

タリージェ錠 2.5 mg

タリージェ錠 5 mg

タリージェ錠 10 mg

タリージェ錠 15 mg

タリージェ OD 錠 2.5 mg

タリージェ OD 錠 5 mg

タリージェ OD 錠 10 mg

タリージェ OD 錠 15 mg に係る

医薬品リスク管理計画書

第一三共株式会社

(別紙様式 2)

タリージェ錠 2.5 mg・錠 5 mg・錠 10 mg・錠 15 mg
タリージェ OD 錠 2.5 mg・OD 錠 5 mg・OD 錠 10 mg・OD 錠 15 mg
に係る

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

販売名	タリージェ錠 2.5mg タリージェ錠 5mg タリージェ錠 10mg タリージェ錠 15mg タリージェ OD 錠 2.5mg タリージェ OD 錠 5mg タリージェ OD 錠 10mg タリージェ OD 錠 15mg	有効成分	ミロガバリンベシル酸塩
製造販売業者	第一三共株式会社	薬効分類	87119
提出年月日		令和 6 年 9 月 24 日	

1.1 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】
めまい	離脱症候群	腎機能低下者での安全性
傾眠	視覚障害	中枢性神経障害性疼痛患者での安全性
意識消失	耐糖能異常	
肝トランスアミナーゼ上昇、薬剤性肝障害	自殺念慮、自殺企図	
体重増加	突然死	
腎機能障害	心不全、肺水腫	
	薬物乱用、依存性	
1.2 有効性に関する検討事項		
糖尿病性末梢神経障害性疼痛及び帯状疱疹後神経痛以外の末梢性神経障害性疼痛患者における有効性		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
製造販売後データベース調査（心不全、肺水腫）
特定使用成績調査（中枢性神経障害性疼痛）
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
特定使用成績調査（末梢性神経障害性疼痛患者における有効性の検討）

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供
患者向け資材（タリージェによる治療を受ける患者さんへ）の作成と提供

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

(別紙様式 1)

医薬品リスク管理計画書

会社名：第一三共株式会社

品目の概要			
承認年月日	①②③④平成 31 年 1 月 8 日 ⑤⑥⑦⑧令和 4 年 9 月 13 日	薬効分類	87119
再審査期間	8 年	承認番号	①23100AMX00014000 ②23100AMX00015000 ③23100AMX00016000 ④23100AMX00017000 ⑤30400AMX00404000 ⑥30400AMX00405000 ⑦30400AMX00406000 ⑧30400AMX00407000
国際誕生日	平成 31 年 1 月 8 日		
販売名	①タリージェ錠 2.5mg ②タリージェ錠 5 mg ③タリージェ錠 10mg ④タリージェ錠 15mg ⑤タリージェ OD 錠 2.5mg ⑥タリージェ OD 錠 5 mg ⑦タリージェ OD 錠 10mg ⑧タリージェ OD 錠 15mg		
有効成分	ミロガバリンベシル酸塩		
含量及び剤形	① ミロガバリンベシル酸塩 4.39mg (ミロガバリンとして 2.5mg) を含有するフィルムコーティング錠 ② ミロガバリンベシル酸塩 8.78mg (ミロガバリンとして 5mg) を含有するフィルムコーティング錠 ③ ミロガバリンベシル酸塩 17.56mg (ミロガバリンとして 10mg) を		

	含有するフィルムコーティング錠 ④ ミロガバリンベシル酸塩 26.34mg（ミロガバリンとして 15mg）を含有するフィルムコーティング錠 ⑤ ミロガバリンベシル酸塩 4.39mg（ミロガバリンとして 2.5mg）を含有する口腔内崩壊錠 ⑥ ミロガバリンベシル酸塩 8.78mg（ミロガバリンとして 5mg）を含有する口腔内崩壊錠 ⑦ ミロガバリンベシル酸塩 17.56mg（ミロガバリンとして 10mg）を含有する口腔内崩壊錠 ⑧ ミロガバリンベシル酸塩 26.34mg（ミロガバリンとして 15mg）を含有する口腔内崩壊錠
用法及び用量	通常、成人には、ミロガバリンとして初期用量 1 回 5 mg を 1 日 2 回経口投与し、その後 1 回用量として 5 mg ずつ 1 週間以上の間隔をあけて漸増し、1 回 15mg を 1 日 2 回経口投与する。なお、年齢、症状により 1 回 10mg から 15mg の範囲で適宜増減し、1 日 2 回投与する。
効能又は効果	神経障害性疼痛
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。
備考	令和 4 年 3 月 28 日に、神経障害性疼痛の効能又は効果で承認事項一部変更承認を取得。 令和 4 年 9 月 13 日に、口腔内崩壊錠の剤形追加の承認を取得。

