

## 審議結果報告書

平成 24 年 6 月 6 日  
医薬食品局審査管理課

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

[一 般 名] プレガバリン

[申 請 者] ファイザー株式会社

[申請年月日] 平成23年10月24日

### [審 議 結 果]

平成 24 年 6 月 1 日に開催された医薬品第一部会において、本一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、再審査期間は平成 30 年 4 月 15 日までとされた。

## 審査報告書

平成 24 年 5 月 15 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

### 記

[販 売 名]	リリカカプセル 25 mg、同カプセル 75 mg、同カプセル 150 mg
[一 般 名]	プレガバリン
[申 請 者 名]	ファイザー株式会社
[申請年月日]	平成 23 年 10 月 24 日
[剤形・含量]	1 カプセル中にプレガバリン 25、75 又は 150 mg を含有するカプセル剤
[申請区分]	医療用医薬品 (4) 新効能医薬品及び (6) 新用量医薬品
[特記事項]	優先審査 (平成 23 年 12 月 27 日付薬食審査発 1227 第 3 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)
[審査担当部]	新薬審査第三部

## 審査結果

平成 24 年 5 月 15 日

[販 売 名]           リリカカプセル 25 mg、同カプセル 75 mg、同カプセル 150 mg  
[一 般 名]           プレガバリン  
[申 請 者 名]       ファイザー株式会社  
[申請年月日]       平成 23 年 10 月 24 日  
[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤の線維筋痛症に伴う疼痛に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。なお、患者背景等が有効性に及ぼす影響、体重増加、浮腫、傾眠及び浮動性めまい等の発現状況、自殺関連有害事象の発現状況、腎機能障害患者における有効性及び安全性については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

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

[効能・効果]           末梢性神経障害性疼痛、線維筋痛症に伴う疼痛（下線部今回追加）

[用法・用量]           末梢性神経障害性疼痛

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

線維筋痛症に伴う疼痛

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

（下線部今回追加）

## 審査報告 (1)

平成 24 年 3 月 29 日

### I. 申請品目

[販 売 名]	リリカカプセル 25 mg、同カプセル 75 mg、同カプセル 150 mg
[一 般 名]	プレガバリン
[申 請 者 名]	ファイザー株式会社
[申請年月日]	平成 23 年 10 月 24 日
[剤形・含量]	1 カプセル中にプレガバリン 25、75 又は 150 mg を含有するカプセル剤
[申請時効能・効果]	末梢性神経障害性疼痛、 <u>線維筋痛症</u> （下線部今回追加）
[申請時用法・用量]	<u>末梢性神経障害性疼痛</u> 通常、成人には初期用量としてプレガバリン 1 日 150 mg を 1 日 2 回に分けて経口投与し、その後 1 週間以上かけて 1 日用量として 300 mg まで漸増する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日最高用量は 600 mg を超えないこととし、いずれも 1 日 2 回に分けて経口投与する。 <u>線維筋痛症</u> 通常、成人には初期用量としてプレガバリン 1 日 150 mg を 1 日 2 回に分けて経口投与し、その後 1 週間以上かけて 1 日用量として 300 mg まで漸増する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日最高用量は 450 mg を超えないこととし、いずれも 1 日 2 回に分けて経口投与する。 (下線部今回追加)

### II. 提出された資料の概略及び審査の概略

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

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

#### 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

線維筋痛症（Fibromyalgia; FM）は、原因不明の全身の疼痛を主症状とし、不眠、うつ病などの精神神経症状、過敏性大腸症候群、逆流性食道炎、過活動性膀胱炎などの自律神経系の症状を副症状とする疾患であり、根治療法がないため長期に経過し、全身に及ぶ激しい持続的な痛みにより患者の日常生活動作（ADL）や QOL が著しく低下する（日本線維筋痛症学会編，線維筋痛症診療ガイドライン 2011，日本医事新報社，2011）。ADL に関する 2004 年全国疫学調査（松本美富士，臨床リウマチ，18: 87-92，2006）では、機能予後に何らかの障害が認められた患者は 48.4% であり、厚生労働省研究班による FM の重症度分類試案では患者の約半数がステージ II～V に分類され、日常生活を営むことが困難であるとされている（西岡久寿樹編，線維筋痛症ハンドブック，日本医事新報社，2-12，2007）。

本剤の有効成分であるプレガバリン（本薬）は、 $\gamma$ -アミノ酪酸（GABA）誘導体であり、本邦においては 2010 年 4 月に帯状疱疹後神経痛、2010 年 10 月に末梢性神経障害性疼痛の効能・効果で承認されている。

海外においては、2012年2月現在、てんかんにおける部分発作の併用療法の効能・効果で111の国又は地域、神経障害性疼痛に関連する効能・効果<sup>1)</sup>で120の国又は地域、全般性不安障害の効能・効果で74の国又は地域で承認されている。今回の申請効能・効果であるFMに係る効能・効果については、米国を含む33の国又は地域で承認されているが、欧州においては、2009年4月に、欧州医薬品庁(EMA)から、FM患者に対するベネフィットはリスクを上回ることが示されておらず、FMの適応追加の申請について承認を推奨しないとする見解が出され、欧州におけるFMに対する開発は中止されている(欧州での経緯については、「3. 臨床に関する資料、(ii) 有効性及び安全性試験成績の概要、<審査の概略>(4) 欧州において不承認となった経緯等について」の項参照)。なお、本邦において、FMに係る効能・効果を取得している薬剤はない。

FMに対する開発について、本邦においては、2009年3月より臨床試験が開始され、今般申請者は、FMに対する有効性及び安全性が確認されたとして、製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。

なお、本申請については、FMが一定の重篤性を有する疾患であること及び本邦においては当該疾患に対する効能・効果を有する薬剤が存在しないことを鑑み、優先審査の対象とする旨、厚生労働省から通知されている(平成23年12月27日付薬食審査発1227第3号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)。

## 2. 非臨床に関する資料

### (i) 薬理試験成績の概要

#### <提出された資料の概略>

本申請においては、効力を裏付ける試験として、線維筋痛症(FM)に類似した静的アロディニアを生じると考えられている慢性筋骨格系疼痛モデルを用いた試験成績が提出されている。

#### (1) 効力を裏付ける試験(4.2.1.1.1)

片側後肢腓腹筋に酸性(pH4)食塩液100µLを2回筋肉内投与して作製した慢性筋骨格系疼痛モデルラットに、本薬(3、10及び30mg/kg)を経口投与し、静的アロディニアに対する作用を検討したとき、本薬10mg/kg以上で静的アロディニアに対する痛覚閾値が有意に増加した。

#### <審査の概略>

##### (1) 本薬の作用機序について

機構は、FMに伴う疼痛の発症機序を踏まえ、本薬の作用機序について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、FM患者においては痛覚閾値の低下が認められ、脳脊髄液中の生体アミン類の減少、サブスタンスP及び神経成長因子の増加が認められること等から、FMにおける疼痛の病因の重要な特徴として、中枢性感作及び中枢性の疼痛調節系の異常が考えられていること(Sluka KA, *Pain*, 146: 3-4, 2009、Dadabhoy D et al, *Arthritis Res Ther*, 10: 211, 2008、Nagakura Y et al, *Pain*, 146: 26-33, 2009)、また、視床下部-下垂体-副腎皮質系、交感神経-副腎髄質系等の活性化の関与等も考えられていること(Khasar SG et al, *J Pain*, 10: 1073-1077, 2009)を説明した。その上で申請者は、本薬の有効性の検討に用いた酸性生理食塩液誘発性の慢性筋骨格系疼痛モデル(4.2.1.1.1)は、持続性の広範な疼痛及び圧刺激に対するアロデ

<sup>1)</sup> 末梢性神経障害性疼痛、中枢性神経障害性疼痛、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。

イニアを発症し、FM と類似した動物モデルと考えられていること (DeSantana JM et al, *Curr Pain Headache Rep*, 12: 338-343, 2008)、当該モデルでは発痛機序として中枢性感作が関与し、そのメカニズムの一つとして下行性疼痛促進系の亢進が報告されていること (Tillu DV et al, *Pain*, 136: 331-339, 2008)、中枢性感作が関与する複数の疼痛モデルに対して本薬が鎮痛効果を示すこと (帯状疱疹後神経痛 (Postherpetic Neuralgia; PHN) 承認時提出資料 4.2.1.1.2、4.3.2、4.3.3)、本薬が下行性疼痛促進系を抑制するとの報告があること (Bee LA et al, *Pain*, 140: 209-223, 2008) を踏まえると、本薬の作用機序として、下行性疼痛促進系を介した中枢性感作に対する抑制作用が考えられることを説明した。また申請者は、別の FM の病態モデルであるレセルピン誘発ラット筋痛症モデルは、中枢神経系における生体アミン類の減少による下行性疼痛抑制系の障害が発症に関与していると推察され、抗うつ薬が有効性を示し NSAIDs は無効である等、臨床における FM と薬物感受性が類似する動物モデルであるが、当該モデルにおける静的アロディニア及び圧性痛覚過敏に対しても本薬が有効性を示したとの報告があること (Nagakura Y et al, *Pain*, 146: 26-33, 2009) を併せて説明した。以上より申請者は、FM に類似した複数の動物モデルにおいて、アロディニアや痛覚過敏に対する本薬の抑制作用が確認されたこと、その機序として中枢性感作及び下行性疼痛抑制系の障害に対する改善が示唆されたことから、本薬は FM に対して有効性が期待できると考えることを説明した。

機構は、FM に伴う疼痛の発症機序については十分に解明されていないものの、現時点で得られている知見から本薬の作用機序について適切に考察されていると考え、以上の説明を了承した。なお、ヒトにおける本薬の有効性については、臨床試験成績を踏まえて判断する必要があると考える。

### 3. 臨床に関する資料

#### (i) 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験の概要

##### <提出された資料の概略>

評価資料として、国内で実施された線維筋痛症 (FM) 患者を対象とした試験 (5.3.5.1.1: A0081208) における薬物動態の成績が新たに提出された。また、上記試験並びに帯状疱疹後神経痛 (PHN) 及び末梢性神経障害性疼痛 (Peripheral Neuropathic Pain; P-NeP) 承認時に提出された臨床試験における血漿中未変化体濃度を用いた母集団薬物動態解析の結果 (5.3.3.5.1) が新たに提出された。血漿中未変化体濃度は高速液体クロマトグラフ-紫外吸収検出 (HPLC-UV) 法 (定量下限: 0.005~0.050 µg/mL) 又は液体クロマトグラフ-タンデム質量分析 (LC/MS/MS) 法 (定量下限: 0.025 µg/mL) によりバリデートされた方法で測定された。

