

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

(神経障害性疼痛)

第2部 (モジュール2) CTD の概要

2.7.1 生物薬剤学試験および関連する分析法

ファイザー株式会社

目 次

2.7.1	生物薬剤学試験および関連する分析法	3
2.7.1.1	背景および概観	3
2.7.1.2	個々の試験結果の要約	4
2.7.1.3	全試験を通しての結果の比較と解析	4
2.7.1.4	付録	4

2.7.1 生物薬剤学試験および関連する分析法

2.7.1.1 背景および概観

「末梢性神経障害性疼痛」を効能・効果とする承認時以降、新たな製剤は用いておらず、「神経障害性疼痛」を効能・効果とする本申請においては、バイオアベイラビリティ、食事の影響および生物学的同等性に関する新たな知見はない。「神経障害性疼痛」を効能・効果とするプレガバリンの承認事項一部変更承認申請時に追加した試験で用いた製剤の一覧を表1に示す。

表 1 治験で使用した製剤

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 3/3b/4 相	日本人/外国人	A0081107 (5.3.5.1.1)	プラセボ対照 国際共同	開発用製剤 ^{a)}	C	75 mg	2007年1月～2011年2月
				開発用製剤 ^{a)}	C	150 mg	
				開発用製剤	C	225 mg	
				開発用製剤	C	300 mg	
	外国人	1008-125 (5.3.5.1.2)	プラセボ対照	開発用製剤 ^{a)}	C	75 mg	2007年1月～2007年12月
	日本人	A0081252 (5.3.5.2.1)	長期投与	開発用製剤 ^{a)}	C	75 mg	2010年9月～2012年3月
				開発用製剤 ^{a)}	C	150 mg	
				開発用製剤	C	225 mg	
				開発用製剤	C	300 mg	
	外国人	1008-202 (5.3.5.2.2)		開発用製剤 ^{a)}	C	75 mg	2007年1月～2007年12月
				開発用製剤 ^{a)}	C	150 mg	
	外国人	A0081063 (5.3.5.1.3)	プラセボ対照	開発用製剤 ^{a)}	C	75 mg	2006年8月～2008年9月
開発用製剤 ^{a)}				C	150 mg		
開発用製剤				C	300 mg		

a) 市販用製剤とはカプセル殻の [] とカプセル殻の [] が異なる。

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

該当なし

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

該当なし

2.7.1.4 付録

該当なし

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

(神経障害性疼痛)

第2部 (モジュール2) CTD の概要

2.7.2 臨床薬理試験

ファイザー株式会社

目 次

2.7.2	臨床薬理試験	4
2.7.2.1	背景および概観	4
2.7.2.2	個々の試験結果の要約	5
2.7.2.3	全試験を通しての結果の比較と解析	6
2.7.2.4	特別な試験	8
2.7.2.5	付録	9

略語および用語の定義一覧

略号および用語	説明
C_{\max}	最高血漿中濃度
CLcr	クレアチニンクリアランス
t_{\max}	最高血漿中濃度到達時間
Vd/F	見かけの分布容積

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景および概観

「末梢性神経障害性疼痛」を効能・効果とする承認時以降、新たな臨床薬理試験は実施しておらず、「神経障害性疼痛」を効能・効果とする本申請においては、健康成人における薬物動態に関する新たな知見はない。

中枢性神経障害性疼痛患者における薬物動態について、現在までの知見をもとに、2.7.2.3 項に考察した。

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

該当なし

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

中枢性神経障害性疼痛患者における薬物動態は検討されていないため、現在までの知見をもとに、中枢性神経障害性疼痛がプレガバリンの薬物動態に及ぼす影響について以下に考察する。

吸収

プレガバリンは経口投与後速やかに吸収され、経口バイオアベイラビリティは、臨床用量の範囲内では、用量に関わらず、約 90%であることが確認されている¹⁾。また、健康被験者を対象として食事の影響を検討した試験において、食後投与では絶食時投与と比較してプレガバリンの吸収速度が遅延したものの、吸収の程度に影響はなかった¹⁾。

中枢性神経障害性疼痛の原因の一つである脊髄損傷の患者においては、消化管運動が低下することが知られており、脊髄損傷患者における消化管運動は、脊髄損傷の部位、程度および損傷後の経過時間によって、影響を受けることが知られている^{2,3)}。消化管運動が低下した患者においては、プレガバリンの吸収が遅延することによって、最高血漿中濃度 (C_{max}) が低下し、最高血漿中濃度到達時間 (t_{max}) が遅延すると考えられるが、プレガバリンの吸収は良好であることから、健康被験者にプレガバリンを食後投与した場合と同様に、吸収量には大きな影響はないと考えられる。また、消化管運動が亢進した患者については、プレガバリンのバイオアベイラビリティは健康な被験者においても約 90%であり、吸収は速やかであることから、プレガバリンの薬物動態に大きな影響はないと考えられる。

分布

プレガバリンは血漿蛋白にほとんど結合しないことから、プレガバリンの薬物動態は血漿蛋白を変動させる因子の影響を受けにくいと考えられる。しかしながら、プレガバリンは体水分全体に分布すると考えられることから、プレガバリンの薬物動態は体水分量の変動の影響を受ける可能性がある。体水分量は細胞内液および細胞外液から構成されるが、脊髄損傷患者においては、非活動性萎縮の影響によって、骨格筋および臓器の体細胞量を表す細胞内液量は減少し、浮腫などの影響によって、間質液や血漿などを表す細胞外液量は増加すると考えられている⁴⁾。脊髄損傷の患者では、筋肉量が低下し、体脂肪が増加することによって、健康被験者と比較して体水分量が減少することが知られており⁵⁾、対麻痺患者では約 15%減少するという報告がある⁴⁾。

また、男性と比較して女性の体水分量も約 20%低いことが報告されており⁶⁾、ポピュレーション PK 解析の結果、プレガバリンの見かけの分布容積 (Vd/F) に対しても「性別」が有意な共変量として認められている（線維筋痛症に伴う疼痛承認時 CTD 2.7.2 参照）。しかしながら、臨床薬理試験の結果に基づいて男女におけるプレガバリンの薬物動態を比較した結果、血漿中濃度に大きな差は認められず（末梢性神経障害性疼痛承認時 CTD 2.7.2 参照）、ポピュレーション PK 解析の結果、男性に対する女性の Vd/F の比（95%信頼区間）は、0.916（0.877～0.955）であったことから、性別は Vd/F に影響を及ぼさないものと考えられる（線維筋痛症に伴う疼痛承認時 CTD 2.7.2 参照）。したがって、体水分量の 20%程度の変動は、プレガバリンの薬物動態に大きな影響を与えるものではないと考える。

代謝

プレガバリンの消失経路は腎臓であるため、代謝活性の変動がプレガバリンの薬物動態に及ぼす影響はごくわずかであると考えられる。

消失

プレガバリンは主に腎排泄によって未変化体として全身循環から消失し、そのクリアランスはクレアチンクリアランス (CLcr) と比例することが確認されている。したがって、腎機能が低下した中枢性神経障害性疼痛患者においても、末梢性神経障害性疼痛患者と同様に、腎機能低下の程度に応じて用量を調節することによって、腎機能が正常な患者と同程度の血漿中プレガバリン濃度が得られると考えられる。

しかしながら、現在、あらゆる患者集団における腎機能を正確に予測する推定方法は確立されておらず^{7,8,9)}、脊髄損傷患者においても、体重に対する筋肉量の割合が低下し、血清クレアチニンの産生量が減少することから、血清クレアチニンに基づいた推定方法である Cockcroft and gault 式を用いると CLcr を過大評価してしまうことが知られている^{10,11,12)}。したがって、腎排泄によって体内から消失するプレガバリンを投与する際には、腎機能の推定方法の限界を考慮した上で、蓄尿に基づく CLcr の推定や、Cockcroft and gault 式などの推定方法に補正係数を用いることを検討し、より正確な腎機能を予測する必要があると考えられる^{10,11,12)}。プレガバリンの曝露量は腎機能低下の程度に応じて増加することから、中枢性神経障害性疼痛患者に投与する際にも、腎機能を正確に評価した上で、低用量から始め、患者ごとに状態を十分に観察し、慎重に投与する必要があると考える。

以上より、中枢性神経障害性疼痛患者において、腎機能以外の因子がプレガバリンの薬物動態に大きな影響を与える可能性は低いと考えられる。また、健康成人、帯状疱疹後神経障害性疼痛患者、糖尿病に伴う神経障害性疼痛を有する患者および線維筋痛症患者において、薬物動態に差は認められていない（線維筋痛症に伴う疼痛承認時 CTD 2.7.2 参照）。したがって、腎機能が低下した中枢性神経障害性疼痛患者においても、正確に腎機能低下の程度を推定し、末梢性神経障害性疼痛患者と同様に、腎機能低下の程度に応じて用法・用量を調節することによって、腎機能正常患者と同程度の血漿中濃度が得られると考えられる。

2.7.2.4 特別な試験

該当なし

2.7.2.5 付録

該当なし

参考文献

- 1) Bockbrader HN, Radulovic LL, Posvar EL et al. Clinical pharmacokinetics of pregabalin in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol*. 2010 Aug;50(8): 941-50.
- 2) Mestre H, Alkon T, Salazar S et al. Spinal cord injury sequelae alter drug pharmacokinetics: an overview. *Spinal Cord*. 2011 Sep;49(9):955-60.
- 3) García-López P, Pérez-Urizar J, Madrazo I et al. Oral paracetamol bioavailability in rats subjected to experimental spinal cord injury. *Biopharm Drug Dispos*. 1997 Apr;18(3):203-11.
- 4) Buchholz AC, McGillivray CF, Pencharz PB et al. The use of bioelectric impedance analysis to measure fluid compartments in subjects with chronic paraplegia. *Arch Phys Med Rehabil*. 2003 Jun;84(6):854-61.
- 5) Segal JL, Brunnemann SR. Clinical pharmacokinetics in patients with spinal cord injuries. *Clin Pharmacokinet*. 1989 Aug;17(2):109-29.
- 6) Watson PE, Watson ID, Batt RD et al. Total body water volumes for adult males and females estimated from simple anthropometric measurements. *Am J Clin Nutr*. 1980 Jan;33(1):27-39.
- 7) Stevens LA, Nolin TD, Richardson MM et al. Comparison of drug dosing recommendations based on measured GFR and kidney function estimating equations. *Am J Kidney Dis*. 2009 Jul;54(1):33-42.
- 8) Helou R. Should we continue to use the Cockcroft-Gault formula? *Nephron Clin Pract*. 2010;116(3):c172-c186.
- 9) Huang SH, Macnab JJ, Sontrop JM et al. Performance of the creatinine-based and the cystatin C-based glomerular filtration rate (GFR) estimating equations in a heterogenous sample of patients referred for nuclear GFR testing. *Transl Res*. 2011 Jun;157(6):357-67.
- 10) Chikkalingaiah KB, Grant ND, Mangold TM et al. Performance of simplified modification of diet in renal disease and Cockcroft-Gault equations in patients with chronic spinal cord injury and chronic kidney disease. *Am J Med Sci*. 2010 Feb;339(2):108-16.
- 11) Mirahmadi MK, Byrne C, Barton C et al. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine in spinal cord injury patients. *Paraplegia*. 1983 Feb;21(1):23-9.
- 12) MacDiarmid SA, McIntyre WJ, Anthony A et al. Monitoring of renal function in patients with spinal cord injury. *BJU Int*. 2000 Jun;85(9):1014-8.

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

(神経障害性疼痛)

第 2 部 (モジュール 2) CTD の概要

2.7.3 臨床的有効性

ファイザー株式会社

目 次

2.7.3	臨床的有效性	4
2.7.3.1	背景および概観.....	4
2.7.3.2	個々の試験結果の要約.....	14
2.7.3.3	全試験を通しての結果の比較と解析.....	17
2.7.3.3.1	試験対象集団.....	17
2.7.3.3.2	全有効性試験の結果の比較検討	24
2.7.3.3.3	部分集団における結果の比較.....	36
2.7.3.4	推奨用法・用量に関する臨床情報の解析	40
2.7.3.5	効果の持続, 耐薬性	57
2.7.3.6	付録.....	63

略語および用語の定義一覧

ANCOVA	Analysis of Covariance : 共分散分析
ASIA	American Spinal Injury Association : 米国脊髄損傷学会
CI	Confidence Interval : 信頼区間
CLcr	クレアチニンクリアランス
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
DAAC	Duration-Adjusted Average Change
GABA	Gamma aminobutyric acid : γ -アミノ酪酸
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale : 不安とうつ状態を評価する調査票
ITT	Intent-to-treat
LOCF	Last Observation Carried Forward
mBOCF	Modified Baseline Observation Carried Forward
mITT	Modified Intent-to-treat
MMRM	Mixed Model Repeated Measures : 経時的繰り返し測定モデル
MOS-Sleep Scale	Medical Outcomes Study-Sleep Scale : 医療調査結果 - 睡眠調査
PGIC	Patient Global Impression of Change : 患者による印象
PPI	Present Pain Intensity : 現在の痛みの程度
SD	Standard Deviation : 標準偏差
SE	Standard Error : 標準誤差
SF-MPQ	Short-Form McGill Pain Questionnaire : 短縮版 McGill 痛み質問票
VAS	Visual Analogue Scale : ビジュアルアナログスケール

2.7.3 臨床的有効性

神経障害性疼痛は、「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」と定義され^{参考文献1),2)}、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3)}。

神経障害性疼痛は様々な疾患・病態で認められ、原因となる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2)}。しかし、原因が異なっても、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^{参考文献3)}。

国内の専門家は、末梢性神経障害性疼痛の代表的な疾患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、中枢性神経障害性疼痛の代表的な疾患を脊髄損傷後疼痛および脳卒中後疼痛と捉えている^{参考文献4)}。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、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）の適応を取得するためには末梢性神経障害性疼痛の2つ以上の病態に対する有効性が確認された上で、さらに1つの中枢性神経障害性疼痛の病態に対して有効性を確認する必要があるとされている。

本薬はすでに「末梢神経障害性疼痛」の効能・効果が承認されており、今回、中枢性神経障害性疼痛の代表的な病態モデルである脊髄損傷後疼痛患者を対象とした二重盲検試験（国際共同試験）と脊髄損傷後疼痛患者、脳卒中後疼痛および多発性硬化症疼痛患者を対象とした長期投与試験においてプレガバリンの有効性および安全性を確認できたことから、「神経障害性疼痛」を効能・効果とする承認事項一部変更承認申請を行うこととした。

2.7.3.1 背景および概観

臨床的有効性の背景

神経障害性疼痛の臨床症状としては、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5),6)}。

日本における脊髄損傷患者数は、平成18年身体障害児・者実態調査結果^{参考文献7)}によると、脊髄損傷Ⅰ（対まひ）と脊髄損傷Ⅱ（四肢まひ）を合わせて約57000人存在する。脊髄損傷受傷後に疼痛を生じる患者については、日本せきずい基金による調査によると、生活に支障をきたす痛みを持つ患者は脊髄損傷患者の26.0%という結果であった。中枢性神経障害性疼痛を対象とした海外の調査では、脊髄損傷受傷後に中枢性神経障害性疼痛を示唆する、脊髄損傷部位（受傷高位）より下位の神経障害性疼痛が残存している患者は脊髄損傷患者の10~19%と報告されている^{参考文献8),9)}。また、文献では、脳卒中患者の1~4%^{参考文献10),11)}、多発性硬化症の23.6%^{参考文献12)}が中枢性神経障害性疼痛を有すると報告されている。

日本ペインクリニック学会の神経障害性疼痛のガイドライン^{参考文献13)}によると、中枢性神経障害性疼痛の薬物療法は、末梢性神経障害性疼痛の疾患・病態に対する薬物療法の推奨事項に準じて治療することが妥当であるとされており、神経障害性疼痛薬物療法アルゴリズムとして三環系抗うつ薬（アミトリプチリン、ノルトリプチリン、イミプラミン）およびカルシウムチャネル $\alpha_2\text{-}\delta$ リガンド（ガバペンチン、プレガバリン）が第一選択薬とされている。またワクシニアウィルス接種家兎炎症皮膚抽出液、デュロキセチン、メキシレチンが第二選択薬、麻薬性鎮痛薬が第三選

扱薬とされている。しかし、本邦では中枢性神経障害性疼痛およびそれに含まれる特定の病態に対する適応症を取得している薬剤はなく、また薬物療法、非薬物療法のいずれも、中枢性神経障害性疼痛に対する有効性は十分に検証されていないことから、プレガバリンは有益な薬剤であると考えられる。

開発の経緯

プレガバリンは哺乳類の神経伝達物質である γ -アミノ酪酸 (GABA) の誘導体のひとつであり、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して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により、鎮痛作用を発揮すると考えられている。

2012年7月現在、プレガバリンは日本、米国、欧州連合諸国、中華人民共和国をはじめとする世界 120 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。

国内においては、2010年4月に「帯状疱疹後神経痛」の製造販売承認を取得し、2010年10月に「末梢性神経障害性疼痛」の承認事項一部変更の承認を取得した。

中枢性神経障害性疼痛については、20[]年[]月に医薬品医療機器総合機構と対面助言を行い、[]および[]について助言ならびに合意を得て、20[]年[]月より脊髄損傷後疼痛患者を対象とした国際共同プラセボ対照試験（治験 No.A0081107）、同年9月より脊髄損傷後疼痛、脳卒中後疼痛および多発性硬化症に伴う疼痛を対象とした国内長期投与試験（治験 No.A0081252）を実施し、本承認事項一部変更承認申請を行った。

なお、2012年6月に「線維筋痛症に伴う疼痛」の承認事項一部変更の承認を取得した。

2.7.3.1.1 試験デザイン

プレガバリンの中枢性神経障害性疼痛に対する有効性を検討するために用いた試験の一覧を表1に示した。

中枢性神経障害性疼痛に対するプレガバリンの有効性の評価には、脊髄損傷後疼痛を対象とした国際共同プラセボ対照試験（治験 No.A0081107）および外国プラセボ対照試験（治験 No.1008-125）を評価資料として用いた。第3b/4相試験である脳卒中後疼痛を対象にした外国プラセボ対照試験（治験 No.A0081063）は参考資料として示した。いずれの試験も多施設共同、プラセボ対照、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験として実施した。長期投与の有効性の評価には脊髄損傷後疼痛、脳卒中後疼痛、多発性硬化症疼痛を対象とした国内長期投与試験（治験 No.A0081252）および脊髄損傷後疼痛を対象とした外国長期投与試験（治験 No.1008-202）を評価資料とした。

表 1 中枢性神経障害性疼痛に対する有効性評価に用いた試験：プラセボ対照試験

区分	治験 No. (CTD No.) 評価/参考	開発相	対象疾患	スクリー ニング期	治療期			減量期	投与群
					用量調節期	維持用量期	合計		
国際 共同	A0081107 (5.3.5.1.1) 評価	3 相	脊髄損傷 後疼痛	1~2 週	4 週	12 週	16 週	1 週	プレガバリン 150~600 mg/日 プラセボ
外国	1008-125 (5.3.5.1.2) 評価	3b 相	脊髄損傷 後疼痛	1 週	3 週	9 週	12 週	—	プレガバリン 150~600 mg/日 プラセボ
	A0081063 (5.3.5.1.3) 参考	3b/4 相	脳卒中後 疼痛	2 週	4 週	8 週	12 週	1 週	プレガバリン 150~600 mg/日 プラセボ

表 2 中枢性神経障害性疼痛に対する有効性評価に用いた試験：長期投与試験

区分	治験 No. (CTD No.) 評価/参考	開発相	対象疾患	試験期間	投与量	先行試験
国内	A0081252 (5.3.5.2.1) 評価	3 相	脊髄損傷後疼痛 脳卒中後疼痛 多発性硬化症疼痛	52 週 ^{a)}	150~600 mg/日	治験 No.A0081107 ^{b)}
外国	1008-202 (5.3.5.2.2) 評価	3b 相	脊髄損傷後疼痛	規定せず ^{c)}	150~600 mg/日	治験 No.1008-125

a) 用量調節期 (4 週間)、維持用量期 (48 週間)。維持用量期終了後に減量期 (受診 11 における用量が 300 mg/日以上) の被験者のみ、1 週間) を設定した。

b) 治験 No.A0081107 を完了した日本人被験者に加え、新規に脳卒中後疼痛または多発性硬化症に伴う疼痛を有する日本人被験者を組み入れた。

c) 本試験は 2005 年 4 月 13 日に実施国 (オーストラリア) にてプレガバリンの販売承認を取得した後に終了した。

投与期間および治験スケジュール

1~2 週間のスクリーニング期を設けて被験者の疼痛スコアを確認し、痛みの日誌を過去 7 日間のうち 4 日以上適切に記入しており、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、二重盲検下でプレガバリンまたはプラセボを投与した。

二重盲検期開始後 3~4 週間を用量調節期とし、用量調節期終了後、維持用量期に移行し、用量調節期で決定した至適用量のプレガバリンまたはプラセボを投与した。治療期の投与期間は、12~16 週間とした (表 1)。試験終了に際し、治験 No.A0081107 および A0081063 では 1 週間の減量期を設けた。治験 No.1008-125 では長期投与試験 (治験 No.1008-202) に移行しない被験者に対しては、1 週間の経過観察期を設け、試験を終了することとした。

治験スケジュールの概略を図 1 に示した。

図 1 治験スケジュールの概略



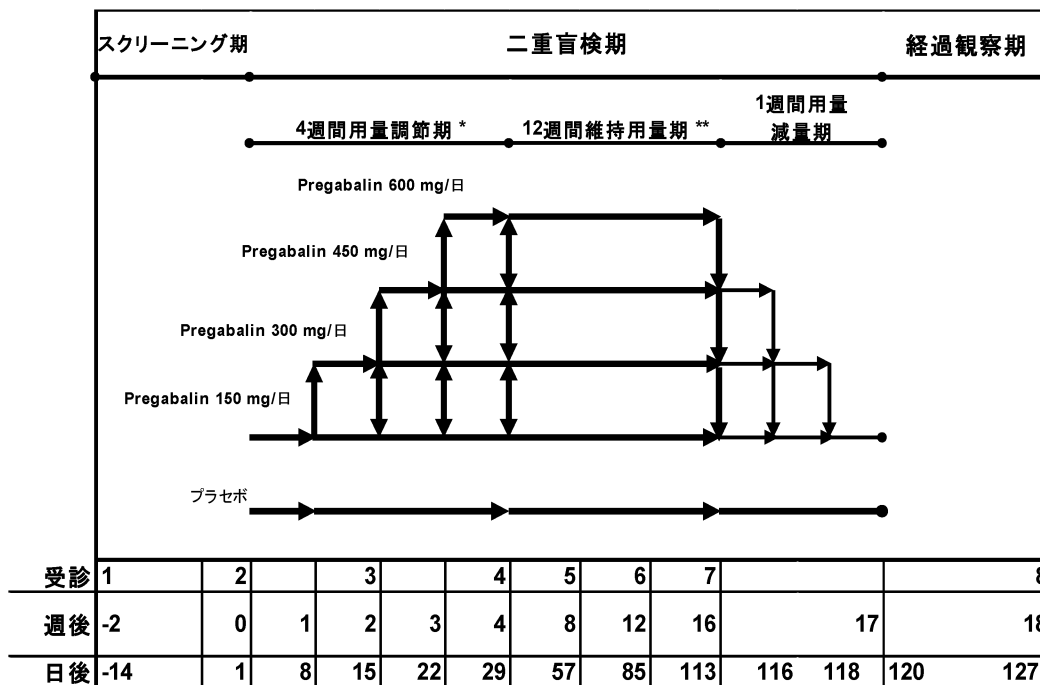
- a) 治験 No.A0081107, A0081063 で設けた。
- b) 治験 No.1008-125 では、長期投与試験（治験 No.1008-202）に移行しない被験者のみ対象とした。
- c) 治験 No.A0081107 では、1 週間の経過観察期を経た後、日本人被験者のみ長期投与試験（治験 No.A0081252）へ移行した。
治験 No.1008-125 では、長期投与試験（治験 No.1008-202）に移行する被験者は1 週間の経過観察期を経ずに移行した。

用法・用量

用法は、いずれの試験も 1 日 2 回投与とした。

国際共同プラセボ対照試験（治験 No.A0081107）の治験デザインを図 2 に示した。用量調節期では、150 mg/日より投与を開始し、有効性および忍容性に依拠して 600 mg/日までの範囲で 150 mg/日ずつ増減することとした。維持用量期には至適用量のプレガバリン(150 mg/日, 300 mg/日, 450 mg/日または 600 mg/日) またはプラセボを投与することとし、増量は不可、減量は忍容できない有害事象が発生した場合に 1 回 1 段階（150 mg/日）のみ可能とした。治療期終了後は 1 週間の減量期にて漸減し、投与を終了した。減量期の投与スケジュールを表 3 に示した。

図 2 治験デザイン（治験 No.A0081107）



* 用量は臨床反応および忍容性に基づいて調整する。

** 忍容できない有害事象が発生した場合は、維持用量期間中に1段階の用量減量を1回行うことができる。

表 3 減量期の投与スケジュール (治験 No.A0081107)

減量期	第 113 日 (受診 7)	第 114 日	第 115 日	第 116 日	第 117 日	第 118 日	第 119 日
プラセボ	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
150 mg/日	75/75	75/75	75/75	75/75	75/75	75/75	75/75
300 mg/日	150/75	75/75	75/75	75/75	75/75	75/75	75/75
450 mg/日	225/150	150/150	150/150	75/75	75/75	75/75	75/75
600 mg/日	300/225	225/225	225/225	150/150	150/150	75/75	75/75

治験 No.A0081107 治験実施計画書 Table1 より引用

朝 (mg)/夕 (mg)

外国プラセボ対照試験 (治験 No.1008-125) では、用量調節期において 150 mg/日より投与を開始し、有効性および忍容性に応じて 600 mg/日までの範囲で 150 mg/日、300 mg/日、600 mg/日と 1 段階ずつ増減することとした。維持用量期には至適用量のプレガバリン (150 mg/日、300 mg/日または 600 mg/日) またはプラセボを投与することとし、用量の増減は不可とした。

参考資料とした外国プラセボ対照試験 (治験 No.A0081063) では、用量調節期において、1 週目は 150 mg/日、2 週目は 300 mg/日、3 および 4 週目は有効性および忍容性に応じて 600 mg/日までの範囲で 150 mg/日、300 mg/日、600 mg/日と 1 段階ずつ増減することとし、減量は 1 回のみ可能とした。維持用量期には至適用量のプレガバリン (150 mg/日、300 mg/日または 600 mg/日) またはプラセボを投与することとし、用量の増減は不可とした。減量期においてプレガバリン 150 mg/日またはプラセボを 1 週間投与した後、投与を終了した。なお、本試験では CLcr が 30 mL/min 以上の被験者を組み入れ可能とし、CLcr が 60 mL/min 未満の被験者については、投与量が 300 mg/日を超えないこととした。

国内長期投与試験 (治験 No.A0081252) では、用量調節期中 150 mg/日より投与を開始し、有効性および忍容性に応じて 600 mg/日までの範囲で 150 mg/日ずつ増減することとした。維持用量期には至適用量のプレガバリン (150 mg/日、300 mg/日、450 mg/日または 600 mg/日) の投与を受けることとし、有効性および忍容性に問題がある場合のみ 1 段階 (150 mg/日) ずつの用量調節を可能とした。

外国長期投与試験 (治験 No.1008-202) では、150 mg/日より投与を開始し、有効性および忍容性に応じて 150 mg/日～600 mg/日の範囲で用量調節可能とした。

2.7.3.1.2 対象集団

脊髄損傷後疼痛を対象としたプラセボ対照試験 2 試験では、いずれも人種を問わず、18 歳以上の男女 (妊婦および授乳婦を除く) を対象とし、無作為化前の 7 日間のうち痛みの日誌を 4 日間以上記録しており、かつその 7 日間の疼痛スコアが 4 以上である、3 ヶ月以上持続または 6 ヶ月以上寛解と再発が続いている脊髄損傷後疼痛を有する被験者を組み入れた。脊髄損傷後疼痛を対象としたプラセボ対照試験の主な組み入れ基準を表 4 に示した。

表 4 脊髄損傷後疼痛を対象としたプラセボ対照試験における主な組み入れ基準：
治験 No.A0081107（評価），1008-125（評価）

治験 No.A0081107	治験 No.1008-125
<ul style="list-style-type: none"> ・ 無作為割付前の7日間のうちに痛みの日誌が4日以上記録されており，11 評点による疼痛スコアの平均が4以上である患者 ・ 12 ヶ月以上罹患している完全または不完全脊髄損傷と診断され，神経学的診断による損傷高位（NLI）が C2-T12 である患者 ・ 疼痛は脊髄損傷受傷後に発症し，3 ヶ月以上持続するまたは 6 ヶ月以上寛解と再発が続いている患者 ・ Bryce / Ragnarsson 脊髄損傷後疼痛分類法のタイプ 14 または 15 に該当する，下位レベル（below-level）の神経障害性疼痛が認められる患者 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 無作為割付前の7日間のうちに痛みの日誌が4日以上記録されており，11 評点による疼痛スコアの平均が4以上である患者 ・ 観察期開始時および治療期開始時の痛みの VAS 値が 40 mm 以上である患者 ・ 疼痛は脊髄損傷受傷後に発症し，3 ヶ月以上持続するまたは 6 ヶ月以上寛解と再発が続いている患者 ・ 国際疼痛学会（IASP）で中枢神経の損傷や機能障害による痛みと定義される中枢性の疼痛が認められる患者

参考資料とした脳卒中後疼痛を対象としたプラセボ対照試験（治験 No.A0081063）でも同様に，人種を問わず，18 歳以上の男女（妊婦および授乳婦を除く）で，無作為化の 4 ヶ月以上前に脳卒中の既往があり，スクリーニングの 3 ヶ月以上前から中枢性脳卒中後疼痛を有している被験者を対象とした。また，無作為化前の 7 日間のうち痛みの日誌を 4 日間以上記録しており，かつその 7 日間の疼痛スコアが 4 以上であり，痛みの VAS 値が 40 mm 以上の被験者を組み入れた。

国内長期試験については，先行する治験 No.A0081107 試験から本治験に移行した脊髄損傷後疼痛患者および本長期投与試験から新規に参加する脳卒中後疼痛，多発性硬化症疼痛の日本人患者を対象とした。移行例および新規参加例の主な組み入れ基準を表 5 に示した。

表 5 国内長期投与試験における組み入れ基準：治験 No.A0081252

先行試験からの組み入れ例	新規組み入れ例
<ul style="list-style-type: none"> ・ A0081107 試験において、規定された試験期間を完了した被験者 ・ A0081107 試験の治療期終了時までの有効性に関する評価が完了した被験者 	<p>以下 a, b のいずれかに該当し、観察期開始時および治療期開始時の痛みの VAS 値が 40 mm 以上である患者</p> <p>a. 下記に規定される、脳卒中後中枢性神経障害性疼痛を有する患者</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 脳卒中の部位に皮膚知覚伝導路（脊髄～視床～皮質）が含まれていることが、画像（CT または MRI）および神経学的所見の両方から証明されており、中枢性神経障害性疼痛の部位とも矛盾が無い ・ 中枢性神経障害性疼痛が、脳卒中によって感覚障害が生じている部位に存在している ・ 脳卒中後中枢性神経障害性疼痛を発症してから、6 ヶ月以上経過している <p>b. 下記に規定される、多発性硬化症に伴う中枢性神経障害性疼痛を有する患者</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ McDonald の診断基準（2005 年改訂版）により多発性硬化症と診断されている ・ 6 ヶ月以上状態が安定した中枢性神経障害性疼痛を有する ・ EDSS（総合障害度）6.5 未満

脊髄損傷後疼痛患者を対象とした外国長期試験（治験 No.1008-202）は、先行試験（治験 No.1008-125）からの移行例を対象として実施した。ただし、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および先行試験の治験手順に遵守不良であった被験者は組み入れしないこととした。

2.7.3.1.3 有効性の評価

各プラセボ対照試験の有効性の評価項目の概略を表 6 に示し、本項に各評価項目の詳細を示した。それぞれの評価項目の統計解析方法は 2.7.3.1.4.2 項に記載した。

中枢性神経障害性疼痛の評価における主要評価項目は、痛みの日誌から算出した平均疼痛スコア（以下、疼痛スコア）とした。

表 6 各試験の有効性の評価項目

	治験 No.A0081107 (評価)	治験 No.1008-125 (評価)	治験 No.A0081063 (参考)
主要評価項目	疼痛スコアのベースラインからの平均変化量 (DAAC)	最終評価時の疼痛スコア (LOCF)	最終評価時の疼痛スコア (LOCF)
その他の評価項目	疼痛スコアのベースラインからの変化量 (mBOCF, BOCF, LOCF) レスポnderの割合 睡眠障害スコア PGIC HADS MOS-Sleep Scale NPSI mBPI-10 QANeP	疼痛スコア (BOCF) レスポnderの割合 睡眠障害スコア PGIC HADS MOS-Sleep Scale SF-MPQ SWLS Q-LES-Q BSI-18	疼痛スコア (BOCF) 疼痛スコアのベースラインからの平均変化量 (DAAC) レスポnderの割合 睡眠障害スコア PGIC HADS MOS-Sleep Scale SF-MPQ NPSI CGIC QANeP EQ-5D

BSI-18：簡易症状調査票 18 項目，CGIC：医師による印象，EQ-5D：Euro Quality of Life，HADS：不安とうつ状態を評価する調査票，mBPI-10：修正版簡易疼痛調査 10 項目，MOS-Sleep Scale：医療調査結果 - 睡眠調査，NPSI：神経因性疼痛評価質問票，PGIC：患者による印象，QANeP：神経障害性疼痛の定量的評価，Q-LES-Q：生活の楽しみおよび満足度質問票，SF-MPQ：短縮版 McGill 痛み質問票，SWLS：人生に対する満足尺度

2.7.3.1.3.1 疼痛スコア

被験者は毎日起床時に、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、痛みの日誌に記録した。

過去 24 時間の痛みの程度を最もよく表している数字を選んでください。(○をつける数字は 1 つだけにしてください。)										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
痛みなし										これ以上ない痛み

この痛みの日誌より、投与期間で調整した疼痛スコアのベースラインからの平均変化量(Duration Adjusted Average Change : DAAC)，最終評価時の疼痛スコア，週ごとの疼痛スコアを算出した。また、最終評価時の疼痛スコアがベースラインから 30%以上および 50%以上減少した被験者をレスポnderと定義し、30%レスポnderおよび 50%レスポnderをそれぞれ算出した。

2.7.3.1.3.2 睡眠障害スコア

睡眠障害スコアは睡眠の日誌を用いて連日評価した。

被験者は毎日起床時に、過去 24 時間に痛みのために眠りが妨げられた程度を、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)] の 11 段階で評価した。

過去 24 時間で、痛みのために眠りが妨げられた程度を最もよく表している数字を選んでください。(○をつける数字は 1 つだけにしてください。)										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
眠りは妨げられなかった										完全に妨げられた (痛さのあまり眠れなかった)

2.7.3.1.3.3 患者による印象 (PGIC)

被験者は最終評価時に、二重盲検期開始時と比較した現在の印象を、1 (非常に良くなった) ~7 (非常に悪くなった) の7段階で評価した。

1: 非常に良くなった	2: 良くなった	3: 少し良くなった	4: 変わらなかった
5: 少し悪くなった	6: 悪くなった	7: 非常に悪くなった	

2.7.3.1.3.4 医療調査結果 - 睡眠調査 (MOS-Sleep Scale)

MOS-Sleep Scale は、睡眠の主要な構造を評価する 12 項目の質問から構成される。質問は 9 項目の全般的な睡眠障害の指標とともに、睡眠障害、いびき、目がさめた時の息切れや頭痛、睡眠量、十分な睡眠、最適な睡眠、傾眠の 7 項目に細分類されている。

2.7.3.1.3.5 HADS

HADS は、不安 (HADS-A) および抑うつ状態 (HADS-D) の 2 つのサブスケールからなる自己記入式質問票である。各サブスケールは 7 項目からなり、いずれも総スコアは 0~21 の範囲となる。0~7 は正常、8~10 は軽度の障害、11~14 は中等度の障害、15~21 は重度の障害という 4 つの区分に従って解釈する。

2.7.3.1.4 統計解析

2.7.3.1.4.1 解析対象集団

割り付けられたすべての被験者のうち少なくとも 1 回は治験薬を服用し、投与後に少なくとも 1 回有効性評価が行われた被験者集団を Intent to Treat (ITT) ^{注1)} と定義した。

治験 No.A0081107 では、治験実施計画書の改訂 (2008 年 2 月 12 日) 以前に無作為化された 8 例を ITT から除いた集団を modified Intent-to-Treat (mITT) とし、有効性解析における主要な解析対象集団は mITT とした。治験 No.1008-125 および A0081063 では、ITT を有効性解析における主要な解析対象集団とした。

2.7.3.1.4.2 解析方法

評価資料とした治験 No.A0081107 および治験 No.1008-125 における統計解析方法の概略を評価項目ごとに表 7 に示し、詳細を各有効性評価の表ごとに脚注に記載した。各試験とも、プレガバリン群とプラセボ群との比較を行い、検定は有意水準 0.05 の両側検定をそれぞれ用いた。

注1) 治験 No.A0081107 では、治験薬を少なくとも 1 回服用した被験者集団を ITT とした。

表 7 解析方法, 比較, 評価時点および主要解析対象集団 (治験 No.A0081107, 1008-125)

評価項目	統計解析方法	比較, 評価時点			主要解析対象集団 ^{b)}
		試験群	対照群	評価時点	
投与期間で調整した疼痛スコアの平均変化量 (DAAC)	ANCOVA	プレガバリン	プラセボ	治療期	ITT
最終評価時の疼痛スコアのベースラインからの変化量 ^{a)} (mBOCF, LOCF)	ANCOVA	プレガバリン	プラセボ	最終評価時	ITT
週ごとの疼痛スコア	MMRM 法	プレガバリン	プラセボ	各評価時点	ITT
レスポnderの割合	ロジスティック回帰モデル	プレガバリン	プラセボ	最終評価時	ITT
PGIC	CMH 法	プレガバリン	プラセボ	最終評価時	ITT
最終評価時の睡眠障害スコアのベースラインからの変化量 ^{a)} (LOCF)	ANCOVA	プレガバリン	プラセボ	最終評価時	ITT
週ごとの睡眠障害スコア	ANCOVA/MMRM 法	プレガバリン	プラセボ	各評価時点	ITT
MOS-Sleep Scale	ANCOVA	プレガバリン	プラセボ	最終評価時	ITT
HADS	ANCOVA	プレガバリン	プラセボ	最終評価時	ITT

a) 治験 No.1008-125 では、いずれも最終評価時のスコアを評価項目とした。

b) 治験 No.A0081107 では mITT とした (週ごとの睡眠障害スコアを除く)。

主要評価項目である疼痛スコアについては、投与期間で調整した治療期の疼痛スコアのベースラインからの平均変化量 (DAAC) および mBOCF 法^{注1)} または LOCF 法^{注2)} により欠測値を補完した最終評価時の疼痛スコアのベースラインからの変化量を算出した。

DAAC は、疼痛スコアのベースライン後のすべてのスコアの平均値からベースラインのスコアを差し引いた平均変化量に、参加期間の規定治療期間に対する割合を乗じた値とした。

最終評価時の平均疼痛スコアのベースラインからの変化量は、欠損値を mBOCF 法および LOCF 法にて補完し、算出した。DAAC および最終評価時の疼痛スコアのベースラインからの変化量 (mBOCF, LOCF) のいずれも、投与群および施設を因子、ベースラインの疼痛スコアおよびベースラインの痛みに関する思考の評価の総スコア^{注3)} を共変量とする共分散分析を用いて、プレガバリン群とプラセボ群との比較を行った。また、週ごとの平均疼痛スコア変化量については、繰り返し測定値の解析法 (Mixed Model Repeated Measures : MMRM) を用いた。

30%および 50%レスポnderについては、投与群および施設を因子とし、ベースラインの疼痛スコアおよび痛みに関する思考の評価の総スコア^{注3)} を共変量とするロジスティック回帰モデル、患者による印象 (PGIC) については、施設を層別因子とする修正リジッド変換を用いた CMH 法によりプレガバリン群とプラセボ群との比較を行った。

最終評価時の睡眠障害スコア, MOS-Sleep Scale, HADS については、投与群および施設を因子、ベースラインのスコアを共変量とする共分散分析を用いて、プレガバリン群とプラセボ群との比較を行った。

注1) 有害事象による中止例ではベースライン値により、その他の中止例では中止時前 (7日間) の値により欠測値を補完した。

注2) 中止例では中止時前 (7日間) の値により欠測値を補完した。

注3) 治験 No.A0081107 のみ

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

中枢性神経障害性疼痛に対する有効性の評価に用いた全試験について、試験結果の要約を本項に示し、試験の一覧を表 1 および 2.7.6 (1) の臨床試験一覧表に示した。

2.7.3.2.1 プラセボ対照試験

2.7.3.2.1.1 脊髄損傷後疼痛

治験 No.A0081107 (5.3.5.1.1) 評価

本治験は、脊髄損傷後の中枢性神経障害性疼痛患者を対象として、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同試験として実施した。2 週間のスクリーニング期終了後、組み入れ基準に合致した被験者は無作為にプラセボ群またはプレガバリン群 (150~600 mg/日) に割り付けられた。4 週間の用量調節期の後、維持用量期に移行し、用量調節期にて決定した用量を 12 週間投与することとした。合計 16 週の治療期終了後、1 週間の減量期にて用量を漸減し、投与を終了した。

プラセボ 107 例、プレガバリン 112 例が治験薬の投与を受け、プラセボ群の 91 例、プレガバリン群の 93 例が治験を完了した。治療期における平均投与量^{注1)}は、プラセボ群 411.3 mg/日、プレガバリン群 357.0 mg/日であった。

投与期間で調整した疼痛スコアのベースラインからの平均変化量 (DAAC) の最小二乗平均は、プラセボ群-1.07、プレガバリン群-1.66 であり、プラセボ群に比べプレガバリン群の変化量が大きく、統計的に有意な差が認められた ($p=0.0032$)。最終評価時における疼痛スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均は、mBOCF ではプラセボ群-1.22、プレガバリン群-1.92、LOCF ではプラセボ群-1.25、プレガバリン群-2.02 であり、プラセボ群に比べプレガバリン群の変化量が大きく、統計的に有意な差が認められた (mBOCF : $p=0.0066$, LOCF : $p=0.0028$)。最終評価時において、疼痛スコアがベースラインと比較して 30%以上減少した被験者の割合は、プラセボ群で 31.4%、プレガバリン群で 45.7%であり、プラセボ群に比べプレガバリン群における割合が高く、統計的に有意な差が示された ($p=0.0390$)。最終評価時における患者による印象 (PGIC) の 7 段階のカテゴリに対する投与群間の比較において、プレガバリン群において統計的に有意な改善が示された ($p=0.0006$)。最終評価時における睡眠障害スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均 (LOCF) は、プラセボ群と比較してプレガバリン群で大きく、統計的に有意な差が認められた ($p<0.0001$)。

治験 No.1008-125 (5.3.5.1.2) 評価

本治験は、脊髄損傷後の中枢性神経障害性疼痛患者を対象として、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同試験として実施した。1 週間のスクリーニング期終了後、組み入れ基準に合致した被験者は無作為にプラセボ群またはプレガバリン群 (150~600 mg/日) に割り付けられた。3 週間の用量調節期の後、維持用量期に移行し、用量調節期にて決定した用量を 9 週間投与することとした。