変更の履歴
前回提出日 令和 6 年 7 月 10 日
変更内容の概要： 1. 「1.1 安全性検討事項」の項に「重要な特定されたリスク：腎機能障害」を追記。 2. 「4.リスク最小化計画の概要」の「追加のリスク最小化活動」における「医療従事者向け資材の作成と提供」及び「患者向け資材の作成と提供」の「安全性検討事項」に「腎機能障害」を追記。 3. 製造販売後データベース調査の実施計画書等を改訂（添付資料）。
変更理由： 1.2. 製造販売後において、因果関係が否定できない腎機能障害の重篤症例が報告されており、重要な特定されたリスクに設定したため。 3. 製造販売後データベース調査の実施計画書等の変更のため。

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
めまい	
	重要な特定されたリスクとした理由： 末梢性神経障害性疼痛患者を対象とした第 III 相二重盲検試験において、めまいに関連する有害事象の発現割合はミロガバリン投与群で 9.6%（92/954 例）、プラセボ投与群で 2.7%（17/633 例）であった。 中枢性神経障害性疼痛患者を対象とした第 III 相二重盲検試験において、めまいに関連する有害事象の発現割合はミロガバリン投与群で 8.6%（13/151 例）、プラセボ投与群で 3.4%（5/148 例）であった。 報告の多くは軽度であったものの、本剤の薬理学的作用からも発現が予測され、発現した際に転倒や自動車運転等危険を伴う機械操作中の事故につながる恐れがあることから、重要な特定されたリスクに設定した。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 本剤によるめまい関連事象の発現状況は臨床試験において一定の情報が得られているため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。 1. 電子添文の「8. 重要な基本的注意」、「11.1 重大な副作用」及び「11.2 その他の副作用」の項で注意喚起 2. 患者向医薬品ガイドによる情報提供 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 1. 医療従事者向け資材の作成、配布 2. 患者向け資材の作成、配布 【選択理由】 医療従事者及び患者に対し確実に情報提供を行い、めまい、それに伴う転倒や自動車運転等危険を伴う機械操作中の事故に対する注意、及び適正使用に関する理解を促すため。
傾眠	
	重要な特定されたリスクとした理由：

	末梢性神経障害性疼痛患者を対象とした第Ⅲ相二重盲検試験において、傾眠に関連する有害事象の発現割合はミロガバリン投与群で 15.0% (143/954 例)、プラセボ投与群で 4.1% (26/633 例) であった。 中枢性神経障害性疼痛患者を対象とした第Ⅲ相二重盲検試験において、傾眠に関連する有害事象の発現割合はミロガバリン投与群で 29.8% (45/151 例)、プラセボ投与群で 6.1% (9/148 例) であった。 報告の多くは軽度であったものの、本剤の薬理学的作用からも発現が予測され、発現した際に転倒や自動車運転等危険を伴う機械操作中の事故につながる恐れがあることから、重要な特定されたリスクに設定した。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常 医薬品安全性監視活動 【選択理由】 本剤による傾眠関連事象の発現状況は臨床試験において一定の情報が得られているため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常 リスク最小化活動として、以下を実施する。 1. 電子添文の「8. 重要な基本的注意」、「11.1 重大な副作用」及び「11.2 その他の副作用」の項で注意喚起 2. 患者向医薬品ガイドによる情報提供 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 1. 医療従事者向け資材の作成、配布 2. 患者向け資材の作成、配布 【選択理由】 医療従事者及び患者に対し確実に情報提供を行い、傾眠、それに伴う転倒や自動車運転等危険を伴う機械操作中の事故に対する注意、及び適正使用に関する理解を促すため。
意識消失	
	重要な特定されたリスクとした理由： 末梢性神経障害性疼痛患者を対象とした第Ⅲ相二重盲検試験において、意識消失に関連する有害事象の発現割合はミロガバリン投与群で 0.5% (5/954 例)、プラセボ投与群で 0% (0/633 例) であった。 中枢性神経障害性疼痛患者を対象とした第Ⅲ相二重盲検試験において、意識消失に関連する有害事象の発現割合はミロガバリン投与群で 1.3% (2/151 例)、プラセボ投与群で 0% (0/148 例) であった。

	本剤の臨床試験において因果関係の否定できない重篤な意識消失の報告があり、発現した際に転倒や自動車運転等危険を伴う機械操作中の事故につながる恐れがあること、類薬であるプレガバリンでは電子添文の重大な副作用、及び重要な基本的注意の項で注意喚起されていることから、重要な特定されたリスクに設定した。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常 医薬品安全性監視活動 【選択理由】 意識消失関連事象の発現頻度は極めて低いと考えられることから、通常 安全性監視活動により発現状況等についての知見の収集に努め、定期的な評価を行う。また、これらの情報を基に、必要に応じて新たな安全性監視活動の実施を検討する。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常 リスク最小化活動として、以下を実施する。 1. 電子添文の「8. 重要な基本的注意」、「11.1 重大な副作用」、及び「11.2 その他の副作用」の項で注意喚起 2. 患者向医薬品ガイドによる情報提供 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 1. 医療従事者向け資材の作成、配布 2. 患者向け資材の作成、配布 【選択理由】 医療従事者及び患者に対し確実に情報提供を行い、意識消失、それに伴う転倒や自動車運転等危険を伴う機械操作中の事故に対する注意、及び適正使用に関する理解を促すため。
肝トランスアミナーゼ上昇、薬剤性肝障害	
	重要な特定されたリスクとした理由： 末梢性神経障害性疼痛患者を対象とした第Ⅲ相二重盲検試験において、肝機能障害に関連する有害事象の発現割合はミロガバリン投与群で3.7%（35/954例）、プラセボ投与群で1.4%（9/633例）であった。 中枢性神経障害性疼痛患者を対象とした第Ⅲ相二重盲検試験において、肝機能障害に関連する有害事象の発現割合はミロガバリン投与群で4.0%（6/151例）、プラセボ投与群で2.0%（3/148例）であった。 本剤の臨床試験において因果関係の否定できない重篤な肝機能障害関連事象が報告されており、類薬であるプレガバリンでは電子添文の重大な副作用として肝機