#### (1) 患者における検討

##### <日本人における成績>

FM患者 (クレアチニンクリアランス (CLcr) > 60 mL/min) を対象に、本剤 (開発用製剤<sup>2)</sup> 75 及び 150 mgカプセル) 150 mgを 1日2回 (300 mg/日) 又は 225 mgを 1日2回 (450 mg/日) 15週間 (3週間の用量調節期、12週間の固定用量期) 反復投与し、投与7及び15週後における血漿中未変化体濃度を測定したとき、血漿中未変化体濃度の散布図は図1のとおりであった (5.3.5.1.1)。

<sup>2)</sup> 申請製剤とカプセル殻の [ ] が異なる。

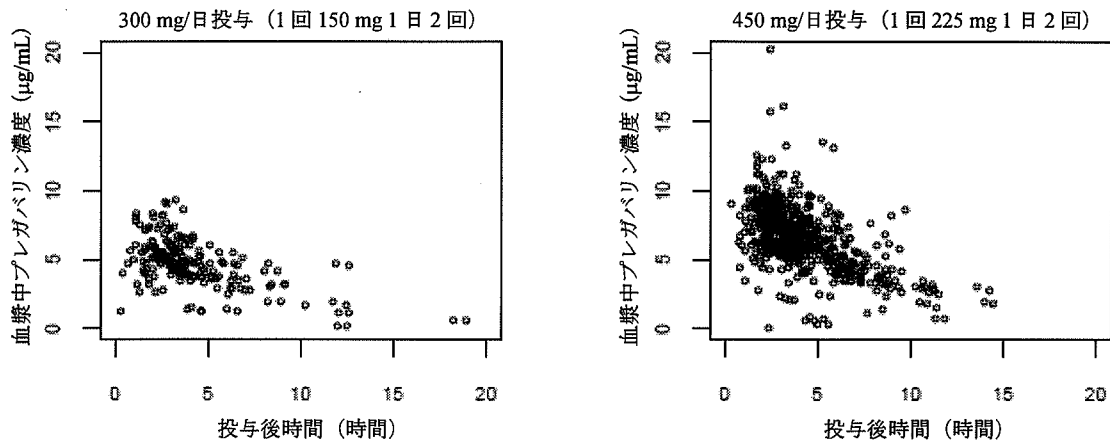


図1 国内臨床試験（5.3.5.1.1）における血漿中未変化体濃度

## (2) 母集団薬物動態（PPK）解析

日本人健康成人男性を対象とした第I相試験（いずれもPHN承認時資料5.3.1.1.2: 1008-1J、5.3.1.2.1: A0081119及び5.3.3.1.2: A0081087）、日本人高齢者を対象とした試験（PHN承認時資料5.3.3.3.1: 1008-2J）、外国人健康成人を対象とした第I相試験（いずれもPHN承認時資料5.3.1.2.2: 1008-003、5.3.3.1.3: 1008-001、5.3.3.1.4: 1008-002及び5.3.3.1.6: 1008-023）、外国人腎機能障害患者を対象とした試験（PHN承認時資料5.3.3.3.2: 1008-049）、日本人PHN患者を対象とした試験（PHN承認時資料5.3.5.2.4: A0081121）、糖尿病性神経障害に伴う疼痛（Diabetic Peripheral Neuropathy; DPN）を有する日本人患者を対象とした試験（P-NeP承認時資料5.3.5.1.1: A0081163）、外国人PHN患者を対象とした試験（PHN承認時資料5.3.5.1.3: 1008-030、5.3.5.1.4: 1008-045及び5.3.5.1.5: 1008-127）及びFM患者を対象とした試験（5.3.5.1.1: A0081208）から得られた血漿中未変化体濃度データ838例5970時点（健康被験者及び腎機能低下者193例4588時点（日本人70例1720時点）、PHN患者267例327時点（日本人26例50時点）、DPN患者154例298時点（日本人のみ）、FM患者224例757時点（日本人のみ））を用いて、PPK解析が実施された。その結果、 $CL/F = \theta_{CL/F} \cdot CL_{Cr} \cdot (IBW/59)^{\theta_{IBW}}$  ( $CL_{Cr} \leq \theta_{BP}$ の場合) 又は  $CL/F = \theta_{CL/F} \cdot \theta_{BP} \cdot (IBW/59)^{\theta_{IBW}}$  ( $CL_{Cr} > \theta_{BP}$ の場合)、 $Vd/F = \theta_{Vd/F} \cdot \theta_{Gender} \cdot (Age/56)^{\theta_{Age}} \cdot (IBW/59)^{\theta_{IBW}} \cdot (BMI/24)^{\theta_{BMI}}$  ( $CL/F$ : 見かけの全身クリアランス、 $IBW$ : 理想体重、 $Vd/F$ : 見かけの分布容積、 $BMI$ : Body Mass Index) というモデルが構築され、本剤の薬物動態に影響を与える因子として、 $CL/F$  に対して  $CL_{Cr}$  及び理想体重、 $Vd/F$  に対して  $BMI$ 、理想体重、性別及び年齢が同定されたが、 $CL/F$  に対する理想体重並びに  $Vd/F$  に対する性別及び年齢については、最小値及び最大値は76.1～114%の範囲であり、大きな影響を及ぼさないと考えられている（5.3.3.5.1）。

### <審査の概略>

#### (1) 腎機能障害患者に対する用法・用量について

機構は、腎機能障害を有するFM患者における用法・用量の設定根拠について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、 $CL_{Cr}$  (mL/min) が60未満の日本人FM患者における本剤の薬物動態は検討されていないが、PPK解析の結果、 $CL/F$ 及び $Vd/F$ は疾患の有無により影響を受けなかったこと、PPK解析結果に基づいて算出したFM、PHN及びDPN患者の定常状態における1回150mg1日2回投与時に換算した12時間ごと

の推定暴露量 ( $nAUC_{0-12, ss}$ )<sup>3)</sup> は、FM患者 (CLcrが 60 以上) とPHN及びDPN患者 (CLcrが 60 以上及び 30 以上 60 未満) で大きな差異が認められなかったこと、腎機能と本剤の薬物動態の関係を検討した試験 (PHN承認時資料 5.3.3.3.2: 1008-049) において、CLcrとCL/Fが相関することが示されたことから、FM患者においても、P-NeP患者と同様に、CLcrが 30 以上 60 未満、15 以上 30 未満及び 15 未満の患者では、腎機能正常患者 (CLcrが 60 以上) のそれぞれ 1/2、1/4 及び 1/8 程度とすべきと考えることを説明した。

その上で申請者は、腎機能正常患者における本剤 450 mg/日に相当する用法・用量について、腎機能の程度別に血漿中未変化体濃度推移をシミュレーションし、腎機能正常患者で推定される血漿中未変化体濃度の範囲内であるか検討した結果、一部の用法・用量において腎機能正常患者と比較してトラフ濃度が高かったが、いずれの用法・用量においても腎機能正常患者における血漿中未変化体濃度の範囲内であったことから、腎機能障害患者における本剤 450 mg/日に相当する用法・用量として、CLcr が 30 以上 60 未満の患者で「1 回 75 mg 1 日 3 回」、15 以上 30 未満の患者で「1 回 100 mg 1 日 1 回、1 回 125 mg 1 日 1 回又は 1 回 75 mg 1 日 2 回」及び 15 未満の患者で「1 回 50 mg 1 日 1 回又は 1 回 75 mg 1 日 1 回」と設定することが適切と考えることを説明した。また申請者は、血液透析患者を対象とした海外臨床試験 (PHN 承認時資料 5.3.3.3.3: 1008-121) において、本剤は約 4 時間の血液透析により体内薬物量の約 50%が除去されることが示されていることを説明した上で、CLcr が 0.001 mL/min の透析患者に本剤 75 mg を 1 日 1 回投与し、透析後の補充用量として 75 又は 100 mg を投与したときの血漿中未変化体濃度の推移をシミュレーションした結果、腎機能正常患者で推定される血漿中未変化体濃度の範囲内であったことから、透析を受けている患者に対する補充用量について、腎機能正常患者における本剤 450 mg/日に相当する用量として「75 又は 100 mg」と設定することが適切と考えることを説明した。

機構は、以上について了承するが、CLcr が範囲の下限付近である患者では、推定血漿中未変化体濃度のトラフ値が腎機能正常患者と比較して高値を示しており、血漿中未変化体濃度が腎機能正常患者よりも高値を示す可能性があることから、これらの患者に本剤を投与する場合は低用量から開始し、患者の状態を慎重に観察しながら投与量を増量していくことが必要と考える。なお、国内臨床試験 (5.3.5.1.1: A0081208、5.3.5.2.1: A0081209) は CLcr が 60 mL/min 以上の腎機能正常患者を対象としており、腎機能障害を有する日本人 FM 患者のデータは得られていないことから、これらの患者に本剤を投与した場合の安全性等については、製造販売後調査において検討する必要があると考える。

## (ii) 有効性及び安全性試験成績の概要

### <提出された資料の概略>

有効性及び安全性に関する評価資料として、日本人 FM 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1: A0081208) 及び国内長期継続投与試験 (5.3.5.2.1: A0081209) の成績が提出された。

また、参考資料として、FM 患者を対象として海外で実施されたプラセボ対照試験 (参考 5.3.5.1.2:1008-105、参考 5.3.5.1.3: A0081056、参考 5.3.5.1.4: A0081077、参考 5.3.5.1.5: A0081100)、ランダム化治療中止試験 (参考 5.3.5.1.6: A0081059) 等の試験成績が提出された。

### (1) 国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1: A0081208<2009年3月~2011年5月>)

<sup>3)</sup> CLcr が 30 以上 60 未満の PHN 及び DPN 患者における  $nAUC_{0-12, ss}$  は、1 回 75 mg 1 日 2 回投与時に換算した。



日本人FM患者（目標症例数 498 例<sup>4)</sup>、各群 249 例）を対象に、本剤の有効性、安全性及び薬物動態を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された（薬物動態は、「(i) 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験の概要」の項参照）。

用法・用量は、1 週間の観察期間の後、プラセボ又は本剤（75 及び 150 mg カプセル）300 mg/日又は 450 mg/日を 1 日 2 回に分けて経口投与し（1 週目は 150 mg/日、2 週目は 300 mg/日を投与し、投与 3 週後までに被験者の有効性及び安全性を考慮し 300 又は 450 mg/日に用量調節）、投与期間は用量調節期を含め 15 週間と設定され、その後に 1 週間の漸減期が設定された。なお、用量調節期では用量の増減を可能とするが、その後の固定用量期では用量の変更を行わないことと設定された。

総投与症例 498 例（プラセボ群 248 例、本剤群 250 例）全例が FAS（Full Analysis Set）及び安全性解析対象であり、有効性解析対象であった。

主要評価項目である FAS での最終評価時における平均疼痛スコア<sup>5)</sup> は表 1 のとおりであり、本剤群とプラセボ群との比較において、統計学的な有意差が認められた<sup>6)</sup>（ $p = 0.0046$ 、投与群を因子、疼痛スコアのベースライン値を共変量とした共分散分析）。

表 1 最終評価時における平均疼痛スコア (FAS、LOCF)

