

審議結果報告書

平成 22 年 9 月 2 日  
医薬食品局審査管理課

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

[一 般 名] プレガバリン

[申 請 者] ファイザー株式会社

[申請年月日] 平成 22 年 5 月 14 日

[審 議 結 果]

平成 22 年 8 月 26 日に開催された医薬品第一部会において、本一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、再審査期間は平成 30 年 4 月 15 日までとされた。

## 審査報告書

平成 22 年 8 月 3 日  
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

### 記

[販 売 名]	リリカカプセル 25 mg、同カプセル 75 mg、同カプセル 150 mg
[一 般 名]	プレガバリン
[申 請 者 名]	ファイザー株式会社
[申請年月日]	平成 22 年 5 月 14 日
[剤形・含量]	1 カプセル中にプレガバリン 25、75 又は 150 mg を含有するカプセル剤
[申請区分]	医療用医薬品 (4) 新効能医薬品
[特記事項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第三部

## 審査結果

平成 22 年 8 月 3 日

[販 売 名]           リリカカプセル 25 mg、同カプセル 75 mg、同カプセル 150 mg  
[一 般 名]           プレガバリン  
[申 請 者 名]       ファイザー株式会社  
[申請年月日]       平成 22 年 5 月 14 日  
[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤の末梢性神経障害性疼痛に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、原因疾患と本剤の有効性及び安全性の関係、原因疾患に対する影響、腎機能障害患者における有効性及び安全性、体重増加の発現状況と耐糖能異常及び脂質代謝異常との関連性、浮腫の発現状況と循環器系及び呼吸器系の有害事象の関連性、神経系有害事象（傾眠、浮動性めまい等）の発現状況と転倒等事故による外傷との関連性等については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

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

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

## 審査報告 (1)

平成 22 年 6 月 18 日

### I. 申請品目

[販売名]	リリカカプセル 25 mg、同カプセル 75 mg、同カプセル 150 mg
[一般名]	プレガバリン
[申請者名]	ファイザー株式会社
[申請年月日]	平成 22 年 5 月 14 日
[剤型・含量]	1 カプセル中にプレガバリン 25、75 又は 150 mg を含有するカプセル剤
[申請時効能・効果]	末梢性神経障害性疼痛（下線部今回変更）
[申請時用法・用量]	通常、成人には初期用量としてプレガバリン 1 日 150 mg を 1 日 2 回に分けて経口投与し、その後 1 週間以上かけて 1 日用量として 300 mg まで漸増する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日最高用量は 600 mg を超えないこととし、いずれも 1 日 2 回に分けて経口投与する。

### II. 提出された資料の概略及び審査の概略

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

#### 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

本剤の有効成分であるプレガバリン（本薬）は、 $\gamma$ -アミノ酪酸（GABA）誘導体であり、本邦においては 2010 年 4 月に帯状疱疹後神経痛の効能・効果で承認されている。

海外では、2010 年 3 月現在、てんかんにおける部分発作の併用療法、末梢性神経障害性疼痛、全般性不安障害、中枢性神経障害性疼痛及び線維筋痛症等の効能・効果で 105 の国又は地域で承認されており、今回の申請効能である末梢性神経障害性疼痛の効能・効果では 102 の国又は地域で承認されている。

本邦においては、19■■年■■月から臨床開発が開始され、今般申請者は、糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛に対する有効性及び安全性が確認され、既承認効能・効果である帯状疱疹後神経痛を含めた末梢性神経障害性疼痛に対する有効性及び安全性が確認されたとして、製造販売承認事項一部変更申請を行った（効能・効果の適切性については、「3. 臨床に関する資料、（ii）有効性及び安全性試験成績の概要、＜審査の概略＞（1）本剤の効能・効果及び末梢性神経障害性疼痛における臨床的位置付けについて」の項参照）。

本邦において、末梢性神経障害性疼痛の効能・効果を取得している薬剤はないが、類薬としては、ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出物（ノイロトロピン<sup>®</sup>錠）が帯状疱疹後神経痛の効能・効果、エパルレスタット（キネダック<sup>®</sup>錠等）及びメキシレチン塩酸塩（メキシチール<sup>®</sup>カプセル等）が糖尿病性神経障害に伴う自覚症状の改善の効能・効果、カルバマゼピン（テグレートール<sup>®</sup>錠等）が三叉神経痛に対する効能・効果で承認されている。

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

#### 2. 非臨床に関する資料

## (i) 薬理試験成績の概要

### <提出された資料の概略>

効力を裏付ける試験のうち、末梢性神経障害性疼痛モデルであるラット坐骨神経の慢性絞扼神経損傷 (Chronic constrictive injury: CCI) モデル及び脊髄神経結紮 (Segmental spinal nerve ligation: SNL) モデルを用いた試験成績が、帯状疱疹後神経痛に対する承認申請時に提出されており、本承認申請ではストレプトゾシン (STZ) 糖尿病モデルを用いた試験成績が新たに提出されている。

## (1) 効力を裏付ける試験

### 1) ストレプトゾシン (STZ) 糖尿病モデルにおける有効性 (4.2.1.1.1)

STZ によるインスリン依存性糖尿病モデルラットに本薬 (3~30 mg/kg) 及び本薬のエナンチオマーである PD0144550 (10~100 mg/kg) を経口投与 (p.o.) 又はモルヒネ (1 及び 3 mg/kg) を皮下投与 (s.c.) し、静的アロディニア<sup>1)</sup> に対する作用を検討した結果、本薬及びモルヒネは検討されたすべての用量において、用量依存的な抑制作用を示したが、PD0144550 はいずれの用量でも抑制作用を示さなかった。また、同モデルにおける動的アロディニア<sup>2)</sup> に対して、本薬 (3~30 mg/kg, p.o.) は、10 mg/kg 以上で用量依存的な抑制作用を示したが、モルヒネ (1 及び 3 mg/kg, s.c.) は、いずれの用量でも抑制作用を示さなかった。

### <審査の概略>

#### (1) 末梢性神経障害性疼痛に対する本薬の作用機序について

機構は、各種末梢性神経障害性疼痛の発生機序及び本薬の薬理的な作用機序を踏まえ、末梢性神経障害性疼痛に対する本薬の有効性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、末梢性神経障害性疼痛は、代謝性、外傷性、虚血性、中毒性、遺伝性、感染性、圧迫性及び免疫性の末梢神経損傷に続く病的持続性疼痛であり、原因疾患や発症部位等に基づき分類されているが、疼痛の発生機序には複数の機序が関連し、経時的に変化することが知られており (Woolf CJ et al, *Lancet*, 353: 1959-1964, 1999)、各種末梢性神経障害性疼痛を特定の発生機序と明確に関連付けることは困難であることを説明した。その上で申請者は、末梢性神経障害性疼痛の主な発生機序としては、侵害受容性ニューロン (A $\delta$  及び C 線維) の異常興奮 (Woolf CJ et al, *Lancet*, 353: 1959-1964, 1999, Taylor BK, *Curr Pain Headache Rep*, 5: 151-161, 2001)、侵害受容性線維の投射部位への A $\beta$  線維の発芽 (井上誠ら, *脳* 21, 6: 34-41, 2003, Woolf CJ et al, *Nature*, 355: 75-78, 1992)、脊髄後根神経節 (Dorsal root ganglion: DRG) への交感神経線維の発芽 (Kim SH et al, *Pain*, 55: 85-92, 1993, Lee BH et al, *Exp Brain Res*, 120: 432-438, 1998)、末梢神経からの持続的なシグナルによる脊髄後根の過敏化 (Cambell JN et al, *Neuron*, 52: 77-92, 2006, Li CY et al, *J Neurosci*, 24: 8494-8499, 2004) 等が考えられていることを説明した。また申請者は、本薬は末梢性神経障害性疼痛のいずれの発生機序を模したモデルにおいても鎮痛作用を示していること、その理由として、本薬の主な作用機序は電位依存性カルシウムチャネルの  $\alpha_2\delta$  サブユニットへの結合と考えられるが、 $\alpha_2\delta$  サブユニットへの結合は脊髄後角の I~II 層において強く認められるとの報告 (Bian F et al, *Brain Res*, 1075: 68-80, 2006) があり、当該領域はサブスタンス P やカルシトニン遺伝子関連ペプチド等の神経伝達物質を含有する侵害受容ニューロンの投射部位である

<sup>1)</sup> von Frey hair を後肢足趾に押し当て、後肢の逃避行動 (引っ込め) を示す最小の圧力刺激 (閾値、g) を測定することにより評価した。

<sup>2)</sup> 後肢足趾を綿球で軽く撫でたときに、逃避行動を示すまでの時間 (反応潜時、秒) を測定することにより評価した。

ことから、本薬は知覚神経からの過剰な神経伝達物質の放出を脊髄レベルで抑制している可能性が考えられることを説明した。さらに申請者は、末梢性神経障害性疼痛の動物モデルでは、脊髄後角での  $\alpha_2\delta$  サブユニットの発現レベルが上昇し、神経の可塑化や脊髄後根の過敏化に関与しているとの報告 (Li CY et al, *J Neurosci*, 24: 8494-8499, 2004) があることから、本薬は脊髄後角での  $\alpha_2\delta$  サブユニットの機能を阻害することにより過敏化を抑制している可能性が考えられること、神経障害により生じた  $\alpha_2\delta$  サブユニットの mRNA の上昇は、A $\beta$  線維が含まれる大型細胞で発現割合の上昇が大きかったこと (Newton RA et al, *Brain Res Mol Brain Res*, 95: 1-8, 2001、Melrose HL et al, *Neurosci Lett*, 417: 187-192, 2007) から、本薬は A $\beta$  線維が関与するアロディニアを抑制する可能性が考えられることを説明した。以上より申請者は、本薬は末梢性神経障害性疼痛の主な発生機序に対して有効性を示すと考えられ、臨床試験で検討された帯状疱疹後神経痛及び糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛以外の末梢性神経障害性疼痛に対しても有効性を示すと考えることを説明した。

機構は、本薬の末梢性神経障害性疼痛に対する本剤の薬理学的作用機序について、現時点で得られている科学的な知見に基づき適切な説明がなされているものと考え、以上について了承するが、本邦での臨床実態を踏まえた末梢性神経障害性疼痛の定義及び本薬の臨床的な有効性及び安全性については、「3. 臨床に関する資料、(ii) 有効性及び安全性試験成績の概要、<審査の概略> (1) 本剤の効能・効果及び末梢性神経障害性疼痛における臨床的位置付けについて」の項で検討することとする。

### 3. 臨床に関する資料

#### (i) 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験の概要

##### <提出された資料の概略>

評価資料として、国内で実施された糖尿病性末梢神経障害 (Diabetic Peripheral Neuropathy; DPN) に伴う疼痛を有する患者を対象とした試験 (5.3.5.1.1: A0081163 試験) における薬物動態の成績が新たに提出された。また、上記試験及び帯状疱疹後神経痛 (Postherpetic Neuralgia; PHN) 承認時に提出された臨床試験における血漿中未変化体濃度を用いた母集団薬物動態解析の結果 (5.3.3.5.1) が新たに提出された。血漿中未変化体濃度は高速液体クロマトグラフ-紫外吸収検出 (HPLC-UV) 法 (定量下限:  $\blacksquare$   $\mu\text{g/mL}$ ) 又は液体クロマトグラフ-タンデム質量分析 (LC/MS/MS) 法 (定量下限:  $\blacksquare$   $\mu\text{g/mL}$ ) によりバリデートされた方法で測定された。

#### (1) 患者における検討

##### <日本人における成績>

DPN に伴う疼痛を有する日本人患者を対象に、本剤 (申請製剤 75 及び 150 mg カプセル) 300 mg/日又は 600 mg/日 (最大用量は標準 CLcr 層 (CLcr > 60 mL/min) では 300 mg を 1 日 2 回 (600 mg/日)、低 CLcr 層 (30 < CLcr  $\leq$  60 mL/min) では 150 mg を 1 日 2 回 (300 mg/日) ) を漸増法にて 13 週間 (1 週間の漸増期、12 週間の固定用量期) 反復投与し、投与 8 及び 13 週間における血漿中未変化体濃度を測定したとき、300 mg/日投与時

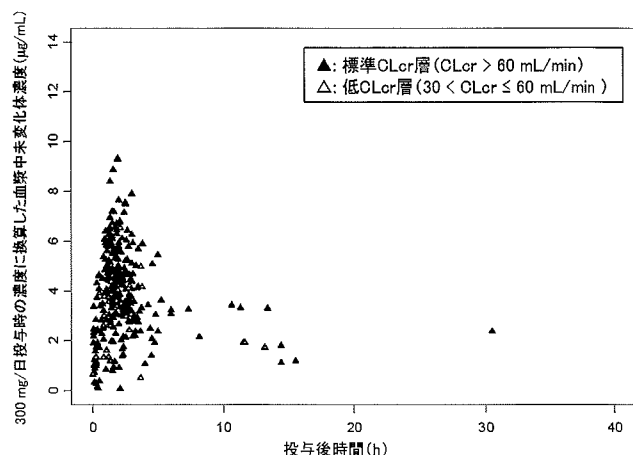


図 国内臨床試験 (5.3.5.1.1) における血漿中未変化体濃度 (300 mg/日投与時換算)

に換算した血漿中未変化体濃度<sup>3)</sup>は上図のとおりであり、標準 CLcr 層 (CLcr > 60 mL/min) と比較して低 CLcr 層 (30 < CLcr ≤ 60 mL/min) では血漿中未変化体濃度が低い傾向が認められたが、この要因として、本剤の最高血漿中濃度 (C<sub>max</sub>) は腎機能の影響を受けないことが外国人腎機能障害患者を対象とした海外臨床試験 (PHN 承認時資料 5.3.3.3.2: 1008-049) で示されており、本試験では C<sub>max</sub> 付近の値が主に収集され、低 CLcr 層 (30 < CLcr ≤ 60 mL/min) における血漿中未変化体濃度は、150 mg/日投与時の濃度の換算値としてプロットされたことによると考えられている (5.3.5.1.1)。

