

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

(末梢性神経障害性疼痛)

第2部（モジュール2）CTDの概要

2.5 臨床に関する概括評価

ファイザー株式会社

初回 (PHN) 承認時 CTD 部分を再掲した場合は「【再掲】【一部再掲】」と記載した。

目 次

2.5.1	製品開発の根拠.....	5
2.5.2	生物薬剤学に関する概括評価.....	25
2.5.3	臨床薬理に関する概括評価	34
2.5.4	有効性の概括評価	49
2.5.5	安全性の概括評価	88
2.5.6	ベネフィットとリスクに関する結論.....	135
2.5.7	参考文献.....	153

略語および用語の定義一覧

略号および用語	説明
Ae	尿中へ未変化体として排泄されたプレガバリンの量, 尿中濃度と尿量の積として算出
Ae%	尿中排泄率: 尿中へ未変化体として排泄されたプレガバリンの割合, $100\% \times \frac{Ae}{\text{用量}}$ として算出
AMPA	α -amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionic acid: α -アミノ-3-ヒドロキシ-5-メソオキサゾール-4-プロピオン酸
ANCOVA	analysis of covariance: 共分散分析
AUC	Area under the plasma concentration-time curve: 血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _{last}	ゼロ時間から血漿中濃度が定量可能な最終測定時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-∞}	対応する AUC _{last} と lq_c/λ_z 値の和として算出された, ゼロ時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積 (lq_c : 最終定量可能時点における濃度)
AUC _{0-t}	ゼロ時間から投与後 t 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
BID	Twice daily: 1 日 2 回
CGRP	Calcitonin gene-related peptide: カルシトニン遺伝子関連ペプチド
CI	Confidence interval: 信頼区間
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	クレアチンクリアランス
CL/F	全身経口クリアランス (CL/F) は, $\frac{\text{単回投与後の用量}}{AUC_{0-\infty}}$ および $\frac{\text{定常状態における用量}}{AUC_{0-t}}$ として算出
C _{avg}	定常状態における平均血漿中濃度
C _{max}	最高血漿中濃度
C _{maxss}	定常状態における最高血漿中濃度
C _{minss}	定常状態における投与前の血漿中濃度 (最低濃度)
COSTART	Coding symbols for a standard thesaurus of adverse reaction term: FDA 医学用語集
CTD	Common technical document: 国際共通化資料
DPN	Diabetic peripheral neuropathy: 糖尿病性末梢神経障害
FAS	Full analysis set: 割り付け後に 1 回以上治験薬を服用し, かつ投与後の有効性評価が行われている被験者集団
FDA	Food and Drug Administration: 米国食品医薬品庁
GABA	Gamma aminobutyric acid: γ -アミノ酪酸
ITT	Intent-to-treat: 割り付け後に 1 回以上治験薬を服用した被験者集団
LOCF	Last observation carried forward: 最終観察値による外挿
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities: ICH 国際医薬用語集
MITT	Modified Intent-to-treat: ITT 集団のうち, 倫理委員会等の判断により投与中止とならなかったすべての被験者
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
NSAIDs	Nonsteroidal antiinflammatory drug: 非ステロイド系抗炎症薬
PGB	Pregabalin: プレガバリン
PHN	Postherpetic neuralgia: 帯状疱疹後神経痛
PPI	Present pain intensity: PPI スコア: 現在の痛みの程度
QOL	Quality of life
SE	Standard error: 標準誤差
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。
SF-MPQ	Short-Form McGill Pain Questionnaire: 短縮版 McGill 痛み質問表
t _{1/2}	$\ln(2)/\lambda_z$ として算出された, 見かけの終末半減期
t _{max}	最高血漿中濃度到達時間
TGN	Idiopathic trigeminal neuralgia: 特発性三叉神経痛
TID	3 times daily: 1 日 3 回
VAS	Visual analogue scale: ビジュアルアナログスケール
Vd/F	$\frac{CL/F}{\lambda_z}$ として算出された分布容積 (Vd/F)
λ_z	濃度-時間プロファイルの終末相の時点上の濃度の自然対数 (ln) の直線回帰の勾配の絶対値として推定した, 見かけの消失速度定数

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 疾患の概念

神経障害性疼痛 (neuropathic pain^{注1)}) は、国際疼痛学会により 1994 年に「神経系の一次的障害あるいは機能異常により起こる疼痛」と定義され^{参考文献1)}、2008 年には「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^{注2)}」に改訂された^{参考文献2), 3)}。日本の標準的な医学書において、神経障害性疼痛は「末梢神経への感染、圧迫、外傷、腫瘍などにより生じる疼痛である」と記されており^{参考文献4)}、日本においても神経障害性疼痛の認識が広がっている。

神経障害性疼痛は、急性疼痛 (炎症性疼痛) と異なり、原因となる疾患の治療とともに消失せず、治療に難渋する難治性の慢性疼痛である^{参考文献5)}。神経障害性疼痛に含まれる一般的な疼痛疾患および病態を表 1 に示した^{参考文献6), 7), 8)}。本病態は、神経の損傷部位により、末梢性あるいは中枢性神経障害性疼痛として分類される^{参考文献3)}。神経障害性疼痛を呈する疾患としては、帯状疱疹後神経痛、有痛性糖尿病性神経障害、脳卒中後疼痛をはじめ、その他にも様々な疾患・病態で認められる^{参考文献8), 9)}。しかし、原因が異なっても、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持ち、障害部位を問わず一つの病態として分類できる (図 1)^{参考文献5)}。

表 1 神経障害性疼痛に含まれる一般的な疼痛疾患・病態 [神経損傷部位による分類]

末梢性神経障害性疼痛	中枢性神経障害性疼痛
<ul style="list-style-type: none"> ● 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 (手根管症候群など) ● 医原性神経障害 (乳房切除術後疼痛, 開胸術後疼痛など) ● 特発性感覚性神経障害 ● 腫瘍による神経圧迫または浸潤による神経障害 ● 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 ● 腕神経叢引き抜き損傷^{a)} ● 舌咽神経痛 ● 自己免疫性神経障害 ● 慢性馬尾障害^{a)} 	<ul style="list-style-type: none"> ● 脳卒中後疼痛 ● 外傷による脊髄損傷後疼痛 ● 多発性硬化症疼痛 ● 脊柱管狭窄による圧迫性脊髄症 ● パーキンソン病疼痛 ● HIV 脊髄症 ● 虚血後脊髄症 ● 放射線照射後脊髄症/放射線照射後脳症 ● 脊髄空洞症/延髄空洞症

a) 末梢性および中枢性神経障害性疼痛の両方に当てはまる可能性がある。(参考文献 6,8, 一部改編)

注1) 日本ペインクリニック学会用語集では、「neuropathic pain」の日本語訳は、「神経障害(因)性疼痛, ニューロパシクペイン (2004 年 12 月 1 日発行 第 2 版)」, 「神経障害痛, 神経障害性疼痛 (2010 年 2 月 10 日発行 第 3 版)」とされている。

注2) 神経障害性疼痛は 1994 年の定義により、神経系の損傷・機能障害があれば、侵害受容野からの刺激入力がない場合でも慢性疼痛の病態として存在することが認められ、侵害受容性疼痛 (nociceptive pain) との区別が明確になった。その後、診断特異性および解剖学的正確性に課題があると議論され、2008 年に新しい定義に改訂された。

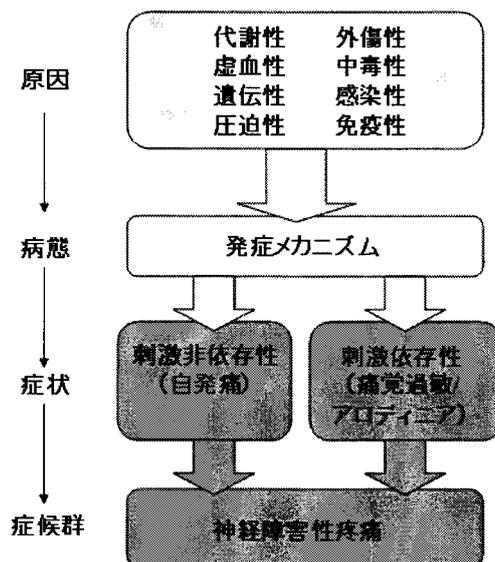


図 1 神経障害性疼痛の疾患概念 (一部改編)

痛覚刺激伝導系および典型的な皮神経の模式図を図 2 に示した。神経線維には太い有髄神経と細い無髄神経があるが、疼痛刺激を伝達する神経は有髄神経である Aδ線維と無髄神経である C 線維である (図 2 下図) 参考文献10)。Aβ線維は軽い接触や可動刺激に応答する神経線維であるが神経傷害時にはアロディニア (異痛症) 注1) の発生に寄与する 参考文献11)。末梢からの侵害刺激は一次求心性ニューロン (Aδ線維, C 線維) から脊髄後角に存在する二次ニューロンにシナプスを介して伝達され、上位中枢へ軸索線維が上行する (図 2 左上図: 痛覚の上行経路) 参考文献12)。この上行経路における一次求心性ニューロンから二次ニューロンへの神経伝達物質は、Aδ線維ではグルタミン酸, C 線維ではグルタミン酸, サブスタンス P, カルシトニン遺伝子関連ペプチド (CGRP) であると考えられている 参考文献13)。一方、侵害刺激はすべてが痛みとして知覚されるわけではなく、痛みの自己防御反応の一つとして、痛みのレベルを適切に保つように上位中枢からの調節が行われており、ノルアドレナリン作動性あるいはセロトニン作動性神経系が関与していると考えられている (図 2 右上図: 下行性痛覚抑制系) 参考文献 12)。

注1) 通常では痛み刺激とならない刺激で生じる疼痛 (神経傷害時には、C 線維の脊髄後角における投射部位からの退縮と Aβ線維の C 線維投射部位への異常突起伸張が誘発され、疼痛伝達を司る二次ニューロンに接続し、アロディニアを生じる)

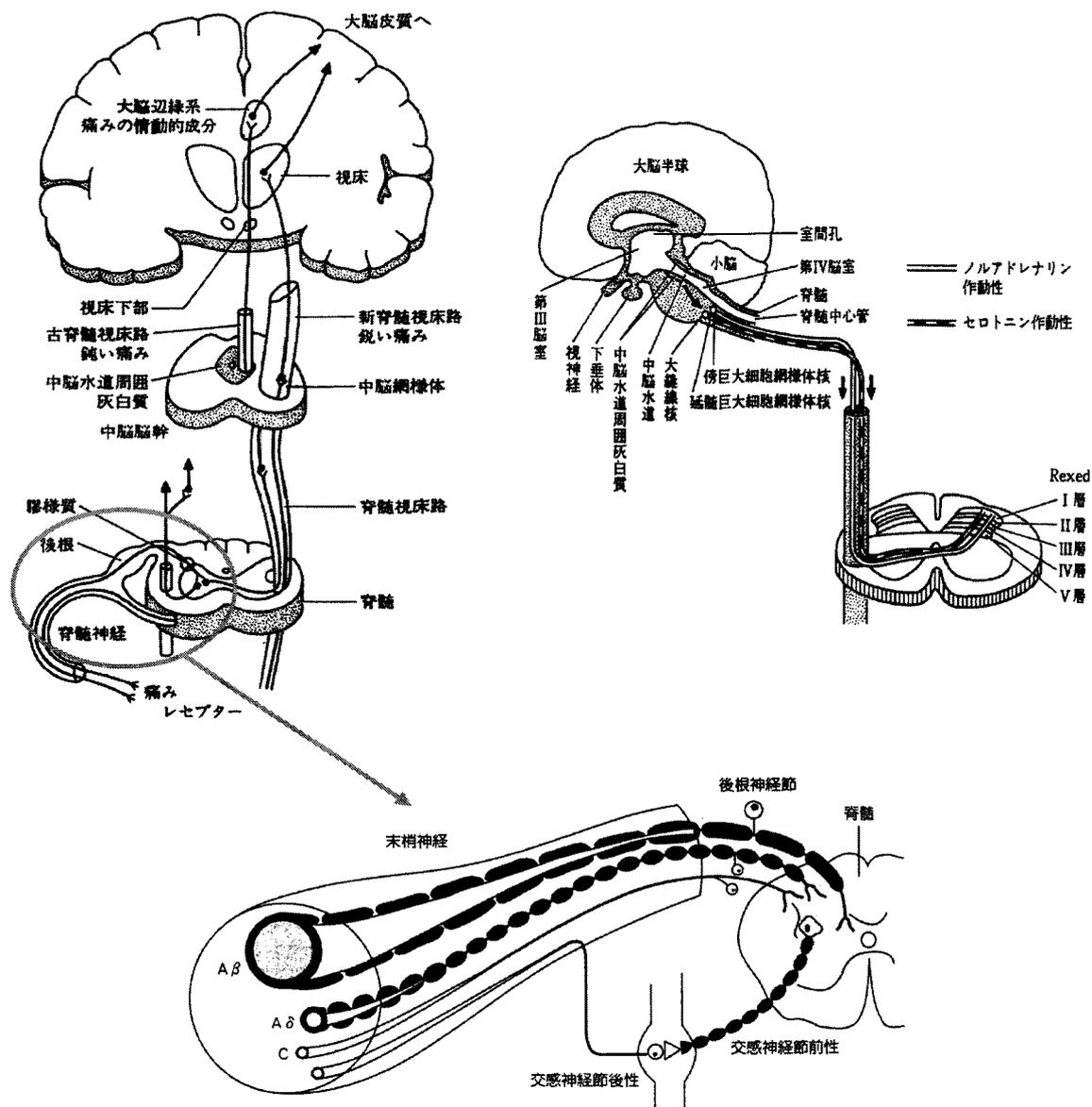


図 2 痛覚刺激伝導系および典型的な皮神経の模式図(左上図:痛覚の上行経路^{参考文献14)}, 右上図: 下行性痛覚抑制系^{参考文献14)}, 下図: 典型的な皮神経の模式図^{参考文献10)} 【再掲】

神経障害性疼痛の発症機序に関しては、原因疾患・病態にかかわらず、神経系の一次障害あるいは機能異常による末梢神経および中枢神経の異常な興奮、およ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していると考えられている^{参考文献15), 16)}。これには、神経傷害時における神経系のさまざまな可塑的变化が関与していると考えられている (図 3)。

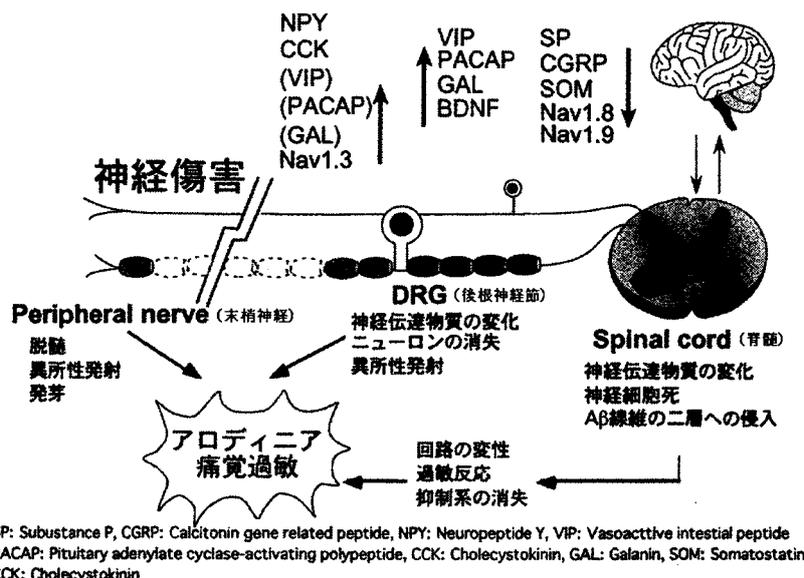


図 3 神経傷害時に認められる可塑的变化 (一部改編) 注1) 【再掲】

臨床症状としては、刺激には依存しない自発的な疼痛（自発痛）と、軽微な触刺激により惹起されるアロディニア（異痛症）に代表される刺激誘発性疼痛といった 2 種類の疼痛が特徴的である（参考文献 11), 17)。

前述の通り（表 1）、神経障害性疼痛は、末梢性や中枢性の様々な疾患・病態が原因となっている。末梢性神経障害性疼痛のなかで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は、原因となる病態（神経損傷）が明らかで、臨床的に診断および治療方法が認知されており、適切な規模の臨床試験を実施することが可能であると考えられ、多くの臨床試験結果に基づいた評価方法が確立されている。これまでに海外で実施された神経障害性疼痛に関する無作為化比較臨床試験を検討すると、6 割が帯状疱疹後神経痛と糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛を対象とした試験であった（参考文献 18）。これらのことから、国内の専門家は、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を、末梢性神経障害性疼痛治療薬の臨床評価における代表的な病態モデルとして捉えている（参考文献 19）。また、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されており、その病態モデルとして帯状疱疹後神経痛および有痛性糖尿病性神経障害が挙げられている（参考文献 20）。以上のことから、今回、末梢性神経障害性疼痛に対するプレガバリンの有効性および安全性を、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という 2 つの代

注1) 神経障害時には神経系の様々な可塑的变化が認められる。すなわち、末梢性としては神経障害部位の神経成長因子、成長円錐蛋白質あるいは接着分子等による神経の発芽、損傷発射や自発発射、脱髄に伴うエファプス（神経線維間の接触）の発現、一次ニューロンの細胞体でのナトリウムチャネルの発現上昇、あるいは異所性のアドレナリン作動性α受容体の発現上昇や細胞体への交感神経支配誘導、並びに細胞体での神経ペプチドの遺伝子発現変化などがある。また、中枢性としては、脊髄後角における侵害性一次知覚神経分布の再編成、脊髄視床路、延髄、中脳、視床、感覚野のニューロンなどの神経伝達物質に対する反応性の変化、下行性抑制系の機能異常などがある。これらが神経障害性疼痛の発現機序に関与すると考えられている。

表的な病態モデルを用いて確認し、「末梢性神経障害性疼痛^{注1)}」を効能・効果とする承認申請を行うこととした。なお、本承認申請に先立ち、末梢性神経障害性疼痛のうちの「帯状疱疹後神経痛」を効能・効果として2010年4月に本剤の承認を取得している。

末梢性神経障害性疼痛の2つの代表的な病態モデルである帯状疱疹後神経痛と糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛の病態について、以下に記載する。

帯状疱疹後神経痛は、帯状疱疹の皮疹が完全に治癒した後も痛みと感覚異常が残存する病態であり、国際疼痛学会では「急性帯状疱疹後の皮膚分節の皮膚の変化を伴った慢性の疼痛」と定義される^{参考文献21)}。疼痛部位は感覚鈍麻があるにもかかわらず、自発痛やアロディニアが認められる^{参考文献22)}。なお、疼痛の発症時期について規定はないが、国内外とも帯状疱疹発症後数ヵ月以上経ってからでなければ帯状疱疹後神経痛と確定診断できないことは広く認識されている^{参考文献23), 24)}。

糖尿病性神経障害は、糖尿病状態に起因した神経の機能あるいは器質的な障害であり、糖尿病合併症の中で最も頻度の高いものとされる。糖尿病性神経障害の多くは高血糖状態の持続によって発症する多発神経障害であり、糖尿病の罹病期間に依存して進行することから、典型的な慢性糖尿病合併症の特徴を持つ。症状としては疼痛（自発痛、痛覚過敏、アロディニア）やしびれ感などの四肢の症状に加えて、不安・抑うつ、自律神経障害がみられることもあり、糖尿病患者の生活に深刻な影響を与えている^{参考文献25)}。

2.5.1.2 疫学

本邦では神経障害性疼痛に対する包括的な疫学調査は行われていないが、米国においては、約400万人の神経障害性疼痛の患者がいると推定されている。海外での疫学調査における患者数は、末梢性神経障害性疼痛全体では明確ではないものの帯状疱疹後神経痛は100,000人あたり11~40人、糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛では100,000人あたり15.3人と推定されている^{参考文献26)}。また、中枢性神経障害性疼痛については末梢性神経障害性疼痛より患者数は少なく、個別の病態を含め、患者数は十分に調査されていない。今後、高齢化やメタボリックシンドロームの増加に伴う神経障害性疼痛の原因疾患（帯状疱疹、糖尿病、脳卒中、脊髄脊椎疾患など）の患者数の増加により、欧米と同様に日本でも神経障害性疼痛の患者数が増加することが予想されている^{参考文献6), 27)}。

帯状疱疹後神経痛については、本邦では、帯状疱疹皮疹発症6ヵ月後に疼痛が残存している患者は10~15%と推測され、高齢者、急性期の強い痛み、帯状疱疹、皮膚病変が重症なほど帯状疱疹後神経痛になりやすいとされている^{参考文献28)}。年間に30万~50万人が帯状疱疹を発症していると推測され、3万~4.5万人が帯状疱疹後神経痛に移行していると思われる^{参考文献29)}。海外では、帯状疱疹発症後3ヵ月で22%、1年で5~10%に疼痛が残存していると報告され^{参考文献30)}、帯状疱疹後神経痛発症の危険因子として高齢者、重症皮疹、前駆痛の存在は同定されているが、人種によ

注1) 末梢性神経障害性疼痛は、国際疼痛学会により「末梢性体性感覚系に影響を与える損傷や疾患の直接的結果として生じている疼痛」と定義されている（参考文献3）。また、日本ペインクリニック学会用語集では、「peripheral neuropathic pain」の日本語訳は、「末梢性神経障害(因)性疼痛、末梢性ニューロパシクペイン（2004年12月1日発行 第2版）」、「末梢神経障害痛、末梢神経障害(性)疼痛（2010年2月10日発行 第3版）」とされている。

る差異は報告されていない^{参考文献31)}。

本邦での糖尿病の有病率は、糖尿病予備軍も含めると 2000 万人を超えると推測されている^{参考文献32)}。糖尿病性神経障害は、糖尿病性合併症の中で最も頻度が高い。糖尿病患者における糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛の有病率は、糖尿病患者を対象とした調査では 9~22%^{参考文献33), 34), 35), 36)}、医師からの調査では 2.3%^{参考文献37)} と報告されている。外国での有病率は糖尿病患者の 11~26%^{参考文献26)}、糖尿病性末梢神経障害のある患者の 40~50%と報告されている^{参考文献38)}。

2.5.1.3 治療の現状

本邦における末梢性神経障害性疼痛の治療方法について大別すると、薬物治療とその他の諸治療に分けられる。現在は非侵襲的な薬物治療が主体であり、より侵襲的な神経ブロックおよび他の治療は補助的な治療法となることが多い^{参考文献9)}。国内で神経障害性疼痛を効能・効果とする治療薬は承認されていないが、神経障害性疼痛に関連した特定の適応症や症状の改善で承認されている治療薬を表 2 に示した。

表 2 国内で承認されている神経障害性疼痛に関連する治療薬

一般名	販売名	添付文書の薬効分類名	効能・効果
ワクシニアウイルス接種家兔炎症皮膚抽出液含有製剤	ノイロトロピン [®] 錠	下行性疼痛抑制系賦活型疼痛治療剤	帯状疱疹後神経痛, 腰痛症, 頸肩腕症候群, 肩関節周囲炎, 変形性関節症
エパルレスタット	キネダック [®] 錠等	アルドース還元酵素阻害剤	糖尿病性末梢神経障害に伴う自覚症状 (しびれ感, 疼痛), 振動覚異常, 心拍変動異常の改善 (糖化ヘモグロビンが高値を示す場合)
塩酸メキシレチン	メキシチール [®] カプセル等	不整脈治療剤・糖尿病性神経障害治療剤	頻脈性不整脈 (心室性) 糖尿病性神経障害に伴う自覚症状 (自発痛, しびれ感) の改善
カルバマゼピン	テグレートール [®] 錠等	向精神作用性てんかん治療剤・躁状態治療剤	精神運動発作, てんかん性格及びてんかんに伴う精神障害, てんかんの痙攣発作: 強直間代発作 (全般痙攣発作, 大発作), 躁病, 躁うつ病の躁状態, 統合失調症の興奮状態, 三叉神経痛

薬物治療としては、帯状疱疹後神経痛では、下行性疼痛抑制系賦活型疼痛治療剤であるワクシニアウイルス接種家兔炎症皮膚抽出液含有製剤 (ノイロトロピン錠) が本邦で適応症を有する唯一の薬剤であるが、欧米では承認されておらず、また有効性についての評価が一定していない^{参考文献21), 39)}。また、糖尿病性神経障害に伴う自覚症状 (疼痛, しびれ感) に対してはアルドース還元酵素阻害薬であるエパルレスタットおよび不整脈治療剤である塩酸メキシレチンが適応症を有するが、これらの治療薬についても有効性は十分ではなく、最初に使用した薬剤が効果不十分のため処方変更となる症例も多いという報告がある^{参考文献37)}。三叉神経痛に対しては抗てんかん薬であ

るカルバマゼピンが適応症を有する。また、神経障害性疼痛では、炎症性疼痛の治療薬である非ステロイド系抗炎症薬 (NSAIDs) によりコントロールすることは困難であり、そのため、適応症を有さないが、神経障害性疼痛に有効とされる三環系抗うつ薬や抗てんかん薬が用いられることがある。ただし、アミトリプチリンまたはノルトリプチリンなどの三環系抗うつ薬は、副作用 (眠気、めまい、口内乾燥、倦怠感、便秘、尿閉、振戦、起立性低血圧) のために忍容性に問題があり、その他にカルバマゼピンやバルプロ酸などの抗てんかん薬は有効との報告から用いられることもあるが、その真の有効性は実証されていない^{参考文献40)}。ガバペンチンは米国では帯状疱疹後神経痛に適応があり、欧州では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を含む神経障害性疼痛の適応があるが、日本ではてんかん部分発作 (付加投与療法) の適応で承認されており、臨床での使用は制限される。モルヒネなどのオピオイドが有効である症例も見られるが、疼痛治療を専門にしている医師による厳重なコントロールが必須となる。また、抗不整脈薬であるメキシチレンが用いられることもあるが、長期使用にあたっては定期的な心電図検査や不整脈の発生に注意する必要がある^{参考文献28)}。外用薬としては、局所麻酔剤 (5%または10%リドカイン) の軟膏あるいはゲルも用いられる。

海外でも神経障害性疼痛の治療の主体は薬物療法であり、三環系抗うつ薬 (アミトリプチリン、ノルトリプチリン)、カルシウムチャンネル α_2 - δ リガンド (ガバペンチン、プレガバリン)、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (venlafaxine, duloxetine)、麻薬 (オキシコドン、モルヒネ)、リドカインパッチなどが用いられ、神経ブロックおよび他の治療は補助的に使用される^{参考文献40), 41)}。欧米において近年発表された神経障害性疼痛 (帯状疱疹後神経痛、糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛を含む) の薬物治療ガイドラインあるいはアルゴリズムでは、三環系抗うつ薬、ガバペンチンおよびプレガバリンが共通して第一選択薬とされて、その他には、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬やアロディニアを有する患者においてはリドカインパッチも第一あるいは第二選択薬に位置づけられている^{参考文献18), 42), 43), 44)}。

このような状況から、日本においては末梢性神経障害性疼痛に対して有効かつ安全性に問題のない、臨床で使用しやすい新たな治療の選択肢が必要である。

2.5.1.4 開発の経緯

2.5.1.4.1 創薬および非臨床開発の経緯【再掲】

プレガバリンは哺乳類の抑制性神経伝達物質である γ -アミノ酪酸 (GABA) の誘導体の一つである (図 4)。プレガバリンの薬理作用はガバペンチンと類似しており、過剰に興奮した興奮性神経系において、電位依存性カルシウムチャンネルの補助サブユニットである α_2 - δ 蛋白と高親和性で結合し、神経前シナプスにおけるカルシウムの流入を低下させ、各種興奮性神経伝達物質の放出を抑制することが、主たる作用機序と考えられている (図 5)。プレガバリンは構造上 GABA に類似するが、GABA (GABA_A, GABA_B, ベンゾジアゼピン) 受容体に結合せず、GABA の代謝や GABA 取り込みへの急性的な作用はない。さらに、NMDA, AMPA, カイニン酸, グリシン受容体などの各種興奮性アミノ酸受容体ならびに電位依存性カルシウムチャンネル、ナトリウムチャネ

ル、クロライドチャネル、カリウムチャネルに作用する分子（ガバペンチンを除く）の結合部位にも活性がないことが確認されている。

末梢性神経障害性疼痛に対しては、プレガバリンは痛覚刺激伝導系上行経路の脊髄レベルで、神経損傷に伴う異常な興奮あるいはその興奮により惹起された過敏化（感作）された神経系において、グルタミン酸、サブスタンス P、カルシトニン遺伝子関連ペプチド（CGRP）などの興奮性神経伝達物質の放出を抑制することにより、または、二次ニューロンにおける過敏化を是正することにより、鎮痛作用を発揮すると考えられている。

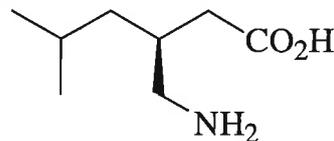


図 4 プレガバリンの構造式【再掲】

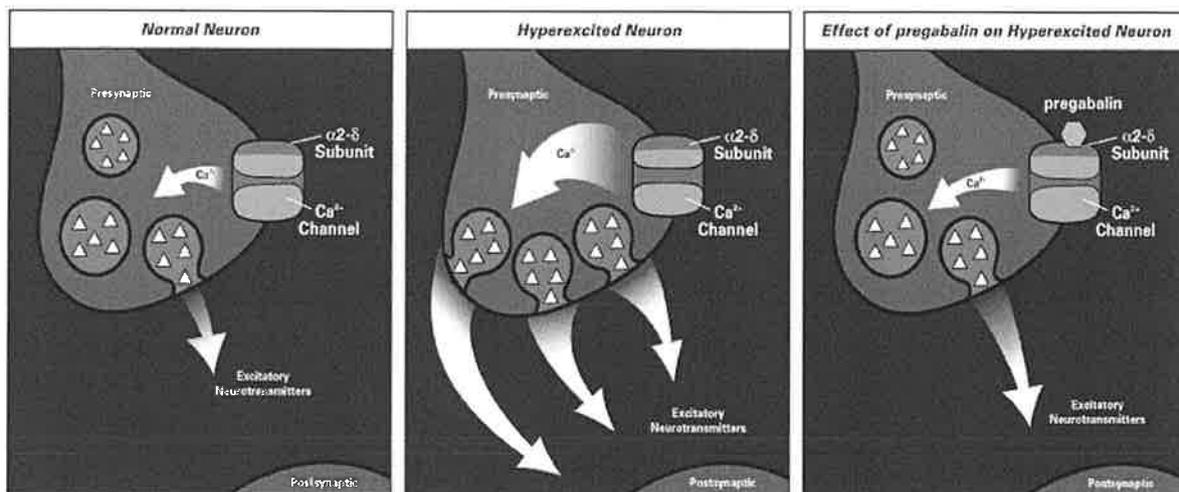


図 5 プレガバリンの薬理作用（模式図） 参考文献45) 【再掲】

左図：通常の興奮性神経系の状態を示す。中央図：興奮性神経系が過剰に興奮している状態（興奮性神経伝達物質が過剰に放出されている状態）を示す。右図：プレガバリンの作用機序を示す。プレガバリンは電位依存性カルシウムチャネルの α_2 - δ サブユニットに結合し、神経前シナプスにおけるカルシウムの流入を低下させ、グルタミン酸等の興奮性神経伝達物質の放出を抑制することにより、鎮痛作用を発揮すると考えられている。

2.5.1.4.2 臨床開発の経緯

2.5.1.4.2.1 外国試験

海外では1997年から第1相試験が開始された。その後、末梢性神経障害性疼痛の代表的な病態モデルである帯状疱疹後神経痛や糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛に対する第2/3相試験を1998年より開始した。帯状疱疹後神経痛に対してはプラセボ対照試験を5試験（治験 No.1008-030, 1008-045, 1008-127, 1008-132, 1008-196）、糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛に対してはプラセボ対照試験を6試験（治験 No.1008-014, 1008-029, 1008-040, 1008-131, 1008-149, 1008-173）実施した。なお、これらの試験実施中に、マウスがん原性試験において血管肉腫の発生頻度の増加が報告され、2000年1月に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部分的保

留措置 (partial clinical hold) がとられたことから、進行中であった第3相試験 (治験 No.1008-132, 1008-173) を中止した。その後、追加で実施した非臨床試験の結果に基づき、マウス血管肉腫の発生頻度増加についてヒトへの外挿性はないと結論付け、米国および諸外国において臨床試験の部分的保留措置は解除された。外国第2/3相試験成績から本薬 150~600 mg/日の用量で有効性が確認され、これらの試験成績を用いて、2003年3月に欧州、2003年10月に米国でそれぞれ承認申請を行い、欧州では2004年7月に末梢性神経障害性疼痛の適応で、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神経障害性疼痛の適応で承認された。

また、上記疾患以外にも、成人におけるてんかんの部分発作に対する併用療法、全般性不安障害、中枢性神経障害性疼痛として分類される脊髄損傷後疼痛および線維筋痛症に対しても有効性が確認されており、2010年7月現在、世界110の国と地域において承認されている (2.5.1.7 海外における承認状況 参照)。

2.5.1.4.2.2 国内試験

本邦では19[]年に健康成人男性を対象として50 mg, 100 mg (食事の影響を含む), 200 mg, 250 mg, 300 mgの用量で第I相単回投与試験 (治験 No.1008-1J) を、健康高齢者を対象として100 mgの用量で単回投与試験 (治験 No.1008-2J) を実施した。その後、帯状疱疹後神経痛および特発性三叉神経痛を対象とした2つの第2相試験 (治験 No.1008-3J および 1008-4J, 最高用量 450 mg/日: 150 mg 1日3回) をそれぞれ19[]年および20[]年から開始した。これらの試験実施中 (20[]年 []月) に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部分的保留措置がとられたことから、国内でも前述の2試験を中止した。この臨床試験の部分的保留措置の解除後、国内ではプレガバリンの神経障害性疼痛に対する欧米の適応症取得状況を考慮し、欧米で検討されていない三叉神経痛よりも、神経障害性疼痛の病態モデルとして、多くの臨床試験が実施された帯状疱疹後神経痛を対象とし、ブリッジング戦略により神経障害性疼痛の治療薬として開発することを計画した。