	評価例数	平均疼痛スコア		プラセボ群との比較 <sup>a)</sup>	
		ベースライン	最終評価時	差 [95%信頼区間]	p 値 <sup>b)</sup>
プラセボ群	248	6.4 ± 1.3	5.4 ± 2.1	-0.44 [-0.78, -0.11]	0.0046
本剤群	250	6.5 ± 1.3	5.0 ± 2.2		

平均値 ± 標準偏差

a) 投与群を因子、疼痛スコアのベースライン値を共変量とした共分散分析

b) 片側検定（有意水準片側 0.0253: Lan and DeMets の  $\alpha$  消費関数（O'Brien-Fleming 型）による調整）

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、プラセボ群 70.6%（175/248 例）及び本剤群 90.0%（225/250 例）に認められたが、死亡は認められなかった。その他の重篤な有害事象は、プラセボ群 1 例（肝機能検査値異常 1 例）及び本剤群 3 例（乳癌、ウイルス性胃腸炎及び筋骨格硬直各 1 例）に認められたが<sup>7)</sup>、いずれも因果関係は否定されている。

因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は、プラセボ群 51.6%（128/248 例）及び本剤群 82.4%（206/250 例）に認められ、主な事象は、傾眠（プラセボ群 44 例、本剤群 113 例）、浮動性めまい（プラセボ群 14 例、本剤群 72 例）、体重増加（プラセボ群 7 例、本剤群 36 例）、便秘（プラセボ群 16 例、本剤群 32 例）、異常感（プラセボ群 3 例、本剤群 19 例）、末梢性浮腫（プラセボ群 3 例、本剤群 17 例）、霧視（プラセボ群 2 例、本剤群 13 例）等であった。

バイタルサイン（血圧及び脈拍数）について、プラセボ群 1 例に拡張期血圧低下が認められた。

心電図について、臨床的に問題となる異常所見は認められなかった。

以上より申請者は、日本人 FM 患者において、本剤 300 又は 450 mg/日のプラセボに対する優越性が検証され、安全性に大きな問題はないと考えることを説明した。

<sup>4)</sup> 本試験では、最初の 324 及び 400 例を対象に、期待以上の有効性が確認できる場合、もしくは期待する有効性が確認できない場合に早期に試験を中止することを目的とした中間解析を最大 2 回実施することが計画されたが、1 回目の中間解析（327 例が対象）の結果、独立データモニタリング委員会より試験継続が勧告され、また、組み入れが順調に進んだことから 2 回目の中間解析は実施されなかった。検定の有意水準は Lan and DeMets（1983）の O'Brien-Fleming 型の  $\alpha$  消費関数に基づき算出された。

<sup>5)</sup> 毎朝起床時に過去 24 時間の痛みを 0（痛みなし）～10（これ以上ない痛み）の 11 段階で評価し、週平均を算出した。

<sup>6)</sup> 片側検定（有意水準片側 0.0253: Lan and DeMets の  $\alpha$  消費関数（O'Brien-Fleming 型）による調整）

<sup>7)</sup> その他、治験薬未投与 1 例に重篤な有害事象（ネフローゼ症候群）が認められている。

## (2) 国内長期継続投与試験 (5.3.5.2.1: A0081209<2009年7月~2011年2月>)

国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1: A0081208) の完了症例 (目標症例数 100 例) を対象に、本剤の長期投与時の有効性及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本剤 (75 及び 150 mg カプセル) 300 mg/日又は 450 mg/日を 1 日 2 回に分割して経口投与し (1 週目は 150 mg/日、2 週目は 300 mg/日を投与し、3 週目以降は被験者の有効性及び安全性を考慮し 300 mg/日又は 450 mg/日を投与)、投与期間は 52 週間と設定された。なお、52 週の投与終了後、1 週間の減量期を経て投与終了することと設定された。

総投与症例 106 例全例が FAS 及び安全性解析対象であり、有効性解析対象であった。

最終評価時の本剤の 1 日投与量 (平均値 ± 標準偏差) は 401.2 ± 84.1 mg であり、最終評価時の投与量分布は、150 mg/日 2.8 % (3/106 例)、225 mg/日 4.7 % (5/106 例)、300 mg/日 19.8 % (21/106 例) 及び 450 mg/日 72.6 % (77/106 例) であった。また、投与期間の中央値 (最小値~最大値) は、367.5 日 (16 ~378 日) であった。

有効性評価項目である痛みの Visual Analog Scale (VAS) 値の推移は表 2 のとおりであった。

表 2 痛みの VAS 値の推移 (FAS)

	ベースライン	12 週	28 週	52 週	最終評価時
評価例数	106	104	101	87	106
痛みの VAS 値 (mm)	61.8 ± 23.5	48.9 ± 23.3	48.3 ± 23.8	47.1 ± 24.8	48.7 ± 25.3

平均値 ± 標準偏差

有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、96.2 % (102/106 例) に認められたが、死亡は認められなかった。その他の重篤な有害事象は、3 例 (結核、コンパートメント症候群・挫滅・末梢性ニューロパチー、鼻中隔彎曲各 1 例) に認められたが、いずれも因果関係は否定されている。

因果関係が否定されなかった有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、84.0 % (89/106 例) に認められ、主な有害事象は、傾眠 (28 例)、浮動性めまい (26 例)、体重増加 (20 例)、便秘 (17 例)、末梢性浮腫 (6 例) 等であった。

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

以上より申請者は、本剤 300 又は 450 mg/日の長期投与における安全性に特に問題はなく、有効性も示唆されたと考えることを説明した。

### <審査の概略>

#### (1) 本剤の有効性について

##### 1) 国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1: A0081208) における対象患者について

機構は、国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1: A0081208) における対象患者の適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1: A0081208) 開始時には、米国リウマチ学会により 1990 年に策定された 1990 年 ACR 分類基準 (3 ヶ月以上持続する広範囲にわたる疼痛の既往歴及び 18 ヶ所の圧痛点への指圧による疼痛調査から構成される分類基準) (Wolfe F et al, *Arthritis Rheum*, 33: 160-172, 1990) が国内外を問わず FM の診断基準として用いられていたことから、当該基準を選択基準として設定したこと、医師が当該基準に基づく診断及び評価を適切に実施可能か調査した上で、治験実施施設を選定したことを説明した。その上で申請者は、当該基準に基づく診断に関する講習会を治験開始時に実施し、各

試験実施施設に圧痛点に対する指圧の程度を統一するための圧痛計を提供することで、適切かつ統一した診断及び評価が行われるよう対策を講じたことを説明し、他疾患との鑑別も含め適切な患者選択が行われたと考えることを説明した。

機構は、2010年に米国リウマチ学会より診断予備基準（2010年ACR診断予備基準）（Wolfe F et al, *Arthritis Care Res*, 62: 600-610, 2010）が発表されたことを踏まえ、1990年ACR分類基準との異同を説明し、現時点での本邦の医療現場におけるFMの診断方法を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、2010年ACR診断予備基準は、18ヶ所の疼痛調査を必要とせず、疼痛部位の数を基に指数化した「広範囲疼痛指数（WPI）」及びFMの症状の重症度の程度に応じた「症状の重症度（SS）」を組み合わせた簡潔で実用的な基準であること、一般診療では18ヶ所の疼痛調査が必ずしも適切に行われず、臨床症状に基づいてFMの診断が行われている実情を考慮して作成された暫定的な診断基準であり、現時点で1990年ACR分類基準にとって代わるものではないことを説明した。次に申請者は、国内FM診療ガイドライン（日本線維筋痛症学会編、*線維筋痛症ガイドライン2011*, 日本医事新報社, 2011）では、専門医以外が適切に診断を行えるための新たな診断基準として2010年ACR診断予備基準の有用性が紹介されているが、一般診療の場に提示されて間もないため、本邦における当該診断予備基準の使用状況の把握は今後の検討課題と考えることを説明した。その上で申請者は、現時点では、1990年ACR分類基準が国際的にも標準的にFMの診断基準として用いられていること、本剤の国内外臨床試験においても1990年ACR分類基準を選択基準として使用したことを踏まえ、本剤の適正使用を推進する上で、適正使用資材及び医療関係者を対象とした講習等において、1990年ACR分類基準をFMの診断基準として推奨し、その上で2010年ACR診断予備基準を紹介する予定であることを説明した。

機構は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: A0081208）の対象患者の設定について問題はないと考えるが、現時点の本邦の医療現場における2010年ACR診断予備基準の位置付けは明確ではないこと、2010年ACR診断予備基準は専門医のみならず一般診療医によるFMの診断も考慮した基準であること、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: A0081208）の対象患者は1990年ACR分類基準により診断されたFM患者であることを踏まえると、1990年ACR分類基準を十分に理解し、圧痛点、筋把握痛等も考慮した上でFMの診断が行われる必要があり、本剤の使用が想定される医師に対し適正使用資材等も用いた十分な情報提供を行うことが重要と考える。また、本剤が投与されたFM患者の診断の適切性については、製造販売後調査において確認する必要があると考える。なお、2010年ACR診断予備基準においては疼痛のみならずFMに特徴的な臨床的症候に基づく評価が積極的に取り入れられていること（日本線維筋痛症学会編、*線維筋痛症ガイドライン2011*, 日本医事新報社, 2011）、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: A0081208）における疼痛以外の症状に対する検討は限られることから、製造販売後調査においては膠原病様症状、身体症状、精神神経症状等の臨床症状に対する本剤の有効性に関する情報も併せて積極的に収集することが適切と考える。

## 2) 国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: A0081208）における本剤の有効性について

機構は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: A0081208）において、プラセボ群における平均疼痛スコアは投与期間を通じて低下し続ける傾向が認められていること、最終評価時の平均疼痛スコアの本剤群とプラセボ群の群間差は海外臨床試験成績（5.3.5.1.2: 1008-105, 5.3.5.1.3: A0081056, 5.3.5.1.4: A0081077, 5.3.5.1.5: A0081100）と比較して大きくないことを踏まえ、本剤投与の臨床的意義について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: A0081208）では、FMの主徴である疼痛の改善について有効性を検証することが重要と考え、平均疼痛スコアを主要評価項目として設定したこと、慢性疼痛を対象とした臨床試験においては、短期間の評価では一時的な効果を除外できない可能性があり、評価期間は12週間以上が適切と考えられているため（European Medicines Agency, *European Medicine Agency: Guideline on clinical medicinal products intended for the treatment of neuropathic pain*, 2007、Dworkin RH et al, *Pain*, 149: 177-193, 2010）、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: A0081208）の固定用量期を12週間と設定したことを説明した。その上で申請者は、海外臨床試験（5.3.5.1.2: 1008-105、5.3.5.1.3: A0081056、5.3.5.1.4: A0081077、5.3.5.1.5: A0081100）の群間差の点推定値-0.72、標準偏差 2.0~2.2 を参考に、やや保守的に群間差を-0.66、標準偏差を 2.2 と仮定して試験計画を立案し、得られた最終評価時の群間差は仮定した値より小さいものの、統計学的な有意差が認められたこと、副次解析である最終評価時における疼痛スコアの30%レスポンス率はプラセボ群及び本剤群でそれぞれ30.6%（76/248例）及び40.4%（101/250例）、50%レスポンス率はそれぞれ12.1%（30/248例）及び22.8%（57/250例）であり、いずれにおいても統計学的な有意差が認められた（ $p=0.0230$  及び  $p=0.0017$ 、いずれもカイ2乗検定）ことを説明した。また申請者は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: A0081208）における疼痛スコアの経時推移は、図2に示すとおり、プラセボ群では投与12週まで疼痛スコアが低下し続ける傾向であったものの、投与12週以降の群間差はほぼ一定であったことを説明した。