## (2) 母集団薬物動態 (PPK) 解析

日本人健康成人男性を対象とした第 I 相試験 (いずれも PHN 承認時資料 5.3.1.1.2: 1008-1J, 5.3.1.2.1: A0081119 及び 5.3.3.1.2: A0081087)、日本人高齢者を対象とした試験 (PHN 承認時資料 5.3.3.3.1: 1008-2J)、外国人健康成人を対象とした第 I 相試験 (いずれも PHN 承認時資料 5.3.1.2.2: 1008-003, 5.3.3.1.3: 1008-001, 5.3.3.1.4: 1008-002 及び 5.3.3.1.6: 1008-023)、外国人腎機能低下患者を対象とした試験 (PHN 承認時資料 5.3.3.3.2: 1008-049)、日本人 PHN 患者を対象とした試験 (PHN 承認時資料 5.3.5.2.4: A0081121)、DPN に伴う疼痛を有する日本人患者を対象とした試験 (5.3.5.1.1: A0081163) 及び外国人 PHN 患者を対象とした試験 (いずれも PHN 承認時資料 5.3.5.1.3: 1008-030, 5.3.5.1.4: 1008-045 及び 5.3.5.1.5: 1008-127) で得られた血漿中未変化体濃度データ 616 例 5275 時点 (健康被験者及び腎機能低下者 195 例 4650 時点 (日本人 72 例 1782 時点)、PHN 患者 267 例 327 時点 (日本人 26 例 50 時点)、DPN に伴う疼痛を有する患者 154 例 298 例 (日本人のみ)) を用いて、PPK 解析が実施された。その結果、 $CL/F = \theta_{CL/F} \cdot CLcr \cdot (IBW/62)^{\theta_{IBW}}$  (CLcr ≤  $\theta_{BP}$  の場合) 又は  $CL/F = \theta_{CL/F} \cdot \theta_{BP} \cdot (IBW/62)^{\theta_{IBW}}$  (CLcr >  $\theta_{BP}$  の場合)、 $Vd/F = \theta_{Vd/F} \cdot \theta_{Gender} \cdot (Age/59)^{\theta_{Age}} \cdot (IBW/62)^{\theta_{IBW}} \cdot (BMI/25)^{\theta_{BMI}}$  (IBW: 理想体重、Vd/F: 分布容積、BMI: Body Mass Index) というモデルが構築され、本剤の薬物動態に影響を与える因子として、CL/F に対して CLcr 及び理想体重、分布容積 (Vd/F) に対して BMI、理想体重、性別及び年齢が同定されたが、CL/F に対する理想体重並びに Vd/F に対する性別及び年齢については、変動範囲は 73~115 % であり、大きな影響を及ぼさないと考えられている (5.3.3.5.1)。

## <審査の概略>

### (1) 末梢性神経障害性疼痛の原疾患による本剤の薬物動態への影響について

機構は、末梢性神経障害性疼痛患者において、原疾患により本剤の薬物動態が異なる可能性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、日本人 PHN 患者を対象とした試験 (PHN 承認時資料 5.3.5.2.4: A0081121 試験) 及び DPN に伴う疼痛を有する患者を対象とした試験 (5.3.5.1.1: A0081163 試験) における 300 mg/日投与時に換算した血漿中未変化体濃度<sup>3)</sup>は右図のとおりであり、疾患による大きな差異はないと考えることを説明した。また申請者は、末梢性神経障

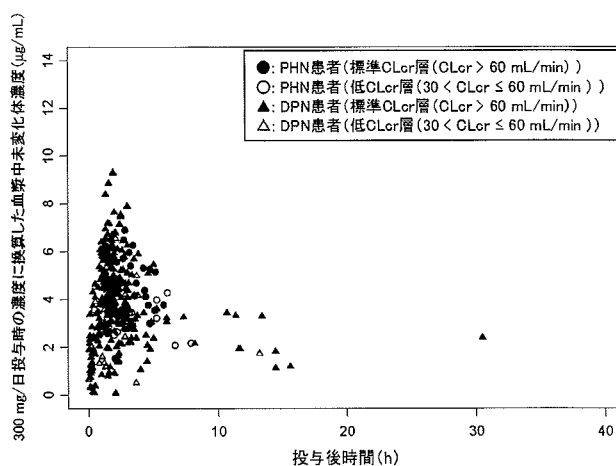


図 国内臨床試験 (PHN: A0081121 試験、DPN: A0081163 試験) における対象疾患別の血漿中未変化体濃度 (300 mg/日投与時換算)

<sup>3)</sup> 腎機能障害患者を対象とした薬物動態試験成績から、CLcr が 50 % 減少すると本薬の暴露量は約 2 倍になることが予想されるため、低 CLcr 層の患者では 150 mg/日投与時に換算して比較されている。

害性疼痛のうち、本剤投与中に原疾患が併存している病態として悪性腫瘍及び HIV 感染症が主に想定され、がん患者では血漿中  $\alpha_1$ -酸性糖タンパクが増加する傾向にあるが、本剤は未変化体のまま腎から排泄される腎排泄型薬剤であり、血漿タンパクにほとんど結合しないことから、がん患者における薬物動態が異なる可能性は低いと考えること、HIV 感染症では HIV により腎機能が低下する可能性が示されているが (Estrella M et al, *Clin Infect Dis*, 43: 377-380, 2006)、患者の腎機能障害の程度により本剤の用量を調節することにより、本剤の血漿中濃度を適切にコントロールできると考えることを説明し、末梢性神経障害性疼痛の原疾患の種類によらず、患者の腎機能の程度に応じた用法・用量で本剤を投与することで、薬物動態に差異が生じる可能性は低いと考えることを説明した。

さらに申請者は、本剤はほとんど代謝を受けず、未変化体として腎から排泄され、腎での排泄過程は主に糸球体ろ過と尿細管における受動的再吸収が関与すると考えられること、本剤は血漿タンパクにほとんど結合せず、CYP 分子種を阻害又は誘導しないことを説明し、末梢性神経障害性疼痛の原疾患の治療に用いられる薬剤として、糖尿病治療薬、HIV 治療薬、抗悪性腫瘍薬及びステロイド剤等が考えられるが、これらの薬剤の薬物動態を考慮すると、本剤との薬物相互作用が生じる可能性は低いと考えることを説明した。また申請者は、DPN に伴う疼痛を有する患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1: A0081163 試験) において、併用糖尿病治療薬 (インスリン、グリメピリド、メトホルミン、ボグリボース及びピオグリタゾン) 別の有効性及び安全性について検討した結果、グリメピリドを併用した症例において、300 mg/日群ではプラセボ群と比較して疼痛スコア変化量が小さく、その要因は明確にはなっていないが、600 mg/日群ではプラセボ群よりも疼痛スコア変化量が大きかったこと、その他の薬剤については、併用の有無によらずプラセボ群と比較して本剤群で疼痛スコア変化量が大きかったことを踏まえると、併用により有効性に大きな影響はないと考えること、安全性についても、各糖尿病治療薬の併用の有無による有害事象の発現プロファイルに大きな差異は認められず、血糖値及び HbA<sub>1c</sub> については本剤投与前後及び各薬剤の併用別で大きな変動は認められなかったことを併せて説明した。

機構は、糖尿病等を合併する末梢性神経障害性疼痛患者では、腎機能が低下している患者が多いと想定されることから、本剤の投与に際し、用量の調節等を行い、患者の状態を十分に観察する等注意して本剤を投与することが必要と考えるが、併用する薬剤との薬物相互作用については、本剤の薬物動態学的特性を考慮すると、末梢性神経障害性疼痛の原疾患及び併用薬により大きな影響を受ける可能性は低いと考える。なお機構は、原疾患及び併用薬による有効性及び安全性への影響については、製造販売後調査において検討が必要と考える。

## (ii) 有効性及び安全性試験成績の概要

### <提出された資料の概略>

有効性及び安全性に関する評価資料として、DPN に伴う疼痛を有する患者を対象とした国内臨床試験 2 試験 (5.3.5.1.1: A0081163 試験、5.3.5.2.9: A0081164 試験) の成績が提出された。また、参考資料として DPN に伴う疼痛を有する患者及び PHN 患者等を対象とした海外臨床試験成績が提出された。

### (1) 第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1: A0081163 試験<2007年10月~2009年3月>)

DPN に伴う疼痛を有する日本人患者 (目標症例数 308 例: プラセボ群及び本剤 300 mg/日群各 132 例、



600 mg/日群 44 例<sup>4)</sup>) を対象に、本剤の有効性、安全性及び薬物動態を検討するため、無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験が実施された (薬物動態は、「(i) 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要」の項参照)。

用法・用量は、1 週間の観察期間の後、プラセボ又は本剤 (75、100 及び 150 mg カプセル<sup>5)</sup>) 300 mg/日又は 600 mg/日を 1 日 2 回に分けて経口投与し (開始用量は 150 mg/日とし、1 週間かけて漸増)、投与期間は漸増期を含め 13 週間と設定された。また、長期投与試験 (5.3.5.2.9: A0081164 試験) に移行しない患者は、1 週間の漸減期を経て投与終了することと設定された。なお、600 mg/日群における低 CLcr 層 (30 < CLcr ≤ 60 mL/min) の患者は、300 mg/日を投与することと設定された。

総投与症例 314 例 (プラセボ群 135 例、300 mg/日群 134 例及び 600 mg/日群 45 例) 全例が FAS (Full Analysis Set) 及び安全性解析対象であり、有効性解析対象であった。

主要評価項目である FAS での最終評価時におけるベースラインからの週平均疼痛スコアの変化量は下表のとおりであり、本剤 300 mg/日群においてプラセボ群と比較して統計学的な有意差が認められた (p = 0.0075、投与群及び CLcr 層を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析)。なお、副次解析として実施されたプラセボ群と 600 mg/日群の対比較について、600 mg/日群におけるプラセボ群との群間差とその 95 %信頼区間は、-0.74 [-1.39, -0.09] であった。

表 最終評価時における週平均疼痛スコアの変化量 (FAS、LOCF)

	例数	週平均疼痛スコア		ベースラインからの変化量	プラセボとの比較 <sup>a)</sup>	
		ベースライン	最終評価時		差 [95 %信頼区間]	p 値
プラセボ群	135	6.1 ± 1.4	4.8 ± 2.2	-1.3 ± 1.9	-	-
300 mg/日群	134	6.0 ± 1.4	4.1 ± 2.2	-1.9 ± 1.9	-0.63 [-1.09, -0.17]	0.0075
600 mg/日群	45	6.1 ± 1.3	4.1 ± 2.2	-2.0 ± 1.9	-0.74 [-1.39, -0.09]	-

平均値 ± 標準偏差

a) 投与群及び CLcr 層を因子、ベースライン時の週平均疼痛スコアを共変量とした共分散分析

有害事象は、プラセボ群 73.3 % (99/135 例)、300 mg/日群 82.8 % (111/134 例) 及び 600 mg/日群 93.3 % (42/45 例) に認められたが、死亡例は認められなかった。その他の重篤な有害事象は、プラセボ群 3 例 (心房細動、感覚鈍麻・異常感・末梢冷感・悪心及び帯状疱疹・骨盤骨折各 1 例)、300 mg/日群 4 例 (糖尿病性足感染、高血圧性脳症・脳幹梗塞、血中ブドウ糖変動及び発熱各 1 例)、600 mg/日群 2 例 (脱水・低血糖症及び腎後性腎不全各 1 例) に認められたが、プラセボ群の心房細動を除きいずれも因果関係は否定されている。

因果関係が否定されなかった有害事象は、プラセボ群 36.3 % (49/135 例)、300 mg/日群 56.7 % (76/134 例) 及び 600 mg/日群 80.0 % (36/45 例) に認められ、主な事象は、傾眠 (プラセボ群 11 例、300 mg/日群 28 例及び 600 mg/日群 18 例)、浮動性めまい (プラセボ群 9 例、300 mg/日群 26 例及び 600 mg/日群 17 例)、末梢性浮腫 (プラセボ群 6 例、300 mg/日群 17 例及び 600 mg/日群 6 例)、体重増加 (プラセボ群 3 例、300 mg/日群 15 例及び 600 mg/日群 5 例) 等であった。

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

心電図<sup>6)</sup> について、プラセボ群 9 例、300 mg/日群 10 例及び 600 mg/日群 1 例に異常所見が認められ

<sup>4)</sup> 目標症例数の約 1/2 が 13 週間の治療期を完了もしくは治験を中止した時点で、独立データモニタリング委員会で中間解析により効果の大きさを推定し、必要であれば、目標症例数を再設定することが計画され、中間解析が実施されたが、目標症例数の変更は不要と判断された。

<sup>5)</sup> 100 mg カプセルについては、漸増期のみ使用。

<sup>6)</sup> 当該項においては、中央判定により臨床的に意味のある心電図異常と判定された症例 (スクリーニング時と比較して心電図の変化が認められた事象) について記載しており、認められた所見が臨床的に問題となる事象については、有害事象として集計されている。

た。

以上より申請者は、DPN に伴う疼痛を有する日本人患者において、本剤 300 mg/日のプラセボに対する優越性が検証され、本剤 600 mg/日までの安全性に大きな問題はないと考えることを説明した。

## (2) 長期投与試験 (5.3.5.2.9: A0081164 試験<2008年2月~2010年1月>)

第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1: A0081163 試験) の完了症例 (目標症例数 120 例) を対象に、本剤の長期投与時の有効性及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

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

総投与症例 123 例全例が安全性解析対象及び有効性解析対象であった。

最終評価時の本剤の 1 日投与量 (平均値  $\pm$  標準偏差) は  $384.8 \pm 177.1 \text{ mg}$  であり、最終評価時の投与量分布は、75 mg/日 0.8 % (1/123 例)、150 mg/日 22.0 % (27/123 例)、300 mg/日 30.9 % (38/123 例)、450 mg/日 13.0 % (16/123 例) 及び 600 mg/日 33.3 % (41/123 例) であった。また、投与期間の中央値 (最小値~最大値) は、369.0 日 (5~378 日) であった。