注1) 治験実施計画書第 2 版改訂 (可変用量試験へ変更) 以前に組み入れられた被験者 8 例を除く

プラセボ群 67 例、プレガバリン群 70 例が治験薬の投与を受け、プラセボ群 37 例、プレガバリン群 49 例が治験を完了した。治療期における平均投与量は、プラセボ群 438.2 mg/日、プレガバリン群 387.6 mg/日であった。

投与期間で調整した疼痛スコアのベースラインからの平均変化量 (DAAC) の最小二乗平均は、プラセボ群 -0.39、プレガバリン群 -1.51 であり、プラセボ群に比べプレガバリン群の変化量が大きく、統計的に有意な差が認められた ($p < 0.0001$)。最終評価時の疼痛スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均は、BOCF ではプラセボ群 -0.38、プレガバリン群 -1.38、LOCF ではプラセボ群 -0.433、プレガバリン群 -1.967 であり、プラセボ群に比べプレガバリン群の変化量が大きく、統計的に有意な差が認められた (いずれも $p < 0.001$)。最終評価時に平均疼痛スコアがベースラインと比較して 30%以上減少した被験者の割合は、プラセボ群 16.4%、プレガバリン群 42.0% であり、プラセボ群に比べてプレガバリン群の割合が高く、統計的に有意な差が認められた ($p = 0.001$)。最終評価時における患者による印象 (PGIC) の 7 段階のカテゴリーに対する投与群間の比較において、プレガバリン群において統計的に有意な改善が示された ($p < 0.001$)。最終評価時の睡眠障害スコアのベースラインからの変化 (LOCF) の最小二乗平均は、プラセボと比較してプレガバリン群で大きく、統計的に有意な差が認められた ($p < 0.001$)。

2.7.3.2.1.2 脳卒中後疼痛

治験 No.A0081063 (5.3.5.1.3) 参考

本治験は、脳卒中後疼痛患者を対象として、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同試験として実施した。

2 週間のスクリーニング期終了後、組み入れ基準に合致した被験者は無作為にプラセボ群またはプレガバリン群 (150~600 mg/日) に割り付けられた。4 週間の用量調節期の後、維持用量期に移行し、用量調節期にて決定した用量を 8 週間投与することとした。維持用量期終了後、1 週間の減量期にて用量を漸減し、投与を終了した。

プレガバリン群 110 例、プラセボ群 109 例に治験薬が投与された。このうち、プレガバリン群 93 例、プラセボ群 90 例が治験を完了した。プレガバリン群の治療期における平均投与量は、356.8 mg/日であった。

投与期間で調整した疼痛スコアの平均変化量 (DAAC) の最小二乗平均は、プラセボ群で -0.9、プレガバリン群で -1.4 であり、プラセボ群に比べプレガバリン群の変化量が大きかったが、統計的に有意な差は認められなかった ($p = 0.055$)。最終評価時における疼痛スコアの最小二乗平均は、BOCF および LOCF のいずれもプラセボ群 5.0、プレガバリン群 4.8 であり、プラセボ群に比べプレガバリン群の疼痛スコアが小さかったが、統計的に有意な差は認められなかった (LOCF: $p = 0.578$, BOCF: $p = 0.654$)。最終評価時の疼痛スコアがベースラインに比べ 30%以上減少した被験者は、プラセボ群 32.4%、プレガバリン群 44.4% であり、プラセボ群に比べプレガバリン群のレスポンスの割合が高かったが、統計的に有意な差は認められなかった ($p = 0.087$)。患者による印象 (PGIC) および最終評価時の睡眠障害スコアにおいて、投与群間で統計的に有意な差は認められなかった。

2.7.3.2.2 長期投与試験

2.7.3.2.2.1 脊髄損傷後疼痛, 脳卒中後疼痛, 多発性硬化症疼痛

治験 No.A0081252 (5.3.5.2.1) 評価

本治験は、先行する A0081107 試験から本治験に移行した脊髄損傷後の中枢性神経障害性疼痛患者および本治験から新規に参加する脳卒中後疼痛, 多発性硬化症疼痛の日本人患者を対象として、53 週間 (減量期を含む) の非盲検試験として実施した。

先行試験終了後、150 mg/日より投与を開始した。150 mg/日を 1 週間投与後、安全性と痛みに対する効果を考慮し、用量 (維持用量 150 mg/日, 300 mg/日, 450 mg/日または 600 mg/日) を 1 段階ずつ増減した。治療期終了後、1 週間の減量期にて用量を漸減し、投与を終了した。

本治験では、103 例がプレガバリンの投与を受け、84 例が治験を完了し、19 例が中止した。

VAS 値および PPI スコアのベースライン^{注1)} から最終評価時までの変化 (平均値) は、それぞれ -20.1, -0.7 であり、いずれも改善が認められた。その他、SF-MPQ の痛みの表現語の各スコア (感覚的スコア, 情動的スコア, 総スコア) においても改善が示された。

2.7.3.2.2.2 脊髄損傷後疼痛

治験 No.1008-202 (5.3.5.2.2) 評価

本治験は、脊髄損傷後の中枢性神経障害性疼痛患者を対象として、プラセボ対照試験 (治験 No.1008-125) の非盲検延長試験として実施した。

先行試験 (治験 No.1008-125) 終了時の受診の後、非盲検下にて、適格例にプレガバリン 150 mg/日 (75 mg BID) の投与を開始した。忍容性が良好な状態で最大の効果を得るため、必要に応じてプレガバリンの用量を 150~600 mg/日の範囲内で調節することとした。プレガバリンの非盲検投与期間中は、3 ヶ月ごとに休薬期間を設定することとした。休薬期間の開始は、プレガバリンの投与を完全に中止した時点とし、疼痛の再発が認められた時点もしくは 28 日経過時点で終了した。休薬期間中に再発が認められた被験者にはプレガバリン投与を再開し、さらに 3 ヶ月間投与を継続できるものとした。休薬期間中に再発が認められなかった被験者については治験を中止することとした。休薬期間開始前または治験中止時は、1~2 日ごとに 100~150 mg/日ずつ減量しながら最長 7 日間をかけてプレガバリンの投与を中止することとした。

本試験に組み入れられた 104 例のうち、先行試験 (治験 No.1008-125) において、51 例はプレガバリン、53 例はプラセボの投与を受けていた。治験を完了した被験者は 60 例であった。

VAS 値および PPI スコアのベースライン^{注2)} から最終評価時までの変化 (平均値) は、それぞれ -7.9, -0.3 であり、いずれも改善が認められた。その他、SF-MPQ の痛みの表現語の各スコア (感覚的スコア, 情動的スコア, 総スコア) においても改善が示された。

注1) 本試験の投与開始をベースラインとした。

注2) 先行試験 (治験 No.1008-125) の最終評価時をベースラインとした。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

脊髄損傷後疼痛を対象とした国際共同プラセボ対照試験（治験 No.A0081107, 評価）および外国プラセボ対照試験（治験 No.1008-125, 評価）ならびに脳卒中後疼痛を対象とした外国プラセボ対照試験（治験 No.A0081063, 参考）について示した。

日本人（プラセボ群 27 例, プレガバリン群 32 例）が参加した国際共同プラセボ対照試験（治験 No.A0081107）については、日本人と日本人以外の集団の結果に一貫性が得られたため、治験 No.A0081107 の試験成績全体を日本人に適用できるものと判断した。2.7.3 項には全集団の結果を示し、日本人と日本人以外の集団の結果については、2.7.3.3.3.2 項および 2.7.6 項に詳細を示した。

2.7.3.3.1 試験対象集団

2.7.3.3.1.1 脊髄損傷後疼痛：治験 No.A0081107（評価）、1008-125（評価）

2.7.3.3.1.1.1 被験者の内訳

国際共同プラセボ対照試験（治験 No.A0081107）における被験者の内訳を表 8 に示した。

本試験ではプラセボ群 107 例, プレガバリン群 112 例が治験薬の投与を受けた。プラセボ群の 91 例（85.0%）、プレガバリン群の 93 例（83.0%）が治験を完了し、プラセボ群 16 例（15.0%）、プレガバリン群 19 例（17.0%）が中止した。主な中止理由は有害事象（プラセボ群 8 例, プレガバリン群 8 例）、治験実施計画書からの逸脱（プラセボ群 3 例, プレガバリン群 5 例）、同意撤回（プラセボ群 3 例, プレガバリン群 3 例）であった。

表 8 被験者の内訳：治験 No.A0081107

	プラセボ	プレガバリン ^{a)}
治験薬投与例	107	112
完了例	91 (85.0)	93 (83.0)
有効性解析対象例：mITT	105 (98.1)	106 (94.6)
中止例	16 (15.0)	19 (17.0)
中止理由：		
有害事象：治験薬との関連あり	5 (4.7)	6 (5.4)
治験薬との関連なし	3 (2.8)	2 (1.8)
治験実施計画書からの逸脱	3 (2.8)	5 (4.5)
同意撤回	3 (2.8)	3 (2.7)
効果不十分	2 (1.9)	1 (0.9)
その他	0	2 (1.8)

総括報告書 治験 No.A0081107 Table 13.1.1, 13.1.3 より引用 例数 (%)

a) 被験者 ID 11081001 はプラセボ群に割り付けられたが、無作為化前に治験薬（プレガバリン）を服用していた。本集計ではプレガバリン群に含めたが、2.7.3 項における被験者背景および有効性の集計ではプラセボ群に含めた。

外国プラセボ対照試験（治験 No.1008-125）における被験者の内訳を表 9 に示した。本試験ではプラセボ群 67 例、プレガバリン群 70 例が治験薬の投与を受けた。このうちプラセボ群の 37 例（55.2%）、プレガバリン群の 49 例（70.0%）が治験を完了し、プラセボ群 30 例（44.8%）、プレガバリン群 21 例（30.0%）が中止した。主な中止理由は有害事象（プラセボ群 9 例、プレガバリン群 15 例）および効果不十分（プラセボ群 20 例、プレガバリン群 5 例）であった。

表 9 被験者の内訳：治験 No.1008-125

	プラセボ	プレガバリン
治験薬投与例	67	70
完了例	37 (55.2)	49 (70.0)
有効性解析対象例 (ITT)	67 (100)	69 ^{a)} (98.6)
中止例	30 (44.8)	21 (30.0)
中止理由：		
有害事象	9 (13.4)	15 (21.4)
効果不十分	20 (29.9)	5 (7.1)
その他	1 (1.5)	1 (1.4)

総括報告書 治験 No.1008-125 Table 9.1.1.1, 9.1.4.1 より引用 例数 (%)

a) プレガバリン群の 1 例は 3 日間治験薬の投与を受けたが、投与後の有効性データがなく ITT から除外された。

2.7.3.3.1.1.2 人口統計学的特性

国際共同プラセボ対照試験（治験 No.A0081107）および外国プラセボ対照試験（治験 No.1008-125）における人口統計学的特性の要約を表 10 に示した。

治験 No.A0081107 では、男性の割合がプラセボ群 85.2%、プレガバリン群 75.7%であり、いずれの投与群においても男性の占める割合が高かった。平均年齢はプラセボ群 45.6 歳、プレガバリン群 46.1 歳であり、65 歳以上の被験者の割合はプラセボ群 9.3%、プレガバリン群 8.1%であった。人種はアジア人（プラセボ群 49.1%、プレガバリン群 51.4%）および白人（プラセボ群 39.8%、プレガバリン群 37.8%）の割合が高かった。体重の平均値はプラセボ群 73.5 kg、プレガバリン群 69.9 kg、CLcr の平均値はプラセボ群 142.99 mL/min、プレガバリン群 137.04 mL/min であった。

治験 No.1008-125 では、男性の割合がプラセボ群 80.6%、プレガバリン群 85.7%であり、いずれの投与群においても男性の占める割合が高かった。平均年齢はプラセボ群 49.8 歳、プレガバリン群 50.3 歳であり、65 歳以上の被験者の割合はプラセボ群 13.4%、プレガバリン群 15.7%であった。人種は 95%以上が白人であった。体重の平均値はプラセボ群 77.2 kg、プレガバリン群 79.4 kg、CLcr の平均値はプラセボ群 153.13 mL/min、プレガバリン群 148.03 mL/min であった。

いずれの試験においても人口統計学的特性について投与群間で大きな不均衡はなかった。

表 10 人口統計学的特性：治験 No.A0081107, 1008-125（治験薬投与例）

	治験 No.A0081107		治験 No.1008-125	
	プラセボ (N = 108)	プレガバリン (N = 111)	プラセボ (N = 67)	プレガバリン (N = 70)
性別：例数 (%)				
男性	92 (85.2)	84 (75.7)	54 (80.6)	60 (85.7)
女性	16 (14.8)	27 (24.3)	13 (19.4)	10 (14.3)
年齢（歳）：例数 (%)				
18～44	53 (49.1)	52 (46.8)	58 (86.6) ^{a)}	59 (84.3) ^{a)}
45～64	45 (41.7)	50 (45.0)		
65 以上	10 (9.3)	9 (8.1)	9 (13.4)	11 (15.7)
平均値 [SD]	45.6 [13.8]	46.1 [12.7]	49.8 [14.2]	50.3 [14.3]
範囲	19～81	22～72	21～80	23～78
人種：例数 (%)				
白人	43 (39.8)	42 (37.8)	66 (98.5)	67 (95.7)
黒人 ^{b)}	8 (7.4)	6 (5.4)	–	–
アジア人 ^{c)}	53 (49.1)	57 (51.4)	1 (1.5)	2 (2.9)
その他	4 (3.7)	6 (5.4)	0	1 (1.4)
体重 (kg)				
平均値 [SD]	73.5 [17.8]	69.9 [16.0]	77.2 [17.6]	79.4 [17.2]
範囲	38.6～134.0	40.0～117.9	41～140	50～126
CLcr (mL/min) ^{d)} ：				
平均値 [SD]	142.99 [59.02]	137.04 [62.56]	153.13 [64.52]	148.03 [56.32]
範囲	60.2～386.1	60.1～423.8	74.0～377.0	50.0～380.0

総括報告書 治験 No.A0081107 Table 13.2.1.1, 13.2.1.2, 治験 No.1008-125 Table 9.1.2.1, 2.7.3.6 Table 2.1, 2.2 より引用

a) 治験 No.1008-125 のカテゴリーは 18～64 歳とした。

b) 治験 No.1008-125 ではカテゴリーに含めなかった。

c) 治験 No.1008-125 では、太平洋諸島系を含めた。

d) 治験 No.A0081107 ではプラセボ群 N=104, プレガバリン群 N=105。

2.7.3.3.1.1.3 その他のベースライン特性

国際共同プラセボ対照試験(治験 No.A0081107)および外国プラセボ対照試験(治験 No.1008-125)におけるその他のベースライン特性を表 11 に示した。

治験 No.A0081107 では、脊髄損傷の罹病期間（中央値）はプラセボ群 88.6 カ月、プレガバリン群 79.3 カ月であり、脊髄損傷後疼痛の罹病期間（中央値）はプラセボ群 60.0 カ月、プレガバリン群 54.0 カ月であった。脊髄損傷の原因は事故がいずれの投与群においても約 75%と最も多く、ASIA 機能障害スケールで完全損傷と分類されたのは、プラセボ群 53.7%、プレガバリン群 46.8%であった。ベースライン時の疼痛スコア（平均値）は、いずれの投与群も 6.5 であった。

治験 No.1008-125 では、脊髄損傷の罹病期間（中央値）はプラセボ群 148.4 カ月、プレガバリン群 123.8 カ月であり、脊髄損傷後疼痛の罹病期間（中央値）はプラセボ群 84 カ月、プレガバリン群 97 カ月であった。脊髄損傷の原因は事故が 80%以上を占め、ASIA 機能障害スケールで完全損傷と分類されたのは、プラセボ群 50.8%、プレガバリン群 47.8%であった。ベースライン時の疼痛スコア（平均値）は、プラセボ群 6.727、プレガバリン群 6.540 であった。

いずれの試験においても、これらのベースライン基準値において、投与群間で大きな不均衡はなかった。

表 11 その他のベースライン特性：治験 No.A0081107, 1008-125（治験薬投与例）

	治験 No.A0081107		治験 No.1008-125	
	プラセボ (N = 108)	プレガバリン (N = 111)	プラセボ (N = 67)	プレガバリン (N = 70)
脊髄損傷の原因：例数 (%)				
事故 ^{a)}	84 (77.8)	84 (75.7)	59 (88.1)	57 (81.4)
その他	17 (15.7)	19 (17.1)	8 (11.9)	12 (17.1)
銃撃	7 (6.5)	8 (7.2)	0	1 (1.4)
脊髄損傷の種類 ^{b)} ：例数 (%)				
対麻痺	58 (53.7)	58 (52.3)	38 (56.7)	41 (58.6)
四肢麻痺	49 (45.4)	52 (46.8)	29 (43.3)	29 (41.4)
ASIA 機能障害スケール：例数 (%) ^{c)}				
完全 ^{d)}	58 (53.7)	52 (46.8)	33 (50.8)	33 (47.8)
不完全 ^{e)}	50 (46.3)	59 (53.2)	32 (49.2)	36 (52.2)
疼痛の分類：例数 (%)				
持続的な疼痛	92 (85.2)	92 (82.9)	59 (88.1)	62 (88.6)
再発と寛解を繰り返す	16 (14.8)	19 (17.1)	8 (11.9)	8 (11.4)
脊髄損傷の罹病期間（ヵ月）				
平均値 [SD]	128.8 [126.1]	126.0 [113.6]	187.7 [153.1]	154.6 [114.2]
中央値	88.6	79.3	148.4	123.8
範囲	0.6~609.9	1.1~557.4	16.7~586.8	22.6~470.2
脊髄損傷後疼痛の罹病期間（ヵ月）				
平均値 [SD]	97.5 [105.0]	97.8 [100.2]	125.2 [118.0]	119.8 [91.8]
中央値	60.0	54.0	84	97
範囲	3~497	5~396	14~552	4~480
疼痛スコア ^{f)}				
平均値 [SD]	6.5 [1.41]	6.5 [1.45]	6.727 [1.446]	6.540 [1.253]
中央値	6.4	6.6	6.857	6.571
範囲	3.4~10.0	3.3~10.0	3.857~10.000	3.571~9.571

総括報告書 治験 No.A 0081107 Table 13.2.2.3, 13.4.1.1, 治験 No. 1008-125 Table 9.1.2.3.1, 9.1.5.1.1, 2.7.3.6 Table 3.1, 3.2, 2.7.4.7 Table A2.2.2 より引用

a) 銃撃を除く

b) 治験 No.A 0081107 のプラセボ群 1 例およびプレガバリン群 1 例は特定されなかった。

c) 治験 No.1008-125 ではプラセボ群 N=65, プレガバリン群 N=69

d) ASIA 機能障害スケール A

e) ASIA 機能障害スケール B, C, D

f) 治験 No.A 0081107 ではプラセボ群 N=106, プレガバリン群 N=105, 治験 No.1008-125 ではプラセボ群 N=67, プレガバリン群 N=69

2.7.3.3.1.1.4 投与量

国際共同プラセボ対照試験(治験 No.A0081107)および外国プラセボ対照試験(治験 No.1008-125)における最高投与量および平均投与量を表 12 に示した。

治験 No.A0081107 の治療期全体におけるプレガバリン群の投与量の平均値は、357.0 mg/日（範囲：140.2~537.7 mg/日）であった。プレガバリン群における最高投与量は、600 mg/日が 41 例（38.7%）と最も多く、次いで 450 mg/日が 30 例（28.3%）、300 mg/日が 23 例（21.7%）であり、150 mg/日は 12 例（11.3%）と最も少なかった。

治験 No.1008-125 の治療期全体におけるプレガバリン群の投与量の平均値は、387.6 mg/日（範囲：112.5~546.7 mg/日）であった。プレガバリン群における最高投与量は、600 mg/日が 54 例（77.1%）と最も多く、300 mg/日は 11 例（15.7%）、150 mg/日は 5 例（7.1%）であった。

表 12 最高投与量の内訳および平均投与量：治験 No. A0081107, 1008-125

	治験 No.A0081107		治験 No.1008-125	
	プラセボ (N=105 ^{a)})	プレガバリン (N=106 ^{a)})	プラセボ (N = 67)	プレガバリン (N = 70)
最高投与量 [例数 (%)]				
150 mg/日	3 (2.9%)	12 (11.3%)	3 (4.5%)	5 (7.1%)
300 mg/日	19 (18.1%)	23 (21.7%)	5 (7.5%)	11 (15.7%)
450 mg/日	22 (21.0%)	30 (28.3%)	NA	NA
600 mg/日	61 (58.1%)	41 (38.7%)	59 (88.1%)	54 (77.1%)
平均投与量 (mg/日)				
平均値±SD	411.3±125.98	357.0±131.01	438.2±122.2	387.6±144.2
範囲	148.8～533.3	140.2～537.7	150.0～555.6	112.5～546.7

総括報告書 治験 No.A0081107 Table 13.3.1.2, 治験 No.1008-125 Table 9.1.3.1.2 より引用

a) 治験実施計画書第 2 版改訂 (可変用量試験へ変更) 以前に組み入れられた被験者 8 例 (プラセボ群 3 例, プレガバリン群 5 例) を除く。被験者 ID 11081001 はプレガバリン群に含めた。

NA: 維持用量として設定しなかった

2.7.3.3.1.2 脳卒中後疼痛：治験 No.A0081063 (参考)

2.7.3.3.1.2.1 被験者の内訳

外国プラセボ対照試験 (治験 No.A0081063) における被験者の内訳を表 13 に示した。

プラセボ群 109 例, プレガバリン群 110 例が治験薬の投与を受けた。このうちプラセボ群 90 例 (82.6%), プレガバリン群 93 例 (84.5%) が治験を完了し, プラセボ群 19 例 (17.4%), プレガバリン群 17 例 (15.5%) が治験を中止した。主な中止理由は有害事象 (プラセボ群 4 例, プレガバリン群 9 例), 同意の撤回または追跡不能 (プラセボ群 11 例, プレガバリン群 6 例) であった。

表 13 被験者の内訳：治験 No.A0081063

	プラセボ	プレガバリン
治験薬投与例	109	110
完了例	90 (82.6)	93 (84.5)
有効性解析対象例 (ITT)	109 (100)	110 (100)
中止例	19 (17.4)	17 (15.5)
中止理由：		
有害事象	4 (3.7)	9 (8.2)
同意の撤回または追跡不能	11 (10.1)	6 (5.5)
効果不十分	1 (0.9)	0
その他	3 (2.8)	2 (1.8)

総括報告書 治験 No.A0081063 Table 13.1.1, 13.1.2, 13.1.3 より引用 例数 (%)

2.7.3.3.1.2.2 人口統計学的特性

外国プラセボ対照試験（治験 No.A0081063）では、男性の割合がプラセボ群 64.2%、プレガバリン群 60.9%、女性の割合がプラセボ群 35.8%、プレガバリン群 39.1%であった。平均年齢はプラセボ群 57.1 歳、プレガバリン群 59.4 歳であり、65 歳以上の被験者の割合はプラセボ群 22.0%、プレガバリン群 29.1%であった。人種は約 90%がアジア人であった。体重の平均値はプラセボ群 68.1 kg、プレガバリン群 66.2 kg であった。各投与群の CLcr の平均値はプラセボ群 81.83 mL/min、プレガバリン群 78.89 mL/min であった^{注1)}。いずれの人口統計学的特性についても投与群間で大きな不均衡はなかった。

表 14 人口統計学的特性：治験 No.A0081063（治験薬投与例）

	プラセボ (N=109)	プレガバリン (N=110)
性別：例数 (%)		
男性	70 (64.2)	67 (60.9)
女性	39 (35.8)	43 (39.1)
年齢（歳）：例数 (%)		
18～44	12 (11.0)	6 (5.5)
45～64	73 (67.0)	72 (65.5)
65 以上	24 (22.0)	32 (29.1)
平均値 [SD]	57.1 [10.2]	59.4 [9.8]
範囲	35～84	34～85
人種：例数 (%)		
白人	10 (9.2)	9 (8.2)
アジア人	99 (90.8)	101 (91.8)
体重 (kg)：		
平均値 [SD]	68.1 [13.8]	66.2 [12.8]
範囲	35.4～126.9	38.0～117.7
CLcr (mL/min)：	N=106	N=105
平均値 [SD]	81.83 [26.82]	78.89 [24.80]
範囲	34.5～179.0	31.4～192.1

総括報告書 治験 No.A0081063 Table 13.2.1, 2.7.3.6 Table 2.3 より引用

2.7.3.3.1.2.3 その他のベースライン特性

外国プラセボ対照試験（治験 No.A0081063）におけるその他のベースライン特性を表 15 に示した。

脳卒中後疼痛の罹病期間の中央値はプラセボ群 15.4 ヶ月、プレガバリン群 12.2 ヶ月であり、ベースライン時の疼痛スコア（平均値）は、プラセボ群 6.3、プレガバリン群 6.5 であった。いずれの投与群においても、上肢または下肢に疼痛を有する被験者の割合が高かった。これらのベースライン基準値において、投与群間で大きな不均衡はなかった。

注1) 本試験では CLcr が 30 mL/min 以上の被験者を組み入れ可能とした。

表 15 その他のベースライン基準値：治験 No.A0081063（治験薬投与例）

	プラセボ (N=109)	プレガバリン (N=110)
脳卒中後疼痛の罹病期間（ヵ月）		
平均値[SD]	30.3 [34.4]	26.2 [33.0]
中央値	15.4	12.2
範囲	1.9～169.6	1.7～212.4
疼痛スコア		
平均値 [SD]	6.3 [1.66]	6.5 [1.69]
中央値	6.3	6.4
範囲	1.9～10.0	3.7～10.0
疼痛の部位：例数（%）		
右： 顔または頭皮	N=91 21 (23.1)	N=95 28 (29.5)
首	N=91 22 (24.2)	N=95 18 (18.9)
肩	N=90 25 (27.8)	N=97 26 (26.8)
上肢	N=90 36 (40.0)	N=97 48 (49.5)
体幹または背中	N=90 24 (26.7)	N=95 24 (25.3)
骨盤領域または臀部	N=91 25 (27.5)	N=95 22 (23.2)
下肢	N=91 35 (38.5)	N=95 41 (43.2)
左： 顔または頭皮	N=94 24 (25.5)	N=96 24 (25.0)
首	N=94 17 (18.1)	N=96 16 (16.7)
肩	N=95 32 (33.7)	N=97 27 (27.8)
上肢	N=99 47 (47.5)	N=97 39 (40.2)
体幹または背中	N=97 35 (36.1)	N=96 22 (22.9)
骨盤領域または臀部	N=96 29 (30.2)	N=96 19 (19.8)
下肢	N=96 42 (43.8)	N=96 37 (38.5)

総括報告書 治験 No.A0081063 Table 13.2.2, 13.2.4.1, 13.4.1.6, 2.7.3.6 Table 3.3 より引用

2.7.3.3.1.2.4 投与量

治療期全体におけるプレガバリン群の投与量の平均値は356.8 mg/日（範囲：125.0～539.7 mg/日）であった。最高投与量は300 mg/日以上 400 mg/日未満が48例（43.6%）、600 mg/日が57例（51.8%）であり、150 mg/日以上 200 mg/日未満は5例（4.5%）であった。

表 16 プレガバリン群における最高投与量の内訳および平均投与量：治験 No.A0081063

プレガバリン (N=110)	
最高投与量 [例数 (%)]	
150～<200 mg/日	5 (4.5%)
300～<400 mg/日	48 (43.6%)
600 mg/日	57 (51.8%)
平均投与量 (mg/日)	
平均値±SD	356.8±134.78
範囲	125.0～539.7

5.3.5.3 Safety Table 3.2.cより引用

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1 脊髄損傷後疼痛：治験 No.A0081107（評価），1008-125（評価）

2.7.3.3.2.1.1 疼痛スコア

(1) DAAC

国際共同プラセボ対照試験（治験No.A0081107）および外国プラセボ対照試験（治験No.1008-125）における投与期間で調整した疼痛スコアのベースラインからの平均変化量（DAAC）を表 17 に示した。

治験 No.A0081107 における疼痛スコアのベースラインからの平均変化量（DAAC）の最小二乗平均は、プラセボ群-1.07、プレガバリン群-1.66 であり、プレガバリン群のベースラインからの変化量はプラセボ群に比べ大きく、プラセボ群とプレガバリン群との間に統計的に有意な差が示された（ $p=0.0032$ ）。

治験 No.1008-125 における疼痛スコアのベースラインからの平均変化量（DAAC）の最小二乗平均は、プラセボ群-0.39、プレガバリン群-1.51 であり、プレガバリン群のベースラインからの変化量はプラセボ群に比べ大きく、プラセボ群とプレガバリン群との間に統計的に有意な差が示された（ $p<0.0001$ ）。

表 17 治療期における疼痛スコアのベースラインからの平均変化量（DAAC）：
治験 No.A0081107（mITT），1008-125（ITT）

治験 No. 投与群	ベースライン時		ベースラインからの変化量 ^{a) b)}		プラセボ群との比較 ^{a)}		
	N	算術平均 (SD)	N	最小二乗平均 (SE)	差 (SE)	95%信頼区間	p 値
A0081107							
プラセボ	106	6.5 (1.41)	106	-1.07 (0.149)	—	—	—
プレガバリン	105	6.5 (1.45)	105	-1.66 (0.157)	-0.59 (0.198)	(-0.98, -0.20)	0.0032
1008-125							
プラセボ	67	6.727 (1.446)	67	-0.39 (0.167)	—	—	—
プレガバリン	69	6.540 (1.253)	69	-1.51 (0.165)	-1.12 (0.222)	(-1.56, -0.68)	<0.0001

総括報告書 治験 No.A 0081107 Table 13.4.1.1, 13.4.2.1.1, 治験 No.1008-125 Table 9.1.5.1.1, 5.3.5.3 Efficacy Table 3.3 より引用

a) 投与群および施設を因子、ベースラインの疼痛スコアおよび痛みに関する思考の評価の総スコア（治験 No.A0081107 のみ）を共変量とする共分散分析による。

b) 負の変化は疼痛症状が改善したことを示す。

(2) mBOCF

国際共同プラセボ対照試験（治験No.A0081107）および外国プラセボ対照試験（治験No.1008-125）における欠測値を mBOCF 法により補完した最終評価時の疼痛スコアのベースラインからの変化量を表 18 に示した。

治験 No.A0081107 における疼痛スコアのベースラインからの変化量（mBOCF）の最小二乗平均はプラセボ群-1.22、プレガバリン群-1.92 であり、プレガバリン群のベースラインからの変化量はプラセボ群に比べ大きく、プラセボ群とプレガバリン群との間に統計的に有意な差が示された（ $p=0.0066$ ）。

治験 No.1008-125 における疼痛スコアのベースラインからの変化量（mBOCF）の最小二乗平均

はプラセボ群-0.40, プレガバリン群-1.54 であり, プレガバリン群のベースラインからの変化量はプラセボ群に比べ大きく, プラセボ群とプレガバリン群との間に統計的に有意な差が示された ($p=0.0002$)。

表 18 最終評価時の疼痛スコアのベースラインからの変化量 (mBOCF) :
治験 No.A0081107 (mITT), 1008-125 (ITT)

治験 No. 投与群	ベースライン時		ベースラインからの変化量 ^{a)b)}		プラセボ群との比較 ^{a)}		
	N	算術平均 (SD)	N	最小二乗平均 (SE)	差 (SE)	95%信頼区間	p 値
A0081107							
プラセボ	106	6.5 (1.41)	106	-1.22 (0.192)	—	—	—
プレガバリン	105	6.5 (1.45)	105	-1.92 (0.203)	-0.70 (0.255)	(-1.20, -0.20)	0.0066
1008-125							
プラセボ	67	6.727 (1.446)	67	-0.40 (0.219)	—	—	—
プレガバリン	69	6.540 (1.253)	69	-1.54 (0.216)	-1.14 (0.291)	(-1.71, -0.56)	0.0002

総括報告書治験 No.A0081107 Table 13.4.1.1, 13.4.3.8.1, 治験 No.1008-125 Table 9.1.5.1.1, 5.3.5.3 Efficacy Table 3.2 より引用

a) 投与群および施設を因子, ベースラインの疼痛スコアおよび痛みに関する思考の評価の総スコア (治験 No.A0081107 のみ) を共変量とする共分散分析による。

b) 負の変化は疼痛症状が改善したことを示す。

(3) LOCF

国際共同プラセボ対照試験 (治験 No.A0081107) および外国プラセボ対照試験 (治験 No.1008-125) における, 欠測値を LOCF 法により補完した最終評価時の疼痛スコアのベースラインからの変化量を表 19 に示した。

治験 No.A0081107 における疼痛スコアのベースラインからの変化量 (LOCF) の最小二乗平均はプラセボ群-1.25, プレガバリン群-2.02 であり, プレガバリン群のベースラインからの変化量はプラセボ群に比べ大きく, プラセボ群とプレガバリン群との間に統計的に有意な差が示された ($p=0.0028$)。

治験 No.1008-125 における疼痛スコアのベースラインからの変化量 (LOCF) の最小二乗平均はプラセボ群-0.433, プレガバリン群-1.967 であり, プレガバリン群のベースラインからの変化量はプラセボ群に比べ大きく, プラセボ群とプレガバリン群との間に統計的に有意な差が示された ($p<0.001$)。

表 19 最終評価時の疼痛スコアのベースラインからの変化量 (LOCF) :
治験 No.A0081107 (mITT), 1008-125 (ITT)

治験 No. 投与群	ベースライン時		ベースラインからの変化量 ^{a)b)}		プラセボ群との比較 ^{a)}		
	N	算術平均 (SD)	N	最小二乗平均 (SE)	差 (SE)	95%信頼区間	p 値
A0081107							
プラセボ	106	6.5 (1.41)	105	-1.25 (0.193)	—	—	—
プレガバリン	105	6.5 (1.45)	105	-2.02 (0.203)	-0.78 (0.256)	(-1.28, -0.27)	0.0028
1008-125							
プラセボ	67	6.727 (1.446)	67	-0.433 (0.235)	—	—	—
プレガバリン	69	6.540 (1.253)	69	-1.967 (0.231)	-1.533 (0.312)	(-2.150, -0.916)	<0.001

総括報告書治験 No.A0081107 Table 13.4.1.1, 13.4.3.2.1, 治験 No. 1008-125 Table 9.1.5.1.1 より引用

a) 投与群および施設を因子, ベースラインの疼痛スコアおよび痛みに関する思考の評価の総スコア (治験 No.A0081107 のみ) を共変量とする共分散分析による。

b) 負の変化は疼痛症状が改善したことを示す。

(4) 週ごとの疼痛スコア

国際共同プラセボ対照試験(治験No.A0081107)および外国プラセボ対照試験(治験No.1008-125)の各評価時点における週ごと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)を表20に要約し、推移を試験ごとに図3および図4に示した。

治験No.A0081107における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($p \leq 0.05$)。

治験No.1008-125でも同様に、プレガバリン群の疼痛スコアは第1週よりプラセボ群に比べて低く、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($p \leq 0.05$)。

表20 週ごとの疼痛スコアのベースラインからの変化量^{a) b)} :
治験No.A0081107 (mITT), 1008-125 (ITT)

治験No. 投与群	第1週	第2週	第3週	第4週	第5週	第6週	第7週	第8週	第9週	第10週	第11週	第12週	第13週	第14週	第15週	第16週
A0081107																
プラセボ	N=105 -0.39 (0.17)	N=104 -0.61 (0.17)	N=104 -0.84 (0.17)	N=102 -1.02 (0.17)	N=100 -1.05 (0.17)	N=98 -1.20 (0.17)	N=97 -1.32 (0.17)	N=96 -1.30 (0.17)	N=96 -1.33 (0.17)	N=90 -1.30 (0.17)	N=89 -1.39 (0.17)	N=90 -1.42 (0.17)	N=90 -1.36 (0.17)	N=91 -1.28 (0.17)	N=91 -1.36 (0.17)	N=90 -1.32 (0.17)
プレガバリン	N=105 -0.88 (0.18)	N=104 -1.28 (0.18)	N=101 -1.38 (0.18)	N=101 -1.67 (0.18)	N=99 -1.86 (0.18)	N=99 -1.92 (0.18)	N=97 -2.01 (0.18)	N=95 -1.96 (0.18)	N=92 -1.97 (0.18)	N=91 -1.98 (0.18)	N=90 -2.01 (0.18)	N=90 -1.92 (0.18)	N=88 -1.93 (0.18)	N=88 -1.94 (0.18)	N=88 -2.05 (0.18)	N=88 -2.08 (0.18)
1008-125																
プラセボ	N=67 -0.17 (0.21)	N=64 -0.26 (0.21)	N=62 -0.42 (0.21)	N=51 -0.55 (0.22)	N=47 -0.38 (0.22)	N=47 -0.58 (0.22)	N=44 -0.47 (0.22)	N=45 -0.47 (0.22)	N=40 -0.68 (0.23)	N=36 -0.65 (0.23)	N=36 -0.53 (0.23)	N=34 -0.40 (0.23)				
プレガバリン	N=69 -1.43 (0.20)	N=67 -1.62 (0.20)	N=63 -2.05 (0.21)	N=62 -1.95 (0.21)	N=55 -2.08 (0.21)	N=55 -2.03 (0.21)	N=56 -1.94 (0.21)	N=55 -1.87 (0.21)	N=52 -2.04 (0.21)	N=51 -1.93 (0.21)	N=49 -2.02 (0.22)	N=46 -1.92 (0.22)				

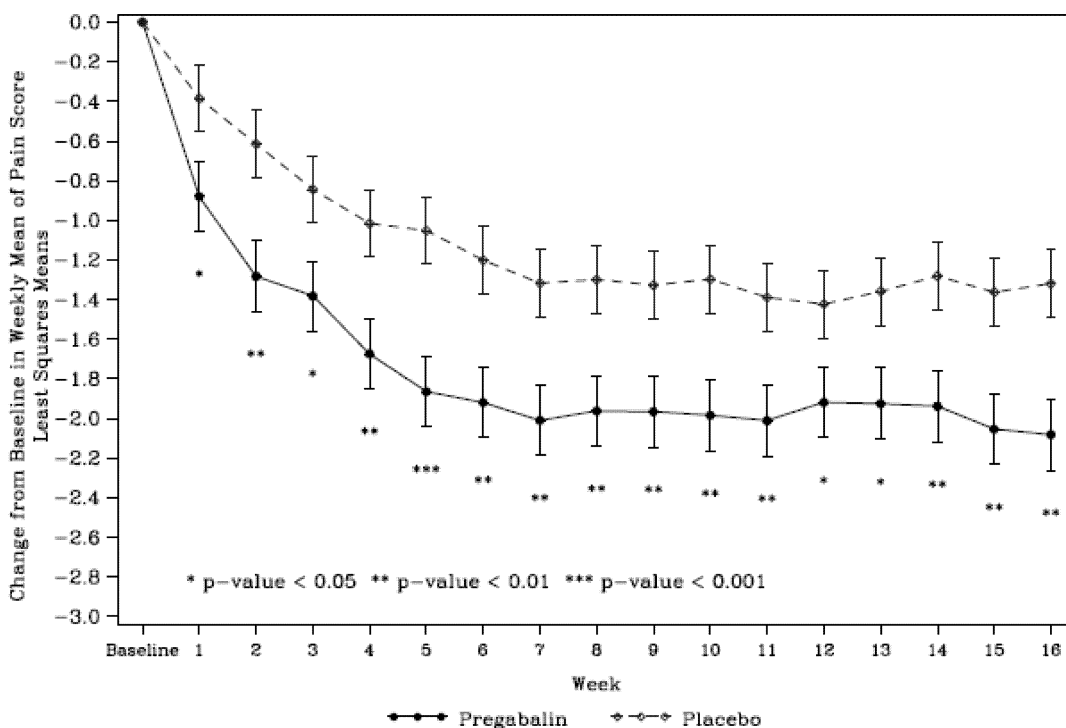
2.7.3.6 Table 4.1, 4.2 より引用

最小二乗平均 (SE)

a) 投与群, 施設, 評価時点, 投与群と評価時点の交互作用を因子とし、ベースラインの疼痛スコアおよび痛みに関する思考の評価の総スコア(治験No.A0081107のみ)を共変量とする繰り返し測定値の解析法による。

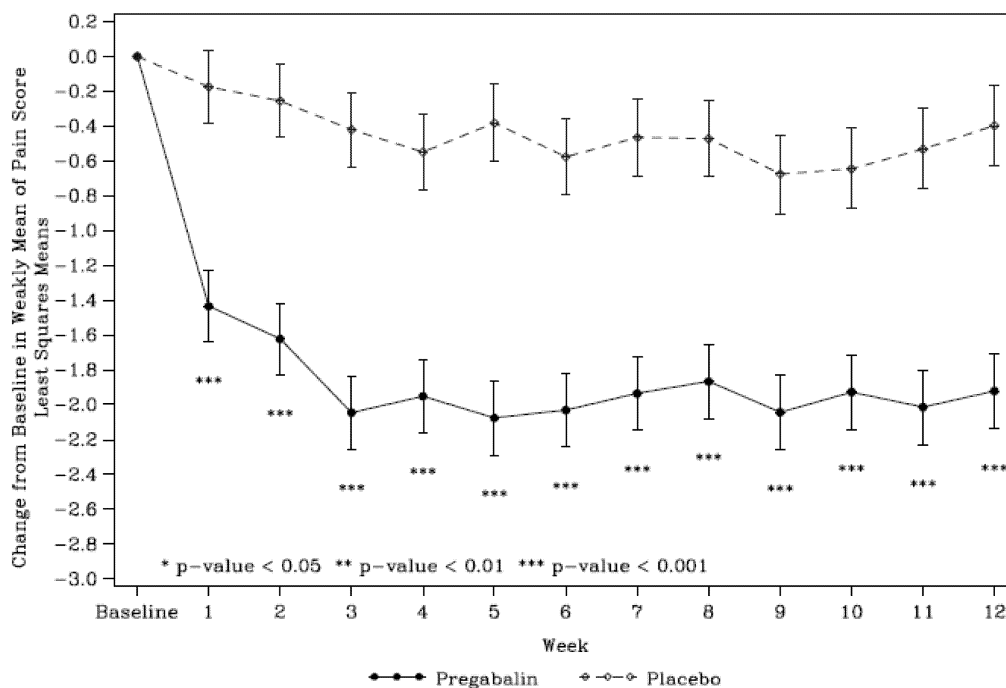
b) 負の変化は疼痛症状が改善したことを示す。

図 3 週ごとの疼痛スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均および SE）の推移： 験 No.A0081107 (mITT)



5.3.5.3 Efficacy Figure 4.1 より引用

図 4 週ごとの疼痛スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均および SE）の推移： 治験 No.1008-125 (ITT)



5.3.5.3 Efficacy Figure 4.2 より引用

2.7.3.3.2.1.2 レスポンダーの割合

国際共同プラセボ対照試験(治験No.A0081107)および外国プラセボ対照試験(治験No.1008-125)において、最終評価時の疼痛スコアがベースラインから30%以上減少した被験者(30%レスポンダー)および50%以上減少した被験者(50%レスポンダー)の割合を表21に要約して示した。

30%レスポンダー

治験No.A0081107における30%レスポンダーの割合は、プラセボ群31.4%、プレガバリン群45.7%であり、プレガバリン群における30%レスポンダーの割合はプラセボ群に比べて統計的に有意に高かった(p=0.0390)。