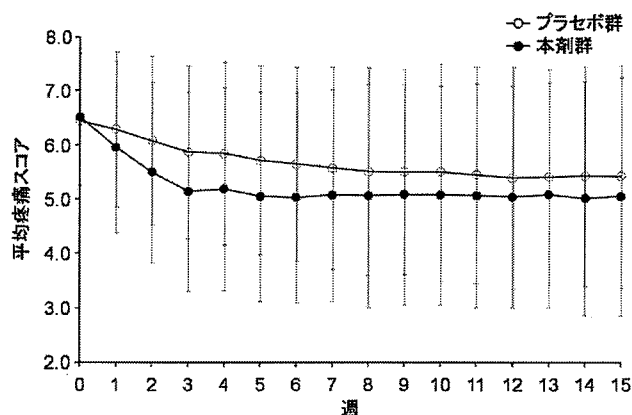


図2 国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: A0081208）における平均疼痛スコアの推移（平均値 ± 標準偏差、FAS、LOCF）

なお申請者は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: A0081208）の副次評価項目として、FMにおける全般的な症状を「患者による印象（Patient global impression of change; PGIC）」、運動機能や疲労、こわばり等を「線維筋痛症質問票（Fibromyalgia Impact Questionnaire; FIQ）」、睡眠障害を「MOS-Sleep Scale（全般的な睡眠障害）」及び「睡眠の質スコア」、QOLを「SF-36（身体機能）」、不安、抑うつ状態を「HAD尺度」により検討した結果、表3及び表4に示すとおり、多くの項目においてプラセボと比較して本剤で有意な改善が認められたことを説明した。

表3 国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1: A0081208) の最終評価時における PGIC (FAS)

	プラセボ群	本剤群	プラセボ群との比較 (p 値) <sup>a)</sup>
改善 <sup>b)</sup>	62.1% (154/248)	70.0% (175/250)	0.078
不変 <sup>b)</sup>	24.2% (60/248)	17.2% (43/250)	
悪化 <sup>b)</sup>	13.3% (33/248)	12.4% (31/250)	

( ) 内は該当例数/評価例数

a) 7段階のスケールに対する修正リジット変換を用いた  $\chi^2$  乗検定

b) それぞれ以下のとおり定義。

改善: 非常に良くなった、良くなった、少し良くなった

不変: 変わらなかった

悪化: 少し悪くなった、悪くなった、非常に悪くなった

表4 国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1: A0081208) におけるその他の副次評価項目 (FAS)

		評価例数	ベースライン	最終評価時	プラセボ群との比較 <sup>a)</sup>		
					群間差 [95%信頼区間]	p 値	
FIQ 総スコア	プラセボ群	248	51.6 ± 15.0	44.5 ± 19.0	-3.33 [-6.31, -0.35]	0.0144	
	本剤群	250	52.7 ± 15.3	42.0 ± 20.3			
MOS-Sleep Scale (全般的な睡眠障害)	プラセボ群	248	49.8 ± 17.2	42.6 ± 18.4	-2.99 [-5.65, -0.33]	0.0137	
	本剤群	250	49.7 ± 18.5	39.7 ± 18.3			
睡眠の質スコア	プラセボ群	248	5.6 ± 1.7	4.8 ± 2.0	-0.73 [-1.06, -0.40]	< 0.0001	
	本剤群	250	5.8 ± 1.7	4.2 ± 2.2			
SF-36 (身体機能)	プラセボ群	248	64.0 ± 20.9	68.7 ± 20.7	4.29 [1.70, 6.88]	0.0006	
	本剤群	250	63.4 ± 20.8	72.3 ± 21.3			
HAD 尺度	不安	プラセボ群	248	5.8 ± 3.7	5.7 ± 3.6	-0.48 [-0.97, 0.01]	0.0262
		本剤群	250	6.0 ± 4.1	5.3 ± 3.9		
	抑うつ状態	プラセボ群	248	5.9 ± 3.8	5.9 ± 4.2	-0.28 [-0.83, 0.27]	0.1561
		本剤群	250	6.1 ± 4.2	5.8 ± 4.2		

平均値 ± 標準偏差

a) 投与群を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析

以上を踏まえ申請者は、国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1: A0081208) における主要評価項目及び副次評価項目の結果から疼痛及び機能改善に関して、本剤の一貫したベネフィットが示されたことを説明した。

機構は、国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1: A0081208) における平均疼痛スコアの群間差の点推定値は小さく、FM の治療における臨床的意義が明確に示されたとは判断できないが、FM の主症状である疼痛の改善についてプラセボに対する優越性が検証されていること、投与期間を通じて本剤による鎮痛効果が認められていること、現時点において本邦では FM に対して承認された薬剤が存在しないことを踏まえると、一定のベネフィットは示されているものと考え。なお、欧州医薬品庁 (EMA) による FM 患者に対する本剤のベネフィットはリスクを上回ることが示されていないとの指摘については、「(4) 欧州において不承認となった経緯等について」の項において議論することとする。

### 3) 本剤の有効性に影響を及ぼす因子について

機構は、本剤の有効性に影響を及ぼす因子について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1: A0081208) の最終評価時における平均疼痛スコアについて、患者背景別の解析結果は表5のとおりであり、ほとんどの部分集団において、本剤群の平均疼痛スコアはプラセボ群と比較して小さかったが、男性及び前治療なしの集団において、本剤群の平均疼痛スコアがプラセボ群と比較して大きかったこと、高齢者における本剤群の平均疼痛スコアはプラセボ群と比較して大きかったが、評価例数が少なく、年齢の影響を明確に結論付けることは困難と考えることを説明した。また申請者は、男性患者では、海外臨床試験においても本剤群の最終評価時における平均疼痛スコアがプラセボ群と比較して大きい値が示されたが、背景因子に特別な傾向は認められなかったこと、組

み入れられた男性患者数が限られていることから、男性患者において平均疼痛スコアが悪化する要因は特定できなかったことを説明した。さらに申請者は、前治療なしの集団では、罹病期間（中央値）が前治療ありの集団（プラセボ群 33.9 ヶ月及び本剤群 36.0 ヶ月）と比較して、プラセボ群で短く（25.0 ヶ月）、本剤群で長く（53.4 ヶ月）、前治療の有無により背景因子に異なる傾向が示されたが、評価例数が限られており、本剤の有効性に差異が認められた要因は特定できなかったことを説明した。

表 5 国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: A0081208）における患者背景別の平均疼痛スコア（FAS）

			評価例数	平均疼痛スコア		プラセボとの差 <sup>a)</sup> [95%信頼区間]
				ベースライン	最終評価時	
性別	男性	プラセボ群	31	6.8 ± 1.4	5.7 ± 2.2	0.18 [-1.00, 1.36]
		本剤群	24	7.1 ± 1.4	6.1 ± 2.4	
	女性	プラセボ群	217	6.4 ± 1.2	5.4 ± 2.0	-0.50 [-0.85, -0.16]
		本剤群	226	6.5 ± 1.2	4.9 ± 2.1	
年齢	18～64 歳	プラセボ群	227	6.4 ± 1.3	5.4 ± 2.0	-0.36 [-0.71, -0.02]
		本剤群	226	6.5 ± 1.3	5.1 ± 2.2	
	65 歳以上	プラセボ群	21	6.7 ± 1.2	5.5 ± 2.3	-1.19 [-2.41, 0.03]
		本剤群	24	6.8 ± 1.2	4.4 ± 1.8	
体重 <sup>b)</sup>	54.20 kg 未満	プラセボ群	109	6.6 ± 1.3	5.6 ± 2.1	-0.61 [-1.09, -0.13]
		本剤群	137	6.5 ± 1.3	4.9 ± 2.1	
	54.20 kg 以上	プラセボ群	139	6.3 ± 1.2	5.3 ± 2.0	-0.27 [-0.74, 0.21]
		本剤群	113	6.6 ± 1.3	5.2 ± 2.3	
罹病期間 <sup>b)</sup>	36.32 ヶ月未満	プラセボ群	130	6.3 ± 1.3	5.2 ± 2.0	-0.18 [-0.65, 0.29]
		本剤群	119	6.7 ± 1.3	5.2 ± 2.1	
	36.32 ヶ月以上	プラセボ群	118	6.6 ± 1.3	5.7 ± 2.1	-0.71 [-1.19, -0.23]
		本剤群	131	6.4 ± 1.3	4.9 ± 2.2	
前治療の有無	あり	プラセボ群	208	6.4 ± 1.3	5.5 ± 2.0	-0.64 [-1.01, -0.27]
		本剤群	186	6.6 ± 1.3	5.0 ± 2.2	
	なし	プラセボ群	40	6.4 ± 1.2	4.9 ± 2.1	0.35 [-0.45, 1.14]
		本剤群	64	6.3 ± 1.2	5.1 ± 2.2	
NSAIDs の併用	あり	プラセボ群	76	6.5 ± 1.2	5.7 ± 1.9	-0.75 [-1.35, -0.15]
		本剤群	81	6.8 ± 1.2	5.1 ± 2.1	
	なし	プラセボ群	172	6.4 ± 1.3	5.3 ± 2.1	-0.28 [-0.68, 0.13]
		本剤群	169	6.4 ± 1.3	5.0 ± 2.2	
アセトアミノ フェンの併用	あり	プラセボ群	78	6.6 ± 1.4	5.7 ± 2.1	-0.39 [-1.03, 0.25]
		本剤群	68	6.5 ± 1.3	5.2 ± 2.2	
	なし	プラセボ群	170	6.4 ± 1.2	5.3 ± 2.0	-0.46 [-0.85, -0.06]
		本剤群	182	6.5 ± 1.3	5.0 ± 2.2	
ベースラインの 疼痛スコア <sup>b)</sup>	6.43 未満	プラセボ群	119	5.4 ± 0.7	4.5 ± 1.8	-0.36 [-0.82, 0.10]
		本剤群	112	5.3 ± 0.7	4.2 ± 1.7	
	6.43 以上	プラセボ群	129	7.4 ± 0.8	6.2 ± 1.9	-0.53 [-1.01, -0.05]
		本剤群	138	7.5 ± 0.7	5.7 ± 2.3	
ベースラインの FIQ 総スコア <sup>b)</sup>	52.29 未満	プラセボ群	131	6.0 ± 1.1	5.0 ± 1.9	-0.64 [-1.09, -0.19]
		本剤群	118	6.0 ± 1.0	4.4 ± 2.0	
	52.29 以上	プラセボ群	117	6.9 ± 1.3	5.9 ± 2.1	-0.28 [-0.77, 0.21]
		本剤群	132	7.0 ± 1.3	5.6 ± 2.2	

