*, 49: 588-599, 2001、Pinedo HM et al, *Lancet*, 352: 1775-1777, 1998、Yatomi Y et al, *Blood*, 96: 3431-3438, 2000)、マウスでは他の動物種よりも血小板数が多く、血小板の代謝回転速度及び活性が高いこと(参考 4.2.3.4.3.16、参考 4.2.3.4.3.23、参考 4.2.3.4.3.27、参考 4.2.3.4.3.33、参考 4.2.3.4.3.34、Tsakiris DA et al, *Thromb Haemost*, 81: 177-188, 1999、Winocour PD et al, *J Clin Lab Med*, 109: 464-468, 1987、Lee GE et al editors, *Wintrobe's Clinical Hematology 10th ed*, Williams & Wilkins, 25, 1998、Harker LA et al, *J Clin Invest*, 48: 963-974, 1969)、内皮の代謝回転速度が速いこと(Friedmann T editor, *The Development of Human Gene*

³⁴⁾ サル4週間投与試験(4.2.3.2.17)における500 mg/kg/日投与時の AUC_{0-24h}(1040 µg·h/mL)より算出。

³⁵⁾ MedDRAの「腎および尿路障害」及び「感染症および寄生虫症」に分類される泌尿器系有害事象と定義。

Therapy, Cold Spring Harbor Press, 539-540, 1999, Tannock IF et al, *Cancer Res*, 32: 77-82, 1972, Hobson B et al, *Br J Cancer*, 49: 405-413, 1984, Denekamp J, *Int J Radiat Biol*, 49: 357-380, 1986) が示されていることから、本薬投与によりマウスにおいてのみ血小板の形態異常及び血小板活性化、増殖因子濃度の上昇等が認められ、血管肉腫の発生頻度が増加した可能性があるものと考えられることを説明した。なお申請者は、ラットを用いた試験（参考 4.2.3.4.3.25、参考 4.2.3.4.3.33、参考 4.2.3.4.3.34 及び参考 4.2.3.4.3.35）においては、本薬を 18 ヶ月間投与後、血小板活性化に対する影響及び増殖因子（VEGF 及び PDGF）濃度に変化は認められず、内皮細胞及び肝細胞の BrdU-標識指数に影響は及ぼさなかったことから、腫瘍発生はマウスに特有の変化と考えられることを併せて説明した。

機構は、ラット反復投与毒性試験では血小板数の減少が認められており、血小板の機能について検討した試験（4.2.3.7.7.1）において、出血時間の延長が認められることから、これらの発現機序について考察し、ヒトに対する安全性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、ラット反復投与試験（4.2.3.2.13、4.2.3.2.14、4.2.3.2.15 及び 4.2.3.2.16）において、血小板数の減少とともに、骨髄の有核細胞数の減少が認められていること、ラットがん原性試験（4.2.3.4.1.6 及び 4.2.3.4.1.7）においても、血小板数の減少とともに骨髄の巨核球数の減少が認められていることから、ラットにおける血小板数減少の作用機序の詳細は不明であるものの、骨髄の巨核球数減少と関連している可能性が考えられることを説明し、血小板数の減少が認められたラットでの暴露量（50 mg/kg/日投与、AUC_{0-24h}: 228 µg·h/mL）はヒトに臨床最大用量を投与した際の暴露量²⁷⁾の約 2 倍以上であったこと、サル²⁸⁾の長期経口投与試験（4.2.3.2.20）では、血小板数に影響は認められなかったことを説明した。さらに申請者は、血小板の機能について検討した試験（4.2.3.7.7.1）において、血小板凝集能、PT 及び APTT に対する影響は認められず、出血時間について厳密な評価を行った試験（参考 4.2.3.7.7.2）では、出血時間について対照群との間に差は認められず、2500 mg/kg/日群でのみコラーゲン刺激による血小板凝集能の軽度低下（20～29%）が認められたことから、本薬はラットにおいて血小板数を軽度低下させるが、全体的な血小板機能は 2500 mg/kg/日まで影響されないものと考えられ、このときのラットにおける C_{max} 及び AUC_{0-24h}³⁶⁾ はそれぞれ 415 µg/mL 及び 7640 µg·h/mL であり、ヒトに臨床最大用量を投与した際の暴露量²⁷⁾のそれぞれ 40 及び 65 倍と考えられることを説明した。その上で申請者は、患者を対象とした臨床試験³⁷⁾では、本薬を最高 600 mg/日の用量で 3 年以上投与された患者における平均血小板数のベースラインからの変化は最大 5 %の増加であり、血小板数は正常範囲内に維持されたことから、臨床的に重要な変化ではないと考えられることを説明した。以上より申請者は、本薬はヒトに対し、ラットで認められた巨核球造血又は血小板数の低下を示さず、血小板機能に影響を与えないと考えられることから、ヒトにおいて出血に対するリスクが増大する可能性は低いと考えることを説明した。

³⁶⁾ ラット 2 週間反復経口及び混餌投与試験（4.2.3.2.1）において、本薬 2500 mg/kg/日を混餌投与したときの C_{max} 及び AUC_{0-24h}。

³⁷⁾ 以下の試験を対象とした（参考 4.3.39）。

二重盲検試験: 神経障害性疼痛: 1008-014、1008-029、1008-030、1008-040、1008-045、1008-060、1008-127、1008-131、1008-132、1008-149、1008-160、1008-173、1008-196、

てんかん: 1008-007、1008-009、1008-011、1008-034、1008-145

慢性疼痛: 1008-031、1008-032、1008-104、1008-105

全般性不安障害: 1008-021、1008-025、1008-026、1008-083、1008-085、1008-087、1008-088、1008-181

その他の精神疾患: 1008-017、1008-022、1008-080、1008-081/153、1008-082、1008-092、1008-094

非盲検試験: 疼痛: 1008-015、1008-033、1008-061、1008-074、1008-134、1008-165、1008-174、1008-183、1008-197、1008-198

てんかん: 1008-008、1008-010、1008-012、1008-035

精神疾患: 1008-084、1008-100

(4) 生殖発生毒性について

機構は、ラットの反復投与試験において認められた雄性生殖器に対する影響について、その発現機序を考察するとともに、ヒトに対する安全性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、ラット 4 週間反復投与試験 (4.2.3.2.13) において、500 mg/kg/日以上以上の群で精子数の減少、間質の線維化及び単核細胞浸潤等の精巣上体の変化が認められたが、ラット 13 又は 52 週間反復投与試験 (4.2.3.2.15 及び 4.2.3.2.16) 及びラット 104 週間がん原性試験 (4.2.3.4.1.6、4.2.3.4.1.7) では、精巣上体における当該病理組織学的変化は認められず、本薬の影響に一貫性は認められなかったことを説明した。また申請者は、ラットの雄性生殖器で認められた影響について、発現機序を検討することを目的とした雄の生殖パラメータの経時的評価試験 (4.2.3.5.5.1) では、本薬 2500 mg/kg/日を 6 週間経口投与したとき、投与 2 週から精管及び精巣上体尾部における精子の運動性低下が認められ、投与 2～6 週に精巣上体尾部における精子数の減少、投与 5～6 週で精巣上体頭部の精子数の減少が認められ、精子数の減少が精巣上体頭部よりも尾部で先立って認められたことから、本薬はラットの精巣上体における精子成熟に対し影響を及ぼしたと考えられ、精子形態の観察結果から、本薬は精子鞭毛の機能的成熟に変化をもたらすことにより、運動性の喪失及び精巣上体における精子数の減少を引き起こしたと考えられることを説明した。その上で申請者は、雄ラットを用いた受胎能及び初期胚発生に関する試験 (4.2.3.5.1.1 及び 4.2.3.5.1.2) では、1250 mg/kg/日以上以上の群で精巣上体重量、精子数及び精子運動性の低下、精子形態の異常及び受胎能の低下が認められたが、250 mg/kg/日群においては精巣上体又は精子パラメータに対する影響は認められなかったこと、これらの投与量における AUC_{0-24h} (1280 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$) は、日本人の臨床最大用量における AUC_{0-24h} ²⁷⁾ の約 11 倍であり、雄ラットに明らかな生殖毒性が発現した 1250 mg/kg/日における AUC_{0-24h} (3320 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$) はヒトでの暴露量²⁷⁾ よりも 28 倍高かったことを説明した。また申請者は、サルに本薬を最大 500 mg/kg/日まで投与し、最長 65 週間までの精液パラメータを評価した結果 (4.2.3.2.20)、精巣容積、射精量、総精子数、精子運動性、精子形態、器官重量及び病理組織学的所見に変化は認められなかったことを説明し、健康成人男性に本薬 200 mg を 1 日 3 回 14 週間投与したときの精液検体の解析を行った結果、精子の運動性では本剤群とプラセボ群との間に差は認められず、本薬はヒト男性の生殖機能に顕著な影響を与えなかったことから (5.3.4.1.1)、ヒト男性生殖器又は精巣上体において、ラットで認められた精巣上体重量、精子数及び精子運動性の低下、精子形態の異常及び受胎能の低下等が生じる可能性は低いと考えることを説明した。

機構は、雄性ラットへの投与が胚・胎児発生に及ぼす影響を検討した試験 (4.2.3.5.5.4) において、胎児異常が発現しており、海外添付文書において男性生殖能に関する注意喚起として、非臨床試験において催奇形性のリスクがあることが記載されていることから、本邦の添付文書においても同様の注意喚起を行う必要はないか、申請者に説明するよう求めた。

申請者は、当該試験において、雄性ラットに無処置雌との交配 77 日前から全交配期間にかけて、本薬 100、250 及び 500 mg/kg/日を反復経口投与したとき、胎児では鎖肛、短尾、椎骨及び肋骨無形成、融合肋骨、心臓欠損、片側性無眼球等の奇形が認められたが、特定の奇形が用量依存的に増加することはなく、奇形を有する胎児又は母体の割合にも有意な増加は認められず、奇形の多くは発生率が背景データの範囲内であったことを説明した。その上で申請者は、異常が認められた胎児及び母体の総数 (胎児数/母体数) は、用量依存的に増加する傾向が認められており、雄性ラットの受胎能及び初期

胚発生に関する試験（4.2.3.5.1.1 及び 4.2.3.5.1.2）において胎児異常の発生頻度の増加が認められていることを踏まえると、本邦の添付文書においても胎児異常に関する情報を記載し、注意喚起を行うことを説明した。

機構は、ラット出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験（4.2.3.5.3.1）において、胎児の浮腫及び出生児の生殖能に対する影響等が認められていることから、胎児及び出生児に対する安全性を考慮した上で、本剤を妊婦に投与した際の安全性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、当該試験において、2500 mg/kg/日群の母体 2 例から計 3 例の胎児に浮腫が認められており、いずれも分娩できなかつた母体に認められたものであったが、当該用量における母体の暴露量（AUC_{0-24h}）は 8930 µg·h/mL とヒトに臨床最大用量を投与した際の暴露量²⁷⁾ の約 76 倍に相当することを考慮すると、ヒト胎児においてリスクとなる可能性は低いと考えることを説明した。また申請者は、同試験において、F₁ 動物の生殖能に対する影響は、母体の生殖能に顕著な毒性が認められた用量群（1250 mg/kg/日群）でのみ認められていることから、母体への毒性が F₁ 動物に影響を及ぼし、F₁ 動物の出生時から生後約 13 週（交配時期）までの体重減少並びに発育遅延等の一連の影響が、F₁ の生殖能に影響を及ぼした可能性があると考えられたが、F₁ 胎児の生殖能に影響が認められた用量（1250 mg/kg/日）における母動物の暴露量（AUC_{0-24h}: 6170 µg·h/mL）は、ヒトに臨床最大用量を投与した際の暴露量²⁷⁾ の約 52 倍に相当することから、ヒトにおいて出生児の生殖能に影響を及ぼす可能性は低いと考えるものの、妊娠中のヒトへの投与に関する安全性は確立していないことから、添付文書上で妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対する注意喚起を行うことを併せて説明した。

(5) 幼若動物に対する影響について

機構は、幼若動物の毒性試験において、成熟動物よりも低用量から影響が認められていることから、ヒトにおける安全性について注意喚起を行う必要がないか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、幼若動物を用いた毒性試験（4.2.3.5.4.3 及び 4.2.3.5.4.5）において、体重増加抑制、神経症状（歯ぎしり及び自発運動の亢進）及び性周期の異常（発情休止期の延長）が成熟動物よりも低い投与量で認められたが、これらの所見は質的に同等であり、幼若動物では本薬に対する感受性が高くなったためと考えることを説明し、添付文書上の小児等への投与の項において「低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）」と記載するとともに、「その他の注意」の項において、幼若動物では成熟動物と比較して本薬の毒性に対する感受性が高いと考えられることを記載して注意喚起することを説明した。

機構は、以上の回答について了承するが、本剤投与による生殖機能への影響、中枢神経系に及ぼす影響及び皮膚毒性等の臨床上的安全性については製造販売後調査においてさらに検討する必要があると考える。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

<提出された資料の概略>

生物学的同等性及び食事の影響に関する評価資料として、国内 2 試験（5.3.1.1.2: 1008-1J 及び 5.3.1.2.1: A0081119）、海外 2 試験（5.3.1.2.2: 1008-003 及び 5.3.1.2.3: 1008-128）が提出された。血漿中未変化体

濃度は高速液体クロマトグラフ-紫外吸収検出 (HPLC-UV) 法 (定量下限: ■■■ ~ ■■■ μg/mL) 又は液体クロマトグラフ-タンデム質量分析 (LC/MS/MS) 法 (定量下限: ■■■ μg/mL) によりバリデートされた方法で測定された。¹⁴C 標識体 (本薬) を用いた試験における放射能は、液体シンチレーションカウンター (定量下限: ■■■ μg eq./mL) によって測定された。

なお、本剤の開発過程において、主薬含量の組成比が異なる混合末を充てんした3種の製剤 (A、B 及び C 処方) が用いられており、A 処方製剤と C 処方製剤についてはヒトでの生物学的同等性試験が実施され、B 処方製剤と A 処方製剤又は C 処方製剤の同等性については、溶出試験により生物学的同等性が確認されている。また、含量違いの製剤間の同等性は溶出試験により確認されている。

(1) 生物学的同等性及び食事の影響

<日本人における成績>

日本人健康成人男性 (薬物動態評価例 16 例) を対象に、A 処方製剤 (25 mg カプセルを 6 カプセル) 又は C 処方製剤 (150 mg カプセルを 1 カプセル) を空腹時に単回経口投与し、両製剤の生物学的同等性が交叉比較法により検討された。C 処方製剤投与時に対する A 処方製剤投与時の血漿中未変化体濃度の C_{max} 及び AUC_{0-48h} の幾何平均値の比とその 90 % 信頼区間はそれぞれ 0.99 [0.91, 1.09] 及び 1.01 [0.98, 1.04] で、90 % 信頼区間が 0.8~1.25 の範囲内であることから、A 及び C 処方製剤は生物学的に同等と判断されている。また、本剤 (C 処方製剤) 150 mg を空腹時又は高脂肪食 (総エネルギー 900~1000 kcal、総エネルギーに対する脂質の占める割合 56~60 %) 摂食後に単回経口投与し、本剤投与後の薬物動態に及ぼす食事の影響が交叉比較法により検討され (薬物動態評価例 18 例)、空腹時投与に対する食後投与の血漿中未変化体濃度の C_{max} 及び AUC_{0-48h} の幾何平均値の比とその 90 % 信頼区間はそれぞれ 0.65 [0.59, 0.70] 及び 0.92 [0.90, 0.94]、 t_{max} は空腹時投与又は及び食後投与でそれぞれ 0.9 及び 3.4 時間であり、食事により AUC_{0-48h} に変化はなかったものの、吸収が遅延し、 C_{max} は低下した (5.3.1.2.1)。

日本人健康成人男性 6 例を対象に、本剤 (B 処方製剤) 100 mg を空腹時又は標準食 (総エネルギー 853 kcal、総エネルギーに対する脂質の占める割合 27.0 %) 摂食後に単回経口投与し、本剤投与後の薬物動態に及ぼす食事の影響が交叉比較法により検討され、空腹時投与に対する食後投与の血漿中未変化体濃度の C_{max} 及び AUC_{0-60h} の幾何平均値の比とその 90% 信頼区間は 0.53 [0.43, 0.64] 及び 0.88 [0.84, 0.92]、 t_{max} は空腹時投与及び食後投与でそれぞれ 0.8 及び 3.3 時間であり、食事により AUC_{0-60h} に変化はなかったものの、吸収が遅延し、 C_{max} は低下した (5.3.1.1.2)。

<外国人における成績>

外国人健康成人 (薬物動態評価例 11 例) を対象に、B 処方製剤 (100 mg カプセルを 1 カプセル) 又は本薬の水溶液 100 mg を空腹時に単回経口投与し、両製剤の生物学的同等性が交叉比較法により検討された。水溶液投与時に対する B 処方製剤投与時の血漿中未変化体濃度の C_{max} 及び AUC_{0-last} の幾何平均値の比とその 90 % 信頼区間はそれぞれ 1.02 [0.95, 1.09] 及び 0.99 [0.96, 1.02] で、90 % 信頼区間が 0.8~1.25 の範囲内であることから、B 処方製剤と水溶液は生物学的に同等と判断されている。また、本剤 (B 処方製剤) 100 mg を空腹時又は標準食 (総エネルギー 615 kcal、総エネルギーに対する脂質の占める割合 37.9 %) 摂食後に単回経口投与し、本剤投与後の薬物動態に及ぼす食事の影響が交叉比較法により検討され、空腹時投与に対する食後投与の血漿中未変化体濃度の C_{max} 及び AUC_{0-last} の幾何平

均値の比とその90%信頼区間は、0.69 [0.64, 0.74] 及び0.95 [0.92, 0.98]、 t_{max} は空腹時投与及び食後投与でそれぞれ0.6及び3.2時間であり、食事により AUC_{0-last} に変化はなかったものの、吸収が遅延し、 C_{max} は低下した(5.3.1.2.2)。

外国人健康成人14例を対象に、本剤(A処方製剤)150mgを空腹時又は高脂肪食(総エネルギー819kcal、総エネルギーに対する脂質の占める割合52.3%)摂食後に単回経口投与し、本剤投与後の薬物動態に及ぼす食事の影響が交叉比較法により検討され、空腹時投与に対する食後投与の血漿中未変化体濃度の C_{max} 及び AUC_{0-last} の幾何平均値の比とその90%信頼区間は0.75 [0.68, 0.82] 及び0.93 [0.90, 0.95]、 t_{max} は空腹時投与及び食後投与でそれぞれ1.3及び2.3時間であり、食事により AUC_{last} に変化はなかったものの、吸収が遅延し、 C_{max} は低下した(5.3.1.2.3)。

<審査の概略>

(1) 食事の影響について

機構は、本剤の薬物動態は食事の影響を受けることが示されていることから、本剤の投与時期により有効性及び安全性に影響を及ぼす可能性がないか説明し、投与時期を規定する必要があるか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、食事の影響を検討した試験(国内:A0081119(5.3.1.2.1)、海外:1008-128(5.3.1.2.2))では、食後投与時に C_{max} の低下及び t_{max} の遅延が認められたが、AUCは変化しなかったことを説明し、これらの試験では食後投与時と比較して空腹時投与時で浮動性めまいの発現率が高く(国内:空腹時投与時30.0%(6/20例)、食後投与時5.3%(1/19例)、海外:空腹時投与時85.7%(12/14例)、食後投与時35.7%(5/14例))、浮動性めまいの発現までの時間が短縮する傾向が認められたことから、浮動性めまいの発現に C_{max} の変化が影響した可能性が考えられるが、いずれも軽度から中等度であったことを説明した。また申請者は、帯状疱疹後神経痛患者を対象とした国内プラセボ対照試験(5.3.5.1.2:A0081120)及び国内長期投与試験(5.3.5.2.4:A0081121)では、本剤の投与時期について食前又は食後のいずれに服用するかを二重盲検期開始前又は長期投与試験開始前に患者ごとに決定し、投与期間中は変更しないこととしていたが、国内プラセボ対照試験(5.3.5.1.2:A0081120)及び国内長期投与試験(5.3.5.2.4:A0081121)における投与時期別の有害事象発現率は下表のとおりであり、食前に投与した患者が少数例であることから厳密な評価は困難であるものの、食後投与と比較して食前投与で発現率が高い有害事象が多く認められたが、ほとんどの事象が軽度又は中等度であり、食前投与時の安全性に大きな問題はないと考えたこと、有害事象による中止例の割合は食前投与群で高かったが、認められた事象はすべて軽度から中等度であったことを説明した。

表 国内プラセボ対照試験 (5.3.5.1.2) における投与時期別の有害事象発現率

	プラセボ群		本剤群							
	食前	食後	150 mg 群		300 mg 群		600 mg 群		合計	
			食前	食後	食前	食後	食前	食後	食前	食後
評価例数	13	85	5	82	8	112	5	61	18	255
有害事象発現率	69.2 (9)	62.4 (53)	80.0 (4)	74.4 (61)	100 (8)	88.4 (99)	60.0 (3)	95.1 (58)	83.3 (15)	85.5 (218)
有害事象による中止例	7.7 (1)	4.7 (7)	40.0 (2)	6.1 (5)	25.0 (2)	19.6 (22)	40.0 (2)	16.4 (10)	33.3 (6)	14.5 (37)
浮動性めまい	7.7 (1)	7.1 (6)	0	12.2 (10)	37.5 (3)	33.9 (38)	40.0 (2)	52.5 (32)	27.8 (5)	31.4 (80)
傾眠	15.4 (2)	8.2 (7)	20.0 (1)	22.0 (18)	37.5 (3)	25.0 (28)	40.0 (2)	42.6 (26)	33.3 (6)	28.2 (72)
便秘	15.4 (2)	4.7 (4)	40.0 (2)	12.2 (10)	12.5 (1)	10.7 (12)	0	19.7 (12)	16.7 (3)	13.3 (34)
末梢性浮腫	0	1.2 (1)	20.0 (1)	3.7 (3)	50.0 (4)	12.5 (14)	20.0 (1)	18.0 (11)	33.3 (6)	11.0 (28)
体重増加	0	0	0	1.2 (1)	25.0 (2)	17.0 (19)	20.0 (1)	14.8 (9)	16.7 (3)	11.4 (29)
鼻咽頭炎	0	11.8 (10)	0	9.8 (8)	0	9.8 (11)	0	6.6 (4)	0	9.0 (23)
口渇	0	3.5 (3)	20.0 (1)	2.4 (2)	0	8.0 (9)	20.0 (1)	6.6 (4)	11.1 (2)	5.9 (15)
転倒	7.7 (1)	3.5 (3)	0	7.3 (6)	25.0 (2)	7.1 (8)	0	1.6 (1)	11.1 (2)	5.9 (15)
悪心	7.7 (1)	4.7 (4)	20.0 (1)	1.2 (1)	12.5 (1)	6.3 (7)	0	8.2 (5)	11.1 (2)	5.1 (13)

発現率 (%) (例数)

表 国内長期投与試験 (5.3.5.2.4) における投与時期別の有害事象発現率

	食前	食後
評価例数	12	114
有害事象発現率	100.0 (12)	98.2 (112)
有害事象による中止例	16.7 (2)	13.2 (15)
浮動性めまい	41.7 (5)	28.1 (32)
傾眠	16.7 (2)	17.5 (20)
便秘	0	10.5 (12)
末梢性浮腫	25.0 (3)	16.7 (19)
体重増加	16.7 (2)	14.9 (17)
鼻咽頭炎	25.0 (3)	27.2 (31)
口渇	0	4.4 (5)
転倒・転落	8.3 (1)	7.0 (8)
悪心	8.3 (1)	5.3 (6)

発現率 (%) (例数)

さらに申請者は国内臨床試験 (5.3.5.1.2: A0081120 及び 5.3.5.2.4: A0081121) における投与時期別の疼痛スコアは、下表のとおりであり食前投与の例数が少ないことから厳密な評価は困難であるが、本剤 300 mg 群及び 600 mg 群は食事の摂取時期に関わらず、プラセボ群よりも変化量が大きく、食事の有無により有効性に大きな差異はないと考えることを説明した。

表 国内臨床試験における食事摂取時期別の疼痛スコア及び痛みの強度 (VAS 値)

		プラセボ対照試験 ^{a)}				長期投与試験 ^{b)}
		プラセボ群	150 mg 群	300 mg 群	600 mg 群	
食前投与	評価例数	13	5	7	6	12
	ベースライン	6.33 ± 1.61	5.51 ± 1.20	6.41 ± 1.76	6.52 ± 1.41	64.0 ± 26.1
	最終評価時	5.18 ± 1.67	5.31 ± 2.30	4.55 ± 2.52	4.55 ± 2.49	43.8 ± 28.8
	変化量	-1.15 ± 0.99	-0.20 ± 1.78	-1.86 ± 1.07	-1.98 ± 1.57	-20.3 ± 19.7
食後投与	評価例数	84	81	82	91	114
	ベースライン	6.20 ± 1.49	6.55 ± 1.58	6.04 ± 1.41	6.16 ± 1.56	61.8 ± 18.3
	最終評価時	5.00 ± 2.41	4.94 ± 2.36	3.98 ± 2.24	4.36 ± 2.24	32.6 ± 25.2
	変化量	-1.21 ± 1.87	-1.62 ± 2.15	-2.07 ± 1.83	-1.81 ± 1.76	-29.2 ± 24.1

