

審議結果報告書

平成 27 年 5 月 14 日  
 医薬食品局審査管理課

[販 売 名] サインバルタカプセル20 mg、同カプセル30 mg  
 [一 般 名] デュロキセチン塩酸塩  
 [申 請 者 名] 塩野義製薬株式会社  
 [申請年月日] 平成 26 年 6 月 26 日

[審 議 結 果]

平成 27 年 4 月 28 日に開催された医薬品第一部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は 4 年とされた。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

なお、審査報告書について、下記のとおり訂正を行う。

この訂正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	変更前		変更後	
		重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク
38	表 26	<ul style="list-style-type: none"> <li>・肝障害</li> <li>・皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)</li> <li>・セロトニン症候群</li> <li>・抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH)</li> <li>・痙攣、幻覚</li> <li>・アナフィラキシー反応</li> <li>・高血圧クリーゼ</li> <li>・尿閉</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・自殺行動、自殺念慮</li> <li>・悪性症候群</li> <li>・敵意、攻撃性</li> <li>・離脱症状、反跳現象</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・肝障害</li> <li>・皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)</li> <li>・セロトニン症候群</li> <li>・悪性症候群</li> <li>・抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH)</li> <li>・痙攣、幻覚</li> <li>・アナフィラキシー反応</li> <li>・高血圧クリーゼ</li> <li>・尿閉</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・自殺行動、自殺念慮</li> <li>・敵意、攻撃性</li> <li>・離脱症状、反跳現象</li> </ul>

## 審査報告書

平成 27 年 4 月 10 日  
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

### 記

[販 売 名]	サインバルタカプセル 20 mg、同カプセル 30 mg
[一 般 名]	デュロキセチン塩酸塩
[申 請 者 名]	塩野義製薬株式会社
[申請年月日]	平成 26 年 6 月 26 日
[剤形・含量]	1 カプセル中にデュロキセチン塩酸塩 22.4 又は 33.7 mg (デュロキセチンとして 20 又は 30 mg) を含有するカプセル剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品
[特 記 事 項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第三部

## 審査結果

平成 27 年 4 月 10 日

[販 売 名] サインバルタカプセル 20 mg、同カプセル 30 mg  
[一 般 名] デュロキセチン塩酸塩  
[申 請 者 名] 塩野義製薬株式会社  
[申請年月日] 平成 26 年 6 月 26 日  
[審 査 結 果]

提出された資料から、線維筋痛症に伴う疼痛に対する本剤の有効性は期待でき、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

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

[効能・効果] 1. うつ病・うつ状態  
2. 糖尿病性神経障害に伴う疼痛  
3. 線維筋痛症に伴う疼痛

(下線部今回追加)

[用法・用量] 1. うつ病・うつ状態、糖尿病性神経障害に伴う疼痛  
通常、成人には 1 日 1 回朝食後、デュロキセチンとして 40 mg を経口投与する。投与は 1 日 20 mg より開始し、1 週間以上の間隔を空けて 1 日用量として 20 mg ずつ増量する。  
なお、効果不十分な場合には、1 日 60 mg まで増量することができる。  
2. 線維筋痛症に伴う疼痛  
通常、成人には 1 日 1 回朝食後、デュロキセチンとして 60 mg を経口投与する。投与は 1 日 20 mg より開始し、1 週間以上の間隔を空けて 1 日用量として 20 mg ずつ増量する。

(下線部今回追加)

[承認条件] 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 審査報告 (1)

平成 27 年 2 月 19 日

### I. 申請品目

[販 売 名]	サインバルタカプセル 20 mg、同カプセル 30 mg
[一 般 名]	デュロキセチン塩酸塩
[申 請 者 名]	塩野義製薬株式会社
[申請年月日]	平成 26 年 6 月 26 日
[剤形・含量]	1 カプセル中にデュロキセチン塩酸塩 22.4 又は 33.7 mg (デュロキセチンとして 20 又は 30 mg) を含有するカプセル剤
[申請時効能・効果]	1. うつ病・うつ状態 2. 糖尿病性神経障害に伴う疼痛 3. <u>線維筋痛症に伴う疼痛</u>

(下線部今回追加)

[申請時用法・用量]	<u>1. うつ病・うつ状態、糖尿病性神経障害に伴う疼痛</u> 通常、成人には 1 日 1 回朝食後、デュロキセチンとして 40 mg を経口投与する。投与は 1 日 20 mg より開始し、1 週間以上の間隔を空けて 1 日用量として 20 mg ずつ増量する。 なお、効果不十分な場合には、1 日 60 mg まで増量することができる。 <u>2. 線維筋痛症に伴う疼痛</u> 通常、成人には 1 日 1 回朝食後、デュロキセチンとして 60 mg を経口投与する。投与は 1 日 20 mg より開始し、1 週間以上の間隔を空けて 1 日用量として 20 mg ずつ増量する。
------------	---

(下線部今回追加)

### II. 提出された資料の概略及び審査の概略

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

なお、本申請は新効能に係るものであり、「品質に関する資料」及び「非臨床に関する資料」は提出されていない。

#### 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

サインバルタカプセル 20 mg、同カプセル 30 mg（以下、「本剤」）の有効成分であるデュロキセチン塩酸塩（以下、「本薬」）は、米国 Eli Lilly 社で合成されたセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬である。本邦においては、2010 年 1 月に「うつ病・うつ状態」、2012 年 2 月に「糖尿病性神経障害に伴う疼痛」の効能・効果で承認されている。

海外では、2015 年 1 月現在、うつ病に対して 103 ヶ国、糖尿病性神経障害に伴う疼痛に対して 98 ヶ国、全般性不安障害に対して 89 ヶ国、腹圧性尿失禁に対して 39 ヶ国、慢性筋骨格痛（一部の国では腰痛症及び変形性関節症に伴う慢性疼痛）に対して 31 ヶ国で承認されており、今回の申

請効能・効果である線維筋痛症（Fibromyalgia; 以下、「FM」）に対しては、米国を含む 37 ヶ国で承認されている。なお欧州では、2008 年 10 月に欧州医薬品庁より FM に対する本剤のベネフィット・リスクに否定的な見解が出され、FM の効能追加は不承認となっている（詳細は「3. <審査の概略>（4）海外における審査の経緯等について」の項参照）。

本邦では、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議での検討結果を受けて、2010 年 12 月に厚生労働省より申請者に対し、本剤の FM に対する開発が要請された（平成 22 年 12 月 13 日付 医政研発 1213 第 1 号、薬食審査発 1213 第 1 号）。当該要請を受けて申請者は、2011 年 1 月より臨床試験を開始し、今般、日本人における FM に伴う疼痛に対する本剤の有効性及び安全性が確認されたとして、製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。

なお本邦では、「線維筋痛症に伴う疼痛」の効能・効果を有する薬剤として、プレガバリンが承認されている。

## 2. 非臨床に関する資料

### 薬理試験成績の概要

#### <提出された資料の概略>

初回承認申請時に副次的薬理試験として各種疼痛モデルを用いた試験の成績が提出されており、本申請において新たな資料は提出されていない。

#### <審査の概略>

機構は、線維筋痛症（以下、「FM」）に伴う疼痛に対するデュロキセチン塩酸塩（以下、「本薬」）の作用機序について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、FM の根本的な病態機序は明らかになっていないが、中枢神経系における上行性疼痛伝導系の活性化及び下行性疼痛抑制系の活性低下といった神経化学的不均衡が、アロディニア及び痛覚過敏によって特徴付けられる疼痛知覚の中枢性感作に関与すると考えられていること、内因性の下行性疼痛抑制系にはセロトニン（5-hydroxytryptamine; 以下、「5-HT」）及びノルアドレナリン（Noradrenaline; 以下、「NA」）を介した神経伝達に関与しており、FM 患者でみられる痛みの増強の一因として、これら 5-HT 系と NA 系の機能障害による下行性疼痛抑制系の活性低下が推測されていること（Clauw DJ et al, *Mayo Clin Proc*, 86:907-911, 2011、長田賢一ら、*臨床精神医学*, 42: 773-778, 2013）を説明した。その上で申請者は、FM の病態のすべての側面を反映させた動物モデルは存在しないが、本薬（1~30 mg/kg<sup>1)</sup>）は、ラット L5/L6 脊髄神経結紮モデル、カプサイシン誘発疼痛モデル、カラゲニン誘発疼痛モデル等の複数の疼痛モデルにおいて、機械的アロディニア及び痛覚過敏を抑制したこと（本剤の糖尿病性神経障害に伴う疼痛に係る審査報告書参照）を説明した。さらに申請者は、FM の動物モデルの一つとして提唱されているラットのレセルピン誘発筋痛モデルでは、レセルピンの 3 日間連続投与により脳及び脊髄のモノアミンレベルの低下並びに後肢での機械的アロディニア及び腓腹筋での痛覚過敏が認められること、同モデルに本薬 30 mg/kg<sup>1)</sup> を経口投与したとき、アロディニアに対する有意な抑制作用は認められなかった

<sup>1)</sup> 遊離塩基としての量。

が、痛覚過敏に対する有意な抑制作用が認められたこと（Nagakura Y et al, *Pain*, 146: 26-33, 2009）を説明した。以上より申請者は、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬である本薬は、中枢神経系の 5-HT 及び NA の再取り込みを阻害することにより、5-HT 及び NA の関与する下行性疼痛抑制系を活性化し、FM に伴う疼痛を軽減するものと考えられることを説明した。

機構は、FM に伴う疼痛の発症機序については十分に解明されていないものの、現時点で得られている知見から本薬の作用機序について適切に考察されていると考え、以上の説明を了承した。

### 3. 臨床に関する資料

#### 有効性及び安全性試験成績の概要

##### <提出された資料の概略>

有効性及び安全性に関する評価資料として、日本人線維筋痛症（以下、「FM」）患者を対象とした第Ⅲ相試験（5.3.5.1-01: V9331 試験）及び長期継続投与試験（5.3.5.2-01: V9332 試験）の成績が提出された。また、有効性及び安全性に関する参考資料として、外国人 FM 患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（参考 5.3.5.1-02: HMBO 試験）、第Ⅲ相試験（参考 5.3.5.1-03: HMCA 試験、参考 5.3.5.1-04: HMCJ 試験、参考 5.3.5.1-05: HMEF 試験）、製造販売後臨床試験（参考 5.3.5.1-06: HMGG 試験）及び長期投与試験（参考 5.3.5.2-02: HMEH 試験）の成績が提出された。

#### (1) 第Ⅲ相試験（5.3.5.1-01: V9331 試験<20██年██月～20██年██月>）

米国リウマチ学会による分類基準（1990 年）により FM と診断された患者を対象（目標症例数 370 例、各群 185 例）に、サインバルタカプセル 20 mg、同カプセル 30 mg（以下、「本剤」）の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

本試験は、前観察期 1～2 週間、治療期 14 週間、漸減期 1 週間及び後観察期 1 週間で構成され、治療期の用法・用量は、プラセボ又は本剤 60 mg/日（開始用量 20 mg/日、増量幅 20 mg/日、増量間隔 1 週間）を 1 日 1 回朝食後に経口投与すると設定された。漸減期の用法・用量は、前半 3 日はプラセボ又は本剤 40 mg/日、後半 4 日はプラセボ又は本剤 20 mg/日を 1 日 1 回朝食後に経口投与すると設定された。

無作為化症例 393 例（プラセボ群 197 例、本剤群 196 例；以下同順）のうち、治験薬未投与例 3 例（1 例、2 例）を除いた 390 例（196 例、194 例）が安全性解析対象集団であり、さらに治験薬投与後の有効性データ未観測例 4 例（1 例、3 例）を除外した 386 例（195 例、191 例）が FAS（Full Analysis Set）であった。治療期中止例は 78 例（48 例、30 例）であり、主な中止理由は、効果不十分・悪化 31 例（23 例、8 例）、有害事象 29 例（15 例、14 例）等であった。

主要評価項目である FAS におけるベースラインから投与後 14 週までの BPI (Brief Pain Inventory)

疼痛重症度<sup>2)</sup> (平均の痛み) の変化量は表 1 のとおりであり、主要解析である MMRM (Mixed-effects Model Repeated Measures) 解析において本剤群とプラセボ群の間に統計学的な有意差は認められなかった (p = 0.0988)。

表 1 BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の投与後 14 週時点の変化量 (FAS、MMRM 解析)

	BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) <sup>a)</sup>		ベースラインからの変化量 <sup>b)</sup>	プラセボ群との比較	
	ベースライン	投与後 14 週		変化量の群間差 <sup>c)</sup>	p 値
プラセボ群	6.13 ± 1.35 (195)	4.33 ± 1.97 (147)	-1.58 ± 0.23		
本剤群	6.05 ± 1.29 (191)	3.88 ± 1.84 (163)	-1.90 ± 0.23	-0.32 [-0.70, 0.06]	0.0988

a) 平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

b) MMRM 解析に基づく調整平均値 ± 標準誤差

固定効果: 投与群、評価時点及び投与群と評価時点の交互作用

共変量: ベースライン値及びびうつ病合併の有無

誤差分散の共分散構造: 無構造 (unstructured)

c) 本剤群-プラセボ群 [95%信頼区間]

一方で、主要評価項目に対する副次解析として計画されていた LOCF (Last Observation Carried Forward) により欠測値を補完した共分散分析 (以下、「共分散分析 (LOCF) 」) の結果は表 2 のとおりであり、本剤群とプラセボ群の間に統計学的な有意差が認められた (p = 0.0408)。

表 2 BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の投与後 14 週時点の変化量 (FAS、LOCF)

	評価例数	BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) <sup>a)</sup>		ベースラインからの変化量 <sup>b)</sup>	プラセボ群との比較	
		ベースライン	投与後 14 週		変化量の群間差 <sup>c)</sup>	p 値
プラセボ群	195	6.13 ± 1.35	4.55 ± 2.02	-1.22 ± 0.26		
本剤群	191	6.05 ± 1.29	4.13 ± 1.94	-1.60 ± 0.26	-0.38 [-0.74, -0.02]	0.0408

a) 平均値 標準偏差

b) 共分散分析に基づく調整平均値 ± 標準誤差

固定効果: 投与群、共変量: ベースライン値及びびうつ病合併の有無

c) 本剤群-プラセボ群 [95%信頼区間]

有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、プラセボ群 62.8% (123/196 例)、本剤群 76.3% (148/194 例) に認められた。死亡は認められず、その他の重篤な有害事象は、プラセボ群で肺炎・喘息 1 例、本剤群で肝障害 1 例が認められ、肝障害については治験薬との因果関係は否定されていない。

因果関係が否定されなかった有害事象 (臨床検査値異常含む) は、プラセボ群 35.7% (70/196 例)、本剤群 64.4% (125/194 例) に認められた。主な事象は、傾眠 (プラセボ群 20 例、本剤群 50 例; 以下同順)、悪心 (6 例、42 例)、便秘 (8 例、27 例)、口渇 (7 例、13 例)、食欲減退 (1 例、13 例) 等であった。

心電図評価では、プラセボ群 1 例 (心室性期外収縮)、本剤群 3 例 (心室性期外収縮、洞不整脈・上室三段脈及び非特異的心室内伝導遅延・前壁心筋障害の疑い) に異常所見が認められた。

以上より申請者は、日本人 FM 患者に対して、本剤 60 mg/日のプラセボに対する優越性は示されなかったものの、副次解析の結果から有効性は示唆されており、安全性に大きな問題はないと考えることを説明した。

<sup>2)</sup> 各 Visit 及び治療期中止時に、以下の 4 項目について、0 (痛くない) ~10 (これ以上の痛みは考えられない) の 11 段階で患者が評価した。

- ・ 24 時間前から今までの平均の痛み (平均の痛み)
- ・ 24 時間前から今までで最も強い痛み (最大の痛み)
- ・ 24 時間前から今までで最も弱い痛み (最小の痛み)
- ・ 今感じている (現在) 痛み (現在の痛み)

(2) 長期継続投与試験 (5.3.5.2-01: V9332 試験<20██年██月~20██年██月>)

第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-01: V9331 試験) で15週間の治験薬の投与を完了したFM患者 (目標症例数150例、1年間投与例として100例) を対象に、本剤の長期投与時の有効性及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

本試験は、治療期50週間、漸減期2週間及び後観察期1週間で構成され、治療期の用法・用量は、本剤60mg/日 (開始用量20mg/日、増量幅20mg/日、増量間隔1週間) を1日1回朝食後に経口投与すると設定された。漸減期の用法・用量は、前半1週間は本剤40mg/日、後半1週間は本剤20mg/日を1日1回朝食後に経口投与すると設定された。

総投与症例数149例全例が安全性解析対象集団であり、投与後未観測例1例を除外した148例がFASであった。治療期中止例は25例であり、主な中止理由は、有害事象9例、被験者の申し出8例、効果不十分・悪化6例等であった。

有効性評価項目であるFASにおけるBPI疼痛重症度 (平均の痛み) の推移は表3のとおりであった。

表3 BPI疼痛重症度 (平均の痛み) の推移 (FAS)

評価時点	ベースライン <sup>a)</sup>	12週	24週	36週	50週
評価例数	148	147	140	129	115
BPI疼痛重症度 (平均の痛み)	4.54 ± 1.99	3.53 ± 2.20	3.39 ± 2.18	3.12 ± 2.03	3.27 ± 2.34
ベースラインからの変化量		-1.00 ± 1.69	-1.15 ± 1.60	-1.36 ± 1.57	-1.31 ± 1.70

平均値 ± 標準偏差

a) 長期継続投与試験 (5.3.5.2-01: V9332 試験) 開始時

有害事象 (臨床検査値異常を含む) は92.6% (138/149例) に認められた。死亡は認められず、その他の重篤な有害事象は、8例 (変形性脊椎症、コントロール不良の糖尿病、直腸癌、自傷行動、統合失調感情障害、網膜剥離、亜イレウス及び外傷性頭蓋内出血・頭蓋骨骨折・鎖骨骨折・創傷・肋骨骨折・胸椎骨折各1例) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定されている。