平均値 ± 標準偏差

a) 投与群を因子、疼痛スコアのベースライン値を共変量とした共分散分析

b) 中央値により層別

機構は、提示された結果より、現時点で大きな問題となる可能性は低いと考えるが、性別及び前治療の有無が本剤の有効性に影響を及ぼす可能性について、評価例数が限られ、現時点で結論することは困難と考えることから、製造販売後調査において引き続き情報を集積し、さらなる検討を行う必要があると考える。

## (2) 本剤の安全性について

機構は、FM を対象とした国内外臨床試験における有害事象の発現状況について、PHN 及び DPN を対象とした国内外臨床試験での有害事象の発現状況と差異が認められないか説明するよう申請者に求

めた。

申請者は、FM を対象とした国内臨床試験（5.3.5.1.1:A0081208、5.3.5.2.1:A0081209）における主な有害事象の発現率は、表 6 のとおりであり、PHN 及び DPN と比較して FM において傾眠、異常感、霧視等の発現率が高かったが、重症度が高くなる傾向は認められなかったこと、FM を対象とした国内臨床試験（5.3.5.1.1:A0081208、5.3.5.2.1:A0081209）では、本剤群で重度の有害事象として乳癌及び意識消失が認められたが、各 1 例のみの発現であり、PHN 及び DPN と比較して特に重症度が高いとは言えないと考えることを説明した。さらに申請者は、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び重度の有害事象の発現率についても、各疾患で大きな差異は認められなかったこと、海外臨床試験においても、各疾患で有害事象の発現状況に大きな差異は認められなかったことを説明した。

表 6 国内臨床試験（5.3.5.1.1:A0081208、5.3.5.2.1:A0081209）における有害事象発現率

	A0081208 試験		A0081209 試験
	プラセボ群	本剤群	
評価例数	248	250	106
有害事象	70.6 (175)	90.0 (225)	96.2 (102)
傾眠	18.1 (45)	46.4 (116)	29.2 (31)
浮動性めまい	6.0 (15)	29.6 (74)	26.4 (28)
鼻咽頭炎	18.1 (45)	18.0 (45)	31.1 (33)
体重増加	3.6 (9)	15.6 (39)	19.8 (21)
便秘	6.9 (17)	14.4 (36)	21.7 (23)
異常感	1.2 (3)	8.0 (20)	3.8 (4)
末梢性浮腫	1.2 (3)	7.2 (18)	8.5 (9)
頭痛	6.0 (15)	6.0 (15)	11.3 (12)
霧視	1.2 (3)	5.2 (13)	4.7 (5)
悪心	4.8 (12)	4.8 (12)	6.6 (7)
上腹部痛	2.0 (5)	3.2 (8)	7.5 (8)
転倒	1.6 (4)	2.8 (7)	5.7 (6)
背部痛	2.4 (6)	1.6 (4)	5.7 (6)
線維筋痛	0.8 (2)	1.6 (4)	8.5 (9)
変形性関節症	0.8 (2)	0	7.5 (8)

発現率 (%) (発現例数)

その上で申請者は、個別の有害事象として、中枢系有害事象（傾眠及び浮動性めまい）、体重増加、浮腫、自殺関連有害事象の発現状況について、以下のように説明した。

#### 1) 中枢系有害事象（傾眠及び浮動性めまい）について

申請者は、国内臨床試験（5.3.5.1.1:A0081208、5.3.5.2.1:A0081209）における傾眠及び浮動性めまいの発現率は、表 7 のとおりであり、認められた事象はいずれも軽度又は中等度であったこと、初発日（中央値）は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1:A0081208）でいずれも 9.0 日、国内長期継続投与試験（5.3.5.2.1:A0081209）でそれぞれ 13.0 及び 15.5 日であり、投与初期に多く発現したが、FM と PHN 及び DPN で発現状況に大きな差異は認められなかったことを説明した。これらの発現状況を踏まえ、申請者は、PHN 及び DPN と比較して FM 患者において傾眠及び浮動性めまいの発現リスクが高まる可能性は低く、これらの事象については既に添付文書において注意喚起を行っていることから、更なる注意喚起は必要ないと考えることを説明した。

表7 国内臨床試験（5.3.5.1.1: A0081208、5.3.5.2.1: A0081209）における傾眠及び浮動性めまいの発現率

	A0081208 試験		A0081209 試験
	プラセボ群	本剤群	
評価例数	248	250	106
有害事象	70.6 (175)	90.0 (225)	96.2 (102)
傾眠	18.1 (45)	46.4 (116)	29.2 (31)
浮動性めまい	6.0 (15)	29.6 (74)	26.4 (28)

発現率 (%) (発現例数)

## 2) 体重増加について

申請者は、国内臨床試験（5.3.5.1.1: A0081208、5.3.5.2.1: A0081209）における有害事象として報告された体重増加及び臨床的に問題となる体重増加（ベースライン<sup>8)</sup>から7%以上の増加）の発現率は表8、本剤群での体重変化量の推移は図3のとおりであり、本剤投与後、経時的に体重が増加する傾向が認められたが、体重増加の発現率及び体重変化量の推移ともにPHN及びDPNと大きな差異は認められなかったことを説明した。

表8 国内臨床試験（5.3.5.1.1: A0081208、5.3.5.2.1: A0081209）における体重増加

	A0081208 試験		A0081209 試験
	プラセボ群	本剤群	
体重増加 (有害事象) <sup>a)</sup>	3.6 (9/248)	15.6 (39/250)	19.8 (21/106)
臨床的に問題となる体重増加 <sup>a)</sup>	3.6 (9/247)	14.9 (37/249)	40.6 (43/106)
体重変化量 <sup>b)</sup> (kg)	0.30 ± 1.74 (247)	1.22 ± 2.06 (249)	1.42 ± 3.49 (106)

a) 発現率 (%) (発現例数/評価例数)

b) 平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

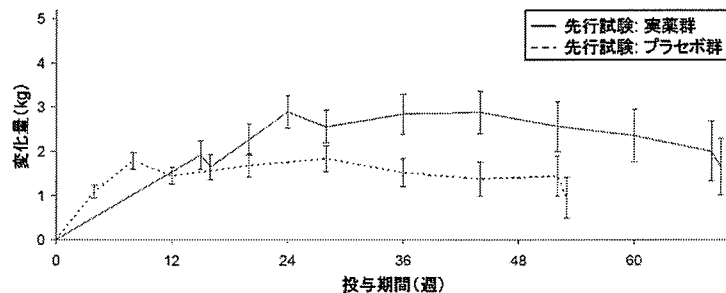


図3 国内長期継続投与試験（5.3.5.2.1: A0081209）における体重変化量の推移（平均値 ± 標準偏差）

また申請者は、国内臨床試験（5.3.5.1.1: A0081208、5.3.5.2.1: A0081209）における臨床的に問題となる体重増加（ベースライン<sup>8)</sup>から7%以上の増加）の有無別の体重増加に関連する可能性のある有害事象<sup>9)</sup>の発現率は表9のとおりであり、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: A0081208）においては体重増加の有無で体重増加に関連する可能性のある有害事象<sup>9)</sup>の発現率に大きな差異は認められず、国内長期継続投与試験（5.3.5.2.1: A0081209）においては体重増加ありの症例のみで体重増加に関連する可能性のある有害事象<sup>9)</sup>が認められたものの、重度又は投与中止に至るような臨床的に問題となる事象は認められなかったこと、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: A0081208）と比較して著しく高い発現率ではなく、海外臨床試験においては体重増加の有無により、これらの有害事象の発現率に大きな差異は認められなかったことを説明し

<sup>8)</sup> 長期投与試験においては、先行試験が本剤群の場合は先行試験でのベースライン値、プラセボ群の場合は長期継続投与試験のベースライン値を用いて評価された。

<sup>9)</sup> 体重増加に関連する可能性のある有害事象として、以下のとおり定義された。

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

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

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



た。また申請者は、FMにおける体重増加に関連する可能性のある有害事象の発現率は、PHN及びDPNにおける発現率と大きな差異は認められなかったことを併せて説明した。以上より申請者は、PHN及びDPNと比較してFM患者における体重増加のリスクが高まる可能性は低く、体重増加については既に添付文書において注意喚起を行っていることから、更なる注意喚起の必要はないと考えることを説明した。

表9 国内臨床試験（5.3.5.1.1: A0081208、5.3.5.2.1: A0081209）における体重増加（7%以上）の有無別の有害事象発現率

	A0081208 試験				A0081209 試験	
	あり		なし		あり	なし
	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群		
評価例数	9	37	238	212	43	63
有害事象	100 (9)	94.6 (35)	69.7 (166)	89.2 (189)	97.7 (42)	95.2 (60)
耐糖能異常関連	0	2.7 (1)	0.4 (1)	0.9 (2)	2.3 (1)	0
脂質代謝異常関連	0	0	0	0	4.7 (2)	0
肝機能障害関連	0	2.7 (1)	1.3 (3)	2.4 (5)	11.6 (5)	0

発現率 (%) (発現例数)

### 3) 浮腫について

申請者は、国内臨床試験（5.3.5.1.1: A0081208、5.3.5.2.1: A0081209）のベースライン<sup>8)</sup>及び最終評価時における浮腫（両下肢の末梢浮腫、顔面・眼窩周囲の浮腫及び全身又は腹部浮腫）の評価及び浮腫に関連する有害事象<sup>10)</sup>の発現率は、それぞれ表10及び表11のとおりであったことを説明した。その上で申請者は、認められた浮腫のほとんどは軽度であり、浮腫により投与中止に至った症例は、国内第III相試験（5.3.5.1.1: A0081208）におけるプラセボ群の1例のみであったこと、国内第III相試験（5.3.5.1.1: A0081208）で浮腫が認められた症例のうちの本剤群5例及び国内長期継続投与試験（5.3.5.2.1: A0081209）の3例において、最終観察時まで消失が認められなかったものの、いずれの症例も軽度又は中等度であったことを説明し、これらの浮腫に関連する有害事象<sup>10)</sup>の発現状況について、FM、PHN及びDPNの各疾患で異なる傾向は認められなかったことを説明した。以上より申請者は、PHN及びDPNと比較して、FM患者において浮腫の発現リスクが高まる可能性は低く、更なる注意喚起は必要ないと考えることを説明した。