平均値 ± 標準偏差

a) 疼痛スコア、b) 痛みの強度 (VAS 値)

以上を踏まえ申請者は、食前投与により発現率が上昇する有害事象が認められるものの、忍容性に大きな問題はなく、有効性についても大きな影響は認められなかったことから、本剤投与について食事の摂取時期を規定する必要はないと考えることを説明した。

機構は、本剤の薬物動態は、食事により C_{max} は低下するが、AUC に大きな差異は認められていないこと、国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.2: A0081120) 及び国内長期投与試験 (5.3.5.2.4: A0081121) では、食前

に服用した患者は少数例であり、食事の摂取時期と有効性及び安全性との関連性を厳密に比較することは困難であるものの、有効性において食事の影響は認められていないこと、一方、安全性については、食前投与により高度の事象ではないものの発現率が上昇する事象が認められ、有害事象による中止率も高かったことを踏まえると、これらの事実を適切に情報提供し、注意喚起する必要があると考えるが、具体的な注意喚起の方法については専門協議での検討を踏まえて判断することとしたい。

(ii) 臨床薬理試験の概要

<提出された資料の概略>

評価資料として、国内で健康成人を対象に実施された第 I 相試験 (5.3.1.1.2: 1008-1J 及び 5.3.3.1.2: A0081087)、海外で健康成人を対象に実施された第 I 相試験 (5.3.3.1.3: 1008-001、5.3.3.1.4: 1008-002、5.3.3.1.6: 1008-023)、マスバランス試験 (5.3.1.1.1: 1008-005)、特別な集団に関する試験 (5.3.3.3.1: 1008-2J、5.3.3.3.2: 1008-049 及び 5.3.3.3.3: 1008-121)、薬物相互作用試験 (5.3.3.4.1: 1008-018/126、5.3.3.4.2: 1008-019、5.3.3.4.3: 1008-020、5.3.3.4.4: 1008-120、5.3.3.4.5: 1008-140、5.3.3.4.6: 1008-075、5.3.3.4.7: 1008-077、5.3.3.4.8: 1008-144、5.3.3.4.9: 1008-076、5.3.3.4.10: 1008-078 及び 5.3.3.4.11: 1008-079) 及び特別な試験 (5.3.4.1.1: 1008-072、5.3.4.1.2: 1008-097 及び 5.3.4.1.3: A0081022) の成績等が提出された。その他、ヒト生体試料を用いた試験 *in vitro* 試験 (5.3.1.1.1、5.3.2.1.1、5.3.2.2.1、5.3.2.2.2、5.3.2.2.3 及び 5.3.2.2.4) の成績も提出された。特に記載のない限り、薬物動態パラメータは平均値又は平均値 ± 標準偏差で示されている。

(1) ヒト生体試料を用いた試験

ヒト血漿に本薬を 0.1~20 µg/mL となるように添加し、*in vitro* (限外ろ過法) でのヒト血漿タンパク結合率を検討したとき、本薬の血漿タンパク結合は認められなかった (5.3.2.1.1)。

外国人健康成人男性に ¹⁴C 標識体 (本薬) 100 mg を単回経口投与したときの血液における赤血球/血漿中分配係数の平均値は 0.76 であり、時間及び血中薬物濃度に依存しなかった (5.3.1.1.1)。

ヒト肝ミクロソーム及びサイトゾルに ¹⁴C 標識体 (本薬) (18 µg/mL (100 µM)) を添加し、*in vitro* における代謝物について検討したとき、本薬は代謝されなかった (5.3.2.2.1)。

ヒト肝細胞に ¹⁴C 標識体 (本薬) を 24.8 µg/mL (154 µM) となるように添加し、*in vitro* における代謝物について検討したとき、本薬はほとんどが未変化体として存在し、N-メチル体の生成がわずかに認められた (5.3.2.2.2)。

7 種の CYP 分子種 (CYP1A2、CYP2A6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4) の特異的基質を用いて、ヒト肝ミクロソームにおける本薬による CYP 分子種の活性阻害について検討したとき、CYP 分子種への顕著な影響は認められなかった (5.3.2.2.3)。

培養ヒト凍結肝細胞に本薬 (3~300 µM) を添加し、本薬の CYP1A2 及び CYP3A4 の酵素活性に及ぼす影響を検討したとき、本薬による酵素誘導は認められなかった (5.3.2.2.4)。

(2) 健康成人における成績

<日本人における成績>

日本人健康成人男性 (薬物動態評価例数 30 例) を対象に、本剤 (25 mg カプセル (A 処方製剤) 又は 100 mg カプセル (B 処方製剤)) 50、100、200、250 及び 300 mg を空腹時に単回経口投与したとき、

血漿中未変化体濃度の薬物動態パラメータは下表のとおりであり、検討した用量範囲において C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は投与量の増加に伴って増加した (5.3.1.1.2)。

表 日本人健康成人男性に本剤 50～300 mg を単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	50	100	200	250	300
C_{max} (µg/mL)	2.03 ± 0.40	3.56 ± 0.67	6.35 ± 0.73	7.18 ± 1.43	8.25 ± 1.36
t_{max} (h)	0.67 ± 0.26	0.75 ± 0.27	1.00 ± 0.32	1.17 ± 0.52	1.08 ± 0.38
$t_{1/2}$ (h)	5.98 ± 0.65	5.66 ± 0.59	5.93 ± 0.32	5.57 ± 0.72	5.80 ± 0.62
$AUC_{0-\infty}$ (µg·h/mL)	10.7 ± 1.1	20.4 ± 1.3	43.2 ± 3.0	49.2 ± 6.1	61.7 ± 6.3

日本人健康成人男性 (薬物動態評価例数 16 例) を対象に、本剤 (150 mg カプセル (C 処方製剤)) 150 又は 300 mg を空腹時に 1 日 2 回 7 日間反復経口投与したとき、血漿中未変化体濃度の薬物動態パラメータは下表のとおりであり、投与 7 日目の C_{max} 及び AUC_{0-12h} は投与 1 日目と比較して 1.2～1.5 倍高値を示したが、血漿中未変化体濃度のトラフ値は反復投与 2 日目以降ほぼ一定であったことから、投与 2 日後までに定常状態に達すると考えられている (5.3.3.1.2)。

表 日本人健康成人男性に本剤を 1 日 2 回 7 日間反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	C_{max} (µg/mL)		t_{max} (h)		$t_{1/2}$ (h)		AUC_{0-12h} (µg·h/mL)	
	1 日目	7 日目	1 日目	7 日目	1 日目	7 日目	1 日目	7 日目
150	4.23 ± 0.72	6.30 ± 0.74	1.3 ± 1.1	0.9 ± 0.4	5.11 ± 0.69	6.02 ± 0.47	22.2 ± 1.9	31.6 ± 3.6
300	8.82 ± 2.34	10.3 ± 2.3	1.6 ± 1.0	1.6 ± 0.8	5.42 ± 0.87	6.31 ± 0.54	42.1 ± 6.9	58.8 ± 10.6

<外国人における成績>

外国人健康成人 29 例を対象に、本剤 (水溶液、5 mg カプセル (初期検討用製剤)、25 mg カプセル (A 処方製剤)、100 mg カプセル (B 処方製剤)、300 mg カプセル (C 処方製剤)) 1、2、5、10、25、50、75、125、200 又は 300 mg を空腹時に単回経口投与したとき、検討した用量範囲において血漿中未変化体濃度の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は投与量の増加に伴って増加し、 t_{max} 及び $t_{1/2}$ は投与量によらずほぼ一定であった (5.3.3.1.3)。

外国人健康成人 (薬物動態評価例 45 例) を対象に、本剤 (25 mg カプセル (A 処方製剤)、100 mg カプセル (B 処方製剤)、300 mg カプセル (C 処方製剤)) 25、100、200 又は 300 mg を空腹時に単回経口投与及び 1 日 3 回又は 2 回 (300 mg 群のみ) 15 日間 (15 日目は朝空腹時投与のみ) 反復経口投与したとき、血漿中未変化体濃度の薬物動態パラメータは下表のとおりであり、 C_{max} 及び AUC は投与量の増加に伴って増加し、反復投与により高値を示したが、単回投与時の薬物動態から推測できる範囲であり、投与 2 日後までに定常状態に達すると考えられている (5.3.3.1.4)。

表 外国人健康成人に本剤を単回又は反復投与したときの血漿中未変化体濃度の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	C_{max} (µg/mL)		t_{max} (h)		$t_{1/2}$ (h)		AUC (µg·h/mL)	
	単回	反復	単回	反復	単回	反復	単回 ^{a)}	反復
25 ^{a)}	0.86 ± 0.17	1.39 ± 0.27	0.85 ± 0.24	0.94 ± 0.32	5.48 ± 0.99	5.94 ± 1.03	5.63 ± 1.22	6.67 ± 1.22 ^{d)}
100 ^{b)}	2.99 ± 0.49	5.03 ± 1.07	0.83 ± 0.26	0.83 ± 0.26	6.10 ± 1.10	6.31 ± 1.24	22.1 ± 3.7	25.2 ± 5.8 ^{d)}
200 ^{b)}	5.23 ± 1.41	8.52 ± 1.26	1.31 ± 0.44	0.91 ± 0.20	6.13 ± 0.84	6.27 ± 0.86	37.7 ± 6.1	41.7 ± 5.3 ^{d)}
300 ^{b)}	7.57 ± 1.24	13.4 ± 1.9	1.38 ± 0.79	1.00 ± 0.27	6.64 ± 0.67	6.45 ± 0.86	62.8 ± 5.8	67.4 ± 10.4 ^{d)}
300 ^{b)}	8.59 ± 1.5	9.07 ± 0.95	1.00 ± 0.27	1.44 ± 0.82	6.62 ± 0.87	6.70 ± 1.08	71.4 ± 10.3	59.0 ± 3.8 ^{e)}

a) 1 日 2 回投与

b) 1 日 3 回投与

c) $AUC_{0-\infty}$

d) AUC_{0-12h}

e) AUC_{0-8h}

外国人健康成人 (薬物動態評価例数 12 例) を対象に、本剤 (300 mg カプセル (C 処方製剤)) 300 mg を 1 日 3 回 8 時間間隔で 29 日間反復経口投与 (投与 1、2、3、4、7、11、14、18、22、26 及び 29 日目の朝は空腹時投与) したとき、血漿中未変化体濃度は初回投与時及び最終投与時でそれぞれ投与 1.0

及び 1.1 時間後に C_{max} (8.99 ± 1.66 及び 13.2 ± 2.2 $\mu\text{g/mL}$) に達し、それぞれ 6.0 及び 6.6 時間の $t_{1/2}$ で消失した。 $AUC^{38)}$ はそれぞれ 64.1 ± 12.7 及び 67.4 ± 9.8 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であり、同用量を 2 週間反復経口投与した試験 (5.3.3.1.4) における薬物動態パラメータと同程度であった (5.3.3.1.6)。

外国人健康成人男性 6 例を対象に、 ^{14}C 標識体 (本薬) 100 mg を空腹時に単回経口投与したとき、血漿中未変化体、血漿中放射能及び全血中放射能は類似した濃度推移を示した。また投与 96 時間後までの尿中に投与放射能の 92 % が排泄され、そのほとんどは未変化体であった (5.3.1.1.1)。

(3) 患者における検討

<日本人における成績>

日本人帯状疱疹後神経痛患者 (薬物動態評価例数 26 例: 標準クレアチニンクリアランス (CLCr) 層 (CLCr > 60 mL/min) 16 例、低 CLCr 層 (30 < CLCr ≤ 60 mL/min) 10 例) を対象に、本剤 (75 及び 150 mg カプセル (C 処方製剤)) 150、300 又は 600 mg/日 (最大用量は標準 CLCr 層では 300 mg を 1 日 2 回 (600 mg/日)、低 CLCr 層では 150 mg を 1 日 2 回 (300 mg/日)) を漸増法にて 52 週間反復投与し、定常状態 (投与 40 及び 52 週後) における血漿中薬物濃度を検討したとき、300 mg/日投与時に換算した血漿中未変化体濃度³⁹⁾ は右図のとおりであり、標準 CLCr 層と比較して低 CLCr 層では血漿中未変化体濃度が低い傾向が認められた (5.3.3.3.4)。

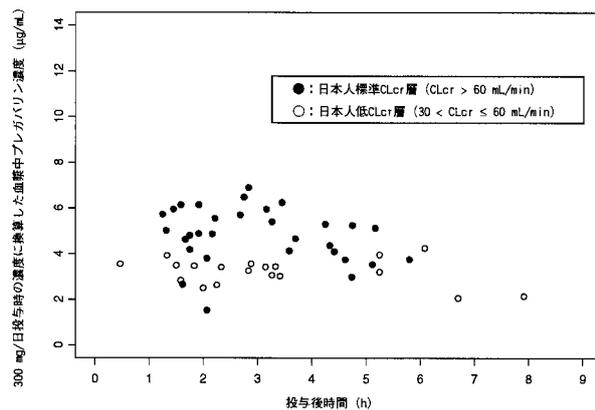


図 国内長期投与試験における 300 mg/日投与時の濃度に換算した血漿中未変化体濃度

(4) 内因性要因の検討

1) 年齢の影響

日本人健康高齢男性 6 例を対象として、本剤 100 mg (100 mg カプセル (B 処方製剤)) を空腹時に単回経口投与したとき、血漿中未変化体濃度の薬物動態パラメータは下表のとおりであり、日本人健康成人男性に本剤 100 mg を単回経口投与したときの薬物動態パラメータ (5.3.1.1.2) と比較して、 C_{max} に大きな違いは認められなかったが、高齢者では $AUC_{0-\infty}$ が約 30 % 高値を示し、 CL/F は約 20 % 低値を示した (5.3.3.3.1)。

表 日本人高齢者に本剤 100 mg を単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	CL/F (L/h)
高齢者	3.24 ± 0.55	1.4 ± 0.5	6.3 ± 0.8	26.6 ± 4.3	3.82 ± 0.65
非高齢者	3.56 ± 0.67	0.8 ± 0.3	5.7 ± 0.6	20.4 ± 1.3	4.93 ± 0.35

2) 腎機能の影響

種々の腎機能を有する外国人被験者 26 例を対象に、本剤 (25 mg カプセル (A 処方製剤)) 50 mg を単回経口投与し、CLCr により 4 群 (60 mL/min 以上、30 以上 60 mL/min 未満、15 以上 30 mL/min 未

³⁸⁾ 単回投与時は $AUC_{0-\infty}$ 、反復投与時は AUC_{0-24}

³⁹⁾ 腎機能障害患者を対象とした薬物動態試験成績から、CLCr が 50 % 減少すると本薬の暴露量は約 2 倍になることが予想されるため、低 CLCr 層の患者では 150 mg/日投与時に換算して比較されている。

満及び 15 mL/min 未満でそれぞれ 11、7、7 及び 1 例) により区分して評価した血漿中未変化体濃度は下表のとおりであり、CLcr の低下に伴い血漿中未変化体濃度の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は増加し、 $t_{1/2}$ は延長した。また、CLcr と全身クリアランス (CL/F) 及び腎クリアランス (CLr) に関して、回帰分析を実施した結果、CL/F 及び CLr と CLcr との間に相関が認められた (相関係数はそれぞれ 0.890 及び 0.877) (5.3.3.3.2)。

表 腎機能の程度別の血漿中未変化体濃度の薬物動態パラメータ

CLcr (mL/min)	C_{max} (µg/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ (µg·h/mL)	CL/F (mL/min)
60 以上	1.86 ± 0.39	1.00 ± 0.22	9.1 ± 2.8	15.9 ± 4.4	56.5 ± 17.6
30~60	1.53 ± 0.29	1.29 ± 0.39	16.7 ± 4.1	28.2 ± 5.0	30.6 ± 7.3
15~30	1.90 ± 0.62	1.93 ± 1.48	25.0 ± 6.7	52.3 ± 11.7	16.7 ± 3.9
15 未満	1.69	1.00	48.7	101	8.3

週 3 回以上の血液透析を受けている外国人末期腎機能障害患者 12 例を対象に、血液透析 (4 時間) 開始 24 時間前に本剤 50 mg (25 mg カプセル (A 処方製剤)) を単回経口投与し、投与 2、4 及び 7 日後に血液透析を行ったとき、血漿中未変化体濃度の $t_{1/2}$ は非透析時及び透析中でそれぞれ 54.7 及び 3.0 時間であった。また、体内の薬物が血液透析により除去される割合 (Gwilt PR et al, *Clin Pharmacol Ther*, 24: 154-161, 1978) を算出した結果、4 時間の透析で未変化体の体内量は約 58.1 % 減少したことから、本剤は透析により除去されるものと考えられている (5.3.3.3.3)。

(5) 母集団薬物動態 (PPK) 解析

日本人健康成人男性を対象とした第 I 相試験 (5.3.1.1.2: 1008-1J、5.3.1.2.1: A0081119、5.3.3.1.2: A0081087)、日本人高齢者を対象とした試験 (5.3.3.3.1: 1008-2J)、外国人健康成人を対象とした第 I 相試験 (5.3.1.2.2: 1008-003、5.3.3.1.3: 1008-001、5.3.3.1.4: 1008-002、5.3.3.1.6: 1008-023)、外国人腎機能低下患者を対象とした試験 (5.3.3.3.2: 1008-049) 及び外国人帯状疱疹後神経痛患者を対象とした試験 (5.3.5.1.3: 1008-030、5.3.5.1.4: 1008-045、5.3.5.1.5: 1008-127) で得られた血漿中未変化体濃度データ 436 例 4927 時点 (健康被験者及び腎機能低下者 195 例 4650 時点 (日本人 72 例 1782 時点)、帯状疱疹後神経痛患者 241 例 277 時点) を用いて、PPK 解析が実施された。その結果、 $CL/F = \theta_{CL/F} \cdot CLcr \cdot (IBW/64)^{\theta_{IBW}}$ ($CLcr \leq \theta_{BP}$ の場合) 又は $CL/F = \theta_{CL/F} \cdot \theta_{BP} \cdot (IBW/64)^{\theta_{IBW}}$ ($CLcr > \theta_{BP}$ の場合)、 $Vd/F = \theta_{Vd/F} \cdot \theta_{Gender} \cdot (Age/58)^{\theta_{Age}} \cdot (IBW/64)^{\theta_{IBW}} \cdot (BMI/26)^{\theta_{BMI}}$ (IBW: 理想体重、Vd/F: 分布容積、BMI: Body Mass Index) というモデルが構築され、本剤の薬物動態に影響を与える因子として、CL/F に対して CLcr 及び理想体重、分布容積 (Vd/F) に対して BMI、理想体重、性別及び年齢が影響する因子として推定されたが、CL/F に対する理想体重並びに Vd/F に対する性別及び年齢については、変動範囲が 80~125 % の範囲内であったことから、大きな影響を及ぼさないと考えられている (5.3.3.5.1)。

(6) 薬物相互作用

1) バルプロ酸

バルプロ酸ナトリウム単剤を維持投与中の外国人てんかん患者 12 例を対象に、本剤 (100 mg カプセル (B 処方製剤)) 200 mg を 1 日 3 回空腹時に反復経口投与したとき、血漿中バルプロ酸のトラフ濃度の比 (本剤併用時/非併用時) とその 90 % 信頼区間は、0.95 [0.83, 1.08] であり、本剤併用による影響を受けなかった。また、バルプロ酸ナトリウム併用時における本剤の薬物動態パラメータは、外国人健康成人に本剤 200 mg を単独で 1 日 3 回空腹時に反復経口投与したときの薬物動態パラメータ (5.3.3.1.4) と類似しており、併用により大きな影響を受けないことが示唆された (5.3.3.4.1)。

2) カルバマゼピン

カルバマゼピン単剤を維持投与中の外国人てんかん患者 12 例を対象に、本剤（100 mg カプセル（B 処方製剤））200 mg を 1 日 3 回空腹時に反復経口投与したとき、血漿中カルバマゼピン及びカルバマゼピン-10,11 エポキシドのトラフ濃度の比（本剤併用時/非併用時）とその 90 %信頼区間は、1.03 [0.97, 1.10] 及び 1.06 [0.98, 1.15] であり、本剤併用による影響を受けなかった。また、カルバマゼピン併用時の本剤の薬物動態パラメータは、外国人健康成人に本剤 200 mg を単独で 1 日 3 回空腹時に反復経口投与したときの薬物動態パラメータ（5.3.3.1.4）と類似しており、併用により大きな影響を及ぼさないことが示唆された（5.3.3.4.2）。

3) ラモトリギン

ラモトリギン単剤を維持投与中の外国人てんかん患者 12 例を対象に、本剤（100 mg カプセル（B 処方製剤））200 mg を 1 日 3 回空腹時に反復経口投与したとき、血漿中ラモトリギンのトラフ濃度の比（本剤併用時/非併用時）とその 90 %信頼区間は、0.91 [0.85, 0.97] であり、本剤併用による影響を受けなかった。また、ラモトリギン併用時の本剤の薬物動態パラメータは、外国人健康成人に本剤 200 mg を単独で 1 日 3 回空腹時に反復経口投与したときの薬物動態パラメータ（5.3.3.1.4）と類似しており、併用により大きな影響を及ぼさないことが示唆された（5.3.3.4.3）。

4) フェニトイン

フェニトイン単剤を維持投与中の外国人てんかん患者（薬物動態評価例数 10 例）を対象に、本剤（100 mg カプセル（B 処方製剤））200 mg を 1 日 3 回食後に反復経口投与したとき、血漿中フェニトインのトラフ濃度の比（本剤併用時/非併用時）とその 90 %信頼区間は、1.00 [0.94, 1.06] であり、本剤併用による影響を受けなかった。また、フェニトイン併用時の本剤の薬物動態パラメータは、外国人健康成人に本剤 200 mg を単独で 1 日 3 回空腹時に反復経口投与したときの薬物動態パラメータ（5.3.3.1.4）と比較して、 C_{max} は約 32 %、 t_{max} は 1.7 時間延長したが、併用投与時の投与時期が食後投与であるためと考えられており、食後投与で t_{max} の遅延及び C_{max} の減少が認められていること（5.3.1.2.1、5.3.1.2.3）から、フェニトインによる影響は大きくないものと考えられている（5.3.3.4.5）。

5) ガバペンチン

外国人健康成人 11 例を対象に、本剤（100 mg カプセル（B 処方製剤））100 mg 及びガバペンチン 300 mg をそれぞれ単独又は併用にて空腹時に単回併用投与したとき、本剤の血漿中未変化体濃度の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比（ガバペンチン併用時/単独投与時）とその 90 %信頼区間は、それぞれ 0.73 [0.66, 0.82] 及び 0.95 [0.90, 1.00] であり、 C_{max} の比の 90 %信頼区間は生物学的同等性基準（0.80～1.25）の範囲外であったが、逸脱はわずかであり、 $AUC_{0-\infty}$ は影響を受けなかったことから、臨床的に重要な問題となる可能性は低いと考えられている。また、血漿中ガバペンチン濃度の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比（本剤併用時/単独投与時）とその 90 %信頼区間は、それぞれ 0.92 [0.79, 1.06] 及び 0.90 [0.78, 1.04] であり、生物学的同等性基準（0.80～1.25）の範囲外であったが、逸脱はわずかであり、臨床的に重要な問題となる可能性は低いと考えられている（5.3.3.4.7）。

外国人健康成人 18 例を対象に、本剤（100 mg カプセル（B 処方製剤））200 mg 及びガバペンチン 400 mg をそれぞれ単独又は併用にて空腹時に 1 日 3 回反復経口投与したとき⁴⁰⁾、本剤の血漿中未変化体濃度の C_{max} 及び AUC_{0-8h} の幾何平均値の比（ガバペンチン併用時/単独投与時）とその 90 %信頼区間は、0.82 [0.78, 0.87] 及び 0.92 [0.89, 0.96] であり、 C_{max} の比の 90 %信頼区間は、生物学的同等性基

⁴⁰⁾ 1 日目は本剤 100 mg を 1 日 3 回投与した。

準 (0.80~1.25) の範囲外であったが、逸脱はわずかであり、 AUC_{0-8h} は影響を受けなかったことから、臨床的に重要な問題となる可能性は低いと考えられている。また、血漿中ガバペンチン濃度の C_{max} 及び AUC_{0-8h} の幾何平均値の比 (本剤併用時/単独投与時) とその 90 %信頼区間は、それぞれ 0.95 [0.89, 1.02] 及び 0.96 [0.92, 1.02] であり、本剤の併用による影響は認められなかった (5.3.3.4.8)。