因果関係が否定されなかった有害事象 (臨床検査値異常を含む) は63.8% (95/149例) で認められた。主な事象は、傾眠32例、便秘24例、悪心17例、体重増加11例、口渇10例、倦怠感8例等であった。

心電図評価では、洞性頻脈及び左脚ブロック・右脚ブロック各1例が認められた。

以上より申請者は、日本人FM患者に対して、本剤60mg/日の長期投与による有効性は示唆され、安全性に大きな問題はないと考えることを説明した。

<審査の概略>

(1) 本剤の有効性について

1) 国内第Ⅲ相試験の主要評価項目について

機構は、国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-01: V9331 試験) の主要評価項目をBPI疼痛重症度 (平均の痛み) と設定した適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内第Ⅲ相試験は、海外プラセボ対照試験<sup>3)</sup>を参考に計画したことを説明した上で、海外プラセボ対照試験のうちHMCJ試験及びHMEF試験では、評価期間が6ヶ月間と比較的長期

<sup>3)</sup> HMBO試験 (参考5.3.5.1-02)、HMCA試験 (参考5.3.5.1-03)、HMCJ試験 (参考5.3.5.1-04)、HMEF試験 (参考5.3.5.1-05)、HMGG試験 (参考5.3.5.1-06)



間であったことから、欠測値が生じるリスクを軽減させるため、患者日誌による連日の疼痛評価は実施せず、来院時に過去 24 時間の痛みを評価する BPI 疼痛重症度（平均の痛み）を主要評価項目に設定したことを説明した。そして申請者は、海外プラセボ対照試験では、第Ⅱ相試験である HMBO 試験を除くすべての試験において BPI 疼痛重症度（平均の痛み）を主要評価項目と設定していたことから、海外プラセボ対照試験と比較することを考慮し、国内第Ⅲ相試験においても BPI 疼痛重症度（平均の痛み）を主要評価項目に設定したことを説明した。

その上で申請者は、FM の症状はストレス、睡眠障害等による精神状態の変化や天候等の影響による環境の変化により増悪することが知られており（Robert MB et al, *BMC Musculoskelet Disord*, 8:27, 2007）、疼痛に関しても日内変動及び日間変動が予想されたことから、国内第Ⅲ相試験では、BPI 疼痛重症度（平均の痛み）以外に、患者日誌による平均疼痛重症度スコア<sup>4)</sup>の週平均値を副次評価項目に設定したことを説明した。そして申請者は、BPI 疼痛重症度（平均の痛み）と平均疼痛重症度スコア週平均値の変化量（表 4）について、プラセボ群と本剤群との群間差の推移は両評価項目で大きく異ならなかったこと、また、各週における平均疼痛重症度スコアの日間変動は、両群とも多くの症例で 0~2 に収まっていたことを説明した。以上より申請者は、国内第Ⅲ相試験の主要評価項目を BPI 疼痛重症度（平均の痛み）と設定したことは適切であったと考えることを説明した。

表 4 国内第Ⅲ相試験における BPI 疼痛重症度（平均の痛み）と平均疼痛重症度スコアの変化量の推移（FAS、MMRM 解析）

評価時点	投与群	BPI 疼痛重症度（平均の痛み）				平均疼痛重症度スコアの週平均値			
		評価例数	観測値 <sup>a)</sup>	変化量 <sup>b)</sup>	群間差 <sup>c)</sup>	評価例数	観測値 <sup>a)</sup>	変化量 <sup>b)</sup>	群間差 <sup>c)</sup>
ベースライン	プラセボ群	195	6.13 ± 1.35			195	5.98 ± 1.39		
	本剤群	191	6.05 ± 1.29			191	5.79 ± 1.35		
2 週	プラセボ群	185	5.30 ± 1.82	-0.60 ± 0.22	-0.40	192	5.31 ± 1.65	-0.51 ± 0.15	-0.29
	本剤群	180	4.85 ± 1.75	-1.00 ± 0.21	[-0.71, -0.09]	185	4.89 ± 1.63	-0.80 ± 0.15	[-0.53, -0.04]
4 週	プラセボ群	174	4.95 ± 1.80	-0.94 ± 0.22	-0.61	183	4.97 ± 1.73	-0.83 ± 0.16	-0.52
	本剤群	173	4.25 ± 1.79	-1.55 ± 0.22	[-0.94, -0.27]	180	4.28 ± 1.69	-1.35 ± 0.16	[-0.81, -0.23]
6 週	プラセボ群	161	4.78 ± 1.76	-1.09 ± 0.23	-0.72	170	4.78 ± 1.81	-0.98 ± 0.17	-0.58
	本剤群	169	3.98 ± 1.88	-1.81 ± 0.22	[-1.07, -0.37]	173	4.02 ± 1.80	-1.56 ± 0.17	[-0.91, -0.26]
10 週	プラセボ群	151	4.46 ± 1.90	-1.41 ± 0.23	-0.44	156	4.41 ± 1.87	-1.29 ± 0.18	-0.47
	本剤群	167	3.95 ± 2.00	-1.85 ± 0.23	[-0.82, -0.06]	167	3.81 ± 1.92	-1.77 ± 0.18	[-0.83, -0.12]
14 週	プラセボ群	147	4.33 ± 1.97	-1.58 ± 0.23	-0.32	149	4.26 ± 1.96	-1.48 ± 0.18	-0.33
	本剤群	163	3.88 ± 1.84	-1.90 ± 0.23	[-0.70, 0.06]	166	3.76 ± 1.84	-1.82 ± 0.18	[-0.70, 0.03]

a) 平均値 ± 標準偏差

b) ベースラインからの変化量。MMRM 解析に基づく調整平均値 ± 標準誤差。

固定効果: 投与群、評価時点及び投与群と評価時点の交互作用

共変量: ベースライン値及びうつ病合併の有無

誤差分散の共分散構造: 無構造 (unstructured)

c) 本剤群-プラセボ群 [95%信頼区間]

機構は、FM の病態を踏まえると、FM に伴う疼痛の評価においては日内変動のみならず日間変動も考慮した評価を行うことが重要と考える。一方で機構は、海外プラセボ対照試験では患者日誌等による連日の評価は実施されておらず、国内第Ⅲ相試験計画の立案に際して参考となる試験成績は存在しなかったことを踏まえると、国内第Ⅲ相試験の主要評価項目を BPI 疼痛重症度（平均の痛み）と設定したことは理解でき、国内第Ⅲ相試験における BPI 疼痛重症度（平均の痛み）

<sup>4)</sup> 評価前 24 時間以内の疼痛の重症度について、0（痛みがない）から 10（考えられる最悪の痛み）の 11 点尺度で、患者が日記に毎日入力した。

と平均疼痛重症度スコアの週平均値との間に明らかな傾向の相違は認められなかったことを踏まえ、BPI 疼痛重症度（平均の痛み）を主要評価項目として FM 患者における本剤の有効性を評価したことに大きな問題はないと考える。

## 2) 国内第Ⅲ相試験における有効性について

機構は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1-01: V9331 試験）の主要評価項目に対する主要解析において本剤のプラセボに対する優越性が示されなかったことから、その要因について考察するとともに、日本人 FM 患者における本剤の有効性について説明するよう申請者に求めた。

### ① 中止例の影響について

まず申請者は、国内第Ⅲ相試験の主要評価項目において、主要解析である MMRM 解析では本剤群とプラセボ群との間に統計学的な有意差が認められなかった（表 1）のに対し、副次解析に設定していた共分散分析（LOCF）では統計学的な有意差が認められたこと（表 2）、追加解析として、OC（Observed Case）、BOCF（Baseline Observation Carried Forward）及び WOCF（Worst Observation Carried Forward）を用いた共分散分析による解析を実施したところ、BOCF 及び WOCF において本剤群とプラセボ群と間に統計学的な有意差が認められたこと（表 5）を説明した。その上で申請者は、このように欠測値の取扱い方法により異なる結果が得られたことを踏まえ、有効性評価に対する中止例の影響について検討したことを説明した。

表 5 国内第Ⅲ相試験における BPI 疼痛重症度（平均の痛み）の投与後 14 週時点の変化量（FAS）

欠測値の取扱い	投与群	評価例数	BPI 疼痛重症度（平均の痛み） <sup>a)</sup>		ベースラインからの変化量 <sup>b)</sup>	プラセボ群との比較	
			ベースライン	投与後 14 週		変化量の群間差 <sup>c)</sup>	p 値
OC	プラセボ群	147	6.18 ± 1.31	4.33 ± 1.97	-1.29 ± 0.32		
	本剤群	163	6.01 ± 1.28	3.88 ± 1.84	-1.66 ± 0.31	-0.37 [-0.77, 0.03]	0.0669
BOCF	プラセボ群	195	6.13 ± 1.35	4.73 ± 1.98	-0.92 ± 0.25		
	本剤群	191	6.05 ± 1.29	4.23 ± 1.96	-1.38 ± 0.25	-0.45 [-0.81, -0.10]	0.0132
WOCF	プラセボ群	195	6.13 ± 1.35	4.79 ± 2.03	-0.88 ± 0.26		
	本剤群	191	6.05 ± 1.29	4.28 ± 2.01	-1.35 ± 0.26	-0.47 [-0.84, -0.10]	0.0132

OC: Observed Case、BOCF: Baseline Observation Carried Forward、WOCF: Worst Observation Carried Forward

a) 平均値 ± 標準偏差

b) 共分散分析に基づく調整平均値 ± 標準誤差（固定効果: 投与群、共変量: ベースライン値及びうつ病合併の有無）

c) 本剤群－プラセボ群 [95%信頼区間]

申請者は、MMRM 解析は、欠測値を他時点の観測値等で補完をせずに、観測された全時点のデータを用いて変数の経時プロファイルを評価する手法であり、共分散分析（LOCF）と比較して欠測メカニズムの相違による影響を受けにくいとの報告があったこと（Siddiqui et al, *J Biopharm Stat*, 19: 227-46, 2009）、糖尿病性神経障害に伴う疼痛（以下、「DNP」）を対象とした本剤の国内第Ⅲ相試験では、主要評価項目である平均疼痛スコアのベースラインから投与 12 週時までの変化量に対して MMRM を主要解析とし、本剤のプラセボに対する優越性が検証されたことを踏まえ、FM を対象とした国内第Ⅲ相試験においても、主要解析に MMRM 解析を設定したことを説明した。その上で申請者は、国内第Ⅲ相試験の治療期における中止例の割合は、本剤群と比較してプラセボ群で高く（プラセボ群 23.6%（46/195 例）、本剤群 13.1%（25/191 例））、特に効果不十分・悪化による中止例の割合がプラセボ群で高かった（プラセボ群 11.8%（23/195 例）、本剤群 4.2%（8/191 例））ことを説明した。そして申請者は、中止例における中止理由別の BPI 疼痛重症度（平均の痛み）のベースラインから中止時までの変化量（表 6）は、効果不十分・悪化による中止例で、他の中止例と比較して小さい傾向が認められたことを説明した。したがって申請者は、国内第Ⅲ相

試験では、BPI 疼痛重症度（平均の痛み）の変化量が小さい効果不十分・悪化による中止例がプラセボ群でより多く認められたため、MMRM 解析では、本剤群と比較してプラセボ群の投与後 14 週時点の変化量が改善方向へ過大に推定された可能性が考えられることを説明した。なお申請者は、海外 HMBO 試験、HMCA 試験、HMCJ 試験及び HMEF 試験においても、効果不十分・悪化による中止例では、治療期後半のばらつきを除いて BPI 疼痛重症度（平均の痛み）の中止時までの変化量は小さく推移していたこと、効果不十分・悪化による中止例は本剤群と比較してプラセボ群で多い傾向にあったものの、国内第Ⅲ相試験ほど極端な偏りではなかったこと、海外プラセボ対照試験よりも国内第Ⅲ相試験でプラセボ群の効果不十分・悪化による中止例が多かった要因の特定はできなかったことを説明した。

表 6 国内第Ⅲ相試験の治療期中止例における中止理由別の BPI 疼痛重症度（平均の痛み）変化量

	ベースラインから中止時までの変化量	
	プラセボ群	本剤群
中止例全体	-0.67 ± 1.42 (46)	-0.52 ± 1.87 (25)
効果不十分・悪化	-0.17 ± 0.89 (23)	0.25 ± 1.67 (8)
対象条件不適	-2.1 <sup>a)</sup> (2)	-1 <sup>a)</sup> (1)
被験者の申し出	-1.57 ± 2.44 (7)	0.33 ± 1.53 (3)
有害事象発現	-1.07 ± 1.21 (14)	-1.15 ± 1.99 (13)

平均値 ± 標準偏差（評価例数）

a) 個々の被験者の値

## ② 有効性評価に影響を及ぼしたその他の要因について

次に申請者は、有効性評価に影響を及ぼした要因を検討するため、国内第Ⅲ相試験の部分集団解析を実施したところ、観察期での BPI 疼痛重症度（平均の痛み）の変動が 3 点未満の集団と比較して 3 点以上の集団では、プラセボ群及び本剤群ともに BPI 疼痛重症度（平均の痛み）のベースラインから投与後 14 週時までの変化量が大きかったこと（表 7）を説明した。そして申請者は、観察期のスコア変動が 3 点以上の集団では本剤群と比較してプラセボ群の投与後 14 週時点の変化量が大きかったこと、当該集団の例数は本剤群と比較してプラセボ群が多かったことを説明した。その上で申請者は、投与後 14 週時点の変化量の大きい観察期でのスコア変動が 3 点以上の集団がプラセボ群に偏ったことが全体集団における群間差に影響したと考えられるが、観察期でのスコア変動が 3 点以上の集団では、BPI 疼痛重症度（平均の痛み）のベースライン値が高い傾向が認められたものの、それ以外の年齢、体重等の患者背景に大きな差異は認められなかったことを説明した。なお申請者は、海外 HMCJ 試験及び HMGG 試験においても、観察期のスコア変動が 3 点未満の集団と比較して 3 点以上の集団では国内第Ⅲ相試験と同様に BPI 疼痛重症度（平均の痛み）の最終評価時点の変化量が大きかったが、国内第Ⅲ相試験とは異なり、群間での例数の偏りは認められなかったことを説明した。また申請者は、国内第Ⅲ相試験において観察期のスコア変動が 3 点以上の集団では本剤群と比較してプラセボ群の投与後 14 週時点の変化量が大きかったことについて、本剤群における当該部分集団は極めて限られた例数であったこと、海外 HMCJ 試験及び HMGG 試験の当該部分集団における BPI 疼痛重症度（平均の痛み）最終評価時点の変化量のプラセボ群と本剤 60 又は 30 mg 群との群間差 [95%信頼区間] は、それぞれ -1.16 [-3.15, 0.83] 及び -0.15 [-6.71, 6.41] であり、試験間で一定の傾向は認められなかったことを説明した。

表 7 国内第Ⅲ相試験における観察期のスコア変動別の  
BPI 疼痛重症度（平均の痛み）の投与後 14 週時点の変化量（FAS、MMRM 解析）

観察期の スコアの変動	投与群	BPI 疼痛重症度（平均の痛み） <sup>a)</sup>		ベースライン からの変化量 <sup>b)</sup>	プラセボ群との 群間差 <sup>c)</sup>
		ベースライン	投与後 14 週		
3 点未満	プラセボ群	6.04 ± 1.29 (182)	4.38 ± 2.00 (137)	-1.49 ± 0.23	-0.39 [-0.78, -0.01]
	本剤群	6.02 ± 1.28 (188)	3.89 ± 1.84 (161)	-1.88 ± 0.23	
3 点以上	プラセボ群	7.31 ± 1.60 (13)	3.60 ± 1.43 (10)	-3.35 ± 0.50	0.15 [-2.51, 2.82]
	本剤群	7.67 ± 0.58 (3)	3.50 ± 2.12 (2)	-3.20 ± 1.10	

a) 平均値 ± 標準偏差（評価例数）

b) MMRM 解析に基づく調整平均値 ± 標準誤差

固定効果: 投与群、評価時点及び投与群と評価時点の交互作用

共変量: ベースライン値及びうつ病合併の有無

誤差分散の共分散構造: 無構造（unstructured）

c) 本剤群－プラセボ群 [95%信頼区間]

さらに申請者は、国内第Ⅲ相試験の部分集団解析において、ベースラインの BPI 疼痛重症度（平均の痛み）が 8 点未満の集団と比較して 8 点以上の集団では、プラセボ群及び本剤群ともに BPI 疼痛重症度（平均の痛み）のベースラインから投与後 14 週時までの変化量が大きい傾向が認められたこと（表 8）を説明した。そして申請者は、ベースライン値が 8 点以上の集団では本剤群とプラセボ群の投与後 14 週時点の変化量が同程度であったこと、当該部分集団の例数が本剤群と比較してプラセボ群が多かったことを説明した。その上で申請者は、投与後 14 週時点の変化量の大きいベースライン値が 8 点以上の集団がプラセボ群に偏ったことが全体集団における群間差に影響したと考えられるが、ベースライン値が 8 点未満の集団と比較して 8 点以上の集団では、BPI 疼痛重症度（平均の痛み）に関連すると考えられる FIQ 総スコア及び Beck 抑うつ調査-II（以下、「BDI-II」）<sup>5)</sup> スコアのベースライン値が高い傾向が認められたものの、それ以外の年齢、体重等の患者背景に大きな差異は認められなかったことを説明した。なお申請者は、5つの海外プラセボ対照試験<sup>3)</sup>においても、本剤群及びプラセボ群ともにベースライン値が 8 点未満の集団と比較して 8 点以上の集団では BPI 疼痛重症度（平均の痛み）の最終評価時点の変化量は大きく、国内第Ⅲ相試験と同様の傾向が認められたが、国内第Ⅲ相試験と異なり群間で例数の偏りは認められなかったことを説明した。また申請者は、国内第Ⅲ相試験においてベースライン値が 8 点以上の集団では本剤群とプラセボ群の投与後 14 週時点の変化量が同程度であったことについて、ベースラインの BPI 疼痛重症度（平均の痛み）の中央値（6 点）により層別した部分集団解析では、ベースライン値が高い集団で群間差が小さい傾向ではあったものの、いずれの部分集団においてもプラセボ群と比較して本剤群で投与後 14 週時点の変化量が大きかったこと（表 13）、海外プラセボ対照試験においては、ベースライン値が 8 点以上の集団における最終評価時点の変化量のプラセボ群と本剤群との群間差は 0.27～-1.93 であり、試験間で一定の傾向は認められなかったことを説明した。