治験No.1008-125における30%レスポンダーの割合は、プラセボ群16.4%、プレガバリン群42.0%であり、プレガバリン群における30%レスポンダーの割合はプラセボ群に比べて統計的に有意に高かった(p=0.001)。

50%レスポンダー

治験No.A0081107における50%レスポンダーの割合は、プラセボ群15.2%、プレガバリン群29.5%であり、プレガバリン群における50%レスポンダーの割合はプラセボ群に比べて統計的に有意に高かった(p=0.0256)。

治験No.1008-125における50%レスポンダーの割合は、プラセボ群7.5%、プレガバリン群21.7%であり、プレガバリン群における50%レスポンダーの割合はプラセボ群に比べて統計的に有意に高かった(p=0.027)。

表21 30%および50%レスポンダーの割合：治験No.A0081107 (mITT), 1008-125 (ITT)

	治験 No. 投与群	N	レスポンダー (%)	プラセボ群との比較 ^{a)}		
				オッズ比	95%信頼区間	p 値
30% レスポンダー	A0081107					
	プラセボ	105	33 (31.4)	—	—	—
	プレガバリン	105	48 (45.7)	1.85	(1.032, 3.328)	0.0390
	1008-125					
	プラセボ	67	11 (16.4)	0.235	(0.098, 0.563)	0.001
	プレガバリン	69	29 (42.0)	—	—	—
50% レスポンダー	A0081107					
	プラセボ	105	16 (15.2)	—	—	—
	プレガバリン	105	31 (29.5)	2.24	(1.103, 4.546)	0.0256
	1008-125					
	プラセボ	67	5 (7.5)	0.285	(0.094, 0.865)	0.027
	プレガバリン	69	15 (21.7)	—	—	—

総括報告書 治験 No. A0081107 Table 13.4.4.1.1, 13.4.4.2.1, 治験 No.1008-125 Table 9.1.5.1.2 より引用

a) 投与群および施設を因子とし、ベースラインの疼痛スコアおよび痛みに関する思考の評価の総スコア(治験 No.A0081107のみ)を共変量とするロジスティック回帰モデルによる。治験 No.A0081107 ではプレガバリン群のプラセボ群に対するオッズ比を、治験 No.1008-125 ではプラセボ群のプレガバリン群に対するオッズ比を示した。

2.7.3.3.2.1.3 患者による印象 (PGIC)

国際共同プラセボ対照試験(治験No.A0081107)および外国プラセボ対照試験(治験No.1008-125)における、PGICの各カテゴリーの例数および割合を表22に示した。

治験No.A0081107において、「非常に良くなった」と評価した被験者の割合は、プラセボ群2.0%、プレガバリン群7.0%、「良くなった」と評価した被験者の割合は、プラセボ群25.3%、プレガバリン群33.0%であり、いずれにおいてもプラセボ群に比べプレガバリン群の被験者の割合が高かった。また、7段階のカテゴリーに対する投与群間の比較において、統計的に有意な差が認められた($p=0.0006$)。

治験No.1008-125において、「非常に良くなった」と評価した被験者の割合は、プラセボ群1.5%、プレガバリン群7.2%、「良くなった」と評価した被験者の割合は、プラセボ群4.6%、プレガバリン群27.5%であり、いずれにおいてもプラセボ群に比べプレガバリン群の被験者の割合が高かった。また、7段階のカテゴリーに対する投与群間の比較において、統計的に有意な差が認められた($p<0.001$)。

表22 PGIC各カテゴリーの割合：治験No.A0081107 (mITT), 1008-125 (ITT)

治験 No.	治験 No.A0081107		治験 No.1008-125	
	プラセボ	プレガバリン	プラセボ	プレガバリン
投与群				
評価例数	99	100	65	69
非常に良くなった	2 (2.0)	7 (7.0)	1 (1.5)	5 (7.2)
良くなった	25 (25.3)	33 (33.0)	3 (4.6)	19 (27.5)
少し良くなった	24 (24.2)	38 (38.0)	10 (15.4)	15 (21.7)
変わらなかった	40 (40.4)	19 (19.0)	31 (47.7)	18 (26.1)
少し悪くなった	5 (5.1)	2 (2.0)	6 (9.2)	9 (13.0)
悪くなった	3 (3.0)	0	9 (13.8)	2 (2.9)
非常に悪くなった	0	1 (1.0)	5 (7.7)	1 (1.4)
プラセボ群とプレガバリン群の比較 ^{a)}		0.0006		<0.001
p 値				

総括報告書 治験 No. A0081107 Table 13.4.12.1, 治験 No. 1008-125 Tables 9.1.1.1, 9.1.5.7 より引用

a) 施設を層別因子とする修正リジッド変換を用いた CMH 法による 7 段階のカテゴリーにおける比較。

2.7.3.3.2.1.4 睡眠障害スコア

国際共同プラセボ対照試験(治験No.A0081107)および外国プラセボ対照試験(治験No.1008-125)の最終評価時の睡眠障害スコアのベースラインからの変化量(最小二乗平均)を表23に要約し、週ごとの睡眠障害スコアのベースラインからの変化量(最小二乗平均)を表24に示した。また、試験ごとに週ごとの推移を図5および図6に示した。

治験No.A0081107における最終評価時の睡眠障害スコアのベースラインからの変化量(最小二乗平均)は、プラセボ群-1.02、プレガバリン群-2.10であり、プラセボ群に比べてプレガバリン群の変化量は大きく、プラセボ群とプレガバリン群の群間差は統計的に有意であった(p<0.0001)。治験No.1008-125における最終評価時睡眠障害スコアのベースラインからの変化量(最小二乗平均)は、プラセボ群-0.109、プレガバリン群-1.478であり、プレガバリン群の変化量はプラセボ群に比べて大きく、プラセボ群とプレガバリン群の群間差は統計的に有意であった(p<0.001)。

治験No.A0081107および治験No.1008-125のいずれの試験においても、第1週よりプラセボ群に比較してプレガバリン群で低く、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≤0.05)。

表23 最終評価時の睡眠障害スコアのベースラインからの変化量(LOCF):
治験No.A0081107(mITT), 1008-125(ITT)

治験No. 投与群	ベースライン時		ベースラインからの変化量 ^{a)b)}		プラセボ群との比較 ^{a)}		
	N	算術平均(SD)	N	最小二乗平均(SE)	差(SE)	95%信頼区間	p値
A0081107							
プラセボ	106	5.2(2.24)	104	-1.02(0.201)	—	—	—
プレガバリン	105	4.9(2.48)	105	-2.10(0.206)	-1.08(0.265)	(-1.60, -0.56)	<0.0001
1008-125							
プラセボ	66	4.981(2.588)	66	-0.109(0.231)	—	—	—
プレガバリン	69	4.215(2.552)	69	-1.478(0.223)	-1.369(0.305)	(-0.765, -1.972)	<0.001

総括報告書 治験No.A0081107 Table 13.4.1.7, 13.4.7.1, 治験No. 1008-125 Table 9.1.5.2 より引用

a) 投与群および施設を因子とし、ベースライン値を共変量とする共分散分析による。

b) 負の変化は睡眠障害が改善したことを示す。

表24 週ごとの睡眠障害スコアのベースラインからの変化量^{a)b)}:
治験No.A0081107(ITT), 1008-125(ITT)

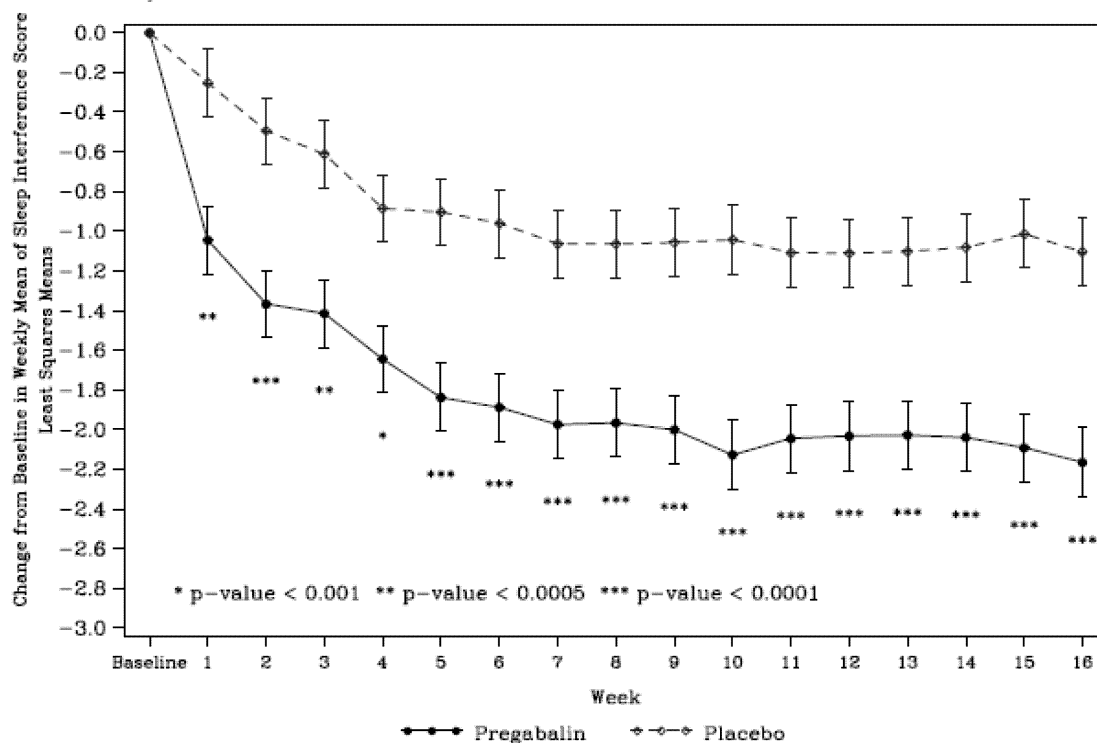
治験No. 投与群	第1週	第2週	第3週	第4週	第5週	第6週	第7週	第8週	第9週	第10週	第11週	第12週	第13週	第14週	第15週	第16週
A0081107																
プラセボ	N=106 -0.25 (0.17)	N=104 -0.49 (0.17)	N=104 -0.61 (0.17)	N=102 -0.88 (0.17)	N=100 -0.90 (0.17)	N=98 -0.96 (0.17)	N=97 -1.06 (0.17)	N=96 -1.06 (0.17)	N=96 -1.06 (0.17)	N=90 -1.04 (0.17)	N=89 -1.11 (0.17)	N=90 -1.11 (0.17)	N=90 -1.10 (0.17)	N=91 -1.08 (0.17)	N=91 -1.01 (0.17)	N=89 -1.10 (0.17)
プレガバリン	N=111 -1.05 (0.17)	N=110 -1.37 (0.17)	N=107 -1.41 (0.17)	N=107 -1.64 (0.17)	N=105 -1.84 (0.17)	N=105 -1.89 (0.17)	N=103 -1.97 (0.17)	N=101 -1.97 (0.17)	N=98 -2.00 (0.17)	N=97 -2.13 (0.17)	N=96 -2.04 (0.17)	N=96 -2.03 (0.17)	N=93 -2.03 (0.17)	N=93 -2.04 (0.17)	N=93 -2.09 (0.17)	N=89 -2.17 (0.17)
1008-125																
プラセボ	N=66 -0.030 (0.168)	N=62 -0.244 (0.206)	N=60 -0.241 (0.207)	N=49 -0.475 (0.253)	N=45 -0.326 (0.232)	N=45 -0.347 (0.258)	N=42 -0.188 (0.261)	N=43 -0.401 (0.260)	N=38 -0.383 (0.295)	N=34 -0.566 (0.319)	N=34 -0.280 (0.311)	N=32 -0.423 (0.312)				
プレガバリン	N=69 -1.123 (0.162)	N=67 -1.273 (0.195)	N=63 -1.635 (0.200)	N=62 -1.458 (0.227)	N=55 -1.727 (0.216)	N=55 -1.723 (0.241)	N=56 -1.517 (0.237)	N=55 -1.634 (0.239)	N=52 -1.714 (0.259)	N=51 -1.675 (0.271)	N=49 -1.708 (0.267)	N=46 -1.638 (0.275)				

総括報告書 治験No. A0081107 Table 13.4.7.2, 治験No. 1008-125 Table 9.1.5.2 より引用 最小二乗平均(SE)

a) 治験No.A0081107では、投与群、施設、評価時点、投与群と評価時点の交互作用を因子とし、ベースライン値を共変量とする繰り返し測定値の解析法による。治験No.1008-125では、投与群および施設を因子とし、ベースライン値を共変量とする共分散分析による。

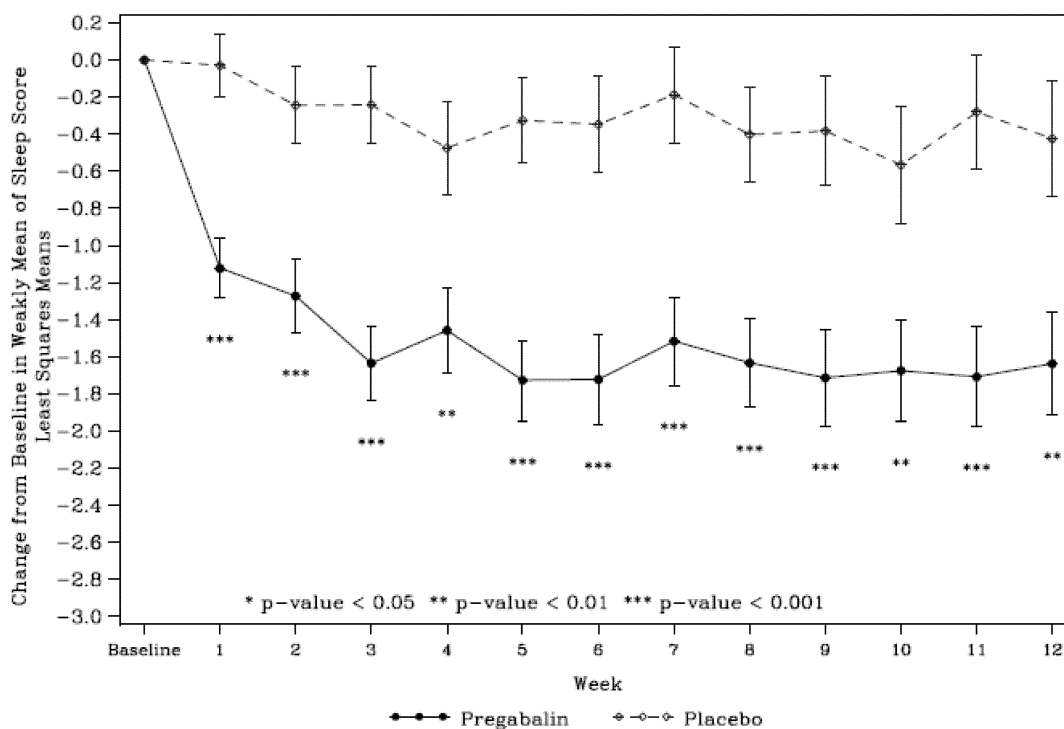
b) 負の変化は睡眠障害が改善したことを示す。

図 5 週ごとの睡眠障害スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均および SE）の推移：治験 No.A0081107 (ITT)



5.3.5.3 Efficacy Figure 3.1 より引用

図 6 週ごとの睡眠障害スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均および SE）の推移：治験 No.1008-125 (ITT)



5.3.5.3 Efficacy Figure 3.2 より引用

2.7.3.3.2.1.5 MOS-Sleep Scale

国際共同プラセボ対照試験(治験No.A0081107)および外国プラセボ対照試験(治験No.1008-125)の最終評価時のMOS-Sleep Scaleのベースラインからの変化量(最小二乗平均)を表25および表26に要約して示した。

治験No.A0081107では、睡眠障害および全般的な睡眠障害について、プレガバリン群でプラセボ群と比較して統計的に有意な睡眠障害の改善が示された。目がさめた時の息切れや頭痛および睡眠量についてもプレガバリン群でプラセボ群と比較して統計的に有意な改善が認められた。

表 25 最終評価時の MOS-Sleep Scale のベースラインからの変化量：
治験 No.A0081107 (mITT)

項目 投与群	評価 対象例	ベースラインからの変化量 ^{a)b)} 最小二乗平均 (SE)	プラセボとの比較 ^{a)}		
			差	95%信頼区間	p 値
睡眠障害					
プラセボ	97	-7.33 (2.272)	—	—	—
プレガバリン	100	-16.00 (2.308)	-8.67	(-14.55, -2.78)	0.0041
いびき					
プラセボ	97	-4.87 (2.665)	—	—	—
プレガバリン	100	0.83 (2.704)	5.70	(-1.20, 12.61)	0.1048
目がさめた時の息切れや頭痛					
プラセボ	98	0.38 (1.837)	—	—	—
プレガバリン	100	-4.76 (1.873)	-5.14	(-9.91, -0.37)	0.0347
睡眠量					
プラセボ	98	0.21 (0.145)	—	—	—
プレガバリン	100	0.60 (0.146)	0.38	(0.01, 0.76)	0.0436
十分な睡眠					
プラセボ	97	4.70 (2.660)	—	—	—
プレガバリン	100	10.48 (2.701)	5.78	(-1.11, 12.66)	0.0998
傾眠					
プラセボ	97	-3.22 (2.103)	—	—	—
プレガバリン	100	-0.19 (2.143)	3.02	(-2.44, 8.49)	0.2761
9項目の全般的な睡眠障害					
プラセボ	95	-4.83 (1.667)	—	—	—
プレガバリン	100	-9.72 (1.678)	-4.89	(-9.19, -0.59)	0.0262

総括報告書 Table 13.4.9.1~13.4.9.7 より引用

a) 投与群および施設を因子とし、ベースライン値を共変量とする共分散分析による。

b) 睡眠量と十分な睡眠を除く項目では負の変化は改善を示し、睡眠量と十分な睡眠では正の変化は症状の改善を示す。

治験 No.1008-125 では、睡眠障害および全般的な睡眠障害について、プレガバリン群でプラセボ群と比較して統計的に有意な睡眠障害の改善が示された。睡眠量についてもプレガバリン群でプラセボ群と比較して統計的に有意な改善が認められた。

表 26 最終評価時の MOS-Sleep Scale のベースラインからの変化量：
治験 No.1008-125 (ITT)

項目 投与群	評価 対象例	ベースラインからの変化量 ^{a)b)} 最小二乗平均 (SE)	プラセボとの比較 ^{a)}		
			差	95%信頼区間	p 値
睡眠障害					
プラセボ	65	-3.937 (2.803)	—	—	—
プレガバリン	68	-17.218 (2.710)	-13.281	(-20.667, -5.895)	<0.001
いびき					
プラセボ	62	-4.420 (3.190)	—	—	—
プレガバリン	65	-1.441 (3.128)	2.979	(-5.504, 11.46)	0.488
目がさめた時の息切れや頭痛					
プラセボ	65	-1.195 (2.523)	—	—	—
プレガバリン	68	-3.359 (2.459)	-2.164	(-8.789, 4.461)	0.519
睡眠量					
プラセボ	64	0.017 (0.183)	—	—	—
プレガバリン	68	0.582 (0.178)	0.565	(0.084, 1.046)	0.022
十分な睡眠					
プラセボ	65	2.979 (3.253)	—	—	—
プレガバリン	68	10.519 (3.178)	7.540	(-1.034, 16.11)	0.084
傾眠					
プラセボ	65	-1.898 (2.457)	—	—	—
プレガバリン	67	3.696 (2.413)	5.595	(-0.886, 12.08)	0.090
9 項目の全般的な睡眠障害					
プラセボ	65	-3.001 (2.039)	—	—	—
プレガバリン	67	-9.405 (1.994)	-6.404	(-11.809, 0.999)	0.021

治験 No.1008-125 総括報告書 Table 9.1.5.4.1~9.1.5.4.4, 9.1.5.4.6~9.1.5.4.8 より引用

a) 投与群および施設を因子とし、ベースライン値を共変量とする共分散分析による。

b) 睡眠量と十分な睡眠を除く項目では負の変化は改善を示し、睡眠量と十分な睡眠では正の変化は症状の改善を示す。

2.7.3.3.2.1.6 HADS

(1) 不安 (HADS-A)

国際共同プラセボ対照試験(治験 No.A0081107)および外国プラセボ対照試験(治験 No.1008-125)の最終評価時の HADS-A スコアのベースラインからの変化量(最小二乗平均)を表 27 に要約して示した。

治験 No.A0081107 では、最終評価時の HADS-A スコアのベースラインからの変化量(最小二乗平均)はプラセボ群-0.82, プレガバリン群-1.50 であった。統計的な有意差は認められなかったものの、プレガバリン群の変化量はプラセボ群に比べて大きかった (p=0.1164)。

治験 No.1008-125 では、最終評価時の HADS-A スコアのベースラインからの変化量(最小二乗平均)はプラセボ群-0.663, プレガバリン群-1.724 であり、プレガバリン群の変化量はプラセボ群に比べて統計的に有意に大きかった (p=0.043)。

表 27 最終評価時の HADS-A スコアのベースラインからの変化量：
治験 No.A0081107 (mITT), 1008-125 (ITT)

治験 No. 投与群	評価 対象例	ベースラインからの変化量 ^{a)b)} 最小二乗平均 (SE)	プラセボとの比較 ^{a)}		
			差	95%信頼区間	p 値
A0081107					
プラセボ	99	-0.82 (0.329)	—	—	—
プレガバリン	100	-1.50 (0.337)	-0.68	(-1.54, 0.17)	0.1164
1008-125					
プラセボ	65	-0.663 (0.386)	—	—	—
プレガバリン	69	-1.724 (0.376)	-1.061	(-2.088, -0.034)	0.043

総括報告書 治験 No.A0081107 Table 13.4.10.1, 治験 No.1008-125 Table 9.1.5.6.1 より引用

a) 投与群および施設を因子とし、ベースライン値を共変量とする共分散分析による。

b) 負の変化は症状が改善したことを示す。

(2) 抑うつ状態 (HADS-D)

国際共同プラセボ対照試験(治験 No.A0081107)および外国プラセボ対照試験(治験 No.1008-125)の最終評価時の HADS-D スコア (最小二乗平均) のベースラインからの変化量を表 27 に要約して示した。

治験 No.A0081107 では、最終評価時の HADS-D スコアのベースラインからの変化量 (最小二乗平均) はプラセボ群-0.10, プレガバリン群-1.09 であり、プレガバリン群の変化量はプラセボ群に比べて統計的に有意に大きかった ($p = 0.0279$)。

治験 No.1008-125 では、最終評価時の HADS-D スコアのベースラインからの変化量 (最小二乗平均) はプラセボ群-0.215, プレガバリン群-0.577 であった。プレガバリン群の変化量はプラセボ群と比較して大きかったが、プラセボ群との間に統計的に有意な差は示されなかった。

表 28 最終評価時の HADS-D スコアのベースラインからの変化量：
治験 No.A0081107 (mITT), 1008-125 (ITT)

治験 No. 投与群	評価 対象例	ベースラインからの変化量 ^{a)b)} 最小二乗平均 (SE)	プラセボとの比較 ^{a)}		
			差	95%信頼区間	p 値
A0081107					
プラセボ	99	-0.10 (0.339)	—	—	—
プレガバリン	100	-1.09 (0.344)	-0.99	(-1.87, -0.11)	0.0279
1008-125					
プラセボ	65	-0.215 (0.387)	—	—	—
プレガバリン	69	-0.577 (0.375)	-0.361	(-1.374, 0.652)	0.482

総括報告書 治験 No.A0081107 Table 13.4.10.2, 治験 No.1008-125 Table 9.1.5.6.2 より引用

a) 投与群および施設を因子とし、ベースライン値を共変量とする共分散分析による。

b) 負の変化は症状が改善したことを示す。

以上のとおり、脊髄損傷後疼痛患者を対象として実施した治験 No.A0081107 および 1008-125 において、主要評価項目である疼痛スコア (DAAC, mBOCF, LOCF), 30%および 50%レスポナーの割合のプラセボ群とプレガバリン群の比較において、統計的に有意な差が認められ、プレガバリン群における疼痛の軽減が示された。また、睡眠障害スコアおよび MOS Sleep Scale の評価において、プレガバリン投与における睡眠障害に対する改善が示された。

2.7.3.3.2.2 脳卒中後疼痛：治験 No.A0081063（参考）

投与期間で調整した疼痛スコアのベースラインからの平均変化量 (DAAC) の最小二乗平均は、プラセボ群-0.9, プレガバリン群-1.4 であった。統計的には有意な差ではなかったものの、プラセボ群に比べプレガバリン群の変化量が大きかった (表 29)。

表 29 疼痛スコアのベースラインからの平均変化量 (DAAC)：治験 No.A0081063 (ITT)

投与群	ベースライン時		ベースラインからの変化量 ^{a)b)}		プラセボとの比較 ^{a)}		
	N	算術平均 (SD)	N	最小二乗平均 (SE)	差	95%信頼区間	p 値
プラセボ	109	6.3 (1.66)	108	-0.9 (0.16)	—	—	—
プレガバリン	110	6.5 (1.69)	108	-1.4 (0.16)	-0.4	(-0.8, 0.0)	0.055

総括報告書 治験 No.A0081063 Table 13.4.1.8 より引用

a) 投与群および実施国を因子、ベースラインの疼痛スコアを共変量とする共分散分析による。

b) 負の変化は疼痛症状が改善したことを示す。

最終評価時の疼痛スコア (最小二乗平均) は、LOCF 法および BOCF 法のいずれにおいてもプラセボ群 5.0, プレガバリン群 4.8 であり、プラセボ群に比べプレガバリン群の疼痛スコアが小さかった (表 30)。

表 30 最終評価時の疼痛スコア (BOCF, LOCF)：治験 No.A0081063 (ITT)

投与群	ベースライン時		最終評価時 ^{a)}		プラセボとの比較 ^{a)}		
	N	算術平均 (SD)	N	最小二乗平均 (SE)	差	95%信頼区間	p 値
BOCF							
プラセボ	109	6.3 (1.66)	108	5.0 (0.21)	—	—	—
プレガバリン	110	6.5 (1.69)	108	4.8 (0.21)	-0.1	(-0.7, 0.4)	0.654
LOCF							
プラセボ	109	6.3 (1.66)	108	5.0 (0.21)	-	-	-
プレガバリン	110	6.5 (1.69)	108	4.8 (0.21)	-0.2	(-0.7, 0.4)	0.578

総括報告書 治験 No.A0081063 Table 13.4.1.1, 13.4.1.3 より引用

a) 投与群および実施国を因子、ベースラインの疼痛スコアを共変量とする共分散分析による。

週ごとの疼痛スコア (最小二乗平均) においては、プレガバリン群の疼痛スコアは治療期全体を通じてプラセボ群より低く、第3, 5, 6, 8週では両群間に統計的に有意な差が認められた (表 31)。

表 31 週ごとの疼痛スコア^{a)}：治験 No.A0081063 (ITT)

投与群	第1週	第2週	第3週	第4週	第5週	第6週	第7週	第8週	第9週	第10週	第11週	第12週
プラセボ	N=108 6.0 (0.18)	N=106 5.8 (0.18)	N=105 5.6 (0.18)	N=102 5.4 (0.18)	N=102 5.5 (0.18)	N=102 5.4 (0.18)	N=98 5.2 (0.18)	N=97 5.3 (0.18)	N=97 5.2 (0.18)	N=94 5.1 (0.18)	N=94 5.0 (0.18)	N=92 4.9 (0.19)
プレガバリン	N=108 5.6 (0.18)	N=104 5.3 (0.18)	N=102 5.1 (0.18)	N=100 5.0 (0.18)	N=99 4.9 (0.18)	N=97 4.9 (0.18)	N=96 4.8 (0.18)	N=98 4.7 (0.18)	N=98 4.8 (0.18)	N=97 4.8 (0.18)	N=93 4.7 (0.18)	N=92 4.7 (0.18)

総括報告書 治験 No.A0081063 Table 13.4.1.7.1~13.4.1.7.12 より引用

最小二乗平均 (SE)

a) 投与群, 実施国, 投与群と評価時点の交互作用を因子とし、ベースラインの疼痛スコアを共変量とする繰り返し測定値の解析法による。

その他の主な副次評価項目の結果については 2.7.6 項に示した。30%および 50%レスポnderの割合は、統計的に有意な差は認められなかったが、プラセボ群に比べプレガバリン群が高かった。MOS Sleep Scale の睡眠量、十分な睡眠、全般的な睡眠障害の評価において、プレガバリン群における統計的に有意な改善が認められ、睡眠障害に対する改善が示された。

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

評価資料としたプラセボ対照試験（治験 No.A0081107 および 1008-125 の併合）を対象に、性、年齢、人種について部分集団別解析を実施した。また、国際共同プラセボ対照試験として実施した治験 No.A0081107 について、日本人と日本人以外の集団について比較を行った。

2.7.3.3.3.1 部分集団別解析

投与期間で調整した疼痛スコアのベースラインからの平均変化量（DAAC）を表 32 および図 7 に示し、最終評価時の疼痛スコアのベースラインからの変化量（mBOCF）を表 33 および図 8 に示した。

年齢：55 歳以下の被験者はプラセボ群 68.6%（120/175 例）、プレガバリン群 68.3%（123/180 例）、56 歳以上の被験者はプラセボ群 31.4%（55/175 例）、プレガバリン群 31.7%（57/180 例）であった。プレガバリン群における DAAC のプラセボ群との差（最小二乗平均）は、55 歳以下の被験者で-0.63、56 歳以上の被験者で-1.13 であり、いずれの集団においてもプラセボ群に比べプレガバリン群の平均変化量は大きかった。最終評価時の疼痛スコアのベースラインからの変化量（mBOCF）においても、同様にプレガバリン群における疼痛の改善が認められた。

性別：男性の割合はプラセボ群 83.4%（146/175 例）、プレガバリン群 79.4%（143/180 例）であり、女性に比べ男性の割合が高かった。プレガバリン群における DAAC のプラセボ群との差（最小二乗平均）は、男性で-0.84、女性で-0.58 であり、いずれの集団においてもプラセボ群に比べプレガバリン群の平均変化量は大きく、疼痛の改善が認められた。最終評価時の疼痛スコアのベースラインからの変化量（mBOCF）においても、同様にプレガバリン群における疼痛の改善が認められた。

人種：白人の割合はプラセボ群 62.3%（109/175 例）、プレガバリン群 60.0%（108/180 例）、白人以外の割合はプラセボ群 37.7%（66/175 例）、プレガバリン群 40.0%（72/180 例）であった。プレガバリン群における DAAC のプラセボ群との差（最小二乗平均）は、白人で-0.88、白人以外で-0.64 であり、いずれの集団においてもプラセボ群に比べプレガバリン群の平均変化量は大きく、疼痛の改善が認められた。最終評価時の疼痛スコアのベースラインからの変化量（mBOCF）においても、同様にプレガバリン群における疼痛の改善が認められた。

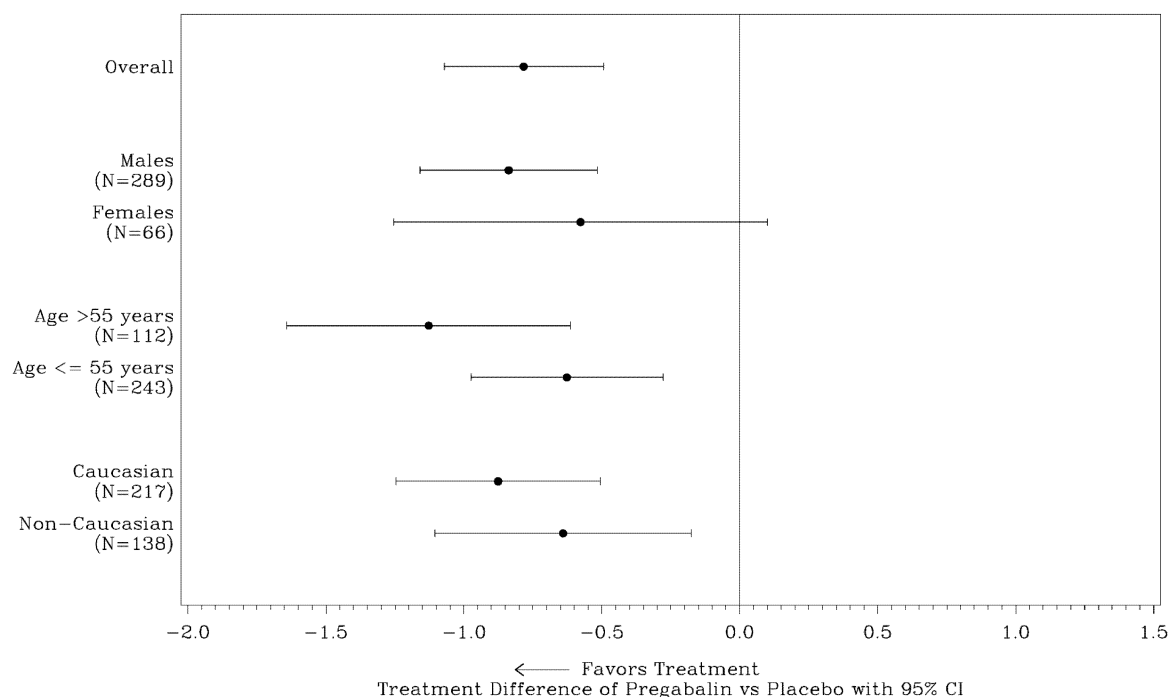
以上のとおり、いずれの集団においてもプレガバリン群における疼痛の改善が認められ、有効性評価に明らかな影響を及ぼす因子は認められなかった。

表 32 ベースラインからの平均変化量 (DAAC) :
治験 No.A0081107 と 1008-125 の併合 (ITT)

		ベースラインからの変化量		プラセボ群との差	
		N	最小二乗平均 (SE)	最小二乗平均 (SE)	95%信頼区間
性別	男性				
	プラセボ	146	-0.75 (0.116)	—	—
	プレガバリン	143	-1.59 (0.117)	-0.84 (0.163)	(-1.16, -0.52)
	女性				
年齢	55 歳以下				
	プラセボ	120	-0.88 (0.128)	—	—
	プレガバリン	123	-1.50 (0.127)	-0.63 (0.177)	(-0.97, -0.28)
	56 歳以上				
人種	白人				
	プラセボ	109	-0.72 (0.134)	—	—
	プレガバリン	108	-1.60 (0.136)	-0.88 (0.189)	(-1.25, -0.50)
	白人以外				
	プラセボ	66	-0.80 (0.193)	—	—
	プレガバリン	72	-1.44 (0.185)	-0.64 (0.236)	(-1.10, -0.18)

5.3.5.3 Efficacy Table 1.9.1, 1.10.1, 1.11.1 より引用

図 7 ベースラインからの平均変化量 (DAAC) の群間差 :
治験 No.A0081107 と 1008-125 の併合 (ITT)



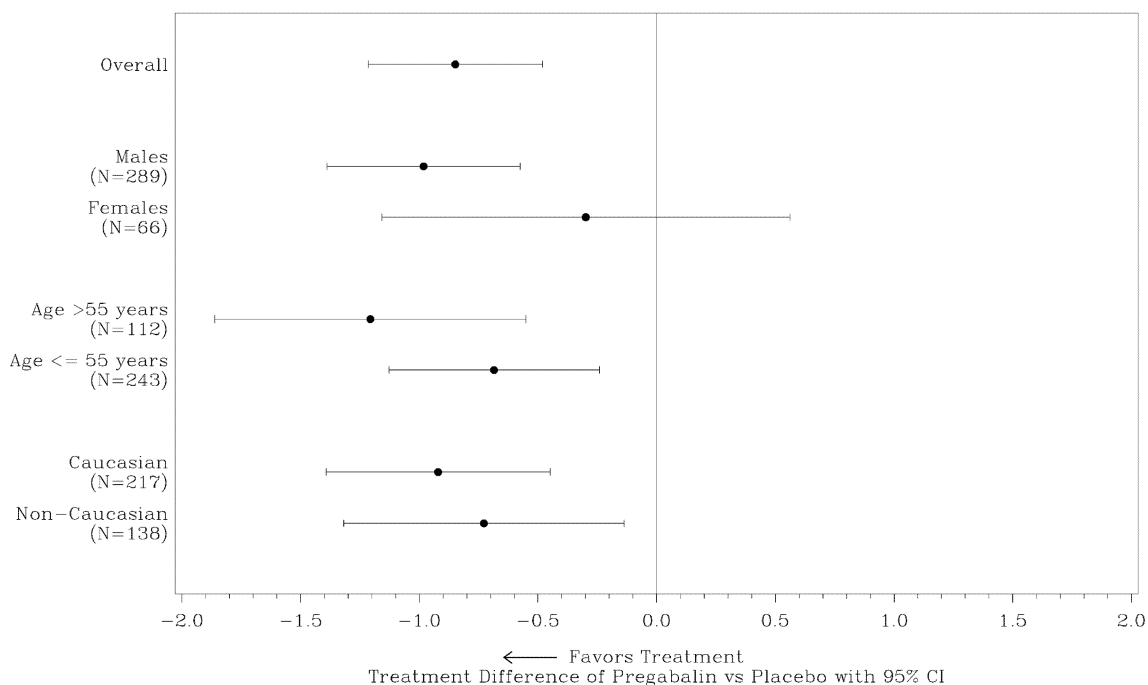
5.3.5.3 Efficacy Figure 5 より引用

表 33 最終評価時の疼痛スコアのベースラインからの変化量 (mBOCF) :
治験 No.A0081107 と 1008-125 の併合 (ITT)

		ベースラインからの変化量		プラセボ群との差	
		N	最小二乗平均 (SE)	最小二乗平均 (SE)	95%信頼区間
性別	男性				
	プラセボ	146	-0.77 (0.148)	—	—
	プレガバリン	143	-1.75 (0.148)	-0.98 (0.207)	(-1.39, -0.57)
	女性				
年齢	55歳以下				
	プラセボ	120	-0.93 (0.163)	—	—
	プレガバリン	123	-1.61 (0.162)	-0.68 (0.225)	(-1.13, -0.24)
	56歳以上				
人種	白人				
	プラセボ	109	-0.74 (0.170)	—	—
	プレガバリン	108	-1.66 (0.173)	-0.92 (0.240)	(-1.39, -0.45)
	白人以外				
	プラセボ	66	-0.93 (0.246)	—	—
	プレガバリン	72	-1.66 (0.236)	-0.73 (0.300)	(-1.32, -0.14)

5.3.5.3 Efficacy Table 1.9.2, 1.10.2, 1.11.2 より引用

図 8 最終評価時のベースラインからの変化量の群間差 (mBOCF) :
治験 No.A0081107 と 1008-125 の併合 (ITT)



5.3.5.3 Efficacy Figure 6 より引用

2.7.3.3.3.2 国際共同プラセボ対照試験（治験 No.A0081107）における日本および日本以外の結果の比較

脊髄損傷後疼痛を対象とした国際共同プラセボ対照試験（治験 No.A0081107）は日本を含む 10 ヶ国で実施された。本項では、日本人および日本人以外の有効性について比較した。日本人と日本人以外の結果の比較の詳細については、被験者背景および安全性も含め 2.7.6 項に示した。

国際共同プラセボ対照試験（治験 No.A0081107）で主要評価項目とした疼痛スコアのベースラインからの平均変化量（DAAC）を表 34 に、最終評価時の疼痛スコアのベースラインからの変化量（mBOCF）を表 35 に示した。

プレガバリン群における投与期間で調整した平均変化量（DAAC）のプラセボ群との差（最小二乗平均）は、日本人で-0.93，日本人以外で-0.51 であった。プレガバリン群における最終評価時のベースラインからの変化量（mBOCF）のプラセボ群との差（最小二乗平均）は、日本人で-0.90，日本人以外で-0.69 であった。いずれの評価でもプレガバリン群の変化量がプラセボ群に比べて大きく、集団間で一貫した結果であった。

表 34 疼痛スコアのベースラインからの平均変化量（DAAC）：治験 No.A0081107（mITT）

	ベースライン		ベースラインからの平均変化量 ^{a)}		プラセボとの比較	
	N	算術平均 (SD)	N	最小二乗平均 (SE)	差	95%信頼区間
日本人						
プラセボ	27	6.59 (1.49)	27	-0.29 (0.27)	—	—
プレガバリン	32	6.76 (1.37)	32	-1.21 (0.24)	-0.93	(-1.64, -0.21)
日本人以外						
プラセボ	79	6.46 (1.39)	79	-1.33 (0.16)	—	—
プレガバリン	73	6.37 (1.48)	73	-1.83 (0.17)	-0.51	(-0.96, -0.06)

2.7.3.6 Table A2.3, A4.2.1.1 より引用

a) ベースラインの疼痛スコアおよび痛みに関する思考の評価の総スコアを共変量、投与群、地域（日本人、日本人以外）および投与群と地域（日本人、日本人以外）の交互作用を因子とする共分散分析による。

表 35 疼痛スコアのベースラインからの変化量（最終評価時：mBOCF）：
治験 No.A0081107（mITT）

	ベースライン		ベースラインからの変化量 ^{a)}		プラセボとの比較	
	N	算術平均 (SD)	N	最小二乗平均 (SE)	差	95%信頼区間
日本人						
プラセボ	27	6.59 (1.49)	27	-0.34 (0.34)	—	—
プレガバリン	32	6.76 (1.37)	32	-1.25 (0.31)	-0.90	(-1.82, 0.01)
日本人以外						
プラセボ	79	6.46 (1.39)	79	-1.48 (0.20)	—	—
プレガバリン	73	6.37 (1.48)	73	-2.17 (0.21)	-0.69	(-1.27, -0.11)

2.7.3.6 Table A2.3, A4.2.1.1 より引用

a) ベースラインの疼痛スコアおよび痛みに関する思考の評価の総スコアを共変量、投与群、地域（日本人、日本人以外）および投与群と地域（日本人、日本人以外）の交互作用を因子とする共分散分析による。

その他、疼痛スコアのベースラインからの変化量（LOCF）および経時的推移においても日本人と日本人以外で同様の結果が認められた。また、被験者背景および安全性についても日本人および日本人以外で一貫した結果が認められた。

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

本邦の「神経障害性疼痛」に対するプレガバリンの推奨用法・用量を設定するにあたり、脊髄損傷後の中枢性神経障害性疼痛を対象とした国際共同プラセボ対照試験（治験 No.A0081107）、外国プラセボ対照試験（治験 No.1008-125）、脊髄損傷後疼痛、脳卒中後疼痛、多発性硬化症疼痛の中枢性神経障害性疼痛を対象とした国内長期投与試験（治験 No.A0081252）の結果を中心に評価した。なお、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外国プラセボ対照試験（治験 No.1008-155）、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）、国内長期投与試験（治験 No.A0081121）、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（治験 No.A0081163）、国内長期投与試験（治験 No.A0081164）を参考として用いた。

国際共同プラセボ対照試験（治験 No.A0081107）では、中枢性神経障害性疼痛の代表的な病態である脊髄損傷後疼痛患者におけるプレガバリンの有効性・安全性について、日本人と日本人以外の一貫性が確認された。神経障害性疼痛は、末梢性・中枢性に解剖学的な位置から分類されているものの、臨床医学的には1つの病態として捉えられていることから、国際共同プラセボ対照試験だけでなく、末梢性神経障害性疼痛を対象とした試験成績を含めて、本邦の神経障害性疼痛におけるプレガバリンの用法・用量を検討した。

