

審議結果報告書

平成 30 年 12 月 4 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] タリージェ錠2.5mg、同錠 5 mg、同錠10mg、同錠15mg
[一 般 名] ミロガバリンベシル酸塩
[申 請 者 名] 第一三共株式会社
[申請年月日] 平成 30 年 2 月 15 日

[審 議 結 果]

平成 30 年 12 月 3 日に開催された医薬品第一部会において、本品目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。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は 8 年、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないとされた。

[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。

審査報告書

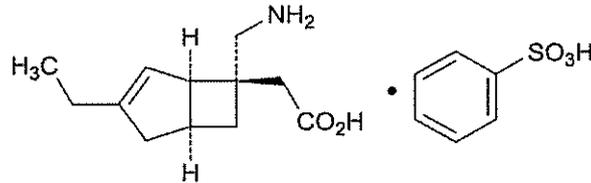
平成30年11月16日

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] タリージェ錠 2.5 mg、同錠 5 mg、同錠 10 mg、同錠 15 mg
[一般名] ミロガバリンベシル酸塩
[申請者] 第一三共株式会社
[申請年月日] 平成30年2月15日
[剤形・含量] 1錠中にミロガバリンベシル酸塩 4.39 mg、8.78 mg、17.56 mg 又は 26.34 mg (ミロガバリンとして 2.5 mg、5 mg、10 mg 又は 15 mg) を含有する錠剤
[申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化学構造]



分子式: $C_{12}H_{19}NO_2 \cdot C_6H_6O_3S$

分子量: 367.46

化学名:

(日本名) [(1*R*,5*S*,6*S*)-6-(アミノメチル)-3-エチルビシクロ[3.2.0]ヘプタ-3-エン-6-イル]酢酸 一ベンゼンスルホン酸塩

(英名) [(1*R*,5*S*,6*S*)-6-(Aminomethyl)-3-ethylbicyclo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]acetic acid monobenzenesulfonate

[特記事項] なし

[審査担当部] 新薬審査第三部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の末梢性神経障害性疼痛に対する有効性は示され、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、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果] 末梢性神経障害性疼痛

[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5mgを1日2回経口投与し、その後1回用量として5mg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。

[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 30 年 9 月 21 日

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における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

〔販売名〕	タリージェ錠 2.5 mg、同錠 5 mg、同錠 10 mg、同錠 15 mg
〔一般名〕	ミロガバリンベシル酸塩
〔申請者〕	第一三共株式会社
〔申請年月日〕	平成 30 年 2 月 15 日
〔剤形・含量〕	1 錠中にミロガバリンベシル酸塩 4.39、8.78、17.56 又は 26.34 mg (ミロガバリンとして 2.5、5、10 又は 15 mg) を含有する錠剤
〔申請時の効能・効果〕	末梢性神経障害性疼痛
〔申請時の用法・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 週間以上かけて 1 回 10 mg を 1 日 2 回まで漸増した後、症状に応じて 1 回 15 mg を 1 日 2 回まで増量できる。

〔目次〕

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等.....	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略.....	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	5
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	11
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	14
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略..	21
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略.....	30
8. 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.....	69
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	70

〔略語等一覧〕

別記のとおり。

表1 原薬の管理戦略の概要

CQA	管理方法

2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（赤外吸収スペクトル）、純度試験〔類縁物質（HPLC）、エナンチオマー（HPLC）、XXXXXXXXXX（HPLC）、残留溶媒（ガスクロマトグラフィー）〕、強熱残分及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.1.4 原薬の安定性

原薬の安定性試験は表2のとおりである。また、XXXXXXXXXXであった。

表2 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロット ^{a)} 3ロット	5°C	-	ポリエチレン袋/ アルミラミネート袋 XXXXXXXXXX	24 カ月
加速試験	パイロット ^{a)} 3ロット	25°C	60% RH		6 カ月

a) 製造方法はXXXXXXXXXX。

以上より、原薬のリテスト期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、XXXXXXXXXX ポリエチレン袋に入れ、XXXXXXXXXX アルミラミネート袋に詰めて2~8°Cで保存するとき、30 カ月と設定された。なお、長期保存試験は 60 カ月まで継続予定である。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は1錠中に原薬 4.39 mg、8.78 mg、17.56 mg 又は 26.34 mg（ミロガバリンとして 2.5 mg、5 mg、10 mg 又は 15 mg）を含有する錠剤である。製剤には、D-マンニトール、カルメロースカルシウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、タルク、黄色三二酸化鉄及び三二酸化鉄が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤の製造工程はXXXXXXXXXX包装及び試験からなり、XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXX工程が重要工程に設定されている。また、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX及び包装工程に工程管理が設定されている。

QbD の手法を利用し、以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表3）。

- QTPP 及び CQA の設定。
- 予備危険源分析及び欠陥モード影響解析により、CQA に影響を及ぼす可能性のある欠陥モードの特定。
- CQA に影響を及ぼす可能性のある欠陥モードについて、管理戦略の構築。
- 管理戦略構築後のリスク評価を実施。

表3 製剤の管理戦略の概要

CQA	管理方法

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（HPLC、紫外可視吸収スペクトル）、純度試験〔類縁物質（HPLC）〕、製剤均一性〔含量均一性試験（HPLC）〕、溶出性及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表4のとおりである。また、光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表4 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロット/3ロット	25°C	60%RH	PTP包装・乾燥剤/ビロー包装	24カ月
加速試験	パイロット/3ロット	40°C	75%RH	PTP包装・乾燥剤/ビロー包装	6カ月

a) [redacted] は [redacted] は [redacted]

以上より、製剤の有効期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、[redacted] アルミニウム箔から構成される PTP に包装し、乾燥剤（[redacted]）入りのアルミラミネート袋で室温保存するとき、36カ月と設定された。なお、長期保存試験は36カ月まで継続予定である。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討等から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

2.R.1 原薬の製造工程に関する検討内容について

機構は、原薬の製造工程について、一貫した品質を担保するために開発段階で検討した内容を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

有効成分であるミロガバリンベシル酸塩には立体異性体が存在することから、[redacted] を検討したが、[redacted] を採用した。その上で、QbD の手法により原薬の製造工程に対して以下の検討を行った。

- 原薬 CQA として、[redacted] を特定。
- これまでの [redacted] から、[redacted] を特定。また、[redacted] を抽出。
- 原薬 CQA 及び各単離中間体の潜在的な CMA への影響をリスク評価し、工程内の重要な因子を特定。また、[redacted]、[redacted]、[redacted] へ分類。

- それぞれの項目について、[]により、[]、[]を設定。
- 以上の検討を踏まえ、製造プロセス全体の品質管理戦略を設定し、CPP 及び中間体管理値を設定。機構は、[]工程について、[]と判断された理由及び[]の適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- []工程及び[] []し、[]工程 []について、[]及び[]はいずれも[]（[]）への[]、最終工程を通して[]しており、[]及び[]が[]に影響を及ぼすことが[]になっていることから、それぞれの工程が[]と判断された。
- []を加えることで[]すること、及び[]することによって[]と判断した。

機構は、以上について了承し、原薬の製造工程に対し、適切な[]が策定されているものと考え

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の非臨床薬理試験として、効力を裏付ける試験、副次的薬理試験及び安全性薬理試験の成績が提出された。また、一部の試験では、本薬の主な代謝物であるラクタム体についても検討が行われた。なお、特に記載のない限り、本薬の量はミロガバリンの量で、数値は平均値又は平均値±標準誤差で示している。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 *In vitro* 試験

3.1.1.1 本薬の各受容体に対する親和性 (CTD 4.2.1.2-1)

187種の受容体、イオンチャンネル、トランスポーター等に対する本薬 (50 µmol/L) の阻害活性を検討した結果、50%以上の阻害活性を示したのはカルシウムチャンネル ($\alpha_2\delta$ サブユニット) のみであり、本薬 (0.005~50 µmol/L) のカルシウムチャンネル ($\alpha_2\delta$ サブユニット) に対する IC₅₀ は 16.0 nmol/L であった。

3.1.1.2 カルシウムチャンネル $\alpha_2\delta$ サブユニットに対する結合 (CTD 4.2.1.1-1)

ヒトカルシウムチャンネル $\alpha_2\delta$ -1 サブユニット及び $\alpha_2\delta$ -2 サブユニットをそれぞれ発現させた 293A 細胞の膜面分を用いた *in vitro* 結合試験において、本薬 (遊離塩基) の K_d はそれぞれ 13.5 及び 22.7 nmol/L、プレガバリンの K_d はそれぞれ 62.5 及び 125.0 nmol/L であり、本薬 (遊離塩基) の解離半減期はそれぞれ 11.1 及び 2.4 時間、プレガバリンの解離半減期はいずれも 1.4 時間であった。

3.1.1.3 カルシウムチャンネル電流に対する影響 (CTD 4.2.1.1-7)

ラット初代培養後根神経節を用い、ホールセル・パッチクランプ法で本薬 (遊離塩基、50 µmol/L) 及びプレガバリン (200 µmol/L) のカルシウムチャンネル電流に対する影響を検討した結果、いずれも電流の抑制が認められた。

3.1.2 *In vivo* 試験

3.1.2.1 末梢性神経障害性疼痛モデルにおける有効性

末梢性神経障害性疼痛モデルである坐骨神経部分結紮ラット¹⁾に本薬 (1~10 mg/kg) 又はプレガバリン (3~30 mg/kg) を単回経口投与し、左後肢足蹠表面の疼痛閾値²⁾に対する影響を検討した結果、溶媒群 (5.7±0.3~7.1±0.2 g) と比較し、本薬群の鎮痛作用は 3 mg/kg 群では投与 2~6 時間後 (8.0±0.2~9.0±0.3 g)、10 mg/kg 群では投与 2~8 時間後 (8.0±0.4~9.6±0.4 g)、プレガバリン群の鎮痛作用は 10 mg/kg 以上群では投与 2~4 時間後 (7.5±0.3~9.1±0.3 g) に認められた (CTD 4.2.1.1-2)。

末梢性神経障害性疼痛モデルであるストレプトゾシン誘発糖尿病ラット³⁾に本薬 (2.5~10 mg/kg) 又はプレガバリン (10~40 mg/kg) を 1 日 2 回 5 日間反復経口投与⁴⁾し、後肢足蹠表面の疼痛閾値⁵⁾に対する影響を検討した結果、5 日目では溶媒群 (4.4±0.3~5.0±0.4 g) と比較し、本薬群の鎮痛作用は 2.5 mg/kg 以上群では投与 2~12 時間後 (7.8±0.7~14.3±0.7 g)、プレガバリン群の鎮痛作用は 10 mg/kg 群では投与 2 時間後及び 6 時間後 (6.7±0.6~7.9±1.1 g)、20 mg/kg 群では投与 2~4 時間後 (8.7±0.9~8.9±0.9 g)、40 mg/kg 群では投与 2~8 時間後 (9.4±1.2~12.8±0.9 g) に認められた (CTD 4.2.1.1-3)。

3.1.2.2 中枢性神経障害性疼痛モデルにおける有効性 (CTD 4.2.1.1-4)

中枢性神経障害性疼痛モデルである脊髄損傷ラット⁶⁾に本薬 (2.5~10 mg/kg) を単回経口投与し、後肢足蹠表面の疼痛⁷⁾に対する影響を検討した結果、溶媒群 (2.5±0.3~2.9±0.3 g) と比較し、本薬群の鎮痛作用は 2.5 mg/kg 群では投与 2 時間後及び 6~8 時間後 (4.1±0.5~5.4±0.9 g)、5 mg/kg 群では投与 4 時間後 (5.7±1.1 g)、10 mg/kg 群では投与 2~8 時間後 (4.1±0.7~11.1±1.2 g) に認められた。

3.1.2.3 線維筋痛症モデルにおける有効性

線維筋痛症モデルである間歇的寒冷ストレスマウス⁸⁾に本薬 (1~10 mg/kg) を単回経口投与し、左右の後肢足蹠表面の疼痛⁹⁾に対する影響をスコア化して検討した結果、溶媒群 (7.0±0.65~7.9±0.59) と比較し、本薬群の鎮痛作用は 3 mg/kg 以上群では投与 1~6 時間後 (3.0±0.67~4.8±1.08) 認められ、1 mg/kg 群では投与 2 時間後及び 6 時間後 (4.6±0.54~4.8±0.69) に認められた (CTD 4.2.1.1-5)。