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

表 SF-MPQ の痛みの強度 (VAS 値) の推移

	ベースライン	12 週	24 週	52 週	最終評価時
例数	123	119	112	97	123
VAS 値 (mm)	$39.6 \pm 23.9$	$30.0 \pm 23.0$	$27.7 \pm 22.0$	$24.8 \pm 20.8$	$27.4 \pm 22.7$

平均値  $\pm$  標準偏差

有害事象は、92.7 % (114/123 例) に認められたが、死亡例は認められなかった。その他の重篤な有害事象は、23 例 (肺炎及び脳梗塞各 2 例、脂肪腫、高血糖、大腿骨頸部骨折、大腿骨骨折・肝の悪性新生物、手骨折、脊椎すべり症、完全房室ブロック、低血糖症、肺炎・腎機能障害、熱傷、心筋虚血・閉塞性動脈硬化症、糖尿病性壊疽・蜂巣炎、変形性脊椎炎・腰部脊柱管狭窄症、蜂巣炎・コントロール不良の糖尿病、背部痛、メニエール病、骨壊死、うつ病及び一過性脳虚血発作各 1 例) に認められ、脳梗塞 (1 例) 及びメニエール病については、因果関係が否定されていない。

因果関係が否定されなかった有害事象は、70.7 % (87/123 例) に認められ、主な有害事象は、傾眠 (28 例)、体重増加 (27 例)、浮動性めまい (25 例)、末梢性浮腫 (19 例)、顔面浮腫 (8 例) 等であった。

バイタルサイン<sup>7)</sup> (血圧及び脈拍数) について、収縮期血圧低下 (座位) 2 例、収縮期血圧上昇 (座位)、拡張期血圧低下 (座位) 及び拡張期血圧上昇 (座位) 各 1 例に認められた。

心電図<sup>6)</sup> について、5 例で先行試験 (5.3.5.1.1: A0081163 試験) 開始前に異常所見が認められず、最終評価時に新たに異常所見が認められた。

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

<sup>7)</sup> 当該項においては、異常変動の基準に合致した症例の割合について記載しており、認められた変動が臨床的に問題となる場合には、有害事象として集計されている。

## <審査の概略>

### (1) 本剤の効能・効果及び末梢性神経障害性疼痛における臨床的位置付けについて

機構は、本邦における本剤の臨床試験は、PHN 及び DPN に伴う疼痛を対象としてのみ実施されているが、これらの結果から、本剤の効能・効果を「末梢性神経障害性疼痛」と設定することが適切と考える根拠について、末梢性神経障害性疼痛の発生機序等も踏まえて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、神経障害性疼痛 (Neuropathic pain) は、国際疼痛学会により「体性感覚系に対する損傷や疾患の直接的結果として生じている疼痛」と定義されており (Treede RD et al, *Neurology*, 70: 1630-1635, 2008、Loeser JD et al, *Pain*, 137: 473-477, 2008)、本邦においても「末梢神経への感染、圧迫、外傷、腫瘍等により生じる疼痛」と考えられていること (杉本恒明ら編, *内科学第8版*, 205-206, 2003) を説明した。また申請者は、神経障害性疼痛は神経の損傷部位により末梢性又は中枢性に分類され、末梢性神経障害性疼痛 (Peripheral Neuropathic pain) として、帯状疱疹後神経痛、有痛性糖尿病性神経障害、複合性局所疼痛症候群、化学療法による神経障害、HIV 感覚神経障害、幻肢痛、三叉神経痛、急性/慢性炎症性の脱髄性多発神経根障害、アルコール性神経障害、絞扼性末梢神経障害 (手根管症候群等)、医原性神経障害 (乳房切除術後疼痛、開胸術後疼痛等)、特発性感覚性神経障害、腫瘍による神経圧迫又は浸潤による神経障害、栄養障害による神経障害、放射線照射後神経叢障害、神経根障害、中毒性神経障害、外傷後疼痛、舌咽神経痛及び自己免疫性神経障害等がある (Dworkin RH, *Clin J Pain*, 18: 343-349, 2002、Dworkin RH et al, *Arch Neurol*, 60: 1524-1534, 2003) が、原因疾患及び病態に関わらず、神経系の一次障害又は機能異常による神経の異常興奮及びその興奮により惹起される脊髄後角の過敏化が重要な役割を果たしており (Irving GA, *Neurology*, 64: S21-27, 2005)、結果として生じる疼痛や知覚異常は臨床的に同様の性質を有し、障害部位を問わず一つの病態として分類できると考えられていること (仁井内浩ら, *ペインクリニック別冊*, S101-107, 2000) を説明した。その上で申請者は、PHN 及び DPN に伴う疼痛は、原因となる病態 (神経損傷) が明確であり、臨床的に診断及び治療方法が広く認知されており、適切な規模の臨床試験の実施が可能であり、これまでに多くの臨床試験が実施され評価方法が確立されていることから、末梢性神経障害性疼痛の中でも、臨床効果を評価するための代表的な病態モデルと考えられること (花岡一雄ら, *ペインクリニック*, 30: 1395-1408, 2009)、国際疼痛学会の神経障害性疼痛に対する薬物治療ガイドライン (Dworkin RH et al, *Pain*, 132: 237-251, 2007) では、複数の疾患・病態に伴う神経障害性疼痛に対して有効性が証明されている薬剤は、その他の病態に伴う神経障害性疼痛に対しても有効性を示す可能性があると考えられていること、欧州における神経障害性疼痛治療薬の開発ガイドラインでは、末梢性神経障害性疼痛の適応を取得するためには2つ以上の病態において有効性を検討する必要があると規定されており、その病態モデルとして PHN 及び DPN に伴う疼痛が挙げられていること (European Medicines Agency, *Guideline on clinical medicinal products intended for the treatment of neuropathic pain*, 2006) を説明し、本剤は PHN 及び DPN に伴う疼痛に対する有効性及び安全性が示されており、本剤の効能・効果を「末梢性神経障害性疼痛」と設定することが可能と判断したことを説明した。さらに申請者は、末梢性神経障害性疼痛のうち、PHN 及び DPN に伴う疼痛以外の疾患及び病態については、海外において、外傷後の末梢性神経障害性疼痛患者を対象とした試験 (参考 5.3.5.1.14: A0081064 試験)、種々の末梢性神経障害性疼痛患者を対象とした試験 (参考 5.3.5.1.13: A0081037 試験、参考 5.3.5.1.17: A0081084 試験) が実施されており、いずれの試験でも本剤の有効性が検証されていること、腰仙部神経根障害に伴う神経障害性疼痛を対象とした試験 (参考 5.3.5.1.12: A0081007 試験) 及び HIV による神経障害に伴う神経障害性疼痛を対象とした試験 (参考 5.3.5.1.15: A0081066 試験) では、主要評価項目において本剤とプラセボを

比較して統計学的な有意差は認められなかったが、プラセボ効果が高かったことや、評価期間が短かったことによる影響と考えており、副次評価項目における成績等も勘案すると本剤の有効性が否定されているわけではないと考えることを説明した。

機構は、末梢性神経障害性疼痛の薬物治療における本剤の臨床的位置付けについて、申請者に説明を求めた。

申請者は、本邦では末梢性神経障害性疼痛に対する効能・効果を有している薬剤はないが、関連した特定の適応症又は症状の改善の効能・効果を有する薬剤として、帯状疱疹後神経痛に対しワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液含有製剤（ノイロトロピン<sup>®</sup>錠）、糖尿病性神経障害に伴う自覚症状（疼痛、しびれ感）に対しエパルレスタット（キネダック<sup>®</sup>錠等）及び塩酸メキシレチン（メキシチール<sup>®</sup>カプセル等）、三叉神経痛に対しカルバマゼピン（テグレートール<sup>®</sup>錠等）が承認されていること、その他の抗てんかん薬や三環系抗うつ薬が治療に用いられることもあるが、抗てんかん薬については有効性及び安全性に関するデータは不十分であること、三環系抗うつ薬については忍容性が問題となる場合があることを説明した。また申請者は、海外ではガバペンチンが末梢性神経障害性疼痛の適応を有しているが、本邦ではてんかんの部分発作に対してのみ承認されており、臨床での使用は制限されていることを説明した。さらに申請者は、モルヒネ等のオピオイドが有効である症例が認められるが、使用には専門医による厳重な管理下で使用することが必要であることを説明した。なお申請者は、海外においても神経障害性疼痛の治療は、薬物治療が主体であり、欧米における神経障害性疼痛の薬物治療ガイドライン又はアルゴリズム（Attal N et al, *Eur J Neurol*, 13: 1153-1169, 2006、Finnerup NB et al, *Pain*, 118: 289-305, 2005、Dworkin RH et al, *Pain*, 132: 237-251, 2007、Moulin DE et al, *Pain Res Manag*, 12: 13-21, 2007）では、三環系抗うつ薬、ガバペンチン及び本剤が第一選択薬と位置付けられており、その他にセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬（SNRI、venlafaxine、デュロキセチン）やアロディニアを有する患者においてはリドカイン貼付剤も第一又は第二選択薬に位置付けられていることを説明した。

以上を踏まえ申請者は、本剤は PHN 及び DPN に伴う疼痛を有する患者を対象とした国内臨床試験において、本剤の有効性が示され、安全性上も大きな問題は認められなかったこと、海外ではその他の末梢性神経障害性疼痛に対する有効性も示されていることから、本邦においても本剤は末梢性神経障害性疼痛に対する第一選択薬に位置付けられる薬剤になると考えることを説明した。なお申請者は、本邦では末梢性神経障害性疼痛の患者が多く存在するにもかかわらず、その疾患概念が臨床現場において広く認知されていないため、これまで原因疾患別に各領域で独自の診断並びに治療が行われている状況であったが、近年、神経障害性疼痛の病態及びその発生機序が徐々に解明されてきたことを踏まえ、本邦においても各診療領域の専門医により末梢性神経障害性疼痛を含む神経障害性疼痛に対する薬物治療ガイドラインの必要性が提唱されており（花岡一雄ら、*ペインクリニック*, 30: 1395-1408, 2009）、日本ペインクリニック学会を中心に本邦での神経障害性疼痛に対する薬物治療ガイドラインの作成が進められていることを併せて説明した。

機構は、提出された国内外臨床試験成績及び海外ガイドライン等を踏まえると、本剤の効能・効果を「末梢性神経障害性疼痛」と設定することに問題はないと考えており、本剤は、末梢性神経障害性疼痛治療における第一選択薬の一つになりうる薬剤であると考え。なお機構は、本剤の適正使用を推進するためには、本剤に関する情報はもちろんのこと、末梢性神経障害性疼痛の疾患概念及びその薬物治療の方法について、適切かつ十分な情報を臨床現場に提供し、広く周知することが重要であると考え。

(2) 本剤の有効性について

1) PHN 及び DPN に伴う疼痛を対象とした試験における有効性の差異について

機構は、国内で実施された PHN 及び DPN に伴う疼痛を対象とした臨床試験において、本剤の有効性に差異が認められないか、申請者に説明を求めた。

申請者は、PHN 及び DPN に伴う疼痛を対象とした国内第Ⅲ相試験 (PHN: A0081120 試験 (PHN 承認時資料 5.3.5.1.2)、DPN に伴う疼痛: A0081163 試験 (5.3.5.1.1)) における最終評価時のベースラインからの疼痛スコア変化量は右図のとおりであり、いずれの疾患に対する臨床試験においても、300 mg/日群は、プラセボ群と比較して有意な改善が認められ、600 mg/日群についても有効性が示されており、疼痛スコア変化量は、両疾患でほぼ同程度であったことから、本剤の有効性がこれらの疾患間で大きく異なる可能性はないと考えることを説明した。

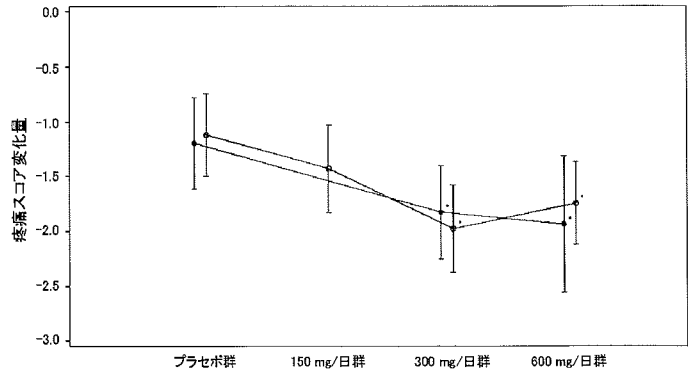


図 PHN 及び DPN に伴う疼痛を対象とした国内臨床試験 (PHN: A0081120 試験 (○)、DPN に伴う疼痛: A0081163 試験 (●)) における最終評価時のベースラインからの疼痛スコア変化量 (最小二乗平均値及び95%信頼区間、\*:  $p \leq 0.05$  (プラセボとの差))

機構は、腎機能の程度を考慮した場合の両疾患に対する本剤の有効性を比較するよう申請者に説明を求めた。

申請者は、低 CLcr 層患者 ( $30 < \text{CLcr} \leq 60 \text{ mL/min}$ ) に本剤を投与した際の暴露量は、標準 CLcr 層患者 ( $\text{CLcr} > 60 \text{ mL/min}$ ) の約2倍になることが想定されたことから、PHN 及び DPN に伴う疼痛を対象とした国内第Ⅲ相試験 (PHN: A0081120 試験 (PHN 承認時資料 5.3.5.1.2)、DPN に伴う疼痛: A0081163 試験 (5.3.5.1.1)) では、いずれも 600 mg/日群に割り付けられた患者のうち、低 CLcr 層患者 ( $30 < \text{CLcr} \leq 60 \text{ mL/min}$ ) では 300 mg/日を投与することと設定していたことを説明し、暴露量が同程度と考えられる患者集団 (推定暴露量 150 mg/日: 150 mg/日群