国内ブリッジング試験に先立ち、20[]年 []月に日本において、300 mg/日 (150 mg 1日2回) および600 mg/日 (300 mg 1日2回) の用量を7日間反復投与した時の安全性および薬物動態を検討する試験 (治験 No.A0081087) を実施した。その結果、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。また、プレガバリン投与時に認められた有害事象はいずれも軽度で、忍容性に問題は認められなかった。

20[]年 []月に医薬品医療機器総合機構との対面助言を行った上で、帯状疱疹後神経痛を対象とした国内ブリッジング試験 (治験 No.A0081120) を2006年9月から開始し、本薬の有効性および安全性を検討した。また、国内ブリッジング試験を完了した被験者を対象とし、長期投与試験 (治験 No.A0081121) を実施した。その他、20[]年 []月に最終製剤において生物学的同等性および薬物動態に対する食事の影響を検討する臨床薬理試験 (治験 No.A0081119) を、日本人を対象として米国にて実施した。

国内ブリッジング試験 (治験 No.A0081120) 完了後、末梢性神経障害性疼痛のうちの「帯状疱疹後神経痛」を効能・効果とする医薬品製造販売承認申請を行い、本効能については2010年4月に医薬品製造販売承認を取得した。

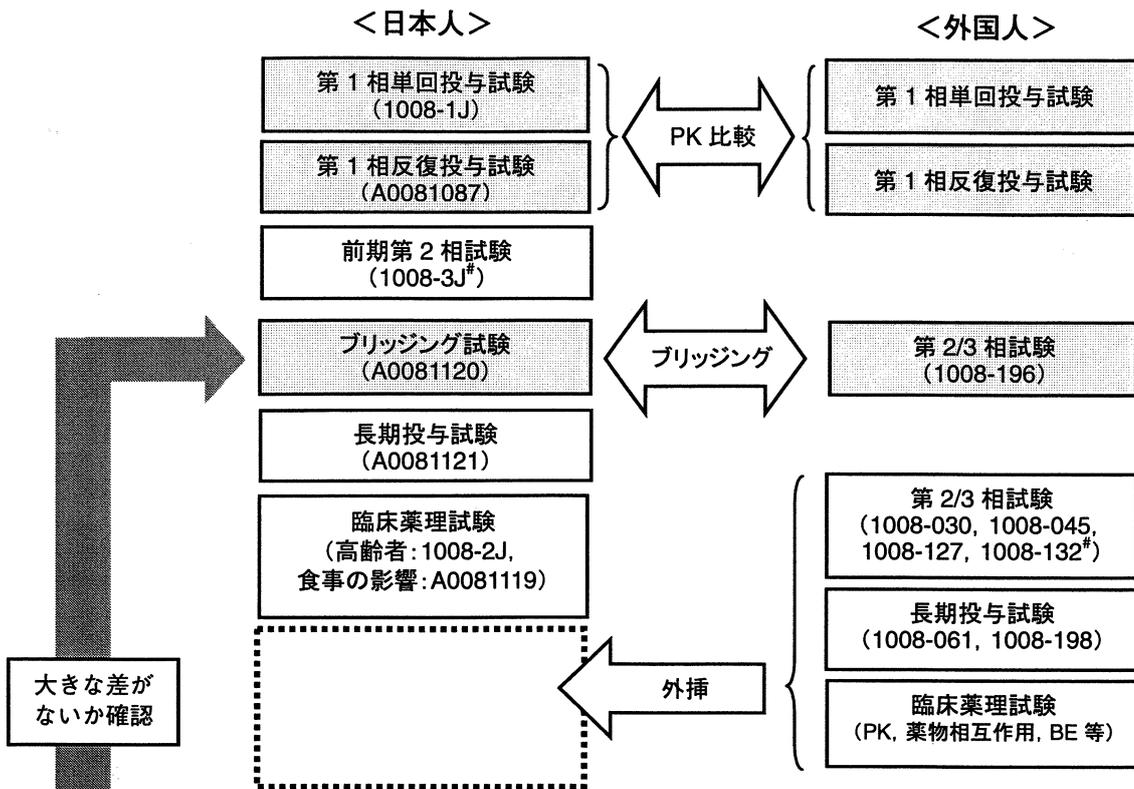
また、末梢性神経障害性疼痛の効能を取得するため、20 年 月に対面助言を行った上で、糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛を対象とする国内プラセボ対照試験（治験 No.A0081163）を 2007 年 10 月から開始し、本薬の有効性および安全性を検討した。また、国内プラセボ対照試験を完了した被験者を対象とし、長期投与試験（治験 No.A0081164）を実施した。

2.5.1.4.2.3 国内臨床データパッケージの概略

国内におけるプレガバリンの「末梢性神経障害性疼痛」に対する承認申請において、主要な臨床試験は、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を対象とした国内第 3 相プラセボ対照試験（治験 No.A0081120, A0081163）である。臨床データパッケージを構成するにあたり、帯状疱疹後神経痛ではブリッジング戦略により外国第 2/3 相試験を評価資料として外挿した。糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛については、国内第 3 相試験（治験 No.A0081163）を評価資料とし、外国第 2/3 相試験を参考資料として用いた。

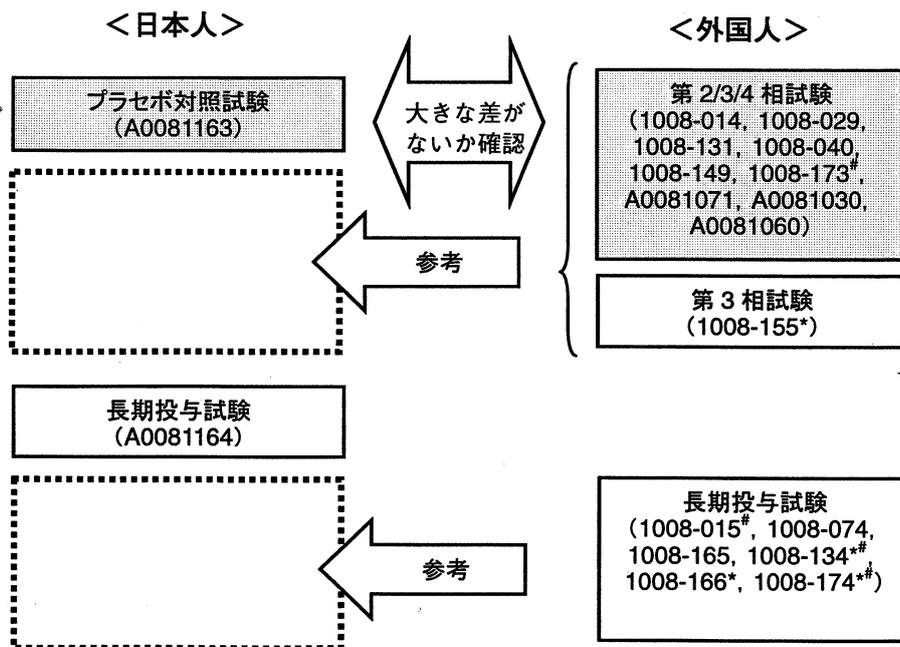
帯状疱疹後神経痛においてブリッジング試験として実施した国内プラセボ対照試験（治験 No.A0081120）と外国第 2/3 相試験（治験 No.1008-196）における有効性および安全性については、事前にブリッジング解析書にて規定した方法に従って比較したところ、日本人と外国人との間で類似性が示された。また、外因性民族的要因および日本人と外国人における薬物動態に大きな差異は認められないと考えられたことから、ブリッジングが成立したと判断した。したがって、国内で実施した臨床試験に加え、外国第 2/3 相試験、長期投与試験、臨床薬理試験（生物学的同等性、特別な集団における薬物動態、薬物相互作用等）のデータを日本人に外挿し、「帯状疱疹後神経痛」を効能・効果とする医薬品製造販売承認時（2010 年 4 月）の臨床データパッケージを構築した（図 6）[2.5.1.5.3, 2.5.1.5.4 項参照]。

「末梢性神経障害性疼痛」を効能・効果とする今回の承認事項一部変更承認申請においては、前述の帯状疱疹後神経痛を対象とした国内第 3 相試験（治験 No.A0081120）に加え、日本人末梢性神経障害性疼痛患者での用法・用量を検討するために、糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛を対象とした国内第 3 相プラセボ対照試験（治験 No.A0081163）を実施し、帯状疱疹後神経痛を対象とした国内プラセボ対照試験（治験 No.A0081120）との有効性および安全性の比較を行った。さらに、糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛を対象とした外国プラセボ対照試験との有効性および安全性プロファイルに大きな違いがないことを確認し、外国第 2/3/4 相プラセボ対照試験および長期投与試験を参考資料として、臨床データパッケージを構成した（図 7）[2.5.1.5.4, 2.5.1.5.5 項参照]。



#20年 月に米国における部分的保留措置により試験途中で中止された試験

図 6 「帯状疱疹後神経痛」を効能・効果とする承認時（2010年4月）時の臨床データパッケージの概略【再掲】



*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両方を対象とした試験

#20年 月に米国における部分的保留措置により試験途中で中止された試験

図 7 「末梢性神経障害性疼痛」を効能・効果とする承認申請（2010年5月）時に追加した臨床データパッケージの概略

について助言を求めた。

その結果, 1)

2)

助言を得た。

その後、帯状疱疹後神経痛を対象とした国内ブリッジング試験（治験 No.A0081120）について、得られた助言を基に治験実施計画書を改訂し、2006年9月から試験を実施した。

2.5.1.5.4 [Redacted] 相談（20[Redacted]年[Redacted]月[Redacted]日）【再掲】

1) 2)

について助言を求めた。

その結果, 1)

2)

助言を得た（表 3）。

表 3 [Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

その後、糖尿病性末梢神経障害に伴う神経障害性疼痛を有する患者を対象とした国内プラセボ対照試験（治験 No.A0081163）について、得られた助言を基に治験実施計画書を改訂し、2007年10月から試験を開始した。

28 試験（第 1 相試験：3 試験，臨床薬理試験：19 試験，帯状疱疹後神経痛を対象とした第 2/3 相プラセボ対照試験：4 試験，長期投与試験：2 試験）を評価資料とした。また，糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛を対象とした外国試験 10 試験（第 2～4 相プラセボ対照試験：8 試験，長期投与試験：2 試験），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両方を対象とした外国試験 2 試験（第 3 相試験：1 試験，長期投与試験：1 試験）は参考資料とし，有効性および安全性データを提示した。なお，米国における部分的保留措置により試験途中で中止された第 2/3 相プラセボ対照試験および長期投与試験 5 試験（治験 No.1008-132, 1008-173, 1008-015, 1008-134, 1008-174）は参考資料とし，安全性の評価にのみ用いた。

その他，外国で実施された帯状疱疹後神経痛，糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛以外の疾患を含む末梢性神経障害性疼痛に対するプラセボ対照試験^{注1)} 6 試験（末梢性神経障害性疼痛を対象とした試験：治験 No. A0081037, A0081081, A0081084, 神経根障害に伴う神経障害性疼痛を対象とした試験：治験 No. A0081007, 外傷後末梢性神経障害性疼痛を対象とした試験：治験 No. A0081064, HIV 神経障害に伴う神経障害性疼痛を対象とした試験：治験 No. A0081066）について，総括報告書を参考資料として第 5 部に添付した^{注2)}。

注1) 投与期間が 6 週以上の第 3 相試験

注2) 各試験の主な有効性および安全性データは，2.7.3.2.5, 2.7.3.3.2.4.3, 2.7.4.2.1.1.4, 2.7.6 に提示した。

表 4 国内での承認申請に用いた第 1 相試験および臨床薬理試験
(2008 年 5 月:「帯状疱疹後神経痛」を効能・効果とする承認申請時に提示した試験)【再掲】

治験の相	日本人/外国人	治験 No.	対象	治験の種類	試験方法	用法	1 日投与量(mg)	投与期間	被験者数	主要評価	
第 1 相	日本人	1008-1J	健康成人	単回・食事の影響	単盲検	単回	P, 50, 100 ^{b)} , 200, 250, 300	1 回	40	薬, 安	
		A0081087		反復	二重盲検	1 日 2 回	P, 300, 600	7 日間	20	薬, 安	
	外国人	1008-001		単回	二重盲検	単回, 2 期クロスオーバー	P, 1, 2, 5, 10, 25, 50, 75, 125, 200, 300	1 回	29	薬, 安	
		1008-002		単回・反復	二重盲検	単回	単: P, 25, 100, 200, 300 反: P, 75, 300, 600, 900	1 回・15 日間	57	薬, 安	
		1008-023		反復	二重盲検	1 日 3 回	P, 900	29 日間	16	薬, 安	
臨床薬理	日本人	1008-2J	高齢者	特別な集団	単盲検	単回	P, 100	1 回	8	薬, 安	
		A0081119 ^{a)}	健康成人	生物学的同等性・食事の影響	非盲検	単回, 3 期クロスオーバー	150	1 回	20	薬, 安	
	外国人	1008-049	腎機能低下者	特別な集団	非盲検	単回	50	1 回	26	薬	
		1008-121	血液透析患者	特別な集団	非盲検	単回	50	1 回	12	薬	
		1008-003	健康成人		バイオアベイラビリティ・食事の影響	非盲検	単回, 3 期クロスオーバー	100	1 回	12	薬
					マスバランス	非盲検	単回	100	1 回	6	薬
					食事の影響	非盲検	単回, 2 期クロスオーバー	150	1 回	14	薬
		1008-018, 126	てんかん患者	相互作用試験	バルプロ酸	非盲検	1 日 3 回	600	8 日間	11, 5	薬
		1008-019			カルバマゼピン	非盲検	1 日 3 回	600	8 日間	14	薬
		1008-020			ラモトリギン	非盲検	1 日 3 回	600	8 日間	12	薬
		1008-120, 140			フェニトイン	非盲検	1 日 3 回	600	8 日間	2, 11	薬
		1008-075	健康成人	相互作用試験	経口避妊薬	非盲検	1 日 3 回	600	22 日間	16	薬
		1008-077			ガバペンチン	非盲検	単回, 3 期クロスオーバー	100	1 回	12	薬
						単盲検	1 日 3 回, 3 期クロスオーバー	P, 300, 600	3 日間	21	薬
		1008-076			ロラゼパム	二重盲検	1 日 2 回, 4 期クロスオーバー	P, 600	2 日間	12	薬
		1008-078			オキシコドン	二重盲検	1 日 2 回, 4 期クロスオーバー	P, 600	2 日間	12	薬
		1008-079			エタノール	二重盲検	1 日 2 回, 4 期クロスオーバー	P, 600	2 日間	13	薬
		1008-072		生殖機能への影響	二重盲検	1 日 3 回	P, 600	14 週間	46	安	
		1008-097		認知機能・精神運動機能への影響	二重盲検	1 日 3 回, 3 期クロスオーバー	P, 450	3 日間	23	安	
		A0081022		血小板への影響	二重盲検	1 日 2 回	P, 600	29 日間	42	安	
1008-098	鎮静薬の乱用者/アルコール摂取者	薬物乱用の可能性	二重盲検	単回, 5 期クロスオーバー	P, 200, 450, ジアゼパム 15, 30	1 回	15	安			

P: プラセボ, 薬: 薬物動態, 安: 安全性

a) 日本人を対象に外国で実施した治験

b) 食事の影響を検討した用量 (食事の影響は, 単回, 2 期クロスオーバーにより検討した。)

表 5 国内での承認申請に用いた第 2/3 相試験および長期投与試験
(2008 年 5 月:「帯状疱疹後神経痛」を効能・効果とする承認申請時に提示した試験)【再掲】

治験の相	日本人/外国人	治験 No.	対象	治験の種類	試験方法	用法	1 日投与量(mg)	投与期間	被験者数	主要評価
第 2 相	日本人	1008-3J	帯状疱疹後神経痛	探索的な検討	二重盲検	1 日 3 回	150, 450	6 週	31	有(痛み), 安
		1008-4J	特発性三叉神経痛		二重盲検	1 日 3 回	P, 300, 450	2 週	34	
第 2/3 相	日本人	A0081120	帯状疱疹後神経痛	プラセボ対照	二重盲検	1 日 2 回	P, 150, 300, 600*	13 週	371	
	外国人	1008-030			二重盲検	1 日 3 回	P, 75, 150	5 週	255	
		1008-045			二重盲検	1 日 3 回	P, 150, 300	8 週	238	
		1008-127			二重盲検	1 日 3 回	P, 600*	8 週	173	
		1008-132			二重盲検	1 日 2 回	P, 150, 300, 600*	12 週	216	
		1008-196			二重盲検	1 日 2 回	P, 150, 300, 600*	13 週	368	
長期投与	日本人	A0081121	長期	非盲検	1 日 2 回	150-600	1 年	126	安	
	外国人	1008-061		非盲検	1 日 3 回	75-600	制限なし ^{a)}	154		
		1008-198		非盲検	1 日 2 回	150-600	制限なし ^{a)}	275		

P: プラセボ, 有: 有効性, 安: 安全性

*: 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。

網掛け: 20 年 月に米国における部分的保留措置 (partial clinical hold) により, 試験途中で中止された試験であり, 安全性評価に用いた。

a) 実施国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継続することとした。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。

表 6 国内での承認申請に用いた第2~4相試験および長期投与試験
(2010年5月:「末梢性神経障害性疼痛」を効能・効果とする承認申請時に追加した試験)

治験の相	日本人/外国人	治験 No.	対象	治験の種類	試験方法	用法	1日投与量(mg)	投与期間	被験者数	主要評価
第2/3相	日本人	A0081163	糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛	プラセボ対照	二重盲検	1日2回	P, 300, 600*	13週	314	有(痛み), 安
	外国人	1008-014			二重盲検	1日3回	P, 150, 600	6週	246	
		1008-029			二重盲検	1日3回	P, 75, 300, 600	5週	337	
		1008-040			二重盲検	1日3回	P, 600, アミトリプチリン 75	9週	254	
		1008-131			二重盲検	1日3回	P, 300	8週	146	
		1008-149			二重盲検	1日2回	P, 150, 300, 600*	12週	395	
		1008-173			二重盲検	1日2回	P, 150, 300, 600*	12週	147	
		A0081071			二重盲検	1日2回	P, 300, 600*	13週	456	
		第4相			外国人	A0081030	プラセボ対照	二重盲検	1日2回	
A0081060	二重盲検		1日2回	P, 600		13週		167		
長期投与	日本人	A0081164	長期	非盲検	1日2回	150-600	1年	123	安	
	外国人	1008-015		非盲検	1日3回	300-600	2年	220		
		1008-074		非盲検	1日3回	150-600	制限なし ^{a)}	189		
		1008-165		非盲検	1日2回	150-600	制限なし ^{a)}	329		
第3相	外国人	1008-155	帯状疱疹後神経痛	プラセボ対照	二重盲検	1日2回	P, 600, 150-600	12週	338	有(痛み), 安
長期投与	外国人	1008-134	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	長期	非盲検	1日3回	75-600	制限なし ^{a)}	249	安
		1008-166	非盲検		1日2回	150-600	制限なし ^{a)}	156		
		1008-174	非盲検		1日2回	150-600	制限なし ^{a)}	9		

P: プラセボ, 有: 有効性, 安: 安全性

*: 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。

網掛け: 2010年12月に米国における部分的保留措置 (partial clinical hold) により, 試験途中で中止された試験であり, 安全性評価に用いた。

a) 実施国でプレガバリンの帯状疱疹後神経痛または糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛に対する適応症が承認されるまで投与継続することとした。最長投与期間は治験 No.1008-074 では 289 週, 治験 No.1008-165 では 228 週, 治験 No.1008-134 では 52 週, 治験 No.1008-166 では 192 週, 治験 No.1008-174 では 3 週であった。

2.5.1.7 海外における承認状況

プレガバリンは, 2010年7月現在, 日本, 米国, 欧州連合諸国, オーストラリア, カナダを含む世界 110 の国と地域において承認されており, 神経障害性疼痛 (末梢性神経障害性疼痛および中枢性神経障害性疼痛), てんかん (部分発作併用療法), 全般性不安障害, 線維筋痛症などの適応症で使用されている。欧州にて 2004年7月に末梢性神経障害性疼痛, てんかん (部分発作併用療法) の適応で初めて承認され, 2006年3月に全般性不安障害, 同年9月に中枢性神経障害性疼痛の適応が追加承認された。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神経障害性疼痛の適応で承認され, 2005年6月にてんかん (部分発作併用療法), 2007年6月に線維筋痛症の適応が追加承認された。

表 7 欧米で承認されているプレガバリンの適応症【再掲】

	欧州	米国
適応症名	<ul style="list-style-type: none"> ● 神経障害性疼痛 <ul style="list-style-type: none"> ➢ 末梢性神経障害性疼痛 ➢ 中枢性神経障害性疼痛 ● てんかん(部分発作に対する併用療法) ● 全般性不安障害 	<ul style="list-style-type: none"> ● 帯状疱疹後神経痛 ● 糖尿病性末梢神経障害に伴う神経障害性疼痛 ● てんかん(部分発作に対する併用療法) ● 線維筋痛症

2.5.1.8 医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）の遵守

本申請資料に用いた臨床試験は、ヘルシンキ宣言および医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）を遵守した。

2.5.1.9 本剤の臨床的な位置付け

神経障害性疼痛はかなりの苦痛を伴う極めて顕著な痛みであり、患者の生活（気分や行動、仕事、日常業務、対人関係の変化など）に多大な影響を及ぼすことが多く、睡眠障害、疲労、うつ病を伴うことも頻繁である^{参考文献46)}。

痛みは、急性疼痛、慢性疼痛にかかわらず患者に最も苦痛を与える臨床症状であり、その診療に要する時間と費用は莫大で社会的損失も大きい。急性疼痛は治療の反応も良く、疾患の治癒とともに消失することが多いが、慢性疼痛の治療は難しく、なかでも神経障害性疼痛は、治療に難渋する難治性疼痛であり、多くの患者が苦しんでいる^{参考文献5)}。

今回申請する末梢性神経障害性疼痛においては、臨床現場で神経ブロック等の治療が行われるものの、非侵襲的な薬物治療が主体である。国内における一般的な薬物治療は、帯状疱疹後神経痛の適応症を有するノイロトロピン錠、糖尿病性神経障害に伴う自覚症状（疼痛、しびれ感）の適応症を有するエパルレスタットおよび塩酸メキシレチン、三叉神経痛の適応症を有するカルバマゼピンに加えて、日本では有効性に関するデータが限られるため適応症を有していない三環系抗うつ薬や抗てんかん薬などが用いられる。しかし、これらの薬剤で十分な有効性が認められない場合があること、また、ときに副作用あるいは一部の薬剤との薬物相互作用の問題があることから、臨床で使用しやすい末梢性神経障害性疼痛の適応を有する新たな治療の選択肢が必要である。

プレガバリンは電位依存性カルシウムチャネルの α_2 - δ サブユニットに結合し、神経前シナプスにおけるカルシウムの流入を低下させ、グルタミン酸等の興奮性神経伝達物質の放出を抑制することにより鎮痛作用を発揮すると考えられる、新しい作用機序を有する神経障害性疼痛治療薬である。

国内において、末梢性神経障害性疼痛に対するプレガバリンの有効性および安全性を、代表的な病態モデルである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を対象としたプラセボ対照試験により検討した（治験 No.A0081120, A0081163）。治験 No.A0081120 において、帯

状疱疹後神経痛を有する患者を対象にプレガバリンを13週間投与した結果、プレガバリン300 mg/日および600 mg/日（1日2回投与）では投与開始1週目より疼痛スコアにおいてプラセボに対する統計的に有意な鎮痛効果が認められ、その効果は投与終了時まで持続した。また、睡眠障害スコアや患者による印象などの副次評価項目においてもプラセボに対する有意な改善効果が得られた。安全性においては、主な有害事象として傾眠や浮動性めまいは認められたものの、有害事象の多くは軽度または中等度で投与中止に至るものではなく、忍容性が高いことが確認された。

治験 No.A0081163 において、糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛を有する患者を対象にプレガバリンを13週間投与した結果、プレガバリン300 mg/日および600 mg/日（1日2回投与）では、治験 No.A0081120 と同様にプラセボに対する統計的に有意な鎮痛効果が認められた。安全性においても、主な有害事象として傾眠や浮動性めまいは認められたものの、有害事象の多くは軽度または中等度で投与中止に至るものではなく、忍容性が高いことが確認された。

プレガバリンは、プラセボを対照とした多くの臨床試験成績からその有効性および安全性は証明され、欧米においては神経障害性疼痛（带状疱疹後神経痛、糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛を含む）の薬物治療ガイドラインあるいはアルゴリズムでは第一選択薬とされている^{参考文献 18), 42), 43), 44)}。国内臨床試験においても带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を代表的な病態モデルとする末梢性神経障害性疼痛に対する有効性および安全性が証明されたことから、本邦においても外国と同様に末梢性神経障害性疼痛の治療における第一選択薬に位置づけられる薬剤であると考えられる。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

外国人および日本人健康成人を対象に、プレガバリンの薬物動態に及ぼす食事の影響を検討した。また、治験で使用された A, B および C 処方 の製剤の生物学的同等性を臨床試験および溶出試験により検討した。

プレガバリン経口投与後のバイオアベイラビリティ、食事の影響および各製剤間の生物学的同等性について以下に論ずる。

日本においては、25 mg (A 処方)、75 mg (C 処方) および 150 mg (C 処方) のみを申請する。

2.5.2.1 バイオアベイラビリティ【再掲】

外国人健康成人男性に ^{14}C -プレガバリン (放射性標識体) を 100 mg 単回経口投与したとき、尿および糞便中にそれぞれ総放射能の 92% および 0.1% 未満が回収された。質量分析の結果、尿中に排泄された放射能の約 99% は、プレガバリンと同定されたことから、尿中排泄率が絶対バイオアベイラビリティを示すと考えられる [2.7.2.2.1.4 外国人健康成人男性に ^{14}C -プレガバリン 100 mg を単回経口投与したときのマスバランスおよび代謝プロファイルの検討 (5.3.1.1.1 治験 No.1008-005, 評価資料) 参照]。

日本人健康成人男性にプレガバリンを 50, 100, 200, 250 および 300 mg 単回経口投与したとき、投与後 60 時間までの各投与群の平均累積尿中未変化体排泄率は、それぞれ 83.9%, 95.0%, 91.8%, 95.6% および 97.7% であった [2.7.2.2.1.1 日本人における臨床薬理試験 (1) 単回経口投与試験 (投与量: 50, 100, 200, 250 および 300 mg, 5.3.1.1.2 治験 No. 1008-1J 試験, 評価資料) 参照]。健康成人におけるプレガバリンの尿中排泄率はその用量に影響されなかったことから、絶対バイオアベイラビリティは投与量の増加によって影響を受けないことが示唆された。

2.5.2.2 食事の影響【再掲】

日本人健康成人男性に、絶食時および高脂肪食 (総エネルギー 900~1000 kcal, 総エネルギーに対する脂質のエネルギーの占める割合 56~60%) を摂食直後に市販用製剤 150 mg (C 処方) を 1 カプセル単回経口投与し、食事が市販用製剤 150 mg (C 処方) の薬物動態に及ぼす影響を検討した [2.7.1.2.2.1 日本人健康成人男性に市販用製剤 150 mg (C 処方) を単回経口投与したときの食事 (高脂肪食) の影響の検討 (5.3.1.2.1 治験 No.A0081119, 評価資料) 参照]。結果を表 8 に示す。

絶食時と比較して、食後に投与した際の t_{\max} の平均値は約 2 時間遅延し、 C_{\max} の平均値は約 35% 減少した。しかし、食後投与時の AUC (AUC_{0-48} および $\text{AUC}_{0-\infty}$) の平均値は、絶食時と比較して約 8% 低下したものの、平均値の比の 90% 信頼区間は、食事の影響がないことを示す範囲内 (80~125%) であった。

表 8 日本人健康成人男性に市販用製剤 150 mg (C 処方) 1 カプセルを単回経口投与したときの食事 (高脂肪食) の影響 (5.3.1.2.1 治験 No.A0081119) 【再掲】

	薬物動態パラメータ	高脂肪食 摂取後	絶食時	比(%) [90%信頼区間]
	薬物動態評価対象例	19	19	- -
調整済み 幾何平均値	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	3.22	4.95	65.1 [59.6~71.1]
	AUC_{0-48} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	28.8	31.2	92.2 [90.4~93.9]
	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	28.9	31.4	92.1 [90.4~93.8]
算術平均値	t_{max} (h)	3.37	0.947	該当せず
	$t_{1/2}$ (h)	5.66	5.72	

比：平均値の比 (高脂肪食摂取後投与/絶食時投与 \times 100%)

比の 90%信頼区間：絶食時投与の平均値に対する比として示した。

外国人健康成人に、絶食時および高脂肪食 (総エネルギー 819 kcal, 総エネルギーに対する脂質のエネルギーの占める割合 52.3%) を摂食直後に開発用製剤 150 mg (A 処方) 1 カプセルを単回経口投与し、食事が開発用製剤 150 mg (A 処方) の薬物動態に及ぼす影響を検討した [2.7.1.2.2.4 外国人健康成人被験者に開発用製剤 150 mg (A 処方) を単回経口投与したときの食事 (高脂肪食) の影響の検討 (5.3.1.2.3 治験 No.1008-128, 評価資料) 参照]。結果を表 9 に示す。

絶食時と比較して食後に投与した際の t_{max} の平均値は約 1 時間遅延し、 C_{max} の平均値は約 25% 減少した。しかし、食後投与時の AUC (AUC_{last} および $AUC_{0-\infty}$) の平均値は、絶食時と比較して約 7% 減少したものの平均値の比の 90%信頼区間は、食事の影響がないことを示す範囲内 (80~125%) であった。

表 9 外国人健康成人被験者に開発用製剤 150 mg (A 処方) 1 カプセルを単回経口投与したときの食事 (高脂肪食) の影響 (5.3.1.2.3 治験 No.1008-128) 【再掲】

	薬物動態パラメータ	高脂肪食 摂取後	絶食時	比(%) [90%信頼区間]
	薬物動態評価対象例	14	14	- -
最小二乗 幾何平均値	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	2.60	3.47	74.8 [68.0~82.2]
	AUC_{last} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	24.3	26.2	92.6 [90.4~94.9]
	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	25.5	27.3	93.3 [91.4~95.2]
最小二乗 算術平均値	t_{max} (h)	2.29	1.25	該当せず
	$t_{1/2}$ (h)	6.72	6.70	

比：平均値の比 (高脂肪食摂取後投与/絶食時投与 \times 100%)

比の 90%信頼区間：絶食時投与の平均値に対する比として示した。

以上の結果より、絶食時投与と比較して食後投与において吸収速度は低下したものの、吸収量には差がなかったことから、プレガバリンは食事の有無に関わらず投与可能であると判断した [2.7.3.4.2 用法・用量の設定根拠 (4) 投与時期 (食前, 食後) 参照]。なお、日本人健康成人を対象として絶食時および食後にプレガバリンを 150 mg 単回経口投与した時の浮動性めまいの発現率は、食後投与 5.3% (1/19 例) と比べ絶食時投与 30.8% (12/39 例) で高かった。

2.5.2.3 生物学的同等性

治験に用いた製剤の一覧表を表 10, 表 11, 表 12 および表 13 に示す。

国内において実施した第 1 相単回投与試験 [初回 (PHN) 承認時 CTD 5.3.1.1.2 治験 No.1008-1J 参照] では A および B 処方 of 製剤を, 第 1 相反復投与試験 [初回 (PHN) 承認時 CTD 5.3.3.1.2 治験 No.A0081087 参照] では C 処方 of 製剤を用いた。日本人を対象とした食事の影響および生物学的同等性試験 [初回 (PHN) 承認時 CTD 5.3.1.2.1 治験 No.A0081119 参照] では, A および C 処方 of 製剤を用い, 日本人高齢者を対象とした臨床薬理試験 [初回 (PHN) 承認時 CTD 5.3.3.3.1 治験 No.1008-2J 参照] では B 処方 of 製剤を用いた。国内における第 2 相試験 [初回 (PHN) 承認時 CTD 5.3.5.1.1 治験 No.1008-3J, 5.3.5.4.1 治験 No.1008-4J 参照] では A 処方 of 製剤を, 第 2/3 相試験 [初回 (PHN) 承認時 CTD 5.3.5.1.2 治験 No.A0081120 参照] および治験 No.A0081120 から移行した長期投与試験 [初回 (PHN) 承認時 CTD 5.3.5.2.1 治験 No.A0081121 参照] では C 処方 of 製剤を用いた。糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛に対する有効性および安全性を検討した第 2/3 相試験 (5.3.5.1.1 治験 No.A0081163) およびその延長試験である長期投与試験 (5.3.5.2.1 治験 No.A0081164) では C 処方 of 製剤を用いた。

外国において実施した第 1 相単回投与試験 [初回 (PHN) 承認時 CTD 5.3.3.1.3 治験 No.1008-001 参照] では, 水溶液 (1 および 2 mg), 初期検討用カプセル (5 および 10 mg), A, B および C 処方 of 製剤を, 第 1 相反復投与試験 [初回 (PHN) 承認時 CTD 5.3.3.1.4 治験 No.1008-002 参照] では, A, B および C 処方 of 製剤を用いた。帯状疱疹後神経痛を対象とした国内ブリッジング試験 [初回 (PHN) 承認時 CTD 5.3.5.1.2 治験 No.A0081120 参照] と比較する外国第 3 相試験 [初回 (PHN) 承認時 CTD 5.3.5.1.7 治験 No.1008-196 参照] では, C 処方 of 製剤を用いた。その他の外国第 2/3/4 相試験および長期試験では, A, B および C 処方 of 製剤を用いた。

なお, 以下の論述中において, ヒトで生物学的同等性を検討した試験を「ヒト試験」と記載した。

表 10 治験で使用した製剤 (第 1 相試験・臨床薬理試験) 【再掲】
[2010 年 4 月: 初回 (PHN) 承認時に提示した試験]

