

## 再審査報告書

令和3年6月21日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

|                 |  |
|-----------------|--|
| 販 売 名           | サインバルタカプセル 20 mg<br>サインバルタカプセル 30 mg   |
| 有 効 成 分 名       | デュロキセチン塩酸塩   |
| 申 請 者 名         | 塩野義製薬株式会社  |
| 承 認 の 効 能 ・ 効 果 | ○うつ病・うつ状態<br>○下記疾患に伴う疼痛<br>糖尿病性神経障害<br>線維筋痛症<br>慢性腰痛症<br>変形性関節症  |
| 承 認 の 用 法 ・ 用 量 | <うつ病・うつ状態、糖尿病性神経障害に伴う疼痛><br>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。<br><線維筋痛症に伴う疼痛、慢性腰痛症に伴う疼痛、変形性関節症に伴う疼痛><br>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。 |
| 承 認 年 月 日       | 1. 平成22年1月20日 <sup>※1</sup><br>2. 平成24年2月22日（「糖尿病性神経障害に伴う疼痛」の効能追加）<br>3. 平成27年5月26日（「線維筋痛症に伴う疼痛」の効能追加）<br>4. 平成28年3月18日（「慢性腰痛症に伴う疼痛」の効能追加）<br>5. 平成28年12月19日（「変形性関節症に伴う疼痛」の効能追加）   |
| 再 審 査 期 間       | 1. 10年 <sup>※2</sup><br>2. 1.の残余期間（平成24年2月22日～令和2年1月19日） <sup>※2</sup><br>3. 平成27年5月26日～令和2年1月19日 <sup>※2</sup><br>4. 4年<br>5. 4年  |
| 承 認 条 件         | 医薬品リスク管理計画を策定し、適切に実施すること。 <sup>※3</sup>  |
| 備 考             | <sup>※1</sup> 初回承認時（平成22年1月20日）の効能・効果は「うつ病・うつ状態」。<br><sup>※2</sup> 小児の用法・用量設定及び小児集団における有効性・安全性を把握することを目的とした臨床試験の実施が計画され、当該試験期間等を勘案し、平成29年8月30日付けで再審査期間が8年から10年に延長された。これに伴い、「線維筋痛症に伴う疼痛」の再審査期間は4年から令和2年1月19日までに変更された。<br><sup>※3</sup> 承認事項一部変更承認時（平成27年5月26日、線維筋痛症に伴う疼痛）に承認条件が付された。        |

下線部：今回の再審査対象

提出された資料から、本品目の今回の再審査対象については、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）。

また、本品目の医薬品リスク管理計画に関しては、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動が適切に実施されたものと判断した。

## 1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

サインバルタカプセル 20 mg 及び同カプセル 30 mg (以下、「本剤」) の医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている。なお、再審査期間中に新たに設定又は削除された検討事項はなかった。

また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動等が実施されている。

表 1 再審査申請時の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>● <u>セロトニン症候群</u></li> <li>● <u>悪性症候群</u></li> <li>● <u>抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH)</u></li> <li>● <u>痙攣・幻覚</u></li> <li>● <u>肝障害</u></li> <li>● <u>皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)</u></li> <li>● <u>アナフィラキシー反応</u></li> <li>● <u>高血圧クリーゼ</u></li> <li>● <u>尿閉</u></li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>● <u>自殺行動・自殺念慮</u></li> <li>● <u>敵意・攻撃性</u></li> <li>● <u>離脱症状・反跳現象</u></li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>● 該当なし</li> </ul> |
| 有効性に関する検討事項  |   |  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>● <u>日常診療下での長期投与における有効性 (線維筋痛症に伴う疼痛、慢性腰痛症に伴う疼痛、変形性関節症に伴う疼痛)</u></li> <li>● <u>糖尿病性神経障害に伴う疼痛患者に対する有効性</u></li> </ul>   |   |  |

下線部：今回の再審査対象

表 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

| 追加の医薬品安全性監視活動  | 有効性に関する調査・試験   | 追加のリスク最小化活動   |
|--|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>● <u>特定使用成績調査 (大うつ病性障害 (MDD) 患者における国内観察研究)</u></li> <li>● <u>特定使用成績調査 (糖尿病性神経障害に伴う疼痛)</u></li> <li>● <u>製造販売後臨床試験 (糖尿病性神経障害に伴う疼痛)</u></li> <li>● <u>特定使用成績調査 (線維筋痛症に伴う疼痛)</u></li> <li>● <u>特定使用成績調査 (慢性腰痛症に伴う疼痛)</u></li> <li>● <u>特定使用成績調査 (変形性関節症に伴う疼痛)</u></li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>● <u>特定使用成績調査 (糖尿病性神経障害に伴う疼痛)</u></li> <li>● <u>製造販売後臨床試験 (糖尿病性神経障害に伴う疼痛)</u></li> <li>● <u>特定使用成績調査 (線維筋痛症に伴う疼痛)</u></li> <li>● <u>特定使用成績調査 (慢性腰痛症に伴う疼痛)</u></li> <li>● <u>特定使用成績調査 (変形性関節症に伴う疼痛)</u></li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>● <u>医療従事者向け資材の作成、提供 (線維筋痛症に伴う疼痛)</u></li> <li>● <u>医療従事者向け資材の作成、提供 (慢性腰痛症に伴う疼痛)</u></li> <li>● <u>医療従事者向け資材の作成、提供 (変形性関節症に伴う疼痛)</u></li> <li>● <u>患者向け資材の作成、提供</u></li> <li>● <u>慢性腰痛症に伴う疼痛及び変形性関節症に伴う疼痛に関する安全対策</u></li> </ul> |