線維筋痛症モデルである Sluka ラット¹⁰⁾に本薬 (1~10 mg/kg) 又はプレガバリン (30 mg/kg) を単回経口投与し、左後肢足蹠表面の疼痛閾値¹¹⁾に対する影響を検討した結果、溶媒群 (2.1±0.23~2.8±0.33 g) と比較し、本薬群の鎮痛作用は 1 mg/kg 群では投与 2~6 時間後 (4.0±0.42~4.4±0.58 g)、3 mg/kg 群では投与 2~8 時間後 (4.4±0.56~5.6±0.29 g)、10 mg/kg 群では投与 1~8 時間後 (3.6±0.40~9.4±2.02 g)、プレガバリン群では投与 1~8 時間後 (4.6±0.43~6.3±1.17 g) に認められた (CTD 4.2.1.1-6)。

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 本薬ラクタム体の各受容体に対する親和性 (CTD 4.2.1.2-2)

- 1) 坐骨神経の一部を 8-0 糸系で結紮することにより、アロディニアを誘発させた。
- 2) ダイナミックプランター・エスデシオメータを用い、ラットの左後肢足蹠表面をステンレス製プローブで自動加圧し、ラットが足を除けたときの力を疼痛閾値とした。
- 3) ストレプトゾシン (60 mg/kg) を腹腔内に投与し糖尿病を誘発させた。
- 4) 投与 5 日目は 1 回のみ投与した。
- 5) 底が金網のケージに入れたラットの後肢足蹠表面を 4~15 g の 5 段階の力の von Frey フィラメントで各 4 回刺激し、ラットが 2 回足を除けたときの力を疼痛閾値とし、疼痛閾値曲線下面積を算出した。
- 6) 脊髄 (T6/7) を微小血管クリップで圧迫することにより、アロディニアを誘発させた。
- 7) 底が金網のケージに入れたラットの後肢足蹠表面を 3.61~5.18 g の 8 段階の力の von Frey フィラメントで 4~9 回 (反応パターンにより異なる) 刺激し、ラットが 2 回足を除けたときの力を疼痛閾値とし、50%疼痛閾値で評価した。
- 8) 4±2°C の環境下で一晩 (17.5 時間) 飼育後、23±2°C 及び 4±2°C の環境下で 30 分毎に 6.5 時間飼育し、再度 4±2°C の環境下で一晩 (17.5 時間) 飼育後、23±2°C の環境下で飼育することにより痛覚過敏を誘発させた。
- 9) 底が金網のケージに入れたマウスの左右の後肢足蹠表面を 0.4 g の力の von Frey フィラメントで各 3 回刺激し、3 段階でスコア化した (スコア 0: 反応なし、スコア 1: 後肢足蹠を除ける、スコア 2: 後肢足蹠を直ちに振り上げる又は舐める)。
- 10) pH4.0 の生理食塩液を左後肢腓腹筋に 5 日間の間隔で 2 回投与することにより、アロディニアを誘発させた。
- 11) 底が金網のケージに入れたラットの後肢足蹠表面を 0.6~26 g の 9 段階の力の von Frey フィラメントで各 3 回刺激し、ラットが 2 回足を除けたときの力を疼痛閾値とした。

183 種の受容体、イオンチャネル、トランスポーター等に対する本薬のヒトにおける主な代謝物であるラクタム体 (50 $\mu\text{mol/L}$) の阻害活性を検討した結果、50%以上の阻害活性を示したのはメラトニン受容体 (MT_2) のみであり、本薬ラクタム体 (3~100 $\mu\text{mol/L}$) のメラトニン受容体 (MT_2) に対する IC_{50} は 13.3 $\mu\text{mol/L}$ であった。

3.3 安全性薬理試験

本薬を用いた安全性薬理試験の概略は表 5 のとおりであった。

表 5 安全性薬理試験成績の概略

項目	試験系	評価項目又は方法	投与量	投与経路	所見	CTD
中枢神経系	F344 ラット (雄各 6 例/群)	Irwin 変法	3、10、30、100、1000 mg/kg	経口	30 mg/kg 以上: 自発運動、筋緊張及び外部からの刺激に対する反応性の低下、正向反射の抑制、異常体姿勢、ふらつき歩行、呼吸不整、深大呼吸 1000 mg/kg: 異常歩行、耳介反射の消失、流涙、流涎、体温低下	4.2.1.3-1
	F344 ラット (雄各 8 例/群)	協調運動能	1、3、10、30、100 mg/kg	経口	10 mg/kg 以上: 協調運動能の低下 (ED_{50} : 9.4 mg/kg)	4.2.1.3-2
	F344 ラット (雄各 8 例/群)	自発運動量	3、10、30、100 mg/kg	経口	30 mg/kg 以上: 自発運動量の低下 (ED_{50} : 43.9 mg/kg)	4.2.1.3-3
心血管系	HEK293 細胞 (各 5 標本/群)	hERG チャンネル電流	30、100、300 $\mu\text{mol/L}$	<i>in vitro</i>	影響なし	4.2.1.3-4
	モルモット乳頭筋 (各 5 標本/群)	活動電位	30、100、300 $\mu\text{mol/L}$	<i>in vitro</i>	30 $\mu\text{mol/L}$ 以上: APD_{30} 及び APD_{90} の短縮 30 及び 100 $\mu\text{mol/L}$: APA 減少	4.2.1.3-5
	カニクイザル (雄各 4 例/群)	血圧、心拍数、心電図	30、300、2000 mg/kg	経口	2000 mg/kg: 収縮期血圧、拡張期血圧及び平均血圧の低下	4.2.1.3-6
呼吸系	カニクイザル (雄各 4 例/群)	呼吸数、1 回換気量、分時換気量	30、300、2000 mg/kg	経口	影響なし	4.2.1.3-6

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 本薬の作用機序について

機構は、末梢性神経障害性疼痛に対する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、以下のように説明した。

- 末梢からの感覚情報は、末梢神経に含まれる一次知覚神経の活動電位が神経終末に到達することで興奮性神経伝達物質が放出され、脊髄後角に伝導されることが知られており、末梢性神経障害性疼痛の発症機序としては、①一次知覚神経の興奮性増大、②脊髄後角での興奮性神経伝達物質の放出の増大、③脊髄後角ニューロンの興奮性増大が考えられる。
- 各機序の原因として、一次知覚神経の興奮性増大には、電位依存性ナトリウムチャネルの Nav1.7、Nav1.8、Nav1.9 のサブタイプの関与 (Nat Rev Drug Discov 2017; 16: 545-64)、Hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated チャンネルの発現の増加による一次知覚神経の自発発火増大 (Neuroscience 2007; 144: 1477-85、Trends Pharmacol Sci 2012; 33: 456-63) 等、脊髄後角での興奮性神経伝達物質放出の増大には、神経終末に存在する電位依存性カルシウムチャネルの発現の増加 (Exp Brain Res 2002; 147: 456-63)、脊髄後角ニューロンの興奮性増大には、GABA を介した抑制性シナプス応答の減弱 (Nature 2003; 424: 938-42) が考えられる。

- その上で、本薬はカルシウムチャネル $\alpha_2\delta$ -1 サブユニット及び $\alpha_2\delta$ -2 サブユニットに結合し、カルシウムチャネル電流を抑制したことから、カルシウムチャネル $\alpha_2\delta$ -1 サブユニットの阻害を介して脊髄後角での興奮性神経伝達物質の放出を抑制することにより末梢性神経障害性疼痛に対する作用を示すと考える。

機構は、本薬とプレガバリンの薬理学的プロファイルを比較するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 本薬及びプレガバリンが作用するカルシウムチャネル $\alpha_2\delta$ -1 サブユニット及び $\alpha_2\delta$ -2 サブユニットについて、 $\alpha_2\delta$ -1 サブユニットは神経障害性疼痛の発症及び病態維持 (J Neurosci 2004; 24: 8494-9) の他に、Brugada 症候群 (Heart Rhythm 2010; 7: 1872-82)、QT 短縮症候群 (Eur Heart J 2011; 32: 1077-88)、心臓の正常な機能 (Am J Physiol Heart Circ Physiol 2009; 297: H117-24)、膵島の正常な形態及び機能維持 (Diabetes 2017; 66: 897-907) に関与する可能性が報告されている一方、 $\alpha_2\delta$ -2 サブユニットは疼痛との関連性を示す報告は認められないこと、運動失調、欠神発作等の中枢症状に関与すること (Am J Pathol 2004; 165: 1007-18) が報告されている。
- 本薬及びプレガバリンのカルシウムチャネル $\alpha_2\delta$ -1 サブユニット及び $\alpha_2\delta$ -2 サブユニットに対するサブタイプ選択性について、 K_d 値 (本薬ではそれぞれ 13.5 及び 22.7 nmol/L、プレガバリンではそれぞれ 62.5 及び 125.0 nmol/L) から両薬剤で明確な差異は認められないと考えるものの、解離半減期 (本薬ではそれぞれ 11.1 及び 2.4 時間、プレガバリンではいずれも 1.4 時間) からプレガバリンは両サブタイプに同程度の時間結合すると考えられるのに対し、本薬はカルシウムチャネル $\alpha_2\delta$ -2 サブユニットより $\alpha_2\delta$ -1 サブユニットに長時間結合することで $\alpha_2\delta$ -1 サブユニットを介した薬理作用をより強く発現すると考える。
- $\alpha_2\delta$ -1 サブユニットに対する K_d 値は本薬においてプレガバリンの 0.22 倍であった。また、本薬及びプレガバリンの $\alpha_2\delta$ -1 サブユニットにおける蓄積係数¹²⁾はそれぞれ 1.90 及び 1.00 であることから、本薬はプレガバリンよりも 2 倍程度累積する可能性がある。一方で、ヒトに本薬を臨床最高用量で投与した際における血漿中の本薬及びプレガバリン (血漿タンパク非結合形) の C_{max} 及び AUC_{0-24h} はそれぞれ 1.37 及び 39.2 nmol/mL 並びに 7.62 及び 386 nmol·h /mL であり¹³⁾、それぞれ本薬においてプレガバリンの 1/28.6 及び 1/50.7 であった。さらに、放射能濃度に基づき算出した本薬及びプレガバリンの組織/血液中濃度比¹⁴⁾は脳で 0.07 及び 0.22、心臓で 1.00 及び 1.04、膵臓で 1.01 及び 4.27 であったことから、本薬はプレガバリンよりもカルシウムチャネル $\alpha_2\delta$ -1 サブユニットの発現が報告されている主な組織への移行性は低いと考える。以上より、本薬が全身のカルシウムチャネル $\alpha_2\delta$ -1 サブユニットをプレガバリンよりも強く阻害する可能性は低いと考える。

機構は、本薬の作用機序について、現時点で得られている知見を基に一定の説明がなされていると考える。なお、本薬の脳及び心臓への組織/血液中濃度比がプレガバリンと同程度であること、 $\alpha_2\delta$ -1 サブユニットに対する K_d 値は本薬においてプレガバリンよりも低く、蓄積係数は高いことを踏まえ、本薬

12) $1/(1-\exp[-kel \times \tau])$ 、 $kel = \ln 2$ /解離半減期、 τ = 投与間隔 (薬物動態 1994; 9: 354-5)。本剤及びプレガバリンとも 1 日 2 回投与であることから、投与間隔は 12 時間とされた。

13) 本薬は、日本人を対象とした海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.3-1) において本剤 15 mg を 1 日 2 回反復経口投与したときの C_{max} : 381 ng/mL、 AUC_{0-12h} : 1057 μ g·h/mL、分子量: 209.28 及びヒトにおける血漿タンパク結合率: 24.6% (CTD 4.2.2.3-5) から算出し、プレガバリンは C_{max} : 6.24 μ g/mL、 AUC_{0-12h} : 30.7 μ g·h/mL、分子量: 159.23 及びヒトにおける血漿タンパク結合率: 0% (リリカカプセル 25 mg 他の添付文書) から算出した。

14) 雄性有色ラットに ^{14}C 標識体 (本薬) 3 mg/kg を単回経口投与したとき (CTD 4.2.2.3-2)、放射能濃度は血液で 2.36、脳で 0.172、心臓で 2.35、膵臓で 2.38、骨髄で 1.96 μ g eq./g であった。

の中枢神経系への影響、Brugada症候群及びQT短縮症候群を含む心血管系へのリスクについては、7.R.4.1及び7.R.4.3において引き続き議論したいと考える。