2.7.3.4.1 添付文書（案）

以下に、「神経障害性疼痛」に対するプレガバリンの推奨用法・用量に関する添付文書（案）を示した。

効能・効果

神経障害性疼痛

用法・用量

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

用法・用量に関連する使用上の注意

- (1) 本剤の投与を中止する場合には、少なくとも1週間以上かけて徐々に減量すること。[「重要な基本的注意」の項参照]
- (2) 本剤は主として未変化体が尿中に排泄されるため、腎機能が低下している患者では、血漿中濃度が高くなり副作用が発現しやすくなるおそれがあるため、患者の状態を十分に観察し、慎重に投与する必要がある。腎機能障害患者に本剤を投与する場合は、下表に示すクレアチニンクリアランス値を参考として本剤の投与量及び投与間隔を調節すること。また、血液透析を受けている患者では、クレアチニンクリアランス値に応じた1日用量に加えて、血液透析を実施した後に本剤の追加投与を行うこと。複数の用量が設定されている場合には、低用量から開始し、忍容性が確認され、効果不十分な場合に増量すること。なお、ここで示している用法・用量はシミュレーション結果に基づくものであることから、各患者ごとに慎重に観察しながら、用法・用量を調節すること。[「薬物動態」の項参照]

クレアチニンクリアランス (mL/min)	≥60	≥30 - <60	≥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。

2.7.3.4.2 効能・効果の設定根拠

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14)}、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1), 2)}。また、2011年には、日本ペインクリニック学会から、「神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン」が公表されており、日本においても同疾患の認識が広がっている^{参考文献13)}。症状としては、急性疼痛（炎症性疼痛）と異なり、原因となる疾患の治癒とともに消失せず、治療に難渋する難治性の慢性疼痛である^{参考文献3)}。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2)}。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、脊髄損傷後疼痛、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15), 16)}。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^{参考文献3)}。

神経障害性疼痛治療薬の開発にあたり、欧州には開発ガイドラインが存在しており、神経障害性疼痛の適応を取得するためには末梢性神経障害性疼痛の2つ以上の病態に対する有効性が確認された上で、さらに1つの中枢性神経障害性疼痛の病態に対して有効性を確認する必要があるとされている。同ガイドラインでは、帯状疱疹後神経痛、糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛が末梢性神経障害性疼痛の適応を取得する上での代表的な病態モデルとして例示されており、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た。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比較臨床試験を検討すると、半分以上は帯状疱疹後神経痛と糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛を対象とした試験であった^{参考文献17)}。

また、中枢性神経障害性疼痛については、欧州のガイドラインでは脳卒中後疼痛が代表モデルとして挙げられていた。中枢性神経障害性疼痛を対象とした臨床試験の実施状況は、Finnerupらの論文によると^{参考文献17)}、脳卒中後疼痛が3試験に対し、脊髄損傷後疼痛は10試験報告されており、脊髄損傷後疼痛を対象とした臨床試験が多く実施されていた。試験対象患者の選択でも、脊髄損傷後疼痛では、中枢性神経障害性疼痛を有するのは、脊髄損傷患者のうち、10～19%であるのみに対し、脳卒中では脳卒中患者全体の1～4%のみであった。しかし、何らかの痛みを有する患者の割合は、神経障害性疼痛を有する患者の割合よりもかなり高く、脊髄損傷では60%、脳卒中では30～50%あり、患者選択を行う上では、神経障害性疼痛以外の疼痛（骨格筋の疼痛や内臓痛など）と神経障害性疼痛との鑑別が重要となると思われる。脳卒中では中枢性神経障害性疼痛を有する頻度が特に少なく、また神経障害がより上位中枢で生じているため、神経障害性疼痛を生じうる部位が広範であることから、神経障害性疼痛の鑑別を慎重に行う必要があると考えられ、脳卒中後疼痛よりも脊髄損傷後疼痛は薬剤の有効性を検討しやすい病態モデルであると考えてい

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。

る。欧州での中枢性を含む神経障害性疼痛の適応症での申請時においても、脊髄損傷後疼痛の作用機序から、中枢性神経障害性疼痛が生じることが明らかであることおよび侵害受容性疼痛との識別が容易であることから脊髄損傷後疼痛を中枢性神経障害性疼痛の病態モデルとすることの正当性を説明し、EMA より承認を得た。

米国ではガイドラインは存在していないが、20 年 月 日の FDA との Meeting において FDA より との見解を得た。神経障害性疼痛全体についての適応症取得のための病態モデルについては議論されていないが、FDA は 2010 年にデュロキセチン塩酸塩に対して chronic musculoskeletal pain という適応症で承認を認めており、広義の効能について認める見解を示すようになってきている。

日本においては、20 年 月 日に について 相談を行い、 との医薬品医療機器総合機構の見解を得た。その後末梢性神経障害性疼痛については、2009 年 8 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が末梢性神経障害性疼痛の代表疾患と考えられる根拠を申請資料に記載した上で申請を行い、2010 年 10 月に承認された。中枢性神経障害性疼痛については、20 年 月 日に について 相談を行い、

との助言を得た。これらを踏まえた上で、本邦において、脊髄損傷後疼痛患者を対象とした二重盲検試験（国際共同試験）でプレガバリンの有効性と安全性が確認され、帯状疱疹後神経痛、糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛、脊髄損傷後疼痛の 3 つの神経障害性疼痛の病態モデルにおいて有効性、安全性が示された。また、脊髄損傷後疼痛患者、脳卒中後疼痛および多発性硬化症疼痛患者を対象とした長期投与試験を実施し、プレガバリンの長期投与における有効性および安全性を確認できた。

以上のことから、「神経障害性疼痛」を効能・効果とした。

2.7.3.4.3 用法・用量の設定根拠

(1) 推奨用量

1) 国際共同試験参加の経緯

末梢性神経障害性疼痛の開発時に、帯状疱疹後疼神経痛を対象とした国内プラセボ対照試験（治験 No.A0081120）において、プレガバリン 150 mg/日、300 mg/日および 600 mg/日（1 日 2 回投与）を 13 週間投与し、有効性および安全性を検討した。その結果、300 mg/日群および 600 mg/日群でプラセボ群より統計的に有意な鎮痛効果が認められ（表 36）、事前にブリッジング解析計画書にて規定した方法に従って比較した結果、日本人と外国人との間で類似性が示され、ブリッジングが成立したと判断された。

表 36 最終評価時の平均疼痛スコア^{a) b)}：治験 No.A0081120（FAS）

	評価対象例数	最終評価時の疼痛スコア (標準誤差)	ベースライン ^{c)} からの変化量	プラセボとの比較	
				差 [95%信頼区間]	p 値
プラセボ群	97	5.12 (0.19)	-1.12	-	-
プレガバリン 150 mg/日	86	4.81 (0.20)	-1.43	-0.31 [-0.85~0.23]	0.262
プレガバリン 300 mg/日	89	4.26 (0.20)	-1.98	-0.86 [-1.39~-0.32]	0.002
プレガバリン 600 mg/日 ^{d)}	97	4.49 (0.19)	-1.75	-0.63 [-1.15~-0.10]	0.019

引用：P-NePCTD 2.5.6 表 74

a) 最小二乗平均（投与群、CLcr 層およびベースライン値を共変量とする共分散分析による）

b) 最終評価時の疼痛スコアは、治験薬の最終投与日前 7 日間の痛みの日誌から平均値を算出した。

c) 有効性評価対象例 369 例におけるベースラインの平均疼痛スコア：6.24

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。

その後、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（治験 No.A0081163）において、300 mg/日群および 600 mg/日群でプラセボ群より統計的に有意な鎮痛効果が認められ（表 37）、帯状疱疹後神経痛で設定された用法・用量（維持量：300 mg/日、最高投与量：600 mg/日）と同様であることが確認された。

表 37 最終評価時の疼痛スコア^{a) b)}：治験 No.A0081163（FAS）

	評価対象例数	最終評価時の疼痛スコア (標準誤差)	ベースライン ^{c)} からの変化量	プラセボとの比較	
				差 [95%信頼区間]	p 値
プラセボ群	135	4.83 (0.21)	-1.20	-	-
プレガバリン 300 mg/日	134	4.20 (0.22)	-1.82	-0.63 [-1.09~-0.17]	0.0075
プレガバリン 600 mg/日 ^{d)}	45	4.08 (0.32)	-1.94	-0.74 [-1.39~-0.09]	0.0254

引用：P-NePCTD 2.5.6 表 75

a) 最小二乗平均（投与群、CLcr 層およびベースライン値を共変量とする共分散分析による）

b) 最終評価時の疼痛スコアは、治験薬の最終投与日前 7 日間の痛みの日誌から平均値を算出した。

c) 有効性評価対象例 314 例におけるベースラインの平均疼痛スコア：6.02

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。

脊髄損傷後疼痛を対象とした国際共同プラセボ対照試験（治験 No.A0081107）の実施に際し、20██年██月██日に A0081107 試験の試験デザインについての FDA との██ Meeting が行われ、

FDA は

との見解を示した。その結果 A0081107 試験は 150～600 mg/

日の可変用量で実施された。日本人においても帯状疱疹後神経痛の試験結果から日本人と外国人のブリッジングが成立していることおよび過去の脊髄損傷後疼痛を対象とした外国プラセボ対照試験（治験 No.1008-125）の結果と末梢性神経障害性疼痛を対象とした外国プラセボ対照試験の結果が同様であったことから、脊髄損傷後疼痛患者におけるプレガバリンの用量範囲が想定可能と考え、A0081107 試験に参加した。

2) 臨床試験成績

(a) 国際共同試験

主要有効性試験である国際共同プラセボ対照試験（治験 No.A0081107）において、脊髄損傷後の中枢性神経障害性疼痛（疼痛スコア ≥ 4 ^{注1)}）を有する患者を対象にプレガバリン 150 mg/日～600 mg/日（1日2回）を17週間^{注2)}（4週間の用量調節期、12週間の維持用量期、1週間の用量減量期）投与し、有効性および安全性を検討した。

その結果、219例（プラセボ群およびプレガバリン群それぞれ、症例数：108例、111例、日本人症例数：27例、32例、平均年齢：45.6歳、46.1歳、性別：男性85.2%、75.7%、女性14.8%、24.3%、罹病期間中央値：60.0ヵ月、54.0ヵ月）に治験薬（プレガバリン群維持用量期平均投与量409.7 mg/日）が投与された。有効性の評価は、mITTを解析対象集団として行い、主要評価項目である投与期間で調整した疼痛スコアのベースラインからの平均変化量（DAAC）は、プラセボ群、プレガバリン群でそれぞれ、-1.07、-1.66であり、プレガバリン群においてプラセボ群と比べて統計的に有意な鎮痛効果が認められた（表38）。

表 38 疼痛スコアのベースラインからの平均変化量（DAAC）^{a)}：
治験 No.A0081107 （mITT）

	ベースライン時		ベースラインからの変化 ^{a)}			プラセボ群との比較 ^{a)}	
	N	算術平均 (SD)	N	最小二乗平均 (SE)	差 (SE)	95%信頼区間	p 値
プラセボ	106	6.5 (1.41)	106	-1.07 (0.149)	NA	NA	NA
プレガバリン	105	6.5 (1.45)	105	-1.66 (0.157)	-0.59 (0.198)	(-0.98, -0.20)	0.0032

引用：総括報告書治験 No.A 0081107 Table 13.4.1.1, 13.4.2.1.1 SD：標準偏差 SE：標準誤差

a) 投与群および施設を因子、ベースラインの疼痛スコアおよび痛みに関する思考の評価の総スコアを共変量とする共分散分析による。

また日本人においても、疼痛スコアのベースラインからの平均変化量（DAAC）は、プラセボ群、プレガバリン群でそれぞれ、-0.29、-1.21であり、試験全体の成績と同様に、プレガバリン群のベースラインからの変化量はプラセボ群と比べて大きく、一貫した結果であった。（表39）。

注1) 疼痛スコア：被験者が毎日起床時に過去24時間の痛みを評価する日誌から算出した1週間の平均疼痛スコアであり、痛みは0（痛みなし）～10（これ以上ない痛み）の11段階で評価された。

注2) 有効性評価には維持用量期終了時（16週）までのデータを用いた。

表 39 日本人被験者における疼痛スコアのベースラインからの平均変化量 (DAAC) :
治験 No.A0081107 (mITT)

投与群	ベースライン		治療期のベースラインからの平均変化量 ^{a)}			
	N	算術平均 (SD)	N	最小二乗平均 (SE)	プラセボとの比較	
					差	[95%信頼区間]
日本人						
プラセボ	27	6.6 (1.49)	27	-0.29 (0.27)	-	-
プレガバリン	32	6.8 (1.37)	32	-1.21 (0.24)	-0.93	-1.64, -0.21

引用：2.7.3.6 付録 Table A4.1.2 A4.2.1.1

a) ベースラインの疼痛スコアおよび痛みに関する思考の評価の総スコアを共変量、投与群、地域（日本人、日本人以外）および投与群と地域（日本人、日本人以外）の交互作用を因子とする共分散分析による。

安全性に関しては、プレガバリン（150 mg/日～600 mg/日）を1日2回、17週間投与した場合、安全性および忍容性に大きな問題は認められなかった。

治験薬との因果関係を否定できない有害事象はプラセボ群の107例中50例（46.7%）およびプレガバリン群の112例中75例（67.0%）に認められた（表40）。プレガバリン群で認められた主な因果関係を否定できない有害事象は、傾眠、浮動性めまい、末梢性浮腫、口内乾燥、疲労であった。因果関係を否定できない重度の有害事象はプラセボ群で3例（2.8%）およびプレガバリン群で3例（2.7%）に発現し、重篤な有害事象はプラセボ群で0例、プレガバリン群で1例（0.9%）に認められた。

表 40 因果関係を否定できない有害事象：治験 No. A0081107

	プラセボ群	プレガバリン群
安全性評価対象例	107	112
有害事象発現件数	79	218
有害事象発現例数	50 (46.7)	75 (67.0)
重篤な有害事象発現例数	0 (0.0)	1 (0.9)
重度の有害事象発現例数	3 (2.8)	3 (2.7)
有害事象による中止例数	5 (4.7)	6 (5.4)
主な有害事象 ^{a)} (MedDRA 14.0)		
傾眠	14 (13.1)	37 (33.0)
浮動性めまい	6 (5.6)	20 (17.9)
末梢性浮腫	3 (2.8)	13 (11.6)
口内乾燥	3 (2.8)	9 (8.0)
疲労	1 (0.9)	8 (7.1)
霧視	0 (0.0)	7 (6.3)
浮腫	1 (0.9)	6 (5.4)
回転性めまい	2 (1.9)	5 (4.5)
不眠症	3 (2.8)	4 (3.6)
便秘	3 (2.8)	4 (3.6)
頭痛	2 (1.9)	4 (3.6)
悪心	1 (0.9)	4 (3.6)

引用：総括報告書治験 No.A0081107 Table 13.6.3.1, 13.6.3.3

例数 (%)

a) プレガバリン群で3%以上に発現

日本人においては、治験薬との因果関係を否定できない有害事象はプラセボ群の 27 例中 10 例 (37.0%) およびプレガバリン群の 32 例中 23 例 (71.9%) に認められた (表 41)。因果関係を否定できない重度の有害事象はプラセボ群で 0 例およびプレガバリン群で 1 例 (3.1%) に発現し、重篤な有害事象はどちらの群でも認められなかった。

表 41 日本人被験者における因果関係を否定できない有害事象：治験 No. A0081107

投与群 評価対象例	日本人	
	プラセボ群	プレガバリン群
有害事象発現例数	27	32
有害事象発現例数	10 (37.0)	23 (71.9)
重篤な有害事象発現例数	0	0
重度の有害事象発現例数	0	1 (3.1)
有害事象による中止例数	1 (3.7)	3 (9.4)
主な有害事象 ^{a)} (MedDRA 14.0)		
傾眠	1 (3.7)	18 (56.3)
浮動性めまい	1 (3.7)	8 (25.0)
末梢性浮腫	0	2 (6.3)
口内乾燥	0	0
疲労	0	1 (3.1)
霧視	0	1 (3.1)
浮腫	1 (3.7)	4 (12.5)
回転性めまい	1 (3.7)	0
不眠症	1 (3.7)	0
便秘	1 (3.7)	1 (3.1)
頭痛	0	0
悪心	1 (3.7)	2 (6.3)

引用：2.7.4.7 付録 TableA6.3.1 A6.3.3

例数 (%)

a) プレガバリン群 (試験全体) で 3%以上に発現した事象について、試験全体での頻度順に提示した。

臨床検査項目に関する重度および重篤な有害事象は、プレガバリン群において、低血糖症が 1 例認められたが、臨床検査値異常の発現頻度では、プラセボ群とプレガバリン群で明らかに異なる項目は認められなかった。

体重は、維持用量期終了時において、ベースラインから 7%以上の体重増加がプラセボ群で 6 例 (6.7%)、プレガバリン群で 4 例 (4.1%) に認められた。

血圧および脈拍数に関する重度および重篤な有害事象は、プレガバリン群において、低血圧が 1 例に認められた。全被験者および日本人被験者における、ベースラインから維持用量期終了時までの血圧と脈拍数の平均変化量については、プラセボ群とプレガバリン群で明らかな違いは認められなかった。

(b) 国内長期投与試験

国内長期投与試験（治験 No.A0081252：治験 No.A0081107 の延長試験）において、プレガバリン 150～600 mg/日（1日2回投与）を53週間（治療期52週間，減量期1週間）投与し，安全性および有効性を検討した。その結果，103例（平均年齢：57.9歳，性別：男性78.6%，女性21.4%，平均体重：64.5 kg）に治験薬が投与され，有効性評価項目である痛みのVAS値はベースライン時，最終評価時でそれぞれ，67.1 mm，47.0 mm（ベースラインからの変化量は-20.1 mm）であり，長期投与におけるプレガバリンの鎮痛効果が示唆された。また脊髄損傷後疼痛，脳卒中後疼痛，多発性硬化症疼痛のいずれにおいてもVAS値の低下が認められた（表42）。

表42 痛みのVAS値：治験 No.A0081252^{a)}

評価時点	脊髄損傷後疼痛		脳卒中後疼痛		多発性硬化症疼痛		全評価対象例	
	N	痛みのVAS値 ^{a)} 平均値 (SD)	N	痛みのVAS値 ^{a)} 平均値 (SD)	N	痛みのVAS値 ^{a)} 平均値 (SD)	N	痛みのVAS値 ^{a)} 平均値 (SD)
ベースライン	38	66.1 (16.8)	60	68.0 (16.7)	5	62.8 (16.2)	103	67.1 (16.6)
最終評価時	38	53.9 (24.1)	60	41.7 (27.6)	5	58.2 (28.7)	103	47.0 (26.9)
ベースラインからの変化 ^{b)}	38	-12.2 (20.5)	60	-26.3 (26.1)	5	-4.6 (29.1)	103	-20.1 (25.2)

引用：総括報告書治験 No.A0081252 Table 13.4.2.2

a) 範囲：0～100 mm（数値が高いほど痛みが強いことを示す）

b) 負の変化は疼痛症状が改善したことを示す。

安全性に関しては，プレガバリン 150～600 mg/日（1日2回投与）を53週間投与した結果，治験薬との因果関係を否定できない有害事象は103例中90例（87.4%）に認められ，主な有害事象は，傾眠，体重増加，浮動性めまい，末梢性浮腫，異常感，便秘，口渇，視力低下であった（表43）。これらの事象の多くは軽度（204/229件）であり，中等度の有害事象は少なく（21/229件），重度の有害事象は4件認められた。長期投与による重大な有害事象や新たな安全性の所見は認められなかった。

表43 主な因果関係を否定できない有害事象：治験 No.A0081252

	プレガバリン
安全性評価対象例	103
有害事象発現例数	90 (87.4)
重度の有害事象発現例数	4 (3.9)
重篤な有害事象発現例数	1 (1.0)
有害事象による中止例数	13 (12.6)
主な有害事象 ^{a)} (MedDRA14.0)	
傾眠	50 (48.5)
体重増加	29 (28.2)
浮動性めまい	23 (22.3)
末梢性浮腫	18 (17.5)
異常感	7 (6.8)
便秘	5 (4.9)
口渇	5 (4.9)
視力低下	5 (4.9)

引用：総括報告書治験 No.A0081252 Table 13.6.3.1, 13.6.3.3

例数 (%)

a) 3%以上に発現

(c) 外国プラセボ対照試験

外国プラセボ対照試験（治験 No.1008-125）において、脊髄損傷後の中枢性神経障害性疼痛（疼痛スコア ≥ 4 ^{注1)}）を有する患者を対象にプレガバリン（150～600 mg/日）を1日2回12週間（3週間の用量調節期，9週間の維持用量期）投与し，有効性および安全性を検討した。主要評価項目である最終評価時の疼痛スコアにおいて，プレガバリン群 150～600 mg/日（1日2回投与）はプラセボ群より統計的に有意な鎮痛効果が認められた（表 44）。

表 44 最終評価時の疼痛スコア（LOCF）^{a)}：治験 No. 1008-125（ITT）

	評価対象例数	最終評価時の疼痛スコア (標準誤差)	ベースラインからの変化量 a)	プラセボとの比較	
				差 [95%信頼区間]	p 値
プラセボ	67	6.199 (0.235)	-0.433	-	-
プレガバリン	69	4.665 (0.231)	-1.967	-1.533 [-2.150～-0.916]	<0.001

引用：総括報告書治験 No. 1008-125 Table 9.1.5.1.1

a) 投与群および施設を因子，ベースラインの疼痛スコアを共変量とする共分散分析による。

安全性に関しては，外国プラセボ対照試験（治験 No.1008-125）において，因果関係を問わない有害事象はプラセボ群で 74.6% (50/67 例)，プレガバリン群で 95.7% (67/70 例) に認められた。プレガバリン群で多く認められた有害事象は，傾眠，浮動性めまい，口内乾燥，疲労，便秘，浮腫であり，これらの有害事象のプレガバリン群における発現率はプラセボ群に比べて高かった。

以上のとおり，国際共同プラセボ対照試験（治験 No.A0081107）および外国プラセボ対照試験（治験 No.1008-125）において，脊髄損傷後の中枢性神経障害性疼痛に対するプレガバリン 150～600 mg/日（1日2回投与）の用量範囲で有効性が示された。この用量範囲における安全性および忍容性については，国内長期投与試験（治験 No.A0081252）も含めて検討を行ったところ，大きな問題は認められなかった。

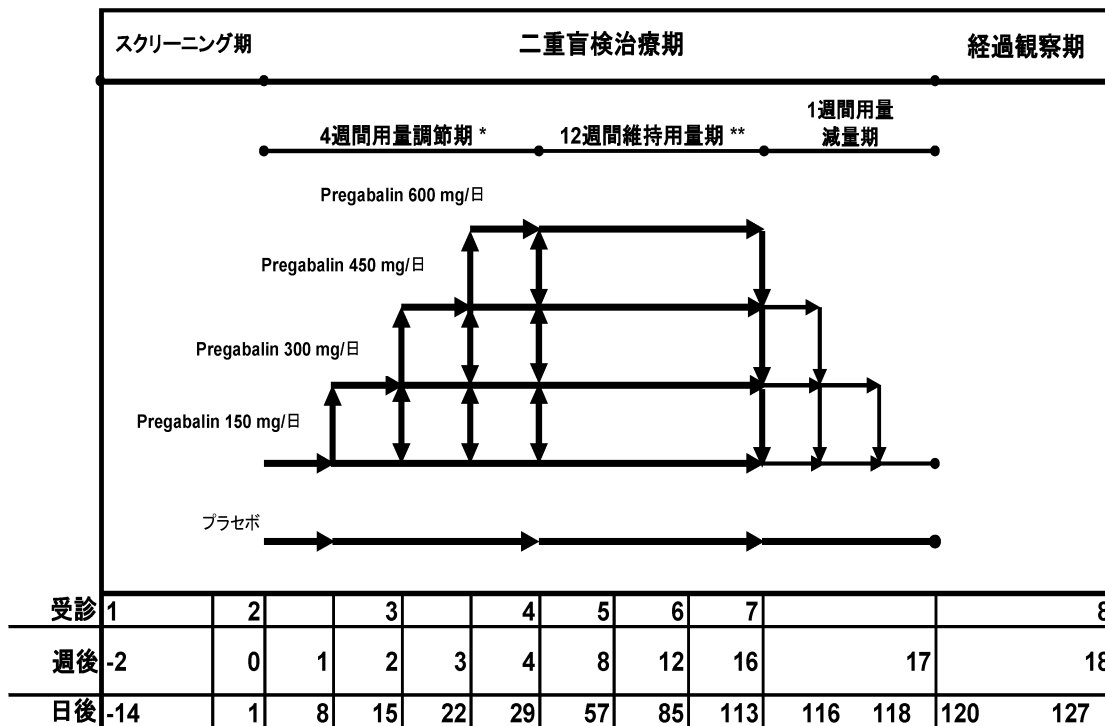
注1) 疼痛スコア：被験者が毎日起床時に過去 24 時間の痛みを評価する日誌から算出した 1 週間の平均疼痛スコアであり，痛みは 0（痛みなし）～10（これ以上ない痛み）の 11 段階で評価された。

3) 初期用量および増量方法に関する検討

国際共同プラセボ対照試験（治験 No.A0081107）、外国プラセボ対照試験（治験 No.1008-125）の結果から、中枢性神経障害性疼痛の代表的な病態である脊髄損傷後疼痛において有効性が確認されたプレガバリン 150～600 mg/日（1日2回投与）について、初期用量および増量方法に関する検討を行った。

国際共同プラセボ対照試験(治験 No.A0081107)ではプレガバリン群の初期用量を 150 mg/日(初日の夕方に 75 mg 投与から開始)とし、投与後 1, 2, 3 および 4 週時の 4 回にわたり、個々の被験者の有効性および安全性を考慮した上で用量調節を行うこととした。用量調節期において調節できる用量は 150, 300, 450 および 600 mg/日のいずれかとし、増量・減量は 1 回に 1 段階ずつ行うことができることとした。維持用量期は、4 週時(受診 4)において決定された用量で投与を行った。ただし、維持用量期に忍容できない有害事象が発現した場合には、1 段階の減量を 1 回のみで行うこととした(図 9)。

図 9 治験薬の用量調整スケジュール：治験 No.A0081107

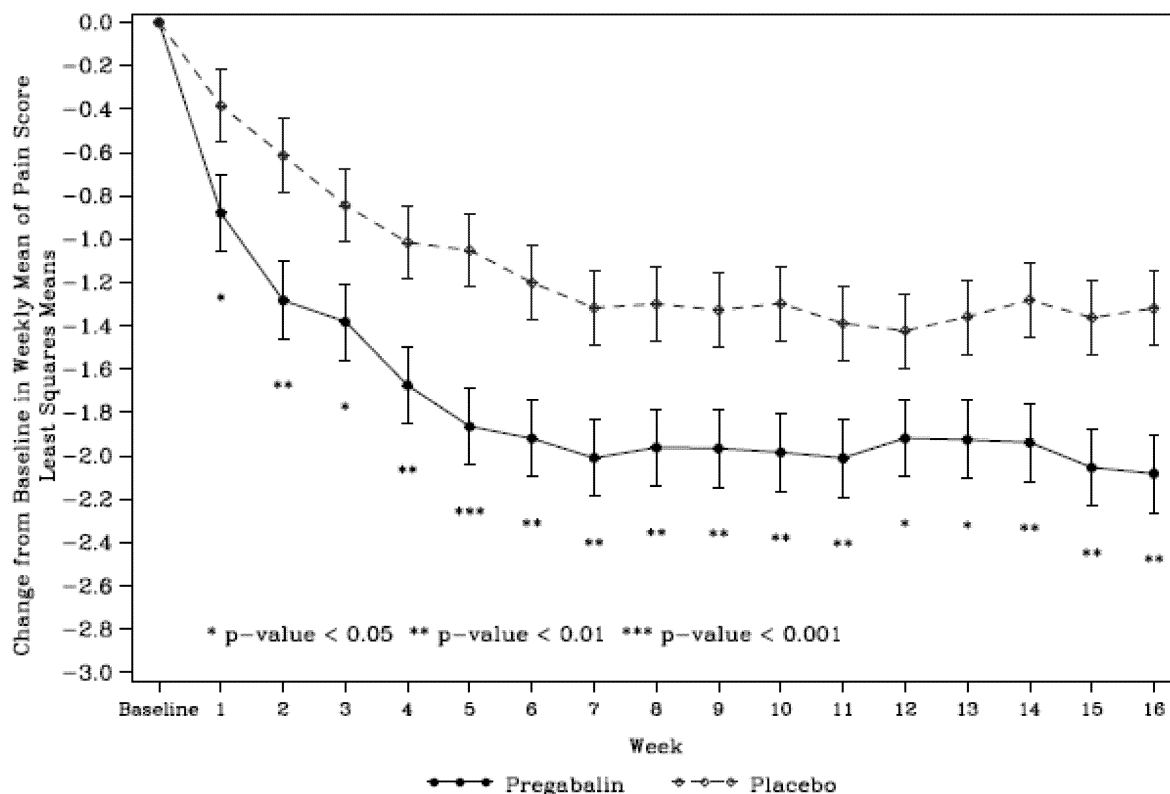


* 用量は臨床反応および忍容性に基づいて調整する。

** 忍容できない有害事象が発生した場合は、維持用量期間中に1段階の用量減量を1回行うことができる。

前述の方法にて用量調節を行った結果、国際共同プラセボ対照試験（治験 No.A0081107）において、本剤の鎮痛効果が用量調節期から認められた（図 10）。

図 10 週ごとの疼痛スコアの推移：治験 No.A0081107 (mITT)



引用：2.7.3 図 3

4) 維持用量および最高用量に関する検討

A0081107 試験の結果、帯状疱疹後神経痛、糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛の試験と同様に主要有効性解析において、プレガバリン群にてプラセボ群より統計的に有意な鎮痛効果が認められ、中枢性神経障害性疼痛の代表的な病態である脊髄損傷後疼痛に対するプレガバリン 150~600 mg/日（1日2回投与）の有効性が確認された。また、安全性についても、有害事象プロファイルに大きな差異は認められなかったことから、脊髄損傷後疼痛でも、プレガバリンの用量範囲は帯状疱疹後神経痛、糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛と同じであることが確認された。

国際共同プラセボ対照試験（治験 No.A0081107）での日本人と日本人以外のプレガバリン群の投与量別の被験者数については、最高投与量が 300 mg/日以上であったのは、プレガバリン群 106 例中 94 例（88.7%）（うち日本人プレガバリン群 32 例中 30 例，93.8%）であった。本試験では、用量調節期での減量や、維持用量期での減量も想定されるため、最高投与量がただちに維持用量期の用量とは判断できないが、多くの被験者では、最高投与量が 300 mg/日以上となっているため、少なくとも一度は 300 mg/日以上に増量していた（表 45）。

表 45 プレガバリン群における最高投与量の内訳：治験 No. A0081107

最高投与量 (mg/日)	日本人 (N=32)	日本人以外 (N=74)	合計 (N=106)
150	2 (6.3%)	10 (13.5%)	12 (11.3%)
300	5 (15.6%)	18 (24.3%)	23 (21.7%)
450	13 (40.6%)	17 (23.0%)	30 (28.3%)
600	12 (37.5%)	29 (39.2%)	41 (38.7%)

引用：2.7.4.7 付録 TableA3.1.2

また、可変用量デザインを用いて実施された、脊髄損傷後疼痛を対象とした 2 試験（治験 No.A0081107, 1008-125）および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 1 試験（外国プラセボ対照試験：治験 No.1008-155）^{注1)} の計 3 試験での最高投与量の内訳を比較したところ（表 46）、脊髄損傷後疼痛を対象とした外国プラセボ対照試験（治験 No.1008-125）では、450 mg/日を設定しなかったため、多くの被験者が 600 mg/日の投与を受けていたが、国際共同プラセボ対照試験（治験 No.A0081107）、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外国プラセボ対照試験（治験 No.1008-155）では、各投与量における被験者数の分布は類似していた。

表 46 プレガバリン最高投与量別の被験者数
（治験 No.A0081107, 1008-125 および 1008-155）

評価対象例数	A0081107 (N=106)	1008-125 (N=70)	1008-155 (N=141)
プレガバリン 1 日最高投与量			
150 mg/日	12 (11.3%)	5 (7.1%)	9 (6.4%)
300 mg/日	23 (21.7%)	11 (15.7%)	31 (22.0%)
450 mg/日	30 (28.3%)	-	38 (27.0%)
600 mg/日	41 (38.7%)	54 (77.1%)	61 (43.3%)

また、投与量の比較も行ったところ、プレガバリン群の投与量は、全期間（用量調節期を含む）の平均が治験 No.1008-125 では 387.6 mg/日、治験 No.A0081107 では 357.0 mg/日、治験 No.1008-155 では 372.2 mg/日であり、維持用量期の平均は、治験 No.1008-125 では 460.1 mg/日、治験 No.A0081107 では 409.7 mg/日、治験 No.1008-155 では 457.0 mg/日であり、末梢性、中枢性ともに大きな差異は認められなかった。最高投与量の分布においても、いずれもほぼ 9 割の被験者が 300 mg/日以上に増量していた（表 47）。

注1) 末梢性神経障害性疼痛（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）を有する患者をプラセボ群、プレガバリン可変用量（150～600 mg/日）群、600 mg/日群の 3 群に割り付けし、プレガバリン 1 日 2 回 12 週間（4 週間の用量調節期、8 週間の維持用量期）投与を行い、有効性および安全性を検討した試験

表 47 プレガバリンの全治験期間および維持用量期における平均投与量と最高投与量の分布
： 治験 No.1008-125, 治験 No.A0081107 および治験 No.1008-155

治験 No.		1008-125		A0081107		1008-155	
神経障害性疼痛の種類		中枢性神経障害性疼痛		中枢性神経障害性疼痛		末梢性神経障害性疼痛	
投与群		プラセボ ^{a)}	プレガバリン	プラセボ ^{a)}	プレガバリン	プラセボ ^{a)}	プレガバリン 可変用量群
全期間 用量調節期 維持用量期	例数	67	70	105	106	65	141
	平均 (mg/日)	438.2	387.6	411.3	357.0	382.0	372.2
	標準偏差 (mg/日)	122.2	144.2	125.98	131.01	135.0	123.1
維持用量期	例数	54	62	102	101	46	113
	平均 (mg/日)	564.5	460.1	469.1	409.7	512.0	457.0
	標準偏差 (mg/日)	91.4	169.8	153.82	160.37	143.7	137.6
最高投与量 の分布 例数 (%)	150 mg/日以下	3 (4.5)	5 (7.1)	3 (2.9)	12 (11.3)	6 (9.2)	9 (6.4)
	300 mg/日以上	64 (95.5)	65 (92.9)	102 (97.1)	94 (88.7)	59 (90.8)	132 (93.6)

引用：総括報告書治験 No.1008-125 Table9.1.3.1.2 治験 No.A0081107 Table13.3.1.2 治験 No.1008-155 Table9.1.3.1.2

a)投与されたプラセボカプセルの個数と種類から対応するプレガバリン量を計算し、それをプラセボの投与量とした。

これらの試験の結果からは、多くの被験者が、300 mg/日、450 mg/日、600 mg/日を最高投与量としており、投与量別の被験者数の分布も末梢性および中枢性神経障害性疼痛を対象とした試験間で大きな差異は認められなかった。

今回の中枢性神経障害性疼痛（脊髄損傷後疼痛、脳卒中後疼痛、多発性硬化症疼痛）を対象とした国内長期投与試験、および過去に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を対象とした国内長期投与試験においても、150～600 mg/日の可変用量デザインを用いて実施されており、最高投与量の分布を調査した。その結果、多くの被験者が300 mg/日以上であり、この傾向は末梢性、中枢性を問わず同様であった。また、これまでに提示した外国プラセボ対照試験、国際共同プラセボ対照試験とも類似した傾向であった（表 48）。

表 48 国内長期投与試験における最高投与量別の症例数

治験 No. / 対象疾患	N	プレガバリン最高投与量 (mg/日)				
		75 以上 150 未満	150 以上 300 未満	300 以上 450 未満	450 以上 600 未満	600
A0081121 帯状疱疹後神経痛	126	0	12 (9.5)	55 (43.7)	22 (17.5)	37 (29.4)
A0081164 糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛	123	0	10 (8.1)	39 (31.7)	11 (8.9)	63 (51.2)
A0081252 中枢性神経障害性疼痛	103	0	6 (5.8)	24 (23.3)	29 (28.2)	44 (42.7)

引用：総括報告書治験 No.A0081121 Table 13.3.1.3 総括報告書治験 No. A0081164 Table 13.3.1.3 総括報告書治験 No.A0081252 Table 13.3.1.3 例数 (%)

これらの試験結果から、可変用量デザインを用いた試験における最高投与量は、大部分の患者において300 mg/日以上であり、末梢性神経障害性疼痛、中枢性神経障害性疼痛のいずれにおいても、また日本人、日本人以外のいずれの被験者でも類似した傾向が認められた。

帯状疱疹後神経痛、糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛、脊髄損傷後疼痛のいずれも神経障害に起因して神経障害が起こっている領域に一致した疼痛が発生し、疼痛や知覚異常は臨床的に同様

の性質を持っていることから、1つの病態であると考えられる。臨床試験で検証された用量範囲は、帯状疱疹後神経痛、糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛、脊髄損傷後疼痛で類似していたため、末梢性神経障害性疼痛に対する現行の用法・用量と同様に 150 mg/日を初期用量とし、維持用量は 300 mg/日、最高用量は 600 mg/日が妥当であると判断した。以上のことから、「神経障害性疼痛」での用法・用量は、既に承認されている「末梢性神経障害性疼痛」と同一とした。

(2) 投与時期（食前，食後）

日本人健康被験者を対象とした臨床薬理試験（治験 No.A0081119）において食事の影響を検討した結果、プレガバリン 150 mg/日を食後に投与したときの t_{max} は空腹時に比べて約 2 時間遅延し、 C_{max} は空腹時に比べて約 35% 低かった。AUC は空腹時に比べて約 8% 低下したが、平均値の比の 90% 信頼区間は 80~125% の範囲内であった。したがって、食後投与ではプレガバリンの吸収速度は空腹時投与に比べて緩慢であったが、吸収量に影響はないことが示唆された。

プレガバリンの AUC に対する食事の影響はないと考えられたことから、国際共同プラセボ対照試験（治験 No.A0081107）では、食前あるいは食後の規定は設けなかった。

日本人健康被験者を対象として絶食時および食後にプレガバリンを 150 mg 単回経口投与した試験（治験 No.A0081119）において、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）で高かったが、有害事象の発現率は絶食時投与 [94.9%（37/39 例）] と食後投与 [94.7%（18/19 例）] で同程度であった。

また、末梢性神経障害性疼痛を対象とした国内プラセボ対照試験（帯状疱疹後神経痛：治験 No.A0081120、糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛：治験 No.A0081163）では、食前あるいは食後の規定は設けなかったが、投与開始前にいずれかを選択して試験期間中は同一の投与方法とした。その結果、食前投与の例数が少ないものの、プレガバリン 300 mg/日および 600 mg/日におけるベースラインからの疼痛スコアの変化量は、食前投与と食後投与のいずれにおいてもプラセボ群より大きかった。また、因果関係を否定できない有害事象の発現率および有害事象による中止率について、食前投与と食後投与の比較において臨床的に意味のある差はないと考えられた。

これらの結果から、添付文書（案）においては、投与時期（食前，食後）を規定しなかった。

(3) 投与中止時における減量方法

国際共同プラセボ対照試験（治験 No.A0081107）では、試験を終了する際、盲検下で 1 週間の減量期を経て投与を終了した。二重盲検治療期の投与終了後または中止後に認められた因果関係を否定できない有害事象（減量期を経ずに投与終了した被験者の報告を含む）の発現率は、プラセボ群、プレガバリン群でそれぞれ 8.4%（9/107 例）、14.3%（16/112 例）であり、プレガバリン群で 2 例以上に認められた有害事象は四肢痛、不眠症、疼痛、血中 CPK 増加、冷汗であった（表 49）。また、重症度は低血糖症の重度 1 例を除きすべて軽度もしくは中等度であった。

表 49 二重盲検治療期の投与終了後または中止後に発現した
因果関係を否定できない有害事象：治験 No.A0081107

	プラセボ群	プレガバリン群
安全性評価対象例	107	112
有害事象発現件数	12	26
有害事象発現例数	9 (8.4)	16 (14.3)
重度の有害事象発現例数	0	1 (0.9)
重篤な有害事象発現例数	0	1 (0.9)
主な有害事象 ^{a)} (MedDRA14.0)		
四肢痛	2 (1.9)	2 (1.8)
不眠症	2 (1.9)	2 (1.8)
疼痛	0	2 (1.8)
血中 CPK 増加	0	2 (1.8)
冷汗	0	2 (1.8)
引用：2.7.4.7 付録 Table3.2.1, 3.2.2		例数 (%)
a) プレガバリンで2例以上に発現		

国際共同プラセボ対照試験（治験 No.A0081107）では、試験を中止する際、1週間の減量期を経てプレガバリンの投与を中止していたことから、投与を中止する際に臨床的に問題となるような安全性上の懸念は認められなかった。したがって、添付文書（案）においては、米国および欧州での添付文書と同様に、プレガバリンの投与を中止する場合には、少なくとも1週間以上かけて徐々に減量することを規定した。

(4) 腎機能障害患者あるいは血液透析を受けている患者における用量調節

腎機能低下者を対象にプレガバリンの薬物動態を検討した外国臨床薬理試験（治験 No.1008-049）において、CL/F は CLcr に比例した。したがってプレガバリンの1日投与量は、CLcr が 60 mL/min を下回る被験者に対しては正常な腎機能レベルを有する被験者の約半量とし、CLcr が 30 mL/min を下回る被験者に対しては約 1/4 量、CLcr が 15 mL/min を下回る被験者に対しては約 1/8 量と CLcr に応じて用量を調節することが推奨される（表 50）。

血液透析が必要な腎機能低下者を対象にプレガバリンの薬物動態を検討した外国臨床薬理試験（治験 No.1008-121）において、透析クリアランスは 192 mL/min であり、4時間の透析によって血漿中薬物濃度は約 50%まで減少した。したがって、血液透析が必要な腎機能低下者に関しては、1日用量に加え、4時間の透析直後に表 50 に示した補充投与を行うこととした。

中枢性神経障害性疼痛患者における薬物動態は検討されていないものの、プレガバリンの薬物動態特性を考慮すると、中枢性神経障害性疼痛患者においてもプレガバリンの CL/F は CLcr に比例すると考えられる（2.7.2 参照）。したがって、CLcr 値に応じて用法・用量を調節することによって、腎機能が低下した中枢性神経障害性疼痛患者においても腎機能が正常な患者と同程度の血漿中プレガバリン濃度が得られると考えられる。

表 50 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

クレアチニン クリアランス (mL/min)	≥60	≥30 - <60	≥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。

2.7.3.5 効果の持続, 耐薬性

脊髄損傷後疼痛, 脳卒中後疼痛および多発性硬化症疼痛を対象とした国内長期投与試験 (治験 No.A0081252) および脊髄損傷後疼痛を対象とした外国長期投与試験の結果について示した。

国内長期投与試験 (治験 No.A0081252) は, 脊髄損傷後疼痛を対象とした国際共同プラセボ対照試験 (治験 No.A0081107) に参加した日本人被験者に加え, 新たに脳卒中後疼痛患者, 多発性硬化症疼痛患者を組み入れ, 53 週間 (減量期 1 週間を含む) の非盲検試験として実施した。