に割り付けられた標準 CLcr 層患者、推定暴露量 300 mg/日: 300 mg/日群に割り付けられた標準 CLcr 層患者及び 150 mg/日群に割り付けられた低 CLcr 層患者、推定暴露量 600 mg/日: 600 mg/日群に割り付けられた標準 CLcr 層患者及び低 CLcr 層患者並びに 300 mg/日群に割り付けられた低 CLcr 層患者) 別の最終評価時のベースラインからの疼痛スコア変化量は右図のとおりであり、PHN 及び DPN に伴う疼痛の両疾患で類似していたことを説明した。

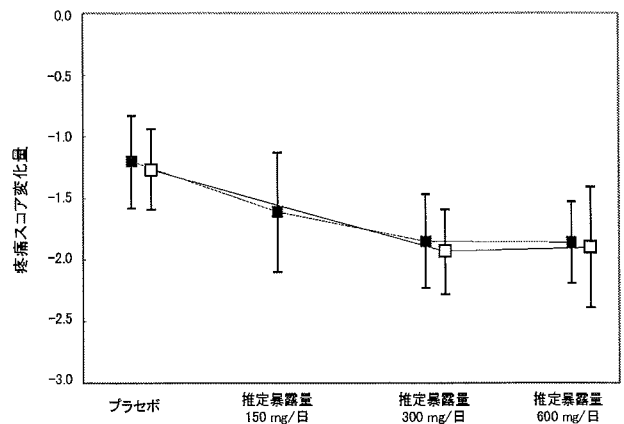


図 PHN 及び DPN に伴う疼痛を対象とした国内臨床試験 (PHN: A0081120 試験 (■)、DPN に伴う疼痛: 5.3.5.1.1: A0081163 試験 (□)) における推定暴露量に基づく最終評価時のベースラインからの疼痛スコア変化量 (最小二乗平均値及び95%信頼区間)

機構は、PHN 及び DPN に伴う疼痛を対象として実施された国内第Ⅲ相試験 (PHN: A0081120 試験

(PHN 承認時資料 5.3.5.1.2)、DPN に伴う疼痛: A0081163 試験 (5.3.5.1.1)) において、いずれも本剤 300 及び 600 mg/日群の有効性が示されていること、腎機能の程度を考慮した推定暴露量をもとにした比較においても、両試験で類似した有効性が示されてことを踏まえると、疾患別の本剤の有効性に

大きな差異はないと判断して差し支えないと考える。

## 2) DPNに伴う疼痛における有効性に対して影響を及ぼす因子について

機構は、DPNに伴う疼痛における有効性に影響を及ぼす可能性がある因子について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、DPNに伴う疼痛を対象とした国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: A0081163 試験）における最終評価時のベースラインからの疼痛スコア変化量について、患者背景別の解析結果は下表のとおりであり、性別や糖尿病の罹病期間等が本剤の有効性に影響を及ぼす可能性も示唆されたが、少数例での検討であり、明確に結論付けることは困難と考えること、海外臨床試験についても同様の検討を行った結果、一定の傾向は認められなかったことから、本剤の有効性に大きな影響を及ぼす因子は認められないと考えることを説明した（腎機能については、「(3) DPNに伴う疼痛における本剤の有効性及び安全性に対する腎機能の影響について」の項参照）。

表 DPNに伴う疼痛を対象とした国内第Ⅲ相試験における患者背景別の最終評価時のベースラインからの疼痛スコア変化量

		投与群	例数	変化量 <sup>a)</sup>	プラセボとの差 [95%信頼区間] <sup>b)</sup>
性別	男性	プラセボ群	103	-1.16 ± 0.26	-
		300 mg/日群	102	-1.90 ± 0.26	-0.73 [-1.26, -0.20]
		600 mg/日群	32	-2.01 ± 0.38	-0.85 [-1.62, -0.09]
	女性	プラセボ群	32	-1.43 ± 0.39	-
		300 mg/日群	32	-1.86 ± 0.38	-0.43 [-1.36, 0.50]
		600 mg/日群	13	-1.70 ± 0.58	-0.27 [-1.50, 0.96]
年齢	18～64 歳	プラセボ群	83	-1.49 ± 0.38	-
		300 mg/日群	86	-2.05 ± 0.37	-0.56 [-1.10, -0.01]
		600 mg/日群	26	-2.47 ± 0.46	-0.98 [-1.77, -0.18]
	65～74 歳	プラセボ群	44	-1.36 ± 0.35	-
		300 mg/日群	33	-2.30 ± 0.42	-0.94 [-1.91, 0.03]
		600 mg/日群	13	-2.01 ± 0.63	-0.65 [-1.99, 0.69]
	75 歳以上	プラセボ群	8	-0.61 ± 0.81	-
		300 mg/日群	15	-1.28 ± 0.58	-0.67 [-2.69, 1.35]
		600 mg/日群	6	-0.64 ± 0.92	-0.03 [-2.50, 2.45]
体重 <sup>c)</sup>	64.65 kg 未満	プラセボ群	70	-1.36 ± 0.27	-
		300 mg/日群	64	-1.99 ± 0.28	-0.63 [-1.30, 0.04]
		600 mg/日群	23	-1.84 ± 0.43	-0.48 [-1.41, 0.45]
	64.65 kg 以上	プラセボ群	65	-0.94 ± 0.44	-
		300 mg/日群	70	-1.60 ± 0.42	-0.65 [-1.29, -0.01]
		600 mg/日群	22	-1.99 ± 0.54	-1.04 [-1.96, -0.13]
糖尿病の罹病期間 <sup>c)</sup>	12.03 年未満	プラセボ群	60	-1.46 ± 0.34	-
		300 mg/日群	76	-1.79 ± 0.33	-0.33 [-0.97, 0.30]
		600 mg/日群	21	-1.29 ± 0.48	0.17 [-0.76, 1.11]
	12.03 年以上	プラセボ群	75	-1.00 ± 0.28	-
		300 mg/日群	58	-1.87 ± 0.30	-0.87 [-1.54, -0.20]
		600 mg/日群	24	-2.45 ± 0.42	-1.45 [-2.36, -0.55]
DPNに伴う疼痛の罹病期間 <sup>c)</sup>	3.19 年未満	プラセボ群	63	-1.23 ± 0.31	-
		300 mg/日群	70	-1.98 ± 0.30	-0.75 [-1.41, -0.09]
		600 mg/日群	24	-2.00 ± 0.45	-0.77 [-1.69, 0.14]
	3.19 年以上	プラセボ群	72	-1.15 ± 0.30	-
		300 mg/日群	64	-1.66 ± 0.32	-0.50 [-1.16, 0.15]
		600 mg/日群	21	-1.91 ± 0.45	-0.76 [-1.71, 0.19]
ベースライン疼痛スコア <sup>c)</sup>	6.00 点未満	プラセボ群	62	-0.67 ± 0.29	-
		300 mg/日群	69	-1.29 ± 0.27	-0.61 [-1.21, -0.02]
		600 mg/日群	20	-1.65 ± 0.42	-0.98 [-1.86, -0.10]
	6.00 点以上	プラセボ群	73	-1.62 ± 0.32	-
		300 mg/日群	65	-2.32 ± 0.34	-0.70 [-1.40, -0.01]
		600 mg/日群	25	-2.27 ± 0.47	-0.65 [-1.60, 0.30]

a) 最小二乗平均値 ± 標準誤差

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

c) 中央値により層別

機構は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: A0081163 試験）で用いられた鎮痛作用を有する薬剤の併用について説明するとともに、有効性評価に影響を及ぼした可能性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、DPN に伴う疼痛を対象とした国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: A0081163 試験）において、鎮痛作用を有する薬剤のうち、NSAID（COX-2 阻害剤を含む）、麻薬性鎮痛薬、抗てんかん薬及び抗うつ薬（三環系抗うつ薬、四環系抗うつ薬及び SNRI）は併用禁止薬とし、アセトアミノフェン、アスピリン及び抗うつ薬（不安、うつ病治療を目的に使用する SSRI）を併用制限薬<sup>8)</sup> と設定していたことを説明し、これら鎮痛作用を有する薬剤の併用の有無別での最終評価時のベースラインからの疼痛スコア変化量は下表のとおりであり、鎮痛薬ありの集団よりも鎮痛薬なしの集団でプラセボ群との群間差が大きい傾向が認められたが、症例数が少なく明確に結論付けることは困難と考えていること、最終評価時の疼痛スコアはいずれの集団においてもプラセボ群よりも本剤群で低かったことから、鎮痛作用を有する薬剤の併用により有効性に及ぼす影響は大きくないと考えることを説明した。

表 DPN に伴う疼痛を対象とした国内第Ⅲ相試験における鎮痛薬の有無別の最終評価時のベースラインからの疼痛スコア変化量

	投与群	例数	変化量 <sup>a)</sup>	プラセボとの差 [95%信頼区間] <sup>b)</sup>
鎮痛薬なし	プラセボ群	97	-1.24 ± 0.26	-
	300 mg/日群	96	-1.98 ± 0.26	-0.74 [-1.28, -0.20]
	600 mg/日群	35	-2.08 ± 0.37	-0.84 [-1.58, -0.10]
鎮痛薬あり	プラセボ群	38	-1.12 ± 0.38	-
	300 mg/日群	38	-1.49 ± 0.39	-0.37 [-1.28, 0.53]
	600 mg/日群	10	-1.43 ± 0.66	-0.31 [-1.72, 1.10]

a) 最小二乗平均値 ± 標準誤差

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

機構は、提示された結果より、本剤の有効性に大きな影響を及ぼす可能性のある因子は認められないと考えるが、これらの因子が本剤の有効性に及ぼす影響については、製造販売後調査においても確認する必要があると考える。

### (3) DPN に伴う疼痛における本剤の有効性及び安全性に対する腎機能の影響について

機構は、PHN を対象とした国内臨床試験では、腎機能の程度が有効性及び安全性に及ぼす影響は臨床的に大きくないものと考えられているが（平成 22 年 2 月 9 日付 PHN 審査報告書、審査報告(1)「II. 提出された資料の概略及び審査の概略、4. 臨床に関する資料、(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要、<審査の概略> (3) 腎機能の程度による本剤の有効性及び安全性について」の項参照）、DPN に伴う疼痛を対象とした国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: A0081163 試験）についても同様と考えられるのか、申請者に説明を求めた。

申請者は、DPN に伴う疼痛を対象とした国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: A0081163 試験）における腎機能の程度別の疼痛スコア及びその変化量は下表のとおりであり、300 及び 600 mg/日群<sup>9)</sup> の低 CLcr 層（30 < CLcr ≤ 60 mL/min）における疼痛スコア変化量は、暴露量が同程度と想定される 600 mg/日群の標準 CLcr 層（CLcr > 60 mL/min）よりも小さかったことを説明し、評価例数も少なくその要因については明確ではないが、いずれの CLcr 層においてもプラセボ群よりも改善が認められており、腎機能の程度に関わらず本剤の有効性は示唆されていると考えることを説明した。

<sup>8)</sup> アセトアミノフェンについては 1 日 4 g 未満、アスピリンについては脳梗塞や脳卒中の予防目的で 324 mg/日以下、SSRI については、観察期開始 30 日以上前から用法・用量を変更せずに使用していた場合、用法・用量を変更せずに併用可能とされた。

<sup>9)</sup> 600 mg/日群の低 CLcr 層患者（30 < CLcr ≤ 60 mL/min）では、推定暴露量が標準 CLcr 層患者の 2 倍となることが想定されたため、実際の投与量は 300 mg/日と設定された。

表 DPN に伴う疼痛を対象とした国内第Ⅲ相試験における腎機能の程度別の疼痛スコア

評価例数	プラセボ群			
	標準 CLcr 層	120	300 mg/日群 120	600 mg/日群 40
ベースライン時の疼痛スコア <sup>a)</sup>	標準 CLcr 層	6.06 ± 1.36	5.99 ± 1.32	6.08 ± 1.17
	低 CLcr 層	15	14	5
最終評価時の疼痛スコア <sup>b)</sup>	標準 CLcr 層	4.77 ± 0.18	4.10 ± 0.18	3.97 ± 0.31
	低 CLcr 層	4.61 ± 0.46	4.32 ± 0.48	4.38 ± 0.80
ベースラインからの変化量 <sup>b)</sup>	標準 CLcr 層	-1.26 ± 0.18	-1.93 ± 0.18	-2.06 ± 0.31
	低 CLcr 層	-1.30 ± 0.46	-1.59 ± 0.48	-1.53 ± 0.80
プラセボ群との差 [95%信頼区間] <sup>b)</sup>	標準 CLcr 層		-0.67 [-1.16, -0.18]	-0.80 [-1.49, -0.11]
	低 CLcr 層		-0.29 [-1.66, 1.07]	-0.23 [-2.12, 1.66]

■: 標準 CLcr 層の 300 mg/日群と同程度の暴露量となる集団

▨: 標準 CLcr 層の 600 mg/日群と同程度の暴露量となる集団

a) 平均値 ± 標準偏差

b) 最小二乗平均値 ± 標準誤差

投与群を因子、ベースライン値を共変量とする共分散分析

また申請者は、DPN に伴う疼痛を対象とした国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: A0081163 試験）における腎機能の程度別の有害事象発現率及び主な有害事象（浮動性めまい、傾眠、末梢性浮腫及び体重増加）の発現率は下表のとおりであり、低 CLcr 層の症例数が少ないため評価は困難であるが、全般的に低 CLcr 層で標準 CLcr 層よりも有害事象発現率が高値を示していたこと、しかしながら、重症度については、腎機能の程度及び用量に関わらず、ほとんどが軽度又は中等度であり、臨床的に問題となるものではないと考えられたことを説明した。

表 DPN に伴う疼痛を対象とした国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: A0081163 試験）における有害事象発現率

