

プレガバリン

リリカ[®]カプセル 25 mg

リリカ[®]カプセル 75 mg

リリカ[®]カプセル 150 mg

第2部（モジュール2）CTDの概要

2.7.4 臨床的安全性の概要

ファイザー株式会社

目 次

2.7.4 臨床的安全性の概要	
2.7.4.1 医薬品への曝露.....	7
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画および安全性試験の記述.....	7
2.7.4.1.1.1 背景.....	7
2.7.4.1.1.2 安全性評価に用いた試験.....	9
2.7.4.1.1.3 安全性の評価方法.....	10
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況.....	16
2.7.4.1.2.1 プラセボ対照試験.....	16
2.7.4.1.2.2 長期投与試験.....	17
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性およびその他の特性.....	20
2.7.4.1.3.1 人口統計学的特性.....	20
2.7.4.1.3.2 その他のベースライン特性.....	23
2.7.4.2 有害事象.....	27
2.7.4.2.1 有害事象の解析.....	27
2.7.4.2.1.1 比較的良好にみられる有害事象.....	27
2.7.4.2.1.2 死亡.....	43
2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象.....	47
2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象.....	55
2.7.4.2.1.5 器官別または症候群別有害事象の解析.....	63
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明.....	78
2.7.4.3 臨床検査値の評価.....	79
2.7.4.3.1 臨床検査値の異常変動.....	79
2.7.4.3.2 臨床検査値のベースラインからの変化.....	85
2.7.4.3.3 その他、臨床検査値に関する安全性の検討.....	89
2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見および安全性に関連する他の観察項目.....	90
2.7.4.4.1 バイタルサイン（血圧および脈拍数）.....	90
2.7.4.4.2 心電図.....	93
2.7.4.4.3 身体学的検査.....	94
2.7.4.4.3.1 体重.....	94
2.7.4.4.3.2 神経学的検査.....	96
2.7.4.4.3.3 眼科学的検査.....	100
2.7.4.4.3.4 浮腫の評価.....	102
2.7.4.5 特別な患者集団および状況下における安全性.....	105
2.7.4.5.1 内因性要因.....	105
2.7.4.5.1.1 性別.....	107
2.7.4.5.1.2 閉経.....	110

2.7.4.5.1.3	年齢	111
2.7.4.5.1.4	人種	115
2.7.4.5.1.5	腎機能	118
2.7.4.5.2	外因性要因	124
2.7.4.5.2.1	食事の影響	124
2.7.4.5.2.2	透析の影響	126
2.7.4.5.3	薬物相互作用	128
2.7.4.5.4	妊娠および授乳時の使用	132
2.7.4.5.5	過量投与	132
2.7.4.5.6	薬物乱用	133
2.7.4.5.7	離脱症状および反跳現象	133
2.7.4.5.8	自動車運転および機械操作に対する影響または精神機能の障害	137
2.7.4.6	市販後データ	138
2.7.4.6.1	安全性データベース（2004年7月6日～2006年7月31日）	138
2.7.4.6.1.1	定期的安全性最新報告（Periodic Safety Update Report：PSUR）	139
2.7.4.7	付録	149

略語および用語の定義一覧

ALP	Alkaline phosphatase：アルカリホスファターゼ
ALT (GPT)	Alanine aminotransferase (Glutamic-pyruvic transaminase)：アラニンアミノトランスフェラーゼ (グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ)
ARISg	Adverse reaction information system (global)：ファイザー社が有害事象を収集，評価，報告および管理するために構築した中央データベース
AST (GOT)	Aspartate aminotransferase (Glutamic-oxaloacetic transaminase)：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ)
AUC	Area under the plasma concentration-time curve：血漿中濃度－時間曲線下面積
BID	Twice daily：1日2回
BRT	Brake reaction time：ブレーキ反応時間
BUN	Blood urea nitrogen：血中尿素窒素
CK (CPK)	Creatine kinase (Creatine phosphokinase)：クレアチンキナーゼ (クレアチンホスホキナーゼ)
CLcr	クレアチニンクリアランス
C _{max}	最高血漿中濃度 (ng/mL)
COSTART	Coding symbols for a standard thesaurus of adverse reaction term：FDA 医学用語集
CRF	Case report form：症例報告書
CRP	C-reactive protein：C反応性蛋白
CTD	Common technical document：国際共通化資料
FDA	Food and Drug Administration：米国食品医薬品庁
FSH	Follicle stimulating hormone：卵胞刺激ホルモン
GABA	Gamma aminobutyric acid：γ-アミノ酪酸
γ-GTP	γ-glutamyl transpeptidase：γ-グルタミルトランスペプチダーゼ
J-ART	Japanese adverse reaction terminology
LDH	Lactate dehydrogenase：乳酸脱水素酵素
LLN	Lower limit of normal：基準値下限
MDMA	Methylenedioxymethamphetamine：メチレンジオキシメタンフェタミン
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities：ICH 国際医薬用語集
NeP	Neuropathic pain：神経障害性疼痛
NMDA	N-methyl-D-aspartate：N-メチル-D-アスパラギン酸
PGB	Pregabalin：プレガバリン
PHN	Postherpetic neuralgia：帯状疱疹後神経痛
PSUR	Periodic safety update report：定期的安全性最新報告
SD	Standard deviation：標準偏差
SF-36	Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey：患者の主観的な健康度を測定するQOL質問票。36項目，8つの下位尺度から成る。
SOC	System organ class：器官別大分類
t _{max}	最高血漿中濃度到達時間 (h)
TID	3 times daily：1日3回
ULN	Upper limit of normal：基準値上限

2.7.4 臨床的安全性の概要

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画および安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1 背景

プレガバリンは2009年11月現在、米国、欧州連合諸国、オーストラリア、カナダを含む世界105の国と地域において神経障害性疼痛（末梢性および中枢性）、てんかん（部分発作に対する併用療法）、全般性不安障害、線維筋痛症の適応症で承認されている。疼痛治療薬として欧州では2004年7月に末梢性神経障害性疼痛の適応が、米国では2004年12月に帯状疱疹後神経痛および糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛の適応が承認された。さらに、欧州では2006年9月に中枢性神経障害性疼痛の適応が、米国では2007年6月に線維筋痛症の適応が追加承認された。市販後の使用実績は20■■年■■月時点で5,648,767人・年であった。

国内においては、19■■年に健康成人男性を対象とした単回投与試験（治験No.1008-1J）を実施し、プレガバリン50, 100, 200, 250, 300 mg単回投与の安全性および食事の影響を検討した。その結果、200 mg以上の用量で中枢神経系の有害事象が多く認められたものの、重症度は中等度のめまい1件を除きすべて軽度であり、300 mgまでの忍容性が確認された。また、 t_{max} は遅延するものの吸収量については食事の影響はないと考えられた。同年、65歳以上の健康高齢男性を対象とした単回投与試験（治験No.1008-2J）を実施し、高齢者に対する100 mg単回投与の安全性を検討した結果、プレガバリン群では有害事象は認められず、非高齢者と高齢者との薬物動態に明らかな差はなかった。その後、第2相試験として、帯状疱疹後神経痛患者を対象とした試験（治験No.1008-3J, 150 mg/日または450 mg/日, 1日3回投与）を19■■年より、特発性三叉神経痛患者を対象とした試験（治験No.1008-4J, 300 mg/日または450 mg/日, 1日3回投与）を20■■年より開始した。この2試験の実施中（20■■年■■月）にマウスを用いた非臨床がん原性試験でプレガバリンによる血管肉腫の発生頻度増加が認められたことから米国および諸外国で神経障害性疼痛を対象とする臨床試験にFDAによる部分的保留措置がとられ、国内でもこの2試験を中止した。その後、追加の非臨床試験が行われ、プレガバリンによる血管肉腫の発生頻度増加は、血管肉腫の発生素因を有する動物種であるマウスに特異的なものであり、ヒトへの外挿性はないことが示され、FDAによる部分的保留措置は解除された。

20■■年には健康被験者を対象とした反復投与試験（治験No.A0081087）を実施し、プレガバリンを300 mg/日（150 mg 1日2回）および600 mg/日（300 mg 1日2回）の用量で7日間の反復投与を行った結果、日本人における600 mg/日投与の忍容性が確認された。主な有害事象として傾眠および浮動性めまいが認められたが、認められた有害事象はすべて軽度であった。また、薬物動態が日本人と外国人で類似することが確認された。

20■■年には米国において、在住日本人健康被験者を対象に生物学的同等性および食事の影響を検討する試験（治験No.A0081119）を実施し、プレガバリン150 mgを市販用製剤25 mg（A処方）6カプセルまたは市販用製剤150 mg（C処方）1カプセルとして投与したときの生物学的同等性が確認された。傾眠および浮動性めまいが多く認められたが、プレガバリンの忍容性は全般的に良好であった。また、曝露量に食事の影響はないことが示された。

2006年9月より、日本人帯状疱疹後神経痛患者を対象とした第3相試験として治験No.A0081120を実施した。治験No.A0081120は外国第3相試験である治験No.1008-196のブリッジング試験として計画され、ブリッジング解析計画書に基づいて被験者背景、有効性および安全性について比較検討した結果、両試験結果の類似性が示された[2.7.3.3.2.1項, 2.7.4.5.1項ならびに5.3.5.3.1帯状疱疹後神経痛患者に対するプレガバリンの有効性/安全性に関する国内および外国臨床データのブリッジング解析報告書参照]。

治験No.A0081120の安全性の結果を以下に要約した。

- ・ 治験No.A0081120は1週間の漸増期を含む13週間のプラセボ対照試験であり、98例にプラセボ、273例にプレガバリンを投与した。プレガバリン群の内訳は150 mg/日群87例、300 mg/日群89例、600 mg/日群97例であった。600 mg/日群では低CLCr層(30 < CLCr ≤ 60 mL/min)の被験者に300 mg/日、標準CLCr層(CLCr > 60 mL/min)の被験者には600 mg/日を投与した。
- ・ 因果関係を問わない有害事象は、プラセボ群の63.3%、プレガバリン群の85.3%に認められた。プレガバリン群で多く認められた事象は浮動性めまい31.1%、傾眠28.6%、便秘13.6%、末梢性浮腫12.5%および体重増加11.7%であった。
- ・ 試験期間中にプラセボ群の1例が自殺既遂により死亡したが、治験薬との因果関係は否定された。死亡以外の重篤な有害事象はプラセボ群の98例中5例(5.1%)およびプレガバリン群の273例中7例(2.6%)に認められた。プラセボ群の2例(前立腺癌1例、意識消失1例)およびプレガバリン群の2例(心筋梗塞1例、意識消失・低血圧1例)は治験責任医師により治験薬との因果関係を否定できないと判断された。
- ・ 臨床検査値異常はプラセボ群の66.0%、プレガバリン群の48.9%に認められた。多く認められた臨床検査値異常の項目はLDLコレステロール増加および中性脂肪増加であった。
- ・ ベースラインから7%以上の体重増加はプラセボ群の1.0%、プレガバリン群の11.3%に認められた。

治験No.A0081120からの移行被験者を対象とした長期投与試験である治験No.A0081121の安全性の結果を以下に要約した。

- ・ 治験No.A0081121は治験No.A0081120からの移行被験者を対象とした非盲検長期投与試験であり、1週間の漸増期の後、150~600 mg/日の用量範囲でプレガバリンを投与した。本試験でプレガバリンの投与を受けた126例を安全性の解析対象とした。
- ・ 因果関係を問わない有害事象は98.4%に認められた。多く認められた有害事象は浮動性めまいが29.4%、鼻咽頭炎が27.0%、末梢性浮腫および傾眠が各17.5%、体重増加が15.1%であった。
- ・ 試験期間中に1例が自殺既遂により死亡したが、プレガバリンとの因果関係は否定された。死亡以外の重篤な有害事象は14例に認められた。4例(胸痛、胃十二指腸潰瘍、回転性めまい、浮動性めまい・頭痛、各1例)の重篤な有害事象は治験責任医師により治験薬との因果関係を否定できないと判断された。
- ・ 臨床検査値異常は73.8%に認められた。多く認められた臨床検査値異常の項目は中性脂肪増加、LDLコレステロール増加、尿潜血(定性)増加、好酸球増加およびCK増加であった。

国内試験の安全性の結果は外国試験の結果から予測可能なものであり、新たな安全性上の問題は認められなかった。

2.7.4.1.1.2 安全性評価に用いた試験

プレガバリンの帯状疱疹後神経痛患者に対する安全性は、表 1 に示したプラセボ対照試験 6 試験（国内 1 試験，外国 5 試験）および長期投与試験 3 試験（国内 1 試験，外国 2 試験）を用いて検討した。また，治験 No.1008-3J，1008-4J は試験途中にて中止したため若干例であるが，日本人被験者における安全性データとして本申請資料に含めた。

第 1 相試験，臨床薬理試験については，2.7.4.2.1.1.7 臨床薬理試験に試験の一覧を示した。

表 1 プレガバリンの帯状疱疹後神経痛患者に対する安全性の評価に用いた試験の一覧

試験区分	治験 No.(CTD No.)	投与期間，投与方法	投与群	安全性評価対象例	
二重盲検・プラセボ対照	国内	A0081120 (5.3.5.1.2)	プレガバリン 150 mg/日	87	
			300 mg/日	89	
			600 mg/日 ^{a)}	97	
				プラセボ	98
	外国	1008-030 (5.3.5.1.3)	5 週，1 日 3 回	プレガバリン 75 mg/日 150 mg/日	84 83
				プラセボ	88
		1008-045 (5.3.5.1.4)	8 週，1 日 3 回	プレガバリン 150 mg/日 300 mg/日	81 76
				プラセボ	81
		1008-127 (5.3.5.1.5)	8 週，1 日 3 回	プレガバリン 600 mg/日 ^{a)}	89
				プラセボ	84
	1008-132 ^{b)} (5.3.5.1.6)	12 週，1 日 2 回	プレガバリン 150 mg/日 300 mg/日 600 mg/日 ^{a)}	51 62 51	
			プラセボ	52	
	1008-196 (5.3.5.1.7)	13 週，1 日 2 回	プレガバリン 150 mg/日 300 mg/日 600 mg/日 ^{a)}	87 98 90	
			プラセボ	93	
長期投与	国内	A0081121 (5.3.5.2.4)	1 年，1 日 2 回 (治験 No.A0081120 の延長)	プレガバリン 150~600 mg/日	126
	外国	1008-061 (5.3.5.2.2)	制限なし ^{c)} ，1 日 3 回 (治験 No.1008-045 の延長)	プレガバリン 75~600 mg/日	154
	外国	1008-198 (5.3.5.2.3)	制限なし ^{c)} ，1 日 2 回 (治験 No.1008-196 の延長)	プレガバリン 150~600 mg/日	275
探索的検討	国内	1008-3J ^{b)} (5.3.5.1.1)	6 週，1 日 3 回	プレガバリン 150 mg/日 450 mg/日	16 15
		1008-4J ^{b) d)} (5.3.5.4.1)	2 週，1 日 3 回	プレガバリン 300 mg/日 450 mg/日 プラセボ	10 10 14

太字：ブリッジング試験またはブリッジング対象試験

a) プレガバリン 600 mg/日群では，標準 CLcr 層 (CLcr >60 mL/min) の被験者には 600 mg/日，低 CLcr 層 (30 <CLcr ≤60 mL/min) の被験者には 300 mg/日を投与した。

b) 部分的保留措置を受けて 20 年 月に試験中止となった試験

c) 実施国（欧州およびオーストラリア）でプレガバリンの帯状疱疹後神経痛に対する適応症が承認されるまで投与を継続した。最長投与期間は治験 No.1008-061 では 312 週，治験 No.1008-198 では 172 週であった。

d) 特発性三叉神経痛患者を対象とした試験

比較的良好にみられる有害事象および重篤な有害事象については，米国で 2006 年 12 月に線維筋痛症の適応症を申請した際の安全性データパッケージ（ISS：Integrated Summary of Safety）に含ま

れるプラセボ対照試験を用いた検討も行った。これらの試験でのプレガバリンの投与量は 50～600 mg/日、投与期間は 4～14 週間であった。

2.7.4.1.1.3 安全性の評価方法

すべての安全性評価項目に関する解析対象集団は、1 回以上治験薬の投与を受けた患者集団とした。治験 No.1008-127, 1008-132, 1008-196 および A0081120 のプレガバリン 600 mg/日群では、低 CLcr 層 ($30 < \text{CLcr} \leq 60 \text{ mL/min}$) の被験者には 300 mg/日を、標準 CLcr 層 ($\text{CLcr} > 60 \text{ mL/min}$) の被験者には 600 mg/日を投与した。安全性の解析では、国内試験（治験 No.A0081120）は割り付けられた投与群に基づいて、外国試験では実際に投与された投与量に基づいて解析した。なお、いずれのプラセボ対照試験においても CLcr 値が 30 mL/min 以下の者は除外することとした。

2.7.4.1.1.3.1 収集、解析ならびに報告の基準

臨床試験における安全性および背景因子に関する収集、解析ならびに報告の基準は以下の通りとした。

- ・ 有害事象の発現件数：同一症例で投与のたびに発現した有害事象については、「1 件」として取り扱った。
- ・ 有害事象の重症度：治験責任医師は有害事象の最高重症度を軽度、中等度、重度を用いて判断した。
- ・ 臨床検査値異常および各種検査の異常所見：治験責任医師が客観的基準 [Pfizer Data Standards (PDS)] を参考に医学的な判断を行った。以下の判定基準に該当する臨床検査値および検査所見は有害事象として報告することとした。
 - ・ 臨床症状を伴う場合
 - ・ 診断のため、さらに検査が必要と判断された場合（単に異常値を確認するための再検査や検査ミスに由来する場合を除く）
 - ・ 内科的・外科的治療が必要となった場合
 - ・ 治験薬の投与量変更、治験の中止、あるいは臨床的に意味のある併用薬またはその他の治療を追加した場合
 - ・ 治験責任医師または治験依頼者が有害事象と判断した場合

2.7.4.1.1.3.2 データベース

安全性情報の収集および解析には、以下の 2 つのデータベースを用いた。

- ・ 症例報告書のデータに基づくプロジェクトデータベース：集積した安全性情報の項目として有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、心電図、その他の検査（神経学的検査、眼科的検査）のデータを保持する。
- ・ 重篤な有害事象発現時の緊急報告書に基づく ARISg [Adverse Reaction Information System (global)] データベース：ファイザー製品の安全性に関する情報の収集、評価（解析）、およ

び報告について世界的に一元管理されているデータベース。臨床試験からプロジェクトデータベースに蓄積された重篤な有害事象，治験依頼者により重篤と判断された有害事象および市販後の安全性情報が含まれる。

国内試験で認められた死亡および重篤な有害事象については ARISg データベースに基づいて記載した。治験 No.A0081121 については，死亡を含む重篤な有害事象は 20 年 月 日までに入力された ARISg データベースの情報に基づいて記載し，その他の安全性情報はプロジェクトデータベースに基づいて記載した。

外国試験で認められた死亡および重篤な有害事象は，2006 年に FDA に線維筋痛症の追加適応申請を行った時点で集積した安全性データに基づいて記載した。これ以降の死亡および重篤な有害事象については，外国における市販後データとして 2.7.4.6 市販後データ に示した。

外国における市販後の死亡および重篤な有害事象（2.7.4.6 市販後データ）は，2006 年に FDA に線維筋痛症の追加適応申請を行った時点での市販後データおよび本剤を承認した各国規制当局にファイザー社から提出したすべての定期的安全性最新報告 [Periodic Safety Update Report (PSUR)] (5.3.6 項) から要約した。

外国試験については，以下の 3 つの併合データを用いて安全性を検討した。

1. 帯状疱疹後神経痛のプラセボ対照 5 試験：
治験 No.1008-030, 1008-045, 1008-127, 1008-132, 1008-196
2. 帯状疱疹後神経痛の長期投与 2 試験：
治験 No.1008-061, 1008-198
3. 全適応症を含むプラセボ対照 27 試験 [線維筋痛症の追加適応申請時 (2006 年 12 月) の ISS]
 - ・線維筋痛症；治験 No.1008-105, A0081056, A0081077
 - ・糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛；治験 No.1008-014, 1008-029, 1008-040, 1008-131, 1008-149, 1008-155, 1008-173
 - ・帯状疱疹後神経痛；治験 No.1008-030, 1008-045, 1008-127, 1008-132, 1008-155, 1008-196
 - ・てんかん (部分発作に対する併用療法)；治験 No.1008-009, 1008-011, 1008-034, 1008-112, 1008-157, 1008-167
 - ・全般性不安障害；治験 No.1008-021, 1008-025, 1008-026, 1008-083, 1008-085, 1008-087

国内試験については試験ごとにデータを提示した。

2.7.4.1.1.3.3 評価項目

安全性評価項目は有害事象，死亡，その他の重篤な有害事象，治験薬の投与中止，臨床検査値，バイタルサイン，体重，心電図およびその他の各種検査（浮腫の評価，神経学的検査，眼科学的検査）の結果とした。

各安全性評価項目の評価・判定方法を以下に示した。

(1) 有害事象

試験治療下で発現した有害事象（Treatment-Emergent Adverse Events）を集計の対象とし、投与開始日から最終来院日までに新たに発現した事象，または投与前から認められており投与開始後に悪化した事象についての情報を収集した。重篤な有害事象については，情報収集の期間は治験薬の最終投与日後 28 日までとした。ただし，長期投与試験では，先行の二重盲検試験からの移行後に発現した有害事象については，長期投与試験における有害事象として扱った。

有害事象名は，治験責任（担当）医師が症例報告書に記載した有害事象名を基本語（Preferred Term）に読み替えて表記・集計した。基本語（Preferred Term）へ読み替える際に，国内試験については治験 No.1008-1J および 1008-2J では医薬品副作用用語集（J-ART）を，治験 No.1008-3J および 1008-4J では COSTART を，その他の試験では MedDRA（version 10.1）を用いた。外国試験については，試験ごとの場合は COSTART を，併合解析（サブグループ解析を含む）では MedDRA（version 10.1）を用いた。

有害事象と治験薬との因果関係は，外国第 2・3 相試験では「なし」，「おそらくなし」，「あるかもしれない」，「たぶんあり」，「あり」，「不明」のいずれかで治験責任医師が判断し，「あるかもしれない」，「たぶんあり」，「あり」または「不明」と判断された場合に因果関係を否定できないとした。国内第 3 相試験（治験 No.A0081120, A0081121）では「はい・不明」または「いいえ」の 2 段階で治験責任医師が判定し，「はい・不明」と判断された場合に因果関係を否定できないとした。国内第 2 相試験（治験 No.1008-3J, 1008-4J）では「関連性なし」，「関連性あり」，「関連性疑い」，「関連性不明」の 4 段階で治験責任医師が判断し，「関連性あり」，「関連性疑い」または「関連性不明」と判断された場合に因果関係を否定できないとした。

(2) 死亡，その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象とは，投与量を問わず発現した，以下に該当するあらゆる好ましくない医療上のできごととした。有害事象名の読み替えおよび因果関係の判定はその他の有害事象と同様に実施した（2.7.4.1.1.3.3 (1)項参照）。

- ・ 死に至るもの
- ・ 生命を脅かすもの
- ・ 治療のための入院または入院期間の延長が必要となるもの
- ・ 永続的または顕著な障害・機能不全に陥るもの
- ・ 先天異常・先天性欠損を来すもの

(3) 治験薬の投与中止

治験責任（分担）医師は，治験開始以降に以下の基準のいずれかに該当することが判明した場合，当該被験者について治験薬の投与を中止した。

- ・ 有害事象の発現により治験責任（分担）医師が治験の継続が不適當であると判断した場合
- ・ 同意の撤回等，被験者が治験の中止を申し出た場合
- ・ 治験期間中に妊娠したことが判明した場合

- ・ 帯状疱疹後神経痛に対して手術（神経切断術など）を実施した場合
- ・ 4日（8回）以上連続して、規定された治験薬を服用しなかった場合
- ・ 規定の受診日のうち1回以上の来院がなかった場合
- ・ その他、治験責任（分担）医師が治験の継続を困難と判断した場合

投与中止理由は、国内試験（治験 No.A0081120, A0081121）では以下の11区分のいずれかで症例報告書に記載した。

- ・ 効果不十分
- ・ 有害事象
- ・ 臨床検査値異常
- ・ 死亡（死亡日および死因を記載すること）
- ・ 治験実施計画書からの逸脱（具体的に記載すること）
- ・ 追跡不能（具体的に記載すること）
- ・ 組み入れ基準を満たさず（具体的に記載すること）
- ・ 同意撤回（具体的に記載すること）
- ・ 妊娠が判明
- ・ 治験依頼者による治験中止
- ・ その他（具体的に記載すること）

外国試験では以下の4区分のいずれかで症例報告書に記載した。

- ・ 治験実施計画書からの逸脱
- ・ 効果不十分
- ・ 有害事象
- ・ その他（具体的に記載すること）

なお、外国長期投与試験（治験 No.1008-061, 1008-198）のオーストラリアの施設では、「投与を慢性的に行うべきではない」というオーストラリア規制当局の考えに応じるため、3ヵ月ごとに休薬期間（drug holiday）を設けた。休薬期間中に疼痛症状が悪化（または再発）した被験者は投与を再開し、悪化しなかった被験者は投与を中止することとした。治験 No.1008-061 および1008-198のプレガバリン曝露期間はこの休薬期間を含めて集計した。

(4) 臨床検査値、バイタルサイン、体重、心電図およびその他の検査

臨床検査値については客観的基準（PDS）に従って臨床検査値異常および異常変動を判定した。治験責任（分担）医師により、臨床的に意味のある変動と判断された項目、あるいは基準値範囲内であっても臨床的に意味のある変動と判断された項目については有害事象として報告することとした。国内試験で用いた臨床検査値の基準を表2に示した。

表 2 臨床検査値の客観的基準^{a)}：ベースラインの基準内外を問わない

検査項目分類	検査項目	標準単位	変動方向	異常の基準
血液学的検査	ヘモグロビン	g/dL	減少	<0.8×LLN
	ヘマトクリット	%	減少	<0.8×LLN
	赤血球数	10 ⁶ /mm ³	減少	<0.8×LLN
	血小板数	10 ³ /mm ³	増加	>1.75×ULN
			減少	<0.5×LLN
	白血球数	10 ³ /mm ³	増加	>1.5×ULN
			減少	<0.6×LLN
	好中球 (%)	%	増加	>1.2×ULN
			減少	<0.8×LLN
	好塩基球 (%)	%	増加	>1.2×ULN
	好酸球 (%)	%	増加	>1.2×ULN
	リンパ球 (%)	%	増加	>1.2×ULN
			減少	<0.8×LLN
	単球 (%)	%	増加	>1.2×ULN
好中球数 (絶対)	10 ³ /mm ³	増加	>1.2×ULN	
		減少	<0.8×LLN	
血液生化学的検査	AST (GOT)	IU/L	増加	>3.0×ULN
	ALT (GPT)	IU/L	増加	>3.0×ULN
	アマラーゼ	U/L	増加	>1.5×ULN
	ALP	IU/L	増加	>3.0×ULN
	総ビリルビン	mg/dL	増加	>1.5×ULN
	BUN	mg/dL	増加	>1.3×ULN
	CK (CPK)	U/L	増加	>2.0×ULN
	クレアチニン	mg/dL	増加	>1.3×ULN
	アルブミン	g/dL	増加	>1.2×ULN
			減少	<0.8×LLN
	総蛋白	g/dL	増加	>1.2×ULN
			減少	<0.8×LLN
	Na	mEq/L	増加	>1.05×ULN
			減少	<0.95×LLN
	K	mEq/L	増加	>1.1×ULN
			減少	<0.9×LLN
	Cl	mEq/L	増加	>1.1×ULN
			減少	<0.9×LLN
	Ca	mg/dL	増加	>1.1×ULN
			減少	<0.9×LLN
	ヘモグロビンA _{1c}	%	増加	>1.3×ULN
	尿酸	mg/dL	増加	>1.2×ULN
	血糖	mg/dL	増加	>1.5×ULN
減少			<0.6×LLN	
総コレステロール	mg/dL	増加	>1.3×ULN	
HDLコレステロール	mg/dL	減少	<0.8×LLN	
LDLコレステロール	mg/dL	増加	>1.2×ULN	
中性脂肪	mg/dL	増加	>1.3×ULN	
尿検査	尿蛋白 (定性)	なし	陽性	≥1
	尿潜血 (定性)	なし	陽性	≥1
	尿糖 (定性)	なし	陽性	≥1

治験 No.A0081120 総括報告書付録 A10.2 より引用

ULN：基準値上限，LLN：基準値下限

a) Pfizer Data Standards (PDS)

バイタルサイン（血圧，脈拍数）および体重についても，客観的基準に従って臨床的に問題となる変化に該当するかどうかを判定した。国内試験で用いた，バイタルサインおよび体重の臨床的に問題となる変化の基準を表 3 に示した。

表 3 バイタルサインおよび体重の臨床的に問題となる変化の客観的基準

項目	変化の方向	臨床的に問題となる変化の基準
収縮期血圧	低下 上昇	90 mmHg 未満かつベースライン値から 30 mmHg 以上低下した場合 180 mmHg 超かつベースライン値から 40 mmHg 以上上昇した場合
拡張期血圧	低下 上昇	50 mmHg 未満かつベースライン値から 20 mmHg 以上低下した場合 105 mmHg 超かつベースライン値から 30 mmHg 以上上昇した場合
脈拍数	低下 上昇	50 bpm 未満かつベースライン値から 30 bpm 以上低下した場合 120 bpm 超かつベースライン値から 30 bpm 以上上昇した場合
体重	減少 増加	ベースライン値から 7%以上減少した場合 ベースライン値から 7%以上増加した場合

治験 No.A0081120 総括報告書 表 32 より引用

その他の各種検査については、以下の通りとした。臨床的に問題となる変化があった場合は必要に応じて有害事象として報告した。

- ・ 心電図：中央検査施設または各施設で判読（結果は治験責任医師が判断）
- ・ 浮腫の評価：両下肢の末梢浮腫，顔面・眼窩周囲の末梢浮腫，全身あるいは腹部浮腫を評価
 - ・ 両下肢の末梢浮腫；なし，痕跡(Trace)，圧痕+1(Pitting+1，下腿の浮腫)，圧痕+2(Pitting+2，下腿から膝にかけての浮腫)，圧痕+3(Pitting+3，膝より上および／または前脛骨部位の浮腫)のいずれかで評価
 - ・ 顔面・眼窩周囲の末梢浮腫，全身あるいは腹部浮腫；有無を評価
- ・ 神経学的検査：歩行，筋力（足首の背屈），アキレス腱反射を評価
 - ・ 歩行；正常，軽度の運動失調，中等度の運動失調，重度の運動失調のいずれかで評価
 - ・ 筋力；正常，軽度の筋力低下，中等度の筋力低下，重度の筋力低下のいずれかで評価
 - ・ アキレス腱反射；正常，低下，増加，なしのいずれかで評価
- ・ アロディニアおよび痛覚過敏：ベースライン時および最終評価時に，各症状の有無を記録
- ・ 眼科学的検査：視野検査（対座法）および視力検査を実施，眼底写真は中央施設にて判読

2.7.4.1.1.3.4 個々の試験における安全性情報の提示

個々の臨床試験の安全性の成績は総括報告書に記載して本申請資料の第 5 部に提示し，各試験の要約を 2.7.6 個々の試験のまとめ に提示した。

第 2・3 相試験の安全性成績の要約は 2.7.4.2 有害事象から 2.7.4.4 バイタルサイン，身体的所見および安全性に関連する他の観察項目，2.7.4.5.1 内因性要因および 2.7.3.2 個々の試験結果の要約に試験ごとまたは投与群ごとに記載した。特別な集団を対象とした臨床薬理試験については 2.7.4.5.1 内因性要因に，薬物相互作用の検討を行った試験は 2.7.4.5.3 薬物相互作用にそれぞれ試験ごとに記載した。

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

2.7.4.1.2.1 プラセボ対照試験

国内試験

治験 No.A0081120 は 1 週間の漸増期を含む 13 週間のプラセボ対照試験であり、87 例にプレガバリン 150 mg/日、89 例に 300 mg/日、97 例に 600 mg/日、98 例にプラセボを投与した。投与期間の内訳を表 4 に示した。13 週 (91 日) 以上投与された被験者はプラセボ群では 66 例 (67.3%)、プレガバリン群では 186 例 (68.1%) であった。投与期間の中央値はプラセボ群では 92 日 (範囲は 3~95 日)、プレガバリン各用量群では 91 日または 92 日 (範囲は 1~97 日) であった。

表 4 投与期間：国内プラセボ対照試験 (治験 No.A0081120)

投与期間 (日)	プラセボ	プレガバリン (mg/日群)		
		150	300	600
安全性評価対象例	98 (100)	87 (100)	89 (100)	97 (100)
≤1	0	1 (1.1)	0	0
2~7	2 (2.0)	2 (2.3)	5 (5.6)	8 (8.2)
8~14	3 (3.1)	1 (1.1)	3 (3.4)	5 (5.2)
15~28	2 (2.0)	1 (1.1)	3 (3.4)	5 (5.2)
29~60	5 (5.1)	5 (5.7)	6 (6.7)	6 (6.2)
61~90	20 (20.4)	19 (21.8)	4 (4.5)	13 (13.4)
≥91	66 (67.3)	58 (66.7)	68 (76.4)	60 (61.9)
中央値 [範囲]	92.0 [3~95]	92.0 [1~97]	92.0 [2~95]	91.0 [2~94]

治験 No.A0081120 総括報告書 Table 13.3.1 より引用

例数 (%)