外国長期投与試験 (治験 No.1008-202) は脊髄損傷後疼痛を対象とした外国プラセボ対照試験 (治験 No.1008-125) からの移行例を対象として実施した非盲検延長試験である。本試験では, 3 ヶ月ごとに休薬期間 (プレガバリンの一時的休止) を設定することとした。また, 計画時は 9 ヶ月の非盲検投与 (二重盲検試験と非盲検試験を併せて計 1 年間) としたが, 治験責任医師が妥当と判断した場合には 1 年経過後も投与を継続できることとした。なお, 本治験は試験実施国 (オーストラリア) にて販売承認を取得した後に終了した。

2.7.3.5.1 脊髄損傷後疼痛, 脳卒中後疼痛, 多発性硬化症疼痛 : 治験 No.A0081252 (評価)

2.7.3.5.1.1 被験者の内訳

国内長期投与試験 (治験 No.A0081252) の被験者の内訳を表 51 に示した。本治験には 104 例が組み入れられ, このうち 103 例がプレガバリンの投与を受け, 1 例 (被験者 ID 10021004) が選択除外基準に抵触したため投与前に治験を中止した。84 例が治験を完了し, 19 例が中止した。中止理由は, 治験薬と関連がある有害事象が 13 例 (12.6%), 同意撤回が 2 例 (1.9%), 効果不十分が 1 例 (1.0%) であった。

表 51 被験者の内訳 : 治験 No.A0081252

	プレガバリン
組み入れ例	104
投与例	103
完了例	84 (81.6)
中止例	19 (18.4)
中止理由	
治験薬と関連がない	
有害事象	3 (2.9)
同意撤回	2 (1.9)
治験薬と関連がある	
有害事象	13 (12.6)
効果不十分	1 (1.0)

総括報告書 治験 No.A0081252 Table 13.1.1, 13.1.2 より引用 例数 (%)

2.7.3.5.1.2 人口統計学的特性

国内長期投与試験（治験 No.A0081252）の人口統計学的特性を表 52 に示した。治験薬の投与を受けた 103 例のうち、男性は 81 例（78.6%）、女性は 22 例（21.4%）であった。年齢の平均値は 57.9 歳、範囲は 29～80 歳であり、28 例（27.2%）が 65 歳以上であった。中枢性神経障害性疼痛の内訳は、脊髄損傷後疼痛が 38 例、脳卒中後疼痛が 60 例、多発性硬化症疼痛が 5 例であった。

表 52 人口統計学的特性：治験 No.A0081252

		プレガバリン (N=103)
性別	男性	81 (78.6)
	女性	22 (21.4)
年齢 (歳)	18～44	15 (14.6)
	45～64	60 (58.3)
	≥65	28 (27.2)
	平均値 [SD]	57.9 [11.2]
	範囲	29～80
体重 (kg)	平均値 [SD]	64.5 [10.7]
	範囲	43.0～98.6
身長 (cm)	平均値 [SD]	164.1 [8.5]
	範囲	140.0～181.0
疼痛の原因疾患	脊髄損傷	38 (36.9)
	脳卒中	60 (58.3)
	多発性硬化症	5 (4.9)

総括報告書 治験 No.A0081252 Table 13.2.1 より引用

例数 (%)

2.7.3.5.1.2.1 有効性の結果

国内長期投与試験（治験 No.A0081252）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）の平均値を表 53 に示した。ベースライン時の平均値は、VAS 値が 67.1 mm、PPI スコアが 2.5 であり、最終評価時の平均値は VAS 値が 47.0 mm、PPI スコアが 1.8 であった。ベースラインから最終評価時までの変化量（平均値）は、VAS 値が-20.1 mm、PPI スコアが-0.7 であり、いずれもベースラインに比べ減少し、疼痛の改善が認められた。VAS 値および PPI スコアのいずれも第 2 週より減少が認められ、第 52 週までベースライン値を上回ることなく、効果の持続が示唆された。

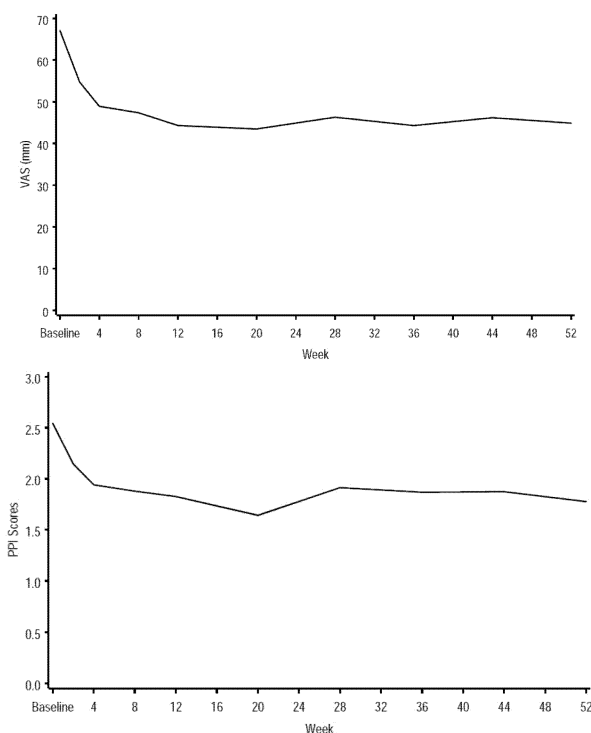
表 53 SF-MPQ の痛みの強度 (VAS 値) および現在の痛みの程度 (PPI スコア) :
国内長期投与試験 (治験 No.A0081252)

	VAS 値 ^{a)}		PPI スコア ^{b)}	
	N	平均値 (SD)	N	平均値 (SD)
ベースライン ^{c)}	103	67.1 (16.6)	103	2.5 (1.0)
第 2 週	103	54.7 (23.6)	103	2.1 (1.0)
第 4 週	102	48.9 (24.6)	102	1.9 (1.0)
第 8 週	99	47.4 (25.6)	99	1.9 (1.1)
第 12 週	98	44.3 (26.9)	98	1.8 (1.1)
第 20 週	95	43.5 (25.4)	95	1.6 (0.9)
第 28 週	92	46.3 (27.1)	92	1.9 (1.2)
第 36 週	91	44.3 (26.9)	91	1.9 (1.1)
第 44 週	87	46.2 (26.9)	87	1.9 (1.2)
第 52 週	85	44.9 (27.0)	85	1.8 (1.1)
最終評価時 ^{d)}	103	47.0 (26.9)	103	1.8 (1.1)
ベースラインからの変化 ^{e)}	103	-20.1 (25.2)	103	-0.7 (1.1)

総括報告書 治験 No.A0081252 Table 13.4.2.2 より引用

- a) 0~100 mm (数値が高いほど痛みが強いことを示す) で評価
- b) 0~5 (スコアが高いほど痛みの重症度が高いことを示す) で評価
- c) 本治験の 1 日目以前の直近の受診時
- d) 本治験の用量調節・維持期における最終評価受診時
- e) 負の変化は疼痛症状が改善したことを示す

図 11 SF-MPQ (VAS 値, PPI スコア) の推移 (平均値) : 治験 No.A0081252



2.7.3.6 Figure 111, 112 より引用

国内長期投与試験における疼痛の原因疾患別の VAS 値の平均値を表 54 に示した。脊髄損傷後疼痛, 脳卒中後疼痛, 多発性硬化症疼痛のベースライン時の VAS 値 (平均値) は, それぞれ 66.1, 68.0, 62.8 mm であり, 各疾患でベースライン値に大きな差はなかった。最終評価時におけるベースラインからの変化 (平均値) は, 脊髄損傷後疼痛, 脳卒中後疼痛, 多発性硬化症疼痛でそれぞれ -12.2, -26.3, -4.6 mm であり, いずれの疾患においても VAS 値は減少し, 疼痛の軽減が認められた。

表 54 疼痛の原因疾患別の痛みの強度 (VAS 値^{a)}) : 治験 No.A0081252

	脊髄損傷後疼痛 (N=38)	脳卒中後疼痛 (N=60)	多発性硬化症疼痛 (N=5)	全体 (N=103)
ベースライン ^{b)}	66.1 (16.8)	68.0 (16.7)	62.8 (16.2)	67.1 (16.6)
最終評価時	53.9 (24.1)	41.7 (27.6)	58.2 (28.7)	47.0 (26.9)
ベースラインからの変化 ^{c)}	-12.2 (20.5)	-26.3 (26.1)	-4.6 (29.1)	-20.1 (25.2)

総括報告書 治験 No.A0081252 Table 13.4.2.2 より引用

平均値 (SD)

a) 0~100 mm (数値が高いほど痛みが強いことを示す) で評価

b) 本治験の1日目以前の直近の受診時

c) 負の変化は疼痛症状が改善したことを示す

2.7.3.5.2 脊髄損傷後疼痛 : 治験 No.1008-202 (評価)

2.7.3.5.2.1 被験者の内訳

外国長期投与試験 (治験 No.1008-202) の被験者の内訳を表 55 に示した。本治験に組み入れられた被験者 104 例のうち, 103 例が治験薬の投与を受け, 1 例は治験薬を投与せず中止した。103 例のうち, 60 例 (57.7%) が治験を完了し, 43 例 (41.3%) が中止した。中止理由は, 有害事象が 16 例 (15.4%), 効果不十分が 15 例 (14.4%), 服薬不遵守が 3 例 (2.9%), その他が 9 例 (8.7%) であった。

表 55 被験者の内訳 : 治験 No.1008-202

治験 No.1008-202	
組み入れ例	104 ^{a)}
投与完了例	60 (57.7)
投与中止例	43 (41.3)
中止理由 :	
有害事象	16 (15.4)
効果不十分	15 (14.4)
服薬不遵守	3 (2.9)
その他	9 (8.7)
投与なし	1 (1.0)
有効性評価対象例 (ITT)	102 (98.1)
安全性評価対象例	103 (99.0)
有害事象評価対象例	103 (99.0)
臨床検査評価対象例	102 (98.1)

総括報告書 治験 No.1008-202 Table 13.1.1, 13.1.2, 13.1.3 より引用

例数 (%)

a) 先行試験 (治験 No.1008-125) での投与 : 51 例がプレガバリン, 53 例がプラセボ

2.7.3.5.2.2 人口統計学的特性

外国長期投与試験（治験 No.1008-202）の人口統計学的特性を表 56 に示した。103 例のうち、男性は 85 例（82.5%）、女性は 18 例（17.5%）であった。年齢の平均値は 49.8 歳、範囲は 21～78 歳であり、15 例（14.6%）が 65 歳以上であった。

表 56 人口統計学的特性：治験 No.1008-202

		プレガバリン (N=103)
性別	男性	85 (82.5)
	女性	18 (17.5)
人種	白人	99 (96.1)
	アジア人・太平洋諸島系	3 (2.9)
	その他	1 (1.0)
年齢 (歳)	18～64	88 (85.4)
	65～74	13 (12.6)
	75～	2 (1.9)
	平均値 [SD]	49.8 [14.1]
	中央値	51
身長 (cm)	範囲	21 - 78
	平均値 [SD]	173.2 [9.7]
	中央値	174
体重 (kg)	範囲	145.0 - 193.0
	平均値 [SD]	77.5 [16.5]
	中央値	76.5
	範囲	44.3 - 128.0

総括報告書 治験 No.1008-202 Table 13.2 より引用 例数 (%)

2.7.3.5.2.3 有効性の結果

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) の平均値を表 57 に示した。ベースライン時の平均値は、VAS 値が 61.2 mm、PPI スコアが 2.2 であり、最終評価時の平均値は VAS 値が 53.3 mm、PPI スコアが 1.9 であった。ベースラインから最終評価時までの VAS 値の変化量は -7.9 mm であり、ベースラインに比べスコアが減少し、疼痛の改善が認められた。ベースラインから最終評価時までの PPI スコアの変化量 (平均値) は -0.3 であり、ベースラインに比べ減少が認められた。VAS 値および PPI スコアのいずれも第 4 週より減少が認められ、最終評価時までベースライン値を上回ることなく、効果の持続が示唆された。

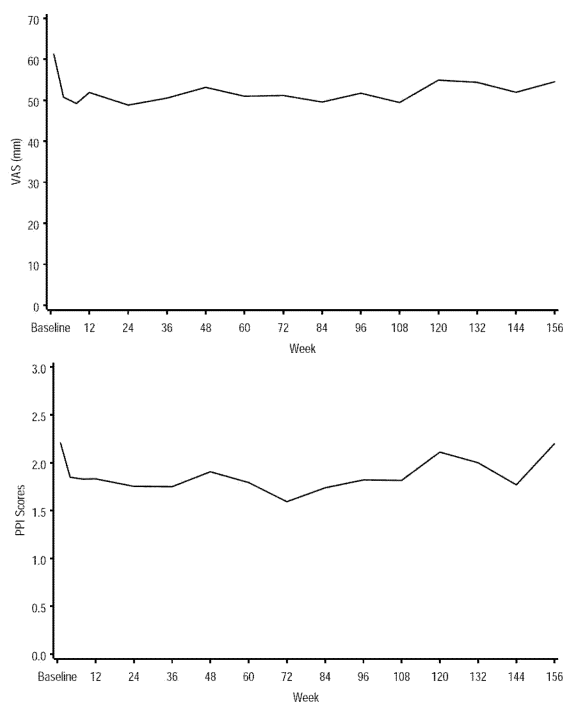
表 57 SF-MPQ の痛みの強度 (VAS 値) および現在の痛みの程度 (PPI スコア)
: 治験 No.1008-202

	VAS 値 ^{a)}		PPI スコア ^{b)}	
	N	平均値 (SD)	N	平均値 (SD)
ベースライン ^{c)}	102	61.2 (23.7)	102	2.2 (1.1)
第 4 週	100	50.7 (23.9)	99	1.8 (1)
第 8 週	89	49.2 (22.2)	88	1.8 (1)
第 12 週	89	51.9 (23.6)	89	1.8 (1.1)
第 24 週	77	48.8 (23.8)	77	1.8 (1.1)
第 36 週	68	50.5 (24.8)	68	1.8 (1)
第 48 週	64	53.1 (20.7)	64	1.9 (1)
第 60 週	58	51 (22.7)	58	1.8 (0.9)
第 72 週	59	51.2 (26.2)	59	1.6 (0.9)
第 84 週	42	49.5 (24.7)	42	1.7 (0.9)
第 96 週	40	51.7 (24.7)	39	1.8 (1.2)
第 108 週	38	49.4 (23)	38	1.8 (1)
第 120 週	29	54.9 (24.5)	27	2.1 (1.2)
第 132 週	23	54.3 (23.7)	23	2 (1.1)
第 144 週	13	51.9 (23.5)	13	1.8 (0.9)
第 156 週	10	54.5 (25.7)	10	2.2 (1.2)
第 168 週	2	51 (8.5)	1	2 (-)
最終評価時	102	53.3 (25)	102	1.9 (1)
ベースラインからの変化 ^{d)}	102	-7.9 (25.2)	102	-0.3 (1.2)

総括報告書 治験 No 1008-202 Table 13.4.2 より引用

- a) 0~100 mm (数値が高いほど痛みが強いことを示す) で評価
- b) 0~5 (スコアが高いほど痛みの重症度が高いことを示す) で評価
- c) 先行試験 (治験 No.1008-125) の最終評価時の値
- d) 負の変化は疼痛症状が改善したことを示す。

図 12 SF-MPQ (VAS 値, PPI スコア) の推移 (平均値) : 治験 No.1008-202



2.7.3.6 Figure 12 1, 122 より引用

2.7.3.6 付録

2.7.3.6.1 2.7.3 項で引用した有効性に関する集計

Table 2.1	Summary of Creatinine Clearance - A0081107, Western Study
Table 2.2	Summary of Creatinine Clearance - 1008-125, Western Study
Table 2.3	Summary of Creatinine Clearance - A0081063, Western Study
Table 3.1	Summary of Spinal Cord Injury History - A0081107, Western Study
Table 3.2	Summary of Spinal Cord Injury History - 1008-125, Western Study
Table 3.3	Primary Diagnoses and Durations - A0081063, Western Study
Table 4.1	Mixed Model for Repeated Measures of Change from Baseline to Week 1 through Week 16 in Weekly Mean of Pain Score - mITT - A0081107, Western Study
Table 4.2	Mixed Model for Repeated Measures of Change from Baseline to Week 1 through Week 12 in Weekly Mean of Pain Score - ITT - 1008-125, Western Study
Table A1.2.1	Discontinuations from Study by Region
Table A2.1.1.1	Demographic Characteristics - mITT: by Region
Table A2.2.1	Summary of Spinal Cord Injury History - mITT: by Region
Table A2.3	Baseline Mean Pain Score and PCS Total Score - mITT: by Region
Table A3.1.1	Treatment Maximum Daily Dose and Average Daily Dose - mITT: by Region
Table A4.1.1	Exclusions from the Analyses: by Region
Table A4.1.2	Summary of Weekly Mean and DAAC of Pain Rating Scale - MITT: by Region
Table A4.2.1.1	ANCOVA of the DAAC - MITT: Single Model for Region
Table A4.2.1.2	ANCOVA of the DAAC - MITT: Separate Model by Region
Table A4.2.2.1	ANCOVA of Change from Baseline in Weekly Mean of Pain Score at Endpoint (mBOCF) - MITT: Single Model for Region
Table A4.2.2.2	ANCOVA of Change from Baseline in Weekly Mean of Pain Score at Endpoint (mBOCF) - MITT: Separate Model by Region
Table A4.2.3.1	ANCOVA of Change from Baseline in Weekly Mean of Pain Score at Endpoint (LOCF) - MITT: Single Model for Region
Table A4.2.3.2	ANCOVA of Change from Baseline in Weekly Mean of Pain Score at Endpoint (LOCF) - MITT: Separate Model by Region
Table A4.2.4.1	ANCOVA of Change from Baseline in Weekly Mean of Pain Score at Endpoint (LOCF) - MITT: Single Model without PCS Score for Region
Table A4.2.4.2	ANCOVA of Change from Baseline in Weekly Mean of Pain Score at Endpoint (LOCF) - MITT: Separate Model without PCS Score by Region
Table A4.2.5	Mixed Model for Repeated Measures of Change from Baseline to Week 1 through Week 16 in Weekly Mean of Pain Score - mITT: Separate Model by Region
Figure 1.1.1	SF-MPQ VAS Scores at Each Time Point - A0081252, Japanese Open-Label Extension Study
Figure 1.1.2	SF-MPQ PPI Scores at Each Time Point - A0081252, Japanese Open-Label Extension Study
Figure 1.2.1	SF-MPQ VAS Scores at Each Time Point - 1008-202, Western Open-Label Extension Study
Figure 1.2.2	SF-MPQ PPI Scores at Each Time Point - 1008-202, Western Open-Label Extension Study
Figure B1.1	LS Mean Changes From Baseline in Weekly Mean Pain Score - mITT: Japan - A0081107
Figure B1.2	LS Mean Changes From Baseline in Weekly Mean Pain Score - mITT: Rest of the World - A0081107

2.7.3.6.2 疼痛治療に使用された前治療薬別の層別集計（治験 No.A0081107）

表 1 各集団における前治療薬：mITT

表 2 前治療薬の使用の有無別の疼痛スコアのベースラインからの変化量：mITT

表 3 筋弛緩剤使用の有無別の疼痛スコアのベースラインからの変化量：mITT

表 4 抗炎症剤およびアセトアミノフェン使用の有無別の疼痛スコアのベースラインからの変化量：mITT

表 5 鎮痛剤使用の有無別の疼痛スコアのベースラインからの変化量：mITT

表 6 抗てんかん薬使用の有無別の疼痛スコアのベースラインからの変化量：mITT

表 7 ベンゾジアゼピン類使用の有無別の疼痛スコアのベースラインからの変化量：mITT

参考文献

- 1) Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology* 2008; 70(18):1630-5.
- 2) Loeser JD, Treede RD. The Kyoto protocol of IASP basic pain terminology. *Pain* 2008; 137(3):473-7.
- 3) 仁井 内浩, 森脇 克行, 弓削 孟文. 各種疼痛に有効な薬物の特徴と使用法 ニューロパシックペイン. *ペインクリニック* 2000; 21: S101-7.
- 4) 花岡一雄, 小川節郎, 堀田饒, 他. わが国における神経障害性疼痛治療の現状と今後の展望—専門家によるコンセンサス会議からの提言—. *ペインクリニック* 2009; 30: 1395-408.
- 5) 森脇克行, 弓削孟文. 神経障害性疼痛 A 末梢性疼痛/片山容一 神経障害性疼痛 B 中枢痛: 脳と脊髄の障害を伴う痛み (幻肢痛を含む); *ペインマネジメント—痛みの評価と診療手順—* 後藤文夫, 小川節郎, 宮崎東洋編, 東京: 南江堂, 2004; p214-24.
- 6) Woolf CJ, Mannion RJ. Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms, and management. *Lancet* 1999; 353: 1959-64.
- 7) 厚生労働省社会・援護局障害保健福祉部企画課. 平成 18 年身体障害児・者実態調査結果. 2008 年 3 月 24 日.
- 8) Siddall PJ, Taylor DA, McClelland JM, et al. Pain report and the relationship of pain to physical factors in the first six months following spinal cord injury. *Pain* 1999;81:187–197.
- 9) Rintala DH, Loubser PG, Castro J, et al. Chronic pain in a community-based sample of men with spinal cord injury: prevalence, severity, and relationship with impairment, disability, handicap, and subjective wellbeing. *Arch Phys Med Rehabil* 1998;79:604–14.
- 10) Jönsson AC, Lindgren I, Hallstrom B, Norrving B, et al. Prevalence and intensity of pain after stroke: a population based study focusing on patients' perspectives. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 590–95.
- 11) Kuptniratsaikul V, Kovindha A, Suethanapornkul S, et al. Complications during the rehabilitation period in Thai patients with stroke: a multicenter prospective study. *Am J Phys Med Rehabil* 2009; 88: 92–9.
- 12) Österberg A, Boivie J, Thuomas K-A. Central pain in multiple sclerosis - prevalence and clinical characteristics. *Eur J Pain*. 2005; 9: 531-42.
- 13) 日本ペインクリニック学会 神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン作成ワーキンググループ編. *神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン*. 第 1 版. 東京: 真興交易; 2011.
- 14) Merskey H, Bogduk N. *Classification of Chronic Pain, Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms*. 2nd Ed, Seattle, IASP Press: 1994; p212.
- 15) Dworkin RH, Backonja M, Rowbotham MC, et al. Advances in neuropathic pain: diagnosis, mechanisms, and treatment recommendations. *Arch Neurol* 2003; 60 (11): 1524-34.
- 16) 日本ペインクリニック学会編 *ペインクリニック治療指針作成委員会*. *ペインクリニック治療指針 改訂第 2 版*; 日本ペインクリニック学会誌別冊号. 東京; 日本医学広告社; 2006.
- 17) Finnerup NB, Sindrup SH, Jensen TS. The evidence for pharmacological treatment of neuropathic pain. *Pain* 2010;150(3):573-81.

Table 2.1
 Pregabalin CTD 2.7.3
 Summary of Creatinine Clearance - A0081107, Western Study

	Placebo	Pregabalin
Number of Subjects	N=108	N=111
Creatinine Clearance (mL/min)	N	104
	Mean(SD)	142.99 (59.02)
	Median	139.96
	Range	60.2-386.1
		105
		137.04 (62.56)
		118.93
		60.1-423.8

PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 10FEB2012 (16:43)

090177e183d9ee5a\Approved\Approved On: 11-Jan-2013 02:35

Table 2.2
 Pregabalin CTD 2.7.3
 Summary of Creatinine Clearance - 1008-125, Western Study

Page 1 of 1

	Placebo	Pregabalin
Number of Subjects	N=67	N=70
Creatinine Clearance (mL/min)	N	70
	Mean(SD)	148.03 (56.32)
	Median	147.00
	Range	50.0-380.0

 PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 10FEB2012 (16:43)

090177e183d9ee5a\Approved\Approved On: 11-Jan-2013 02:35

Table 2.3
Pregabalin CTD 2.7.3
Summary of Creatinine Clearance - A0081063, Western Study

Page 1 of 1

	Placebo	Pregabalin
Number of Subjects	N=109	N=110
Creatinine Clearance (mL/min)	N	106
	Mean(SD)	81.83 (26.82)
	Median	79.19
	Range	34.5-179.0

PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 10FEB2012 (16:44)

Table 3.1
 Pregabalin CTD 2.7.3
 Summary of Spinal Cord Injury History - A0081107, Western Study

Page 1 of 1

		Placebo	Pregabalin
		N=108	N=111
SCI Type, n (%)	Paraplegia	58 (53.7)	58 (52.3)
	Tetraplegia	49 (45.4)	52 (46.8)
	Unspecified	1 (0.9)	1 (0.9)
Classification of central neuropathic pain, n (%)	Pain has continuously persisted	92 (85.2)	92 (82.9)
	Pain has persisted with remissions and relapses	16 (14.8)	19 (17.1)
Duration since Spinal Cord Injury (months)	N	108	111
	Mean(SD)	128.8(126.1)	126.0(113.6)
	Median	88.6	79.3
	Range	0.6-609.9	1.1-557.4
Duration of Pain (months)	N	108	111
	Mean(SD)	97.5(105.0)	97.8(100.2)
	Median	60.0	54.0
	Range	3-497	5-396

PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 03FEB2012 (16:30)

Table 3.2
 Pregabalin CTD 2.7.3
 Summary of Spinal Cord Injury History - 1008-125, Western Study

		Placebo	Pregabalin
		N=67	N=70
Duration since Spinal Cord Injury (months)	N	67	70
	Mean (SD)	187.7 (153.1)	154.6 (114.2)
	Median	148.4	123.8
	Range	16.7-586.8	22.6-470.2

 PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 03FEB2012 (16:30)

090177e183d9ee5a\Approved\Approved On: 11-Jan-2013 02:35

Table 3.3
 Pregabalin CTD 2.7.3
 Primary Diagnoses and Durations - A0081063, Western Study

Page 1 of 1

	Placebo	Pregabalin
Central pain syndrome	N=109	N=110
Duration since First Diagnosis (months)		
N	109	110
Mean(SD)	30.3 (34.4)	26.2 (33.0)
Median	15.4	12.2
Range	1.9-169.6	1.7-212.4

 PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 03FEB2012 (16:29)

090177e183d9ee5a\Approved\Approved On: 11-Jan-2013 02:35

Table 4.1
 Pregabalin CTD 2.7.3
 Mixed Model for Repeated Measures of Change from Baseline to Week 1 through Week 16 in Weekly Mean of Pain Score - mITT - A0081107, Western Study

Visit	Treatment	N	n	Min	Median	Max	Mean (SD)	LS Mean (SE)	Contrast of Treatment vs Placebo		
									Difference (SE)	95% CI	p-value
Baseline	Pregabalin	105	105	3.3	6.57	10.0	6.49 (1.45)				
	Placebo	106	106	3.4	6.43	10.0	6.50 (1.41)				
Week 1	Pregabalin	105	105	-4.9	-0.71	1.6	-0.85 (1.03)	-0.88 (0.18)	-0.49 (0.23)	(-0.94, -0.05)	0.0295
	Placebo	106	105	-3.4	-0.14	2.0	-0.37 (0.90)	-0.39 (0.17)			
Week 2	Pregabalin	105	104	-5.1	-1.14	1.1	-1.24 (1.20)	-1.28 (0.18)	-0.67 (0.23)	(-1.11, -0.22)	0.0033
	Placebo	106	104	-4.7	-0.29	2.0	-0.60 (1.28)	-0.61 (0.17)			
Week 3	Pregabalin	105	101	-5.1	-1.43	3.0	-1.35 (1.33)	-1.38 (0.18)	-0.54 (0.23)	(-0.98, -0.09)	0.0185
	Placebo	106	104	-5.0	-0.57	2.0	-0.83 (1.32)	-0.84 (0.17)			
Week 4	Pregabalin	105	101	-6.3	-1.29	3.4	-1.65 (1.59)	-1.67 (0.18)	-0.66 (0.23)	(-1.10, -0.21)	0.0040
	Placebo	106	102	-6.5	-0.79	2.9	-1.00 (1.49)	-1.02 (0.17)			
Week 5	Pregabalin	105	99	-6.9	-1.57	2.7	-1.87 (1.74)	-1.86 (0.18)	-0.81 (0.23)	(-1.26, -0.36)	0.0004
	Placebo	106	100	-6.1	-0.93	3.0	-1.04 (1.47)	-1.05 (0.17)			
Week 6	Pregabalin	105	99	-7.0	-1.57	1.6	-1.93 (1.87)	-1.92 (0.18)	-0.72 (0.23)	(-1.17, -0.27)	0.0018
	Placebo	106	98	-6.9	-0.86	3.0	-1.20 (1.71)	-1.20 (0.17)			
Week 7	Pregabalin	105	97	-7.0	-1.71	1.9	-2.02 (1.85)	-2.01 (0.18)	-0.69 (0.23)	(-1.14, -0.24)	0.0027
	Placebo	106	97	-6.1	-1.00	3.0	-1.31 (1.74)	-1.32 (0.17)			
Week 8	Pregabalin	105	95	-7.3	-1.79	2.4	-1.96 (1.85)	-1.96 (0.18)	-0.66 (0.23)	(-1.11, -0.21)	0.0041
	Placebo	106	96	-6.4	-1.00	3.0	-1.30 (1.82)	-1.30 (0.17)			
Week 9	Pregabalin	105	92	-7.0	-1.79	2.7	-2.01 (1.80)	-1.97 (0.18)	-0.64 (0.23)	(-1.09, -0.18)	0.0058
	Placebo	106	96	-6.9	-1.00	3.0	-1.35 (1.74)	-1.33 (0.17)			
Week 10	Pregabalin	105	91	-7.0	-2.00	3.3	-2.04 (1.75)	-1.98 (0.18)	-0.69 (0.23)	(-1.14, -0.23)	0.0031
	Placebo	106	90	-6.3	-1.00	3.1	-1.29 (1.79)	-1.30 (0.17)			
Week 11	Pregabalin	105	90	-7.0	-2.07	3.4	-2.05 (1.83)	-2.01 (0.18)	-0.62 (0.23)	(-1.08, -0.17)	0.0076
	Placebo	106	89	-6.6	-1.14	4.0	-1.40 (1.83)	-1.39 (0.17)			
Week 12	Pregabalin	105	90	-7.1	-1.71	2.4	-1.96 (1.83)	-1.92 (0.18)	-0.50 (0.23)	(-0.95, -0.04)	0.0328

N is the number of subjects in the mITT population for the given treatment group. n is the number of subjects with data for analysis.
 Mean - Mean change from Baseline (or mean of Baseline), SD - Standard Deviation, SE - Standard Error, CI - Confidence Interval.
 A longitudinal analysis of weekly mean changes using repeated measures mixed models which compares treatments at each week and the last scheduled study week based on this model.
 Effects for treatment, Pooled Center, time (week), baseline score, Baseline Pain Catastrophizing Scale Total Score and treatment by time interaction are included as covariates. The covariance structure is compound symmetric.
 PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 03FEB2012 (16:40)

090177e183d9ee5a\Approved\Approved On: 11-Jan-2013 02:35

Table 4.1
 Pregabalin CTD 2.7.3
 Mixed Model for Repeated Measures of Change from Baseline to Week 1 through Week 16 in Weekly Mean of Pain Score - mITT - A0081107, Western Study

Page 2 of 2

Visit	Treatment	N	n	Min	Median	Max	Mean (SD)	LS Mean (SE)	Contrast of Treatment vs Placebo		
									Difference (SE)	95% CI	p-value
Week 12	Placebo	106	90	-6.7	-1.21	4.0	-1.43 (1.94)	-1.42 (0.17)			
Week 13	Pregabalin	105	88	-7.0	-1.71	0.9	-2.03 (1.78)	-1.93 (0.18)	-0.57 (0.23)	(-1.02, -0.11)	0.0150
	Placebo	106	90	-7.1	-1.14	4.0	-1.39 (1.93)	-1.36 (0.17)			
Week 14	Pregabalin	105	88	-6.9	-1.57	0.7	-2.03 (1.78)	-1.94 (0.18)	-0.66 (0.23)	(-1.11, -0.20)	0.0048
	Placebo	106	91	-6.4	-1.00	4.0	-1.32 (1.89)	-1.28 (0.17)			
Week 15	Pregabalin	105	88	-7.0	-1.86	0.7	-2.16 (1.81)	-2.05 (0.18)	-0.69 (0.23)	(-1.15, -0.24)	0.0030
	Placebo	106	91	-6.4	-1.14	4.0	-1.40 (1.86)	-1.36 (0.17)			
Week 16	Pregabalin	105	88	-7.0	-1.86	1.0	-2.19 (1.78)	-2.08 (0.18)	-0.76 (0.23)	(-1.22, -0.30)	0.0011
	Placebo	106	90	-6.4	-1.08	4.0	-1.36 (1.87)	-1.32 (0.17)			
Overall	Pregabalin	105						-1.80 (0.16)	-0.65 (0.20)	(-1.04, -0.26)	0.0013
	Placebo	106						-1.16 (0.15)			

N is the number of subjects in the mITT population for the given treatment group. n is the number of subjects with data for analysis.
 Mean - Mean change from Baseline (or mean of Baseline), SD - Standard Deviation, SE - Standard Error, CI - Confidence Interval.
 A longitudinal analysis of weekly mean changes using repeated measures mixed models which compares treatments at each week and the last scheduled study week based on this model.
 Effects for treatment, Pooled Center, time (week), baseline score, Baseline Pain Catastrophizing Scale Total Score and treatment by time interaction are included as covariates. The covariance structure is compound symmetric.
 PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 03FEB2012 (16:40)

Table 4.2
 Pregabalin CTD 2.7.3
 Mixed Model for Repeated Measures of Change from Baseline to Week 1 through Week 12 in Weekly Mean of Pain Score - ITT - 1008-125, Western Study

Visit	Treatment	N	n	Min	Median	Max	Mean (SD)	LS Mean (SE)	Contrast of Treatment vs Placebo		
									Difference (SE)	95% CI	p-value
Baseline	Pregabalin	69	69	3.6	6.57	9.6	6.54 (1.25)				
	Placebo	67	67	3.9	6.86	10.0	6.73 (1.45)				
Week1	Pregabalin	69	69	-8.4	-1.05	0.6	-1.42 (1.58)	-1.43 (0.20)	-1.26 (0.28)	(-1.81, -0.71)	<0.0001
	Placebo	67	67	-3.6	-0.14	3.7	-0.23 (1.06)	-0.17 (0.21)			
Week2	Pregabalin	69	67	-6.3	-1.14	0.8	-1.50 (1.51)	-1.62 (0.20)	-1.37 (0.28)	(-1.92, -0.82)	<0.0001
	Placebo	67	64	-2.6	-0.31	4.2	-0.29 (1.14)	-0.26 (0.21)			
Week3	Pregabalin	69	63	-6.3	-2.00	0.7	-1.97 (1.62)	-2.05 (0.21)	-1.62 (0.28)	(-2.18, -1.07)	<0.0001
	Placebo	67	62	-3.6	-0.40	2.0	-0.52 (1.18)	-0.42 (0.21)			
Week4	Pregabalin	69	62	-6.0	-1.50	1.9	-1.89 (1.67)	-1.95 (0.21)	-1.40 (0.29)	(-1.97, -0.84)	<0.0001
	Placebo	67	51	-4.4	-0.43	2.0	-0.65 (1.41)	-0.55 (0.22)			
Week5	Pregabalin	69	55	-6.6	-1.71	1.0	-2.06 (1.66)	-2.08 (0.21)	-1.70 (0.29)	(-2.27, -1.12)	<0.0001
	Placebo	67	47	-3.3	-0.57	1.4	-0.51 (1.02)	-0.38 (0.22)			
Week6	Pregabalin	69	55	-7.6	-1.71	1.1	-2.01 (1.80)	-2.03 (0.21)	-1.45 (0.29)	(-2.03, -0.88)	<0.0001
	Placebo	67	47	-3.7	-0.57	1.6	-0.71 (1.07)	-0.58 (0.22)			
Week7	Pregabalin	69	56	-6.9	-1.57	2.4	-1.89 (1.83)	-1.94 (0.21)	-1.47 (0.30)	(-2.05, -0.89)	<0.0001
	Placebo	67	44	-4.4	-0.43	3.6	-0.62 (1.36)	-0.47 (0.22)			
Week8	Pregabalin	69	55	-7.6	-1.43	0.7	-1.83 (1.85)	-1.87 (0.21)	-1.40 (0.30)	(-1.98, -0.82)	<0.0001
	Placebo	67	45	-4.1	-0.17	5.3	-0.59 (1.64)	-0.47 (0.22)			
Week9	Pregabalin	69	52	-7.6	-1.52	0.4	-2.01 (1.90)	-2.04 (0.21)	-1.37 (0.30)	(-1.96, -0.78)	<0.0001
	Placebo	67	40	-3.9	-0.65	3.9	-0.86 (1.48)	-0.68 (0.23)			
Week10	Pregabalin	69	51	-7.6	-1.71	1.0	-1.93 (1.95)	-1.93 (0.21)	-1.28 (0.30)	(-1.88, -0.69)	<0.0001
	Placebo	67	36	-4.1	-0.57	4.1	-0.81 (1.58)	-0.65 (0.23)			
Week11	Pregabalin	69	49	-7.6	-1.29	1.1	-2.07 (2.09)	-2.02 (0.22)	-1.48 (0.30)	(-2.08, -0.89)	<0.0001
	Placebo	67	36	-3.7	-0.43	4.3	-0.70 (1.60)	-0.53 (0.23)			
Week12	Pregabalin	69	46	-7.1	-1.56	1.4	-1.93 (2.03)	-1.92 (0.22)	-1.52 (0.31)	(-2.13, -0.92)	<0.0001
	Placebo	67	34	-3.7	-0.13	3.9	-0.56 (1.53)	-0.40 (0.23)			
Overall	Pregabalin	69						-1.91 (0.18)	-1.44 (0.25)	(-1.94, -0.95)	<0.0001
	Placebo	67						-0.46 (0.19)			

N is the number of subjects in the ITT population for the given treatment group. n is the number of subjects with data for analysis.
 Mean - Mean change from Baseline (or mean of Baseline), SD - Standard Deviation, SE - Standard Error, CI - Confidence Interval.
 A longitudinal analysis of weekly mean changes using repeated measures mixed models which compares treatments at each week and the last scheduled study week based on this model. Effects for treatment, Center, time (week), Baseline score and treatment by time interaction are included as covariates.
 The covariance structure is compound symmetric.
 PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 03FEB2012 (16:41)

090177e183d9ee5a\Approved\Approved On: 11-Jan-2013 02:35

A1.2.1
 Pregabalin CTD 2.7.3
 Discontinuations from Study by Region

Page 1 of 2

Region : Japan

Number (%) of Subjects	Pregabalin 32	Placebo 27
Discontinuations		
Relation to Study Drug not Defined	2 (6.3)	2 (7.4)
Other	1 (3.1)	0
No longer willing to participate in study	1 (3.1)	0
Insufficient clinical response	0	2 (7.4)
Protocol violation	0	0
Related to Study Drug	3 (9.4)	1 (3.7)
Adverse event	3 (9.4)	1 (3.7)
Not Related to Study Drug	0	2 (7.4)
Adverse event	0	2 (7.4)
Total	5 (15.6)	5 (18.5)

PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 20FEB2012 (19:37)

090177e183d9ee5a\Approved\Approved On: 11-Jan-2013 02:35

A1.2.1
 Pregabalin CTD 2.7.3
 Discontinuations from Study by Region

Page 2 of 2

Region : Rest of the world

Number (%) of Subjects	Pregabalin 74	Placebo 78
Discontinuations		
Relation to Study Drug not Defined	9 (12.2)	6 (7.7)
Other	1 (1.4)	0
No longer willing to participate in study	2 (2.7)	3 (3.8)
Insufficient clinical response	1 (1.4)	0
Protocol violation	5 (6.8)	3 (3.8)
Related to Study Drug	3 (4.1)	3 (3.8)
Adverse event	3 (4.1)	3 (3.8)
Not Related to Study Drug	2 (2.7)	1 (1.3)
Adverse event	2 (2.7)	1 (1.3)
Total	14 (18.9)	10 (12.8)

PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 20FEB2012 (19:37)

090177e183d9ee5a\Approved\Approved On: 11-Jan-2013 02:35

A2.1.1.1

Pregabalin CTD 2.7.3

Page 1 of 2

Demographic Characteristics - mITT: by Region

Region : Japan

	Pregabalin			Placebo		
	MALE	FEMALE	TOTAL	MALE	FEMALE	TOTAL
Number (%) of Subjects	24	8	32	25	2	27
Hormonal Status:						
PREMENOPAUSAL		4 (50.0)	4 (50.0)		0	0
POSTMENOPAUSAL		4 (50.0)	4 (50.0)		2 (25.0)	2 (25.0)
Age (years):						
< 18	0	0	0	0	0	0
18-44	5 (20.8)	2 (25.0)	7 (21.9)	9 (36.0)	0	9 (33.3)
45-64	13 (54.2)	5 (62.5)	18 (56.3)	13 (52.0)	1 (50.0)	14 (51.9)
>= 65	6 (25.0)	1 (12.5)	7 (21.9)	3 (12.0)	1 (50.0)	4 (14.8)
Mean	55.0	52.0	54.3	51.1	67.5	52.3
SD	12.4	12.2	12.2	13.4	19.1	14.1
Range	28-72	32-65	28-72	27-75	54-81	27-81
Race:						
WHITE	0	0	0	0	0	0
BLACK	0	0	0	0	0	0
ASIAN	24 (100.0)	8 (100.0)	32 (100.0)	25 (100.0)	2 (100.0)	27 (100.0)
OTHER	0	0	0	0	0	0
Weight (kg):						
Mean	66.6	57.5	64.3	65.4	46.5	64.0
SD	11.4	9.4	11.5	10.8	4.9	11.6
Range	49.5-92.3	47.0-74.7	47.0-92.3	48.4-93.3	43.0-49.9	43.0-93.3
N	24 (100.0)	8 (100.0)	32 (100.0)	25 (100.0)	2 (100.0)	27 (100.0)
Height (cm):						
Mean	168.7	155.3	165.4	168.8	149.9	167.4
SD	6.8	9.1	9.4	5.1	8.6	7.2
Range	153.6-181.0	142.8-171.5	142.8-181.0	158.0-180.0	143.8-156.0	143.8-180.0
N	24 (100.0)	8 (100.0)	32 (100.0)	25 (100.0)	2 (100.0)	27 (100.0)

BMI is defined as wt/(ht*.01)**2

PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 20FEB2012 (19:39)