3.R.2 本薬の安全性について

3.R.2.1 安全性薬理について

機構は、安全性薬理試験成績を踏まえて、本薬のヒトでの安全性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 中枢神経系への影響について、雄性ラットでは10 mg/kg以上で協調運動能の低下が認められている(CTD 4.2.1.3-2)。雄性ラットに本薬3 mg/kgを投与したときの血漿中本薬の C_{max} 及び AUC_{0-24h} ¹⁵⁾は臨床最高用量における C_{max} 及び AUC_{0-24h} ¹⁶⁾と比較してそれぞれ4.5倍及び1.7倍であり、安全域は1を上回っていた。
- 心血管系への影響について、モルモット乳頭筋ではすべての濃度で APD_{30} 及び APD_{90} の短縮が認められ(CTD 4.2.1.3-5)、安全域は算出できなかったものの、雄性サルにおいて2000 mg/kgまで心電図パラメータに影響は認められなかったこと(CTD 4.2.1.3-6)から、モルモット乳頭筋で認められた変化の臨床的意義は低いと考える。その上で、ヒトにおける心血管系の有害事象の発現リスクが現時点で臨床で大きな問題となる可能性は低いと考える(7.R.4.3参照)。
- 呼吸系への影響について、雄性カンクイザルでは2000 mg/kgまで影響は認められなかった(CTD 4.2.1.3-6)。サルに本薬2000 mg/kgを投与したときの C_{max} 及び AUC_{0-24h} ¹⁷⁾は臨床最高用量における C_{max} 及び AUC_{0-24h} ¹⁶⁾と比較してそれぞれ976倍及び3623倍であり、安全域は1を上回っていた。

機構は、以上について了承した。

3.R.2.2 視覚障害について

機構は、プレガバリン及びガバペンチンでは視覚障害に関して添付文書において注意喚起が行われていることを踏まえ、カルシウムチャンネル $\alpha_2\delta$ サブユニットリガンドが視覚障害を引き起こす機序について考察した上で、本剤においても注意喚起を行う必要性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、カルシウムチャンネル $\alpha_2\delta$ サブユニットリガンドが視覚障害を引き起こす機序は明らかになっていないものの、以下の公表文献を踏まえ、視覚機能に対する有害作用及び保護作用をいずれも有する可能性があることを説明した。

- 眼内圧を上昇させたラットの網膜において、中枢神経系においてシナプス形成を促進することが知られているトロンボスポンジン2及びカルシウムチャンネル $\alpha_2\delta-1$ サブユニットの発現量の増加が認められたこと(Exp Eye Res 2013; 111: 36-49)、網膜グリア細胞及び神経細胞を共培養し高静水圧負荷をかけるとグリア細胞の活性化並びにトロンボスポンジン2、カルシウムチャンネル $\alpha_2\delta-1$

15) ラットを用いた単回経口投与試験(CTD 4.2.2.2-1)において雄性ラットに本薬3 mg/kgを単回経口投与したときの血漿中本薬の C_{max} (1730 ng/mL)及び AUC_{0-24h} (3630 ng·h/mL)

16) 日本人を対象とした海外第I相試験(CTD 5.3.3.3-1)において本剤15 mg/回を1日2回反復経口投与したときの血漿中本薬の C_{max} (381 ng/mL)及び AUC_{0-24h} (2114 ng·h/mL)

17) サルを用いた単回経口投与試験(CTD 4.2.3.2-8)において雄性サルに本薬2000 mg/kgを単回経口投与したときの血漿中本薬の C_{max} (372 µg/mL)及び AUC_{0-24h} (7660 µg·h/mL)

サブユニット及びシナプス前タンパク質の発現量の増加が認められるものの、ガバペンチンによりカルシウムチャネル $\alpha_2\delta$ -1 サブユニットを阻害するとシナプス前タンパク質の発現量の増加が抑制された (PLoS One 2017; 12: e0185388) ことを踏まえると、カルシウムチャネル $\alpha_2\delta$ -1 サブユニットリガンドは網膜障害後のシナプス可塑性を抑制し、回復を阻害する可能性が示唆される。

- 一方で、ガバペンチンにより、ラット摘出網膜神経節細胞におけるカルシウム電流の抑制、カルシウムチャネル $\alpha_2\delta$ -1 サブユニットの発現量の抑制が引き起こされたこと (Vis Neurosci 2014; 31: 47-55)、プレガバリンを単回点眼投与することにより、マウスにおいて眼圧降下作用が認められたこと (Nat Commun 2017; 8: 1755) から、カルシウムチャネル $\alpha_2\delta$ -1 サブユニットリガンドは網膜障害時等におけるカルシウム上昇に起因する有害事象の抑制及び眼内圧上昇の抑制のメリットを有する可能性が示唆される。

また、申請者は、DPNP 及び PHN 患者を対象とした第Ⅲ相試験¹⁸⁾における視覚障害関連の有害事象¹⁹⁾の発現状況は表 6 のとおりであり、重篤な事象は J303 試験 (二重盲検期) のプラセボ群で 0.3% (1/330 例、白内障)、本剤 15 mg/日群で 1.8% (3/164 例、糖尿病性網膜症、緑内障、硝子体出血各 1 例)、本剤 20 mg/日群で 0.6% (1/165 例、複視)、本剤 30 mg/日群で 0.6% (1/165 例、複視)、J303 試験 (長期投与期) で 1.9% (4/214 例、白内障、緑内障、黄斑浮腫、網膜剥離各 1 例) 認められたことを説明した。

表 6 J303 試験及び J304 試験における視覚障害関連の有害事象の発現状況

DPNP 患者を対象とした臨床試験	J303 試験 (二重盲検期)				J303 試験 (長期投与期) 本剤 10~30 mg/日
	プラセボ群	本剤 15 mg/日群	本剤 20 mg/日群	本剤 30 mg/日群	
評価例数	330	164	165	165	214
視覚障害関連の有害事象	23 (7.0)	18 (11.0)	19 (11.5)	19 (11.5)	63 (29.4)
主な事象					
糖尿病性網膜症	16 (4.8)	8 (4.9)	3 (1.8)	6 (3.6)	25 (11.7)
眼精疲労	0	2 (1.2)	4 (2.4)	1 (0.6)	3 (1.4)
緑内障	1 (0.3)	2 (1.2)	3 (1.8)	1 (0.6)	5 (2.3)
白内障	2 (0.6)	0	2 (1.2)	1 (0.6)	5 (2.3)
網膜出血	0	2 (1.2)	0	1 (0.6)	4 (1.9)
硝子体出血	0	2 (1.2)	0	0	0
眼乾燥	1 (0.3)	0	0	0	6 (2.8)
PHN 患者を対象とした臨床試験					
	J304 試験 (二重盲検期)				J304 試験 (長期投与期) 本剤 10~30 mg/日
	プラセボ群	本剤 15 mg/日群	本剤 20 mg/日群	本剤 30 mg/日群	
評価例数	303	152	153	155	237
視覚障害関連の有害事象	17 (5.6)	5 (3.3)	12 (7.8)	12 (7.7)	43 (18.1)
主な事象					
眼乾燥	4 (1.3)	2 (1.3)	1 (0.7)	2 (1.3)	4 (1.7)
網膜出血	4 (1.3)	0	1 (0.7)	2 (1.3)	5 (2.1)
黄斑変性	0	0	1 (0.7)	2 (1.3)	0
霧視	1 (0.3)	0	0	2 (1.3)	1 (0.4)
視力低下	0	0	2 (1.3)	0	2 (0.8)
白内障	2 (0.7)	0	1 (0.7)	0	5 (2.1)
眼精疲労	0	0	0	0	5 (2.1)
眼瞼炎	0	0	0	0	3 (1.3)

発現例数 (発現割合 (%))

さらに申請者は、¹⁴C 標識体をげっ歯類に投与した分布試験において、プレガバリン及びガバペンチンでは水晶体等への蓄積が認められた一方で、本薬は眼への蓄積性が認められなかったこと (4.2.1 参照) を説明した。以上より申請者は、既承認のカルシウムチャネル $\alpha_2\delta$ サブユニットリガンドによる視覚障

18) CTD 5.3.5.1-2: J303 試験 (二重盲検期)、CTD 5.3.5.2-1: J303 試験 (長期投与期)、CTD 5.3.5.1-3: J304 試験 (二重盲検期)、CTD 5.3.5.2-2: J304 試験 (長期投与期)

19) MedDRA SOC 「眼障害」、HLT 「眼機能診断法」 「眼球病理組織学および画像検査」に含まれる事象

害の発現機序を明確に説明できる知見は認められず、臨床試験からは視覚障害に対する重大な懸念は認められないと考えるものの、臨床試験成績を踏まえ、添付文書において視覚障害に関する情報提供を行うことを説明した。

機構は、以下のように考える。

既承認のカルシウムチャンネル $\alpha_2\delta$ サブユニットリガンドが視覚障害を発生する機序は明らかになっておらず、本薬が視覚障害を引き起こす可能性を機序の観点から否定することは困難である。また、臨床試験においてプラセボ群に対して本剤群で視覚障害関連の有害事象の発現割合が高く、長期投与により発現割合が高くなること、本薬は既承認のカルシウムチャンネル $\alpha_2\delta$ サブユニットリガンドより低用量で鎮痛作用が認められていること (3.1 参照)、本薬はカルシウムチャンネル $\alpha_2\delta$ -1 サブユニットに長時間結合することで $\alpha_2\delta$ -1 サブユニットを介した薬理作用を強く発現すると説明されていること (3.R.1 参照) を踏まえると、本剤が既承認のカルシウムチャンネル $\alpha_2\delta$ サブユニットリガンドより視覚障害を引き起こす可能性が低いと判断することは困難である。したがって、本剤についても、添付文書において既承認薬と同様に視覚障害について注意喚起する必要がある。なお、視覚障害関連の有害事象のリスクについては、製造販売後に引き続き情報収集する必要がある。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の非臨床薬物動態試験として、ラット、ウサギ及びサルにおける吸収、分布、代謝及び排泄に関する試験成績が提出された。

生体試料中未変化体及び代謝物濃度は、LC-MS/MS (定量下限: 0.5~100 ng/mL) を用いて測定された。また、 ^{14}C 標識体 (本薬) を用いた試験における生体試料中放射能濃度は液体シンチレーションカウンター (定量下限: バックグラウンドの 2 倍) 又は定量的全身オートラジオグラフィ法 (定量下限: 22.1 又は 22.3 ng eq/g tissue) により測定された。なお、以下では主な薬物動態試験成績のみを記載する。また、特に記載のない限り、本薬の量はミログバリンの量で、薬物動態パラメータのうち t_{\max} は中央値で、その他は平均値又は平均値±標準偏差で示している。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与試験

4.1.1.1 ラット単回投与試験

雄性ラット (3 例/群) に本薬を絶食下で 1、3 又は 10 mg/kg を単回経口投与、若しくは非絶食下で 3 mg/kg を単回静脈内投与したとき、血漿中未変化体の薬物動態パラメータは表 7 のとおりであった (CTD 4.2.2.2-1)。

表 7 雄ラットに本薬を単回経口投与又は単回静脈内投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

投与経路	給餌状況	投与量 (mg/kg)	C_{\max} (ng/mL)	t_{\max} (h) ^{a)}	$t_{1/2}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)
静脈内	非絶食	3			4.50 ± 1.62	3750 ± 510
		1	731 ± 57	0.25	3.77 ± 2.58	1360 ± 190
経口	絶食	3	1730 ± 150	0.5	4.16 ± 0.62	3660 ± 330
		10	5170 ± 450	0.5	5.43 ± 2.13	12900 ± 900

平均値±標準偏差、評価例数: 3 例/群

a) 中央値

雄性ラット (3 例/群) に絶食下で ^{14}C 標識体 (本薬) 3 mg/kg を単回経口投与したとき、血漿中放射能の C_{\max} は 1580 ± 530 ng eq/mL、 $AUC_{0-\infty}$ は 6290 ± 1360 ng eq·h/mL であった (CTD 4.2.2.2-2)。

4.1.1.2 サル単回投与試験

雄性サル（3例/群）に本薬を絶食下で1、3又は10 mg/kgを単回経口投与、又は3 mg/kgを単回静脈内投与したとき、血漿中未変化体の薬物動態パラメータは表8のとおりであった（CTD 4.2.2.2-3）。

表8 雄性サルに本薬を単回経口投与又は単回静脈内投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

投与経路	投与量 (mg/kg)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	t _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)
静脈内	3			2.76 ± 1.10	5660 ± 950
経口	1	643 ± 71	1.0	4.04 ± 0.19	1780 ± 30
	3	1220 ± 80	2.0	4.27 ± 1.16	4680 ± 430
	10	3890 ± 840	2.0	4.89 ± 0.74	14800 ± 1300

平均値±標準偏差、評価例数：3例/群

a) 中央値

雄性サル（3例）に絶食下で¹⁴C標識体（本薬）3 mg/kgを単回経口投与したとき、血漿中放射能のC_{max}は1870±830 ng eq/mL、AUC_{0-∞}は6900±1490 ng eq·h/mLであった（CTD 4.2.2.2-4）。