臨床試験の部分的保留措置 (20██年██月) を受けて中止となった国内第 2 相試験 2 試験についての投与期間を以下に要約した。

- ・ 治験 No.1008-3J は帯状疱疹後神経痛患者を対象に 2 週間の観察期 (プラセボ投与期) の後にプレガバリンを 1 日 3 回、6 週間 [2 週間の漸増期 (150 mg/日) を含む] 投与する試験であり、16 例がプレガバリン 150 mg/日、15 例が 450 mg/日の投与を受けた (プラセボ群は設定しなかった)。投与期間の中央値 (範囲) は 150 mg/日が 43.0 (6~50) 日、450 mg/日が 42.5 (11~44) 日であった。
- ・ 治験 No.1008-4J は特発性三叉神経痛患者を対象にプレガバリンを 1 日 3 回、2 週間投与する試験であり、10 例がプレガバリン 300 mg/日、10 例が 450 mg/日、14 例がプラセボの投与を受けた。投与期間の中央値 (範囲) はプラセボ群が 14.0 (8~20) 日、300 mg/日群が 15.0 (2~18) 日、450 mg/日群が 8.5 (1~15) 日であった。

外国試験

外国プラセボ対照試験 (治験 No.1008-030, 1008-045, 1008-127, 1008-132, 1008-196) では、852 例にプレガバリンを、398 例にプラセボを投与した。治験薬投与例数を試験ごとに表 5 に要約して示した。治験 No.1008-030 以外の 4 試験では、1 週間の漸増期の後に固定用量で投与を行った (固定用量での投与期間は 7~12 週間)。投与期間および投与量は、1 日 3 回投与の 3 試験 (治

験 No.1008-030, 1008-045, 1008-127) では 5~8 週間および 75~600 mg/日, 1 日 2 回投与の 2 試験 (治験 No.1008-132, 1008-196) では 12~13 週間および 150~600 mg/日であった。

表 5 治験薬投与例：外国プラセボ対照試験

治験 No.	投与期間	投与回数	プレガバリン用量 (mg/日)	投与例数		
				プラセボ	プレガバリン	全体
1008-030	5 週	1 日 3 回	75, 150	88	167	255
1008-045	8 週	1 日 3 回	150, 300	81	157	238
1008-127 ^{a)}	8 週	1 日 3 回	300, 600	84	89	173
1008-132 ^{a)}	12 週	1 日 2 回	150, 300, 600	52	164	216
1008-196 ^{a)}	13 週	1 日 2 回	150, 300, 600	93	275	368
5 試験合計	—	—	—	398	852	1250

US CTD 2.7.4NeP Table 48 より引用

a) プレガバリン 600 mg/日群では, 標準 CLcr 層 (CLcr >60 mL/min) の被験者には 600 mg/日, 低 CLcr 層 (30 <CLcr ≤60 mL/min) の被験者には 300 mg/日を投与した。

外国プラセボ対照試験での累積投与期間の内訳を表 6 に示した。1 日 3 回投与の 3 試験では 78% の被験者が少なくとも 4 週の投与を受けた。1 日 2 回投与の 2 試験では約半数の被験者が少なくとも 10 週の投与を受けた。治験 No.1008-132 は中止した試験であるため, 10 週以上の投与を受けた被験者の多くは治験 No.1008-196 の被験者であった。

表 6 投与期間 (累積)：外国プラセボ対照試験^{a)}

投与期間 ^{b)}	プラセボ	プレガバリン (mg/日)								合計
		75		150		300		600		
		TID	BID	TID	BID	TID	BID	TID		
≥1 日	398(100)	84(100)	138(100)	164(100)	206(100)	106(100)	95(100)	59(100)	852(100)	
≥1 週	389(97.7)	82(97.6)	135(97.8)	159(97.0)	194(94.2)	103(97.2)	90(94.7)	58(98.3)	821(96.4)	
≥2 週	365(91.7)	81(96.4)	122(88.4)	156(95.1)	170(82.5)	97(91.5)	74(77.9)	53(89.8)	753(88.4)	
≥4 週	330(82.9)	81(96.4)	100(72.5)	149(90.9)	138(67.0)	87(82.1)	67(70.5)	46(78.0)	668(78.4)	
≥6 週	228(57.3)	5(6.0)	80(58.0)	74(45.1)	115(55.8)	80(75.5)	55(57.9)	41(69.5)	450(52.8)	
≥8 週	172(43.2)	1(1.2)	76(55.1)	50(30.5)	101(49.0)	66(62.3)	54(56.8)	32(54.2)	380(44.6)	
≥10 週	66(16.6)	NA	67(48.6)	NA	85(41.3)	1(0.9)	50(52.6)	1(1.7)	204(23.9)	
≥12 週	60(15.1)	NA	60(43.5)	NA	77(37.4)	NA	44(46.3)	NA	181(21.2)	

US CTD 2.7.4NeP Table 50 より引用

例数 (%)

NA：該当せず

a) 治験 No.1008-030 (TID), 1008-045 (TID), 1008-127 (TID), 1008-132 (BID), 1008-196 (BID)

b) 漸増期および投与期間中の未服用日を含む。

2.7.4.1.2.2 長期投与試験

国内試験

治験 No.A0081121 は治験 No.A0081120 からの非盲検延長試験であり, 1 週間の漸増期 (150 mg/日) の後, 150~600 mg/日の範囲で用量調節することとした。投与期間は 1 年間とした。プレガバリンの投与を受けた 126 例を安全性評価対象例とし, 用いられたプレガバリンの用量 [曝露量 (人・週)] を表 7 に, データカットオフ時点での投与期間の内訳を表 8 に示した。投与期間の中央値 (範囲) は 368.0 (3~378) 日であった。

表 7 プレガバリンの用量 [曝露量 (人・週)] : 国内長期投与試験 (治験 No.A0081121)

プレガバリンの用量 (mg/日)	人・週
75 未満 (0 超 75 未満)	0
75 (75~150 未満)	63
150 (150~300 未満)	1207
300 (300~450 未満)	2542
450 (450~600 未満)	686
600 (600 以上)	1086
合計 (未服用日を含む合計 ^{a)})	5584 (5604)

治験 No.A0081121 総括報告書 Table 13.3.1.2 より引用

原則として、各被験者はひとつの用量範囲でのみカウントされるが、投与された用量が複数の範囲に及ぶ場合は複数の用量範囲でカウントされている。

a) 未服用日 (投与中断の期間を含む) および投与量が不明であった日を含む合計曝露量

表 8 投与期間の内訳 : 国内長期投与試験 (治験 No.A0081121)

投与期間 ^{a)}	被験者数
1 週未満	1
1 週以上 2 週未満	0
2 週以上 4 週未満	3
4 週以上 6 週未満	2
6 週以上 8 週未満	3
8 週以上 10 週未満	0
10 週以上 12 週未満	3
12 週以上 16 週未満	6
16 週以上 20 週未満	3
20 週以上 24 週未満	0
24 週以上 28 週未満	2
28 週以上 32 週未満	1
32 週以上 36 週未満	2
36 週以上 40 週未満	1
40 週以上 44 週未満	1
44 週以上 48 週未満	0
48 週以上 52 週未満	4
52 週以上	94
投与期間の中央値 [範囲]	368.0 (3~378) 日

治験 No.A0081121 総括報告書 Table13.3.1.2, B3.1.2 より引用

a) 漸増期を含む。二重盲検試験 (治験 No.A0081120) での投与期間は含まない。

外国試験

治験 No.1008-061 は治験 No.1008-045, 治験 No.1008-198 は治験 No.1008-196 の非盲検延長試験としてそれぞれ実施した。外国長期投与試験 2 試験で用いられたプレガバリンの用量 [曝露量 (人・週)] を表 9 に、累積投与期間の内訳を表 10 に示した。プレガバリンの投与を受けたのは治験 No.1008-061 では 154 例, 治験 No.1008-198 では 275 例であった。約半数 (治験 No.1008-061 で 48.7%, 治験 No.1008-198 で 50.2%) の被験者が 36 週以上の投与を受けた。52 週 (1 年) 以上の投与を受けた被験者は約 40% (治験 No.1008-061 で 39.6%, 治験 No.1008-198 で 42.9%) であった。

表 9 プレガバリンの用量 [曝露量 (人・週)] : 外国長期投与試験

プレガバリンの用量 (mg/日)	治験 No.1008-061	治験 No.1008-198
	人・週	人・週
75 未満 (0 超 75 未満)	44.14	0
75 (75~150 未満)	623.57	134.71
150 (150~300 未満)	3230.43	3898.43
300 (300~450 未満)	3604.57	4927.29
450 (450~600 未満)	1170.86	2508.14
600 (600 以上)	2712.71	4973.71
合計 (未服用日を含む合計 ^{a)})	11386.29 (11494.14)	16442.29 (16656.00)

治験 No.1008-061 総括報告書本文 Table 10, 治験 No.1008-198 総括報告書本文 Table 10 より引用原則として、各被験者はひとつの用量範囲でのみカウントされるが、投与された用量が複数の範囲に及ぶ場合は複数の用量範囲でカウントされている。

a) 未服用日 (休薬期間含む) および投与量が不明であった日を含む合計曝露量

表 10 投与期間 (累積) : 外国長期投与試験

投与期間 ^{a)}	治験 No.1008-061	治験 No.1008-198
評価対象例	154	275
≥1 週	149 (96.8)	271 (98.5)
≥2 週	144 (93.5)	269 (97.8)
≥4 週	139 (90.3)	254 (92.4)
≥6 週	128 (83.1)	241 (87.6)
≥8 週	125 (81.2)	231 (84.0)
≥10 週	116 (75.3)	220 (80.0)
≥12 週	114 (74.0)	208 (75.6)
≥16 週	105 (68.2)	189 (68.7)
≥20 週	99 (64.3)	183 (66.5)
≥24 週	95 (61.7)	175 (63.6)
≥36 週	75 (48.7)	138 (50.2)
≥52 週	61 (39.6)	118 (42.9)
≥65 週	50 (32.5)	104 (37.8)
≥78 週	43 (27.9)	97 (35.3)
≥91 週	38 (24.7)	88 (32.0)
≥104 週	34 (22.1)	76 (27.6)
≥117 週	32 (20.8)	69 (25.1)
≥130 週	29 (18.8)	58 (21.1)
≥143 週	28 (18.2)	36 (13.1)
≥156 週	NA	11 (4.0)
≥169 週	27 (17.5)	1 (0.4)
≥182 週	26 (16.9)	0 (0)
≥195 週	25 (16.2)	—
≥208 週	24 (15.6)	—
≥234 週	21 (13.6)	—
≥247 週	19 (12.3)	—
≥260 週	15 (9.7)	—
≥273 週	10 (6.5)	—
≥286 週	8 (5.2)	—

治験 No.1008-061 総括報告書 Table 9,

例数 (%)

治験 No.1008-198 総括報告書 Table 9 より引用

NA: データなし, —: 該当せず

a) 漸増期および休薬期間 (オーストラリアの施設のみ) を含む。

オーストラリアの施設では「投与を慢性的に行うべきではない」というオーストラリア規制当局の考えに応じるため、3 ヶ月ごとに休薬期間 (drug holiday) を設けた。

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性およびその他の特性

2.7.4.1.3.1 人口統計学的特性

2.7.4.1.3.1.1 プラセボ対照試験

国内試験

治験 No.A0081120 では 371 例に治験薬が投与された。うち 273 例がプレガバリン (150, 300 または 600 mg/日)、98 例がプラセボの投与を受けた。人口統計学的特性の要約を表 11 に示した。全般的に、人口統計学的特性について投与群間で大きな不均衡はなかった。

<人口統計学的特性の要約>

- ・ 性別：男性が 53.4%、女性が 46.6%であった。男性の割合がやや高かったが、大きな差ではなかった。
- ・ 閉経（女性のみ）：女性被験者の 94.8%は閉経後であった。
- ・ 年齢：平均値（範囲）は 70.1（24~92）歳であり、75 歳以上の被験者の割合は 35.6%であった。
- ・ CLcr 値：平均値（範囲）は 74.0（31.0~183.0）mL/min であった。

表 11 人口統計学的特性：国内プラセボ対照試験（治験 No.A0081120）

	プラセボ	プレガバリン (mg/日群)			合計
		150	300	600	
安全性評価対象例	98	87	89	97	371
性別					
男性	57 (58.2)	43 (49.4)	45 (50.6)	53 (54.6)	198 (53.4)
女性	41 (41.8)	44 (50.6)	44 (49.4)	44 (45.4)	173 (46.6)
閉経前	1 (2.4)	1 (2.3)	2 (4.5)	5 (11.4)	9 (5.2)
閉経後	40 (97.6)	43 (97.7)	42 (95.5)	39 (88.6)	164 (94.8)
年齢(歳)					
18~64	14 (14.3)	18 (20.7)	17 (19.1)	26 (26.8)	75 (20.2)
65~74	52 (53.1)	39 (44.8)	46 (51.7)	27 (27.8)	164 (44.2)
75以上	32 (32.7)	30 (34.5)	57 (64.0)	13 (13.4)	132 (35.6)
平均値 (SD)	71.1 (8.6)	70.2 (9.2)	70.9 (9.8)	68.4 (12.5)	70.1 (10.2)
範囲	29~88	27~92	37~88	24~87	24~92
身長 (cm)					
平均値 (SD)	158.2 (8.2)	157.6 (9.2)	157.6 (9.8)	157.6 (8.7)	157.8 (9.0)
範囲	142.1~177.0	128.0~177.5	135.0~180.0	136.0~180.0	128.0~180.0
体重 (kg)					
平均値 (SD)	57.4 (10.7)	56.9 (10.8)	57.9 (11.2)	57.2 (10.9)	57.4 (10.8)
範囲	33.2~100.5	36.5~98.3	38.9~84.3	34.0~85.2	33.2~100.5
CLcr (mL/min)					
平均値 (SD)	74.2 (23.5)	72.8 (22.8)	75.5 (24.4)	73.3 (25.8)	74.0 (24.1)
中央値 [範囲]	70.5 [34.0~183.0]	69.0 [33.0~158.0]	71.0 [31.0~152.0]	70.0 [31.0~159.0]	70.0 [31.0~183.0]

治験 No.A0081120 総括報告書 Table 13.2.1.1, 13.2.1.3, 13.2.5, 2.7.4.7 Table 5.2.1 より引用

例数 (%)

外国試験

外国プラセボ対照試験5試験で計1250例に治験薬が投与された。うち852例がプレガバリン(75~600 mg/日)、398例がプラセボの投与を受けた。人口統計学的特性の要約を表12に示した。一般的に、人口統計学的特性について投与群間で大きな不均衡はなかった。

<人口統計学的特性の要約>

- ・ 人種：大部分(96.8%)が白人であった。
- ・ 性別：男性が47.1%、女性が52.9%であり、性の割合はほぼ同じであった。
- ・ 閉経(女性のみ)：女性被験者の96.9%は閉経後であった。
- ・ 年齢：平均値(範囲)は71.4(18~100)歳であり、75歳以上の被験者は44.5%であった。
- ・ CL_{cr}値：平均値(範囲)は69.7(23.0~201.0) mL/minであった。

2.7.4.1.3.2 その他のベースライン特性

2.7.4.1.3.2.1 前治療薬および併用薬

国内試験

国内プラセボ対照試験（治験 No.A0081120）における主な前治療薬および併用薬を表 13 および表 14 に示した。

プラセボ群の 98 例中 90 例およびプレガバリン群の 273 例中 252 例が何らかの前治療薬を使用していた。使用頻度の高かった前治療薬はトロピカミド・フェニレフリン塩酸塩（プラセボ群 50 例，プレガバリン群 141 例），メコバラミン（プラセボ群 24 例，プレガバリン群 60 例），アムロジピンベシル酸塩（プラセボ群 13 例，プレガバリン群 42 例），ゾルピデム酒石酸塩（プラセボ群 10 例，プレガバリン群 33 例），ピレノキシシン（プラセボ群 9 例，プレガバリン群 24 例）であった。

併用薬についても同様に，何らかの併用薬を使用した被験者はプラセボ群で 98 例中 96 例，プレガバリン群で 273 例中 261 例であり，使用頻度の高かった併用薬はトロピカミド・フェニレフリン塩酸塩（プラセボ群 50 例，プレガバリン群 132 例），メコバラミン（プラセボ群 24 例，プレガバリン群 62 例），アムロジピンベシル酸塩（プラセボ群 14 例，プレガバリン群 41 例），ゾルピデム酒石酸塩（プラセボ群 14 例，プレガバリン群 38 例），ピレノキシシン（プラセボ群 10 例，プレガバリン群 27 例）であった。前治療薬および併用薬について，投与群間で大きな不均衡はなかった。

表 13 プレガバリン群の 5%以上で使用された前治療薬:国内プラセボ対照試験(治験 No.A0081120)

前治療薬剤名	プラセボ	プレガバリン (mg/日群)			合計
		150	300	600	
安全性評価対象例	98	87	89	97	273
前治療薬使用例	90 (91.8)	79 (90.8)	85 (95.5)	88 (90.7)	252 (92.3)
トロピカミド・フェニレフリン塩酸塩 ^{a)}	50 (51.0)	50 (57.5)	42 (47.2)	49 (50.5)	141 (51.6)
メコバラミン	24 (24.5)	21 (24.1)	15 (16.9)	24 (24.7)	60 (22.0)
アムロジピンベシル酸塩	13 (13.3)	14 (16.1)	13 (14.6)	15 (15.5)	42 (15.4)
ゾルピデム酒石酸塩	10 (10.2)	12 (13.8)	9 (10.1)	12 (12.4)	33 (12.1)
テプレノン	7 (7.1)	9 (10.3)	7 (7.9)	9 (9.3)	25 (9.2)
アミトリプチリン塩酸塩	4 (4.1)	7 (8.0)	6 (6.7)	12 (12.4)	25 (9.2)
ピレノキシシン	9 (9.2)	4 (4.6)	14 (15.7)	6 (6.2)	24 (8.8)
漢方薬	7 (7.1)	9 (10.3)	8 (9.0)	6 (6.2)	23 (8.4)
フェニレフリン塩酸塩	6 (6.1)	7 (8.0)	8 (9.0)	7 (7.2)	22 (8.1)
アセチルサリチル酸	3 (3.1)	6 (6.9)	6 (6.7)	9 (9.3)	21 (7.7)
センノシド A・B	8 (8.2)	7 (8.0)	9 (10.1)	3 (3.1)	19 (7.0)
バルサルタン	6 (6.1)	7 (8.0)	6 (6.7)	5 (5.2)	18 (6.6)
アトルバスタチンカルシウム水和物	3 (3.1)	6 (6.9)	6 (6.7)	6 (6.2)	18 (6.6)
プラバスタチンナトリウム	3 (3.1)	4 (4.6)	7 (7.9)	7 (7.2)	18 (6.6)
ヒアルロン酸ナトリウム	6 (6.1)	8 (9.2)	3 (3.4)	6 (6.2)	17 (6.2)
ゾピクロン	4 (4.1)	4 (4.6)	6 (6.7)	7 (7.2)	17 (6.2)
ジクロフェナクナトリウム	6 (6.1)	6 (6.9)	4 (4.5)	6 (6.2)	16 (5.9)
標準臓器溶解剤	6 (6.1)	7 (8.0)	5 (5.6)	3 (3.1)	15 (5.5)
酸化マグネシウム	4 (4.1)	5 (5.7)	4 (4.5)	6 (6.2)	15 (5.5)
ロキソプロフェンナトリウム水和物	7 (7.1)	5 (5.7)	5 (5.6)	4 (4.1)	14 (5.1)
カンデサルタンシレキセチル	5 (5.1)	2 (2.3)	9 (10.1)	3 (3.1)	14 (5.1)

治験 No.A0081120 総括報告書 Table13.3.2.1 より引用

例数 (%)

a) 治験実施計画書で規定した，観察期の眼底写真撮影のために適宜投与された散瞳剤

表 14 プレガバリン群の5%以上で使用された併用薬：国内プラセボ対照試験（治験 No.A0081120）

併用薬剤名	プラセボ	プレガバリン (mg/日群)			
		150	300	600	合計
安全性評価対象例	98	87	89	97	273
併用薬使用例	96 (98.0)	80 (92.0)	87 (97.8)	94 (96.9)	261 (95.6)
トロピカミド・フェニレフリン塩酸塩 ^{a)}	50 (51.0)	51 (58.6)	40 (44.9)	41 (42.3)	132 (48.4)
メコバラミン	24 (24.5)	20 (23.0)	15 (16.9)	27 (27.8)	62 (22.7)
アムロジピンベシル酸塩	14 (14.3)	14 (16.1)	12 (13.5)	15 (15.5)	41 (15.0)
ゾルピデム酒石酸塩	14 (14.3)	11 (12.6)	11 (12.4)	16 (16.5)	38 (13.9)
ピレノキシシン	10 (10.2)	7 (8.0)	14 (15.7)	6 (6.2)	27 (9.9)
テプレノン	6 (6.1)	9 (10.3)	8 (9.0)	10 (10.3)	27 (9.9)
アミトリプチリン塩酸塩	6 (6.1)	8 (9.2)	5 (5.6)	13 (13.4)	26 (9.5)
センノシド A・B	7 (7.1)	6 (6.9)	13 (14.6)	7 (7.2)	26 (9.5)
レバミピド	11 (11.2)	9 (10.3)	6 (6.7)	9 (9.3)	24 (8.8)
アセチルサリチル酸	4 (4.1)	7 (8.0)	6 (6.7)	9 (9.3)	22 (8.1)
酸化マグネシウム	4 (4.1)	6 (6.9)	9 (10.1)	7 (7.2)	22 (8.1)
アトルバスタチンカルシウム	4 (4.1)	7 (8.0)	6 (6.7)	8 (8.2)	21 (7.7)
フェニレフリン塩酸塩	6 (6.1)	6 (6.9)	8 (9.0)	6 (6.2)	20 (7.3)
バルサルタン	6 (6.1)	8 (9.2)	7 (7.9)	5 (5.2)	20 (7.3)
ヒアルロン酸ナトリウム	8 (8.2)	8 (9.2)	4 (4.5)	8 (8.2)	20 (7.3)
ロキソプロフェンナトリウム水和物	9 (9.2)	6 (6.9)	7 (7.9)	6 (6.2)	19 (7.0)
漢方薬	6 (6.1)	7 (8.0)	7 (7.9)	5 (5.2)	19 (7.0)
ゾピクロン	4 (4.1)	5 (5.7)	6 (6.7)	8 (8.2)	19 (7.0)
ジクロフェナクナトリウム	6 (6.1)	9 (10.3)	5 (5.6)	4 (4.1)	18 (6.6)
プラバスタチンナトリウム	4 (4.1)	4 (4.6)	7 (7.9)	7 (7.2)	18 (6.6)
ケトプロフェン	4 (4.1)	4 (4.6)	5 (5.6)	7 (7.2)	16 (5.9)
カンデサルタンシレキセチル	5 (5.1)	3 (3.4)	9 (10.1)	3 (3.1)	15 (5.5)
レボフロキサシン	4 (4.1)	4 (4.6)	4 (4.5)	6 (6.2)	14 (5.1)
塩酸リドカイン	6 (6.1)	6 (6.9)	1 (1.1)	7 (7.2)	14 (5.1)
塩酸メピバカイン	5 (5.1)	6 (6.9)	3 (3.4)	5 (5.2)	14 (5.1)
センナ	3 (3.1)	2 (2.3)	5 (5.6)	7 (7.2)	14 (5.1)
スルピリド	4 (4.1)	5 (5.7)	4 (4.5)	5 (5.2)	14 (5.1)

治験 No.A0081120 総括報告書 Table13.3.2.3 より引用

例数 (%)

a) 治験実施計画書で規定した眼底写真撮影のために適宜投与された散瞳剤

外国試験

外国プラセボ対照試験（5 試験併合）における主な前治療薬および併用薬を表 15 および表 16 に示した。

プラセボ群の 398 例中 367 例およびプレガバリン群の 852 例中 772 例が何らかの前治療薬を使用していた。最も使用頻度の高かった前治療薬剤はアセチルサリチル酸であり、次いでアセトアミノフェン^{注)}、トコフェロール（ビタミン E）、総合ビタミン剤の順に使用頻度が高かった。

併用薬についても同様に、何らかの併用薬を使用した被験者はプラセボ群で 398 例中 365 例、プレガバリン群で 852 例中 783 例であった。使用頻度の高かった併用薬剤は前治療薬剤と同じく、アセチルサリチル酸、アセトアミノフェン、トコフェロール（ビタミン E）、総合ビタミン剤であった。

前治療薬および併用薬について、投与群間で大きな不均衡はなかった。

注) アセトアミノフェンの欧州での一般名は paracetamol である。

表 15 プレガバリン群の5%以上で使用された前治療薬：外国プラセボ対照試験^{a)}

前治療薬剤名	プラセボ	プレガバリン (mg/日)								合計
		75		150		300		600		
		TID	BID	TID	BID	TID	BID	TID		
安全性評価対象例	398	84	138	164	206	106	95	59	852	
前治療薬使用例	367 (92.2)	80 (95.2)	121 (87.7)	159 (97.0)	176 (85.4)	100 (94.3)	79 (83.2)	57 (96.6)	772 (90.6)	
アセチルサリチル酸	100 (25.1)	28 (33.3)	27 (19.6)	32 (19.5)	49 (23.8)	22 (20.8)	11 (11.6)	15 (25.4)	184 (21.6)	
アセトアミノフェン (paracetamol)	47 (11.8)	14 (16.7)	11 (8.0)	23 (14.0)	13 (6.3)	16 (15.1)	4 (4.2)	7 (11.9)	88 (10.3)	
トコフェロール (ビタミン E)	38 (9.5)	19 (22.6)	8 (5.8)	13 (7.9)	21 (10.2)	2 (1.9)	9 (9.5)	10 (16.9)	82 (9.6)	
総合ビタミン剤	41 (10.3)	8 (9.5)	8 (5.8)	11 (6.7)	21 (10.2)	4 (3.8)	9 (9.5)	14 (23.7)	75 (8.8)	
ガバペンチン	26 (6.5)	5 (6.0)	10 (7.2)	20 (12.2)	15 (7.3)	11 (10.4)	6 (6.3)	6 (10.2)	73 (8.6)	
レボチロキシナトリウム	39 (9.8)	9 (10.7)	11 (8.0)	8 (4.9)	12 (5.8)	7 (6.6)	4 (4.2)	11 (18.6)	62 (7.3)	
イブプロフェン	22 (5.5)	5 (6.0)	11 (8.0)	15 (9.1)	6 (2.9)	9 (8.5)	5 (5.3)	8 (13.6)	59 (6.9)	
アスコルビン酸 (ビタミン C)	23 (5.8)	13 (15.5)	6 (4.3)	8 (4.9)	9 (4.4)	2 (1.9)	8 (8.4)	5 (8.5)	51 (6.0)	
シンバスタチン	25 (6.3)	6 (7.1)	8 (5.8)	10 (6.1)	12 (5.8)	7 (6.6)	5 (5.3)	3 (5.1)	51 (6.0)	
アミトリプチリン	23 (5.8)	7 (8.3)	4 (2.9)	15 (9.1)	7 (3.4)	13 (12.3)	1 (1.1)	3 (5.1)	50 (5.9)	
アテノロール	25 (6.3)	5 (6.0)	4 (2.9)	12 (7.3)	12 (5.8)	7 (6.6)	6 (6.3)	4 (6.8)	50 (5.9)	
アトルバスタチン	22 (5.5)	9 (10.7)	11 (8.0)	5 (3.0)	10 (4.9)	6 (5.7)	1 (1.1)	5 (8.5)	47 (5.5)	
オメプラゾール	31 (7.8)	5 (6.0)	5 (3.6)	6 (3.7)	10 (4.9)	8 (7.5)	6 (6.3)	3 (5.1)	43 (5.0)	

US CTD 2.7.4 Appendix PHN.010 より引用

例数 (%)

a) 治験 No.1008-030 (TID), 1008-045 (TID), 1008-127 (TID), 1008-132 (BID), 1008-196 (BID)

表 16 プレガバリン群の5%以上で使用された併用薬：外国プラセボ対照試験^{a)}

併用治療薬剤名	プラセボ	プレガバリン (mg/日)								合計
		75		150		300		600		
		TID	BID	TID	BID	TID	BID	TID		
安全性評価対象例	398	84	138	164	206	106	95	59	852	
併用薬使用例	365 (91.7)	82 (97.6)	121 (87.7)	157 (95.7)	182 (88.3)	100 (94.3)	84 (88.4)	57 (96.6)	783 (91.9)	
アセチルサリチル酸	103 (25.9)	28 (33.3)	27 (19.6)	34 (20.7)	52 (25.2)	23 (21.7)	12 (12.6)	16 (27.1)	192 (22.5)	
アセトアミノフェン (paracetamol)	54 (13.6)	18 (21.4)	14 (10.1)	29 (17.7)	20 (9.7)	20 (18.9)	6 (6.3)	7 (11.9)	114 (13.4)	
トコフェロール (ビタミン E)	38 (9.5)	19 (22.6)	8 (5.8)	13 (7.9)	21 (10.2)	2 (1.9)	9 (9.5)	10 (16.9)	82 (9.6)	
総合ビタミン剤	43 (10.8)	8 (9.5)	8 (5.8)	11 (6.7)	21 (10.2)	4 (3.8)	9 (9.5)	14 (23.7)	75 (8.8)	
レボチロキシナトリウム	40 (10.1)	9 (10.7)	11 (8.0)	8 (4.9)	12 (5.8)	7 (6.6)	5 (5.3)	11 (18.6)	63 (7.4)	
イブプロフェン	23 (5.8)	5 (6.0)	12 (8.7)	17 (10.4)	7 (3.4)	9 (8.5)	6 (6.3)	6 (10.2)	62 (7.3)	
アスコルビン酸 (ビタミン C)	24 (6.0)	14 (16.7)	8 (5.8)	8 (4.9)	10 (4.9)	2 (1.9)	8 (8.4)	5 (8.5)	55 (6.5)	
アテノロール	29 (7.3)	5 (6.0)	4 (2.9)	12 (7.3)	13 (6.3)	7 (6.6)	7 (7.4)	4 (6.8)	52 (6.1)	
シンバスタチン	25 (6.3)	6 (7.1)	8 (5.8)	11 (6.7)	12 (5.8)	7 (6.6)	5 (5.3)	3 (5.1)	52 (6.1)	
アトルバスタチン	24 (6.0)	9 (10.7)	11 (8.0)	5 (3.0)	10 (4.9)	6 (5.7)	2 (2.1)	5 (8.5)	48 (5.6)	
アミトリプチリン	19 (4.8)	6 (7.1)	6 (4.3)	12 (7.3)	7 (3.4)	13 (12.3)	1 (1.1)	2 (3.4)	47 (5.5)	

US CTD 2.7.4 Appendix PHN.009 より引用

例数 (%)

a) 治験 No.1008-030 (TID), 1008-045 (TID), 1008-127 (TID), 1008-132 (BID), 1008-196 (BID)

2.7.4.1.3.2.2 CLcr 値に応じた投与量の調整

プレガバリン 600 mg/日群を設定したプラセボ対照試験4試験 (国内: 治験 No.A0081120, 外国: 治験 No.1008-127, 1008-132, 1008-196) において, 被験者は CLcr 値に応じて2層 [標準 CLcr 層 (CLcr >60 mL/min) または低 CLcr 層 (30 <CLcr ≤60 mL/min)] に分けられた上で, いずれかの投与群に等確率で割り付けられた。プレガバリン 600 mg/日群に割り付けられた標準 CLcr 層の被験者には 600 mg/日を, 低 CLcr 層の被験者には 300 mg/日を投与した。

国内プラセボ対照試験 (治験 No.A0081120) でプレガバリン 600 mg/日群に割り付けられた 97 例のうち, 標準 CLcr 層の 66 例 (68.0%) には 600 mg/日が, 低 CLcr 層の 31 例 (32.0%) には 300 mg/

日が投与された。

外国プラセボ対照試験（治験 No.1008-127, 1008-132, 1008-196）でプレガバリン 600 mg/日群に割り付けられた 230 例のうち、標準 CLcr 層の 154 例（67.0%）には 600 mg/日が、低 CLcr 層の 76 例（33.0%）には 300 mg/日が投与された。

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

2.7.4.2.1.1 比較的良好みられる有害事象

2.7.4.2.1.1.1 全適応症（外国プラセボ対照試験）

全適応症を含む外国プラセボ対照試験（27 試験併合）において、プレガバリン群の 2%以上に認められた因果関係を問わない有害事象を表 17 に示した。

有害事象はプラセボ群の 65.6%（1591/2426 例）、プレガバリン群の 79.9%（4759/5953 例）に認められた。適応症別では、糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛でプレガバリン群における有害事象の発現率が最も低く（68.7%）、線維筋痛症で最も高かった（88.0%）。線維筋痛症ではプラセボ群（74.9%）においても、有害事象の発現率が他の適応症に比較して高かった。なお、帯状疱疹後神経痛での有害事象の発現率はプラセボ群 58.3%（242/415 例）、プレガバリン群 74.1%（685/924 例）であった。

プレガバリン群で最も多く認められた有害事象は浮動性めまい（29.1%）および傾眠（15.7%）であり、両事象の発現率はプラセボ群と比較して高かった（プラセボ群での発現率は浮動性めまい 7.9%、傾眠 5.3%）。頭痛、悪心、鼻咽頭炎、上気道感染、インフルエンザ、嘔吐、不眠症および背部痛の発現率はプレガバリン群とプラセボ群で同程度（発現率の差が 1%以内）であった。口内乾燥、体重増加、霧視、末梢性浮腫、協調運動異常および平衡障害の発現率はプレガバリン群のほうがプラセボ群に比較して高かった（発現率の差が 3%以上）。比較的良好みられる有害事象について全適応症と帯状疱疹後神経痛を比較した場合、帯状疱疹後神経痛で特に発現率の高い事象はなかった。