下線部：今回の再審査対象

## 2. 製造販売後調査等の概要

表 3～表 6 に示す特定使用成績調査及び表 7 に示す製造販売後臨床試験が実施された。

表 3 特定使用成績調査 I の概要

| 特定使用成績調査 I (うつ病・うつ状態) |  |
|-----------------------|--|
| 目的                    | うつ病・うつ状態に対する本剤の長期使用 (26 週間) 実態下の安全性及び有効性を検討する。主に以下の事項を検討する。<br>(1) 未知の副作用 (特に重要な副作用について)<br>(2) 本剤の長期使用実態下における副作用の発現状況<br>(3) 安全性又は有効性等に影響を与えると考えられる要因 |
| 重点調査項目                | 肝機能関連及び心血管系有害事象  |
| 調査方法                  | 中央登録方式   |
| 対象患者                  | うつ病・うつ状態に対して初めて本剤の投与を開始した患者  |
| 実施期間                  | 平成 22 年 7 月～平成 25 年 6 月  |
| 目標症例数                 | 3,000 例 (ハミルトンうつ病評価尺度を調査できた症例 200 例以上を含む)  |
| 観察期間                  | 本剤投与開始日から 26 週間。ただし、26 週間を超えて投与された症例は最長 52 週間。本剤投与を中止又は終了した症例については中止日又は終了日からさらに 2 週間追跡調査を行う。   |
| 実施施設数                 | 478 施設   |
| 収集症例数                 | 3,369 例  |
| 安全性解析対象症例数            | 3,179 例  |
| 有効性解析対象症例数            | 2,968 例  |
| 備考                    | 本調査は医薬品リスク管理計画策定前に完了している。  |

表 4 特定使用成績調査 II の概要

| 特定使用成績調査 II (糖尿病性神経障害に伴う疼痛) |  |
|-----------------------------|--|
| 目的                          | 糖尿病性神経障害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。主に以下の事項を検討する。<br>(1) 未知の副作用 (特に重要な副作用について)<br>(2) 本剤の使用実態下における副作用の発現状況<br>(3) 安全性又は有効性等に影響を与えると考えられる要因 |
| 調査方法                        | 中央登録方式   |
| 対象患者                        | 本剤の使用経験のない糖尿病性神経障害に伴う疼痛患者  |
| 実施期間                        | 平成 24 年 7 月～平成 27 年 7 月  |
| 目標症例数                       | 300 例  |
| 観察期間                        | 本剤投与開始日から 52 週間。本剤投与を中止又は終了した症例については中止日又は終了日からさらに 2 週間、離脱症状・反跳現象の追跡調査を行う。  |
| 実施施設数                       | 136 施設   |
| 収集症例数                       | 363 例  |
| 安全性解析対象症例数                  | 348 例  |
| 有効性解析対象症例数                  | 305 例  |
| 備考                          | 本調査は医薬品リスク管理計画策定前に開始された。   |

表 5 特定使用成績調査 III の概要

| 特定使用成績調査 III (線維筋痛症に伴う疼痛) |   |
|---------------------------|---|
| 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。主に以下の事項を検討する。<br>(1) 未知の副作用 (特に重要な副作用について)<br>(2) 本剤の使用実態下における副作用の発現状況<br>(3) 安全性又は有効性等に影響を与えると考えられる要因             |
| 安全性検討事項                   | 重要な特定されたリスク：<br>セロトニン症候群、悪性症候群、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH)、痙攣・幻覚、肝障害、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、アナフィラキシー反応、高血圧クリーゼ、尿閉<br>重要な潜在的リスク：<br>自殺行動・自殺念慮、敵意・攻撃性、離脱症状・反跳現象 |
| 有効性に関する検討事項               | 日常診療下での長期投与における有効性  |
| 調査方法                      | 中央登録方式  |

表 5 特定使用成績調査 III の概要 (続き)

|            |   |
|------------|---|
| 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  |
| 実施期間       | 平成 27 年 12 月～平成 30 年 3 月  |
| 目標症例数      | 300 例   |
| 観察期間       | 本剤投与開始日から 52 週間。本剤投与を中止又は終了した症例については中止日又は終了日からさらに 2 週間、離脱症状・反跳現象の追跡調査を行う。 |
| 実施施設数      | 130 施設  |
| 収集症例数      | 352 例   |
| 安全性解析対象症例数 | 319 例   |
| 有効性解析対象症例数 | 236 例   |
| 備考         |   |