4.1.2 反復投与試験

ラット、ウサギ及びサルを用いた反復経口投与毒性試験において、トキシコキネティクスが検討された。各試験における薬物動態パラメータは表9のとおりであった（CTD 4.2.3.2-5、CTD 4.2.3.5.2-3、CTD 4.2.3.5.2-5、CTD 4.2.3.2-11）。

表9 本薬を反復経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

動物種	測定時点	投与量 (mg/kg)	性別 (例数)	C _{max} (µg/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	AUC _{0-24h} (µg·h/mL)	CTD
ラット	投与後1日目	10	雌 (3例)	2.90 ± 0.37	1.0	9.19 ± 1.31	4.2.3.2-5
			雄 (3例)	3.01 ± 0.30	1.0	9.84 ± 1.37	
		30	雌 (3例)	8.26 ± 0.49	1.0	24.3 ± 1.5	
			雄 (3例)	8.20 ± 1.29	1.0	25.3 ± 2.8	
		100	雌 (3例)	17.9 ± 2.1	1.0	109 ± 19	
			雄 (3例)	14.3 ± 2.4	1.0	96.1 ± 10.2	
	投与後180日目	10	雌 (3例)	3.19 ± 0.33	1.0	10.1 ± 1.7	
			雄 (3例)	3.02 ± 0.50	1.0	10.2 ± 0.3	
		30	雌 (3例)	7.73 ± 0.82	1.0	29.0 ± 1.0	
			雄 (3例)	7.56 ± 0.29	1.0	29.6 ± 2.9	
		100	雌 (3例)	22.5 ± 1.1	1.0	107 ± 7	
			雄 (3例)	23.3 ± 4.3	1.0	108 ± 10	
妊娠ラット	投与後7日目	10	雌 (5例)	3.02 ± 0.61	1.0	12.8 ± 1.4	4.2.3.5.2-3
		30	雌 (5例)	7.92 ± 1.68	1.0	33.3 ± 5.9	
	投与後17日目	10	雌 (5例)	4.57 ± 0.58	1.0	15.5 ± 1.7	
		30	雌 (5例)	7.88 ± 0.41	1.0	46.0 ± 2.1	
妊娠ウサギ	投与後6日目	10	雌 (5例)	3.46 ± 0.387	1.0	10.3 ± 1.48	4.2.3.5.2-5
		30	雌 (5例)	9.89 ± 1.42	1.0	28.8 ± 4.20	
		100	雌 (5例)	27.8 ± 4.32	1.0	101 ± 11.4	
	投与後18日目	10	雌 (5例)	3.07 ± 0.453	1.0	9.25 ± 2.98	
		30	雌 (5例)	9.21 ± 1.94	1.0	21.1 ± 5.75	
		100	雌 (5例)	26.4 ± 2.47	1.0	69.3 ± 7.63	
サル	投与後1日目	10	雌 (3例)	4.49 ± 2.59	1.0	15.6 ± 4.8	4.2.3.2-11
			雄 (3例)	4.24 ± 0.69	1.0	19.2 ± 1.7	
		30	雌 (3例)	12.1 ± 2.0	1.0	44.2 ± 8.0	
			雄 (3例)	7.71 ± 2.45	1.0	57.0 ± 16.9	
		100	雌 (3例)	13.4 ± 3.0	2.5	103 ± 27	
			雄 (3例)	17.2 ± 8.2	2.5	182 ± 51	
	投与後273日目	10	雌 (4例)	5.30 ± 1.92	1.0	18.6 ± 4.3	
			雄 (4例)	3.72 ± 0.94	1.0	18.0 ± 4.0	
		30	雌 (4例)	12.2 ± 3.9	1.5	52.4 ± 18.5	
			雄 (4例)	13.9 ± 5.0	1.0	58.1 ± 18.7	
		100	雌 (4例)	32.2 ± 7.5	2.0	171 ± 38	
			雄 (4例)	28.4 ± 3.1	1.0	195 ± 29	

平均値又は平均値±標準偏差

a) 中央値

4.2 分布

4.2.1 組織内分布

雄性ラットに ^{14}C 標識体 (本薬) 3 mg/kg を絶食下で単回経口投与したとき、組織中放射能濃度はほとんどの組織で投与 0.5 時間後に最高値に達した後、経時的に低下し、投与後 96 時間後に放射能が検出可能であったのは包皮腺及び大腸内容物のみであった (CTD 4.2.2.3-1)。

雄性有色ラットに ^{14}C 標識体 (本薬) 3 mg/kg を単回経口投与したとき、血液の放射能濃度は投与 1 時間後に最大となり、投与 8 時間後までに定量下限未満となった。眼や皮膚等のメラニン含有組織への蓄積性は認められなかった (CTD 4.2.2.3-2)。

4.2.2 タンパク結合及び血球中への移行

マウス血漿に ^{14}C 標識体 (本薬) 0.176~17.6 $\mu\text{g/mL}$ を添加し、超遠心法により血清タンパク結合率を検討したとき、18.0~23.4%であった (CTD 4.2.2.3-3)。

ラット及びサル血漿に ^{14}C 標識体 (本薬) 0.1~10 $\mu\text{g/mL}$ を添加し、超遠心法により血清タンパク結合率を検討したとき、それぞれ 21.4~24.2%及び 10.7~12.3%であった (CTD 4.2.2.3-4)。

ラット及びサル血液に ^{14}C 標識体 (本薬) 0.1~10 $\mu\text{g/mL}$ を添加したとき、放射能の血球移行率は 37.5~37.7%及び 42.3~42.8%であった (CTD 4.2.2.3-6)。

4.2.3 胎盤通過性

妊娠 18 日目又のラットに ^{14}C 標識体 (本薬) を単回経口投与したとき、ほとんどの組織において、組織中放射能濃度は投与 0.5 時間後に最高値に達した。また、胎児における組織中放射能濃度は対応する母体の組織中濃度と同程度以下であった (CTD 4.2.2.3-7)。

4.3 代謝

4.3.1 *In vivo* 代謝

雄性マウス、雄性ラット及び雄性サルに ^{14}C 標識体 (本薬) 100 mg/kg を単回経口投与したとき、血漿中には主に未変化体、本薬のラクタム体及び酸化体が認められた (CTD 4.2.2.4-1、CTD 4.2.2.4-2、CTD 4.2.2.4-5)。

雄性マウス、雄性ラット及び雄性サルに ^{14}C 標識体 (本薬) 100 mg/kg を単回経口投与したとき、マウスの尿中には未変化体、本薬のグルクロン酸抱合体及びラクタム体が認められ、ラット及びサルの尿中には未変化体が認められた。ラット及びサルの糞中には未変化体が認められた。ラットの胆汁中には未変化体、本薬のグルクロン酸抱合体、ラクタム体及びラクタム体の酸化体のグルクロン酸抱合体が認められ、サルの胆汁中には未変化体及び本薬のグルクロン酸抱合体が認められた (CTD 4.2.2.4-1、CTD 4.2.2.4-3、CTD 4.2.2.4-4、CTD 4.2.2.4-6、CTD 4.2.2.4-7)。

4.4 排泄

4.4.1 尿中及び糞中排泄

雄性マウスに ^{14}C 標識体 (本薬) 100 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 96 時間後までに尿中及び糞中に総投与放射能のそれぞれ $80.8 \pm 2.1\%$ 及び $12.3 \pm 2.5\%$ が排泄された (CTD 4.2.2.5-1)。

雄性ラットに ^{14}C 標識体 (本薬) 3 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 168 時間後までに尿中及び糞中に総投与放射能のそれぞれ $94.5 \pm 1.3\%$ 及び $3.2 \pm 0.3\%$ が排泄された (CTD 4.2.2.5-2)。

雄性サルに ^{14}C 標識体 (本薬) 3 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 168 時間後までに尿中及び糞中に総投与放射能のそれぞれ $77.75 \pm 6.73\%$ 及び $9.60 \pm 5.45\%$ が排泄された (CTD 4.2.2.5-4)。

胆管カニューレを施した雄性ラットに ^{14}C 標識体（本薬）3 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 48 時間後までに尿中、糞中及び胆汁中に総投与放射能のそれぞれ 88.9 ± 1.0 、 0.7 ± 0.3 及び $8.8 \pm 0.3\%$ が排泄された（CTD 4.2.2.5-4）。

4.4.2 乳汁排泄

授乳ラットに ^{14}C 標識体（本薬）3 mg/kg を単回経口投与したとき、血漿中放射能の C_{max} は 918 ± 173 ng eq/mL、 t_{max} は 0.5 時間、 $\text{AUC}_{0-\infty}$ は 3910 ± 250 ng eq·h/mL であった。乳汁中の放射能は投与後 2 時間後に C_{max} (429 ± 48 ng eq/mL) に達した(CTD 4.2.2.5-6)。

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された試験成績に特段の問題はないと考える。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験として、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験、及びその他の試験（依存性試験、不純物を用いた試験）の成績が提出された。なお、特に記載のない限り、本薬の量はミロガバリンの量で示している。また、*in vivo* 試験では溶媒として 0.5%メチルセルロース溶液が用いられた。

5.1 単回投与毒性試験

本薬を用いた単回投与毒性試験は実施されていないが、ラット 4 週間反復投与毒性試験及び 8 週間回復試験、並びにカニクイザル 2 週間反復投与毒性試験の初回投与後の結果から、本薬の急性毒性が評価された（表 10）。本薬の概略の致死量は、ラットで 1000 mg/kg、サルで 2000 mg/kg と判断されている（CTD 4.2.3.2-3、参考 CTD 4.2.3.2-7、参考 CTD 4.2.3.2-8）。

表 10 単回経口投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	用量 (mg/kg)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg)	CTD
雌雄ラット (F344)	経口	0、10、30、100、1000	急性毒性について 4 週間反復投与毒性試験及び 8 週間回復試験にて評価 死亡：1000 ^{a)} (雄 1/15 例、雌 1/15 例) ふらつき歩行、腹臥位、活動性低下、呼吸不整、肺胞水腫 (雌)	1000	4.2.3.2-3
雌雄カニクイザル	経口	0、30、300、2000	急性毒性について、2 週間反復投与毒性試験にて評価 死亡：2000 ^{b)} (雄 1/2 例) 運動失調、間代性痙攣、活動性低下、嘔吐、体重減少、摂餌量低下、心筋変性、胃の糜爛、粘膜萎縮、粘膜下組織の出血	2000	参考 4.2.3.2-7 参考 4.2.3.2-8

a) 雄 1 例が投与 3 日目、雌 1 例が投与 2 日目に死亡した

b) 雄 1 例が投与 3 日目に死亡した

5.2 反復投与毒性試験

ラット（4、13 及び 26 週）及びサル（4、13 及び 39 週）を用いた反復投与毒性試験が実施された（表 11）。主な標的臓器は中枢神経、胃、腎臓及び心臓であった。なお、ラット（26 週）及びサル（39 週）の反復投与毒性試験での無毒性量（雌雄ラット：10 mg/kg/日、雌雄サル：30 mg/kg/日）における本薬の曝露量 ($\text{AUC}_{0-24\text{h}}$) は、臨床最高用量（15 mg/回 を 1 日 2 回）投与時（CTD 5.3.3.3-1）の曝露量¹⁶⁾ ($\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ ：2114 ng·h/mL) と比較して、ラットで 4.8 倍（雄）又は 4.7 倍（雌）、サルで 27.4 倍（雄）及び 24.7 倍（雌）であった。