表 17 プレガバリン群の2%以上に認められた因果関係を問わない有害事象：全適応症（外国プラセボ対照試験）^{a)}

有害事象 (MedDRA) 投与群	帯状疱疹後神経痛		糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛		線維筋痛症		てんかん		全般的性不安障害		全適応症合計	
	プラセボ	プレガバリン	プラセボ	プレガバリン	プラセボ	プレガバリン	プラセボ	プレガバリン	プラセボ	プレガバリン	プラセボ	プレガバリン
安全性評価対象例	415	924	507	1179	505	1517	515	1187	484	1146	2426	5953
有害事象発現例	242 (58.3)	685 (74.1)	267 (52.7)	810 (68.7)	378 (74.9)	1335 (88.0)	362 (70.3)	986 (83.1)	342 (70.7)	943 (82.3)	1591 (65.6)	4759 (79.9)
浮動性めまい	40 (9.6)	239 (25.9)	21 (4.1)	238 (20.2)	45 (8.9)	571 (37.6)	43 (8.3)	332 (28.0)	43 (8.9)	353 (30.8)	192 (7.9)	1733 (29.1)
傾眠	21 (5.1)	146 (15.8)	11 (2.2)	113 (9.6)	21 (4.2)	303 (20.0)	45 (8.7)	189 (15.9)	30 (6.2)	181 (15.8)	128 (5.3)	932 (15.7)
頭痛	21 (5.1)	61 (6.6)	41 (8.1)	74 (6.3)	60 (11.9)	181 (11.9)	66 (12.8)	105 (8.8)	69 (14.3)	175 (15.3)	257 (10.6)	596 (10.0)
口内乾燥	13 (3.1)	74 (8.0)	6 (1.2)	50 (4.2)	8 (1.6)	115 (7.6)	5 (1.0)	49 (4.1)	30 (6.2)	171 (14.9)	62 (2.6)	459 (7.7)
体重増加	3 (0.7)	47 (5.1)	2 (0.4)	65 (5.5)	11 (2.2)	166 (10.9)	9 (1.7)	137 (11.5)	6 (1.2)	43 (3.8)	31 (1.3)	458 (7.7)
霧視	11 (2.7)	54 (5.8)	7 (1.4)	38 (3.2)	6 (1.2)	124 (8.2)	18 (3.5)	109 (9.2)	11 (2.3)	91 (7.9)	53 (2.2)	416 (7.0)
疲労	16 (3.9)	34 (3.7)	11 (2.2)	53 (4.5)	22 (4.4)	102 (6.7)	54 (10.5)	143 (12.0)	33 (6.8)	72 (6.3)	136 (5.6)	404 (6.8)
悪心	15 (3.9)	21 (2.3)	27 (5.3)	46 (3.9)	40 (7.9)	119 (7.8)	26 (5.0)	50 (4.2)	45 (9.3)	114 (9.9)	153 (6.3)	350 (5.9)
末梢性浮腫	11 (2.7)	83 (9.0)	11 (2.2)	97 (8.2)	10 (2.0)	97 (6.4)	9 (1.7)	39 (3.3)	2 (0.4)	18 (1.6)	43 (1.8)	334 (5.6)
便秘	12 (2.9)	47 (5.1)	8 (1.6)	42 (3.6)	11 (2.2)	99 (6.5)	14 (2.7)	58 (4.9)	15 (3.1)	71 (6.2)	60 (2.5)	317 (5.3)
協調運動異常	2 (0.5)	32 (3.5)	5 (1.0)	23 (2.0)	5 (1.0)	29 (1.9)	11 (2.1)	139 (11.7)	4 (0.8)	66 (5.8)	27 (1.1)	289 (4.9)
平衡障害	1 (0.2)	27 (2.9)	3 (0.6)	35 (3.0)	1 (0.2)	78 (5.1)	11 (2.1)	63 (5.3)	2 (0.4)	41 (3.6)	18 (0.7)	244 (4.1)
下痢	16 (3.9)	36 (3.9)	22 (4.3)	39 (3.3)	30 (5.9)	66 (4.4)	19 (3.7)	20 (1.7)	41 (8.5)	58 (5.1)	128 (5.3)	219 (3.7)
鼻咽頭炎	9 (2.2)	38 (4.1)	10 (2.0)	24 (2.0)	25 (5.0)	70 (4.6)	15 (2.9)	31 (2.6)	19 (3.9)	45 (3.9)	78 (3.2)	208 (3.5)
注意力障害	6 (1.4)	10 (1.1)	0	12 (1.0)	5 (1.0)	81 (5.3)	3 (0.6)	39 (3.3)	7 (1.4)	53 (4.6)	21 (0.9)	195 (3.3)
鎮静	0	1 (0.1)	0	3 (0.3)	2 (0.4)	21 (1.4)	3 (0.6)	19 (1.6)	20 (4.1)	128 (11.2)	25 (1.0)	172 (2.9)
上気道感染	4 (1.0)	11 (1.2)	12 (2.4)	26 (2.2)	27 (5.3)	58 (3.8)	5 (1.0)	16 (1.3)	20 (4.1)	57 (5.0)	68 (2.8)	168 (2.8)
振戦	6 (1.4)	12 (1.3)	0	19 (1.6)	2 (0.4)	27 (1.8)	13 (2.5)	76 (6.4)	6 (1.2)	26 (2.3)	27 (1.1)	160 (2.7)
食欲亢進	1 (0.2)	7 (0.8)	2 (0.4)	7 (0.6)	6 (1.2)	73 (4.8)	2 (0.4)	37 (3.1)	5 (1.0)	34 (3.0)	16 (0.7)	158 (2.7)
多幸気分	0	6 (0.6)	1 (0.2)	11 (0.9)	6 (1.2)	85 (5.6)	1 (0.2)	11 (0.9)	4 (0.8)	37 (3.2)	12 (0.5)	150 (2.5)
複視	0	18 (1.9)	0	11 (0.9)	0	15 (1.0)	14 (2.7)	94 (7.9)	0	7 (0.6)	14 (0.6)	145 (2.4)
インフルエンザ	4 (1.0)	15 (1.6)	10 (2.0)	11 (0.9)	27 (5.3)	68 (4.5)	13 (2.5)	22 (1.9)	13 (2.7)	23 (2.0)	67 (2.8)	139 (2.3)
回転性めまい	0	11 (1.2)	6 (1.2)	45 (3.8)	2 (0.4)	25 (1.6)	9 (1.7)	48 (4.0)	1 (0.2)	10 (0.9)	18 (0.7)	139 (2.3)
嘔吐	4 (1.0)	20 (2.2)	11 (2.2)	21 (1.8)	11 (2.2)	38 (2.5)	15 (2.9)	34 (2.9)	16 (3.3)	23 (2.0)	57 (2.3)	136 (2.3)
記憶障害	0	7 (0.8)	0	9 (0.8)	2 (0.4)	49 (3.2)	8 (1.6)	29 (2.4)	5 (1.0)	30 (2.6)	15 (0.6)	124 (2.1)
不眠症	7 (1.7)	8 (0.9)	5 (1.0)	11 (0.9)	15 (3.0)	40 (2.6)	12 (2.3)	15 (1.3)	17 (3.5)	47 (4.1)	56 (2.3)	121 (2.0)
背部痛	7 (1.7)	10 (1.1)	3 (0.6)	19 (1.6)	15 (3.0)	50 (3.3)	17 (3.3)	15 (1.3)	5 (1.0)	24 (2.1)	47 (1.9)	118 (2.0)

Fibromyalgia ISS Table 31 より引用

a) 線維筋痛症：治験 No.1008-105, A0081056, A0081056, A0081077, 糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛：治験 No.1008-014, 1008-029, 1008-040, 1008-131, 1008-149, 1008-155, 1008-173, 帯状疱疹後神経痛：治験 No.1008-030, 1008-045, 1008-127, 1008-132, 1008-155, 1008-196, てんかん：治験 No.1008-009, 1008-011, 1008-034, 1008-112, 1008-157, 1008-167, 全般的性不安障害：治験 No.1008-021, 1008-025, 1008-026, 1008-083, 1008-085, 1008-087

例数 (%)

2.7.4.2.1.1.2 帯状疱疹後神経痛（プラセボ対照試験）

国内試験

国内プラセボ対照試験（治験 No.A0081120）において、因果関係を問わない有害事象はプラセボ群で 63.3% (62/98 例)、プレガバリン 150 mg/日群で 74.7% (65/87 例)、300 mg/日群で 87.6% (78/89 例)、600 mg/日群で 92.8% (90/97 例) に認められた。有害事象の発現率はプレガバリンの投与量の増加に伴って増加した。プレガバリン群の 2%以上に認められた因果関係を問わない有害事象を表 18 に示した。プレガバリン群で多く認められた有害事象は、浮動性めまい、傾眠、便秘、末梢性浮腫および体重増加であり、発現率はいずれもプラセボ群に比べて高く、発現率はプレガバリンの投与量の増加に伴って増加した。

表 18 プレガバリン群の 2%以上に認められた因果関係を問わない有害事象：
国内プラセボ対照試験（治験 No.A0081120）

有害事象 (MedDRA)	プラセボ	プレガバリン (mg/日群)			合計
		150	300	600 ^{a)}	
安全性評価対象例	98	87	89	97	273
有害事象発現例	62 (63.3)	65 (74.7)	78 (87.6)	90 (92.8)	233 (85.3)
浮動性めまい	7 (7.1)	10 (11.5)	27 (30.3)	48 (49.5)	85 (31.1)
傾眠	9 (9.2)	19 (21.8)	22 (24.7)	37 (38.1)	78 (28.6)
便秘	6 (6.1)	12 (13.8)	11 (12.4)	14 (14.4)	37 (13.6)
末梢性浮腫	1 (1.0)	4 (4.6)	12 (13.5)	18 (18.6)	34 (12.5)
体重増加	0	1 (1.1)	17 (19.1)	14 (14.4)	32 (11.7)
鼻咽頭炎	10 (10.2)	8 (9.2)	10 (11.2)	5 (5.2)	23 (8.4)
口渇	3 (3.1)	3 (3.4)	7 (7.9)	7 (7.2)	17 (6.2)
転倒	4 (4.1)	6 (6.9)	7 (7.9)	4 (4.1)	17 (6.2)
悪心	5 (5.1)	2 (2.3)	6 (6.7)	7 (7.2)	15 (5.5)
挫傷	2 (2.0)	5 (5.7)	4 (4.5)	3 (3.1)	12 (4.4)
顔面浮腫	0	4 (4.6)	1 (1.1)	6 (6.2)	11 (4.0)
下痢	4 (4.1)	2 (2.3)	4 (4.5)	4 (4.1)	10 (3.7)
霧視	1 (1.0)	2 (2.3)	4 (4.5)	3 (3.1)	9 (3.3)
湿疹	2 (2.0)	3 (3.4)	0	6 (6.2)	9 (3.3)
異常感	1 (1.0)	2 (2.3)	4 (4.5)	2 (2.1)	8 (2.9)
頭痛	1 (1.0)	2 (2.3)	1 (1.1)	5 (5.2)	8 (2.9)
複視	0	0	2 (2.2)	6 (6.2)	8 (2.9)
視力低下	3 (3.1)	4 (4.6)	1 (1.1)	2 (2.1)	7 (2.6)
背部痛	2 (2.0)	1 (1.1)	3 (3.4)	3 (3.1)	7 (2.6)
不眠症	1 (1.0)	1 (1.1)	2 (2.2)	4 (4.1)	7 (2.6)
胃不快感	0	1 (1.1)	4 (4.5)	1 (1.0)	6 (2.2)
感覚鈍麻	1 (1.0)	1 (1.1)	1 (1.1)	4 (4.1)	6 (2.2)

治験 No.A0081120 総括報告書 表 21, Table 13.6.2.3 より引用 例数 (%)

a) プレガバリン 600 mg/日群では、標準 CLcr 層 (CLcr >60 mL/min) の被験者には 600 mg/日、低 CLcr 層 (30 <CLcr ≤60 mL/min) の被験者には 300 mg/日を投与した。

試験途中にて中止した国内第 2 相試験において認められた有害事象を表 19 に示した。有害事象の発現率は、治験 No.1008-3J ではプレガバリン 150 mg/日群 62.5% (10/16 例)、450 mg/日群 73.3% (11/15 例)、治験 No.1008-4J ではプレガバリン 300 mg/日群 60.0% (6/10 例)、450 mg/日群 70.0% (7/10 例)、プラセボ群 42.9% (6/14 例) であった。なお、治験 No.1008-3J ではプラセボ群の設定はなかった。2 試験合計で 3 例以上に発現した有害事象は、浮動性めまい (16 例)、頭痛 (6 例)、

傾眠（6例）、悪心（5例）、不整脈（3例）および嘔吐（3例）であった。

表 19 因果関係を問わない有害事象：中止した国内第2相試験
(治験 No.1008-3J, 1008-4J, とともに参考資料)

有害事象 (COSTART)	治験 No.1008-3J		治験 No.1008-4J		
	プレガバリン		プラセボ	プレガバリン	
	150 mg/日	450 mg/日		300 mg/日	450 mg/日
安全性評価対象例	16	15	14	10	10
有害事象発現例 (%)	10 (62.5)	11 (73.3)	6 (42.9)	6 (60.0)	7 (70.0)
腹痛	0	0	0	1 (10.0)	0
背部痛	0	0	0	1 (10.0)	0
事故による外傷	1 (6.3)	1 (6.7)	0	0	0
無力	1 (6.3)	0	0	0	0
顔面浮腫	1 (6.3)	0	0	0	0
頭痛	2 (12.5)	1 (6.7)	1 (7.1)	1 (10.0)	1 (10.0)
倦怠感	0	0	0	0	1 (10.0)
疼痛	0	0	0	0	2 (20.0)
動悸	0	1 (6.7)	0	0	0
不整脈	0	0	1 (7.1)	2 (20.0)	0
血管拡張	0	1 (6.7)	0	0	1 (10.0)
心室性期外収縮	1 (6.3)	0	0	0	0
食欲不振	1 (6.3)	0	0	0	0
嘔吐	0	0	1 (7.1)	1 (10.0)	1 (10.0)
便秘	1 (6.3)	1 (6.7)	0	0	0
嚥下障害	1 (6.3)	0	0	0	0
悪心	1 (6.3)	1 (6.7)	0	1 (10.0)	2 (20.0)
耳下腺腫大	0	1 (6.7)	0	0	0
口渇	1 (6.3)	1 (6.7)	0	0	0
異常歩行	0	1 (6.7)	0	0	0
浮動性めまい	3 (18.8)	5 (33.3)	1 (7.1)	2 (20.0)	5 (50.0)
不眠症	1 (6.3)	1 (6.7)	0	0	0
傾眠	2 (12.5)	2 (13.3)	0	1 (10.0)	1 (10.0)
感覚鈍麻	0	0	1 (7.1)	0	0
異常感覚	0	0	0	0	1 (10.0)
昏迷	0	0	0	0	2 (20.0)
振戦	0	0	0	1 (10.0)	0
思考異常	0	1 (6.7)	0	0	0
そう痒	0	1 (6.7)	0	0	0
皮疹	1 (6.3)	1 (6.7)	0	0	0
発汗	0	1 (6.7)	0	0	0
弱視	0	1 (6.7)	0	0	0
視野欠損	0	1 (6.7)	0	0	0
眼の障害	0	0	1 (7.1)	0	0
耳鳴	0	0	1 (7.1)	0	0
排尿障害	1 (6.3)	0	0	0	0
低血糖	0	0	1 (7.1)	0	0

2.7.6 項（治験 No.1008-3J, 1008-4J）より引用

例数 (%)

外国試験

外国プラセボ対照試験(5試験併合)において、因果関係を問わない有害事象はプラセボで 57.0% (227/398 例)、プレガバリン 150 mg/日で 66.9% (202/302 例)、300 mg/日で 76.9% (240/312 例)、600 mg/日で 85.7% (132/154 例) に認められた。有害事象の発現率はプレガバリンの投与量の増加

に伴って増加した。プレガバリン群で 2%以上に認められた因果関係を問わない有害事象を表 20 に示した。プレガバリン群で多く認められた有害事象は、浮動性めまい、傾眠、末梢性浮腫、口内乾燥、感染であった。これらの有害事象のプレガバリン群における発現率はプラセボ群に比べて高く、かつ投与量の増加に伴って増加した。

表 20 プレガバリン群の 2%以上に認められた因果関係を問わない有害事象：
外国プラセボ対照試験^{a)}

有害事象 (COSTART)	プラセボ	プレガバリン (mg/日)						合計 ^{b)}
		150		300		600		
		BID	TID	BID	TID	BID	TID	
安全性評価対象例	398	138	164	206	106	95	59	852
有害事象発現例	227 (57.0)	93 (67.4)	109 (66.5)	152 (73.8)	88 (83.0)	80 (84.2)	52 (88.1)	627 (73.6)
浮動性めまい	37 (9.3)	31 (22.5)	23 (14.0)	67 (32.5)	31 (29.2)	42 (44.2)	15 (25.4)	218 (25.6)
傾眠	21 (5.3)	17 (12.3)	20 (12.2)	31 (15.0)	25 (23.6)	23 (24.2)	15 (25.4)	138 (16.2)
末梢性浮腫	14 (3.5)	20 (14.5)	4 (2.4)	32 (15.5)	17 (16.0)	15 (15.8)	10 (16.9)	98 (11.5)
口内乾燥	11 (2.8)	7 (5.1)	14 (8.5)	12 (5.8)	7 (6.6)	15 (15.8)	8 (13.6)	69 (8.1)
感染	14 (3.5)	16 (11.6)	9 (5.5)	13 (6.3)	7 (6.6)	4 (4.2)	0	61 (7.2)
頭痛	21 (5.3)	11 (8.0)	16 (9.8)	4 (1.9)	10 (9.4)	8 (8.4)	5 (8.5)	58 (6.8)
弱視 ^{c)}	10 (2.5)	4 (2.9)	11 (6.7)	9 (4.4)	7 (6.6)	9 (9.5)	5 (8.5)	46 (5.4)
便秘	9 (2.3)	5 (3.6)	9 (5.5)	12 (5.8)	5 (4.7)	8 (8.4)	0	42 (4.9)
疼痛	15 (3.8)	8 (5.8)	5 (3.0)	14 (6.8)	3 (2.8)	6 (6.3)	1 (1.7)	41 (4.8)
失調	2 (0.5)	3 (2.2)	3 (1.8)	14 (6.8)	3 (2.8)	8 (8.4)	6 (10.2)	38 (4.5)
無力症	16 (4.0)	7 (5.1)	8 (4.9)	5 (2.4)	3 (2.8)	6 (6.3)	2 (3.4)	34 (4.0)
下痢	16 (4.0)	7 (5.1)	6 (3.7)	6 (2.9)	5 (4.7)	2 (2.1)	5 (8.5)	33 (3.9)
体重増加	1 (0.3)	3 (2.2)	2 (1.2)	14 (6.8)	3 (2.8)	7 (7.4)	3 (5.1)	33 (3.9)
異常歩行	2 (0.5)	4 (2.9)	2 (1.2)	8 (3.9)	4 (3.8)	7 (7.4)	5 (8.5)	30 (3.5)
事故による外傷	6 (1.5)	5 (3.6)	3 (1.8)	6 (2.9)	4 (3.8)	6 (6.3)	2 (3.4)	29 (3.4)
錯乱	1 (0.3)	4 (2.9)	3 (1.8)	6 (2.9)	3 (2.8)	4 (4.2)	6 (10.2)	27 (3.2)
発疹	12 (3.0)	1 (0.7)	5 (3.0)	6 (2.9)	3 (2.8)	5 (5.3)	3 (5.1)	25 (2.9)
浮腫	5 (1.3)	3 (2.2)	0	7 (3.4)	0	6 (6.3)	3 (5.1)	19 (2.2)
悪心	16 (4.0)	4 (2.9)	3 (1.8)	4 (1.9)	3 (2.8)	3 (3.2)	1 (1.7)	19 (2.2)
思考異常	6 (1.5)	3 (2.2)	2 (1.2)	3 (1.5)	1 (0.9)	5 (5.3)	4 (6.8)	18 (2.1)
複視	0	2 (1.4)	3 (1.8)	3 (1.5)	3 (2.8)	4 (4.2)	2 (3.4)	17 (2.0)
尿路感染	6 (1.5)	4 (2.9)	3 (1.8)	2 (1.0)	3 (2.8)	4 (4.2)	1 (1.7)	17 (2.0)

US CTD NeP Table 55 より引用

例数 (%)

a) 治験 No.1008-030 (TID), 1008-045 (TID), 1008-127 (TID), 1008-132 (BID), 1008-196 (BID)

b) 150, 300, 600 mg/日以外の用量 (例: 75 mg/日) を含む。

c) 主な医師報告用語は “blurred/blurry vision” であった。

プラセボ対照試験で最も多く認められた有害事象は国内、外国試験とも浮動性めまいおよび傾眠であった。なお、体重増加および末梢性浮腫、中枢神経系の有害事象および眼に関する有害事象については 2.7.4.2.1.5.2 項に、それぞれ詳細に記載した。

2.7.4.2.1.1.3 帯状疱疹後神経痛 (長期投与試験)

国内試験

国内長期投与試験 (治験 No.A0081121) でプレガバリンの投与を受けた 126 例のうち、124 例 (98.4%) に有害事象が認められた。2 例以上に認められた有害事象を表 21 に示した。多く認められた有害事象は、浮動性めまい (29.4%)、鼻咽頭炎 (27.0%)、末梢性浮腫 (17.5%)、傾眠 (17.5%)、

体重増加（15.1%）であり、先行のプラセボ対照試験である治験 No.A0081120 と同様であった。

表 21 2 例以上に認められた因果関係を問わない有害事象:国内長期投与試験(治験 No.A0081121)

有害事象 (MedDRA)	治験 No.A0081121	有害事象 (MedDRA)	治験 No.A0081121
安全性評価対象例	126	安全性評価対象例	126
有害事象発現例	124 (98.4)	有害事象発現例	124 (98.4)
浮動性めまい	37 (29.4)	慢性閉塞性肺疾患	3 (2.4)
鼻咽頭炎	34 (27.0)	咳嗽	3 (2.4)
末梢性浮腫	22 (17.5)	咽喉頭疼痛	3 (2.4)
傾眠	22 (17.5)	鼻漏	3 (2.4)
体重増加	19 (15.1)	肢端皮膚炎	3 (2.4)
便秘	12 (9.5)	皮下出血	3 (2.4)
下痢	12 (9.5)	蕁麻疹	3 (2.4)
転倒・転落	9 (7.1)	動脈瘤	3 (2.4)
頭痛	8 (6.3)	不整脈	2 (1.6)
網膜出血	7 (5.6)	心房細動	2 (1.6)
視力低下	7 (5.6)	心室性期外収縮	2 (1.6)
悪心	7 (5.6)	回転性めまい	2 (1.6)
関節痛	7 (5.6)	アレルギー性結膜炎	2 (1.6)
骨関節炎	7 (5.6)	眼脂	2 (1.6)
背部痛	6 (4.8)	網膜血管瘤	2 (1.6)
白内障	5 (4.0)	網膜滲出物	2 (1.6)
異常感	5 (4.0)	齲歯	2 (1.6)
口渇	5 (4.0)	消化不良	2 (1.6)
不眠症	5 (4.0)	胃潰瘍	2 (1.6)
上気道の炎症	5 (4.0)	胃炎	2 (1.6)
湿疹	5 (4.0)	血便排泄	2 (1.6)
複視	4 (3.2)	歯周炎	2 (1.6)
霧視	4 (3.2)	無力症	2 (1.6)
嘔吐	4 (3.2)	胸痛	2 (1.6)
顔面浮腫	4 (3.2)	胃腸炎	2 (1.6)
倦怠感	4 (3.2)	慢性中耳炎	2 (1.6)
血中CK (CPK) 増加	4 (3.2)	肺炎	2 (1.6)
低比重リポ蛋白増加	4 (3.2)	足部白癬	2 (1.6)
好中球数減少	4 (3.2)	擦過傷	2 (1.6)
接触性皮膚炎	4 (3.2)	肋骨骨折	2 (1.6)
そう痒症	4 (3.2)	熱傷	2 (1.6)
発疹	4 (3.2)	血中コレステロール増加	2 (1.6)
結膜炎	3 (2.4)	血中トリグリセリド増加	2 (1.6)
眼出血	3 (2.4)	血中尿酸増加	2 (1.6)
眼瞼浮腫	3 (2.4)	好酸球数増加	2 (1.6)
緑内障	3 (2.4)	脂質増加	2 (1.6)
上腹部痛	3 (2.4)	糖尿病	2 (1.6)
結腸ポリープ	3 (2.4)	痛風	2 (1.6)
胃不快感	3 (2.4)	高脂血症	2 (1.6)
発熱	3 (2.4)	骨粗鬆症	2 (1.6)
肝機能異常	3 (2.4)	変形性脊椎炎	2 (1.6)
季節性アレルギー	3 (2.4)	脊椎すべり症	2 (1.6)
膀胱炎	3 (2.4)	彈発指	2 (1.6)
咽頭炎	3 (2.4)	頸腕症候群	2 (1.6)
関節捻挫	3 (2.4)	ヘルペス後神経痛	2 (1.6)
脊椎圧迫骨折	3 (2.4)	尿失禁	2 (1.6)
血圧上昇	3 (2.4)	前立腺炎	2 (1.6)
椎間板突出	3 (2.4)	鼻出血	2 (1.6)
腰部脊柱管狭窄症	3 (2.4)	皮膚炎	2 (1.6)
筋骨格硬直	3 (2.4)	アレルギー性皮膚炎	2 (1.6)
頸部痛	3 (2.4)	紅斑	2 (1.6)
四肢痛	3 (2.4)	紅色汗疹	2 (1.6)
関節周囲炎	3 (2.4)	高血圧	2 (1.6)
感覚鈍麻	3 (2.4)		

例数 (%)

治験 No.A0081121 総括報告書 Table 13.6.2.3 より引用

外国試験

外国長期投与試験（2試験併合）で2%以上に認められた有害事象を表22に示した。治験No.1008-061および1008-198でプレガバリンの投与を受けた429例中379例（88.3%）に有害事象が認められた。多く認められた有害事象（発現率）は、浮動性めまい（17.9%）、末梢性浮腫（11.7%）、傾眠（10.3%）および体重増加（10.3%）であった。体重増加の発現率はプラセボ対照試験のプレガバリン群（3.9%）に比べて高かったが、体重増加以外で長期投与により発現率が増加した有害事象はなかった。また、長期投与により新たに発現した有害事象はなかった。

表 22 2%以上に認められた因果関係を問わない有害事象：
外国長期試験（治験 No.1008-061, 1008-198）

有害事象 (MedDRA)	2試験併合	有害事象 (MedDRA)	2試験併合
安全性評価対象例	429	安全性評価対象例	429
有害事象発現例	379 (88.3)	有害事象発現例	379 (88.3)
浮動性めまい	77 (17.9)	平衡障害	17 (4.0)
末梢性浮腫	50 (11.7)	呼吸困難	15 (3.5)
傾眠	44 (10.3)	そう痒症	14 (3.3)
体重増加	44 (10.3)	回転性めまい	13 (3.0)
鼻咽頭炎	38 (8.9)	腹痛	13 (3.0)
悪心	37 (8.6)	うつ病	13 (3.0)
下痢	35 (8.2)	関節痛	13 (3.0)
転倒	30 (7.0)	不眠症	13 (3.0)
尿路感染	30 (7.0)	骨関節炎	12 (2.8)
インフルエンザ	28 (6.5)	関節腫脹	12 (2.8)
頭痛	27 (6.3)	高血圧	12 (2.8)
便秘	26 (6.1)	胸痛	11 (2.6)
嘔吐	26 (6.1)	四肢痛	10 (2.3)
背部痛	25 (5.8)	無力症	10 (2.3)
発疹	23 (5.4)	筋力低下	10 (2.3)
霧視	23 (5.4)	注意力障害	10 (2.3)
下気道感染	21 (4.9)	振戦	10 (2.3)
疲労	19 (4.4)	意味不明な障害	9 (2.1)
膀胱炎	19 (4.4)	浮腫	9 (2.1)
口内乾燥	18 (4.2)	疼痛	9 (2.1)
運動失調	17 (4.0)	食欲不振	9 (2.1)

2.7.4.7 Table 2.1 より引用

例数 (%)

2.7.4.2.1.1.4 発現時期別

国内試験

国内プラセボ対照試験（治験 No.A0081120）で主な有害事象（プレガバリン群の2%以上に発現）が認められた被験者における、各事象の初発日の中央値を表23に示した。最も多く認められた有害事象である浮動性めまいおよび傾眠については、いずれのプレガバリン群でも初発日の中央値は5日以内であった。便秘の初発日の中央値はプラセボ群では26日であったのに対し、プレガバリンの各用量群では6.5～16日と早かった。末梢性浮腫も、プレガバリン群のほうがプラセボ群よりも初発日が早かった（プラセボ群93日、プレガバリンの各用量群11～29日）。

表 23 主な因果関係を問わない有害事象^{a)}の初発日（中央値）^{b)}：
国内プラセボ対照試験（治験 No.A0081120）

有害事象 (MedDRA)	プラセボ		プレガバリン (mg/日群)					
			150		300		600	
安全性評価対象例	98		87		89		97	
発現例(%), 発現までの日数	発現例 (%)	日数	発現例 (%)	日数	発現例 (%)	日数	発現例 (%)	日数
すべての有害事象	62 (63.3)	29.0	65 (74.7)	23.0	78 (87.6)	22.0	90 (92.8)	10.0
悪心	5 (5.1)	26	2 (2.3)	59.5	6 (6.7)	2	7 (7.2)	2
口渇	3 (3.1)	6	3 (3.4)	15	7 (7.9)	42	7 (7.2)	2
異常感	1 (1.0)	28	2 (2.3)	1	4 (4.5)	9.5	2 (2.1)	2.5
浮動性めまい	7 (7.1)	17	10 (11.5)	2	27 (30.3)	5	48 (49.5)	4
傾眠	9 (9.2)	4	19 (21.8)	2	22 (24.7)	3.5	37 (38.1)	4
複視	0	-	0	-	2 (2.2)	22	6 (6.2)	5
背部痛	2 (2.0)	87	1 (1.1)	52	3 (3.4)	30	3 (3.1)	6
挫傷	2 (2.0)	47	5 (5.7)	6	4 (4.5)	77	3 (3.1)	6
便秘	6 (6.1)	26	12 (13.8)	13.5	11 (12.4)	16	14 (14.4)	6.5
頭痛	1 (1.0)	82	2 (2.3)	15	1 (1.1)	14	5 (5.2)	7
霧視	1 (1.0)	5	2 (2.3)	36	4 (4.5)	22.5	3 (3.1)	8
末梢性浮腫	1 (1.0)	93	4 (4.6)	11	12 (13.5)	29	18 (18.6)	20
顔面浮腫	0	-	4 (4.6)	42.5	1 (1.1)	27	6 (6.2)	29
転倒	4 (4.1)	47	6 (6.9)	8.5	7 (7.9)	33	4 (4.1)	34
体重増加	0	-	1 (1.1)	8	17 (19.1)	57	14 (14.4)	41
感覚鈍麻	1 (1.0)	13	1 (1.1)	22	1 (1.1)	5	4 (4.1)	52
湿疹	2 (2.0)	56.5	3 (3.4)	57	0	-	6 (6.2)	55.5
不眠症	1 (1.0)	12	1 (1.1)	21	2 (2.2)	28.5	4 (4.1)	64.5
下痢	4 (4.1)	32.5	2 (2.3)	35	4 (4.5)	76.5	4 (4.1)	67
鼻咽頭炎	10 (10.2)	27.5	8 (9.2)	32.5	10 (11.2)	24.5	5 (5.2)	91
視力低下	3 (3.1)	92	4 (4.6)	37	1 (1.1)	92	2 (2.1)	92
胃不快感	0	-	1 (1.1)	23	4 (4.5)	72.5	1 (1.0)	92

治験 No.A0081120 総括報告書 Table 13.6.6.1.1 より引用

太字：プレガバリン群における発現率が高かった上位 5 位までの有害事象

a) プレガバリン群の 2%以上に発現

b) 発現日は二重盲検期の開始日を第 1 日として算出し、当該事象が認められた被験者の中で発現までの中央値を提示した。データはプレガバリン 600 mg/日で発現が早い順に提示した。

外国試験

外国プラセボ対照試験（5 試験併合）で主な有害事象（プレガバリン群の 2%以上に発現）が認められた被験者における、各事象の初発日の中央値を表 24 に示した。最も多く認められた有害事象である浮動性めまいおよび傾眠については、いずれのプレガバリン群でも初発日の中央値は 1~3 日であった。口内乾燥、頭痛、錯乱および異常歩行はいずれの投与群でも概ね投与開始後 7 日以内に認められた。末梢性浮腫についてはプラセボ群での発現までの中央値が 26.5 日であったのに対し、プレガバリンの各用量では 14~21 日と早かった。体重増加についてもプラセボ群で 55 日であったのに対して、プレガバリンの各用量では 8~16 日であった。

表 24 主な因果関係を問わない有害事象^{a)}の初発日(中央値)^{b)}: 外国プラセボ対照試験^{c)}

有害事象 (COSTART)	プラセボ		プレガバリン (mg/日)					
			150		300		600	
安全性評価対象例	398		302		312		154	
発現例(%), 発現までの日数	発現例 (%)	日数	発現例 (%)	日数	発現例 (%)	日数	発現例 (%)	日数
悪心	16 (4.0)	1	7 (2.3)	9	7 (2.2)	49	4 (2.6)	1.5
口内乾燥	11 (2.8)	9	21 (7.0)	3	19 (6.1)	7	23 (14.9)	2
傾眠	21 (5.3)	3	37 (12.3)	2	56 (17.9)	2	38 (24.7)	2.5
浮動性めまい	37 (9.3)	7	54 (17.9)	1	98 (31.4)	2	57 (37)	3
便秘	9 (2.3)	16	14 (4.6)	6.5	17 (5.4)	4	8 (5.2)	3
弱視 ^{d)}	10 (2.5)	6	15 (5.0)	15	16 (5.1)	4.5	14 (9.1)	3.5
頭痛	21 (5.3)	4	27 (8.9)	5	14 (4.5)	5.5	13 (8.4)	4
錯乱	1 (0.3)	1	7 (2.3)	6	9 (2.9)	8	10 (6.5)	4.5
複視	0	—	5 (1.7)	2	6 (1.9)	2	6 (3.9)	5.5
失調	2 (0.5)	37.5	6 (2.0)	20	17 (5.4)	3	14 (9.1)	6
無力症	16 (4.0)	11	15 (5.0)	4	8 (2.6)	11.5	8 (5.2)	6.5
異常歩行	2 (0.5)	0.5	6 (2.0)	1.5	12 (3.8)	3	12 (7.8)	7
思考異常	6 (1.5)	22	5 (1.7)	3	4 (1.3)	13	9 (5.8)	7
疼痛	15 (3.8)	11	13 (4.3)	35	17 (5.4)	18	7 (4.5)	8
発疹	12 (3.0)	12.5	6 (2.0)	21	9 (2.9)	10	8 (5.2)	11
体重増加	1 (0.3)	55	5 (1.7)	16	17 (5.4)	8	10 (6.5)	13.5
尿路感染	6 (1.5)	36.5	7 (2.3)	16	5 (1.6)	12	5 (3.2)	18
末梢性浮腫	14 (3.5)	26.5	24 (7.9)	21	49 (15.7)	14	25 (16.2)	19
浮腫	5 (1.3)	28	3 (1.0)	12	7 (2.2)	7	9 (5.8)	21
事故による外傷	6 (1.5)	15.5	8 (2.6)	21	10 (3.2)	10	8 (5.2)	28
感染	14 (3.5)	19	25 (8.3)	20	20 (6.4)	21	4 (2.6)	31.5
下痢	16 (4.0)	5.5	13 (4.3)	6	11 (3.5)	6	7 (4.5)	36