	能障害が注意喚起されていることから、重要な特定されたリスクに設定した。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 本剤による肝機能障害関連事象の発現状況は臨床試験において一定の情報が得られているため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。 1. 電子添文の「11.1 重大な副作用」及び「11.2 その他の副作用」の項で注意喚起 2. 患者向医薬品ガイドによる情報提供 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 1. 医療従事者向け資材の作成、配布 2. 患者向け資材の作成、配布 【選択理由】 医療従事者及び患者に対し確実に情報提供を行い、肝機能障害の発現リスク及び適正使用に関する理解を促すため。
	体重増加
	重要な特定されたリスクとした理由： 末梢性神経障害性疼痛患者を対象とした第Ⅲ相二重盲検試験において、試験開始から終了時までに体重が5%以上増加した被験者の割合はミロガバリン投与群で15.2%（145/954例）、プラセボ投与群で1.9%（12/633例）であり、10%以上増加した被験者の割合はミロガバリン投与群で0.9%（9/954例）、プラセボ投与群で0.2%（1/633例）であった。 中枢性神経障害性疼痛患者を対象とした第Ⅲ相二重盲検試験において、試験開始から終了時までに体重が5%以上増加した被験者の割合はミロガバリン投与群で17.9%（27/151例）、プラセボ投与群で4.7%（7/148例）であり、10%以上増加した被験者の割合はミロガバリン投与群で2.6%（4/151例）、プラセボ投与群で0.7%（1/148例）であった。 類薬であるプレガバリンでは電子添文の重要な基本的注意にて注意喚起されている。 肥満は糖尿病のリスク因子であり、特に糖尿病罹患患者においては、体重増加による糖尿病や糖尿病合併症への影響が懸念されるため、重要な特定されたリスクに設定した。

	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 本剤による体重増加の発現状況は臨床試験において一定の情報が得られているため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。 1. 電子添文の「8. 重要な基本的注意」及び「11.2 その他の副作用」の項で注意喚起 2. 患者向医薬品ガイドによる情報提供 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 1. 医療従事者向け資材の作成、配布 2. 患者向け資材の作成、配布 【選択理由】 医療従事者及び患者に対し確実に情報提供を行い、体重増加の発現リスク及び適正使用に関する理解を促すため。
腎機能障害	
	<u>重要な特定されたリスクとした理由：</u> <u>本剤の臨床試験において因果関係の否定できない重篤な腎機能障害関連事象は報告されていないが、国内の製造販売後において因果関係の否定できない重篤な腎機能障害関連事象が報告されているため、重要な特定されたリスクに設定した。</u>
	<u>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</u> 【内容】 <u>通常の医薬品安全性監視活動</u> 【選択理由】 <u>通常の医薬品安全性監視活動において、収集された関連情報を評価するため。</u>
	<u>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</u> 【内容】 <u>通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。</u> 1. 電子添文の「11.1 重大な副作用」の項で注意喚起 2. 患者向医薬品ガイドによる情報提供 <u>追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。</u> 1. 医療従事者向け資材の作成、配布 2. 患者向け資材の作成、配布

【選択理由】

医療従事者及び患者に対し確実に情報提供を行い、腎機能障害の発現リスク及び適正使用に関する理解を促すため。

重要な潜在的リスク	
離脱症候群	
	重要な潜在的リスクとした理由： 末梢性神経障害性疼痛患者を対象とした第Ⅲ相二重盲検試験において、離脱症候群に関連する有害事象の報告はなかったが、同患者を対象とした第Ⅲ相長期投与試験において、離脱症候群がミロガバリン投与群で0.4%（2/451例）報告された。 中枢性神経障害性疼痛患者を対象とした第Ⅲ相二重盲検試験において、離脱症候群に関連する有害事象の報告はなかったが、同患者を対象とした第Ⅲ相長期投与試験において、薬剤離脱症候群がミロガバリン投与群で0.5%（1/210例）報告された。 また、類薬であるプレガバリンでは電子添文の重要な基本的注意にて注意喚起されている。本剤による離脱症候群の発現リスクは明確でないものの、本剤中止後に不眠症、悪心、下痢、食欲減退等の有害事象が報告されており、投与を中止する場合には徐々に減量するなどの注意が必要であることから、重要な潜在的リスクに設定した。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 通常の安全性監視活動により発現状況等についての知見の収集に努め、定期的な評価を行う。また、これらの情報を基に、必要に応じて新たな安全性監視活動の実施を検討する。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。 1. 電子添文の「8. 重要な基本的注意」及び「11.2 その他の副作用」の項で注意喚起 2. 患者向医薬品ガイドによる情報提供 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 1. 医療従事者向け資材の作成、配布 2. 患者向け資材の作成、配布 【選択理由】 医療従事者及び患者に対し確実に情報提供を行い、離脱症候群の発現リスク及び適正使用に関する理解を促すため。
視覚障害	