表 11 反復経口投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	CTD
雌雄ラット (F344)	経口	2週間	0、100、300、2000	死亡：2000 ^{a)} (雄 4/5 例、雌 2/5 例) ≥100：腹臥位、活動性低下、歩行困難、ふらつき歩行、筋弛緩、被毛の汚れ、糞量減少 ≥300：体重増加、摂餌量増加、膀胱の尿貯留、腺胃の糜爛及び粘膜下組織の細胞浸潤・線維化 (雄) 2000：呼吸不整、体温低下、摂餌量低下、体重減少 (雄)、心臓の出血、限局性心筋壊死、異物性気管支肺炎、肺胞水腫、気管内腔異物、好中球浸潤を伴う気管粘膜上皮の糜爛及び再生、前胃糜爛、腺胃糜爛 (雌)、前立腺単細胞壊死、精巣上体管内細胞残屑及び精子数減少	< 100	参考 4.2.3.2-1 参考 4.2.3.2-2
雌雄ラット (F344)	経口	4週間 + 休薬 8週間	0、10、30、100、1000	死亡：1000 ^{a)} (雄 1/15 例、雌 1/15 例) ≥10：腹臥位、活動性低下、ふらつき歩行 ≥100：体重増加、摂餌量増加、好中球・単球・好酸球増加 (雄)、フィブリノーゲン増加 (雌) 1000：糞量減少、呼吸不整、好中球・単球・好酸球増加 (雄)、フィブリノーゲン増加 (雄)、尿素窒素増加 (雄)、腎重量増加 (雄)、副腎重量増加、肺異物性肉芽腫、前胃の糜爛、前胃粘膜層の肥厚、腺胃の糜爛及び潰瘍 (雄)、腎臓尿管上皮の限局性壊死及び硝子滴沈着 (雄)、副腎束状帯細胞肥大、胸腺皮質萎縮 (雄) 回復性：あり	10 ^{b)}	4.2.3.2-3
雌雄ラット (F344)	経口	13週間	0、10、100、300	≥100：活動性低下、ふらつき歩行、流涙 (雌)、体重増加 (雌)、摂餌量増加、尿量増加、尿比重低下、総コレステロール増加 (雄)、膀胱排尿筋・移行上皮肥大、顎下腺腺房萎縮、舌下腺腺房萎縮 (雌) 300：会陰部の汚れ、紅涙、総コレステロール増加 (雌)、肝臓重量増加、前胃境界線の肥厚、肝細胞肥大、腎臓尿管上皮の硝子滴沈着 (雄)、副腎束状帯皮質細胞脂肪滴増加	10	4.2.3.2-4
雌雄ラット (F344)	経口	26週間	0、10、30、100	≥10：尿量増加 (雄)、膀胱排尿筋・移行上皮肥大 ≥30：ふらつき歩行、摂餌量増加、摂水量増加 (雄)、甲状腺重量増加 (雄) 100：活動性低下、顎下腺腺房萎縮、舌下腺腺房萎縮	10 ^{c)}	4.2.3.2-5 参考 4.2.3.2-6
雌雄カニクイザル	経口	2週間	0、30、300、2000	死亡：2000 ^{a)} (雄 1/2 例) ≥300：運動失調、活動性低下、嘔吐 2000：軟便、摂餌量低下、体重減少、間代性痙攣 (雌)、心筋変性、胃噴門部扁平上皮の水腫性変性、異物性気管支肺炎、副腎束状帯細胞好酸性化	30	参考 4.2.3.2-7 参考 4.2.3.2-8
雌雄カニクイザル	経口	4週間 + 休薬 8週間	0、30、100、1000	≥100：活動性低下、心拍数減少 (雄)、尿量増加、尿比重減少、副腎束状帯細胞脂肪減少 (雄) 1000：運動失調、筋攣縮 (雄)、嘔吐、流涎、胃噴門部扁平上皮の水腫性変性 (雄)、肺異物性微小肉芽腫 (雄)、気管支肺炎 (雄)、副腎束状帯及び網状帯肥大 (雄) 回復性：あり	30	4.2.3.2-9
雌雄カニクイザル	経口	13週間	0、10、100、300	≥100：活動性低下、運動失調、体温低下 (雄)、横臥位 (雄)、尿量増加、副腎束状帯細胞肥大 (雄) 300：流涎、嘔吐 (雄)、副腎束状帯細胞肥大 (雌)	10	4.2.3.2-10
雌雄カニクイザル	経口	39週間	0、10、30、100	100：運動失調、活動性低下	30	4.2.3.2-11 参考 4.2.3.2-12

- a) 重度の中樞神経抑制作用による一般状態の悪化が主な死因と考えられた。なお、ラット 4 週間反復投与毒性試験及び 8 週間回復性試験の雌 1 例では、肺胞水腫が認められたことから、一般状態悪化に加えて循環障害も死因と考えられた。
- b) 10 mg/kg/日群で認められた一般状態の異常は、雄では投与 11 日目以降、雌では投与 7 日目以降に消失したこと、ラット安全性薬理試験、ラット 13 週及び 26 週間反復投与毒性試験、ラットがん原性試験において、これらの一般状態の異常は認められなかったことから、毒性学的意義はないと判断されている。
- c) 10 mg/kg/日群で認められた所見は軽微であり、関連する毒性変化が認められなかったことから、毒性学的意義はないと判断されている。

5.3 遺伝毒性試験

細菌を用いた復帰突然変異試験、ほ乳類細胞を用いた染色体異常試験、ラットを用いた骨髄小核試験が実施され (表 12)、遺伝毒性は陰性であることが示された。

表 12 遺伝毒性試験成績の概略

試験の種類		試験系	代謝活性化 (処置)	濃度又は用量	試験成績	CTD
in vitro	細菌を用いる 復帰突然変異 試験	ネズミチフス菌： TA98、TA100、TA1535、 TA1537 大腸菌： WP2uvrA	S9-/+	0 ^{a)} 、313、625、1250、2500、 5000 (µg/plate)	陰性	4.2.3.3.1-1
	ほ乳類培養細胞 を用いる染色 体異常試験	チャイニーズ・ハムスター 肺組織由来細胞	S9- (6時間)	0 ^{a)} 、2.5、5、10 (mmol/L)	陰性	4.2.3.3.1-2
			S9+ (6時間)			
S9- (24時間)						
in vivo	げっ歯類を用いる 骨髄小核 試験	雄ラット (F344) 骨髄		0、500、1000、2000 (mg/kg) (経口、単回)	陰性	4.2.3.3.2-1

a) DMSO

5.4 がん原性試験

マウス及びラットを用いた長期がん原性試験が実施された (表 13)。ラットを用いたがん原性試験において雄ラットの膀胱移行上皮乳頭腫の増加が 10 mg/kg 以上の投与群で認められたが、10 及び 30 mg/kg/日群で認められた膀胱移行上皮乳頭腫の発生頻度は同系統のラットについて報告されている背景値の範囲内 (0~4% ; 新毒性病理組織学. 西村書店; 2017. p705-11) であり、100 mg/kg/日群の腫瘍発生頻度もわずかに背景値を超えた変化であることから本薬による影響ではなく、また、30 mg/kg/日群における未変化体の曝露量 (AUC_{0-24h}) は、臨床最高用量 (15 mg/回を 1 日 2 回) 投与時 (CTD 5.3.3.3-1) の曝露量¹⁶⁾ (AUC_{0-24h} : 2114 ng・h/mL) の 22.1 倍であり、ヒトで膀胱腫瘍リスクを示唆するものではないと申請者は判断している。

表 13 がん原性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	主な病変	性	用量 (mg/kg/日)				非発がん量 (mg/kg/日)	CTD
					0	10	30	100		
雌雄 マウス (B6C3F1)	経口	104 週 (1 回/日)	腫瘍性病変	匹	60	60	60	60	> 100	4.2.3.4.1-3
			非腫瘍性病変	なし						
			主な病変	100 : 膀胱内腔拡張 (雌)						
雌雄 ラット (F344)	経口	104 週 (1 回/日)	腫瘍性病変	性	用量 (mg/kg/日)				30	4.2.3.4.1-4
			腫瘍性病変	匹	0	10	30	100		
			腫瘍性病変	雄	120 ^{a)}	60	60	60		
			腫瘍性病変	雌	0	2	1	3		
			腫瘍性病変	雄	0	0	2	1		
			腫瘍性病変	雌	0	0	0	0		
			腫瘍性病変	雄	0	0	0	0		
			腫瘍性病変	雌	0	0	0	1		
非腫瘍性病変	≥30 : ふらつき歩行、顎下腺萎縮、舌下腺萎縮、眼球混濁、眼球角膜石灰化、 100 : 角膜パンヌス (雌)									

a) 2つの媒体対照群 (0 mg/kg/日、雌雄各 60 例/群) の合算

b) ラットがん原性試験の実施設で、同時期に実施された他の試験の背景データでは同系統のラット雌雄各 1/50 例 (2%) に移行上皮乳頭腫が認められている。

5.5 生殖発生毒性試験

ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験、ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験、ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験が実施された (表 14)。胚・胎児発生に関する試験では催奇形性は認められなかった。なお、F1 出生児の発生に対する無毒性量 (ラット : 10 mg/kg/日、ウサギ : 10 mg/kg/日) における未変化体の曝露量 (AUC_{0-24h}) は、臨床最高用量 (15 mg/回を 1 日 2 回) 投与時 (CTD 5.3.3.3-1) の曝露量¹⁶⁾ (AUC_{0-24h} : 2114 ng・h/mL) と比較して、ラットで 7.3 倍、ウサギで 4.3 倍であった。

表 14 生殖発生毒性試験成績の概略

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	CTD
受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験	雄ラット (SD)	経口	雄：交配前 2 週間前～交配成立の前日 (1 回/日)	0、10、30、100	100：歩行困難	親動物（一般毒性）：30 親動物（生殖能）：100	4.2.3.5.1-1
	雌ラット (SD)	経口	雌：交配前 2 週間～妊娠 7 日 (1 回/日)	0、10、30、100	100：歩行困難、体重減少、摂餌量低下、発情前期及び発情期の持続	親動物（一般毒性）：30 親動物（生殖能）：30	
胚・胎児発生に関する試験	雌ラット (SD)	経口	妊娠 7 日～17 日 (1 回/日)	0、100、300、1000	死亡：1000 (2/21 例) 親動物： ≥100：活動性低下、ふらつき歩行、歩行困難、体重低下、摂餌量低下 ≥300：会陰部の汚れ 1000：鼻周囲の汚れ、呼吸不整 胎児： ≥100：体重低下 1000：胸椎体未骨化、仙尾椎骨骨化数減少	親動物（一般毒性）：<100 胚・胎児発生：<100	参考 4.2.3.5.2-1 4.2.3.5.2-2
	雌ラット (SD)	経口	妊娠 7 日～17 日 (1 回/日)	0、10、30	親動物：なし 胎児： 30：体重減少（雄）	親動物（一般毒性）：30 胚・胎児発生：10	4.2.3.5.2-3
	雌ウサギ (NZW)	経口	妊娠 6 日～18 日 (1 回/日)	0、10、30、100	親動物： ≥10：体重低下、摂餌量低下 ≥30：活動性低下、ふらつき歩行 100：流産 胎児： ≥30：体重低下	親動物（一般毒性）：<10 胚・胎児発生：10	参考 4.2.3.5.2-4 4.2.3.5.2-5
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験	雌ラット (SD)	経口	母動物：妊娠 7 日～分娩後 21 日 (1 回/日)	0、10、30、100	親動物 ≥30：活動性低下 100：妊娠期間延長 F1 出生児 ≥30：出生率低下	親動物（一般毒性）：10 F1 出生児の発生：10	参考 4.2.3.5.3-1 4.2.3.5.3-2

5.6 その他の毒性試験

5.6.1 依存性試験

本薬を用いた依存性試験成績の概略は表 15 のとおりであり、本薬投与によりラットで身体依存性、及びアカゲザルで精神依存性形性能が認められた。

表 15 依存性試験成績の概略

試験の種類	試験系	試験方法	主な所見	CTD
薬物弁別試験	雄ラット (F344)	ミダゾラム 6 mg/kg と生理食塩液との弁別を獲得したラットに、本薬 3、10、30 mg/kg 経口投与し、投与薬物の弁別と般化を評価	ミダゾラムからの般化基準を満たさず、本薬の弁別刺激効果はミダゾラムに類似していないと判断された	参考 4.2.3.7.4-1 4.2.3.7.4-2
身体依存性試験	雄ラット (F344)	本薬 30、100、300 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回 4 週間反復経口投与したのち、3 週間の休薬期間を設け、退薬症候を観察	休薬期間中に退薬症候（ハンドリングに対する反応性亢進、体重及び摂餌量減少等）が観察され、本薬は身体依存性形成能を有すると判断された	4.2.3.7.4-3
自己投与試験	アカゲザル	ベントバルビタール 1 mg/kg を自己投与するよう訓練されたアカゲザルに、本薬 0.3、1、3 mg/kg を用いて 24 時間静脈内自己投与試験を実施	3 mg/kg/infusion において自己投与回数が増加が認められ、本薬は精神依存性形成能を有すると判断された	参考 4.2.3.7.4-4 4.2.3.7.4-5

5.6.2 ラットにおける膀胱腫瘍発生機序試験

本薬を用いたラットがん原性試験で認められた膀胱移行上皮乳頭腫の発生機序検討試験成績の概略は表 16 のとおりであり、膀胱移行上皮乳頭腫の発生に関連する所見は認められなかった。

