

再審査報告書

令和元年 5 月 7 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	① リリカカプセル 25 mg ② リリカカプセル 75 mg ③ リリカカプセル 150 mg ④ リリカ OD錠 25 mg ⑤ リリカ OD錠 75 mg ⑥ リリカ OD錠 150 mg
有 効 成 分 名	プレガバリン
申 請 者 名	ファイザー株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	1. 神経障害性疼痛 2. 線維筋痛症に伴う疼痛
承 認 の 用 法 ・ 用 量	1. 神経障害性疼痛 通常、成人には初期用量としてプレガバリン 1日 150 mg を 1日 2回に分けて経口投与し、その後 1週間以上かけて 1日用量として 300 mg まで漸増する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日最高用量は 600 mg を超えないこととし、いずれも 1日 2回に分けて経口投与する。 2. 線維筋痛症に伴う疼痛 通常、成人には初期用量としてプレガバリン 1日 150 mg を 1日 2回に分けて経口投与し、その後 1週間以上かけて 1日用量として 300 mg まで漸増した後、300～450 mg で維持する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日最高用量は 450 mg を超えないこととし、いずれも 1日 2回に分けて経口投与する。
承 認 年 月 日	1.a) ①②③ 平成 22 年 4 月 16 日 (効能・効果「帯状疱疹後神経痛」) 1.b) ①②③ 平成 22 年 10 月 27 日 (効能・効果「末梢性神経障害性疼痛」へ変更) 1.c) ①②③ 平成 25 年 2 月 28 日 (効能・効果「神経障害性疼痛」へ変更) 2. ①②③ 平成 24 年 6 月 22 日 (「線維筋痛症に伴う疼痛」の効能追加) 1.2. ④⑤⑥ 平成 29 年 2 月 17 日 (剤形追加)
再 審 査 期 間	1.a) 8 年 1.b) 1.a) の残余期間 (平成 22 年 10 月 27 日～平成 30 年 4 月 15 日) 1.c) 1.a) の残余期間 (平成 25 年 2 月 28 日～平成 30 年 4 月 15 日) 2. 1.a) の残余期間 (平成 24 年 6 月 22 日～平成 30 年 4 月 15 日) 1.2. ④⑤⑥ 1.a) の残余期間 (平成 29 年 2 月 17 日～平成 30 年 4 月 15 日)
承 認 条 件	なし
備 考	

提出された資料から、本品目について、カテゴリー1 (医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。) と判断した (別紙参照)。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

リリカカプセル 25 mg、同カプセル 75 mg、同カプセル 150 mg、同 OD 錠 25 mg、同 OD 錠 75 mg 及び同 OD 錠 150 mg、(以下、「本剤」)については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

2. 製造販売後調査等の概要

表 1 に示す使用成績調査、表 2 及び表 3 に示す特定使用成績調査が実施された。

表 1 使用成績調査の概要

使用成績調査	
目的	神経障害性疼痛に対する本剤の製造販売後の日常診療下における安全性及び有効性について、下記の点を把握する。 ① 使用上の注意から予測できない副作用（未知の副作用） ② 使用実態下における副作用の発生状況 ③ 安全性・有効性等に影響を与える要因
重点調査項目	1. 末梢性浮腫、浮腫に関連する事象 2. 浮動性めまい、傾眠、意識消失、失神、事故による外傷の可能性 3. 視覚関連事象
調査方法	中央登録方式
対象患者	本剤の投与経験のない神経障害性疼痛の患者
実施期間	平成 23 年 1 月から平成 29 年 4 月
目標症例数	3,400 例
観察期間	本剤投与開始日から 13 週まで
実施施設数	408 施設
収集症例数	3,827 例
安全性解析対象症例数	3,613 例
有効性解析対象症例数	3,567 例
備考	

表 2 特定使用成績調査の概要

特定使用成績調査（長期使用に関する調査）	
目的	神経障害性疼痛に対する本剤の製造販売後の日常診療下における長期使用の安全性及び有効性について検討する。
重点調査項目	1. 末梢性浮腫、浮腫に関連する事象 2. 浮動性めまい、傾眠、意識消失、失神、事故による外傷の可能性 3. 視覚関連事象
調査方法	次項の対象患者に該当する患者全例を登録
対象患者	本剤の使用成績調査に登録され、本剤投与開始13週以降も投与が継続されている神経障害性疼痛の患者
実施期間	平成 23 年 4 月から平成 29 年 4 月
目標症例数	本剤投与開始 52 週以上で最大 104 週までの症例 310 例
観察期間	本剤の使用成績調査の観察期間である13週間から継続して、本剤投与開始14週から104週まで
実施施設数	160 施設
収集症例数	891 例
安全性解析対象症例数	800 例
有効性解析対象症例数	791 例
備考	