	重要な潜在的リスクとした理由： 末梢性神経障害性疼痛患者を対象とした第 III 相二重盲検試験において、視覚障害に関連する有害事象の発現割合はミロガバリン投与群で 8.9%（85/954 例）、プラセボ投与群で 6.3%（40/633 例）であった。 中枢性神経障害性疼痛患者を対象とした第 III 相二重盲検試験において、視覚障害に関連する有害事象の発現割合はミロガバリン投与群で 1.3%（2/151 例）、プラセボ投与群で 0.7%（1/148 例）であった。 本剤による視覚障害関連事象の発現機序は不明であるものの、本剤の臨床試験において重篤な視覚障害関連事象が認められていること、類薬であるプレガバリンでは電子添文の重要な基本的注意の項にて注意喚起されていることから、重要な潜在的リスクに設定した。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 通常の安全性監視活動により発現状況等についての知見の収集に努め、定期的な評価を行う。また、これらの情報を基に、必要に応じて新たな安全性監視活動の実施を検討する。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。 1. 電子添文の「8. 重要な基本的注意」及び「11.2 その他の副作用」の項で注意喚起 2. 患者向医薬品ガイドによる情報提供 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 1. 医療従事者向け資材の作成、配布 2. 患者向け資材の作成、配布 【選択理由】 医療従事者及び患者に対し確実に情報提供を行い、視覚障害の発現リスク及び適正使用に関する理解を促すため。
耐糖能異常	
	重要な潜在的リスクとした理由： 糖尿病性末梢神経障害性疼痛患者を対象とした第 III 相二重盲検試験において、試験開始から終了時までに HbA1c 値が 1.5%以上上昇した被験者の割合はミロガバリン投与群で 10.1%（50/494 例）、プラセボ投与群で 3.3%（11/330 例）であった。

	中枢性神経障害性疼痛患者を対象とした第 III 相二重盲検試験において、試験開始から終了時まで HbA1c 値が 1.5% 以上上昇した被験者の割合はミロガバリン投与群で 1.3% (2/151 例)、プラセボ投与群で 0.0% (0/148 例) であった。 本剤による耐糖能異常の発現機序は不明であるものの、本剤の臨床試験において因果関係の否定できない重篤な耐糖能異常関連事象が認められていることや HbA1c 及び空腹時血糖の異常変動が認められた被験者の割合が高く、またベースラインからの変化量（平均値）が大きい傾向が認められていることから、重要な潜在的リスクに設定した。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 通常の安全性監視活動により発現状況等についての知見の収集に努め、定期的な評価を行う。また、これらの情報を基に、必要に応じて新たな安全性監視活動の実施を検討する。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。 ・ 電子添文の「11.2 その他の副作用」の項で注意喚起 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 1. 医療従事者向け資材の作成、配布 2. 患者向け資材の作成、配布 【選択理由】 医療従事者及び患者に対し確実に情報提供を行い、耐糖能異常の発現リスク及び適正使用に関する理解を促すため。
自殺念慮、自殺企図	
	重要な潜在的リスクとした理由： 末梢性神経障害性疼痛患者を対象とした第 II 相、第 III 相二重盲検試験において、自殺関連事象がミロガバリン投与群 1,227 例中 3 例 (0.24%：自殺既遂 1 例、自殺念慮 2 例) に認められ、プラセボ投与群 721 例中 1 例 (0.14%：自殺念慮 1 例) に認められた。中枢性神経障害性疼痛患者を対象とした第 III 相二重盲検試験において、自殺関連事象がミロガバリン投与群 151 例中 2 例 (1.3%：自殺念慮 2 例) に認められ、プラセボ投与群 148 例中 3 例 (2.0%：自殺念慮 3 例) に認められた。なお、いずれの事象もミロガバリンとの因果関係は否定されている。 慢性疼痛と自殺リスクの関連性を示唆した文献報告¹⁾もあり、本剤による自殺関連事象の発現リスクは明確でないものの、類薬であるプレガバリンでは電子添文