6) 経口避妊薬

外国人健康成人女性 15 例を対象に、経口避妊薬 ()、酢酸ノルエチンドロン (1 mg) 及びエチニルエストラジオール (0.035 mg) の配合剤を第 1、第 2 及び第 3 月経周期の最初の 21 日間 (1~21 日目、29~49 日目及び 57~77 日目) に 1 日 1 回反復経口投与し、第 3 月経周期の最初の 22 日間 (57 日目~78 日目) に本剤 200 mg (100 mg カプセル (B 処方製剤)) を 1 日 3 回反復経口投与したとき、経口避妊薬併用時の本剤の血漿中未変化体濃度のトラフ値は、外国人健康成人に本剤 200 mg を単独で 1 日 3 回空腹時に反復経口投与したとき (5.3.3.1.4) と同様であったことから、経口避妊薬の併用による影響はないものと考えられている。また、エチニルエストラジオール及びノルエチンドロンの C_{max} 及び AUC_{0-24h} の幾何平均値の比 (本剤併用時/単独投与時) とその 90 %信頼区間は、エチニルエストラジオールでそれぞれ 1.05 [0.96, 1.15] 及び 1.14 [1.06, 1.22]、ノルエチンドロンでそれぞれ 1.00 [0.92, 1.09] 及び 1.16 [1.09, 1.24] であり、本剤の併用による影響は認められなかった。(5.3.3.4.6)。

7) ロラゼパム

外国人健康成人 12 例を対象に、本剤 (300 mg カプセル (C 処方製剤)) 300 mg 又はプラセボを空腹時に 12 時間間隔で 3 回反復投与し、3 回目の投与時にロラゼパム 1 mg 又はプラセボを併用投与したとき、本剤の血漿中未変化体濃度の C_{max} 及び AUC_{0-12h} の幾何平均値の比 (ロラゼパム併用時/単独投与時) とその 90 %信頼区間は、それぞれ 1.02 [0.94, 1.10] 及び 0.98 [0.96, 1.01] であり、ロラゼパムの併用による影響を受けず、ロラゼパムの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比 (本剤併用時/単独投与時) とその 90 %信頼区間は、それぞれ 1.06 [0.92, 1.22] 及び 1.08 [1.02, 1.14] であり、本剤の併用による影響を受けなかった。また、認知機能並びに粗大運動機能での反応速度及び正答率は、本剤とロラゼパムの併用により、単剤投与時に比べ相加的に低下した (5.3.3.4.9)。

8) オキシコドン

外国人健康成人 12 例を対象に、本剤 (300 mg カプセル (C 処方製剤)) 300 mg 又はプラセボを空腹時に 12 時間間隔で 3 回反復経口投与し、3 回目の投与時にオキシコドン 10 mg 又はプラセボを併用投与したとき、本剤の血漿中未変化体濃度の C_{max} 及び AUC_{0-12h} の幾何平均値の比 (オキシコドン併用時/単独投与時) とその 90 %信頼区間は、それぞれ 0.96 [0.89, 1.03] 及び 1.00 [0.97, 1.03] であり、オキシコドンの併用による影響を受けず、オキシコドンの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比 (本剤併用時/単独投与時) とその 90 %信頼区間は、それぞれ 0.99 [0.92, 1.07] 及び 0.91 [0.84, 0.98] であり、本剤の併用による影響を受けなかった。また、認知機能並びに粗大運動機能での反応速度及び正答率は、本剤とオキシコドンの併用により、単剤投与時に比べ相加的に低下した (5.3.3.4.10)。

9) エタノール

外国人健康成人 13 例を対象に、本剤 (300 mg カプセル (C 処方製剤)) 300 mg 又はプラセボを空腹時に 12 時間間隔で 3 回反復経口投与し、3 回目の投与後にエタノール 0.70 g/kg 又はプラセボを併用投与したとき、本剤の血漿中未変化体濃度の C_{max} 及び AUC_{0-12h} の幾何平均値の比 (エタノール併用時/単独投与時) とその 90 %信頼区間は、それぞれ 1.21 [1.07, 1.37] 及び 1.01 [0.97, 1.06] であり、 C_{max}

については生物学的同等性の基準（0.8～1.25）の範囲外であったが、逸脱はわずかであり、 AUC_{0-12h} は影響を受けなかったことから、臨床的に重要な問題となる可能性は低いと考えられている。なお、エタノールの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比（本剤併用時/単独投与時）とその 90 %信頼区間は、それぞれ 0.91 [0.84, 0.99] 及び 0.90 [0.85, 0.97] であり、本剤の併用による影響は認められなかった。また、認知機能並びに粗大運動機能での反応速度及び正答率は、本剤とエタノールの併用により、単剤投与時に比べ相加的に低下した（5.3.3.4.11）。

（7）特別な試験

1) 男性生殖機能に及ぼす影響

外国人健康成人男性 46 例（本剤群 30 例及びプラセボ群 16 例）を対象に、本剤（25 mg カプセル（A 処方製剤）、100 mg カプセル（B 処方製剤）及び 150 mg カプセル（C 処方製剤））200 mg 又はプラセボを 1 日 3 回 14 週間反復経口投与⁴¹⁾したとき、最終評価時における正常な運動能を有する精子の割合⁴²⁾について、本剤群とプラセボ群との間に統計学的な有意差は認められなかった（ $p=0.21$ 、投与群及び施設を主効果、ベースライン時の精子運動能を共変量とした共分散分析）（5.3.4.1.1）。

2) 血小板活性化及び凝集に及ぼす影響

外国人健康成人男性 42 例（本剤群 20 例及びプラセボ群 22 例）を対象に、本剤（300 mg カプセル（C 処方製剤））300 mg 又はプラセボを 1 日 2 回 29 日間反復経口投与し、血小板の活性化（血小板膜表面の P-セレクチンの発現量）及び血小板凝集（最大血小板凝集能、ADP 凝集閾値、ADP 及びエピネフリンによる PFA（血小板機能分析器）閉鎖時間及び血漿中可溶性トロンボモジュリン濃度）について検討したとき、血小板活性化について本剤群とプラセボ群との間に統計学的な有意差は認められなかったが、血小板凝集能について、ADP の凝集閾値の有意な減少が認められたが、循環血小板に対する影響は軽微であり、臨床上重要ではないと考えられたこと、ADP 及びエピネフリンによる PFA 閉鎖時間の有意な減少が認められたが、その大きさは臨床的に許容範囲内であり（Jilma B, *J Lav Clin Med*, 138: 152-163, 2001）、臨床的に重要ではないと考えられている（5.3.4.1.3）。

3) 認知及び精神運動機能、睡眠及び自動車の運動に及ぼす影響

外国人健康成人 23 例を対象に、本剤（75 mg カプセル（C 処方製剤））150 mg、アルプラゾラム 1 mg 又はプラセボを 1 日 3 回 3 日間反復経口投与したとき、本剤投与時に認知及び精神運動機能に対する影響が認められたが、アルプラゾラムと比較して緩徐であった。睡眠について、本剤投与時では徐波睡眠（ステージ 3 及び 4）の割合が増加したが、アルプラゾラム投与時では減少し、本剤、アルプラゾラムともに睡眠潜時の短縮、総睡眠時間の延長、覚醒回数の減少及びレム睡眠時間のわずかな抑制が認められた。また、本剤投与によるブレーキ反応時間への影響は認められなかった（5.3.4.1.2）。

<審査の概略>

（1）腎機能障害のある患者等の特殊な患者集団について

機構は、腎機能障害のある患者に対する用法・用量について、外国人腎機能障害患者における薬物動態を基にした血漿中薬物濃度のシミュレーションにより設定されているが、外国人でのシミュレーション結果を基に本邦での用法・用量を設定することが適切と判断した根拠について、申請者に説明

⁴¹⁾ 14 週間の投与期間には、2 週間の漸増期間を含む。

⁴²⁾ WHO の基準（a: 高速直進運動、b: ゆっくり又は不活発な前進運動、c: 非前進運動、d: 不動）において、a+b+c の割合。

を求めた。

申請者は、本剤投与時の薬物動態は、民族的影響を受けにくいと考えられること、健康成人における検討及び PPK 解析の結果より、日本人と外国人の薬物動態は類似していたこと、国内ブリッジング試験 (5.3.5.1.2) 及び海外ブリッジング対象試験 (5.3.5.1.7) における有効性及び安全性に大きな差異は認められなかったことから、腎機能障害患者における用法・用量を海外で設定されている用法・用量と同様に設定することに大きな問題はないと考えることを説明した。また申請者は、国内長期投与試験 (5.3.5.2.4) に組み入れられた症例での血漿中未変化体濃度を PPK 解析の最終モデル

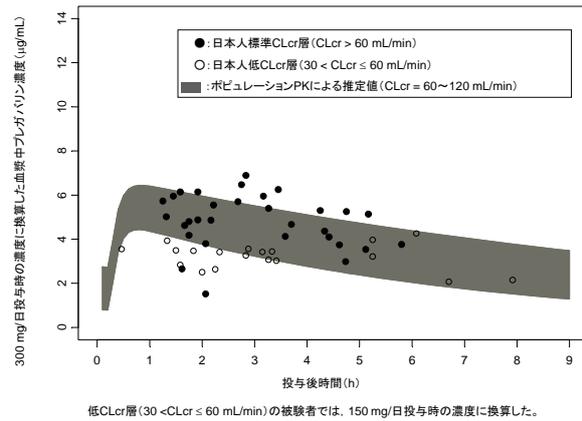
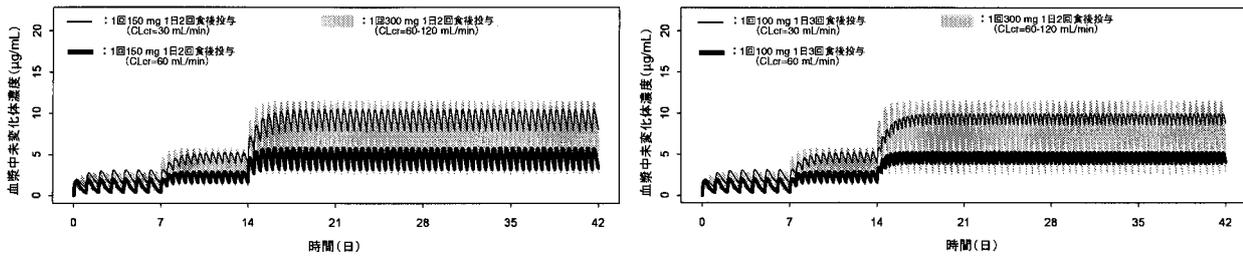


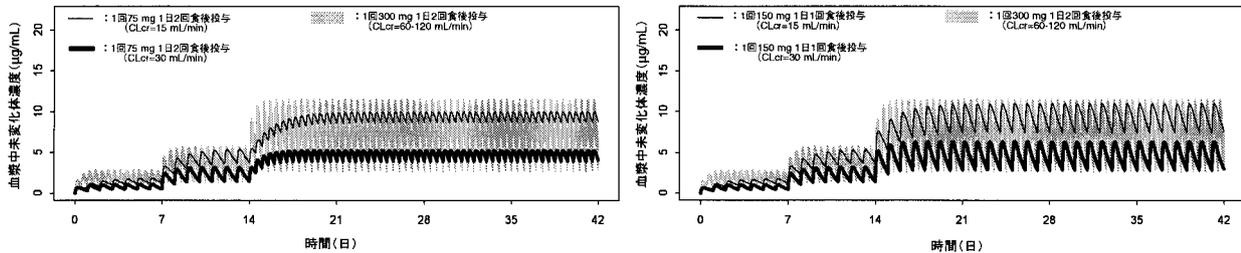
図 300 mg/日投与時の濃度に換算した血漿中未変化体濃度 (国内長期投与試験 A0081121 試験)

(CLcr = 60~120 mL/min の患者に本剤 150 mg/回を 1 日 2 回反復投与) からシミュレーションした推定値上にプロットした結果は上図のとおりであり、日本人腎機能正常患者 (CLcr が 60 mL/min 超) における血漿中未変化体濃度の多くは推定値の範囲内であったが、日本人腎機能低下患者 (30 < CLcr ≤ 60 mL/min) における血漿中未変化体濃度は、推定値よりも低い傾向にあったこと、この要因として、本剤の C_{max} は腎機能の影響を大きく受けないことが外国人腎機能障害患者を対象とした海外臨床試験 (5.3.3.3.2) において示されているが、国内長期投与試験 (5.3.5.2.4) ではピーク値付近の値が主に収集されており、腎機能低下患者 (30 < CLcr ≤ 60 mL/min) における血漿中未変化体濃度は 150 mg/日投与時の濃度の換算値としてプロットされたことによると考えられること、PPK 解析の最終モデルに基づき CLcr が 30~60 mL/min の患者に本剤 75 又は 150 mg/回を 1 日 2 回反復投与したときの血漿中未変化体濃度をシミュレーションした結果、腎機能低下患者 (30 < CLcr ≤ 60 mL/min) における血漿中未変化体濃度のほとんどが実測値の範囲内であったことを説明した。その上で申請者は、本剤はバイオアベイラビリティが高く、主に未変化体として尿中に排泄されるという薬物動態学的特徴を有する薬剤であり、腎機能と本剤の薬物動態の関係を検討した臨床試験 (5.3.3.3.2) において、CLcr と CL/F が相関することが示されたことから、CLcr (mL/min) が 30 以上 60 未満、15 以上 30 未満及び 15 未満の腎機能障害患者では、正常な腎機能を有する患者に対し、本剤の用量をそれぞれ 1/2、1/4 及び 1/8 に減量する必要があると考えられ、当該用量調節により算出された用量を投与した際の血漿中未変化体濃度について、PPK 解析の最終モデルを用いて各腎機能の程度別にシミュレーションした結果、通常の初期用量及び維持用量では、腎機能の程度により腎機能正常患者の範囲をわずかに上回る場合が認められたものの、最高用量投与時の血漿中未変化体濃度のシミュレーション結果は下図のとおりであり、いずれの腎機能障害の程度においても腎機能正常患者における血漿中濃度の範囲内であったことを説明した。

CLcr 30～60 mL/min (投与 1～7 日目は 1 回 75 mg 1 日 1 回食後投与、投与 8～14 日目は 1 回 75 mg 1 日 2 回食後投与)



CLcr 15～30 mL/min (投与 1～7 日目は 1 回 25 mg 1 日 1 回食後投与、投与 8～14 日目は 1 回 75 mg 1 日 1 回食後投与)



CLcr 7.5～15 mL/min (投与 1～7 日目は 1 回 25 mg 1 日 1 回食後投与、投与 7～14 日目は 1 回 50 mg 1 日 1 回食後投与)

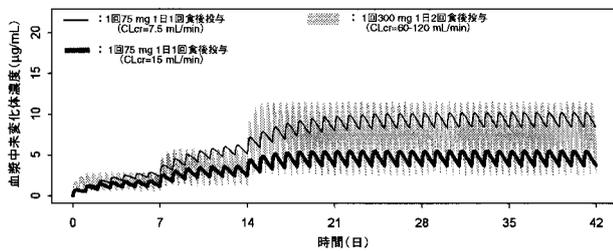


図 各腎機能障害患者に申請最大用量を投与したときの推定血漿中未変化体濃度 (シミュレーション条件: 71 歳男性、体重 53 kg、BMI 23、食後投与)

さらに申請者は、CLcr が 60 mL/min 以上の患者及び 30～60 mL/min の帯状疱疹後神経痛患者を対象として、最高用量がそれぞれ 600 及び 300 mg であった国内外の臨床試験において、腎機能の程度により有効性及び安全性に大きな違いが認められなかったこと（「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要、＜審査の概略＞ (3) 腎機能の程度による本剤の有効性及び安全性について」の項参照)、臨床試験において CLcr が 30 mL/min 未満の患者における有効性及び安全性は検討されていないが、海外市販後安全性情報（2004 年 7 月 6 日～2009 年 11 月 15 日）において CLcr が 30 mL/min 未満（23 例）の患者において認められた有害事象は、傾眠等の臨床試験で認められた事象がほとんどであったことから、CLcr が 30 mL/min 未満の患者とそれ以外の患者で安全性プロファイルに大きな差異はないと考えることを説明した。

機構は、提示されているシミュレーション結果は CLcr が 7.5 mL/min 以上の場合であることから、どの程度の腎機能障害を有する患者まで本剤を安全に投与することが可能と考えるのか、説明するよう申請者に求めた。

申請者は、CLcr が 5 又は 7.5 mL/min の患者で本剤の最高用量（1 回 75 mg 1 日 1 回）を食後投与した際のシミュレーション結果は下図のとおりであり、腎機能正常患者に本剤最高用量を食後投与した際の血漿中未変化体濃度の範囲を超える濃度推移であったが（左図）、腎機能正常患者に本剤最高用量を絶食時投与した際の範囲内にあったことから（右図）、CLcr が 5 mL/min までの患者については現在設定している用量調節により対応可能と考えることを説明した。

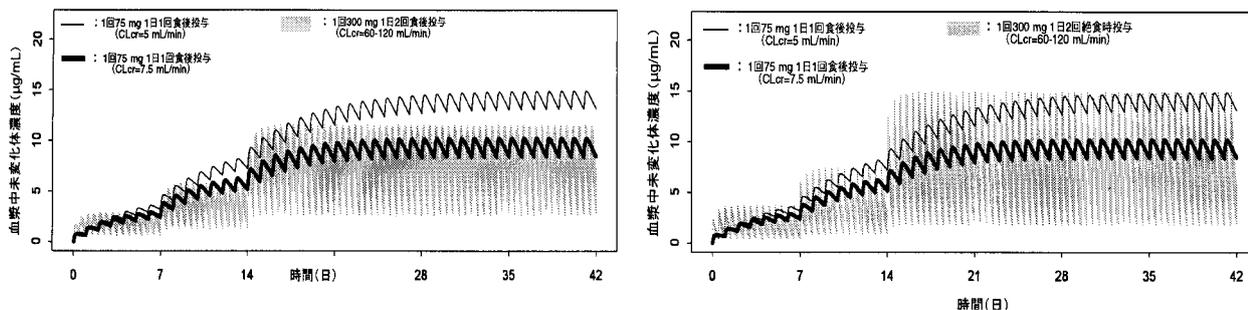


図 CLcr 5又は7.5 mL/minの患者に本剤最高用量を投与した際の血漿中未変化体濃度推移
 投与1～7日目は1回25 mg 1日1回投与、投与8～14日目は1回50 mg 1日1回投与
 (シミュレーション条件: 71歳男性、53 kg、BMI 23)

機構は、血液透析患者に対する補充用量の妥当性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、血液透析患者を対象とした海外臨床試験(5.3.3.3.3)において、本剤は4時間の血液透析により体内薬物量の約50%が除去されることが示されており、正常な腎機能を有する患者に本剤300 mg/日を投与したときの定常状態における平均血漿中未変化体濃度(2.60 mg/L)⁴³⁾及び本剤の分布容積(約40 L)⁴⁴⁾から本剤の体内薬物量は約100 mgと算出され、血液透析後には約50 mgの補充投与が必要と考えられること、また本剤の薬物動態が線形性を示すことから150、300及び600 mg投与時の補充用量はそれぞれ25、50及び100 mgと推定され、腎機能低下患者においても定常状態の平均血漿中未変化体濃度は腎機能正常患者と同程度と考えられることから、補充用量については同用量とすることが適切と考えることを説明した。さらに申請者は、本剤の平均体内薬物量はCL/Fに反比例することから⁴³⁾、透析患者の中でもCLcrの高い患者においては体内薬物量が低く算出される可能性があり、腎機能低下患者を対象とした臨床試験(5.3.3.3.2)におけるCLcrが10 mL/minの患者の薬物動態パラメータから算出した体内薬物量は1日投与量が25、50及び75 mgでそれぞれ86、173及び259 mgと算出され、補充用量は43、86及び130 mgとすべきと考えることを説明した。

以上を踏まえ申請者は、血液透析患者における透析後の補充用量として、1日投与量が25、50及び75 mgでそれぞれ25又は50 mg、50又は75 mg及び100又は150 mgとすることが適切であり、安全性を確保するため低用量(25、50及び100 mg)から補充投与を開始し、忍容性に問題がなく有効性が不十分な場合に、それぞれ50、75及び150 mgに増量することを考慮するべきであると考えたことを説明した。なお申請者は、血液透析患者にこれらの補充投与を行った場合の血漿中未変化体濃度についてシミュレーションを行った結果、一部の条件(維持量として1日1回25 mg、透析後の補充量として50又は75 mg)において、透析中及び透析後の血漿中未変化体濃度が、腎機能正常患者における濃度範囲を下回ったものの、その他の条件においては腎機能正常患者における血漿中濃度の範囲内であったこと、最高用量(1回75 mg 1日1回)を食後投与したときの血漿中未変化体濃度推移は下図のとおりであり、腎機能正常患者の範囲を超えることはなかったことから、設定した補充用量に大きな問題はないと考えることを説明した。

⁴³⁾ 日本人健康成人に本剤150 mgを1日2回投与した試験(5.3.3.1.2)におけるCL/Fを用いて算出(1日投与量/(CL/F)/投与間隔)。

⁴⁴⁾ 日本人健康成人に本剤50～300 mgを単回経口投与した試験(5.3.1.1.2)から算出。

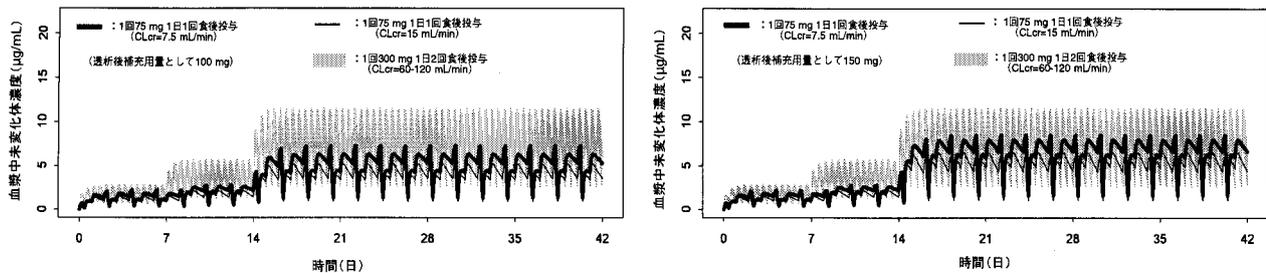


図 最大用量を投与中の血液透析患者に補充用量を投与したときの推定血漿中未変化体濃度
 投与1～7日目は1回25mg 1日1回食後投与（透析後補充用量25mg）、投与8～14日目は
 1回25mg 1日1回食後投与（透析後補充用量50mg）
 （シミュレーション条件: 71歳男性、体重53kg、BMI: 23、CLcr: 7.5～15 mL/min、
 血液透析: 2日に1回本剤投与6時間後から4時間実施し、補充用量を投与したと仮定）

機構は、本剤はCLcrとCL/Fに相関が認められており、CLcr (mL/min) が30以上60未満の腎機能を有する帯状疱疹後神経痛患者を対象に、最高用量を腎機能正常患者の1/2として国内外の臨床試験が実施され、腎機能正常患者と同様に有効性及び安全性に大きな差異は認められていないこと、腎機能(CLcr)の程度により調節した用法・用量及び血液透析時の補充用量投与時の血漿中未変化体濃度のシミュレーション結果から、腎機能障害患者における血漿中未変化体濃度は、腎機能正常患者における濃度範囲内と推測されること等を踏まえ、現時点で提示されている腎機能障害患者における用量調節方法に大きな問題はないと考えるが、CLcrが15 mL/min未満の腎機能障害患者における薬物動態データは1例のみと限られており、シミュレーション結果の信頼性を評価することは困難と考えられること、同様にCLcrが15～30 mL/minの患者についても検討された症例が限られていることから、これらの腎機能障害を有する患者に本剤を投与した場合の安全性等については、製造販売後に確認する必要があると考える。なお、複数の用量が設定されている場合の用量調節については、CLcrが範囲の下限付近である患者において血漿中未変化体濃度が腎機能正常患者よりも高値を示す可能性があることから、これらの患者へ投与する場合には低用量から開始し、患者の状態を慎重に観察しながら、必要に応じて投与量を増量することが必要と考える。

また機構は、高齢者では腎機能が低下している患者が多いと考えられ、日本人高齢者を対象とした薬物動態試験(5.3.3.3.1)においても、非高齢者と比較して血漿中未変化体濃度のAUCが高値を示す傾向が示されているものの、添付文書において慎重投与に高齢者を設定していること、高齢者では腎機能が低下していることが多いため、CLcr値を参考に投与量を調節する等、慎重に投与するよう注意喚起されていることから、現時点で特に問題はないと考えるが、高齢者に投与した際の安全性等については製造販売後調査において確認する必要があると考える。