<sup>5)</sup> 悲しさ、悲観、過去の失敗、喜びの喪失等の抑うつ症状に関する 21 項目について、患者が 4 段階で評価し、その合計スコア（0～63）を算出した。

表 8 国内第Ⅲ相試験におけるベースライン値別の  
BPI 疼痛重症度（平均の痛み）の投与後 14 週時点の変化量（FAS、MMRM 解析）

ベース ライン値	投与群	BPI 疼痛重症度（平均の痛み） <sup>a)</sup>		ベースライン からの変化量 <sup>b)</sup>	プラセボ群との 群間差 <sup>c)</sup>
		ベースライン	投与後 14 週		
8 点未満	プラセボ群	5.66 ± 1.02 (158)	4.19 ± 1.80 (120)	-1.37 ± 0.24	-0.43 [-0.82, -0.04]
	本剤群	5.75 ± 1.02 (169)	3.72 ± 1.77 (146)	-1.80 ± 0.24	
8 点以上	プラセボ群	8.14 ± 0.35 (37)	4.93 ± 2.56 (27)	-2.58 ± 0.76	0.00 [-1.44, 1.43]
	本剤群	8.36 ± 0.58 (22)	5.29 ± 1.90 (17)	-2.58 ± 0.71	

a) 平均値 ± 標準偏差（評価例数）

b) MMRM 解析に基づく調整平均値 ± 標準誤差

固定効果: 投与群、評価時点及び投与群と評価時点の交互作用

共変量: ベースライン値及びうつ病合併の有無

誤差分散の共分散構造: 無構造 (unstructured)

c) 本剤群-プラセボ群 [95%信頼区間]

以上より申請者は、国内第Ⅲ相試験では、観察期の BPI 疼痛重症度（平均の痛み）の変動が 3 点以上の被験者及びベースライン値が 8 点以上の集団がプラセボ群に偏ったことにより、全体集団における投与後 14 週時点の変化量のプラセボ群と本剤群との群間差が小さくなったと考えることを説明した。

### ③ 本剤の期待される有効性について

申請者は、国内第Ⅲ相試験と海外プラセボ対象試験<sup>3)</sup>における BPI 疼痛重症度（平均の痛み）の最終評価時点の変化量を、解析方法を共分散分析（LOCF）に揃えて比較したところ（表 2、表 9）、国内第Ⅲ相試験におけるプラセボ群と本剤 60 mg 群の群間差（-0.38）は、海外試験で認められたプラセボ群と本剤 60 mg 以上の用量群との群間差と比較して小さい傾向が認められたことを説明した。そして申請者は、国内第Ⅲ相試験では、投与後 10～14 週にかけて群間差が小さくなっており、投与後 10 週以降もプラセボ群で BPI 疼痛重症度（平均の痛み）が改善し続けていたこと（表 4）を説明した上で、海外 HMEF 試験における BPI 疼痛重症度（平均の痛み）の投与後 13 週時点の変化量のプラセボ群と本剤 60 mg 群の群間差（-0.32）は国内第Ⅲ相試験と同程度であり、当該試験においても投与後 8～13 週にかけてプラセボ群が改善し続けていたことを説明した。一方で申請者は、海外 HMCA 試験及び HMCJ 試験では、最終評価時点である投与後 12 又は 15 週において本剤 60 mg 群でプラセボ群に対する有意な改善が認められており、プラセボ群が改善し続ける傾向は認められなかったことを説明した。以上を踏まえ申請者は、国内第Ⅲ相試験では、治療期後半のプラセボ群の改善が、最終評価時点での本剤群とプラセボ群の群間差の小ささに影響したと考えることを説明した。しかしながら申請者は、内因性及び外因性民族的要因、背景因子等の観点から検討したものの、国内第Ⅲ相試験のプラセボ群において治療期後半に継続的な改善が認められた要因を特定することはできなかったことを説明した。

表9 海外プラセボ対照試験におけるBPI疼痛重症度（平均の痛み）の最終評価時点の変化量  
（有効性解析対象集団、共分散分析（LOCF））

試験名	投与群	評価例数	BPI疼痛重症度（平均の痛み） <sup>a)</sup>		ベースラインからの変化量 <sup>c)</sup>	プラセボ群との群間差 <sup>d)</sup>
			ベースライン	最終評価時 <sup>b)</sup>		
HMBO試験	プラセボ群	102	6.11 ± 1.72	5.42 ± 2.29	-0.67 ± 0.22	
	本剤120mg群	100	6.13 ± 1.79	4.68 ± 2.57	-1.43 ± 0.22	-0.76 [-1.35, -0.17]
HMCA試験	プラセボ群	118	6.47 ± 1.47	5.22 ± 2.36	-1.16 ± 0.21	
	本剤60mg群	116	6.38 ± 1.41	3.97 ± 2.45	-2.39 ± 0.22	-1.23 [-1.82, -0.64]
	本剤120mg群	114	6.36 ± 1.60	3.94 ± 2.29	-2.40 ± 0.22	-1.24 [-1.83, -0.65]
HMCJ試験	プラセボ群	139	6.57 ± 1.70	5.19 ± 2.52	-1.38 ± 0.20	
	本剤20mg群	77	6.74 ± 1.62	4.74 ± 2.37	-1.92 ± 0.27	-0.53 [-1.16, 0.10]
	本剤60mg群	144	6.46 ± 1.41	4.51 ± 2.28	-2.00 ± 0.20	-0.62 [-1.15, -0.09]
	本剤120mg群	142	6.41 ± 1.59	4.18 ± 2.44	-2.31 ± 0.20	-0.93 [-1.45, -0.40]
HMEF試験	プラセボ群	167	6.45 ± 1.47	5.34 ± 2.43	-1.13 ± 0.19	
	本剤60/120mg群 <sup>e)</sup>	158	6.59 ± 1.51	4.94 ± 2.38	-1.62 ± 0.20	-0.49 [-0.99, 0.01]

a) 平均値 ± 標準偏差

b) HMBO試験: 投与後12週、HMCA試験: 投与後12週、HMCJ試験: 投与後15週、HMEF試験: 投与後27週

c) 共分散分析に基づく調整平均値 ± 標準誤差（固定効果: 投与群、共変量: 実施施設及びベースライン値）

d) 本剤群-プラセボ群 [95%信頼区間]

e) 投与後13週まで本剤60mg/日を投与し、その後27週までの間は、本剤60mg/日で効果が認められない場合、盲検下で本剤120mg/日まで増量した。

その上で申請者は、国内第Ⅲ相試験における有効性について、以下のとおり更なる検討を行ったことを説明した。

#### i) BPI疼痛重症度（平均の痛み）改善率について

申請者は、国内第Ⅲ相試験における疼痛に関する副次評価項目である投与後14週時点のBPI疼痛重症度（平均の痛み）に対する30%改善率及び50%改善率<sup>6)</sup>について、いずれもプラセボ群と比較して本剤群で有意に高く、本剤群のプラセボ群に対する相対リスク比は海外プラセボ対照試験と比較して同程度であったこと（表10）を説明した。

<sup>6)</sup> 臨床的に意義のある改善の指標として、ベースラインにおけるBPI疼痛重症度（平均の痛み）の値の30%又は50%の減少が認められた改善例とし、それぞれの改善例の割合を30%改善率又は50%改善率と定義した（日本神経治療学会治療指針作成委員会編, *神経治療*, 27: 591-622, 2010、Dworkin RH et al, *Journal of Pain*, 9: 105-121, 2008）。

表 10 国内外プラセボ対照試験における BPI 疼痛重症度（平均の痛み）の改善率（有効性解析対象集団）

	投与群	最終評価時 <sup>a)</sup> における 30%改善率		最終評価時 <sup>a)</sup> における 50%改善率	
		改善率 <sup>b)</sup>	プラセボ群との 相対リスク比 <sup>c)</sup>	改善率 <sup>b)</sup>	プラセボ群との 相対リスク比 <sup>c)</sup>
国内第Ⅲ相試験	プラセボ群	37.9 (74/195)		24.6 (48/195)	
	本剤群	50.3 (96/191)	1.33 [1.06, 1.68]	34.6 (66/191)	1.41 [1.03, 1.92]
海外 HMBO 試験	プラセボ群	26.5 (27/102)		14.7 (15/102)	
	本剤 120 mg 群	38.0 (38/100)	1.51 [1.00, 2.29]	26.0 (26/100)	1.80 [1.01, 3.19]
海外 HMCA 試験	プラセボ群	33.1 (39/118)		22.9 (27/118)	
	本剤 60 mg 群	55.2 (64/116)	1.65 [1.22, 2.24]	41.4 (48/116)	1.80 [1.21, 2.67]
	本剤 120 mg 群	53.5 (61/114)	1.62 [1.19, 2.21]	41.2 (47/114)	1.80 [1.21, 2.69]
海外 HMCJ 試験	プラセボ群	36.0 (50/139)		23.7 (33/139)	
	本剤 20 mg 群	46.8 (36/77)	1.27 [0.91, 1.77]	32.5 (25/77)	1.36 [0.87, 2.14]
	本剤 60 mg 群	50.7 (73/144)	1.40 [1.06, 1.84]	34.0(49/144)	1.44 [0.99, 2.09]
	本剤 120 mg 群	52.1 (74/142)	1.47 [1.12, 1.92]	40.1 (57/142)	1.71 [1.19, 2.45]
海外 HMEF 試験	プラセボ群	31.7 (53/167)		25.1 (42/167)	
	本剤 60/120 mg 群 <sup>d)</sup>	37.3 (59/158)	1.14 [0.85, 1.55]	29.1 (46/158)	1.13 [0.79, 1.63]

a) 国内第Ⅲ相試験: 投与後 14 週、HMBO 試験: 投与後 12 週、HMCA 試験: 投与後 12 週、HMCJ 試験: 投与後 15 週、HMEF 試験: 投与後 27 週

b) 割合 (%) (該当例数/評価例数)

c) 本剤群/プラセボ群 [95%信頼区間]

Mantel-Haenszel 法により調整

層別因子: BPI 疼痛重症度（平均の痛み）のベースライン値（6 点未満、6 点以上）及びうつ病合併の有無

d) 投与後 13 週まで本剤 60 mg/日を投与し、その後 27 週までの間は、本剤 60 mg/日で効果が認められない場合、盲検下で本剤 120 mg/日まで増量した。

## ii) FIQ (Fibromyalgia Impact Questionnaire)<sup>7)</sup> 総スコアについて

申請者は、FM 患者では全身の疼痛が主症状であるが、微熱、疲労感、倦怠感等の身体的徴候、四肢のしびれ、手指のふるえ、眩暈等の神経学的徴候、抑うつ症状、不安感、睡眠障害等の精神的徴候といった多様な症状を伴う（松本美富士，*日本内科学会雑誌*, 99: 87-94, 2010）ことを説明した上で、疾患特異的に開発された FM の評価指標である FIQ 総スコアの変化量についても、国内第Ⅲ相試験において最終評価時に本剤群で有意な改善が認められたこと、本剤群とプラセボ群の群間差は国内外で大きな差異は認められなかったこと（表 11）を説明した。

<sup>7)</sup> 設問 1～11 は運動機能障害、設問 12 は気分の良さ、設問 13 は仕事・家事を休む日数、設問 14～20 はそれぞれ仕事・家事への支障、痛み、疲労、起床時の気分、こわばり、不安、抑うつ状態の項目の 20 項目で構成される。設問 1～11 は、0（常に来た）から 4（全くできなかった）の 4 段階で、設問 12、13 は該当する日数（0～7）を、設問 14～20 は 0～10（0.5 刻み）の尺度で評価し、各項目の基準化した評点の合計スコア（0～100）を算出した。

表 11 国内外プラセボ対照試験における FIQ 総スコアの最終評価時変化量（有効性解析対象集団、MMRM 解析）

	投与群	ベースライン値 <sup>a)</sup>	最終評価時 <sup>b)</sup> のベースラインからの変化量 <sup>c)</sup>	プラセボ群との群間差 <sup>d)</sup>
国内第Ⅲ相試験	プラセボ群	56.82 ± 16.14 (195)	-13.05 ± 2.65 (147)	
	本剤群	55.95 ± 16.25 (191)	-18.41 ± 2.57 (163)	-5.35 [-9.26, -1.45]
海外 HMBO 試験	プラセボ群	50.68 ± 12.63 (102)	-7.93 ± 1.73 (65)	
	本剤 120 mg 群	48.90 ± 14.71 (101)	-13.46 ± 1.82 (57)	-5.53 [-10.43, -0.63]
海外 HMCA 試験	プラセボ群	52.96 ± 12.41 (115)	-10.62 ± 1.85 (66)	
	本剤 60 mg 群	51.45 ± 12.24 (114)	-18.98 ± 1.78 (75)	-8.36 [-13.40, -3.33]
	本剤 120 mg 群	52.52 ± 12.76 (112)	-19.18 ± 1.83 (70)	-8.56 [-13.66, -3.45]
海外 HMCJ 試験	プラセボ群	52.73 ± 11.01 (133)	-11.83 ± 1.62 (85)	
	本剤 20 mg 群	53.66 ± 11.44 (75)	-15.78 ± 2.01 (56)	-3.95 [-8.88, 0.99]
	本剤 60 mg 群	51.25 ± 11.90 (136)	-16.51 ± 1.54 (99)	-4.68 [-8.91, -0.45]
	本剤 120 mg 群	51.69 ± 14.17 (140)	-16.44 ± 1.52 (102)	-4.62 [-8.80, -0.44]
海外 HMEF 試験	プラセボ群	50.39 ± 12.48 (163)	-7.56 ± 1.39 (102)	
	本剤 60/120 mg 群	49.46 ± 11.34 (153)	-10.69 ± 1.41 (103)	-3.13 [-6.88, 0.62]

a) 平均値 ± 標準偏差（評価例数）

b) 国内第Ⅲ相試験：投与後 14 週、HMBO 試験：投与後 12 週、HMCA 試験：投与後 12 週、HMCJ 試験：投与後 15 週、HMEF 試験：投与後 27 週

c) MMRM 解析に基づく調整平均値 ± 標準誤差（最終評価時の評価例数）

国内第Ⅲ相試験

固定効果：投与群、評価時点及び投与群と評価時点の交互作用

共変量：ベースライン値及びうつ病合併の有無

誤差分散の共分散構造：無構造（unstructured）

海外プラセボ対照試験

固定効果：投与群、実施施設、評価時点及び投与群と評価時点の交互作用

共変量：ベースライン値及びベースライン値と評価時点の交互作用

誤差分散の共分散構造：無構造（unstructured）（HMEF 試験は Heterogeneous Toeplitz）

d) 本剤群－プラセボ群 [95%信頼区間]

### iii) その他の有効性評価項目について

申請者は、国内第Ⅲ相試験では、BPI 疼痛重症度以外の疼痛評価項目として、FIQ の痛みスコア及び QOL の包括的尺度として汎用されている SF-36（Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey）<sup>8)</sup> の体の痛みスコアによる評価も行ったことを説明した上で、FIQ の痛みスコア及び SF-36 の体の痛みスコアのベースラインから投与後 14 時までの変化量の本剤とプラセボの群間差 [95%信頼区間] は、それぞれ-0.62 [-1.11, -0.12] 及び 5.67 [2.76, 8.59] であり、いずれも本剤群で有意な改善が認められたことを説明した。さらに申請者は、患者及び医師が疾患の改善を包括的に評価する PGI（Patient Global Impressions of Improvement）改善度及び CGI（Clinical Global Impressions of Improvement）改善度<sup>9)</sup>（表 12）を含む多くの項目においてもプラセボと比較して本剤で有意な改善が認められたことを説明した。

<sup>8)</sup> 身体機能、日常役割機能（身体）、日常役割機能（精神）、全体的健康感、社会生活機能、体の痛み、活力及び心の健康の 8 つの下位尺度（36 の質問）から構成される。各下位尺度得点を標準化（0～100）して算出した。なお、SF-36 の評価では、下位尺度得点が高いほど状態が良いことを表す。

<sup>9)</sup> 治験薬投与開始前と比較した疾患の改善度を、1（とても良くなった）から 7（とても悪くなった）の 7 段階で、患者（PGI 改善度）及び医師（CGI 改善度）が評価した。



表 12 国内第Ⅲ相試験における投与後 14 週の PGI 改善度及び CGI 改善度 (FAS)

	PGI 改善度 <sup>a)</sup>			CGI 改善度 <sup>a)</sup>		
	プラセボ群 (147 例)	本剤群 (163 例)	プラセボ群 との比較 <sup>b)</sup>	プラセボ群 (147 例)	本剤群 (163 例)	プラセボ群 との比較 <sup>b)</sup>
改善	63.3 (93)	77.3 (126)	p = 0.0111	63.9 (94)	77.3 (126)	p = 0.0110
不変	27.9 (41)	15.3 (25)		26.5 (39)	16.6 (27)	
悪化	8.8 (13)	7.4 (12)		9.5 (14)	6.1 (10)	