	のその他の注意の項にて注意喚起されていることから、重要な潜在的リスクに設定した。 〔参考文献〕 1) Fishbain DA. The association of chronic pain and suicide. Semin Clin Neuropsychiatry. 1999;4(3):221-7.
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 自殺関連事象の発現頻度は極めて低いと考えられることから、通常の安全性監視活動により発現状況等についての知見の収集に努め、定期的な評価を行う。また、これらの情報を基に、必要に応じて新たな安全性監視活動の実施を検討する。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。 電子添文の「15. その他の注意」の項で注意喚起 【選択理由】 医療従事者に対し確実に情報提供を行い、自殺関連事象の発現リスク及び適正使用に関する理解を促すため。
突然死	
	重要な潜在的リスクとした理由： 末梢性神経障害性疼痛患者を対象とした第Ⅱ相、第Ⅲ相二重盲検試験において、死亡例がミロガバリン投与群 1,227 例中 2 例（0.16%）で報告され、プラセボ投与群 721 例では報告はなかった。中枢性神経障害性疼痛患者を対象とした第Ⅲ相二重盲検試験において、死亡例がミロガバリン投与群 151 例中 1 例（0.7%）で報告され、プラセボ投与群 148 例では報告はなかった。なお、いずれもミロガバリンとの因果関係は否定されている。 死亡例は冬季の浴室で発現した患者、あるいは冠動脈の粥状動脈硬化症、慢性虚血性心疾患、心拡大、本態性高血圧症、高脂血症、肥大型心筋症等の突然死のリスクとなる心血管系疾患を合併する患者であった。当該事象は入浴時の急激な温度変化や合併していた心血管系疾患に起因する偶発的な死亡の可能性が考えられるものの、事象の重篤性や臨床試験においてミロガバリン投与群のみに報告されていることを踏まえ、重要な潜在的リスクに設定した。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】

	通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 通常の安全性監視活動により発現状況等についての知見の収集に努め、定期的な評価を行う。また、これらの情報を基に、必要に応じて新たな安全性監視活動の実施を検討する。
	心不全、肺水腫
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常のリスク最小化として以下を実施する。 電子添文の「15. その他の注意」の項で注意喚起 【選択理由】 医療従事者に対し確実に情報提供を行い、突然死の発現リスク及び適正使用に関する理解を促すため。
	重要な潜在的リスクとした理由： 末梢性神経障害性疼痛患者を対象とした第Ⅲ相二重盲検試験において、心不全、肺水腫に関連する有害事象の発現割合は、ミロガバリン投与群で0.1%（1/954例）、プラセボ投与群で0.2%（1/633例）であった。 中枢性神経障害性疼痛患者を対象とした第Ⅲ相二重盲検試験及び第Ⅲ相長期投与試験において、心不全、肺水腫に関連する有害事象の報告はなかった。 本剤の臨床試験における発現は少ないものの、場合によっては発現後に重大な転帰に至る可能性があること、類薬であるプレガバリンにおいては電子添文の重大な副作用として注意喚起されていること、及び作用機序からミロガバリンが心機能に影響を与える可能性は否定できないことから、重要な潜在的リスクに設定した。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 - 通常の医薬品安全性監視活動 - 追加の医薬品安全性監視活動として、製造販売後データベース調査を実施する。 【選択理由】 本剤と心不全、肺水腫の因果関係を評価することを目的として対照群を設定した調査を実施するために、本剤及び対照群の処方情報やアウトカムに関連する情報が取得可能である医療情報データベースが有用であると考えられたため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常のリスク最小化活動：なし

	【選択理由】 現時点では、本剤投与による心不全、肺水腫の発現リスクについては明確ではないため、電子添文での注意喚起は行わない。製造販売後の発現状況に応じて、注意喚起の必要性を検討する。
薬物乱用、依存性	
重要な潜在的リスクとした理由： 末梢性神経障害性疼痛患者を対象とした第Ⅲ相二重盲検試験において、薬物乱用、依存性に関連する有害事象の発現割合は、ミロガバリン投与群で0.4%（4/954例）、プラセボ投与群で0.2%（1/633例）であった。 中枢性神経障害性疼痛患者を対象とした第Ⅲ相二重盲検試験において、薬物乱用、依存性に関連する有害事象の発現割合は、ミロガバリン投与群で1.3%（2/151例）、プラセボ投与群で0%（0/148例）であった。 報告は少ないものの、類薬であるプレガバリンの海外添付文書において注意喚起されていることから、重要な潜在的リスクに設定した。	
医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 薬物乱用、依存性関連事象の発現頻度は極めて低いと考えられることから、通常の安全性監視活動により発現状況等についての知見の収集に努め、定期的な評価を行う。また、これらの情報を基に、必要に応じて新たな安全性監視活動の実施を検討する。	
リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常のリスク最小化活動：なし 【選択理由】 現時点では、本剤投与による薬物乱用、依存性関連事象の発現リスクについては明確ではないため、電子添文での注意喚起は行わない。製造販売後の発現状況に応じて、注意喚起の必要性を検討する。	