表 16 膀胱腫瘍発生機序試験の概略

試験の種類	試験系	試験方法	主な所見	CTD
膀胱尿路上皮に対する有糸分裂誘発性の検討 (13 週及び 26 週間反復投与毒性試験)	雄ラット (F344)	ラットを用いた 13 週反復投与毒性試験、ラットを用いた 26 週反復投与毒性試験で採取した膀胱を用いて、上皮細胞の Ki-67 陽性率を検討	膀胱上皮細胞の増殖活性の亢進は認められなかった	参考 4.2.3.4.3-1
尿及び膀胱尿路上皮に対する影響の検討	雄ラット (F344)	本薬 0、10、30、100 mg/kg/日を 4 週間反復経口投与し、本薬の尿及び膀胱尿路上皮に対する影響を検討	≥10：走査型電子顕微鏡観察における尿中の微細結晶 (リン酸マグネシウムアンモニウム結晶) の発現頻度上昇 いずれの群においても膀胱尿路上皮の BrdU 陽性率や走査型電子顕微鏡を用いた観察による細胞障害性に変化は認められなかった	参考 4.2.3.4.3-2
膀胱尿路上皮に対する有糸分裂誘発性の検討 (104 週間がん原性試験)	雄ラット (F344)	ラットを用いたがん原性試験で採取した膀胱を用いて、上皮細胞の Ki-67 陽性率を検討	膀胱上皮細胞の増殖活性の亢進は認められなかった	参考 4.2.3.4.3-3

5.6.3 製剤中の不純物 (不純物A*) の安全性試験

製剤中において、「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドラインの改定について」(平成 15 年 6 月 24 日付け医薬審発第 0624001 号) に定める構造決定の必要な閾値を超えて存在する不純物 (不純物A*) について、ラットを用いた 2 週間反復投与毒性試験 (表 17) 並びに細菌を用いた復帰突然変異試験及びほ乳類細胞を用いた染色体異常試験 (表 18) が実施され、不純物A*が本薬の毒性に影響を及ぼさないこと及び不純物A*の遺伝毒性は陰性であることが示された。

表 17 製剤中の不純物の反復経口投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	CTD
雌雄ラット (F344)	経口	2 週間	不純物A* 添加 ^{a)} 0、10、300 不純物A* 無添加 0、10、300	不純物A* 添加 ≥10：会陰部の汚れ (雌)、摂餌量増加 (雄) 300：腹臥位 (雄)、活動性低下、ふらつき歩行、流涎 (雌)、流涎、紅涙、体重増加、会陰部の汚れ (雄)、摂餌量増加 (雌)、尿量増加、脾臓髓外造血亢進、腎臓尿細管上皮の硝子滴沈着 (雄)、副腎束状帯皮質細胞脂肪滴増加 不純物A* 無添加 ≥10：会陰部の汚れ、摂餌量増加 (雄) 300：腹臥位 (雄)、活動性低下、ふらつき歩行、流涎 (雌)、流涎、紅涙、体重増加、摂餌量増加 (雌)、尿量増加 (雌)、脾臓髓外造血亢進、腎臓尿細管上皮の硝子滴沈着 (雄)、副腎束状帯皮質細胞脂肪滴増加	10	4.2.3.7.6-1

a) 本薬に対して不純物A*を []

表 18 製剤中の不純物の遺伝毒性試験成績の概略

試験の種類	試験系	代謝活性化 (処置)	濃度又は用量	試験成績	CTD
in vitro	細菌を用いた復帰突然変異試験	ネズミチフス菌： TA98、TA100、 TA1535、TA1537 大腸菌： WP2 _{uvrA}	S9-/+ 不純物A* 添加 ^{a)} 0 ^{b)} 、313、625、1250、2500、 5000 (µg/plate)	陰性	4.2.3.7.6-2
	ほ乳類細胞を用いた染色体異常試験	チャイニーズ・ハムスター肺組織由来細胞	S9- (6時間) S9+ (6時間) S9- (24時間)	不純物A* 添加 ^{a)} 0 ^{b)} 、2.5、5、10 (mmol/L) 不純物A* 添加 ^{a)} 0 ^{b)} 、2.5、5、10 (mmol/L) 不純物A* 添加 ^{a)} 0 ^{b)} 、2.5、5、10 (mmol/L)	陰性

a) 本薬に対して不純物A*を []

b) DMSO

5.6.4 原薬中の[]の安全性試験

原薬中の[] (不純物B*、不純物C*、不純物D*) について「潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中 DNA 反応性 (変異原性) 不純物の評価及び管理ガイドラインについて」(平成 27 年 11 月 10 日付け薬生審査発 1110 第 3 号) に従い、細菌を用いた復帰突然変異試験が実施され (表 19)、遺伝毒性は示されなかった。

表 19 原薬中の[]の遺伝毒性試験成績の概略

試験の種類		試験系	代謝活性化 (処置)	濃度又は用量	試験成績	CTD
<i>in vitro</i>	細菌を用いた復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 : TA98、TA100、TA1535、TA1537 大腸菌 : WP2 <i>uvrA</i>	S9-/+	不純物B*、不純物C*、又は不純物D* [] 0 ^{b)} 、156、313、625、1250、2500、5000 (µg/plate)	陰性	参考 4.2.3.7.6-4 参考 4.2.3.7.6-5 参考 4.2.3.7.6-6

a) 本薬に対して不純物B*、不純物C* 又は 不純物D* を []
b) DMSO

5.6.5 製造工程で生成する[]の安全性試験

製造工程中で生成する[] ([]) について、「潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中 DNA 反応性 (変異原性) 不純物の評価及び管理ガイドラインについて」(平成 27 年 11 月 10 日付け薬生審査発 1110 第 3 号) に従い、細菌を用いた復帰突然変異試験が実施され (表 20)、遺伝毒性は示されなかった。

表 20 製造工程で生成する[]の遺伝毒性試験成績の概略

試験の種類		試験系	代謝活性化 (処置)	濃度又は用量	試験成績	CTD
<i>in vitro</i>	細菌を用いた復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 : TA98、TA100、TA1535、TA1537 大腸菌 : WP2 <i>uvrA</i>	S9-/+	[] 0 ^{a)} 、313、625、1250、2500、5000 [] 0 ^{a)} 、4.88、9.77、19.5、39.1、78.1、156、313、625、1250、2500、5000 [] 0 ^{a)} 、156、313、625、1250、2500、5000 [] 0 ^{a)} 、4.88、9.7、19.5、78.1、156、313、625、1250	陰性	参考 4.2.3.7.6-7 4.2.3.7.6-8 参考 4.2.3.7.6-9 参考 4.2.3.7.6-10

a) DMSO

5.R 機構における審査の概略

機構は、ラットを用いたがん原性試験 (CTD 4.2.3.4.1-4) において、10 mg/kg/日以上で認められた雄ラットにおける膀胱移行上皮乳頭腫の発生頻度が対照群よりも高いことを踏まえ、本薬が移行上皮乳頭腫を誘発する可能性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、膀胱移行上皮乳頭腫の発生と本薬投与との関連性について、本薬の薬理学的作用、遺伝毒性、非遺伝毒性学的な腫瘍発生機序及び膀胱上皮細胞の増殖活性に与える影響の有無に関する観点から以下のように検討した結果、本薬投与と膀胱移行上皮乳頭腫の発生の直接的な関連性は低く、本薬がヒトにおいて膀胱腫瘍を誘発する可能性は極めて低いと考えることを説明した。

- 本薬はカルシウムチャネル $\alpha_2\delta$ サブユニットへの親和性を有することから (3.1 参照)、本薬がカルシウムチャネル $\alpha_2\delta$ サブユニットへの作用による膀胱拡張 (Neurourol Urodyn 2012; 31: 1197-202) を介して泌尿器系へ影響を与える可能性や、神経性機能不全による尿閉が膀胱腫瘍を誘発する要因となる可能性 (J Toxicol Pathol. 2016; 29: 215-27) がある。本薬を用いたラット 13 週間反復投与毒性試

験 (CTD 4.2.3.2-4) の 100 mg/kg/日群及び 26 週反復投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-5) の 10 mg/kg/日以上群において、尿量の増加及び尿閉に伴い膀胱排尿筋及び移行上皮の肥大が認められたが、その所見の程度は非常に軽微であり、当該試験で採取された膀胱を用いた Ki-67 抗体による免疫組織学的染色においても Ki-67 陽性細胞の有意な増加は認められず、細胞増殖作用は示されなかった (5.6.2 参照)。したがって、本薬の薬理学的作用を介して膀胱粘膜の増殖を生じる可能性は低いと考える。

- 本薬及び██████████ (不純物A*) は遺伝毒性を示さなかった (5.3 参照)。
- 雄ラットに本薬 10、30、及び 100 mg/kg/日を 4 週間反復投与したとき、尿中にリン酸マグネシウムアンモニウム結晶からなる微細結晶の発現頻度の上昇が認められた (5.6.2 参照)。微細結晶の機械的刺激により膀胱粘膜の障害及び再生性増殖を誘発し腫瘍化の原因となる可能性が考えられるが、本薬 4 週間反復投与後に実施した走査型電子顕微鏡下の観察において膀胱尿路上皮細胞の細胞障害は認められないこと、また、ラットがん原性試験においても炎症性変化、変性・壊死等の退行性変化、再生性変化等を示す病理組織学的所見が認められていないことから、当該機序による腫瘍発生の可能性は低いと考える。
- ラットがん原性試験において、移行上皮細胞のびまん性又は限局性の過形成等の前腫瘍性変化の発生頻度に投与用量との相関性は認められなかった。また、当該試験の雄動物の膀胱において Ki-67 抗体による免疫組織学的染色により本薬の膀胱上皮細胞の増殖活性に与える影響の有無を検討した結果、すべての本薬投与群において膀胱粘膜の増殖活性に変化は認められなかった (5.6.2 参照)。
- 高用量群である 100 mg/kg/日群において、同系統のラットで報告されている背景値 (5.4 参照) をわずかに超えて膀胱移行上皮乳頭腫の発生の増加が認められ、その原因を特定することは困難であった。雄ラットの膀胱腫瘍は尿の性状、微細結晶の有無、腎臓の組織学的変化、あるいはこれらの複合的要因による影響を受け増加することが知られているが²⁰⁾、雄ラットは雌ラット又はヒトよりも尿のタンパク濃度が高く膀胱に微細結晶や結石が形成されやすいこと、ラットの膀胱の解剖学位置はヒトと異なり結晶物が膀胱粘膜を機械的に刺激しやすいこと、ラットにおいては加齢に伴う慢性進行性腎症の自然発生が認められること (Toxicol Pathol 2015; 43: 354-65) 等、種差が生じうる背景があることを踏まえると、これらの要因によってヒトにおいて膀胱腫瘍の発生が認められる可能性は低いと考える。

機構は、ラットがん原性試験で認められた膀胱腫瘍に関し、100 mg/kg/日群で認められた膀胱腫瘍の発生頻度の増加については、そのメカニズムが明確に特定されていないことからメカニズムに基づく当該所見のヒトへの外挿性について議論することには限界があるものの、当該腫瘍は雄ラットの膀胱のみで認められた所見であり、マウスがん原性試験を含め他の非臨床安全性試験において、膀胱を含め他の全身の組織・器官に本薬の造腫瘍性を示唆する増殖性病変は認められていないことから本薬投与により腫瘍発生を増加させたと考える根拠に乏しく、自然発生性によるものであるとの説明は理解できるものとする。また、非発がん量 (30 mg/kg/日) と臨床用量における曝露量の比較において 22.1 倍の曝露量比が得られていることも踏まえると (5.4 参照)、ラットがん原性試験において認められた膀胱移行上皮乳頭腫が臨床上大きな問題となる可能性は低いと判断した。なお、悪性腫瘍の発現状況については、製造販売後に引き続き情報収集する必要がある。

20) Toxicol Pathol. 2002; 30: 663-71, Toxicol Pathol. 2015; 43: 354-65, J Toxicol Pathol. 2016; 29: 215-27

なお、機構は、提出されたその他の試験成績に特段の問題はないと考える。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

評価資料として、日本人及び外国人健康成人を対象とした本剤の薬物動態試験（CTD 5.3.3.3-1: E103 試験）の成績が提出された。また、食事の影響に関する試験（参考 CTD 5.3.1.1-2: U116 試験）の成績が提出された。血漿中未変化体は LC-MS/MS（定量下限：1.00 ng/mL）を用いて測定された。特に記載のない限り、本薬の量はミロガバリンの量で、薬物動態パラメータのうち t_{max} は中央値で、その他は平均値±標準偏差で示している。なお、以下では主な薬物動態試験成績のみを記載する。本剤の第Ⅲ相臨床試験では臨床試験用製剤²¹⁾である本剤 2.5 mg 錠、5 mg 錠、10 mg 錠及び 15 mg 錠が使用されており、同含量の臨床試験用製剤及び市販予定製剤の生物学的同等性、臨床試験用製剤及び市販予定製剤における含量違い製剤間の生物学的同等性については、溶出試験により確認されている。