割合 (%) (該当例数)

a) 改善: とても良くなった、良くなった、少し良くなった

不変: 変化なし

悪化: 少し悪くなった、悪くなった、とても悪くなった

b) Wilcoxon 順位和検定

## iv) プレガバリンの国内プラセボ対照試験との比較について

申請者は、本邦で FM に伴う疼痛に対する適応を有するプレガバリンの国内プラセボ対照試験 (A0081208 試験)<sup>10)</sup> において、主要解析である平均疼痛スコア<sup>11)</sup> の最終評価時点の変化量 (共分散分析 (LOCF)) の群間差 [95%信頼区間] は -0.44 [-0.78, -0.11] であり、本剤の国内第Ⅲ相試験における平均疼痛重症度スコア<sup>4)</sup> の週平均値の最終変化量 (共分散分析 (LOCF)) の群間差 (-0.43 [-0.78, -0.08]) と同程度であったことを説明した。また申請者は、FIQ 総スコア、FIQ 痛みのスコア、SF-36 の体の痛みスコア及び PGI 改善度についても、本剤の国内第Ⅲ相試験におけるプラセボ群と本剤群との群間差は、A0081208 試験におけるプラセボ群とプレガバリン群との群間差と比較して劣るものではなかったことを説明した。

以上①～③より申請者は、本剤の有効性について以下のとおり説明した。

- 国内第Ⅲ相試験の主要評価項目 (BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) のベースラインから投与後 14 週までの変化量) に対する主要解析 (MMRM 解析) において、プラセボ群に対する本剤群の優越性が検証されなかったことについて、効果不十分・悪化による治療期中止例、観察期のスコア変動が 3 点以上の症例及びベースライン値が 8 点以上の症例が本剤群と比較してプラセボ群に多く認められたことが、全体集団における有効性評価に影響した可能性が示唆された。
- 国内第Ⅲ相試験の主要評価項目に対する副次解析 (共分散分析 (LOCF)) では、プラセボ群と本剤群との統計学的有意差が認められたが、その群間差は、海外プラセボ対照試験と比較して小さかった。一方で、国内第Ⅲ相試験における複数の副次評価項目の結果から、本剤投与による FM に伴う疼痛及び随伴症状の有意な改善が確認されたこと、本邦で既承認の FM 治療薬であるプレガバリンの国内第Ⅲ相試験の主要解析結果と本剤の国内第Ⅲ相試験での同様の評価項目における結果は同程度であったことを考慮すると、本剤は日本人 FM 患者に臨床的に意味のある有効性を示すことが期待できると考える。

機構は、国内第Ⅲ相試験の主要解析結果に、効果不十分・悪化による中止例、観察期のスコア変動が 3 点以上の集団及びベースライン値が 8 点以上の集団の例数における群間での偏りが影響したと申請者が考察していることについて、これらの要因が本剤の有効性評価に影響を及ぼした

<sup>10)</sup> リリカカプセル審査報告書 (平成 24 年 5 月 15 日付) 及び申請資料概要 CTD 2.5 (線維筋痛症に伴う疼痛の効能追加時)

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

可能性はあると考えるものの、当該考察から国内第Ⅲ相試験において本剤の有効性が示されたと結論付けることは困難と考える。しかしながら機構は、主要解析ではないものの、共分散分析（LOCF、BOCF）を用いた場合にはBPI疼痛重症度（平均の痛み）の最終変化量に本剤群とプラセボ群の間で統計学的有意差が認められていること、他の疼痛及び随伴症状に係る副次評価項目において一貫して本剤群で改善傾向が認められていること、さらに、複数の海外プラセボ対照試験においてFMに対する有効性が検証されていることを踏まえると、日本人FM患者において本剤の有効性は期待できるものと考え。その上で機構は、本剤は既に国内外の治療ガイドラインにおいてFM治療薬として推奨されている一方で、本邦の医療現場ではFMに使用可能な薬剤が極めて限られていること（「(5) 本剤の臨床的位置付けについて」の項参照）を勘案すると、現時点で本剤をFMの治療薬として本邦の医療現場に提供することが適切と考えるが、最終的には専門協議における議論を踏まえて判断したいと考える。

### 3) 本剤の有効性に影響を及ぼす因子について

機構は、本剤の有効性に影響を及ぼす因子について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1-01: V9331 試験）におけるBPI疼痛重症度（平均の痛み）のベースラインから投与後14週までの変化量について、患者背景別の部分集団解析結果は表13のとおりであり、性別、年齢、罹病期間、ベースラインのBPI疼痛重症度（平均の痛み）、ベースラインのFIQスコア及びアセトアミノフェンの併用<sup>12)</sup>について、部分集団間で群間差に明確な差異は認められなかったことを説明した。

---

<sup>12)</sup> 解熱、鎮痛を目的とする場合に限り、1500 mg/日以下の用量で使用可能とされた。ただし、治験薬投与開始後は、有効性評価日の前日から評価直前までは併用禁止とされた。

表 13 国内第Ⅲ相試験における患者背景別の BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の投与 14 週時点の変化量 (FAS、MMRM 解析)

		プラセボ群		本剤群		プラセボ群との 群間差 <sup>d)</sup>
		ベースライン値 <sup>a)</sup>	変化量 <sup>b)</sup>	ベースライン値 <sup>a)</sup>	変化量 <sup>b)</sup>	
性別	男性	6.10 ± 1.42 (31)	-1.46 ± 0.47 (22)	6.00 ± 1.35 (34)	-1.71 ± 0.42 (28)	-0.24 [-1.18, 0.70]
	女性	6.13 ± 1.34 (164)	-1.66 ± 0.28 (125)	6.06 ± 1.28 (157)	-2.01 ± 0.28 (135)	-0.35 [-0.77, 0.06]
年齢 (歳)	< 65	6.06 ± 1.30 (175)	-1.58 ± 0.24 (133)	6.05 ± 1.28 (176)	-1.83 ± 0.23 (151)	-0.25 [-0.64, 0.14]
	≥ 65	6.70 ± 1.59 (20)	-1.10 ± 1.10 (14)	6.07 ± 1.39 (15)	-2.35 ± 1.00 (12)	-1.25 [-2.96, 0.47]
体重 (kg) <sup>e)</sup>	< 54.9	6.20 ± 1.32 (104)	-2.04 ± 0.41 (82)	5.99 ± 1.28 (89)	-1.91 ± 0.43 (72)	0.13 [-0.40, 0.67]
	≥ 54.9	6.04 ± 1.38 (91)	-1.25 ± 0.30 (65)	6.10 ± 1.29 (102)	-2.03 ± 0.28 (91)	-0.78 [-1.32, -0.23]
罹病期間 (年) <sup>e)</sup>	< 3.44	6.02 ± 1.35 (89)	-1.80 ± 0.32 (68)	6.11 ± 1.21 (104)	-2.02 ± 0.30 (85)	-0.22 [-0.76, 0.32]
	≥ 3.44	6.22 ± 1.35 (106)	-1.40 ± 0.35 (79)	5.98 ± 1.37 (87)	-1.75 ± 0.36 (78)	-0.35 [-0.89, 0.18]
ベースラインの BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) <sup>e)</sup>	< 6.00	4.72 ± 0.45 (76)	-0.86 ± 0.34 (52)	4.71 ± 0.46 (72)	-1.29 ± 0.34 (61)	-0.43 [-1.00, 0.14]
	≥ 6.00	7.03 ± 0.88 (119)	-1.95 ± 0.32 (95)	6.86 ± 0.89 (119)	-2.22 ± 0.31 (102)	-0.27 [-0.78, 0.24]
ベースラインの FIQ 総スコア <sup>e)</sup>	< 57.29	5.63 ± 1.19 (92)	-1.43 ± 0.72 (72)	5.54 ± 1.19 (101)	-1.87 ± 0.70 (91)	-0.44 [-0.96, 0.07]
	≥ 57.29	6.57 ± 1.33 (103)	-1.85 ± 0.27 (75)	6.61 ± 1.16 (90)	-2.04 ± 0.28 (72)	-0.19 [-0.76, 0.38]
前治療	あり	6.18 ± 1.39 (123)	-1.36 ± 0.28 (87)	6.11 ± 1.31 (122)	-1.80 ± 0.28 (101)	-0.44 [-0.92, 0.04]
	なし	6.04 ± 1.27 (72)	-1.85 ± 0.42 (60)	5.94 ± 1.25 (69)	-2.02 ± 0.41 (62)	-0.18 [-0.80, 0.44]
NSAIDs	あり	6.32 ± 1.29 (56)	-1.34 ± 0.39 (39)	6.05 ± 1.27 (62)	-2.02 ± 0.36 (53)	-0.68 [-1.38, 0.02]
	なし	6.05 ± 1.36 (139)	-1.64 ± 0.29 (108)	6.05 ± 1.30 (129)	-1.84 ± 0.29 (110)	-0.19 [-0.65, 0.26]
プレガバリン/ ガバペンチン	あり	6.14 ± 1.63 (35)	-0.76 ± 0.57 (26)	6.03 ± 1.26 (32)	-1.12 ± 0.54 (25)	-0.36 [-1.35, 0.62]
	なし	6.13 ± 1.28 (160)	-1.75 ± 0.26 (121)	6.05 ± 1.30 (159)	-2.05 ± 0.25 (138)	-0.31 [-0.72, 0.11]
抗うつ薬	あり	6.27 ± 1.35 (22)	-1.27 ± 0.67 (16)	5.91 ± 1.19 (22)	-1.28 ± 0.79 (17)	-0.01 [-1.22, 1.20]
	なし	6.11 ± 1.35 (173)	-1.59 ± 0.25 (131)	6.07 ± 1.30 (169)	-1.94 ± 0.24 (146)	-0.36 [-0.76, 0.05]
アセトアミノフェンの併用	あり	6.08 ± 1.34 (90)	-1.27 ± 0.37 (68)	6.05 ± 1.29 (84)	-1.62 ± 0.36 (67)	-0.35 [-0.94, 0.23]
	なし	6.17 ± 1.35 (105)	-1.93 ± 0.30 (79)	6.05 ± 1.29 (107)	-2.18 ± 0.29 (96)	-0.24 [-0.73, 0.24]

a) 平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

b) 投与後 14 週におけるベースラインからの変化量

c) MMRM 解析に基づく調整平均値 ± 標準誤差 (投与後 14 週の評価例数)

固定効果: 投与群、評価時点及び投与群と評価時点の交互作用

共変量: ベースラインの BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) 及びうつ病合併の有無

誤差分散の共分散構造: 無構造 (unstructured)

d) 本剤群-プラセボ群 [95%信頼区間]

e) 中央値により層別

次に申請者は、国内第Ⅲ相試験において、体重が中央値未満の集団において本剤群での投与後 14 週時点の変化量がプラセボ群を下回ったこと (表 13) を説明した上で、体重別の患者背景を比較したところ、体重が中央値以上の集団よりも中央値未満の集団で女性の割合が高かったが、性別による最終変化量の差異は認められなかったこと、性別以外の背景因子に特別な傾向は認められなかったことから、体重によって本剤の有効性に差異が認められた要因は特定できなかったことを説明した。その上で申請者は、体重を四分位点で層別した部分集団における BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) のベースラインから投与後 14 週までの変化量は表 14 のとおりであり、体重と群間差に一定の傾向は認められず、体重の低い集団でも本剤群でプラセボ群と比較して改善が認められたことを説明した。また申請者は、海外 HMCA 試験及び HMCJ 試験<sup>3)</sup>における本剤 60 mg 群の最終評価時点の変化量は、体重が中央値未満の集団においてもプラセボ群より大きい傾向が認められ、その群間差は体重が中央値以上の集団と同程度又はより大きい傾向が認められたことを説明した。

表 14 体重（四分位）別の BPI 疼痛重症度（平均の痛み）の投与後 14 週時点の変化量（FAS、MMRM 解析）

体重 (kg) <sup>a)</sup>	プラセボ群		本剤群		プラセボ群との 群間差 <sup>e)</sup>
	ベースライン値 <sup>b)</sup>	変化量 <sup>c,d)</sup>	ベースライン値 <sup>b)</sup>	変化量 <sup>c,d)</sup>	
<49.6	6.14 ± 1.39 (51)	-1.85 ± 0.55 (40)	6.07 ± 1.42 (45)	-2.05 ± 0.56 (33)	-0.20 [-0.96, 0.56]
≥49.6, <54.9	6.26 ± 1.26 (53)	-2.26 ± 0.63 (42)	5.91 ± 1.14 (44)	-1.87 ± 0.67 (39)	0.39 [-0.39, 1.18]
≥54.9, <63.7	5.83 ± 1.24 (47)	-1.22 ± 0.49 (35)	6.02 ± 1.15 (49)	-2.32 ± 0.44 (46)	-1.10 [-1.83, -0.36]
≥63.7	6.27 ± 1.50 (44)	-1.19 ± 0.40 (30)	6.17 ± 1.42 (53)	-1.74 ± 0.37 (45)	-0.54 [-1.36, 0.27]

- a) 四分位点により層別  
 b) 平均値 ± 標準偏差（評価例数）  
 c) 投与後 14 週におけるベースラインからの変化量  
 d) MMRM 解析に基づく調整平均値 ± 標準誤差（投与後 14 週の評価例数）  
 固定効果: 投与群、評価時点及び投与群と評価時点の交互作用  
 共変量: ベースライン値及びうつ病合併の有無  
 誤差分散の共分散構造: 無構造（unstructured）  
 e) 本剤群－プラセボ群 [95%信頼区間]

さらに申請者は、国内第Ⅲ相試験では、前治療薬として抗うつ薬を使用していた集団において BPI 疼痛重症度（平均の痛み）の投与後 14 週時点の変化量がプラセボ群と本剤群で同程度であった（表 13）が、海外 HMCA 試験及び HMCJ 試験における本剤 60 mg 群の最終評価時点の変化量は、前治療薬として抗うつ薬を使用していた集団においてもプラセボ群より大きい傾向が認められ、試験間で一定の傾向は認められなかったことを説明した。また申請者は、国内第Ⅲ相試験成績について、抗うつ薬の種類別（選択的セロトニン取り込み阻害薬、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬、三環系、ミルタザピン、その他）の検討も行ったところ、評価例数が各群とも 10 例未満と少数であるため評価は困難であるものの、投与後 14 週時点の変化量の群間差に抗うつ薬の種類による一定の傾向は認められなかったことを説明した。以上より申請者は、前治療薬としての抗うつ薬が本剤の有効性に及ぼす影響は確認できなかったことを説明した。

機構は、提出された試験成績からは、体重や抗うつ薬による前治療が本剤の有効性に影響を及ぼす可能性も考えられるものの、その要因は明確となっておらず、限られた例数における検討であることから明確な結論を導くことは困難であるが、現時点では特段の対応は不要と考える。ただし機構は、患者背景や併用薬が本剤の有効性に及ぼす影響については、製造販売後調査において引き続き情報収集する必要があると考える。

## (2) 本剤の安全性について

### 1) 既承認効能・効果との安全性プロファイルの異同について

機構は、FM と既承認効能・効果との安全性プロファイルの異同について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、FM、うつ病及び DNP を対象とした国内プラセボ対照試験<sup>13)</sup>における有害事象の発現状況は表 15 のとおりであり、FM ではうつ病及び DNP と比較して有害事象全体での発現割合は低い傾向を示したが、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び重度の有害事象に各疾患の間で大きな差異はなかったことを説明した。また申請者は、FM 患者で比較的発現割合が高か

<sup>13)</sup> FM: V9331 試験 (5.3.5.1-01)

うつ病: A2027 試験 (うつ病申請資料 5.3.5.1-17) 及び A203C 試験 (同 5.3.5.1-02) (プラセボ群、本剤 40 mg 群、本剤 60 mg 群) の併合成績

DNP: N0821 試験 (DNP 申請資料 5.3.5.1-01) 及び N0831 試験 (同 5.3.5.1-02) (プラセボ群、本剤 40 mg 群、本剤 60 mg 群) の併合成績