重要な不足情報	
腎機能低下者での安全性	
	重要な不足情報とした理由： 本剤は主に腎臓を介して排泄されるため、腎機能が低下している患者では、血漿中濃度が高くなり、副作用が発現しやすくなるおそれがある。 中等度又は重度の腎機能低下を有する、末梢性神経障害性疼痛患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験（中等度 30 名、重度 5 名）において安全性上の特段の懸念は認められなかった。中枢性神経障害性疼痛患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験の腎機能障害患者（軽度又は中等度）では、二重盲検期（軽度 43 名、中等度 10 名）及び長期投与期（軽度 75 名、中等度 48 名）で安全性上の特段の懸念は認められなかった。しかし、投与例数が少なく情報が限られているため、重要な不足情報に設定した。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 通常の安全性監視活動により腎機能低下者での副作用発現状況等についての知見の収集に努め、定期的な評価を行う。また、これらの情報を基に、必要に応じて新たな安全性監視活動の実施を検討する。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。 1. 電子添文の「7. 用法及び用量に関連する注意」、「9.2 腎機能障害患者」、及び「9.8 高齢者」の項で注意喚起 2. 患者向医薬品ガイドによる情報提供 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 1. 医療従事者向け資材の作成、配布 2. 患者向け資材の作成、配布 【選択理由】 医療従事者及び患者に対し確実に情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。
中枢性神経障害性疼痛患者での安全性	
	重要な不足情報とした理由： これまでに実施された臨床試験では、脊髄損傷後神経痛、脳卒中後疼痛、又はパーキンソン病による神経障害性疼痛を有する中枢性神経障害性疼痛患者以外の中枢性神経障害性疼痛患者が組み入れられていない等、中枢性神経障害性疼痛患者

	での本剤の安全性情報は限られているため。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 1. 通常の医薬品安全性監視活動 2. 追加の医薬品安全性監視活動として、中枢性神経障害性疼痛患者を対象とした特定使用成績調査を実施する。 【選択理由】 中枢性神経障害性疼痛患者での安全性を検討するため、本剤の使用状況、患者背景、及び有害事象の発現状況に関する情報の取得可能性を考慮し、特定使用成績調査を実施する。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常のリスク最小化活動：なし 【選択理由】 現時点では、中枢性神経障害性疼痛患者に特有の安全性上の懸念は認められていないため、電子添文での注意喚起は行わない。今後の安全性情報の収集状況に応じて、注意喚起の必要性を検討する。

1.2 有効性に関する検討事項

糖尿病性末梢神経障害性疼痛及び帯状疱疹後神経痛以外の末梢性神経障害性疼痛患者における有効性	
	有効性に関する検討事項とした理由： 開発段階では、糖尿病性末梢神経障害性疼痛及び帯状疱疹後神経痛の二つのモデル疾患以外の末梢性神経障害性疼痛の検討はされていないことから設定した。
	有効性に関する調査・試験の名称： 特定使用成績調査（末梢性神経障害性疼痛患者における有効性の検討）
	調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 開発段階では検討されていない糖尿病性末梢神経障害性疼痛及び帯状疱疹後神経痛以外の末梢性神経障害性疼痛に対する本剤の有効性を検討するための特定使用成績調査を実施する。

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常 of 医薬品安全性監視活動	
通常 of 医薬品安全性監視活動 of 概要： 副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策 of 検討（及び実行）	
追加 of 医薬品安全性監視活動	
製造販売後データベース調査（心不全、肺水腫）	
	【安全性検討事項】 心不全、肺水腫 【目的】 本剤処方患者群での心不全 of 発現状況を、陰性対照群であるワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液処方患者群と比較することで、本剤と心不全 of 因果関係を評価する。 【実施計画案】 データベース：MID-NET® 調査デザイン：コホートデザイン 曝露群：本剤処方患者 陰性対照群：ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液処方患者 アウトカム定義に用いるデータ項目： ・心不全 of 疾患名：疾患コード ・心不全 of 治療薬：薬剤コード ・BNP 値、NT-proBNP 値：臨床検査値データ 【実施計画 of 根拠】 ・調査の方法： MID-NET®で心不全を評価する上で必要なデータ of 取得が可能と考えられた。また、MID-NET®では心不全に関するアウトカム定義バリデーション研究が実施されている。以上 of ことから、MID-NET®を用いて、製造販売後データベース調査を実施することとした。 ・調査デザイン： 本剤又は陰性対照薬が処方開始された患者を対象とし、曝露群と陰性対照群 of 心不全 of 発現割合及び発現率を比較して評価するため、コホートデザインとした。 ・想定症例数： データ期間から想定される、組み入れ基準に合致し除外基準に抵触しない患者数は、曝露群で約 26,000 人、陰性対照群で約 12,000 人である。解析対象例数を両群ともに 12,000 人、陰性対照群 of 発現率を年間 0.4～0.6%、ハザード比を 3.0 とした時、80%以上 of 検出力が確保できることから、本調査 of 目的を達成するため