(2) 薬物相互作用について

機構は、本剤と併用される可能性のある薬剤を提示し、これら薬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、本剤と主に併用される可能性のある薬剤として、鎮痛作用を有する薬剤（ノイロトロピン、ナトリウムチャンネル遮断薬、NMDA受容体拮抗剤、中枢性交感神経抑制薬及び局所麻酔薬等）、末梢性神経障害治療剤（メコバラミン等）、不眠症治療薬（ベンゾジアゼピン系薬剤及びゾルピデム酒石酸塩等）、抗てんかん薬（カルバマゼピン、クロナゼパム、フェニトイン、バルプロ酸ナトリウム及びガバペンチン等）、血圧降下剤（カルシウムチャンネル遮断薬等）等が考えられるが、本剤はタンパク結合率が低く、ほとんど代謝を受けず未変化体のまま腎排泄されること、*in vitro*試験において

各種 CYP 分子種に対する阻害作用及び CYP1A2 及び CYP3A4 の誘導作用は認められなかったことを説明し、抗てんかん薬（バルプロ酸、カルバマゼピン、ラモトリギン、フェニトイン及びガバペンチン）、経口避妊薬、オキシコドン、ロラゼパム及びエタノールとの薬物相互作用試験成績から、本剤とこれらの薬剤の間に薬物動態学的相互作用は認められなかったこと、ロラゼパム、オキシコドン及びエタノールと本剤を併用した際には認知機能及び粗大運動機能等に対し薬力学的な相互作用が認められたが、当該内容については添付文書上で注意喚起していることを説明した。また申請者は、帯状疱疹後神経痛を対象とする国内外のプラセボ対照試験²³⁾ 及び長期投与試験²⁴⁾ において薬物相互作用に関する有害事象は報告されていないこと、海外市販後データ（2004年7月6日～2009年7月31日）においても薬物相互作用に関する報告頻度は低く（6.2例/10万人・年）、個々の薬剤に関する報告の頻度は最も高いオキシコドンで0.41例/10万人・年と高くはないことを説明した。

機構は、本薬の分布にはシステム L が関与すると考えられることから、システム L を介した相互作用の可能性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、本剤と同様にシステム L の基質であるガバペンチンと本剤の薬物相互作用試験の結果、相互作用は認められていないこと（5.3.3.4.7 及び 5.3.3.4.8）、海外市販後データにおいて本剤と相互作用の可能性が疑われた薬剤は、ガバペンチンを除きいずれの薬剤もシステム L の基質となりうるアミノ酸類似構造を有しておらず、これらの薬剤はシステム L を介した相互作用を発現する可能性はないと考えること、システム L の基質となる可能性が報告されている薬剤（バクロフェン、メルファラン、D,L-2-amino-7-bis[(2-chloroethyl)amino]-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthoic acid (D,L-NAM)、 α -メチルドパ、L-DOPA、 α -メチルチロシン、 α -methyl-L-3,4-dihydroxyphenylalanine（高長ひとみら、月刊薬事、42: 761-776, 2000、Abbott NJ et al, *Mol Med Today*, 2: 106-113, 1996））と本剤との相互作用は報告されていないことから、システム L を介した薬物動態学的相互作用が発現する可能性は低いと考えることを説明した。

機構は、本剤の薬物動態学的な特性を踏まえると、本剤投与により併用薬との薬物相互作用が発現する可能性が低いとする申請者の説明を了承し、現時点では特に問題ないものとするが、併用薬の影響については製造販売後調査等においても引き続き検討する必要があると考える。

(iii) 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>

本申請は、ブリッジングコンセプトに基づき、日本人での第Ⅲ相試験（5.3.5.1.2: A0081120）がブリッジング試験、外国人での第Ⅲ相試験（5.3.5.1.7: 1008-196）がブリッジング対象試験として位置付けられ、これらの試験成績を有効性及び安全性に関する評価資料として比較したところ、患者背景、有効性及び安全性の総合的な評価により類似性が示され、ブリッジング可能と判断されている。臨床試験データパッケージとして、上記試験以外に日本人を対象とした長期投与試験（5.3.5.2.4: A0081121）及び外国人を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験（5.3.5.1.3: 1008-030 及び 5.3.5.1.5: 1008-127）、第Ⅲ相試験（5.3.5.1.4: 1008-045）及び長期投与試験（5.3.5.2.2: 1008-061 及び 5.3.5.2.3: 1008-198）の成績が有効性及び安全性の評価資料として提出された。また、安全性の評価資料として、日本人健康成人を対象とした第Ⅰ相試験（5.3.1.1.2: 1008-1J、5.3.1.2.1: A0081119、5.3.3.1.2: A10081087 及び 5.3.3.3.1: 1008-2J）の成績等が提出されている。その他、参考資料として、マウスを用いたがん原性試験（4.2.3.4.1.4）の成績により米国 FDA において臨床試験部分的保留措置（partial clinical hold）が行われ、途中で中止さ

れた国内臨床試験(参考 5.3.5.1.1: 1008-3J 及び参考 5.3.5.4.1: 1008-4J) 及び海外臨床試験(参考 5.3.5.1.6: 1008-132) 成績等が提出されている。

(1) 第 I 相試験

1) 単回投与試験 (5.3.1.1.2: 1008-1J 試験<19■■年■■月~19■■年■■月>)

日本人健康成人男性(目標症例数 40 例: 各ステップ本剤群 6 例、プラセボ群 2 例)を対象に、本剤を単回経口投与したときの安全性、薬物動態及び食事の影響を検討するため、無作為化単盲検プラセボ対照比較試験が実施された(薬物動態は「(i) 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要」及び「(ii) 臨床薬理試験の概要」の項参照)。

用法・用量は、本剤(25 mg カプセル(A 処方製剤)及び 100 mg カプセル(B 処方製剤)) 50、100、200、250 及び 300 mg 又はプラセボを空腹時に単回経口投与すると設定され、100 mg 群については交叉比較法により、食後投与についても実施すると設定された。

総投与症例数 40 例(各ステップ本剤群 6 例、プラセボ群 2 例) 全例が安全性解析対象であった。

有害事象(臨床検査値異常を含む)は、本剤 50 mg 群 33.3 % (2/6 例)、100 mg 群(空腹時) 33.3 % (2/6 例)、100 mg 群(食後) 33.3 % (2/6 例)、200 mg 群 33.3 % (2/6 例)、250 mg 群 83.3 % (5/6 例)、300 mg 群 100 % (6/6 例) 及びプラセボ群 30.0 % (3/10 例) に認められたが、死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

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、本剤 50 mg 群 16.7 % (1/6 例)、100 mg 群(空腹時) 16.7 % (1/6 例)、100 mg 群(食後) 0 % (0/6 例)、200 mg 群 33.3 % (2/6 例)、250 mg 群 83.3 % (5/6 例)、300 mg 群 100 % (6/6 例) 及びプラセボ群 20.0 % (2/10 例) に認められ、主な事象は頭がボーとする(50 mg 群 0 例、100 mg 群(空腹時) 0 例、100 mg 群(食後) 0 例、200 mg 群 2 例、250 mg 群 5 例、300 mg 群 3 例及びプラセボ群 0 例)、眠気(50 mg 群 0 例、100 mg 群(空腹時) 0 例、100 mg 群(食後) 0 例、200 mg 群 1 例、250 mg 群 3 例、300 mg 群 5 例及びプラセボ群 0 例)、ふらつき(50 mg 群 0 例、100 mg 群(空腹時) 0 例、100 mg 群(食後) 0 例、200 mg 群 0 例、250 mg 群 0 例、300 mg 群 6 例及びプラセボ群 2 例)、めまい(50 mg 群 1 例、100 mg 群(空腹時) 0 例、100 mg 群(食後) 0 例、200 mg 群 0 例、250 mg 群 1 例、300 mg 群 4 例及びプラセボ群 0 例) 等であった。

バイタルサイン(血圧、脈拍数及び体温)、心電図、心理作業検査及び眼科学的検査については、臨床的に問題となる変化は認められなかった。

以上より申請者は、日本人健康成人男性に本剤 50~300 mg を単回投与したときの安全性に大きな問題はないと考えることを説明した。

2) 生物学的同等性及び食事の影響の検討試験 (5.3.1.2.1: A0081119 試験<20■■年■■月>)

日本人健康成人男性(目標症例数 20 例: 各群 10 例)を対象に、本剤(25 mg カプセル(A 処方製剤)と 150 mg カプセル(C 処方製剤))の安全性、製剤間の生物学的同等性及び 150 mg カプセルの薬物動態に対する食事の影響を検討するため、非盲検無作為化交叉比較試験が実施された(薬物動態は「(i) 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要」の項参照)。

用法・用量は、本剤 150 mg (25 mg カプセル(A 処方製剤) 6 カプセル又は 150 mg カプセル(C 処方製剤) 1 カプセル)を朝空腹時に単回経口投与(投与群 1 では 1 期: A 処方製剤、2 期: C 処方製剤、投与群 2 では 1 期: C 処方製剤、2 期: A 処方製剤)し、投与群 1 及び 2 とともに、3 期は 150 mg カプセ

ル（C 処方製剤）1 カプセルを朝食後に単回経口投与すると設定された。1 期と 2 期の休薬期間は 7 日間以上、2 期と 3 期は連続して実施すると設定された。

総投与症例数 20 例が C 処方製剤（空腹時）の安全性解析対象であり、投与群 2 において 1 期の C 処方製剤投与後に中止した 1 例を除く 19 例が A 処方製剤及び C 処方製剤（食後）の安全性解析対象であった。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、A 処方製剤 94.7 %（18/19 例）、C 処方製剤（空腹時）95.0 %（19/20 例）、C 処方製剤（食後）94.7 %（18/19 例）に認められたが、死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

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、A 処方製剤 94.7 %（18/19 例）、C 処方製剤（空腹時）95.0 %（19/20 例）、C 処方製剤（食後）84.2 %（16/19 例）に認められ、主な事象は傾眠（A 処方製剤 15 例、C 処方製剤（空腹時）18 例及び C 処方製剤（食後）14 例）、浮動性めまい（A 処方製剤 6 例、C 処方製剤（空腹時）6 例及び C 処方製剤（食後）1 例）、頭痛（A 処方製剤 0 例、C 処方製剤（空腹時）3 例及び C 処方製剤（食後）2 例）等であった。

バイタルサイン（血圧及び脈拍数）、心電図について、臨床的に問題となる変化は認められなかった。

以上より申請者は、日本人健康成人男性に本剤 150 mg を単回投与したときの安全性に大きな問題はないと考えることを説明した。

3) 反復投与試験（5.3.3.1.2: A0081087 試験<20 年 月～20 年 月>）

日本人健康成人男性（目標症例数 20 例：本剤各群 8 例及びプラセボ群 4 例）を対象に、本剤を反復経口投与したときの安全性及び薬物動態を検討するため、無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験が実施された（薬物動態は「(ii) 臨床薬理試験の概要」の項参照）。

用法・用量は、本剤（150 及び 300 mg カプセル（C 処方製剤））150 及び 300 mg 又はプラセボを朝食時及び夕食後に 1 日 2 回 7 日間反復経口投与すると設定された。

総投与症例 20 例（150 mg 群 8 例、300 mg 群 8 例及びプラセボ群 4 例）全例が安全性解析対象であった。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は 150 mg 群 62.5 %（5/8 例）、300 mg 群 100 %（8/8 例）及びプラセボ群 25.0 %（1/4 例）に認められたが、死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

認められた有害事象（臨床検査値異常を含む）はすべて因果関係が否定されておらず、主な事象は傾眠（150 mg 群 2 例、300 mg 群 6 例及びプラセボ群 1 例）、浮動性めまい（150 mg 群 2 例、300 mg 群 3 例及びプラセボ群 0 例）等であった。

バイタルサイン（血圧、脈拍数及び体温）及び心電図については、臨床的に問題となる変化は認められなかった。

以上より申請者は、日本人健康成人男性に本剤 150 及び 300 mg を 1 日 2 回 7 日間反復投与したときの安全性に大きな問題はないと考えることを説明した。

4) 高齢者における単回投与試験（5.3.3.3.1: 1008-2J 試験<19 年 月～19 年 月>）

日本人健康高齢者（目標症例数 8 例：本剤群 6 例及びプラセボ群 2 例）を対象に、本剤を単回経口投与したときの安全性及び薬物動態を検討するため、無作為化単盲検プラセボ対照並行群間比較試験が実施された（薬物動態は「(ii) 臨床薬理試験の概要」の項参照）。

用法・用量は、本剤（100 mg カプセル（B 処方製剤））100 mg 又はプラセボを空腹時に単回経口投

与すると設定された。

総投与症例 8 例（本剤群 6 例及びプラセボ群 2 例）全例が安全性解析対象であった。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、本剤群 0 %（0/6 例）、プラセボ群 100 %（2/2 例）に認められたが、すべて因果関係が否定されている。死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

バイタルサイン（血圧、脈拍数及び体温）、心電図、心理作業検査及び眼科学的検査において、臨床的に問題となる変化は認められなかった。

以上より申請者は、日本人健康高齢者に本剤 100 mg を単回経口投与したときの安全性に大きな問題はないと考えることを説明した。

(2) 第Ⅱ相試験

1) 国内第Ⅱ相試験⁴⁵⁾（参考 5.3.5.1.1: 1008-3J 試験<19■■年■■月~20■■年■■月>）

日本人帯状疱疹後神経痛患者（目標症例数 40 例以上: 各群 20 例以上）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、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、観察期としてプラセボを 1 日 3 回 2 週間経口投与し、その後治療期として本剤（50 mg カプセル（A 処方製剤））150 mg/日を 1 日 3 回経口投与し、150 mg/日群では同量を継続し、450 mg/日群では治療期投与開始 2 週後に 450 mg/日に増量すると設定され、投与期間は 6 週間と設定された。

総投与症例 31 例（150 mg/日群 16 例及び 450 mg/日群 15 例）全例が安全性解析対象であった。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、150 mg/日群 62.5 %（10/16 例）及び 450 mg/日群 73.3 %（11/15 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、150mg/日群及び 450 mg/日群各 1 例（いずれも事故による外傷）に認められ、450 mg/日群 1 例について、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、150 mg/日群 43.8 %（7/16 例）及び 450 mg/日群 46.7 %（7/15 例）に認められ、主な事象は浮動性めまい（150 mg/日群 2 例及び 450 mg/日群 4 例）、傾眠（150 mg/日群 2 例及び 450 mg/日群 2 例）等であった。

バイタルサイン（血圧及び脈拍数）及び心電図について、臨床的に問題となる変化は認められなかった。

眼科学的検査について、450 mg/日群 1 例において視野欠損が認められたが、投与終了後に軽快した。

以上より申請者は、本臨床試験での組み入れ症例数が目標症例数に達しなかったことから、日本人帯状疱疹後神経痛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困難であることを説明した。

(3) 第Ⅱ/Ⅲ相試験

1) 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験 (1) (5.3.5.1.3: 1008-030 試験<19■■年■■月~19■■年■■月>)

外国人帯状疱疹後神経痛患者（目標症例数 240 例: 各群 80 例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤（25 mg カプセル（A 処方製剤））75 及び 150 mg/日又はプラセボを 1 日 3 回に分割して経口投与すると設定され、投与期間は 5 週間と設定された。

総投与症例 255 例（プラセボ群 88 例、本剤 75 mg/日群 84 例及び 150 mg/日群 83 例）全例が ITT

⁴⁵⁾ 本試験実施中に米国 FDA において、臨床試験の部分的保留措置が行われたため、本試験についても試験中止とされた。そのため、安全性に関する成績のみを本審査報告書では記載した。

(Intent-to-Treat) 集団であり、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 ITT 集団での最終評価時の疼痛スコア⁴⁶⁾ (最小二乗平均値 ± 標準誤差) は、プラセボ群 5.59 ± 0.21、75 mg/日群 5.46 ± 0.21、150 mg/日群 5.52 ± 0.22、プラセボ群との差とその 95 % 信頼区間は 75 mg/日群で -0.137 [-0.706, 0.432]、150 mg/日群で -0.074 [-0.644, 0.497] であり、本剤各用量群とプラセボ群との間に統計学的な有意差は認められなかった(いずれも $p = 0.7999$ (Hochberg 法)、投与群及び施設を因子、ベースライン時の疼痛スコア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 52.3 % (46/88 例)、本剤 75 mg/日群 63.1 % (53/84 例) 及び 150 mg/日群 67.5 % (56/83 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 1 例 (脳虚血)、75 mg/日群 2 例 (リンパ腫様反応・疼痛、うっ血性心不全・蜂巣炎・胸痛各 1 例)、150 mg/日群 1 例 (胸痛) が認められたが、いずれも因果関係は否定されている。

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 25.0 % (22/88 例)、75 mg/日群で 32.1 % (27/84 例) 及び 150 mg/日群で 41.0 % (34/83 例) に認められ、主な事象は浮動性めまい (プラセボ群 3 例、75 mg/日群 7 例及び 150 mg/日群 12 例) 及び傾眠 (プラセボ群 4 例、75 mg/日群 6 例及び 150 mg/日群 8 例)、口内乾燥 (プラセボ群 3 例、75 mg/日群 6 例及び 150 mg/日群 4 例)、弱視 (プラセボ群 4 例、75 mg/日群 1 例及び 150 mg/日群 7 例) 等であった。

バイタルサイン (血圧及び脈拍数)⁴⁷⁾ について、最終評価時に起立性低血圧がプラセボ群 2 例、75 mg/日群及び 150 mg/日群各 3 例に認められた。

心電図⁴⁸⁾ について、プラセボ群 1 例 (軽度の R 波上昇不良・軽度の QT 延長)、75 mg/日群 2 例 (軽度の洞性徐脈及び第一度房室ブロック・完全右脚ブロック・右軸偏位各 1 例)、150 mg/日群 1 例 (徐脈) に異常所見が認められた。

以上より申請者は、外国人帯状疱疹後神経痛患者において、本剤 75 及び 150 mg/日群の有効性は明確にはならなかったが、本剤 150 mg/日までの安全性に大きな問題はないと考えることを説明した。

2) 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験 (2) (5.3.5.1.5: 1008-127 試験<19■■年■■月~20■■年■■月>)

外国人帯状疱疹後神経痛患者 (目標症例数 152 例: 各群 76 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤 (50 mg カプセル (A 処方製剤)、100 mg カプセル (B 処方製剤) 及び 200 mg カプセル (C 処方製剤)) を標準 CLcr 層 (CLcr > 60 mL/min) の患者は 600 mg/日又はプラセボ、低 CLcr 層 (30 < CLcr ≤ 60 mL/min) の患者は 300 mg/日又はプラセボを 1 日 3 回に分割して経口投与すると設定された。なお、開始用量は標準 CLcr 層又は低 CLcr 層とともに 150 mg/日とし、1 週間かけてそれぞれ 600 又は 300 mg/日まで増量すると設定され、投与期間は漸増期を含め 8 週間と設定された。

総投与症例 173 例 (プラセボ群 84 例及び本剤群 89 例) 全例が ITT 集団であり、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 ITT 集団での最終評価時の疼痛スコア⁴⁶⁾ (最小二乗平均値 ± 標準誤差) は、プラセボ群 5.29 ± 0.24、本剤群 3.60 ± 0.24、プラセボ群との差とその 95 % 信頼区間は -1.69 [-2.33, -1.05]

⁴⁶⁾ 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、週平均を算出した。

⁴⁷⁾ 当該項においては、異常変動の基準に合致した症例の割合について記載しており、認められた変動が臨床的に問題となる場合には、有害事象として集計されている。

⁴⁸⁾ 当該項においては、中央判定により臨床的に意味のある心電図異常と判定された症例 (本剤投与により新たに認められた所見) について記載しており、認められた所見が臨床的に問題となる場合には、有害事象として集計されている。

であり、統計学的な有意差が認められた ($p = 0.0001$ 、投与群、施設及び CLCr 層を因子、ベースライン時の疼痛スコア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 63.1 % (53/84 例)、本剤群で 86.5 % (77/89 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 1 例 (肺炎)、本剤群 2 例 (脳血管発作、胃腸炎各 1 例) に認められたが、いずれも因果関係は否定されている。

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 36.9 % (31/84 例)、本剤群 73.0 % (65/89 例) に認められ、主な事象は浮動性めまい (プラセボ群 10 例及び本剤群 24 例)、傾眠 (プラセボ群 5 例及び本剤群 21 例)、末梢性浮腫 (プラセボ群 2 例及び本剤群 12 例)、口内乾燥 (プラセボ群 2 例及び本剤群 9 例)、弱視 (プラセボ群 1 例及び本剤群 8 例) 及び異常歩行 (プラセボ群 1 例及び本剤群 7 例) 等であった。

バイタルサイン (血圧及び脈拍数) について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

心電図について、本剤群 3 例 (第一度房室ブロック 2 例、房室ブロック・脚ブロック・心室性期外収縮 1 例) に有害事象が認められた。

以上より申請者は、外国人帯状疱疹後神経痛患者において、本剤 (標準 CLCr 層では 600 mg/日及び低 CLCr 層では 300 mg/日) のプラセボに対する優越性が示され、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。

(4) 第Ⅲ相試験

1) 国内臨床試験

① 国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.2: A0081120 試験<2006年9月~2007年11月>:ブリッジング試験)

日本人帯状疱疹後神経痛患者 (目標症例数 360 例: 各群 90 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験が実施された。なお、本試験は海外で実施された第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.7: 1008-196) を対象としたブリッジング試験として位置付けられた。

用法・用量は、プラセボ又は本剤 (75、100 及び 150 mg カプセル (いずれも C 処方製剤)) 150、300 及び 600 mg/日を 1 日 2 回に分けて経口投与し (開始用量は 150 mg/日とし、150 mg/日群は同量を継続、300 及び 600 mg/日群は 1 週間かけて漸増)、投与期間は漸増期を含め 13 週間と設定された。なお、600 mg/日群における低 CLCr 層 ($30 < \text{CLCr} \leq 60 \text{ mL/min}$) の患者は、300 mg/日を投与することと設定された。

総投与症例 371 例 (プラセボ群 98 例、150 mg/日群 87 例、300 mg/日群 89 例及び 600 mg/日群 97 例) 全例が安全性解析対象であり、投与後の疼痛スコアが得られなかった 2 例を除く 369 例 (プラセボ群 97 例、150 mg/日群 86 例、300 mg/日群 89 例及び 600 mg/日群 97 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⁴⁹⁾である FAS での最終評価時の疼痛スコア⁴⁶⁾は下表のとおりであり、300 及び 600 mg/日群においてプラセボ群と比較して統計学的な有意差が認められた (それぞれ $p = 0.002$ 、 $p = 0.019$ 、投与群及び CLCr 層を因子、ベースライン時の疼痛スコアを共変量とする共分散分析)。

⁴⁹⁾ 本試験においては、本剤各用量群とプラセボ群との対比較を、高用量群から順に、閉検定手順によって実施することが計画された。

表 最終評価時の疼痛スコア (FAS、LOCF)

投与群	評価例数	疼痛スコア ^{b)}		最終評価時の疼痛スコア ^{a)c)}	プラセボとの差 ^{a)}	
		ベースライン	最終評価時		差 [95%信頼区間]	p 値
プラセボ群	97	6.2 ± 1.5	5.0 ± 2.3	5.12 ± 0.19	-	-
150 mg/日群	86	6.5 ± 1.6	5.0 ± 2.3	4.81 ± 0.20	-0.31 [-0.85, 0.23]	0.262
300 mg/日群	89	6.1 ± 1.4	4.0 ± 2.3	4.26 ± 0.20	-0.86 [-1.39, -0.32]	0.002
600 mg/日群	97	6.2 ± 1.5	4.4 ± 2.2	4.49 ± 0.19	-0.63 [-1.15, -0.10]	0.019

a) 投与群及びCLcr層を因子、ベースライン時の疼痛スコアを共変量とする共分散分析

b) 平均値 ± 標準偏差

c) 最小二乗平均値 ± 標準誤差

有害事象は、プラセボ群 63.3 % (62/98 例)、150 mg/日群 74.7 % (65/87 例)、300 mg/日群 87.6 % (78/89 例) 及び 600 mg/日群 92.8 % (90/97 例) に認められた。死亡例はプラセボ群で 1 例 (自殺既逐) 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は、プラセボ群 5 例 (狭心症、脳梗塞、硬膜下血腫、前立腺がん及び意識消失各 1 例)、150 mg/日群 2 例 (小腸閉塞及び心筋梗塞各 1 例)、300 mg/日群 4 例 (背部痛、意識消失・低血圧、硬膜下血腫及び喘息各 1 例) 及び 600 mg/日群 1 例 (大腸狭窄) に認められ、前立腺がん、意識消失、心筋梗塞、意識消失・低血圧について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は、プラセボ群 43.9 % (43/98 例)、150 mg/日群 57.5 % (50/87 例)、300 mg/日群 73.0 % (65/89 例) 及び 600 mg/日群 82.5 % (80/97 例) に認められ、主な事象は浮動性めまい (プラセボ群 6 例、150 mg/日群 10 例、300 mg/日群 27 例及び 600 mg/日群 48 例)、傾眠 (プラセボ群 7 例、150 mg/日群 19 例、300 mg/日群 22 例及び 600 mg/日群 37 例)、便秘 (プラセボ群 3 例、150 mg/日群 11 例、300 mg/日群 10 例及び 600 mg/日群 12 例)、末梢性浮腫 (プラセボ群 1 例、150 mg/日群 4 例、300 mg/日群 11 例及び 600 mg/日群 17 例)、体重増加 (プラセボ群 0 例、150 mg/日群 1 例、300 mg/日群 15 例及び 600 mg/日群 13 例) 等であった。