表10 国内臨床試験（5.3.5.1.1: A0081208、5.3.5.2.1: A0081209）における浮腫の評価

		A0081208 試験		A0081209 試験
		プラセボ群	本剤群	
両下肢	ベースライン	2.0 (5/248)	4.4 (11/250)	1.9 (2/106) <sup>a)</sup>
	最終評価時	2.4 (6/247)	8.0 (20/249)	3.9 (4/103)
顔面・眼窩周囲	ベースライン	0 (0/248)	0.4 (1/250)	0 (0/106) <sup>a)</sup>
	最終評価時	0 (0/247)	1.6 (4/249)	1.9 (2/103)
全身又は腹部	ベースライン	0 (0/248)	0.4 (1/250)	0 (0/106) <sup>a)</sup>
	最終評価時	0 (0/247)	1.2 (3/249)	1.0 (1/103)

発現率 (%) (発現例数/評価例数)

a) 先行試験が本剤群の場合は先行試験でのベースライン、プラセボ群の場合は長期継続投与試験のベースラインにおける評価。

<sup>10)</sup> MedDRA PT で顔面浮腫、全身性浮腫、浮腫及び末梢性浮腫に該当する事象。

表 11 国内臨床試験 (5.3.5.1.1: A0081208、5.3.5.2.1: A0081209) における浮腫に関連する有害事象発現率

	A0081208 試験		A0081209 試験
	プラセボ群	本剤群	
評価例数	248	250	106
浮腫の合計	2.0 (5)	9.6 (24)	11.3 (12)
末梢性浮腫	1.2 (3)	7.2 (18)	8.5 (9)
浮腫	0	1.2 (3)	1.9 (2)
全身性浮腫	0.4 (1)	0.8 (2)	0.9 (1)
顔面浮腫	0.4 (1)	0.4 (1)	1.9 (2)
発現率 (%) (発現例数)			

#### 4) 自殺関連有害事象について

申請者は、国内臨床試験 (5.3.5.1.1: A0081208、5.3.5.2.1: A0081209) は、スクリーニング時にコロンビア自殺評価スケール (Columbia-Suicide Severity Rating Scale; C-SSRS)、Suicidal Behaviors Questionnaire-Revised (SBQ-R) 及び Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) による自殺リスクの評価を行い、自殺傾向のあった患者を組み入れから除外して実施したこと、各来院時にC-SSRSを用いた自殺リスクの評価を行い、国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1: A0081208) (本剤群) 及び国内長期継続投与試験 (5.3.5.2.1: A0081209) において自殺念慮が各 2 例認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定され、軽度で処置を要することなく回復したことを説明した。また申請者は、FM、PHN及びDPNを対象とした国内外プラセボ対照試験 21 試験<sup>11)</sup> における自殺関連有害事象<sup>12)</sup> は、プラセボ群 1 例 (自殺既遂)、本剤群 4 例 (自殺念慮 3 例及び自傷念慮 1 例) 及び実薬対照群 1 例 (自殺企図) に認められたが、発現例数が少なくリスク因子は特定されていないこと、2004 年 7 月 6 日から 2011 年 1 月 31 日までの国内外製販後安全性情報 (推定投与患者数 11704618 人・年) における自殺関連有害事象<sup>12)</sup> の適応症別の報告例数及び 2005 年 1 月から 2010 年 12 月までの処方割合は表 12 のとおりであり、各疾患に対する処方割合も考慮すると、FM患者における自殺関連有害事象<sup>12)</sup> の発現率は、神経障害性疼痛よりも高いが、てんかん患者よりも低い傾向が認められていることを説明した。

表 12 製販後安全性情報における自殺関連有害事象の報告例数及び処方割合

	自殺関連有害事象の報告例数 <sup>a)</sup>	処方割合
全適応症	100 % (374)	
FM	10.7 % (40)	4.7 %
神経障害性疼痛	28.9 % (108)	57.6 %
全般性不安障害	4.5 % (17)	1.3 %
てんかん	4.8 % (18)	1.4 %
その他	12.3 % (46)	33.3 %
不明	44.1 % (165)	1.8 %

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

なお申請者は、米国における関節リウマチ患者データバンク (National data bank for rheumatic diseases) やこれまでの FM 患者を対象とした臨床試験データなどから集められた FM 患者 8186 例 (1974~2009 年) のデータに基づき FM 患者における SMR (Standardized Mortality Ratio) について検討した疫学研究により、FM 患者の SMR 及びその 95 % 信頼区間は 0.90 [0.61, 1.26] であり、米国国民全体と比較して

<sup>11)</sup> 以下の 21 試験。

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

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

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

<sup>12)</sup> MedDRA SMQ 「自殺/自傷」に該当する事象。

高い傾向は認められなかったものの、自殺による死亡の割合は、米国国民全体で 1.4 %であるのに対して FM 患者では 4.4 % (SMR 3.31、95%信頼区間 2.15-5.11) であり、FM 患者において自殺リスクが高い傾向が示されていること (Wolf F et al, *Arthritis Care Res*, 63: 94-101, 2011) を併せて説明した。

以上より申請者は、米国における疫学研究により FM 患者において自殺リスクが高いことが報告されているものの、本剤の臨床試験成績からは自殺傾向に関するリスクが高まる傾向は認められなかったと考えること、本剤による自殺リスクについては、既に添付文書において注意喚起を行っていることから、更なる注意喚起は必要ないと考えることを説明した。

機構は、本剤の国内外臨床試験成績に基づけば、FM 患者における本剤の有害事象プロファイルは PHN 及び DPN と大きな差異はないと考えるが、臨床試験における検討内容は限られることから、製造販売後調査において引き続き検討する必要があると考える。また、本剤の既知の有害事象である中枢系有害事象 (傾眠及び浮動性めまい)、体重増加、浮腫及び自殺関連有害事象について、現在までに得られているデータからは、PHN 及び DPN と比較して FM 患者において発現リスクが上回る可能性は示されていないと考えることから、添付文書においては現在の注意喚起を継続することで大きな問題はないと考えるが、製造販売後調査において引き続き検討する必要があると考える。なお、米国の疫学研究に基づけば、FM 患者においては健康成人及び他疾患と比較して自殺リスクが高い可能性が示されているが、国内臨床試験では予め自殺傾向が認められる患者が除外されていること、一般に抗てんかん作用を有する薬剤において自殺関連の有害事象の発現リスクが高いとの注意喚起がなされていることも考慮し、FM 患者における潜在的なリスク及び本剤による当該有害事象発現の可能性について、本剤の資材等を通じて、医師等の医療関係者に対して情報提供することが適切と考える。

### (3) 用法・用量について

機構は、国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1: A0081208) における用法・用量の設定根拠について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、海外プラセボ対照試験 2 試験 (参考 5.3.5.1.3: A0081056、参考 5.3.5.1.4: A0081077) において、開始用量を 150 mg/日として、維持用量 300、450 及び 600 mg/日の固定用量による検討が行われ、3 用量それぞれの有効性及び安全性が確認されたことから、米国では開始用量を 150 mg/日、維持用量を 300~600 mg/日として承認申請を行ったが、600 mg/日の有効性は 450 mg/日を上回るものではなく増量効果は期待できず、450 mg/日と比較して忍容性が低いと米国食品医薬品局 (FDA) は判断し、最終的に開始用量 150 mg/日、維持用量 300~450 mg/日として承認されたことを説明した。その上で申請者は、①PHN を対象としたブリッジング試験 (PHN 承認時資料 5.3.5.1.2: A0081120) において日本人と外国人で本剤の有効性及び安全性の類似性が示され、また、日本人及び外国人で外因的要因及び薬物動態に大きな差異は認められず、ブリッジングが成立したと判断したこと、②米国において FM、PHN 及び DPN は類似した用量範囲で承認されていること、③FM の診断方法や有病率は日本と米国で同様であることから、米国での承認用量が日本人 FM 患者に対しても有用であると考えられたことを踏まえて、米国で承認された用法・用量と同様に、国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1: A0081208) における開始用量を 150 mg/日、維持用量を 300~450 mg/日と設定したことを説明した。また申請者は、国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1: A0081208) の計画時には、本邦における FM を対象とした臨床試験は実施されておらず、プラセボ対照試験として計画したことを考慮すると、実施可能性の観点から海外臨床試験と同様の固定用量群の設定

は困難であったことから、任意漸増法により試験を実施したことを併せて説明した。

機構は、本剤のFMに対する用法・用量の適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: A0081208）は任意漸増の試験デザインを採用したことから、各用量の有効性及び安全性を比較検討することは困難と考えるが、投与開始2週後以降300 mg/日で維持されていた症例（300 mg/日維持例）、450 mg/日で維持されていた症例（450 mg/日維持例）、投与開始2週後に450 mg/日に増量後、300 mg/日に減量した症例（450 mg/日増量後300 mg/日維持例）別の最終評価時における平均疼痛スコアは表13のとおりであり、300 mg/日維持例及び450 mg/日維持例では、プラセボ群と比較して本剤群で平均疼痛スコアが小さい傾向が認められたこと、450 mg/日増量後300 mg/日維持例では、プラセボ群と比較して本剤群で平均疼痛スコアが大きい傾向が認められたものの、プラセボ群の症例数は少なく、一部のプラセボに対する反応性が高い症例の影響を大きく受けたことに起因すると考えることを説明した。また申請者は、固定用量で実施した海外プラセボ対照試験（参考5.3.5.1.2: 1008-105、参考5.3.5.1.3: A0081056、参考5.3.5.1.4: A0081077、参考5.3.5.1.5: A0081100）において、本剤450 mg/日における最終評価時の平均疼痛スコアの群間差は、いずれの試験においても300 mg/日と比較して大きかったこと、国内長期継続投与試験（5.3.5.2.1: A0081209）において、300 mg/日から450 mg/日に増量した症例（93/106例）の増量直前及び最終評価時の痛みのVAS値は、それぞれ $54.6 \pm 23.3$ 及び $49.6 \pm 25.2$ であったことから、300 mg/日で効果不十分であった患者に対し450 mg/日へ増量することにより疼痛の改善が期待できると考えることを説明した。

表13 国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: A0081208）における投与集団別の平均疼痛スコア

		評価 例数 <sup>a)</sup>	ベースライン	最終評価時	プラセボとの比較 [95%信頼区間]
300 mg/日維持例	プラセボ群	13	5.74 ± 1.20	5.04 ± 2.24	-1.10 [-2.38, 0.19]
	本剤群	37	6.21 ± 1.23	4.23 ± 2.00	
450 mg/日維持例	プラセボ群	212	6.49 ± 1.29	5.39 ± 2.06	-0.30 [-0.68, 0.08]
	本剤群	178	6.58 ± 1.25	5.17 ± 2.22	
450 mg/日増量後 300 mg/日維持例	プラセボ群	11	6.08 ± 0.89	4.68 ± 1.62	0.22 [-1.35, 1.80]
	本剤群	22	6.82 ± 1.28	5.17 ± 2.18	