表 6 特定使用成績調査 IV の概要

|                                 |   |
|---------------------------------|---|
| 特定使用成績調査 IV (大うつ病性障害患者における観察研究) |   |
| 目的                              | 中等度以上の疼痛性身体症状を有する中等度以上の大うつ病性障害患者において、本剤単剤治療の有用性を Selective Serotonin Reuptake Inhibitor* (SSRI) 単剤治療と比較することを目的とする。なお、SSRI 群の有害事象は収集しないため、観察期間 12 週間中の有害事象による投与中止症例の割合を比較する。 |
| 調査方法                            | 中央登録方式  |
| 対象患者                            | 日本在住で、中等度以上の疼痛性身体症状を有する中等度以上の大うつ病性障害患者  |
| 実施期間                            | 平成 25 年 12 月～平成 28 年 3 月  |
| 目標症例数                           | 600 例 (本剤又は SSRI 治療群それぞれ約 300 例)  |
| 観察期間                            | 12 週。投与を中止又は終了した症例については中止日、終了日までとする。  |
| 実施施設数                           | 39 施設   |
| 収集症例数                           | 582 例   |
| 安全性解析対象症例数                      | 548 例 (本剤群 287 例、SSRI 群 261 例)  |
| 有効性解析対象症例数                      | 523 例 (本剤群 273 例、SSRI 群 250 例)  |
| 備考                              | 本調査は医薬品リスク管理計画策定前に開始された。<br>*パロキセチン、セルトラリン、エスシタロプラム及びフルボキサミン  |

表 7 製造販売後臨床試験の概要

|                           |   |
|---------------------------|---|
| 製造販売後臨床試験 (糖尿病性神経障害に伴う疼痛) |   |
| 目的                        | 糖尿病性神経障害に伴う疼痛を有する患者において、本剤及びプレガバリンを 12 週間投与後における本剤のプレガバリンに対する非劣性を検証することを目的とする。                |
| 有効性に関する検討事項               | 糖尿病性神経障害に伴う疼痛に対する有効性  |
| 試験デザイン                    | 多施設共同無作為化二重盲検並行群間用量漸増比較試験   |
| 対象患者                      | 糖尿病性神経障害に伴う疼痛を有する患者   |
| 実施期間                      | 平成 26 年 10 月～平成 29 年 6 月  |
| 用法・用量 (対照群がある場合は対照群含む)    | 本剤を 1 日量 20、40 又は 60 mg として、1 日 1 回経口投与<br>プレガバリンを 1 日量 150、300、450 又は 600 mg として、1 日 2 回経口投与 |
| 観察期間                      | 12 週。投与を中止又は終了した症例については中止日、終了日までとする。  |
| 予定症例数                     | 286 例 (本剤群：143 例、プレガバリン群：143 例)   |

表 7 製造販売後臨床試験の概要（続き）

|            |   |
|------------|---|
| 評価項目       | <p>有効性：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>11 点尺度（NRS）で患者日誌に毎日記録された 24 時間平均疼痛重症度スコア、夜間疼痛重症度スコア及び 24 時間最悪疼痛重症度スコア</li> <li>患者による改善に関する包括印象度</li> <li>簡易疼痛調査一覧</li> <li>神経障害性疼痛症状の評価</li> <li>Beck 抑うつ調査—II</li> <li>医師による改善に関する包括印象度</li> </ul> <p>安全性：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>自発報告による有害事象（浮腫を含む）、重篤な有害事象、心電図、バイタルサイン、体重及び臨床検査値（血清生化学検査、血液学的検査、尿検査）</li> <li>コロンビア自殺評価スケール及び自傷行為追跡調査用紙</li> <li>転倒に関する質問票</li> </ul> <p>ヘルスアウトカム：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>EQ-5D<sup>1)</sup></li> </ul> |
| 投与症例数      | 303 例（本剤群 152 例、プレガバリン群 151 例）  |
| 安全性解析対象症例数 | 本剤群 152 例、プレガバリン群 151 例   |
| 有効性解析対象症例数 | 本剤群 152 例、プレガバリン群 151 例（Full analysis set）  |
| 備考         | 本試験は医薬品リスク管理計画策定前に開始された。なお、本試験は非劣性の検証を主要目的とした試験であり、安全性検討事項は定めていない。  |

### 3. 追加のリスク最小化活動の概要

表 8 及び表 9 に示す追加のリスク最小化活動が実施された。

表 8 医療従事者向け資材の作成、提供（線維筋痛症に伴う疼痛）の概要

|                             |   |
|-----------------------------|---|
| 医療従事者向け資材の作成、提供（線維筋痛症に伴う疼痛） |   |
| 目的                          | 医療従事者に対して、本剤の適正使用に関する情報提供を行うとともに、これらのリスクに関し、注意喚起する。 |
| 安全性検討事項                     | 肝障害、高血圧クリーゼ、自殺行動・自殺念慮、敵意・攻撃性、離脱症状・反跳現象              |
| 具体的な方法                      | 本剤納入時に医薬情報担当者（以下、「MR」）が医療従事者に説明後、提供する。              |
| 実施期間                        | 「線維筋痛症に伴う疼痛」の承認取得時から継続中                             |
| 備考                          |   |