バイタルサイン (血圧及び脈拍数)⁴⁷⁾ については、脈拍数低下 (座位) 及び拡張期血圧上昇 (座位) が 150 mg/日群で各 1 例、拡張期血圧低下 (座位) がプラセボ群 2 例、150、300 及び 600 mg/日群で各 1 例に認められた。

心電図⁵⁰⁾ については、プラセボ群 8 例 (完全右脚ブロック・左軸偏位、心電図 T 波逆転・QRS 軸異常、心電図 T 波振幅減少、左軸偏位、ST 低下、心電図異常、心室期外収縮、右脚ブロック各 1 例)、150 mg/日群 3 例 (心電図 QT 延長、右脚ブロック、心筋梗塞各 1 例)、300 mg/日群 5 例 (心電図異常 2 例、心筋虚血、右脚ブロック、心室性期外収縮各 1 例) 及び 600 mg/日群 9 例 (T 波の軽度変化及び心電図異常各 2 例、心房細動・うっ血性心不全、右脚ブロック、洞不全症候群、心室性期外収縮、上室性不整脈・異所性心房調律各 1 例) に認められた。

以上より申請者は、日本人帯状疱疹後神経痛患者において、本剤 300 及び 600 mg/日のプラセボに対する優越性が示され、本剤 600 mg/日までの安全性に大きな問題はないと考えることを説明した。

2) 海外臨床試験

① 海外第Ⅲ相試験 (1) (5.3.5.1.4: 1008-045 試験<19■■年■■月~20■■年■■月>)

外国人帯状疱疹後神経痛患者 (目標症例数 240 例: 各群 80 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、プラセボ又は本剤 (25 mg カプセル (A 処方製剤) 及び 100 mg カプセル (B 処方製

⁵⁰⁾ 当該項においては、中央判定により臨床的に意味のある心電図異常と判定された症例 (本剤投与前には心電図異常が認められなかった症例で認められた所見) について記載しており、認められた所見が臨床的に問題となる場合には、有害事象として集計されている。

剤) 150 及び 300 mg/日を 1 日 3 回に分けて経口投与 (開始用量は 150 mg/日とし、150 mg/日群は同量を継続、300 mg/日群は 1 週間かけて漸増)、投与期間は漸増期を含め 8 週間と設定された。

総投与症例 238 例 (プラセボ群 81 例、150 mg/日群 81 例及び 300 mg/日群 76 例) 全例が ITT 集団であり、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 ITT 集団での最終評価時の疼痛スコア⁴⁶⁾ は下表のとおりであり、本剤 150 及び 300 mg/日群においてプラセボ群と比較して統計学的な有意差が認められた (いずれも $p = 0.0002$ (Hochberg 法)、投与群及び施設を因子、ベースライン時の疼痛スコアを共変量とする共分散分析)。

表 最終評価時の疼痛スコア (ITT集団、LOCF)

投与群	評価例数	疼痛スコア ^{b)}		最終評価時の疼痛スコア ^{a)c)}	プラセボとの差 ^{a)}	
		ベースライン	最終評価時		差 [95%信頼区間]	p 値 ^{d)}
プラセボ群	81	6.6 ± 1.6	6.2 ± 2.3	6.33 ± 0.22	-	-
150 mg/日群	81	6.9 ± 1.7	5.2 ± 2.5	5.14 ± 0.22	-1.20 [-1.81, -0.58]	0.0002
300 mg/日群	76	7.0 ± 1.6	4.9 ± 2.5	4.76 ± 0.23	-1.57 [-2.20, -0.95]	0.0002

a) 投与群及び施設を因子、ベースライン時の疼痛スコアを共変量とする共分散分析

b) 平均値 ± 標準偏差

c) 最小二乗平均値 ± 標準誤差

d) Hochberg 法により調整

有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、プラセボ群 58.0 % (47/81 例)、150 mg/日群 65.4 % (53/81 例)、300 mg/日群 82.9 % (63/76 例) に認められた。死亡例はプラセボ群 1 例 (心筋梗塞) 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は、プラセボ群 2 例 (心筋虚血及び心室性期外収縮各 1 例)、150 mg/日群 4 例 (呼吸困難、錯乱、心室性期外収縮、心房性不整脈・心室性期外収縮各 1 例)、300 mg/日群 1 例 (尿路感染) に認められ、心筋虚血、呼吸困難及び尿路感染以外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 (臨床検査値異常を含む) は、プラセボ群 39.5 % (32/81 例)、150 mg/日群 50.6 % (41/81 例) 及び 300 mg/日群 67.1 % (51/76 例) に認められ、主な事象は浮動性めまい (プラセボ群 11 例、150 mg/日群 10 例及び 300 mg/日群 20 例)、傾眠 (プラセボ群 6 例、150 mg/日群 12 例及び 300 mg/日群 18 例)、口内乾燥 (プラセボ群 2 例、150 mg/日群 8 例及び 300 mg/日群 5 例) 等であった。

バイタルサイン (血圧及び脈拍数) について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

心電図⁵¹⁾ について、プラセボ群 4 例 (左軸偏位・非特異的 ST-T 変化・非特異的心室内伝導遅延・洞性徐脈・左室肥大・ST-T の部分変化・異常 T 波、ST-T 変化、左室肥大・非特異的心室内伝導遅延・心室性期外収縮、心室性期外収縮・PR 間隔の変化各 1 例)、150 mg/日群 3 例 (第一度房室ブロック・QT 間隔短縮・洞性不整脈、左軸偏位・不完全右脚ブロック・ST-T 変化・心筋虚血・非特異的心室内伝導遅延、心室性期外収縮各 1 例)、300 mg/日群 2 例 (不完全左脚ブロック・T 波異常・洞性頻脈、左室肥大・非特異的 ST-T 変化・心房性期外収縮・心室性期外収縮各 1 例) に異常所見が認められた。

以上より申請者は、外国人帯状疱疹後神経痛患者において本剤 150 及び 300 mg/日のプラセボに対する優越性が示され、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。

② 海外第Ⅲ相試験 (2) (5.3.5.1.7: 1008-196 試験<2001 年 11 月~2002 年 10 月>: 海外ブリッジング対象試験)

外国人帯状疱疹後神経痛患者 (目標症例数 352 例: 各群 88 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性

⁵¹⁾ 当該項においては、各治験実施施設において臨床的に意味のある心電図異常と判定された症例 (本剤投与により新たに認められた所見) について記載しており、認められた所見が臨床的に問題となる場合には、有害事象として集計されている。

を検討するため、無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、プラセボ又は本剤（75、150、200及び300 mg カプセル（いずれもC処方製剤））150、300及び600 mg/日を1日2回に分割して経口投与し（開始用量は150 mg/日とし、150 mg/日群は同量を継続、300及び600 mg/日群は1週間かけて漸増）、投与期間は漸増期間を含め13週間と設定された。なお、600 mg/日群における低CLcr層（ $30 < \text{CLcr} \leq 60 \text{ mL/min}$ ）の患者は、300 mg/日を投与することと設定された。

総投与症例368例（プラセボ群93例、150 mg/日群87例、300 mg/日群98例及び600 mg/日群90例）全例がITT集団であり、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ITT集団での最終評価時の疼痛スコア⁴⁶⁾は下表のとおりであり、すべての本剤群においてプラセボ群と比較して統計学的な有意差が認められた（それぞれ $p=0.0077$ 、 $p=0.0016$ 、 $p=0.0003$ （Hochberg法）、投与群、施設及びCLcr層を因子とし、ベースライン時の疼痛スコアを共変量とする共分散分析）。

表 最終評価時の疼痛スコア（ITT集団）

投与群	評価例数	疼痛スコア ^{b)}		最終評価時の疼痛スコア ^{a)c)}	プラセボとの差 ^{a)}	
		ベースライン	最終評価時		差 [95%信頼区間]	p値 ^{d)}
プラセボ群	93	6.9 ± 1.5	6.2 ± 2.3	6.14 ± 0.23	-	-
150 mg/日群	87	6.4 ± 1.6	5.1 ± 2.6	5.26 ± 0.24	-0.88 [-1.53, -0.23]	0.0077
300 mg/日群	98	6.7 ± 1.4	5.0 ± 2.6	5.07 ± 0.23	-1.07 [-1.70, -0.45]	0.0016
600 mg/日群	90	6.7 ± 1.4	4.3 ± 2.6	4.35 ± 0.24	-1.79 [-2.43, -1.15]	0.0003

a) 投与群、施設及びCLcr層を因子とし、ベースライン時の疼痛スコアを共変量とする共分散分析

b) 平均値 ± 標準偏差

c) 最小二乗平均値 ± 標準誤差

d) Hochberg法により調整

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、プラセボ群57.0%（53/93例）、150 mg/日群69.0%（60/87例）、300 mg/日群71.4%（70/98例）及び600 mg/日群84.4%（76/90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2例（狭心症及び過量投与各1例）、150 mg/日群2例（血栓性静脈炎及び胆嚢炎各1例）、300 mg/日群4例（アナフィラキシー様反応、閉塞、緑内障及び失神各1例）、600 mg/日群4例（喘息、肺炎、浮動性めまい・顔面浮腫・筋無力症・末梢性浮腫・傾眠・事故による外傷、白血球減少症各1例）に認められ、過量投与、アナフィラキシー様反応、浮動性めまい・顔面浮腫・筋無力症・末梢性浮腫・傾眠については、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（臨床検査値異常を含む）は、プラセボ群39.8%（37/93例）、150 mg/日群59.8%（52/87例）、300 mg/日群64.3%（63/98例）及び600 mg/日群74.4%（67/90例）に認められ、主な事象は浮動性めまい（プラセボ群9例、150 mg/日群14例、300 mg/日群32例及び600 mg/日群33例）、傾眠（プラセボ群4例、150 mg/日群8例、300 mg/日群11例及び600 mg/日群23例）、末梢性浮腫（プラセボ群10例、150 mg/日群11例、300 mg/日群14例及び600 mg/日群12例）、失調（プラセボ群0例、150 mg/日群3例、300 mg/日群6例及び600 mg/日群11例）等であった。

バイタルサイン（血圧及び脈拍数）⁴⁷⁾について、プラセボ群3例（脈拍数低下（仰臥位）、収縮期血圧（仰臥位）上昇、拡張期血圧（立位）上昇各1例）、300 mg群2例（収縮期血圧（仰臥位）低下・拡張期血圧（仰臥位）低下、拡張期血圧（立位）上昇各1例）で異常所見が認められた。

心電図⁵¹⁾について、プラセボ群3例（左軸偏位・洞性頻脈、完全右脚ブロック・心房細動・心筋梗塞、非特異的な再分極の変化・非特異的なP波変化・右軸偏位各1例）、300 mg/日群1例（心筋梗塞・第一度AVブロック・完全右脚ブロック）、600 mg/日群2例（左軸偏位・心室性期外収縮・心筋梗塞、

T波の異常・第一度AVブロック・完全右脚ブロック各1例)に異常所見が認められた。

以上より申請者は、本剤150~600 mg/日のプラセボに対する優越性が示され、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。

(5) 長期投与試験

1) 国内臨床試験

① 国内長期投与試験 (5.3.5.2.4: A0081121 試験<2007年1月~2008年8月>)

国内第Ⅲ相試験(5.3.5.1.2: A0081120)の完了症例(目標症例数120例)を対象に、本剤の長期投与時の有効性、安全性及び薬物動態を検討するため、非盲検非対照試験が実施された(薬物動態は、「(ii) 臨床薬理試験の概要」の項参照)。

用法・用量は、本剤(75又は150 mg カプセル(いずれもC処方製剤))150 mg/日を開始用量とし、2週日以降は患者の状態に応じて適宜増減可能(ただし、1回の増減量幅は150 mg/日)、最高用量は低CLcr層($30 < \text{CLcr} \leq 60 \text{ mL/min}$)の患者では300 mg/日、標準CLcr層の患者($\text{CLcr} > 60 \text{ mL/min}$)では600 mg/日を1日2回に分割して経口投与し、投与期間は52週間と設定された。なお、52週の投与終了後、300 mg/日以上を服用した患者では減量期が1週間設定された。

総投与症例126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 $342.9 \pm 154.9 \text{ mg}$ であり、最終評価時の投与量分布は、75 mg 1.6% (2/126例)、150 mg 19.8% (25/126例)、300 mg 47.6% (60/126例)、450 mg 11.1% (14/126例)及び600 mg 19.8% (25/126例)であった。また、投与期間の中央値(最小値~最大値)は、368.0日(3~378日)であった。

有効性評価項目である短縮版McGill痛み質問表(Short-Form McGill Pain Questionnaire: SF-MPQ)の痛みの強度(VAS値)の推移は下表のとおりであった。

表 SF-MPQの痛みの強度(VAS値)の推移(FAS)

	ベースライン	12週	24週	52週	最終評価時
例数	126	116	105	94	126
VAS値(mm)	45.0 ± 24.9	36.0 ± 22.9	34.0 ± 23.0	28.3 ± 22.9	33.7 ± 25.6

平均値 ± 標準偏差

有害事象(臨床検査値異常を含む)は、98.4% (124/126例)に認められた。死亡例は1例(自殺既遂)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は、14例(うっ血性心不全、胸痛、慢性閉塞性肺疾患、腰部脊柱管狭窄症、腰椎骨折・肺炎・肺の悪性新生物、心房細動、鼻出血・肺気腫、便潜血、胃十二指腸潰瘍、喘息、口蓋の悪性新生物、回転性めまい、熱射病・橈骨骨折・尺骨骨折・関節脱臼・腰椎骨折及び浮動性めまい・頭痛各1例)に認められ、胸痛、胃十二指腸潰瘍、回転性めまい、浮動性めまい・頭痛については、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(臨床検査値異常を含む)は、78.6% (99/126例)に認められ、主な有害事象は、浮動性めまい(36例)、末梢性浮腫(21例)、傾眠(19例)及び体重増加(17例)等であった。

バイタルサイン(血圧及び脈拍数)について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

心電図⁵⁰⁾について、先行試験(5.3.5.1.2: A0081120 試験)開始前に認められなかった異常所見が最終評価時に新たに認められたのは10例(心電図異常3例、完全右脚ブロック、R波の減高・T波の形の変化、洞不全症候群・心拍数減少、T波減高・T波終末部陰転化、T波終末部陰転化、心房細動、心

室性期外収縮各1例)であった。

以上より申請者は、本剤150~600 mg/日の長期投与における安全性に特に問題はなく、有効性も示唆されたと考えることを説明した。

2) 海外臨床試験

① 海外長期投与試験 (1) (5.3.5.2.2: 1008-061 試験<1999年5月~2005年7月>)

海外第Ⅲ相試験 (1) (5.3.5.1.4: 1008-045) 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、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本剤 (25 mg カプセル (A 処方製剤) 及び 100 mg カプセル (B 処方製剤)) 150 mg/日を開始用量とし、2週目以降は患者の状態に応じて75~600 mg/日の範囲で適宜増減可能、1日3回に分割して経口投与すると設定された^{52) 53)}。

総投与症例154例全例がITT集団であり、有効性及び安全性解析対象であった。

ITT集団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 252.1 ± 185.3 mg であり、最終評価時の投与量分布は、75 mg/日以下 20.8 % (32/154 例)、75 mg/日超 150 mg/日以下 23.4 % (36/154 例)、150 mg/日超 300 mg/日以下 29.9 % (46/154 例)、300 mg/日超 450 mg/日以下 9.7 % (15/154 例) 及び 450 mg/日超 600 mg/日以下 16.2 % (25/154 例) であった。また、投与期間の中央値 (最小値、最大値) は 239.5 日 (1日、2188日) であった。

有効性評価項目である SF-MPQ の痛みの強度 (VAS 値) の推移は、下表のとおりであった。

表 SF-MPQの痛みの強度 (VAS値) の推移 (ITT集団)

	ベースライン	12週	24週	52週	104週	156週	208週	260週	312週	最終評価時
例数	154	114	91	63	32	27	22	12	2	147
VAS値 (mm)	56.1 ± 25.8	42.8 ± 26.1	40.5 ± 25.1	38.3 ± 24.6	36.8 ± 23.2	40.1 ± 23.1	38.2 ± 22.1	36.0 ± 28.0	67.0	49.0 ± 28.9

平均値 ± 標準偏差

有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、93.5 % (144/154 例) に認められた。死亡例は12例 (がん、心筋症・敗血症、喀血・肺塞栓症、腫瘍・胆石症・壊死性膵炎、肺炎・肺水腫・腎機能異常・心筋梗塞・ショック、前立腺障害・発熱・腎機能異常・呼吸障害・肺炎、インフルエンザ症候群・胃腸出血・心不全、心筋梗塞、がん・肺がん、事故による外傷・死亡、新生物・事故による外傷・がん、事故による外傷・感染・前立腺がん各1例) に認められたが、いずれも因果関係は否定されている。その他の重篤な有害事象は、33例 (事故による外傷6例、心筋梗塞2例、上室性頻脈、先天性筋骨格異常、関節障害、心不全、運動障害、低ナトリウム血症、前立腺障害、回転性めまい、胃炎、筋痛、乳がん、狭心症、感染、徐脈、前庭障害、嚢胞、鼻出血、心不全・尿路感染、蜂巣炎・肉腫、失神・事故による外傷、脳血管発作・会話障害、事故による外傷・無力症、脱水・胃腸炎、網膜障害・ニューロパシー・頸動脈血栓症、胃腸出血・上室性期外収縮・心室性期外収縮各1例) に認められ、事故による外傷3例、上室性頻脈、運動障害、低ナトリウム血症、上室性期外収縮・心室性期外収縮、失神・事故による外傷については、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 (臨床検査値異常を含む) は、75.3 % (116/154 例) に認めら

⁵²⁾ 投与期間は当初1年間と設定されていたが、20██年██月に治験実施計画書が改訂され、投与期間の制限が撤廃された。

⁵³⁾ オーストラリアでは、3ヶ月ごとに3~28日間の休薬期間を設け、休薬期間中に症状が悪化しなかった患者は投与中止、悪化した患者は投与を再開することが規制当局により義務付けられた (1008-061 試験では20██年██月、1008-198 試験では20██年██月に治験実施計画書が改訂されている)。

れ、主な事象は浮動性めまい 32 例、体重増加 23 例、傾眠 21 例、事故による外傷 15 例、口内乾燥 13 例、末梢性浮腫及び失調各 11 例、無力症及び悪心各 10 例等であった。

バイタルサイン（血圧及び脈拍数）⁴⁷⁾ について、収縮期血圧（仰臥位）上昇 4 例、収縮期血圧（立位）上昇 3 例、拡張期血圧（仰臥位）低下 2 例、拡張期血圧（立位）低下 4 例、拡張期血圧（仰臥位）上昇 1 例、拡張期血圧（立位）上昇 2 例、脈拍数（仰臥位）増加 1 例及び脈拍数（仰臥位）減少 1 例が認められた。また、最終評価時に起立性低血圧が 15 例に認められた。

心電図⁵¹⁾ について、9 例（第一度房室ブロック・虚血性 ST-T 変化、洞性頻脈、心室性期外収縮、QT 延長、左軸偏位・心筋虚血・虚血性 ST-T 変化・非特異的心室内心伝導遅延、虚血性 ST-T 変化、心房粗動、接合部もしくは結節性期外収縮・心室性期外収縮、尖鋭化した T 波各 1 例）に異常所見が認められた。

以上より申請者は、本剤 75～600 mg/日の長期投与における有効性及び安全性に大きな問題はないと考えることを説明した。

② 海外長期投与試験 (2) (5.3.5.2.3: 1008-198 試験<2002 年 2 月～2005 年 7 月>)

海外第Ⅲ相試験 (2) (5.3.5.1.7: 1008-196) 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、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本剤（75 及び 150 mg カプセル（いずれも C 処方製剤））150 mg/日を開始用量とし、2 週目以降は患者の状態に応じて 150～600 mg/日の範囲で適宜増減可能、1 日 2 回に分割して経口投与すると設定された⁵³⁾。

総投与症例 275 例全例が ITT 集団であり、有効性及び安全性解析対象であった。

ITT 集団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 305.7 ± 175.6 mg であり、最終評価時の投与量分布は、150 mg/日以下 37.5 %（103/275 例）、150 mg/日超 300 mg/日以下 30.5 %（84/275 例）、300 mg/日超 450 mg/日以下 13.1 %（36/275 例）、450 mg/日超 600 mg/日以下 18.5 %（51/275 例）及び 600 mg/日超 0.4 %（1/275 例）であった。また、投与期間の中央値（最小値、最大値）は 252 日（1 日、1205 日）であった。

有効性評価項目である SF-MPQ の痛みの強度（VAS 値）の推移は、下表のとおりであった。

表 SF-MPQ の痛みの強度（VAS 値）の推移（ITT 集団）

	ベース ライン	12週	24週	52週	104週	156週	169週	最終 評価時
例数	275	211	173	122	78	19	3	271
VAS 値 (mm)	51.5 ± 26.4	40.3 ± 25.4	41.4 ± 24.9	35.7 ± 24.2	32.5 ± 24.1	33.5± 30.6	61.7 ± 33.3	43.0 ± 28.9

平均値 ± 標準偏差

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、85.5 %（235/275 例）に認められた。死亡例は 5 例（血管形成異常・心筋梗塞、肺障害、がん・発熱・心停止、心筋梗塞及び事故による外傷各 1 例）に認められたが、いずれも因果関係は否定されている。その他の重篤な有害事象は、53 例（脳血管発作、吐血、感染各 2 例、筋無力症、協調運動障害、ネフローゼ、肝細胞障害、高血糖、胸痛、胆道痛、うっ血性心不全、がん、前立腺がん、脳虚血、疼痛、無力症、月経過多、関節炎、嘔吐、穿孔性胃潰瘍、肺障害、胃腸出血、肺炎、蜂巣炎、乳がん、慢性リンパ性白血病、新生物、眼瞼下垂、呼吸困難、胃腸炎、神経痛、脱水、ヘルニア、心房細動、関節症、急性腎不全、事故による外傷、皮膚潰瘍、回転性めまい・脳血管障害、特異的白内障（左）・特異的白内障（右）、膀胱炎・事故による外傷、肺障害・狭心症、事故による外傷・錯乱、背部痛・脳血管発作、心房細動・尿路感染、失神・胃腸炎、尿路感染・

失神・関節炎、肺炎・心不全・ヘルニア、事故による外傷・上室性頻脈・尿路感染・腹痛、腹痛・片麻痺・脳梗塞・穿孔性十二指腸潰瘍・頸動脈閉塞・事故による外傷各 1 例) に認められ、肝細胞障害及び尿路感染・失神以外は因果関係が否定されている。

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、65.1%（179/275 例）に認められ、主な事象は浮動性めまい 44 例、末梢性浮腫 35 例、傾眠 29 例、無力症、弱視、体重増加及び頭痛各 16 例、悪心 15 例等であった。

バイタルサイン（血圧及び脈拍数）⁴⁷⁾ について、収縮期血圧（仰臥位）上昇 3 例、収縮期血圧（立位）上昇 4 例、拡張期血圧（仰臥位）低下 4 例、拡張期血圧（立位）低下 2 例、脈拍数（仰臥位）増加 1 例が認められた。

心電図⁵¹⁾ について、6 例（虚血性 ST-T 変化 2 例、心筋虚血、心室性期外収縮・左心房異常、洞性不整脈・心房性期外収縮・心室性期外収縮・軸不明瞭、第一度房室ブロック・虚血性 ST-T 変化各 1 例）に異常所見が認められた。

以上より申請者は、本剤 150～600 mg/日の長期投与における有効性及び安全性に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) 海外臨床成績の外挿可能性について

機構は、本申請はブリッジング戦略に基づく開発であるため、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.2: A0081120、ブリッジング試験）及び海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1.7: 1008-196、ブリッジング対象試験）におけるブリッジング成立基準について、申請者に説明を求めた。

申請者は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.2: A0081120）及び海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1.7: 1008-196）における日本人及び外国人の類似性の判断基準として、① 最終評価時の疼痛スコアにおける本剤 600 mg/日群及び 300 mg/日群のプラセボ群に対する優越性が示されること、② 最終評価時の疼痛スコアのベースラインからの変化量について、プラセボ群を含む 4 群（プラセボ群、本剤 150、300 及び 600 mg/日群）の用量反応関係が視覚的に類似していること、③ 有害事象のプロファイルが類似していることをブリッジングの成立条件として設定したことを説明した。