US CTD 2.7.4 Appendix PHN040 より引用

太字：プレガバリン群における発現率が高かった上位5位までの有害事象

a) プレガバリン群の2%以上に発現

b) 発現日は二重盲検期の開始日を第1日として算出し、当該事象が認められた被験者の中で発現までの中央値を提示した。データはプレガバリン 600 mg/日で発現が早い順に提示した。

c) 治験 No.1008-030 (TID), 1008-045 (TID), 1008-127 (TID), 1008-132 (BID), 1008-196 (BID)

d) 主な医師報告用語は“blurred/blurry vision”であった。

2.7.4.2.1.1.5 持続期間別

国内試験

国内プラセボ対照試験(治験 No.A0081120)で主な有害事象(プレガバリン群の2%以上に発現)が認められた被験者における、各事象の持続期間の中央値を表 25 に示した。最も多く認められた有害事象である浮動性めまいおよび傾眠については、いずれの投与群でも持続期間は長かった。便秘の持続期間の中央値はプラセボ群では8日であったのに対し、プレガバリンの各用量群では67~70.5日であった。

表 25 主な因果関係を問わない有害事象^{a)}の持続期間の中央値^{b)}：
国内プラセボ対照試験（治験 No.A0081120）

有害事象 (MedDRA)	プラセボ		プレガバリン (mg/日群)					
			150		300		600	
評価対象例 ^{c)}	83		73		71		70	
発現例 (%), 持続日数	発現例 (%)	日数	発現例 (%)	日数	発現例 (%)	日数	発現例 (%)	日数
すべての有害事象	50 (60.2)	—	52 (71.2)	—	61 (85.9)	—	65 (92.9)	—
背部痛	2 (2.4)	7.5	1 (1.4)	47.0	2 (2.8)	33.5	1 (1.4)	100
浮動性めまい	6 (7.2)	32	8 (11.0)	11.5	19 (26.8)	15	31 (44.3)	86
霧視	1 (1.2)	85	2 (2.7)	12.5	3 (4.2)	60	1 (1.4)	85
傾眠	8 (9.6)	32	16 (21.9)	39.5	20 (28.2)	82	29 (41.4)	81
口渇	3 (3.6)	32	2 (2.7)	65.5	7 (9.9)	44	4 (5.7)	80.5
便秘	5 (6.0)	8	8 (11.0)	70	10 (14.1)	70.5	11 (15.7)	67
体重増加	0	0	1 (1.4)	92	17 (23.9)	43	13 (18.6)	65
異常感	1 (1.2)	72	2 (2.7)	50.5	2 (2.8)	45.5	2 (2.9)	47.5
感覚鈍麻	1 (1.2)	77	1 (1.4)	71	1 (1.4)	5	4 (5.7)	40
末梢性浮腫	1 (1.2)	8	1 (1.4)	8	11 (15.5)	64	14 (20.0)	34
悪心	4 (4.8)	7	1 (1.4)	2	5 (7.0)	2	5 (7.1)	30
不眠症	0	0	1 (1.4)	37	1 (1.4)	4	4 (5.7)	30
湿疹	2 (2.4)	20.5	3 (4.1)	15	0	0	6 (8.6)	22.5
複視	0	0	0	0	2 (2.8)	41.5	5 (7.1)	22
顔面浮腫	0	0	3 (4.1)	8	0	0	5 (7.1)	22
頭痛	1 (1.2)	1	2 (2.7)	33	1 (1.4)	1	4 (5.7)	10.5
鼻咽頭炎	10 (12.0)	6.5	7 (9.6)	7	7 (9.9)	6	5 (7.1)	8
挫傷	1 (1.2)	1	3 (4.1)	45	4 (5.6)	22	3 (4.3)	8
胃不快感	0	0	1 (1.4)	30	3 (4.2)	8	1 (1.4)	7
下痢	3 (3.6)	3	1 (1.4)	3	3 (4.2)	4	4 (5.7)	3
転倒	3 (3.6)	1	4 (5.5)	1	6 (8.5)	1	2 (2.9)	1
視力低下	3 (3.6)	1	3 (4.1)	58	1 (1.4)	8	2 (2.9)	1

治験 No.A0081120 総括報告書 Table 13.6.6.2.1 より引用

太字：プレガバリン群における発現率が高かった上位 5 位までの有害事象

a) プレガバリン群の 2%以上に発現

b) 持続期間は二重盲検期の開始日を第 1 日として算出し、当該事象が認められた被験者の中で持続期間の中央値を提示した。データはプレガバリン 600 mg/日群で持続期間が長い順に提示した。

c) 早期中止した被験者を集計に含めると持続時間が短くなるため、治験完了例を対象とした。

外国試験

外国プラセボ対照試験（5 試験併合）で二重盲検期の投与を完了した被験者のうち、主な有害事象（プレガバリン群の 2%以上に発現）が認められた被験者における、各事象の持続期間の中央値を表 26 に示した。持続期間は被験者ごとのばらつきが大きかったものの、便秘、口内乾燥、傾眠、失調、浮動性めまいおよび体重増加の持続期間はプレガバリン群のほうがプラセボ群よりも長かった。

表 26 主な因果関係を問わない有害事象^{a)}の持続期間の中央値^{b)}：外国プラセボ対照試験^{c)}

有害事象 (COSTART)	プラセボ		プレガバリン (mg/日)					
			150		300		600	
評価対象例 ^{d)}	273		208		157		85	
発現例 (%), 持続日数	発現例 (%)	日数	発現例 (%)	日数	発現例 (%)	日数	発現例 (%)	日数
便秘	5 (1.8)	22	9 (4.3)	28	9 (5.7)	32	4 (4.7)	68.5
浮腫	4 (1.5)	64	1 (0.5)	65	2 (1.3)	75.5	6 (7.1)	65
口内乾燥	8 (2.9)	16	15 (7.2)	31	12 (7.6)	54	12 (14.1)	58
錯乱	0	0	2 (1.0)	2	3 (1.9)	31	1 (1.2)	57
傾眠	14 (5.1)	30	20 (9.6)	21.5	22 (14.0)	41.5	19 (22.4)	56
失調	2 (0.7)	8	5 (2.4)	19	9 (5.7)	23	7 (8.2)	53
末梢性浮腫	9 (3.3)	50	16 (7.7)	50.5	23 (14.6)	24	14 (16.5)	48.5
複視	0	0	1 (0.5)	35	3 (1.9)	4	2 (2.4)	48
浮動性めまい	28 (10.3)	6	25 (12.0)	3	51 (32.5)	48	27 (31.8)	45
異常歩行	2 (0.7)	18.5	3 (1.4)	37	2 (1.3)	70	4 (4.7)	45
体重増加	1 (0.4)	1	5 (2.4)	85	10 (6.4)	70.5	9 (10.6)	37
無力症	10 (3.7)	45.5	8 (3.8)	43.5	4 (2.5)	32.5	4 (4.7)	35.5
弱視 ^{e)}	5 (1.8)	34	10 (4.8)	28	6 (3.8)	47	9 (10.6)	35
思考異常	3 (1.1)	27	3 (1.4)	87	2 (1.3)	72.5	5 (5.9)	34
疼痛	10 (3.7)	29	8 (3.8)	23.5	8 (5.1)	30	4 (4.7)	22.5
感染	9 (3.3)	7	20 (9.6)	8	13 (8.3)	8	3 (3.5)	9
尿路感染	4 (1.5)	22	3 (1.4)	7	2 (1.3)	8	4 (4.7)	8
頭痛	11 (4)	22	18 (8.7)	13.5	9 (5.7)	8	5 (5.9)	3
悪心	8 (2.9)	43.5	3 (1.4)	11	3 (1.9)	1	3 (3.5)	3
下痢	10 (3.7)	4.5	8 (3.8)	9	5 (3.2)	3	5 (5.9)	2
事故による外傷	5 (1.8)	17	6 (2.9)	19.5	4 (2.5)	4.5	5 (5.9)	1
発疹	7 (2.6)	13	6 (2.9)	11	4 (2.5)	8.5	2 (2.4)	1

US CTD 2.7.4.NeP Table 69, Appendix PHN.041 より引用

太字：プレガバリン群における発現率が高かった上位 5 位までの有害事象

a) プレガバリン群の 2%以上に発現

b) 二重盲検期の開始日を第 1 日として、当該事象が認められた被験者の中での持続期間の中央値を提示した。データはプレガバリン 600 mg/日での持続期間が長い順に提示した。

c) 治験 No.1008-030 (TID), 1008-045 (TID), 1008-127 (TID), 1008-132 (BID), 1008-196 (BID)

d) CRF の記録より投与完了が確認された被験者を対象とした。

e) 主な医師報告用語は“blurred/blurry vision”であった。

2.7.4.2.1.1.6 浮動性めまいおよび傾眠が認められた被験者の状況

帯状疱疹後神経痛患者を対象とした国内および外国試験で最も多く認められた有害事象である浮動性めまいおよび傾眠に関して、発現率、投与中止の有無および消失状況を検討した。

1) 浮動性めまい

国内試験

国内プラセボ対照試験（治験 No.A0081120）における浮動性めまいの消失状況および浮動性めまいによる投与中止の内訳を図 1 に模式図として示した。プレガバリン群において浮動性めまいが認められた 85 例（31.1%）のうち、浮動性めまいによる投与中止は 20 例（23.5%）であった。投与を中止しなかった 65 例のうち 54 例（83.1%）の浮動性めまいは、二重盲検期の投与最終日までには消失した。

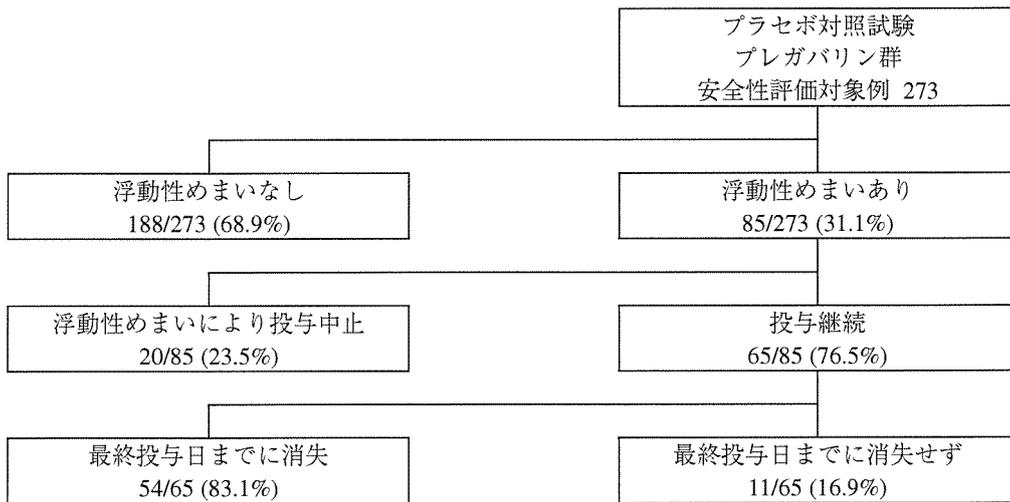


図 1 浮動性めまいのフローチャート：国内プラセボ対照試験のプレガバリン群

2.7.4.7 Table 2.2.1 より引用

外国試験

外国プラセボ対照試験（5 試験併合）における浮動性めまいの消失状況および浮動性めまいによる投与中止の内訳を図 2 に模式図として示した。プレガバリン群において浮動性めまいが認められた 218 例（26%）のうち、浮動性めまいによる投与中止は 35 例（16%）であった。投与を中止しなかった 183 例のうち 100 例（55%）の浮動性めまいは、二重盲検期の投与最終日までには消失した。

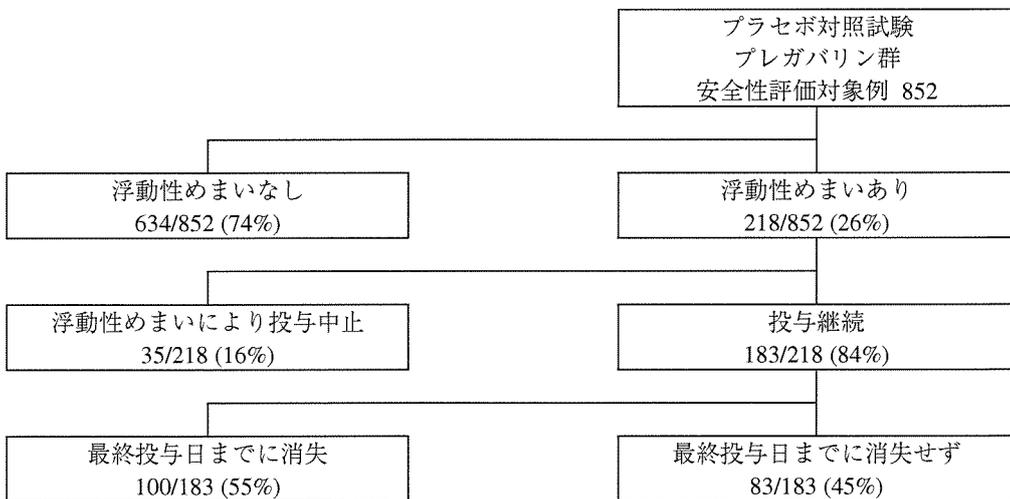


図 2 浮動性めまいのフローチャート：外国プラセボ対照試験のプレガバリン群

US CTD 2.7.4.NeP Figure 9 より引用

2) 傾眠

国内試験

国内プラセボ対照試験（治験 No.A0081120）における傾眠の消失状況および傾眠による投与中

止の内訳を図 3 に模式図として示した。プレガバリン群において傾眠が認められた 78 例 (28.6%) のうち、傾眠による投与中止は 8 例 (10.3%) であった。投与を中止しなかった 70 例のうち 52 例 (74.3%) の傾眠は、二重盲検期の投与最終日までには消失した。

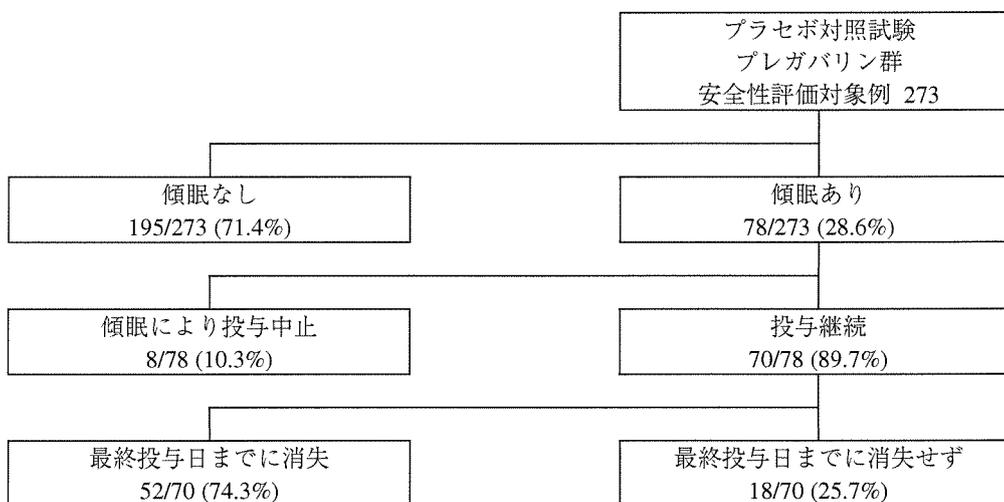


図 3 傾眠のフローチャート：国内プラセボ対照試験のプレガバリン群

2.7.4.7 Table2.2.2 より引用

外国試験

外国プラセボ対照試験 (5 試験併合) における傾眠の消失状況および傾眠による投与中止の内訳を図 4 に模式図として示した。プレガバリン群において傾眠が認められた 138 例 (16%) のうち、傾眠による投与中止は 28 例 (20%) であった。投与を中止しなかった 110 例のうち 44 例 (40%) の傾眠は、二重盲検期の投与最終日までには消失した。

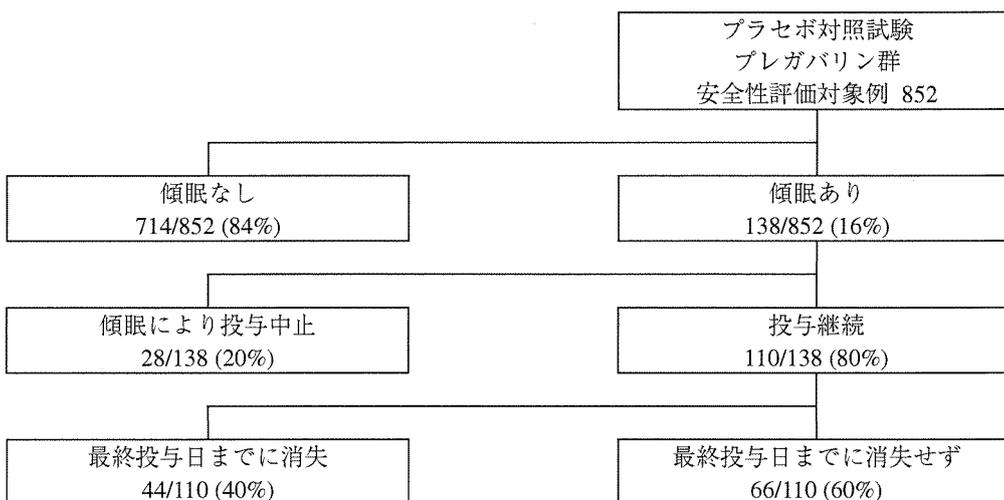


図 4 傾眠のフローチャート：外国プラセボ対照試験のプレガバリン群

US CTD 2.7.4NeP Figure 10 より引用

2.7.4.2.1.1.7 臨床薬理試験

臨床薬理試験において治験薬を投与された被験者数の一覧を表 27 に示した。国内試験または日本人を対象とした試験では 72 例に、外国試験では 389 例にプレガバリンが投与された。

表 27 プレガバリンの臨床薬理試験で治験薬を投与された被験者数一覧

治験の種類	治験 No. (CTD No.)	プレガバリン 投与量 (mg/日)	投与群					
			プラセボ	他剤 ^{a)}	プレガバリン	合計		
日本人	単回・食事の影響	1008-1J (5.3.1.1.2)	50, 100, 200, 250 300	10	0	30	40	
	特別な集団：高齢者	1008-2J (5.3.3.3.1)	100	2	0	6	8	
	反復	A0081087 (5.3.3.1.2)	300, 600	4	0	16	20	
	生物学的同等性・食事の影響	A0081119 (5.3.1.2.1)	150	0	0	20	20	
外国人	単回	1008-001 (5.3.3.1.3)	1, 2, 5, 10, 25, 50, 75, 125, 200, 300	29	0	29	29	
	反復	1008-002 (5.3.3.1.4)	25, 75, 100, 200, 300, 600, 900	12	0	45	57	
	反復	1008-023 (5.3.3.1.6)	300	3	0	13	16	
	バイオアベイラビリティ・食事の影響	1008-003 (5.3.1.2.2)	100	0	0	12	12	
	マスバランス	1008-005 (5.3.1.1*.1)	100	0	0	6	6	
	食事の影響	1008-128 (5.3.1.2.3)	150	0	0	14	14	
	薬物相互作用	てんかん患者	1008-018 (5.3.3.4.1) ^{b)}	200	0	11	11	11
			1008-019 (5.3.3.4.2)	200	0	14	14	14
			1008-020 (5.3.3.4.3)	200	0	12	12	12
			1008-120 (5.3.3.4.4)	600	0	2	2	2
			1008-126 (5.3.3.4.1) ^{b)}	200	0	5	5	5
			1008-140 (5.3.3.4.5)	600	0	11	11	11
		健康被験者	1008-075 (5.3.3.4.6)	600	0	16	15	16
			1008-076 (5.3.3.4.9)	600	12	12	12	12
			1008-077 (5.3.3.4.7)	100	0	12	12	12
			1008-078 (5.3.3.4.10)	600	12	12	12	12
	特別な集団	腎機能障害患者	1008-049 (5.3.3.3.2)	50	0	0	26	26
		血液透析患者	1008-121 (5.3.3.3.3)	50	0	0	12	12
	その他	生殖機能への影響	1008-072 (5.3.4.1.1)	600	16	0	30	46
		認知・精神運動機能	1008-097 (5.3.4.1.2)	450	23	23	23	23
血小板への影響		A0081022 (5.3.4.1.3)	600	22	0	20	42	
乱用の可能性		1008-098 (5.3.4.1.4)	200, 450	-	-	-	19 ^{c)}	

- a) プレガバリンとの薬物相互作用を検討した薬剤または認知機能および精神運動機能に及ぼす影響を検討するために用いた対照薬
- b) 治験 No.1008-018 と治験 No.1008-126 の結果はひとつの総括報告書にまとめられている。
- c) プレガバリン 200 mg および 450 mg, ジアゼパム 15 mg および 30 mg, プラセボを投与するクロスオーバー試験：1 回以上治験薬の投与を受けた被験者は 19 例であった。

(1) 国内試験および日本人を対象とした試験

国内試験（治験 No.1008-1J, 1008-2J, A0081087）および日本人を対象とした試験（治験 No.A0081119）における有害事象の試験ごとの要約は以下の通りであった。個々の試験の安全性の結果の詳細は 2.7.6 項に示した。

* 誤記のため、新薬承認情報提供時に修正（2→1）

治験 No.1008-1J

プレガバリンが投与された 30 例において多く認められた有害事象 (J-ART) は、「頭がボーとする」(10 例), 「眠気」(9 例), 「めまい」(6 例), 「ふらつき」(6 例) であった。中等度のめまい 1 例を除き, 認められた有害事象はすべて軽度であった。

表 28 因果関係を問わない有害事象：治験 No.1008-1J

有害事象名 J-ART 慣用語	プレガバリン						プラセボ
	50 mg	100 mg		200 mg	250 mg	300 mg	
		絶食時	食事摂取後				
安全性評価対象例	6	6	6	6	6	6	10
有害事象発現例 (%)	2 (33.3)	2 (33.3)	2 (33.3)	2 (33.3)	5 (83.3)	6 (100)	3 (30.0)
頭がボーとする	0	0	0	2	5	3	0
眠気	0	0	0	1	3	5	0
ふらつき	0	0	0	0	0	6	2
めまい	1	0	0	0	1	4	0
頭痛	1	1	1	0	0	1	0
軟便	0	1	0	0	0	2	1
尿中 WBC 増加	0	1	0	0	0	1	0
咽頭痛	0	0	1	0	0	0	1
白血球増多	0	0	1	0	0	0	1
白血球分画異常	0	0	1	0	0	0	1
CRP 陽性	0	0	1	0	0	0	1
嘔気	0	0	0	0	1	1	0
中性脂肪値上昇	1	0	0	0	0	0	0
咽頭発赤・腫張	0	0	1	0	0	0	0
頸部リンパ節腫張	0	0	1	0	0	0	0
下痢	0	0	1	0	0	0	0
CPK 上昇	0	0	0	0	1	0	0
反射減退	0	0	0	0	1	0	0
バビンスキー反射陽性	0	0	0	0	0	1	0
全身熱感	0	0	0	0	0	0	1

2.7.6 項 (治験 No.1008-1J) より引用

治験 No.1008-2J

プレガバリン群 (6 例) で有害事象は認められなかった。

治験 No.A0081087

有害事象はプレガバリン群 16 例中 13 例に認められ, 主な有害事象は傾眠および浮動性めまいであった。重症度はいずれも軽度であった。

表 29 因果関係を問わない有害事象：治験 No.A0081087

有害事象 (MedDRA)	プレガバリン		プラセボ
	300 mg/日×7日	600 mg/日×7日	
安全性評価対象例	8	8	4
有害事象発現例	5 (62.5)	8 (100)	1 (25.0)
腹痛	0	1 (12.5)	0
下痢	1 (12.5)	2 (25.0)	0
悪心	0	1 (12.5)	0
口内炎	1 (12.5)	0	0
無力症	0	1 (12.5)	0
麦粒腫	0	1 (12.5)	0
浮動性めまい	2 (25.0)	3 (37.5)	0
頭痛	1 (12.5)	0	0
傾眠	2 (25.0)	6 (75.0)	1 (25.0)
思考異常	1 (12.5)	2 (25.0)	0

2.7.6 項 (治験 No.A0081087) より引用 例数 (%)

治験 No.A0081119

プレガバリン 150 mg の投与を受けた被験者の 95.0% (19/20 例) に 1 件以上の有害事象が認められた。多く報告された有害事象は、傾眠、浮動性めまいおよび四肢痛であった。

表 30 因果関係を問わない有害事象：治験 No.A0081119

有害事象 (MedDRA)	A 処方 (絶食時)	C 処方 (絶食時)	C 処方 (食事摂食後)
安全性評価対象例	19	20	19
有害事象発現例	18 (94.7)	19 (95.0)	18 (94.7)
傾眠	15 (78.9)	18 (90.0)	14 (73.7)
浮動性めまい	6 (31.6)	6 (30.0)	1 (5.3)
四肢痛	4 (21.1)	5 (25.0)	4 (21.1)
頭痛	1 (5.3)	3 (15.0)	2 (10.5)
疲労	1 (5.3)	0	2 (10.5)
夜間頻尿	0	1 (5.0)	2 (10.5)
霧視	1 (5.3)	1 (5.0)	0
口腔内損傷	1 (5.3)	1 (5.0)	0
眼痛	1 (5.3)	1 (5.0)	0
悪心	1 (5.3)	0	0
ゆったり感	1 (5.3)	0	0
幻視	0	1 (5.0)	0
咽喉頭疼痛	0	1 (5.0)	0

2.7.6 項 (治験 No.A0081119) より引用 例数 (%)

A 処方：市販用製剤 25 mg 6 カプセル, C 処方：市販用製剤 150 mg 1 カプセル

(2) 外国試験

外国臨床薬理試験でプレガバリンを投与された 389 例のうち、1 件以上の有害事象が認められた被験者は 328 例 (84.3%) であった。有害事象の重症度はほとんどが軽度または中等度であった。プレガバリン高用量群では有害事象の発現率が高い傾向にあった。多く認められた有害事象は浮動性めまい、傾眠および頭痛であり、患者を対象とした第 2/3 相試験の結果と同様であった。

食事の影響を検討した試験、透析の影響を検討した試験は 2.7.4.5.2 外因性要因、薬物相互作用を検討した試験は 2.7.4.5.3 薬物相互作用、乱用の可能性を検討した試験は 2.7.4.5.6 薬物乱用にそれぞれ安全性の結果を要約した。その他、個々の試験の安全性の結果の詳細は 2.7.6 項に示した。

2.7.4.2.1.2 死亡

全適応症を含む外国プラセボ対照試験で認められた死亡例の要約、ならびに帯状疱疹後神経痛患者を対象とした臨床試験で認められた死亡の要約および叙述を本項に示した。国内試験で認められた死亡については、20■■年■■月■■日までに入力された情報に基づいて記載した。症例ごとの詳細な記載は第5部に添付した(5.3.7 患者データ一覧表および症例記録 参照)。なお、国際誕生年月日(2004年7月6日)から2009年7月までの死亡例については2.7.4.6 市販後データに示した。

2.7.4.2.1.2.1 全適応症(外国プラセボ対照試験)

全適応症を含む外国プラセボ対照試験27試験全体でプレガバリン群5953例中8例、プラセボ群2426例中1例に死亡が認められた。これらの死亡と治験薬との因果関係はすべて否定された。

表 31 死亡例一覧：全適応症(外国プラセボ対照試験)^{a)}

試験 No.	対象患者	投与群	投与量 (mg/日)	性別	年齢 (歳)	投与 中止日	死亡日	死因 (MedDRA)
1008-045	帯状疱疹後神経痛	プラセボ	—	男性	74	46	47	心筋梗塞
		プレガバリン	300	女性	86	18	不明	心筋梗塞
1008-149	糖尿病性末梢神経 障害に伴う疼痛	プレガバリン	300	女性	65	21	21	心不全
		プレガバリン	150	女性	66	6	18	急性心筋梗塞
1008-155	帯状疱疹後神経痛	プレガバリン	600	男性	81	31	82	慢性閉塞性肺疾患の悪化
	糖尿病性末梢神経 障害に伴う疼痛	プレガバリン	600	男性	52	22	25	心停止, 糖尿病性代謝不全, 完全房室ブロック, 代謝性アシドーシス, 血液量減少性ショック
1008-040	糖尿病性末梢神経 障害に伴う疼痛	プレガバリン	600	男性	63	7	85	突然死
1008-173	糖尿病性末梢神経 障害に伴う疼痛	プレガバリン	300	男性	54	21	65	胸痛, 息切れ
1008-112	てんかん	プレガバリン	300	男性	44	74	74	自殺の可能性

a) 線維筋痛症：治験 No.1008-105, A0081056, A0081077, 糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛：治験 No.1008-014, 1008-029, 1008-040, 1008-131, 1008-149, 1008-155, 1008-173, 帯状疱疹後神経痛：治験 No.1008-030, 1008-045, 1008-127, 1008-132, 1008-155, 1008-196, てんかん：治験 No.1008-009, 1008-011, 1008-034, 1008-112, 1008-157, 1008-167, 全般性不安障害：治験 No.1008-021, 1008-025, 1008-026, 1008-083, 1008-085, 1008-087

2.7.4.2.1.2.2 帯状疱疹後神経痛(プラセボ対照試験, 長期投与試験)

帯状疱疹後神経痛患者を対象とした国内および外国試験(プラセボ対照試験6試験および長期投与試験3試験)で、プレガバリン投与の19例およびプラセボ投与の2例が試験期間中に死亡した。プラセボ投与の2例中1例は国内プラセボ対照試験(治験 No.A0081120)における死亡であった。また、プレガバリン投与の19例のうち18例は長期投与試験における死亡であり、うち1例は国内長期投与試験(治験 No.A0081121)における死亡であった。プラセボ対照試験および長期投与試験で認められた全21例の死亡はすべて、治験薬との因果関係を否定された。死亡例の一覧を表32に、国内試験における死亡例の叙述を表33(治験 No.A0081120)および表34(治験 No.A0081121)に示した。その他の死亡例の詳細な叙述は2.7.6項に試験ごとに示した。

表 32 死亡例一覧：帯状疱疹後神経痛（プラセボ対照試験^{a)}，長期投与試験^{b)}）

	試験 No.	投与群	投与量 (mg/日)	性別	年齢 (歳)	投与 中止日	死亡日	死因 (MedDRA)
国内	A0081120	プラセボ	—	女性	78	3	3	自殺既遂
	A0081121	プレガバリン	150	男性	85	230	231	自殺既遂
外国	1008-045 ^{c)}	プラセボ	—	男性	74	46	47	心筋梗塞
		プレガバリン	300	女性	86	18	不明	心筋梗塞
	1008-061	プレガバリン	350	女性	84	288	393	脳転移
			600	男性	70	1450	1454	重度心筋症，敗血症
			450	男性	74	240	250	急性肺塞栓症
			200	女性	67	787	793	脾壊死
			300	男性	85	不明	397	心原性ショック
			200	男性	69	703	708	肺炎，急性呼吸不全，急性腎機能不全，発熱
			100	女性	76	169	232	心不全，胃腸出血
			525	男性	57	389	517	心筋梗塞
			300	女性	86	1855	1908	死亡
			600	男性	67	180	244	肝転移
			525	男性	72	1573	1573	癌の進行
			600	男性	60	不明	1842	前立腺癌の進行
			1008-198	プレガバリン	600	男性	84	243
	375	男性			73	186	190	慢性閉塞性気道疾患の悪化
	300	男性			79	263	280	心停止
300	男性	69			778	778	心筋梗塞	
300	女性	83			512	519	頭部損傷	

a) 国内 1 試験：治験 No.A0081120，外国 5 試験：治験 No.1008-030，1008-045，1008-127，1008-132，1008-196

b) 国内 1 試験：治験 No.A0081121，外国 2 試験：治験 No.1008-061，1008-198

c) 表 31 より再掲

表 33 国内プラセボ対照試験（治験 No.A0081120）における死亡例の叙述

被験者識別番号 (安全性参照番号) 性別・年齢	重篤な有害事象名： 医師報告用語 (MedDRA基本語)	自殺（自殺既遂）
	治験薬投与量・投与 経過	投与群：プラセボ投与 被験者（日本人女性，78歳）は，帯状疱疹後神経痛の治療として治験薬（盲検薬）の投与を受けた。治験薬は，治験1日目から治験3日目まで，1日2回，経口投与された。
10331001 (2006126573) 女・78	経過・処置	被験者は，治験薬投与開始約6年11ヵ月前に帯状疱疹後神経痛を発症し，治験薬投与開始約4ヵ月前に他院から本治験施設へ紹介された。その後，被験者は肋間神経ブロックによる治療を定期的（約2週間毎）に受けていたが，痛みの程度に変化はみられなかった。治験薬投与開始14日前，被験者は治験参加に同意し，fluticasone propionate, quazepam, ワクシニアウイルス接種家兔炎症皮膚抽出液含有製剤の投与が中止された。治験薬投与開始8日前，被験者は治験責任医師に対し電話で「2,3日前から痛みが強く，薬を飲んでいないのでとてもつらい。家庭の事情もあり，死んでしまいたいくらいつらい」と訴えた。治験薬投与開始7日前，被験者は治験施設を受診し，その時点での被験者の視覚アナログ尺度（VAS）は99mmであった。治験1日目，被験者は治験施設を受診し，治験薬の投与が開始された。治験3日目，被験者は治験薬の最後の服用を行った。同日16:03に，治験責任医師は警察から，被験者が自殺を図ったとの報告を受けた。同日，被験者は死亡し，死因は自殺と報告された（自殺に対する処置としては治験薬投与量の変更は行われていない）。同日17:04に，被験者の息子が治験責任医師に対し電話で「被験者は，痛くて気が狂いそうだといつも言っており，治験薬を1,2回飲んで効きめがないので落胆していた。優しく接することができなかったことも影響したのかもしれない」と報告した。剖検実施の有無は不明である。 本症例概要は，2007/12/04までに治験依頼者の重篤な有害事象に関するデータベースに報告された情報に基づくものである。
	死因： 医師報告用語 (MedDRA基本語)	自殺（自殺既遂）
	治験担当医師の見解	被験者には，強い痛みと家庭事情の悩みが治験開始前から認められており，治験参加後も変化はなかった。他院からの紹介状や問診では，精神疾患の病歴は確認されておらず，診察のなかでも精神医学的な診断は不要であった。被験者から「2,3日前から痛みが強く，薬を飲んでいないので，とてもつらい。家庭の事情もあり，死んでしまいたいくらいつらい」と伝えられた時，この発言は痛みの程度が強いことを示す比喩的な表現であり，この会話から自殺は考えられなかったため，自殺を防止する処置は行っていなかったが，被験者に対しては新しい治療が効くかもしれないと助言を行ってきた。自殺は，強い痛みと家庭事情の悩みによるものであり，治験薬との因果関係はないと考える。
	治験依頼者の見解	自殺と治験薬との因果関係はないと考える。
	病歴	気管支喘息，白内障，不眠症，骨粗鬆症，腰痛
併用薬（有害事象発現2週間以内）	ascorbic acid・calcium pantothenateの配合剤，benfotiamine・cyanocobalamin・pyridoxine hydrochlorideの配合剤，raloxifene hydrochloride, triazolam, アミノ酸輸液，procaterol hydrochloride, zopiclone, felbinac, pirenoxine, naphazoline	