評価例数	プラセボ群			
	標準 CLcr 層	120	300 mg/日群 120	600 mg/日群 40
有害事象	標準 CLcr 層	73.3 (88)	81.7 (98)	92.5 (37)
	低 CLcr 層	15	14	5
傾眠	標準 CLcr 層	9.2 (11)	19.2 (23)	42.5 (17)
	低 CLcr 層	6.7 (1)	35.7 (5)	20.0 (1)
浮動性めまい	標準 CLcr 層	7.5 (9)	12.5 (15)	40.0 (16)
	低 CLcr 層	0	78.6 (11)	40.0 (2)
末梢性浮腫	標準 CLcr 層	5.8 (7)	11.7 (14)	15.0 (6)
	低 CLcr 層	6.7 (1)	35.7 (5)	40.0 (2)
体重増加	標準 CLcr 層	2.5 (3)	11.7 (14)	15.0 (6)
	低 CLcr 層	13.3 (2)	21.4 (3)	20.0 (1)

発現率 (%) (発現例数)

■: 標準 CLcr 層の 300 mg/日群と同程度の暴露量となる集団

▨: 標準 CLcr 層の 600 mg/日群と同程度の暴露量となる集団

機構は、DPN に伴う疼痛を対象とした国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: A0081163 試験）において、低 CLcr 層の評価例数が少なく、腎機能の程度が本剤の有効性及び安全性に及ぼす影響について明確に結論付けることは困難であるものの、低 CLcr 層の患者で認められた有害事象は、標準 CLcr 層の患者と同様であり、現段階で臨床大きな問題となる可能性は低いと考えられることから、PHN 患者と同様に腎機能を考慮して設定された用量（腎機能低下患者（30 < CLcr ≤ 60 mL/min）に対し、腎機能正常患者（CLcr > 60 mL/min）の半量を投与）については特に大きな問題はないと考える。なお機構は、腎機能障害を有する患者における有効性及び安全性については、製造販売後調査においてさらに検討する必要があると考える。

#### (4) 安全性について

##### 1) PHN、DPN に伴う疼痛及び他の末梢性神経障害性疼痛における有害事象プロファイルについて

機構は、PHN 及び DPN に伴う疼痛を対象とした国内臨床試験での有害事象について、両疾患での



発現状況に差異が認められないか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、PHN 及び DPN に伴う疼痛を対象とした国内第Ⅲ相試験（PHN: A0081120 試験（PHN 承認時資料 5.3.5.1.2）、DPN に伴う疼痛: A0081163 試験（5.3.5.1.1））及び国内長期投与試験（PHN: A0081121 試験（PHN 承認時資料 5.3.5.2.4）、DPN に伴う疼痛: A0081164 試験（5.3.5.2.9））における有害事象の発現状況は下表のとおりであり、いずれの疾患を対象とした試験でも主な有害事象は浮動性めまい、傾眠、末梢性浮腫及び体重増加で、用量依存的に発現率が増加する傾向が認められたが、PHN と DPN に伴う疼痛との間でこれらの発現率に大きな差異は認められなかったこと、PHN で多く認められた事象としては転倒、挫傷、便秘、悪心及び口渇が、DPN に伴う疼痛で多く認められた事象としては浮腫があったが、口渇については糖尿病に合併する症状であり、DPN に伴う疼痛を対象とした臨床試験（5.3.5.1.1: A0081163 試験、5.3.5.2.9: A0081164 試験）では患者からの新たな訴えが少なかったため、発現率が低かったと考えること、その他の事象については、原疾患及び患者背景等をもとに検討したが、両疾患で差異が生じた要因は明確にならなかったことを説明した。その上で申請者は、認められた有害事象の重症度はほとんどが軽度又は中等度であり、臨床上問題となることはないと考えていることを説明した。

表 PHN 及び DPN に伴う疼痛を対象とした国内臨床試験における有害事象発現率

	プラセボ対照試験							長期投与試験	
	PHN				DPN に伴う疼痛			PHN	DPN に伴う疼痛
	プラセボ群	本剤群			プラセボ群	本剤群			
	150 mg/日	300 mg/日	600 mg/日		300 mg/日	600 mg/日			
評価例数	98	87	120	66	135	139	40	126	123
有害事象	63.3 (62)	74.7 (65)	89.2 (107)	92.4 (61)	73.3 (99)	83.5 (116)	92.5 (37)	98.4 (124)	92.7 (114)
浮動性めまい	7.1 (7)	11.5 (10)	34.2 (41)	51.5 (34)	6.7 (9)	20.1 (28)	40.0 (16)	29.4 (37)	23.6 (29)
傾眠	9.2 (9)	21.8 (19)	25.8 (31)	42.4 (28)	8.9 (12)	20.9 (29)	42.5 (17)	17.5 (22)	24.4 (30)
末梢性浮腫	1.0 (1)	4.6 (4)	15.0 (18)	18.2 (12)	5.9 (8)	15.1 (21)	15.0 (6)	17.5 (22)	17.1 (21)
体重増加	0	1.1 (1)	17.5 (21)	15.2 (10)	3.7 (5)	12.9 (18)	15.0 (6)	15.1 (19)	28.5 (35)
便秘	6 (6.1)	13.8 (12)	10.8 (13)	18.2 (12)	0.7 (1)	2.9 (4)	7.5 (3)	9.5 (12)	8.9 (11)
鼻咽頭炎	10.2 (10)	9.2 (8)	9.2 (11)	6.1 (4)	14.8 (20)	12.9 (18)	5.0 (2)	27.0 (34)	31.7 (39)
口渇	3.1 (3)	3.4 (3)	7.5 (9)	7.6 (5)	0	0	2.5 (1)	4.0 (5)	0
顔面浮腫	0	4.6 (4)	2.5 (3)	6.1 (4)	0	4.3 (6)	0	3.2 (4)	8.1 (10)
悪心	5.1 (5)	2.3 (2)	6.7 (8)	7.6 (5)	4.4 (6)	0.7 (1)	0	5.6 (7)	0
挫傷	2.0 (2)	5.7 (5)	5.0 (6)	1.5 (1)	0	2.2 (3)	0	0.8 (1)	6.5 (8)
転倒	4.1 (4)	6.9 (6)	8.3 (10)	1.5 (1)	0.7 (1)	5.0 (7)	0	7.1 (9)	11.4 (14)
湿疹	2.0 (2)	3.4 (3)	0.8 (1)	7.6 (5)	3.0 (4)	2.2 (3)	2.5 (1)	4.0 (5)	8.1 (10)
不眠症	1.0 (1)	1.1 (1)	1.7 (2)	6.1 (4)	0.7 (1)	0.7 (1)	2.5 (1)	4.0 (5)	3.3 (4)
背部痛	2.0 (2)	1.1 (1)	5.0 (6)	0	1.5 (2)	1.4 (2)	0	4.8 (6)	4.9 (6)
筋力低下	0	0	0.8 (1)	3.0 (2)	1.5 (2)	0	5.0 (2)	0.8 (1)	0.8 (1)
膀胱炎	0	0	1.7 (2)	1.5 (1)	0.7 (1)	1.4 (2)	5.0 (2)	2.4 (3)	3.3 (4)
浮腫	0	0	0	1.5 (1)	0.7 (1)	3.6 (5)	5.0 (2)	0	7.3 (9)
ほてり	0	0	0	0	0.7 (1)	0.7 (1)	5.0 (2)	0.8 (1)	0.8 (1)

発現率 (%) (発現例数)

また申請者は、PHN（PHN 承認時資料（5.3.5.1.3: 1008-030 試験、5.3.5.1.4: 1008-045 試験、5.3.5.1.5: 1008-127 試験、参考 5.3.5.1.6: 1008-132 試験及び 5.3.5.1.7: 1008-196 試験）並びに参考 5.3.5.1.11: 1008-155 試験）又は DPN に伴う疼痛（参考 5.3.5.1.2: 1008-014 試験、参考 5.3.5.1.3: 1008-029 試験、参考 5.3.5.1.4: 1008-040 試験、参考 5.3.5.1.5: 1008-131 試験、参考 5.3.5.1.6: 1008-149 試験、参考 5.3.5.1.11: 1008-155 試験、参考 5.3.5.1.7: 1008-173 試験）を対象とした海外プラセボ対照試験及びその他の末梢性神経障害性疼痛（外傷後末梢性神経障害性疼痛（参考 5.3.5.1.14: A0081064 試験）、HIV 性神経障害に伴う神経障害性疼痛（参考 5.3.5.1.15: A0081066 試験））を対象とした海外プラセボ対照試験における有害事象の発現状況を比較した結果は下表のとおりであり、有害事象発現率は対象疾患により差異が認められたものの、いずれの疾患においても浮動性めまい及び傾眠が多く認められており、疾患特異的に高頻

度で認められた事象としては、外傷後末梢性神経障害性疼痛において悪心及び注意力障害並びに HIV 性神経障害に伴う神経障害性疼痛において多幸気分であったが、悪心及び注意力障害はプラセボ群でも認められており、ほとんどが軽度又は中等度であったこと、多幸気分については本剤群で発現率が高かったが、重度の事象は認められず投与中止に至る症例もなかったことから、末梢性神経障害性疼痛の各疾患において、本剤の安全性プロファイルに臨床問題となる差異はないと考えることを説明した。

表 末梢性神経障害性疼痛を対象とした海外臨床試験における有害事象発現率

	PHN		DPN に伴う疼痛		HIV 性神経障害に伴う神経障害性疼痛		外傷後末梢性神経障害性疼痛	
	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群
評価例数	415	924	507	1179	151	151	127	127
有害事象	58.3 (242)	74.1 (685)	52.7 (267)	68.7 (810)	70.2 (106)	81.5 (123)	58.3 (74)	85.8 (109)
浮動性めまい	9.6 (40)	25.9 (239)	4.1 (21)	20.2 (238)	10.6 (16)	19.2 (29)	9.4 (12)	43.3 (55)
傾眠	5.1 (21)	15.8 (146)	2.2 (11)	9.6 (113)	8.6 (13)	23.2 (35)	6.3 (8)	15.7 (20)
頭痛	5.1 (21)	6.6 (61)	8.1 (41)	6.3 (74)	9.9 (15)	9.3 (14)	11.0 (14)	11.8 (15)
口内乾燥	3.1 (13)	8.0 (74)	1.2 (6)	4.2 (50)	1.3 (2)	9.3 (14)	4.7 (6)	11.0 (14)
体重増加	0.7 (3)	5.1 (47)	0.4 (2)	5.5 (65)	0	2.6 (4)	1.6 (2)	3.9 (5)
霧視	2.7 (11)	5.8 (54)	1.4 (7)	3.2 (38)	0.7 (1)	2.6 (4)	2.4 (3)	6.3 (8)
疲労	3.9 (16)	3.7 (34)	2.2 (11)	4.5 (53)	4.6 (7)	4.6 (7)	7.9 (10)	11.8 (15)
悪心	3.9 (15)	2.3 (21)	5.3 (27)	3.9 (46)	8.6 (13)	4.6 (7)	6.3 (8)	9.4 (12)
末梢性浮腫	2.7 (11)	9.0 (83)	2.2 (11)	8.2 (97)	6.0 (9)	9.3 (14)	2.4 (3)	7.1 (9)
便秘	2.9 (12)	5.1 (47)	1.6 (8)	3.6 (42)	1.3 (2)	3.3 (5)	3.1 (4)	7.1 (9)
下痢	3.9 (16)	3.9 (36)	4.3 (22)	3.3 (39)	6.6 (10)	4.6 (7)	3.9 (5)	3.9 (5)
注意力障害	1.4 (6)	1.1 (10)	0	1.0 (12)	0	3.3 (5)	3.1 (4)	7.1 (9)
上気道感染	1.0 (4)	1.2 (11)	2.4 (12)	2.2 (26)	2.6 (4)	5.3 (8)	0	2.4 (3)
多幸気分	0	0.6 (6)	0.2 (1)	0.9 (11)	0.7 (1)	9.9 (15)	0	0.8 (1)

発現率 (%) (発現例数)

機構は、これまでに実施された国内外臨床試験成績より、本剤の末梢性神経障害性疼痛の各疾患における基本的な有害事象プロファイルに大きな差異はないと考えるが、末梢性神経障害性疼痛の各疾患における本剤の安全性プロファイルについては、製造販売後調査においてさらに検討する必要があると考える。

## 2) 体重増加について

機構は、本剤投与時の体重増加について、PHN 及び DPN に伴う疼痛の両疾患で差異が認められないか、申請者に説明を求めた。

申請者は、PHN 及び DPN に伴う疼痛を対象とした国内第Ⅲ相試験 (PHN: A0081120 試験 (PHN 承認時資料 5.3.5.1.2)、DPN に伴う疼痛: A0081163 試験 (5.3.5.1.1)) 及び国内長期投与試験 (PHN: A0081121 試験 (PHN 承認時資料 5.3.5.2.4)、DPN に伴う疼痛: A0081164 試験 (5.3.5.2.9)) における有害事象として報告された体重増加及び臨床的に問題となる体重増加 (ベースライン<sup>10)</sup> から 7%以上増加) の発現率は下表のとおりであり、PHN 及び DPN に伴う疼痛ともに本剤群で体重増加が認められたが、疾患による大きな差異は認められなかったこと、また、本剤投与時の体重変化量の推移は下図のとおりであり、PHN 及び DPN に伴う疼痛ともに経時的に増加することが認められたが、投与 30 週以降の体重増加は緩やかであったことを説明した。

<sup>10)</sup> 長期投与試験においては、先行試験が本剤群の場合は、先行試験でのベースライン値、プラセボ群の場合は長期投与試験のベースライン値を用いて評価した。