表3 特定使用成績調査の概要

特定使用成績調査（線維筋痛症に対する調査）	
目的	線維筋痛症に対する本剤の製造販売後の日常診療下における安全性及び有効性について、下記の点を把握する。 ① 使用実態下における副作用の発生状況 ② 安全性・有効性等に影響を与える要因
重点調査項目	1. 末梢性浮腫、浮腫に関連する事象 2. 浮動性めまい、傾眠、意識消失、失神、事故による外傷の可能性 3. 視覚関連事象
調査方法	中央登録方式
対象患者	本剤の投与経験のない線維筋痛症の患者
実施期間	平成24年12月から平成28年9月
目標症例数	500例（男性患者は50例以上）
観察期間	本剤投与開始日から52週まで
実施施設数	48施設
収集症例数	534例
安全性解析対象症例数	499例
有効性解析対象症例数	442例
備考	

3. 追加のリスク最小化活動の概要

本剤については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1. 使用成績調査

4.1.1. 副作用発現状況

本調査の安全性解析対象症例における副作用発現割合は15.0%（543/3,613例）であり、承認時までの臨床試験における副作用発現割合65.9%（1,448/2,197例）を上回るものではなかった。本調査における副作用は承認時までの臨床試験における副作用と比較して種類及び発現傾向に著しい違いはなく、特徴的な副作用は認められなかったことから、安全性上特記すべき事項はないと考えた。本調査で認められた主な副作用（重点調査項目については基本語で10例以上、その他は20例以上の発現）の事象名と発現症例数（発現割合）は表4のとおりであった。

表4 使用成績調査における主な副作用の発現状況

副作用名	発現症例数（発現割合%）
神経系障害	366（10.1）
傾眠*	133（3.7）
浮動性めまい*	235（6.5）
眼障害	16（0.4）
霧視*	10（0.3）
耳および迷路障害	27（0.7）
回転性めまい	27（0.7）
胃腸障害	63（1.7）
悪心	22（0.6）
一般・全身障害および投与部位の状態	81（2.2）
浮腫*	22（0.6）
末梢性浮腫*	30（0.8）

*：重点調査項目

MedDRA/J version 20.0

4.1.2. 重点調査項目

重点調査項目の副作用（基本語で10例以上の発現）の事象名と発現症例数（発現割合）は表4のとおりであった。主な副作用として浮動性めまい（235例）、傾眠（133例）が認められた。しかし、本調査における副作用は承認時までの臨床試験における副作用と比較して種類及び発現傾向に著しい違いはなく、特徴的な副作用は認められなかったことから、安全性上特記すべき事項はないと考えた。

4.2. 特定使用成績調査（長期使用に関する調査）

4.2.1. 副作用発現状況

本調査は使用成績調査の観察期間（本剤投与13週まで）終了後、14週から104週までを継続調査したものである。安全性解析対象800例のうち、副作用は102例に133件認められ、副作用発現割合は12.8%であり、使用成績調査の結果と同程度であった。本調査で認められた主な副作用（重点調査項目については基本語で3例以上、その他は6例以上の発現）の事象名と発現症例数（発現割合）は表5のとおりであった。使用成績調査と比べて、副作用の種類及び発現傾向に著しい違いはなく、特徴的なものは認められなかったことから、本剤の長期投与においても、安全性上、特記すべき事項はないと考えられた。

表5 特定使用成績調査における主な副作用の発現状況

副作用名	発現症例数（発現割合%）
神経系障害	65（8.1）
傾眠*	36（4.5）
浮動性めまい*	34（4.3）
眼障害	4（0.5）
霧視*	3（0.4）
胃腸障害	14（1.8）
便秘	8（1.0）
一般・全身障害および投与部位の状態	17（2.1）
顔面浮腫*	4（0.5）
浮腫*	5（0.6）
末梢性浮腫*	9（1.1）