治験の相	日本人/外国人	治験 No. (CTD No.)	対象	治験の種類	製剤の種類			治験期間			
					製剤	処方	含量				
第 1 相	日本人	1008-1J (5.3.1.1.2)	健康成人	単回・食事の影響	市販用製剤	A	25 mg	19■■年■■月~■■月			
		開発用製剤			B	100 mg					
	外国人	A0081087 (5.3.3.1.2)	健康成人	単回	市販用製剤	C	150 mg	19■■年■■月~■■月			
		-			水溶液	-					
		初期検討用カプセル			-	5 mg					
		開発用製剤 ^{b)}			A	25 mg					
		開発用製剤			B	100 mg					
		開発用製剤			C	300 mg					
		開発用製剤 ^{b)}			A	25 mg					
		開発用製剤			B	100 mg					
1008-002 (5.3.3.1.4)	健康成人	単回・反復	開発用製剤	C	300 mg	19■■年■■月~19■■年■■月					
開発用製剤			B	100 mg							
開発用製剤			C	300 mg							
1008-023 (5.3.3.1.6)	健康成人	反復	開発用製剤	C	300 mg	19■■年■■月~■■月					
臨床薬理	日本人	1008-2I (5.3.3.3.1)	高齢者	特別な集団	開発用製剤	B	100 mg	19■■年■■月~■■月			
		A0081119 ^{a)} (5.3.1.2.1)	健康成人	生物学的同等性・食事の影響	市販用製剤	A	25 mg	20■■年■■月			
	外国人	1008-049 (5.3.3.3.2)	腎機能低下者	特別な集団	開発用製剤 ^{b)}	A	25 mg		19■■9年■■月~20■■年■■月		
		1008-121 (5.3.3.3.3)	血液透析患者	特別な集団	開発用製剤 ^{b)}	A	25 mg	19■■年■■月~■■月			
		1008-003 (5.3.1.2.2)	健康成人	生物学的同等性・食事の影響	開発用製剤	水溶液 ^{c)}	-	19■■年■■月~■■月			
					開発用製剤	B	100 mg				
		1008-005 (5.3.1.1.1)	健康成人	マスバランス	開発用製剤	水溶液	-	19■■年■■月			
		1008-128 (5.3.1.2.3)	健康成人	食事の影響	開発用製剤	A	150 mg	19■■年■■月			
		1008-018, 1008-126 (5.3.3.4.1)	てんかん患者	相互作用試験	バルプロ酸	開発用製剤	B	100 mg	19■■年■■月~20■■年■■月		
					カルバマゼピン	開発用製剤	B	100 mg	19■■年■■月~■■月		
					ラモトリギン	開発用製剤	B	100 mg	19■■年■■月~■■月		
					フェニトイン	開発用製剤	B	100 mg	20■■年■■月~■■月, 20■■年■■月~■■月		
					1008-075 (5.3.3.4.6)	健康成人	経口避妊薬	開発用製剤	B	100 mg	19■■年■■月~■■月
					1008-077 (5.3.3.4.7)		ガバペンチン	開発用製剤	B	100 mg	19■■年■■月
					1008-144 (5.3.3.4.8)		開発用製剤	B	100 mg	20■■年■■月~20■■年■■月	
					1008-076 (5.3.3.4.9)		ロラゼパム	開発用製剤	C	300 mg	19■■年■■月~20■■年■■月
					1008-078 (5.3.3.4.10)		オキシコドン	開発用製剤	C	300 mg	20■■年■■月~■■月
					1008-079 (5.3.3.4.11)		エタノール	開発用製剤	C	300 mg	19■■年■■月~■■月
		1008-072 (5.3.4.1.1)	健康成人	生殖機能への影響	開発用製剤 ^{b)}		A	25 mg	19■■年■■月~20■■年■■月		
					開発用製剤		B	100 mg			
開発用製剤 ^{b)}	C				150 mg						
1008-097 (5.3.4.1.2)	健康成人	認知機能・精神運動機能への影響	開発用製剤	C	75 mg		20■■年■■月~■■月				
A0081022 (5.3.4.1.3)	健康成人	血小板への影響	開発用製剤	C	300 mg	20■■年■■月~■■月					
1008-098 (5.3.4.1.4)	鎮痛薬の乱用者/アルコール摂取者	薬物乱用の可能性	開発用製剤	B	100 mg	19■■年■■月~20■■年■■月					
			開発用製剤 ^{b)}	C	150 mg						

a) 日本人を対象に外国で実施した治験
 b) 市販用製剤とはカプセル殻の■■と■■■■が異なる
 c) 約 120 mL の滅菌水に溶解した開発用製剤 100 mg (B 処方) 1 カプセル

表 11 治験で使用した製剤（第 2/3 相試験）【再掲】
 [2010 年 4 月：初回（PHN）承認時に提示した試験]

開発段階	日本人/外国人	治験 No. (CTD No.)	治験の種類	製剤の種類			治験期間
				製剤	処方	含量	
第 2 相	日本人	1008-3J (5.3.5.1.1)	探索的な検討	開発用製剤	A	50 mg	19■■年■■月～20■■年■■月
		1008-4J (5.3.5.4.1)		開発用製剤	A	50 mg	20■■年■■月～20■■年■■月
第 2/3 相	日本人	A0081120 (5.3.5.1.2)	プラセボ対照	市販用製剤	C	75 mg	2006 年 9 月～2007 年 11 月
				開発用製剤	C	100 mg	
				市販用製剤	C	150 mg	
	外国人	1008-030 (5.3.5.1.3)		開発用製剤 ^{a)}	A	25 mg	19■■年■■月～19■■年■■月
				開発用製剤 ^{a)}	A	25 mg	19■■年■■月～20■■年■■月
		1008-045 (5.3.5.1.4)		開発用製剤	B	100 mg	
				開発用製剤	A	50 mg	19■■年■■月～20■■年■■月
		1008-127 (5.3.5.1.5)		開発用製剤	B	100 mg	
				開発用製剤	C	200 mg	
		外国人		1008-132 (5.3.5.1.6)	開発用製剤 ^{a)}	C	75 mg
	開発用製剤 ^{a)}				C	150 mg	
	開発用製剤				C	200 mg	
	開発用製剤				C	300 mg	
	開発用製剤 ^{a)}				C	75 mg	
外国人	1008-196 (5.3.5.1.7)	開発用製剤 ^{a)}	C	150 mg	2001 年 11 月～2002 年 10 月		
		開発用製剤	C	200 mg			
		開発用製剤	C	300 mg			
		開発用製剤	C	75 mg			
		開発用製剤 ^{a)}	C	150 mg			
長期投与	日本人	A0081121 (5.3.5.2.1)	長期	市販用製剤	C	75 mg	2007 年 1 月～2008 年 8 月
				市販用製剤	C	150 mg	
	外国人	1008-061 (5.3.5.2.2)		開発用製剤 ^{a)}	A	25 mg	1999 年 5 月～2005 年 7 月
				開発用製剤	B	100 mg	
		1008-198 (5.3.5.2.3)		開発用製剤 ^{a)}	C	75 mg	2002 年 2 月～2005 年 7 月
				開発用製剤 ^{a)}	C	150 mg	
				開発用製剤 ^{a)}	C	150 mg	

a) 市販用製剤とはカプセル殻の■■と■■が異なる

表 12 治験で使用した製剤 (第 2/3/4 相試験)
(2010 年 5 月:「末梢性神経障害性疼痛」を効能・効果とする承認申請時に追加した試験)

開発段階	日本人/外国人	治験 No. (CTD No.)	治験の種類	製剤の種類			治験期間
				製剤	処方	含量	
第 23 相	日本人	A0081163 (5.3.5.1.1)	プラセボ対照	市販用製剤	C	75 mg	2007 年 10 月～2009 年 3 月
				開発用製剤	C	100 mg	
				市販用製剤	C	150 mg	
	外国人	1008-014 (5.3.5.1.2)		開発用製剤 ^{a)}	A	25 mg	19■■年■■月～19■■年■■月
				開発用製剤	B	100 mg	
		1008-029 (5.3.5.1.3)		開発用製剤 ^{a)}	A	25 mg	19■■年■■月～19■■年■■月
				開発用製剤	B	100 mg	
		1008-040 (5.3.5.1.4)		開発用製剤	B	100 mg	1999 年 9 月～2000 年 12 月
		1008-131 (5.3.5.1.5)		開発用製剤	B	100 mg	19■■年■■月～20■■年■■月
		1008-149 (5.3.5.1.6)		開発用製剤 ^{a)}	C	75 mg	2000 年 11 月～2002 年 5 月
				開発用製剤 ^{a)}	C	150 mg	
				開発用製剤	C	200 mg	
				開発用製剤	C	300 mg	
		1008-173 (5.3.5.1.7)		開発用製剤 ^{a)}	C	75 mg	20■■年■■月～20■■年■■月
開発用製剤 ^{a)}	C		150 mg				
開発用製剤	C		200 mg				
開発用製剤	C		300 mg				
A0081071 (5.3.5.1.10)	開発用製剤 ^{a)}	C	75 mg	2005 年 5 月～2007 年 5 月			
	開発用製剤 ^{a)}	C	150 mg				
	開発用製剤	C	300 mg				
第 3 相	外国人	1008-155 (5.3.5.1.11)	開発用製剤 ^{a)}	C	75 mg	2001 年 7 月～2002 年 12 月	
			開発用製剤 ^{a)}	C	150 mg		
			開発用製剤	C	300 mg		
第 4 相	外国人	A0081030 (5.3.5.1.8)	開発用製剤 ^{a)}	C	75 mg	2005 年 1 月～2006 年 4 月	
			開発用製剤 ^{a)}	C	150 mg		
			開発用製剤	C	300 mg		
		A0081060 (5.3.5.1.9)	開発用製剤 ^{a)}	C	150 mg	2004 年 9 月～2005 年 10 月	
	開発用製剤		C	300 mg			

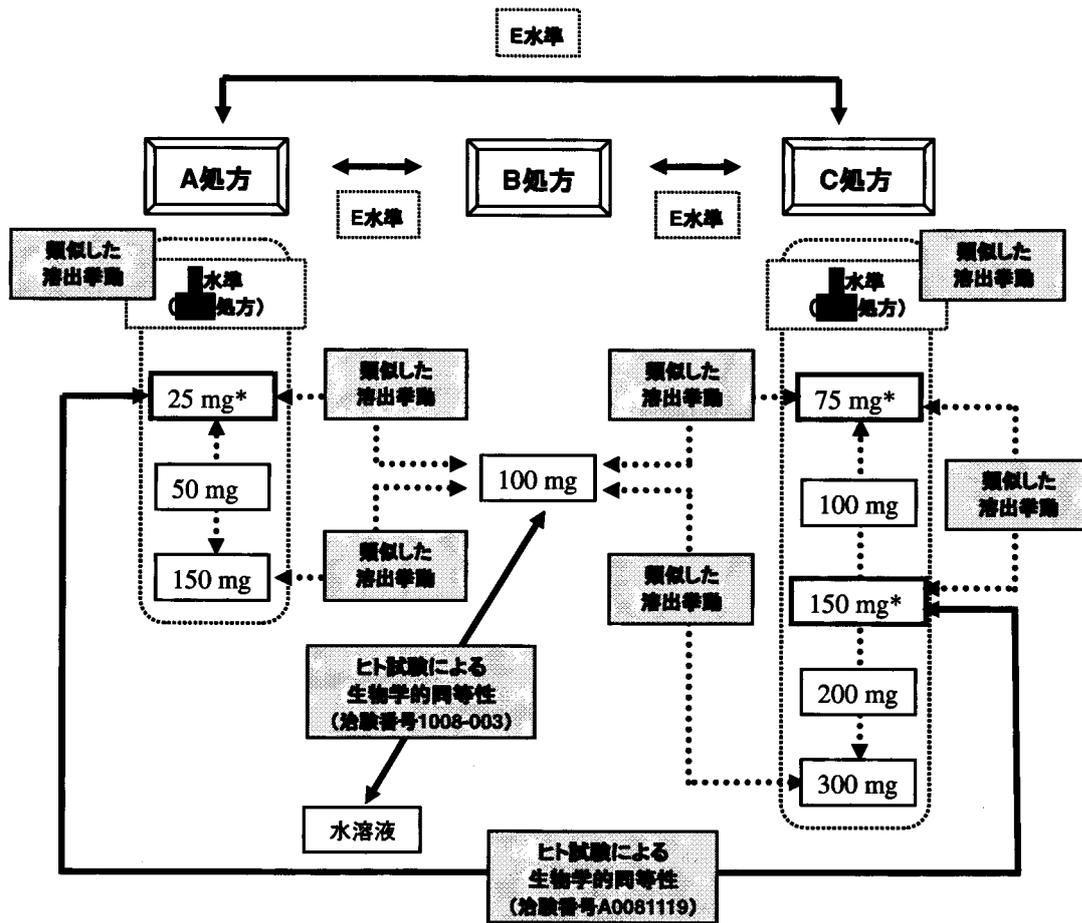
a) 市販用製剤とはカプセル殻の■■と■■が異なる

表 13 治験で使用した製剤（長期投与試験）
 (2010年5月：「末梢性神経障害性疼痛」を効能・効果とする承認申請時に追加した試験)

開発 段階	日本人/ 外国人	治験 No. (CTD No.)	治験の種類	製剤の種類			治験期間
				製剤	処方	含量	
長期 投与	日本人	A0081164 (5.3.5.2.1)	長期	市販用製剤	C	75 mg	2008年2月～2010年1月
				市販用製剤	C	150 mg	
	外国人	1008-015 (5.3.5.2.2)		開発用製剤 ^{a)}	A	25 mg	19■■年■■月～20■■年■■月
				開発用製剤	A	100 mg	
		1008-074 (5.3.5.2.3)		開発用製剤	B	100 mg	1999年9月～2005年7月
				開発用製剤 ^{a)}	A	25 mg	
		1008-165 (5.3.5.2.4)		市販用製剤	A	25 mg	2001年1月～2005年7月
				開発用製剤 ^{a)}	C	75 mg	
		1008-134 (5.3.5.2.5)		開発用製剤 ^{a)}	C	150 mg	20■■年■■月～20■■年■■月
				開発用製剤 ^{a)}	A	25 mg	
		1008-166 (5.3.5.2.6)		開発用製剤 ^{a)}	A	100 mg	2001年9月～2005年8月
				開発用製剤 ^{a)}	C	75 mg	
	1008-174 (5.3.5.2.7)	開発用製剤 ^{a)}		C	150 mg	20■■年■■月～■■月	
		開発用製剤 ^{a)}		A	25 mg		
開発用製剤 ^{a)}		C	75 mg				
			開発用製剤	A	150 mg		
			開発用製剤	C	300 mg		

a) 市販用製剤とはカプセル殻の■■と■■■■が異なる

プレガバリンの各製剤間の生物学的同等性の関係を図 8 に示す。



*: 市販用製剤および開発用製剤（市販用製剤とはカプセル殻の■と■が異なる）

図 8 生物学的同等性の概略【再掲】

同一処方の含量が異なる製剤については■が■の■処方であるため、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」において■水準に該当し、溶出挙動が同等と判定されるときには生物学的に同等とみなされる。溶出試験の結果より、A 処方のプレガバリン含量 25, 50 および 150 mg の製剤は同等の溶出挙動を示したことから、A 処方の含量が異なる製剤については、生物学的に同等と判断した。また、C 処方のプレガバリン含量 75, 100, 150, 200 および 300 mg のカプセルについても、同等の溶出挙動を示したことから、C 処方の含量が異なる製剤については、生物学的に同等であると判断した。25 mg (A 処方), 75 mg (C 処方) および 150 mg (C 処方) については、それぞれ市販用製剤およびカプセル殻の■と■が異なる開発用製剤がある (■水準)。市販用製剤およびそれぞれの開発用製剤が同等の溶出挙動を示したことから、これらの市販用製剤およびそれぞれの開発用製剤は生物学的に同等と判断した。

市販用製剤について、A および C 処方の処方間の生物学的同等性は、ヒト試験 [初回 (PHN) 承認時 CTD 5.3.1.2.1 治験 No.A0081119 参照] によって証明した。C 処方の異なる含量間である市販用製剤 75 mg および 150 mg については、含量間において同等の溶出挙動を示したことから、市販用製剤 75 mg (C 処方) および 150 mg (C 処方) は生物学的に同等と判断した。B 処方と水溶

液との生物学的同等性は、ヒト試験 [初回 (PHN) 承認時 CTD 5.3.1.2.2 治験 No.1008-003 参照] によって証明した。

B および A 処方間, B および C 処方間の処方変更は E 水準に該当する。溶出試験の結果, 処方間において同等な溶出挙動が観察されたことから, B 処方の製剤は A および C 処方の製剤と同等と見なすことができると考えられる。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

日本人健康成人男性に、プレガバリン 50, 100, 200, 250 および 300 mg (各投与量 6 例) を絶食時に単回経口投与したとき、投与後約 1 時間で最高血漿中濃度に達し、 $t_{1/2}$ は約 6 時間であった。 C_{max} および $AUC_{0-\infty}$ は、300 mg までの用量範囲で、用量に比例して増加した。このときの尿中排泄率は 83.9~97.7% で、プレガバリンはほとんど代謝を受けず、腎より排泄されると考えられた。

腎機能の異なる外国人被験者に、プレガバリン 50 mg を絶食時に単回経口投与したとき、腎機能の低下に従って、見かけの全身クリアランス (CL/F) が減少したため、腎機能に応じた投与量調整が必要と考えられた。

日本人健康成人男性に、プレガバリン 1 回 150 および 300 mg を 1 日 2 回 7 日間反復経口投与したとき、投与開始 24~48 時間で定常状態に達し、投与最終日の $t_{1/2}$ はそれぞれ 6.0 および 6.3 時間であった。投与 7 日目の AUC_{0-12} は、いずれも投与第 1 日目の約 1.4 倍で、単回経口投与からの予想を超える累積は確認されなかった。

赤血球/血漿中分配係数の平均値は、0.76 であり、時間および濃度に依存しなかった。プレガバリンは、0.1~20 $\mu\text{g/mL}$ において血漿蛋白に結合しなかった。

2.5.3.1 日本人における薬物動態【再掲】

2.5.3.1.1 単回経口投与試験

日本人健康成人男性にプレガバリン 50, 100, 200, 250 および 300 mg を絶食時に単回経口投与したとき (5.3.1.1.2 治験 No.1008-1J 試験) の血漿中プレガバリン濃度推移および薬物動態パラメータをそれぞれに図 9 および表 14 に示す。

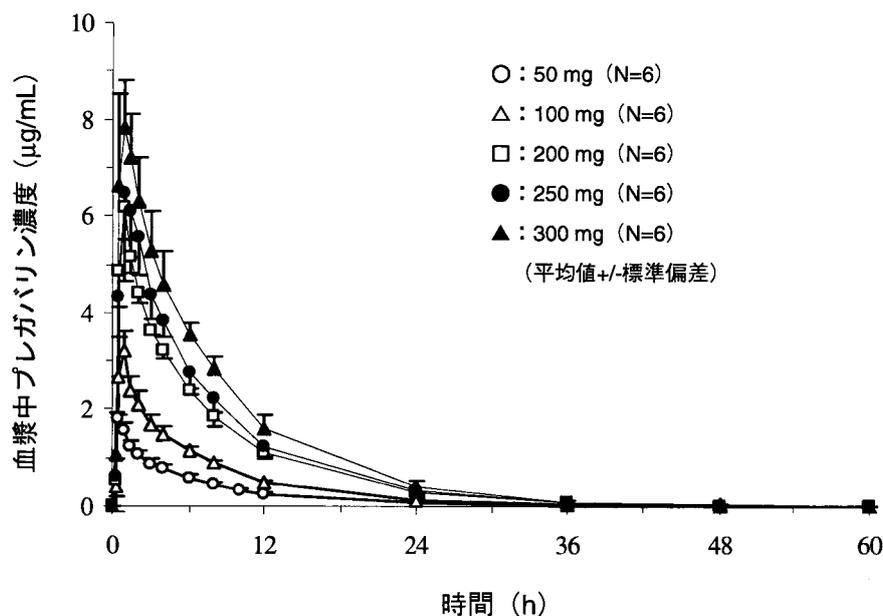


図 9 日本人健康成人男性にプレガバリン 50, 100, 200, 250 または 300 mg を絶食時単回経口投与したときの血漿中プレガバリン濃度推移 (5.3.1.1.2 治験 No.1008-1J) 【再掲】

表 14 日本人健康成人男性にプレガバリン 50, 100, 200, 250 または 300 mg を絶食時
単回経口投与したときのプレガバリンの薬物動態パラメータ
(上段：算術平均値, 下段：標準偏差, 5.3.1.1.2 治験 No.1008-1J) 【再掲】

薬物動態パラメータ	50 mg	100 mg	200 mg	250 mg	300 mg
薬物動態評価対象例	6	6	6	6	6
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	2.03	3.56	6.35	7.18	8.25
	0.40	0.67	0.73	1.43	1.36
t_{max} (h)	0.67	0.75	1.00	1.17	1.08
	0.26	0.27	0.32	0.52	0.38
AUC_{0-60} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	10.5	20.3	43.1	49.1	61.6
	1.0	1.3	2.9	6.0	6.3
$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	10.7	20.4	43.2	49.2	61.7
	1.1	1.3	3.0	6.1	6.3
$t_{1/2}$ (h)	5.98	5.66	5.93	5.57	5.80
	0.65	0.59	0.32	0.72	0.62
CL/F (L/h)	4.72	4.93	4.64	5.15	4.91
	0.44	0.35	0.32	0.61	0.52
Vd/F (L)	40.6	40.3	39.7	41.0	40.9
	4.9	6.4	2.7	3.8	4.3
Ae (%)	83.9	95.0	91.8	95.6	97.7
	5.4	2.7	2.6	4.4	7.3

絶食時に投与したすべての用量において、プレガバリンは速やかに吸収され、投与後 0.5~2.0 時間で最高血漿中濃度に到達した。 $t_{1/2}$ は 4.3~6.7 時間であった。 C_{max} と $AUC_{0-\infty}$ は投与量の増加に従って増加し、300 mg までの用量範囲内において線形性を示した (図 10)。また、100 mg~300 mg の投与で投与後 60 時間までに投与量の 90%以上が未変化体として尿中に排泄された。CL/F は 4.64~5.15 L/h、および見かけの分布容積 (Vd/F) は 39.7~41.0 L であった。尿中排泄率が 90%以上であることを考慮すると、プレガバリンの分布容積は体水分量 (0.6 L/kg) と概ね一致するものと考えられる。

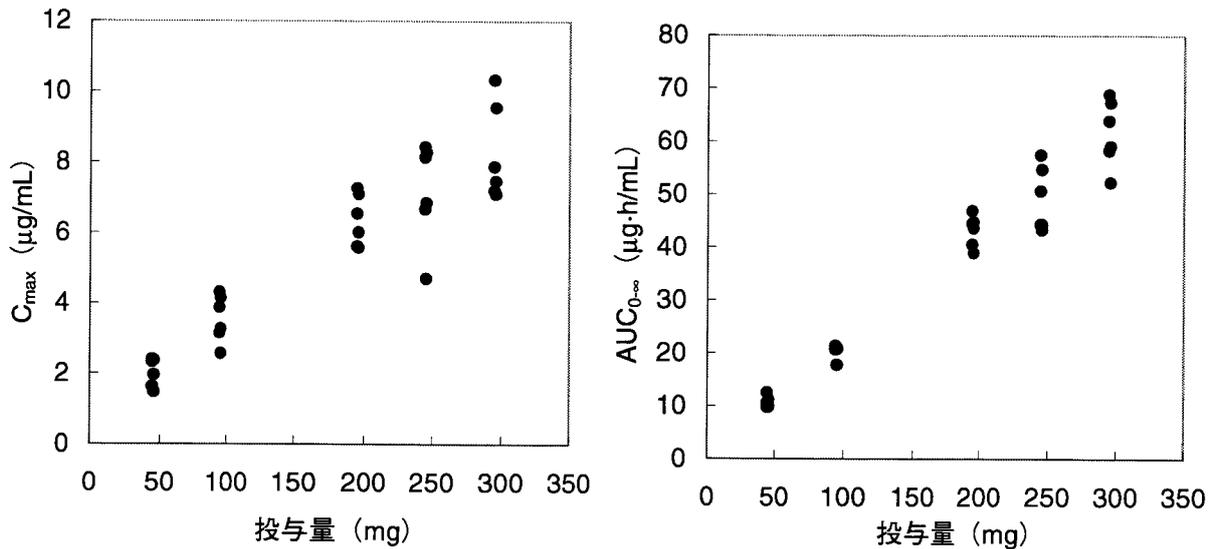


図 10 日本人健康成人男性にプレガバリン 50, 100, 200, 250 または 300 mg を絶食時単回経口投与したときの C_{max} および AUC_{0-∞} (5.3.1.1.2 治験 No.1008-1J) 【再掲】

2.5.3.1.2 反復経口投与試験

日本人健康成人男性にプレガバリン 1 回 150 および 300 mg を 1 日 2 回反復経口投与したとき (5.3.3.1.2 治験 No.A0081087) の第 1 日目, 第 2~6 日目 (朝投与前のトラフ値), 第 7 日目の平均血漿中濃度推移を図 11 に示した。第 1 日目の初回投与後と第 7 日目の最終投与後のプレガバリンの薬物動態パラメータを表 15 に示した。

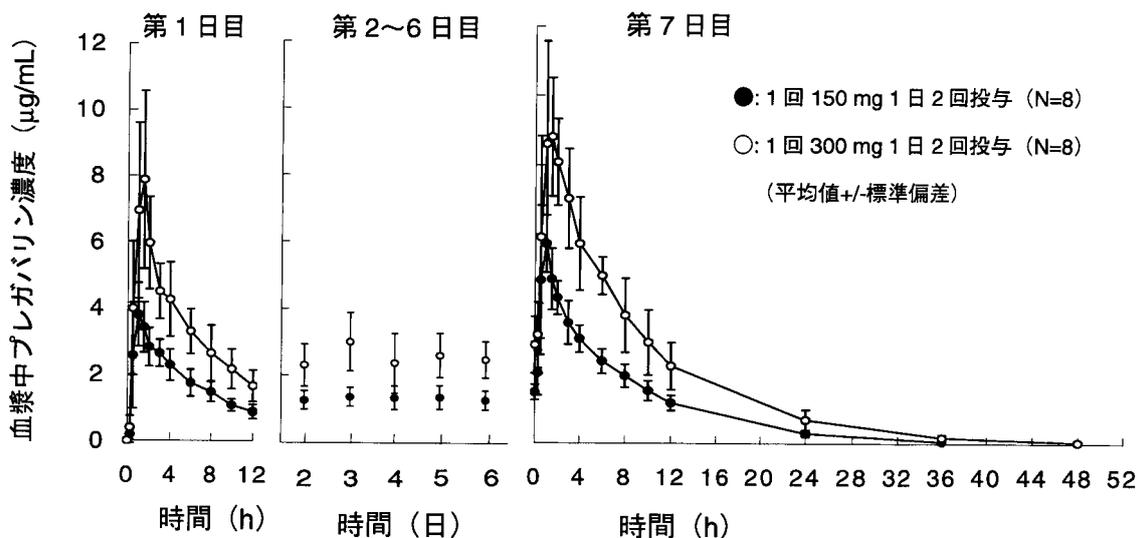


図 11 日本人健康成人男性にプレガバリン 1 回 150 および 300 mg を 1 日 2 回, 7 日間, 絶食時反復経口投与したときのプレガバリンの平均血漿中プレガバリン濃度推移 (5.3.3.1.2 治験 No.A0081087) 【再掲】

表 15 日本人健康成人男性にプレガバリン 1 回 150 および 300 mg を 1 日 2 回、7 日間、絶食時反復経口投与したときのプレガバリンの薬物動態パラメータ
(上段：算術平均値，下段：標準偏差，5.3.3.1.2 治験 No.A0081087) 【再掲】

用量 (mg)	投与方法	薬物動態 評価対象例	C _{max} (μg/mL)	t _{max} (h)	AUC ₀₋₁₂ (μg·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL/F (mL/min)	Ae (%)
第 1 日目								
150	-	8	4.23	1.3	22.2	5.11	-	-
			0.72	1.1	1.9	0.69	-	-
300	-	8	8.82	1.6	42.1	5.42	-	-
			2.34	1.0	6.9	0.87	-	-
第 7 日目								
150	12 時間毎	8	6.30	0.9	31.6	6.02	80.1	104
			0.74	0.4	3.6	0.47	9.0	7
300	12 時間毎	8	10.3	1.6	58.8	6.31	87.2	97.1
			2.3	0.8	10.6	0.54	14.4	12.2

血漿中プレガバリン濃度は初回投与後，最終投与後ともに投与量によらず速やかに最高血漿中濃度に到達し，t_{max}の平均値は0.9～1.6時間であった。両投与群とも血漿中プレガバリン濃度は投与開始24～48時間で定常状態に達し，投与7日目のAUC₀₋₁₂は，いずれも投与第1日目の約1.4倍で，単回経口投与からの予想を超える累積は確認されなかった。

2.5.3.2 吸収【再掲】

日本人健康成人被験者において，単回または反復経口投与したときのプレガバリンの吸収は速やかであり，用量には依存せず線形の薬物動態を示した(5.3.1.1.2 治験 No.1008-1J および 5.3.3.1.2 治験 No.A0081087)。尿中排泄率より，プレガバリンの絶対バイオアベイラビリティは83.9～97.7%であり，用量に依存しなかった。t_{max}は0.67～1.17時間で，投与量に依存しないことが認められた。プレガバリンカプセルを25～300 mgの用量で単回および反復投与したとき，t_{max}の平均値(0.83～1.44時間)は単回経口投与時と同様で，用量に依存しないことが示された(5.3.3.1.4 治験 No.1008-002 および 5.3.3.1.6 治験 No.1008-023)。食事によって，プレガバリンの吸収速度は低下するが，吸収量には影響を及ぼさないことが示された(2.5.2.2 食事の影響 参照)。

2.5.3.3 分布

日本人健康成人男性にプレガバリンを単回経口投与したときのVd/Fは，約40 Lで体水分量と同程度であった[初回(PHN)承認時CTD 5.3.1.1.2 治験 No.1008-1J 参照]。同様に，ポピュレーションPK解析において，プレガバリンのVd/Fは35.6 Lと推定された(5.3.3.5.1 PPK report 2)。プレガバリンは，臨床的に意義のある濃度範囲である0.1～20 μg/mLで，ラット，サルおよびヒト血漿蛋白にほとんど結合しなかった。健康被験者に¹⁴C-プレガバリンを経口投与したマスバランス試験[初回(PHN)承認時CTD 5.3.1.1.1 治験 No.1008-005 参照]で得られた全血および血漿中放射能濃度を用い赤血球への分配係数を測定した。赤血球/血漿中分配係数の平均値は0.76であり，時間および濃度に依存しなかった。

ヒトの脳または脳脊髄液中への透過を検討した試験は実施されていない。しかし、動物において、プレガバリンは血液脳関門を通過することが示されている。マウス、ラットおよびサルにおける全身オートラジオグラフィ試験では、脳内に血中濃度よりも低い濃度でプレガバリン由来の放射能が存在することが示されている [初回 (PHN) 承認時 CTD 薬物動態概要表 2.6.5.5 分布 参照]。プレガバリンがヒト乳汁中へ浸透するかどうかは検討されていない。しかし、授乳期ラットの乳汁中には、最大で血漿中濃度の 1.6 倍の薬物が検出された [初回 (PHN) 承認時 CTD 2.4.3.3.1 非臨床試験の概括評価 参照]。妊娠ラットにおいて、プレガバリンは胎盤を通過し胎児に移行することも示されている [初回 (PHN) 承認時 CTD 2.4.3.3.1 非臨床試験の概括評価 参照]。

2.5.3.4 代謝および排泄【再掲】

外国人健康男性被験者に 100 mg の ^{14}C -プレガバリンを単回経口投与したとき、投与した放射能のうち 90% を超える放射能が尿中に回収され、糞中への回収率は 0.1% 未満であった (5.3.1.1.1 治験 No.1008-005)。尿中に回収された放射能の約 99% が未変化体で、尿中に検出された微量成分の 1 つである N-メチルプレガバリンは尿中に投与量の 0.9% として回収された。プレガバリンはほとんど代謝を受けず、主に未変化のまま尿中へ排泄され、尿中排泄率が絶対バイオアベイラビリティを示すことが確認された。日本人健康成人男性にプレガバリンを単回経口投与した時の CL/F は、4.64~5.15 L/h であった。

2.5.3.5 1 日 2 回投与と 1 日 3 回投与の比較【再掲】

外国人健康被験者において、プレガバリン 1 回 200 mg を 1 日 3 回および 1 回 300 mg を 1 日 2 回経口投与したときの薬物動態を評価した (5.3.3.1.4 治験 No.1008-002)。プレガバリン 600 mg/日投与時の曝露量 (AUC) は、1 日 3 回投与 (投与間隔 8 時間) および 1 日 2 回投与 (投与間隔 12 時間) にかかわらず同程度であった。定常状態における平均血漿中濃度 (C_{avg})、 C_{max} (C_{maxss}) およびトランプ値 (C_{minss}) に関して、投与間隔 8 時間および 12 時間の間で差は小さいことが確認された (図 12)。

この結果より、600 mg/日というプレガバリンの総 1 日用量を 2 回または 3 回に分割投与しても、プレガバリンの曝露量には差はないことが確認され、プレガバリンの臨床試験の有効性・安全性の評価において、総 1 日用量を 2 回または 3 回に分割しても同様に取り扱うことが可能と考えられる。なお、市販予定の用法は 1 日 2 回投与である。