表 PHN 及び DPN に伴う疼痛を対象とした国内臨床試験における体重増加

	プラセボ対照試験							長期投与試験	
	プラセボ群	PHN			プラセボ群	DPN に伴う疼痛		PHN	DPN に伴う疼痛
		150 mg/日	300 mg/日	600 mg/日		300 mg/日	600 mg/日		
評価例数	98	87	120	66	135	139	40	126	123
体重増加 <sup>a)</sup> (有害事象)	0 (0)	1.1 (1)	17.5 (21)	15.2 (10)	3.7 (5)	12.9 (18)	15.0 (6)	15.1 (19)	28.5 (35)
臨床的に問題となる体重増加 <sup>a)</sup>	1.0 (1)	3.4 (3)	15.0 (18)	15.2 (10)	1.5 (2)	12.9 (18)	20.0 (8)	42.1 (53)	47.2 (58)
体重変化量 <sup>b)</sup> (kg)	0.0 ± 1.50 (97)	0.7 ± 1.58 (87)	1.6 ± 2.02 (120)	1.7 ± 1.96 (66)	0.1 ± 1.78 (135)	1.6 ± 2.14 (139)	1.8 ± 2.41 (40)	2.0 ± 2.81 (126)	2.4 ± 3.25 (123)

a) 発現率 (%) (発現例数)

b) 平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

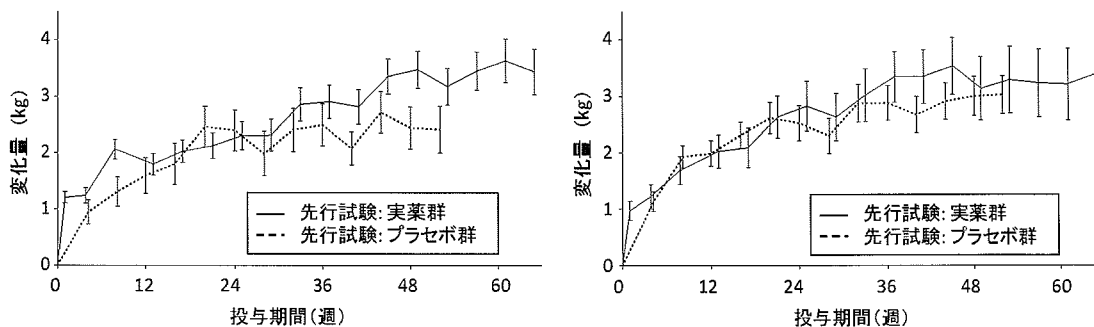


図 国内長期投与試験における体重変化量の推移 (左図: PHN、右図: DPN に伴う疼痛)

機構は、体重増加に関連する可能性がある有害事象<sup>11)</sup> (耐糖能異常、脂質代謝異常及び肝機能障害等) の発現状況を体重増加の有無別に提示した上で、認められた体重増加が临床上問題となる可能性がないか、申請者に説明を求めた。

申請者は、PHN 及び DPN に伴う疼痛を対象とした国内臨床試験 (PHN: A0081120 試験 (PHN 承認時資料 5.3.5.1.2)、DPN に伴う疼痛: A0081163 試験 (5.3.5.1.1)) 及び国内長期投与試験 (PHN: A0081121 試験 (PHN 承認時資料 5.3.5.2.4)、DPN に伴う疼痛: A0081164 試験 (5.3.5.2.9)) において、臨床的に問題となる体重増加 (ベースライン<sup>10)</sup> から 7%以上増加) の有無別の有害事象発現状況は下表のとおりであり、PHN を対象とした長期投与試験 (A0081121 試験 (PHN 承認時資料 5.3.5.2.4)) では体重増加ありの集団で耐糖能異常関連、脂質代謝異常関連及び肝機能障害関連の有害事象発現率が、体重増加なしの集団よりも高かったが、その他の試験においては明確な差異は認められなかったこと、いずれの試験においても発現例が少なく、体重増加の影響は明確ではなかったことを説明した。

表 PHN を対象とした国内臨床試験における体重増加 (7%以上) の有無別の有害事象発現率

	プラセボ対照試験								長期投与試験	
	プラセボ群	あり			プラセボ群	なし			あり	なし
		150 mg/日	300 mg/日	600 mg/日		150 mg/日	300 mg/日	600 mg/日		
評価例数	1	3	18	10	96	84	102	56	53	73
有害事象	0	0	88.9 (16)	100 (10)	63.5 (61)	77.4 (65)	89.2 (91)	91.1 (51)	98.1 (52)	98.6 (72)
耐糖能異常関連	0	0	5.6 (1)	0	1.0 (1)	0	0	0	3.8 (2)	0
脂質代謝異常関連	0	0	0	0	1.0 (1)	0	2.9 (3)	0	13.2 (7)	4.1 (3)
肝機能障害関連	0	0	0	20.0 (2)	1.0 (1)	1.2 (1)	2.0 (2)	3.6 (2)	5.7 (3)	2.7 (2)

発現率 (%) (発現例数)

<sup>11)</sup> 体重増加に関連する可能性がある有害事象として、以下のとおり定義。

肝機能障害に関連する事象: MedDRA HLGT 「肝および胆道系障害」又は HLT 「肝機能検査」

耐糖能異常に関連する事象: MedDRA HLGT 「糖代謝障害 (糖尿病を含む)」又は HLT 「炭水化物耐性検査 (糖尿病を含む)」

脂質代謝異常に関連する事象: MedDRA HLGT 「脂質代謝障害」、「脂質検査」

表 DPNに伴う疼痛を対象とした国内臨床試験における体重増加（7%以上）の有無別の有害事象発現率

	プラセボ対照試験						長期投与試験	
	あり			なし			あり	なし
	プラセボ群	300 mg/日	600 mg/日	プラセボ群	300 mg/日	600 mg/日		
評価例数	2	18	8	133	121	32	58	65
有害事象	100 (2)	94.4 (17)	100 (8)	72.9 (97)	81.8 (99)	90.6 (29)	91.4 (53)	93.8 (61)
耐糖能異常関連	0	22.2 (4)	0	6.0 (8)	5.8 (7)	6.3 (2)	19.0 (11)	10.8 (7)
脂質代謝異常関連	0	11.1 (2)	0	3.8 (5)	4.1 (5)	3.1 (1)	3.4 (2)	4.6 (3)
肝機能障害関連	0	0	0	3.0 (4)	4.1 (5)	0	1.7 (1)	6.2 (4)

発現率 (%) (発現例数)

機構は、PHN及びDPNに伴う疼痛を対象とした国内臨床試験（PHN: A0081120 試験（PHN承認時資料 5.3.5.1.2）、DPNに伴う疼痛: A0081163 試験（5.3.5.1.1））及び国内長期投与試験（PHN: A0081121 試験（PHN承認時資料 5.3.5.2.4）、DPNに伴う疼痛: A0081164 試験（5.3.5.2.9））において、体重増加の発現頻度並びに体重増加量の推移に大きな差異は認められておらず、耐糖能異常関連、脂質代謝異常関連及び肝機能障害関連の有害事象の発現傾向についても、体重増加との明確な関連は認められていないものの、両疾患ともに臨床的に問題となる体重増加を来した患者が認められており、糖尿病を合併する患者では高体重の患者が多く存在すると考えられることから、本剤投与中は体重の推移を注意深く観察するとともに、合併症の発現や増悪に留意する必要があると考える（本剤の糖尿病への影響については「3）耐糖能及び糖尿病の合併症への影響について」の項参照）。なお機構は、これらの事象の発現状況及び糖尿病の合併症への影響については、製造販売後調査においてさらに検討することが必要と考える。

### 3) 耐糖能及び糖尿病の合併症への影響について

機構は、DPNに伴う疼痛を有する患者に対して本剤を使用した際の耐糖能に及ぼす影響について、申請者に説明を求めた。

申請者は、国内第Ⅲ相試験（PHN: A0081120 試験（PHN承認時資料 5.3.5.1.2）、DPNに伴う疼痛: A0081163 試験（5.3.5.1.1））及び国内長期投与試験（PHN: A0081121 試験（PHN承認時資料 5.3.5.2.4）、DPNに伴う疼痛: A0081164 試験（5.3.5.2.9））における血糖値及びHbA<sub>1c</sub>の推移は下表のとおりであり、PHNとDPNに伴う疼痛のいずれの疾患においても本剤投与により血糖パラメータが悪化する傾向は認められず、疾患により大きな差異はないと考えることを説明した。

表 PHN及びDPNに伴う疼痛を対象とした国内プラセボ対照試験における血糖パラメータ推移

		PHN				DPNに伴う疼痛		
		プラセボ群	本剤群			プラセボ群	本剤群	
			150 mg/日	300 mg/日	600 mg/日		300 mg/日	600 mg/日
評価例数		98	87	120	66	135	139	40
空腹時血糖値 (mg/dL)	ベースライン	100.5 ± 20.0 (98)	96.8 ± 17.7 (87)	96.8 ± 19.8 (120)	97.5 ± 20.1 (66)	147.8 ± 45.0 (135)	143.7 ± 47.5 (139)	152.2 ± 53.7 (40)
	13週	99.1 ± 23.2 (83)	94.5 ± 19.0 (73)	93.1 ± 21.3 (91)	95.7 ± 18.7 (50)	152.4 ± 50.8 (119)	148.5 ± 55.8 (116)	154.6 ± 66.4 (30)
	最終評価時	101.7 ± 27.7 (97)	94.0 ± 18.2 (86)	94.8 ± 21.4 (119)	96.3 ± 19.0 (64)	152.5 ± 51.3 (135)	148.8 ± 58.0 (139)	155.0 ± 66.3 (40)
HbA <sub>1c</sub> (%)	ベースライン	5.4 ± 0.7 (98)	5.3 ± 0.7 (87)	5.3 ± 0.7 (120)	5.4 ± 0.8 (66)	7.2 ± 1.1 (134)	7.0 ± 1.1 (139)	7.2 ± 1.2 (40)
	13週	5.4 ± 0.8 (83)	5.3 ± 0.6 (73)	5.3 ± 0.7 (91)	5.4 ± 0.7 (50)	7.2 ± 1.2 (119)	7.1 ± 1.2 (116)	7.1 ± 1.4 (30)
	最終評価時	5.4 ± 0.8 (97)	5.3 ± 0.6 (86)	5.3 ± 0.7 (119)	5.3 ± 0.7 (64)	7.2 ± 1.2 (135)	7.1 ± 1.3 (139)	7.1 ± 1.4 (40)

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

表 PHN 及び DPN に伴う疼痛を対象とした国内長期投与試験における血糖パラメータの推移

評価例数	空腹時血糖値 (mg/dL)		HbA <sub>1c</sub> (%)	
	PHN	DPN に伴う疼痛	PHN	DPN に伴う疼痛
ベースライン	98.4 ± 21.6 (126)	149.4 ± 49.7 (123)	5.4 ± 0.8 (126)	7.0 ± 1.0 (123)
12 週	95.3 ± 21.7 (113)	148.0 ± 62.0 (115)	5.3 ± 0.8 (113)	7.0 ± 1.1 (115)
28 週	98.0 ± 25.8 (103)	136.6 ± 53.5 (107)	5.4 ± 0.8 (103)	6.9 ± 1.1 (107)
52 週	98.4 ± 19.5 (95)	143.2 ± 47.3 (97)	5.5 ± 0.8 (95)	6.8 ± 1.3 (97)
最終評価時	100.5 ± 24.3 (126)	143.6 ± 46.8 (123)	5.5 ± 0.9 (126)	6.9 ± 1.3 (123)

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

機構は、糖尿病により生じる合併症に対する本剤の影響について、申請者に説明を求めた。

申請者は、DPN に伴う疼痛以外の糖尿病の主な合併症として、糖尿病性腎症及び糖尿病性網膜症が挙げられることを説明した上で、まず糖尿病性腎症について、国内外臨床試験では、CLcr が 30 mL/min 未満の腎機能障害患者は対象患者から除外していたが、DPN に伴う疼痛を対象とした国内臨床試験 (5.3.5.1.1: A0081163 試験、5.3.5.2.9: A0081164 試験) における糖尿病性腎症の合併の有無別の腎機能に関連する有害事象<sup>12)</sup> の発現状況は下表のとおりであり、プラセボ対照試験 (5.3.5.1.1: A0081163 試験) では糖尿病性腎症ありの集団のみで腎機能に関連する有害事象が認められたが、プラセボ群でも同様であったこと、国内長期投与試験 (5.3.5.2.9: A0081164 試験) では糖尿病性腎症の有無に関わらず腎機能に関連する有害事象の発現率は低く、糖尿病性腎症の有無による差異は明確ではなかったことを説明した。

表 DPN に伴う疼痛を対象とした国内臨床試験における糖尿病性腎症の有無別の腎機能に関連する有害事象

	プラセボ対照試験						長期投与試験	
	プラセボ群	腎症あり <sup>a)</sup>		プラセボ群	腎症なし <sup>a)</sup>		腎症あり <sup>a)</sup>	腎症なし <sup>a)</sup>
		300 mg/日	600 mg/日		300 mg/日	600 mg/日		
評価例数	33	44	8	102	95	32	27	96
腎機能に関連する有害事象	18.2 (6)	11.4 (5)	12.5 (1)	0	0	0	14.8 (4)	6.3 (6)
血中クレアチニン増加	6.1 (2)	2.3 (1)	0	0	0	0	0	1.0 (1)
血中尿素増加	3.0 (1)	0	12.5 (1)	0	0	0	3.7 (1)	3.1 (3)
尿中血陽性	0	2.3 (1)	0	0	0	0	3.7 (1)	1.0 (1)
尿中ブドウ糖陽性	9.1 (3)	2.3 (1)	0	0	0	0	0	0
尿中タンパク陽性	3.0 (1)	0	0	0	0	0	0	1.0 (1)
糖尿病性腎症 <sup>b)</sup>	0	4.5 (2)	0	0	0	0	3.7 (1)	0
腎機能障害	3.0 (1)	0	0	0	0	0	3.7 (1)	1.0 (1)

発現率 (%) (発現例数)

a) 先行試験開始時における糖尿病性腎症の有無による

b) 糖尿病性腎症ありの集団においては、試験期間中に糖尿病性腎症の重症度が悪化した患者

次に申請者は、DPN に伴う疼痛を対象とした国内臨床試験 (5.3.5.1.1: A0081163 試験、5.3.5.2.9: A0081164 試験) における糖尿病性網膜症の合併の有無別の眼に関連する有害事象<sup>13)</sup> の発現状況は下表のとおりであり、糖尿病性網膜症の合併の有無により有害事象プロファイルに明確な差異は認められなかったことを説明した。