平均値 ± 標準偏差

a) 固定用量期に移行していないプラセボ群12例、本剤群13例は本解析から除外。

次に申請者は、国内臨床試験（5.3.5.1.1: A0081208、5.3.5.2.1: A0081209）における最頻投与量別の有害事象の発現率は表14のとおりであり、任意漸増の試験デザインを採用したため、本剤投与量と安全性の関係を明確に言及することは困難と考えるが、450 mg/日で有害事象の発現率が高くなる傾向は認められず、重症度が高くなる傾向も認められなかったことを説明した。なお申請者は、固定用量で実施した海外プラセボ対照試験4試験（参考5.3.5.1.2: 1008-105、参考5.3.5.1.3: A0081056、参考5.3.5.1.4: A0081077、参考5.3.5.1.5: A0081100）を併合した投与量別の有害事象発現件数は表15のとおりであり、300 mg/日群と比較して450 mg/日群で有害事象の発現率が若干高い傾向が認められたことを説明した。

表 14 国内臨床試験（5.3.5.1.1: A0081208、5.3.5.2.1: A0081209）における最頻投与量別の有害事象発現率

	A0081208 試験						A0081209 試験 <sup>a)</sup>		
	150 mg/日		300 mg/日		450 mg/日		150 mg/日	300 mg/日	450 mg/日
	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群			
評価例数	6	8	28	65	211	176	2	23	80
有害事象全体	16.7 (1)	100.0 (8)	89.3 (25)	98.5 (64)	69.7 (147)	86.4 (152)	50.0 (1)	100.0 (23)	96.3 (77)
傾眠	0	37.5 (3)	32.1 (9)	63.1 (41)	16.6 (35)	40.9 (72)	50.0 (1)	52.2 (12)	22.5 (18)
浮動性めまい	16.7 (1)	37.5 (3)	10.7 (3)	38.5 (25)	5.2 (11)	26.1 (46)	50.0 (1)	47.8 (11)	18.8 (15)
鼻咽頭炎	0	0	21.4 (6)	21.5 (14)	18.5 (39)	17.6 (31)	0	26.1 (6)	33.8 (27)
体重増加	0	0	0	13.8 (9)	4.3 (9)	17.0 (30)	0	8.7 (2)	23.8 (19)
便秘	0	0	7.1 (2)	13.8 (9)	7.1 (15)	15.3 (27)	0	26.1 (6)	21.3 (17)
異常感	0	12.5 (1)	0	9.2 (6)	1.4 (3)	6.8 (12)	0	13.0 (3)	1.3 (1)
末梢性浮腫	0	0	0	13.8 (9)	1.4 (3)	5.1 (9)	0	8.7 (2)	8.8 (7)
頭痛	0	25.0 (2)	10.7 (3)	7.7 (5)	5.7 (12)	4.5 (8)	0	13.0 (3)	11.3 (9)
霧視	0	0	3.6 (1)	4.6 (3)	0.9 (2)	5.7 (10)	0	8.7 (2)	3.8 (3)
悪心	0	0	3.6 (1)	4.6 (3)	5.2 (11)	5.1 (9)	50.0 (1)	13.0 (3)	3.8 (3)
発熱	0	12.5 (1)	0	0	0.5 (1)	2.3 (4)	0	8.7 (2)	2.5 (2)
上腹部痛	0	0	0	3.1 (2)	2.4 (5)	3.4 (6)	0	13.0 (3)	6.3 (5)
関節痛	0	0	0	1.5 (1)	0	0	0	13.0 (3)	2.5 (2)

発現率 (%) (発現例数)

a) 最頻投与量が 225 mg/日であった症例が 1 例認められ、当該症例では軽度の浮動性めまいが認められた。

表 15 海外プラセボ対照試験における投与量別の有害事象発現状況 (併合解析)

	プラセボ群	本剤群				合計
		150 mg/日	300 mg/日	450 mg/日	600 mg/日	
評価例数	689	132	686	687	594	2069
有害事象	74.5 (513)	78.0 (103)	85.7 (588)	90.2 (620)	91.3 (515)	88.3 (1826)
軽度	27.7 (191)	30.3 (40)	27.8 (191)	30.7 (211)	27.8 (157)	29.0 (599)
中等度	36.6 (252)	34.8 (46)	42.1 (289)	45.7 (314)	46.6 (263)	44.1 (912)
重度	10.2 (70)	12.9 (17)	15.7 (108)	13.8 (95)	16.8 (95)	15.2 (315)

発現率 (%) (発現例数)

以上を踏まえ申請者は、国内外臨床試験成績に基づけば、本邦における FM に対する用法・用量として、開始用量を 150 mg/日、維持用量を 300~450 mg/日、最大用量を 450 mg/日と設定することは適切と考えることを説明した。

機構は、試験計画時における本邦での FM を対象とした臨床試験の実施可能性を踏まえると、任意漸増による試験デザインを採用することはやむを得なかったと考えるが、本剤各投与量の有効性及び安全性を比較検討することは困難であり、今後の当該領域の薬剤の開発においては固定用量群が設定されたプラセボ対照無作為化並行群間比較試験を実施すべきと考える。その上で機構は、海外で実施された FM に対する臨床試験において本剤 300 mg/日及び 450 mg/日の有効性が示され、維持用量を 300~450 mg/日と設定された国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1: A0081208) において本剤のプラセボに対する優越性が検証されていること、国内外臨床試験において本剤 300~450 mg/日の範囲で安全性に大きな問題は認められていないことを踏まえると、FM に対する推奨維持用量を、300~450 mg/日と設定することに問題はないものとする。

#### (4) 欧州において不承認となった経緯等について

機構は、欧州においては、欧州医薬品庁 (EMA) より本剤の FM の効能追加に係る承認を推奨しないとする見解が出され、欧州における FM に対する開発は中止されていることから、その経緯を説明するよう申請者に求め、また、EMA の見解を踏まえた上で国内臨床試験成績について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

欧州においては、2008年3月にFMの効能追加に係る承認申請を行ったが、2009年4月にEMAより、本剤のFMに対する効能追加の承認を推奨しないとする見解（European Medicine Agency, *Refusal Assessment Report for Lyrica*, EMEA/508570/2009, 2009）が出された。EMAの見解として、①FM患者に対し疼痛及び機能改善に臨床的に意味のある一貫したベネフィットが認められなかったことから、中等度から重度のFM患者に対する本剤の短期有効性は十分に証明されていない、②治療効果の持続について説得力のある証明がなされていない、③FMを有する欧州の代表的な集団において本剤の有効性及び安全性は明らかにされておらず、米国集団の成績を欧州集団に外挿することはできない、④有害事象による中止率が高く、効果の大きさに関して臨床的に意味があるのか疑問であるため全体的なリスクベネフィットは否定的である、の4点が示されている。

#### ① 本剤の短期有効性について

EMAの指摘は、米国で実施されたA0081056試験（参考5.3.5.1.3）及びA0081077試験（参考5.3.5.1.4）では、主要評価項目である最終評価時における平均疼痛スコアにおいて本剤各用量群（300 mg/日、450 mg/日、600 mg/日）とプラセボ群との対比較において、統計学的な有意差が認められているものの、本剤各用量群とプラセボ群の群間差は1もしくはそれ以下であり鎮痛効果は小さいと考えられること、唯一欧州から参加したA0081100試験（参考5.3.5.1.5）においては、本剤450 mg/日群とプラセボ群との対比較においては統計学的な有意差が認められたが、本剤300 mg/日群及び600 mg/日群とプラセボ群との対比較においては統計学的な有意差が認められず、用量反応関係が認められなかったこと、FMの機能的な評価を表すFIQと平均疼痛スコアで一貫した結果が得られていないことに基づいたものである。

申請者は、海外プラセボ対照試験4試験（参考5.3.5.1.2: 1008-105、参考5.3.5.1.3: A0081056、参考5.3.5.1.4: A0081077、参考5.3.5.1.5: A0081100試験）では、本剤450 mg/日群は4試験すべて、本剤300 mg/日群は4試験中2試験、本剤600 mg/日群は3試験中2試験でプラセボとの対比較において、統計学的な有意差が示されていることから、本剤300～600 mg/日の用量範囲で有効性が認められていると考える。また、固定用量期が12週間である海外3試験（参考5.3.5.1.3: A0081056、参考5.3.5.1.4: A0081077、参考5.3.5.1.5: A0081100）を併合解析した結果では、最終評価時における平均疼痛スコアの30%及び50%レスポンス率において、プラセボ群と本剤各用量群と対比較において、統計学的な有意差が示されていること、FIQについてもFIQ総スコア及び運動機能障害を除くすべての下位尺度で本剤450 mg/日群の有効性が示され、ベースライン時FIQ総スコアが70以上の重度障害を有するFM患者においても同様の傾向であったことを踏まえると、本剤群において疼痛及び機能改善に臨床的に意味のある改善が認められたと考える。なお、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: A0081208）においては、主要評価項目である平均疼痛スコア及び副次評価項目の結果から、疼痛及び機能改善において一貫したベネフィットが認められたことから、本剤の短期有効性は十分に示されたものとする（「(1) 本剤の有効性について、2) 国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: A0081208）における有効性について」の項参照）。また、ベースライン時のFIQ総スコア（平均値 ± 標準偏差）は、プラセボ群  $51.0 \pm 15.0$ 、本剤群  $52.7 \pm 15.3$  であることを踏まえると、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: A0081208）では中等度から重度のFM患者が組み入れられたと考える。

#### ② 治療効果の持続について

EMAの指摘は、ランダム化治療中止デザインにより本剤の効果の持続性を検討したA0081059試験(参考5.3.5.1.6)において、「痛み」以外の臨床症状に対する治療効果の持続が示されていないこと、欧州の患者を対象として治療効果の持続が検討されていないことに基づくものである。

申請者は、A0081059試験(参考5.3.5.1.6)の試験成績は、欧州の患者にも一般化可能と考える。また、事後的な解析であるが、FIQ総スコア又はMOS-Sleep Scaleについて「臨床的に重要な改善」とみなす閾値及び治療効果消失を定義し、非盲検期に閾値まで改善した集団での二重盲検期における治療効果消失までの経過時間を検討した結果、いずれについてもプラセボ群と本剤群の対比較において統計学的な有意差が認められたことから、疼痛以外の症状に対しても長期的な効果が示されていると考える。なお、国内長期継続投与試験(5.3.5.2.1:A0081209)では、投与4週以降も本剤の鎮痛効果の持続が認められ、FIQ及びMOS-Sleep Scaleの多くの項目で最終評価時に改善又は改善傾向が認められたことから、日本人FM患者に対する本剤の疼痛及びその他の臨床症状に対する治療効果の持続が示されたものとする。