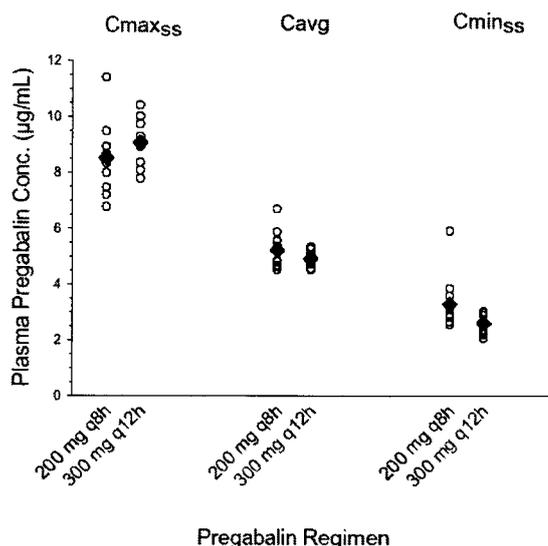


図 12 プレガバリン 600 mg/日経口投与（投与間隔：8 および 12 時間）後の C_{maxss}, C_{avg} および C_{minss} 値 (5.3.3.1.4 治験 No.1008-002) 【再掲】

2.5.3.6 内因性要因の影響

2.5.3.6.1 民族間比較

2.5.3.6.1.1 単回経口投与 【再掲】

日本人および外国人のプレガバリン単回経口投与時の薬物動態を比較した (5.3.1.1.2 治験 No.1008-1J, 5.3.3.1.4 治験 No.1008-002)。

日本人および外国人にプレガバリンを単回経口投与したときの投与量と被験者個々の C_{max} および AUC の関係を図 13 に示した。いずれの投与量においても C_{max} および AUC の値は、日本人と外国人で大きな差はなく、分布の傾向は類似していた。

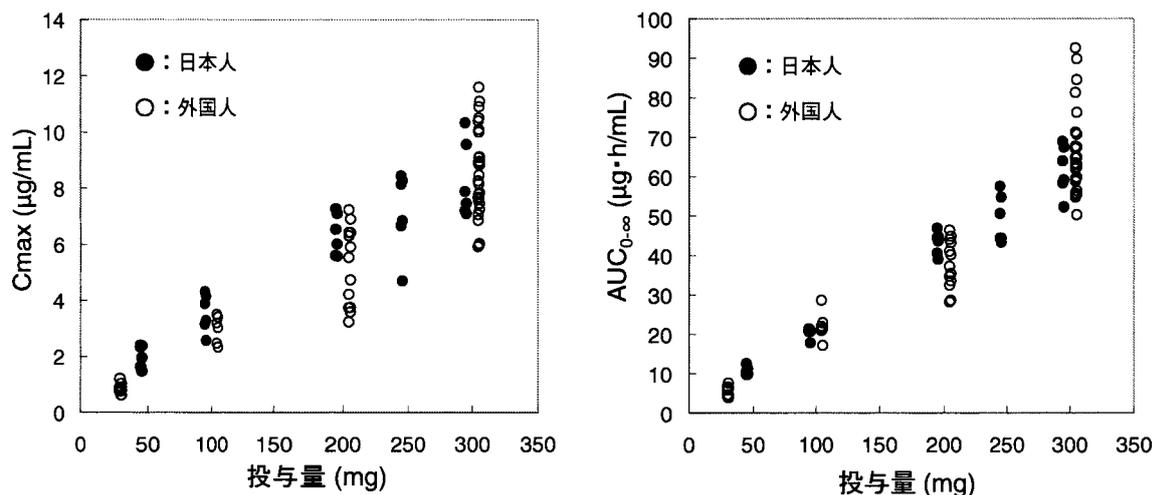


図 13 日本人および外国人にプレガバリンを単回経口投与したときの投与量とプレガバリンの C_{max} および $AUC_{0-\infty}$ との関係
(5.3.1.1.2 治験 No.1008-1J, 5.3.3.1.4 治験 No.1008-002) 【再掲】

2.5.3.6.1.2 反復経口投与

日本人にプレガバリンを1回150および300 mg、外国人に1回300 mg を1日2回反復経口投与したとき（日本人：7日間投与，外国人：15日間投与）の日本人および外国人の薬物動態を比較した [初回 (PHN) 承認時 CTD 5.3.3.1.2 治験 No.A0081087, 5.3.3.1.4 治験 No.1008-002 参照]。

日本人および外国人にプレガバリンを反復経口投与したときの投与量と最終投与後に得られた被験者個々の C_{max} および AUC_{0-12} の関係を図 14 に示した。

C_{max} および AUC_{0-12} ともに，日本人と外国人で大きな差はなく，単回経口投与と同様に分布の傾向は類似していた。

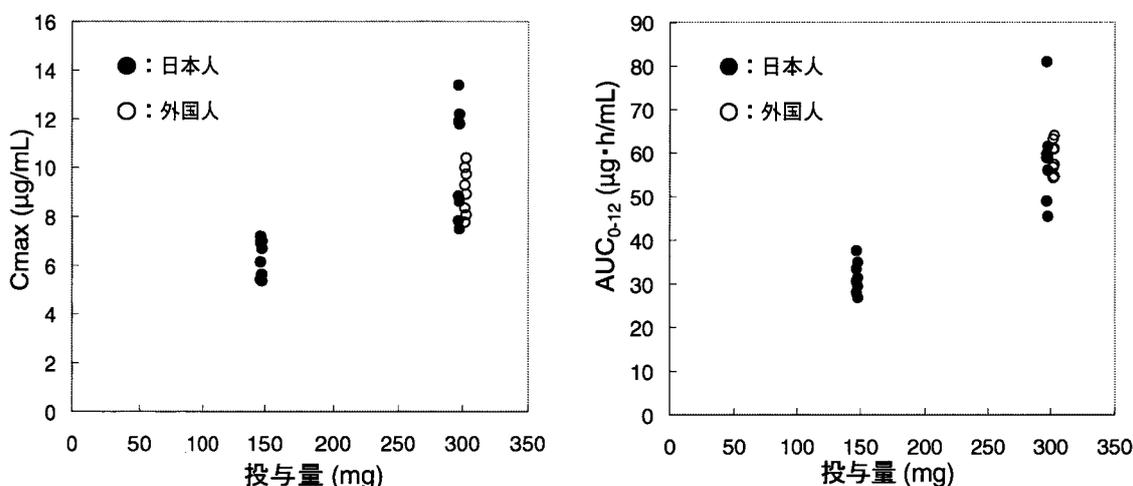


図 14 日本人および外国人にプレガバリンを1回300 mg，1日2回，反復経口投与したとき [日本人：7日間投与 (N=8, 5.3.3.1.2 治験 No.A0081087), 外国人：15日間投与 (N=8, 5.3.3.1.4 治験 No.1008-002)] の最終投与後のプレガバリンの C_{max} および AUC_{0-12} 【再掲】

最終モデルの CL/F および Vd/F に固定効果として日本人を共変量として組み込み、日本人の CL/F および Vd/F に及ぼす影響をポピュレーション PK 解析によって評価した。その結果、CL/F および Vd/F の外国人に対する日本人の比（95%信頼区間）は、104%（99.5～109%）および 96.4%（91.6～101%）で、日本人と外国人で差は確認されなかった。

2.5.3.6.2 性別

ガバペンチンとプレガバリンとの薬物相互作用試験 [初回 (PHN) 承認時 CTD 5.3.3.4.8 治験 No.1008-144 参照, プレガバリン投与量: 1回 200 mg 1日 3回投与] において, 18例 (男性 13例, 女性 5例) が組入れられた。本試験のプレガバリン単独投与期 (1回 200 mg 1日 3回投与) の薬物動態の結果を用いて, 性別のプレガバリンの薬物動態に及ぼす影響を検討した。このときの平均血漿中プレガバリン濃度推移は, 男性および女性でよく類似していた。男性の C_{max} および AUC_{0-8} の平均値に対する女性の比は, それぞれ 103% および 108% で大きな差はなく, その分布も類似した。

最終モデルの CL/F に固定効果として性別を共変量として組み込み, 性別の CL/F に及ぼす影響をポピュレーション PK 解析によって評価した。また, Vd/F に関しては最終モデルを用いた。その結果, CL/F および Vd/F に関して, 男性の CL/F および Vd/F に対する女性の比 (95%信頼区間) は, それぞれ 93.1% (86.5～99.7%) および 90.6% (86.6～94.6%) で 80～125% の範囲内で, 性別の影響はないものと考えられる。

2.5.3.7 特別な集団における薬物動態

2.5.3.7.1 高齢者における薬物動態

日本人健康高齢被験者を対象として, プレガバリン 100 mg を絶食時に単回経口投与したとき [初回 (PHN) 承認時 CTD 5.3.3.3.1 治験 No.1008-2J 参照] の薬物動態パラメータを表 16 に示す。比較のために, 日本人健康成人男性被験者を対象とした試験 [初回 (PHN) 承認時 CTD 5.3.1.1.2 治験 No.1008-1J 参照] の結果を併記した。

その結果, t_{max} は投与後約 1.4 時間で, プレガバリンは速やかに吸収された。投与後 60 時間までに, 投与量の約 90% が未変化体として尿中に排泄された。高齢者集団では曝露量 ($AUC_{0-\infty}$) が若干大きく (約 30%), プレガバリンの CL/F はわずかに (約 22%) 低かった。これらの差は加齢に伴う腎機能の低下と一致していると考えられる。

加齢に伴う腎機能低下が認められる患者では, プレガバリン用量の減量が必要となることがある。

表 16 日本人健康高齢被験者にプレガバリン 100 mg を絶食時単回経口投与したときの薬物動態パラメータおよび CLcr (上段: 算術平均値, 下段: 標準偏差, 5.3.3.3.1 治験 No.1008-2J)

【再掲】

治験 No.	薬物動態評価対象例	C _{max} (µg/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-∞} (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)	Ae ^{a)} (%)	CL/F (L/hr)	CLcr ^{b)} (mL/min)
高齢者 1008-2J	6	3.24	1.4	26.6	6.32	89.2	3.82	60.2
		0.55	0.5	4.3	0.82	8.5	0.65	6.5
健康成人 1008-1J	6	3.56	0.75	20.4	5.66	95.1	4.93	119
		0.67	0.27	1.3	0.59	2.7	0.35	4

a) Ae (%) = 60 時間にわたって未変化体として尿中に排泄されたプレガバリンの割合

b) Cockcroft and Gault の式より算出

なお、ポピュレーション PK 解析の結果、Vd/F の変動要因として年齢が選択されたが、本解析で用いたデータにおける年齢の最小値 (19 歳) および最大値 (101 歳) の Vd/F は、平均年齢 (59 歳) に対してそれぞれ 115% および 93.5% であり、年齢と Vd/F の強い関係を示唆するものではなかった。

2.5.3.7.2 腎機能低下者における薬物動態

プレガバリンは未変化のまま尿へ排泄されるため、腎機能の低下によりプレガバリンのクリアランスは低下すると考えられる。治験 No.1008-049 [初回 (PHN) 承認時 CTD 5.3.3.3.2 参照] において、健康な外国人被験者 6 例および腎機能の異なる (スクリーニング時の CLcr が 10.0~77.2 mL/min) 被験者 20 例を対象に、プレガバリン 50 mg を単回経口投与しその時の薬物動態を検討した。

プレガバリンの CL/F は、CLcr に比例した。腎機能が正常な (CLcr > 80 mL/min) 被験者におけるプレガバリンの CL/F は、60~100 mL/min であった。プレガバリンの CL/F は CLcr の増加に比例して増加したことから、50~60 mL/min の CLcr は、腎機能が正常な被験者で観察されたプレガバリンの CL/F の約 1/2 と一致することが示された。したがって、CLcr が 30~60 mL/min である患者は、プレガバリンの 1 日用量を腎機能が正常な患者の半分に減量することが推奨される。さらに、上記の関係に基づいて、CLcr が 15~30 mL/min および 15 mL/min 未満である患者の 1 日用量は、腎機能が正常な患者の 1 日用量の、それぞれ 1/4 および 1/8 にすべきである。

日本人の糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛患者を対象とした第 3 相試験 (5.3.5.1.1 治験 No.A0081163) から得られたプレガバリンの血漿中濃度データを用いてポピュレーション PK 解析を実施し (5.3.3.5.1 PPK report 2)、腎機能障害の程度により調節した投与量と曝露量の関係を検討した結果を表 17 に示す。ポピュレーション PK 解析の対象症例数は 154 例 (男性 115 例, 女性 39 例) であった。CLcr が 30 mL/min 以上 60 mL/min 未満の患者におけるプレガバリンの CL/F は、CLcr が 60 mL/min 以上の患者の約半分であり、上記の外国人被験者と同様の結果を得た。また、CLcr が 30 mL/min 以上 60 mL/min 未満に低下している患者にプレガバリン 150 mg を 1 日 2 回反復経口投与 (300 mg/日) したときの定常状態における AUC₀₋₁₂ (AUC_{0-12, ss}) は、CLcr が 60 mL/min 以上の患者にプレガバリン 300 mg を 1 日 2 回反復経口投与 (600 mg/日) したときと同じであった。以上から、日本人患者においても腎機能障害の程度によるプレガバリンの投与量の妥当性が

示されたと考える。

表 17 日本人の糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛患者における腎機能別投与量と曝露量の関係 (治験 No. A0081163)

CLcr	投与量	AUC _{0-12, ss} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	CL/F (mL/min)
$\geq 60 \text{ mL}/\text{min}$	1 回 300 mg (1 日 2 回) (n=31)	75.5 (17.1)	69.2 (13.8)
	1 回 150 mg (1 日 2 回) (n=109)	37.5 (9.16)	70.0 (14.6)
$\geq 30 - < 60 \text{ mL}/\text{min}$	1 回 150 mg (1 日 2 回) (n=14)	80.3 (16.5)	32.3 (6.34)

平均値 (標準偏差), n: ポピュレーション PK 解析対象症例数

また、帯状疱疹後神経痛を対象とした国内長期投与試験 [初回 (PHN) 承認時 CTD 5.3.5.2.1 治験 No.A0081121 参照] において、150 mg~600 mg/日 (1 日 2 回) 投与における 26 例 (標準 CLcr 層: 16 例, 低 CLcr 層: 10 例) の定常状態の血漿中濃度を、CLcr が 60~120 mL/min の被験者に 300 mg/日投与したときのポピュレーション PK によるプレガバリンの推定濃度範囲と比較した [初回 (PHN) 承認時 CTD 5.3.3.3.4 治験 No.A0081121 に関する薬物動態報告書 参照]。得られた血漿中濃度の実測値については、標準 CLcr 層 ($>60 \text{ mL}/\text{min}$) および低 CLcr 層 ($30 < \text{CLcr} \leq 60 \text{ mL}/\text{min}$) での投与量を、それぞれ 300 mg/日および 150 mg/日投与に換算して比較した。その結果、いずれの層の血漿中濃度も、ポピュレーション PK の推定範囲と概ね一致した。

治験 No.1008-121 [初回 (PHN) 承認時 CTD No.5.3.3.3.3 参照] において、血液透析がプレガバリン単回経口投与時の薬物動態に及ぼす影響を評価した。その結果、プレガバリンの透析クリアランスは、192 mL/min で、4 時間の血液透析によって体内量の 58.1%が除去された。これらの結果から、プレガバリンは血液透析で速やかに血液から除去されることを示された。したがって、血液透析を受けている患者に関しては、血液透析を受けるごとに血液透析によって除去されたプレガバリンを補充する必要があると考えられる。

プレガバリンの腎機能低下者に対する用法・用量および血液透析後の補充用量を表 18 に示す。

表 18 腎機能低下者に対する用法・用量および血液透析患者に対する補充用量【再掲】

CLcr (mL/min)	≥ 60	$\geq 30 - < 60$	$\geq 15 - < 30$	< 15	血液透析後の 補充用量*
1 日投与量	150~600 mg	75~300 mg	25~150 mg	25~75 mg	
初期用量	1 回 75 mg 1 日 2 回	1 回 25 mg 1 日 3 回 又は 1 回 75 mg 1 日 1 回	1 回 25 mg 1 日 1 回 もしくは 2 回 又は 1 回 50 mg 1 日 1 回	1 回 25 mg 1 日 1 回	25 又は 50 mg
維持量	1 回 150 mg 1 日 2 回	1 回 50 mg 1 日 3 回 又は 1 回 75 mg 1 日 2 回	1 回 75 mg 1 日 1 回	1 回 25 又は 50 mg 1 日 1 回	50 又は 75 mg
最高投与量	1 回 300 mg 1 日 2 回	1 回 100 mg 1 日 3 回 又は 1 回 150 mg 1 日 2 回	1 回 75 mg 1 日 2 回 又は 1 回 150 mg 1 日 1 回	1 回 75 mg 1 日 1 回	100 又は 150 mg

* 2 日に 1 回、本剤投与 6 時間後から 4 時間血液透析を実施した場合のシミュレーション結果に基づく。

2.5.3.7.3 肝機能低下者における薬物動態【再掲】

In vitro 試験 (5.3.2.2.1 RR-MEMO 764-02235 および 5.3.2.2.2 RR 764-03070) および ¹⁴C-プレガバリンを用いた物質収支に関する臨床薬理試験 (5.3.1.1.1 治験 No.1008-005) で示されているように、肝臓でのプレガバリンの代謝はほとんど認められなかった。したがって、肝機能がプレガバリンの薬物動態に及ぼす影響を検討する試験を実施していない。

2.5.3.8 外因性要因の影響【再掲】

2.5.3.8.1 薬物動態学的相互作用

ヒトにおいてプレガバリンは、ほとんど代謝を受けない (5.3.1.1.1 治験 No.1008-005, 5.3.2.2.1 RR-MEMO 764-02235 および 5.3.2.2.2 RR 764-03070)。さらに、プレガバリンは、*in vitro* 試験において、チトクロム P450 分子種 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 および CYP3A4) を阻害しなかった (5.3.2.2.3 RR-MEMO 764-03016)。培養ヒト凍結肝細胞を用いた試験において、3~300 μM のプレガバリン濃度で CYP1A2 および CYP3A4 の発現誘導は認められなかった (5.3.2.2.4 RR-MEMO 764-04885)。また、プレガバリンはタンパク結合率も低く (5.3.2.1.1 RR-MEMO 764-02316)、その薬物動態特性より、薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられる。

2.5.3.8.1.1 プレガバリンが併用薬剤の薬物動態に及ぼす影響

臨床試験において、プレガバリンが、バルプロ酸、カルバマゼピン、ラモトリギン、フェニトイン、ガバペンチン、経口避妊薬 ██████████ (ノルエチンドロンおよびエチニルエストラジオール)、ロラゼパム、オキシコドンおよびエタノールの薬物動態に及ぼす影響を検討した。その結果を表 19 に要約する。その結果、プレガバリンはこれらの薬剤の薬物動態に影響を及ぼさなかった。

表 19 プレガバリンが併用薬剤の薬物動態に及ぼす影響（外国試験）【再掲】

薬剤・投与量	プレガバリン 投与量	被験者	治験 No. (CTD No)	併用薬剤の薬物動態に及ぼす影響
バルプロ酸 維持投与	1回 200 mg 1日 3回	てんかん患者	1008-018/126 (5.3.3.4.1)	併用後、トラフ濃度に変化なし
カルバマゼピン 維持投与	1回 200 mg 1日 3回	てんかん患者	1008-019 (5.3.3.4.2)	併用後、カルバマゼピンおよび代謝物 (10,11-エポキシド)のトラフ濃度に変化 なし
ラモトリギン 維持投与	1回 200 mg 1日 3回	てんかん患者	1008-020 (5.3.3.4.3)	併用後、トラフ濃度に変化なし
フェニトイン 維持投与	1回 200 mg 1日 3回	てんかん患者	1008-140 (5.3.3.4.5)	併用後、トラフ濃度に変化なし
ガバペンチン 300 mg 単回	1回 100 mg 単回	健康成人	1008-077 (5.3.3.4.7)	併用により C_{max} および $AUC_{0-\infty}$ が 0.916 および 0.900 倍
ガバペンチン 1回 400 mg 1日 3回	1回 100 mg 1日 3回	健康成人	1008-144 (5.3.3.4.8)	併用により C_{max} および AUC_{0-8} が 0.952 および 0.964 倍
経口避妊薬*	1回 200 mg 1日 3回	健康成人女性	1008-075 (5.3.3.4.6)	エチニルエストラジオール:併用により C_{max} および AUC_{0-24} が 1.05 および 1.14 倍 ノルエチンドロン:併用により C_{max} およ び AUC_{0-24} が 1.00 および 1.16 倍
ロラゼパム 1 mg 単回	1回 300 mg 1日 2回	健康成人	1008-076 (5.3.3.4.9)	併用により C_{max} および $AUC_{0-\infty}$ が 1.06 お よび 1.08 倍
オキシコドン 10 mg 単回	1回 300 mg 1日 2回	健康成人	1008-078 (5.3.3.4.10)	併用により C_{max} および $AUC_{0-\infty}$ が 0.989 および 0.905 倍
エタノール 0.70 g/kg 単回	1回 300 mg 1日 2回	健康成人	1008-079 (5.3.3.4.11)	併用により C_{max} および $AUC_{0-\infty}$ が 0.911 および 0.904 倍

*: (酢酸ノルエチンドロンおよびエチニルエストラジオールの合剤) 1錠を1日1回投与

2.5.3.8.1.2 併用薬剤がプレガバリンの薬物動態に及ぼす影響

臨床試験において、バルプロ酸、カルバマゼピン、ラモトリギン、フェニトイン、ガバペンチン、経口避妊薬 (ノルエチンドロンおよびエチニルエストラジオール)、ロラゼパム、オキシコドンおよびエタノールがプレガバリンの薬物動態に及ぼす影響を検討した。その結果を表 20 に要約する。その結果、これらの薬剤はプレガバリンの薬物動態に影響を及ぼさなかった。

表 20 併用薬剤がプレガバリンの薬物動態に及ぼす影響（外国試験）【再掲】

薬剤・投与量	プレガバリン 投与量	被験者	治験 No. (CTD No.)	プレガバリンの薬物動態に及ぼす影響
バルプロ酸 維持投与	1回 200 mg 1日 3回	てんかん患者	1008-018/126 (5.3.3.4.1)	併用時の薬物動態は、非併用時 ^{a)} の結果と類似
カルバマゼピン 維持投与	1回 200 mg 1日 3回	てんかん患者	1008-019 (5.3.3.4.2)	併用時の薬物動態は、非併用時 ^{a)} の結果と類似
ラモトリギン 維持投与	1回 200 mg 1日 3回	てんかん患者	1008-020 (5.3.3.4.3)	併用時の薬物動態は、非併用時 ^{a)} の結果と類似
フェニトイン 維持投与	1回 200 mg 1日 3回	てんかん患者	1008-140 (5.3.3.4.5)	併用時の薬物動態は、非併用時 ^{a)} の結果と類似
ガバペンチン 300 mg 単回	1回 100 mg 単回	健康成人	1008-077 (5.3.3.4.7)	併用後、 C_{max} および $AUC_{0-\infty}$ は、0.734 および 0.949 倍
ガバペンチン 1回 400 mg 1日 3回	1回 100 mg 1日 3回	健康成人	1008-144 (5.3.3.4.8)	併用後、 C_{max} および AUC_{0-8} 、0.824 および 0.922 倍
経口避妊薬 ^{b)}	1回 200 mg 1日 3回	健康成人女性	1008-075 (5.3.3.4.6)	併用後、トラフ濃度に変化なし
ロラゼパム 1 mg 単回	1回 300 mg 1日 2回	健康成人	1008-076 (5.3.3.4.9)	併用後、 C_{max} および AUC_{0-12} は、1.02 および 0.982 倍
オキシコドン 10 mg 単回	1回 300 mg 1日 2回	健康成人	1008-078 (5.3.3.4.10)	併用後、 C_{max} および AUC_{0-12} は、0.955 および 1.00 倍
エタノール 0.70 g/kg 単回	1回 300 mg 1日 2回	健康成人	1008-079 (5.3.3.4.11)	併用後、 C_{max} および AUC_{0-12} は、1.21 および 1.01 倍

a) 外国第 I 相試験（健康成人：5.3.3.1.4 治験 No.1008-002）の結果

b) XXXXXXXXXX（酢酸ノルエチンドロンおよびエチニルエストラジオールの合剤）1錠を1日1回投与

2.5.3.8.2 薬力学的相互作用

ロラゼパム、オキシコドンおよびエタノールとの相互作用試験（それぞれ、5.3.3.4.9 治験 No.1008-076、5.3.3.4.10 治験 No.1008-078 および 5.3.3.4.11 治験 No.1008-079）において、クロスオーバー法で心理作業検査ならびに呼吸機能を評価した。

ロラゼパム、オキシコドンまたはエタノールと共に反復経口投与したプレガバリンは、呼吸に対する臨床的に重要な作用を引き起こさなかった。プレガバリンは、オキシコドン、エタノールおよびロラゼパムによる認知機能障害および粗大運動機能障害に対して相加的に作用する可能性が示唆された。

2.5.3.9 曝露量と薬力学の関係

2.5.3.9.1 帯状疱疹後神経痛患者における曝露－反応関係【再掲】

日本人帯状疱疹後神経痛患者を対象とした国内第3相試験（CTD 5.3.5.1.2 治験 No.A0081120）から得られた1日ごとの疼痛スコア（369例，31781点）に関して，非線形混合効果モデルを用いて比例オッズモデル解析を実施した（CTD 5.3.4.2.1 PK-PD report 1）。疼痛スコアと曝露量（平均血漿中濃度）の関係には， E_{max} モデルを用いた。モデル解析の結果，投与開始後約66日にプラセボ効果の最大効果（1.90：ロジスティック変換値）に到達した。薬物の効果は約66時間後に最大効果に到達した。薬物の最大効果の50%に到達する平均血漿中濃度（ EC_{50} ）は2.79 mg/L（標準誤差：2.10 mg/L）で，これを投与量に換算すると317 mg/日，すなわち臨床最大用量（600 mg/日）の50%程度の値に相当し，臨床最大用量では飽和していないことが示唆された。モデルから疼痛スコアをシミュレーションした結果を表21に示した。モデルから推定されるプラセボ，150 mg/日，300 mg/日および600 mg/日の疼痛スコアの平均値はそれぞれ，5.09，4.58，4.33 および4.07（ベースラインからの変化量はそれぞれ，-0.910，-1.42，-1.67 および-1.93）であり，曝露量が増加するにしたがって疼痛スコアが改善することが示された。

表21 帯状疱疹後神経痛患者モデルから推定される疼痛スコア
（平均値，95%信頼区間，治験 No.A0081120）【再掲】

投与量 (mg/日)	疼痛スコア	ベースラインからの疼痛スコアの変化量	プラセボとの差 (疼痛スコア)
0	5.09 (4.95 - 5.21)	-0.910 (-1.05 - -0.788)	-
150	4.58 (4.45 - 4.71)	-1.42 (-1.55 - -1.29)	-0.509
300	4.33 (4.20 - 4.46)	-1.67 (-1.80 - -1.54)	-0.759
600	4.07 (3.95 - 4.19)	-1.93 (-2.05 - -1.81)	-1.02

年齢: 71歳，CLcr: 100 mL/min，ベースライン疼痛スコア: 6，理想体重 53 kg を想定
各投与量に関して 500 人の患者に関して 1000 回シミュレーションした時の平均値（95%信頼区間）

2.5.3.9.2 糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛患者における曝露－反応関係

日本人の糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛患者を対象とした国内第3相試験（5.3.5.1.1 治験 No.A0081163）から得られた1日ごとの疼痛スコア（289例，27241点）に関して，前項と同じ非線形混合効果モデルを用いて比例オッズモデル解析を実施した（5.3.4.2.1 PK-PD report 2）。モデル解析の結果，投与開始後約80日にプラセボ効果の最大効果（1.93：ロジスティック変換値）に到達した。薬物の効果は約120時間後に最大効果に到達した。 EC_{50} は，4.08 mg/L（標準誤差：4.52 mg/L）で，これを投与量に換算すると452 mg/日であることから，前項と同様に臨床最大用量では飽和していないことが示唆された。各投与量における疼痛スコアのシミュレーションを表22に示した。モデルから推定されるプラセボ，150 mg/日，300 mg/日および600 mg/日の疼痛スコアの平均値はそれぞれ，4.93，4.43，4.13 および3.78（ベースラインからの変化量はそれぞれ，-1.07，-1.57，-1.87

および-2.22) であり、曝露量が増加するにしたがって疼痛スコアが改善することが示された。

表 22 糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛患者モデルから推定される疼痛スコア
(平均値, 95%信頼区間, 治験 No.A0081163)

投与量 (mg/日)	疼痛スコア	ベースラインからの疼痛スコアの変化量	プラセボとの差 (疼痛スコア)
0	4.93 (4.80 - 5.50)	-1.07 (-1.20 - -0.951)	-
150*	4.43 (4.30 - 4.55)	-1.57 (-1.70 - -1.45)	-0.499
300	4.13 (3.99 - 4.25)	-1.87 (-2.01 - -1.75)	-0.802
600	3.78 (3.64 - 3.90)	-2.22 (-2.36 - -2.10)	-1.15

*実際の治験では 150/日の投与は行われていない

年齢: 62 歳, CLcr: 100 mL/min, ベースライン疼痛スコア: 6, 理想体重 61 kg を想定
各投与量に関して 500 人の患者に関して 1000 回シミュレーションした時の平均値 (95%信頼
区間)

2.5.3.10 特別な試験【再掲】

2.5.3.10.1 プレガバリンの男性生殖機能に及ぼす影響

プレガバリンの男性生殖機能に及ぼす影響を検討した (5.3.4.1.1 治験 No.1008-072)。その結果、プレガバリンは精子の運動能に影響を及ぼさないことが確認された。

2.5.3.10.2 プレガバリンの血小板活性化および凝集に及ぼす影響

プレガバリンの血小板活性化および凝集に及ぼす影響を検討した (5.3.4.1.3 治験 No.A0081022)。その結果、プレガバリンは血小板の活性化および凝集に影響を及ぼさないことが確認された。

2.5.3.10.3 プレガバリンの認知機能および精神運動機能, 睡眠および自動車の運転に及ぼす影響

プレガバリンの認知機能および精神運動機能, 睡眠および自動車の運転に及ぼす影響を検討した (5.3.4.1.2 治験 No.1008-097)。その結果、認知機能および精神運動機能に対するプレガバリンの影響は、アルプラゾラムとは異なっていた。また、アルプラゾラムと比較してプレガバリン投与による情報処理能力の低下は緩徐かつ軽度であることも示された。知覚運動機能, 感覚運動反応および協調運動への影響もアルプラゾラムより少なかった。ブレーキ反応時間はプレガバリンとプラセボでほぼ同じであった。また、プレガバリン投与による記憶障害は認められなかった。睡眠に関するパラメータについては、プレガバリンの睡眠増強特性が示されたが、睡眠潜時は増加しなかった。

2.5.4 有効性の概括評価

プレガバリンは電位依存性カルシウムチャネルの補助サブユニットである $\alpha_2\delta$ サブユニットと高親和に結合する薬剤である。非臨床および臨床試験成績より、鎮痛作用、抗不安作用および抗けいれん作用を有することが示されている。プレガバリンは、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、2006年9月に中枢性神経障害性疼痛の適応が承認され、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、2007年6月に線維筋痛症の適応が承認された。2010年7月現在、日本、米国、欧州連合諸国、オーストラリア、カナダを含む世界110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、線維筋痛症などの適応症で承認されている。

本項では、国内および外国試験結果に基づいて、末梢性神経障害性疼痛の代表的な病態モデルである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に対する有効性を概括的に評価した。なお、本申請に先行し、「帯状疱疹後神経痛」の効能・効果で2008年5月に医薬品製造販売承認申請を行い、2010年4月に承認されている。

2.5.4.1 有効性の評価に用いた試験の概要

2.5.4.1.1 試験一覧

プレガバリンの末梢性神経障害性疼痛に対する有効性評価に用いた試験を表23に示した。

帯状疱疹後神経痛に対する有効性は、国内ブリッジング試験である治験No.A0081120および外国ブリッジング対象試験である治験No.1008-196を含むプラセボ対照試験5試験を用いて評価し、効果の持続および耐薬性については長期投与試験3試験（国内1試験、外国2試験）を用いて検討した。なお、これらの帯状疱疹後神経痛に関する臨床データパッケージについては、「帯状疱疹後神経痛」を効能・効果とする医薬品製造販売承認時（2010年4月）と同一である。

糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛に対する有効性の評価には、治験No.A0081163（国内プラセボ対照試験）を用いた。外国プラセボ対照試験8試験（治験No.1008-014, 1008-029, 1008-131, 1008-040, 1008-149, A0081030, A0081071, A0081060）の結果、ならびに帯状疱疹後神経痛または糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛を有する患者を対象とした外国プラセボ対照試験（治験No.1008-155）の結果も、国内外の比較を行うための参考資料として用いた。効果の持続および耐薬性については、長期投与試験4試験〔国内1試験：治験No.A0081164, 外国3試験：治験No.1008-074, 1008-165, 1008-166〕を用いて検討した。