<sup>12)</sup> MedDRA HLGT で「腎尿路系検査および尿検査」、「腎症」、「腎障害 (腎症を除く)」に分類される PT。

<sup>13)</sup> MedDRA SOC で「眼障害」に分類される PT。

表 DPNに伴う疼痛を対象とした国内臨床試験における糖尿病性網膜症の有無別の眼に関連する有害事象

	プラセボ対照試験						長期投与試験	
	網膜症あり <sup>a)</sup>			網膜症なし <sup>a)</sup>			網膜症あり <sup>a)</sup>	網膜症なし <sup>a)</sup>
	プラセボ群	300 mg/日	600 mg/日	プラセボ群	300 mg/日	600 mg/日		
評価例数	75	86	21	60	53	19	70	53
眼に関連する有害事象	13.3 (10)	17.4 (15)	14.3 (3)	1.7 (1)	17.0 (9)	15.8 (3)	44.3 (31)	26.4 (14)
糖尿病性網膜症 <sup>b)</sup>	2.7 (2)	3.5 (3)	4.8 (1)	0	5.7 (3)	0	8.6 (6)	5.7 (3)
視力低下	0	4.7 (4)	0	0	3.8 (2)	5.3 (1)	5.7 (4)	5.7 (3)
白内障	0	3.5 (3)	0	0	1.9 (1)	0	4.3 (3)	5.7 (3)
アレルギー性結膜炎	0	2.3 (2)	0	0	1.9 (1)	0	4.3 (3)	3.8 (2)
霧視	4.0 (3)	1.2 (1)	0	0	0	5.3 (1)	2.9 (2)	1.9 (1)
結膜炎	0	0	0	0	0	0	7.1 (5)	0

発現率 (%) (発現例数)

a) 先行試験開始時における糖尿病性網膜症の有無による

b) 糖尿病性網膜症ありの集団においては、試験期間中に糖尿病性網膜症の重症度が悪化した患者

機構は、本剤投与により耐糖能及び糖尿病に関連する合併症（糖尿病性腎症又は糖尿病性網膜症）が悪化する可能性は低いと考えるが、糖尿病を合併する患者では生理機能が低下していることが想定されることから、本剤投与にあたっては注意が必要と考える。また、本剤の耐糖能及び糖尿病の合併症への影響については、製造販売後調査において検討が必要と考える。

#### 4) 浮腫について

機構は、本剤投与時の末梢性浮腫について、PHN 及び DPN に伴う疼痛の間で差異がないか説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、国内第Ⅲ相試験（PHN: A0081120 試験（PHN 承認時資料 5.3.5.1.2）、DPN に伴う疼痛: A0081163 試験（5.3.5.1.1））及び国内長期投与試験（PHN: A0081121 試験（PHN 承認時資料 5.3.5.2.4）、DPN に伴う疼痛: A0081164 試験（5.3.5.2.9））において、各来院時に浮腫（両下肢の末梢浮腫、顔面・眼窩周囲の末梢浮腫並びに全身又は腹部浮腫）を評価し、臨床的に問題とされた場合には有害事象として情報収集していたことを説明し、当該基準により集計した浮腫の発現状況は下表のとおりであり、PHN 及び DPN に伴う疼痛を対象とした両試験間で大きく異ならなかったこと、認められた浮腫の多くが軽度であり、ほとんどの症例で投与継続が可能であったことを説明した。なお申請者は、末梢性浮腫が認められた患者のうち、PHN では 38.7～54.5%（A0081120 試験: 12/31 例、A0081121 試験 12/22 例）、DPN に伴う疼痛患者では 30.0～56.0%（A0081163 試験（5.3.5.1.1） 14/25 例、A0081164 試験（5.3.5.2.9） 6/20 例）の症例で、最終観察時にも消失していなかったことを併せて説明した。

表 PHN 及び DPN に伴う疼痛に対する国内臨床試験における浮腫の発現状況

	プラセボ対照試験							長期投与試験		
	プラセボ群	PHN			DPN に伴う疼痛			PHN	DPN に伴う疼痛	
		150 mg/日	300 mg/日	600 mg/日	プラセボ群	300 mg/日	600 mg/日			
評価例数	98	87	120	66	135	139	40	126	123	
両下肢	ベースライン	8.2 (8)	5.7 (5)	10.8 (13)	9.1 (6)	11.1 (15)	8.6 (12)	10.0 (4)	11.9 (15)	12.2 (15)
	最終評価時	6.2 (6)	7.0 (6)	20.2 (24)	18.8 (12)	12.6 (17)	20.9 (29)	12.5 (5)	17.5 (22)	19.5 (24)
顔面・眼窩周囲	ベースライン	1.0 (1)	0	0	0	2.2 (3)	1.4 (2)	2.5 (1)	1.6 (2)	3.3 (4)
	最終評価時	0	2.3 (2)	2.5 (3)	4.7 (3)	1.5 (2)	5.0 (7)	2.5 (1)	0	0
全身又は腹部	ベースライン	0	0	0	0	0.7 (1)	0	0	0.8 (1)	1.6 (2)
	最終評価時	0	0	1.7 (2)	3.1 (2)	0.7 (1)	2.2 (3)	0	0	0
合計	ベースライン	9.2 (9)	5.7 (5)	10.8 (13)	9.1 (6)	11.9 (16)	10.1 (14)	10.0 (4)	12.7 (16)	12.2 (15)
	最終評価時	6.2 (6)	8.1 (7)	20.2 (24)	21.9 (14)	12.6 (17)	20.9 (29)	12.5 (5)	17.5 (22)	19.5 (24)
有害事象	浮腫の合計	1.0 (1)	6.9 (6)	17.5 (21)	21.2 (14)	7.4 (10)	20.1 (28)	20.0 (8)	18.3 (23)	29.3 (36)
	末梢性浮腫	1.0 (1)	4.6 (4)	15.0 (18)	18.2 (12)	5.9 (8)	15.1 (21)	15.0 (6)	17.5 (22)	17.1 (21)
	顔面浮腫	0	4.6 (4)	2.5 (3)	6.1 (4)	0	4.3 (6)	0	3.2 (4)	8.1 (10)
	全身性浮腫	0	0	2.5 (3)	1.5 (1)	0.7 (1)	0	0	0	0.8 (1)
	浮腫	0	0	0	1.5 (1)	0.7 (1)	3.6 (5)	5.0 (2)	0	7.3 (9)

発現率 (%) (発現例数)

機構は、糖尿病治療薬のうち、チアゾリジン系薬剤（ピオグリタゾン塩酸塩（アクトス<sup>®</sup>錠））では、副作用として浮腫が知られていることから、本剤との併用において臨床上問題となる可能性がないか、申請者に説明を求めた。

申請者は、DPN に伴う疼痛を対象とした国内臨床試験（5.3.5.1.1: A0081163 試験、5.3.5.2.9: A0081164 試験）において、ピオグリタゾン塩酸塩の併用の有無別の浮腫に関連する有害事象の発現状況は下表のとおりであり、併用の有無に関わらず重度の事象は認められず、多くは軽度であったこと、併用ありの集団では 600 mg/日群で浮腫に関連する有害事象が多く認められたが、評価例数が少なく、発現率の傾向を判断するのは困難であることを説明した。

表 DPN に伴う疼痛を対象とした国内臨床試験におけるピオグリタゾン塩酸塩併用の有無別の浮腫に関連する有害事象

	プラセボ対照試験						長期投与試験	
	併用あり			併用なし			併用あり	併用なし
	プラセボ群	300 mg/日	600 mg/日	プラセボ群	300 mg/日	600 mg/日		
評価例数	23	28	5	112	111	35	26	97
浮腫に関連する有害事象	8.7 (2)	17.9 (5)	40.0 (2)	8.9 (10)	20.7 (23)	17.1 (6)	46.2 (12)	27.8 (27)
末梢性浮腫	8.7 (2)	7.1 (2)	40.0 (2)	5.4 (6)	17.1 (19)	11.4 (4)	26.9 (7)	14.4 (14)
浮腫	0	10.7 (3)	0	0.9 (1)	1.8 (2)	5.7 (2)	11.5 (3)	6.2 (6)
顔面浮腫	0	3.6 (1)	0	0	4.5 (5)	0	11.5 (3)	7.2 (7)
眼瞼浮腫	0	0	0	0.9 (1)	0.9 (1)	0	0	1.0 (1)
眼窩浮腫	0	0	0	0	0	2.9 (1)	0	0
全身性浮腫	0	0	0	0.9 (1)	0	0	0	1.0 (1)
眼窩周囲浮腫	0	0	0	0.9 (1)	0	0	0	1.0 (1)
消化管浮腫	0	0	0	0	0	0	3.8 (1)	0

発現率 (%) (発現例数)

さらに申請者は、DPN に伴う疼痛を対象とした海外プラセボ対照試験（参考 5.3.5.1.2: 1008-014 試験、参考 5.3.5.1.3: 1008-029 試験、参考 5.3.5.1.4: 1008-040 試験、参考 5.3.5.1.5: 1008-131 試験、参考 5.3.5.1.6: 1008-149 試験、参考 5.3.5.1.7: 1008-173 試験、参考 5.3.5.1.9: A0081060 試験、参考 5.3.5.1.10: A0081071 試験、参考 5.3.5.1.8: A0081030 試験）の併合データにおける浮腫に関する有害事象の発現率は下表のとおりであり、ピオグリタゾン塩酸塩併用例においてプラセボ群 20.0 % (9/45 例) 及び本剤群 26.5 % (26/98 例)、ピオグリタゾン塩酸塩非併用例においてプラセボ群 6.8 % (53/785 例) 及び本剤群 13.5 % (208/1539 例) であり、本剤群及びプラセボ群のいずれもピオグリタゾン塩酸塩併用例で浮腫に関連する有害事象が多かったことから、米国添付文書ではピオグリタゾン塩酸塩との併用に関し注意喚起されていることを説明し、国内添付文書においても「併用注意」の項で注意喚起していることを説明した。また申請者は、本剤とピオグリタゾン塩酸塩の併用例では、非併用例と比較してうっ血性心不全の発現率が高いものの、プラセボ群でも同様に併用例で高い傾向が認められていることから、本剤とピオグリタゾンの併用の有無により、心不全及びうっ血性心不全の発現傾向に大きな差異はないと考えることを説明した。

表 DPNに伴う疼痛を対象とした海外臨床試験におけるピオグリタゾン塩酸塩併用の有無別の浮腫に関連する有害事象

	併用あり		併用なし	
	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群
評価例数	45	98	785	1539
浮腫に関連する有害事象	20.0 (9)	26.5 (26)	6.8 (53)	13.5 (208)
末梢性浮腫	15.6 (7)	21.4 (21)	6.2 (49)	9.6 (147)
浮腫	2.2 (1)	4.1 (4)	0.1 (1)	2.9 (45)
限局性浮腫	4.4 (2)	1.0 (1)	0.3 (2)	0.2 (3)
全身性浮腫	0	1.0 (1)	0	0.4 (6)
圧痕浮腫	0	1.0 (1)	0.4 (3)	0.5 (7)
顔面浮腫	2.2 (1)	0	0.5 (4)	0.6 (10)
眼窩周囲浮腫	2.2 (1)	0	0.3 (2)	0.8 (13)
うっ血性心不全	2.2 (1)	3.1 (3)	0.1 (1)	0.3 (4)
心不全	0	0	0	0.1 (1)

発現率 (%) (発現例数)

機構は、本剤投与後の浮腫の発現状況については、PHN 及び DPN に伴う疼痛の両疾患で臨床問題となる差異はないと考えるが、DPN に伴う疼痛を有する患者では、本剤投与前に既に浮腫を有している可能性が高いと考えられることから、浮腫の状態についてより慎重に観察することが必要と考える。また機構は、本剤とピオグリタゾン塩酸塩の併用により浮腫の発現率の上昇が認められていることから、併用する場合には患者の状態を慎重に観察する必要があると考える。さらに機構は、併用時のうっ血性心不全については、発現例数が少数例であり厳密な比較は困難であるものの、併用によりうっ血性心不全の発現リスクが上昇する可能性は否定できないことから、米国添付文書と同様に、添付文書上の「相互作用」の項で、浮腫のみでなく、心不全に関する注意喚起を併せて記載することが適切と考える。なお、本剤投与時の浮腫の発現状況及び併用薬の浮腫の発現に及ぼす影響については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

#### 5) 中枢系有害事象 (傾眠及び浮動性めまい) について

機構は、中枢系有害事象 (傾眠及び浮動性めまい) の発現状況について、PHN 及び DPN に伴う疼痛の両疾患間で差異が認められないか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内臨床試験 (PHN: A0081120 試験 (PHN 承認時資料 5.3.5.1.2) 及び A0081121 試験 (PHN 承認時資料 5.3.5.2.4)、DPN: A0081163 試験 (5.3.5.1.1) 及び A0081164 試験 (5.3.5.2.9)) における傾眠及び浮動性めまいの発現状況は下表のとおりであり、両疾患ともに用量の増加に伴って発現率が増加したが、認められた事象の多くは軽度又は中等度であり、傾眠及び浮動性めまいの発現時期は、いずれも投与開始後 1 週目に多く認められたことを説明した。

表 PHN 及び DPN に伴う疼痛を対象とした国内臨床試験における傾眠及び浮動性めまいの発現状況

	プラセボ対照試験							長期投与試験	
	プラセボ群	PHN			DPN に伴う疼痛			PHN	DPN に伴う疼痛
		150 mg/日	300 mg/日	600 mg/日	プラセボ群	300 mg/日	600 mg/日		
評価例数	98	87	120	66	135	139	40	126	123
浮動性めまい	7.1 (7)	11.5 (10)	34.2 (41)	51.5 (34)	6.7 (9)	20.1 (28)	40.0 (16)	29.4 (37)	23.6 (29)
傾眠	9.2 (9)	21.8 (19)	25.8 (31)	42.4 (28)	8.9 (12)	20.9 (29)	42.5 (17)	17.5 (22)	24.4 (30)

発現率 (%) (発現例数)