*：重点調査項目

MedDRA/J version 20.0

4.2.2. 重点調査項目

重点調査項目の副作用（基本語で3例以上の発現）の事象名と発現症例数（発現割合）は表5のとおりであった。主な副作用として傾眠（36例）、浮動性めまい（34例）、末梢性浮腫（9例）が認められ、使用成績調査の結果と類似の結果であった。

4.3. 特定使用成績調査（線維筋痛症に対する調査）

4.3.1. 副作用発現状況

安全性解析対象499例のうち、副作用は127例に185件認められ、副作用発現割合は25.5%であり、使用成績調査の結果より高かったが、承認時の副作用発現割合65.9%（1,448/2,197例）を上回るものではなかった。本調査で認められた主な副作用（重点調査項目については2例以上、その他は4例以上の発現）の事象名と発現症例数（発現割合）は表6のとおりであった。体重増加の発現割合は、使用成績調査の0.5%及び特定使用成績調査（長期調査に関する調査）の1.0%と比較し、本調

査では3.4%と高かったが、患者背景を検討した結果、併用薬剤ありの集団での発現割合が4.2%（17/404例）、併用薬剤なしの集団での発現割合は0%（0/95例）であった。また、承認時の体重増加の副作用発現割合は8.7%であり、特に対応すべき問題ではないと判断した。体重増加以外に本調査において特徴的なものは認められなかった。

表 6 特定使用成績調査における主な副作用の発現状況

副作用名	発現症例数（発現割合%）
神経系障害	70（14.0）
傾眠 [※]	35（7.0）
浮動性めまい [※]	37（7.4）
眼障害	5（1.0）
霧視 [※]	3（0.6）
胃腸障害	28（5.6）
悪心	8（1.6）
胃炎	4（0.8）
便秘	10（2.0）
肝胆道系障害	4（0.8）
肝機能異常	4（0.8）
一般・全身障害および投与部位の状態	16（3.2）
浮腫 [※]	3（0.6）
末梢性浮腫 [※]	3（0.6）
臨床検査	18（3.6）
体重増加	17（3.4）

※2：重点調査項目

MedDRA/J version 20.0

4.3.2. 重点調査項目

重点調査項目の副作用（基本語で2例以上の発現）の事象名と発現症例数（発現割合）は表6のとおりであった。主な副作用として浮動性めまい（37例）、傾眠（35例）が認められ、使用成績調査の結果より高かったが、本調査に特徴的な副作用は認められなかった。

4.4. 副作用及び感染症

再審査期間中に独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した重篤な副作用は 3,647 例 6,155 件であり、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できる及び予測できない重篤な副作用はそれぞれ 1,916 例 2,461 件、2,369 例 3,694 件、予測できない非重篤な副作用は 2,733 例 3,342 件であった。なお、感染症報告はなかった。

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない主な副作用（重篤 30 件以上、又は総数で 60 件以上の発現）は表 7 のとおりであった。いずれも患者の基礎疾患や合併症、併用薬による影響が疑われるもの、あるいは本剤投与状況や経過等の詳細情報が不十分な症例が大部分であり、本剤との関連性が明確な症例は集積していないことから、「使用上の注意」への追記は行わず、今度も同様の情報収集に努めることとした。

表7 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	4,872	7,138	2,415	3,796	2,733	3,342
感染症および寄生虫症	170	190	88	101	85	89
肺炎	31	31	31	31	0	0
精神障害	190	209	104	116	92	93
幻覚	30	30	30	30	0	0
譫妄	94	96	83	84	12	12
神経系障害	651	773	474	573	188	200
起立障害	34	34	34	34	0	0
認知症	44	44	44	44	0	0
痙攣発作	51	51	44	44	7	7
呼吸器、胸郭および縦隔障害	362	432	197	252	169	180
呼吸困難	40	40	40	40	0	0
胃腸障害	542	627	225	265	324	362
悪心	35	35	33	33	2	2
筋骨格系および結合組織障害	243	262	122	135	124	127
筋力低下	48	48	47	47	1	1
腎および尿路障害	494	540	209	225	296	315
着色尿	103	103	4	4	99	99
尿閉	136	136	136	136	0	0
頻尿	69	69	1	1	68	68
一般・全身障害および投与部位の状態	687	778	461	531	232	247
死亡	33	33	33	33	0	0
状態悪化	91	97	45	50	47	47
浮腫	40	40	40	40	0	0
歩行障害	50	50	50	50	0	0
歩行不能	34	34	34	34	0	0
末梢性浮腫	41	41	40	40	1	1
無力症	37	37	37	37	0	0
薬物相互作用	85	85	30	30	55	55
臨床検査	587	746	303	349	305	397
血圧上昇	40	40	40	40	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	57	57	56	56	1	1