治験 No.A0081120 総括報告書 15.1 項より引用

表 34 国内長期投与試験（治験 No.A0081121）における死亡例の叙述

被験者識別番号 (安全性参照番号) 性別・年齢	重篤な有害事象名： 医師報告用語 (MedDRA 基本語)	自殺（自殺既遂）
10031009 (2007094507) 男・85	治験薬投与量・ 投与経過	被験者（日本人男性，85歳）は，帯状疱疹後神経痛の治療のため，先行する二重盲検試験（治験 No. A0081120）で治験薬（プレガバリン 300 mg/日群）の投与を受けた後，継続して，本長期投与試験（治験 No. A0081121）に移行した。本長期投与試験では，治験薬（プレガバリン）は，治験 1 日目に 75 mg/日で経口投与を開始され，その後，治験 7 日目までの漸増期を経て，治験 8 日目から治験 224 日目まで 300 mg/日（1 日 2 回）で投与され，治験 225 日目（225 mg/日，1 日 2 回）からの減量期を経て，治験 230 日目に最終投与された（治験 226 日目から治験 230 日目まで 150 mg/日，1 日 2 回）。
	経過・処置	治験薬投与終了 1 日後の 20:00 頃，被験者は自殺した。死因は縊死であった。その翌日（治験薬投与終了 2 日後）8:00 頃，自殺した被験者を家族が発見し，警察による検死が行われた。同日，予定されていた時刻に被験者の来院がなかったため，治験施設から被験者の自宅に連絡したところ，被験者の自殺を家族から伝えられた。 本症例概要は，2008/10/20 までに治験依頼者が受け取り 2008/11/04 までに重篤な有害事象に関するデータベースに入力された情報およびプロジェクトデータベース（治験 No. A0081120）に入力された情報に基づくものである。
	死因： 医師報告用語 (MedDRA 基本語)	自殺（自殺既遂）
	治験担当医師の見解	被験者は以前より妻の介護に悩んでいると話していたことから，自殺は，妻の介護の疲れが原因と考えるのが最も妥当であり，治験薬との因果関係はないと判断する。
	治験依頼者の見解	被験者の自殺は，妻の介護の疲れにより引き起こされた可能性が考えられ，治験薬との因果関係はないと考える。
	病歴	高血圧症，便秘症，内痔核，糖尿病，白内障，緑内障
併用薬（有害事象発現 2 週間以内）	dimethyl isopropylazulene , crotamiton , dexamethasone valerate , amlodipine besilate , sennoside , alprazolam , amitriptyline hydrochloride , 大腸菌死菌浮遊液	

治験 No.A0081121 総括報告書 15.1 項より引用

2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象

2.7.4.2.1.3.1 全適応症（外国プラセボ対照試験）

全適応症を含む外国プラセボ対照試験（27 試験併合）でプレガバリン群の 3 例以上に認められた重篤な有害事象（死亡含む）を表 35 に示した。

重篤な有害事象はプラセボ群の 2426 例中 50 例 (2.1%)、プレガバリン群の 5953 例中 152 例 (2.6%) に認められた。各適応症のプレガバリン群における重篤な有害事象の発現率は線維筋痛症 (1.3%) および全般性不安障害 (0.6%) で低かったが、その他の適応症では全適応症合計と概ね同じであった（帯状疱疹後神経痛 3.7%、糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛 4.2%、てんかん 3.5%）。

プレガバリン群で最も多く認められた重篤な有害事象は胸痛 (9 例) であり、続いて肺炎 (7 例) であった。中枢神経系で多く認められた重篤な有害事象は浮動性めまい (6 例)、協調運動異常 (5 例)、感覚鈍麻 (3 例) および傾眠 (3 例) であった。重篤な胸痛が認められた 9 例のうち 5 例は糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛を有する患者であった。同様に、重篤な転倒 5 例中 4 例および重篤な協調運動異常 5 例中 5 例は、てんかん患者であった。

表 35 プレガバリン群で3例以上に認められた因果関係を問わない重篤な有害事象：全適応症（外国プラセボ対照試験）^{a)}

有害事象 (MedDRA) 投与群	線維筋痛症		糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛		帯状疱疹後神経痛		てんかん		全般的な不安障害		全適応症合計	
	プラセボ	プレガバリン	プラセボ	プレガバリン	プラセボ	プレガバリン	プラセボ	プレガバリン	プラセボ	プレガバリン	プラセボ	プレガバリン
安全性評価対象例	505	1517	507	1179	415	924	515	1187	484	1146	2426	5953
重篤な有害事象発現例 (%)	7 (1.4)	20 (1.3)	12 (2.4)	49 (4.2)	10 (2.4)	34 (3.7)	15 (2.9)	42 (3.5)	6 (1.2)	7 (0.6)	50 (2.1)	152 (2.6)
胸痛	2 (0.40)	1 (0.07)	0	5 (0.42)	0	2 (0.22)	0	1 (0.08)	0	0	2 (0.08)	9 (0.15)
肺炎	0	1 (0.07)	1 (0.20)	3 (0.25)	0	3 (0.32)	0	0	0	0	1 (0.04)	7 (0.12)
浮動性めまい	0	0	0	0	0	2 (0.22)	0	3 (0.25)	0	1 (0.09)	0	6 (0.10)
協調運動異常	0	0	0	0	0	0	0	5 (0.42)	0	0	0	5 (0.08)
転倒	0	0	0	0	0	0	0	4 (0.34)	0	1 (0.09)	0	5 (0.08)
心筋梗塞	0	0	0	3 (0.25)	1 (0.24)	1 (0.11)	2 (0.39)	0	0	1 (0.09)	3 (0.12)	5 (0.08)
回転性めまい	0	0	0	0	0	0	1 (0.19)	3 (0.25)	0	0	1 (0.04)	5 (0.08)
狭心症	0	0	0	2 (0.17)	1 (0.24)	1 (0.11)	0	1 (0.08)	0	0	1 (0.04)	4 (0.07)
うつ血性心不全	0	0	1 (0.20)	3 (0.25)	0	1 (0.11)	1 (0.19)	0	0	0	2 (0.08)	4 (0.07)
錯乱状態	0	0	0	0	0	1 (0.11)	0	3 (0.25)	0	0	0	4 (0.07)
四肢痛	0	1 (0.07)	0	0	0	2 (0.22)	0	1 (0.08)	0	0	0	4 (0.07)
脳血管発作	0	0	0	2 (0.17)	0	1 (0.11)	0	0	0	0	0	3 (0.05)
呼吸困難	1 (0.20)	0	0	2 (0.17)	0	1 (0.11)	0	0	0	0	1 (0.04)	3 (0.05)
胃腸炎	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.17)	0	0	0	3 (0.05)
感覚鈍麻	0	1 (0.07)	0	0	0	1 (0.11)	0	1 (0.08)	0	0	0	3 (0.05)
末梢性浮腫	0	0	0	0	0	1 (0.11)	0	2 (0.17)	0	0	0	3 (0.05)
傾眠	0	0	0	0	0	1 (0.11)	1 (0.19)	2 (0.17)	0	0	1 (0.04)	3 (0.05)

Fibromyalgia ISS Table 33 より引用

a) 線維筋痛症：治験 No.1008-105, A0081056, A0081077, 糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛：治験 No.1008-014, 1008-029, 1008-040, 1008-131, 1008-149, 1008-155, 1008-173, 帯状疱疹後神経痛：治験 No.1008-030, 1008-045, 1008-127, 1008-132, 1008-155, 1008-196, てんかん：治験 No.1008-009, 1008-011, 1008-034, 1008-112, 1008-157, 1008-167, 全般的な不安障害：治験 No.1008-021, 1008-025, 1008-026, 1008-083, 1008-085, 1008-087

2.7.4.2.1.3.2 帯状疱疹後神経痛（プラセボ対照試験）

国内試験

国内プラセボ対照試験（治験 No.A0081120）で死亡以外の重篤な有害事象が認められた被験者の一覧を表 36 に示した。死亡以外の重篤な有害事象はプラセボ群の 5 例、プレガバリン群の 7 例に認められた。因果関係を否定できないと判断された重篤な有害事象は、プラセボ群 2 例 2 件（前立腺癌、意識消失）、プレガバリン群 2 例 3 件（心筋梗塞、意識消失・低血圧）であった。

表 36 死亡以外の重篤な有害事象：国内プラセボ試験（治験 No.A0081120）

投与群	被験者 ID	重篤な有害事象 (MedDRA)	投与量 (mg/日)	発現日	消失日	重症度	治験薬との因果関係	治験薬に対する処置	転帰
プラセボ	10091005	狭心症	—	20	NA	軽度	なし	なし	軽快
	10181009	脳梗塞	—	74	NA	重度	なし	投与中止	後遺症を残して軽快
	10201004	硬膜下血腫	—	80	133	中等度	なし	投与中断	回復
	10311006	前立腺癌	—	50	NA	軽度	否定できない	なし	未回復
	10341001	意識消失	—	41	41	軽度	否定できない	投与中止	回復
150 mg/日	10211015	小腸閉塞	150	69	77	重度	なし	投与中止	回復
	10301004	心筋梗塞	150	92	NA	中等度	否定できない	なし ^{a)}	未回復
300 mg/日	10131006	背部痛	300	16	NA	重度	なし	なし	軽快
	10191002	意識消失	300	92	92	重度	否定できない	なし ^{a)}	回復
		低血圧	300	92	92	重度	否定できない	なし ^{a)}	回復
	10201003	硬膜下血腫	300	67	NA	軽度	なし	投与中止	軽快
	10471002	喘息	300	39	46	中等度	なし	投与中止	回復
600 mg/日	10011004 ^{c)}	大腸狭窄	300	55	NA	軽度	なし	投与中止	不明 ^{b)}

治験 No.A0081120 総括報告書 15.2 項, Table 13.6.7 および付録 B.6 より引用

NA：該当なし

a) 投与終了後に発現

b) 治験責任医師は、今後のフォローは不要と判断した。

c) 本被験者は低 CLcr (30 < CLcr ≤ 60 mL/min) であったため、投与量は 300 mg/日であった。

試験途中で中止した国内第 2 相試験（治験 No.1008-3J, 1008-4J）で死亡以外の重篤な有害事象が認められた被験者の一覧を表 37 に示した。治験 No.1008-3J の帯状疱疹後神経痛患者の 2 例に重篤な有害事象が認められた。いずれも事故による外傷であり、450 mg/日群の 1 例では治験薬との因果関係を不明と判断された。

特発性三叉神経痛患者を対象とした治験 No.1008-4J では、重篤な有害事象の報告はなかった。

表 37 死亡以外の重篤な有害事象：中止した国内第 2 相試験（治験 No.1008-3J）

投与群	被験者 ID	重篤な有害事象 (COSTART)	投与量 (mg/日)	発現日	消失日	重症度	治験薬との因果関係	処置	転帰
150 mg/日	0704	事故による外傷	150	6	75	重度	なし	中止	回復
450 mg/日	0801	事故による外傷	150	7	82	中等度	不明	中止	回復

2.7.6 項（治験 No.1008-3J）より引用

外国試験

外国プラセボ対照試験（5 試験併合）で認められたすべての重篤な有害事象（死亡含む）を表 38 に示した。重篤な有害事象はプラセボ群の 398 例中 10 例（2.5%）、プレガバリン群の 852 例中 28

例 (3.3%) に認められた。プレガバリン群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は脳虚血 (3 例)、胸痛、疼痛、心室性期外収縮、肺炎、尿路感染 (各 2 例) であった。プレガバリン群で認められた中枢神経系の重篤な有害事象は錯乱、浮動性めまい、感覚鈍麻、傾眠がそれぞれ 1 例であった。臨床検査値に関連する重篤な有害事象として、白血球減少症および低カリウム血症がプレガバリン群で各 1 例に認められた。

因果関係を否定できないと判断された死亡以外の重篤な有害事象はプラセボ群で 2 例、プレガバリン群で 5 例であった。被験者ごとの詳細を表 39 に示した。

表 38 重篤な有害事象：外国プラセボ対照試験^{a)}

有害事象 COSTART 器官分類： 基本語	プラセボ	プレガバリン (mg/日)								合計
		75		150		300		600		
		TID	BID	TID	BID	TID	BID	TID		
安全性評価対象例	398	84	138	164	206	106	95	59	852	
重篤な有害事象発現例	10 (2.5)	2 (2.4)	3 (2.2)	6 (3.7)	8 (3.9)	3 (2.8)	5 (5.3)	1 (1.7)	28 (3.3)	
全身	2 (0.5)	2 (2.4)	1 (0.7)	1 (0.6)	2 (1.0)	0	0	0	6 (0.7)	
胸痛	0	1 (1.2)	0	1 (0.6)	0	0	0	0	2 (0.2)	
疼痛	0	1 (1.2)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	2 (0.2)	
事故による外傷	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.1)	
アナフィラキシー様反応	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.1)	
蜂巣炎	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1)	
顔面浮腫	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.1)	
膿瘍	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	
感染	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	
過量投与	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	
心臓血管	5 (1.3)	1 (1.2)	1 (0.7)	3 (1.8)	4 (1.9)	2 (1.9)	1 (1.1)	0	12 (1.4)	
脳虚血	1 (0.3)	0	0	0	2 (1.0)	0	1 (1.1)	0	3 (0.4)	
心室性期外収縮	1 (0.3)	0	0	2 (1.2)	0	0	0	0	2 (0.2)	
房室ブロック	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.1)	
心房性不整脈	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.1)	
脳血管発作	0	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.1)	
うっ血性心不全	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1)	
ジギタリス中毒	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.1)	
左心不全	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.1)	
心筋梗塞	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.1)	
閉塞	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.1)	
失神	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.1)	
血栓性静脈炎	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	1 (0.1)	
心室性頻脈	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.1)	
狭心症	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	
心筋虚血	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	
消化管	1 (0.3)	0	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (1.7)	2 (0.2)	
胆嚢炎	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	1 (0.1)	
胃腸炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.7)	1 (0.1)	
膵炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	
血液・リンパ系	0	1 (1.2)	0	0	0	0	1 (1.1)	0	2 (0.2)	
白血球減少症	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.1)	
リンパ腫様反応	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1)	
代謝・栄養	1 (0.3)	0	0	0	2 (1.0)	0	0	0	2 (0.2)	
低カリウム血症	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.1)	
末梢性浮腫	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.1)	
浮腫	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	
筋・骨格	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.1)	
筋無力症	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.1)	
神経	0	0	1 (0.7)	1 (0.6)	1 (0.5)	0	0	0	3 (0.4)	
錯乱	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.1)	
浮動性めまい	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.1)	
感覚鈍麻	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	1 (0.1)	
傾眠	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.1)	

有害事象 COSTART 器官分類： 基本語	プラセボ	プレガバリン (mg/日)								合計
		75		150		300		600		
		TID	BID	TID	BID	TID	BID	TID	BID	
安全性評価対象例	398	84	138	164	206	106	95	59	852	
重篤な有害事象発現例	10 (2.5)	2 (2.4)	3 (2.2)	6 (3.7)	8 (3.9)	3 (2.8)	5 (5.3)	1 (1.7)	28 (3.3)	
呼吸器	0	0	0	2 (1.2)	1 (0.5)	0	2 (2.1)	0	5 (0.6)	
肺炎	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (1.1)	0	2 (0.2)	
喘息	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.1)	
呼吸困難	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.1)	
肺線維症	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.1)	
特殊感覚器	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.1)	
緑内障	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.1)	
泌尿生殖器	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.9)	1 (1.1)	0	2 (0.2)	
尿路感染	0	0	0	0	0	1 (0.9)	1 (1.1)	0	2 (0.2)	
子宮出血	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	

US CTD 2.7.4 Appendix PHN.048 より引用 例数 (%)

a) 治験 No.1008-030 (TID), 1008-045 (TID), 1008-127 (TID), 1008-132 (BID), 1008-196 (BID)

表 39 因果関係を否定できない死亡以外の重篤な有害事象：外国プラセボ対照試験

治験 No.	治験薬	被験者 ID	重篤な有害事象 (COSTART)	投与量 ^{a)} (mg/日)	発現日	消失日	持続日数	重症度	治験薬に対する処置	転帰
1008-045	プラセボ	054001	心室性期外収縮	0	35	36	2	中等度	投与中止	回復
		035001	錯乱	150	7	8	2	重度	投与中止	回復
	プレガバリン	051001	心室性期外収縮	150	7	継続	>11	中等度	投与中止	未回復
		051004	心房性不整脈	150	35	継続	>22	中等度	投与中止	未回復
			心室性期外収縮	150	39	継続	>18	軽度	投与中止	未回復
1008-196	プラセボ	126005	過量投与	0	3	3	1	中等度	なし	回復
	プレガバリン	11008	アナフィラキシー様反応	300	10	13	4	重度	投与中止	回復
		206001	浮動性めまい	300	16	18	3	中等度	投与中止	回復
			顔面浮腫	300	16	18	3	重度	投与中止	回復
			筋無力症	300	16	33	18	中等度	投与中止	回復
			末梢性浮腫	300	16	18	3	重度	投与中止	回復
傾眠	300		16	18	3	重度	投与中止	回復		

2.7.6 項 (治験 No.1008-045, No.1008-196) より引用

a) 重篤な有害事象発現時のプレガバリン投与量を示す。

2.7.4.2.1.3.3 帯状疱疹後神経痛 (長期投与試験)

国内試験

国内長期投与試験 (治験 No.A0081121) で報告された死亡以外の重篤な有害事象を表 40 に示した。死亡以外の重篤な有害事象は 14 例に認められた。そのうち 4 例 (胸痛, 胃十二指腸潰瘍, 回転性めまい, 浮動性めまい・頭痛, 各 1 例) は, 因果関係を否定できないと判断された。

表 40 死亡以外の重篤な有害事象：国内長期投与試験（治験 No.A0081121）

被験者 ID	性 別	年 齢	重篤な有害事象 ^{a)}		投与量 ^{b)} (mg/日)	発現日 ^{c)}	治験薬との 因果関係 ^{d)}	処置 ^{e)}	転帰
			医師報告用語	MedDRA 基本語					
10021006	男	83	うっ血性心不全	うっ血性心不全	300	90	なし	中止	回復
10031008	女	69	胸痛	胸痛	450	50	否定できない	中止	回復
10051003	男	79	COPD	慢性閉塞性肺疾患	600	85	なし	なし	軽快
10051014	男	68	腰部脊柱管狭窄症	腰部脊柱管狭窄症	300	218	なし	なし	軽快
10061005	女	73	腰椎圧迫骨折	腰椎骨折	300	9	なし	なし	回復
			肺炎	肺炎	300	86	なし	なし	回復
			原発性肺癌	肺の悪性新生物	300	108	なし	中止	未回復
10091008	男	65	心房細動	心房細動	450	85	なし	なし	未回復
10121003	男	81	鼻出血	鼻出血	150	306	なし	なし	回復
			肺気腫	肺気腫	150	308	なし	なし	回復
10201008	女	75	便潜血	便潜血	150	62	なし	なし	回復
10241005	男	74	胃十二指腸潰瘍	胃十二指腸潰瘍	450	248	否定できない	中止	軽快
10321007	女	68	喘息	喘息	600	92	なし	なし	回復
10411004	女	77	右口蓋癌 ^{d)}	口蓋の悪性新生物	150	212	なし	中止	不明
10441001	男	76	回転性めまい	回転性めまい	300	288	否定できない	一時中止	回復
10441003	女	69	熱中症	熱射病	150	110	なし	中止	回復
			左橈骨遠位端骨折	橈骨骨折	150	107	なし	中止	軽快
			左尺骨遠位端開放骨折	尺骨骨折	150	107	なし	中止	軽快
			左遠位橈尺関節脱臼	関節脱臼	150	107	なし	中止	軽快
			第4腰椎圧迫骨折	腰椎骨折	150	107	なし	中止	未回復
10461014	男	68	浮動性めまい	浮動性めまい	600	110	否定できない	減量 ^{g)}	回復
			後頭部痛	頭痛	600	110	否定できない	減量 ^{g)}	回復

総括報告書本文 表 18 より引用

- a) 医師または治験依頼者により重篤と判断された有害事象。本表では安全性データベースの表記を記載し、総括報告書 症例の詳細 15.2 項 その他の重篤な有害事象の詳細を参照した。
- b) 重篤な有害事象を発現した最近時点の投与量を示す。
- c) 本治験の投与開始日を第 1 日とした。
- d) 治験責任医師により判断された治験薬と重篤な有害事象との因果関係
- e) 治験薬投与に関する最終の処置
- f) 治験薬投与終了 10 日後、他院耳鼻科からの情報により右口蓋癌と診断されたことが判明した。
- g) プロジェクトデータベースでは一時中止を優先して表記した。

外国試験

外国長期投与試験（2 試験）で認められたすべての重篤な有害事象（死亡含む）を表 41 に示した。重篤な有害事象は 429 例中 104 例（24.2%）に認められた。どちらの試験においても最も多く報告された重篤な有害事象は事故による外傷であった（治験 No.1008-061 で 11 例、治験 No.1008-198 で 6 例）。因果関係を否定できない死亡以外の重篤な有害事象は治験 No.1008-061 では 8 例、治験 No.1008-198 では 2 例に認められた（表 42）。

表 41 重篤な有害事象：外国長期投与試験（治験 No.1008-061, 1008-198）

有害事象 (COSTART)	治験 No. 1008-061	治験 No. 1008-198	有害事象 (COSTART)	治験 No. 1008-061	治験 No. 1008-198
安全性評価対象例	154	275	安全性評価対象例	154	275
重篤な有害事象発現例	45 (29.2)	59 (21.5)	重篤な有害事象発現例	45 (29.2)	59 (21.5)
事故による外傷	11 (7.1)	6 (2.2)	錯乱	0	1 (0.4)
心筋梗塞	4 (2.6)	2 (0.7)	うっ血性心不全	0	1 (0.4)
癌	3 (1.9)	2 (0.7)	嚢胞	1 (0.6)	0
脳血管発作	1 (0.6)	3 (1.1)	膀胱炎	0	1 (0.4)
心不全	3 (1.9)	1 (0.4)	死亡	1 (0.6)	0
感染	2 (1.3)	2 (0.7)	穿孔性十二指腸潰瘍	0	1 (0.4)
肺炎	2 (1.3)	2 (0.7)	呼吸困難	0	1 (0.4)
尿路感染	1 (0.6)	3 (1.1)	鼻出血	1 (0.6)	0
胃腸炎	1 (0.6)	2 (0.7)	インフルエンザ症候群	1 (0.6)	0
胃腸出血	2 (1.3)	1 (0.4)	胃炎	1 (0.6)	0
肺障害	0	3 (1.1)	心停止	0	1 (0.4)
失神	1 (0.6)	2 (0.7)	片麻痺	0	1 (0.4)
関節炎	0	2 (0.7)	喀血	1 (0.6)	0
無力症	1 (0.6)	1 (0.4)	高血糖	0	1 (0.4)
心房細動	0	2 (0.7)	低ナトリウム血症	1 (0.6)	0
乳癌	1 (0.6)	1 (0.4)	協調運動障害	0	1 (0.4)
蜂巣炎	1 (0.6)	1 (0.4)	関節障害	1 (0.6)	0
脱水	1 (0.6)	1 (0.4)	肝細胞障害	0	1 (0.4)
発熱	1 (0.6)	1 (0.4)	肺水腫	1 (0.6)	0
吐血	0	2 (0.7)	月経過多	0	1 (0.4)
ヘルニア	0	2 (0.7)	運動障害	1 (0.6)	0
腎機能異常	2 (1.3)	0	先天性筋骨格異常	1 (0.6)	0
新生物	1 (0.6)	1 (0.4)	筋痛	1 (0.6)	0
前立腺癌	1 (0.6)	1 (0.4)	筋無力症	0	1 (0.4)
前立腺障害	2 (1.3)	0	壊死性睪炎	1 (0.6)	0
腹痛	0	2 (0.7)	ネフローゼ	0	1 (0.4)
上室性頻脈	1 (0.6)	1 (0.4)	神経痛	0	1 (0.4)
回転性めまい	1 (0.6)	1 (0.4)	ニューロパシー	1 (0.6)	0
膿瘍	1 (0.6)	0	疼痛	0	1 (0.4)
急性腎不全	0	1 (0.4)	穿孔性胃潰瘍	0	1 (0.4)
狭心症	0	1 (0.4)	眼瞼下垂	0	1 (0.4)
関節症	0	1 (0.4)	肺塞栓症	1 (0.6)	0
背部痛	0	1 (0.4)	呼吸障害	1 (0.6)	0
胆道痛	0	1 (0.4)	網膜障害	1 (0.6)	0
徐脈	1 (0.6)	0	肉腫	1 (0.6)	0
肺癌	1 (0.6)	0	敗血症	1 (0.6)	0
心筋症	1 (0.6)	0	ショック	1 (0.6)	0
頸動脈閉塞	0	1 (0.4)	皮膚潰瘍	0	1 (0.4)
頸動脈血栓症	1 (0.6)	0	会話障害	1 (0.6)	0
特異的白内障	0	1 (0.4)	上室性期外収縮	1 (0.6)	0
脳梗塞	0	1 (0.4)	子宮障害	0	1 (0.4)
脳虚血	0	1 (0.4)	血管形成異常	0	1 (0.4)
脳血管障害	0	1 (0.4)	心室性期外収縮	1 (0.6)	0
胸痛	0	1 (0.4)	前庭障害	1 (0.6)	0
胆石症	1 (0.6)	0	嘔吐	0	1 (0.4)
慢性リンパ性白血病	0	1 (0.4)			

例数 (%)

治験 No.1008-061 総括報告書 Section 9.1.18, 治験 No.1008-198 総括報告書 Section 9.1.26 および 2.7.6 項（治験 No.1008-061, 1008-198）より引用

表 42 因果関係を否定できない死亡以外の重篤な有害事象：外国長期投与試験

治験 No.	被験者 ID	重篤な有害事象 (COSTART)	投与量 ^{a)} (mg/日)	発現日 ^{b)}	消失日 ^{b)}	持続期間	総投与日数 ^{c)}	重症度	治験薬に対する処置	転帰
1008-061	2002	事故による外傷	450	24	217	194	24	重度	投与中断	回復
	2011	上室性頻脈	400	28	36	9	84	重度	投与中断	回復
	3004	事故による外傷	300	411	551	141	467	中等度	なし	回復
	33003	運動障害	225	20	20	1	20	重度	投与中止	回復
	41001	低ナトリウム血症	0	241	281	41	239	重度	なし	回復
	53002	上室性期外収縮	150	100	125	26	100	中等度	投与中止	回復
		心室性期外収縮	150	100	107	8	100	中等度	投与中止	回復
	60003	失神	150	11	15	5	11	中等度	投与中断	回復
		事故による外傷	100	58	58	1	58	重度	投与中止	回復
事故による外傷		100	58	105	48	58	重度	投与中止	回復	
70007	事故による外傷	150	8	8	1	8	軽度	投与中止	回復	
1008-198	007009	肝細胞障害	0	212	継続	>1	209	重度	なし	未回復
	103004	尿路感染	450	53	84	32	136	中等度	なし	回復
		失神	600	57	62	6	140	重度	投与減量	回復

2.7.6 項（治験 No.1008-061, 治験 No.1008-198）より引用

a) 重篤な有害事象発現時のプレガバリン投与量を示す。

b) 本治験の投与開始日を 1 日目とした。

c) プレガバリンの投与開始日を 1 日目とした（先行する二重盲検試験にてプレガバリンが投与された被験者は二重盲検試験の投与開始日、プラセボが投与された被験者は本治験の投与開始日を 1 日目とした）。

2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象

その他の重要な有害事象として、中止の原因となった有害事象、重症度が重度であった有害事象について以下に示した。

2.7.4.2.1.4.1 中止の原因となった有害事象

国内試験

国内試験における中止例の内訳を表 43 に示した。

国内プラセボ対照試験（治験 No.A0081120）ではプレガバリン群の 273 例中 43 例（15.8%）が有害事象（臨床検査値異常を含む）により治験薬の投与を中止した。プラセボ群での有害事象（臨床検査値異常を含む）による投与中止は 98 例中 5 例（5.1%）であった。

国内長期投与試験（治験 No.A0081121）での有害事象（臨床検査値異常を含む）による投与中止例は 126 例中 18 例（14.3%）であった。

表 43 中止例の内訳：国内試験（プラセボ対照試験，長期投与試験）

	プラセボ対照試験 (治験 No.A0081120)		長期投与試験 (治験 No.A0081121)
	プラセボ	プレガバリン	プレガバリン
安全性評価対象例	98	273	126
投与完了例	83 (84.7)	214	95 (75.4)
中止例	15 (15.3)	59 (21.6)	31 (24.6)
有害事象	5 (5.1)	42 (15.4)	14 (11.1)^{a)}
臨床検査値異常	0	1 (0.4)	4 (3.2)
死亡	1 (1.0)	0	1 (0.8)
効果不十分	6 (6.1)	8 (2.9)	6 (4.8)
同意撤回	2 (2.0)	0	1 (0.8)
追跡不能	0	1 (0.4)	0
その他	1 (1.0)	7 (2.6)	5 (4.0)
長期投与試験への移行例	33 (33.7)	93 (34.1)	—

治験 No.A0081120 総括報告書 表 11, 治験 No.A0081121 総括報告書 表 4 より引用

例数 (%)

a) 先行試験で発現した有害事象により中止した被験者（1 例）を含む。

国内プラセボ対照試験（治験 No.A0081120）において、投与中止の原因となった有害事象を表 44 に示した。投与中止の原因となった有害事象のうちプレガバリン群で多く認められた事象（発現率：プレガバリン群合計，プラセボ群）は浮動性めまい（7.3%，1.0%），傾眠（2.9%，0%），便秘（1.1%，0%），悪心（1.1%，1.0%）および末梢性浮腫（1.1%，0%）であった。臨床検査値異常による投与中止はプレガバリン 150 mg/日群の 1 例（好中球数減少）のみであった。

表 44 投与中止の原因となった、因果関係を問わない有害事象
：国内プラセボ対照試験（治験 No.A0081120）

有害事象 (MedDRA)	プラセボ	プレガバリン (mg/日群)			合計
		150	300	600	
安全性評価対象例	98	87	89	97	273
有害事象による投与中止例	5 (5.1)	7 (8.0)	16 (18.0)	20 (20.6)	43 (15.8)
浮動性めまい	1 (1.0)	2 (2.3)	6 (6.7)	12 (12.4)	20 (7.3)
傾眠	0	2 (2.3)	1 (1.1)	5 (5.2)	8 (2.9)
便秘	0	1 (1.1)	0	2 (2.1)	3 (1.1)
悪心	1 (1.0)	0	1 (1.1)	2 (2.1)	3 (1.1)
末梢性浮腫	0	0	1 (1.1)	2 (2.1)	3 (1.1)
無力症	0	0	0	2 (2.1)	2 (0.7)
全身性浮腫	0	0	0	2 (2.1)	2 (0.7)
霧視	0	0	1 (1.1)	1 (1.0)	2 (0.7)
歩行障害	0	0	1 (1.1)	1 (1.0)	2 (0.7)
口渇	0	1 (1.1)	0	1 (1.0)	2 (0.7)
健忘	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	2 (0.7)
大腸狭窄	0	0	0	1 (1.0)	1 (0.4)
擦過傷	0	0	0	1 (1.0)	1 (0.4)
転倒	0	0	0	1 (1.0)	1 (0.4)
肋骨骨折	0	0	0	1 (1.0)	1 (0.4)
骨関節炎	0	0	0	1 (1.0)	1 (0.4)
ヘルペス後神経痛	0	0	0	1 (1.0)	1 (0.4)
射精障害	0	0	0	1 (1.0)	1 (0.4)
発疹	0	0	0	1 (1.0)	1 (0.4)
視力低下	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.4)
口唇炎	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.4)
痔核	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.4)
嚥下痛	1 (1.0)	0	0	0	1 (0.4)
小腸閉塞	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.4)
胃不快感	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)
嘔吐	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)
顔面浮腫	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)
異常感	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)
硬膜下血腫	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)
血圧上昇	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)
好中球数減少	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.4)
筋力低下	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)
構語障害	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)
振戦	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)
不眠症	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)
喉頭浮腫	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)
接触性皮膚炎	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)
喘息	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)
倦怠感	1 (1.0)	0	0	0	0
脳梗塞	1 (1.0)	0	0	0	0
意識消失	1 (1.0)	0	0	0	0
精神的機能障害	1 (1.0)	0	0	0	0
無感情	1 (1.0)	0	0	0	0