機構は、患者背景、本剤の有効性及び安全性に関する国内外での差異等を踏まえて、海外臨床試験成績を外挿可能と判断した根拠について、申請者に説明を求めた。

申請者は、内因性の民族的要因について検討した結果、日本人と外国人における単回及び反復経口投与試験（国内: 5.3.3.1.1: 1008-1J 及び 5.3.3.1.2: A0081087、海外: 5.3.3.1.4: 1008-002）における薬物動態パラメータを比較した結果、本剤の薬物動態パラメータは日本人と外国人で類似していたこと（「(ii) 臨床薬理試験の概要」の項参照）、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.2: A0081120、ブリッジング試験）及び海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1.7: 1008-196、ブリッジング対象試験）における患者背景（性別、年齢、体重、CL_{Cr} 値、帯状疱疹後神経痛の罹病期間、罹患部位及びベースライン時の疼痛スコア）を比較した結果、体重については日本人で外国人よりも低値であり、PPK 解析の結果より本剤の CL/F に体重の影響があることが示唆されたものの、その影響は大きくないと考えられたこと（「(ii) 臨床薬理試験の概要、(5) 母集団薬物動態（PPK）解析」の項参照）、その他の患者背景に両試験間で大きな差異は認められなかったことから、有効性及び安全性を比較する上で内因性の民族的要因は大きな問題にならないと考えたことを説明した。また申請者は、外因性要因として、① 診断の定義及び発症

率について、帯状疱疹後神経痛は国際疼痛学会において「急性帯状疱疹後の皮膚分節の皮膚の変化を伴った慢性の疼痛」と定義されており (Merskey H et al, *Classification of Chronic Pain, Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms, 2nd Edition, IASP press, 61-62, 1994*)、疼痛の発症時期については規定されていないものの、帯状疱疹発症後数ヶ月以上経ってから確定診断を行うことは国内外共通であること、発症率については国内では帯状疱疹発症後6ヶ月で10~15% (比嘉和夫ら, *ペインクリニック, 25: 158-165, 2004*)、海外では発症後3ヶ月で22%, 発症後1年で5~10% (Johnson RW et al, *Expert Opin Pharmacother, 5: 551-559, 2004*) と報告されており、民族による発症率に差異はないと考えられること、② 臨床症状について、帯状疱疹による皮膚病変の消褪後に同部分の皮膚領域に出現する刺激には依存しない自発的な疼痛と、軽微な触刺激により惹起されるアロディニアに代表される刺激誘発性疼痛であり、国内外で共通の認識と考えられること、③ 治療の現状について、国内外ともに薬物療法が主体であり、神経ブロック等が補助的に用いられること、薬物治療については、本邦ではノイロトロピン、海外では本剤及びガバペンチンが承認されており、その他、帯状疱疹後神経痛の効能を有していないが、三環系抗うつ薬、抗てんかん薬、麻薬 (オキシコドン、モルヒネ) 及びメキシレチン並びに局所麻酔薬の外用剤が用いられており、帯状疱疹後神経痛の治療に国内外で大きな差異はないと考えられることを説明し、国内外における帯状疱疹後神経痛に対する医療環境に大きな違いはなく、有効性及び安全性を評価する上で大きな問題はないと考えることを説明した。

その上で申請者は、有効性について、主要評価項目である最終評価時の疼痛スコアは下表のとおりであり、国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.2: A0081120) 及び海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.7: 1008-196) とともに、300及び600 mg/日群でプラセボ群に対する優越性が示されたことを説明した。

表 国内外の臨床試験における最終評価時の疼痛スコア

投与群	国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.2: A0081120, FAS) ^{a)}				海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.7: 1008-196, ITT 集団) ^{b)}			
	評価例数	疼痛スコア ^{c)}	プラセボとの差		評価例数	疼痛スコア ^{c)}	プラセボとの差	
			差 [95%信頼区間]	p 値			差 [95%信頼区間]	p 値 ^{d)}
プラセボ群	97	5.12 ± 0.19	-	-	93	6.14 ± 0.23	-	-
150 mg/日群	86	4.81 ± 0.20	-0.31 [-0.85, 0.23]	0.262	87	5.26 ± 0.24	-0.88 [-1.53, -0.23]	0.0077
300 mg/日群	89	4.26 ± 0.20	-0.86 [-1.39, -0.32]	0.002	98	5.07 ± 0.23	-1.07 [-1.70, -0.45]	0.0016
600 mg/日群	97	4.49 ± 0.19	-0.63 [-1.15, -0.10]	0.019	88	4.35 ± 0.24	-1.79 [-2.43, -1.15]	0.0003

a) 投与群及びCLcr層を因子、ベースライン時の疼痛スコアを共変量とする共分散分析

b) 投与群、施設及びCLcr層を因子、ベースライン時の疼痛スコアを共変量とする共分散分析

c) 最小二乗平均値 ± 標準誤差

d) Hochberg 法により調整

また申請者は、国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.2: A0081120) 及び海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.7: 1008-196) の各投与群における最終評価時の疼痛スコアのベースラインからの変化量は下図のとおりであり、両試験ともプラセボ群、本剤150及び300 mg/日群では用量の増加に伴ってその変化量が増加したこと、国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.2: A0081120) では300 mg/日群よりも600 mg/日群の変化量が小さかったが、プラセボ群及び150 mg/日群に対する相対的な関係については逆転しておらず、600 mg/日群のプラセボ群に対する優越性が示されたことから、用量反応関係の類似性を視覚的に評価した結果、全体としての両試験の用量反応関係は類似していると考えられることを説明した。

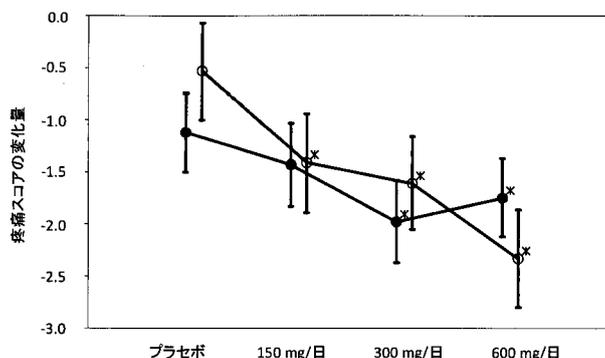


図 最終評価時の疼痛スコアのベースラインからの変化量
 (最小二乗平均値及び95%信頼区間、*: p<0.05 (プラセボとの差))
 ●: 国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.2: A0081120)、○: 海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.7: 1008-196)

次に申請者は、国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.2: A0081120) 及び海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.7: 1008-196) において認められた主な有害事象は下表のとおりであり、海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.7: 1008-196) と比較して国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.2: A0081120) では、プラセボ群も含めて全般的に有害事象発現率が高い傾向が認められ、その要因は明確になっていないが、海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.7: 1008-196) よりも国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.2: A0081120) 実施時には安全性情報が多く蓄積されていたために、有害事象の報告頻度が高くなった可能性が考えられることを説明した。その上で申請者は、国内外ともに多く認められた事象は、浮動性めまい、傾眠、便秘、末梢性浮腫及び体重増加等であり、類似していたこと、国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.2: A0081120) においてのみ口渇が認められているが、海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.7: 1008-196) では口内乾燥が多く認められており、同様の症状が異なる表現で有害事象として収集されている可能性があり、国内外で本剤の安全性に大きな差異はないと考えることを説明した。

表 国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.2: A0081120) 及び海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.7: 1008-196) における主な有害事象

	国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.2: A0081120)				海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.7: 1008-196)			
	プラセボ群 (98例)	150 mg/日群 (87例)	300 mg/日群 (89例)	600 mg/日群 (97例)	プラセボ群 (93例)	150 mg/日群 (87例)	300 mg/日群 (98例)	600 mg/日群 (90例)
有害事象全体	63.3 (62)	74.7 (65)	87.6 (78)	92.8 (90)	58.1 (54)	69.0 (60)	71.4 (70)	84.4 (76)
有害事象による中止	5.1 (5)	8.0 (7)	18.0 (16)	20.6 (20)	5.4 (5)	8.0 (7)	15.3 (15)	21.1 (19)
浮動性めまい	7.1 (7)	11.5 (10)	30.3 (27)	49.5 (48)	9.7 (9)	18.4 (16)	35.7 (35)	37.8 (34)
傾眠	9.2 (9)	21.8 (19)	24.7 (22)	38.1 (37)	4.3 (4)	8.0 (7)	10.2 (10)	24.4 (22)
便秘	6.1 (6)	13.8 (12)	12.4 (11)	14.4 (14)	3.2 (3)	1.1 (1)	10.2 (10)	8.9 (8)
末梢性浮腫	1.0 (1)	4.6 (4)	13.5 (12)	18.6 (18)	9.7 (9)	11.5 (10)	13.3 (13)	11.1 (10)
体重増加	0 (0)	1.1 (1)	19.1 (17)	14.4 (14)	0 (0)	3.4 (3)	8.2 (8)	8.9 (8)
鼻咽頭炎	10.2 (10)	9.2 (8)	11.2 (10)	5.2 (5)	3.2 (3)	6.9 (6)	5.1 (5)	5.6 (5)
転倒	4.1 (4)	6.9 (6)	7.9 (7)	4.1 (4)	0 (0)	2.3 (2)	0 (0)	3.3 (3)
口渇	3.1 (3)	3.4 (3)	7.9 (7)	7.2 (7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
悪心	5.1 (5)	2.3 (2)	6.7 (6)	7.2 (7)	5.4 (5)	2.3 (2)	1.0 (1)	2.2 (2)
挫傷	2.0 (2)	5.7 (5)	4.5 (4)	3.1 (3)	1.1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
顔面浮腫	0 (0)	4.6 (4)	1.1 (1)	6.2 (6)	1.1 (1)	1.1 (1)	0 (0)	1.1 (1)
下痢	4.1 (4)	2.3 (2)	4.5 (4)	4.1 (4)	3.2 (3)	8.0 (7)	2.0 (2)	1.1 (1)
霧視	1.0 (1)	2.3 (2)	4.5 (4)	3.1 (3)	1.1 (1)	2.3 (2)	3.1 (3)	6.7 (6)
頭痛	1.0 (1)	2.3 (2)	1.1 (1)	5.2 (5)	4.3 (4)	6.9 (6)	2.0 (2)	4.4 (4)
運動失調	0 (0)	0 (0)	1.1 (1)	0 (0)	0 (0)	2.3 (2)	7.1 (7)	8.9 (8)
浮腫	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.0 (1)	5.4 (5)	5.7 (5)	2.0 (2)	6.7 (6)
疲労	1.0 (1)	0 (0)	0 (0)	1.0 (1)	5.4 (5)	5.7 (5)	2.0 (2)	5.6 (5)
口内乾燥	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2.2 (2)	5.7 (5)	5.1 (5)	13.3 (12)
腹部膨満	2.0 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.1 (1)	1.1 (1)	1.0 (1)	5.6 (5)
複視	0 (0)	0 (0)	2.2 (2)	6.2 (6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3.3 (3)
湿疹	2.0 (2)	3.4 (3)	0 (0)	6.2 (6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.1 (1)

発現率 (%) (発現例数)

機構は、国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.2: A0081120) において、海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.7: 1008-196) と

比較してプラセボ群での疼痛スコア変化量が大きいこと、600 mg/日群の疼痛スコア変化量が300 mg/日群より小さいことから、これらの差異が認められた要因について考察した上で、海外臨床試験を外挿することの妥当性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、プラセボ反応性について、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.2: A0081120）及び海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1.7: 1008-196）におけるプラセボ群の患者背景について比較した結果、年齢、CLCr値及び罹患部位については両試験で大きな差異は認められず、その他の因子として性別、体重、罹病期間及びベースライン時の疼痛スコアに差異が認められたもののその程度は大きくなく、これらの背景因子においてサブグループ解析を行った結果、プラセボ反応性に大きな影響を与えないと考えられ、プラセボ反応性が国内外で異なった要因については明確にはならなかったことを説明した。なお申請者は、海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1.7: 1008-196）以外の海外プラセボ対照試験3試験（5.3.5.1.3: 1008-030、5.3.5.1.4: 1008-045及び5.3.5.1.5: 1008-127）も含め、プラセボ群の疼痛スコア変化量を比較した結果は下表のとおりであり、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.2: A0081120）における変化量が最も大きかったものの、海外プラセボ対照試験においても-1前後の変化量を示した試験があり、国内外で大きな差異はないと考えることを併せて説明した。

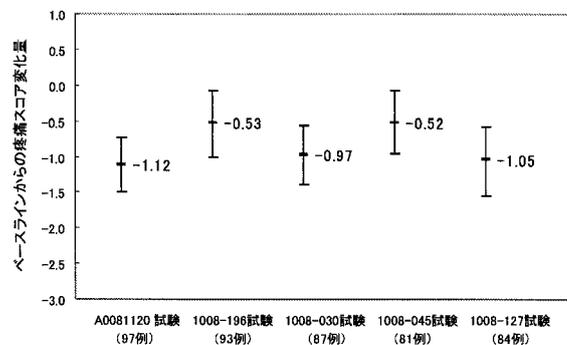


図 国内外臨床試験におけるプラセボ群の疼痛スコア変化量（最小二乗平均値及び95%信頼区間）

また申請者は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.2: A0081120）において150 mg/日群でプラセボ群に対して統計学的な有意差が認められなかったことについて、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.2: A0081120）及び海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1.7: 1008-196）におけるプラセボ群及び本剤150 mg/日群の患者の各CLCr層（標準CLCr層: CLCr > 60 mL/min、低CLCr層: 30 < CLCr ≤ 60 mL/min）の症例数の割合は類似していたが、各CLCr層での疼痛スコア変化量は下表のとおりであり、150 mg/日群では国内外ともに標準CLCr層が低CLCr層よりも高い反応を示し、その大きさも両試験でほぼ同程度であったが、プラセボ群では海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1.7: 1008-196）の両CLCr層で同程度の変化量であったのに対し、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.2: A0081120）では低CLCr層と比較して標準CLCr層で変化量が大きく、国内外で差異が認められたことを説明した。さらに申請者は、両試験の試験計画について、海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1.7: 1008-196）は本剤群のうちいずれかの用量群でプラセボ群に対する優越性を検証することを目的として実施したのに対し、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.2: A0081120）では、本剤の鎮痛効果が海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1.7: 1008-196）と同程度であると仮定し、600 mg/日群及び300 mg/日群のプラセボ群に対する優越性を閉検定手順により検証することを目的とし、150 mg/日群のプラセボ群に対する統計学的な有意差を得るための検出力は担保していなかったことを説明し、これらの要因により150 mg/日群でのプラセボ群に対する統計学的な有意差が認められなかったと考えることを説明した。

表 国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.2: A0081120）及び海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1.7: 1008-196）での各CLCr層における最終評価時の疼痛スコア

投与群	CLCr	国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.2: A0081120、FAS）			海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1.7: 1008-196、ITT 集団）		
		評価例数	最終評価時 ^{a)}	変化量 ^{a)}	評価例数	最終評価時 ^{b)}	変化量 ^{b)}
プラセボ群	標準 CLCr 層	67	4.68 ± 0.23	-1.46 ± 0.23	62	6.02 ± 0.28	-0.53 ± 0.28
	低 CLCr 層	30	5.81 ± 0.34	-0.65 ± 0.34	31	6.35 ± 0.42	-0.60 ± 0.42
150 mg/日群	標準 CLCr 層	58	4.56 ± 0.24	-1.58 ± 0.24	61	4.96 ± 0.28	-1.58 ± 0.28
	低 CLCr 層	28	5.14 ± 0.35	-1.32 ± 0.35	26	5.80 ± 0.45	-1.15 ± 0.45

最小二乗平均値 ± 標準誤差

a) 投与群を因子、ベースライン時の疼痛スコアを共変量とする共分散分析

b) 投与群、施設を因子、ベースライン時の疼痛スコアを共変量とする共分散分析

さらに申請者は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.2: A0081120）において、600 mg/日群の変化量が300 mg/日群よりも小さくなった要因について、両試験における300及び600 mg/日群間での患者背景について検討した結果大きな差異は認められなかったこと、疼痛スコア変化量の各CLCr層のサブグループ解析の結果から、標準CLCr層では海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1.7: 1008-196）において300 mg/日群よりも600 mg/日群で変化量が大きいのに対し、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.2: A0081120）では300 mg/日群よりも600 mg/日群で変化量が小さかったが（「(3) 腎機能の程度による本剤の有効性及び安全性について」の項参照）、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.2: A0081120）及び海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1.7: 1008-196）における患者背景を比較したところ、組み入れられた患者の腎機能の程度別の割合に差異はなかったことから、両用量群で差異が認められた要因を特定することはできなかったことを説明した。なお申請者は、本剤投与時の有害事象について、用量の増加に伴って発現率及び投与中止率が高くなる傾向が認められることから、早期中止例（投与開始後2又は4週までに中止となった症例）を除外した場合の最終評価時の疼痛スコアについて検討したが、全体的な傾向に大きな変化は認められず、早期中止が大きな影響を及ぼすものではないと考えられることを併せて説明した。

以上を踏まえ申請者は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.2: A0081120）において、プラセボ群の有効性が海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1.7: 1008-196）よりも大きく、600 mg/日群の疼痛スコア変化量は300 mg/日群よりも小さかったものの、両試験とも疼痛スコア変化量はすべての本剤群でプラセボ群よりも大きく、300及び600 mg/日群においてプラセボ群に対する優越性が示されたことから、全体として両試験の用量反応関係に大きな差異はないと考えられること、安全性プロファイルについても国内外で大きな差異はないと考えられることから、ブリッジングに基づき海外臨床試験成績を外挿することは可能と判断したことを説明した。

機構は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.2: A0081120）においてプラセボ反応性が高かった要因及び600 mg/日群で300 mg/日群よりも疼痛スコア変化量が小さかった要因については明確になっていないものの、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.7: 1008-196）及び海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1.2: A0081120）において、本剤300及び600 mg/日群のプラセボ群に対する優越性が示されており、視覚的な用量反応関係に大きな差異はないと考えられること、安全性プロファイルにも大きな差異はないと考えられることを踏まえると、提出された資料より、ブリッジングは成立していると考え、海外臨床試験成績を外挿して評価することは可能と判断した。

(2) 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がある因子について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.2: A0081120）における最終評価時の疼痛スコア及びその変化量

について、患者背景別の解析結果⁵⁴⁾は下表のとおりであり、臨床的に意味のある差が認められた背景因子はなかったことを説明した(腎機能については、「(3)腎機能の程度による本剤の有効性及び安全性について」の項参照)。

表 国内第Ⅲ相試験における患者背景別の最終評価時の疼痛スコア及びその変化量

	投与群	例数	最終評価時の疼痛スコア ^{a)}	変化量 ^{a)b)}	プラセボとの差 [95%信頼区間] ^{b)}
性別					
男性	プラセボ群	57	5.28 ± 0.24	-0.84 ± 0.24	-
	150 mg/日群	43	4.79 ± 0.27	-1.34 ± 0.27	-0.50 [-1.21, 0.21]
	300 mg/日群	45	4.52 ± 0.28	-1.60 ± 0.28	-0.76 [-1.46, -0.05]
	600 mg/日群	53	4.34 ± 0.26	-1.78 ± 0.26	-0.94 [-1.61, -0.27]
女性	プラセボ群	40	4.92 ± 0.31	-1.45 ± 0.31	-
	150 mg/日群	43	4.81 ± 0.30	-1.56 ± 0.30	-0.11 [-0.95, 0.73]
	300 mg/日群	44	4.01 ± 0.29	-2.36 ± 0.29	-0.91 [-1.74, -0.08]
	600 mg/日群	44	4.78 ± 0.29	-1.59 ± 0.29	-0.14 [-0.97, 0.69]
年齢					
18～64歳	プラセボ群	14	4.26 ± 0.75	-1.66 ± 0.75	-
	150 mg/日群	18	4.38 ± 0.73	-1.54 ± 0.73	0.12 [-1.19, 1.43]
	300 mg/日群	17	3.98 ± 0.81	-1.93 ± 0.81	-0.28 [-1.61, 1.05]
	600 mg/日群	26	4.04 ± 0.76	-1.87 ± 0.76	-0.22 [-1.44, 1.01]
65～74歳	プラセボ群	52	5.23 ± 0.30	-1.15 ± 0.30	-
	150 mg/日群	38	5.01 ± 0.32	-1.37 ± 0.32	-0.22 [-1.04, 0.60]
	300 mg/日群	37	4.37 ± 0.36	-2.01 ± 0.36	-0.86 [-1.68, -0.04]
	600 mg/日群	36	5.09 ± 0.34	-1.29 ± 0.34	-0.14 [-0.97, 0.68]
75歳以上	プラセボ群	31	5.30 ± 0.32	-0.95 ± 0.32	-
	150 mg/日群	30	4.86 ± 0.32	-1.40 ± 0.32	-0.45 [-1.35, 0.46]
	300 mg/日群	35	4.25 ± 0.30	-2.00 ± 0.30	-1.05 [-1.92, -0.18]
	600 mg/日群	35	4.20 ± 0.30	-2.05 ± 0.30	-1.10 [-1.97, -0.24]
体重					
57 kg未満	プラセボ群	49	5.47 ± 0.26	-0.97 ± 0.26	-
	150 mg/日群	39	5.05 ± 0.29	-1.39 ± 0.29	-0.42 [-1.19, 0.35]
	300 mg/日群	49	4.52 ± 0.26	-1.91 ± 0.26	-0.94 [-1.67, -0.22]
	600 mg/日群	46	4.96 ± 0.27	-1.48 ± 0.27	-0.51 [-1.25, 0.23]
57 kg以上	プラセボ群	48	4.76 ± 0.30	-1.28 ± 0.30	-
	150 mg/日群	47	4.62 ± 0.31	-1.43 ± 0.31	-0.14 [-0.91, 0.63]
	300 mg/日群	40	3.96 ± 0.34	-2.09 ± 0.34	-0.80 [-1.60, 0.00]
	600 mg/日群	51	4.09 ± 0.29	-1.96 ± 0.29	-0.67 [-1.42, 0.08]
罹病期間					
18.7ヶ月未満	プラセボ群	49	5.09 ± 0.29	-1.13 ± 0.29	-
	150 mg/日群	43	5.12 ± 0.30	-1.10 ± 0.30	0.03 [-0.76, 0.81]
	300 mg/日群	45	4.12 ± 0.30	-2.10 ± 0.30	-0.97 [-1.75, -0.19]
	600 mg/日群	47	4.34 ± 0.29	-1.88 ± 0.29	-0.75 [-1.53, 0.02]
18.7ヶ月以上	プラセボ群	48	5.16 ± 0.26	-1.10 ± 0.26	-
	150 mg/日群	43	4.50 ± 0.28	-1.75 ± 0.28	-0.65 [-1.41, 0.10]
	300 mg/日群	44	4.42 ± 0.28	-1.84 ± 0.28	-0.74 [-1.48, 0.00]
	600 mg/日群	50	4.64 ± 0.26	-1.62 ± 0.26	-0.52 [-1.24, 0.20]
ベースライン疼痛スコア					
6点未満	プラセボ群	46	3.76 ± 0.24	-1.15 ± 0.24	-
	150 mg/日群	35	4.10 ± 0.27	-0.81 ± 0.27	0.34 [-0.35, 1.04]
	300 mg/日群	45	3.05 ± 0.24	-1.87 ± 0.24	-0.71 [-1.36, -0.07]
	600 mg/日群	45	3.27 ± 0.24	-1.65 ± 0.24	-0.49 [-1.15, 0.16]
6点以上	プラセボ群	51	6.29 ± 0.29	-1.10 ± 0.29	-
	150 mg/日群	51	5.48 ± 0.29	-1.90 ± 0.29	-0.81 [-1.61, 0.00]
	300 mg/日群	44	5.31 ± 0.31	-2.07 ± 0.31	-0.97 [-1.81, -0.14]
	600 mg/日群	52	5.54 ± 0.29	-1.84 ± 0.29	-0.74 [-1.54, 0.06]

a) 最小二乗平均 ± 標準誤差

b) 投与群及びCLcr層を因子、ベースライン時の疼痛スコアを共変量とする共分散分析

機構は、国内第Ⅲ相試験(5.3.5.1.2: A0081120)で用いられた鎮痛作用を有する併用薬について説明

⁵⁴⁾ 背景因子が連続量の場合、データの中央値によりサブグループ解析を実施。

するとともに、有効性に及ぼす影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.2: A0081120）において、麻薬性・非麻薬性鎮痛薬、アセトアミノフェン、非ステロイド性消炎鎮痛剤（NSAID）、アスピリン、抗うつ薬が併用制限薬⁵⁵⁾、抗てんかん薬については併用禁止薬と設定されていたことを説明し、上記鎮痛薬の併用の有無別の疼痛スコアは下表のとおりであり、併用鎮痛薬の有無による影響は大きくないと考えることを説明した。