MedDRA/J version 20.1

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

5.1 使用成績調査

本調査における主治医判定による全般改善度¹⁾の有効率は表8に、患者による痛みスコア²⁾の推移は表9に示すとおりである。本調査における痛みスコアは承認時の臨床試験の結果（帯状疱疹後神経痛におけるプラセボ対照試験の投与開始時及び13週時（最終評価時）の痛みスコアは、それぞれプラセボ群 6.2 ± 1.5 及び 5.0 ± 2.3 、本剤300 mg/日群 6.1 ± 1.4 及び 4.0 ± 2.3 、糖尿病性末梢神経障害におけるプラセボ対照試験の投与開始時及び13週時（最終評価時）の痛みスコアはそれぞれプラセボ群 6.1 ± 1.4 及び 4.8 ± 2.2 、本剤300 mg/日群 6.0 ± 1.4 及び 4.1 ± 2.2 ）と類似した結果であった。

¹⁾ 全般改善度：有効、無効、判定不能の3段階で判定

²⁾ 痛みスコア：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

表 8 全般改善度の有効率

全般改善度			合計 症例数	有効率 ^{*2} [95%信頼区間]
有効症例数 (% ^{*1})	無効症例数 (% ^{*1})	判定不能症例 (% ^{*1})		
2,816 (78.9%)	534 (15.0%)	217 (6.1%)	3,567	84.1% [82.8, 85.3]

^{*1} %は合計症例数に占める有効、無効及び判定不能症例数の割合を示す。

^{*2} 有効率は判定不能症例を除いた症例において有効と判断された症例の割合とした。

表 9 患者による痛みスコア推移

測定時点	症例数	平均値±標準偏差	中央値 [最小, 最大]
開始時	2,002	6.5±2.1	7 [0, 10]
4 週	1,606	4.0±2.2	4 [0, 10]
13 週	1,192	3.1±2.1	3 [0, 10]

5.2 特定使用成績調査（長期使用に関する調査）

長期使用に関する調査において、主治医による全般改善度の有効率は表10に、患者による痛みスコアの推移は表11に示すとおりであり、使用成績調査の結果と同様であった。

表 10 全般改善度の有効率

全般改善度			合計	有効率 ^{*2} [95%信頼区間]
有効症例数 (% ^{*1})	無効症例数 (% ^{*1})	判定不能症例 (% ^{*1})		
700 (90.1%)	69 (8.9%)	8 (1.0%)	777	91.0% [88.8, 93.0]

^{*1} %は合計症例数に占める有効、無効及び判定不能症例数の割合を示す。

^{*2} 有効率は判定不能症例を除いた症例において有効と判断された症例の割合とした。

表 11 患者による痛みスコア推移

測定時点	症例数	平均値±標準偏差	中央値 [最小, 最大]
開始時	479	6.7±1.9	7 [2, 10]
4 週	467	4.5±2.0	4 [0, 10]
13 週	490	3.3±2.0	3 [0, 10]
26 週	346	3.0±1.9	3 [0, 9]
52 週	248	3.0±1.7	3 [0, 10]
78 週	174	3.1±1.7	3 [0, 9]
104 週	121	2.7±1.5	2 [0, 8]

5.3 特定使用成績調査（線維筋痛症に対する調査）

線維筋痛症に対する調査における患者による痛みスコアの推移は表 12 に、線維筋痛症活動性評価表³⁾によるスコアの推移は表 13 に示すとおりであり、本剤の投与継続に伴いスコアの改善が認められた。調査における痛みスコアは承認時の臨床試験の結果（線維筋痛症におけるプラセボ対照試験の投与前及び 16 週時の痛みスコアはプラセボ群 6.4±1.3 及び 5.4±2.1、本剤 300-450 mg/日群 6.5±1.3 及び 5.0±2.2）と類似した結果であった。

³⁾ 線維筋痛症活動性評価表（FAS31）は多様性に富む線維筋痛症を評価するために作成されたもので、疼痛に 19 ポイント、メンタル系の症状に 9 ポイント、自律神経系の調節障害を反映している諸症状に 3 ポイント、合計 31 ポイントとした評価表である。