った有害事象（傾眠、悪心、便秘、鼻咽頭炎、口渇、食欲減退、浮動性めまい等）についても、疾患により発現割合が大きく異なるものではなかったことを説明した。

表 15 FM、うつ病及びDNPを対象とした国内プラセボ対照試験における有害事象の発現状況

	FM		うつ病			DNP		
	プラセボ	本剤 60 mg	プラセボ	本剤 40 mg	本剤 60 mg	プラセボ	本剤 40 mg	本剤 60 mg
評価例数	196	194	156	239	231	222	139	141
有害事象	62.8 (123)	76.3 (148)	78.2 (122)	93.3 (223)	93.5 (216)	75.2 (167)	85.6 (119)	85.1 (120)
重篤な有害事象	0.5 (1)	0.5 (1)	0	0.8 (2)	2.6 (6)	4.5 (10)	4.3 (6)	1.4 (2)
投与中止に至った有害事象	7.7 (15)	7.7 (15)	3.2(5)	6.7 (16)	11.3 (26)	6.8 (15)	13.7 (19)	14.9 (21)
高度の有害事象	0	0.5 (1)	0	0.4 (1)	2.2 (5)	2.3 (5)	4.3 (6)	0.7 (1)
主な有害事象								
傾眠	10.7 (21)	26.3 (51)	12.2 (19)	34.3 (82)	30.3 (70)	9.9 (22)	22.3 (31)	27.0 (38)
悪心	4.6 (9)	21.6 (42)	9.6 (15)	38.5 (92)	38.1 (88)	3.6 (8)	18.7 (26)	17.0 (24)
便秘	4.1 (8)	14.9 (29)	4.5 (7)	13.8 (33)	16.5 (38)	6.8 (15)	9.4 (13)	7.8 (11)
鼻咽頭炎	14.8 (29)	13.4 (26)	22.4 (35)	22.2 (53)	14.7 (34)	14.4 (32)	10.8 (15)	14.9 (21)
口渇	3.6 (7)	7.2 (14)	3.8 (6)	20.9 (50)	25.1 (58)	2.3 (5)	5.0 (7)	5.0 (7)
食欲減退	0.5 (1)	6.7 (13)	0.6 (1)	10.0 (24)	13.0 (30)	1.4 (3)	4.3 (6)	6.4 (9)
浮動性めまい	1.0 (2)	5.7 (11)	3.8 (6)	12.6 (30)	8.2 (19)	0.9 (2)	9.4 (13)	5.7 (8)
頭痛	3.1 (6)	4.6 (9)	16.7 (26)	23.8 (57)	28.1 (65)	4.1 (9)	7.9 (11)	4.3 (6)
倦怠感	3.1 (6)	4.6 (9)	3.8 (6)	7.5 (18)	6.5 (15)	2.7 (6)	5.0 (7)	9.2 (13)
下痢	3.6 (7)	4.1 (8)	6.4 (10)	11.3 (27)	10.4 (24)	3.2 (7)	5.0 (7)	6.4 (9)
嘔吐	2.0 (4)	3.6 (7)	1.3 (2)	7.1 (17)	5.2 (12)	1.4 (3)	4.3 (6)	5.7 (8)
上腹部痛	2.0 (4)	3.1 (6)	6.4 (10)	5.4 (13)	4.8 (11)	0.5 (1)	0.7 (1)	2.1 (3)
腹部不快感	2.6 (5)	2.6 (5)	1.9 (3)	5.0 (12)	3.9 (9)	2.3 (5)	4.3 (6)	3.5 (5)
血中ビリルビン増加	2.0 (4)	2.6 (5)	7.1 (11)	2.5 (6)	1.7 (4)	0.5 (1)	0.7 (1)	0
γ-GTP 増加	2.0 (4)	2.1 (4)	1.9 (3)	3.8 (9)	4.8 (11)	2.7 (6)	5.8 (8)	6.4 (9)
血中 CPK 増加	1.5 (3)	1.5 (3)	5.8 (9)	5.0 (12)	3.5 (8)	3.6 (8)	6.5 (9)	1.4 (2)
ALT 増加	0	1.0 (2)	4.5 (7)	5.4 (13)	6.9 (16)	4.1 (9)	6.5 (9)	5.0 (7)
背部痛	2.0 (4)	1.0 (2)	7.7 (12)	6.7 (16)	4.3 (10)	1.4 (3)	1.4 (2)	1.4 (2)
血中 TG 増加	1.0 (2)	1.0 (2)	6.4 (10)	7.1 (17)	4.8 (11)	1.4 (3)	3.6 (5)	2.1 (3)
体位性めまい	0.5 (1)	1.0 (2)	0.6 (1)	5.4 (13)	3.0 (7)	0	2.2 (3)	2.1 (3)
多汗症	0	1.0 (2)	1.3 (2)	5.0 (12)	4.3 (10)	0.5 (1)	1.4 (2)	2.1 (3)
不眠症	2.6 (5)	1.0 (2)	3.8 (6)	5.4 (13)	4.8 (11)	0.9 (2)	2.2 (3)	1.4 (2)
血中尿酸増加	0	0.5 (1)	5.1 (8)	2.1 (5)	2.2 (5)	1.4 (3)	1.4 (2)	1.4 (2)
筋骨格硬直	0	0.5 (1)	5.1 (8)	3.3 (8)	3.0 (7)	1.8 (4)	0	0.7 (1)
AST 増加	0	0	2.6 (4)	4.6 (11)	4.8 (11)	4.1 (9)	6.5 (9)	6.4 (9)
筋骨格痛	0	0	2.6 (4)	5.4 (13)	2.6 (6)	1.4 (3)	0	0.7 (1)
白血球数増加	0	0	2.6 (4)	2.9 (7)	3.5 (8)	2.3 (5)	5.0 (7)	3.5 (5)

発現割合 (%) (発現例数)

次に申請者は、FM、うつ病及びDNPを対象とした長期投与試験<sup>14)</sup>における本剤の有害事象の発現状況は表 16 のとおりであり、有害事象全体での発現割合に疾患ごとの大きな差異はなかったこと、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び重度の有害事象についても、FMで他の疾患よりも高い傾向は認められなかったことを説明した。また申請者は、FM患者で比較的发現割合が高かった事象（鼻咽頭炎、傾眠、便秘、悪心等）についても、疾患により発現割合が大きく異なるものではなかったことを説明した。

<sup>14)</sup> FM: V9332 試験 (5.3.5.2-01)

うつ病: A203B 試験 (うつ病申請資料 5.3.5.2-01) 及び A203D (同 5.3.5.2-02) の併合成績

DNP: N0822 試験 (DNP 申請資料 5.3.5.2-01) 及び N0832 試験 (同 5.3.5.2-02) の併合成績

表 16 FM、うつ病及びDPNを対象とした国内長期投与試験における有害事象の発現状況

	FM	うつ病		DPN	
	本剤 60 mg	本剤 40 mg	本剤 60 mg	本剤 40 mg	本剤 60 mg
評価例数	149	108	157	141	266
有害事象	92.6 (138)	98.1 (106)	98.1 (154)	97.9 (138)	95.9 (255)
重篤な有害事象	5.4 (8)	1.9 (2)	1.9 (3)	8.5 (12)	13.9 (37)
投与中止に至った有害事象	6.7 (10)	10.2 (11)	13.4 (21)	19.9 (28)	20.3 (54)
重度の有害事象	2.0 (3)	0	0	4.3 (6)	6.8 (18)
主な有害事象					
鼻咽頭炎	38.9 (58)	49.1 (53)	54.1 (85)	27.7 (39)	28.6 (76)
傾眠	22.8 (34)	30.6 (33)	38.9 (61)	13.5 (19)	17.3 (46)
便秘	18.1 (27)	13.0 (14)	16.6 (26)	13.5 (19)	14.7 (39)
悪心	14.8 (22)	38.0 (41)	38.9 (61)	10.6 (15)	12.8 (34)
口渇	7.4 (11)	21.3 (23)	27.4 (43)	4.3 (6)	6.4 (17)
浮動性めまい	6.0 (9)	12.0 (13)	12.7 (20)	7.1 (10)	9.0 (24)
上腹部痛	5.4 (8)	12.0 (13)	8.3 (13)	2.8 (4)	1.9 (5)
頭痛	5.4 (8)	23.1 (25)	24.8 (39)	9.2 (13)	9.8 (26)
γ-GTP 増加	4.7 (7)	5.6 (6)	3.8 (6)	7.1 (10)	12.4 (33)
血中 TG 増加	2.7 (4)	18.5 (20)	11.5 (18)	7.8 (11)	7.5 (20)
嘔吐	2.7 (4)	2.8 (3)	10.8 (17)	7.1 (10)	5.3 (14)
下痢	2.0 (3)	20.4 (22)	15.9 (25)	7.1 (10)	4.9 (13)
体重減少	1.3 (2)	17.6 (19)	6.4 (10)	4.3 (6)	3.4 (9)
ALT 増加	0.7 (1)	10.2 (11)	9.6 (15)	9.2 (13)	10.2 (27)
血中 CPK 増加	0.7 (1)	10.2 (11)	12.7 (20)	9.2 (13)	9.8 (26)
血中ブドウ糖増加	0.7 (1)	2.8 (3)	4.5 (7)	10.6 (15)	9.4 (25)
グリコヘモグロビン増加	0	0	0	24.8 (35)	20.3 (54)
尿中ウロビリノーゲン増加	0	10.2 (11)	3.8 (6)	1.4 (2)	0.4 (1)

発現割合 (%) (発現例数)

機構は、現時点で得られている試験成績からは、FM 患者における本剤の安全性リスクは既承認効能・効果を上回るものではないと考える。なお、本剤の安全性プロファイルを踏まえた個別の有害事象として、肝機能障害、体重増加、中枢神経系事象、心疾患系事象、自殺関連事象及び敵意・攻撃性関連事象並びに離脱症状及び反跳現象については、次項以降で議論することとする。

## 2) 肝機能障害について

機構は、国内第Ⅲ相試験の本剤群において因果関係が否定されていない重篤な肝障害 1 例が認められたことを踏まえ、FM 患者における本剤による肝機能障害のリスクについて、既承認効能・効果との異同を含めて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、FM を対象とした国内臨床試験 (5.3.5.1-01: V9331 試験、5.3.5.2-01: V9332 試験) における肝機能障害関連の有害事象<sup>15)</sup> の発現割合は表 17 のとおりであり、重篤な有害事象は第Ⅲ相試験の肝障害 1 例のみであったこと、重症度についても、第Ⅲ相試験の肝障害 1 例以外はすべて軽度又は中等度の事象であったことを説明した。また申請者は、投与中止に至った肝機能障害関連の有害事象は、第Ⅲ相試験のプラセボ群での肝機能異常 3 例、本剤群での肝障害 1 例のみであり、多くは投与継続可能であったこと、有害事象の発現時期に特定の傾向は認められなかったこと、持続期間は多くの事象で 3 週間以上であったが、転帰は回復又は軽快が多くを占めていたことを説明した。

<sup>15)</sup> MedDRA SMQ で「肝障害」に該当する事象。

表 17 FM を対象とした国内臨床試験における肝機能障害関連の有害事象の発現状況

	第Ⅲ相試験		長期継続 投与試験
	プラセボ群	本剤群	
評価例数	196	194	149
肝機能障害関連の有害事象	6.1 (12)	9.3 (18)	7.4 (11)
血中ビリルビン増加	2.0 (4)	2.6 (5)	2.0 (3)
肝機能異常	2.0 (4)	2.6 (5)	0.7 (1)
γ-GTP 増加	2.0 (4)	2.1 (4)	4.7 (7)
ALT 増加	0	1.0 (2)	0.7 (1)
血中 ALP 増加	0	1.0 (2)	0
肝障害	0	0.5 (1)	0

発現割合 (%) (発現例数)

その上で申請者は、FM を対象とした国内臨床試験における肝機能検査値悪化が認められた被験者の割合は表 18 のとおりであったが、第Ⅲ相試験の本剤群で悪化が認められた被験者では、重篤な有害事象（肝障害）により中止した 1 例を除き、いずれも 1 評価時点の悪化であり一過性のものと考えられたこと、長期継続投与試験で悪化が認められた被験者のうち、1 例は有害事象とは判断されず、1 例は有害事象として報告されたが、処置を要することなく治験薬投与継続中に回復したことを説明した。なお申請者は、第Ⅲ相試験と比較して長期継続投与試験では γ-GTP 増加の発現割合が高かったことから、各試験における被験者ごとの肝機能関連の臨床検査値（AST、ALT、γ-GTP 及び総ビリルビン）のベースラインと最終評価時の測定値の分布を確認したが、長期継続投与試験で第Ⅲ相試験と比較して分布が悪化方向に明らかにシフトする傾向は認められなかったことを説明し、本剤の長期投与により肝機能障害の発現リスクが高くなる可能性は低いと考えることを説明した。

表 18 FM を対象とした国内臨床試験における肝機能検査値悪化を示した被験者の割合

	第Ⅲ相試験		長期継続 投与試験
	プラセボ群	本剤群	
評価例数	196	194	149
ALT が基準値上限 (45 U/L) の 3 倍以上、かつ総ビリルビンが基準値上限 (1.2 mg/dL) の 1.5 倍以上	0	0	0
AST が基準値上限 (40 U/L) の 5 倍以上	0	0	0
ALT が基準値上限 (45 U/L) の 3 倍以上	0.5 (1)	0.5 (1)	0
総ビリルビンが基準値上限 (1.2 mg/dL) の 1.5 倍以上	2.0 (4)	2.6 (5)	1.3 (2)
ALP が基準値上限 (325 U/L) の 2 倍以上	0	0.5 (1)	0

割合 (%) (該当例数)

次に申請者は、既承認効能・効果の国内臨床試験<sup>13) 14)</sup>における肝機能障害関連の有害事象<sup>15)</sup>の発現割合は表 19 のとおりであり、重篤な有害事象は、プラセボ対照試験において、うつ病の本剤 60 mg 投与集団で 1 例（アルコール性肝疾患）、DNP のプラセボ投与集団で 2 例、長期投与試験において、うつ病では発現せず、DNP の本剤 60 mg 投与集団で 2 例（肝細胞癌）が認められたことを説明した。そして申請者は、肝機能障害関連の有害事象の発現割合は、長期投与試験ではうつ病及び DNP と比較して FM で低い傾向であったが、プラセボ対照試験では疾患による大きな違いはなかったこと、発現割合の高い事象は FM とうつ病及び DNP との間に違いが認められたものの、FM で認められた事象は、うつ病及び DNP でも認められている事象であったことを説明した。

表 19 うつ病及び DNP を対象とした国内臨床試験における肝機能障害関連の有害事象の発現状況

投与群 <sup>a)</sup>	うつ病					DNP				
	プラセボ対照試験			長期投与試験		プラセボ対照試験			長期投与試験	
	P	40 mg	60 mg	40 mg	60 mg	P	40 mg	60 mg	40 mg	60 mg
評価例数	156	239	231	108	157	222	139	141	141	266
肝機能障害関連の有害事象	14.1 (22)	10.0 (24)	12.6 (29)	27.8 (30)	21.0 (33)	5.9 (13)	13.7 (19)	14.2 (20)	16.3 (23)	21.8 (58)
ALT 増加	4.5 (7)	5.4 (13)	6.9 (16)	10.2 (11)	9.6 (15)	4.1 (9)	6.5 (9)	5.0 (7)	9.2 (13)	10.2 (27)
AST 増加	2.6 (4)	4.6 (11)	4.8 (11)	8.3 (9)	7.0 (11)	4.1 (9)	6.5 (9)	6.4 (9)	9.2 (13)	9.0 (24)
γ-GTP 増加	1.9 (3)	3.8 (9)	4.8 (11)	5.6 (6)	3.8 (6)	2.7 (6)	5.8 (8)	6.4 (9)	7.1 (10)	12.4 (33)
血中 ALP 増加	0.6 (1)	2.1 (5)	1.7 (4)	4.6 (5)	3.2 (5)	0.9 (2)	3.6 (5)	3.5 (5)	4.3 (6)	6.4 (17)
尿中ウロビリノーゲン増加	1.3 (2)	0.8 (2)	1.7 (4)	10.2 (11)	3.8 (6)	0.5 (1)	0	1.4 (2)	1.4 (2)	0.4 (1)
血中ビリルビン増加	7.1 (11)	2.5 (6)	1.7 (4)	6.5 (7)	5.1 (8)	0.5 (1)	0.7 (1)	0	0	1.5 (4)
脂肪肝	0	0	0.4 (1)	0	0	0	0	0	0.7 (1)	2.3 (6)
アルコール性肝疾患	0	0	0.4 (1)	0	0.6 (1)	0	0	0	0	1.5 (4)
肝機能異常	0	0.4 (1)	0	0	0	0.9 (2)	0.7 (1)	0	1.4 (2)	0.4 (1)
肝細胞癌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.8 (2)
肝臓血管腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.4 (1)
肝障害	0	0	0	0	0	0.5 (1)	0	0	0.7 (1)	0
ロイシンアミノペプチターゼ増加	0	0	0	0	0	0.5 (1)	0	0	0	0

発現割合 (%) (発現例数)

a) P: プラセボ、40 mg: 本剤 40 mg、60 mg: 本剤 60 mg

以上より申請者は、FM 患者において、本剤の肝機能への影響が既承認効能・効果と比較して臨床問題となる可能性が高いとは考えられず、新たな注意喚起を行う必要はないと考えることを説明した。

機構は、提示された臨床試験成績から、FM 患者における本剤による肝機能障害のリスクが、既承認効能・効果と比較して明らかに上回る可能性は低く、現時点で新たな対応は不要と考えるが、FM を対象とした国内臨床試験において本剤との因果関係が否定できない重篤な肝障害が認められていることも踏まえ、FM 患者における本剤による肝機能障害のリスクについては製造販売後調査において引き続き慎重に検討する必要があると考える。

### 3) 中枢神経系への影響について

機構は、FM 患者における本剤による中枢神経系のリスクについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、FM を対象とした国内臨床試験 (5.3.5.1-01: V9331 試験、5.3.5.2-01: V9332 試験) における中枢神経系有害事象<sup>16)</sup> の発現状況は、表 20 のとおりであり、重篤な事象及び重症度が高度の事象は認められなかったこと、投与中止に至った事象は、第Ⅲ相試験のプラセボ群で傾眠 2 例、浮動性めまい及び頭痛各 1 例、本剤群で自律神経失調、浮動性めまい、片頭痛及び傾眠各 1 例、長期継続試験で頭部不快感及び自律神経ニューロパチー各 1 例であったことを説明した。

<sup>16)</sup> MedDRA SOC で「神経系障害」に該当する事象。



表 20 FM を対象とした国内臨床試験における中枢神経系有害事象の発現状況

	第Ⅲ相試験		長期継続 投与試験
	プラセボ	本剤群	
評価例数	196	194	149
中枢神経系有害事象	16.8 (33)	36.6 (71)	36.9 (55)
主な 事象	傾眠	10.7 (21)	26.3 (51)
	浮動性めまい	1.0 (2)	5.7 (11)
	頭痛	3.1 (6)	4.6 (9)
	体位性めまい	0.5 (1)	1.0 (2)
	味覚異常	0	0.5 (1)
	感覚鈍麻	0	0.5 (1)
	片頭痛	1.0 (2)	0.5 (1)

発現割合 (%) (評価例数)

また申請者は、FM を対象とした国内臨床試験で認められた中枢神経系有害事象の発現時期は表 21 のとおりであり、初発例はプラセボ群及び本剤群ともに投与開始 1 週目に多かったこと、再発例はプラセボ群では認められず、本剤群では投与後 9～28 週に発現割合がやや多いものの、日数あたりの発現割合ではいずれの期間でも大きな違いはなかったことを説明した。

表 21 FM を対象とした国内臨床試験における発現時期別の中枢神経系有害事象の発現割合

投与群 <sup>a)</sup>	発現時期	1 週	2 週	3～4 週	5～8 週	9～28 週	29 週以降	合計
プラセボ群	評価例数	196	192	189	176	159	0	196
	初発例	9.2 (18)	0.5 (1)	2.6 (5)	4.0 (7)	1.3 (2)		16.8 (33)
	再発例	0	0	0	0	0		0
本剤群	評価例数	265	256	253	245	238	144	265
	初発例	18.1 (48)	4.3 (11)	4.3 (11)	2.9 (7)	14.7 (35)	7.6 (11)	39.2 (104)
	再発例	0	0	0.4 (1)	0.4 (1)	2.5 (6)	2.1 (3)	4.2 (11)