表 23 末梢性神経障害性疼痛に対する有効性評価に用いた試験の一覧【一部再掲】

試験区分	治験 No.(CTD No.)	投与期間, 投与方法	投与群
帯状疱疹後神経痛			
プラセボ対照	国内	A0081120 (5.3.5.1.2 ^{a)})	13 週, 1 日 2 回 プレガバリン 150, 300, 600 mg/日 ^{b)} プラセボ
	外国	1008-030 (5.3.5.1.3 ^{a)})	5 週, 1 日 3 回 プレガバリン 75, 150 mg/日 プラセボ
		1008-127 (5.3.5.1.5 ^{a)})	8 週, 1 日 3 回 プレガバリン 600 mg/日 ^{b)} プラセボ
		1008-045 (5.3.5.1.4 ^{a)})	8 週, 1 日 3 回 プレガバリン 150, 300 mg/日 プラセボ
		1008-196 (5.3.5.1.7 ^{a)})	13 週, 1 日 2 回 プレガバリン 150, 300, 600 mg/日 ^{b)} プラセボ
長期	国内	A0081121 (5.3.5.2.4 ^{a)})	1 年, 1 日 2 回 プレガバリン 150~600 mg/日 (治験 No.A0081120 の延長試験)
	外国	1008-061 (5.3.5.2.2 ^{a)})	制限なし ^{c)} , 1 日 3 回 プレガバリン 75~600 mg/日 (治験 No.1008-045 の延長試験)
		1008-198 (5.3.5.2.3 ^{a)})	制限なし ^{c)} , 1 日 2 回 プレガバリン 150~600 mg/日 (治験 No.1008-196 の延長試験)
糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛			
プラセボ対照	国内	A0081163 (5.3.5.1.1)	13 週, 1 日 2 回 プレガバリン 300, 600 mg/日 ^{b)} プラセボ
	外国	1008-014 (5.3.5.1.2)	6 週, 1 日 3 回 プレガバリン 150, 600 mg/日 プラセボ
		1008-029 (5.3.5.1.3)	5 週, 1 日 3 回 プレガバリン 75, 300, 600 mg/日 プラセボ
		1008-040 (5.3.5.1.4)	8 週, 1 日 3 回 プレガバリン 600 mg/日 アミトリプチリン 75 mg/日 プラセボ
		1008-131 (5.3.5.1.5)	8 週, 1 日 3 回 プレガバリン 300 mg/日 プラセボ
		1008-149 (5.3.5.1.6)	12 週, 1 日 2 回 プレガバリン 150, 300, 600 mg/日 ^{b)} プラセボ
		A0081030 (5.3.5.1.8)	12 週, 1 日 2 回 プレガバリン 150~600 mg/日 プラセボ
		A0081060 (5.3.5.1.9)	13 週, 1 日 2 回 プレガバリン 600 mg/日 プラセボ
		A0081071 (5.3.5.1.10)	13 週, 1 日 2 回 プレガバリン 300, 600 mg/日 プラセボ
		長期	国内
外国	1008-074 (5.3.5.2.3)		制限なし ^{c)} , 1 日 3 回 プレガバリン 150~600 mg/日 (治験 No.1008-040 の延長試験)
	1008-165 (5.3.5.2.4)		制限なし ^{c)} , 1 日 2 回 プレガバリン 150~600 mg/日 (治験 No.1008-149 の延長試験)
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			
ボ プラ 対 照 セ	外国	1008-155 ^{d)} (5.3.5.1.11)	12 週, 1 日 2 回 プレガバリン 150~600 mg/日 (可変用量) プレガバリン 600 mg/日 (固定用量) プラセボ (65)
長 期	外国	1008-166 ^{d)} (5.3.5.2.6)	制限なし ^{c)} , 1 日 2 回 プレガバリン 150~600 mg/日 (治験 No.1008-155 の延長試験)

2.7.3 表 1~3 より引用

a) 初回 (PHN) 承認時 CTD 参照

b) 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。

c) 実施国でプレガバリンの帯状疱疹後神経痛, 糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛または末梢性神経障害性疼痛に対する適応症が承認されるまで投与継続することとした。最長投与期間は以下の通りであった。帯状疱疹後神経痛患者対象の試験: 治験 No.1008-061 では 312 週, 治験 No.1008-198 では 172 週, 糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛を有する患者対象の試験: 治験 No.1008-074 では 289 週, 治験 No.1008-165 では 228 週, 帯状疱疹後神経痛または糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛を有する患者対象の試験: 治験 No.1008-166 では 192 週

d) 帯状疱疹後神経痛または糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛を有する患者を対象とした試験であることから, 糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛に対する有効性の併合解析には含めていない。

2.5.4.1.2 被験者の選択

帯状疱疹後神経痛に対する国内外のプラセボ対照試験では、帯状疱疹の皮疹治癒後に痛みが 3 ヶ月 [治験 No.1008-045 (6 ヶ月) を除く] 以上持続している患者を対象とした。糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛に対する国内外のプラセボ対照試験では、糖尿病性神経障害 (遠位対称性の感覚運動性多発神経障害) に伴う疼痛を有すると診断されてから 1 年 [治験 No.1008-155 (6 ヶ月), A0081071 および A0081060 (3 ヶ月) を除く] 以上が経過しており、かつヘモグロビン A_{1c} が 11% 以下 (治験 No.A0081071 では 10%未満) である 1 型または 2 型糖尿病患者を対象とした。帯状疱疹後神経痛患者、糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛を有する患者のいずれを対象とした試験でも、スクリーニング時および無作為割り付け時に実施した短縮版 McGill 痛み質問表 (SF-MPQ) の痛みの強度 [100 mm VAS, 範囲: 0 mm (痛みはない) ~100 mm (これ以上の痛みはないくらい強い)] がいずれも 40 mm 以上で、7 日間の観察期のうち痛みの日誌を 4 日間以上記録しており、かつ週平均疼痛スコア (以下、疼痛スコア) [範囲: 0 (痛みなし) ~10 (これ以上ない痛み)] が 4 以上の被験者を組み入れた。CLcr 値が 30 mL/min (治験 No.1008-014, 1008-029, 1008-040, 1008-131, A0081060, A0081071, 1008-155 では 60 mL/min) 以下の患者、治験対象疾患に対して神経破壊あるいは神経外科的な治療を施行された患者、痛みの評価に影響するような対象疾患以外の痛みや他の皮膚疾患を有する患者は除外することとした。帯状疱疹後神経痛患者対象の外国試験 3 試験 (治験 No.1008-030, 1008-045, 1008-127), 糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛患者対象の国内および外国試験 (治験 No.A0081163, 1008-029, 1008-040, 1008-131) ではガバペンチン (1200 mg/日以上) 投与が無効である患者も除外することとした。

長期投与試験では、先行のプラセボ対照試験の組み入れ基準を満たし、二重盲検下での投与を完了 (または中止) した被験者を組み入れることとした。また、先行のプラセボ対照試験において治験薬との因果関係を否定できない重篤な有害事象が認められた被験者は除外することとした。

2.5.4.1.3 試験デザイン

国内外のすべてのプラセボ対照試験では、1~2 週間の観察期を設けて被験者の疼痛スコアを確認した後、観察期中の疼痛スコアの平均が 4 以上であった被験者を無作為割り付けして、二重盲検期の投与 (5~13 週間) を行った (投与群、投与期間および投与方法は表 23 参照)。

組み入れ基準を CLcr > 30 mL/min とした試験のプレガバリン 600 mg/日群では、600 mg/日群に割り付けられた被験者の CLcr 値に応じて、標準 CLcr 層 (CLcr >60 mL/min) の被験者には 600 mg/日を、低 CLcr 層 (30 < CLcr ≤ 60 mL/min) の被験者には 300 mg/日の用量を投与した。二重盲検期の投与終了 (または投与中止) 後は、長期投与試験に移行して非盲検下でプレガバリンの投与を受けるか、あるいは試験を完了することとした。

長期投与試験では、有効性と忍容性に応じて 600 mg/日までの用量範囲で調整可能とした。

2.5.4.1.4 有効性の評価

2.5.4.1.4.1 解析対象集団

有効性の主要解析対象集団は、国内プラセボ対照試験 (治験 No.A0081120, A0081163) では割

り付け後に 1 回以上治験薬を服用し、かつ投与後の有効性評価が行われている被験者集団 [Full Analysis Set (FAS)] とした。外国プラセボ対照試験 (治験 No.1008-149 を除く) では割り付け後に 1 回以上治験薬を服用した被験者集団 [Intent to Treat (ITT)] とした。なお、治験 No.1008-149 では、無作為割り付け後に 1 回以上治験薬の投与を受け、倫理委員会等の判断により投与が中止されなかった被験者 [Modified-Intent-To-Treat (MITT) 集団] を解析対象とした。治験 No.A0081120, 1008-127, 1008-196, A0081163, 1008-149 のプレガバリン 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。有効性の試験ごとの解析は国内、外国試験ともに実際に割り付けられた投与群ごとに行い、サブグループ別の併合解析では実際に投与されたプレガバリンの投与量に基づいて解析した。

2.5.4.1.4.2 評価項目

国内外のすべてのプラセボ対照試験において、主要評価項目は痛みの日誌から算出した疼痛スコア [範囲: 0 (痛みなし) ~ 10 (これ以上ない痛み)] とした。最終評価時の疼痛スコアは、投与終了日を含む直前 7 日間の平均値を用いた。

副次評価項目は、短縮版 McGill 痛み質問表 [SF-MPQ: 過去 1 週間における痛みの有無 (15 の痛み表現語について 0~3 の 4 段階で評価し、情動的スコア、感覚的スコアおよび総スコアとして集計)、痛みの強度 (VAS 値, 0~100 mm) および現在の痛みの程度 (PPI, 0~5 の 6 段階評価) を評価]、痛みの日誌から算出した睡眠障害スコア (0~10 の 11 段階評価の週平均)、患者による印象、医師による印象 (1~7 の 7 段階評価) および QOL・気分状態の評価 (SF-36[®]ほか各種質問表を使用) とした。治験 No.A0081163 では自覚症状に対する患者の印象も評価した。

2.5.4.1.4.3 統計解析手法

各評価項目は Last Observation Carried Forward (LOCF) の原則に基づいて解析した。各評価時点の疼痛スコアのみ、LOCF で欠損を補完せずに観察評価値を用いて解析した。

主要評価項目である疼痛スコアについては、最終評価時の疼痛スコアの解析を主解析とし、投与群間のベースライン時の差を調整するため、ベースライン時の疼痛スコアを共変量として含む共分散分析 (ANCOVA) を用いて解析した^{注1)}。なお、帯状疱疹後神経痛対象の国内プラセボ対照試験 (治験 No.A0081120) では全体の有意水準を 0.05 に保持するために、閉手順による対比較を実施した。糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛対象の国内プラセボ対照試験 (治験 No.A0081163) ではプレガバリン 300mg/日群とプラセボ群との対比較を主解析、プレガバリン 600mg/日群とプラセボ群との対比較を重要な副次解析とし、有意水準は 0.05 とした。外国プラセボ対照試験では有意水準は 0.05 とし、Hochberg 法により多重性の調整を行った。また、副次解析として最終評価時の疼痛スコアがベースラインから 50%以上減少した患者 (レスポナー) の割合および各評価時点における週ごとの疼痛スコアを、それぞれ投与群ごとに算出した。

注1) 治験 No.A0081163 および A0081071 では、「最終評価時の疼痛スコアのベースラインからの変化量」についての共分散分析を主解析と規定したが、「最終評価時の疼痛スコア」についての解析結果と投与群間の比較結果は一致するため、「最終評価時の疼痛スコア」についての結果を提示した。

副次評価項目である Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ) のスコア (情動的スコア, 感覚的スコア, 総スコア) については英語版および日本語版 (英語版とのバリデーション済み^{参考文献47)}) の質問表を用いた被験者のみを解析対象とした。

2.5.4.1.5 被験者背景

2.5.4.1.5.1 帯状疱疹後神経痛【再掲】

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 (治験 No.A0081120) および外国主要有効性試験 4 試験の被験者背景を表 24 に示した。

国内プラセボ対照試験 (治験 No.A0081120) では 371 例が治験薬の投与を受け, 369 例が有効性の評価対象 (FAS) となった。FAS の内訳は 272 例がプレガバリン群 (150, 300 または 600 mg/日), 97 例がプラセボ群であった。男女の割合に大きな差はなく, 男性が 53.7%, 女性が 46.3% であった。年齢の平均 (範囲) は 70.1 (24~92) 歳で, 75 歳以上の被験者の割合は 35.5% であった。体重の平均 (範囲) は 57.5 (33.2~100.5) kg であった。CLcr の平均値 (範囲) は 74.1 (31.0~183.0) mL/min, 帯状疱疹後神経痛の罹病期間の平均値は 34.6 (3~370) ヶ月, ベースライン時の疼痛スコアは 6.2 (4.0~10.0) であり, 人口統計学的特性およびベースライン特性に投与群間で大きな差はなかった。

外国主要有効性試験では全体で 1034 例に治験薬が投与され, 全例が評価対象 (ITT) となった。ITT の内訳は 688 例がプレガバリン (75~600 mg/日), 346 例がプラセボであった。人種は大部分 (97.7%) が白人であった。男性の割合は 46.9%, 女性の割合は 53.1% であった。年齢の平均 (範囲) は 71.4 (18~100) 歳であった。75 歳以上の被験者の割合は 43.3% であった。CLcr の平均値 (範囲) は 69.7 (23.0~229.0) mL/min, 帯状疱疹後神経痛の罹病期間の平均値 (範囲) は 37.8 (1~268) ヶ月, ベースライン時の疼痛スコアの平均値 (範囲) は 6.6 (1.7~10.0) であり, 人口統計学的特性およびベースライン特性に投与群間で大きな差はなかった。

国内試験と外国試験の人口統計学的特性を検討した結果, 男女比および平均年齢は国内と外国で同程度であった。国内試験の体重の平均値 (57.5 kg) は外国試験 (73.9 kg) に比べて約 16.4 kg 軽かった。

対象疾患である帯状疱疹後神経痛のベースライン特性について, 帯状疱疹後神経痛の罹病期間の平均値は国内試験では 34.6 ヶ月, 外国試験では 37.8 ヶ月であり, いずれの試験でも 3 年前後であった。ベースライン時の疼痛スコアの平均値は国内試験では 6.2, 外国試験では 6.6 であった。

表 24 人口統計学的特性および帯状疱疹後神経痛のベースライン特性 (PHN) 【再掲】

		国内プラセボ対照試験 (FAS)						外国プラセボ対照試験 (4試験 ^{a)} , ITT)							
		プラセボ	プレガバリン (mg/日群)					全体	プラセボ	プレガバリン (mg/日投与 ^{b)})					全体
			150	300	600	合計	75			150	300	600	合計		
		97	86	89	97	272	369	346	84	251	230	123	688	1034	
性別 例数 (%)	男性	57 (58.8)	43 (50.0)	45 (50.6)	53 (54.6)	141 (51.8)	198 (53.7)	167 (48.3)	41 (48.8)	117 (46.6)	103 (44.8)	57 (46.3)	318 (46.2)	485 (46.9)	
	女性	40 (41.2)	43 (50.0)	44 (49.4)	44 (45.4)	131 (48.2)	171 (46.3)	179 (51.7)	43 (51.2)	134 (53.4)	127 (55.2)	66 (53.7)	370 (53.8)	549 (53.1)	
年齢 (歳)		71.0 [8.6]	70.2 [9.2]	70.9 [9.8]	68.4 [12.5]	69.8 [10.7]	70.1 [10.2]	71.4 [10.3]	72.9 [8.0]	70.7 [9.9]	73.0 [11.1]	68.4 [9.9]	71.3 [10.2]	71.4 [10.2]	
体重 (kg)		57.68 [10.50]	57.15 [10.64]	57.93 [11.17]	57.22 [10.90]	57.43 [10.87]	57.49 [10.76]	74.70 [15.82]	76.00 [17.31]	73.87 [15.64]	69.81 [13.62]	77.87 [13.48]	73.50 [15.10]	73.90 [15.35]	
CLcr (mL/min)		74.65 [23.28]	72.85 [22.96]	75.54 [24.44]	73.28 [25.79]	73.88 [24.42]	74.08 [24.10]	69.91 [26.95]	64.49 [23.44]	68.76 [24.27]	63.17 [24.23]	86.85 [22.67]	69.60 [25.27]	69.71 [25.83]	
帯状疱疹後神経痛の 罹病期間 (ヵ月)		33.3 [40.1]	35.6 [42.1]	35.8 [49.5]	34.1 [44.7]	35.1 [45.4]	34.6 [44.0]	37.4 [40.1]	36.6 [39.3]	36.6 [40.6]	43.8 [46.7]	30.9 [33.9]	38.0 [41.7]	37.8 [41.2]	
ベースライン時の 疼痛スコア		6.22 [1.50]	6.49 [1.57]	6.07 [1.43]	6.19 [1.55]	6.25 [1.52]	6.24 [1.51]	6.64 [1.53]	6.67 [1.57]	6.59 [1.61]	6.79 [1.50]	6.39 [1.45]	6.63 [1.54]	6.63 [1.54]	

ブリッジング解析報告書 Table 1.1~1.6, US CTD 2.7.3NeP Table 6, 2.7.3 Appendix NeP.3b, 2.7.3.6 Table 1.1.2, 1.2 より引用 平均 [SD]

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

b) 実際に投与された用量ごとに示した。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。

2.5.4.1.5.2 糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛

糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛を有する患者を対象とした、国内および外国プラセボ対照試験の被験者背景を表 25 に示した。また、可変用量群を含む外国プラセボ対照試験については表 26 に示した。

国内プラセボ対照試験 (治験 No.A0081163) では治験薬の投与を受けた 314 例全例が有効性の評価対象 (FAS) となった。FAS の内訳は 179 例がプレガバリン群 (300 mg/日または 600 mg/日)、135 例がプラセボ群であった。性別は男性が 75.5%、女性が 24.5%であり、男性の割合が高かった。年齢の平均 (範囲) は 61.4 (35~85) 歳で、65 歳以上の被験者の割合は 37.9%であった。体重の平均 (範囲) は 65.38 (30.9~113.2) kg であった。CLcr の平均値 (範囲) は 97.50 (31.0~258.0) mL/min、糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛の罹病期間の平均値は 4.3 (1~21) 年、ベースライン時の疼痛スコアは 6.02 (4.0~9.9) であり、人口統計学的特性およびベースライン特性に投与群間での大きな差はなかった。

外国プラセボ対照試験 (7 試験併合) では全体で 1898 例が有効性の評価対象となった [アミトリプチリン (対照薬) 群を除く]。有効性評価対象例の内訳は 1237 例がプレガバリン群 (75~600 mg/日)、661 例がプラセボ群であった。人種は大部分 (87.8%) が白人であった。男性の割合は 57.4%、女性の割合は 42.6%であった。年齢の平均 (範囲) は 59.1 (21~89) 歳、65 歳以上の被験者の割合は 31.7%であった。体重の平均 (範囲) は 95.45 (44.5~192.7) kg であった。CLcr の平均値 (範囲) は 103.36 (17.0~388.0) mL/min、糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛の罹病期間の平均値 (範囲) は 5.2 (0~38) 年、ベースライン時の疼痛スコアの平均値 (範囲) は 6.48 (2.0~10.0) であり、人口統計学的特性およびベースライン特性に投与群間で大きな差はなかった。

表 25 人口統計学的特性および糖尿病性末梢神経障害のベースライン特性 (DPN)

評価対象例		国内プラセボ対照試験 (FAS)					外国プラセボ対照試験 (7 試験 ^{a)} , ITT または MITT)							
		プラセボ	プレガバリン (mg/日群)			全体	プラセボ	プレガバリン (mg/日投与 ^{b)})					全体 ^{c)}	AMT 75 mg/日
			300	600	合計			75	150	300	600	合計		
評価対象例		135	134	45	179	314	661	77	176	418	566	1237	1898	87
性別 例数 (%)	男性	103 (76.3)	102 (76.1)	32 (71.1)	134 (74.9)	237 (75.5)	369 (55.8)	43 (55.8)	110 (62.5)	233 (55.7)	335 (59.2)	721 (58.3)	1090 (57.4)	55 (63.2)
	女性	32 (23.7)	32 (23.9)	13 (28.9)	45 (25.1)	77 (24.5)	292 (44.2)	34 (44.2)	66 (37.5)	185 (44.3)	231 (40.8)	516 (41.7)	808 (42.6)	32 (36.8)
年齢 (歳)		61.3 [9.6]	61.3 [10.3]	62.2 [10.3]	61.5 [10.3]	61.4 [10.0]	59.0 [10.9]	61.3 [10.5]	57.5 [11.3]	59.4 [10.8]	59.3 [10.4]	59.2 [10.7]	59.1 [10.7]	57.8 [12.0]
体重 (kg)		64.91 [12.84]	65.86 [12.70]	65.34 [13.05]	65.73 [12.76]	65.38 [12.78]	95.26 [21.33]	96.12 [19.91]	91.09 [17.84]	97.33 [22.38]	95.54 [20.37]	95.55 [20.78]	95.45 [20.97]	86.34 [17.78]
CLcr (mL/min)		97.33 [37.05]	99.14 [34.59]	93.11 [27.69]	97.63 [33.02]	97.50 [34.76]	104.48 [39.35]	97.53 [32.78]	100.63 [33.31]	106.29 [42.30]	101.54 [33.73]	102.77 [36.80]	103.36 [37.71]	95.74 [29.16]
糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛の罹病期間 (年) ^{d)}		4.2 [3.1]	4.3 [3.6]	4.5 [3.9]	4.3 [3.6]	4.3 [3.4]	5.1 [4.9]	—	—	4.9 [4.6]	5.6 [4.8]	5.2 [4.7]	5.2 [4.8]	—
ベースライン時の疼痛スコア		6.05 [1.35]	5.97 [1.35]	6.08 [1.25]	6.00 [1.33]	6.02 [1.34]	6.46 [1.53]	6.66 [1.34]	6.34 [1.39]	6.49 [1.46]	6.51 [1.56]	6.49 [1.49]	6.48 [1.50]	6.42 [1.63]

2.7.3 表 32, 33, 37, 38 より引用 平均 [SD]

AMT：アミトリプチリン (治験 No.1008-040 で用いた対照薬)

a) 治験 No.1008-014, 1008-029, 1008-040, 1008-131, 1008-149, A0081060, A0081071

b) 割り付け群ではなく、実際の投与量 (固定用量) に基づいた集計：治験 No.1008-149 のプレガバリン 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。

c) プラセボ群とプレガバリン群の合計

d) 一部の試験では情報を収集しなかった。

プレガバリン可変用量群を含む 2 試験のうち、治験 No.A0081030 では女性の割合が高く (60.8%)、体重の平均値 (72.08 kg) は表 25 に示した外国プラセボ対照試験 (7 試験併合) に比べてやや軽かった。また、糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛の罹病期間の平均値は 3 年未満であった。その他の人口統計学的特性およびベースライン特性は、表 25 に示した外国プラセボ対照試験 (7 試験併合) と同様であった。帯状疱疹後神経痛または糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛を有する患者を対象とした試験である治験 No.1008-155 の人口統計学的特性およびベースライン特性は、表 25 に示した外国プラセボ対照試験 (7 試験併合) と同様であった (表 26)。

表 26 人口統計学的特性およびベースライン特性 (DPN, PHN+DPN)：可変用量を用いた試験

治験 No.	A0081030 (ITT)			1008-155 ^{a)} (ITT)				
	プラセボ	プレガバリン 可変用量	全体	プラセボ	プレガバリン		全体	
					可変用量	600 mg/日		
評価対象例	134	267	401	64	140	132	336	
性別 例数 (%)	男性	52 (38.8)	105 (39.3)	157 (39.2)	37 (57.8)	73 (52.1)	72 (54.5)	182 (54.2)
	女性	82 (61.2)	162 (60.7)	244 (60.8)	27 (42.2)	67 (47.9)	60 (45.5)	154 (45.8)
年齢 (歳)	57.3 [9.9]	57.1 [10.3]	57.1 [10.2]	61.6 [12.6]	62.7 [10.6]	61.8 [11.0]	62.1 [11.2]	
体重 (kg)	71.24 [15.25]	72.50 [13.75]	72.08 [14.26]	81.44 [15.49]	84.75 [14.27]	83.85 [16.13]	83.76 [15.26]	
CLcr (mL/min)	89.86 [37.79]	92.64 [32.72]	91.71 [34.48]	85.89 [25.29]	88.79 [24.04]	88.52 [23.54]	88.13 [24.04]	
糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛の罹病期間 (年)	2.82 [1.33]	2.81 [1.71]	2.82 [1.59]	4.5 [3.0] ^{b,c)}	5.0 [5.2] ^{b,c)}	4.6 [4.1] ^{b,c)}	4.8 [4.4] ^{b,c)}	
ベースライン時の疼痛スコア	6.36 [1.56]	6.41 [1.59]	6.39 [1.58]	6.6 [1.7] ^{o)}	6.7 [1.6] ^{o)}	6.7 [1.5] ^{o)}	6.7 [1.6] ^{o)}	

2.7.3 表 34, 39, 40 より引用 平均 [SD]

a) 帯状疱疹後神経痛または糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛を有する患者を対象とした試験

b) 糖尿病性末梢神経障害の罹病期間を示す。

c) 糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛を有する患者 (プラセボ 47 例, プレガバリン可変用量 104 例, 600 mg/日 96 例, 全体 247 例) 対象

上記のとおり、国内試験と外国試験（7 試験併合）の人口統計学的特性を検討した結果、年齢の平均値は国内外で同程度であった。国内試験の男性の割合（75.5%）は、外国試験（57.4%）に比べて高かった。また、国内試験の体重の平均値（65.38 kg）は外国試験（95.45 kg）に比べて約 30 kg 軽かった。

糖尿病性末梢神経障害の罹病期間の平均値は国内試験では 4.3 年、外国試験では 5.2 年であった。ベースライン時の疼痛スコアの平均値は国内試験では 6.02、外国試験では 6.48 であった。

2.5.4.2 プラセボ対照試験の結果

2.5.4.2.1 主要評価項目

2.5.4.2.1.1 帯状疱疹後神経痛【再掲】

(1) 最終評価時の疼痛スコア

プラセボ対照試験 5 試験における最終評価時の疼痛スコアの結果を表 27 に示した。

国内試験では、最終評価時の疼痛スコアの平均はプラセボ群、プレガバリン 150 mg/日群、300 mg/日群、600 mg/日群でそれぞれ、5.12、4.81、4.26、4.49 であった。プレガバリン群における疼痛スコアのプラセボ群との差は 150 mg/日群、300 mg/日群、600 mg/日群でそれぞれ、 -0.31 ($p = 0.262$)、 -0.86 ($p = 0.002$)、 -0.63 ($p = 0.019$) であり、300 mg/日群および 600 mg/日群ではプラセボ群との間に統計的に有意な差が示された。

外国試験では、治験 No.1008-030 を除く 3 試験すべてで、プレガバリン群の疼痛スコアの平均はプラセボ群と比較して統計的に有意に低かった ($p \leq 0.05$)。

プレガバリン群（150 mg/日群、300 mg/日群、600 mg/日群）での最終評価時の疼痛スコアの平均はいずれの試験（治験 No.1008-030 を除く）でもプラセボ群と比較して有意に低く、プレガバリンの鎮痛効果が示された。

表 27 最終評価時^{a)}の疼痛スコア (PHN) 【再掲】

治験 No.[投与方法] 投与群		評価 対象例	最小二乗平均 (SE)	プラセボとの比較	
				差 [95%CI]	p 値 ^{b)}
国内	A0081120 [BID]				
	プラセボ	97	5.12 (0.19)	—	—
	プレガバリン 150 mg/日	86	4.81 (0.20)	-0.31 [-0.85, 0.23]	0.262
	プレガバリン 300 mg/日	89	4.26 (0.20)	-0.86 [-1.39, -0.32]	0.002
	プレガバリン 600 mg/日 ^{c)}	97	4.49 (0.19)	-0.63 [-1.15, -0.10]	0.019
外国	1008-030 [TID]				
	プラセボ	87	5.59 (0.21)	—	—
	プレガバリン 75 mg/日	83	5.46 (0.21)	-0.14 [-0.71, 0.43]	0.7999
	プレガバリン 150 mg/日	82	5.52 (0.22)	-0.07 [-0.64, 0.50]	0.7999
	1008-045 [TID]				
	プラセボ	81	6.33 (0.22)	—	—
	プレガバリン 150 mg/日	81	5.14 (0.22)	-1.20 [-1.81, -0.58]	0.0002
	プレガバリン 300 mg/日	76	4.76 (0.23)	-1.57 [-2.20, -0.95]	0.0002
	1008-127 [TID]				
	プラセボ	84	5.29 (0.24)	—	—
	プレガバリン 600 mg/日 ^{c)}	88	3.60 (0.24)	-1.69 [-2.33, -1.05]	0.0001
	1008-196 [BID]				
	プラセボ	93	6.14 (0.23)	—	—
プレガバリン 150 mg/日	87	5.26 (0.24)	-0.88 [-1.53, -0.23]	0.0077	
プレガバリン 300 mg/日	98	5.07 (0.23)	-1.07 [-1.70, -0.45]	0.0016	
プレガバリン 600 mg/日 ^{c)}	88	4.35 (0.24)	-1.79 [-2.43, -1.15]	0.0003	

ブリッジング解析報告書 Table 2.1, US CTD 2.7.3.NeP Table 11 より引用

疼痛スコアの範囲：0 (痛みなし) ~10 (これ以上ない痛み)

BID：1日2回, TID：1日3回

a) 最終評価時の疼痛スコアの平均値は投与終了日を含む直前7日間の痛みの日誌から算出した。

b) 治験 No.1008-030, 1008-045 および 1008-196 は Hochberg 法により多重性を調整した p 値を示す。

c) 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。

(2) レスポンダーの割合

プラセボ対照試験 5 試験において、最終評価時の疼痛スコアがベースラインから 50%以上減少した患者 (レスポンダー) の割合を表 28 および図 15 に示した。

国内試験のレスポンダーの割合 (プラセボ群との比較) はプラセボ群, プレガバリン 150 mg/日群, 300 mg/日群, 600 mg/日群でそれぞれ, 15.5%, 24.4% (p = 0.116), 36.0% (p = 0.002), 30.9% (p = 0.011) であり, 300 mg/日群および 600 mg/日群ではプラセボ群との間に統計的に有意な差が示された。

外国試験のレスポンダーの割合は, 治験 No.1008-030 を除く 3 試験すべてで, いずれのプレガバリン群でもプラセボ群に比べて有意に高かった (p ≤ 0.05)。

レスポンダーの割合は最終評価時の疼痛スコアの結果と一致しており, プレガバリン群とプラセボ群との間には統計的に有意な差が認められた。

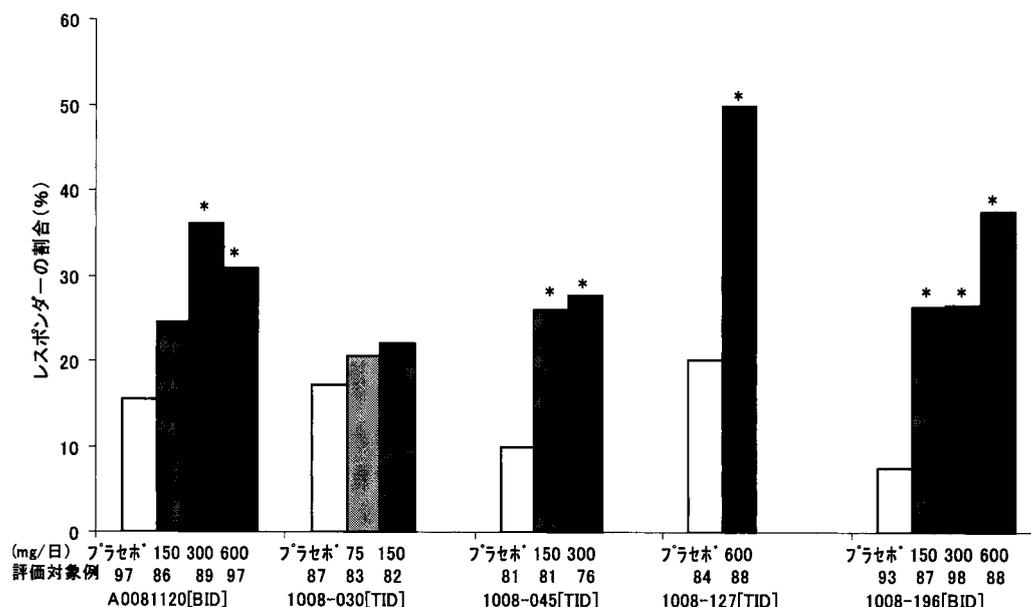
表 28 レスポンダー^{a)}の割合 (PHN) 【再掲】

治験 No.[投与方法] 投与群		評価対象例	レスポンダー数 (%)	p 値 ^{b)}
国内	A0081120 [BID]			
	プラセボ	97	15 (15.5)	—
	プレガバリン 150 mg/日	86	21 (24.4)	0.116
	プレガバリン 300 mg/日	89	32 (36.0)	0.002
	プレガバリン 600 mg/日 ^{c)}	97	30 (30.9)	0.011
外国	1008-030 [TID]			
	プラセボ	87	15 (17.2)	—
	プレガバリン 75 mg/日	83	17 (20.5)	0.465
	プレガバリン 150 mg/日	82	18 (22.0)	0.465
	1008-045 [TID]			
	プラセボ	81	8 (9.9)	—
	プレガバリン 150 mg/日	81	21 (25.9)	0.006
	プレガバリン 300 mg/日	76	21 (27.6)	0.006
	1008-127 [TID]			
	プラセボ	84	17 (20.2)	—
	プレガバリン 600 mg/日 ^{c)}	88	44 (50.0)	0.001
	1008-196 [BID]			
プラセボ	93	7 (7.5)	—	
プレガバリン 150 mg/日	87	23 (26.4)	0.001	
プレガバリン 300 mg/日	98	26 (26.5)	0.001	
プレガバリン 600 mg/日 ^{c)}	88	33 (37.5)	0.001	

ブリッジング解析報告書 Table 2.2, US CTD 2.7.3.NeP Table 14 より引用

BID : 1 日 2 回, TID : 1 日 3 回, — : 該当せず

- a) 最終評価時の疼痛スコアがベースラインから 50%以上減少した患者をレスポンダーと定義し、その割合を投与群ごとに算出した。最終評価時の疼痛スコアの平均値は投与終了日を含む直前 7 日間の痛みの日誌から算出した。
- b) 治験 No.1008-030, 1008-045 および 1008-196 は Hochberg 法により多重性を調整した p 値を示す。
- c) 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。