表 12 患者による痛みスコア推移

測定時点	症例数	平均値±標準偏差	中央値 [最小, 最大]
開始時	402	6.7±2.4	7 [0, 10]
4 週	318	5.5±2.4	6 [0, 10]
13 週	258	5.0±2.4	5 [0, 10]
26 週	219	4.8±2.5	5 [0, 10]
52 週	196	4.6±2.4	5 [0, 10]

表 13 線維筋痛症活動性評価表によるスコアの推移

測定時点	症例数	平均値±標準偏差	中央値 [最小, 最大]
開始時	376	17.9±6.1	18 [1, 31]
4 週	280	15.9±6.9	16 [0, 31]
13 週	229	14.2±6.8	14 [1, 31]
26 週	188	14.3±7.0	14 [0, 30]
52 週	185	13.6±6.6	13 [0, 30]

6. 措置報告及び研究報告

措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、本剤の回収、出荷停止等の措置は実施していない。再審査期間中に機構に報告した外国の措置報告は 14 報、研究報告は 10 報（安全性関連 6 報、有効性関連 4 報）であった。措置報告及び研究報告の概要は表 14 に示すとおりであり、情報入手時点で添付文書改訂や製品回収の要否等に係る検討を行い、現時点对応中の事案はない。

表 14 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	<ul style="list-style-type: none"> ① 米国にて、副作用報告の不備、市販後の AE 報告の取り扱いに関し、米国食品医薬品局 (FDA) から米国ファイザー社に対し Warning Letter が発出された (平成 22 年 6 月)。 ② 欧州にて、欧州製品概要にけいれん、脳症、薬物乱用が追記された (平成 22 年 7 月)。 ③ カナダにて、Canadian product monograph に自殺念慮が追記された (平成 22 年 7 月)。 ④ 米国にて、製造業者による包装過程でペニシリンによる二次汚染の可能性があるため回収された (平成 23 年 12 月)。 ⑤ 米国にて、企業中核データシート (以下、「CCDS」) に薬物乱用の可能性が追記された (平成 24 年 11 月)。 ⑥ 米国にて、CCDS に薬物誤用が追記された (平成 26 年 2 月)。 ⑦ オーストラリアにて、規制当局から医療専門家に対してプレガバリンの自殺傾向のリスクについて注意喚起された (平成 26 年 12 月)。 ⑧ アゼルバイジャン共和国にて、薬物誤用に関連した副作用防止のため販売中止された (平成 27 年 9 月)。 ⑨ 米国にて、成人の外傷後末梢性神経障害性疼痛を対象としたリリカカプセルの第 III 相試験において有効性の主要評価項目を達成できなかった (平成 27 年 12 月)。 ⑩ 米国にて、海外製造のカプセル 3 ロットが自主回収された (平成 28 年 2 月)。 ⑪ 英国にて、薬物乱用諮問委員会から、薬物誤用を招く可能性により、監視レベルの強化が提案された (平成 28 年 2 月)。 ⑫ サウジアラビア王国、ロシア連邦、ノルウェー、フィンランド、アラブ首長国連邦 (UAE) 及びジョージアにて、誤用に関連する副作用に対して処方規制が強化された (平成 28 年 4 月)。 ⑬ 米国にて、CCDS に過量投与時のけいれん発作が追記された (平成 28 年 6 月)。 ⑭ ノルウェー、オマーン、UAE、トルコ、ヨルダン、パレスチナにて、処方規制が強化された (平成 30 年 4 月)。
------	--

表 14 措置報告及び研究報告の概要（続き）

研究報告	① 自殺関連有害事象の副作用に関する報告（平成22年9月） ② 記憶障害の副作用に関する報告（平成23年12月） ③ HIV関連神経障害性疼痛における有効性に関する報告（平成26年7月） ④ オピオイドとの相互作用に関する報告（平成 27 年 2 月） ⑤ 神経性間欠跛行に関する報告（平成 27 年 7 月） ⑥ 妊産婦への投与に関する報告（2件、平成28年5月等） ⑦ 色覚異常の副作用に関する報告（平成 29 年 7 月） ⑧ 慢性疼痛、坐骨神経痛、神経根性疼痛などに関する報告（平成 29 年 11 月） ⑨ 坐骨神経痛に関する報告（平成 29 年 12 月）
備考	

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

以上