	に十分な症例数を確保していると考えた。 【節目となる予定の時期及びその根拠】 ・ 最終解析： 解析に必要な症例データが集積し次第、解析と評価を行い、結果を安全性定期報告時及び調査結果報告書作成時に報告する。 ・ 中間集計： 本剤の発売日を起点に4年後から1年に1回を目安とし定期的に実施する。 【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】 集計結果に応じて、企業が必要と判断した際には追加のリスク最小化活動又は追加の医薬品安全性監視活動の実施を検討する。
特定使用成績調査（中枢性神経障害性疼痛）	
	【安全性検討事項】 中枢性神経障害性疼痛患者での安全性 【目的】 本剤が投与された中枢性神経障害性疼痛患者での安全性を使用実態下で調査し、神経障害性疼痛の原因疾患別の安全性を検討することを目的とする。また、副次的に有効性について検討することを目的とする。 【実施計画案】 調査対象：本剤を初めて使用する中枢性神経障害性疼痛患者 実施期間：27ヵ月間（登録期間：24ヵ月間） 目標症例数：400例 実施方法：中央登録方式にて実施する。観察期間は14週間とする。 【実施計画の根拠】 ・ 観察期間： 中枢性神経障害性疼痛患者を対象とした第Ⅲ相長期投与試験での有害事象発現割合を期間別に解析した結果、ミロガバリン投与群での有害事象発現割合は本剤投与開始3ヵ月未満で最も高く、その後低下を認めた。また、長期投与により顕著に発現割合が高まる事象や、長期投与により新たに発現し、かつミロガバリン投与群で発現割合が2%以上の事象は認められなかったことから、14週間と設定した。 ・ 目標症例数： 本調査では、原因疾患別の安全性を検討することを目的とする。調査期間中の中枢性神経障害性疼痛患者の原因疾患別の集積可能例数は、脳卒中、脊髄損傷、及びパーキンソン病で合わせて350例程度、その他の原因疾患では最大で50例程度と想定した。以上より、集積可能な症例数として400例と設定した。 なお、脳卒中、脊髄損傷、パーキンソン病、及びその他の原因疾患の4つの患者

群のうち、その他の原因疾患群での有害事象発現割合の推定のため、その他の原因疾患群の集積例数が 30 例又は 50 例、有害事象の発現割合を 10%までと想定した場合の両側 95%信頼区間及びその区間幅は下表のとおりである。

表 その他の原因疾患群での有害事象発現割合の推定精度
(予測集積例数 [N]: = 30 又は 50、有害事象発現割合: 10%までの場合)

N	発現例数	発現割合	両側 95%信頼区間 ^{a)}	区間幅
30	1	3.3%	0.1%, 17.2%	17.1
	2	6.7%	0.8%, 22.1%	21.3
	3	10.0%	2.1%, 26.5%	24.4
50	1	2.0%	0.1%, 10.6%	10.5
	2	4.0%	0.5%, 13.7%	13.2
	3	6.0%	1.3%, 16.5%	15.2
	4	8.0%	2.2%, 19.2%	17.0
	5	10.0%	3.3%, 21.8%	18.5

a) Clopper-Pearson 法に基づく正確な両側 95%信頼区間

【節目となる予定の時期及びその根拠】

当該調査終了時及び安全性定期報告作成時。安全性情報について包括的な検討を行うため。

【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】

得られた結果を踏まえ、企業が必要と判断した際にはリスク最小化活動の変更や、新たな安全性監視活動の実施を検討する。

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

特定使用成績調査（末梢性神経障害性疼痛患者における有効性の検討）	
	【有効性に関する検討事項】 糖尿病性末梢神経障害性疼痛及び帯状疱疹後神経痛以外の末梢性神経障害性疼痛患者における有効性 【目的】 糖尿病性末梢神経障害性疼痛及び帯状疱疹後神経痛以外の末梢性神経障害性疼痛に対する本剤の有効性を確認する。 【実施計画案】 調査対象：本剤を初めて使用する末梢性神経障害性疼痛患者 実施期間：調査期間：発売 6 ヶ月後から 44 ヶ月間（登録期間：40 ヶ月間） 目標症例数： 糖尿病性末梢神経障害性疼痛又は帯状疱疹後神経痛患者群 630 例 糖尿病性末梢神経障害性疼痛又は帯状疱疹後神経痛以外の末梢性神経障害性疼痛患者群 1,260 例 実施方法：中央登録方式にて実施する。観察期間は 14 週間とする。 【実施計画の根拠】 ・ 観察期間： 本剤の有効性を検討した第 III 相二重盲検試験と同様に漸増期（2 週間）及び固定用量期（12 週間）を想定した 14 週間とした。 ・ 目標症例数： 両群における実際の患者集団を考慮し、一定の登録期間で両群の患者が同程度の登録進捗率で登録されるよう糖尿病性末梢神経障害性疼痛又は帯状疱疹後神経痛（以下、DPNP/PHN という）患者群と DPNP/PHN 以外の末梢性神経障害性疼痛（以下、DPNP/PHN 以外の PNP という）患者群の登録比を 1:2 とする。 DPNP/PHN 患者群、DPNP/PHN 以外の PNP 患者群の Visual Analog Scale (VAS) に基づく痛みに対するベースラインからの 50%レスポンス率をそれぞれ 20～30%、15～30%と仮定したとき、DPNP/PHN 患者群に対する DPNP/PHN 以外の患者群の対数オッズ比の事後平均が、真の対数オッズ比$\pm \ln 0.8$の間に含まれる確率が 90%以上となるためには 1,770 例（590 例：1,180 例）の評価例数が必要となる。脱落例（投与開始後来院なし等）を考慮し、本調査では 1,890 例（630 例：1,260 例）を登録目標とした。なお、上記は、各群におけるレスポンスの頻度に二項分布、ロジスティックモデルの各係数の事前分布に正規分布 $N(0, 10^{12})$ を仮定して得られる事後分布に基づき計算された。 【節目となる予定の時期及びその根拠】 当該調査終了時及び安全性定期報告作成時。有効性情報について包括的な検討を行うため。