表 国内第Ⅲ相試験における鎮痛薬の有無別の最終評価時の疼痛スコア及びその変化量

	投与群	例数	最終評価時の疼痛スコア ^{a) b)}	変化量 ^{a) b)}	プラセボとの差 [95%信頼区間] ^{b)}
鎮痛薬なし	プラセボ群	58	4.91 ± 0.25	-1.16 ± 0.25	-
	150 mg/日群	51	4.40 ± 0.27	-1.67 ± 0.27	-0.51 [-1.23, 0.21]
	300 mg/日群	54	4.17 ± 0.27	-1.90 ± 0.27	-0.74 [-1.45, -0.03]
	600 mg/日群	51	4.26 ± 0.27	-1.81 ± 0.27	-0.65 [-1.37, 0.07]
鎮痛薬あり	プラセボ群	39	5.41 ± 0.29	-1.06 ± 0.29	-
	150 mg/日群	35	5.40 ± 0.31	-1.07 ± 0.31	-0.01 [-0.84, 0.82]
	300 mg/日群	35	4.39 ± 0.31	-2.08 ± 0.31	-1.02 [-1.84, -0.20]
	600 mg/日群	46	4.80 ± 0.27	-1.67 ± 0.27	-0.61 [-1.38, 0.16]

a) 最小二乗平均 ± 標準誤差

b) 投与群及びCLcr層を因子、ベースライン時の疼痛スコアを共変量とする共分散分析

機構は、提示された結果より、患者背景及び併用薬の有無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、本剤の有効性に及ぼす要因については、製造販売後調査においても確認する必要があると考える。

(3) 腎機能の程度による本剤の有効性及び安全性について

機構は、国内外臨床試験において、腎機能の程度別に用量調節を行っているが、本剤の暴露量が同程度と考えられる集団における有効性及び安全性を比較した上で、本剤の有効性及び安全性に対する腎機能の影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.2: A0081120）及び海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1.7: 1008-196）において、腎機能の程度別の疼痛スコア及びその変化量は下表のとおりであり、本剤の暴露量が同程度となる集団における疼痛スコア及びベースラインからの変化量は、国内外ともに低CLcr層よりも標準CLcr層で改善が大きかったが、いずれの試験においても両集団でCLcr以外の患者背景に大きな差異は認められず、その要因は明確になっていないこと、他の海外臨床試験（5.3.5.1.3: 1008-030、5.3.5.1.4: 1008-045及び5.3.5.1.5: 1008-127）では、標準CLcr層よりも低CLcr層で変化量が大きい試験があったことを説明した。また申請者は、プラセボ群との変化量の差は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.2: A0081120）では標準CLcr層よりも低CLcr層で大きく、海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1.7: 1008-196）では低CLcr層よりも標準CLcr層で大きかったことについて、海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1.7: 1008-196）のプラセボ群ではCLcrにかかわらず同程度の変化量であったのに対し、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.2: A0081120）のプラセボ群では標準CLcr層において低CLcr層よりも変化量が大きかったことが要因と考えられるが、国内外の臨床試験におけるプラセボ群の変化量を比較した結果、バラツキの範囲内であったことから、認められた差異に臨床的意義はないと考えることを説明した。

⁵⁵⁾ 麻薬性・非麻薬性鎮痛薬、NSAID及び抗うつ薬については、観察期開始前30日以上用法・用量を変更せずに使用していた場合、用法・用量を変更せずに併用可能とされた。アセトアミノフェンについては1日4g未満、アスピリンについては脳梗塞や脳卒中の予防目的で324mg/日以下であれば併用可能とされた。

表 国内外第Ⅲ相試験における腎機能の程度別の疼痛スコア

	国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.2: A0081120) ^{a)}				海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.7: 1008-196) ^{b)}			
	プラセボ	150 mg/日群	300 mg/日群	600 mg/日群	プラセボ	150 mg/日群	300 mg/日群	600 mg/日群
評価例数								
標準 CLcr 層	67	58	64	66	62	61	65	62
低 CLcr 層	30	28	25	31	31	26	33	26
ベースライン時の疼痛スコア ^{c)}								
標準 CLcr 層	6.09 ± 0.18	6.49 ± 0.21	5.89 ± 0.17	6.13 ± 0.18	6.62 ± 0.20	6.30 ± 0.19	6.60 ± 0.18	6.65 ± 0.18
低 CLcr 層	6.52 ± 0.27	6.51 ± 0.28	6.53 ± 0.32	6.30 ± 0.30	7.32 ± 0.23	6.77 ± 0.34	6.96 ± 0.24	6.68 ± 0.30
最終評価時の疼痛スコア ^{d)}								
標準 CLcr 層	4.68 ± 0.23	4.56 ± 0.24	4.04 ± 0.23	4.19 ± 0.23	6.02 ± 0.28	4.96 ± 0.28	5.04 ± 0.27	3.98 ± 0.28
低 CLcr 層	5.81 ± 0.34	5.14 ± 0.35	4.43 ± 0.37	4.91 ± 0.33	6.35 ± 0.42	5.80 ± 0.45	5.01 ± 0.40	4.97 ± 0.45
ベースラインからの変化量 ^{d)}								
標準 CLcr 層	-1.46 ± 0.23	-1.58 ± 0.24	-2.10 ± 0.23	-1.95 ± 0.23	-0.53 ± 0.28	-1.58 ± 0.28	-1.50 ± 0.27	-2.57 ± 0.28
低 CLcr 層	-0.65 ± 0.34	-1.32 ± 0.35	-2.03 ± 0.37	-1.55 ± 0.33	-0.60 ± 0.42	-1.15 ± 0.45	-1.94 ± 0.40	-1.98 ± 0.45
プラセボ群との差 ^{e)} [95%信頼区間]								
標準 CLcr 層	-	-0.12 [-0.78, 0.54]	-0.65 [-1.29, -0.01]	-0.49 [-1.12, 0.14]	-	-1.06 [-1.84, -0.27]	-0.98 [-1.75, -0.21]	-2.04 [-2.82, -1.27]
低 CLcr 層	-	-0.67 [-1.64, 0.30]	-1.38 [-2.37, -0.38]	-0.89 [-1.84, 0.05]	-	-0.55 [-1.73, 0.64]	-1.33 [-2.45, -0.22]	-1.38 [-2.58, -0.18]

■: 標準 CLcr 層の 300 mg/日群と同程度の暴露量となる集団、▨: 標準 CLcr 層の 600 mg/日と同程度の暴露量となる集団

- a) 投与群を因子、ベースライン時の疼痛スコアを共変量とする共分散分析 (ベースライン時の疼痛スコアを除く)
 b) 投与群、施設を因子、ベースライン時の疼痛スコアを共変量とする共分散分析 (ベースライン時の疼痛スコアを除く)
 c) 平均値 ± 標準誤差
 d) 最小二乗平均値 ± 標準誤差
 e) 最小二乗平均値

さらに申請者は、腎機能障害の程度による有害事象発現率及び主な有害事象 (浮動性めまい、傾眠、末梢性浮腫、体重増加) の発現率は下表のとおりであり、バラツキはあるものの暴露量が同程度の集団では有害事象発現率に大きな差異はなく、国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.2: A0081120) 及び海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.7: 1008-196) とともに、腎機能の程度の有無にかかわらず用量の増加に伴って発現率が高くなる傾向にあったことを説明した。

表 国内外第Ⅲ相試験における腎機能の程度別の有害事象発現率

	国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.2: A0081120)				海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.7: 1008-196)			
	プラセボ	150 mg/日群	300 mg/日群	600 mg/日群	プラセボ	150 mg/日群	300 mg/日群	600 mg/日群
評価例数								
標準 CLcr 層	67	59	64	66	62	61	65	64
低 CLcr 層	31	28	25	31	31	26	33	26
有害事象発現率								
標準 CLcr 層	59.7 (40)	74.6 (44)	87.5 (56)	92.4 (61)	58.1 (36)	67.2 (41)	66.2 (43)	85.9 (55)
低 CLcr 層	71.0 (22)	75.0 (21)	88.0 (22)	93.5 (29)	58.1 (18)	73.1 (19)	81.8 (27)	80.8 (21)
浮動性めまい								
標準 CLcr 層	6.0 (4)	8.5 (5)	26.6 (17)	51.5 (34)	9.7 (6)	13.1 (8)	29.2 (19)	43.8 (28)
低 CLcr 層	9.7 (3)	17.9 (5)	40.0 (10)	45.2 (14)	9.7 (3)	30.8 (8)	48.5 (16)	23.1 (6)
傾眠								
標準 CLcr 層	10.4 (7)	15.3 (9)	25.0 (16)	42.4 (28)	4.8 (3)	8.2 (5)	9.2 (6)	25.0 (16)
低 CLcr 層	6.5 (2)	35.7 (10)	24.0 (6)	29.0 (9)	3.2 (1)	7.7 (2)	12.1 (4)	23.1 (6)
末梢性浮腫								
標準 CLcr 層	0 (0)	1.7 (1)	12.5 (8)	18.2 (12)	9.7 (6)	11.5 (7)	6.2 (4)	10.9 (7)
低 CLcr 層	3.2 (1)	10.7 (3)	16.0 (4)	19.4 (6)	9.7 (3)	11.5 (3)	27.3 (9)	11.5 (3)
体重増加								
標準 CLcr 層	0 (0)	1.7 (1)	17.2 (11)	15.2 (10)	0 (0)	4.9 (3)	9.2 (6)	9.4 (6)
低 CLcr 層	0 (0)	0 (0)	24.0 (6)	12.9 (4)	0 (0)	0 (0)	6.1 (2)	7.7 (2)

発現率 (%) (発現例数)

■: 標準 CLcr 層の 300 mg/日群と同程度の暴露量となる集団、▨: 標準 CLcr 層の 600 mg/日と同程度の暴露量となる集団

機構は、薬物動態の観点から、腎機能低下患者 (CLcr: 30~60 mL/min) における暴露量は、正常腎機能患者の約 2 倍になると想定されること (「(ii) 臨床薬理試験の概要」の項参照)、腎機能により用量調節が行われた国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.2: A0081120) 及び海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.7: 1008-196) において、暴露量が同程度と推測される集団における有効性及び安全性に大きな差異はないと考えられ

ることから、腎機能低下患者（CLcr: 30～60 mL/min）に対し、腎機能正常患者（CLcr: > 60mL/min）の半量を投与するという設定については特に大きな問題はないと考える（なお、本剤の用法・用量の詳細については、「(5) 用法・用量について」の項で議論することとする）。また機構は、腎機能障害を有する患者における有効性及び安全性については、製造販売後調査においてさらに検討する必要があると考える。

(4) 安全性について⁵⁶⁾

1) 中枢系有害事象（浮動性めまい及び傾眠）について

機構は、中枢系有害事象（浮動性めまい及び傾眠）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、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.2: A0081120）及び海外プラセボ対照試験（5.3.5.1.3: 1008-030、5.3.5.1.4: 1008-045、5.3.5.1.5: 1008-127、参考 5.3.5.1.6: 1008-132 及び 5.3.5.1.7: 1008-196）における浮動性めまい及び傾眠の発現率は下表のとおりであり、いずれも用量依存的に発現率が上昇したが、ほとんどが軽度又は中等度であったこと、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.2: A0081120）では浮動性めまいが認められた症例のうち、浮動性めまいによる投与中止例は 23.5 %（20/85 例）であり、投与を継続した症例のうち 83.1 %（54/65 例）は投与中に症状が消失したこと、傾眠についても、傾眠が認められた症例のうち、傾眠による投与中止例は 10.3 %（8/78 例）であり、投与を継続した症例のうち 74.3 %（52/70 例）は投与中に症状が消失したことを説明した。

表 国内外臨床試験における浮動性めまい及び傾眠の有害事象発現率

	国内第Ⅲ相試験				海外プラセボ対照試験				
	プラセボ群	150 mg /日群	300 mg /日群	600 mg /日群	プラセボ群	75 mg /日群	150 mg /日群	300 mg /日群	600 mg /日群
評価例数	98	87	120	66	398	84	302	312	154
浮動性めまい	7.1 (7)	11.5 (10)	34.2 (41)	51.5 (34)	9.3 (37)	10.7 (9)	17.9 (54)	31.4 (98)	37.0 (57)
傾眠	9.2 (9)	21.8 (19)	25.8 (31)	42.4 (28)	5.3 (21)	8.3 (7)	12.3 (37)	17.9 (56)	24.7 (38)

発現率 (%) (発現例数)

また申請者は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.2: A0081120）の本剤群及び国内長期投与試験（5.3.5.2.4: A0081121）における浮動性めまい及び傾眠の発現時期は下表のとおりであり、いずれも投与初期に多く認められ、長期投与により発現率が上昇する傾向は認められず、重症度についても変化することはなかったことを説明した。

表 国内臨床試験における評価時期ごとの浮動性めまい及び傾眠の発現例数の推移

国内第Ⅲ相試験							
発現時期	～1週	～2週	～3週	～4週	～8週	～12週	12週～
評価例数	273	262	250	245	240	228	218
浮動性めまい	69	5	2	3	6	1	2
傾眠	56	9	3	4	6	2	0
国内長期投与試験							
	～4週	～8週	～12週	～24週	～36週	～52週	52週～
評価例数	126	122	117	115	105	100	90
浮動性めまい	20	6	5	11	4	3	0
傾眠	15	1	3	5	2	3	0

機構は、国内外臨床試験において、転倒等の事故による外傷が認められていることから、浮動性めまいとの関連について、説明するよう申請者に求めた。

⁵⁶⁾ 集計はすべて実際の投与量別にされている。

申請者は、国内外の臨床試験（プラセボ対照試験（国内：5.3.5.1.2: A0081120、海外：5.3.5.1.3: 1008-030、5.3.5.1.4: 1008-045、5.3.5.1.5: 1008-127、参考 5.3.5.1.6: 1008-132 及び 5.3.5.1.7: 1008-196）、長期投与試験（国内：5.3.5.2.4: A0081121、海外：5.3.5.2.2: 1008-061 及び 5.3.5.2.3: 1008-198））における事故による外傷に関連する有害事象発現率は下表のとおりであり、用量との関連はなく、ほとんどが高齢者で認められたことを説明した。また申請者は、事故による外傷に関連する有害事象（転倒、挫傷、損傷、関節捻挫、皮膚裂傷及び筋挫傷）が認められた症例のうち、浮動性めまいを併発していた症例は、国内第Ⅲ相試験の本剤群で 27.3 %（6/22 例）、国内長期投与試験で 36.4 %（4/11 例）、海外プラセボ対照試験の本剤群で 34.8 %（8/23 例）、海外長期投与試験で 24.4 %（10/41 例）であったが、事故による外傷の多くは、本剤との因果関係が否定されていることを説明した上で、事故による外傷と浮動性めまいの関連性を完全には否定できないことから、添付文書において、浮動性めまい、傾眠等の症状により転倒等が発現する可能性があることを注意喚起することを説明した。

表 国内臨床試験における事故による外傷に関連する有害事象発現率

	第Ⅲ相試験					長期投与試験
	プラセボ群	本剤群				
		150 mg/日群	300 mg/日群	600 mg/日群	合計	
評価例数	98	87	120	66	273	126
事故による外傷に関連する有害事象	4.1 (4)	8.0 (7)	10.8 (13)	3.0 (2)	8.1 (22)	8.7 (11)
転倒	4.1 (4)	6.9 (6)	8.3 (10)	1.5 (1)	6.2 (17)	7.1 (9)
挫傷	2.0 (2)	5.7 (5)	5.0 (6)	1.5 (1)	4.4 (12)	0.8 (1)
損傷	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
関節捻挫	0 (0)	0 (0)	0.8 (1)	0 (0)	0.4 (1)	2.4 (3)
皮膚裂傷	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.5 (1)	0.4 (1)	0 (0)
筋挫傷	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

発現率 (%) (発現例数)

表 海外臨床試験における事故による外傷に関連する有害事象発現率

	プラセボ対照試験						長期投与試験
	プラセボ群	本剤群					
		75 mg/日群	150 mg/日群	300 mg/日群	600 mg/日群	合計	
評価例数	398	84	302	312	154	852	429
事故による外傷に関連する有害事象	1.8 (7)	3.6 (3)	2.3 (7)	2.6 (8)	3.2 (5)	2.7 (23)	9.6 (41)
転倒	0.3 (1)	3.6 (3)	0.7 (2)	1.9 (6)	1.3 (2)	1.5 (13)	7.0 (30)
挫傷	0.5 (2)	0 (0)	0.7 (2)	0 (0)	0.6 (1)	0.4 (3)	0.9 (4)
損傷	0.3 (1)	0 (0)	0.3 (1)	0 (0)	0.6 (1)	0.2 (2)	1.2 (5)
関節捻挫	0.3 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.5 (2)
皮膚裂傷	0.3 (1)	0 (0)	0.3 (1)	0.6 (2)	0 (0)	0.4 (3)	0.7 (3)
筋挫傷	0.3 (1)	0 (0)	0.3 (1)	0.3 (1)	0.6 (1)	0.4 (3)	0.2 (1)

発現率 (%) (発現例数)

機構は、本剤投与により、傾眠及び浮動性めまいが多く認められ、特に本剤の投与初期に発現が多いことから、投与開始時及び増量時には患者の状態を十分に観察するよう注意喚起する必要があると考えるが、これらの事象は多くが軽度又は中等度であり、投与継続中に消失する症例が多かったこと等を踏まえると、臨床的に大きな問題となる可能性は低いと考える。また機構は、浮動性めまいと事故による外傷について因果関係は明確になっていないものの、高齢者が本剤の投与対象となる可能性があり、事故による外傷が高齢者で多く認められていることを踏まえると、高齢者ではこれらの事象の発現に注意する必要があると考える。なお、浮動性めまい及び傾眠等の中枢系有害事象の発現状況及び事故による外傷等との関連性については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

2) 末梢性浮腫及び体重増加について

機構は、末梢性浮腫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、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.2: A0081120）における末梢性浮腫の発現率は、プラセボ群 1.0 %（1/98 例）、150 mg/日群 4.6 %（4/87 例）、300 mg/日群 15.0 %（18/120 例）及び 600 mg/日群 18.2 %（12/66 例）、海外臨床試験（5.3.5.1.3: 1008-030、5.3.5.1.4: 1008-045、5.3.5.1.5: 1008-127、参考 5.3.5.1.6: 1008-132 及び 5.3.5.1.7: 1008-196）では、プラセボ群 3.5 %（14/398 例）、75 mg/日群 0 %（0/84 例）、150 mg/日群 7.9 %（24/302 例）、300 mg/日群 15.7 %（49/312 例）及び 600 mg/日群 16.2 %（25/154 例）であり、用量依存的に発現率が上昇したが、いずれも軽度又は中等度であったことを説明した。また、申請者は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.2: A0081120）の本剤群及び国内長期投与試験（5.3.5.2.4: A0081121）における末梢性浮腫の発現時期は下表のとおりであり、長期投与により発現率が上昇することはなく、重症度についても変化することはなかったことを説明した。

表 国内臨床試験における評価時期ごとの末梢性浮腫の発現例数の推移

国内第Ⅲ相試験							
発現時期	～1 週	～2 週	～3 週	～4 週	～8 週	～12 週	12 週～
評価例数	273	262	250	245	240	228	218
発現例数	1	13	0	4	8	6	5
国内長期投与試験							
発現時期	～4 週	～8 週	～12 週	～24 週	～36 週	～52 週	52 週～
評価例数	126	122	117	115	105	100	90
発現例数	4	3	5	5	5	7	0

機構は、末梢性浮腫に伴う心血管系又は呼吸器等の有害事象の発現率について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、海外プラセボ対照試験 30 試験⁵⁷⁾において、末梢性浮腫により発現又は悪化する可能性のある心血管系及び呼吸器系の有害事象の発現率は下表のとおりであり、末梢性浮腫が認められた症例では高血圧及び呼吸困難の発現率が高かったものの、それ以外の事象については非発現例と比較して発現率が大きな差異は認められないことを説明した。

表 末梢性浮腫の有無別の心血管系及び呼吸器系の有害事象発現率

	末梢性浮腫発現例		末梢性浮腫非発現例	
	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群
評価例数	42	336	2342	5172
下記事象の合計	4.8 (2)	7.7 (26)	3.3 (77)	2.6 (136)
不整脈	0 (0)	0.6 (2)	0.1 (3)	0.1 (3)
心房性不整脈	0 (0)	0 (0)	0.0 (1)	0.1 (4)
心房細動	0 (0)	0.3 (1)	0 (0)	0.1 (3)
心血管障害	0 (0)	0.9 (3)	0.1 (2)	0.1 (3)
うっ血性心不全	0 (0)	0.3 (1)	0.1 (3)	0.1 (5)
高血圧	0 (0)	2.4 (8)	1.2 (27)	0.6 (31)
低血圧	2.4 (1)	0.9 (3)	0.1 (2)	0.2 (10)
動悸	0 (0)	0.9 (3)	0.6 (15)	0.5 (24)
頻脈	2.4 (1)	0.3 (1)	0.4 (10)	0.3 (13)
呼吸困難	0 (0)	3.3 (11)	0.8 (19)	0.8 (43)

発現率 (%) (発現例数)

機構は、国内外の臨床試験における体重増加の発現状況及び経時推移について説明するよう申請者に求めた。

⁵⁷⁾ 以下の 30 試験。

帯状疱疹後神経痛: 1008-030 (5.3.5.1.3)、1008-045 (5.3.5.1.4)、1008-127 (5.3.5.1.5)、1008-132 (参考 5.3.5.1.6)、1008-196 (5.3.5.1.7)
 糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛: 1008-014、1008-029、1008-040、1008-131、1008-149、1008-173
 てんかん: 1008-009、1008-011、1008-034、全般性不安障害: 1008-021、1008-025、1008-026、1008-083、1008-085、1008-087
 変形性関節症: 1008-031、慢性腰痛症: 1008-032、1008-104、線維筋痛症: 1008-105、社会不安障害: 1008-017、1008-080、1008-081/153
 急性躁病: 1008-022、パニック障害: 1008-092、1008-094

申請者は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.2: A0081120）及び海外プラセボ対照試験（5.3.5.1.3: 1008-030、5.3.5.1.4: 1008-045、5.3.5.1.5: 1008-127、参考5.3.5.1.6: 1008-132及び5.3.5.1.7: 1008-196）における体重増加の発現率は下表のとおりであり、海外よりも国内で発現率が高く、臨床的に問題となる体重増加（ベースラインから7%以上の増加）が認められた患者の割合についても海外と比較して国内で高かったが、日本人患者での平均体重（約57kg）が外国人患者（約75kg）と比較して低かったことに起因した可能性があることを説明し、実際の体重変化量について、国内外で大きな差異は認められなかったことを説明した。

表 国内外プラセボ対照試験における体重増加

		プラセボ群	本剤群				合計
			75 mg/日群	150 mg/日群	300 mg/日群	600 mg/日群	
有害事象 ^{a)}	国内	0 (0/98)	-	1.1 (1/87)	17.5 (21/120)	15.2 (10/66)	11.7 (32/273)
	海外	0.3 (1)	1.2 (1/84)	1.7 (5/302)	5.4 (17/312)	6.5 (10/154)	3.9 (33/852)
体重変化量 ^{b)} (kg)	国内	0.0 ± 1.50 (97)	-	0.7 ± 1.58 (87)	1.6 ± 2.02 (120)	1.7 ± 1.96 (66)	1.4 ± 1.93 (273)
	海外	0.2 ± 2.20 (387)	0.8 ± 2.31 (78)	1.0 ± 2.35 (298)	1.7 ± 2.39 (303)	1.7 ± 2.71 (149)	1.3 ± 2.45 (828)
臨床的に問題となる体重増加 ^{a)}	国内	1.0 (1/97)	-	3.4 (3/87)	15.0 (18/120)	15.2 (10/66)	11.4 (31/273)
	海外	2.3 (9/387)	3.8 (3/78)	5.0 (15/298)	10.6 (32/303)	12.1 (18/149)	8.2 (68/828)

a) 発現率 (%) (発現例数/評価例数)

b) 平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

また申請者は、国内外臨床試験における本剤投与開始時からの体重の変化量推移は下図のとおりであり、投与期間の長期化に伴って増加したが、体重の変化は4~12週の時点での変化が大きく、その後の体重変化は投与開始初期と比較して緩徐であったことを説明し、長期投与により体重増加のリスクは高まると考えられるものの、投与継続により体重が大きく増加する可能性は高くないと考えることを説明した。なお申請者は、体重増加については添付文書において、本剤の投与により体重増加を来すことがあるとの注意喚起を行う予定であることを説明した。