発現割合 (%) (該当例数)

a) プラセボ群: 第Ⅲ相試験のプラセボ群、本剤群: 第Ⅲ相試験及び長期投与試験の本剤投与例、本剤投与開始時点を起点として併合

次に申請者は、既承認効能・効果の国内臨床試験<sup>13) 14)</sup>における中枢神経系有害事象の発現割合は表 22 のとおりであり、発現割合は FM 及び DNP と比較してうつ病で高い傾向であったが、発現割合の高かった事象に疾患による大きな違いはなかったことを説明した。

表 22 うつ病及び DNP を対象とした国内臨床試験における中枢神経系有害事象の発現状況

投与群 <sup>a)</sup>	プラセボ対照試験						長期投与試験				
	うつ病			DNP			うつ病		DNP		
	P	40 mg	60 mg	P	40 mg	60 mg	40 mg	60 mg	40 mg	60 mg	
評価例数	156	239	231	222	139	141	108	157	141	266	
中枢神経系有害事象	29.5 (46)	59.8 (143)	55.4 (128)	18.0 (40)	36.7 (51)	36.2 (51)	62.0 (67)	63.7 (100)	32.6 (46)	41.7 (111)	
主な 事象	傾眠	12.2 (19)	34.3 (82)	30.3 (70)	9.9 (22)	22.3 (31)	27.0 (38)	30.6 (33)	38.9 (61)	13.5 (19)	17.3 (46)
	浮動性めまい	3.8 (6)	12.6 (30)	8.2 (19)	0.9 (2)	9.4 (13)	5.7 (8)	12.0 (13)	12.7 (20)	7.1 (10)	9.0 (24)
	頭痛	16.7 (26)	23.8 (57)	28.1 (65)	4.1 (9)	7.9 (11)	4.3 (6)	23.1 (25)	24.8 (39)	9.2 (13)	9.8 (26)
	体位性めまい	0.6 (1)	5.4 (13)	3.0 (7)	0	2.2 (3)	2.1 (3)	3.7 (4)	3.2 (5)	1.4 (2)	3.8 (10)
	感覚鈍麻	3.2 (5)	4.2 (10)	0.9 (2)	0	0	0	4.6 (5)	5.1 (8)	0.7 (1)	1.1 (3)
	味覚異常	0	1.3 (3)	1.3 (3)	0	1.4 (2)	1.4 (2)	0	3.2 (5)	0.7 (1)	1.9 (5)
	振戦	0	2.1 (5)	1.3 (3)	0	0.7 (1)	1.4 (2)	3.7 (4)	3.2 (5)	1.4 (2)	1.5 (4)

発現割合 (%) (発現例数)

a) P: プラセボ、40 mg: 本剤 40 mg、60 mg: 本剤 60 mg

以上より申請者は、FM 患者における本剤による中枢神経系のリスクは既承認効能・効果におけるリスクを上回ることではなく、新たな注意喚起を行う必要はないと考えることを説明した。

機構は、FM を対象とした国内第Ⅲ相試験ではプラセボ群と比較して本剤群で中枢神経系有害事象の発現割合が高く、特に傾眠、浮動性めまい及び頭痛は本剤群の約 5%以上の被験者で認めら

れていることから、本剤投与時にはこれらの事象の発現に十分に注意する必要があると考える。ただし機構は、FM を対象とした国内臨床試験において高度又は重篤な中枢神経系有害事象は認められておらず、既承認効能・効果と比較した場合にも FM 患者において中枢神経系有害事象の発現状況が大きく異なる傾向は認められていないことから、本剤による中枢神経系のリスクについて新たな注意喚起を行う必要はないと考える。なお機構は、中枢神経系有害事象の発現状況については、製造販売後調査においても引き続き情報収集する必要があると考える。

#### 4) 体重増加について

機構は、FM 患者における本剤による体重増加のリスクについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、FM を対象とした国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1-01: V9331 試験）の最終評価時におけるベースラインからの体重変化量は、プラセボ群-0.18±1.69 kg、本剤群-1.06±2.20 kg であり、有害事象としては、体重増加がプラセボ群 2 例及び本剤群 1 例、体重減少がプラセボ群 1 例及び本剤群 2 例に認められたことを説明した。そして申請者は、FM を対象とした国内長期継続投与試験（5.3.5.2-01: V9332 試験）の試験開始後 52 週における長期継続投与試験開始時からの体重変化量は 1.46 ± 3.07 kg であり、有害事象としては、体重増加が 12 例、体重減少が 1 例に認められたことを説明した。なお申請者は、国内長期継続投与試験における患者背景別の体重変化量について検討したところ、BDI-II における食欲変化が「増加」であった集団で体重変化量が多い傾向がみられたが、それ以外に体重増加に影響する因子は認められなかったことを説明した。

また申請者は、FM、うつ病及び DNP を対象とした国内臨床試験<sup>13) 14)</sup> の最終評価時におけるベースラインからの体重変化量別の被験者の割合は表 23 のとおりであり、7%以上体重が増加又は減少した被験者の割合が疾患ごとに大きく異なる傾向は認められなかったことを説明した。

表 23 国内臨床試験の最終評価時におけるベースラインからの体重変化量別の被験者の割合

対象疾患	プラセボ対照試験									長期投与試験				
	FM			うつ病			DNP			FM		うつ病		DNP
	P	60 mg		P	40 mg	60 mg	P	40 mg	60 mg	60 mg	40 mg	60 mg	40 mg	60 mg
投与群 <sup>b)</sup>	P	60 mg		P	40 mg	60 mg	P	40 mg	60 mg	60 mg	40 mg	60 mg	40 mg	60 mg
評価例数	196	194		151	235	226	210	131	127	146	108	157	133	231
-7%未満	2.0 (4)	6.2 (12)		2.0 (3)	2.6 (6)	3.5 (8)	1.9 (4)	0.8 (1)	3.1 (4)	2.1 (3)	18.5 (20)	5.7 (9)	1.5 (2)	2.2 (5)
-7%超、 +0%未満	59.7 (117)	66.5 (129)		55.6 (84)	65.5 (154)	66.8 (151)	47.6 (100)	63.4 (83)	54.3 (69)	30.8 (45)	31.5 (34)	36.9 (58)	36.1 (48)	31.6 (73)
+0%以上、 +7%未満	37.2 (73)	26.3 (51)		41.1 (62)	30.6 (72)	28.3 (64)	47.1 (99)	35.1 (46)	39.4 (50)	48.6 (71)	40.7 (44)	38.9 (61)	47.4 (63)	56.3 (130)
+7%以上	1.0 (2)	1.0 (2)		1.3 (2)	1.3 (3)	1.3 (3)	3.3 (7)	0.8 (1)	3.1 (4)	18.5 (27)	9.3 (10)	18.5 (29)	15.0 (20)	10.0 (23)

割合 (%) (該当例数)

a) プラセボ対照試験 - FM: 投与後 14 週、うつ病: 投与後 7 週又は 8 週、DNP: 投与後 12 週

長期投与試験 - FM: 試験開始後 50 週、うつ病: 試験開始後 52 週、DNP: 40 mg 投与集団で試験開始後 50 週又は 51 週、60 mg 投与集団で試験開始後 50 週

b) P: プラセボ、40 mg: 本剤 40 mg、60 mg: 本剤 60 mg

次に申請者は、FM を対象とした国内臨床試験（5.3.5.1-01: V9331 試験、5.3.5.2-01: V9332 試験）併合成績における体重の変動について、本剤投与開始前を起点とした体重変化量及び 7%以上の体重増加を示した被験者の割合の推移は図 1 のとおりであり、第Ⅲ相試験で本剤群であった被験者集団では、投与後 15 週に体重の減少が認められた後、徐々に回復し、43 週以降はベースラインからの増加が認められたこと、第Ⅲ相試験でプラセボ群であった被験者集団では、本剤投与後 4 週に体重の減少が認められた後、徐々に回復し、40 週以降はベースラインからの増加が認められたことを説明した。また申請者は、7%以上の体重増加を示した被験者の割合は、本剤投与期間が長

くなるのに伴って増加したことを説明した。さらに申請者は、うつ病及び DNP を対象とした国内臨床試験<sup>13) 14)</sup>についても同様の検討を行ったが、体重変化量の推移及び体重増加の発現時期に FM との大きな差異は認められなかったことを説明した。

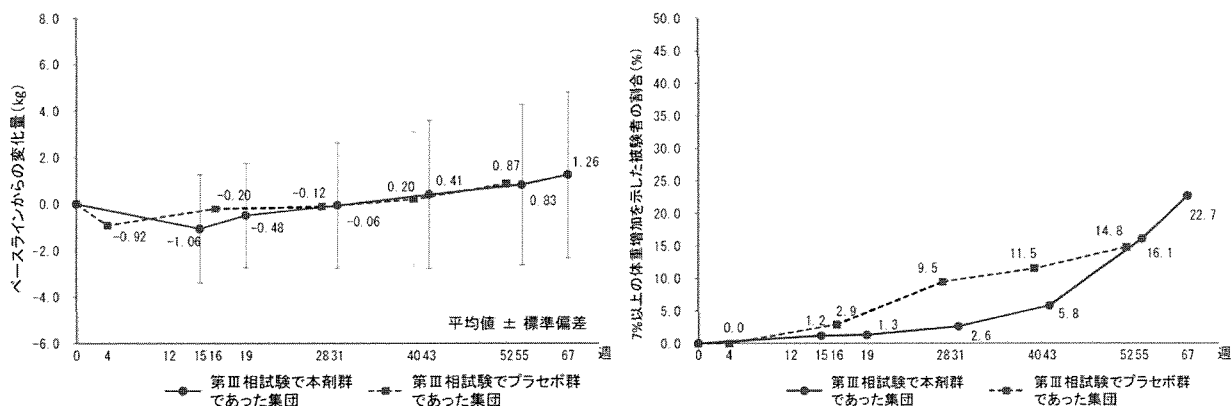


図1 FMを対象とした国内臨床試験併合成績における体重変化量及び7%以上の体重増加を示した被験者の割合の推移 (安全性解析対象集団、OC) (本剤投与開始時を0週とした)

機構は、本剤投与の体重増加が肝機能障害に及ぼす影響について、申請者に説明を求めた。

申請者は、FMを対象とした国内第Ⅲ相試験における体重増加<sup>17)</sup>ありの被験者はプラセボ群及び本剤群各2例であり、いずれの症例においても肝機能障害関連の有害事象<sup>15)</sup>は認められていないこと、長期継続投与試験における肝機能障害関連の有害事象の発現割合は、体重増加ありの集団で3.7% (1/27例)、体重増加なしの集団で8.2% (10/122例)であり、体重増加ありの集団で肝機能障害の発現のリスクが高くなる傾向は認められなかったことを説明した。

以上より申請者は、FM患者とうつ病及びDNP患者とで体重変化の傾向に差異は認められず、体重増加に伴って肝機能障害のリスクが高まる可能性も低いと考えることを説明した。

機構は、FMを対象とした国内臨床試験において、本剤長期投与時に体重が増加する傾向が認められ、臨床問題となるベースラインから7%以上の増加を示した被験者も20%近く認められていることから、本剤を長期間投与する際は体重の変動に注意が必要と考える。その上で機構は、FM患者における体重増加の発現頻度や体重変化量の推移は、既承認効能・効果と比較して大きく異なることはなく、体重増加と肝機能障害リスクとの明確な関連性も認められていないことから、FM患者に対し新たな注意喚起を行う必要はないと考える。なお機構は、本剤投与時の体重の変動については、製造販売後調査において引き続き情報収集する必要があると考える。

##### 5) 心血管系への影響について

機構は、FM患者における本剤による心血管系リスクについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、FMの代表的な合併症の一つに高血圧が報告されていること (Wolfe F et al, *Arthritis Rheum*, 40: 1560-1570, 1997、Robinson RL et al, *J Rheumatol*, 31: 1621-1629, 2004) を説明した上で、FMを対象とした国内臨床試験 (5.3.5.1-01: V9331試験、5.3.5.2-01: V9332試験) において、臨床

<sup>17)</sup> 本剤投与開始前と比較して7%以上の体重増加。

的に重要なバイタルサインの異常<sup>18)</sup>を示した被験者は、第Ⅲ相試験のプラセボ群で収縮期血圧減少3例、拡張期血圧減少2例、本剤群で拡張期血圧増加及び減少各1例が認められたのみであり、長期継続投与試験では認められなかったことを説明した。そして申請者は、FMを対象とした国内臨床試験における心血管系有害事象<sup>19)</sup>の発現割合は表24のとおりであり、高血圧及び動悸の発現割合が高かったこと、重篤な事象、投与中止に至った事象及び重症度が高度の事象は認められなかったこと、発現時期に一定の傾向は認められなかったことを説明した。

表24 FMを対象とした国内臨床試験における心血管系有害事象の発現割合

	第Ⅲ相試験		長期継続 投与試験
	プラセボ群	本剤群	
評価例数	196	194	149
心血管系有害事象	4.1 (8)	7.7 (15)	13.4 (20)
動悸	0.5 (1)	2.6 (5)	2.7 (4)
血中CPK上昇	1.5 (3)	1.5 (3)	0.7 (1)
血中コレステロール増加	0.5 (1)	1.0 (2)	0.7 (1)
血中トリグリセリド増加	1.0 (2)	1.0 (2)	2.7 (4)
胸部不快感	0	0.5 (1)	0
心拍数増加	0	0.5 (1)	0
失神	0	0.5 (1)	0
頻脈	0.5 (1)	0.5 (1)	0
高血圧	0	0	4.0 (6)
浮腫	0.5 (1)	0	2.0 (3)
左脚ブロック	0	0	0.7 (1)
右脚ブロック	0	0	0.7 (1)
意識消失	0	0	0.7 (1)
末梢性浮腫	0	0	0.7 (1)
プリントメタル狭心症	0	0	0.7 (1)
洞性頻脈	0	0	0.7 (1)

発現割合 (%) (発現例数)

また申請者は、既承認効能・効果の国内臨床試験<sup>13) 14)</sup>における心血管系有害事象の発現割合は、プラセボ対照試験において、うつ病のプラセボ投与集団で23.1% (36/156例)、本剤40及び60mg投与集団でそれぞれ23.8% (57/239例)及び24.2% (56/231例)、DNPのプラセボ投与集団で17.1% (38/222例)、本剤40及び60mg投与集団でそれぞれ25.9% (36/139例)及び16.3% (23/141例)、長期投与試験において、うつ病の本剤40及び60mg投与集団でそれぞれ42.6% (46/108例)及び36.3% (57/157例)、DNPの本剤40及び60mg投与集団でそれぞれ40.4% (57/141例)及び41.0% (109/266例)であったことを説明した。その上で申請者は、うつ病及びDNPと比較してFMでは心血管系有害事象の発現割合が低い傾向が認められたが、その要因は不明であること、個別事象では、発現割合の高い事象は、FMとうつ病及びDNPとの間に違いは認められたものの、FMで認められた事象はうつ病及びDNPの臨床試験でも認められている事象であったことを説明した。

<sup>18)</sup> 収縮期血圧増加: 180 mmHg以上、かつベースライン値から20 mmHg以上の上昇  
 収縮期血圧減少: 90 mmHg以下、かつベースライン値から20 mmHg以上の低下  
 拡張期血圧増加: 105 mmHg以上、かつベースライン値から15 mmHg以上の上昇  
 拡張期血圧減少: 50 mmHg以下、かつベースライン値から15 mmHg以上の低下  
 脈拍数増加: 120 bpm以上、かつベースライン値から15 bpm以上の増加  
 脈拍数減少: 50 bpm以下、かつベースライン値から15 bpm以上の減少

<sup>19)</sup> MedDRA SMQで「不整脈」、「心不全」、「脳血管障害」、「虚血性心疾患」又は「トルサード・ド・ポアント/QT延長」に該当する事象。

以上より申請者は、FM 患者における本剤の心血管系リスクは既承認効能・効果におけるリスクを上回ることはないと考えられ、添付文書において更なる注意喚起を行う必要性は低いと考えることを説明した。

機構は、提示された試験成績からは、FM 患者において既承認効能・効果を上回る心血管系への影響は認められていないことから、現行の添付文書に記載されているとおり、適宜血圧・脈拍数等を測定し、異常が認められた場合には、減量、休薬又は中止する等適切な処置を行う、高血圧又は心疾患のある患者では定期的に血圧・脈拍数等を測定するとの注意喚起を継続することで大きな問題はないと考える。なお機構は、FM 患者における本剤の心血管系への影響については、製造販売後調査において引き続き情報収集する必要があると考える。

## 6) 自殺関連有害事象及び敵意・攻撃性関連の有害事象について

### ① 自殺関連有害事象について

機構は、FM 患者における本剤による自殺関連事象の発現リスクについて説明するよう申請者に求めた。

まず申請者は、米国にて 1974～2009 年に実施された FM 患者 8186 人を対象とした疫学調査において、年齢及び性別で調整した死亡割合は FM 患者と国民全体と同程度であったが、自殺による死亡割合は国民全体では 1.4%なのに対し、FM 患者では 4.4%であったことが報告されており (Wolfe F et al, *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 63: 94-101, 2011)、FM 患者では一般集団と比較して自殺リスクが高くなることが示されていることを説明した。