表 9 患者向け資材の作成、提供の概要

|              |  |
|--------------|--|
| 患者向け資材の作成、提供 |  |
| 目的           | 患者に対して、本剤の使用に関する正しい理解を促し、これらのリスクに関し平易な表現により注意喚起する。 |
| 安全性検討事項      | 肝障害、自殺行動・自殺念慮、敵意・攻撃性、離脱症状・反跳現象                     |
| 具体的な方法       | 本剤納入時に MR が医療従事者に説明後、提供し、患者への説明、配布についての活用を依頼する。    |
| 実施期間         | 「線維筋痛症に伴う疼痛」の承認取得時から継続中                            |
| 備考           |  |

### 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。

<sup>1)</sup> EQ-5D（EuroQol Questionnaire 5 Dimensions）：健康状態に起因した生活の質を評価する指標であり、「移動の程度、身の回りの管理、ふだんの活動、痛み／不快感、不安／ふさぎ込み」の 5 項目について「日本語版 EQ-5D の効用値換算表」を用いてスコアを算出する。

#### 4.1. 特定使用成績調査 I (うつ病・うつ状態)

##### 4.1.1. 副作用発現状況

安全性解析対象症例における副作用発現割合は 19.6% (622/3,179 例)、副作用発現件数は 858 件であった。承認時までの国内臨床試験における副作用発現割合 90.2% (663/735 例) を上回ることはなく、また、副作用の種類に著しい違いはなく、安全性上特記すべき事項はないと考えた。

本調査における主な副作用 (基本語別で 10 例以上) の発現状況は表 10 のとおりであった。なお、本調査において認められた副作用の総発現件数のうち、45.3% (389/858 件) は投与開始 2 週以内に発現した。

表 10 特定使用成績調査 I 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% |
|-------------------|-------|-------|
| 代謝および栄養障害         | 20    | 0.6   |
| 食欲減退              | 17    | 0.5   |
| 精神障害              | 151   | 4.7   |
| 軽躁                | 11    | 0.3   |
| 不眠症               | 60    | 1.9   |
| 易刺激性              | 17    | 0.5   |
| 躁病                | 18    | 0.6   |
| 神経系障害             | 175   | 5.5   |
| 浮動性めまい            | 33    | 1.0   |
| 頭痛                | 36    | 1.1   |
| 傾眠                | 71    | 2.2   |
| 振戦                | 10    | 0.3   |
| 心臓障害              | 15    | 0.5   |
| 動悸                | 12    | 0.4   |
| 胃腸障害              | 224   | 7.0   |
| 便秘                | 64    | 2.0   |
| 下痢                | 14    | 0.4   |
| 悪心                | 123   | 3.9   |
| 肝胆道系障害            | 29    | 0.9   |
| 肝機能異常             | 25    | 0.8   |
| 腎および尿路障害          | 25    | 0.8   |
| 排尿困難              | 15    | 0.5   |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 64    | 2.0   |
| 倦怠感               | 23    | 0.7   |
| 口渇                | 23    | 0.7   |

MedDRA/J version 20.0

##### 4.1.2. 重点調査項目

重点調査項目とした肝機能関連及び心血管系有害事象及び副作用の発現状況は表 11 のとおりであった。基本語別で 4 件以上の主な副作用は、肝機能障害関連として、肝機能異常 25 件、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 7 件、肝障害 4 件であり、心血管系副作用として、動悸 12 件、高血圧及びほてりが各 5 件であった。肝機能障害関連及び心血管系副作用の発現時期について検討したところ、これらの事象の発生と本剤の投与期間との間に関連性は認められなかった。

表 11 重点調査項目とした有害事象及び副作用の発現状況

| 重点調査項目  | 有害事象  |       | 副作用   |       |
|---------|-------|-------|-------|-------|
|         | 発現症例数 | 発現割合% | 発現症例数 | 発現割合% |
| 肝機能関連※1 | 60    | 1.9   | 41    | 1.3   |
| 心血管系※2  | 39    | 1.2   | 27    | 0.8   |

下記各リスクの定義において、MedDRA を省略し、器官別大分類を SOC、高位グループ語を HLGT、基本語を PT と略す。

※1：HLGT「肝および肝胆道系障害」、PTに「肝」を含む用語、肝機能障害に関連する臨床検査の異常を示す PT のいずれかに該当する事象

※2：SOC「心臓障害」、SOC「血管障害」、PTに「高血圧」「低血圧」「血圧上昇」「血圧低下」「血圧異常」のいずれかを含む用語、血圧に関連する臨床検査の異常を示す PT のいずれかに該当する事象

#### 4.2. 特定使用成績調査 II（糖尿病性神経障害に伴う疼痛）

安全性解析対象症例における副作用発現割合は 14.1% (49/348 例)、発現件数は 80 件であった。承認時までの国内臨床試験における副作用発現割合 73.8% (374/507 例) を上回ることとはなく、また、副作用の種類に著しい違いはなく、安全性上特記すべき事項はないと考えた。

本調査における主な副作用（基本語別で 3 例以上）の発現状況は表 12 のとおりであった。なお、本調査において認められた副作用の総発現件数のうち、58.8% (47/80 件) は投与開始 2 週以内に発現した。