#### ③ 米国患者を対象とした試験成績の欧州の患者への外挿について

申請者は、EMAの指摘に対し、近年の疫学調査からFMの有病率が欧州全域及び先進国全域で非常に類似していること、本剤のFMに対する開発全体で一貫した診断に関する組み入れ基準が設定され、患者背景はすべての地域を通して同等であること、FMの多くの症状で治療に対する反応は、欧州を含む各地域で一貫し、効果の大きさは地域ごとに若干異なるものの、地域による影響は確認されなかったこと等から、本剤のFMにおける試験成績を併合解析すること、地域全体で結論を一般化することは妥当と考える。

#### ④ 有害事象による中止率について

申請者は、有害事象による中止率に係るEMAの指摘について、FMを対象とした海外プラセボ対照試験4試験(参考5.3.5.1.2:1008-105、参考5.3.5.1.3:A0081056、参考5.3.5.1.4:A0081077、参考5.3.5.1.5:A0081100)における有害事象による中止率は、プラセボ群10.4%(72/689例)及び本剤群20.4%(421/2068例)であり、P-NeP、全般性不安障害及びてんかん部分発作を対象とした海外臨床試験における有害事象による中止率(プラセボ群6.9%(157/2290例)及び本剤群13.4%(700/5232例))と比較して高かったが、FMを対象とした臨床試験では平均投与量が高く、投与量別に他疾患と比較した場合には、PHNを対象とした臨床試験と比較して投与中止率は同程度であったこと、FMにおいてはプラセボ群においても有害事象による中止率が高く、FMを対象とした海外臨床試験における有害事象による中止率のプラセボに対するオッズ比は、他の疾患と同程度又は低いものであったこと等から、FMにおける投与中止のリスクは、他の既承認の適応症と同程度以下と考える。なお、FM、PHN及びDPNを対象とした国内プラセボ対照試験における有害事象による中止率は、表16のとおりであり、いずれの疾患においてもプラセボ群と比較して本剤群で有害事象による中止率が高かったものの、本剤群における中止率は、PHN及びDPNと比較して、FMにおいて高いものではなかった。

表16 FM、PHN及びDPNを対象とした国内プラセボ対照試験における有害事象による中止率

	プラセボ群	本剤群			
		合計	150 mg/日	300 mg/日	600 mg/日
FM (A0081208 試験)	3.6 (9/248)	9.6 (24/250)			
PHN (A0081120 試験)	5.1 (5/98)	15.7 (43/273)	8.0 (7/87)	18.0 (16/89)	20.6 (20/97)
DPN (A0081163 試験)	5.2 (7/135)	16.8 (30/179)		12.7 (17/134)	28.9 (13/45)

中止率 (%) (中止例数/評価例数)

機構は、上記の申請者の説明全てに必ずしも同意するものではないが、現時点においてFMの病因は不明であり「痛み」がFMの主徴と考えられていること、随伴する臨床徴候、症状も含めたFMの総合的な臨床評価方法は確立していないことを勘案すると、日本人FM患者を対象とした国内第Ⅲ相試験(5.3.5.1.1: A0081208)において本剤の鎮痛効果が検証されていること、米国等で実施された海外プラセボ対照試験からも本剤の疼痛に対する有効性が検証されていること、海外で実施されたランダム化治療中止試験(参考5.3.5.1.6: A0081059)において本剤の疼痛に対する効果の持続性が認められたことから、日本人FM患者の疼痛に対する本剤の有効性は示され、一定のベネフィットは示されているものと考えられる。なお、国内第Ⅲ相試験(5.3.5.1.1: A0081208)における有害事象による中止率については、現時点では大きな問題はないと考える。

#### (5) 本剤の臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、FMの治療における本剤の臨床的位置付け及び効能・効果の適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、FMは、全身の広汎な慢性疼痛と解剖学的に明確な部位の圧痛を主徴とし、多くの患者において、疲労・倦怠感、睡眠障害、機能低下、不安感、抑うつ、頭痛・頭重感、過敏性腸症候群などが合併している原因不明の疾患であることを説明した。そして申請者は、本剤は、海外ガイドライン

(Carville SF et al, *Ann Rheum Dis*, 67: 536-541, 2008、Clauw DJ, *Fibromyalgia: An Overview, Am J Med*, 122: S3-S13, 2009)において、FMの治療における第一選択薬の一つとされているが、現在本邦でFMに対して効能・効果を有している薬剤はなく、非ステロイド性消炎鎮痛剤、抗うつ薬、抗てんかん薬、下行性疼痛抑制系神経賦活剤(ノイロトロピン<sup>®</sup>)等が適応外で用いられていること(日本線維筋痛症学会編, *線維筋痛症診療ガイドライン2011*, 日本医事新報社, 2011、伊達久ら, *診断と治療*, 95: 839-844, 2007)、非薬物療法として、ウォーキング、体操、水泳、エアロビクス、ヨガ、太極拳等の運動療法(浦野房三, *臨床医のための線維筋痛症*, 新興医学出版社, 35-36, 2009、Ostalecki S, *Fibromyalgia: The Complete Guide from Medical Experts and Patients*, Jones and Bartlett publishers, 2007)や認知行動療法等の心理療法(本田哲三ら, *リウマチ科*, 33: 108-110, 2005)が用いられていることを説明した。その上で申請者は、国内第Ⅲ相試験(5.3.5.1.1: A0081208)において、主要評価項目である最終評価時における平均疼痛スコアについて、本剤300~450 mg/日のプラセボに対する優越性が検証されたこと、FMにおける症状を全般的に評価したPGIC及びFIQにおいても改善が認められ(「(1)本剤の有効性について、2)国内第Ⅲ相試験(5.3.5.1.1: A0081208)における有効性について」の項参照)、その他の多くの副次評価項目においても改善傾向が認められたこと、また安全性の点では、主な有害事象として傾眠、浮動性めまい、体重増加、便秘等の発現が認められたものの、その多くは軽度又は中等度で投与中止に至るものではなく、忍容性が確認されていることを踏まえると、本剤は、本邦のFM治療における第一選択薬に位置付けられると考えられ、本剤の効能・効果を「線維筋痛症」とすることは適切と考えることを説明した。

機構は、国内第Ⅲ相試験(5.3.5.1.1: A0081208)において本剤のFM患者における疼痛に対する有効性は検証されているものの、疼痛以外の身体症候等も含めたFMに対する本剤の有効性を明確に結論することは困難であることを踏まえると、本剤の効能・効果は「線維筋痛症に伴う疼痛」とすることが適切と考えるが、最終的には専門協議における検討を踏まえて判断することとしたい。また機構は、本剤はFMの治療における第一選択薬になり得ると考えるが、FMは複雑な病態を呈する一方で客観的な診断マーカーが存在せず、他のリウマチ性疾患、精神疾患との鑑別も含め適切な診断が求められること、現時



点において本邦の医療現場ではFMの疾患概念や治療について十分に認知されているとは言い難い状況であることを踏まえると、本剤が適正に使用されるよう、FMの疾患概念、診断基準及び治療法について、資材等を用いて医療現場に十分な情報提供を行うと共に、関連学会等と連携し広く啓発する必要があると考える。なお、FMに対しては薬物療法のみならず運動療法等も推奨されていることを踏まえ、本剤が投与される患者に対し、FMに対する治療法に関する情報も含めた適切な資材等を提供することも重要と考える。

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

#### 1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

#### 2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.1.1、5.3.5.2.1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、一部の実施医療機関において、他の医療機関との治験の実施に係る業務の一部委託に関する契約書の記載事項に関する不備及び治験実施計画書からの逸脱（治験薬減量に係る規定の不遵守）が認められた。以上の改善すべき事項は認められたものの、機構は、全体としては治験が GCP に従って行われ、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと判断した。

### Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、本剤の線維筋痛症に伴う疼痛に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤は、線維筋痛症に伴う疼痛においてプラセボに対する優越性が日本人で示された初めての薬剤であり、海外ガイドライン等でも第一選択薬の一つとされていることから、線維筋痛症に伴う疼痛の治療において、新たな選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考えられる。なお、本剤の効能・効果については、専門協議における検討を踏まえて最終的に判断したいと考える。また、患者背景等が有効性に及ぼす影響、体重増加、浮腫、傾眠及び浮動性めまい等の発現状況、自殺関連有害事象の発現状況、腎機能障害患者における有効性及び安全性については、製造販売後調査において検討することが必要と考える。

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

## 審査報告 (2)

平成 24 年 5 月 11 日

### I. 申請品目

[販 売 名]	リリカカプセル 25 mg、同カプセル 75 mg、同カプセル 150 mg
[一 般 名]	プレガバリン
[申 請 者 名]	ファイザー株式会社
[申請年月日]	平成 23 年 10 月 24 日

### II. 審査内容

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

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

#### (1) 本剤の効能・効果について

線維筋痛症 (FM) は原因不明の症候群であり、疼痛以外の多彩な症状の発症機序は明らかではないことも踏まえると、国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1: A0081208) から本剤投与による FM の身体的症状に対する有効性が示されたと結論することは困難との機構の考えは、専門協議でも支持された。また専門委員からは、FM は多様な症状を示すことから、主徴である疼痛に対する有効性が示されたことを効能・効果において明確化すべきであり、適正使用の観点からも重要であるとの意見が併せて示された。

以上を踏まえ機構は、本剤の効能・効果を「線維筋痛症に伴う疼痛」とするよう申請者に指示し、申請者は了承した。

#### (2) 製造販売後調査について

機構は、FM 患者を対象として、性別、年齢、前治療薬、腎機能障害等の患者背景と本剤の有効性及び安全性の関係、眼、膵臓、甲状腺に関連する有害事象の発現状況、神経系の有害事象（傾眠、浮動性めまい等）の発現状況と転倒等との関連性、体重増加及び浮腫と心血管系・呼吸器系有害事象の発現状況及びその関連性、精神系（自殺行為等）の有害事象の発現状況、離脱症状・反跳現象の発現状況等を検討するための製造販売後調査を実施するよう申請者に求めた。

申請者は、FM 患者を対象に、目標症例数を 300 例、1 症例あたりの観察期間として本剤の投与開始から 52 週間の特定使用成績調査を実施し、上記の点について検討することを説明した。また申請者は、本調査の中で FM の診断に用いた基準に関する情報について収集し、本剤が投与された患者における診断の適切性についても確認することを説明した。

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

### III. 審査報告 (1) の訂正事項

審査報告 (1) の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告 (1) の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
5	4~5	帯状疱疹後神経痛 (Postherpetic Neuralgia; PHN) 承認時提出資料 4.2.1.1-2、4.3-2、4.3-3	帯状疱疹後神経痛 (Postherpetic Neuralgia; PHN) 承認時提出資料 4.2.1.1-2、4.3-2、4.3-3
22	表 16	PHN (A0081120 試験) 150 mg/日 8.0 (7/89)、300 mg/日 18.0 (16/87)	PHN (A0081120 試験) 150 mg/日 8.0 (7/87)、300 mg/日 18.0 (16/89)

### IV. 総合評価

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

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