治験 No.A0081120 総括報告書 Table 13.6.2.1, 13.6.5.1 より引用

例数 (%)

国内長期投与試験（治験 No.A0081121）において、投与中止の原因となった有害事象を表 45 に示した。投与中止の原因となった有害事象のうち 2 例以上に認められた事象は、好中球数減少、浮動性めまい、傾眠、倦怠感、下痢であった。（4 例）

表 45 投与中止の原因となった、因果関係を問わない有害事象：
国内長期投与試験（治験 No.A0081121）

有害事象 (MedDRA) 基本語	治験 No.A0081121	有害事象 (MedDRA ver.11.0) 基本語	治験 No.A0081121
安全性評価対象例	126	安全性評価対象例	126
有害事象による投与中止例	17 (13.5)	有害事象による投与中止例	17 (13.5)
うっ血性心不全	1 (0.8)	胃腸炎	1 (0.8)
洞不全症候群	1 (0.8)	関節脱臼	1 (0.8)
霧視	1 (0.8)	開放骨折	1 (0.8)
下痢	2 (1.6)	橈骨骨折	1 (0.8)
胃十二指腸潰瘍	1 (0.8)	脊椎圧迫骨折	1 (0.8)
歯肉痛	1 (0.8)	好中球数減少	4 (3.2)
悪心	1 (0.8)	体重増加	1 (0.8)
無力症	1 (0.8)	肺の悪性新生物	1 (0.8)
胸痛	1 (0.8)	浮動性めまい	2 (1.6)
異常感	1 (0.8)	構語障害	1 (0.8)
倦怠感	2 (1.6)	感覚鈍麻	1 (0.8)
疼痛	1 (0.8)	傾眠	3 (2.4)
発熱	1 (0.8)	蕁麻疹	1 (0.8)
治験 No.A0081121 総括報告書 Table 13.6.2.1, 13.6.7.4 より引用		例数 (%)	

外国試験

外国試験における中止例の内訳を表 46 に示した。

外国プラセボ対照試験（5 試験併合）ではプレガバリン群の 852 例中 123 例（14.4%）が有害事象により治験薬の投与を中止した。プラセボ群での有害事象による投与中止は 398 例中 26 例（6.5%）であった。

外国長期投与試験（2 試験併合）での有害事象による投与中止例は 429 例中 109 例（25.4%）であった。

表 46 中止例の内訳：外国試験（プラセボ対照試験，長期投与試験）

	プラセボ対照試験 ^{a)}		長期投与試験 ^{b)}
	プラセボ	プレガバリン	プレガバリン
安全性評価対象例	398	852	429
投与完了例	273 (68.6)	529 (62.1)	75 (17.5) ^{d)}
中止例	125 (31.4)	323 (37.9)	354 (82.5)
有害事象	26 (6.5)	123 (14.4)	109 (25.4)
効果不十分	41 (10.3)	38 (4.5)	111 (25.9)
服薬不遵守	2 (0.5)	7 (0.8)	13 (3.0)
その他 ^{c)}	56 (14.1)	155 (18.2)	121 (28.2)
長期投与試験への移行例	265 (66.6)	506 (59.4)	—

US CTD NeP Table 75, 2.7.6 項（治験 No.1008-061, No.1008-198）より引用

例数 (%)

a) 治験 No.1008-030 (TID), 1008-045 (TID), 1008-127 (TID), 1008-132 (BID), 1008-196 (BID)

b) 治験 No.1008-061 (TID), 1008-198 (BID)

c) FDA からの臨床試験部分的保留措置を受けて早期中止となった試験に組み入れられていた被験者を含む。

d) 治験 No.1008-061 の 1 年投与完了例 17 例を含む。

外国プラセボ対照試験（5 試験併合）において、投与中止の原因となった主な有害事象（プレガバリン群合計で 2 例以上に発現）を表 47 に示した。投与中止の原因となった有害事象のうち

プレガバリン群で多く認められた事象（発現率：プレガバリン群合計，プラセボ群）は浮動性めまい（4.1%，0.8%），傾眠（3.3%，0.3%），錯乱（1.8%，0.3%）および末梢性浮腫（1.4%，0.3%）であった。

臨床検査値異常による投与中止は少なく，プレガバリン群2例（それぞれALP増加，臨床検査異常），プラセボ群1例（貧血，クレアチニン増加および高リン酸塩血症）のみであった。

表 47 投与中止の原因となった，因果関係を問わない主な有害事象
（プレガバリン群合計で2例以上）：外国プラセボ対照試験^{a)}

有害事象 (COSTART)	プラセボ	プレガバリン (mg/日)								合計
		75		150		300		600		
		TID	BID	TID	BID	TID	BID	TID		
安全性評価対象例	398	84	138	164	206	106	95	59	852	
有害事象による投与中止例	26 (6.5)	2 (2.4)	15 (10.9)	14 (8.5)	28 (13.6)	23 (21.7)	24 (25.3)	17 (28.8)	123 (14.4)	
浮動性めまい	3 (0.8)	0	7 (5.1)	4 (2.4)	8 (3.9)	4 (3.8)	11 (11.6)	1 (1.7)	35 (4.1)	
傾眠	1 (0.3)	0	2 (1.4)	4 (2.4)	5 (2.4)	7 (6.6)	5 (5.3)	5 (8.5)	28 (3.3)	
錯乱	1 (0.3)	0	1 (0.7)	1 (0.6)	3 (1.5)	2 (1.9)	4 (4.2)	4 (6.8)	15 (1.8)	
末梢性浮腫	1 (0.3)	0	2 (1.4)	0	5 (2.4)	0	3 (3.2)	2 (3.4)	12 (1.4)	
失調	0	0	0	1 (0.6)	5 (2.4)	0	4 (4.2)	0	10 (1.2)	
無力症	2 (0.5)	1 (1.2)	2 (1.4)	2 (1.2)	0	2 (1.9)	2 (2.1)	0	9 (1.1)	
異常歩行	0	0	0	0	1 (0.5)	3 (2.8)	4 (4.2)	0	8 (0.9)	
顔面浮腫	2 (0.5)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	1 (0.9)	2 (2.1)	0	5 (0.6)	
幻覚	0	0	0	0	0	1 (0.9)	1 (1.1)	3 (5.1)	5 (0.6)	
頭痛	2 (0.5)	0	1 (0.7)	1 (0.6)	0	0	3 (3.2)	0	5 (0.6)	
弱視	1 (0.3)	0	0	1 (0.6)	1 (0.5)	1 (0.9)	1 (1.1)	0	4 (0.5)	
口内乾燥	1 (0.3)	0	0	0	0	0	4 (4.2)	0	4 (0.5)	
浮腫	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0	1 (1.1)	1 (1.7)	4 (0.5)	
悪心	3 (0.8)	0	2 (1.4)	0	1 (0.5)	1 (0.9)	0	0	4 (0.5)	
会話障害	0	0	0	0	0	2 (1.9)	1 (1.1)	1 (1.7)	4 (0.5)	
視覚異常	0	0	0	0	0	1 (0.9)	2 (2.1)	0	3 (0.4)	
便秘	0	0	0	0	0	1 (0.9)	2 (2.1)	0	3 (0.4)	
複視	0	0	0	1 (0.6)	0	0	2 (2.1)	0	3 (0.4)	
疼痛	1 (0.3)	1 (1.2)	2 (1.4)	0	0	0	0	0	3 (0.4)	
不安	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (1.1)	0	2 (0.2)	
筋無力症	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0	0	0	2 (0.2)	
神経過敏	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (1.7)	2 (0.2)	
失神	1 (0.3)	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.9)	0	0	2 (0.2)	
思考異常	2 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.9)	1 (1.1)	0	2 (0.2)	
心室性期外収縮	1 (0.3)	0	0	2 (1.2)	0	0	0	0	2 (0.2)	
回転性めまい	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.9)	0	0	2 (0.2)	

US CTD Appendix PHN062 より引用

例数 (%)

a) 治験 No.1008-030 (TID), 1008-045 (TID), 1008-127 (TID), 1008-132 (BID), 1008-196 (BID)

外国長期投与試験（2試験）において，投与中止の原因となった主な有害事象（いずれかの試験で2例以上に発現）を表48に示した。投与中止の原因となった有害事象のうち多く認められた事象（発現率：治験No.1008-061, 1008-198）は末梢性浮腫（3.9%，2.5%），傾眠（1.3%，3.3%），下痢（1.9%，1.1%），体重増加（1.9%，1.1%），浮動性めまい（1.9%，1.1%）および事故による外傷（3.2%，0.4%）であった。

表 48 投与中止の原因となった、因果関係を問わない主な有害事象
(いずれかの試験で2例以上)：外国長期投与試験

有害事象 (COSTART)	治験 No.1008-061	治験 No.1008-198
安全性評価対象例	154	275
有害事象による投与中止例	50 (32.5)	57 (20.7)
末梢性浮腫	6 (3.9)	7 (2.5)
傾眠	2 (1.3)	9 (3.3)
下痢	3 (1.9)	3 (1.1)
体重増加	3 (1.9)	3 (1.1)
浮動性めまい	3 (1.9)	3 (1.1)
事故による外傷	5 (3.2)	1 (0.4)
思考異常	1 (0.6)	4 (1.5)
弱視	1 (0.6)	4 (1.5)
錯乱	2 (1.3)	3 (1.1)
会話障害	3 (1.9)	1 (0.4)
便秘	0	3 (1.1)
嘔吐	1 (0.6)	2 (0.7)
健忘	0	3 (1.1)
悪心	1 (0.6)	2 (0.7)
狭心症	0	2 (0.7)
食欲不振	0	2 (0.7)
発疹	2 (1.3)	0
敗血症	2 (1.3)	0

治験 No.1008-061 総括報告書 Table 19, 例数 (%)
治験 No.1008-198 総括報告書 Section 9.1.28 より引用

2.7.4.2.1.4.2 重度の有害事象

国内試験

国内プラセボ対照試験（治験 No.A0081120）で認められた重度の有害事象を表 49 に示した。

プレガバリン群では 273 例中 8 例 (2.9%) 12 件, プラセボ群では 98 例中 3 例 (3.1%) 4 件の有害事象が重度と判断された。投与群別発現率はプレガバリン 600 mg/日群が最も高かったが、プラセボ群と大きな差はなかった。重度の有害事象のうちプレガバリン群で 2 例以上に認められた事象は、全身性浮腫および浮動性めまいであった。

表 49 因果関係を問わない重度の有害事象：国内プラセボ対照試験（治験 No.A0081120）

有害事象 (MedDRA)	プラセボ	プレガバリン (mg/日群)			
		150	300	600	合計
安全性評価対象例	98	87	89	97	273
有害事象発現例	62 (63.3)	65 (74.7)	78 (87.6)	90 (92.8)	233 (85.3)
重度の有害事象発現例	3 (3.1)	1 (1.1)	2 (2.2)	5 (5.2)	8 (2.9)
有害事象発現件数	172	157	251	316	724
軽度	158	134	222	272	628
中等度	10	22	26	36	84
重度	4	1	3	8	12
全身性浮腫	0	0	0	2 (2.1)	2 (0.7)
浮動性めまい	0	0	0	2 (2.1)	2 (0.7)
歩行障害	0	0	0	1 (1.0)	1 (0.4)
意識消失	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)
ヘルペス後神経痛	1 (1.0)	0	0	1 (1.0)	1 (0.4)
心房細動	0	0	0	1 (1.0)	1 (0.4)
低血圧	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)
背部痛	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)
便秘	0	0	0	1 (1.0)	1 (0.4)
小腸閉塞	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.4)
自殺既遂	1 (1.0)	0	0	0	0
脳梗塞	1 (1.0)	0	0	0	0
高血圧	1 (1.0)	0	0	0	0

治験 No.A0081120 総括報告書 表 21, Table 13.6.2.3 より引用

例数 (%)

国内長期投与試験（治験 No.A0081121）では 126 例中 124 例（98.4%）に有害事象が認められ、うち 5 例 7 件（自殺既遂，うっ血性心不全，胸痛，肺炎・肺の悪性新生物・喘鳴，浮動性めまい）の事象は重度と判断された。胸痛と浮動性めまいの各 1 例は，因果関係を否定できないと判断された。

外国試験

外国プラセボ対照試験（5 試験併合）において，プレガバリン群で 3 例以上に認められた重度の有害事象を表 50 に示した。

プレガバリン群では 852 例中 106 例（12.4%），プラセボ群では 398 例中 36 例（9.0%）に重度の有害事象が認められた。重度の有害事象のうちプレガバリン群で多く認められた事象は，浮動性めまいおよび傾眠であった。これらはプレガバリン投与により最も多く認められる有害事象であるが，それが重度である割合は浮動性めまいで 7.8%（17/218 例），傾眠で 10.1%（14/138 例）であった。

浮動性めまいおよび傾眠の発現時期，持続期間，被験者の状況（フローチャート）については，2.7.4.2.1.1.4～2.7.4.2.1.1.6 項に要約した。

表 50 プレガバリン群の3例以上に認められた因果関係を問わない重度の有害事象：
外国プラセボ対照試験^{a)}

有害事象 (COSTART)	プラセボ	プレガバリン (mg/日)						合計 ^{b)}
		150		300		600		
		BID	TID	BID	TID	BID	TID	
安全性評価対象例	398	138	164	206	106	95	59	852
有害事象発現例	227(57.0)	93(67.4)	109(66.5)	152(73.8)	88(83.0)	80(84.2)	52(88.1)	627(73.6)
重度の有害事象発現例	36(9.0)	15(10.9)	14(8.5)	31(15.0)	15(14.2)	18(18.9)	9(15.3)	106(12.4)
浮動性めまい	3(0.8)	3(2.2)	2(1.2)	6(2.9)	0	6(6.3)	0	17(2.0)
傾眠	0	0	0	3(1.5)	5(4.7)	2(2.1)	3(5.1)	14(1.6)
便秘	0	2(1.4)	0	2(1.0)	0	2(2.1)	0	7(0.8)
無力症	2(0.5)	2(1.4)	1(0.6)	1(0.5)	0	1(1.1)	0	6(0.7)
頭痛	2(0.5)	1(0.7)	3(1.8)	0	1(0.9)	1(1.1)	0	6(0.7)
胸痛	0	0	1(0.6)	1(0.5)	1(0.9)	0	0	4(0.5)
錯乱	0	0	1(0.6)	0	0	1(1.1)	1(1.7)	3(0.4)
口内乾燥	1(0.3)	0	0	1(0.5)	0	2(2.1)	0	3(0.4)
顔面浮腫	1(0.3)	1(0.7)	0	1(0.5)	0	1(1.1)	0	3(0.4)
幻覚	0	1(0.7)	0	0	0	1(1.1)	1(1.7)	3(0.4)
下肢痙攣	0	1(0.7)	0	0	0	1(1.1)	1(1.7)	3(0.4)
疼痛	2(0.5)	2(1.4)	0	0	1(0.9)	0	0	3(0.4)
発疹	1(0.3)	0	1(0.6)	0	1(0.9)	0	1(1.7)	3(0.4)
失神	1(0.3)	0	0	2(1.0)	1(0.9)	0	0	3(0.4)

US CTD 2.7.4NeP Table 63 より引用

例数 (%)

a) 治験 No.1008-030 (TID), 1008-045 (TID), 1008-127 (TID), 1008-132 (BID), 1008-196 (BID)

b) 150, 300, 600 mg/日以外の用量 (75 mg/日) を含む。

外国長期投与試験 (2 試験併合) で 2 例以上に認められた重度の有害事象を表 51 に示した。

外国長期投与試験では 429 例中 122 例 (28.4%) に重度の有害事象が認められた。重度の有害事象は発現したすべての有害事象の 11.0% (196/1778 件) に相当した。多く認められた重度の有害事象 (発現率) は、背部痛 (2.1%), 転倒 (1.4%), 浮動性めまい (1.4%) および末梢性浮腫 (1.2%) であった。

表 51 2 例以上に認められた因果関係を問わない重度の有害事象：
外国長期投与試験（治験 No.1008-061, 1008-198）

有害事象（MedDRA）	2 試験併合
安全性評価対象例	429
有害事象発現例	379 (88.3)
重度の有害事象発現例	122 (28.4)
有害事象発現件数	1778
軽度	906
中等度	676
重度	196
背部痛	9 (2.1)
転倒	6 (1.4)
浮動性めまい	6 (1.4)
末梢性浮腫	5 (1.2)
心筋梗塞	4 (0.9)
便秘	4 (0.9)
運動失調	4 (0.9)
頭痛	4 (0.9)
傾眠	4 (0.9)
回転性めまい	3 (0.7)
肺炎	3 (0.7)
脳血管発作	3 (0.7)
心不全	2 (0.5)
白内障	2 (0.5)
腹痛	2 (0.5)
下痢	2 (0.5)
胃腸出血	2 (0.5)
丹毒	2 (0.5)
胃腸炎	2 (0.5)
带状疱疹	2 (0.5)
インフルエンザ	2 (0.5)
筋痛	2 (0.5)
乳癌	2 (0.5)
肝転移	2 (0.5)
前立腺癌	2 (0.5)
不安	2 (0.5)
うつ病	2 (0.5)
急性腎不全	2 (0.5)
尿失禁	2 (0.5)
呼吸困難	2 (0.5)
そう痒症	2 (0.5)
発疹	2 (0.5)
2.7.4.7 Table 2.1 より引用	例数 (%)

2.7.4.2.1.5 器官別または症候群別有害事象の解析

2.7.4.2.1.5.1 器官別

国内試験

国内プラセボ対照試験（治験 No.A0081120）で認められたすべての有害事象を器官別大分類ごとに集計し、表 52 に要約して示した。有害事象の器官別大分類で発現頻度が高かったのは、プレガバリン群では神経系障害（48.4%）、全身障害および投与局所様態（26.0%）、胃腸障害（24.9%）、臨床検査（20.5%）、プラセボ群では胃腸障害（23.5%）、神経系障害（22.4%）であった。

表 52 因果関係を問わない有害事象の器官分類別発現率：
国内プラセボ対照試験（治験 No.A0081120）

MedDRA 器官別大分類	プラセボ	プレガバリン
安全性評価対象例	98	273
有害事象発現例	62 (63.3)	233 (85.3)
神経系障害	22 (22.4)	132 (48.4)
全身障害および投与局所様態	10 (10.2)	71 (26.0)
胃腸障害	23 (23.5)	68 (24.9)
臨床検査	11 (11.2)	56 (20.5)
眼障害	15 (15.3)	51 (18.7)
感染症および寄生虫症	14 (14.3)	41 (15.0)
筋骨格系および結合組織障害	13 (13.3)	31 (11.4)
傷害、中毒および処置合併症	5 (5.1)	30 (11.0)
皮膚および皮下組織障害	14 (14.3)	30 (11.0)
心臓障害	3 (3.1)	13 (4.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.0)	12 (4.4)
精神障害	4 (4.1)	11 (4.0)
耳および迷路障害	3 (3.1)	6 (2.2)
代謝および栄養障害	1 (1.0)	6 (2.2)
腎および尿路障害	0	4 (1.5)
生殖系および乳房障害	0	3 (1.1)
血管障害	1 (1.0)	3 (1.1)
先天背、家族性および遺伝性障害	1 (1.0)	2 (0.7)
肝胆道系障害	0	2 (0.7)
免疫系障害	0	1 (0.4)
血液およびリンパ系障害	1 (1.0)	0
良性・悪性および詳細不明の新生物	1 (1.0)	0

治験 No.A0081120 総括報告書 Table 13.6.2.2 より引用
プレガバリン群での発現率が高い順に提示した。

例数 (%)

国内長期投与試験（治験 No.A0081121）で認められたすべての有害事象を器官別大分類ごとに集計し、表 53 に要約して示した。最も多く認められたのは神経系障害（46.0%）であり、次いで感染症および寄生虫症（38.9%）、胃腸障害、臨床検査（各 34.9%）であった。

表 53 因果関係を問わない有害事象の器官分類別発現率：
国内長期投与試験（治験 No.A0081121）

MedDRA 器官別大分類 (ver 11.0)	治験 No.A0081121
安全性評価対象例	126
有害事象発現例	124 (98.4)
神経系障害	58 (46.0)
感染症および寄生虫症	49 (38.9)
胃腸障害	44 (34.9)
臨床検査	44 (34.9)
全身障害および投与局所様態	40 (31.7)
眼障害	39 (31.0)
皮膚および皮下組織障害	39 (31.0)
筋骨格系および結合組織障害	37 (29.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	21 (16.7)
傷害、中毒および処置合併症	21 (16.7)
代謝および栄養障害	10 (7.9)
心臓障害	9 (7.1)
精神障害	8 (6.3)
血管障害	6 (4.8)
腎および尿路障害	5 (4.0)
肝胆道系障害	3 (2.4)
免疫障害	3 (2.4)
生殖系および乳房障害	2 (1.6)
血液およびリンパ系障害	2 (1.6)
耳および迷路障害	2 (1.6)
内分泌障害	1 (0.8)
良性、悪性および詳細不明の新生物	1 (0.8)
治験 No.A0081121 総括報告書 Table 13.6.2.2 より引用 発現率が高い順に提示した。	例数 (%)

外国試験

外国プラセボ対照試験（5 試験併合）で認められたすべての有害事象を器官別大分類ごとに集計し、表 54 に要約して示した。有害事象の器官別大分類で発現頻度が高かったのは、プレガバリン群では神経系障害（45.9%）、全身障害および投与局所様態（22.8%）、胃腸障害（21.4%）、感染症および寄生虫症（15.4%）、プラセボ群では神経系障害（23.1%）であった。

表 54 因果関係を問わない有害事象の器官分類別発現率：外国プラセボ対照試験^{a)}

MedDRA 器官別大分類	プラセボ	プレガバリン
安全性評価対象例	398	852
有害事象発現例	228 (57.3)	627 (73.6)
神経系障害	92 (23.1)	391 (45.9)
全身障害および投与局所様態	51 (12.8)	194 (22.8)
胃腸障害	64 (16.1)	182 (21.4)
感染症および寄生虫症	40 (10.1)	131 (15.4)
眼障害	21 (5.3)	101 (11.9)
筋骨格系および結合組織障害	28 (7.0)	89 (10.4)
精神障害	18 (4.5)	76 (8.9)
臨床検査	20 (5.0)	69 (8.1)
皮膚および皮下組織障害	32 (8.0)	54 (6.3)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	18 (4.5)	46 (5.4)
傷害，中毒および処置合併症	10 (2.5)	35 (4.1)
腎および尿路障害	7 (1.8)	29 (3.4)
心臓障害	12 (3.0)	25 (2.9)
血管障害	12 (3.0)	25 (2.9)
代謝および栄養障害	9 (2.3)	20 (2.3)
耳および迷路障害	3 (0.8)	18 (2.1)
生殖系および乳房障害	5 (1.3)	12 (1.4)
血液およびリンパ系障害	2 (0.5)	5 (0.6)
免疫系障害	2 (0.5)	2 (0.2)
良性・悪性および詳細不明の新生物	1 (0.3)	2 (0.2)
肝胆道系障害	2 (0.5)	1 (0.1)
外科および内科処置	1 (0.3)	0

2.7.4.7 Table 5.1.2 より引用

例数 (%)

プレガバリン群での発現率が高い順に提示した。

a) 治験 No.1008-030 (TID), 1008-045 (TID), 1008-127 (TID), 1008-132 (BID), 1008-196 (BID)

外国長期投与試験(2試験併合)で認められたすべての有害事象を器官別大分類ごとに集計し、表 55 に要約して示した。最も多く認められたのは神経系障害(44.8%)であり、次いで感染症および寄生虫症(39.6%)、胃腸障害(33.1%)、全身障害および投与局所様態(30.8%)、筋骨格系および結合組織障害(23.8%)であった。

表 55 因果関係を問わない有害事象の器官分類別発現率：
外国長期投与試験（治験 No.1008-061, 1008-198）

MedDRA 器官別大分類	2 試験併合
安全性評価対象例	429
有害事象発現例	379 (88.3)
神経系障害	192 (44.8)
感染症および寄生虫症	170 (39.6)
胃腸障害	142 (33.1)
全身障害および投与局所様態	132 (30.8)
筋骨格系および結合組織障害	102 (23.8)
臨床検査	85 (19.8)
皮膚および皮下組織障害	72 (16.8)
精神障害	63 (14.7)
眼障害	61 (14.2)
傷害, 中毒および処置合併症	60 (14.0)
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	50 (11.7)
心臓障害	42 (9.8)
血管障害	33 (7.7)
代謝および栄養障害	31 (7.2)
腎および尿路障害	27 (6.3)
耳および迷路障害	18 (4.2)
血液およびリンパ系障害	18 (4.2)
良性, 悪性および詳細不明の新生物	14 (3.3)
生殖系および乳房障害	11 (2.6)
肝胆道系障害	4 (0.9)
内分泌障害	3 (0.7)
免疫系障害	3 (0.7)
2.7.4.7 Table 2.1 より引用	例数 (%)

2.7.4.2.1.5.2 その他の安全性に関する解析

帯状疱疹後神経痛患者を対象とした試験において、臨床的に重要と考えられる表 56 に示した有害事象に関し、帯状疱疹後神経痛患者を対象としたプラセボ対照試験（国内、外国）および帯状疱疹後神経痛以外の適応症（糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛、線維筋痛症、てんかん、全般性不安障害）のプラセボ対照試験（外国）の各集団で比較検討を行った。

表 56 臨床的に重要と考えられる有害事象

臨床的に重要と考えられる有害事象	対応する MedDRA 器官別大分類または基本語	
体重増加および末梢性浮腫	体重増加, 末梢性浮腫	
事故による外傷に関する有害事象	転倒, 挫傷, 損傷, 関節捻挫, 皮膚裂傷, 筋挫傷	
中枢神経系の有害事象	運動機能	運動失調, 協調運動異常, 歩行障害, 会話障害
	精神状態	思考異常, 健忘, 錯乱状態, 昏迷
	神経精神障害	多幸気分, うつ病, 自殺企図, 自殺既遂, 大うつ病, 離人症, 激越, 感情不安定, 幻覚, 精神病性障害, 敵意
	痙攣	痙攣, 筋攣縮, ミオクローヌス
新生物	良性, 悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	
眼に関する有害事象	霧視, 複視, 弱視, 視覚障害, 視力低下, 動揺視, 光視症, 暗点, 調節障害, 深径覚の変化, 失明, 一過性失明, 片側失明, 光輪視, 近視, 老視, 一過性視力低下, 視野欠損, 半盲, 同名性半盲, トンネル状視野	
生殖毒性所見との関連性, 性機能に関する有害事象	勃起不全, リビドー減退, リビドー消失, 無オルガスム症, オルガスム異常, 射精障害, 射精不能, 男性性機能不全, 性機能不全	

(1) 体重増加および末梢性浮腫

帯状疱疹後神経痛患者を対象とした国内および外国のプラセボ対照試験において (2.7.4.2.1.1.2 項参照), プレガバリン群での発現率がプラセボ群に比べて高かった体重増加と末梢性浮腫について検討した。

1) 体重増加

因果関係を問わない体重増加の発現率を表 57 に要約して示した。

表 57 因果関係を問わない体重増加の発現率：プラセボ対照試験

国内/外国	国内		外国											
	帯状疱疹後神経痛		帯状疱疹後神経痛		糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛		線維筋痛症		てんかん		全般性不安障害		全適応症合計	
投与群	プラセボ	PGB	プラセボ	PGB	プラセボ	PGB	プラセボ	PGB	プラセボ	PGB	プラセボ	PGB	プラセボ	PGB
安全性評価対象例	98	273	415	924	507	1179	505	1517	515	1187	484	1146	2426	5953
体重増加	0	32 (11.7)	3	47 (5.1)	2	65 (5.5)	11	166 (10.9)	9	137 (11.5)	6	43 (3.8)	31	458 (7.7)

治験 No.A0081120 総括報告書 Table 13.6.2.3 および Fibromyalgia ISS Table 31 より引用

例数 (%)

PGB：プレガバリン

全適応症

全適応症合計において、体重増加の発現率はプラセボ群で 1.3% (31/2426 例), プレガバリン群で 7.7% (458/5953 例) であり、いずれの適応症においても、プレガバリン群における体重増加の発現率はプラセボ群より高かった。また、適応症別ではてんかん(11.5%)および線維筋痛症(10.9%)

のプレガバリン群で発現率が高かった。

帯状疱疹後神経痛患者

帯状疱疹後神経痛患者を対象としたプラセボ対照試験における体重増加の発現率は、国内試験ではプラセボ群 0% (0/98 例)、プレガバリン群 11.7% (32/273 例)、外国試験ではプラセボ群 0.7% (3/415 例)、プレガバリン群 5.1% (47/924 例) であった。国内試験のプレガバリン群における体重増加の発現率は、外国試験に比べて高かった。人口統計学的特性と体重増加との関連を検討した結果、国内、外国いずれにおいても性別および年齢による明確な影響は認められなかった。体重増加が重篤な有害事象として報告された被験者および体重増加により投与を中止した被験者は国内、外国試験ともにいなかった。

長期投与試験における体重増加の発現率は国内試験では 15.1% (19/126 例)、外国試験では 10.3% (44/429 例) であった。国内試験で 1 例、外国試験で 6 例が体重増加により投与を中止した。

2) 末梢性浮腫

上肢または下肢、足、足首、脚、手、手指の浮腫または腫脹として医師により報告された有害事象が、MedDRA 基本語として末梢性浮腫に読み替えられた。

因果関係を問わない末梢性浮腫の発現率を表 58 に要約して示した。

表 58 因果関係を問わない末梢性浮腫の発現率：プラセボ対照試験

国内/外国	国内				外国									
	帯状疱疹後神経痛		帯状疱疹後神経痛		糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛		線維筋痛症		てんかん		全般性不安障害		全適応症合計	
投与群	プラセボ	PGB	プラセボ	PGB	プラセボ	PGB	プラセボ	PGB	プラセボ	PGB	プラセボ	PGB	プラセボ	PGB
安全性評価対象例	98	273	415	924	507	1179	505	1517	515	1187	484	1146	2426	5953
末梢性浮腫	1 (1.0)	34 (12.5)	11 (2.7)	83 (9.0)	11 (2.2)	97 (8.2)	10 (2.0)	97 (6.4)	9 (1.7)	39 (3.3)	2 (0.4)	18 (1.6)	43 (1.8)	334 (5.6)

治験 No.A0081120 総括報告書 Table 13.6.2.3 および Fibromyalgia ISS Table 31 より引用

例数 (%)

PGB：プレガバリン

全適応症

全適応症合計において、末梢性浮腫の発現率はプラセボ群で 1.8% (43/2426 例)、プレガバリン群で 5.6% (334/5953 例) であり、いずれの適応症においても、プレガバリン群における末梢性浮腫の発現率はプラセボ群より高かった。また、適応症別では帯状疱疹後神経痛 (9.0%) および糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛 (8.2%) のプレガバリン群で発現率が高かった。てんかんおよび全般性不安障害では末梢性浮腫の発現率は低く、かつプレガバリン群とプラセボ群で大きな差はなかった。

帯状疱疹後神経痛患者

帯状疱疹後神経痛患者における末梢性浮腫の発現率は、国内試験ではプラセボ群 1.0% (1/98 例) およびプレガバリン群 12.5% (34/273 例)、外国試験ではプラセボ群 2.7% (11/415 例) およびプレ

ガバリン群 9.0% (83/924 例) であった。国内試験のプレガバリン群における末梢性浮腫の発現率は 150 mg/日群 4.6% (4/87 例), 300 mg/日群 13.5% (12/89 例), 600 mg/日群 18.6% (18/97 例) であり, プレガバリンの用量増加に伴って発現率が増加する傾向にあったが, 外国試験では投与量との関係は明らかでなかった。プレガバリン群において末梢性浮腫により投与を中止した被験者は, 国内試験では 273 例中 3 例 (プレガバリン 300 mg/日群 1 例および 600 mg/日群 2 例), 外国試験では 852 例中 12 例であった。末梢性浮腫が重篤な有害事象として報告された被験者は外国試験の 1 例 (300 mg/日投与) のみであり, 国内試験ではいなかった。

プレガバリン群における因果関係を問わない末梢性浮腫の発現率を年齢別に検討した結果, 国内試験では 65 歳未満で 4.9%, 65 歳以上 75 歳未満で 14.3%, 75 歳以上で 15.0% であった。外国試験では 65 歳未満で 4.7%, 65 歳以上 75 歳未満で 8.9%, 75 歳以上で 10.8% であった。国内, 外国試験ともに 65 歳以上の被験者では 65 歳未満の被験者に比較して末梢性浮腫の発現率が高かった (2.7.4.5.1 項参照)。

なお, 外国プラセボ対照試験 1 試験 (治験 No.1008-196) および国内プラセボ対照試験 (治験 No.A0081120) では浮腫の評価を実施し, 浮腫が認められた場合には有害事象として報告することとした。浮腫の評価の結果は 2.7.4.4.3.4 項に示した。

3) 体重増加と浮腫の関連

帯状疱疹後神経痛患者を対象としたプラセボ対照試験のプレガバリン群において, 7%以上の体重増加が認められた被験者のうち浮腫の有害事象 (末梢性浮腫のほか, 浮腫, 顔面浮腫, 全身性浮腫を含む) が認められた被験者は, 国内試験では 31 例中 10 例, 外国試験では 68 例中 17 例であった。