表 12 特定使用成績調査 II 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% |
|-------------------|-------|-------|
| 代謝および栄養障害         | 9     | 2.6   |
| 食欲減退              | 5     | 1.4   |
| 神経系障害             | 14    | 4.0   |
| 浮動性めまい            | 6     | 1.7   |
| 傾眠                | 9     | 2.6   |
| 胃腸障害              | 18    | 5.2   |
| 悪心                | 15    | 4.3   |
| 肝胆道系障害            | 3     | 0.9   |
| 肝機能異常             | 3     | 0.9   |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 7     | 2.0   |
| 口渇                | 3     | 0.9   |

MedDRA/J version 21.0

#### 4.3. 特定使用成績調査 III（線維筋痛症に伴う疼痛）

安全性検討事項のうち、本剤の重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクとされた副作用について、本調査における発現状況は表 13 のとおりであった。本調査において発現割合が低かったこと並びに重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクとされた副作用については、「使用上の注意」に記載し、注意喚起していることから、重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクについて、新たな懸念はなく、特段の対応は不要と判断した。

なお、本調査の安全性解析対象において、副作用発現割合は 26.0% (83/319 例)、副作用発現件数は 134 件であり、発現件数のうち、45.5% (61/134 件) は投与開始 2 週以内に発現した。

表 13 特定使用成績調査 III における副作用発現状況

| 安全性解析対象症例数                                   | 319           |               |
|--|---------------|---------------|
|  | 重篤            | 非重篤           |
|  | 発現症例数 (発現割合%) | 発現症例数 (発現割合%) |
| 重要な特定されたリスク                                  | —             | —             |
| セロトニン症候群 <sup>※1</sup>                       | 0 (0)         | 1 (0.3)       |
| 悪性症候群 <sup>※2</sup>                          | 0 (0)         | 0 (0)         |
| 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH) <sup>※3</sup>        | 0 (0)         | 0 (0)         |
| 痙攣・幻覚 <sup>※4</sup>                          | 0 (0)         | 0 (0)         |
| 肝障害 <sup>※5</sup>                            | 0 (0)         | 3 (0.9)       |
| 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) <sup>※6</sup> | 0 (0)         | 0 (0)         |
| アナフィラキシー反応 <sup>※7</sup>                     | 0 (0)         | 0 (0)         |
| 高血圧クリーゼ <sup>※8</sup>                        | 0 (0)         | 0 (0)         |
| 尿閉 <sup>※9</sup>                             | 0 (0)         | 1 (0.3)       |
| 重要な潜在的リスク                                    | —             | —             |
| 自殺行動・自殺念慮 <sup>※10</sup>                     | 0 (0)         | 0 (0)         |
| 敵意・攻撃性 <sup>※11</sup>                        | 0 (0)         | 3 (0.9)       |
| 離脱症状・反跳現象 <sup>※12</sup>                     | 0 (0)         | 0 (0)         |

MedDRA/J version 21.1

下記各リスクの定義において、標準検索式を SMQ、器官別大分類を SOC、基本語を PT とし、MedDRA は省略した。

- ※1 PT セロトニン症候群に該当する事象
- ※2 PT 悪性症候群に該当する事象
- ※3 PT 抗利尿ホルモン不適合分泌に該当する事象
- ※4 SMQ 「痙攣 (狭義)」又は PT 幻覚のいずれかに該当する事象
- ※5 SOC 「肝胆道系障害」又は SMQ 「肝臓関連臨床検査、徴候および症状」のいずれかに該当する事象
- ※6 PT スティーヴンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死融解症、多形紅斑又は皮膚粘膜眼症候群のいずれかに該当する事象
- ※7 SMQ 「アナフィラキシー反応 (狭義)」に該当する事象
- ※8 PT 高血圧クリーゼに該当する事象
- ※9 PT 尿閉に該当する事象
- ※10 SMQ 「自殺/自傷」に該当する事象
- ※11 SMQ 「敵意/攻撃性」に該当する事象
- ※12 SMQ 「薬剤離脱」又は調査票の「離脱症状・反跳現象の有無」の項が「有」のいずれかに該当する事象

#### 4.4. 特定使用成績調査 IV (大うつ病性障害患者における観察研究)

本調査において、有害事象により中止に至った症例の割合は、本剤群 1.0% (3/287 例) 及び SSRI 群 0.8% (2/261 例) であり、大きな差はなかった。本剤群における主な有害事象 (基本語別で 3 件以上) の発現は、傾眠 8 例、悪心 6 例、食欲減退及び便秘 各 3 例であり、重篤な有害事象はなかった。

#### 4.5. 製造販売後臨床試験 (糖尿病性神経障害に伴う疼痛)

安全性解析対象症例において、有害事象の発現割合は、本剤群 56.6% (86/152 例)、プレガバリン群 62.3% (94/151 例) であり、プレガバリン群で浮動性めまいが高かった以外に、発現事象の傾向に大きな差は認められなかった。主な有害事象 (いずれかの群で基本語別で 3 件以上) の発現状況は表 14 のとおりであり、両群の有害事象の多くはそれぞれの安全性プロファイルとして既に認知されているものであった。