その上で申請者は、FM を対象とした国内臨床試験 (5.3.5.1-01: V9331 試験、5.3.5.2-01: V9332 試験) における自殺関連有害事象<sup>20)</sup> の発現状況について、第Ⅲ相試験では認められず、長期継続投与試験で自傷行動が 0.7% (1/149 例) に認められたのみであったこと、当該自傷行動は本剤投与開始 190 日目に発現し、重篤な有害事象と判断され投与中止に至ったが、4 日目に回復し、本剤との因果関係は否定されていることを説明した。また申請者は、FM を対象とした海外プラセボ対照試験 (HMBO、HMCA、HMCJ 及び HMEF 試験併合成績) における自殺関連有害事象の発現割合は、プラセボ投与集団 0.4% (2/535 例) に対し、本剤投与集団 0.1% (1/876 例) であったことを説明した。

次に申請者は、FM を対象とした国内臨床試験でのコロンビア自殺評価スケール (C-SSRS) による評価において、自殺念慮の悪化は、第Ⅲ相試験のプラセボ群で 0.5% (1/196 例) 及び本剤群で 1.5% (3/194 例)、長期投与試験で 1.3% (2/149 例) に認められたが<sup>21)</sup>、いずれも治験責任医師により合併症 (うつ病) に伴う程度又は日常生活で考える程度のもと考えられ、有害事象とは判断されなかったこと、自殺行動の悪化は、第Ⅲ相試験では認められず、長期継続投与試験では 0.6% (1/149 例) に認められ、当該被験者では自傷行動が有害事象と判断されたことを説明した。

さらに申請者は、既承認効能・効果の国内臨床試験<sup>13) 14)</sup> における自殺関連有害事象の発現割合は、プラセボ対照試験において、うつ病のプラセボ投与集団で 1.3% (2/156 例)、本剤 40 及び 60

<sup>20)</sup> MedDRA SMQ で「自殺/自傷」に該当する事象。

<sup>21)</sup> 自殺念慮及び自殺行動の各評価項目で「はい」の数がベースラインと比較して 1 度でも多くなった被験者の割合。なお、長期継続投与試験では、長期継続投与試験で初発の被験者のみをカウントした。

mg 投与集団で 0.4% (1/239 例) 及び 0.9% (2/231 例)、DNP のプラセボ投与集団で 0% (0/222 例)、本剤 40 及び 60 mg 投与集団で 0% (0/139 例) 及び 0.7% (1/141 例)、長期投与試験において、うつ病の本剤 40 及び 60 mg 投与集団で 0.9% (1/108 例) 及び 1.9% (3/157 例)、DNP の本剤 40 及び 60 mg 投与集団で 0% (0/141 例) 及び 0.4% (1/266 例) であり、FM の臨床試験と比較して、自殺関連有害事象の発現状況が疾患ごとに明らかに異なる傾向は認められなかったことを説明した。

以上より申請者は、FM 患者における本剤の自殺関連事象の発現リスクは、既承認効能・効果と同程度と考えられ、添付文書において既に当該リスクに関する注意喚起を行っていることから、FM 患者に投与する上での新たな注意喚起を行う必要はないと考えることを説明した。

## ② 敵意・攻撃性関連の有害事象について

機構は、FM 患者における本剤による敵意・攻撃性関連事象の発現リスクについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、FM を対象とした国内臨床試験 (5.3.5.1-01: V9331 試験、5.3.5.2-01: V9332 試験) では敵意・攻撃性関連の有害事象<sup>22)</sup> は、発現しなかったことを説明した。そして申請者は、FM を対象とした海外プラセボ対照試験 (HMBO、HMCA、HMCJ 及び HMEF 試験併合成績) における敵意・攻撃性関連の有害事象の発現割合は、プラセボ投与集団 4.3% (23/535 例) に対し、本剤投与集団 2.7% (24/876 例) であり、発現割合の高かった事象は易刺激性、激越等であったことを説明した。

次に申請者は、既承認効能・効果の国内臨床試験<sup>13) 14)</sup> における敵意・攻撃性関連の有害事象の発現割合は、プラセボ対照試験において、うつ病のプラセボ投与集団で 0.6% (1/156 例)、本剤 40 及び 60 mg 投与集団で 2.5% (6/239 例) 及び 1.7% (4/231 例)、DNP のプラセボ投与集団で 0% (0/222 例)、本剤 40 及び 60 mg 投与集団で 0% (0/139 例) 及び 0.7% (1/141 例)、長期投与試験では、うつ病の本剤 40 及び 60 mg 投与集団で 2.8% (3/108 例) 及び 3.2% (5/157 例)、DNP の本剤 40 及び 60 mg 投与集団で 0.7% (1/141 例) 及び 1.1% (3/266 例) であり、FM では敵意・攻撃性関連事象は発現しなかったため詳細な比較はできないが、うつ病及び DNP でも敵意・攻撃性関連事象の発現例数は少なく、発現状況が疾患ごとに明らかに異なる傾向は認められなかったことを説明した。

以上より申請者は、本剤の敵意・攻撃性関連事象の発現リスクは、既承認効能・効果と同程度と考えられ、添付文書において既に当該リスクに関する注意喚起を行っていることから、FM 患者に投与する上での新たな注意喚起を行う必要はないと考えることを説明した。

機構は、提出された試験成績から、FM 患者における本剤の自殺及び敵意・攻撃性関連事象の発現リスクが、既承認効能・効果と比較して明らかに上回る可能性は低く、現時点で新たな対応は不要と考える。ただし機構は、FM を対象とした国内臨床試験では自殺傾向を有する患者は除外されていたこと、FM 患者はうつ症状を呈する割合が高く<sup>23)</sup>、また、一般集団と比較して自殺によ

<sup>22)</sup> MedDRA SMQ で「敵意/攻撃性」に該当する事象。

<sup>23)</sup> Epstein et al, *Psychosomatics*, 40: 57-63, 1999、Kassam et al, *BMC Musculoskelet Disord*, 7: 4-8, 2006、Raphael et al, *Pain*, 124: 117-125, 2006、Arnold et al, *Pain Med*, 8: 633-638, 2007

る死亡割合が高いと報告されていることを踏まえると、添付文書における注意喚起だけでなく、患者及びその家族に対しても、適正使用資材等を用いて十分に情報提供を行う必要があると考える。また機構は、FM 患者における本剤の自殺及び敵意・攻撃性関連事象の発現リスクについては、製造販売後調査においても検討する必要があると考える。

#### 7) 離脱症状及び反跳現象について

機構は、FM 患者における本剤投与中止時の離脱症状及び反跳現象の発現リスクについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、FM を対象とした国内臨床試験における投与終了又は中止時の漸減期間は、第Ⅲ相試験（5.3.5.1-01: V9331 試験）においては1週間、長期継続投与試験（5.3.5.2-01: V9332 試験）では2週間と設定していたこと、漸減期間中の離脱症状及び反跳現象関連の有害事象<sup>24)</sup>の発現状況について、第Ⅲ相試験では認められず、長期継続投与試験で薬剤離脱症候群が3.4%（5/149例）に認められたことを説明した。その上で申請者は、長期継続投与試験での薬剤離脱症候群はいずれも本剤との因果関係は否定されていないが、重症度はいずれも軽度、転帰は回復又は軽快であったことを説明した。また申請者は、FM を対象とした海外プラセボ対照試験<sup>3)</sup>及び長期投与試験（参考5.3.5.2-02: HMEH 試験）では、離脱症状及び反跳現象関連の有害事象は認められなかったことを説明した。

さらに申請者は、既承認効能・効果の国内臨床試験<sup>13) 14)</sup>においては、離脱症状及び反跳現象関連の有害事象は、うつ病の臨床試験では認められず、DNP のプラセボ対照試験の本剤60mg投与集団で軽度の薬剤離脱症候群が0.7%（1/141例）、DNP の長期投与試験の本剤60mg投与集団で中等度の離脱症候群が0.4%（1/266例）に認められたことを説明した。

以上より申請者は、FM 患者において離脱症状及び反跳現象の発現が臨床上問題となる可能性は、既承認効能・効果と同程度と考えられることを説明した。

機構は、漸減しながら中止した場合には、FM 患者における本剤の離脱症状及び反跳現象の発現リスクが、既承認効能・効果と比較して明らかに上回る可能性は低いと考えられることから、FM 患者に対しても、現行の添付文書に記載されているとおり、漸減して中止する旨の注意喚起を継続することで問題ないとする。ただし機構は、FM に対する本剤の通常用量は既承認効能・効果と異なること（「(3) 用法・用量について」の項参照）を踏まえ、離脱症状及び反跳現象の発現リスクについては、製造販売後調査においても情報収集する必要があると考える。

#### (3) 用法・用量について

機構は、本剤の FM に対する申請用法・用量の適切性について、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1-01: V9331 試験）における用法・用量の設定根拠を含めて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内第Ⅲ相試験では、① FM を対象とした海外プラセボ対照試験<sup>3)</sup>のうち HMCA 試験及び HMCJ 試験において、プラセボ群と比較して本剤60mg群で有意な改善が認められ（表9）、米国では FM に対して推奨用量60mg/日で承認されていたこと、② 日本人及び外国人で薬物動態

<sup>24)</sup> MedDRA SMQ で「薬物乱用、依存および離脱」に該当する事象。

に大きな差異は認められないこと、③ FM の診断方法、ガイドライン等で推奨されている治療方法、有病率や患者像に国内外で大きな違いはないと考えられたことから、本剤群の用量を 60 mg/日と設定したことを説明した。また申請者は、既承認効能・効果における本剤の国内承認用法・用量では 40 mg/日が通常用量とされているが、国内外で FM 患者における本剤 40 mg/日の有効性が検証されたデータは存在しないことから、FM を対象とした国内第Ⅲ相試験において本剤 40 mg/日の検討は行わず、海外で有効性及び安全性が確立されていた 60 mg/日のみを設定したことを説明した。その上で申請者は、国内第Ⅲ相試験及び長期継続投与試験（5.3.5.5.2-01: V9332 試験）において、本剤 1 日 1 回 60 mg の投与により臨床的に意味のある改善を示すと考えられ（「(1) 2) 国内第Ⅲ相試験における有効性について」の項参照）、安全性にも大きな問題は認められなかったこと（「(2) 本剤の安全性について」の項参照）から、日本人 FM 患者に対する通常用量は 60 mg と設定することが適切と考えることを説明した。

さらに申請者は、初期用量を 20 mg/日としたうつ病・うつ状態の国内プラセボ対照試験（A203C 試験）で、本剤投与開始後の良好な忍容性が確認されていたことを踏まえ、FM を対象とした国内第Ⅲ相試験でも初期用量を 20 mg/日と設定したこと、その結果、投与開始 1 週間の有害事象による中止割合は、プラセボ群で 1.5%（3/196 例）、本剤群で 2.6%（5/194 例）であり、両群間に大きな差異は認められなかったことを説明した。また申請者は、国内第Ⅲ相試験では、初期用量 20 mg/日を 1 週間投与した後、1 週間ごとに 20 mg/日ずつ 60 mg/日まで漸増すると設定したこと、その結果、本剤群の BPI 疼痛重症度（平均の痛み）は投与開始 2 週間後からプラセボ群と比較して改善が認められたことを説明した。以上より申請者は、日本人 FM 患者では、既存効能における承認用法・用量と同様に、初期用量として 20 mg/日を 1 週間投与し、その後は 1 週間以上の間隔を空けて 20 mg/日ずつ漸増することが適切と考えることを説明した。

機構は、申請者の説明を踏まえ、FM に対する申請用法・用量に大きな問題はないと考える。

#### (4) 海外における審査の経緯等について

機構は、米国においては本剤の FM の効能が追加承認されたものの、欧州においては不承認となった経緯について、欧州医薬品庁（EMA）からの指摘内容及びそれらに対する申請者の見解を説明するよう求めた。

申請者は、米国及び欧州において 2007 年 8 月に本剤の FM の効能追加申請を行い、米国においては 2008 年 6 月に FM の効能追加が承認されたが、欧州においては EMA より FM に対する本剤のベネフィット・リスクに否定的な見解が出され（European Medicines Agency, *Refusal Assessment for Cymbalta*, EMEA/H/C/572/II/26, 2008）、不承認となったこと、さらに欧州においてはプレガバリン及びミルナシプランも FM の効能追加は不承認となっており、現在欧州で FM の適応を有する薬剤はないことを説明した。その上で申請者は、EMA の見解として、1) 短期投与時の有効性、2) 長期投与時の有効性、3) 対象患者集団の適切性、4) 鎮痛効果に対する抗うつ作用の影響の 4 点が示されており、その詳細についてそれぞれ以下のように説明した。



## 1) 短期投与時の有効性について

申請者は、EMA より「4つの海外プラセボ対照試験（HMBO 試験、HMCA 試験、HMCJ 試験、HMEF 試験）<sup>3)</sup>のうち、主要評価項目で本剤の有効性が検証されたのは HMCA 試験及び HMCJ 試験のみであり、さらに、主要評価項目と QOL 等の副次評価項目で一貫した有効性が示されていない」との見解が示されたことを説明した。これに対し申請者は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1-01: V9331 試験）では、主要評価項目である BPI 疼痛重症度（平均の痛み）のベースラインから投与後 14 週までの変化量について、主要解析（MMRM 解析）ではプラセボ群に対する本剤群の優越性を検証できなかったものの、副次解析（共分散分析（LOCF））では本剤群でプラセボ群と比較して有意な改善を認めたことを説明した。また申請者は、疼痛に関する副次評価項目（BPI 疼痛重症度（平均の痛み）の 30%及び 50%改善率、FIQ 痛みのスコア等）や、その他の副次評価項目（FIQ 総スコア、PGI 改善度、CGI 改善度等）でも本剤群でプラセボ群を上回る改善の傾向が認められたことを説明した。したがって申請者は、国内第Ⅲ相試験では、疼痛及び QOL 評価において、ほぼ一貫して本剤群における有意な改善が認められており、日本人 FM 患者に対する本剤の短期投与時の有効性は確認されたと考えることを説明した。なお申請者は、米国における審査では、第Ⅲ相試験である HMCA 試験及び HMCJ 試験において本剤のプラセボに対する優越性が確認されていること等を踏まえ、投与開始 3 ヶ月までの本剤 60 mg/日の有効性について、特段の懸念は示されていないことを説明した。

## 2) 長期投与時の有効性について

申請者は、EMA より「長期投与試験においてプラセボ群を設定していないことから、本剤の長期投与時の有効性は示されていない」との見解が示されたことを説明した。これに対し申請者は、国内長期継続投与試験（5.3.5.2-01: V9332 試験）ではプラセボ群を設定していないものの、本剤 60 mg/日を 50 週間投与し、長期投与時の有効性を評価したこと、国内長期継続投与試験移行例における本剤投与開始時点を開始点とした BPI 疼痛重症度（平均の痛み）の変化量は図 2 のとおりであったことを説明した。そして申請者は、国内第Ⅲ相試験で本剤群であった集団では、投与後 6 週まで継続的に改善し、国内第Ⅲ相試験の漸減期間である投与後 15 週に一時的に悪化したが、その後は投与終了時まで長期に渡り改善が維持されたこと、国内第Ⅲ相試験でプラセボ群であった集団では、投与後 4 週まで継続的に改善し、その後は投与終了時まで改善が維持されたことを説明した。また申請者は、PGI 改善度、FIQ 総スコア等の副次評価項目においても、ベースラインと比較して改善が持続していたことを説明した。したがって申請者は、国内長期継続投与試験成績により、日本人 FM 患者に対する本剤の長期投与時の有効性は確認されたと考えることを説明した。なお申請者は、米国における審査では、本剤を 60 週間投与した海外長期投与試験（5.3.5.2-02: HMEH 試験）成績を基に、3 ヶ月を超える本剤投与時の統計学的な評価に基づく有効性のエビデンスは得られていないと結論されているものの、添付文書において本剤の投与期間を積極的に制限するような対応は取られていないことを説明した。

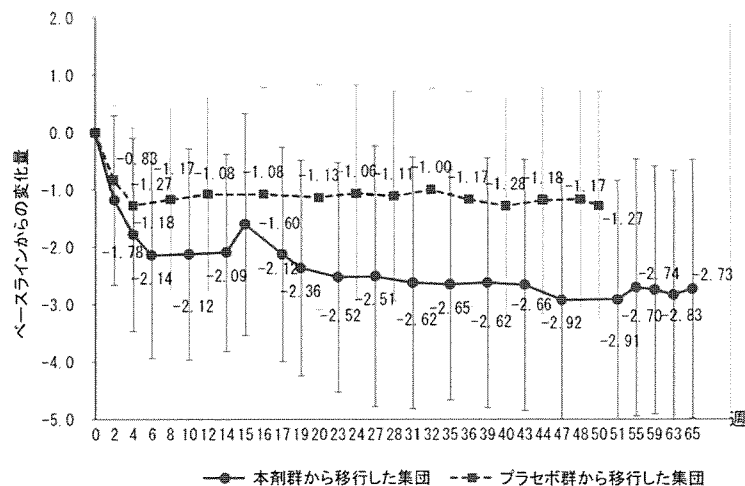


図2 国内長期継続投与試験移行例における本剤投与開始時点とを起点とした BPI 疼痛重症度（平均の痛み）変化量の経時推移（FAS、LOCF）

### 3) 対象集団の適切性について

申請者は、EMA より「欧州を含む複数の地域で実施された HMEF 試験で有効性が示されておらず、米国で実施された臨床試験成績を欧州での評価に外挿することは不適切である」との見解が示されたことを説明した。これに対し申請者は、本申請の主要な試験は国内臨床試験として実施され、日本人 FM 患者を対象に本邦の医療環境下で本剤の有効性及び安全性が評価されていることを説明した。