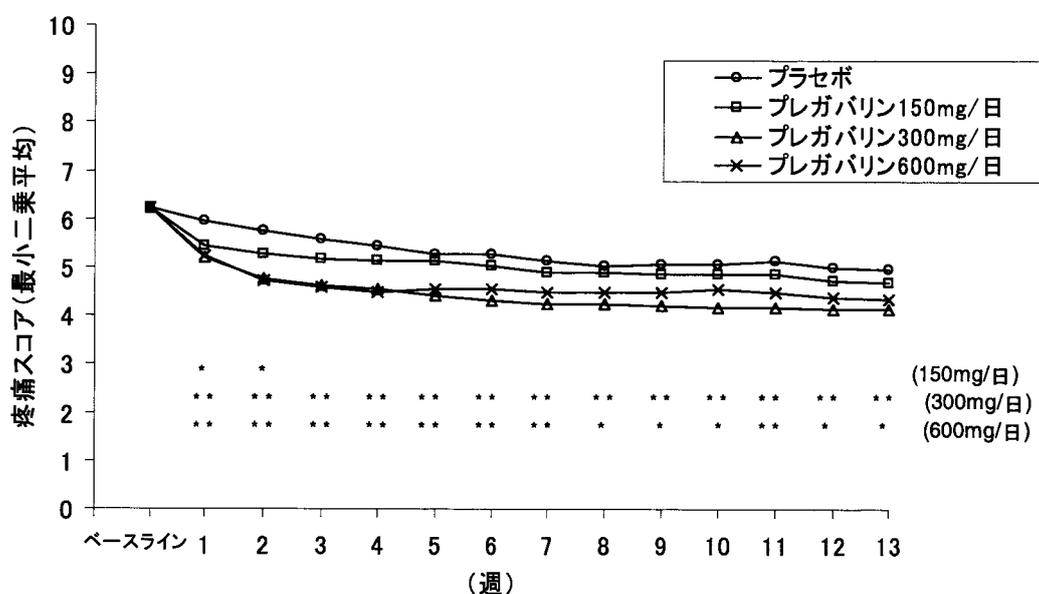
* プラセボとの差のp値 ≤0.05

図 15 試験別および投与群別のレスポンダーの割合 (PHN) 【再掲】

ブリッジング解析報告書 Table 2.2, US CTD 2.7.3.NeP Table 14 より作図

(3) 各評価時点での週ごとの疼痛スコア

国内試験では週ごとの疼痛スコアは第1週および第2週の時点では、いずれのプレガバリン群でもプラセボ群に比較して有意に低く ($p \leq 0.05$), 300 mg/日群および600 mg/日群では投与期全体を通じてその差が持続していた (図16)。



プレガバリンの各用量群とプラセボ群との比較, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

図16 週ごとの疼痛スコアの推移 (PHN)：国内試験 (治験 No.A0081120, FAS) 【再掲】

治験 No.A0081120 総括報告書 Table 13.4.2.4.1 より作図

外国試験について、治験 No.1008-030 では第1週の疼痛スコアは、いずれのプレガバリン群もプラセボ群と比較して有意に低かった (75 mg/日群では $p \leq 0.05$, 150 mg/日群では $p \leq 0.01$)。その他の3試験 (治験 No.1008-045, 1008-127, 1008-196) での疼痛スコアは第1週からすべてのプレガバリン群でプラセボ群に比べて有意に低く ($p \leq 0.01$)、その差は投与期全体を通じて持続した。

2.5.4.2.1.2 糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛

(1) 最終評価時の疼痛スコア

国内および外国プラセボ対照試験における最終評価時の疼痛スコアの結果を表29に示した。

国内試験では、最終評価時の疼痛スコアの平均はプラセボ群、プレガバリン 300 mg/日群、600 mg/日群でそれぞれ、4.83, 4.20, 4.08 であった。プレガバリン群における疼痛スコアのプラセボ群との差は 300 mg/日群, 600 mg/日群でそれぞれ, -0.63 ($p = 0.0075$), -0.74 ($p = 0.0254$) であり, 300 mg/日群および600 mg/日群ではプラセボ群との間に統計的に有意な差が示された^{注1)}。

外国試験の疼痛スコアの平均は、いずれのプレガバリン群でもプラセボ群に比べて低かった。プラセボ群との差はプレガバリンの用量が高くなるに従って大きくなる傾向が認められ、プレガバリン 600 mg/日群では、治験 No.1008-040 および A0081071 を除き、プラセボ群との間に統計的

注1) 治験 No.A0081163 の主要評価項目である、最終評価時の疼痛スコアのベースラインからの変化量 (SE) はプラセボ群 -1.20 (0.21), プレガバリン 300 mg/日群 -1.82 (0.22), 600 mg/日群 -1.94 (0.32) であった。

に有意な差が示された ($p \leq 0.05$)。300 mg/日群でも治験 No.1008-029 および No.1008-131 ではプラセボ群との間に統計的に有意な差が示された ($p \leq 0.05$)。

表 29 最終評価時^{a)}の疼痛スコア (DPN, PHN+DPN)

治験 No. [投与方法]	投与群	評価 対象例	最小二乗平均 (SE)	プラセボとの比較	
				差 [95%CI]	p 値 ^{b)}
国内試験					
A0081163 [BID] ^{c)}	プラセボ	135	4.83 (0.21)	—	—
	プレガバリン 300 mg/日	134	4.20 (0.22)	-0.63 [-1.09~-0.17]	0.0075
	プレガバリン 600 mg/日 ^{d)}	45	4.08 (0.32)	-0.74 [-1.39~-0.09]	0.0254
外国試験					
1008-014 [TID]	プラセボ	82	5.55 (0.23)	—	—
	プレガバリン 150 mg/日	79	5.11 (0.24)	-0.440 [-1.080~-0.199]	0.1763
	プレガバリン 600 mg/日	82	4.29 (0.23)	-1.264 [-1.890~-0.639]	0.0002
1008-029 [TID]	プラセボ	97	5.06 (0.21)	—	—
	プレガバリン 75 mg/日	77	4.91 (0.24)	-0.151 [-0.759~-0.458]	0.6267
	プレガバリン 300 mg/日	81	3.80 (0.23)	-1.257 [-1.862~-0.651]	0.0001
	プレガバリン 600 mg/日	81	3.60 (0.23)	-1.454 [-2.056~-0.852]	0.0001
1008-131 [TID]	プラセボ	69	5.46 (0.28)	—	—
	プレガバリン 300 mg/日	75	3.99 (0.26)	-1.47 [-2.19~-0.75]	0.0001
1008-040 [TID]	プラセボ	80	4.60 (0.26)	—	—
	プレガバリン 600 mg/日	86	3.96 (0.26)	-0.64 [-1.37~-0.08]	0.0822
	アミトリプチリン 75 mg/日	87	3.67 (0.25)	-0.93 [-1.65~-0.22]	0.0110
1008-149 [BID]	プラセボ	93	4.66 (0.26)	—	—
	プレガバリン 150 mg/日	96	4.33 (0.26)	-0.33 [-0.94~-0.28]	0.5580
	プレガバリン 300 mg/日	96	4.48 (0.26)	-0.18 [-0.79~-0.43]	0.5580
	プレガバリン 600 mg/日 ^{d)}	98	3.69 (0.25)	-0.97 [-1.58~-0.36]	0.0054
A0081071 [BID] ^{e)}	プラセボ	149	4.16 (0.20)	—	—
	プレガバリン 300 mg/日	151	3.97 (0.20)	-0.19 [-0.71~-0.33]	0.4744
	プレガバリン 600 mg/日	148	3.84 (0.20)	-0.32 [-0.85~-0.20]	0.4530
A0081030 [BID]	プラセボ	134	3.8 (0.19)	—	—
	プレガバリン可変用量	267	3.5 (0.14)	-0.3 [-0.7~-0.1]	0.170
A0081060 [BID]	プラセボ	83	4.82 (0.25)	—	—
	プレガバリン 600 mg/日	80	3.54 (0.26)	-1.28 [-1.96~-0.60]	0.0003
1008-155 [BID] ^{f)}	プラセボ	62	4.983 (0.321)	—	—
	プレガバリン可変用量	139	3.809 (0.230)	-1.174 [-1.897~-0.452]	0.002
	プレガバリン 600 mg/日	128	3.602 (0.239)	-1.380 [-2.113~-0.647]	<0.001

2.7.3 表 59, 61 より引用

BID : 1 日 2 回, TID : 1 日 3 回

a) 最終評価時の疼痛スコアの平均値は投与終了日を含む直前 7 日間の痛みの日誌から算出した。

b) 治験 No.1008-014, 1008-029, 1008-149, A0081071 は Hochberg 法により多重性を調整した p 値を示す。

c) ベースラインからの変化量を主要評価項目とした。ベースラインからの変化量の最小二乗平均 (SE) : プラセボ群-1.20 (0.21), プレガバリン 300 mg/日群-1.82 (0.22), 600 mg/日群-1.94 (0.32)

d) 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。

e) ベースラインからの変化量を主要評価項目とした。ベースラインからの変化量の最小二乗平均 (SE) : プラセボ群-2.32 (0.20), プレガバリン 300 mg/日群-2.51 (0.20), 600 mg/日群-2.64 (0.20)

f) 帯状疱疹後神経痛または糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛を有する患者を対象とした試験

(2) レスポンダーの割合

プラセボ対照試験において, 最終評価時の疼痛スコアがベースラインから 50%以上減少した患者 (レスポンダー) の割合を表 30 に示した。

国内試験のレスポンダーの割合 (プラセボ群との比較) はプラセボ群, プレガバリン 300 mg/日群, 600 mg/日群でそれぞれ, 21.5%, 29.1% ($p=0.153$), 35.6% ($p=0.059$) であった。

外国試験のレスポナーの割合は、いずれのプレガバリン群でもプラセボ群より高く、改善が認められた。300 mg/日群では4試験中2試験、600 mg/日群では6試験中4試験で、プラセボ群との間に統計的に有意な差が示された ($p \leq 0.05$)。

表 30 レスポナー^{a)}の割合 (DPN, PHN+DPN)

治験 No.[投与方法] 投与群	評価対象例	レスポナー数 (%)	p 値 ^{b)}
国内試験			
A0081163 [BID]			
プラセボ	135	29 (21.5)	—
プレガバリン 300 mg/日	134	39 (29.1)	0.153
プレガバリン 600 mg/日 ^{c)}	45	16 (35.6)	0.059
外国試験			
1008-014 [TID]			
プラセボ	82	12 (14.6)	—
プレガバリン 150 mg/日	79	15 (19.0)	0.423
プレガバリン 600 mg/日	82	32 (39.0)	0.002
1008-029 [TID]			
プラセボ	97	17 (17.5)	—
プレガバリン 75 mg/日	77	17 (22.1)	0.407
プレガバリン 300 mg/日	81	37 (45.7)	0.001
プレガバリン 600 mg/日	81	39 (48.1)	0.001
1008-131 [TID]			
プラセボ	69	10 (14.5)	—
プレガバリン 300 mg/日	75	30 (40.0)	0.001
1008-040 [TID]			
プラセボ	81	24 (29.6)	—
プレガバリン 600 mg/日	86	34 (39.5)	0.2390
アミトリプチリン 75 mg/日	87	40 (46.0)	0.0339
1008-149 [BID]			
プラセボ	93	28 (30.1)	—
プレガバリン 150 mg/日	96	33 (34.4)	0.738
プレガバリン 300 mg/日	96	32 (33.3)	0.738
プレガバリン 600 mg/日 ^{c)}	98	45 (45.9)	0.036
A0081071 [BID]			
プラセボ	149	52 (34.9)	—
プレガバリン 300 mg/日	151	61 (40.4)	0.5803
プレガバリン 600 mg/日	149	54 (36.2)	0.8223
A0081030 [BID]			
プラセボ	134	53 (39.6)	—
プレガバリン可変用量	267	114 (42.7)	0.509
A0081060 [BID]			
プラセボ	83	19 (22.9)	—
プレガバリン 600 mg/日	80	39 (48.8)	0.0002
1008-155 [BID] ^{d)}			
プラセボ	62	15 (24.2)	—
プレガバリン可変用量	139	67 (48.2)	<0.001
プレガバリン 600 mg/日	128	67 (52.3)	<0.001

2.7.3 表 62, 63 より引用

BID : 1 日 2 回, TID : 1 日 3 回

- a) 最終評価時の疼痛スコアがベースラインから 50%以上減少した患者をレスポナーと定義し、その割合を投与群ごと
に算出した。最終評価時の疼痛スコアの平均値は投与終了日を含む直前 7 日間の痛みの日誌から算出した。
- b) 治験No.1008-014, 1008-029 (75 mg/日を除く), 1008-149, A0081071はHochberg法により多重性を調整したp値を示す。
- c) 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。
- d) 帯状疱疹後神経痛または糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛を有する患者を対象とした試験

(3) 各評価時点での週ごとの疼痛スコア

国内試験の週ごとの疼痛スコアは第1週よりプラセボ群に比較してプレガバリン両群で低く、いずれの時点においても統計的に有意な差が認められた ($p \leq 0.05$) (図 17)。

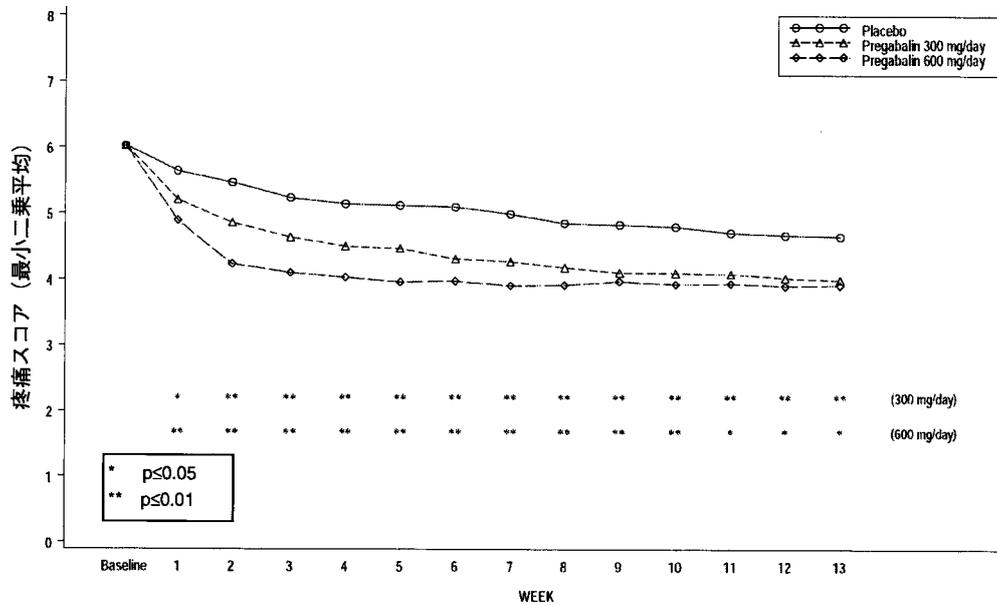


図 17 週ごとの疼痛スコアの推移 (DPN)：国内試験 (治験 No.A0081163, FAS)

2.7.3 図 25 より引用

外国試験でも同様に、第1週よりプレガバリン群の疼痛スコアはプラセボ群に比べて低く、投与期全体を通じて持続していた。また、高用量群で減少の程度が大きい傾向が認められた。

2.5.4.2.2 副次評価項目

2.5.4.2.2.1 帯状疱疹後神経痛【再掲】

(1) 短縮版 McGill 痛み質問表 (SF-MPQ)

SF-MPQ の VAS 値 [0 mm (痛みはない) ~ 100 mm (これ以上の痛みはないくらい強い)] および現在の痛みの程度 (PPI) [0 (全く痛みなし) ~ 5 (耐え難い痛み)] の最終評価時の平均値について、国内試験の VAS 値はすべてのプレガバリン群でプラセボ群に比べて小さく、300 mg/日群および 600 mg/日群ではプラセボ群との間に統計的に有意な差が認められた (p 値は 300 mg/日群, 600 mg/日群でそれぞれ 0.008, 0.013)。PPI スコアはいずれのプレガバリン群でもプラセボ群に比べて小さく、300 mg/日群および 600 mg/日群ではプラセボ群との間に統計的に有意な差が示された (p 値はそれぞれ 0.003 および 0.030)。外国試験では、VAS 値は検討したすべての 300 mg/日群および 600 mg/日群でプラセボ群に比べて有意に小さく (いずれの群でも $p \leq 0.05$)、150 mg/日群については 3 試験中 1 試験 (治験 No.1008-045) でプラセボ群に比べて有意に小さかった ($p = 0.0060$)。PPI スコアは 600 mg/日群でプラセボとの有意差が認められた ($p \leq 0.05$) (表 31)。

これらの結果からプレガバリンが痛みの強度および程度を低減することが示された。

表 31 最終評価時^{a)}の SF-MPQ の痛みの強度 (VAS 値) および現在の痛みの程度 (PPI スコア) (PHN) 【再掲】

治験 No.[投与方法] 投与群		VAS (mm) ^{b)}				PPI ^{c)}			
		N	平均 (SE)	差	p 値 ^{d)}	N	平均 (SE)	差	p 値 ^{d)}
国内	A0081120 [BID]								
	プラセボ	97	50.02 (2.15)	—	—	97	2.21 (0.10)	—	—
	プレガバリン 150 mg/日	86	47.80 (2.28)	-2.23	0.470	86	2.01 (0.11)	-0.20	0.178
	プレガバリン 300 mg/日	89	41.99 (2.25)	-8.04	0.008	89	1.78 (0.11)	-0.43	0.003
	プレガバリン 600 mg/日 ^{e)}	97	42.59 (2.14)	-7.43	0.013	96	1.90 (0.10)	-0.31	0.030
外国	1008-030 [TID]								
	プラセボ	87	57.01 (2.43)	—	—	87	2.15 (0.11)	—	—
	プレガバリン 75 mg/日	83	56.05 (2.47)	-0.97	0.9869	83	2.16 (0.11)	0.012	0.9372
	プレガバリン 150 mg/日	83	57.07 (2.48)	0.05	0.9869	83	2.06 (0.11)	-0.091	0.9372
	1008-045 [TID]								
	プラセボ	80	62.05 (2.56)	—	—	79	2.28 (0.13)	—	—
	プレガバリン 150 mg/日	80	52.03 (2.56)	-10.02	0.0060	80	2.06 (0.13)	-0.21	0.2653
	プレガバリン 300 mg/日	76	48.41 (2.63)	-13.64	0.0006	76	2.07 (0.13)	-0.20	0.2653
	1008-127 [TID]								
	プラセボ	84	56.30 (2.93)	—	—	84	1.98 (0.12)	—	—
	プレガバリン 600 mg/日 ^{e)}	89	38.69 (2.90)	-17.62	0.0001	89	1.58 (0.12)	-0.40	0.0127
	1008-196 [BID]								
プラセボ	93	61.16 (2.49)	—	—	93	2.30 (0.10)	—	—	
プレガバリン 150 mg/日	86	55.19 (2.61)	-5.98	0.0898	87	2.02 (0.11)	-0.28	0.0612	
プレガバリン 300 mg/日	98	52.83 (2.43)	-8.33	0.0288	98	2.02 (0.10)	-0.28	0.0612	
プレガバリン 600 mg/日 ^{e)}	90	45.35 (2.54)	-15.81	0.0003	89	1.87 (0.11)	-0.42	0.0117	

治験 No.A0081120 総括報告書 Table 13.4.3.2.1, US CTD 2.7.3.NeP Table 15, 16 より引用

N: 評価対象例, 差: プラセボとの差, BID: 1日2回, TID: 1日3回

a) 最終評価時: 無作為割り付け後の最終評価時

b) 範囲: 0~100 mm (数値が高いほど痛みが強いことを示す)

c) 範囲: 0~5 (スコアが高いほど痛みの重症度が高いことを示す)

d) 治験 No.1008-030, 1008-045 および 1008-196 は Hochberg 法により多重性を調整した p 値を示す。

e) 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。

SF-MPQ の痛み表現語のスコア (感覚的スコア, 情動的スコア, 総スコア) の平均値は, 国内試験ではすべてのプレガバリン群でプラセボ群に比べて小さく, 300 mg/日群および 600 mg/日群ではプラセボ群との間に有意差が認められた [p 値 (それぞれ 300 mg/日群および 600 mg/日群): 感覚的スコアは 0.023 および 0.012, 情動的スコアは 0.024 および 0.045, 総スコアは 0.017 および 0.012]。外国試験については, SF-MPQ 英語版を用いた被験者を対象として解析を行った結果, 治験 No.1008-127 および治験 No.1008-196 では, すべてのプレガバリン群で, 情動的スコア, 感覚的スコアおよび総スコアはプラセボ群に比べて有意に低かった (p ≤ 0.05) (2.7.3.3.2.4 項 表 55 参照)。

(2) 痛みの日誌から算出した睡眠障害スコア (週平均)

痛みの日誌から算出した睡眠障害スコア (週平均) は, 国内試験では第 1 週から最終評価時まで, 投与期全体を通じてすべてのプレガバリン群でプラセボ群に比べて有意に低かった (図 18)。

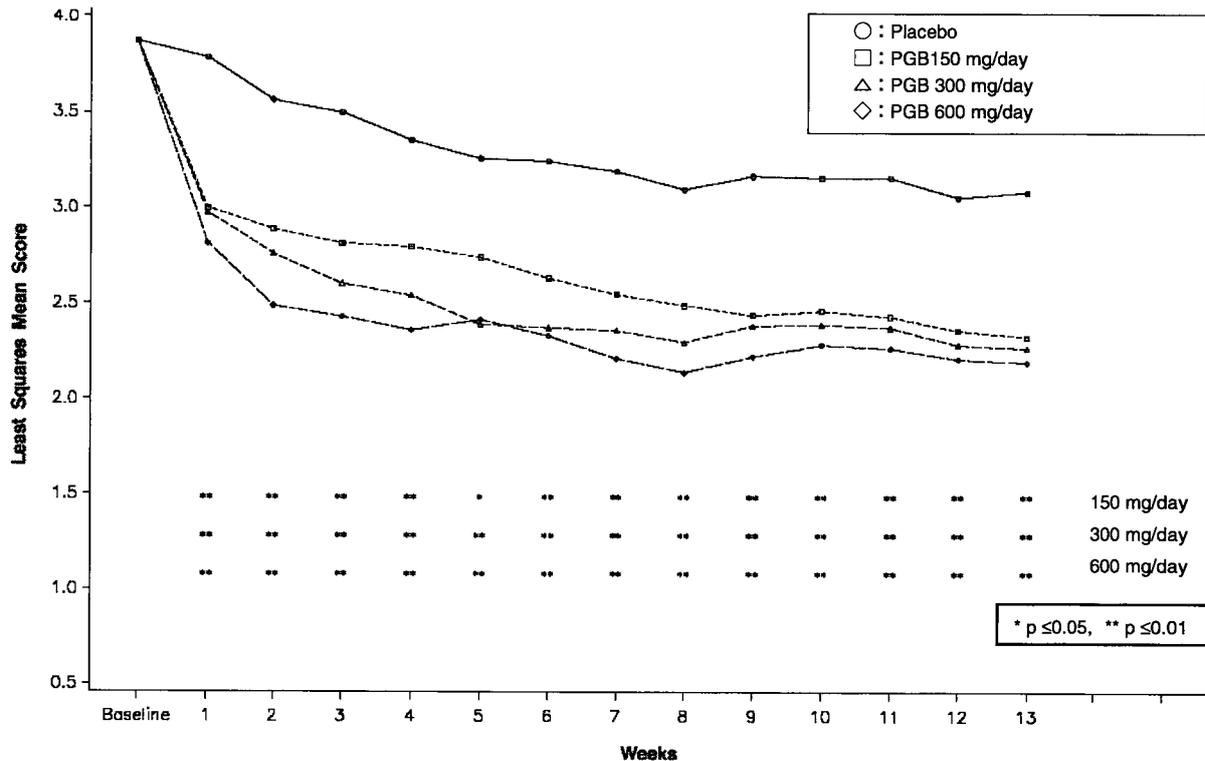


図 18 週ごとの睡眠障害スコアの推移 (PHN) : 国内試験 (治験 No.A0081120, FAS) 【再掲】

治験 No.A0081120 総括報告書 Figure 14.3 より引用

外国試験では、睡眠障害スコアは治験 No.1008-030 以外の 4 試験で第 1 週から最終評価時まで、投与期全体を通じてすべてのプレガバリン群でプラセボ群に比べて有意に低かった ($p \leq 0.01$)。治験 No.1008-030 では 75 mg/日群では第 1 週 ($p \leq 0.05$)、150 mg/日群の第 1, 2 週 ($p \leq 0.01$) および第 3 週 ($p \leq 0.05$) でプラセボ群に比べて有意に低い結果であった。これらのことから、プレガバリンは帯状疱疹後神経痛に伴う睡眠障害を緩和することが示唆された。

(3) 患者による印象, 医師による印象

患者による印象について、国内試験で自らの状態が治験薬投与により「改善」したと判断した被験者の割合は、プラセボ群、プレガバリン 150 mg/日群、300 mg/日群、600 mg/日群でそれぞれ、43.2%、57.3%、72.4%、71.0%であり、いずれのプレガバリン群でもプラセボ群との間に有意差が認められた。外国試験のプレガバリン群における「改善」の割合は 45~84%であり、治験 No.1008-045 の 300 mg/日群 ($p = 0.002$)、治験 No.1008-127 の 600 mg/日群 ($p = 0.001$)、治験 No.1008-196 の 150 mg/日群 ($p = 0.020$) および 600 mg/日群 ($p = 0.003$) ではプラセボ群との差が有意であった。

医師による印象も同様に、国内試験ではプレガバリン各用量群の 55.4~74.2%、外国試験では 48.8~77.9%が医師により「改善」と判断された。

(4) QOL・気分状態の評価

各種質問表を用いた QOL・気分状態調査の結果は、国内試験では SF-36 の 8 項目のうち、150 mg/日群では 3 項目 [日常役割機能 (身体), 全体的健康感, 活力], 300 mg/日群では 5 項目 [日常役割機能 (身体), 体の痛み, 社会生活機能, 活力, 心の健康], 600 mg/日群では 1 項目 (体の痛み) で、それぞれプラセボ群に比べて統計的に有意な差が認められた。外国試験の QOL・気分状態調査結果について、治験 No.1008-045 では SF-36 の 8 項目のうち、150 mg/日群では 1 項目 (心の健康), 300 mg/日群では 3 項目 (心の健康, 体の痛み, 活力) で、プラセボ群との間に有意な差が認められた。治験 No.1008-127 (600 mg/日群) では 8 項目中 2 項目 (体の痛み, 全体的健康感) で、プラセボ群との間に有意な差が認められた。治験 No.1008-196 では EQ-5D の各スコアおよび VAS 値はすべてのプレガバリン群でプラセボ群に比べて有意な改善を示した。600 mg/日群では SF-36 の 8 項目中 1 項目 (体の痛み) でプラセボ群との間に有意な差が認められた。

2.5.4.2.2 糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛

(1) 短縮版 McGill 痛み質問表 (SF-MPQ)

SF-MPQ の最終評価時の平均値について、国内試験の VAS 値および PPI スコアはいずれのプレガバリン用量群でもプラセボ群に比べて小さく、プラセボ群との間に統計的に有意な差が認められた (p 値: VAS 値は 300 mg/日群 0.0056, 600 mg/日群 0.0427, PPI スコアは 300 mg/日群 0.0365, 600 mg/日群 0.0073)。外国試験 (治験 No.A0081071 を除く 7 試験で評価) の SF-MPQ の VAS 値は、いずれのプレガバリン群でもプラセボ群に比べて小さく、300 mg/日群では治験 No.1008-149 を除く 2 試験で、600 mg/日群ではすべての試験で、それぞれプラセボ群との間に統計的に有意な差が示された ($p \leq 0.05$)。また、帯状疱疹後神経痛または糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛を有する患者を対象とした試験 (治験 No.1008-155) においてもプレガバリン群の VAS 値はプラセボ群に比べて有意に小さかった ($p < 0.001$)。PPI スコア (治験 No.A0081071 および A0081030 を除く 6 試験で評価) は、治験 No.1008-040 (600 mg/日群) を除き、いずれの試験においてもプラセボ群との間に統計的に有意な差が示された ($p \leq 0.05$)。治験 No.1008-155 でも同様に、プレガバリン群の PPI スコアはプラセボ群と比べて小さく、統計的に有意な差が示された ($p \leq 0.05$) (表 32)。これらの結果からプレガバリンは、痛みの強度および程度を低減することが示された。

表 32 最終評価時^{a)}の SF-MPQ の痛みの強度 (VAS 値) および現在の痛みの程度 (PPI スコア) (DPN, PHN+DPN)

治験 No.[投与方法] 投与群	評価 対象例	VAS 値 ^{b)}			PPI スコア ^{c)}		
		最小二乗平均 (SE)	プラセボ との差	p 値 ^{d)}	最小二乗平均 (SE)	プラセボ との差	p 値 ^{d)}
国内試験							
A0081163 [BID]							
プラセボ	135	45.96 (2.38)	—	—	1.61 (0.09)	—	—
プレガバリン 300 mg/日	134	38.69 (2.40)	-7.27	0.0056	1.41 (0.09)	-0.21	0.0365
プレガバリン 600 mg/日 ^{e)}	45	38.47 (3.53)	-7.49	0.0427	1.24 (0.13)	-0.37	0.0073
外国試験							
1008-014 [TID]							
プラセボ	82	58.05 (2.68)	—	—	1.96 (0.11)	—	—
プレガバリン 150 mg/日	79	53.27 (2.75)	-4.777	0.2058	1.78 (0.12)	-0.172	0.2836
プレガバリン 600 mg/日	82	43.38 (2.70)	-14.665	0.0002	1.30 (0.12)	-0.656	0.0002
1008-029 [TID]							
プラセボ	97	53.49 (2.46)	—	—	1.79 (0.10)	—	—
プレガバリン 75 mg/日	77	49.70 (2.74)	-3.793	0.2947	1.67 (0.11)	-0.118	0.4286
プレガバリン 300 mg/日	81	37.40 (2.69)	-16.093	0.0001	1.20 (0.11)	-0.588	0.0001
プレガバリン 600 mg/日	81	34.48 (2.65)	-19.007	0.0001	1.18 (0.11)	-0.610	0.0001
1008-131 [TID]							
プラセボ	69	57.02 (3.21)	—	—	1.79 (0.13)	—	—
プレガバリン 300 mg/日	75	40.83 (3.04)	-16.19	0.0002	1.42 (0.13)	-0.37	0.0364
1008-040 [TID]							
プラセボ	81	49.26 (3.02)	—	—	1.95 (0.14)	—	—
プレガバリン 600 mg/日	85	38.87 (2.93)	-10.39	0.0142	1.63 (0.14)	-0.32	0.0591
アミトリプチリン 75 mg/日	86	37.55 (2.91)	-11.71	0.0055	1.42 (0.14)	-0.54	0.0019
1008-149 [BID]							
プラセボ	93	46.91 (2.79)	—	—	1.89 (0.12)	—	—
プレガバリン 150 mg/日	96	40.59 (2.78)	-6.32	0.1238	1.61 (0.12)	-0.28	0.0490
プレガバリン 300 mg/日	95	45.35 (2.81)	-1.55	0.6458	1.61 (0.12)	-0.28	0.0490
プレガバリン 600 mg/日 ^{e)}	98	34.36 (2.72)	-12.55	0.0006	1.43 (0.11)	-0.46	0.0033
A0081030 [BID]							
プラセボ	132	33.9 (2.20)	—	—	NA	NA	NA
プレガバリン可変用量	262	31.4 (1.65)	-2.4	0.338	NA	NA	NA
A0081060 [BID]							
プラセボ	83	48.05 (2.90)	—	—	1.65 (0.11)	—	—
プレガバリン 600 mg/日	80	36.99 (2.91)	-11.06	0.0060	1.31 (0.11)	-0.34	0.0311
1008-155 [BID] ^{f)}							
プラセボ	61	51.247 (3.500)	—	—	2.156 (0.147)	—	—
プレガバリン可変用量	136	36.302 (2.488)	-14.945	<0.001	1.738 (0.105)	-0.418	0.014
プレガバリン 600 mg/日	126	35.903 (2.583)	-15.345	<0.001	1.686 (0.109)	-0.470	0.012

2.7.3 表 66, 67, 68, 69 より引用

BID : 1 日 2 回, TID : 1 日 3 回

a) 最終評価時: 無作為割り付け後の最終評価時

b) 外国試験では治験 No.A0081071 を除く 7 試験で SF-MPQ の VAS 値を評価した。

c) 外国試験では治験 No.A0081071 および A0081030 を除く 6 試験で SF-MPQ の PPI スコアを評価した。

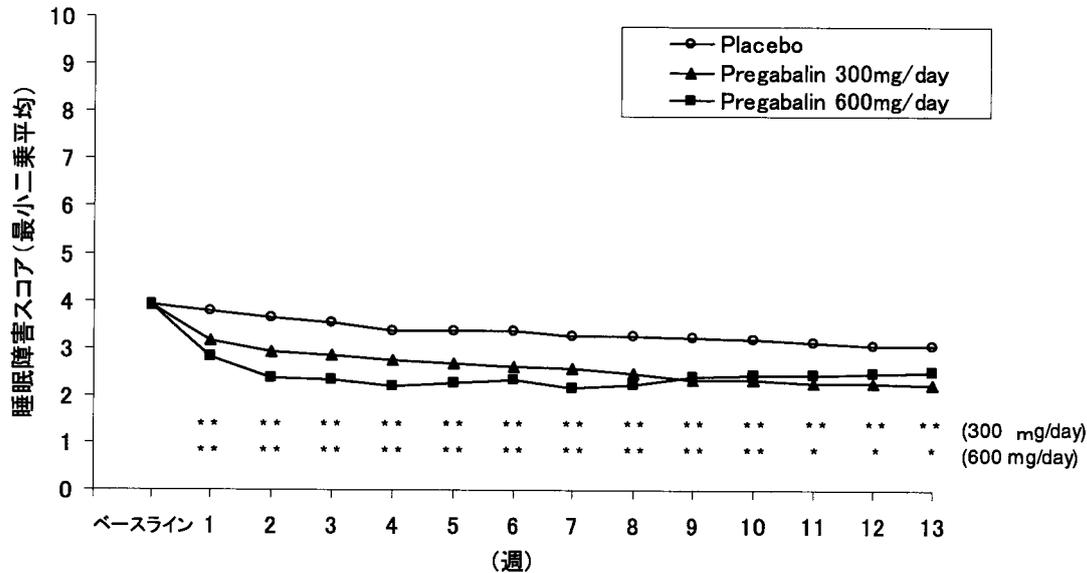
d) 治験 No.1008-014, 1008-029 (75 mg/日群を除く), 1008-149 は Hochberg 法により多重性を調整した p 値を示す。

e) 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。

f) 帯状疱疹後神経痛または糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛を有する患者を対象とした試験