表 14 製造販売後臨床試験における主な有害事象の発現状況

| 有害事象名             | 本剤群   |       | プレガバリン群 |       |
|-------------------|-------|-------|---------|-------|
|                   | 発現症例数 | 発現割合% | 発現症例数   | 発現割合% |
| 感染症および寄生虫症        | —     | —     | —       | —     |
| ウイルス性上気道感染        | 9     | 5.9   | 12      | 7.9   |
| 胃腸炎               | 3     | 2.0   | 0       | 0     |
| 代謝および栄養障害         | —     | —     | —       | —     |
| 低血糖               | 3     | 2.0   | 2       | 1.3   |
| 食欲減退              | 3     | 2.0   | 0       | 0     |
| 神経系障害             | —     | —     | —       | —     |
| 傾眠                | 19    | 12.5  | 22      | 14.6  |
| 浮動性めまい            | 9     | 5.9   | 22      | 14.6  |
| 頭痛                | 3     | 2.0   | 3       | 2.0   |
| 耳および迷路障害          | —     | —     | —       | —     |
| 回転性めまい            | 2     | 1.3   | 3       | 2.0   |
| 血管障害              | —     | —     | —       | —     |
| 高血圧               | 1     | 0.7   | 3       | 2.0   |
| 胃腸障害              | —     | —     | —       | —     |
| 悪心                | 12    | 7.9   | 7       | 4.6   |
| 便秘                | 6     | 3.9   | 4       | 2.6   |
| 下痢                | 2     | 1.3   | 5       | 3.3   |
| 嘔吐                | 6     | 3.9   | 1       | 0.7   |
| 胃食道逆流性疾患          | 3     | 2.0   | 0       | 0     |
| 口内炎               | 3     | 2.0   | 0       | 0     |
| 皮膚および皮下組織障害       | —     | —     | —       | —     |
| 湿疹                | 3     | 2.0   | 3       | 2.0   |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | —     | —     | —       | —     |
| 異常感               | 1     | 0.7   | 4       | 2.6   |
| 末梢性浮腫             | 0     | 0     | 4       | 2.6   |

MedDRA/J version 20.0

#### 4.6. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集したすべての副作用（今回の再審査対象外の慢性腰痛症に伴う疼痛、変形性関節症に伴う疼痛で発現した副作用を含む）のうち、添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用が 765 例 977 件、予測できない（以下、「未知の」）重篤な副作用が 555 例 688 件、未知・非重篤な副作用は 1,215 例 1,390 件であった。なお、感染症報告はなかった。

再審査申請時点における未知の副作用のうち、基本語別で総数 20 件以上の副作用の発現状況は表 15 のとおりであった。未知の副作用について、「使用上の注意」の改訂等の対応を検討した結果、いずれも原疾患や合併症、併用薬、患者背景等の影響が考えられる症例、情報不足により評価が困難な症例等で、本剤との関連性が明確な症例の集積は認められていないことから、現時点では追加の安全対策を必要とする新たな問題点はないと判断し、今後も通常の医薬品安全性監視活動による安全性監視を継続することにより、同様の情報収集に努めることとした。

表 15 「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                | 1,728 | 2,078 | 555 | 688 | 1,215 | 1,390 |
| 精神障害              | 422   | 453   | 141 | 150 | 286   | 303   |
| 自殺既遂              | 43    | 43    | 43  | 43  | 0     | 0     |
| 譫妄                | 71    | 71    | 61  | 61  | 10    | 10    |
| 抑うつ気分             | 28    | 29    | 1   | 1   | 27    | 28    |
| うつ病               | 34    | 35    | 0   | 0   | 34    | 35    |
| 落ち着きのなさ           | 39    | 39    | 1   | 1   | 38    | 38    |
| 神経系障害             | 293   | 317   | 112 | 120 | 183   | 197   |
| 意識変容状態            | 30    | 30    | 21  | 21  | 9     | 9     |
| 意識レベルの低下          | 20    | 20    | 6   | 6   | 14    | 14    |
| 意識消失              | 35    | 36    | 18  | 19  | 17    | 17    |
| 記憶障害              | 27    | 28    | 0   | 0   | 27    | 28    |
| 胃腸障害              | 160   | 170   | 29  | 30  | 134   | 140   |
| 腹部不快感             | 21    | 21    | 0   | 0   | 21    | 21    |
| 皮膚および皮下組織障害       | 91    | 94    | 8   | 8   | 83    | 86    |
| 脱毛症               | 42    | 42    | 1   | 1   | 41    | 41    |
| 腎および尿路障害          | 112   | 116   | 39  | 40  | 73    | 76    |
| 尿臭異常              | 24    | 25    | 0   | 0   | 24    | 25    |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 100   | 104   | 21  | 21  | 80    | 83    |
| 疼痛                | 26    | 26    | 1   | 1   | 25    | 25    |
| 臨床検査              | 148   | 157   | 57  | 62  | 92    | 95    |
| 血圧低下              | 30    | 30    | 7   | 7   | 23    | 23    |
| 傷害、中毒および処置合併症     | 126   | 154   | 39  | 51  | 89    | 103   |
| 転倒                | 82    | 85    | 20  | 20  | 62    | 65    |