### 4) 本剤による抑うつ症状の改善が有効性評価に及ぼした影響

申請者は、EMA より「本剤の抗うつ効果と FM の痛みに対する効果の独立性が示されていない」との見解が示されたことを説明した。これに対し申請者は、国内第Ⅲ相試験における抑うつ症状に関する因子（うつ病の合併、BDI-II スコア）別のベースラインから投与後 14 週までの BPI 疼痛重症度（平均の痛み）の変化量は表 25 のとおりであり、うつ病合併患者の組入れが少数であったため、本試験成績から本剤の抗うつ効果と疼痛に対する効果の独立性について評価するのは困難であるが、いずれの部分集団においても本剤群での変化量がプラセボ群よりも大きい傾向が認められたことを説明した。また申請者は、海外プラセボ対照試験<sup>3)</sup>のうち HMBO 試験、HMCJ 試験及び HMEF 試験では一定数のうつ病合併患者が組み入れられていた（全体の 22~38%）が、表 25 と同様のうつ病の合併有無及び BDI-II スコアによる部分集団解析を実施した結果、いずれの部分集団においても本剤群での BPI 疼痛重症度（平均の痛み）の最終評価時点の変化量はプラセボ群よりも大きい傾向が認められたことを説明した。

表 25 国内第Ⅲ相試験における抑うつ症状に関する因子別の  
BPI 疼痛重症度（平均の痛み）の投与 14 週時点の変化量（FAS、MMRM 解析）

		プラセボ群		本剤群		プラセボとの差 <sup>d)</sup>
		ベースライン値 <sup>a)</sup>	変化量 <sup>b)</sup>	ベースライン値 <sup>a)</sup>	変化量 <sup>b)</sup>	
うつ病の合併	あり	5.57 ± 0.79 (7)	-0.25 ± 0.73 (3)	6.88 ± 1.46 (8)	-1.89 ± 0.57 (6)	-1.64 [-3.79, 0.50]
	なし	6.15 ± 1.36 (188)	-1.83 ± 0.14 (144)	6.01 ± 1.27 (183)	-2.12 ± 0.14 (157)	-0.29 [-0.68, 0.10]
ベースライン BDI-II スコア <sup>c)</sup>	< 14.00	5.96 ± 1.28 (99)	-1.37 ± 0.45 (77)	6.02 ± 1.19 (87)	-1.85 ± 0.46 (76)	-0.48 [-1.02, 0.06]
	≥ 14.00	6.30 ± 1.40 (96)	-1.63 ± 0.29 (70)	6.07 ± 1.37 (104)	-1.84 ± 0.27 (87)	-0.21 [-0.76, 0.34]
BDI-II スコアの 最終変化量 <sup>c)</sup>	< -2.00	6.17 ± 1.37 (78)	-1.86 ± 0.31 (65)	6.03 ± 1.35 (105)	-2.07 ± 0.27 (97)	-0.21 [-0.76, 0.33]
	≥ -2.00	6.10 ± 1.34 (117)	-1.16 ± 0.39 (82)	6.07 ± 1.21 (86)	-1.40 ± 0.42 (66)	-0.24 [-0.78, 0.31]
BDI-II スコアの 50%改善	あり	6.05 ± 1.28 (44)	-2.01 ± 0.51 (38)	5.89 ± 1.36 (75)	-2.11 ± 0.47 (70)	-0.11 [-0.81, 0.59]
	なし	6.15 ± 1.37 (151)	-1.45 ± 0.26 (109)	6.15 ± 1.23 (116)	-1.68 ± 0.26 (93)	-0.23 [-0.68, 0.23]

- a) 平均値 ± 標準偏差（評価例数）  
b) ベースラインから投与後 14 週までの変化量  
c) MMRM 解析に基づく調整平均値 ± 標準誤差（投与後 14 週の評価例数）  
固定効果: 投与群、評価時点及び投与群と評価時点の交互作用  
共変量: ベースライン値及びうつ病合併の有無  
誤差分散の共分散構造: 無構造 (unstructured)  
d) 本剤群-プラセボ群 [95%信頼区間]  
e) 中央値により層別

以上より申請者は、日本人 FM 患者における本剤の抗うつ効果と FM に伴う疼痛に対する効果の独立性は示されていると考えることを説明した。なお申請者は、米国における審査では、本剤の治療効果は、うつ病を合併していない患者と比較してうつ病を合併した患者でより明確であったものの、臨床試験成績は全患者集団で本剤が有効であることを支持しており、うつ病を合併した患者集団によって全体の有効性が示されたわけではないとの見解が提示されていることを説明した。

機構は、国内第Ⅲ相試験の主要解析においてプラセボに対する本剤の優越性は示されなかったものの、副次解析ではプラセボに対する本剤の統計学的有意差は認められており、本剤による FM に伴う疼痛の改善は FIQ 総スコアや PGI、CGI の改善を伴うものであったことを踏まえると、日本人 FM 患者の疼痛に対する本剤短期投与時の有効性は期待できると考える。また機構は、長期継続投与試験ではプラセボ群が設定されておらず、厳密な評価は困難であるが、本剤投与開始後約 1 年間にわたりベースラインからの改善が維持されていたことを踏まえると、長期投与時の有効性についても大きな問題はないと考える。そして機構は、国内第Ⅲ相試験ではうつ病合併患者が限られていたことから、本剤の抗うつ効果の影響を評価することには限界があるが、BDI-II スコア別の成績及び海外試験での部分集団解析結果を踏まえると、本剤は FM 患者において、抗うつ効果に依らない鎮痛効果を期待できると考える。以上より機構は、EMA からの指摘を考慮した場合にも、本剤の日本人 FM 患者におけるベネフィットが否定されるものではないと考える。

#### (5) 臨床的位置付けについて

機構は、FM の薬物療法における本剤の臨床的位置付けについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内外の FM に関する診療ガイドライン<sup>25)</sup> では、FM は全身性の疼痛とともに多様な症状を呈する疾患で、発現状況や重症度は患者によって異なり、現在確立された治療方法はな

<sup>25)</sup> 日本線維筋痛症学会編、線維筋痛症診療ガイドライン 2013, 2013、Carville SF et al, *Ann Rheum Dis*, 67: 536-41, 2008、Hauser W et al, *European Journal of Pain*, 14: 5-10, 2010、Hauser W et al, *GMS German Medical Science*, 6: 1-11, 2008、Fitzcharles MA, *Pain Res Manag*, 18: 119-126, 2013

く、個々の患者の症状に合った最適な治療を選択する必要があるとされていること、治療薬として、プレガバリン、アミノトリプチリン塩酸塩、本剤を含むセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬、選択的セロトニン取り込み阻害薬、トラマドール塩酸塩等が推奨されていることを説明した。そして申請者は、ガイドラインでは国内外で類似した薬剤が推奨されているものの、米国では FM に対して本剤、ミルナシプラン塩酸塩及びプレガバリンの 3 剤が承認されているのに対し、本邦で承認されている薬剤はプレガバリンのみであり、治療選択肢は限られていることを説明した。また申請者は、プレガバリンは、主に中枢神経系の電位依存性カルシウムチャンネルの  $\alpha_2\delta$  サブユニットへの結合を介して興奮性神経伝達物質の放出を抑制することにより鎮痛効果を発揮すると考えられており、FM を対象とした国内試験での主な副作用としては、傾眠、浮動性めまい、体重増加等が報告されている（プレガバリン添付文書）のに対し、本剤は 5-HT 及び NA の再取り込み阻害作用による下行性疼痛抑制系の活性化により鎮痛効果を発揮すると考えられており、FM を対象とした国内臨床試験での主な副作用は、傾眠、悪心、便秘等であったことを説明した。その上で申請者は、本剤は、FM に係る効能・効果を有する既承認薬と作用機序や安全性プロファイルが異なること、国内外臨床試験成績から FM の主症状である疼痛を改善することが期待されること、想定される副作用については添付文書の注意喚起によってリスク管理が可能と考えられることを勘案すると、本剤は本邦における FM の治療に新たな選択肢を提供するものと考えられることを説明した。

機構は、実施された国内第Ⅲ相試験において、FM に伴う疼痛に対する本剤の有効性は検証されなかったものの、日本人 FM 患者における本剤の有効性は期待できると考えており（「(1) 2) 国内第Ⅲ相試験における有効性について」の項参照）、国内臨床試験において安全性に大きな問題は認められていないことを踏まえると、本剤は FM の薬物治療において選択肢の一つになり得ると考える。

#### (6) 製造販売後の対応について

機構は、FM 患者を対象とした国内外臨床試験成績、既承認効能・効果における安全性情報等を踏まえると、FM 患者に本剤を投与した際のセロトニン症候群、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群、痙攣・幻覚、肝機能障害・肝炎・黄疸、Stevens-Johnson 症候群、アナフィラキシー反応、高血圧クリーゼ、尿閉、悪性症候群、自殺行動・自殺念慮及び敵意・攻撃性の発現状況については、製造販売後調査において検討する必要があると考える。また機構は、製造販売後調査においては、患者背景（年齢、性別、体重、前治療薬、うつ病合併の有無等）及び併用薬が有効性及び安全性に及ぼす影響、中枢神経系有害事象、体重変動、心血管系有害事象並びに離脱症状及び反跳現象の発現状況についても併せて情報収集する必要があると考える。

なお申請者からは、本剤の製造販売後調査として、FM 患者を対象に、目標症例数 200 例、1 症例当たりの観察期間を 52 週間とする特定使用成績調査を実施予定であることが説明されている。

また機構は、FM は複雑な病態を呈し、他のリウマチ性疾患、精神疾患との鑑別も含め適切な診断が求められること、現時点において本邦の医療現場では FM の疾患概念や治療について十分に認知されているとは言い難い状況であることを踏まえると、添付文書において FM の診断は、米

国リウマチ学会の分類（診断）基準等の国際的な基準に基づき慎重に実施し、確定診断された場合にのみ投与するよう注意喚起するとともに、関連学会等との協力の下、FMの疾患概念、診断基準及び治療方法並びに本剤の使用方法について、医療現場に対して適切な情報提供を行うことが重要と考える。

機構は、これらの対応の適切性については、専門協議における議論を踏まえ最終的に判断したいと考える。

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

#### 1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

#### 2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.1-01、5.3.5.2-01）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長に改善すべき事項として通知した。

〈改善すべき事項〉

#### 実施医療機関

- ・一部の被験者における治験参加継続にかかる再同意取得に関する手続きの不備

### Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、本剤の線維筋痛症に伴う疼痛に対する有効性は頑健性をもって示されたとは言えないものの、副次解析や副次評価項目の結果、海外臨床試験成績等からは日本人線維筋痛症患者における本剤の有効性は期待できると考えられること、本邦における線維筋痛症の治療選択肢は極めて限られていることを踏まえると、現時点で本剤を医療現場に提供することに意義はあると考える。本剤の有効性及び承認の可否については、専門協議における議論を踏まえてさらに検討したい。

専門協議での検討を踏まえて、本剤の有効性は期待でき、現時点で本剤を医療現場に提供する意義があると判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

## 審査報告 (2)

平成 27 年 4 月 9 日

### I. 申請品目

[販 売 名]	サインバルタカプセル 20 mg、同カプセル 30 mg
[一 般 名]	デュロキセチン塩酸塩
[申 請 者 名]	塩野義製薬株式会社
[申請年月日]	平成 26 年 6 月 26 日

### II. 審査内容

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

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

#### (1) サインバルタカプセル 20 mg、同カプセル 30 mg（以下、「本剤」）の有効性について

専門協議においては、本剤の有効性について、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1-01: V9331 試験）における BPI (Brief Pain Inventory) 疼痛重症度 (平均の痛み) の共分散分析 (Last Observation Carried Forward, Baseline Observation Carried Forward) を用いた解析結果の解釈は慎重に行うべきとの意見が専門委員から出された。さらに、審査報告 (1)（表 1、表 2 及び表 5）において用いられた解析方法は、欠測メカニズムとして Missing At Random 又は Missing Completely At Random を想定した解析方法であることから、Missing Not At Random（以下、「MNAR」）を想定した解析も実施した上で、本剤の有効性について改めて検討すべきとの意見が出された。これを踏まえ機構は、MNAR を想定した解析を実施した上で、その結果も含めて国内第Ⅲ相試験における本剤の有効性について考察するよう申請者に求めた。

申請者は、MNAR を想定した解析方法として、Pattern Mixture Model（以下、「PMM」）を用いた感度解析を実施したことを説明した。また申請者は、当該解析においては、多重補完法により BPI 疼痛重症度（平均の痛み）の欠測値を補完した後、効果不十分・悪化による中止例の欠測値に対しては補完された値に感度パラメータを用いて調整を行い、主要解析と同様の MMRM による解析を適用したこと、感度パラメータは効果不十分・悪化による中止例での最終評価時とその直前の評価時の BPI 疼痛重症度（平均の痛み）の変化量を参考に、0.05 から 0.35 まで 0.05 間隔で設定したことを説明した。その上で申請者は、PMM を用いた解析結果ではいずれの感度パラメータにおいても本剤群の BPI 疼痛重症度（平均の痛み）の最終変化量はプラセボ群と比較して大きかったこと、感度パラメータを大きくするほど群間差は広がり、感度パラメータが 0.15 以上の場合

には本剤群とプラセボ群の間に統計学的な有意差が認められたことを説明した。以上より申請者は、適切な感度パラメータを設定することは難しいものの、感度パラメータの変化に伴い群間差に変動が認められることは、効果不十分・悪化による中止例が本剤の有効性評価に影響を及ぼした可能性を示唆する結果であると考えられることを説明した。

機構は、審査報告（I）で提示された解析結果に加えて、PMMによる解析結果を踏まえても、効果不十分・悪化による中止例が本剤の有効性評価に影響を及ぼした可能性はあるものと考えられる。その上で機構は、これらの解析結果のみをもって本剤の有効性が期待できると結論することは困難であるものの、これらの解析結果に加え、BPI疼痛重症度（平均の痛み）以外の疼痛に係る評価項目においてもプラセボ群と比較して本剤群で症状の改善傾向が認められること、疼痛の改善に伴いFIQ（Fibromyalgia Impact Questionnaire）総スコア等の随伴症状に係る副次評価項目においても一貫して本剤群で改善傾向が認められていること、複数の海外プラセボ対照試験において線維筋痛症（以下、「FM」）に伴う疼痛に対する有効性が検証されていることを踏まえると、日本人FM患者において本剤の有効性は期待できるものと考えられる。さらに機構は、本剤は既に国内外の治療ガイドラインにおいてFM治療薬として推奨されている一方で、本邦の医療現場ではFMに使用可能な薬剤が極めて限られていることを勘案すると、現時点で本剤をFMの治療薬として本邦の医療現場に提供する意義はあるものと考えられる。

なお、上記の機構の考えは、専門委員より支持された。

## （2）医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（I）の「II. 3. <審査の概略>（6）製造販売後の対応について」の項における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）として、表26に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表27に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表26 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> <li>・肝障害</li> <li>・皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）</li> <li>・セロトニン症候群</li> <li>・抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）</li> <li>・痙攣、幻覚</li> <li>・アナフィラキシー反応</li> <li>・高血圧クリーゼ</li> <li>・尿閉</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・自殺行動、自殺念慮</li> <li>・悪性症候群</li> <li>・敵意、攻撃性</li> <li>・離脱症状、反跳現象</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・なし</li> </ul>
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> <li>・日常診療下における長期投与における有効性</li> </ul>		

表27 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>・市販直後調査</li> <li>・特定使用成績調査</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・医療従事者向け資材の作成、提供</li> <li>・患者向け資材の作成、提供</li> <li>・市販直後調査による情報提供</li> </ul>

以上を踏まえ機構は、上記の事項を検討するための製造販売後調査を実施するよう申請者に求めた。

申請者は、線維筋痛症患者を対象として、表 28 に示す特定使用成績調査を実施することを説明した。

表 28 特定使用成績調査計画の骨子（案）

目的	線維筋痛症に伴う疼痛に対する本剤の長期使用（52 週）実態下の安全性及び有効性を検討する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	本剤の使用経験のない線維筋痛症に伴う疼痛患者
観察期間	52 週間
予定症例数	300 例
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>・患者背景（年齢、性別、線維筋痛症の診断基準・診断結果、臨床症状、重症度分類、発現時期、既往歴・合併症等）</li> <li>・本剤の投与状況（投与量、投与量変更理由、中止・終了理由、離脱症状・反跳現象の有無等）</li> <li>・本剤以外の線維筋痛症に伴う疼痛治療薬の使用状況</li> <li>・有害事象の発現状況</li> <li>・バイタルサイン、体重、臨床検査</li> <li>・BPI 疼痛重症度、CGI 改善度、SF-12、BDI-II</li> </ul>

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

### Ⅲ. 審査報告（1）の訂正事項

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

頁	行	訂正前	訂正後
15	9	PGI (Patient Global Impressions of Improvement) <u>改善度</u> 及び CGI (Clinical Global Impressions of Improvement) <u>改善度</u>	PGI <u>改善度</u> ( Patient Global Impressions of Improvement) 及び CGI <u>改善度</u> (Clinical Global Impressions of Improvement)
21	表 16	DPN	DNP
25	22	表 23:1 列目 - 7%未満 - 7%超、+ 0%未満 + 0%以上、+ 7%未満	- 7%以下 - 7%超、+ 0%以下 + 0%超、+ 7%未満
35	2	アミノトリブチリン塩酸塩	アミトリブチリン塩酸塩

### Ⅳ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、下記の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。本剤は新効能医薬品及び新用量医薬品であることから、今回追加される効能・効果及び用法・用量に対する再審査期間は 4 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

- [効能・効果]
1. うつ病・うつ状態
  2. 糖尿病性神経障害に伴う疼痛
  3. 線維筋痛症に伴う疼痛

（下線部今回追加）



[用法・用量]

1. うつ病・うつ状態、糖尿病性神経障害に伴う疼痛

通常、成人には1日1回朝食後、デュロキセチンとして40 mg を経口投与する。投与は1日20 mg より開始し、1週間以上の間隔を空けて1日用量として20 mg ずつ増量する。

なお、効果不十分な場合には、1日60 mg まで増量することができる。

2. 線維筋痛症に伴う疼痛

通常、成人には1日1回朝食後、デュロキセチンとして60 mg を経口投与する。投与は1日20 mg より開始し、1週間以上の間隔を空けて1日用量として20 mg ずつ増量する。

(下線部今回追加)

[承認条件] 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。