6.1.1 食事の影響（参考 CTD 5.3.1.1-2: U116 試験）

外国人健康成人（薬物動態評価例数：30 例）を対象に、本剤（臨床試験用製剤）15 mg を絶食下又は高脂肪食摂取後に単回経口投与し、交叉比較法において本剤の薬物動態に及ぼす食事の影響を検討したとき、 C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比（食後投与時/絶食下投与時）とその 90%信頼区間は、それぞれ 0.82 [0.75, 0.89] 及び 0.94 [0.91, 0.97] であり、食事による大きな影響は認められなかった。

6.2 臨床薬理試験

評価資料として、ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験²²⁾、日本人及び外国人健康成人を対象とした薬物動態試験（CTD 5.3.3.3-1: E103 試験）、日本人を対象とした腎機能の影響に関する試験（CTD 5.3.3.3-2: J115 試験）、外国人健康成人を対象とした QT/QTc 評価試験（CTD 5.3.4.1-1: U112 試験）の成績が提出された。また、参考資料として、外国人健康成人を対象とした薬物動態試験²³⁾、特殊な集団に関する試験²⁴⁾、薬物相互作用試験²⁵⁾ の成績等が提出された。特に記載のない限り、本薬の量はミロガバリンの量で、薬物動態パラメータのうち t_{max} は中央値で、その他は平均値±標準偏差で示している。なお、以下では主な薬物動態試験成績のみを記載する。

6.2.1 ヒト生体試料を用いた試験

ヒト血漿に ¹⁴C 標識体（本薬）0.1~10 µg/mL を添加し、超遠心法により血漿タンパク結合率を検討したとき、血漿タンパク結合率は 23.4~25.5%であった（CTD 4.2.2.3-4）。

ヒト血液に ¹⁴C 標識体（本薬）0.1~10 µg/mL を添加し、超遠心法により血球移行率を検討したとき、血球移行率は 35.5~37.3%であった（CTD 4.2.2.3-6）。

ヒト肝ミクロソームに ¹⁴C 標識体（本薬）300 µmol/L を添加し、37°C で 4 時間インキュベートしたとき、NADPH 生成系では代謝物は検出されず、CYP による代謝は受けないことが示唆された。UDPGA 存

21) 微量記載成分である着色剤を除いて市販予定製剤と同じ処方

22) CTD 4.2.2.3-4: ██████████ 試験、CTD 4.2.2.3-5: ██████████ 試験、CTD 4.2.2.3-6: ██████████ 試験、CTD 5.3.2.2-1: AM ██████████ -H0126-R01 試験、CTD 5.3.2.2-2: AM ██████████ -H0140-R01 試験、CTD 5.3.2.2-3: AM ██████████ -H0055-R01 試験、CTD 5.3.2.2-4: DS ██████████ 試験、CTD 5.3.2.2-5: ██████████ 試験、CTD 5.3.2.2-6: DS ██████████ 試験、CTD 5.3.2.2-7: B101283 試験、CTD 5.3.2.2-8: ██████████ -16 試験

23) 参考 CTD 5.3.3.1-1: U101 試験、参考 CTD 5.3.3.1-2: U110 試験

24) 参考 CTD 5.3.3.3-3: U104 試験、参考 CTD 5.3.3.3-4: E106 試験、参考 CTD 5.3.3.3-5: U120 試験

25) 参考 CTD 5.3.3.4-1: E107 試験、参考 CTD 5.3.3.4-2: E108 試験、参考 CTD 5.3.3.4-3: E109 試験、参考 CTD 5.3.3.4-4: U111 試験、参考 CTD 5.3.3.4-5: E114 試験、参考 CTD 5.3.3.4-6: U117 試験

在下では主にラクタム体の生成が認められ、その他に、未変化体のアシルグルクロン酸抱合体及びN-グルクロン酸抱合体の開環型異性体が生成した (CTD 5.3.2.2-1: AM-XXXXXXXXXX-H0126-R01 試験)。

各 UGT 分子種の発現系²⁶⁾において、¹⁴C 標識体 (本薬) 300 µmol/L の代謝について検討したとき、UGT1A3、UGT1A4 及び UGT2B7 では、ラクタム体、アシルグルクロン酸抱合体及びN-グルクロン酸抱合体の開環型異性体が生成した。また、UGT1A9、UGT2B4 及び UGT2B17 では、N-グルクロン酸抱合体の開環型異性体のみが生成した (CTD 5.3.2.2-2: AM-XXXXXXXXXX-H0140-R01 試験)。

CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4 に対する特異的基質²⁷⁾を用いて、ヒト肝ミクロソーム中の各 CYP 分子種に対する本薬 (0.3~100 µmol/L) の阻害能及び時間依存的阻害作用を検討したとき、これらの CYP 分子種に対して本薬は阻害作用を示さず (IC₅₀ > 100 µmol/L)、時間依存的阻害作用も認められなかった (CTD 5.3.2.2-7: B101283 試験)。

ヒト肝細胞に本薬 0.1~100 µmol/L を添加し、CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 に対する本薬の誘導能を検討したとき、これらの代謝酵素に対する明確な誘導作用は認められなかった (CTD 5.3.2.2-8: XXXXXXXXXX-XXXXXXXXXX-16 試験)。

OAT1、OAT3 又は OCT2 を発現させた HEK293 細胞に ³H 標識体 (本薬) 15.0 nmol/L (OCT2) 又は 75.1 nmol/L (OAT1 及び OAT2) を添加したとき、ミロガバリンの輸送活性比 (トランスポーター発現細胞への取り込みクリアランス/コントロール細胞への取り込みクリアランス) は、OAT1 発現細胞で 4.18、OAT3 発現細胞で 4.20、OCT2 発現細胞で 2.36 であった。これらの輸送活性は、特異的阻害剤²⁸⁾の添加により阻害されたことから、本薬は OAT1、OAT3 及び OCT2 の基質であることが示唆された (CTD 5.3.2.2-3: AM-XXXXXXXXXX-H0055-R01 試験)。

MATE1 及び OCT2 又は MATE2-K 及び OCT2 を共発現させた MDCK II 細胞に ³H 標識体 (本薬) 2 nmol/L を添加したとき、ミロガバリンの基底膜側 (B) から刷子縁膜側 (A) への透過係数 (B→A) は逆向き (A→B) より高く、A→B に対する B→A の比は MATE1/OCT2 発現細胞で 1.81、MATE2-K/OCT2 発現細胞で 2.50 であったことから、本薬は MATE1 及び MATE2-K の基質となることが示唆された (CTD 5.3.2.2-4: DS-XXXXXXXXXX 試験)。

OAT1 又は OAT3 を発現させた S₂ 細胞、OATP1B1、OATP1B3、OCT1 又は OCT2 を発現させた HEK293 細胞又は P-gp 及び BCRP を発現する Caco-2 細胞に ³H 標識体 (本薬) を 1~100 µmol/L を添加したとき、OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、P-gp 及び BCRP に対する本薬の IC₅₀ は 100 µmol/L より大きく、本薬はこれらの薬物トランスポーターの輸送活性に影響を及ぼさなかった (CTD 5.3.2.2-5: XXXXXXXXXX 試験)。

MATE1 又は MATE2-K を発現させた MDCK II 細胞に本薬を 1~100 µmol/L を添加したとき、MATE1 又は MATE2-K に対する本薬の IC₅₀ は 100 µmol/L より大きく、本薬はこれらの薬物トランスポーターの輸送活性に影響を及ぼさなかった (CTD 5.3.2.2-6: DS-XXXXXXXXXX 試験)。

6.2.2 健康成人における検討

日本人及び外国人健康成人 (薬物動態評価例数 28 例) を対象に、本剤 20 mg を単回経口投与したとき、血漿中未変化体の薬物動態パラメータは表 21 のとおりであり、C_{max} 及び AUC_{0-∞} に民族差は認められなかった。また、日本人健康成人男性 (薬物動態評価例数: 1 日目: 6 例、7 日目: 6 例) を対象に、本剤

26) UGT1A1、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A6、UGT1A7、UGT1A8、UGT1A9、UGT1A10、UGT2B4、UGT2B7、UGT2B10、UGT2B15 及び UGT2B17

27) CYP1A2: Phenacetin、CYP2A6: Coumarin、CYP2B6: Bupropion、CYP2C8: パクリタキセル、CYP2C9: ジクロフェナク、CYP2C19: S-Mephenytoin、CYP2D6: (±)-Bufuralol、CYP2E1: クロルゾキサゾン、CYP3A4: ミダゾラム、テストステロン

28) OAT1 及び OAT3: プロベネシド、OCT2: キニジン

10 又は 15 mg/日を 1 日 2 回 7 日間反復経口投与したとき、投与 1 日後の血漿中未変化体の C_{max} はそれぞれ 182 ± 25.7 及び 384 ± 87.3 ng/mL、 AUC_{0-12h} はそれぞれ 602.4 ± 104.9 及び 1034 ± 177.3 ng·h/mL、投与 7 日後の血漿中未変化体の C_{max} はそれぞれ 210 ± 39.4 及び 381 ± 88.0 ng/mL、 AUC_{0-12h} はそれぞれ 601.0 ± 63.68 及び 1057 ± 142.2 ng·h/mL であり、反復投与により蓄積は認められなかった (CTD 5.3.3.3-1: A-E103 試験)。

表 21 日本人及び外国人健康成人に本剤 20 mg を単回経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

人種	評価例数	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h) ^{a)}	$t_{1/2}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)
日本人	5	439 ± 72.7	0.55	2.35 ± 0.28	1215 ± 182.0
韓国人	6	346 ± 34.3	0.50	2.93 ± 0.70	1076 ± 199.7
中国人	5	398 ± 193	1.00	2.62 ± 0.65	1302 ± 237.2
白人	6	358 ± 127	1.25	2.60 ± 0.41	1201 ± 232.5

平均値±標準偏差

a) 中央値

外国人健康成人 (薬物動態評価例数 36 例) を対象に、本剤 3、5、10、30、50 又は 75 mg を単回経口投与したとき、血漿中未変化体の薬物動態パラメータは表 22 のとおりであり、 C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は投与量に比例して増加した (参考 CTD 5.3.3.1-1: U101 試験)。

表 22 外国人健康成人に本剤を単回経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	評価例数	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h) ^{a)}	$t_{1/2}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)
3	6	48.6 ± 8.47	1.00	3.31 ± 0.37	184.2 ± 21.75
5	6	78.3 ± 18.0	1.00	2.96 ± 0.17	276.2 ± 26.96
10	6	205 ± 64.0	1.00	3.32 ± 0.75	614.1 ± 84.02
30	6	433 ± 67.9	1.00	3.37 ± 0.26	1682 ± 233.4
50	6	671 ± 153	1.00	3.82 ± 0.32	3231 ± 393.0
75	6	1060 ± 459	1.00	4.94 ± 2.93	4896 ± 1402

平均値±標準偏差

a) 中央値

外国人健康成人 (薬物動態評価例数 6 例) を対象に、¹⁴C 標識体 (本薬) 30 mg を単回経口投与したとき、投与 168 時間後までに総投与放射能のそれぞれ 96.9 及び 1.2% が尿中及び糞中に排泄され、尿中には未変化体 (総投与放射能の 76.4%、以下同様)、ラクタム体 (0.6%) が認められた。また、投与 24 時間後までの尿中及び投与 24~72 時間の糞中における放射能の内訳について検討したとき、尿中には未変化体 (総投与放射能の 80.7%、以下同様)、アシルグルクロン酸抱合体 (3.46%)、ラクタム体の酸化体のグルクロン酸抱合体 (3.31%)、ラクタム体 (1.04%) が認められ、糞中には未変化体 (総投与放射能の 0.0806~1.02%、以下同様)、ラクタム体 (0.0320~0.163%) が認められた (参考 CTD 5.3.3.1-2: U110 試験、参考 5.3.3.1-3: B120085 試験、参考 CTD 5.3.3.1-4: B120086 試験)。

6.2.3 内因性要因の検討

6.2.3.1 年齢の影響 (参考 CTD 5.3.3.3-3: U104 試験)

外国人健康高齢者 (薬物動態評価例数: 1 日目: 6 例、14 日目: 6 例) を対象に、本剤 15 mg/日を 1 日 2 回 14 日間反復経口投与したとき、血漿中未変化体の薬物動態パラメータは表 23 のとおりであった。

表 23 外国人高齢者に本剤を反復経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

投与量(mg)	評価時期	評価例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	AUC _{0-12h} (ng·h/mL)
10	1日目	6	207±41.7	1.25	714.3±122.7
	14日目	6	211±11.1	1.00	856.5±141.9
15	1日目	6	269±78.3	1.00	949.3±261.0
	14日目	6	296±39.1	1.00	1033±87.60

平均値±標準偏差

a) 中央値

6.2.3.2 腎機能の影響 (CTD 5.3.3.3-2: J115 試験)