(2) 痛みの日誌から算出した睡眠障害スコア（週平均）

痛みの日誌から算出した睡眠障害スコア（週平均）は、国内試験ではいずれのプレガバリン群でも第1週から最終評価時まで、投与期全体を通じてプラセボ群と比較して小さく、その差はいずれの時点においても統計的に有意であった（ $p \leq 0.05$ ）（図 19）。



* $p \leq 0.05$, ** $p \leq 0.01$ for comparison of each treatment group to placebo

図 19 週ごとの睡眠障害スコアの推移 (DPN) : 国内試験 (治験 No.A0081163)

2.7.3 図 35 より引用

外国試験においては、全投与期間を通して、いずれのプレガバリン群の睡眠障害スコアもプラセボ群と比較して低かった。プラセボ群との差は第1週より認められ、最終評価時まで同程度であり、効果は維持された。帯状疱疹後神経痛または糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛を有する患者を対象とした試験（治験 No.1008-155）でも他の外国試験と同様に、プレガバリン群の睡眠障害スコアは第1週よりプラセボ群と比較して低く、第6~8週を除いて統計的に有意な差が示された。これらのことから、プレガバリンは糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛による睡眠障害を改善することが示唆された。

(3) 患者による印象

国内試験で、二重盲検期開始時と比較した現在の印象を「改善」と評価した被験者の割合はプラセボ群、プレガバリン 300 mg/日群、600 mg/日群でそれぞれ、54.8%、66.9%、73.3%であり、いずれのプレガバリン群もプラセボ群に比べて改善した被験者の割合が高かった。プラセボ群との差は、600 mg/日群では統計的に有意であった（CMH 検定、300 mg/日群 $p = 0.0818$ 、600 mg/日群 $p = 0.0075$ ）。

外国試験では、帯状疱疹後神経痛または糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛を有する患者を対象とした試験（治験 No.1008-155）を含め、いずれの試験でも「改善」と評価した患者の割合はプラセボ群に比べてプレガバリン群で高く、その割合は用量の増加に伴って高くなる傾向が認められた。

(4) QOL・気分状態の評価

SF-36 を用いた QOL・気分状態調査の結果は、国内試験では 8 項目中 2 項目（社会生活機能、活力）で、プレガバリン 600 mg/日群とプラセボ群との間に統計的に有意な差が認められた ($p<0.05$)。外国試験（治験 No.1008-014, 1008-029, 1008-040, 1008-131, 1008-149）では 8 項目中 6 項目（身体機能、社会生活機能、体の痛み、心の健康、活力、全体的健康感）で、いずれかのプレガバリン投与群とプラセボ群との間に有意な差が認められた。体の痛みに関しては、外国 5 試験中 4 試験で統計的に有意な差が認められた。

国内試験で自覚症状に対する患者の印象を評価した結果、足趾先および足裏の「しびれ」、「疼痛」、「異常感覚」の自覚症状が治療期開始時と比べて「良くなった」と判断した被験者の割合は、プラセボ群に比べてプレガバリン各用量群で高かった。

2.5.4.2.3 性、年齢、人種ごとのサブグループ解析

主要評価項目である最終評価時の疼痛スコアの結果について、帯状疱疹後神経痛に対しては国内試験（治験 No.A0081120）および外国 4 試験併合（治験 No.1008-030, 1008-045, 1008-127, 1008-196）データを、糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛に対しては国内試験（治験 No.A0081163）および外国 7 試験併合（治験 No.1008-014, 1008-029, 1008-040, 1008-131, 1008-149, A0081060, A0081071）データを用いて、実際に投与された投与量に基づき、性、年齢および人種についてのサブグループ解析を実施した。

性別については、プレガバリン投与例における最終評価時の疼痛スコアのプラセボとの差は、帯状疱疹後神経痛では国内試験では男性で -0.75 および女性で -0.39 、外国試験では男性で -0.97 および女性で -1.05 であった。糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛では、国内試験では男性で -0.76 および女性で -0.38 、外国試験では男性で -0.75 および女性で -0.80 であった。男女ともに、プレガバリン投与例ではプラセボ投与例に比べて疼痛スコアの減少が示された。プラセボとの差は、国内試験では男性のほうがわずかに大きく、外国試験では同程度であった。

年齢については、帯状疱疹後神経痛では 65 歳未満の被験者が少なかったため年齢別の解析の解釈に限りはあるものの、プレガバリン投与例における最終評価時の疼痛スコアのプラセボとの差は国内、外国試験ともに高齢被験者（65 歳以上）で大きかった（国内試験：65 歳未満で -0.18 、65～74 歳で -0.40 、75 歳以上で -0.92 、外国試験：65 歳未満で -0.12 、65～74 歳で -1.32 、75 歳以上で -1.21 ）。糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛では、65 歳未満の被験者が過半数を占めており、75 歳以上の被験者の割合は帯状疱疹後神経痛に比べて低かった。プレガバリン投与例における最終評価時の疼痛スコアのプラセボとの差は、国内試験では 65 歳未満で -0.66 、65～74 歳で -0.89 および 75 歳以上で -0.39 、外国試験では 65 歳未満で -0.67 、65～74 歳で -1.02 および 75 歳以上で -0.98 であった。これらの結果の解釈には、加齢に伴う腎機能の低下によってプレガバリンの曝露量が増加することを考慮する必要があると考えられる。

人種については、外国試験では被験者の大部分（帯状疱疹後神経痛では 97.7%、糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛では 87.8%）が白人であったため、人種別の有効性の解析は行わなかった。

2.5.4.3 国内試験に関する詳細な検討

2.5.4.3.1ブリッジングの成立および外挿可能性：帯状疱疹後神経痛【再掲】

プレガバリンを帯状疱疹後神経痛に対する治療薬として国内で開発するにあたり、ICH E5 ガイドライン「外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因についての指針」に基づき、ブリッジング試験として実施した国内第3相試験（治験 No.A0081120）およびブリッジング対象試験である外国第3相試験（治験 No.1008-196）の被験者背景、有効性および安全性において、類似性を総合的に評価した。ブリッジングの成立の可否について、有効性は最終評価時の疼痛スコアにおけるプレガバリン 600 mg/日群および 300 mg/日群のプラセボに対する優越性ならびにプラセボを含む全投与群のベースラインからの変化量についての視覚的な用量反応関係、安全性は有害事象のプロファイルを、それぞれ両試験について評価した。

(1) 薬物動態および被験者背景の類似性

単回および反復経口投与時の薬物動態を検討した結果、プレガバリンの薬物動態パラメータは日本人と外国人で類似していた。また、国内と外国において、帯状疱疹後神経痛に対する診断および治療に大きな違いはないと考えられた。

被験者背景について、性別、年齢、体重、CLcr 値、帯状疱疹後神経痛の罹病期間および罹患部位およびベースラインの疼痛スコアを評価した結果、体重は日本人のほうが外国人より軽かったものの、その他の被験者背景に両試験間で大きな違いはなかった。

(2) 有効性評価における類似性

主要評価項目である最終評価時の疼痛スコア（表 33）について、いずれの試験においても、300 mg/日群および 600 mg/日群でプラセボ群に比べて統計的に有意な鎮痛効果が認められた。

表 33 最終評価時の疼痛スコア（PHN）：治験 No.A0081120, 1008-196【再掲】

投与群	国内ブリッジング試験 (治験 No.A0081120)			外国ブリッジング対象試験 (治験 No.1008-196)		
	評価対象例	最小二乗平均 (SE)	p 値	評価対象例	最小二乗平均 (SE)	p 値 ^{b)}
最終評価時の疼痛スコア ^{a)}						
プラセボ	97	5.12 (0.19)	—	93	6.14 (0.23)	—
プレガバリン 150 mg/日	86	4.81 (0.20)	0.262	87	5.26 (0.24)	0.0077
プレガバリン 300 mg/日	89	4.26 (0.20)	0.002	98	5.07 (0.23)	0.0016
プレガバリン 600 mg/日 ^{c)}	97	4.49 (0.19)	0.019	88	4.35 (0.24)	0.0003
レスポンド ^{d)} の割合	評価対象例	レスポンド数 (%)	p 値	評価対象例	レスポンド数 (%)	p 値 ^{b)}
プラセボ	97	15 (15.5)	—	93	7 (7.5)	—
プレガバリン 150 mg/日	86	21 (24.4)	0.116	87	23 (26.4)	0.001
プレガバリン 300 mg/日	89	32 (36.0)	0.002	98	26 (26.5)	0.001
プレガバリン 600 mg/日 ^{c)}	97	30 (30.9)	0.011	88	33 (37.5)	0.001

ブリッジング解析報告書 Table 2.1, 2.2 より引用

a) 疼痛スコアの範囲：0（痛みなし）～10（これ以上ない痛み）

b) 治験 No.1008-196 の p 値は Hochberg 法による調整済み

c) 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。

d) レスポンド：最終評価時の疼痛スコアがベースラインから 50%以上減少した患者

両試験の各投与群における最終評価時の疼痛スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均）を（図 20）に示した。プラセボ群，プレガバリン 150 mg/日群および 300 mg/日群の用量では両試験とも用量の増加に伴ってその変化量が増加した。治験 No.A0081120 では 600 mg/日群において 300 mg/日群より変化量が小さかったが，プラセボ群および 150 mg/日群との相対的な関係については逆転しておらず，また，600 mg/日群のプラセボ群に対する優越性が認められた。これらにより用量反応関係の類似性を視覚的に評価した結果，全体としては両試験の用量反応関係における類似性が認められると判断した。

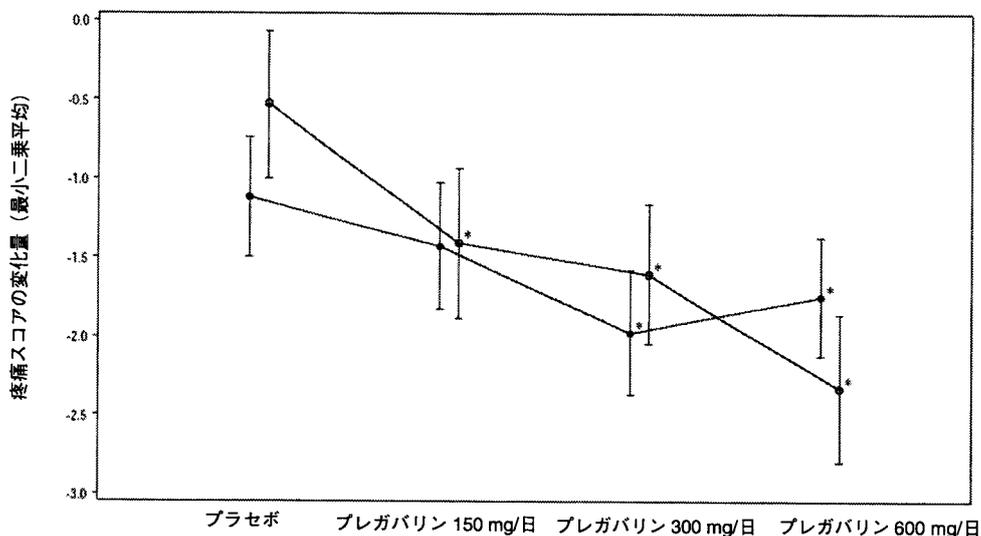
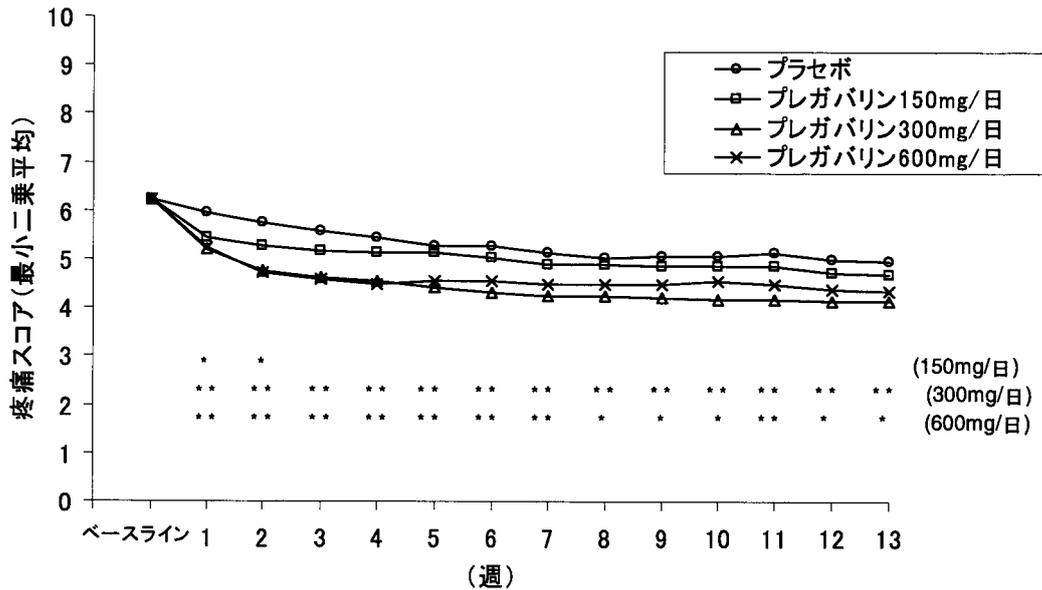


図 20 ベースライン時から最終評価時までの疼痛スコアの変化量および 95%CI (PHN) : 治験 No.A0081120, 1008-196 【再掲】

ブリッジング解析報告書 Figure 1 より引用

● : 治験 No.A0081120, ○ : 治験 No.1008-196, * : プラセボとの差の p 値 ≤0.05

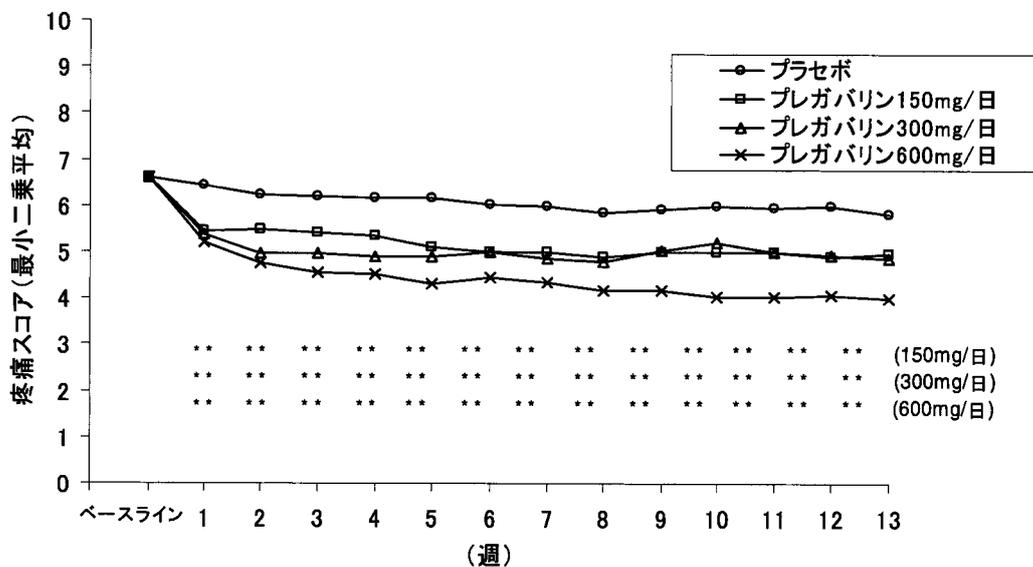
副次解析であるレスポnderの割合（表 33）は，両試験ともすべてのプレガバリン群でプラセボ群に比べて高かった。週ごとの疼痛スコアは，治験 No.A0081120（図 21）では 150 mg/日群では第 1 週および第 2 週で，300 mg/日群および 600 mg/日群では投与期間全体を通して，プラセボ群に対する統計的に有意な差が認められた ($p \leq 0.05$)。治験 No.1008-196（図 22）ではいずれのプレガバリン群でも第 1 週から，投与期間全体を通してプラセボ群に対する統計的に有意な差が認められた ($p \leq 0.01$)。両試験ともプレガバリン群における疼痛スコアの変化量は第 1 週が最も大きく，両試験での経時推移には同様の傾向が認められた。



プレガバリンの各用量群とプラセボ群との比較, * p<=0.05, ** p<=0.01

図 21 週ごとの疼痛スコアの推移 (PHN) (治験 No.A0081120) 【再掲】

図 16 再掲



プレガバリンの各用量群とプラセボ群との比較, ** p<=0.01

図 22 週ごとの疼痛スコアの推移 (PHN) (治験 No.1008-196) 【再掲】

ブリッジング解析報告書 Table 2.3 より作図

(3) 安全性の評価における類似性

安全性に関して、有害事象の発現頻度および種類は両試験で同様であった [2.5.5.4.1 項, 2.7.4.5 項ならびに初回 (PHN) 承認時 CTD M5.3.5.3.1 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]。

以上のとおり、両試験結果を比較検討した結果、有効性および安全性の類似性が示されたことから、帯状疱疹後神経痛の外国臨床試験データを国内での承認申請資料に外挿することが可能であると判断した。

2.5.4.3.2 探索的な解析

2.5.4.3.2.1 帯状疱疹後神経痛（治験 No.A0081120）【再掲】

国内プラセボ対照試験（治験 No.A0081120）の最終評価時の疼痛スコアの結果から、300 mg/日群および 600 mg/日群ともにプラセボ群に比べて統計的に有意な鎮痛効果が認められたが、600 mg/日群での疼痛スコアの改善は 300 mg/日群と比較して小さかった（表 27 および表 33 参照）。この結果を受け、事前に解析計画書で規定した解析に加え、探索的な解析として、副次評価項目における推定曝露量別の解析および主要評価項目におけるアロディニアまたは痛覚過敏についてのサブグループ解析を実施した。

(1) 推定曝露量別の解析

国内プラセボ対照試験（治験 No.A0081120）について、割り付けられた投与群における CLcr 値に応じたプレガバリンの投与量を表 34 に示した。

プレガバリンは主に未変化体として腎臓から排泄され、CLcr が 50%減少するとプレガバリンの曝露量は約 2 倍になることが予想されるため、治験 No.A0081120 のプレガバリン 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。低 CLcr 層の被験者が 150 mg/日または 300 mg/日を服用した場合の曝露量は、標準 CLcr 層（CLcr >60 mL/min）の被験者がそれぞれ 300 mg/日あるいは 600 mg/日を服用した場合と同様になると予想されることから、本試験においては CLcr で補正した推定曝露量別における最終評価時の疼痛スコアについても確認することを事前に解析計画書で規定した。

表 34 割り付けられた投与群における CLcr 値に応じたプレガバリンの投与量（PHN）：
治験 No.A0081120 【再掲】

	プラセボ群	プレガバリン群		
		150 mg/日群	300 mg/日群	600 mg/日群
標準 CLcr 層（CLcr >60 mL/min）	0 mg/日	150 mg/日	300 mg/日 (①)	600 mg/日 (②)
低 CLcr 層（30 < CLcr ≤60 mL/min）	0 mg/日	150 mg/日 (①)	300 mg/日 (②)	300 mg/日 (②)

治験 No.A0081120 総括報告書 表 10 より引用

CLcr：クレアチニンクリアランス（投与開始前の年齢，体重，血清クレアチニン値より算出）

①：推定曝露量 300 mg/日相当

②：推定曝露量 600 mg/日相当

主要評価項目の結果

最終評価時の疼痛スコアの推定曝露量別の解析では、推定曝露量が 0 mg/日（プラセボ群）、300 mg/日および 600 mg/日の最終評価時の疼痛スコア（ベースラインからの変化量）はそれぞれ、4.99 (-1.20)，4.35 (-1.84) および 4.34 (-1.86) であり、推定曝露量 300 mg/日および 600 mg/日でプラセボ群より統計的に有意な鎮痛効果が認められた。また、推定曝露量 600 mg/日での鎮痛効果は推定曝露量 300 mg/日に比べてわずかに高かった（表 35）。

表 35 最終評価時の疼痛スコア：割り付けられた投与群別および推定曝露量別（PHN）
（治験 No.A0081120）【再掲】

最終評価時の疼痛スコア	割り付けられた投与群別				推定曝露量別 ^{a)}			
	プラセボ	プレガバリン (mg/日群)			プラセボ	プレガバリン (mg/日)		
		150	300	600 ^{b)}		150	300	600
評価対象例	97	86	89	97	97	58	92	122
最小二乗平均 (SE)	5.12 (0.19)	4.81 (0.20)	4.26 (0.20)	4.49 (0.19)	4.99 (0.18)	NA	4.35 (0.19)	4.34 (0.16)
プラセボとの差 [95%CI] (p 値)	—	-0.31 [-0.85~0.23] (0.262)	-0.86 [-1.39~-0.32] (0.002)	-0.63 [-1.15~-0.10] (0.019)	—	NA	-0.64 [-1.16~-0.12] (0.016)	-0.66 [-1.14~-0.17] (0.008)
ベースラインからの変化量	-1.12	-1.43	-1.98	-1.75	-1.20	NA	-1.84	-1.86

表 27, 治験 No.A0081120 総括報告書 表 16, ブリッジング解析報告書 Table 2.1, 2.7.3.6 Table 4.7 より引用

NA：推定曝露量 150 mg/日の解析については、事前に規定しなかった。

a) 治験実施計画書または解析計画書で規定した解析として実施

b) 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。

副次評価項目の結果

探索的な解析として、副次評価項目について推定曝露量別の解析を実施した。事前に規定して実施した割り付けられた投与群別の解析では、医師による印象, SF-MPQ の総スコア, 睡眠障害スコア, 痛覚過敏の有無について 600 mg/日群において 300 mg/日群より高い改善が認められていた。探索的な解析として実施した推定曝露量別の解析では、割り付けられた投与群ごとの解析よりも多くの副次評価項目（レスポンスの割合, 患者による印象, 医師による印象, SF-MPQ の総スコア, SF-MPQ の VAS 値, 睡眠障害スコア, 痛覚過敏の有無）で、推定曝露量 600 mg/日において 300 mg/日より高い改善が認められた。

表 36 副次評価項目の結果：割り付けられた投与群別および推定曝露量別 (PHN)
(治験 No.A0081120) 【再掲】

	割り付けられた投与群別 ^{a)}				推定曝露量別 ^{b)}				
	プラセボ	プレガバリン (mg/日群)			プラセボ	プレガバリン (mg/日)			
		150	300	600 ^{b)}		150	300	600	
評価対象例	97	86	89	97	97	58	92	122	
レスポnderの割合 ^{c)}	15.5% (15/97)	24.4% (21/86)	36.0% (32/89)	30.9% (30/97)	15.5% (15/97)	31.0% (18/58)	29.3% (27/92)	31.1% (38/122)	
患者による印象 ^{d)}	43.2% (41/95)	57.3% (47/82)	72.4% (63/87)	71.0% (66/93)	43.2% (41/95)	58.2% (32/55)	64.8% (59/91)	73.3% (85/116)	
医師による印象 ^{d)}	49.5% (47/95)	55.4% (46/83)	73.6% (64/87)	74.2% (69/93)	49.5% (47/95)	53.6% (30/56)	68.1% (62/91)	75.0% (87/116)	
SF-MPQ	総スコア ^{e)}	11.39	10.56 [-0.83]	8.84 [-2.55]	8.78 [-2.61]	11.16	9.98 [-1.18]	9.36 [-1.80]	8.57 [-2.59]
	痛みの強度 (VAS) ^{d)}	50.02	47.80 [-2.31]	41.99 [-8.04]	42.59 [-7.43]	48.85	44.23 [-4.62]	43.89 [-4.96]	41.39 [-7.46]
	現在の痛みの程度 ^{g)}	2.21	2.01 [-0.20]	1.78 [-0.43]	1.90 [-0.31]	2.18	1.91 [-0.27]	1.85 [-0.34]	1.86 [-0.32]
睡眠障害スコア ^{h)}	3.20	2.44 [-0.76]	2.39 [-0.81]	2.26 [-0.94]	3.15	2.38 [-0.77]	2.35 [-0.81]	2.26 [-0.90]	
アロディニア ⁱ⁾	16.1% (5/31)	20.6% (7/34)	27.3% (9/33)	26.5% (9/34)	16.1% (5/31)	16.7% (4/24)	30.3% (10/33)	25.0% (11/44)	
痛覚過敏 ⁱ⁾	19.2% (5/26)	32.4% (12/37)	36.7% (11/30)	40.0% (16/40)	19.2% (5/26)	33.3% (8/24)	37.1% (13/35)	37.5% (18/48)	

表 28, 表 31, 治験 No.A0081120 総括報告書 Table 13.4.3.1.1, 13.4.4.1, 13.4.6.1, 13.4.6.2, 13.4.8.1.2, 13.4.8.2.2, (n/N), [プラセボとの差]

2.7.3.6 Table 4.1, 4.2.1, 4.2.2, 4.3, 4.4.1, 4.4.2, 4.5.1, 4.5.2 より引用

- a) 治験実施計画書または解析計画書で規定した解析として実施
- b) 探索的な解析として実施
- c) 最終評価時の疼痛スコアがベースラインから 50%以上減少した被験者の割合
- d) 治験薬投与により改善 (非常に良くなった, 良くなった, 少し良くなった) したと判断された被験者の割合
- e) 計 15 の痛み表現語 (それぞれ 0~3 の 4 段階評価) の合計スコア
- f) 0 mm (痛みはない) ~100 mm (これ以上の痛みはないくらい強い)
- g) 0 (全く痛みなし) ~5 (耐え難い痛み)
- h) 0 (眠りは妨げられなかった) ~10 [完全に妨げられた (痛さのあまり眠れなかった)]
- i) ベースライン時にあった症状が最終評価時に消失した被験者の割合

(2) サブグループ解析

探索的な解析として実施した, ベースライン時にアロディニアまたは痛覚過敏を有する患者における最終評価時の疼痛スコア (ベースラインからの疼痛スコアの変化量) では, 300 mg/日群より 600 mg/日群において高い改善が認められた (図 23)。

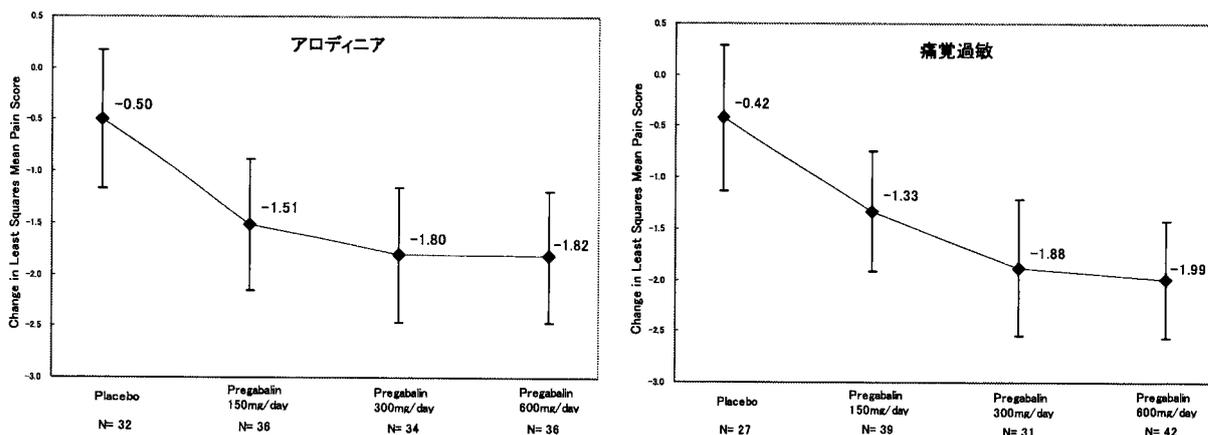


図 23 ベースライン時にアロディニアあるいは痛覚過敏を有する患者における最終評価時の疼痛スコアのベースラインからの変化量 (PHN) (治験 No.A0081120, 割り付けられた投与群別) 【再掲】

2.7.3.6 Table 4.6.1, 4.6.2 より作図

(3) まとめ

国内プラセボ対照試験 (治験 No.A0081120) における推定曝露量ごとの解析 (主要および副次評価項目)の結果から,推定曝露量 600 mg/日において 300 mg/日より高い有効性が認められた。また,アロディニアまたは痛覚過敏を有する患者におけるサブグループ解析の結果,600 mg/日群における最終評価時の疼痛スコアのベースラインからの変化量は 300 mg/日群よりも大きかった。

2.5.4.3.2.2 糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛 (治験 No.A0081163)

糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛患者を対象とした国内プラセボ対照試験 (治験 No.A0081163)でも,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 (治験 No.A0081120)と同様,事前に解析計画書で規定した主要評価項目における推定曝露量別の解析に加え,探索的な解析として,副次評価項目における推定曝露量別の解析および主要評価項目におけるアロディニアまたは痛覚過敏についてのサブグループ解析を実施した (推定曝露量については表 34 参照)。

(1) 推定曝露量別の解析

主要評価項目の結果

最終評価時の疼痛スコアの推定曝露量別の解析では,推定曝露量が 0 mg/日 (プラセボ群), 300 mg/日および 600 mg/日の最終評価時の疼痛スコアのベースラインからの変化量 (SE) はそれぞれ, -1.27 (0.16), -1.93 (0.17) および -1.90 (0.25) であり,推定曝露量 300 mg/日および 600 mg/日では 0 mg/日 (プラセボ群) と比較して統計的に有意な鎮痛効果が認められた (表 37)。

表 37 最終評価時の疼痛スコア：割り付けられた投与群別および推定曝露量別 (DPN)
(治験 No.A0081163)

最終評価時の疼痛スコア	割り付けられた投与群別			推定曝露量別 ^{a)}		
	プラセボ	プレガバリン (mg/日群)		プラセボ	プレガバリン (mg/日)	
		300	600 ^{b)}		300	600
評価対象例	135	134	45	135	120	59
最小二乗平均 (SE)	4.83 (0.21)	4.20 (0.22)	4.08 (0.32)	4.76 (0.16)	4.09 (0.17)	4.12 (0.25)
プラセボとの差 [95%CI] (p 値)	—	-0.63 [-1.09, -0.17] (0.0075)	-0.74 [-1.39, -0.09] (0.0254)	—	-0.67 [-1.14, -0.19] (0.0058)	-0.64 [-1.23, -0.05] (0.0333)
ベースラインからの変化量 (SE)	-1.20 (0.21)	-1.82 (0.22)	-1.94 (0.32)	-1.27 (0.16)	-1.93 (0.17)	-1.90 (0.25)

治験 No.A0081163 総括報告書 表 17~18 より引用

a) 治験実施計画書または解析計画書で規定した解析として実施

b) 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。

副次評価項目の結果

探索的な解析として、副次評価項目について推定曝露量別の解析を実施した。事前に規定して実施した割り付けられた投与群別の解析では、睡眠障害スコアおよび自覚症状に対する患者の印象のしびれを除き、すべての評価項目について 600 mg/日群において 300 mg/日群より高い改善が認められていた。探索的な解析として実施した推定曝露量別の解析では、SF-MPQ の総スコアおよび VAS 値、睡眠障害スコアおよび自覚症状に対する患者の印象のしびれを除くすべての項目で、推定曝露量 600 mg/日において 300 mg/日より高い改善が認められた (表 38)。

表 38 副次評価項目の結果：割り付けられた投与群別および推定曝露量別 (DPN)
(治験 No.A0081163)

		割り付けられた投与群別 ^{a)}			推定曝露量別 ^{b)}		
		プラセボ	プレガバリン (mg/日群)		プラセボ	プレガバリン (mg/日)	
			300	600 ^{b)}		300	600
評価対象例		135	134	45	135	120	59
レスポンスの割合 ^{c)}		21.5% (29/135)	29.1% (39/134)	35.6% (16/45)	21.5% (29/135)	29.2% (35/120)	33.9% (20/59)
患者による印象 ^{d)}		54.8% (74/135)	66.9% (89/133)	73.3% (33/45)	54.8% (74/135)	65.5% (78/119)	74.6% (44/59)
医師による印象 ^{d)}		56.3% (76/135)	63.2% (84/133)	71.1% (32/45)	56.3% (76/135)	63.9% (76/119)	67.8% (40/59)
SF-MPQ	総スコア ^{e)}	8.43	6.09 [-2.35]	5.76 [-2.67]	8.76	5.63 [-3.13]	5.98 [-2.77]
	痛みの強度 (VAS) ^{d)}	45.96	38.69 [-7.27]	38.47 [-7.49]	46.13	38.58 [-7.56]	38.69 [-7.44]
	現在の痛みの程度 ^{e)}	1.61	1.41 [-0.21]	1.24 [-0.37]	1.66	1.37 [-0.29]	1.31 [-0.35]
睡眠障害スコア ^{h)}		3.15	2.29 [-0.85]	2.52 [-0.63]	3.24	2.16 [-1.08]	2.73 [-0.50]
自覚症状に対する患者の印象 ⁱ⁾	しびれ	39.7% (52/131)	53.8% (71/132)	51.1% (23/45)	39.7% (52/131)	55.1% (65/118)	49.2% (29/59)
	疼痛	41.8% (56/134)	60.9% (81/133)	66.7% (30/45)	41.8% (56/134)	59.7% (71/119)	67.8% (40/59)
	異常感覚	27.9% (34/122)	39.2% (47/120)	54.1% (20/37)	27.9% (34/122)	40.7% (44/108)	46.9% (23/49)
アロディニア ^{j)}		36.4% (12/33)	39.1% (9/23)	55.6% (5/9)	36.4% (12/33)	36.8% (7/19)	53.8% (7/13)
痛覚過敏 ^{j)}		32.4% (12/37)	42.3% (11/26)	42.9% (3/7)	32.4% (12/37)	41.7% (10/24)	44.4% (4/9)