(2) 事故による外傷に関連する有害事象

COSTART 基本語「事故による外傷 (Accidental injury)」にコードされる医師報告用語は骨折, 裂傷, やけど, 転倒, 挫傷, 銃創など多岐に渡っており, その他に「頭皮裂傷および頭部の挫傷」というような複数の医師報告用語も含まれる。

MedDRA 用語では Accidental injury は下層語であり, それに相当する基本語は「損傷」ではあるが, 医師報告用語に遡及して MedDRA 基本語への読み替えを行った結果, 上位 6 つの MedDRA 基本語は転倒, 挫傷, 損傷, 関節捻挫, 皮膚裂傷, 筋挫傷であった。本項ではこの 6 つの MedDRA 基本語について検討した。

因果関係を問わない事故による外傷に関連する有害事象の発現率を表 59 に要約して示した。

表 59 因果関係を問わない、事故による外傷に関連する有害事象の発現率：プラセボ対照試験

国内/外国	国内				外国									
	帯状疱疹後神経痛		帯状疱疹後神経痛		糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛		線維筋痛症		てんかん		全般性不安障害		全適応症合計	
投与群	プラセボ	PGB	プラセボ	PGB	プラセボ	PGB	プラセボ	PGB	プラセボ	PGB	プラセボ	PGB	プラセボ	PGB
安全性評価対象例	98	273	415	924	507	1179	505	1517	515	1187	484	1146	2426	5953
転倒	4 (4.1)	17 (6.2)	2 (0.5)	16 (1.7)	2 (0.4)	20 (1.7)	0	20 (1.3)	8 (1.6)	19 (1.6)	0	3 (0.3)	12 (0.5)	78 (1.3)
挫傷	2 (2.0)	12 (4.4)	2 (0.5)	3 (0.3)	2 (0.4)	5 (0.4)	3 (0.6)	6 (0.4)	7 (1.4)	21 (1.8)	3 (0.6)	5 (0.4)	17 (0.7)	40 (0.7)
損傷	0	0	1 (0.2)	2 (0.2)	3 (0.6)	2 (0.2)	3 (0.6)	12 (0.8)	6 (1.2)	8 (0.7)	0	4 (0.3)	13 (0.5)	28 (0.5)
関節捻挫	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	0	2 (0.2)	1 (0.2)	14 (0.9)	2 (0.4)	8 (0.7)	0	4 (0.3)	4 (0.2)	28 (0.5)
皮膚裂傷	0	1 (0.4)	1 (0.2)	3 (0.3)	1 (0.2)	4 (0.3)	3 (0.6)	3 (0.2)	3 (0.6)	13 (1.1)	1 (0.2)	5 (0.4)	9 (0.4)	28 (0.5)
筋挫傷	0	0	1 (0.2)	3 (0.3)	0	1 (0.1)	3 (0.6)	7 (0.5)	0	1 (0.1)	2 (0.4)	3 (0.3)	6 (0.2)	15 (0.3)

治験 No.A0081120 総括報告書 Table 13.6.2.3 および Fibromyalgia ISS Appendix A1.1 より引用

例数 (%)

PGB：プレガバリン

全適応症

全適応症合計において、因果関係を問わない転倒、挫傷、損傷、関節捻挫、皮膚裂傷、筋挫傷それぞれの発現率は、プラセボ群（2426 例中）で 0.5%（12 例）、0.7%（17 例）、0.5%（13 例）、0.2%（4 例）、0.4%（9 例）、0.2%（6 例）、プレガバリン群（5953 例中）で 1.3%（78 例）、0.7%（40 例）、0.5%（28 例）、0.5%（28 例）、0.5%（28 例）、0.3%（15 例）であった。プレガバリン群における転倒の発現率は、てんかん以外の適応症ではプラセボ群よりも高かった。挫傷、損傷、関節捻挫、皮膚裂傷および筋挫傷の発現率は、適応症問わず全般的に低く、かつプラセボ群とプレガバリン群で大きな差はなかった。てんかん患者を対象とした試験では、プラセボ群、プレガバリン群ともに、転倒および挫傷の発現率が他の適応症よりも高かった。

帯状疱疹後神経痛

帯状疱疹後神経痛患者を対象としたプラセボ対照試験において、因果関係を問わない転倒の発現率は国内試験のプラセボ群で 4.1%（4/98 例）、プレガバリン群で 6.2%（17/273 例）、外国試験ではプラセボ群 0.5%（2/415 例）、プレガバリン群 1.7%（16/924 例）であった。転倒の発現率は国内、外国試験ともプレガバリン群のほうがプラセボ群よりもわずかに高かった。

挫傷の発現率は国内試験のプラセボ群で 2.0%（2/98 例）、プレガバリン群で 4.4%（12/273 例）、外国試験ではプラセボ群 0.5%、プレガバリン群 0.3%であり、国内試験ではプレガバリン群のほうがプラセボ群に比べてやや高かった。損傷、関節捻挫、皮膚裂傷、筋挫傷が認められた被験者は国内、外国試験とも少数例であった。

事故による外傷に関連する有害事象が重篤な有害事象として報告された被験者は、国内試験では 2 例（治験 No.1008-3J のプレガバリン 150 mg/日群および 450 mg/日群各 1 例、表 37 参照）、外国試験では 1 例（プレガバリン 300 mg/日、表 38 参照）であった。事故による外傷に関連する有害事象により投与を中止した被験者は国内試験で 1 例（転倒、治験 No.A0081120 のプレガバリン 600 mg/日群、表 44 参照）、外国試験で 1 例（プラセボ群）であった。

(3) 中枢神経系の有害事象

プレガバリンは中枢神経系に作用する化合物であるため、プレガバリン投与により中枢神経系の有害事象が発現する可能性がある。本項では中枢神経系の有害事象を以下の4つに分類して検討した。なお、浮動性めまいおよび傾眠については2.7.4.2.1.1.4~2.7.4.2.1.1.6項に別途示した。

- ・ 運動機能：運動失調，協調運動異常，歩行障害および会話障害
- ・ 精神状態：思考異常，健忘，錯乱状態および昏迷
- ・ 神経精神障害：多幸気分，うつ病，自殺企図，自殺既遂，大うつ病，離人症，激越，感情不安定，幻覚，精神病性障害および敵意
- ・ 痙攣：痙攣，筋痙縮およびミオクローヌス

因果関係を問わない中枢神経系の有害事象の発現率を表60に要約して示した。

表 60 因果関係を問わない中枢神経系の有害事象の発現率：プラセボ対照試験

国内/外国	国内				外国									
	帯状疱疹後神経痛		帯状疱疹後神経痛		糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛		線維筋痛症		てんかん		全般性不安障害		全適応症合計	
適応症	プラセボ	PGB	プラセボ	PGB	プラセボ	PGB	プラセボ	PGB	プラセボ	PGB	プラセボ	PGB	プラセボ	PGB
安全性評価対象例	98	273	415	924	507	1179	505	1517	515	1187	484	1146	2426	5953
運動機能：														
運動失調	0	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
協調運動異常	0	0	2(0.5)	32(3.5)	5(1.0)	23(2.0)	5(1.0)	29(1.9)	11(2.1)	139(11.7)	4(0.8)	66(5.8)	27(1.1)	289(4.9)
歩行障害	1(1.0)	4(1.5)	2(0.5)	29(3.1)	0	10(0.8)	0	21(1.4)	2(0.4)	33(2.8)	0	3(0.3)	4(0.2)	96(1.6)
会話障害	0	0	0	3(0.3)	0	1(0.1)	0	4(0.3)	0	17(1.4)	0	2(0.2)	0	27(0.5)
精神状態：														
思考異常	0	1(0.4)	0	2(0.2)	0	1(0.1)	2(0.4)	8(0.5)	1(0.2)	6(0.5)	0	1(0.1)	3(0.1)	18(0.3)
健忘	0	3(1.1)	0	11(1.2)	1(0.2)	5(0.4)	4(0.8)	21(1.4)	2(0.4)	15(1.3)	3(0.6)	10(0.9)	10(0.4)	62(1.0)
錯乱状態	0	0	2(0.5)	18(1.9)	2(0.4)	18(1.5)	1(0.2)	39(2.6)	5(1.0)	27(2.3)	1(0.2)	12(1.0)	11(0.5)	114(1.9)
昏迷	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2(0.2)	0	0	0	2(0.03)
神経精神障害：														
多幸気分	0	0	0	6(0.6)	1(0.2)	11(0.9)	6(1.2)	85(5.6)	1(0.2)	11(0.9)	4(0.8)	37(3.2)	12(0.5)	150(2.5)
うつ病	0	0	1(0.2)	0	2(0.4)	6(0.5)	10(2.0)	35(2.3)	7(1.4)	12(1.0)	8(1.7)	10(0.9)	28(1.2)	63(1.1)
自殺企図	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	0	1(0.02)
自殺既遂	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	0	1(0.02)
大うつ病	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
離人症	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	4(0.3)	0	0	0	5(0.4)	1(0.04)	9(0.2)
激越	0	0	1(0.2)	1(0.1)	0	1(0.1)	0	6(0.4)	0	9(0.8)	5(1.0)	7(0.6)	6(0.2)	24(0.4)
感情不安定	0	0	0	1(0.1)	0	0	0	3(0.2)	2(0.4)	0	0	3(0.3)	2(0.08)	7(0.1)
幻覚	0	0	0	4(0.4)	0	0	0	3(0.2)	0	3(0.3)	0	0	0	10(0.2)
精神病性障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	0	1(0.02)
敵意	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
痙攣：														
痙攣	0	0	0	0	1(0.2)	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	1(0.04)	1(0.02)
筋痙縮	1(1.0)	1(0.4)	6(1.4)	10(1.1)	11(2.2)	15(1.3)	12(2.4)	56(3.7)	2(0.4)	4(0.3)	5(1.0)	10(0.9)	36(1.5)	95(1.6)
ミオクローヌス	0	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	2(0.4)	15(1.3)	0	1(0.1)	2(0.08)	17(0.3)

治験 No.A0081120 総括報告書 Table 13.6.2.3 および Fibromyalgia ISS Table 31, Appendix A1.2 より引用 例数 (%)
 PGB：プレガバリン

1) 運動機能

全適応症

全適応症合計において、因果関係を問わない協調運動異常、歩行障害および会話障害の発現率はプラセボ群（2426 例中）で 1.1%（27 例）、0.2%（4 例）および 0%（0 例）、プレガバリン群（5953 例中）では 4.9%（289 例）、1.6%（96 例）および 0.5%（27 例）であった。これら 3 つの有害事象の発現率はプレガバリン群のほうがプラセボ群に比べて高かった。運動失調は認められなかった。

適応症別ではてんかんの発現率が最も高く、次いで帯状疱疹後神経痛、全般性不安障害での発現率が高かった。

帯状疱疹後神経痛

帯状疱疹後神経痛患者を対象としたプラセボ対照試験において、運動機能に関連する有害事象は、国内試験では運動失調がプレガバリン群の 1 例（0.4%）、歩行障害がプラセボ群の 1 例（1.0%）およびプレガバリン群の 4 例（1.5%）に認められた。外国試験では協調運動異常がプラセボ群 0.5%（2/415 例）およびプレガバリン群 3.5%（32/924 例）、歩行障害がプラセボ群 0.5%（2/415 例）およびプレガバリン群 3.1%（29/924 例）に認められ、プレガバリン群のほうがプラセボ群に比べて発現率が高かった。

年齢の影響を検討したところ、国内、外国試験とも 65 歳以上の被験者集団と 65 歳未満の被験者集団で、これらの有害事象の発現率に大きな差は認められなかった。

2) 精神状態

全適応症

全適応症合計において、因果関係を問わない思考異常、健忘、錯乱状態および昏迷の発現率はそれぞれ、プラセボ群（2426 例中）で 0.1%（3 例）、0.4%（10 例）、0.5%（11 例）および 0%（0 例）、プレガバリン群（5953 例中）で 0.3%（18 例）、1.0%（62 例）、1.4%（114 例）および 0.03%（2 例）であった。健忘、錯乱状態の発現率はプレガバリン群のほうがプラセボ群に比べて高かった。

適応症別では、錯乱状態の発現率は線維筋痛症（2.6%）およびてんかん（2.3%）のプレガバリン群で他の適応症に比べ高かった。思考異常および昏迷の発現率はいずれの適応症でも、プレガバリン群、プラセボ群ともに低かった。

帯状疱疹後神経痛

帯状疱疹後神経痛患者を対象としたプラセボ対照試験において、精神状態に関連する有害事象は、国内試験では思考異常がプレガバリン群の 1 例（0.4%）、健忘がプレガバリン群の 3 例（1.1%）に認められた。外国試験では健忘がプラセボ群 0%（0/415 例）に対してプレガバリン群 1.2%（11/924 例）、錯乱状態がプラセボ群 0.5%（2/415 例）に対してプレガバリン群 1.9%（18/924 例）認められ、プレガバリン群の発現率はプラセボ群に比べて高かった。年齢の影響を検討したところ、国内、外国試験とも 65 歳以上の被験者集団と 65 歳未満の被験者集団でこれらの有害事象の発現率に大きな差は認められなかった。

3) 神経精神障害

(a) 多幸気分

外国試験で認められた多幸気分は、治験責任医師により主に「euphoria」または「euphoric」として報告されたが、気分高揚、高揚状態、過度の幸福感、衝動亢進、幸福感の増加、上機嫌、恍惚または陶酔状態として報告される場合もあった。

全適応症

全適応症合計において、因果関係を問わない多幸気分の発現率はプラセボ群で 0.5% (12/2426 例)、プレガバリン群で 2.5% (150/5953 例) であり、プレガバリン群のほうがプラセボ群に比べて高かった。

適応症別では、線維筋痛症 (5.6%) および全般性不安障害 (3.2%) のプレガバリン群で他の適応症に比べて高かった。帯状疱疹後神経痛での多幸気分の発現率は他の適応症よりも低かった。

帯状疱疹後神経痛

帯状疱疹後神経痛患者を対象としたプラセボ対照試験において、国内試験では多幸気分は認められなかった。外国試験ではプレガバリン群 924 例中 6 例 (0.6%) に因果関係を問わない多幸気分が認められた。

(b) うつ病、自殺企図、自殺既遂および大うつ病

全適応症

全適応症合計において、因果関係を問わないうつ病の発現率はプラセボ群で 1.2% (28/2426 例)、プレガバリン群で 1.1% (63/5953 例) であり、同程度であった。適応症別に発現率を見ると、線維筋痛症で高く、帯状疱疹後神経痛の患者では低かった。

自殺企図はてんかんのプレガバリン群 1 例に、自殺既遂はてんかんのプレガバリン群 1 例に認められた。大うつ病は認められなかった。

帯状疱疹後神経痛

帯状疱疹後神経痛患者を対象としたプラセボ対照試験において、自殺既遂が国内試験 (治験 No.A0081120) のプラセボ群 98 例中 1 例に認められたが、自殺既遂と治験薬との因果関係はないと判断された (2.7.4.2.1.2 項および表 33 参照)。その他、うつ病が外国試験のプラセボ群 415 例中 1 例に認められた。自殺企図および大うつ病は、帯状疱疹後神経痛患者では認められなかった。

(c) 離人症、激越、感情不安定、幻覚、精神病性障害および敵意

全適応症

全適応症合計において認められた、因果関係を問わない離人症、激越、感情不安定、幻覚および精神病性障害はいずれも少数であった。敵意は認められなかった。

適応症別では、線維筋痛症、てんかんおよび全般性不安障害のプレガバリン群での発現例が主

であった。

帯状疱疹後神経痛

帯状疱疹後神経痛患者を対象としたプラセボ対照試験において、国内試験では離人症、激越、感情不安定、幻覚、精神病性障害および敵意は認められなかった。外国試験では激越がプラセボ群 0.2% (1/415 例) およびプレガバリン群 0.1% (1/924 例)、感情不安定がプレガバリン群 0.1% (1/924 例)、幻覚がプレガバリン群 0.4% (4/924 例) に認められた。

4) 痙攣

全適応症

全適応症合計において、因果関係を問わない筋痙縮の発現率は、プラセボ群 (2426 例中) で 1.5% (36 例)、プレガバリン群で 1.6% (95 例) であり同程度であった。筋痙縮が認められた被験者の大半は線維筋痛症患者であった。痙攣は糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛のプラセボ群 (507 例中) およびてんかんのプレガバリン群 (1187 例中) で各 1 例に認められたのみであった。ミオクローヌスはプレガバリン群 5953 例中 17 例 (0.3%) に認められたが、うち 15 例はてんかん患者であった。

帯状疱疹後神経痛

帯状疱疹後神経痛患者を対象としたプラセボ対照試験において、国内試験では筋痙縮がプラセボ群 1.0% (1/98 例)、プレガバリン群 0.4% (1/273 例) に認められた。外国試験でも同様に筋痙縮がプラセボ群 1.4% (6/415 例) およびプレガバリン群 1.1% (10/924 例) に認められた。

(4) 新生物

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、全適応症を含む外国プラセボ対照試験において認められた、因果関係を問わない新生物 [MedDRA 器官別大分類で「良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)」に分類された事象] の発現率を表 61 に示した。

表 61 因果関係を問わない新生物^{a)}の発現率：プラセボ対照試験

国内/外国	国内		外国											
	帯状疱疹後神経痛		帯状疱疹後神経痛		糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛		線維筋痛症		てんかん		全般性不安障害		全適応症合計	
投与群	プラセボ	PGB	プラセボ	PGB	プラセボ	PGB	プラセボ	PGB	プラセボ	PGB	プラセボ	PGB	プラセボ	PGB
安全性評価対象例	98	273	415	924	507	1179	505	1517	515	1187	484	1146	2426	5953
新生物	1 (1.0)	0	1 (0.2)	3 ^{b)} (0.3)	2 (0.4)	3 (0.3)	1 (0.2)	3 (0.2)	3 (0.6)	0	0	1 (0.1)	7 (0.3)	10 (0.2)

治験 No.A0081120 総括報告書 Table 13.6.2.3 および Fibromyalgia ISS Appendix A1.1 より引用

例数 (%)

PGB：プレガバリン

a) MedDRA 器官別大分類で「良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)」に分類された事象

b) 3 例中 1 例は神経障害性疼痛患者を対象とした試験 (治験 No.1008-155) に組み入れられた帯状疱疹後神経痛患者であった。

全適応症

全適応症合計において新生物が認められた被験者は、プラセボ群 2426 例中 7 例 (0.3%)、プレガバリン群 5953 例中 10 例 (0.2%) であった。

帯状疱疹後神経痛

帯状疱疹後神経痛患者を対象としたプラセボ対照試験において、国内試験ではプラセボ群の 1 例 (前立腺癌、因果関係を否定できない重篤な有害事象) に、外国試験ではプラセボ群の 1 例 (治験 No.1008-127 の新生物 1 例) およびプレガバリン群の 3 例 [治験 No.1008-030 のリンパ腫様反応 1 例 (75 mg/日群)、治験 No.1008-132 の新生物 1 例 (150 mg/日群)、治験 No.1008-155 の新生物 1 例 (600 mg/日群)] に新生物が認められた。

非臨床試験および臨床薬理試験の結果、ヒトではプレガバリン投与と腫瘍発生との間には因果関係および相関関係は認められず、特定の新生物がプレガバリン投与と関連する可能性は認められなかった。また、新生物の発生に要する期間と比較してヒトでのプレガバリンの曝露期間は非常に短かった。

(5) 眼に関する有害事象

GABA アミノ基転移酵素阻害薬で抗痙攣薬の vigabatrin (■[®]) の使用により視野狭窄の報告があったことを受け、カナダ厚生省保健局 (HPB: Canadian Health Protection Branch) は vigabatrin の同種同効薬についても視野状態の変化をモニタリングするよう勧告した。プレガバリンは GABA アミノ基転移酵素阻害薬ではないものの、予測されない視覚への影響を検討するために、患者を対象とした大半のプレガバリンの試験 (適応症を問わない) で眼科学的検査を実施した。

帯状疱疹後神経痛患者を対象とした国内および外国試験においてもベースライン時、対照試験終了時ならびに長期非盲検延長試験期間中を通して、定期的に眼科専門医による視野・周辺視野、視力および眼底検査の変化をモニタリングした。さらに、第三者機関の眼科専門医が視野の評価を実施し、被験者ごとの視野データを検証して見解を示した。視野・周辺視野、視力および眼底検査の結果については 2.7.4.4.3.3 項に記載した。

因果関係を問わない眼に関する有害事象の発現率を表 62 に要約して示した。

表 62 因果関係を問わない眼に関する有害事象の発現率：プラセボ対照試験

国内/外国	国内				外国									
	帯状疱疹後神経痛		帯状疱疹後神経痛		糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛		線維筋痛症		てんかん		全般性不安障害		全適応症合計	
投与群	プラセボ	PGB	プラセボ	PGB	プラセボ	PGB	プラセボ	PGB	プラセボ	PGB	プラセボ	PGB	プラセボ	PGB
安全性評価対象例	98	273	415	924	507	1179	505	1517	515	1187	484	1146	2426	5953
霧視	1 (1.0)	9 (3.3)	11 (2.7)	54 (5.8)	7 (1.4)	38 (3.2)	6 (1.2)	124 (8.2)	18 (3.5)	109 (9.2)	11 (2.3)	91 (7.9)	53 (2.2)	416 (7.0)
複視	0	8 (2.9)	0	18 (1.9)	0	11 (0.9)	0	15 (1.0)	14 (2.7)	94 (7.9)	0	7 (0.6)	14 (0.6)	145 (2.4)
弱視	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
視覚障害	0	2 (0.7)	0	7 (0.8)	1 (0.2)	5 (0.4)	4 (0.8)	12 (0.8)	5 (0.1)	20 (1.7)	1 (0.2)	9 (0.8)	11 (0.5)	53 (0.9)
視力低下	3 (3.1)	7 (2.6)	0	9 (1.0)	1 (0.2)	6 (0.5)	2 (0.4)	7 (0.5)	1 (0.2)	6 (0.5)	1 (0.2)	0	5 (0.2)	28 (0.5)
動揺視	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (0.3)	0	0	0	3 (0.1)
光視症	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	2 (0.1)	0	2 (0.2)	0	1 (0.1)	0	7 (0.1)
暗点	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.1)	0	0	0	0	0	3 (0.3)	1 (0.04)	4 (0.1)
調節障害	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.04)	2 (0.03)
深径覚の変化	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0	2 (0.03)
失明	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	2 (0.03)
一過性失明	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.02)
片側失明	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
光輪視	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0	0	0	1 (0.02)
近視	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.04)	1 (0.02)
老視	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.2)	0	0	0	2 (0.03)
一過性視力低下	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.02)
視野欠損	0	0	1 (0.2)	3 (0.3)	4 (0.8)	5 (0.4)	1 (0.2)	4 (0.3)	1 (0.2)	15 (1.3)	1 (0.2)	5 (0.4)	8 (0.3)	32 (0.5)
半盲	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
同名性半盲	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.2)	0	0	0	2 (0.03)
トンネル状視野	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.1)	0	0	0	0	0	2 (0.03)

治験 No.A0081120 総括報告書 Table 13.6.2.3, US CTD Fibromyalgia 2.7.4 Table 19 より引用

例数 (%)

PGB：プレガバリン

全適応症

全適応症合計において、因果関係を問わない眼に関する有害事象のうち多く認められた事象は霧視 [プラセボ群 2.2% (53/2426 例), プレガバリン群 7.0% (416/5953 例)], 複視 [プラセボ群 0.6% (14/2426 例), プレガバリン群 2.4% (145/5953 例)], 視覚障害 [プラセボ群 0.5% (11/2426 例), プレガバリン群 0.9% (53/5953 例)] であり、これらの事象の発現率はプレガバリン群のほうがプラセボ群に比べて高かった。また、視野欠損の発現率はプラセボ群 0.3% (8/2426 例), プレガバリン群 0.5% (32/5953 例) であり同程度であった。

適応症別では、霧視、複視、視覚障害および視野欠損はてんかんのプレガバリン群 (それぞれ 9.2%, 7.9% および 1.3%), 視力低下は帯状疱疹後神経痛のプレガバリン群 (1.0%) で他の適応症に比べて発現率が高かった。

帯状疱疹後神経痛

帯状疱疹後神経痛患者を対象としたプラセボ対照試験において、因果関係を問わない眼に関する有害事象のうち多く認められた事象は霧視、複視および視力低下であった。

霧視は、国内試験ではプラセボ群 1.0% (1/98 例) およびプレガバリン群 3.3% (9/273 例) に、外国試験ではプラセボ群 2.7% (11/415 例) およびプレガバリン群 5.8% (54/924 例) に認められ、発現率はプレガバリン群のほうがプラセボ群に比べてわずかに高かった。複視は、国内試験のプレガバリン群 2.9% (8/273 例) および外国試験のプレガバリン群 1.9% (18/924 例) に認められた

が、いずれもプラセボ群では認められなかった。

年齢の影響を検討したところ、国内、外国試験とも眼に関する有害事象の発現率について65歳以上の被験者集団と64歳以下の被験者集団との間に明確な差は認められなかった。また、外国長期投与試験における霧視の発現率は5.4% (23/429例)であり、外国プラセボ対照試験のプレガバリン群での発現率5.8% (54/924例)と同程度であった。

(6) 生殖毒性所見との関連性、性機能に関する有害事象

1) 非臨床毒性試験の所見およびヒトへの影響を検討した試験の結果

非臨床毒性試験では、日本人健康成人に最大臨床用量である600mg/日を投与した場合の曝露量 (AUC=118 µg·h/mL, 治験No.A0081087)の14倍以上となる1690 µg·h/mL以上のAUCの曝露で、ラットの雄の精子運動性および生殖能力に及ぼす可逆的な影響が示された (2.6.6項参照)。

ヒトへの影響を検証するため、健康成人男性46例を対象とした外国臨床薬理試験 (治験No.1008-072)が実施され、二重盲検下でプレガバリン600mg/日またはプラセボを14週間投与し、精液検査を行った。プラセボ群とプレガバリン群との間の正常な精子運動性のパーセント平均値の差は4%未満で、いずれの群でもベースラインからの変化は2%未満であった。5例に15%を超える精子運動性の低下が認められたが、5例中2例はプラセボ群であった。専門医による検証の結果、精子運動性とプレガバリン投与との関連性は示されず、精子の形態、精子数、精巣と乳房の測定、内分泌腺の臨床検査値 (FSHを含む)には、プレガバリンによる有害事象の徴候は示されなかった。したがって、プレガバリン600mg/日に男性の生殖機能に対するリスクはないと結論づけられた (2.7.6項参照)。

2) 性機能に関する有害事象

因果関係を問わない性機能に関する有害事象の発現率を表63に要約して示した。

表 63 因果関係を問わない性機能に関する有害事象の発現率：プラセボ対照試験

国内/外国	国内				外国									
	帯状疱疹後神経痛		帯状疱疹後神経痛		糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛		線維筋痛症		てんかん		全般性不安障害		全適応症合計	
投与群	プラセボ	PGB	プラセボ	PGB	プラセボ	PGB	プラセボ	PGB	プラセボ	PGB	プラセボ	PGB	プラセボ	PGB
安全性評価対象例	98	273	415	924	507	1179	505	1517	515	1187	484	1146	2426	5953
勃起不全	0	0	2 (0.5)	4 (0.4)	0	5 (0.4)	0	4 (0.3)	4 (0.8)	17 (1.4)	1 (0.2)	10 (0.9)	7 (0.3)	40 (0.7)
リビドー減退	0	0	0	5 (0.5)	0	2 (0.2)	2 (0.4)	20 (1.3)	1 (0.2)	6 (0.5)	3 (0.6)	16 (1.4)	6 (0.2)	49 (0.8)
リビドー消失	0	0	0	1 (0.1)	0	2 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.2)	5 (0.4)	1 (0.04)	9 (0.2)
無オルガスム症	0	0	0	0	0	0	0	3 (0.2)	0	1 (0.1)	1 (0.2)	13 (1.1)	1 (0.04)	17 (0.3)
オルガスム異常	0	0	0	0	0	0	0	6 (0.4)	0	0	0	5 (0.4)	0	11 (0.2)
射精障害	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	7 (0.6)	0	10 (0.2)
射精不能	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (0.3)	0	3 (0.1)
男性性機能不全	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0	1 (-)
性機能不全	0	0	0	2 (0.2)	0	0	0	2 (0.1)	0	2 (0.2)	0	4 (0.3)	0	10 (0.2)

治験 No.A0081120 総括報告書 Table 13.6.2.3 および Fibromyalgia ISS A1.2 より引用

例数 (%)

PGB：プレガバリン

全適応症

全適応症合計において、性機能に関する有害事象のうちプレガバリン群で発現率の高かったものは、勃起不全 (0.7%)、リビドー減退 (0.8%)、無オルガスム症 (0.3%) であった (表 63)。性機能に関する有害事象はいずれもプレガバリン群のほうがプラセボ群に比べて発現率は高かったものの、これらの事象が認められた被験者は全般的に少なかった。

適応症別では、勃起不全はてんかん、リビドー減退は線維筋痛症および全般性不安障害、無オルガスム症は全般性不安障害で他の適応症の患者に比べて発現率が高かった。その他の事象の発現率は各適応症で大きな差はなかった。

帯状疱疹後神経痛

帯状疱疹後神経痛患者を対象としたプラセボ対照試験において、性機能に関する有害事象 (勃起不全、リビドー減退、無オルガスム症および射精障害) が認められた被験者は少なく、国内試験では射精障害がプレガバリン群の 1 例 (600 mg/日群) に認められたのみであった。外国試験では勃起不全がプラセボ群の 1 例 (0.3%) およびプレガバリン群の 3 例 (0.4%) に、リビドー減退がプレガバリン群の 5 例 (0.6%)、性機能不全がプレガバリン群の 2 例 (0.2%) に認められた。

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

国内試験において 20■■年■■月■■日までに情報が入力された死亡およびその他の重篤な有害事象、ならびに外国試験で報告された死亡およびその他の重篤な有害事象については、被験者ごとの記載を総括報告書、2.7.6 項および第 5 部 個別有害事象の文章による説明 (5.3.7.3 項) に添付した。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

臨床検査値異常については、客観的基準（2.7.4.1.1.3.3 項参照）に従って変動が認められた項目および被験者数を要約して示した。

臨床検査値の変化が重篤な有害事象として報告された被験者ならびに臨床検査値の変化が原因で投与を中止した被験者の割合については2.7.4.2.1.3 項ならびに2.7.4.2.1.4 項に示した。

2.7.4.3.1 臨床検査値の異常変動

国内試験

国内プラセボ対照試験（治験 No.A0081120）で臨床検査値の異常変動が認められた項目および被験者数を表 64 に示した。臨床検査値の異常変動（ベースラインの基準範囲内外を問わない場合）はプレガバリン 150 mg/日群の 42.5%（37/87 例）、300 mg/日群の 58.0%（51/88 例）、600 mg/日群の 46.4%（45/97 例）およびプラセボ群の 66.0%（64/97 例）に認められた。全体で異常変動が多く認められた項目は LDL コレステロール増加、中性脂肪増加および尿潜血（定性）陽性であったが、プラセボ群でも発現頻度が高く、プレガバリン投与量との関連は認められなかった。プラセボ群とプレガバリン群で、異常変動の発現頻度が明らかに異なる項目はなかった。

臨床検査の異常変動に関して認められた有害事象は以下の通りであった。

- ・ 血中 CK（CPK）増加：プラセボ群 1 例，150 mg/日群 1 例，300 mg/日群 2 例，600 mg/日群 1 例
- ・ ALT（GPT）増加：300 mg/日群 1 例，600 mg/日群 1 例
- ・ AST（GOT）増加：300 mg/日群 1 例，600 mg/日群 1 例
- ・ 血中アミラーゼ増加：プラセボ群 1 例，600 mg/日群 2 例
- ・ 血中ビリルビン増加：プラセボ群 1 例，300 mg/日群 1 例，600 mg/日群 1 例
- ・ 血中トリグリセリド増加：プラセボ群 1 例，300 mg/日群 2 例
- ・ 血中尿素増加：300 mg/日群 1 例，600 mg/日群 1 例
- ・ 好中球数減少：150 mg/日群 1 例，300 mg/日群 1 例
- ・ 白血球数減少：150 mg/日群 2 例
- ・ 好塩基球数増加：300 mg/日群 1 例
- ・ 血中クレアチニン増加：300 mg/日群 1 例
- ・ 尿中血陽性：プラセボ群 2 例，150 mg/日群 1 例
- ・ 脂質増加：300 mg/日群 1 例
- ・ 血小板数増加：150 mg/日群 1 例
- ・ 血中尿酸増加：プラセボ群 1 例
- ・ 総蛋白減少：プラセボ群 1 例
- ・ 低血糖症：プラセボ群 1 例
- ・ 高尿酸血症：300 mg/日群 1 例