MedDRA/J version 22.1

\*同一症例において基本語が同一となる副作用等が複数回発現した場合の「件数」は発現回数にて計算した。

## 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. 特定使用成績調査 I (うつ病・うつ状態)

有効性解析対象症例における最終評価時の臨床全般印象改善度の改善割合<sup>2)</sup>は 55.1% (1,636 / 2,968 例) であった。また、ハミルトンうつ病評価尺度<sup>3)</sup> (以下、「HAM-D」) の解析対象症例における HAM-D 合計評点及び投与開始時からの変化量の推移は表 16 のとおりであった。承認時までの長期投与試験 215 例における最終評価時の HAM-D 合計評点の変化量は $-12.6 \pm 8.4$  であり、本調査の結果と大きな差は認められなかったことから、本剤のうつ病・うつ状態に関する有効性に特段の問題はないと判断した。

<sup>2)</sup> 主治医が最終評価時の患者の症状について、本剤投与開始時と比べ、著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、やや悪化、悪化、重篤に悪化の 7 段階で評価し、解析対象症例に占める著明改善及び中等度改善の症例の割合を改善割合%とした。

<sup>3)</sup> 1960 年に Hamilton が発表したうつ病の重症度を評価するための尺度であり、うつ病の重症度に係わる 17 項目の程度を点数で評価する。なお、各項目に重み付け (最大 3~5 点) されている。

表 16 HAM-D 合計評点及び変化量の推移

| 観察時期  | 症例数 | HAM-D 合計評点* | 投与開始時からの変化量* |
|-------|-----|-------------|--------------|
| 投与開始時 | 426 | 20.5±6.6    | —            |
| 4 週後  | 323 | 13.6±7.1    | -7.6±6.9     |
| 12 週後 | 227 | 9.6±6.1     | -11.4±7.8    |
| 26 週後 | 164 | 6.2±4.8     | -15.0±7.1    |

\* 平均値±標準偏差で表示した。

## 5.2. 特定使用成績調査 II (糖尿病性神経障害に伴う疼痛)

有効性解析対象症例 305 例において、簡易疼痛質問票 (BPI-SF<sup>4)</sup>) の (平均の痛み<sup>5)</sup>) サブスコア及び投与開始時からの変化量の推移は表 17 のとおりであった。承認時までの国内第 III 継続投与試験における本剤 40 mg 群 (219 例) 及び 60 mg 群 (218 例) の最終評価時の BPI-SF (平均の痛み) の変化量はそれぞれ-2.1±1.7 及び-2.1±1.6 であり、本調査結果と大きな差は認められなかったことから、本剤の糖尿病性神経障害に伴う疼痛に関する有効性に特段の問題はないと判断した。

表 17 BPI-SF サブスコア (平均の痛み) 及び変化量の推移

| 観察時期  | 症例数 <sup>*1</sup> | BPI-疼痛重症度評点 <sup>*2</sup> | 投与開始時からの変化量 <sup>*2</sup> |
|-------|-------------------|---------------------------|---------------------------|
| 投与開始時 | 258               | 4.3±2.1                   | —                         |
| 4 週後  | 169               | 3.4±2.0                   | -0.9±1.7                  |
| 8 週後  | 128               | 2.8±1.8                   | -1.5±1.8                  |
| 16 週後 | 85                | 2.4±1.6                   | -1.8±1.7                  |
| 28 週後 | 71                | 2.4±1.9                   | -2.1±1.7                  |
| 52 週後 | 75                | 1.9±1.6                   | -2.8±1.8                  |
| 最終評価時 | 258               | 2.4±2.1                   | -1.9±2.2                  |

\*<sup>1</sup> BPI-SF (平均の痛み) スコアが投与開始時及び投与開始後の両方が揃っている 258 例を対象とした。

\*<sup>2</sup> 平均値±標準偏差で表示した。

## 5.3. 特定使用成績調査 III (線維筋痛症に伴う疼痛)

有効性解析対象症例 236 例における BPI-SF サブスコア (平均の痛み) 及び投与開始時からの変化量の推移は表 18 のとおりであり、承認時までの国内第 III 継続投与試験 (148 例) における 50 週時の BPI-SF (平均の痛み) スコアの変化量 (-1.3±1.7) を下回るものではなかったことから、本剤の線維筋痛症に伴う疼痛に関する有効性に特段の問題はないと判断した。

表 18 BPI-SF サブスコア (平均の痛み) 及び変化量の推移

| 観察時期  | 症例数 | BPI-疼痛重症度評点* | 投与開始時からの変化量* |
|-------|-----|--------------|--------------|
| 投与開始時 | 195 | 6.2±2.0      | —            |
| 4 週後  | 133 | 5.0±2.4      | -1.3±1.7     |
| 8 週後  | 91  | 4.3±2.5      | -2.0±2.2     |
| 16 週後 | 84  | 3.9±2.2      | -2.3±2.3     |
| 28 週後 | 61  | 3.8±2.1      | -2.5±2.3     |
| 52 週後 | 61  | 4.1±2.0      | -2.7±2.5     |
| 最終評価時 | 190 | 4.0±2.3      | -2.2±2.5     |

\* 平均値±標準偏差で表示した。

<sup>4)</sup> BPI-SF: もともとがん性疼痛の評価のために開発された質問票であり、疼痛の有無 1 項目、疼痛の部位 1 項目、疼痛の強さ 4 項目、疼痛治療の状況 1 項目、疼痛治療の効果 1 項目、及び疼痛による生活への支障 7 項目からなる調査票で、最初の 2 項目以外については、その程度を患者自身が 0 (なし) から 10 (想像できる最大) で採点する。