2.7.3 表 111 より引用

(n/N), [プラセボとの差]

- a) 治験実施計画書または解析計画書で規定した解析として実施
- b) 探索的な解析として実施
- c) 最終評価時の疼痛スコアがベースラインから 50%以上減少した症例の割合
- d) 治験薬投与により改善した (非常に良くなった, 良くなった, 少し良くなった) と判断された被験者の割合
- e) 計 15 の痛み表現語 (それぞれ 0~3 の 4 段階評価) の合計スコア
- f) 0 mm (痛みはない) ~100 mm (これ以上の痛みはないくらい強い)
- g) 0 (全く痛みなし) ~5 (耐え難い痛み)
- h) 0 (眠りは妨げられなかった) ~10 [完全に妨げられた (痛さのあまり眠れなかった)]
- i) 治験薬服用開始前と比べた各症状の患者の印象を 3 段階 (良くなった, 変わらなかった, 悪くなった) で評価した。ベースライン時に症状があり, 最終評価時に「良くなった」と評価した被験者の割合を示した。
- j) ベースライン時に症状はあったが最終評価時に消失した被験者の割合

(2) サブグループ解析

ベースライン時にアロディニアまたは痛覚過敏を有する患者における最終評価時の疼痛スコア (ベースラインからの疼痛スコアの変化量) では, 300 mg/日群より 600 mg/日群において高い改善が認められた (図 24)。

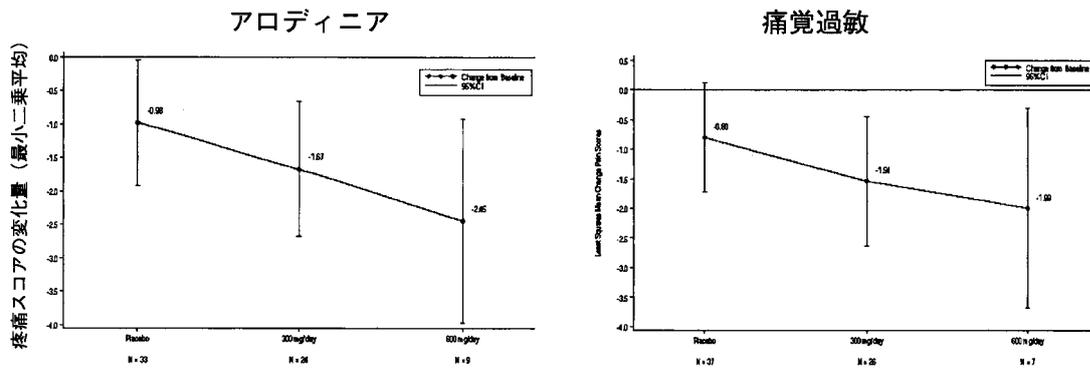


図 24 ベースライン時にアロディニアあるいは痛覚過敏を有する患者における最終評価時の疼痛スコアのベースラインからの変化量 (DPN) (治験 No.A0081163, 割り付けられた投与群別)

2.7.3 図 69 より引用

(3) まとめ

国内プラセボ対照試験 (治験 No.A0081163) における推定曝露量ごとの解析では、多くの副次評価項目で、推定曝露量 600 mg/日において 300 mg/日よりも高い有効性が認められた。また、アロディニアまたは痛覚過敏を有する患者におけるサブグループ解析の結果、600 mg/日群における最終評価時の疼痛スコアのベースラインからの変化量は 300 mg/日群よりも大きかった。

2.5.4.3.3 末梢性神経障害性疼痛の代表的な病態モデルを対象とした国内 2 試験の比較

最終評価時の疼痛スコアおよび週ごとの疼痛スコアの推移について、末梢性神経障害性疼痛の代表的な病態モデルである帯状疱疹後神経痛を対象とした国内試験 (治験 No.A0081120) と、糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛を対象とした国内試験 (治験 No.A0081163) との比較を図 25 および図 26 に示した。

最終評価時の疼痛スコアでは、両試験ともプレガバリン 300 mg/日群および 600 mg/日群はプラセボ群に対して統計的に有意に低く、プレガバリンの鎮痛効果が示され、効果の大きさも同様であった。

週ごとの疼痛スコアの推移についても、両試験のプレガバリン 300 mg/日群および 600 mg/日群で、第 1 週よりプラセボ群に対して統計的に有意な改善が認められ、その効果は投与終了時まで維持された。

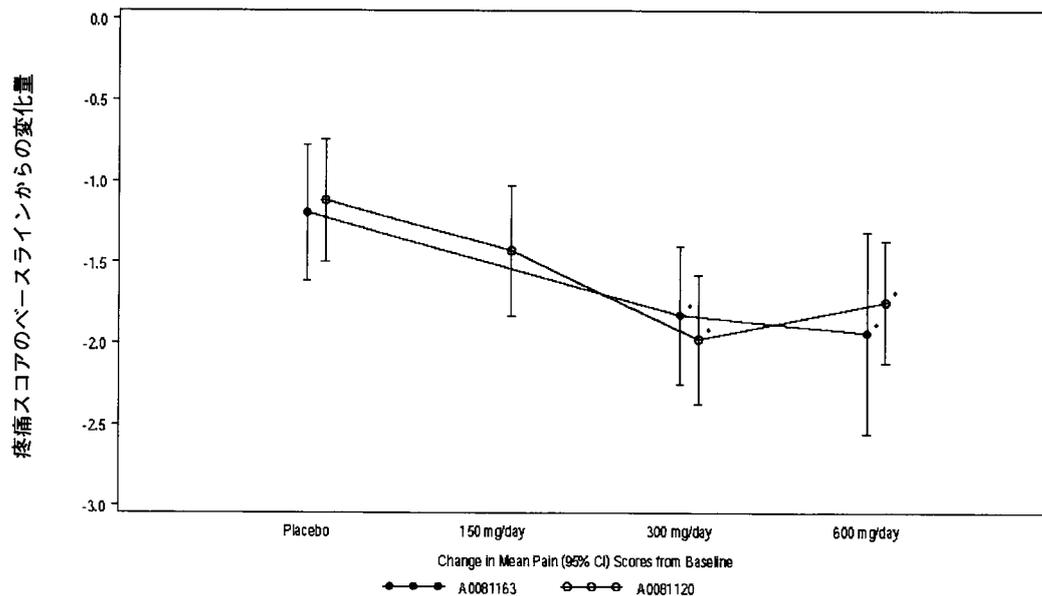


図 25 最終評価時の疼痛スコアにおけるベースラインからの変化量：
国内 PHN 試験（治験 No.A0081120）および国内 DPN 試験（治験 No.A0081163）

2.7.3 図 8 より引用

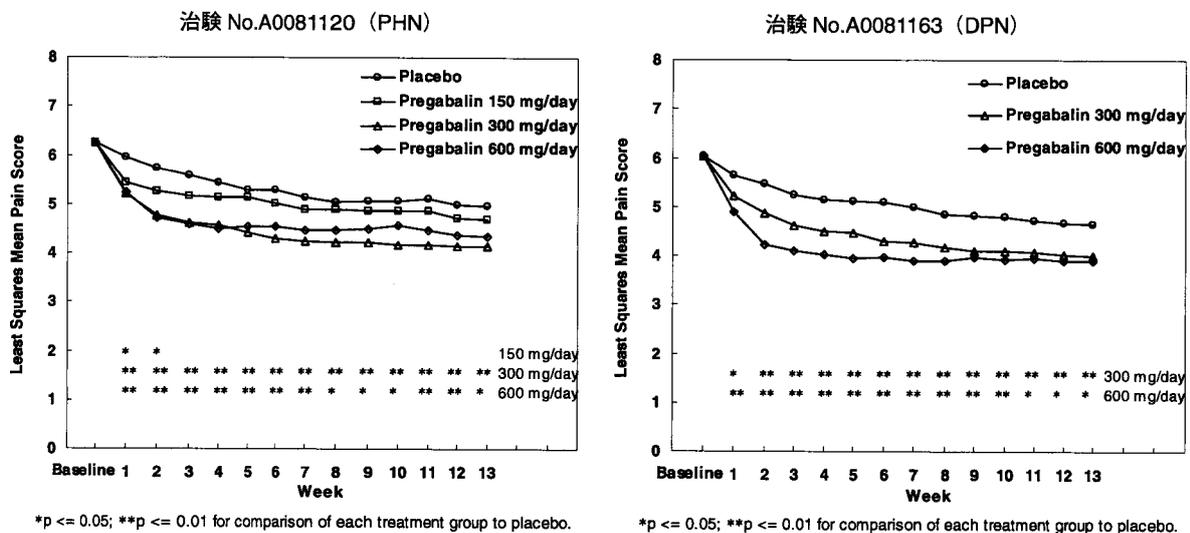


図 26 週ごとの疼痛スコアの推移：
国内 PHN 試験（治験 No.A0081120）および国内 DPN 試験（治験 No.A0081163）

2.7.3 図 9 より引用

以上のとおり、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を対象とした国内プラセボ対照試験 2 試験において、いずれのプレガバリン用量でも疼痛スコアのベースラインからの減少はプラセボよりも大きく、かつプレガバリン 300 mg 群および 600 mg 群では両試験とも、プラセボとの間に統計的な有意差が認められた。また、いずれの試験においても、プレガバリン 300 mg 群および 600 mg 群では週ごとの疼痛スコアは第 1 週よりプラセボに比べて統計的に有意な減少が認められた。このように、末梢性神経障害性疼痛の代表的な病態モデルである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において同様の有効性プロファイルが示されたことから、日本人末梢性神経障害性疼痛患者に対してプレガバリンは有効であると考えられる。

2.5.4.4 長期投与の結果

長期投与試験では短縮版 McGill 痛み質問表 (SF-MPQ) を有効性評価に用い、過去 1 週間における痛みの有無 (情動的スコア, 感覚的スコア, 総スコア), 痛みの強度 (VAS 値) および現在の痛みの程度 (PPI) を評価し、記述的な解析を行った。

2.5.4.4.1 帯状疱疹後神経痛【再掲】

国内長期投与試験として実施した治験 No.A0081121 (治験 No.A0081120 の延長試験) では 126 例にプレガバリンが投与された。126 例中 94 例が 52 週 (1 年) 以上の投与を受けた。効果不十分による中止例は 6 例 (4.8%) であった。

外国長期投与試験について、治験 No.1008-061 では 154 例、治験 No.1008-198 では 275 例にプレガバリンが投与され、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。効果不十分による中止例は治験 No.1008-061 では 34 例 (22.1%), 治験 No.1008-198 では 77 例 (28.0%) であった。

SF-MPQ の VAS 値および PPI スコアについて、国内試験および外国試験の結果を表 39 に要約し、図 27 (VAS 値) および図 28 (PPI スコア) に推移を示した。長期投与試験で認められた SF-MPQ の VAS 値および PPI スコアの結果はプラセボ対照試験での結果と一致しており、治療効果は持続していたことが示された。

表 39 SF-MPQ の痛みの強度 (VAS 値) および現在の痛みの程度 (PPI スコア) (PHN) :
長期投与試験【再掲】

評価項目	VAS (mm) ^{a)}				PPI ^{b)}			
	国内 (治験 No.A0081121)		外国 (2 試験併合 ^{c)})		国内 (治験 No.A0081121)		外国 (2 試験併合 ^{c)})	
	N	平均 (SD)	N	平均 (SD)	N	平均 (SD)	N	平均 (SD)
ベースライン	126	62.0 (19.0)	429	68.0 (18.2)	126	2.8 (1.0)	428	2.5 (1.1)
最終評価時	126	33.7 (25.6)	418	45.1 (29.0)	126	1.7 (1.1)	418	1.7 (1.2)
ベースライン ^{d)} からの変化	126	-28.3 (23.8)	418	-22.9 (28.5)	126	-1.1 (1.1)	417	-0.8 (1.3)

治験 No.A0081121 総括報告書 Table 13.4.2.2, 2.7.3.6 Table 3 より引用

N: 評価対象例

a) 範囲: 0~100 mm (数値が高いほど痛みが強いことを示す)

b) 範囲: 0~5 (スコアが高いほど痛みの重症度が高いことを示す)

c) 治験 No.1008-061 および治験 No.1008-198

d) ベースライン: 二重盲検試験にてプレガバリン投与を受けた被験者は二重盲検試験のベースライン値を、プラセボ投与を受けた被験者は長期投与試験のベースライン値を用いた。

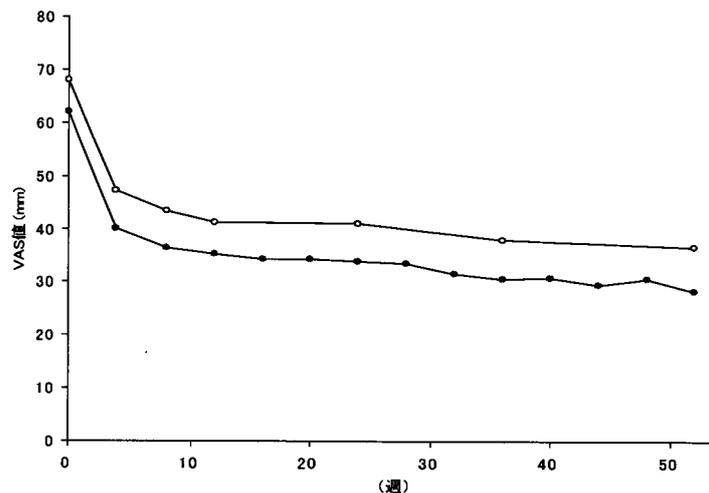


図 27 SF-MPQ の痛みの強度 (VAS 値) の推移 (PHN) : 長期投与試験【再掲】

● : 国内試験 (治験 No.A0081121)

○ : 外国試験 2 試験併合 (治験 No.1008-061, 1008-198), 国内試験の規定投与期間である第 52 週までのデータ
治験 No.A0081121 総括報告書 Table 13.4.2.2, 2.7.3.6 Table 3 より作図

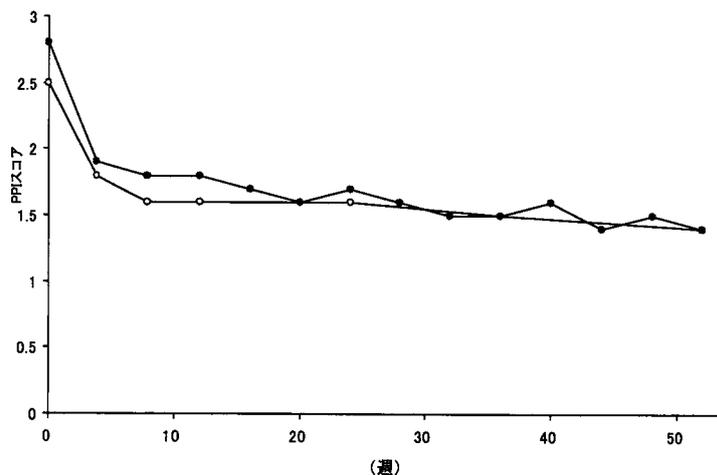


図 28 SF-MPQ の現在の痛みの程度 (PPI スコア) の推移 (PHN) : 長期投与試験【再掲】

● : 国内試験 (治験 No.A0081121)

○ : 外国試験 2 試験併合 (治験 No.1008-061, 1008-198), 国内試験の規定投与期間である第 52 週までのデータ
治験 No.A0081121 総括報告書 Table 13.4.2.2, 2.7.3.6 Table 3 より作図

長期投与試験で用いられたプレガバリンの用量を検討した結果、いずれの長期投与試験でも多く用いられた用量は 300 mg/日であり、300 mg/日が全体の曝露量に占める割合は治験 No.A0081121, 治験 No.1008-061 および治験 No.1008-198 でそれぞれ、46%, 32% および 30% であった。なお、450 mg/日以上用量についての割合は、32%, 34% および 46% であった (表 40)。長期投与試験では国内、外国試験ともに、有効性と忍容性の間で最適なバランスをとるために 300 mg/日の用量を用いる被験者が多かった。また、450 mg/日および 600 mg/日の使用も多かった。

表 40 長期投与試験で用いられたプレガバリンの用量 (PHN) : 曝露量 (人・週) 【再掲】

プレガバリンの用量 (mg/日)	国内	外国	
	治験 No.A0081121	治験 No.1008-061	治験 No.1008-198
75 未満 (0 超 75 未満)	0	44.14	0
75 (75~150 未満)	63	623.57	134.71
150 (150~300 未満)	1207	3230.43	3898.43
300 (300~450 未満)	2542	3604.57	4927.29
450 (450~600 未満)	686	1170.86	2508.14
600 (600 以上)	1086	2712.71	4973.71
合計 ^{a)}	5584	11386.29	16442.29

治験 No.A0081121 総括報告書 Table 13.3.1.2, 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

a) 未服用日 (休業期間含む) および投与量が不明であった日は曝露期間に含まれていない。

2.5.4.4.2 糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛

国内長期投与試験として実施した治験 No.A0081164 (治験 No.A0081163 の延長試験) でプレガバリンの投与を受けた被験者は 123 例であった。123 例中 95 例が 52 週 (1 年) 以上の投与を受けた。効果不十分による中止例は 3 例 (2.4%) であった。

外国長期投与試験について、糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛を有する患者を対象とした治験 No.1008-074 および 1008-165 ではそれぞれ 189 例および 329 例に、帯状疱疹後神経痛または糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛を有する患者を対象とした治験 No.1008-166 では 245 例に、プレガバリンが投与された。いずれの試験においても 76%強 (治験 No.1008-074 で 76.7%, 治験 No.1008-165 で 76.0%, 治験 No.1008-166 で 77.6%) 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治験 No.1008-074 で 65.1% および 治験 No.1008-165 で 68.7% であった。また、治験 No.1008-166 で 48 週以上の投与を受けた被験者は 73.1% であった。効果不十分による中止例は治験 No.1008-074 で 20 例 (10.6%), 治験 No.1008-165 で 18 例 (5.5%), 治験 No.1008-166 で 28 例 (11.4%) であった。

SF-MPQ の VAS 値および PPI スコアについて、国内および外国長期投与試験の結果を表 41 に要約し、図 29 (国内試験) および図 30 (外国 2 試験併合) に推移を示した。長期投与試験で認められた SF-MPQ の VAS 値および PPI スコアの結果はプラセボ対照試験のプレガバリン投与群での結果とほぼ一致しており、治療効果は持続していたことが示された。

表 41 SF-MPQ の痛みの強度 (VAS 値) および現在の痛みの程度 (PPI スコア)
(DPN, PHN+DPN) : 長期投与試験

評価項目 対象区分	VAS (mm) ^{a)}			PPI ^{b)}		
	DPN		PHN+DPN	DPN		PHN+DPN
国内/外国	国内	外国	外国	国内	外国	外国
治験 No.	A0081164	2 試験併合 ^{c)}	1008-166	A0081164	2 試験併合 ^{c)}	1008-166
ベースライン：評価対象例 平均 (SD)	123 52.8 (21.7)	518 64.1 (21.3)	242 36.26 (26.57)	123 1.9 (1.0)	518 2.4 (1.2)	241 1.63 (1.16)
最終評価時：評価対象例 平均 (SD)	123 27.4 (22.7)	510 29.9 (27.7)	242 31.62 (28.15)	123 1.2 (0.9)	508 1.2 (1.2)	241 1.41 (1.26)
ベースライン ^{d)} からの変化	-25.4 (26.4)	-34.2 (32.4)	-4.64 (23.89)	-0.7 (1.1)	-1.2 (1.5)	-0.22 (1.09)

2.7.3 表 130, 135, 136 より引用

a) 範囲：0~100 mm (数値が高いほど痛みが強いことを示す)

b) 範囲：0~5 (スコアが高いほど痛みの重症度が高いことを示す)

c) 治験 No.1008-074, 1008-165

d) ベースライン：二重盲検試験にてプレガバリン投与を受けた被験者は二重盲検試験のベースライン値を、プラセボ投与を受けた被験者は長期投与試験のベースライン値を用いた。治験 No.1008-166 では一律、先行する二重盲検試験の最終評価時の値を用いた。

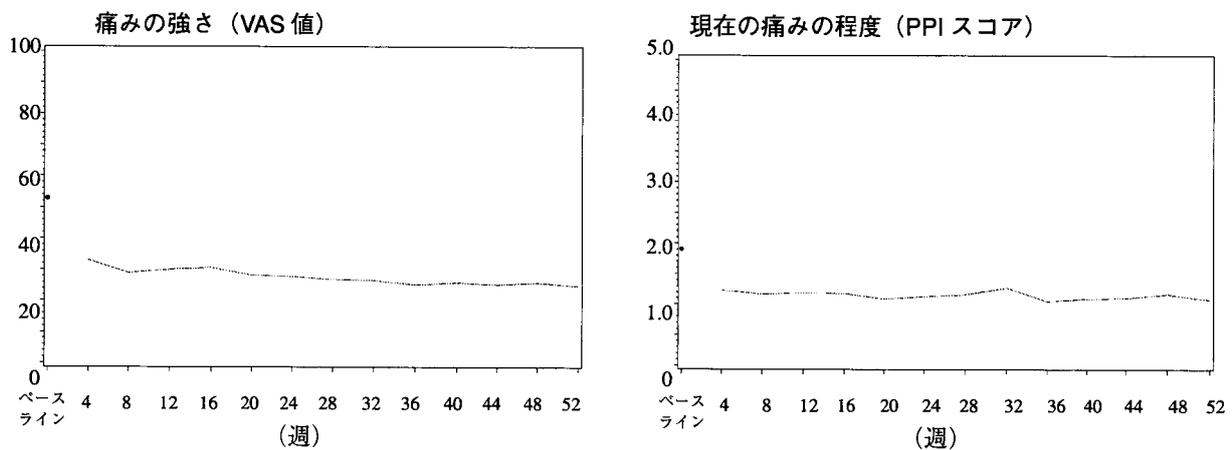


図 29 SF-MPQ の痛みの強度 (VAS 値) および現在の痛みの程度 (PPI スコア) の推移 (DPN) :
国内長期投与試験 (治験 No.A0081164)

2.7.3 図 76 より引用

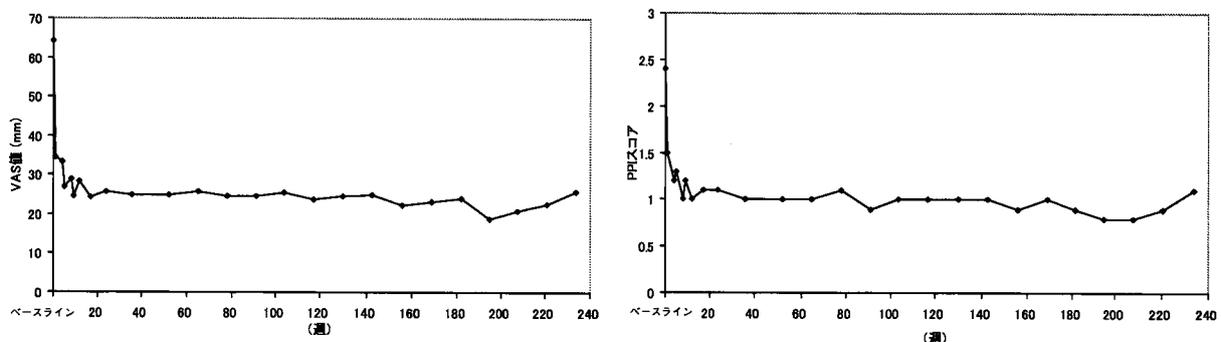


図 30 SF-MPQ の痛みの強度 (VAS 値) および現在の痛みの程度 (PPI スコア) の推移 (DPN) :
外国長期投与試験 (治験 No.1008-074 および 1008-165)

2.7.3 図 76, 77 より引用

長期投与試験で用いられたプレガバリンの用量を検討した結果、国内、外国試験ともに 300 mg/日および 600 mg/日が多く用いられていた。

表 42 長期投与試験で用いられたプレガバリンの用量 (DPN, PHN+DPN) : 曝露量 (人・週)

プレガバリンの用量 (mg/日)	DPN			PHN+DPN
	国内	外国		外国
	治験 No.A0081164	治験 No.1008-074	治験 No.1008-165	治験 No.1008-166
75 未満 (0 超 75 未満)	0	0	0	0
75 (75~150 未満)	59	48.00	20.71	76.66
150 (150~300 未満)	1173	491.86	13752.00	4332.88
300 (300~450 未満)	1847	8478.29	16010.86	8472.79
450 (450~600 未満)	749	236.43	2971.29	2154.94
600 (600 以上)	1899	12796.71	4876.43	9286.00
合計 ^{a)}	5726	22051.29	37631.29	24323.27

治験 No.A0081164 総括報告書 Table 13.3.1.2, 治験 No.1008-074 Section 9.1.23, 治験 No.1008-165 総括報告書本文 Table 10, 治験 No.1008-166 総括報告書 Table 13.3.2 より引用

a) 未服用日 (休業期間含む) および投与量が不明であった日は曝露期間に含まれていない。

2.5.4.5 有効性のまとめ

帯状疱疹後神経痛

①国内プラセボ対照試験 (治験 No.A0081120) の結果から、以下のことが示された。

- ・ 主要評価項目である最終評価時の疼痛スコアは、すべてのプレガバリン群 (150, 300 および 600 mg/日群) でプラセボ群に比べて低かった。300 mg/日群および 600 mg/日群ではプラセボ群との間に統計的有意差が認められた。レスポンスの割合についても、300 mg/日群および 600 mg/日群の結果はプラセボ群に比べて統計的に有意に優れていた。
- ・ 副次評価項目である週ごとの疼痛スコアは、すべてのプレガバリン群で第 1 週よりプラセボ群に比べて統計的に有意に優れていた。150 mg/日群では第 2 週まで、300 mg/日群および 600 mg/日群では第 13 週 (投与完了) まで有意差は維持された。
- ・ その他の副次評価項目の結果から、プレガバリン投与による疼痛、睡眠障害および QOL の改善が示された。

②国内ブリッジング試験 (治験 No.A0081120) と外国ブリッジング対象試験 (治験 No.1008-196) の結果をブリッジング解析計画書に基づいて比較検討した結果、以下の通り両試験の類似性が示されたことから、ブリッジングは成立したと判断し、外国臨床試験データを日本人へ外挿してプレガバリンの有効性を評価した。

- ・ 薬物動態、内因性要因 (性別, 年齢, 体重, CL_{Cr} 値, 帯状疱疹後神経痛の罹病期間および部位, ベースラインの疼痛スコア) および外因性要因 (帯状疱疹後神経痛に対する医療環境) は両試験間で類似していた。体重の平均値は日本人のほうが外国人に比べて約 16 kg 軽かった。
- ・ 有効性の主要評価項目である最終評価時の疼痛スコアについて、プレガバリン 300 mg/日群および 600 mg/日群の最終評価時の疼痛スコアは両試験でプラセボ群と比較して統計的に有意に改善した。また、用量反応関係 (プラセボ, プレガバリン 150 mg/日, 300 mg/日, 600 mg/日) は両試験で類似していた。

- ・ 有効性の副次評価項目（レスポnderの割合，週ごとの疼痛スコア）および安全性（有害事象の発現頻度，報告された有害事象の種類）の結果は両試験で同様であった。

③外国プラセボ対照試験4試験（治験No.1008-030, 1008-045, 1008-127, 1008-196）の結果から，以下のことが示された。

- ・ 最終評価時の疼痛スコアおよびレスポnderの割合について，300 mg/日群および600 mg/日群では，プラセボ群との間に統計的な有意差が認められた。150 mg/日群について，治験No.1008-030ではプラセボとの有意差は示されなかったものの，その他の試験（治験No.1008-045, 1008-196）の150 mg/日群では，プラセボ群と比較して統計的に有意な結果が得られた。
- ・ 週ごとの疼痛スコアについて，150, 300, 600 mg/日群では第1週よりプラセボ群に比べて有意な減少が認められ，投与期間を通じて持続した。
- ・ 副次評価項目の結果は，主要評価項目の結果を支持するものであり，プレガバリン投与による疼痛，睡眠障害およびQOLの改善が示された。
- ・ サブグループ解析の結果，年齢および性はプレガバリンの有効性に影響を及ぼさないことが示された。

④長期投与試験3試験（国内：治験No.A0081121，外国：治験No.1008-061, 1008-198）の結果から，以下のことが示された。

- ・ SF-MPQのVAS値およびPPIスコアの結果は，プラセボ対照試験での結果と一致しており，治療効果は持続していたことが示された。
- ・ 長期投与試験で最も多く用いられた用量は300 mg/日であったが，450 mg/日および600 mg/日の使用も多かった。

⑤得られた結果から投与量について以下にまとめた。

- ・ 75 mg/日について：外国試験の結果から，75 mg/日の有効性は不十分であると考えられた。
- ・ 150 mg/日について：国内，外国試験とも最終評価時までの一貫した有効性は示されなかったが，投与初期での有効性は示されたことから，開始用量としては適切な用量であると考えられる。
- ・ 300 mg/日について：いずれの試験においてもプラセボと比較して有意な鎮痛効果が一貫して認められた。300 mg/日は臨床使用に際して有効性と忍容性のバランスが最適となる用量であると予想され，推奨用量（維持用量）として適切であると考えた。
- ・ 600 mg/日について：国内，外国試験とも300 mg/日と同様，プラセボと比較して有意な鎮痛効果が認められた。600 mg/日の疼痛スコアは，国内試験では300 mg/日に比べて更なる改善は認められなかったが，外国試験では300 mg/日より高い改善が認められた。また，国内試験においても副次評価項目の結果および探索的な追加解析の結果から600 mg/日を必要とする患者層が想定されたため，忍容性に問題がなく効果が不十分な場合には，600 mg/日まで増量可能と考えた。

糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛、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

①国内プラセボ対照試験（治験 No.A0081163）の結果から、以下のことが示された。

- ・ 最終評価時の疼痛スコアは、いずれのプレガバリン群（300 mg/日群および 600 mg/日群）でもプラセボ群に比べて統計的に有意に低かった。レスポnderの割合は、統計的な有意差はないものの、プレガバリン両投与群ともプラセボ群に比べて高い結果であった。
- ・ 副次評価項目である週ごとの疼痛スコアは、プレガバリン両投与群で第 1 週よりプラセボ群に比べて統計的に有意に優れており、有意差は第 13 週（投与完了）まで維持された。
- ・ その他の副次評価項目の結果から、プレガバリン投与による疼痛、睡眠障害および QOL の改善が示された。

②外国プラセボ対照試験（治験 No.1008-014, 1008-029, 1008-040, 1008-131, 1008-149, A0081030, A0081060, A0081071 および 1008-155）の結果から、以下のことが示された。

- ・ 最終評価時の疼痛スコアはいずれの試験でも、プレガバリン各用量群ではプラセボ群よりも低く、300 mg/日群については 4 試験中 2 試験、600 mg/日群については 7 試験中 5 試験、可変用量群については 2 試験中 1 試験で、それぞれ統計的に有意であった。レスポnderの割合についても同様に、プレガバリン各用量群ではプラセボ群に比べて高く、300 mg/日群については 4 試験中 2 試験、600 mg/日群については 7 試験中 5 試験、可変用量群については 2 試験中 1 試験でプラセボ群との間に統計的な有意差が認められた。
- ・ 週ごとの疼痛スコアについて、国内試験および大半の外国試験において、プレガバリン群でのスコアは第 1 週よりプラセボ群に比べて統計的に有意に低く、その差は投与期間を通じて持続した。また、600 mg/日群で差が大きい傾向にあった。
- ・ 副次評価項目の結果は、主要評価項目の結果を支持するものであり、プレガバリン投与による疼痛、睡眠障害および QOL の改善が示された。

③長期投与試験の結果から、以下のことが示された。

- ・ SF-MPQ の VAS 値および PPI スコアの結果は、プラセボ対照試験での結果と一致しており、治療効果は持続していたことが示された。
- ・ 国内および外国長期投与試験で、有効性と忍容性の間で最適なバランスをとるために多く用いられた用量は 300 mg/日および 600 mg/日であった。

④得られた結果から、以下の知見が得られた。

- ・ 75 mg/日について：外国試験の結果から、75 mg/日の有効性は不十分であると考えられた。
- ・ 150 mg/日について：外国試験の結果から、最終評価時の疼痛スコアはプラセボ群より低かったが、統計的な有意差は認められなかった。
- ・ 300 mg/日について：国内試験では、プラセボと比較して統計的に有意な鎮痛効果が認められた。外国試験では、主要評価項目である疼痛スコアにプラセボとの有意差が認められたのは 4 試験中 2 試験であったが、その他の有効性評価項目ではいずれの試験でも鎮痛効果が示されていた。これらのことから、300 mg/日は臨床使用に際して有効性と忍容性のバランスが最適となる用量であると予想され、推奨用量（維持用量）として適切であると考えた。
- ・ 600 mg/日について：国内試験では、300 mg/日と同様、プラセボと比較して有意な鎮痛効果が

認められた。外国試験では、7試験中5試験でプラセボに比較して有意な鎮痛効果が示された。国内、外国試験とも600 mg/日での鎮痛効果は全般的に300 mg/日よりも高かった。したがって、国内での臨床使用に際して、忍容性に問題がなく300 mg/日で効果が不十分な場合には、600 mg/日まで増量可能と考えた。

上記に示した国内外の臨床試験結果より、末梢性神経障害性疼痛の代表的な病態モデルである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を有する患者において、プレガバリンの有効性が示された。また、国内2試験の結果を比較した場合、プレガバリン300 mg/日群および600 mg/日群の最終評価時の疼痛スコアは両試験で同様であり、週ごとの疼痛スコアの推移は類似していた。末梢性神経障害性疼痛の代表的な病態と考えられる帯状疱疹後神経痛および糖尿病性末梢神経障害を伴う疼痛において、日本人患者の有効性に大きな違いはなかったことから、プレガバリンは末梢性神経障害性疼痛を有する日本人患者に対しても有用であると考えられる。