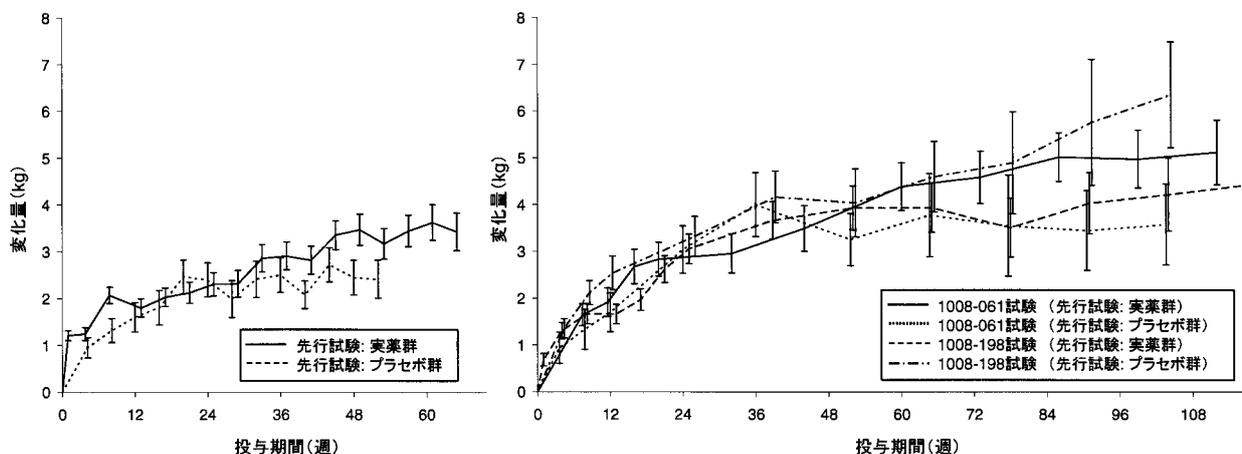


図 国内外長期投与試験における体重変化量の推移

(左: 国内長期投与試験 (5.3.5.2.4: A0081121)、右: 海外長期投与試験 (5.3.5.2.2: 1008-061、5.3.5.2.3: 1008-198))

機構は、体重増加と末梢性浮腫の関連について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内外プラセボ対照試験²³⁾及び国内外長期投与試験²⁴⁾における体重増加（ベースラインから7%以上の増加）の有無別の浮腫⁵⁸⁾の発現率は下表のとおりであり、体重増加例では非増加例と比較して浮腫の発現率が高かったが、長期投与試験の結果から、長期投与時にさらに発現率が高くなる傾向は認められなかったことを説明した。

⁵⁸⁾ 末梢性浮腫、浮腫、顔面浮腫及び全身性浮腫を含む。

表 国内外臨床試験における体重増加の有無別の浮腫の発現率

	国内			海外		
	プラセボ対照試験		長期投与試験	プラセボ対照試験		長期投与試験
	プラセボ群	本剤群		プラセボ群	本剤群	
体重増加例	0 (0/1)	32.3 (10/31)	28.8 (15/52)	0 (0/9)	25.0 (17/68)	20.7 (35/169)
非体重増加例	1.0 (1/97)	12.8 (31/242)	10.8 (8/74)	4.4 (17/389)	10.2 (80/784)	9.6 (25/260)
発現率 (%) (発現例数/評価例数)						

機構は、末梢性浮腫について、長期投与により発現率が上昇する傾向は認められていないものの、特定の時期に認められる事象ではなかったことから、本剤投与中には患者の状態を慎重に観察して投与する必要があり、末梢性浮腫を発現した患者で心血管系及び呼吸器系の有害事象発現率が高い傾向が認められていることから、循環器及び呼吸器系への影響や心血管系及び呼吸器系の疾患を合併する患者及び代謝循環の低下している患者では特に注意が必要と考える。また機構は、体重増加について、長期投与により継続的な増加が認められており、臨床的に問題となる体重増加を来した患者も認められていることから、本剤投与中は体重の推移を注意深く観察するとともに、合併症の発現や増悪に留意する必要があると考える。なお機構は、これらの事象の発現状況及び心血管系への影響については、製造販売後調査において、さらに検討することが必要と考える。

3) 自殺関連有害事象について

機構は、本剤は海外では抗てんかん薬としても承認されており、本剤を含む抗てんかん薬について自殺リスクが増加する可能性がある旨の注意喚起がなされていること、本邦でも類似の作用機序を有するガバペンチン等の抗てんかん薬の添付文書で同様の注意喚起がなされていることから、帯状疱疹後神経痛患者に対し本剤を投与したときの自殺関連有害事象の発現リスクについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、帯状疱疹後神経痛を対象とした国内臨床試験（第Ⅲ相試験（5.3.5.1.2: A0081120）及び長期投与試験（5.3.5.2.4: A0081121））における自殺関連の有害事象は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.2: A0081120）でプラセボ群 1.0 %（1/98 例、自殺既遂）及び本剤群 0 %（0/273 例）、国内長期投与試験（5.3.5.2.4: A0081121）で 0.8 %（1/126 例、自殺既遂）に認められたが、いずれも因果関係は否定されていることを説明した。また申請者は、国内外で実施されたプラセボ対照試験 49 試験⁵⁹⁾における自殺関連の有害事象の発現頻度は下表のとおりであり、帯状疱疹後神経痛を含む神経障害性疼痛及び線維筋痛症においては本剤による自殺リスクの上昇は認められなかったこと、てんかん及びその他の精神障害ではリスク比及びリスク差が高値を示したものの、評価例数が少ないことが影響している可能性が考えられることを説明し、いずれの適応症においてもリスク比及びリスク差は統計学的に有意ではなかったことを説明した。

⁵⁹⁾ 以下の 49 試験。

神経障害性疼痛（帯状疱疹後神経痛を含む）: 1008-014、1008-029、1008-030（5.3.5.1.3）、1008-040、1008-045（5.3.5.1.4）、1008-125、1008-127（5.3.5.1.5）、1008-131、1008-132（参考 5.3.5.1.6）、1008-149、1008-155、1008-173、1008-196（5.3.5.1.7）、A0081004、A0081030、A0081060、A0081071、A0081120（5.3.5.1.2）、A6061026

線維筋痛症: 1008-105、A0081056、A0081077

てんかん: 1008-009、1008-011、1008-034、1008-112、1008-157

全般性不安障害: 1008-021、1008-025、1008-026、1008-083、1008-085、1008-087、1008-090、A0081012

精神障害（全般性不安障害を除く）: 1008-017、1008-022、1008-080、1008-081、1008-091、1008-092、1008-094

慢性疼痛: 1008-031、1008-032、1008-104、その他: 1008-002、1008-072、A0081022、A8881001

表 国内外プラセボ対照試験における自殺関連有害事象の発現率

	本剤群	プラセボ群	リスク差 (本剤群-プラセボ群)	リスク比 (本剤群/プラセボ群)
全体	0.08 (7/9215)	0.07 (3/4099)	0.0028	1.04
神経障害性疼痛	0 (0/3320)	0.06 (1/1586)	-0.06	0
線維筋痛症	0 (0/1517)	0.20 (1/505)	-0.20	0
てんかん	0.17 (2/1178)	0 (0/507)	0.17	-
全般性不安障害	0 (0/1447)	0 (0/708)	-	-
その他の精神障害	0.57 (5/877)	0.24 (1/421)	0.33	2.40
慢性疼痛	0 (0/670)	0 (0/285)	-	-
その他	0 (0/206)	0 (0/87)	-	-

発現率 (%) (発現例数/評価例数)

機構は、本剤投与時の自殺関連の有害事象はほとんど認められておらず、本申請における効能・効果である帯状疱疹後神経痛を含む神経障害性疼痛では自殺関連の有害事象は、本剤群で認められていないことを踏まえると、本剤投与による自殺リスクは低いと考えられるが、抗てんかん薬については、国内外で自殺に関する注意喚起がなされており、本剤についても完全にそのリスクを否定できないことから、本剤の添付文書でも患者背景を明確にした上でこれらの情報提供を行うとともに、患者の状態を注意深く観察し、注意を払う必要があると考える。なお機構は、自殺関連の有害事象の発現状況については、製造販売後調査において確認する必要があると考える。

4) 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ついて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本薬は非臨床試験で退薬症候がわずかに増強することが認められたが、用量依存性はなく、セントバルビタールよりも弱く、ベンゾジアゼピン系薬剤の退薬症候に影響を及ぼさないこと（参考 4.3.28 及び参考 4.3.24）が示されているものの（「3. 非臨床に関する資料、(i) 薬理試験成績の概要」の項参照）、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.2: A0081120）では、長期投与試験（5.3.5.2.4: A0081121）に移行しない患者に対し、13週間の投与後に漸減せず投与中止したが、投与中止後1週間に発現した離脱症状の可能性が否定できない有害事象は下表のとおりであり、プラセボ群との差は認められなかったが、海外添付文書では投与中止時に1週間以上かけて漸減することが注意喚起されており、国内長期投与試験（5.3.5.2.4: A0081121）においても1週間かけて漸減しながら投与中止するとしていたことを踏まえ、本剤の投与を中止する場合には1週間以上かけて漸減するよう添付文書において注意喚起していることを説明した。

表 国内第Ⅲ相試験における投与中止後に発現した離脱症状の可能性が否定できない有害事象

	プラセボ	150 mg/日	300 mg/日	600 mg/日	合計
評価例数	50	45	43	33	121
下痢	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3.0 (1)	0.8 (1)
悪心	2.0 (1)	2.2 (1)	0 (0)	0 (0)	0.8 (1)
胃不快感	0 (0)	0 (0)	2.3 (1)	3.0 (1)	1.7 (2)
浮動性めまい	2.0 (1)	0 (0)	0 (0)	3.0 (1)	0.8 (1)
不眠症	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3.0 (1)	0.8 (1)

発現率 (%) (発現例数)

投与された用量別に集計

機構は、漸減期を設けなかった国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.2: A0081120）において、投与中止時の離脱・反跳現象についてプラセボ群との大きな差は認められていないものの、投与中止時に漸減することにより有害事象の発現を抑えることが期待できることから、投与中止時に漸減することを設定することに特に問題はないものとする。なお、投与中止時の離脱・反跳現象については、製造販売後調査においても検討が必要と考える。

5) 依存性について

機構は、米国において本剤は規制薬物取締法（Controlled Substances Act: CSA）のスケジュール V に指定されているが、その経緯について説明するとともに、依存性が問題となる可能性がないか、申請者に説明を求めた。

申請者は、米国において本剤はスケジュール IV の薬物（ベンゾジアゼピン系薬剤等）と比べて薬物乱用の可能性が低いものの、わずかな身体的依存又は精神的依存をもたらす可能性が示唆されることからスケジュール V の薬剤として指定されたが、本剤を規制薬物として扱っているのは、米国のみであることを説明した。その上で申請者は、非臨床試験において、サルでは本剤に持続的な強化効果は認められず、ラットにおいては退薬症候が認められたもののペントバルビタールと比較して軽度であったこと（「3. 非臨床に関する資料、(i) 薬理試験成績の概要」の項参照）、臨床試験では、鎮静薬の乱用者又は中等度のアルコール摂取者を対象に、プラセボ、本剤又ジアゼパムに対する主観的評価⁶⁰⁾を検討した結果、本剤はジアゼパムと異なるプロファイルを示したこと（5.3.4.1.4: 1008-098）、国内外のプラセボ対照試験⁶¹⁾において認められた「多幸気分」の有害事象は、プラセボ群 0.5 %（12/2426 例）及び本剤群 2.5 %（150/5953 例）であり、本剤群で高い傾向にあったものの、帯状疱疹後神経痛患者を対象とした場合では、プラセボ群 0 %（0/415 例）及び本剤群 0.6 %（6/924 例）であり、低い発現率であったこと等を踏まえると、本剤投与により臨床的に問題となる依存性が発現する可能性は低いと考えることを説明した。

機構は、非臨床試験及び臨床試験の結果から、本剤の臨床使用において本剤の依存性が問題となる可能性は低いと考えるが、漫然とした投与は避けるべきであり、定期的に有効性及び安全性を観察し、本剤の投与継続の必要性を検討する必要があると考える。

(5) 用法・用量について

1) 150 mg/日の位置付けについて

機構は、申請時の用法・用量においては、本剤 150 mg/日は開始用量であり、維持用量とは設定されていないが、本剤の有効性及び安全性プロファイルを考慮した上で、本剤 150 mg/日の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、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.2: A0081120）及び海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1.7: 1008-196）成績等から、本剤の有害事象は用量依存的に増加することが示されており、300 及び 600 mg/日と比較して 150 mg/日では忍容性が高いと考えられるが、一方で、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.2: A0081120）では、主要評価項目である最終評価時の疼痛スコアにおいて本剤 150 mg/日群のプラセボ群に対する統計学的な有意差が認められなかったことから、申請当初は 150 mg/日を維持用量と設定すると有効性が不十分になる可能性があると考え、150 mg/日は維持用量ではなく、開始用量と設定することが適切と判断したことを説明した。しかしながら申請者は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.2: A0081120）における有効性及び安全性について、さらに詳細を検討したところ、週ごとの疼痛スコアでは、投与初期（第 1 週及び第 2

⁶⁰⁾ 以下の主観的評価尺度を用いて実施。

- ・ 気分の状態を評価する Profile of Mood State (POMS)
- ・ 精神症状などを評価する Visual Analog Scales (VAS)
- ・ 依存性を評価する Addiction Research Center Inventory (ARCI)
- ・ 薬剤の予想とその評価をする End of Session Questionnaire (EOSQ)
- ・ 薬剤あるいは金銭を選択する Multiple-Choice Procedure (MCP)

⁶¹⁾ 線維筋痛症 3 試験、糖尿病性末梢神経障害性疼痛 6 試験、帯状疱疹後神経痛 6 試験、てんかん 6 試験、全般性不安障害 6 試験。

週)に、150 mg/日群のプラセボ群に対する統計学的な有意差が認められていること、国内第Ⅲ相試験成績(5.3.5.1.2: A0081120)と海外第Ⅲ相試験成績(5.3.5.1.7: 1008-196)の比較からブリッジングが成立したと判断しており、本剤の用量反応関係に国内外で大きな差異はないと考えられ(「(1) 海外臨床成績の外挿可能性について」の項参照)、海外臨床試験(5.3.5.1.4: 1008-045 及び 5.3.5.1.7: 1008-196)では、主要評価項目である最終評価時の疼痛スコアにおいて150 mg/日群のプラセボ群に対する統計学的な有意差が認められていること、有害事象が用量依存的に発現することを考慮すると、150 mg/日についても維持用量として設定することが適切と考えることを説明した。

機構は、主要評価項目である最終評価時の疼痛スコアにおいて、ブリッジング対象試験である海外第Ⅲ相試験(5.3.5.1.7: 1008-196)では150 mg/日群の有効性は示されたものの、国内外で同程度の有効性を示すとの仮定で実施した国内のブリッジング試験(国内第Ⅲ相試験(5.3.5.1.2: A0081120))では、150 mg/日群のプラセボ群に対する統計学的な有意差は認められず、150 mg/日の日本人における有効性は明確に示されていないものとする。また機構は、国内外の用量反応性の類似性を否定するものではないが、日本人において明確な有効性が示されたのは300 mg/日以上用量であり、安全性についても300 mg/日群では150 mg/日群と比較して、有害事象発現率は高いものの、ほとんどが軽度又は中等度であり投与継続に際し大きな問題はないと考えられることから、本剤の用法・用量として、本剤150 mg/日より開始し、300 mg/日まで増量することが適切であり、通常維持用量として150 mg/日を含める必要性は低いと考える。なお機構は、海外臨床試験では150 mg/日の有効性は認められていることから、300 mg/日で忍容性に問題がある場合等、一部の患者において150 mg/日を投与するという選択は、ベネフィット/リスクの観点から許容できるものとする。なお、150 mg/日の扱いも含めた用法・用量の最終的な記載方法については、専門協議での検討も踏まえて判断することとしたい。

2) 最高用量について

機構は、国内第Ⅲ相試験(5.3.5.1.2: A0081120)において、最終評価時の疼痛スコアは本剤600 mg/日群で300 mg/日群を上回る改善は認められず、安全性は用量の増加に伴って有害事象の発現率が上昇していることから、本剤600 mg/日を最高用量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、国内第Ⅲ相試験(5.3.5.1.2: A0081120)における最終評価時の疼痛スコアが600 mg/日群で300 mg/日群を下回った原因については明確になっていないが(「(1) 海外臨床試験成績の外挿可能性について」の項参照)、本試験では低CLcr層の患者が組み入れられており、300 mg/日群に組み入れられた低CLcr層の患者では、推定暴露量が600 mg/日群の患者と同程度になると考えられることから、暴露量に基づいた評価を行った結果、標準CLcr層の患者に600 mg/日を投与した際の暴露量に相当する患者においては、300 mg/日に相当する患者と比較して疼痛スコア変化量がわずかに大きかったこと、副次評価項目である患者による印象、医師による印象、SF-MPQ総スコア等において、暴露量が600 mg/日に相当する患者では300 mg/日に相当する患者よりも高く改善する傾向が認められたことから、300 mg/日で忍容性に問題がなく、効果不十分な場合には600 mg/日に増量できると設定することが妥当と考えることを説明した。

表 国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.2: A0081120) における推定暴露量別の最終評価時の疼痛スコア

投与群	評価例数	最終評価時の疼痛スコア ^{a) b)}	変化量 ^{a) b)}	プラセボとの差 ^{a)}	
				差 [95%信頼区間]	p 値
プラセボ群	97	5.04 ± 0.19	-1.20 ± 0.19	-	-
推定暴露量 150 mg/日群	58	4.63 ± 0.25	-1.61 ± 0.25	-0.41 [-1.02, 0.20]	0.186
推定暴露量 300 mg/日群	92	4.39 ± 0.19	-1.85 ± 0.19	-0.65 [-1.18, -0.11]	0.018
推定暴露量 600 mg/日群	122	4.38 ± 0.17	-1.86 ± 0.17	-0.66 [-1.16, -0.16]	0.010

a) 投与群 (推定暴露量) を因子、ベースライン時の疼痛スコアを共変量とする共分散分析

b) 最小二乗平均値 ± 標準誤差

機構は、本剤 600 mg/日における 300 mg/日からの増量効果は明確になっていないが、国内外の臨床試験において両用量群のプラセボ群に対する優越性は示されていること、安全性については、有害事象発現率は 300 mg/日群よりも 600 mg/日群で高かったが、多くの事象は軽度から中等度であり、600 mg/日を投与した際の安全性については許容可能と考えることから、本剤の通常の維持用量を 300 mg/日と設定した上で、本剤の忍容性に問題がなく効果不十分な場合には 600 mg/日へ増量できると設定することが適切と考える。なお、高用量投与時並びに増量時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も引き続き検討が必要と考える。

(6) 本剤の臨床的位置付けについて

機構は、帯状疱疹後神経痛治療における本剤の臨床的位置付けについて、申請者に説明を求めた。

申請者は、神経障害性疼痛である帯状疱疹後神経痛は苦痛を伴う顕著な痛みであり、睡眠障害、疲労及びうつ病を伴うこともあり、患者の生活に多大な影響を及ぼし (MacFarlane BV et al, *Pharmacol Ther*, 75: 1-19, 1997)、治療に難渋する難治性疼痛であること (仁井内浩ら, *ペインクリニック*, 21(Suppl), S101-107, 2000)、国内外ともに帯状疱疹後神経痛の治療は非侵襲的な薬物治療が主体であるが、国内で帯状疱疹後神経痛の適応を有する薬剤はワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液含有製剤 (ノイトロピン®錠) のみであること、その他に三環系抗うつ薬や抗てんかん薬等が用いられるが、これらは適応外であり、いずれも有効性及び安全性についてもデータが不十分であることを説明し、本剤は帯状疱疹後神経痛患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.2: A0081120) において、プラセボに対して統計学的に有意な鎮痛効果が示されており、安全性にも大きな問題はなかったこと、欧米における神経障害性疼痛の薬物治療ガイドライン又はアルゴリズム (Attal N et al, *Eur J Neurol*, 13: 1153-1169, 2006、Finnerup NB et al, *Pain*, 118: 289-305, 2005;、Dworkin RH et al, *Pain*, 132: 237-251, 2007、Moulin DE et al, *Pain Res Manag*, 12: 13-21, 2007) において、本剤は第一選択薬とされていることを説明し、本邦においても海外同様に帯状疱疹後神経痛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、本剤は帯状疱疹後神経痛において、日本人でプラセボに対する優越性が検証された薬剤であり、海外ガイドライン等も踏まえると帯状疱疹後神経痛の治療における第一選択薬の一つになる薬剤であると考え、本剤の安全性プロファイルは既存の帯状疱疹後神経痛治療に用いられている薬剤と異なることから、医師及び患者に対する情報提供及び注意喚起を適切に行い、本剤の適正使用を推進することが重要であると考え。

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 (A0081120 試験、A0081121 試験) に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、一部の治験実施医療機関において誤った薬剤番号の治験薬を交付した事例、治験実施計画書からの逸脱 (併用禁止薬が投与されたこと)、治験依頼者において、重篤で予測できない副作用等の情報入手から治験責任医師及び実施医療機関の長に速やかに通知されていない事例、上記の併用禁止薬の投与に関し手順書に従った適切なモニタリングが実施されたとは言い難い事例等が認められたが、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判断した。

IV. 総合評価

提出された資料から、本剤の帯状疱疹後神経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ており、本剤は、帯状疱疹後神経痛の効能・効果において、プラセボに対する優越性が日本人で示された初めての薬剤であり、海外ガイドライン等でも第一選択薬とされていることから、帯状疱疹後神経痛の治療において、新たな選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。なお、本剤の用法・用量における 150 mg/日の位置付け及び記載方法については、専門協議での検討を踏まえて最終的に判断したいと考える。また、高齢者及び腎機能低下患者に投与したときの有効性及び安全性、本剤投与による浮動性めまい、傾眠、臍臓及び眼関連の有害事象、自殺関連の有害事象の発現状況、末梢性浮腫及び体重増加等の発現状況並びに心血管系への影響、離脱症状・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 22 年 2 月 8 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 20 年 5 月 29 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) 製造販売後調査について

機構は、帯状疱疹後神経痛患者を対象として、性別、年齢又は腎機能障害と本剤の有効性及び安全性の関係、眼、脾臓及び甲状腺に関連する有害事象の発現状況、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、体重増加及び浮腫の発現状況と心血管系及び呼吸器系の有害事象の関連性、精神系（自殺行為等）の有害事象の発現状況、離脱症状・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、帯状疱疹後神経痛患者を対象に、目標症例数として 1000 例、1 症例あたりの観察期間として本剤投与開始から 13 週間及びフォローアップ期間 1 週間の使用成績調査を実施し、上記の点について検討することを説明した。また申請者は、本剤の長期投与時の安全性（体重増加とそれに伴う有害事象との関連性等）及び有効性を検討するために、目標症例数として 100 例、1 症例あたりの観察期間を本剤投与後 1 年以上（最長で 2 年間）の特定使用成績調査を実施し、体重増加とそれに伴う有害事象等を検討することを併せて説明した。

なお申請者は、浮腫と心血管系及び呼吸器系の有害事象の関連性、体重増加と耐糖能異常及び脂質代謝異常との関連性、高度の腎機能障害患者及び血液透析患者における有効性及び安全性を十分に検討できるよう、使用成績調査及び特定使用成績調査の進捗状況について適切なタイミングで機構に説明し、目標症例数等の変更も含めて検討していく予定であることを併せて説明した。

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、本剤の帯状疱疹後神経痛患者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、適切に臨床現場に情報提供する必要があると考える。

(2) 用法・用量について

日本人における本剤 150 mg の有効性は明確になっておらず、通常の維持用量として 150 mg を含める必要性は低いという機構の考え方は専門協議においても支持され、機構は、本剤の用法・用量を「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。」と記載するよう指示し、申請者は了承した。

また、腎機能障害患者における用法・用量について、複数の用量が設定されている場合には、低用量から開始し、忍容性を確認した上で効果不十分な場合に増量すべきであるという機構の考え方や、本剤投与時の食事の影響について、食事の影響を検討した試験 (5.3.1.2.1: A0081119) では、浮動性めまいが食前投与により多く認められていることを適切に情報提供すべきであるという機構の考え方についても、専門協議においても支持されたことから、当該事項を添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「臨床成績」の項でそれぞれ記載するよう申請者に求め、申請者は了承した。

(3) 原薬の製造方法の変更について

申請者は、原薬の製造方法について、申請時には実生産合成法 (合成法 A*) と実生産代替合成法 (合成法 B*) の 2 種類の製造方法を申請していたが、本邦における原薬の供給体制を再度検討した結果、合成法 A* で製造された原薬のみを用いることとしたため、合成法 B* については、申請製造方法から削除する旨を説明するとともに、合成法 B* での製造に対応した規格及び試験方法の設定についても整備することを説明した。

機構は以上について了承し、製造販売承認申請書において、当該変更に伴う変更が適切に反映されていることを確認した。

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	改訂前	改訂後
29	33~34	母動物の生殖能について 250 mg/kg/日未満、	母動物の生殖能について 250 mg/kg/日、

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。本剤の再審査期間は 8 年、原体及び製剤はいずれも毒薬及び劇薬に該当せず、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果] 帯状疱疹後神経痛

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

*：新薬承認情報提供時に置き換えた。