表 64 臨床検査値の異常変動（ベースラインの基準範囲内外を問わない）：
国内プラセボ対照試験（治験 No.A0081120）

評価対象例	臨床検査値異常発現例 (%)	プラセボ		プレガバリン(mg/日群)					
		150		300		600			
検査項目	変化の方向	n /N (%)	n /N (%)	n /N (%)	n /N (%)	n /N (%)	n /N (%)	n /N (%)	
ヘモグロビン	減少	—	2 /87 (2)	—	2 /97 (2)	—	—	—	
ヘマトクリット値 (%)	減少	1 /97 (1)	1 /87 (1)	—	3 /97 (3)	—	—	—	
赤血球数	減少	—	1 /87 (1)	3 /88 (3)	2 /97 (2)	—	—	—	
血小板数	増加	—	—	1 /88 (1)	—	—	—	—	
リンパ球 (%)	減少	—	1 /87 (1)	2 /88 (2)	2 /97 (2)	—	—	—	
好中球数 (絶対)	減少	1 /97 (1)	1 /87 (1)	1 /88 (1)	—	—	—	—	
好中球 (%)	減少	—	—	2 /88 (2)	1 /97 (1)	—	—	—	
好塩基球 (%)	増加	—	—	1 /88 (1)	1 /97 (1)	—	—	—	
好酸球 (%)	増加	2 /97 (2)	4 /87 (5)	5 /88 (6)	3 /97 (3)	—	—	—	
単球 (%)	増加	1 /97 (1)	2 /87 (2)	—	1 /97 (1)	—	—	—	
総ビリルビン	増加	4 /97 (4)	1 /87 (1)	2 /88 (2)	3 /97 (3)	—	—	—	
総蛋白	減少	1 /97 (1)	—	—	—	—	—	—	
アルブミン	減少	1 /97 (1)	—	—	—	—	—	—	
BUN	増加	2 /97 (2)	3 /87 (3)	1 /88 (1)	1 /97 (1)	—	—	—	
クレアチニン	増加	1 /97 (1)	2 /87 (2)	2 /88 (2)	1 /97 (1)	—	—	—	
尿酸	増加	1 /97 (1)	2 /87 (2)	6 /88 (7)	2 /97 (2)	—	—	—	
コレステロール	増加	3 /97 (3)	—	1 /88 (1)	2 /97 (2)	—	—	—	
HDL コレステロール	減少	3 /97 (3)	2 /87 (2)	3 /88 (3)	5 /97 (5)	—	—	—	
LDL コレステロール	増加	13 /97 (13)	6 /87 (7)	10 /88 (11)	9 /97 (9)	—	—	—	
中性脂肪	増加	22 /97 (23)	11 /87 (13)	15 /88 (17)	15 /97 (15)	—	—	—	
Na	減少	—	—	1 /88 (1)	—	—	—	—	
K	減少	1 /97 (1)	—	—	—	—	—	—	
血糖	増加	5 /97 (5)	1 /87 (1)	3 /88 (3)	1 /97 (1)	—	—	—	
HbA _{1c}	増加	3 /97 (3)	1 /87 (1)	4 /88 (5)	1 /97 (1)	—	—	—	
CK (CPK)	増加	1 /97 (1)	1 /87 (1)	4 /88 (5)	2 /97 (2)	—	—	—	
アミラーゼ	増加	3 /97 (3)	1 /87 (1)	2 /88 (2)	3 /97 (3)	—	—	—	
尿糖 (定性)	陽性	5 /97 (5)	2 /87 (2)	—	1 /97 (1)	—	—	—	
尿蛋白 (定性)	陽性	4 /97 (4)	1 /87 (1)	1 /88 (1)	3 /97 (3)	—	—	—	
尿潜血 (定性)	陽性	20 /97 (21)	9 /87 (10)	12 /88 (14)	9 /97 (9)	—	—	—	

治験 No.A0081120 総括報告書 Table 13.7.3 より引用

N：治験中少なくとも 1 個の当該検査値を有する被験者数

n：当該検査項目の臨床検査値異常発現例数

国内長期投与試験（治験 No.A0081121）で臨床検査値の異常変動が認められた項目および被験者数を表 65 に示した。臨床検査値の異常変動（ベースラインの基準範囲内外を問わない場合）は 74%（93/126 例）に認められた。異常変動が多く認められた項目は中性脂肪増加 30%（38/126 例）、LDL コレステロール増加 21%（26/126 例）、尿潜血（定性）陽性 17%（22/126 例）、好酸球（%）増加 12%（15/126 例）および CK（CPK）増加 10%（12/126 例）であった。

表 65 臨床検査値の異常変動（ベースラインの基準範囲内外を問わない）：
国内長期投与試験（治験 No.A0081121）

評価対象例	126		
臨床検査値異常発現例数 (%) ^{a)}	93 (74)		
検査項目	変化の方向	n	%
ヘモグロビン	減少	2/126	2
ヘマトクリット値 (%)	減少	1/126	1
赤血球数	減少	1/126	1
リンパ球 (%)	減少	4/126	3
リンパ球 (%)	増加	1/126	1
好中球 (%)	減少	2/126	2
好酸球 (%)	増加	15/126	12
単球 (%)	増加	3/126	2
総ビリルビン	増加	6/126	5
AST (GOT)	増加	1/126	1
ALT (GPT)	増加	1/126	1
総蛋白	減少	1/126	1
アルブミン	減少	1/126	1
BUN	増加	3/126	2
クレアチニン	増加	3/126	2
尿酸	増加	7/126	6
コレステロール	増加	6/126	5
HDL コレステロール	減少	9/126	7
LDL コレステロール	増加	26/126	21
中性脂肪	増加	38/126	30
血糖	増加	10/126	8
HbA _{1c}	増加	6/126	5
CK (CPK)	増加	12/126	10
アミラーゼ	増加	6/126	5
尿糖 (定性)	増加	6/126	5
尿蛋白 (定性)	増加	4/126	3
尿潜血 (定性)	増加	22/126	17

治験 No.A0081121 総括報告書 Table 13.7.3 より引用

a) 治験中少なくとも 1 検査項目で異常を示した被験者数

国内第 2 相試験（治験 No.1008-3J, 1008-4J）で臨床検査値の異常変動が認められた項目および被験者数を表 66 に示した。

臨床検査値の異常変動（ベースラインの基準範囲内外を問わない場合）は、治験 No.1008-3J では 150 mg/日群の 12.5%（2/16 例）および 450 mg/日群の 7.1%（1/14 例）に、治験 No.1008-4J では 300 mg/日群の 30.0%（3/10 例）、450 mg/日群の 28.6%（2/7 例）およびプラセボ群の 28.6%（4/14 例）に認められた。両試験合わせてプレガバリン群の 2 例以上に認められたのは血小板数減少および BUN 増加（各 2 例）であった。両試験で臨床検査値異常による投与中止はなかった。

表 66 臨床検査値の異常変動（ベースラインの基準範囲内外を問わない）：
中止した国内第2相試験（治験 No.1008-3J, 1008-4J）

治験 No.	1008-3J		1008-4J			
	プレガバリン (mg/日群)		プラセボ	プレガバリン (mg/日群)		
投与群	150	450		300	450	
評価対象例	16	14	14	10	7	
臨床検査値異常発現例 (%)	2 (12.5)	1 (7.1)	4 (28.6)	3 (30.0)	2 (28.6)	
検査項目	変化の方向		n/N (%)		n/N (%)	
血小板数	減少	—	—	2/9 (22.2)	—	
好中球	減少	—	—	—	1/6 (16.7)	
BUN	増加	1/16 (6.3)	1/14 (7.1)	2/14 (14.3)	—	
尿酸	増加	—	—	1/14 (7.1)	—	
LDH	増加	1/16 (6.3)	—	1/14 (7.1)	—	
γ-GTP	増加	1/16 (6.3)	—	1/14 (7.1)	—	
CK (CPK)	増加	—	—	—	1/9 (11.1)	—
K	増加	—	—	—	1/7 (14.3)	
尿 pH	増加	—	—	1/14 (7.1)	—	
尿蛋白 (定性)	陽性	1/15 (6.7)	—	—	—	
尿糖 (定性)	陽性	—	1/14 (7.1)	—	—	
尿比重	増加	1/15 (6.7)	—	—	—	
ALP	増加	1/16 (6.3)	—	—	—	
FSH	増加	1/15 (6.7)	—	—	—	

2.7.6 項（治験 No.1008-3J, 1008-4J）より引用

—：異常変動に該当する被験者なし

外国試験

外国プラセボ対照試験（5 試験併合）で臨床検査値の異常変動が認められた項目および被験者数を表 67 に示した。臨床検査値の異常変動（ベースラインの基準範囲内外を問わない場合）はプレガバリン 75 mg/日の 59%（49/83 例）、150 mg/日の 69%（205/299 例）、300 mg/日の 72%（221/305 例）、600 mg/日の 61%（92/151 例）およびプラセボの 62%（243/394 例）に認められた。全体で異常変動が多く認められた項目は LDL コレステロール増加、尿中白血球数増加および尿中赤血球数増加であったがプラセボ群でも発現頻度が高く、プレガバリン投与量との関連は認められなかった。

なお、外国プラセボ対照試験における臨床検査値の異常変動が認められた被験者の一覧は 5.3.7.4 項に、臨床検査値の異常変動の散布図は 5.3.7.5 項にそれぞれ添付した。

表 67 臨床検査値の異常変動（ベースラインの基準範囲内外を問わない）：外国プラセボ対照試験^{a)}

投与群	プレガバリン (mg/日)											
	75			150			300			600		
	TID n/N (%)	BID n/N (%)	TID n/N (%)									
評価対象例	394											
臨床検査異常発現例 (%)	243 (62)											
臨床項目	変化の方向											
ヘモグロビン	減少	3/390 (1)	1/135 (1)	4/164 (2)	2/197 (1)	1/106 (1)	0/92	1/59 (2)	0/92	0/92	1/59 (2)	
ヘマトクリット	減少	0/83	0/135	1/164 (1)	2/196 (1)	0/106	0/92	1/59 (2)	0/92	0/92	1/59 (2)	
赤血球数	減少	0/83	1/135 (1)	2/164 (1)	4/197 (2)	0/106	1/92	0/59	1/92	0/59	0/59	
血小板数	減少	2/83 (2)	0/135	1/164 (1)	0/197	0/106	0/91	0/59	0/91	0/59	0/59	
白血球数	増加	0/83	0/135	0/164	0/197	0/106	0/91	0/59	0/91	0/59	0/59	
	減少	0/83	0/135	0/164	0/197	0/106	0/92	0/59	0/92	0/59	0/59	
	増加	0/83	0/135	1/164 (1)	0/197	1/106 (1)	0/92	0/59	0/92	0/59	0/59	
リンパ球数 (絶対)	減少	16/310 (5)	2/135 (1)	1/83 (1)	12/197 (6)	0/29	3/92	6/58 (10)	2/92	3/58 (5)	0/58	
	増加	8/310 (3)	4/135 (3)	6/83 (7)	4/197 (2)	0/29	2/92	1/58 (2)	2/92	1/58 (2)	0/58	
リンパ球 (%)	減少	36/389 (9)	0/135	16/164 (10)	17/197 (9)	18/105 (17)	5/92	3/58 (5)	5/92	3/58 (5)	0/58	
	増加	9/389 (2)	2/135 (1)	12/164 (7)	3/197 (2)	2/105 (2)	1/92	1/58 (1)	1/92	0/58	0/58	
好中球数 (絶対)	減少	3/389 (1)	2/135 (1)	4/164 (2)	1/197 (1)	2/104 (2)	1/92	0/58	1/92	0/58	0/58	
	増加	10/389 (3)	3/135 (2)	3/164 (2)	5/197 (3)	3/104 (3)	2/92	1/58 (2)	2/92	1/58 (2)	0/58	
好中球 (%)	減少	7/389 (2)	1/135 (1)	8/164 (5)	3/197 (2)	1/105 (1)	1/92	0/58	1/92	0/58	0/58	
	増加	5/389 (1)	0/135	0/164	2/197 (1)	1/105 (1)	0/92	0/58	0/92	0/58	0/58	
好塩基球数 (絶対)	増加	4/310 (1)	0/135	1/83	0/197	0/29	0/92	0/58	0/92	0/58	0/58	
好塩基球 (%)	増加	12/389 (3)	0/135	13/164 (8)	0/197	2/105 (2)	0/92	0/58	0/92	0/58	0/58	
好酸球数 (絶対)	増加	10/310 (3)	6/135 (4)	2/83 (2)	4/197 (2)	1/29	2/92	2/58 (3)	2/92	2/58 (3)	0/58	
好酸球 (%)	増加	43/389 (11)	5/135 (4)	14/164 (9)	8/197 (4)	25/105 (24)	3/92	4/58 (7)	3/92	4/58 (7)	0/58	
単球数 (絶対)	増加	7/310 (2)	1/135 (1)	1/83 (1)	1/197 (1)	1/29	1/92	1/58 (1)	1/92	1/58 (1)	0/58	
単球 (%)	増加	5/389 (1)	3/135 (2)	6/164 (4)	8/197 (4)	5/105 (5)	2/92	0/58	2/92	0/58	0/58	
総ビリルビン	増加	3/394 (1)	0/135	1/164 (1)	1/198 (1)	0/106	0/92	0/59	0/92	0/59	0/59	
AST (GOT)	増加	3/394 (1)	1/135 (1)	1/164 (1)	2/198 (1)	0/106	0/92	0/59	0/92	0/59	0/59	
ALT (GPT)	増加	4/394 (1)	1/135 (1)	2/164 (1)	3/198 (2)	0/106	1/92	0/59	1/92	0/59	0/59	
ALP	増加	1/394 (0.3)	0/135	0/164	1/198 (1)	0/106	0/92	0/59	0/92	0/59	0/59	
総蛋白	減少	0/394	0/135	0/164	0/198	0/106	0/92	0/59	0/92	0/59	0/59	
	増加	0/394	1/135 (1)	0/164	0/198	0/106	0/92	0/59	0/92	0/59	0/59	
アルブミン	減少	0/394	0/135	0/164	0/198	0/106	0/92	0/59	0/92	0/59	0/59	
	増加	0/394	0/135	0/164	0/198	0/106	0/92	0/59	0/92	0/59	0/59	
BUN	増加	26/394 (7)	5/135 (4)	11/164 (7)	22/198 (11)	14/106 (13)	0/92	6/59 (10)	0/92	6/59 (10)	0/59	
クレアチニン	増加	34/394 (9)	9/135 (7)	20/164 (12)	19/199 (10)	13/105 (12)	0/92	1/59 (2)	0/92	1/59 (2)	0/59	
尿酸	増加	26/394 (7)	4/135 (3)	18/164 (11)	10/198 (5)	11/106 (10)	0/92	3/59 (5)	0/92	3/59 (5)	0/59	

投与群	プレガバリン (mg/日)													
	75		150		300		600		75		300		600	
	TID	BID	TID	BID	TID	BID	TID	BID	TID	BID	TID	BID	TID	BID
評価対象例	83	135	164	199	106	199	106	92	92	73 (69)	106	70 (76)	59	59
臨床検査異常発現例 (%)	49 (59)	104 (77)	101 (62)	148 (74)	73 (69)	148 (74)	73 (69)	70 (76)	70 (76)	73 (69)	106	70 (76)	22 (37)	22 (37)
臨床項目	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
プラセボ	243 (62)	394	243 (62)	394	243 (62)	394	243 (62)	394	243 (62)	394	243 (62)	394	243 (62)	394
変化の方向	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
コレストロール	13/120 (11)	4/119 (3)	24/117 (21)	2/119 (2)	0/83	0/394	2/394 (1)	7/394 (2)	0/394	1/394 (0.3)	12/83 (8)	5/275 (2)	10/394 (3)	32/145 (22)
HDL コレストロール	4/119 (3)	24/117 (21)	2/119 (2)	0/394	1/394 (0.3)	12/83 (8)	5/275 (2)	10/394 (3)	32/145 (22)	95/243 (39)	13/169 (8)	2/169 (1)	44/168 (26)	3/169 (2)
LDL コレストロール	24/117 (21)	2/119 (2)	0/394	1/394 (0.3)	12/83 (8)	5/275 (2)	10/394 (3)	32/145 (22)	95/243 (39)	13/169 (8)	2/169 (1)	44/168 (26)	3/169 (2)	
中性脂肪	2/119 (2)	0/394	1/394 (0.3)	12/83 (8)	5/275 (2)	10/394 (3)	32/145 (22)	95/243 (39)	13/169 (8)	2/169 (1)	44/168 (26)	3/169 (2)		
Na	0/83	0/394	1/394 (0.3)	12/83 (8)	5/275 (2)	10/394 (3)	32/145 (22)	95/243 (39)	13/169 (8)	2/169 (1)	44/168 (26)	3/169 (2)		
K	0/83	0/394	1/394 (0.3)	12/83 (8)	5/275 (2)	10/394 (3)	32/145 (22)	95/243 (39)	13/169 (8)	2/169 (1)	44/168 (26)	3/169 (2)		
Cl	0/83	0/394	1/394 (0.3)	12/83 (8)	5/275 (2)	10/394 (3)	32/145 (22)	95/243 (39)	13/169 (8)	2/169 (1)	44/168 (26)	3/169 (2)		
Ca	0/83	0/394	1/394 (0.3)	12/83 (8)	5/275 (2)	10/394 (3)	32/145 (22)	95/243 (39)	13/169 (8)	2/169 (1)	44/168 (26)	3/169 (2)		
血糖	0/83	0/394	1/394 (0.3)	12/83 (8)	5/275 (2)	10/394 (3)	32/145 (22)	95/243 (39)	13/169 (8)	2/169 (1)	44/168 (26)	3/169 (2)		
CK (CPK)	0/83	0/394	1/394 (0.3)	12/83 (8)	5/275 (2)	10/394 (3)	32/145 (22)	95/243 (39)	13/169 (8)	2/169 (1)	44/168 (26)	3/169 (2)		
アミラーゼ	0/83	0/394	1/394 (0.3)	12/83 (8)	5/275 (2)	10/394 (3)	32/145 (22)	95/243 (39)	13/169 (8)	2/169 (1)	44/168 (26)	3/169 (2)		
尿中赤血球	0/83	0/394	1/394 (0.3)	12/83 (8)	5/275 (2)	10/394 (3)	32/145 (22)	95/243 (39)	13/169 (8)	2/169 (1)	44/168 (26)	3/169 (2)		
尿中白血球	0/83	0/394	1/394 (0.3)	12/83 (8)	5/275 (2)	10/394 (3)	32/145 (22)	95/243 (39)	13/169 (8)	2/169 (1)	44/168 (26)	3/169 (2)		

2.7.4.7 Table 3.3 より引用

— : 測定値なし

a) 治験 No.1008-030 (TID), 1008-045 (TID), 1008-127 (TID), 1008-132 (BID), 1008-196 (BID)

外国長期試験（2 試験）で臨床検査値の異常変動（ベースラインの基準範囲内外を問わない場合）が認められた項目および被験者数を試験ごとに表 68 に示した。

治験 No.1008-061 で多く認められたものは、増加方向ではクレアチニン増加（19 例，13.0%）、BUN 増加（18 例，12.3%）、白血球数増加（15 例，10.3%）およびアミラーゼ増加（14 例，9.6%）であった。減少方向では血小板数減少（15 例，10.3%）、ヘモグロビン減少（15 例，10.3%）、およびヘマトクリット値減少（14 例，9.6%）であった。有害事象として血小板減少性紫斑病が 1 例に報告された。

治験 No.1008-198 で多く認められたものは、増加方向では BUN 増加（37 例，13.9%）、好酸球（%）増加（36 例，13.5%）および好酸球数（絶対）増加（35 例，13.2%）であり、減少方向では血小板数減少（25 例，9.5%）であった。有害事象として 1 例に血小板減少症が認められた。

表 68 臨床検査値の異常変動（ベースラインの基準範囲内外を問わない）：
外国長期投与試験（治験 No.1008-061, 1008-198）

治験 No.		治験 No.1008-061	治験 No.1008-198
検査項目	変化の方向	n/N (%)	n/N (%)
ヘモグロビン	減少	15/146 (10.3)	9/266 (3.4)
ヘマトクリット値 (%)	減少	14/146 (9.6)	10/264 (3.8)
白血球数	減少	8/146 (5.5)	5/266 (1.9)
	増加	15/146 (10.3)	13/266 (4.9)
好酸球 (%)	増加	10/144 (6.9)	36/266 (13.5)
好酸球数 (絶対)	増加	—	35/266 (13.2)
血小板数	減少	15/146 (10.3)	25/264 (9.5)
	増加	2/146 (1.4)	2/264 (0.8)
空腹時血糖	減少	—	2/189 (1.1)
	増加	1/21 (4.8)	15/189 (7.9)
クレアチニン	増加	19/146 (13.0)	7/267 (2.6)
尿酸	増加	7/146 (4.8)	11/267 (4.1)
BUN	増加	18/146 (12.3)	37/267 (13.9)
総ビリルビン	増加	3/146 (2.1)	8/266 (3.0)
アルブミン	減少	1/146 (0.7)	1/267 (0.4)
総蛋白	減少	2/146 (1.4)	6/267 (2.2)
	増加	—	5/267 (1.9)
ALP	増加	4/146 (2.7)	11/267 (4.1)
ALT (GPT)	増加	—	2/267 (0.7)
コレステロール	増加	—	4/146 (2.7)
中性脂肪	増加	—	9/145 (6.2)
Na	減少	8/146 (5.5)	7/267 (2.6)
	増加	1/146 (0.7)	5/267 (1.9)
K	減少	3/146 (2.1)	4/267 (1.5)
	増加	11/146 (7.5)	9/267 (3.4)
Ca	減少	1/146 (0.7)	1/267 (0.4)
	増加	—	1/267 (0.4)
アミラーゼ	増加	14/146 (9.6)	7/267 (2.6)
Cl	減少	5/146 (3.4)	4/267 (1.5)
	増加	1/146 (0.7)	12/267 (4.5)

2.7.6 項（治験 No.1008-061, 1008-198）より引用

2.7.4.3.2 臨床検査値のベースラインからの変化

プラセボ対照試験については、臨床検査値のベースラインからの変化量の中央値を算出し、投与群ごとに要約して示した。

国内試験

国内プラセボ対照試験（治験 No.A0081120）における臨床検査値のベースラインからの変化量の中央値を表 69 に要約して示した。プレガバリン群での変化量の中央値（絶対値として）がプラセボ群に比べて大きかった主な項目と変化量は、CK (CPK) がプレガバリン各用量群 17~20 U/L およびプラセボ群 - 5 U/L, 血小板数がプレガバリン各用量群 - 23~ - 16×10³/mm³ およびプラセボ群 - 7×10³/mm³ であった。コレステロール, HDL コレステロールおよび LDL コレステロールの変化量の中央値は, プレガバリン各用量群 - 9~ - 4 mg/dL, - 33~ - 16 mg/dL および - 5~ - 2 mg/dL であったのに対し, プラセボ群では 3 項目とも 0 であった。その他の項目については, ベースラインから最終測定時までの変化量の中央値に投与群間で明らかな差は認められなかった。

表 69 臨床検査値の中央値およびベースラインからの変化量の中央値：
国内プラセボ対照試験（治験 No.A0081120）

検査項目	単位	プラセボ			プレガバリン (mg/日群)								
					150			300			600		
		N	中央値	変化量の中央値	N	中央値	変化量の中央値	N	中央値	変化量の中央値	N	中央値	変化量の中央値
ヘモグロビン	g/dL	97	15	0	87	15.3	-0.2	88	15.1	-0.2	97	15.1	-0.1
ヘマトクリット値	%	97	44.6	0.1	87	44.8	-0.1	88	44.3	-0.3	97	44.6	-0.2
赤血球数	10 ⁶ /mm ³	97	4.9	0	87	4.93	-0.04	88	4.76	-0.05	97	4.88	-0.01
血小板数	10 ³ /mm ³	97	230	-7	87	243	-17	88	240	-16	97	233	-23
白血球数	10 ³ /mm ³	97	5.5	-0.2	87	5.8	-0.4	88	5.9	-0.2	97	6.1	-0.4
リンパ球 (%)	%	97	29	0.2	87	32	2	88	31	0.3	97	29.3	2
好中球数 (絶対)	10 ³ /mm ³	97	3.4	-0.2	87	3.4	-0.3	88	3.45	-0.2	97	3.6	-0.3
好中球 (%)	%	97	60	-1.5	87	57.8	-2	88	58.5	-2	97	61	-2.4
好塩基球 (%)	%	97	0.4	0	87	0.4	-0.1	88	0.5	0	97	0.4	0
好酸球 (%)	%	97	2.4	0	87	2	0.3	88	2.1	0.3	97	2	0.4
単球 (%)	%	97	7.6	-0.3	87	6.3	0.3	88	6.5	0.3	97	6.7	0
総ビリルビン	mg/dL	97	0.6	0.1	87	0.6	0.1	88	0.6	0.1	97	0.6	0.1
AST (GOT)	IU/L	97	20	0	87	23	0	88	22	1	97	22	1
ALT (GPT)	IU/L	97	18	-1	87	19	0	88	18	0	97	18	0
ALP	IU/L	97	239	-8	87	254	-10	88	225	5	97	234	-3
総蛋白	g/L	97	7.1	0	87	7.2	0	88	7.1	0	97	7.2	-0.1
アルブミン	g/L	97	4.2	0	87	4.2	0	88	4.1	0	97	4.2	-0.1
BUN	mg/dL	97	15	-1	87	16	-1	88	16	0	97	15	1
クレアチニン	mg/dL	97	1.1	0	87	1.1	0	88	1.1	0.1	97	1.1	0
尿酸	mg/dL	97	5.3	-0.1	87	5.1	0.2	88	5	0.3	97	5.1	0.2
コレステロール	mg/dL	97	201	0	87	213	-9	88	201	-8	97	204	-4
HDL コレステロール	mg/dL	97	187	0	87	204	-16	88	179	-29	97	179	-33
LDL コレステロール	mg/dL	97	119	0	87	129	-5	88	120	-2	97	123	-2
中性脂肪	mg/dL	97	101	-5	87	100	2	88	99	5	97	101	-1
Na	mEq/L	97	141	0	87	142	0	88	141	0	97	141	0
K	mEq/L	97	4.2	0.1	87	4.2	0	86	4.2	0	97	4.2	0.1
Cl	mEq/L	97	103	0	87	103	0	88	104	1	97	103	1
Ca	mg/dL	97	9.3	0	87	9.4	-0.1	88	9.2	0	97	9.3	-0.1
血糖	mg/dL	97	93	-1	87	93	-2	88	91	-3	97	94	-2
HbA _{1c}	%	97	5.2	0	87	5.2	-0.1	88	5.2	0	97	5.3	-0.1
CK (CPK)	U/L	97	151	-5	87	120	20	88	133	19	97	157	17
アミラーゼ	U/L	97	79	-4	87	84	-5	88	80	-4	97	80	-5

治験 No.A0081120 総括報告書 Table 13.7.4 より引用

外国試験

外国プラセボ対照試験（5 試験併合）における臨床検査値のベースラインからの変化量の中央

値を表 70 に要約して示した。プレガバリン群における血小板数の変化量の中央値はプラセボ群に比べて小さく、CK (CPK) の変化量の中央値はプラセボ群に比べて大きかった。その他の臨床検査値のベースラインからの変化量の中央値は全般的に小さく、プレガバリン投与量との関連も認められなかった。

表 70 臨床検査値の中央値およびベースラインからの変化量の中央値：外国プラセボ対照試験^{a)}

検査項目	単位	プレガバリン (mg/日)																							
		プラセボ			75			150			300			600											
		N	中央値	変化量	N	中央値	変化量	N	中央値	変化量	N	中央値	変化量	N	中央値	変化量	N	中央値	変化量						
ヘモグロビン	g/dL	388	15.3	-0.1	83	15.1	-0.2	135	15.5	-0.2	163	15	-0.2	195	15.5	-0.2	104	14.9	-0.2	92	15.5	-0.1	59	15.5	-0.1
ヘマトクリット値	%	388	47.5	-0.4	83	47	-0.5	134	47.5	-0.9	163	46.8	-1	192	47.5	-0.9	104	46.8	-1.2	91	47.5	-0.9	59	47.5	-0.9
赤血球数	10 ⁶ /mm ³	388	5.09	-0.06	83	4.89	-0.07	135	5.12	-0.07	163	5.17	-0.07	195	5.07	-0.08	104	5.22	-0.09	92	5.16	0	59	5.14	0
血小板数	10 ³ /mm ³	387	211	-1	82	192	-4	134	225	-4	163	207	-6	195	216	-8	104	232	-11	90	223	-10	59	226	-12
白血球数	10 ³ /mm ³	388	6.3	-0.1	83	6.4	-0.4	135	6.3	-0.2	163	6.7	-0.4	195	6.5	-0.2	104	6.5	-0.5	92	6.1	-0.2	59	5.7	-0.1
リンパ球数 (絶対)	10 ³ /mm ³	309	1.77	-0.03	83	1.82	0.03	135	1.85	0.03	83	1.85	0.04	195	1.78	0.02	29	1.57	0.03	92	1.85	-0.06	57	1.89	-0.03
リンパ球 (%)	%	387	30.4	0	83	29.3	0.8	135	31.4	0.7	163	33.4	2.2	195	29.7	1.2	103	28.1	1.2	92	32.3	2.3	57	30.8	0.4
好中球数 (絶対)	10 ³ /mm ³	386	3.54	-0.04	83	3.73	-0.36	135	3.64	-0.13	163	3.64	-0.38	195	3.69	-0.23	101	3.6	-0.39	92	3.48	-0.24	57	3.06	-0.11
好中球 (%)	%	387	63.5	-0.2	83	65.7	-1.7	135	63.9	-1	163	60.6	-2.4	195	65.6	-1.6	103	63	-2.4	92	63.1	-1.5	57	61.8	-1
好塩基球数 (絶対)	10 ³ /mm ³	309	0.01	0	83	0.03	0	135	0.01	0	83	0.03	0	195	0.01	0	29	0.03	0	92	0.01	0	57	0.02	0
好塩基球 (%)	%	387	0.2	0	83	0.6	0	135	0.2	0	163	0.4	0	195	0.2	0	103	0	0	92	0.2	0	57	0.3	0
好酸球数 (絶対)	10 ³ /mm ³	309	0.12	0	83	0.13	0	135	0.12	0	83	0.13	0.02	195	0.11	0.01	29	0.12	-0.01	92	0.11	0	57	0.14	0.01
好酸球 (%)	%	387	2.1	0	83	1.8	0.1	135	2	0	163	1.8	0.3	195	1.9	0.2	103	1.6	0	92	2	0.1	57	2.5	0.3
単球数 (絶対)	10 ³ /mm ³	309	0.34	0	83	0.33	-0.01	135	0.34	0	83	0.33	-0.03	195	0.36	-0.01	29	0.42	0.01	92	0.32	-0.01	57	0.37	0
単球 (%)	%	387	5.1	0	83	5.1	0.2	135	5.1	0.2	163	4.8	0	195	5.3	0.2	103	4.6	0	92	5.4	0.1	57	5.7	0.2
総ビリルビン	mg/dL	393	0.5	0	83	0.6	0	135	0.6	0	162	0.5	0	196	0.5	0	105	0.4	0	92	0.6	0	59	0.4	0
AST (GOT)	IU/L	393	28	0	83	35	0	135	30	0	163	28	0	196	30	0	105	26	0	92	29	-1	59	28	1
ALT (GPT)	IU/L	393	29	0	83	29	0	135	30	-1	163	26	1	196	29	0	105	25	-2	92	35	-1	59	29	-2
ALP	IU/L	392	78	-1	83	81	-1	135	79	0	163	74	-2	196	72	1	105	84	1	92	76	0	59	90	4
総蛋白	g/dL	393	7.2	-0.1	83	7.4	-0.1	135	7.3	-0.1	163	7	-0.1	196	7.4	-0.2	105	6.9	-0.1	92	7.3	-0.1	59	7.4	-0.1
アルブミン	g/dL	392	4.3	0	83	4.4	-0.1	135	4.3	0	163	4.3	-0.1	196	4.3	-0.1	105	4.4	-0.1	92	4.3	0	59	4.5	-0.2
BUN	mg/dL	393	34.9	0	83	35.8	0	135	34.9	1.6	163	33.4	0	196	36.3	0	105	38.9	3.4	92	33.6	0	59	34.9	0
クレアチニン	mg/dL	393	1.3	0	83	1.5	0	135	1.2	0	163	1.4	0	198	1.3	0	104	1.3	0	92	1.2	0	58	1.2	0.1
尿酸	mg/dL	393	4.7	0	83	4.2	0.1	135	4.7	0.1	163	4.9	0.4	196	4.7	0.2	105	5.2	0.4	92	4.1	0	59	4.4	0.4
HDL コレステロール	mg/dL	117	117	-7				112	124	-12				163	153	-12				76	105	-12			
LDL コレステロール	mg/dL	115	167	-8				111	173	-6				161	168	-1				76	166	-7			
Na	mEq/L	393	140	0	83	141	0	135	139	0	163	140	0	196	139	0	105	140	0	92	140	0	59	141	0
K	mEq/L	393	4.1	0	83	4.1	0	135	4.1	0	163	4.1	0	196	4.1	0	105	4.2	0	92	4.1	0	59	4.2	0.1
Cl	mEq/L	393	103	1	83	102	0	135	104	1	163	103	0	196	103	1	105	102	1	92	104	1	59	103	1
Ca	mg/dL	393	9.6	0	83	9.8	-0.2	135	9.6	0	163	9.8	-0.2	196	9.6	-0.2	105	9.8	-0.1	92	9.6	0	59	9.4	0
CK (CPK)	U/L	259	160	0	23	131	2	135	165	11	30	116	7	195	162	9	30	161	10	92	167	22	59	181	24

2.7.4.7 Table 3.4 より引用

—：測定値なし

a) 治験 No.1008-030 (TID), 1008-045 (TID), 1008-127 (TID), 1008-132 (TID), 1008-196 (TID), 1008-196 (TID), 1008-196 (TID)

2.7.4.3.3 その他、臨床検査値に関する安全性の検討

血小板数の変化については、プレガバリンを投与したマウスにおいて血管肉腫の発生頻度が増加したという非臨床毒性試験の結果を踏まえ、血管肉腫の発現機序に密接に関連するパラメータ（血小板機能およびその他の血小板パラメータ）について、外国健康成人男性を対象にプレガバリン投与の影響を検討する臨床薬理試験（治験 No.A0081022）を実施した。

治験 No.A0081022 で健康男性被験者に対してプレガバリン 600 mg/日またはプラセボを 4 週間投与した結果、マウスで認められたような血小板機能およびその他の血小板パラメータに対するプレガバリンの影響は認められなかった。血小板活性の異常所見はなく、最大血小板凝集率への影響もなかった。アデノシン二リン酸凝集閾値の変化は、循環血小板に対する軽微かつ臨床的に重要ではない影響と一致していた。内皮細胞活性評価のバイオマーカーである血漿中可溶性トロポモジュリン濃度について明らかな変化が認められなかったことから、プレガバリンは血管内皮を直接活性化もしくは血管内皮に直接損傷を与えないことが示された。治験 No.A0081022 に関しては、総括報告書を第 5 部に添付した。試験の詳細は 2.7.6 項に示した。