以上より申請者は、DPN に伴う疼痛をはじめとする末梢性神経障害性疼痛患者においても、傾眠及び浮動性めまいが認められるものの、そのリスクは PHN を上回るものではなく、現行の注意喚起を継続することで臨床で大きな問題とはならないと考えることを説明した。

機構は、DPN に伴う疼痛を有する患者に本剤を投与した際の傾眠及び浮動性めまいのリスクは、PHN 患者でのリスクを上回るものではないと考えるが、これらの事象の発現状況については、製造販売後調査における検討が必要であると考えます。



## 6) 自殺関連有害事象について

機構は、末梢性神経障害性疼痛患者における本剤の自殺関連有害事象の発現リスクについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本申請にあたって実施された DPN に伴う疼痛を有する患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 (A0081163 試験 (5.3.5.1.1)) において、自殺関連有害事象は認められていないこと、長期投与試験 (A0081164 試験 (5.3.5.2.9)) では 0.8% (1/123 例、自殺念慮)、既承認の PHN を対象とした国内臨床試験では、第Ⅲ相試験 (A0081120 試験 (PHN 承認時資料 5.3.5.1.2)) でプラセボ群 1.0% (1/98 例、自殺既遂) 及び本剤群 0% (0/273 例)、長期投与試験 (A0081121 試験 (PHN 承認時資料 5.3.5.2.4)) で 0.8% (1/126 例、自殺既遂) に自殺関連有害事象が認められたが、いずれも因果関係は否定されていることを説明した。また申請者は、種々の疾患を対象とした海外プラセボ対照試験 48 試験<sup>14)</sup> における自殺関連有害事象の発現例数は下表のとおりであり、末梢性神経障害性疼痛を対象としたプラセボ対照試験では、本剤群及びプラセボ群ともに自殺関連有害事象は認められていないことから、末梢性神経障害性疼痛患者への本剤の投与により自殺リスクが高くなることを示唆する結果は得られていないことを説明した。

表 海外プラセボ対照試験における自殺関連有害事象の発現率

	本剤群	プラセボ群	リスク差 (本剤群-プラセボ群)	リスク比 (本剤群/プラセボ群)
末梢性神経障害性疼痛	0 (0/2977)	0 (0/1421)	-	-
中枢性神経障害性疼痛	0 (0/70)	0 (0/67)	-	-
線維筋痛症	0 (0/1517)	0.20 (1/505)	-0.20	0
てんかん	0.17 (2/1178)	0 (0/507)	0.17	-
全般性不安障害	0 (0/1447)	0 (0/708)	-	-
その他の精神障害	0.57 (5/877)	0.24 (1/421)	0.33	2.40
慢性疼痛	0 (0/670)	0 (0/285)	-	-
その他	0 (0/206)	0 (0/87)	-	-

発現率 (%) (発現例数/評価例数)

さらに申請者は、本剤の海外市販後データ (2004年7月6日～2010年1月31日) において、自殺関連有害事象は 248 例報告されており、適応症別の内訳は神経障害性疼痛 73 例、てんかん 17 例、線維筋痛症 25 例、全般性不安障害 11 例、その他 33 例、不明 104 例と神経障害性疼痛で報告例数が多かったが、神経障害性疼痛患者に対する人年法に基づく本剤の暴露は、他の疾患よりも大きいと考えられることを考慮すると、神経障害性疼痛での自殺リスクは他の疾患と比較して高い傾向は認められていないと考えることを説明した。

機構は、現在までに得られているデータを踏まえると、本剤による自殺リスクは高くなく、末梢性神経障害性疼痛患者に本剤を投与した際の自殺リスクは、既承認の PHN でのリスクを上回るものでは

<sup>14)</sup> 以下の 48 試験。

末梢性神経障害性疼痛: 1008-014 試験、1008-029 試験、1008-030 試験、1008-040 試験、1008-045 試験、1008-127 試験、1008-131 試験、1008-132 試験、1008-149 試験、1008-155 試験、1008-173 試験、1008-196 試験、A0081004 試験、A0081030 試験、A0081060 試験、A0081071 試験、A6061026 試験

中枢性神経障害製疼痛: 1008-125 試験

線維筋痛症: 1008-105 試験、A0081056 試験、A0081077 試験

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

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

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

慢性疼痛 (神経障害性疼痛を除く): 1008-031 試験、1008-032 試験、1008-104 試験

その他: 1008-002 試験、1008-072 試験、A0081022 試験、A8881001 試験

ないと考えることから、現時点でさらなる注意喚起等は不要と考える。なお機構は、自殺関連の有害事象の発現状況については、製造販売後調査において確認する必要があると考える。

### (5) 用法・用量について

機構は、これまでに得られている試験成績を踏まえて、末梢性神経障害性疼痛に対する用法・用量の適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、PHN 及び DPN に伴う疼痛は末梢性神経障害性疼痛の代表的な疾患と考えられることから（「(1) 本剤の効能・効果及び末梢性神経障害性疼痛における臨床的位置付けについて」の項参照）、これらの疾患を対象とした臨床試験成績をもとに本邦での用法・用量を設定することが適切と考えたことを説明した。その上で申請者は、当該疾患を対象とした国内第Ⅲ相試験（PHN: A0081120 試験（PHN 承認時資料 5.3.5.1.2）、DPN: A0081163 試験（5.3.5.1.1））においては、いずれも 150 mg/日を開始用量と設定していたこと、両試験における有効性に関する成績は下表のとおりであり、300 及び 600 mg/日群において有効性が示されていること、有害事象の発現率は用量の増加に伴って高くなる傾向があること（「(4) 安全性について、1) PHN、DPN に伴う疼痛及び他の末梢性神経障害性疼痛における有害事象プロファイルについて」の項参照）、PHN を対象とした国内臨床試験において、150 mg/日群のプラセボ群に対する統計学的な有意差は認められなかったことを踏まえ、末梢性神経障害性疼痛に対する用法・用量として、既承認の PHN と同様に、150 mg/日を開始用量とし、維持用量を 300 mg/日と設定することが適切と考えることを説明した。

表 国内臨床試験における最終評価時の週平均疼痛スコアの変化量（FAS）

	例数	最終評価時の 週平均疼痛スコア <sup>a)</sup>	ベースライン からの変化量 <sup>a)</sup>	プラセボとの比較 <sup>b)</sup>	
				差 [95%信頼区間]	p 値
PHN					
プラセボ群	97	5.12 ± 0.19	-1.12 ± 0.19	-	-
150 mg/日群	86	4.81 ± 0.20	-1.43 ± 0.20	-0.31 [-0.85, 0.23]	0.262
300 mg/日群	89	4.26 ± 0.20	-1.98 ± 0.20	-0.86 [-1.39, -0.32]	0.002
600 mg/日群	97	4.49 ± 0.19	-1.75 ± 0.19	-0.63 [-1.15, -0.10]	0.019
DPN に伴う疼痛					
プラセボ群	135	4.83 ± 0.21	-1.20 ± 0.21	-	-
300 mg/日群	134	4.20 ± 0.22	-1.82 ± 0.22	-0.63 [-1.09, -0.17]	0.0075
600 mg/日群	45	4.08 ± 0.32	-1.94 ± 0.32	-0.74 [-1.39, -0.09]	0.0254

a) 最小二乗平均値 ± 標準誤差

b) 投与群及び CLcr 層を因子、ベースライン値を共変量とする共分散分析

また申請者は、600 mg/日への増量効果について、DPN に伴う疼痛を対象とした第Ⅲ相試験（A0081163 試験（5.3.5.1.1））では、600 mg/日群では 300 mg/日群と比較して疼痛スコアの変化量が大きく、副次評価項目である患者の印象、医師の印象、患者の自覚症状及びアロディニアの消失した割合等においても 600 mg/日群で高い改善が認められ、推定暴露量別の解析でも同様であったこと、PHN での最大用量は 600mg/日と設定されていることを踏まえると、末梢性神経障害性疼痛においても、300 mg/日で忍容性に問題がなく、効果不十分な場合には 600 mg/日まで増量できると設定することが適切と考えることを説明した。

機構は、末梢神経障害性疼痛に対する用法・用量として、PHN 及び DPN に伴う疼痛を対象とした国内第Ⅲ相試験（PHN: A0081120 試験（PHN 承認時資料 5.3.5.1.2）、DPN: A0081163 試験（5.3.5.1.1））の成績に基づき、投与開始の用量を 150 mg/日と設定し、PHN 及び DPN のいずれの疾患においても、国内臨床試験でプラセボに対する優越性が示された 300 mg/日を通常の維持用量と設定することは適切であると考え。また機構は、600 mg/日投与により有害事象発現率は高くなるものの、多くの事象

は軽度から中等度であり臨床的に大きな問題はないと考えることから、300 mg/日を投与しても効果不十分であり、忍容性に問題がない場合には、最大 600 mg/日まで増量できると設定することに大きな問題はないと考える。なお、高用量投与時並びに増量時の有効性及び安全性については、製造販売後調査においても引き続き検討が必要と考える。

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

#### 1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

#### 2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料 (A0081163 試験、A0081164 試験) に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、一部の治験実施医療機関において、治験実施計画書からの逸脱 (併用禁止薬の投与)、治験依頼者において重篤で予測できない副作用等の情報入手から治験責任医師及び実施医療機関の長への通知が速やかに実施されていない事例が認められたが、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについては支障のないものと機構は判断した。

### Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、本剤は、糖尿病性神経障害に伴う疼痛に対する有効性は示され、安全性についても、帯状疱疹後神経痛と大きな差異は認められなかったことを踏まえ、本剤の末梢性神経障害性疼痛に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。また本剤は、末梢性神経障害性疼痛の効能・効果において、海外ガイドライン等でも第一選択薬の一つと考えられており、新たな薬物治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考え。また、末梢性神経障害性疼痛の各種疾患に投与した際の有効性及び安全性、本剤の耐糖能及び糖尿病の合併症に及ぼす影響、体重増加及び浮腫等の発現状況等については、製造販売後調査において検討が必要と考える。

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

## 審査報告 (2)

平成 22 年 7 月 29 日

### I. 申請品目

[販売名]                   リリカカプセル 25 mg、同カプセル 75 mg、同カプセル 150 mg  
[一般名]                   プレガバリン  
[申請者名]                ファイザー株式会社  
[申請年月日]             平成 22 年 5 月 14 日

### II. 審査内容

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

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

#### (1) 本剤の効能・効果及び適正使用について

本剤の効能・効果について、提出された資料から「末梢性神経障害性疼痛」とすることが適切とする機構の考え方は、専門協議でも支持された。なお、本剤は末梢性神経障害性疼痛に対する対症療法に用いる薬剤であり、原因となる疾患の診断及び治療を併せて行うよう注意喚起することが適切との意見が専門委員からあったことから、機構は、「重要な基本的注意」の項で注意喚起するよう指示し、申請者は了承した。

また機構は、本剤の適正使用を推進するためには、末梢性神経障害性疼痛の疾患概念、診断基準及び治療方法等について、適切に理解することが重要であり、医師等の医療従事者、患者等に十分かつ適切な情報を提供することが不可欠であると考えられることから、教育資材の作成等、適正使用を推進するための方策について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、医師等の医療従事者及び患者用の疾患啓発冊子並びに説明用コミュニケーション・ボードを作成することを計画していることを説明した。また申請者は、日本ペインクリニック学会において作成中の神経障害性疼痛に対する薬物治療ガイドラインが近日中に発行される予定であり、作成した資材と併せて情報提供すること、関連学会と協力して、適正使用のための講演会等を実施することで、医師等の医療従事者及び患者に対して末梢性神経障害性疼痛の疾患概念、診断基準及び治療方法等を周知する予定であることを説明した。

機構は、以上について了承するが、上記の対応を速やかに実施し、本剤及び末梢性神経障害性疼痛に関する十分かつ適切な情報を医師等の医療従事者、患者等に提供する必要があると考える。

#### (2) 製造販売後調査について

機構は、末梢性神経障害性疼痛患者を対象として、性別、年齢、腎機能障害及び原因疾患と本剤の

有効性及び安全性の関係、原因疾患に対する影響、眼、膵臓及び甲状腺に関連する有害事象の発現状況、神経系の有害事象（傾眠、浮動性めまい等）の発現状況と転倒等との関連性、体重増加及び浮腫の発現状況と心血管系及び呼吸器系の有害事象の関連性、精神系（自殺行為等）の有害事象の発現状況、離脱症状・反跳現象の発現状況等を検討するための製造販売後調査を実施するよう申請者に求めた。

申請者は、現在計画中の帯状疱疹後神経痛患者を対象とした使用成績調査を変更し、末梢性神経障害性疼痛患者を対象に、目標症例数として 3000 例（うち帯状疱疹後神経痛患者 1000 例）、1 症例あたりの観察期間として本剤投与開始から 13 週間及びフォローアップ期間 1 週間の使用成績調査を実施し、上記の点について検討することを説明した。また申請者は、本剤の長期投与時の安全性及び有効性を検討するための特定使用成績調査についても、現在計画中の帯状疱疹後神経痛患者を対象とした特定使用成績調査を変更し、末梢性神経障害性疼痛患者を対象に、目標症例数として 300 例（登録症例として 600 例）、1 症例あたりの観察期間を本剤投与後 1 年以上（最長で 2 年間）とした特定使用成績調査を実施し、体重増加とそれに伴う有害事象等を検討することを併せて説明した。

なお申請者は、原因疾患別の有効性及び安全性を十分に検討できるよう、使用成績調査及び特定使用成績調査における患者の組み入れ状況について適切なタイミングで検討し、必要に応じて計画の見直しも含めて検討していく予定であることを併せて説明した。

機構は、以上について了承するが、本調査を速やかに実施し、本剤の末梢性神経障害性疼痛患者に対する有効性及び安全性を確認するとともに、得られた結果について、適切に臨床現場に情報提供する必要があると考える。

### Ⅲ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の効能・効果及び用法・用量で、本剤を承認して差し支えないと判断する。なお、再審査期間は帯状疱疹後神経痛の効能・効果を承認した際の期間（8 年間）の残余期間（平成 30 年 4 月 15 日まで）とすることが適切と判断する。

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