090177e183d9ee5a\Approved\Approved On: 11-Jan-2013 02:35

PFIZER CONFIDENTIAL

A2.1.1.1
 Pregabalin CTD 2.7.3
 Demographic Characteristics - mITT: by Region

Page 2 of 2

Region : Rest of the world

	Pregabalin			Placebo		
	MALE	FEMALE	TOTAL	MALE	FEMALE	TOTAL
Number (%) of Subjects	55	18	73	65	14	79
Hormonal Status:						
PREMENOPAUSAL		10 (125.0)	10 (125.0)		8 (100.0)	8 (100.0)
POSTMENOPAUSAL		8 (100.0)	8 (100.0)		6 (75.0)	6 (75.0)
Age (years):						
< 18	0	0	0	0	0	0
18-44	34 (61.8)	8 (44.4)	42 (57.5)	37 (56.9)	7 (50.0)	44 (55.7)
45-64	21 (38.2)	9 (50.0)	30 (41.1)	25 (38.5)	4 (28.6)	29 (36.7)
>= 65	0	1 (5.6)	1 (1.4)	3 (4.6)	3 (21.4)	6 (7.6)
Mean	41.4	46.3	42.6	42.4	46.6	43.1
SD	11.1	11.3	11.3	12.5	15.3	13.1
Range	22-64	25-68	22-68	19-70	27-72	19-72
Race:						
WHITE	26 (47.3)	10 (55.6)	36 (49.3)	30 (46.2)	11 (78.6)	41 (51.9)
BLACK	3 (5.5)	3 (16.7)	6 (8.2)	7 (10.8)	1 (7.1)	8 (10.1)
ASIAN	22 (40.0)	3 (16.7)	25 (34.2)	25 (38.5)	1 (7.1)	26 (32.9)
OTHER	4 (7.3)	2 (11.1)	6 (8.2)	3 (4.6)	1 (7.1)	4 (5.1)
Weight (kg):						
Mean	72.6	67.2	71.3	76.9	74.2	76.5
SD	16.3	19.4	17.1	17.5	23.4	18.5
Range	40.0-117.9	40.0-104.8	40.0-117.9	40.0-118.4	38.6-134.0	38.6-134.0
N	51 (92.7)	16 (88.9)	67 (91.8)	63 (96.9)	13 (92.9)	76 (96.2)
Height (cm):						
Mean	174.6	164.4	172.1	175.1	163.4	173.0
SD	9.2	6.2	9.6	9.3	7.0	10.0
Range	150.0-193.0	150.0-174.0	150.0-193.0	150.0-203.0	150.0-173.0	150.0-203.0
N	54 (98.2)	18 (100.0)	72 (98.6)	63 (96.9)	14 (100.0)	77 (97.5)

BMI is defined as wt/(ht*.01)**2
 PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 20FEB2012 (19:39)

090177e183d9ee5a\Approved\Approved On: 11-Jan-2013 02:35

A2.2.1
 Pregabalin CTD 2.7.3
 Summary of Spinal Cord Injury History - mITT: by Region

Page 1 of 2

Region/ Treatment	Japan		Rest of the world	
	Placebo (n=27)	Pregabalin (n=32)	Placebo (n=79)	Pregabalin (n=73)
Combined Classification of Pain				
Duration Since Spinal Cord Injury (months*)				
n	27	32	79	73
Mean	100.3	124.4	136.1	122.6
Median	77.4	75.5	89.3	85.2
Range	12.8-271.5	14.3-403.6	0.6-609.9	1.1-409.8
Unspecified (n)	0	0	0	0
Duration of Pain (months)				
n	27	32	79	73
Mean	87.5	121.3	100.0	91.5
Median	45.0	74.5	60.0	48.0
Range	10.0-271.0	14.0-396.0	3.0-497.0	5.0-385.0
Unspecified (n)	0	0	0	0
Pain Has Continuously Persisted				
Duration Since Spinal Cord Injury (months*)				
n	27	29	64	58
Mean	100.3	127.2	147.6	123.9
Median	77.4	71.7	91.4	83.5
Range	12.8-271.5	17.4-403.6	0.6-609.9	1.1-409.8
Unspecified (n)	0	0	0	0
Duration of Pain (months)				
n	27	29	64	58
Mean	87.5	124.7	105.9	99.2
Median	45.0	71.0	60.0	50.0
Range	10.0-271.0	16.0-396.0	10.0-497.0	5.0-385.0
Unspecified (n)	0	0	0	0
Pain Has Persisted With Remissions And Relapses				
Duration Since Spinal Cord Injury (months*)				
n	0	3	15	15
Mean	-	97.0	87.2	117.7
Median	-	105.7	89.3	85.2
Range	-	14.3-171.1	3.5-282.3	26.7-358.2
Unspecified (n)	0	0	0	0
Duration of Pain (months)				
n	0	3	15	15
Mean	-	88.7	75.1	61.6
Median	-	82.0	76.0	33.0
Range	-	14.0-170.0	3.0-192.0	18.0-263.0
Unspecified (n)	0	0	0	0

N is the number of treated subjects for the given treatment group.
 n is the number of subjects that can be analyzed for the given endpoint.
 * It was assumed that the duration of month is equal to (365.25/12) days.
 PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 21FEB2012 (16:41)

090177e183d9ee5a\Approved\Approved On: 11-Jan-2013 02:35

A2.2.1
 Pregabalin CTD 2.7.3
 Summary of Spinal Cord Injury History - mITT: by Region

Page 2 of 2

Region/ Treatment	Japan		Rest of the world	
	Placebo (n=27)	Pregabalin (n=32)	Placebo (n=79)	Pregabalin (n=73)

SCI Type				
Paraplegia, n(%)	12 (44.4)	13 (40.6)	45 (57.0)	42 (57.5)
Tetraplegia, n(%)	15 (55.6)	19 (59.4)	33 (41.8)	30 (41.1)
Neurologic Lesion Level				
Complete, n(%)	11 (40.7)	11 (34.4)	46 (58.2)	40 (54.8)
Incomplete, n(%)	16 (59.3)	21 (65.6)	33 (41.8)	33 (45.2)
Primary Symptom Descriptor				
Allodynia, n(%)	1 (3.7)	6 (18.8)	7 (8.9)	11 (15.1)
Burning Pain, n(%)	9 (33.3)	8 (25.0)	49 (62.0)	43 (58.9)
Shooting Pain, n(%)	4 (14.8)	7 (21.9)	11 (13.9)	8 (11.0)
Other pain, n(%)	13 (48.1)	11 (34.4)	12 (15.2)	11 (15.1)

N is the number of treated subjects for the given treatment group.
 n is the number of subjects that can be analyzed for the given endpoint.
 * It was assumed that the duration of month is equal to (365.25/12) days.
 PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 21FEB2012 (16:41)

A2.3
 Pregabalin CTD 2.7.3
 Baseline Mean Pain Score and PCS Total Score - mITT: by Region

Page 1 of 1

Region/ Treatment	Japan		Rest of the world	
	Placebo (n=27)	Pregabalin (n=32)	Placebo (n=79)	Pregabalin (n=73)
Baseline Mean Pain Score				
N	27	32	79	73
0 - 1, n(%)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
1<- 2, n(%)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
2<- 3, n(%)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
3<- 4, n(%)	1(3.7)	0(0.0)	5(6.3)	2(2.7)
4<- 5, n(%)	4(14.8)	5(15.6)	9(11.4)	14(19.2)
5<- 6, n(%)	7(25.9)	6(18.8)	18(22.8)	19(26.0)
6<- 7, n(%)	5(18.5)	6(18.8)	18(22.8)	15(20.5)
7<- 8, n(%)	7(25.9)	10(31.3)	20(25.3)	12(16.4)
8<- 9, n(%)	2(7.4)	5(15.6)	8(10.1)	9(12.3)
9<-10, n(%)	1(3.7)	0(0.0)	1(1.3)	2(2.7)
Mean	6.59	6.76	6.46	6.37
SD	1.49	1.37	1.39	1.48
Median	6.29	6.86	6.43	6.29
Min - Max	4.0 - 10.0	4.1 - 9.0	3.4 - 9.6	3.3 - 10.0
Pain Catastrophizing Scale (PCS) Total Score				
N	27	32	79	69
0 - 5, n(%)	0(0.0)	0(0.0)	5(6.3)	8(11.6)
5<-10, n(%)	3(11.1)	1(3.1)	7(8.9)	5(7.2)
10<-15, n(%)	2(7.4)	2(6.3)	5(6.3)	8(11.6)
15<-20, n(%)	3(11.1)	6(18.8)	7(8.9)	9(13.0)
20<-25, n(%)	3(11.1)	8(25.0)	13(16.5)	9(13.0)
25<-30, n(%)	8(29.6)	5(15.6)	18(22.8)	10(14.5)
30<-35, n(%)	1(3.7)	5(15.6)	8(10.1)	8(11.6)
35<-40, n(%)	4(14.8)	2(6.3)	8(10.1)	2(2.9)
40<-45, n(%)	3(11.1)	1(3.1)	5(6.3)	6(8.7)
45<-52, n(%)	0(0.0)	2(6.3)	3(3.8)	4(5.8)
Mean	26.11	26.13	25.30	23.28
SD	11.17	9.78	12.04	13.26
Median	27.00	24.50	26.00	23.00
Min - Max	6.0 - 44.0	8.0 - 50.0	0.0 - 51.0	0.0 - 52.0

PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 21FEB2012 (16:40)

PFIZER CONFIDENTIAL

A3.1.1
 Pregabalin CTD 2.7.3
 Treatment Maximum Daily Dose and Average Daily Dose - mITT: by Region

Page 1 of 2

	Japan		Rest of the world	
	Placebo (n=27)	Pregabalin (n=32)	Placebo (n=79)	Pregabalin (n=73)
Maximum Daily Dose (mg/Day)				
150	0 (0.0%)	2 (6.3%)	3 (3.8%)	10 (13.7%)
300	1 (3.7%)	5 (15.6%)	19 (24.1%)	17 (23.3%)
450	9 (33.3%)	13 (40.6%)	13 (16.5%)	17 (23.3%)
600	17 (63.0%)	12 (37.5%)	44 (55.7%)	29 (39.7%)
Overall Average Daily Dose (mg/Day)				
n	27	32	79	73
Mean	437.6	375.5	400.2	350.3
SD	106.97	121.92	131.59	135.18
Median	507.4	388.6	457.9	376.2
Range	151.3 - 531.4	143.2 - 532.1	148.8 - 533.3	140.2 - 537.7
Average Daily Dose (Days 1-7) (mg/Day)				
n	27	32	79	73
Mean	135.7	139.3	141.1	141.4
SD	8.40	4.71	13.39	7.18
Median	139.3	139.3	139.3	139.3
Range	107.1 - 139.3	128.6 - 160.7	125.0 - 250.0	117.9 - 171.4
Average Daily Dose (Days 8-14) (mg/Day)				
n	27	32	77	73
Mean	278.0	249.1	249.2	236.8
SD	41.23	71.90	63.01	68.22
Median	300.0	300.0	278.6	278.6
Range	128.6 - 310.7	139.3 - 310.7	150.0 - 310.7	125.0 - 321.4
Average Daily Dose (Days 15-21) (mg/Day)				
n	27	31	77	72
Mean	382.7	331.0	351.8	316.4
SD	84.94	106.48	98.34	115.94
Median	417.9	300.0	396.4	300.0
Range	150.0 - 492.9	150.0 - 471.4	150.0 - 471.4	112.5 - 492.9
Average Daily Dose (Days 22-28) (mg/Day)				
n	26	30	76	71
Mean	509.8	401.0	425.3	369.9
SD	107.06	133.04	143.35	163.37
Median	557.1	450.0	450.0	310.7
Range	150.0 - 600.0	150.0 - 600.0	150.0 - 600.0	150.0 - 600.0

Placebo dosage was designed to match the Pregabalin dosage for treatment blinding in this study.
 PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 21FEB2012 (16:38)

A3.1.1

Page 2 of 2

Pregabalin CTD 2.7.3

Treatment Maximum Daily Dose and Average Daily Dose - mITT: by Region

	Japan		Rest of the world	
	Placebo (n=27)	Pregabalin (n=32)	Placebo (n=79)	Pregabalin (n=73)

Average Daily Dose (Days 29-112) (mg/Day)				
n	26	30	76	71
Mean	497.5	441.6	459.4	396.2
SD	131.96	139.20	160.26	167.60
Median	576.3	448.7	569.9	445.5
Range	147.6 - 600.0	147.3 - 600.0	150.0 - 600.0	75.0 - 600.0

Average Daily Dose (Days >=113) (mg/Day)				
n	22	27	66	61
Mean	277.3	224.2	268.5	228.7
SD	73.93	72.17	93.77	83.35
Median	316.1	225.0	285.4	200.0
Range	150.0 - 365.6	150.0 - 391.7	112.5 - 482.8	128.6 - 437.5

Placebo dosage was designed to match the Pregabalin dosage for treatment blinding in this study.

PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 21FEB2012 (16:38)

A4.1.1
 Pregabalin CTD 2.7.3
 Exclusions from the Analyses: by Region

Page 1 of 1

Region/ Treatment	Japan		Rest of the world	
	Placebo (n=27)	Pregabalin (n=32)	Placebo (n=82)	Pregabalin (n=79)
Number of Subjects Excluded from Intent to Treat Population (ITT)	0	0	1 (1.2%)	0
Reasons for Exclusion from ITT Population				
Did not receive study medication	0	0	1 (1.2%)	0
Number of Subjects Excluded from Modified Intent to Treat Population (MITT) [1]	0	0	3 (3.7%)	6 (7.6%)
Reasons for Exclusion from MITT Population				
Not in ITT	0	0	1 (1.2%)	0
Randomized prior to protocol amendment 2 (25 March 2008)	0	0	2 (2.4%)	6 (7.6%)
Number of Subjects Excluded from Per Protocol Population (PP)	6 (22.2%)	6 (18.8%)	23 (28.0%)	28 (35.4%)
Reasons for Exclusion from PP Population				
Not in MITT	0	0	3 (3.7%)	6 (7.6%)
Did not complete the full double blind phase treatment	5 (18.5%)	5 (15.6%)	11 (13.4%)	13 (16.5%)
Did not meet the total medication compliance within 80 ~ 120% condition	1 (3.7%)	1 (3.1%)	5 (6.1%)	4 (5.1%)
Had other significant protocol violations	0	0	4 (4.9%)	5 (6.3%)

N is the number of subjects randomized. All percentages are calculated using N in the denominator.
 [1] Subjects excluded from the ITT Population are by definition excluded from the MITT Population.
 PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 21FEB2012 (16:39)

A4.1.2
 Pregabalin CTD 2.7.3
 Summary of Weekly Mean and DAAC of Pain Rating Scale - MITT: by Region

Page 1 of 4

Region/ Treatment	Japan				Rest of the world			
	Placebo (n=27)	Pregabalin (n=32)	Placebo Change from Baseline (n=27)	Pregabalin Change from Baseline (n=32)	Placebo (n=79)	Pregabalin (n=73)	Placebo Change from Baseline (n=79)	Pregabalin Change from Baseline (n=73)
Baseline								
n	27	32			79	73		
Mean (SD)	6.6 (1.49)	6.8 (1.37)			6.5 (1.39)	6.4 (1.48)		
Median	6.3	6.9			6.4	6.3		
Range	4.0 - 10.0	4.1 - 9.0			3.4 - 9.6	3.3 - 10.0		
Week 1								
n	27	32	27	32	78	73	78	73
Mean (SD)	6.4 (1.51)	5.7 (1.60)	-0.2 (0.88)	-1.1 (1.06)	6.0 (1.45)	5.6 (1.79)	-0.4 (0.90)	-0.8 (1.01)
Median	6.4	5.5	0.0	-0.9	5.9	5.7	-0.2	-0.6
Range	4.0 - 9.3	1.9 - 8.6	-2.4 - 2.0	-4.9 - 0.1	2.6 - 9.9	2.0 - 8.8	-3.4 - 1.3	-4.0 - 1.6
Week 2								
n	27	32	27	32	77	72	77	72
Mean (SD)	6.5 (1.65)	5.6 (1.71)	-0.1 (0.91)	-1.1 (1.12)	5.6 (1.79)	5.0 (1.96)	-0.8 (1.34)	-1.3 (1.24)
Median	6.9	5.4	0.0	-0.9	6.0	5.0	-0.4	-1.1
Range	3.0 - 9.1	2.7 - 8.7	-2.1 - 2.0	-3.3 - 1.1	1.3 - 9.7	1.0 - 8.6	-4.7 - 1.3	-5.1 - 1.1
Week 3								
n	27	30	27	30	77	71	77	71
Mean (SD)	6.4 (1.69)	5.4 (1.60)	-0.2 (0.97)	-1.3 (1.13)	5.4 (1.77)	4.9 (2.02)	-1.1 (1.35)	-1.4 (1.41)
Median	6.7	5.4	0.0	-1.4	5.1	5.0	-0.9	-1.4
Range	3.3 - 9.4	2.6 - 8.4	-2.9 - 2.0	-3.7 - 0.6	1.0 - 9.7	1.0 - 8.7	-5.0 - 2.0	-5.1 - 3.0
Week 4								
n	26	30	26	30	76	71	76	71
Mean (SD)	6.3 (1.81)	5.2 (1.72)	-0.2 (1.20)	-1.5 (1.22)	5.2 (1.87)	4.6 (2.16)	-1.3 (1.49)	-1.7 (1.72)
Median	6.7	5.0	0.0	-1.5	5.1	4.6	-1.0	-1.3
Range	3.0 - 9.4	2.0 - 8.3	-2.7 - 2.9	-4.1 - 0.7	0.4 - 9.6	0.0 - 8.9	-6.5 - 1.6	-6.3 - 3.4
Week 5								
n	26	29	26	29	74	70	74	70
Mean (SD)	6.3 (1.93)	5.2 (1.95)	-0.2 (1.40)	-1.5 (1.56)	5.1 (1.88)	4.3 (2.09)	-1.3 (1.40)	-2.0 (1.79)
Median	6.9	5.0	-0.1	-1.6	5.1	4.2	-1.0	-1.6
Range	2.9 - 9.9	2.0 - 8.9	-4.1 - 3.0	-5.1 - 2.7	0.7 - 9.9	0.0 - 8.4	-6.1 - 2.1	-6.9 - 1.7

Endpoint (LOCF) corresponds to the last 7 days of diary data up to and including Week 16 and applies if the Week 16 assessment is missing.
 Endpoint (BOCF) is implemented for subjects who discontinue for any reason or who have no post-baseline observation.
 For Endpoint (BOCF) if patient completes the study but has no Week 16 assessment then Endpoint (LOCF) applies.
 Endpoint (mBOCF) is implemented for subjects who discontinue due to an adverse event or have no post-baseline observation, otherwise, Endpoint (LOCF) applies.
 N is the number of subjects in the MITT population for the given treatment group.
 n is the number of subjects that can be analyzed for the given endpoint.
 MITT - Modified Intent to Treat. SD - Standard Deviation. DAAC - Duration Adjusted Average Change.
 DAAC = (Weighted Post-Baseline Mean - Baseline) * (Total Post-Baseline Days) / Planned Study Duration.
 PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 21FEB2012 (16:53)

A4.1.2
 Pregabalin CTD 2.7.3
 Summary of Weekly Mean and DAAC of Pain Rating Scale - MITT: by Region

Page 2 of 4

Region/ Treatment	Japan				Rest of the world			
	Placebo (n=27)	Pregabalin (n=32)	Placebo Change from Baseline (n=27)	Pregabalin Change from Baseline (n=32)	Placebo (n=79)	Pregabalin (n=73)	Placebo Change from Baseline (n=79)	Pregabalin Change from Baseline (n=73)
Week 6								
n	25	29	25	29	73	70	73	70
Mean (SD)	6.3 (2.07)	5.1 (2.09)	-0.2 (1.64)	-1.6 (1.75)	4.9 (1.98)	4.3 (2.25)	-1.5 (1.62)	-2.1 (1.91)
Median	7.0	4.7	-0.1	-1.4	5.0	4.1	-1.1	-1.7
Range	2.4 - 9.9	0.9 - 8.7	-4.6 - 3.0	-6.0 - 1.6	0.0 - 9.6	0.0 - 9.0	-6.9 - 1.7	-7.0 - 1.6
Week 7								
n	25	29	25	29	72	68	72	68
Mean (SD)	6.2 (2.14)	5.1 (2.08)	-0.3 (1.76)	-1.6 (1.71)	4.7 (1.94)	4.2 (2.21)	-1.7 (1.59)	-2.2 (1.89)
Median	6.6	5.0	0.0	-1.7	4.8	3.9	-1.3	-1.8
Range	1.6 - 9.4	1.6 - 9.0	-5.4 - 3.0	-5.9 - 1.1	0.3 - 9.4	0.0 - 8.7	-6.1 - 1.3	-7.0 - 1.9
Week 8								
n	25	29	25	29	71	66	71	66
Mean (SD)	6.1 (2.15)	5.2 (2.02)	-0.4 (1.78)	-1.5 (1.62)	4.8 (1.96)	4.2 (2.21)	-1.6 (1.74)	-2.2 (1.91)
Median	6.3	5.6	-0.1	-1.6	4.7	4.0	-1.5	-2.0
Range	1.7 - 9.4	2.0 - 8.4	-5.3 - 3.0	-5.7 - 2.0	0.4 - 9.4	0.0 - 8.7	-6.4 - 2.6	-7.3 - 2.4
Week 9								
n	24	28	24	28	72	64	72	64
Mean (SD)	6.0 (2.06)	5.1 (2.09)	-0.5 (1.65)	-1.5 (1.66)	4.8 (1.93)	4.1 (2.10)	-1.6 (1.68)	-2.2 (1.83)
Median	6.4	5.2	0.0	-1.3	4.8	4.1	-1.7	-2.0
Range	1.9 - 9.0	1.1 - 8.1	-5.1 - 3.0	-5.6 - 0.9	0.0 - 9.1	0.0 - 8.4	-6.9 - 1.4	-7.0 - 2.7
Week 10								
n	23	27	23	27	67	64	67	64
Mean (SD)	6.1 (2.12)	5.2 (2.08)	-0.4 (1.70)	-1.4 (1.30)	4.8 (2.03)	4.0 (2.10)	-1.6 (1.74)	-2.3 (1.86)
Median	6.3	5.3	-0.3	-1.3	4.4	4.1	-1.5	-2.3
Range	2.3 - 9.1	1.6 - 8.4	-4.7 - 3.1	-3.6 - 0.9	1.0 - 9.3	0.0 - 8.6	-6.3 - 1.9	-7.0 - 3.3
Week 11								
n	22	27	22	27	67	63	67	63
Mean (SD)	6.0 (2.07)	5.3 (2.14)	-0.4 (1.70)	-1.3 (1.30)	4.7 (2.00)	4.0 (2.13)	-1.7 (1.76)	-2.4 (1.94)
Median	6.1	6.0	0.0	-1.0	4.4	4.0	-1.6	-2.4
Range	2.3 - 10.0	1.4 - 8.1	-4.3 - 4.0	-3.9 - 1.0	1.0 - 9.4	0.0 - 9.0	-6.6 - 1.1	-7.0 - 3.4

Endpoint (LOCF) corresponds to the last 7 days of diary data up to and including Week 16 and applies if the Week 16 assessment is missing.
 Endpoint (BOCF) is implemented for subjects who discontinue for any reason or who have no post-baseline observation.
 For Endpoint (BOCF) if patient completes the study but has no Week 16 assessment then Endpoint (LOCF) applies.
 Endpoint (mBOCF) is implemented for subjects who discontinue due to an adverse event or have no post-baseline observation, otherwise, Endpoint (LOCF) applies.
 N is the number of subjects in the MITT population for the given treatment group.
 n is the number of subjects that can be analyzed for the given endpoint.
 MITT - Modified Intent to Treat. SD - Standard Deviation. DAAC - Duration Adjusted Average Change.
 DAAC = (Weighted Post-Baseline Mean - Baseline) * (Total Post-Baseline Days) / Planned Study Duration).
 PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 21FEB2012 (16:53)

A4.1.2

Pregabalin CTD 2.7.3

Page 3 of 4

Summary of Weekly Mean and DAAC of Pain Rating Scale - MITT: by Region

Region/ Treatment	Japan				Rest of the world			
	Placebo (n=27)	Pregabalin (n=32)	Placebo Change from Baseline (n=27)	Pregabalin Change from Baseline (n=32)	Placebo (n=79)	Pregabalin (n=73)	Placebo Change from Baseline (n=79)	Pregabalin Change from Baseline (n=73)
Week 12								
n	22	27	22	27	68	63	68	63
Mean (SD)	6.1 (2.23)	5.4 (2.23)	-0.4 (1.94)	-1.3 (1.37)	4.6 (2.08)	4.1 (2.17)	-1.8 (1.82)	-2.3 (1.92)
Median	6.3	6.0	0.0	-1.1	4.3	4.0	-1.6	-2.0
Range	1.9 - 10.0	1.7 - 9.3	-5.1 - 4.0	-5.0 - 1.0	0.0 - 9.1	0.0 - 9.0	-6.7 - 1.9	-7.1 - 2.4
Week 13								
n	22	27	22	27	68	61	68	61
Mean (SD)	6.0 (2.34)	5.3 (2.11)	-0.4 (2.09)	-1.4 (1.34)	4.7 (2.11)	4.1 (2.26)	-1.7 (1.78)	-2.3 (1.88)
Median	6.3	5.7	0.0	-1.3	4.5	4.2	-1.4	-2.0
Range	1.3 - 10.0	1.6 - 8.3	-5.7 - 4.0	-4.0 - 0.7	0.0 - 9.6	0.0 - 9.0	-7.1 - 1.3	-7.0 - 0.9
Week 14								
n	22	27	22	27	69	61	69	61
Mean (SD)	6.1 (2.27)	5.3 (2.10)	-0.4 (1.97)	-1.4 (1.36)	4.8 (2.11)	4.1 (2.22)	-1.6 (1.78)	-2.3 (1.88)
Median	6.5	6.0	0.0	-1.1	5.0	4.1	-1.6	-2.0
Range	2.0 - 10.0	1.6 - 8.0	-5.0 - 4.0	-4.7 - 0.7	0.0 - 9.7	0.0 - 9.0	-6.4 - 1.6	-6.9 - 0.7
Week 15								
n	22	27	22	27	69	61	69	61
Mean (SD)	6.0 (2.20)	5.2 (2.19)	-0.4 (1.85)	-1.4 (1.46)	4.7 (2.06)	3.9 (2.20)	-1.7 (1.75)	-2.5 (1.86)
Median	6.0	5.6	0.0	-1.1	4.7	4.0	-1.6	-2.3
Range	2.0 - 10.0	1.3 - 8.3	-4.7 - 4.0	-3.9 - 0.7	0.0 - 9.1	0.0 - 9.0	-6.4 - 1.7	-7.0 - 0.7
Week 16								
n	22	27	22	27	68	61	68	61
Mean (SD)	6.0 (2.35)	5.1 (2.12)	-0.4 (2.09)	-1.5 (1.40)	4.8 (2.02)	3.9 (2.27)	-1.7 (1.70)	-2.5 (1.85)
Median	6.1	5.6	0.0	-1.3	4.7	4.0	-1.8	-2.3
Range	1.1 - 10.0	1.6 - 8.6	-5.9 - 4.0	-4.1 - 1.0	0.0 - 9.9	0.0 - 9.0	-6.4 - 1.4	-7.0 - 0.9

Endpoint (LOCF) corresponds to the last 7 days of diary data up to and including Week 16 and applies if the Week 16 assessment is missing.

Endpoint (BOCF) is implemented for subjects who discontinue for any reason or who have no post-baseline observation.

For Endpoint (BOCF) if patient completes the study but has no Week 16 assessment then Endpoint (LOCF) applies.

Endpoint (mBOCF) is implemented for subjects who discontinue due to an adverse event or have no post-baseline observation, otherwise, Endpoint (LOCF) applies.

N is the number of subjects in the MITT population for the given treatment group.

n is the number of subjects that can be analyzed for the given endpoint.

MITT - Modified Intent to Treat. SD - Standard Deviation. DAAC - Duration Adjusted Average Change.

DAAC = (Weighted Post-Baseline Mean - Baseline) * (Total Post-Baseline Days) / Planned Study Duration).

PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 21FEB2012 (16:53)

A4.1.2
 Pregabalin CTD 2.7.3
 Summary of Weekly Mean and DAAC of Pain Rating Scale - MITT: by Region

Page 4 of 4

Region/ Treatment	Japan				Rest of the world			
	Placebo (n=27)	Pregabalin (n=32)	Placebo Change from Baseline (n=27)	Pregabalin Change from Baseline (n=32)	Placebo (n=79)	Pregabalin (n=73)	Placebo Change from Baseline (n=79)	Pregabalin Change from Baseline (n=73)
Endpoint (LOCF)								
n	27	32	27	32	78	73	78	73
Mean (SD)	6.4 (2.27)	5.4 (2.13)	-0.2 (1.94)	-1.4 (1.44)	4.9 (1.99)	4.1 (2.37)	-1.5 (1.65)	-2.3 (2.02)
Median	7.0	5.9	0.0	-1.2	5.0	4.1	-1.6	-1.7
Range	1.1 - 10.0	1.6 - 8.6	-5.9 - 4.0	-4.1 - 1.9	0.0 - 9.9	0.0 - 9.0	-6.4 - 1.4	-7.0 - 2.6
Endpoint (BOCF)								
n	27	32	27	32	79	73	79	73
Mean (SD)	6.3 (2.22)	5.5 (2.17)	-0.3 (1.88)	-1.3 (1.40)	5.0 (2.05)	4.3 (2.30)	-1.4 (1.68)	-2.0 (1.94)
Median	6.3	5.9	0.0	-0.9	5.3	4.3	-1.0	-1.6
Range	1.1 - 10.0	1.6 - 9.0	-5.9 - 4.0	-4.1 - 1.0	0.0 - 9.9	0.0 - 9.0	-6.4 - 1.4	-7.0 - 0.9
Endpoint (mBOCF)								
n	27	32	27	32	79	73	79	73
Mean (SD)	6.3 (2.21)	5.5 (2.22)	-0.3 (1.88)	-1.3 (1.47)	5.0 (2.01)	4.2 (2.33)	-1.5 (1.66)	-2.2 (2.02)
Median	6.3	5.9	0.0	-1.1	5.0	4.3	-1.3	-1.7
Range	1.1 - 10.0	1.6 - 9.0	-5.9 - 4.0	-4.1 - 1.9	0.0 - 9.9	0.0 - 9.0	-6.4 - 1.4	-7.0 - 2.6
DAAC								
n			27	32			79	73
Mean (SD)			-0.3 (1.42)	-1.2 (1.19)			-1.3 (1.37)	-1.8 (1.54)
Median			0.0	-1.1			-1.1	-1.6
Range			-4.2 - 3.1	-4.2 - 0.6			-4.7 - 1.0	-5.9 - 1.5

Endpoint (LOCF) corresponds to the last 7 days of diary data up to and including Week 16 and applies if the Week 16 assessment is missing.
 Endpoint (BOCF) is implemented for subjects who discontinue for any reason or who have no post-baseline observation.
 For Endpoint (BOCF) if patient completes the study but has no Week 16 assessment then Endpoint (LOCF) applies.
 Endpoint (mBOCF) is implemented for subjects who discontinue due to an adverse event or have no post-baseline observation, otherwise, Endpoint (LOCF) applies.
 N is the number of subjects in the MITT population for the given treatment group.
 n is the number of subjects that can be analyzed for the given endpoint.
 MITT - Modified Intent to Treat. SD - Standard Deviation. DAAC - Duration Adjusted Average Change.
 DAAC = (Weighted Post-Baseline Mean - Baseline) * (Total Post-Baseline Days) / Planned Study Duration.
 PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 21FEB2012 (16:53)

A4.2.1.1
 Pregabalin CTD 2.7.3
 ANCOVA of the DAAC - MITT: Single Model for Region

Page 1 of 1

Region	Treatment	N	n	Min	Median	Max	Mean (SD)	LS Mean (SE)	Contrast of Treatment vs Placebo	
									Difference (SE)	95% CI
Japan	Pregabalin	32	32	-4.2	-1.13	0.6	-1.24 (1.19)	-1.21 (0.24)	-0.93 (0.36)	(-1.64, -0.21)
	Placebo	27	27	-4.2	-0.01	3.1	-0.28 (1.42)	-0.29 (0.27)		
Rest of the world	Pregabalin	73	73	-5.9	-1.65	1.5	-1.82 (1.54)	-1.83 (0.17)	-0.51 (0.23)	(-0.96, -0.06)
	Placebo	79	79	-4.7	-1.13	1.0	-1.31 (1.37)	-1.33 (0.16)		

Interaction treatment by region: p=0.3291

N is the number of subjects in the mITT population for the given treatment group.
 n is the number of subjects that can be analyzed for the given endpoint.
 DAAC - Duration Adjusted Average Change, mITT - Modified Intent to Treat.
 SD - Standard Deviation, SE - Standard Error, CI - Confidence Interval.
 LS Means from the single ANCOVA model with terms of baseline pain scores and baseline PCS (Pain Catastrophizing Scale) total score as covariates and region, treatment and treatment-by-region interaction as fixed (class) cofactors.
 PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 21FEB2012 (16:51)

A4.2.1.2
 Pregabalin CTD 2.7.3
 ANCOVA of the DAAC - MITT: Separate Model by Region

Page 1 of 1

Region	Treatment	N	n	Min	Median	Max	Mean (SD)	LS Mean (SE)	Contrast of Treatment vs Placebo	
									Difference (SE)	95% CI
Japan	Pregabalin	32	32	-4.2	-1.13	0.6	-1.24 (1.19)	-1.23 (0.23)	-0.95 (0.34)	(-1.64, -0.26)
	Placebo	27	27	-4.2	-0.01	3.1	-0.28 (1.42)	-0.28 (0.25)		
Rest of the world	Pregabalin	73	73	-5.9	-1.65	1.5	-1.82 (1.54)	-1.83 (0.17)	-0.51 (0.23)	(-0.97, -0.05)
	Placebo	79	79	-4.7	-1.13	1.0	-1.31 (1.37)	-1.32 (0.16)		

N is the number of subjects in the mITT population for the given treatment group.

n is the number of subjects that can be analyzed for the given endpoint.

DAAC - Duration Adjusted Average Change, mITT - Modified Intent to Treat.

SD - Standard Deviation, SE - Standard Error, CI - Confidence Interval.

LS Means from the separate ANCOVA model with terms of baseline pain scores and baseline PCS (Pain Catastrophizing Scale) total score as covariates and treatment as fixed (class) cofactors.

PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 21FEB2012 (16:49)

A4.2.2.1

Pregabalin CTD 2.7.3

Page 1 of 1

ANCOVA of Change from Baseline in Weekly Mean of Pain Score at Endpoint (mBOCF) - MITT: Single Model for Region

Region	Treatment	N	n	Min	Median	Max	Mean (SD)	LS Mean (SE)	Contrast of Treatment vs Placebo	
									Difference (SE)	95% CI
Japan	Pregabalin	32	32	-4.1	-1.07	1.9	-1.27 (1.47)	-1.25 (0.31)	-0.90 (0.46)	(-1.82, 0.01)
	Placebo	27	27	-5.9	0.00	4.0	-0.34 (1.88)	-0.34 (0.34)		
Rest of the world	Pregabalin	73	73	-7.0	-1.71	2.6	-2.17 (2.02)	-2.17 (0.21)	-0.69 (0.29)	(-1.27, -0.11)
	Placebo	79	79	-6.4	-1.29	1.4	-1.47 (1.66)	-1.48 (0.20)		

Interaction treatment by region: p=0.6966

N is the number of subjects in the MITT population for the given treatment group.

n is the number of subjects that can be analyzed for the given endpoint.

DAAC - Duration Adjusted Average Change, MITT - Modified Intent to Treat.

SD - Standard Deviation, SE - Standard Error, CI - Confidence Interval.

LS Means from the single ANCOVA model with terms of baseline pain scores and baseline PCS (Pain Catastrophizing Scale) total score as covariates and region,

treatment and treatment-by-region interaction as fixed (class) cofactors.

PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 21FEB2012 (16:43)

A4.2.2.2

Pregabalin CTD 2.7.3

Page 1 of 1

ANCOVA of Change from Baseline in Weekly Mean of Pain Score at Endpoint (mBOCF) - MITT: Separate Model by Region

Region	Treatment	N	n	Min	Median	Max	Mean (SD)	LS Mean (SE)	Contrast of Treatment vs Placebo	
									Difference (SE)	95% CI
Japan	Pregabalin	32	32	-4.1	-1.07	1.9	-1.27 (1.47)	-1.27 (0.30)	-0.93 (0.44)	(-1.83, -0.04)
	Placebo	27	27	-5.9	0.00	4.0	-0.34 (1.88)	-0.34 (0.33)		
Rest of the world	Pregabalin	73	73	-7.0	-1.71	2.6	-2.17 (2.02)	-2.17 (0.22)	-0.68 (0.30)	(-1.27, -0.10)
	Placebo	79	79	-6.4	-1.29	1.4	-1.47 (1.66)	-1.48 (0.20)		

N is the number of subjects in the MITT population for the given treatment group.

n is the number of subjects that can be analyzed for the given endpoint.

DAAC - Duration Adjusted Average Change, MITT - Modified Intent to Treat.

SD - Standard Deviation, SE - Standard Error, CI - Confidence Interval.

LS Means from the separate ANCOVA model with terms of baseline pain scores and baseline PCS (Pain Catastrophizing Scale) total score as covariates and treatment as fixed (class) cofactors.

PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 21FEB2012 (16:42)

A4.2.3.1

Pregabalin CTD 2.7.3

Page 1 of 1

ANCOVA of Change from Baseline in Weekly Mean of Pain Score at Endpoint (LOCF) - MITT: Single Model for Region

Region	Treatment	N	n	Min	Median	Max	Mean (SD)	LS Mean (SE)	Contrast of Treatment vs Placebo	
									Difference (SE)	95% CI
Japan	Pregabalin	32	32	-4.1	-1.21	1.9	-1.35 (1.44)	-1.33 (0.31)	-1.08 (0.46)	(-1.99, -0.17)
	Placebo	27	27	-5.9	0.00	4.0	-0.24 (1.94)	-0.25 (0.34)		
Rest of the world	Pregabalin	73	73	-7.0	-1.71	2.6	-2.26 (2.02)	-2.26 (0.21)	-0.72 (0.29)	(-1.29, -0.14)
	Placebo	79	78	-6.4	-1.64	1.4	-1.53 (1.65)	-1.55 (0.20)		

Interaction treatment by region: p=0.5092

N is the number of subjects in the MITT population for the given treatment group.

n is the number of subjects that can be analyzed for the given endpoint.

DAAC - Duration Adjusted Average Change, MITT - Modified Intent to Treat.

SD - Standard Deviation, SE - Standard Error, CI - Confidence Interval.

LS Means from the single ANCOVA model with terms of baseline pain scores and baseline PCS (Pain Catastrophizing Scale) total score as covariates and region,

treatment and treatment-by-region interaction as fixed (class) cofactors.

PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 21FEB2012 (16:44)

A4.2.3.2

Pregabalin CTD 2.7.3

Page 1 of 1

ANCOVA of Change from Baseline in Weekly Mean of Pain Score at Endpoint (LOCF) - MITT: Separate Model by Region

Region	Treatment	N	n	Min	Median	Max	Mean (SD)	LS Mean (SE)	Contrast of Treatment vs Placebo	
									Difference (SE)	95% CI
Japan	Pregabalin	32	32	-4.1	-1.21	1.9	-1.35 (1.44)	-1.35 (0.30)	-1.10 (0.45)	(-2.00, -0.21)
	Placebo	27	27	-5.9	0.00	4.0	-0.24 (1.94)	-0.25 (0.33)		
Rest of the world	Pregabalin	73	73	-7.0	-1.71	2.6	-2.26 (2.02)	-2.26 (0.22)	-0.71 (0.30)	(-1.30, -0.13)
	Placebo	79	78	-6.4	-1.64	1.4	-1.53 (1.65)	-1.55 (0.20)		

N is the number of subjects in the MITT population for the given treatment group.

n is the number of subjects that can be analyzed for the given endpoint.

DAAC - Duration Adjusted Average Change, MITT - Modified Intent to Treat.

SD - Standard Deviation, SE - Standard Error, CI - Confidence Interval.

LS Means from the separate ANCOVA model with terms of baseline pain scores and baseline PCS (Pain Catastrophizing Scale) total score as covariates and treatment as fixed (class) cofactors.

PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 21FEB2012 (16:50)

A4.2.4.1

Pregabalin CTD 2.7.3

Page 1 of 1

ANCOVA of Change from Baseline in Weekly Mean of Pain Score at Endpoint (LOCF) - MITT: Single Model without PCS Score for Region

Region	Treatment	N	n	Min	Median	Max	Mean (SD)	LS Mean (SE)	Contrast of Treatment vs Placebo	
									Difference (SE)	95% CI
Japan	Pregabalin	32	32	-4.1	-1.21	1.9	-1.35 (1.44)	-1.32 (0.32)	-1.09 (0.47)	(-2.02, -0.17)
	Placebo	27	27	-5.9	0.00	4.0	-0.24 (1.94)	-0.23 (0.35)		
Rest of the world	Pregabalin	73	73	-7.0	-1.71	2.6	-2.26 (2.02)	-2.28 (0.21)	-0.74 (0.29)	(-1.32, -0.17)
	Placebo	79	78	-6.4	-1.64	1.4	-1.53 (1.65)	-1.53 (0.20)		

Interaction treatment by region: p=0.5298

N is the number of subjects in the mITT population for the given treatment group.

n is the number of subjects that can be analyzed for the given endpoint.

DAAC - Duration Adjusted Average Change, mITT - Modified Intent to Treat.

SD - Standard Deviation, SE - Standard Error, CI - Confidence Interval.

LS Means from the single ANCOVA model with terms of baseline pain scores and baseline PCS (Pain Catastrophizing Scale) total score as covariates and region,

treatment and treatment-by-region interaction as fixed (class) cofactors.

PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 21FEB2012 (16:52)

A4.2.4.2

Pregabalin CTD 2.7.3

Page 1 of 1

ANCOVA of Change from Baseline in Weekly Mean of Pain Score at Endpoint (LOCF) - MITT: Separate Model without PCS Score by Region

Region	Treatment	N	n	Min	Median	Max	Mean (SD)	LS Mean (SE)	Contrast of Treatment vs Placebo	
									Difference (SE)	95% CI
Japan	Pregabalin	32	32	-4.1	-1.21	1.9	-1.35 (1.44)	-1.35 (0.30)	-1.11 (0.45)	(-2.00, -0.22)
	Placebo	27	27	-5.9	0.00	4.0	-0.24 (1.94)	-0.24 (0.33)		
Rest of the world	Pregabalin	73	73	-7.0	-1.71	2.6	-2.26 (2.02)	-2.27 (0.21)	-0.75 (0.30)	(-1.34, -0.16)
	Placebo	79	78	-6.4	-1.64	1.4	-1.53 (1.65)	-1.52 (0.21)		

N is the number of subjects in the MITT population for the given treatment group.

n is the number of subjects that can be analyzed for the given endpoint.

DAAC - Duration Adjusted Average Change, MITT - Modified Intent to Treat.

SD - Standard Deviation, SE - Standard Error, CI - Confidence Interval.

LS Means from the separate ANCOVA model with terms of baseline pain scores and baseline PCS (Pain Catastrophizing Scale) total score as covariates and treatment as fixed (class) cofactors.

PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 21FEB2012 (16:45)

A4.2.5

Pregabalin CTD 2.7.3

Page 1 of 3

Mixed Model for Repeated Measures of Change from Baseline to Week 1 through Week 16 in Weekly Mean of Pain Score - mITT: Separate Model by Region

Region	Japan 6.68								Rest of the world 6.42							
	Placebo (N=27)				Pregabalin (N=32)				Placebo (N=79)				Pregabalin (N=73)			
	Least Squares	SE	Lower	Upper	Least Squares	SE	Lower	Upper	Least Squares	SE	Lower	Upper	Least Squares	SE	Lower	Upper
Overall Baseline Pain Score																
Time Point/ Statistic#	--- 95% CI ---				--- 95% CI ---				--- 95% CI ---				--- 95% CI ---			
Week 1																
Number of Subjects	n=27				n=32				n=78				n=73			
Mean	6.42	0.28	5.87	6.97	5.52	0.26	5.02	6.03	5.96	0.18	5.61	6.31	5.64	0.19	5.27	6.02
Mean Change	-0.18	0.28	-0.73	0.37	-1.07	0.26	-1.58	-0.56	-0.44	0.18	-0.79	-0.09	-0.76	0.19	-1.13	-0.39
Difference from Placebo					-0.89	0.38	-1.64	-0.15					-0.31	0.26	-0.82	0.20
Week 2																
Number of Subjects	n=27				n=32				n=77				n=72			
Mean	6.53	0.28	5.98	7.08	5.48	0.26	4.98	5.99	5.61	0.18	5.26	5.96	5.07	0.19	4.70	5.44
Mean Change	-0.07	0.28	-0.61	0.48	-1.11	0.26	-1.62	-0.60	-0.79	0.18	-1.14	-0.44	-1.33	0.19	-1.70	-0.96
Difference from Placebo					-1.04	0.38	-1.79	-0.30					-0.54	0.26	-1.05	-0.03
Week 3																
Number of Subjects	n=27				n=30				n=77				n=71			
Mean	6.43	0.28	5.88	6.98	5.37	0.26	4.86	5.88	5.33	0.18	4.98	5.68	4.99	0.19	4.62	5.37
Mean Change	-0.17	0.28	-0.72	0.38	-1.22	0.26	-1.73	-0.72	-1.07	0.18	-1.42	-0.72	-1.41	0.19	-1.78	-1.04
Difference from Placebo					-1.06	0.38	-1.80	-0.31					-0.34	0.26	-0.85	0.17
Week 4																
Number of Subjects	n=26				n=30				n=76				n=71			
Mean	6.35	0.28	5.80	6.90	5.18	0.26	4.67	5.69	5.15	0.18	4.80	5.50	4.65	0.19	4.28	5.03
Mean Change	-0.24	0.28	-0.80	0.31	-1.42	0.26	-1.93	-0.91	-1.25	0.18	-1.60	-0.90	-1.75	0.19	-2.12	-1.38
Difference from Placebo					-1.17	0.38	-1.92	-0.42					-0.50	0.26	-1.01	0.02
Week 5																
Number of Subjects	n=26				n=29				n=74				n=70			
Mean	6.35	0.28	5.80	6.91	5.10	0.26	4.59	5.62	5.10	0.18	4.74	5.45	4.40	0.19	4.03	4.78
Mean Change	-0.24	0.28	-0.79	0.31	-1.49	0.26	-2.00	-0.98	-1.31	0.18	-1.66	-0.95	-2.00	0.19	-2.37	-1.62
Difference from Placebo					-1.25	0.38	-2.00	-0.50					-0.69	0.26	-1.21	-0.18
Week 6																
Number of Subjects	n=25				n=29				n=73				n=70			
Mean	6.32	0.28	5.76	6.87	5.06	0.26	4.54	5.57	4.90	0.18	4.54	5.25	4.34	0.19	3.97	4.72
Mean Change	-0.28	0.28	-0.83	0.28	-1.54	0.26	-2.05	-1.02	-1.50	0.18	-1.86	-1.15	-2.06	0.19	-2.44	-1.69
Difference from Placebo					-1.26	0.39	-2.02	-0.50					-0.56	0.26	-1.07	-0.04

N is the number of subjects in the mITT population for the given treatment group.

n is the number of subjects with data for analysis.

SE=Standard error; CI=Confidence interval.

Based on the results of separate Mixed Model Repeated Measures Analysis

(including effects for treatment, week, treatment*week and the baseline pain score and PCS score as covariate).

The first-order autoregressive covariance structure is used.

PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 21FEB2012 (16:46)

A4.2.5
 Pregabalin CTD 2.7.3
 Mixed Model for Repeated Measures of Change from Baseline to Week 1 through Week 16 in Weekly Mean of Pain Score - mITT: Separate Model by Region

Page 2 of 3

Region	Japan								Rest of the world							
	Overall Baseline Pain Score								Overall Baseline Pain Score							
	Placebo (N=27)				Pregabalin (N=32)				Placebo (N=79)				Pregabalin (N=73)			
Time Point/ Statistic#	Least Squares	SE	--- 95% CI ---		Least Squares	SE	--- 95% CI ---		Least Squares	SE	--- 95% CI ---		Least Squares	SE	--- 95% CI ---	

Week 7																
Number of Subjects	n=25				n=29				n=72				n=69			
Mean	6.28	0.28	5.73	6.84	4.98	0.26	4.46	5.49	4.75	0.18	4.39	5.11	4.28	0.19	3.91	4.66
Mean Change	-0.31	0.28	-0.87	0.25	-1.62	0.26	-2.13	-1.10	-1.65	0.18	-2.01	-1.29	-2.12	0.19	-2.50	-1.74
Difference from Placebo					-1.31	0.39	-2.07	-0.55					-0.47	0.26	-0.99	0.05

Week 8																
Number of Subjects	n=25				n=29				n=71				n=67			
Mean	6.13	0.28	5.57	6.69	5.16	0.26	4.64	5.68	4.83	0.18	4.48	5.19	4.24	0.19	3.86	4.62
Mean Change	-0.46	0.28	-1.02	0.10	-1.43	0.26	-1.95	-0.91	-1.57	0.18	-1.93	-1.21	-2.16	0.19	-2.54	-1.78
Difference from Placebo					-0.97	0.39	-1.73	-0.21					-0.59	0.27	-1.12	-0.07

Week 9																
Number of Subjects	n=24				n=28				n=72				n=65			
Mean	6.15	0.29	5.58	6.71	5.07	0.27	4.55	5.59	4.79	0.18	4.43	5.15	4.27	0.20	3.89	4.66
Mean Change	-0.45	0.29	-1.01	0.11	-1.52	0.27	-2.04	-1.00	-1.61	0.18	-1.97	-1.25	-2.13	0.20	-2.51	-1.74
Difference from Placebo					-1.07	0.39	-1.84	-0.31					-0.52	0.27	-1.04	0.01

Week 10																
Number of Subjects	n=23				n=27				n=67				n=64			
Mean	6.22	0.29	5.65	6.79	5.26	0.27	4.73	5.79	4.85	0.19	4.48	5.21	4.16	0.20	3.77	4.54
Mean Change	-0.37	0.29	-0.94	0.19	-1.33	0.27	-1.86	-0.81	-1.56	0.19	-1.92	-1.19	-2.24	0.20	-2.63	-1.86
Difference from Placebo					-0.96	0.39	-1.73	-0.18					-0.69	0.27	-1.22	-0.16

Week 11																
Number of Subjects	n=22				n=27				n=68				n=64			
Mean	6.31	0.29	5.74	6.89	5.37	0.27	4.84	5.90	4.72	0.19	4.35	5.08	4.05	0.20	3.67	4.44
Mean Change	-0.28	0.29	-0.85	0.29	-1.22	0.27	-1.75	-0.69	-1.69	0.19	-2.05	-1.32	-2.35	0.20	-2.74	-1.96
Difference from Placebo					-0.94	0.40	-1.72	-0.16					-0.66	0.27	-1.20	-0.13

Week 12																
Number of Subjects	n=22				n=27				n=68				n=63			
Mean	6.34	0.29	5.76	6.92	5.42	0.27	4.89	5.96	4.67	0.19	4.30	5.03	4.16	0.20	3.77	4.55
Mean Change	-0.26	0.29	-0.83	0.32	-1.17	0.27	-1.70	-0.64	-1.73	0.19	-2.10	-1.37	-2.24	0.20	-2.63	-1.85
Difference from Placebo					-0.92	0.40	-1.70	-0.13					-0.51	0.27	-1.04	0.03

N is the number of subjects in the mITT population for the given treatment group.
 n is the number of subjects with data for analysis.
 SE=Standard error; CI=Confidence interval.
 # Based on the results of separate Mixed Model Repeated Measures Analysis
 (including effects for treatment, week, treatment*week and the baseline pain score and PCS score as covariate).
 The first-order autoregressive covariance structure is used.
 PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 21FEB2012 (16:46)

090177e183d9ee5a\Approved\Approved On: 11-Jan-2013 02:35

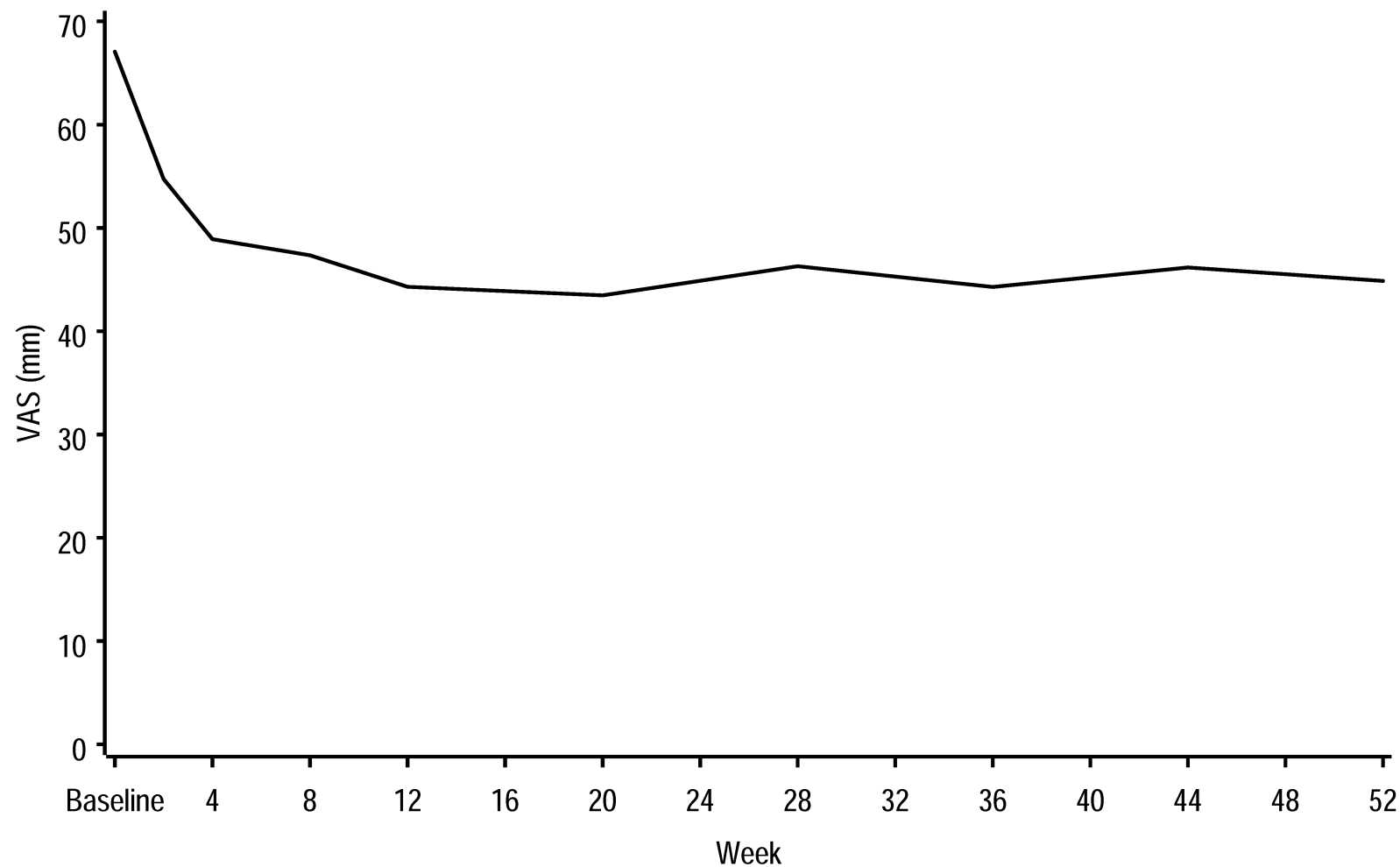
A4.2.5
 Pregabalin CTD 2.7.3
 Mixed Model for Repeated Measures of Change from Baseline to Week 1 through Week 16 in Weekly Mean of Pain Score - mITT: Separate Model by Region

Region	Japan 6.68								Rest of the world 6.42							
	Placebo (N=27)				Pregabalin (N=32)				Placebo (N=79)				Pregabalin (N=73)			
	Time Point/ Statistic#	Least Squares	SE	--- 95% CI ---		Least Squares	SE	--- 95% CI ---		Least Squares	SE	--- 95% CI ---		Least Squares	SE	--- 95% CI ---
Lower				Upper	Lower			Upper	Lower			Upper	Lower			Upper
Overall Baseline Pain Score																
Week 13																
Number of Subjects	n=22				n=27				n=68				n=61			
Mean	6.25	0.30	5.67	6.84	5.31	0.27	4.77	5.84	4.74	0.19	4.37	5.11	4.20	0.20	3.81	4.60
Mean Change	-0.34	0.30	-0.93	0.24	-1.29	0.27	-1.82	-0.75	-1.66	0.19	-2.03	-1.30	-2.20	0.20	-2.59	-1.80
Difference from Placebo					-0.95	0.40	-1.74	-0.15					-0.53	0.27	-1.07	0.00
Week 14																
Number of Subjects	n=22				n=27				n=69				n=61			
Mean	6.30	0.30	5.72	6.89	5.28	0.27	4.74	5.82	4.82	0.19	4.45	5.19	4.18	0.20	3.79	4.58
Mean Change	-0.29	0.30	-0.88	0.30	-1.31	0.27	-1.85	-0.78	-1.58	0.19	-1.95	-1.21	-2.22	0.20	-2.61	-1.82
Difference from Placebo					-1.02	0.41	-1.82	-0.23					-0.64	0.28	-1.18	-0.10
Week 15																
Number of Subjects	n=22				n=27				n=69				n=61			
Mean	6.28	0.30	5.69	6.87	5.26	0.27	4.72	5.80	4.71	0.19	4.34	5.08	4.01	0.20	3.61	4.41
Mean Change	-0.32	0.30	-0.91	0.27	-1.33	0.27	-1.87	-0.79	-1.69	0.19	-2.06	-1.32	-2.39	0.20	-2.79	-1.99
Difference from Placebo					-1.02	0.41	-1.82	-0.22					-0.70	0.28	-1.24	-0.16
Week 16																
Number of Subjects	n=22				n=27				n=68				n=61			
Mean	6.25	0.30	5.66	6.85	5.15	0.28	4.61	5.69	4.78	0.19	4.41	5.15	4.01	0.20	3.61	4.41
Mean Change	-0.34	0.30	-0.93	0.25	-1.44	0.28	-1.98	-0.90	-1.62	0.19	-1.99	-1.25	-2.39	0.20	-2.79	-1.99
Difference from Placebo					-1.10	0.41	-1.91	-0.30					-0.77	0.28	-1.31	-0.22

N is the number of subjects in the mITT population for the given treatment group.
 n is the number of subjects with data for analysis.
 SE=Standard error; CI=Confidence interval.
 # Based on the results of separate Mixed Model Repeated Measures Analysis
 (including effects for treatment, week, treatment*week and the baseline pain score and PCS score as covariate).
 The first-order autoregressive covariance structure is used.
 PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 21FEB2012 (16:46)

090177e183d9ee5a\Approved\Approved On: 11-Jan-2013 02:35

Figure 1.1.1
Pregabalin CTD 2.7.3
SF-MPQ VAS Scores at Each Time Point - A0081252, Japanese Open-Label Extension Study



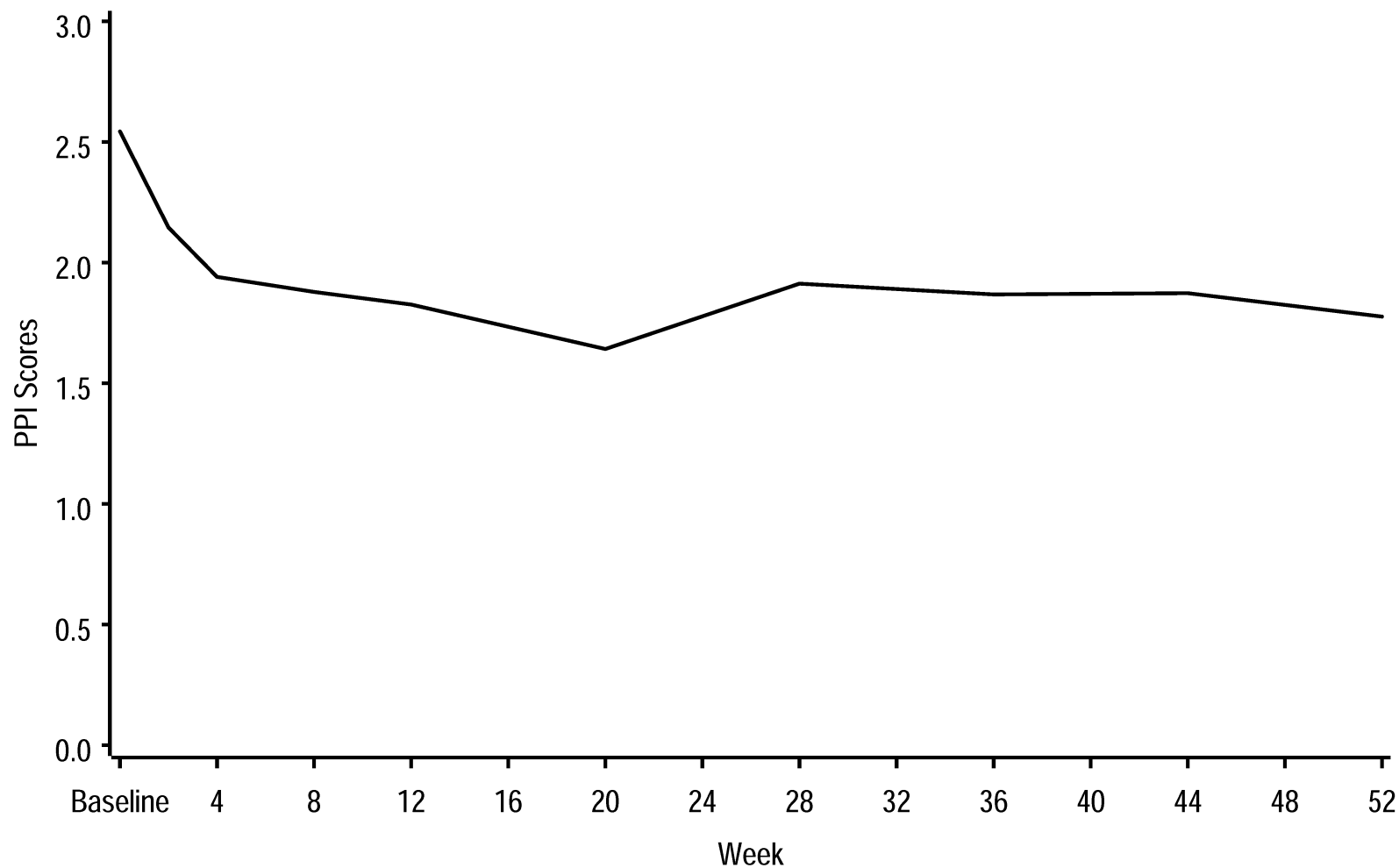
PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 17APR2012 (19:12)

PFIZER CONFIDENTIAL

090177e183d9ee5a\Approved\Approved On: 11-Jan-2013 02:35

Figure 1.1.2
Pregabalin CTD 2.7.3
SF-MPQ PPI Scores at Each Time Point - A0081252, Japanese Open-Label Extension Study



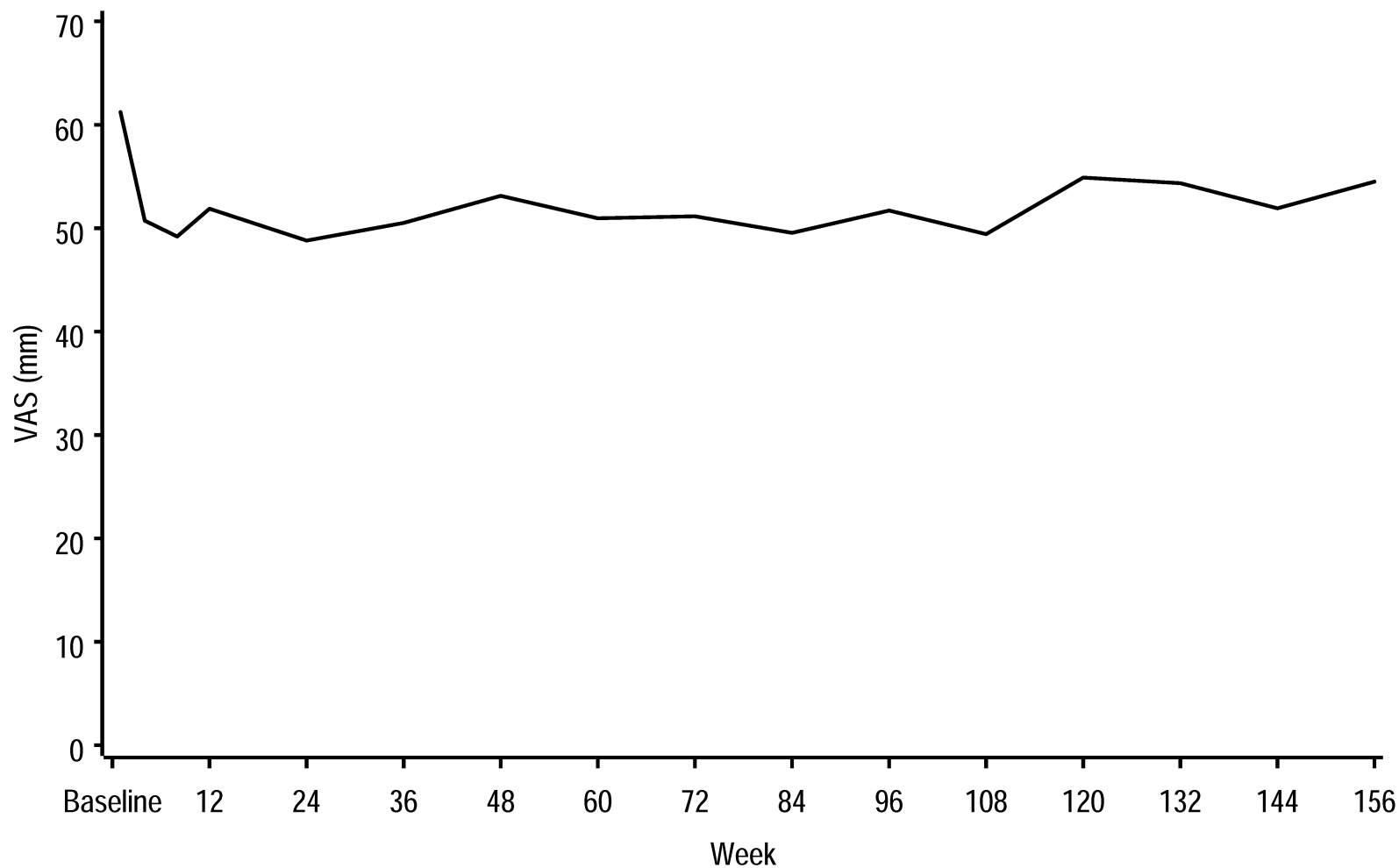
PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 17APR2012 (19:13)

PFIZER CONFIDENTIAL

090177e183d9ee5a\Approved\Approved On: 11-Jan-2013 02:35

Figure 1.2.1
Pregabalin CTD 2.7.3
SF-MPQ VAS Scores at Each Time Point - 1008-202, Western Open-Label Extension Study



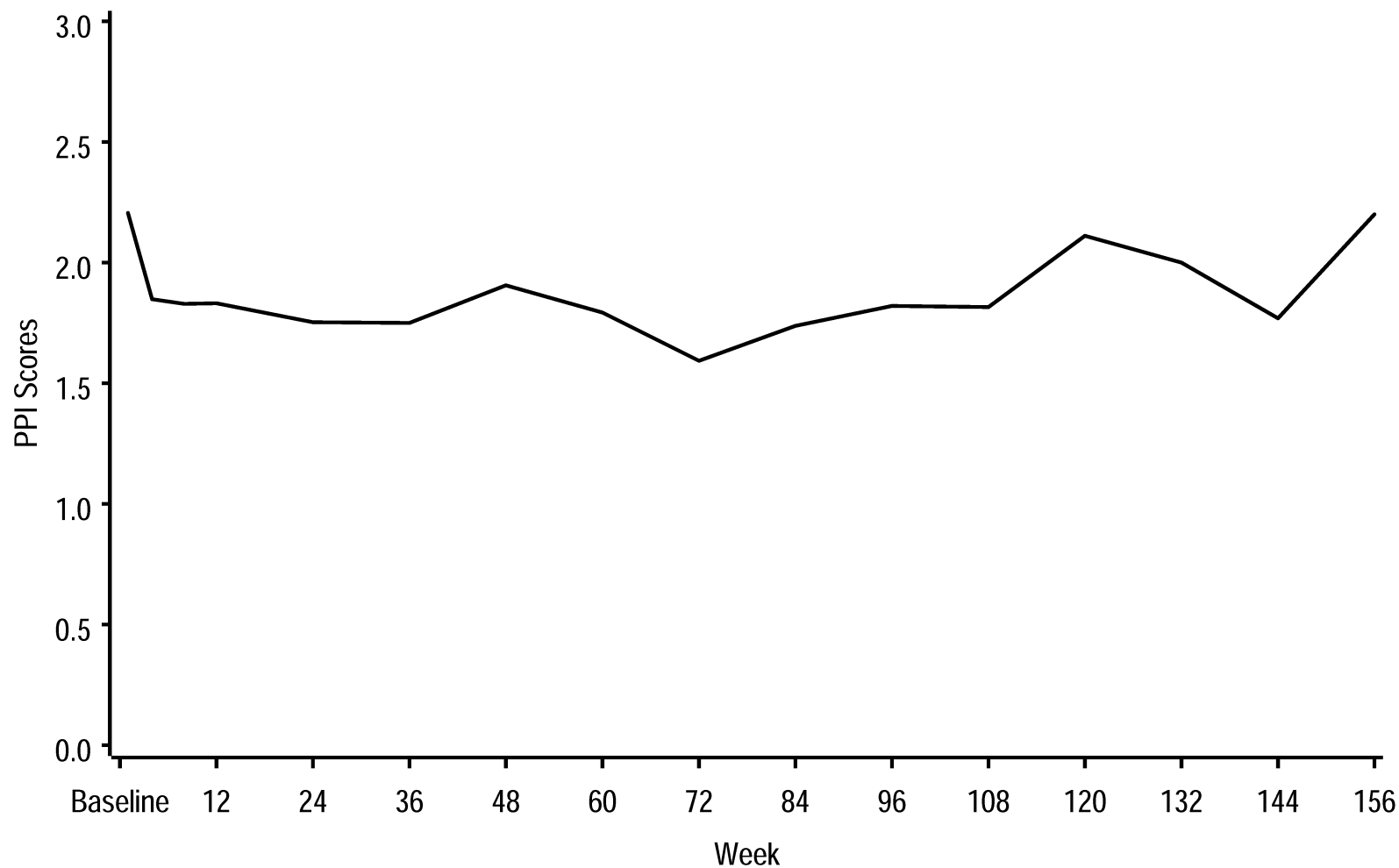
PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 16FEB2012 (21:52)

PFIZER CONFIDENTIAL

090177e183d9ee5a\Approved\Approved On: 11-Jan-2013 02:35

Figure 1.2.2
Pregabalin CTD 2.7.3
SF-MPQ PPI Scores at Each Time Point - 1008-202, Western Open-Label Extension Study



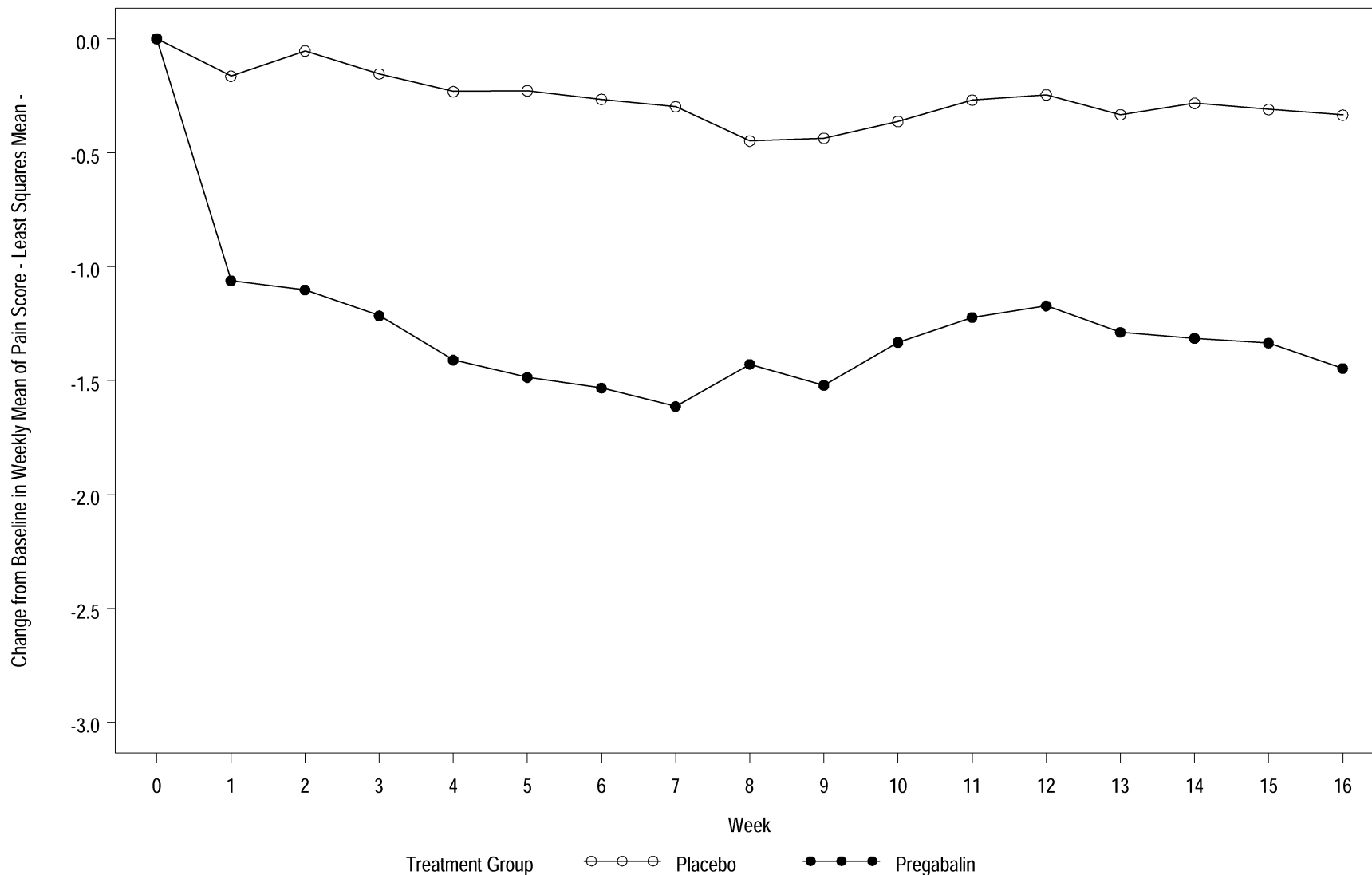
PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 16FEB2012 (21:52)

PFIZER CONFIDENTIAL

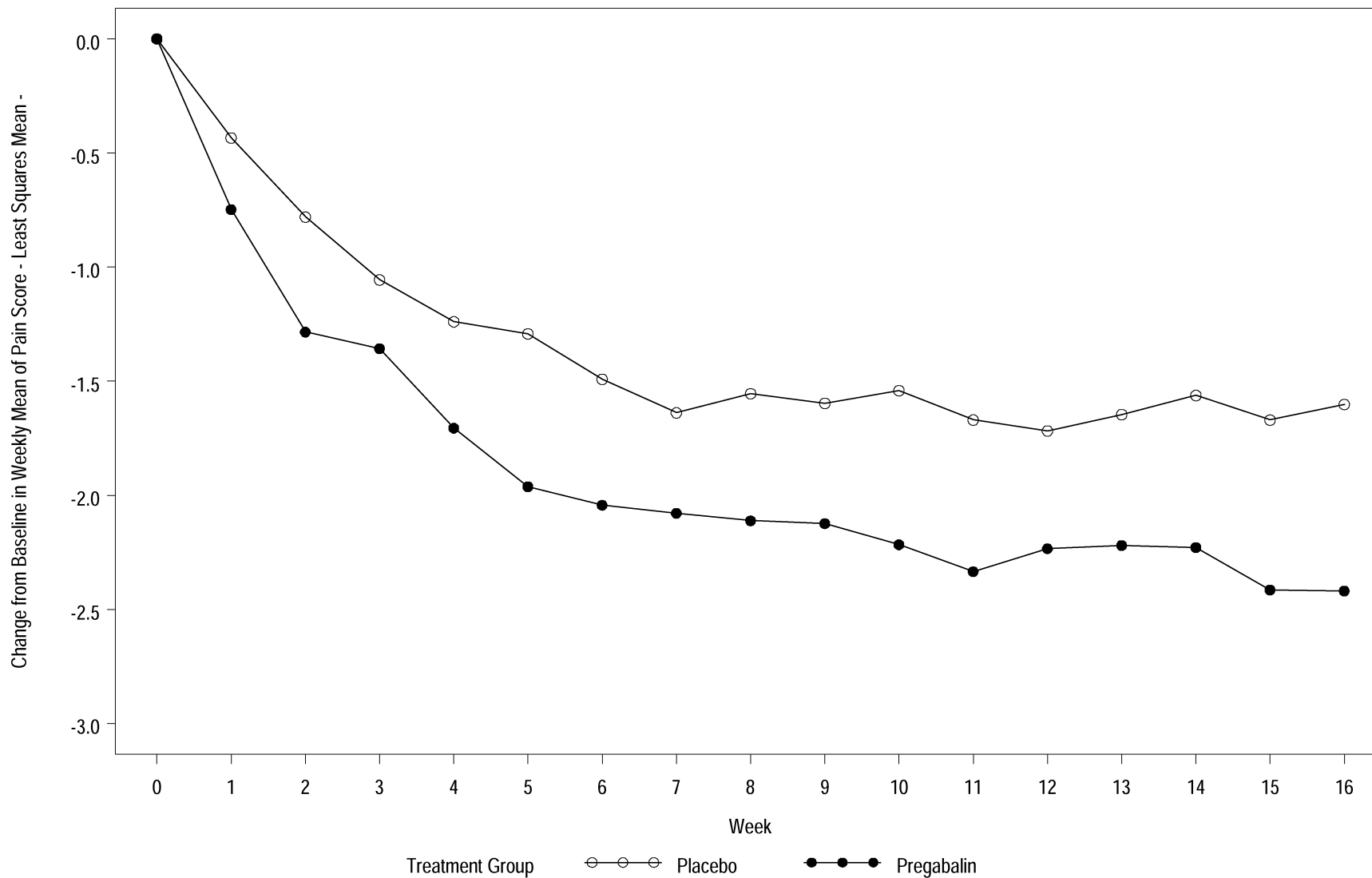
090177e183d9ee5a\Approved\Approved On: 11-Jan-2013 02:35

B1.1
Pregabalin CTD 2.7.3
LS Mean Changes From Baseline in Weekly Mean Pain Score - mITT: Japan - A0081107



090177e183d9ee5a\Approved\Approved On: 11-Jan-2013 02:35

B1.2
Pregabalin CTD 2.7.3
LS Mean Changes From Baseline in Weekly Mean Pain Score - mITT: Rest of the World - A0081107



090177e183d9ee5a\Approved\Approved On: 11-Jan-2013 02:35

2.7.3.6.2 疼痛治療に使用された前治療薬別の層別集計（治験 No.A0081107）

表 1 各集団における前治療薬：mITT

投与群	日本人		日本人以外			
	第 5 版改訂後		第 5 版改訂前		第 5 版改訂後	
	プラセボ	プレガバリン	プラセボ	プレガバリン	プラセボ	プレガバリン
例数	n=27	n=32	n=29	n=28	n=50	n=45
前治療薬使用の有無						
あり	21 (77.8)	26 (81.3)	27 (93.1)	24 (85.7)	22 (44.0)	24 (53.3)
なし	6 (22.2)	6 (18.8)	2 (6.9)	4 (14.3)	28 (56.0)	21 (46.7)
薬剤の分類						
プレガバリン	0	0	0	0	1 (2.0)	0
ガバペンチン	2 (7.4)	3 (9.4)	7 (24.1)	3 (10.7)	2 (4.0)	1 (2.2)
筋弛緩剤	4 (14.8)	11 (34.4)	16 (55.2)	17 (60.7)	9 (18.0)	13 (28.9)
抗炎症剤 および アセトアミノフェン	17 (63.0)	19 (59.4)	9 (31.0)	4 (14.3)	7 (14.0)	7 (15.6)
鎮痛剤 ^{a)}	2 (7.4)	2 (6.3)	12 (41.4)	11 (39.3)	14 (28.0)	8 (17.8)
抗うつ剤	3 (11.1)	2 (6.3)	1 (3.4)	3 (10.7)	2 (4.0)	1 (2.2)
抗てんかん薬	4 (14.8)	9 (28.1)	8 (27.6)	4 (14.3)	3 (6.0)	1 (2.2)
ベンゾジアゼピン類	5 (18.5)	7 (21.9)	1 (3.4)	2 (7.1)	0	0
その他	9 (33.3)	15 (46.9)	6 (20.7)	2 (7.1)	6 (12.0)	6 (13.3)
前治療薬の投与期間* 区分（日数）						
1-45	3 (11.1)	7 (21.9)	3 (10.3)	1 (3.6)	4 (8.0)	6 (13.3)
46-90	1 (3.7)	1 (3.1)	1 (3.4)	1 (3.6)	3 (6.0)	3 (6.7)
91-180	3 (11.1)	2 (6.3)	3 (10.3)	5 (17.9)	4 (8.0)	2 (4.4)
181-365	5 (18.5)	1 (3.1)	3 (10.3)	3 (10.7)	3 (6.0)	1 (2.2)
≥366	9 (33.3)	15 (46.9)	17 (58.6)	14 (50.0)	8 (16.0)	12 (26.7)

a) 麻薬性鎮痛薬

例数 (%)

*投与期間を疼痛治療のための前治療薬の投与開始日から治験薬の投与開始前日までとし、各被験者での最短の投与期間の薬剤について集計した。

表2 前治療薬の使用の有無別の疼痛スコアのベースラインからの変化量：mITT

	第1週	第2週	第3週	第4週	第5週	第6週	第7週	第8週	第9週	第10週	第11週	第12週	第13週	第14週	第15週	第16週	DA AC
日本人 (第5版改訂後)																	
前治療薬使用あり																	
ブラ	n=21	n=21	n=21	n=20	n=20	n=20	n=20	n=20	n=19	n=18	n=17	n=17	n=17	n=17	n=17	n=17	n=21
セボ	-0.1 (0.95)	-0.1 (0.92)	-0.2 (1.05)	-0.3 (1.27)	-0.3 (1.51)	-0.3 (1.77)	-0.4 (1.91)	-0.6 (1.93)	-0.6 (1.78)	-0.5 (1.81)	-0.5 (1.89)	-0.4 (2.11)	-0.5 (2.30)	-0.5 (2.14)	-0.5 (2.01)	-0.6 (2.29)	-0.4 (1.55)
プレガ バリン	n=26 -1.1 (1.14)	n=26 -1.1 (1.11)	n=24 -1.4 (1.20)	n=24 -1.5 (1.30)	n=23 -1.4 (1.71)	n=23 -1.5 (1.94)	n=23 -1.6 (1.82)	n=23 -1.3 (1.72)	n=22 -1.5 (1.79)	n=21 -1.3 (1.31)	n=21 -1.1 (1.26)	n=21 -1.1 (1.44)	n=21 -1.2 (1.38)	n=21 -1.2 (1.38)	n=21 -1.3 (1.45)	n=21 -1.3 (1.48)	n=26 -1.1 (1.28)
前治療薬使用なし																	
ブラ	n=6	n=6	n=6	n=6	n=6	n=5	n=5	n=5	n=5	n=5	n=5	n=5	n=5	n=5	n=5	n=5	n=6
セボ	-0.3 (0.64)	0.1 (0.91)	0.0 (0.71)	0.0 (1.00)	-0.1 (1.02)	0.1 (1.10)	0.1 (1.03)	0.1 (0.92)	-0.1 (1.09)	0.0 (1.29)	-0.1 (0.90)	-0.1 (1.30)	0.0 (1.20)	0.1 (1.27)	0.1 (1.20)	0.1 (1.23)	0.0 (0.90)
プレガ バリン	n=6 -0.8 (0.60)	n=6 -1.4 (1.21)	n=6 -0.9 (0.72)	n=6 -1.4 (0.94)	n=6 -1.8 (0.84)	n=6 -1.8 (0.71)	n=6 -2.0 (1.25)	n=6 -2.2 (0.98)	n=6 -1.8 (1.08)	n=6 -1.8 (1.30)	n=6 -1.9 (1.38)	n=6 -1.9 (0.91)	n=6 -2.0 (1.06)	n=6 -1.9 (1.23)	n=6 -1.8 (1.54)	n=6 -2.1 (0.92)	n=6 -1.7 (0.51)
日本人以外 第5版改訂前																	
前治療薬使用あり																	
ブラ	n=27	n=27	n=27	n=26	n=25	n=24	n=24	n=24	n=24	n=22	n=22	n=23	n=23	n=24	n=24	n=23	n=27
セボ	-0.5 (0.89)	-0.5 (1.33)	-0.7 (1.33)	-1.1 (1.55)	-1.3 (1.52)	-1.5 (1.71)	-1.5 (1.61)	-1.3 (1.86)	-1.4 (1.80)	-1.0 (1.53)	-1.2 (1.47)	-1.1 (1.35)	-1.1 (1.08)	-1.1 (1.39)	-1.1 (1.33)	-1.0 (1.27)	-1.0 (1.25)
プレガ バリン	n=24 -0.9 (0.77)	n=24 -1.4 (0.97)	n=24 -1.4 (1.19)	n=24 -2.0 (1.76)	n=23 -2.4 (1.92)	n=23 -2.2 (2.16)	n=22 -2.5 (2.09)	n=21 -2.6 (2.18)	n=20 -2.8 (2.04)	n=20 -2.8 (2.20)	n=20 -3.0 (2.15)	n=20 -2.8 (2.16)	n=19 -3.0 (2.10)	n=19 -3.0 (2.10)	n=19 -3.0 (2.19)	n=19 -2.8 (2.11)	n=24 -2.1 (1.76)
前治療薬使用なし																	
ブラ	n=2	n=2	n=2	n=2	n=2	n=2	n=2	n=2	n=2	n=2	n=2	n=2	n=2	n=2	n=2	n=2	n=2
セボ	-2.0 (2.02)	-1.9 (2.02)	-3.3 (2.42)	-2.6 (2.22)	-2.0 (1.41)	-3.5 (1.31)	-3.4 (0.91)	-3.3 (0.66)	-3.5 (0.91)	-4.3 (1.01)	-4.3 (1.21)	-4.5 (0.91)	-4.1 (0.71)	-4.5 (0.91)	-4.5 (0.91)	-4.1 (1.52)	-3.5 (0.76)
プレガ バリン	n=4 -1.8 (1.20)	n=4 -1.9 (1.72)	n=4 -2.1 (1.29)	n=4 -2.5 (1.72)	n=4 -2.0 (1.60)	n=4 -3.0 (2.24)	n=4 -2.8 (2.82)	n=3 -0.8 (2.28)	n=3 -1.8 (1.20)	n=3 -2.1 (1.70)	n=3 -2.3 (1.54)	n=3 -2.4 (2.23)	n=3 -2.8 (1.49)	n=3 -2.7 (1.86)	n=3 -3.1 (1.07)	n=3 -3.2 (0.70)	n=4 -2.0 (1.15)
日本人以外 第5版改訂後																	
前治療薬使用あり																	
ブラ	n=22	n=22	n=22	n=22	n=22	n=22	n=21	n=20	n=21	n=20	n=20	n=20	n=20	n=20	n=20	n=20	n=22
セボ	-0.2 (0.56)	-1.0 (1.33)	-1.3 (1.45)	-1.4 (1.62)	-1.3 (1.46)	-1.5 (1.77)	-1.8 (1.81)	-1.7 (1.77)	-1.9 (1.55)	-1.8 (1.78)	-2.1 (1.99)	-2.3 (2.05)	-2.1 (2.27)	-1.7 (1.94)	-2.0 (2.02)	-1.9 (1.99)	-1.5 (1.39)
プレガ バリン	n=24 -0.6 (1.12)	n=23 -1.3 (1.30)	n=23 -1.4 (1.38)	n=23 -1.7 (1.58)	n=23 -2.0 (1.92)	n=23 -2.0 (1.96)	n=22 -2.2 (1.86)	n=22 -2.1 (1.78)	n=21 -2.0 (1.88)	n=21 -2.3 (1.63)	n=20 -2.4 (1.84)	n=20 -2.3 (1.89)	n=20 -2.1 (2.04)	n=20 -2.1 (1.97)	n=20 -2.3 (1.93)	n=20 -2.4 (2.10)	n=24 -1.7 (1.53)
前治療薬使用なし																	
ブラ	n=27	n=26	n=26	n=26	n=25	n=25	n=25	n=25	n=25	n=23	n=23	n=23	n=23	n=23	n=23	n=23	n=28
セボ	-0.5 (0.98)	-0.9 (1.30)	-1.1 (1.06)	-1.2 (1.30)	-1.3 (1.29)	-1.4 (1.38)	-1.7 (1.41)	-1.7 (1.64)	-1.5 (1.68)	-1.7 (1.71)	-1.7 (1.63)	-1.8 (1.78)	-1.8 (1.72)	-1.9 (1.81)	-1.9 (1.69)	-1.9 (1.62)	-1.3 (1.37)
プレガ バリン	n=21 -0.6 (1.05)	n=21 -1.1 (1.41)	n=20 -1.2 (1.73)	n=20 -1.3 (1.83)	n=20 -1.6 (1.53)	n=20 -1.8 (1.53)	n=20 -1.7 (1.49)	n=20 -2.0 (1.68)	n=20 -1.9 (1.59)	n=20 -1.8 (1.74)	n=20 -1.8 (1.82)	n=20 -1.7 (1.60)	n=19 -1.8 (1.42)	n=19 -1.9 (1.50)	n=19 -2.1 (1.45)	n=19 -2.1 (1.39)	n=21 -1.6 (1.39)