<sup>5)</sup> BPI-SF の疼痛の強さ 4 項目の 1 つであり、直近 24 時間の平均の痛みの程度を 0 から 10 で採点する。

#### 5.4. 特定使用成績調査 IV（大うつ病性障害患者における観察研究）

有効性解析対象症例（本剤群 273 例、SSRI 群 250 例）における BPI-SF サブスコア（平均の痛み）及び投与開始時からの変化量の推移は表 19 のとおりであり、両群とも投与継続に伴って BPI-SF 平均疼痛スコアを低下させた。なお、両群間に大きな差は認められなかった。

表 19 BPI-SF サブスコア（平均の痛み）及び変化量の推移

| 評価時期  | 本剤群 |          |          | SSRI 群 |          |          |
|-------|-----|----------|----------|--------|----------|----------|
|       | 症例数 | 平均疼痛スコア* | 変化量*     | 症例数    | 平均疼痛スコア* | 変化量*     |
| 開始時   | 273 | 5.8±1.7  | —        | 250    | 5.4±1.7  | —        |
| 2 週後  | 209 | 3.9±2.2  | -1.9±1.8 | 184    | 3.4±2.1  | -1.9±2.0 |
| 4 週後  | 236 | 2.9±2.0  | -2.8±1.9 | 219    | 2.9±2.2  | -2.4±2.2 |
| 8 週後  | 182 | 2.1±2.0  | -3.8±2.0 | 164    | 2.3±2.2  | -3.0±2.3 |
| 12 週後 | 179 | 1.8±2.1  | -4.1±2.1 | 165    | 2.0±2.3  | -3.4±2.5 |
| 最終評価時 | 271 | 2.2±2.2  | -3.6±2.3 | 249    | 2.4±2.4  | -3.0±2.5 |

\* 平均値±標準偏差で表示した。

#### 5.5. 製造販売後臨床試験（糖尿病性神経障害に伴う疼痛）

本臨床試験は、糖尿病性神経障害に伴う疼痛の改善効果について、本剤のプレガバリンに対する非劣性を検証することを目的とした無作為化二重盲検並行群間比較試験であり、各被験者には治験薬を 12 週間投与することとされた。FAS（本剤群 152 例、プレガバリン群 151 例）が有効性解析対象とされ、主要評価項目とした患者日誌に毎日記録された 24 時間平均疼痛重症度スコア（NRS）の週平均値及び投与開始時からの変化量の推移は表 20 のとおりであった。12 週後の投与開始時からの変化量の群間差（本剤-プレガバリン）は 0.07 [両側 95%信頼区間：-0.30, 0.44] であり、両側 95%信頼区間の上限値（0.44）は事前に定義された非劣性マージン（0.51）<sup>6)</sup> を下回ったことから、本剤のプレガバリンに対する非劣性が示された。

表 20 24 時間平均疼痛重症度スコアの週平均値及び変化量の推移

| 評価時期  | 本剤群 |          |          | プレガバリン群 |          |          |
|-------|-----|----------|----------|---------|----------|----------|
|       | 症例数 | 平均疼痛スコア* | 変化量*     | 症例数     | 平均疼痛スコア* | 変化量*     |
| 開始時   | 152 | 5.4±1.1  | —        | 151     | 5.4±1.1  | —        |
| 1 週後  | 152 | 4.8±1.3  | -0.6±0.8 | 149     | 4.8±1.3  | -0.6±0.9 |
| 2 週後  | 147 | 4.5±1.4  | -0.9±1.1 | 148     | 4.5±1.3  | -0.9±1.1 |
| 4 週後  | 142 | 4.0±1.5  | -1.4±1.3 | 145     | 4.0±1.4  | -1.4±1.4 |
| 8 週後  | 141 | 3.4±1.5  | -2.0±1.4 | 140     | 3.3±1.5  | -2.0±1.6 |
| 12 週後 | 138 | 3.1±1.5  | -2.3±1.4 | 132     | 3.0±1.6  | -2.4±1.8 |

\* 平均値±標準偏差。

## 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、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

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」）に報告した外国の措置

<sup>6)</sup> 国内外のプレガバリンの臨床試験成績を対象としたメタアナリシスにより推定されたプラセボとプレガバリンの群間差 1.03 の 1/2 である 0.51 を非劣性マージンとした。

報告及び研究報告はそれぞれ1件であった。その概要は表21のとおりであり、情報入手時点で添付文書改訂の要否等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表21 措置報告及び研究報告の概要

|      |   |
|------|---|
| 措置報告 | オーストラリアにおいて、シトクロム P450 2D6 を阻害する抗うつ薬が乳癌治療薬であるタモキシフェンの活性代謝物への変換を阻害し、乳癌による死亡が増加すると注意喚起された（平成23年2月）。 |
| 研究報告 | 妊娠中の抗うつ剤の使用に関連して自然流産のリスクがわずかに上昇するという報告（平成26年6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。

また、機構は、本剤の医薬品リスク管理計画に関しては、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動が適切に実施されたものと判断した。

以上