	【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】 当該調査終了時及び安全性定期報告作成時に、必要に応じて RMP、電子添文、調査計画及びリスク最小化策（情報提供資材）等の見直しを行う。
--	---

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要： 電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供	
追加のリスク最小化活動	
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供	
	【安全性検討事項】 めまい、傾眠、意識消失、肝トランスアミナーゼ上昇、薬剤性肝障害、体重増加、<u>腎機能障害</u>、<u>離脱症候群</u>、視覚障害、耐糖能異常、腎機能低下者での安全性 【目的】 本剤の副作用の発現傾向や初期症状など、本剤の適正な使用に関する情報を医療従事者に提供する。 【具体的な方法】 ・ 納入時に MR が提供、説明し、資材の活用を依頼する。 ・ 企業ホームページ（医療関係者向け）に掲載する。 【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 新しく本剤を使用される医療機関に対し資材の提供を行うとともに、企業ホームページにも掲載して情報提供する。リスク最小化活動の更なる強化が必要と判断される場合は、資材の改訂、配布方法等の実施方法の改訂、追加の資材作成等を検討する。 報告の予定時期：安全性定期報告書提出時
患者向け資材（タリージェによる治療を受ける患者さんへ）の作成と提供	
	【安全性検討事項】 めまい、傾眠、意識消失、肝トランスアミナーゼ上昇、薬剤性肝障害、体重増加、<u>腎機能障害</u>、<u>離脱症候群</u>、視覚障害、耐糖能異常、腎機能低下者での安全性 【目的】 副作用の発現及び発現後の重篤化を防ぐため、本剤の安全性に関する情報を患者に提供する。 【具体的な方法】 ・ 納入時に MR が提供、説明し、資材の活用を依頼する。 ・ 企業ホームページ（医療関係者向け）に掲載する。 【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 新しく本剤を使用される医療機関に対し資材の提供を行うとともに、企業ホームページにも掲載して情報提供する。リスク最小化活動の更なる強化が必要と判断され

	る場合は、資材の改訂、配布方法等の実施方法の改訂、追加の資材作成等を検討する。 報告の予定時期：安全性定期報告書提出時
--	---

5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
市販直後調査	該当せず	販売開始から6ヵ月後	終了	作成済み (2019年12月提出)
特定使用成績調査 (腎機能低下患者での安全性の検討)	該当せず／ 腎機能正常又は軽度腎機能低下患者群 1,200例 中等度又は重度腎機能低下患者群 600例	・ 報告書作成時（調査終了時） ・ 安全性定期報告作成時	終了	作成済み (2023年3月提出)
特定使用成績調査 (長期投与時における安全性の検討)	該当せず／900例	・ 報告書作成時（調査終了時） ・ 安全性定期報告作成時	終了	作成済み (2024年3月提出)
製造販売後データベース調査（心不全、肺水腫）	該当せず／想定症例数：曝露群 12,000名、陰性対照群 12,000名	・ 報告書作成時（調査終了時） ・ 安全性定期報告作成時	実施中	調査終了後
特定使用成績調査 (中枢性神経障害性疼痛)	該当せず／脊髄損傷後神経痛、脳卒中後疼痛、又はパーキンソン病による中枢	・ 報告書作成時（調査終了時） ・ 安全性定期報告作成時	実施中	調査期間終了の1年後

	性神経障害性疼痛患者群 350 例 上記以外の中枢性神経障害性疼痛患者群 50 例			
--	--	--	--	--

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
特定使用成績調査 （末梢性神経障害性疼痛患者における有効性の検討）	該当せず／ 糖尿病性末梢神経障害性疼痛又は帯状疱疹後神経痛患者群 630 例 糖尿病性末梢神経障害性疼痛又は帯状疱疹後神経痛以外の末梢性神経障害性疼痛患者群 1,260 例	・ 報告書作成時（調査終了時） ・ 安全性定期報告作成時	実施中	調査期間終了の 1 年後

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の 名称	節目となる 予定の時期	実施状況
市販直後調査	実施期間： 販売開始後 6 ヶ月間 評価の予定時期： 販売開始 6 ヶ月後 報告の予定時期： 販売開始後 8 ヶ月以内	終了
医療従事者向け資材（適正 使用ガイド）の作成と提供	安全性定期報告書提出時	実施中
患者向け資材（タリージェ による治療を受ける患者さ んへ）の作成と提供	安全性定期報告書提出時	実施中