平均 (SD)

090177e183d9ee5aApprovedApproved On: 11-Jan-2013 02:35

表 3 筋弛緩剤使用の有無別の疼痛スコアのベースラインからの変化量 : mITT

	第1週	第2週	第3週	第4週	第5週	第6週	第7週	第8週	第9週	第10週	第11週	第12週	第13週	第14週	第15週	第16週	DA AC
日本人 (第5版改訂後)																	
筋弛緩剤使用あり																	
プラ	n=4	n=4	n=4	n=3	n=3	n=3	n=3	n=3	n=3	n=3	n=3	n=3	n=3	n=3	n=3	n=3	n=4
セボ	-0.5 (1.27)	0.3 (0.50)	0.1 (0.70)	0.2 (0.73)	0.3 (0.58)	0.6 (0.54)	0.5 (0.91)	0.3 (0.58)	0.3 (0.58)	0.3 (0.58)	0.3 (0.58)	0.3 (0.58)	0.3 (0.58)	0.3 (0.58)	0.3 (0.58)	0.3 (0.58)	0.2 (0.53)
プレガ	n=11	n=11	n=9	n=9	n=9	n=9	n=9	n=9	n=8	n=8	n=8	n=8	n=8	n=8	n=8	n=8	n=11
バリン	-0.7 (0.76)	-0.6 (0.87)	-1.1 (1.32)	-1.0 (1.00)	-1.1 (1.18)	-0.9 (1.50)	-0.9 (1.53)	-0.8 (1.51)	-0.7 (1.38)	-0.4 (0.83)	-0.3 (0.71)	-0.2 (0.92)	-0.5 (0.88)	-0.7 (0.74)	-0.6 (1.26)	-0.5 (1.32)	-0.5 (0.89)
筋弛緩剤使用なし																	
プラ	n=23	n=23	n=23	n=23	n=23	n=22	n=22	n=22	n=21	n=20	n=19	n=19	n=19	n=19	n=19	n=19	n=23
セボ	-0.1 (0.81)	-0.1 (0.96)	-0.2 (1.02)	-0.3 (1.25)	-0.3 (1.46)	-0.4 (1.72)	-0.4 (1.83)	-0.5 (1.87)	-0.6 (1.73)	-0.6 (1.79)	-0.5 (1.80)	-0.5 (2.06)	-0.5 (2.22)	-0.5 (2.09)	-0.5 (1.97)	-0.5 (2.22)	-0.4 (1.52)
プレガ	n=21	n=21	n=21	n=21	n=20	n=20	n=20	n=20	n=20	n=19	n=19	n=19	n=19	n=19	n=19	n=19	n=21
バリン	-1.3 (1.15)	-1.4 (1.15)	-1.3 (1.07)	-1.7 (1.28)	-1.7 (1.69)	-1.9 (1.81)	-2.0 (1.72)	-1.8 (1.61)	-1.9 (1.67)	-1.8 (1.23)	-1.7 (1.28)	-1.7 (1.29)	-1.7 (1.33)	-1.7 (1.46)	-1.7 (1.43)	-1.9 (1.22)	-1.6 (1.19)
日本人以外 第5版改訂前																	
筋弛緩剤使用あり																	
プラ	n=16	n=16	n=16	n=15	n=15	n=14	n=14	n=14	n=14	n=13	n=12	n=13	n=14	n=14	n=14	n=14	n=16
セボ	-0.6 (0.80)	-0.7 (1.45)	-0.7 (1.62)	-1.1 (1.95)	-1.2 (1.89)	-1.5 (2.09)	-1.6 (1.86)	-1.5 (2.05)	-1.4 (2.08)	-0.9 (1.50)	-1.1 (1.72)	-1.0 (1.53)	-1.0 (1.24)	-0.9 (1.52)	-1.1 (1.37)	-0.8 (1.32)	-1.0 (1.47)
プレガ	n=17	n=17	n=17	n=17	n=17	n=17	n=17	n=16	n=15	n=15	n=15	n=15	n=14	n=14	n=14	n=14	n=17
バリン	-0.8 (0.58)	-1.2 (0.90)	-1.5 (1.22)	-2.3 (1.81)	-2.6 (2.12)	-2.6 (2.33)	-2.7 (2.28)	-2.9 (2.36)	-3.1 (2.12)	-3.2 (2.30)	-3.2 (2.34)	-3.2 (2.32)	-3.2 (2.26)	-3.2 (2.27)	-3.4 (2.36)	-3.2 (2.22)	-2.4 (1.91)
筋弛緩剤使用なし																	
プラ	n=13	n=13	n=13	n=13	n=12	n=12	n=12	n=12	n=12	n=11	n=12	n=12	n=11	n=12	n=12	n=11	n=13
セボ	-0.5 (1.26)	-0.4 (1.34)	-1.1 (1.41)	-1.3 (1.12)	-1.5 (0.86)	-1.7 (1.34)	-1.6 (1.42)	-1.5 (1.73)	-1.6 (1.57)	-1.7 (1.97)	-1.7 (1.66)	-1.7 (1.67)	-1.7 (1.40)	-1.8 (1.69)	-1.7 (1.79)	-1.8 (1.61)	-1.4 (1.28)
プレガ	n=11	n=11	n=11	n=11	n=10	n=10	n=9	n=8	n=8	n=8	n=8	n=8	n=8	n=8	n=8	n=8	n=11
バリン	-1.3 (1.15)	-1.8 (1.27)	-1.6 (1.25)	-1.7 (1.62)	-1.9 (1.24)	-2.0 (1.84)	-2.2 (2.00)	-1.3 (1.51)	-1.8 (1.29)	-1.8 (1.46)	-2.3 (1.34)	-2.0 (1.49)	-2.4 (1.38)	-2.4 (1.51)	-2.4 (1.29)	-2.5 (1.38)	-1.6 (1.12)
日本人以外 第5版改訂後																	
筋弛緩剤使用あり																	
プラ	n=9	n=9	n=9	n=9	n=9	n=9	n=9	n=9	n=9	n=9	n=9	n=9	n=9	n=9	n=9	n=9	n=9
セボ	-0.2 (0.62)	-1.0 (1.52)	-1.5 (1.66)	-1.5 (1.65)	-1.4 (1.22)	-1.8 (1.81)	-2.1 (2.19)	-1.8 (1.96)	-2.0 (1.53)	-1.8 (2.15)	-2.2 (2.48)	-2.6 (2.58)	-2.2 (2.94)	-1.7 (2.23)	-2.0 (2.37)	-2.3 (2.21)	-1.7 (1.55)
プレガ	n=13	n=12	n=12	n=12	n=12	n=11	n=11	n=10	n=10	n=10	n=9	n=9	n=9	n=9	n=9	n=9	n=13
バリン	-0.8 (1.31)	-1.7 (1.55)	-1.6 (1.60)	-2.2 (1.89)	-2.2 (1.95)	-1.9 (1.93)	-2.3 (1.67)	-2.4 (1.92)	-2.2 (1.77)	-2.7 (1.59)	-2.5 (1.72)	-2.5 (1.33)	-2.1 (1.70)	-1.8 (1.56)	-2.1 (1.57)	-2.2 (1.59)	-1.7 (1.50)
筋弛緩剤使用なし																	
プラ	n=40	n=39	n=39	n=39	n=38	n=38	n=37	n=36	n=37	n=34	n=34	n=34	n=34	n=34	n=34	n=34	n=41
セボ	-0.4 (0.86)	-0.9 (1.27)	-1.1 (1.15)	-1.2 (1.41)	-1.3 (1.40)	-1.4 (1.51)	-1.6 (1.43)	-1.6 (1.63)	-1.6 (1.64)	-1.8 (1.63)	-1.8 (1.60)	-1.9 (1.70)	-1.9 (1.69)	-1.8 (1.78)	-1.9 (1.70)	-1.8 (1.67)	-1.3 (1.33)
プレガ	n=32	n=32	n=31	n=31	n=31	n=31	n=31	n=31	n=31	n=31	n=31	n=31	n=30	n=30	n=30	n=30	n=32
バリン	-0.5 (0.98)	-1.0 (1.22)	-1.2 (1.52)	-1.2 (1.56)	-1.7 (1.67)	-1.9 (1.72)	-1.8 (1.72)	-1.9 (1.65)	-1.9 (1.73)	-1.9 (1.68)	-2.0 (1.87)	-1.8 (1.85)	-1.9 (1.79)	-2.0 (1.81)	-2.2 (1.76)	-2.3 (1.85)	-1.6 (1.46)

平均 (SD)

090177e183d9ee5a\Approved\Approved On: 11-Jan-2013 02:35

表 4 抗炎症剤およびアセトアミノフェン使用の有無別の疼痛スコアのベースラインからの
変化量 : mITT

	第 1週	第 2週	第 3週	第 4週	第 5週	第 6週	第 7週	第 8週	第 9週	第 10週	第 11週	第 12週	第 13週	第 14週	第 15週	第 16週	第 17週	第 18週	DA AC
日本人 (第5版改訂後)																			
抗炎症剤およびアセトアミノフェン使用あり																			
ブラ	n=17	n=17	n=17	n=17	n=17	n=17	n=17	n=17	n=16	n=15	n=14	n=14	n=14	n=14	n=14	n=14	n=14	n=14	n=17
セボ	0.0	-0.1	-0.2	-0.4	-0.3	-0.4	-0.4	-0.7	-0.7	-0.7	-0.6	-0.5	-0.7	-0.6	-0.7	-0.7	-0.7	-0.7	-0.4
	(0.88)	(1.03)	(1.16)	(1.38)	(1.65)	(1.89)	(2.07)	(2.09)	(1.93)	(1.98)	(2.08)	(2.33)	(2.53)	(2.36)	(2.21)	(2.52)	(1.72)		(1.72)
プレガ	n=19	n=19	n=19	n=19	n=18	n=18	n=18	n=18	n=18	n=17	n=17	n=17	n=17	n=17	n=17	n=17	n=17	n=17	n=19
バリン	-1.4	-1.4	-1.6	-1.7	-1.7	-1.8	-1.8	-1.5	-1.8	-1.6	-1.3	-1.3	-1.4	-1.4	-1.5	-1.6	-1.6	-1.6	-1.5
	(1.20)	(1.07)	(1.16)	(1.26)	(1.82)	(2.04)	(1.93)	(1.81)	(1.83)	(1.27)	(1.30)	(1.47)	(1.39)	(1.47)	(1.46)	(1.44)	(1.44)	(1.32)	(1.32)
抗炎症剤およびアセトアミノフェン使用なし																			
ブラ	n=10	n=10	n=10	n=9	n=9	n=8	n=8	n=8	n=8	n=8	n=8	n=8	n=8	n=8	n=8	n=8	n=8	n=8	n=10
セボ	-0.4	0.1	-0.1	0.0	-0.1	0.2	0.1	0.1	-0.1	0.0	-0.1	-0.1	0.0	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.0
	(0.86)	(0.68)	(0.58)	(0.81)	(0.81)	(0.90)	(0.78)	(0.70)	(0.82)	(0.98)	(0.69)	(0.99)	(0.91)	(0.96)	(0.91)	(0.93)	(0.93)	(0.67)	(0.67)
プレガ	n=13	n=13	n=11	n=11	n=11	n=11	n=11	n=11	n=10	n=10	n=10	n=10	n=10	n=10	n=10	n=10	n=10	n=10	n=13
バリン	-0.6	-0.8	-0.6	-1.0	-1.3	-1.1	-1.3	-1.4	-1.1	-1.1	-1.2	-1.2	-1.2	-1.3	-1.1	-1.3	-1.3	-1.3	-0.9
	(0.51)	(1.13)	(0.75)	(1.05)	(1.03)	(1.11)	(1.30)	(1.34)	(1.26)	(1.36)	(1.38)	(1.26)	(1.30)	(1.21)	(1.50)	(1.36)	(1.36)	(0.93)	(0.93)
日本人以外 第5版改訂前																			
抗炎症剤およびアセトアミノフェン使用あり																			
ブラ	n=9	n=9	n=9	n=9	n=9	n=8	n=8	n=8	n=8	n=8	n=8	n=8	n=8	n=8	n=8	n=8	n=7	n=9	n=9
セボ	0.0	0.1	-0.5	-1.0	-1.1	-1.2	-1.0	-0.7	-0.9	-0.8	-0.7	-0.6	-0.8	-0.7	-0.6	-0.7	-0.6	-0.7	-0.6
	(0.40)	(0.34)	(0.49)	(0.81)	(0.90)	(1.26)	(1.39)	(1.72)	(1.55)	(1.72)	(1.14)	(0.96)	(0.70)	(1.07)	(0.98)	(1.02)	(0.76)	(0.76)	(0.76)
プレガ	n=4	n=4	n=4	n=4	n=4	n=4	n=4	n=4	n=4	n=4	n=4	n=4	n=4	n=4	n=4	n=4	n=4	n=4	n=4
バリン	-0.5	-1.3	-1.8	-2.7	-4.0	-3.3	-3.5	-3.9	-3.8	-4.3	-4.0	-3.5	-3.9	-3.7	-4.3	-3.9	-3.9	-3.9	-3.3
	(0.45)	(1.35)	(1.36)	(1.67)	(2.22)	(2.79)	(2.49)	(2.19)	(2.11)	(1.93)	(2.00)	(2.33)	(2.29)	(2.37)	(1.86)	(2.27)	(1.73)	(1.73)	(1.73)
抗炎症剤およびアセトアミノフェン使用なし																			
ブラ	n=20	n=20	n=20	n=19	n=18	n=18	n=18	n=18	n=18	n=16	n=16	n=17	n=17	n=18	n=18	n=18	n=18	n=18	n=20
セボ	-0.8	-0.9	-1.0	-1.3	-1.5	-1.8	-1.9	-1.8	-1.8	-1.5	-1.8	-1.7	-1.5	-1.6	-1.7	-1.5	-1.4	-1.4	-1.4
	(1.12)	(1.57)	(1.79)	(1.87)	(1.74)	(1.93)	(1.71)	(1.87)	(1.90)	(1.77)	(1.82)	(1.75)	(1.50)	(1.80)	(1.68)	(1.63)	(1.53)	(1.53)	(1.53)
プレガ	n=24	n=24	n=24	n=24	n=23	n=23	n=22	n=20	n=19	n=19	n=19	n=19	n=18	n=18	n=18	n=18	n=18	n=18	n=24
バリン	-1.1	-1.5	-1.5	-2.0	-2.1	-2.2	-2.4	-2.1	-2.4	-2.4	-2.6	-2.6	-2.7	-2.7	-2.8	-2.6	-2.6	-2.6	-1.9
	(0.90)	(1.06)	(1.21)	(1.76)	(1.67)	(2.05)	(2.11)	(2.17)	(1.89)	(2.04)	(2.05)	(2.10)	(1.92)	(1.97)	(2.05)	(1.88)	(1.61)	(1.61)	(1.61)
日本人以外 第5版改訂後																			
抗炎症剤およびアセトアミノフェン使用あり																			
ブラ	n=7	n=7	n=7	n=7	n=7	n=7	n=7	n=6	n=7	n=6	n=6	n=6	n=6	n=6	n=6	n=6	n=6	n=6	n=7
セボ	-0.3	-0.8	-1.0	-0.8	-0.8	-1.3	-1.6	-1.7	-1.8	-2.1	-2.4	-2.8	-2.1	-1.2	-1.6	-1.8	-1.3	-1.3	-1.3
	(0.73)	(1.33)	(1.08)	(0.85)	(1.42)	(1.16)	(1.41)	(1.68)	(1.60)	(2.31)	(2.42)	(2.34)	(2.97)	(1.67)	(2.04)	(1.78)	(1.03)	(1.03)	(1.03)
プレガ	n=7	n=6	n=6	n=6	n=6	n=6	n=6	n=6	n=6	n=6	n=6	n=6	n=6	n=6	n=6	n=6	n=6	n=6	n=7
バリン	-0.4	-1.5	-1.5	-1.6	-2.3	-2.5	-2.5	-2.0	-2.3	-2.5	-2.7	-3.0	-3.1	-2.9	-3.0	-3.3	-2.0	-2.0	-2.0
	(0.68)	(1.06)	(1.33)	(1.05)	(1.84)	(1.98)	(2.08)	(1.37)	(1.79)	(1.79)	(1.87)	(2.20)	(2.12)	(2.16)	(2.07)	(2.09)	(1.63)	(1.63)	(1.63)
抗炎症剤およびアセトアミノフェン使用なし																			
ブラ	n=42	n=41	n=41	n=41	n=40	n=40	n=39	n=39	n=39	n=37	n=37	n=37	n=37	n=37	n=37	n=37	n=37	n=37	n=43
セボ	-0.4	-0.9	-1.2	-1.4	-1.4	-1.5	-1.7	-1.7	-1.7	-1.7	-1.8	-1.9	-1.9	-1.9	-2.0	-1.9	-1.4	-1.4	-1.4
	(0.84)	(1.31)	(1.29)	(1.52)	(1.35)	(1.62)	(1.63)	(1.70)	(1.63)	(1.64)	(1.70)	(1.83)	(1.82)	(1.88)	(1.82)	(1.80)	(1.42)	(1.42)	(1.42)
プレガ	n=38	n=38	n=37	n=37	n=37	n=37	n=36	n=36	n=35	n=35	n=34	n=34	n=33	n=33	n=33	n=33	n=33	n=33	n=38
バリン	-0.6	-1.1	-1.3	-1.5	-1.7	-1.8	-1.9	-2.1	-1.9	-2.0	-1.9	-1.8	-1.8	-1.8	-2.0	-2.1	-1.6	-1.6	-1.6
	(1.14)	(1.39)	(1.58)	(1.78)	(1.74)	(1.73)	(1.64)	(1.78)	(1.73)	(1.68)	(1.83)	(1.63)	(1.64)	(1.63)	(1.62)	(1.68)	(1.43)	(1.43)	(1.43)

平均 (SD)

090177e183d9ee5aApprovedApproved On: 11-Jan-2013 02:35

表 5 鎮痛剤^{a)}使用の有無別の疼痛スコアのベースラインからの変化量：mITT

	第1週	第2週	第3週	第4週	第5週	第6週	第7週	第8週	第9週	第10週	第11週	第12週	第13週	第14週	第15週	第16週	DA AC
日本人 (第5版改訂後)																	
鎮痛剤使用あり																	
プラ	n=2	n=2	n=2	n=2	n=2	n=2	n=2	n=2	n=1	n=1	-	-	-	-	-	-	n=2
セボ	-0.1	-0.1	0.3	0.4	0.7	0.6	1.1	0.7	0.0	0.7	-	-	-	-	-	-	0.2
	(0.61)	(0.10)	(1.21)	(1.21)	(1.41)	(1.72)	(1.52)	(1.85)	-	-	-	-	-	-	-	-	(0.45)
プレガ	n=2	n=2	n=2	n=2	n=2	n=2	n=2	n=2	n=2	n=2	n=2	n=2	n=2	n=2	n=2	n=2	n=2
バリン	-0.4	0.3	-0.1	-0.1	-0.4	0.1	-0.1	0.1	-0.1	0.0	-0.2	0.1	-0.1	-0.4	-0.1	0.1	-0.1
	(0.40)	(1.21)	(0.91)	(1.21)	(0.71)	(1.52)	(0.91)	(1.11)	(0.81)	(1.21)	(0.91)	(1.31)	(1.11)	(0.61)	(1.11)	(1.31)	(1.03)
鎮痛剤使用なし																	
プラ	n=25	n=25	n=25	n=24	n=24	n=23	n=23	n=23	n=23	n=22	n=22	n=22	n=22	n=22	n=22	n=22	n=25
セボ	-0.2	-0.1	-0.2	-0.3	-0.3	-0.3	-0.4	-0.5	-0.5	-0.5	-0.4	-0.4	-0.4	-0.4	-0.4	-0.4	-0.3
	(0.90)	(0.94)	(0.97)	(1.21)	(1.40)	(1.66)	(1.76)	(1.78)	(1.69)	(1.72)	(1.70)	(1.94)	(2.09)	(1.97)	(1.85)	(2.09)	(1.47)
プレガ	n=30	n=30	n=28	n=28	n=27	n=27	n=27	n=27	n=26	n=25	n=25	n=25	n=25	n=25	n=25	n=25	n=30
バリン	-1.1	-1.2	-1.4	-1.6	-1.6	-1.7	-1.8	-1.6	-1.6	-1.5	-1.4	-1.4	-1.5	-1.5	-1.5	-1.6	-1.3
	(1.08)	(1.07)	(1.11)	(1.19)	(1.58)	(1.73)	(1.71)	(1.61)	(1.66)	(1.26)	(1.30)	(1.35)	(1.32)	(1.38)	(1.45)	(1.35)	(1.18)
日本人以外 第5版改訂前																	
鎮痛剤使用あり																	
プラ	n=12	n=12	n=12	n=11	n=10	n=10	n=10	n=10	n=10	n=8	n=9	n=9	n=9	n=10	n=10	n=10	n=12
セボ	-0.6	-1.0	-1.3	-1.8	-1.9	-2.0	-1.9	-1.7	-1.9	-1.1	-1.5	-1.4	-1.4	-1.9	-1.7	-1.5	-1.4
	(1.22)	(1.64)	(1.46)	(1.92)	(1.82)	(2.00)	(1.95)	(2.38)	(2.29)	(1.73)	(1.53)	(1.21)	(0.86)	(1.09)	(1.35)	(1.20)	(1.43)
プレガ	n=11	n=11	n=11	n=11	n=11	n=11	n=10	n=9	n=9	n=9	n=9	n=9	n=8	n=8	n=8	n=8	n=11
バリン	-1.0	-1.8	-1.7	-2.1	-2.4	-2.2	-2.6	-2.8	-2.6	-2.5	-2.9	-2.7	-2.8	-2.7	-3.0	-2.7	-2.1
	(0.89)	(1.10)	(1.06)	(1.99)	(1.91)	(2.17)	(2.33)	(2.44)	(2.20)	(2.46)	(2.42)	(2.38)	(2.08)	(2.22)	(2.36)	(2.04)	(1.82)
鎮痛剤使用なし																	
プラ	n=17	n=17	n=17	n=17	n=17	n=16	n=16	n=16	n=16	n=16	n=15	n=16	n=16	n=16	n=16	n=15	n=17
セボ	-0.6	-0.2	-0.6	-0.8	-1.0	-1.4	-1.4	-1.4	-1.3	-1.3	-1.4	-1.3	-1.3	-1.0	-1.2	-1.1	-1.0
	(0.89)	(1.11)	(1.53)	(1.24)	(1.20)	(1.61)	(1.45)	(1.54)	(1.50)	(1.81)	(1.82)	(1.83)	(1.56)	(1.86)	(1.72)	(1.70)	(1.36)
プレガ	n=17	n=17	n=17	n=17	n=16	n=16	n=16	n=15	n=14	n=14	n=14	n=14	n=14	n=14	n=14	n=14	n=17
バリン	-1.0	-1.2	-1.4	-2.0	-2.3	-2.5	-2.5	-2.1	-2.7	-2.8	-2.9	-2.8	-3.0	-3.0	-3.1	-3.0	-2.1
	(0.88)	(1.03)	(1.31)	(1.61)	(1.88)	(2.19)	(2.12)	(2.14)	(1.88)	(1.97)	(1.90)	(2.02)	(2.01)	(1.98)	(1.95)	(1.99)	(1.62)
日本人以外 第5版改訂後																	
鎮痛剤使用あり																	
プラ	n=14	n=14	n=14	n=14	n=14	n=14	n=13	n=12	n=13	n=12	n=12	n=12	n=12	n=12	n=12	n=12	n=14
セボ	-0.3	-1.3	-1.6	-1.8	-1.5	-2.0	-2.3	-2.4	-2.2	-2.4	-2.9	-3.0	-3.1	-2.3	-2.6	-2.4	-1.9
	(0.58)	(1.52)	(1.54)	(1.76)	(1.55)	(2.00)	(1.84)	(1.69)	(1.63)	(1.93)	(2.13)	(2.20)	(2.24)	(2.22)	(2.19)	(2.23)	(1.46)
プレガ	n=8	n=7	n=7	n=7	n=7	n=7	n=7	n=7	n=7	n=7	n=7	n=7	n=7	n=7	n=7	n=7	n=8
バリン	-0.2	-1.2	-1.3	-1.2	-1.2	-1.3	-1.2	-1.2	-1.2	-1.6	-1.6	-1.6	-1.5	-1.7	-1.6	-1.4	-1.2
	(0.54)	(1.12)	(1.53)	(1.13)	(1.26)	(1.21)	(1.64)	(1.54)	(1.55)	(1.44)	(1.56)	(1.43)	(1.32)	(1.17)	(1.07)	(1.52)	(1.23)
鎮痛剤使用なし																	
プラ	n=35	n=34	n=34	n=34	n=33	n=33	n=33	n=33	n=33	n=31	n=31	n=31	n=31	n=31	n=31	n=31	n=36
セボ	-0.4	-0.8	-1.0	-1.1	-1.2	-1.3	-1.5	-1.4	-1.5	-1.5	-1.6	-1.7	-1.5	-1.6	-1.7	-1.7	-1.2
	(0.90)	(1.19)	(1.08)	(1.27)	(1.29)	(1.31)	(1.43)	(1.62)	(1.57)	(1.61)	(1.53)	(1.67)	(1.68)	(1.68)	(1.64)	(1.56)	(1.29)
プレガ	n=37	n=37	n=36	n=36	n=36	n=36	n=35	n=35	n=34	n=34	n=33	n=33	n=32	n=32	n=32	n=32	n=37
バリン	-0.7	-1.2	-1.3	-1.6	-1.9	-2.0	-2.1	-2.2	-2.1	-2.2	-2.2	-2.0	-2.1	-2.0	-2.3	-2.5	-1.8
	(1.15)	(1.39)	(1.56)	(1.78)	(1.81)	(1.83)	(1.69)	(1.72)	(1.73)	(1.73)	(1.89)	(1.82)	(1.84)	(1.84)	(1.79)	(1.79)	(1.49)

a) 麻薬性鎮痛薬

平均 (SD)

090177e183d9ee5a\Approved\Approved On: 11-Jan-2013 02:35

表 6 抗てんかん薬使用の有無別の疼痛スコアのベースラインからの変化量 : mITT

	第1週	第2週	第3週	第4週	第5週	第6週	第7週	第8週	第9週	第10週	第11週	第12週	第13週	第14週	第15週	第16週	DA AC
日本人 (第5版改訂後)																	
抗てんかん薬使用あり																	
プラ	n=4	n=4	n=4	n=3	n=3	n=3	n=3	n=3	n=3	n=3	n=3	n=3	n=3	n=3	n=3	n=3	n=4
セボ	-1.2	-0.8	-1.0	-1.4	-1.6	-2.2	-2.2	-2.6	-2.2	-2.3	-2.2	-2.3	-2.6	-2.5	-2.3	-2.5	-1.5
	(0.99)	(1.01)	(1.39)	(1.24)	(1.41)	(2.03)	(2.08)	(2.39)	(2.04)	(2.06)	(1.94)	(2.00)	(2.34)	(2.32)	(2.05)	(2.28)	(1.74)
プレガ	n=9	n=9	n=9	n=9	n=8	n=8	n=8	n=8	n=7	n=7	n=7	n=7	n=7	n=7	n=7	n=7	n=9
バリ	-0.5	-0.5	-0.7	-1.0	-0.7	-0.4	-0.7	-0.7	-0.4	-0.4	-0.3	-0.3	-0.2	-0.2	-0.3	-0.4	-0.4
リン	(0.47)	(0.76)	(0.75)	(0.92)	(0.84)	(1.03)	(0.98)	(1.20)	(0.97)	(0.87)	(0.80)	(1.03)	(0.84)	(0.75)	(0.73)	(0.82)	(0.69)
抗てんかん薬使用なし																	
プラ	n=23	n=23	n=23	n=23	n=23	n=22	n=22	n=22	n=21	n=20	n=19	n=19	n=19	n=19	n=19	n=19	n=23
セボ	0.0	0.1	0.0	-0.1	-0.1	0.0	0.0	-0.1	-0.3	-0.2	-0.1	0.0	-0.1	0.0	-0.1	-0.1	-0.1
	(0.74)	(0.85)	(0.85)	(1.14)	(1.32)	(1.44)	(1.59)	(1.53)	(1.49)	(1.51)	(1.52)	(1.79)	(1.89)	(1.74)	(1.68)	(1.91)	(1.28)
プレガ	n=23	n=23	n=21	n=21	n=21	n=21	n=21	n=21	n=21	n=20	n=20	n=20	n=20	n=20	n=20	n=20	n=23
バリ	-1.3	-1.4	-1.5	-1.7	-1.8	-2.0	-2.0	-1.7	-1.9	-1.8	-1.6	-1.6	-1.8	-1.8	-1.8	-1.9	-1.6
リン	(1.15)	(1.15)	(1.20)	(1.31)	(1.67)	(1.79)	(1.79)	(1.70)	(1.69)	(1.25)	(1.29)	(1.33)	(1.25)	(1.28)	(1.45)	(1.35)	(1.21)
日本人以外 第5版改訂前																	
抗てんかん薬使用あり																	
プラ	n=8	n=8	n=8	n=7	n=6	n=5	n=5	n=5	n=5	n=5	n=5	n=5	n=5	n=5	n=5	n=5	n=8
セボ	-0.1	-0.1	-0.2	-0.7	-1.0	-1.4	-1.5	-1.5	-1.4	-1.2	-1.0	-0.7	-0.7	-0.6	-0.6	-0.8	-0.6
	(0.80)	(1.07)	(0.53)	(1.03)	(1.48)	(2.02)	(1.68)	(1.42)	(1.21)	(1.68)	(1.53)	(0.99)	(1.00)	(1.51)	(0.98)	(1.30)	(0.94)
プレガ	n=4	n=4	n=4	n=4	n=4	n=4	n=4	n=4	n=4	n=4	n=4	n=4	n=3	n=3	n=3	n=3	n=4
バリ	-0.9	-1.7	-1.5	-2.0	-2.6	-2.3	-2.3	-2.4	-2.3	-2.2	-1.9	-2.0	-2.1	-2.2	-2.6	-3.0	-2.0
リン	(0.74)	(1.36)	(1.72)	(1.36)	(1.93)	(1.33)	(1.46)	(1.64)	(1.39)	(1.43)	(1.62)	(1.35)	(2.02)	(1.81)	(2.08)	(1.57)	(1.46)
抗てんかん薬使用なし																	
プラ	n=21	n=21	n=21	n=21	n=21	n=21	n=21	n=21	n=21	n=19	n=19	n=20	n=20	n=21	n=21	n=20	n=21
セボ	-0.8	-0.7	-1.1	-1.4	-1.4	-1.7	-1.6	-1.5	-1.6	-1.2	-1.5	-1.5	-1.4	-1.5	-1.6	-1.4	-1.4
	(1.04)	(1.47)	(1.69)	(1.73)	(1.52)	(1.73)	(1.67)	(1.99)	(1.97)	(1.81)	(1.74)	(1.71)	(1.39)	(1.66)	(1.66)	(1.56)	(1.46)
プレガ	n=24	n=24	n=24	n=24	n=23	n=23	n=22	n=20	n=19	n=19	n=19	n=19	n=19	n=19	n=19	n=19	n=24
バリ	-1.0	-1.4	-1.5	-2.1	-2.3	-2.4	-2.6	-2.4	-2.8	-2.8	-3.1	-2.9	-3.1	-3.0	-3.1	-2.9	-2.1
リン	(0.90)	(1.06)	(1.15)	(1.82)	(1.88)	(2.28)	(2.28)	(2.36)	(2.08)	(2.26)	(2.13)	(2.25)	(2.02)	(2.08)	(2.10)	(2.06)	(1.73)
日本人以外 第5版改訂後																	
抗てんかん薬使用あり																	
プラ	n=3	n=3	n=3	n=3	n=3	n=3	n=3	n=3	n=3	n=3	n=3	n=3	n=3	n=3	n=3	n=3	n=3
セボ	-0.3	-0.4	-1.0	-0.4	-0.8	-1.0	-1.0	-1.1	-1.1	-1.2	-1.3	-1.3	-1.3	-1.4	-1.3	-1.5	-1.0
	(0.45)	(0.56)	(1.95)	(1.02)	(0.96)	(1.45)	(2.10)	(2.24)	(1.48)	(1.82)	(1.83)	(1.90)	(1.97)	(1.91)	(2.48)	(2.54)	(1.58)
プレガ	n=1	n=1	n=1	n=1	n=1	n=1	n=1	n=1	n=1	n=1	n=1	n=1	n=1	n=1	n=1	n=1	n=1
バリ	-1.1	-2.1	-2.6	-1.1	-2.4	-2.7	-3.4	-3.0	-3.6	-3.7	-3.7	-3.7	-3.4	-3.3	-3.0	-3.4	-2.9
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
抗てんかん薬使用なし																	
プラ	n=46	n=45	n=45	n=45	n=44	n=44	n=43	n=42	n=43	n=40	n=40	n=40	n=40	n=40	n=40	n=40	n=47
セボ	-0.4	-1.0	-1.2	-1.3	-1.3	-1.5	-1.8	-1.7	-1.7	-1.8	-2.0	-2.1	-2.0	-1.8	-2.0	-1.9	-1.4
	(0.84)	(1.33)	(1.22)	(1.46)	(1.38)	(1.57)	(1.57)	(1.66)	(1.63)	(1.73)	(1.81)	(1.91)	(1.99)	(1.87)	(1.80)	(1.75)	(1.37)
プレガ	n=44	n=43	n=42	n=42	n=42	n=42	n=41	n=41	n=40	n=40	n=39	n=39	n=38	n=38	n=38	n=38	n=44
バリ	-0.6	-1.2	-1.3	-1.5	-1.8	-1.9	-1.9	-2.0	-1.9	-2.0	-2.0	-1.9	-1.9	-1.9	-2.2	-2.2	-1.6
	(1.09)	(1.35)	(1.54)	(1.71)	(1.76)	(1.77)	(1.70)	(1.73)	(1.72)	(1.68)	(1.83)	(1.75)	(1.76)	(1.74)	(1.71)	(1.78)	(1.46)

平均 (SD)

090177e183d9ee5a\Approved\Approved On: 11-Jan-2013 02:35

表 7 ベンゾジアゼピン類使用の有無別の疼痛スコアのベースラインからの変化量：mITT

	第1週	第2週	第3週	第4週	第5週	第6週	第7週	第8週	第9週	第10週	第11週	第12週	第13週	第14週	第15週	第16週	DAAC
日本人 (第5版改訂後)																	
ベンゾジアゼピン類使用あり																	
プラ	n=5	n=5	n=5	n=4	n=4	n=4	n=4	n=4	n=4	n=4	n=4	n=4	n=4	n=4	n=4	n=4	n=5
セボ	-0.9 (1.04)	-0.7 (0.90)	-0.9 (1.22)	-1.2 (1.10)	-1.2 (1.41)	-1.7 (1.95)	-1.9 (1.83)	-2.2 (2.10)	-1.9 (1.80)	-2.0 (1.80)	-1.9 (1.70)	-2.0 (1.71)	-2.3 (1.99)	-2.1 (2.04)	-2.1 (1.76)	-2.3 (1.92)	-1.4 (1.54)
プレガ	n=7	n=7	n=6	n=6	n=6	n=6	n=6	n=6	n=6	n=6	n=6	n=6	n=6	n=6	n=6	n=6	n=7
バリン	-0.8 (1.80)	-0.4 (1.38)	-0.8 (1.46)	-1.0 (1.53)	-1.0 (1.78)	-1.1 (2.53)	-1.2 (2.19)	-0.8 (1.65)	-1.2 (2.33)	-0.7 (1.47)	-0.7 (1.48)	-1.0 (2.19)	-0.7 (1.73)	-1.0 (1.95)	-0.6 (1.56)	-0.7 (1.82)	-0.7 (1.65)
ベンゾジアゼピン類使用なし																	
プラ	n=22	n=22	n=22	n=22	n=22	n=21	n=21	n=21	n=20	n=19	n=18	n=18	n=18	n=18	n=18	n=18	n=22
セボ	0.0 (0.76)	0.1 (0.87)	0.0 (0.86)	-0.1 (1.16)	-0.1 (1.35)	0.0 (1.48)	0.0 (1.62)	-0.1 (1.55)	-0.2 (1.52)	-0.1 (1.54)	0.0 (1.55)	0.0 (1.82)	0.0 (1.92)	0.0 (1.77)	0.0 (1.70)	0.0 (1.93)	0.0 (1.30)
プレガ	n=25	n=25	n=24	n=24	n=23	n=23	n=23	n=23	n=22	n=21	n=21	n=21	n=21	n=21	n=21	n=21	n=25
バリン	-1.1 (0.78)	-1.3 (0.98)	-1.4 (1.04)	-1.6 (1.14)	-1.7 (1.51)	-1.7 (1.55)	-1.8 (1.60)	-1.6 (1.61)	-1.6 (1.48)	-1.6 (1.20)	-1.5 (1.23)	-1.3 (1.11)	-1.5 (1.19)	-1.5 (1.17)	-1.6 (1.39)	-1.7 (1.22)	-1.4 (1.03)
日本人以外 第5版改訂前																	
ベンゾジアゼピン類使用あり																	
プラ	n=1	n=1	n=1	n=1	n=1	n=1	n=1	n=1	n=1	n=1	n=1	n=1	n=1	n=1	n=1	n=1	n=1
セボ	0.0	0.9	0.3	0.3	0.4	1.0	0.6	0.0	0.1	1.0	1.1	0.6	0.4	1.3	0.6	0.5	0.6
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
プレガ	n=2	n=2	n=2	n=2	n=2	n=2	n=1	n=1	n=1	n=1	n=1	n=1	n=1	n=1	n=1	n=1	n=2
バリン	-1.7 (0.00)	-2.5 (0.74)	-1.8 (1.58)	-3.1 (0.81)	-3.1 (1.11)	-1.9 (2.15)	-3.4	-3.7	-4.0	-3.6	-3.4	-3.9	-4.3	-4.3	-4.3	-4.3	-2.2 (2.09)
ベンゾジアゼピン類使用なし																	
プラ	n=28	n=28	n=28	n=27	n=26	n=25	n=25	n=25	n=25	n=23	n=23	n=24	n=24	n=25	n=25	n=24	n=28
セボ	-0.6 (1.03)	-0.6 (1.39)	-0.9 (1.53)	-1.3 (1.60)	-1.4 (1.49)	-1.7 (1.70)	-1.7 (1.61)	-1.5 (1.88)	-1.6 (1.83)	-1.3 (1.72)	-1.5 (1.63)	-1.4 (1.59)	-1.4 (1.31)	-1.4 (1.58)	-1.5 (1.56)	-1.4 (1.49)	-1.2 (1.36)
プレガ	n=26	n=26	n=26	n=26	n=25	n=25	n=25	n=23	n=22	n=22	n=22	n=22	n=21	n=21	n=21	n=21	n=26
バリン	-0.9 (0.88)	-1.4 (1.07)	-1.5 (1.21)	-2.0 (1.77)	-2.3 (1.90)	-2.4 (2.19)	-2.5 (2.19)	-2.3 (2.26)	-2.6 (1.98)	-2.7 (2.16)	-2.9 (2.11)	-2.7 (2.16)	-2.9 (2.02)	-2.9 (2.05)	-3.0 (2.09)	-2.8 (1.99)	-2.1 (1.69)
日本人以外 第5版改訂後																	
ベンゾジアゼピン類使用あり																	
該当症例なし																	
ベンゾジアゼピン類使用なし																	
プラ	n=49	n=48	n=48	n=48	n=47	n=47	n=46	n=45	n=46	n=43	n=43	n=43	n=43	n=43	n=43	n=43	n=50
セボ	-0.3 (0.82)	-0.9 (1.30)	-1.2 (1.25)	-1.3 (1.45)	-1.3 (1.36)	-1.5 (1.56)	-1.7 (1.59)	-1.7 (1.68)	-1.7 (1.61)	-1.8 (1.72)	-1.9 (1.79)	-2.0 (1.90)	-1.9 (1.98)	-1.8 (1.85)	-1.9 (1.83)	-1.9 (1.78)	-1.4 (1.37)
プレガ	n=45	n=44	n=43	n=43	n=43	n=43	n=42	n=42	n=41	n=41	n=40	n=40	n=39	n=39	n=39	n=39	n=45
バリン	-0.6 (1.08)	-1.2 (1.34)	-1.3 (1.54)	-1.5 (1.69)	-1.8 (1.74)	-1.9 (1.76)	-2.0 (1.69)	-2.1 (1.71)	-2.0 (1.72)	-2.1 (1.68)	-2.1 (1.83)	-2.0 (1.76)	-2.0 (1.75)	-2.0 (1.73)	-2.2 (1.69)	-2.3 (1.77)	-1.6 (1.45)

平均 (SD)