日本人正常腎機能正常被験者及び腎機能障害被験者（薬物動態評価例数: 正常 (CL_{Cr}>80 mL/min/1.73 m²)、軽度 (50 mL/min/1.73 m² ≤ CL_{Cr} ≤ 80 mL/min/1.73 m²)、中等度 (30 mL/min/1.73 m² ≤ CL_{Cr} < 50 mL/min/1.73 m²)、重度 (CL_{Cr} < 30 mL/min/1.73 m²)、末期腎不全各 6 例) を対象に、本剤 5 mg を単回経口投与したとき、血漿中未変化体の薬物動態パラメータは表 24 のとおりであった。また、末期腎不全被験者では、血液透析 (投与 24 時間後から 4 時間実施) により投与量の 15.3% が血液透析液中に回収された。

表 24 腎機能正常被験者及び腎機能障害被験者に本剤を単回経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

	評価例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	t _{1/2} (h)	AUC _t (ng·h/mL)
腎機能正常被験者 (CL _{Cr} >80 mL/min/1.73 m ²)	6	77.05±22.505	1.250	2.956±1.2885	345.7±56.279
軽度腎機能障害被験者 (50 mL/min/1.73 m ² ≤ CL _{Cr} ≤ 80 mL/min/1.73 m ²)	6	75.57±29.345	1.975	3.528±0.84083	472.6±154.50
中等度腎機能障害被験者 (30 mL/min/1.73 m ² ≤ CL _{Cr} < 50 mL/min/1.73 m ²)	6	75.92±13.891	1.725	5.590±0.50047	653.8±71.094
重度腎機能障害被験者 (CL _{Cr} <30 mL/min/1.73 m ²)	6	112.0±27.377	2.000	7.555±1.1337	1274±302.24
末期腎不全被験者	6	101.0±32.903	4.008	45.01±22.994	1988±915.86

平均値±標準偏差

a) 中央値

6.2.3.3 肝機能の影響 (参考 CTD 5.3.3.3-5: U120 試験)

外国人肝機能正常被験者及び肝機能障害被験者（薬物動態評価例数: 正常: 16 例、Child-Pugh 分類 A (軽度): 8 例、B (中等度): 8 例) を対象に、本剤 15 mg を単回経口投与したとき、血漿中未変化体の薬物動態パラメータは表 25 のとおりであった。

表 25 外国人健康成人及び肝機能障害被験者に本剤を単回経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

肝機能障害の程度		評価例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	t _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)
軽度	健康成人 ^{b)}	8	260.6±42.11	1.000	3.52±0.758	997.8±136.54
	肝機能障害被験者	8	274.4±63.83	1.000	3.18±0.657	886.0±167.95
中等度	健康成人 ^{b)}	8	272.8±56.57	1.000	3.25±1.206	891.5±211.56
	肝機能障害被験者	8	228.3±31.05	1.000	2.92±0.744	971.6±164.93

平均値±標準偏差

a) 中央値、b) それぞれ軽度又は中等度と年齢、性別、BMI をマッチングさせた健康成人

6.2.4 薬物相互作用試験

本剤とエタノール、ロラゼパム、ゾルピデム、トラマドール、メトホルミン、シメチジン及びプロベネシドとの薬物相互作用試験における併用薬が本剤の薬物動態に及ぼす影響及び本剤が併用薬の薬物動態に及ぼす影響は、それぞれ表 26 及び表 27 のとおりであった。

表 26 併用薬が本剤の薬物動態に及ぼす影響

本剤の用法・用量	併用薬 (用法・用量)	血漿中における測定対象	評価例数	幾何平均値の比 ^{a)} [90%信頼区間]		CTD
				C _{max}	AUC _{0-12h}	
10 mg 1日2回	エタノール (男性:240 mL 単回) (女性:200 mL 単回)	本薬未変化体	13	1.20 [1.12, 1.28]	1.03 [0.98, 1.08]	参考CTD 5.3.3.4-1: E107 試験
10 mg 1日2回	ロラゼパム (2 mg 単回)	本薬未変化体	18	0.95 [0.85, 1.06]	0.98 [0.95, 1.01]	参考CTD 5.3.3.4-2: E108 試験
10 mg 1日2回	ゾルピデム (10 mg 単回)	本薬未変化体	19	0.89 [0.82, 0.96]	0.99 [0.97, 1.01]	参考CTD 5.3.3.4-3: E109 試験
10 mg 1日2回	トラマドール (100 mg 単回)	本薬未変化体	30	0.72 [0.67, 0.76]	0.87 [0.84, 0.90]	参考CTD 5.3.3.4-4: U111 試験
15 mg 単回	メトホルミン (850 mg 単回)	本薬未変化体	21	0.94 [0.87, 1.02]	1.00 [0.95, 1.04] ^{b)}	参考CTD 5.3.3.4-5: E114 試験
15 mg 単回	シメチジン (400 mg 単回)	本薬未変化体	30	1.17 [1.11, 1.24]	1.43 [1.40, 1.46] ^{b)}	参考CTD 5.3.3.4-6: U117 試験
15 mg 単回	プロベネシド (500 mg 単回)	本薬未変化体	30	1.29 [1.22, 1.36]	1.75 [1.71, 1.79] ^{b)}	参考CTD 5.3.3.4-6: U117 試験

a) 併用投与時/単独投与時、b) AUC_{0-∞}

表 27 本剤が併用薬の薬物動態に及ぼす影響

本剤の用法・用量	併用薬 (用法・用量)	血漿中における測定対象	評価例数	幾何平均値の比 ^{a)} [90%信頼区間]		CTD
				C _{max}	AUC _{0-∞}	
10 mg 1日2回	エタノール (男性:240 mL 単回) (女性:200 mL 単回)	エタノール	13	1.03 [0.97, 1.10]	1.00 [0.95, 1.05]	参考CTD 5.3.3.4-1: E107 試験
10 mg 1日2回	ロラゼパム (2 mg 単回)	ロラゼパム	18	1.03 [0.96, 1.12]	0.99 [0.93, 1.05]	参考CTD 5.3.3.4-2: E108 試験
10 mg 1日2回	ゾルピデム (10 mg 単回)	ゾルピデム	19	0.99 [0.86, 1.14]	1.00 [0.90, 1.12]	参考CTD 5.3.3.4-3: E109 試験
10 mg 1日2回	トラマドール (100 mg 単回)	トラマドール	29	0.99 [0.95, 1.04]	1.00 [0.96, 1.04]	参考CTD 5.3.3.4-4: U111 試験
15 mg 単回	メトホルミン (850 mg 単回)	メトホルミン	21	1.00 [0.95, 1.05]	1.04 [1.00, 1.07]	参考CTD 5.3.3.4-5: E114 試験

a) 併用投与時/単独投与時

6.2.5 薬力学試験

6.2.5.1 QT/QTc 間隔に対する影響の検討 (CTD 5.3.4.1-1: U112 試験)

外国人健康成人 (薬力学評価例数 56 例) を対象に、プラセボ、本剤 15 若しくは 50 mg 又はモキシフロキサシン 400 mg を単回経口投与し、QT/QTc 間隔に対する影響を検討した。各測定時刻を一致させた $\Delta\Delta\text{QTcF}$ 間隔について、プラセボ群との差 (平均値) とその 90% 信頼区間は表 28 のとおりであり、本剤群では $\Delta\Delta\text{QTcF}$ 間隔の 90% 信頼区間の上限値は 10 ms を下回った。

表 28 外国人健康成人に本剤又はモキシフロキサシンを投与したときの $\Delta\Delta\text{QTcF}$ 間隔のプラセボ群との差とその 90% 信頼区間

	薬剤	評価例数	投与後時間				
			0.5 時間	1 時間	1.5 時間	2 時間	4 時間
$\Delta\Delta\text{QTcF}$ 間隔	本剤 (15 mg)	56	-0.63 [-2.14, 0.89]	-0.26 [-1.65, 1.12]	-0.35 [-1.57, 0.86]	-0.77 [-2.20, 0.66]	-0.37 [-2.18, 1.44]
	本剤 (50 mg)	56	-0.74 [-2.26, 0.78]	-0.38 [-1.79, 1.02]	0.30 [-0.92, 1.53]	-0.39 [-1.83, 1.05]	0.02 [-1.80, 1.83]
	モキシフロキサシン (400 mg)	56	6.68 [5.18, 8.19]	11.23 [9.85, 12.61]	11.12 [9.91, 12.34]	10.81 [9.38, 12.24]	11.42 [9.61, 13.23]

最小二乗平均値 (ms) [90% 信頼区間]

6.2.5.2 薬物乱用可能性試験 (参考 CTD 5.3.4.1-4: U119 試験)

外国人多剤乱用経験者²⁹⁾ (薬力学評価例数 43 例) を対象に、プラセボ、本剤 15、60、105 mg 並びに

29) ①過去に 10 回以上、治療以外の目的 (精神活性作用等) で中枢抑制薬 (ベンゾジアゼピン系薬剤、バルビツール酸系薬剤、ゾルピデム、ゾピクロン、プロポフォール、Fospropofol、 γ -ヒドロキシ酪酸等) を使用、②過去に上記以外の乱用薬物 (オピオイド系薬剤、

プレガバリン 200 及び 450 mg 単回経口投与し、交叉比較法にて本剤及びプレガバリンの乱用可能性を検討したとき、Bipolar Drug Liking VAS スコア³⁰⁾の E_{max} はそれぞれ 58.2±13.65、55.4±10.94、74.9±16.56、84.5±13.10、66.7±16.07 及び 81.9±12.87 であり、本剤 60 及び 105 mg 並びにプレガバリン 200 及び 450 mg 投与時には、プラセボ投与時との間に統計学的な有意差が認められた (p<0.05、薬剤、時期及び順序を固定効果、被験者を変量効果とした混合効果モデルによる解析)。

6.2.6 PPK 解析 (参考 CTD 5.3.3.5-1: TMPx006 解析)

DPNP 及び PHN 患者を対象とした国内外臨床試験 5 試験³¹⁾及び臨床薬理試験 14 試験³²⁾から得られた血漿中未変化体濃度データ (健康成人 368 例、DPNP 及び PHN 患者 1497 例の計 12910 点、ただし、J115 試験及び E106 試験の末期腎不全被験者 (計 14 例) の血漿中未変化体濃度データは除外) を用いた PPK 解析が実施された。その結果、本薬の薬物動態はラグタイム有りの一次吸収過程及び一次消失過程を有する 2-コンパートメントモデルにより $K_a = 3.31 \times (1 - 0.801 \times \text{flag}_{\text{ph12fed}} - 0.703 \times \text{flag}_{\text{ph3fed}} - 0.799 \times \text{flag}_{\text{unknown}})$ 、 $CL/F = 16.8 + \text{flag}_{\text{CLcr}} \times 0.0229 \times (CL_{\text{cr}} - 113) + (1 - \text{flag}_{\text{CLcr}}) \times 0.125 \times (CL_{\text{cr}} - 113)$ 、 $V_d/F = 49.4 \times (\text{体重}/68.4)^{0.853} \times (1 - 0.163 \times \text{flag}_{\text{SEX}}) + \text{flag}_{\text{DPNP}} \times 16.9 + \text{flag}_{\text{PHN}} \times 11.1$ 、 $V_p/F = 19.3 \times (1 - 0.319 \times \text{flag}_{\text{SEX}})$ 、 $Q/F = 5.63$ 、 $ALAG1 = 0.168$ という最終モデルが構築され、CL/F に対して CL_{cr}、V_d/F に対して体重、性別及び病態、V_p/F に対して性別、K_a に対して食事による影響が統計学的に有意な共変量であった³³⁾。

その上で、J115 試験の末期腎不全被験者 (6 例) の血漿中未変化体濃度データに対し、最終モデルに血液透析による透析クリアランスを追加した上で、共変量のパラメータを推定値に固定し、V_p/F 及び Q/F の個体間変動を 0 に固定したモデルにより、末期腎不全被験者 (血液透析導入) の CL/F 及び血液透析による透析クリアランスを推定した値は、2.22 及び 6.86 L/h であった。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 薬物動態の民族差について

機構は、日本人と外国人における薬物動態の民族差について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤は主に未変化体として尿中に排泄され、CYP 分子種による代謝をほとんど受けないこと、タンパク結合率が低いことを踏まえると、本剤の薬物動態に対して民族的要因が大きな影響を与える可能性は低いと考えることを説明した。また申請者は、第 I 相試験 (CTD 5.3.3.3-1: E103 試験) において日本人及び外国人健康成人に、本剤 20 mg を単回経口投与したときの薬物動態パラメータは図 1 のとおりであり、C_{max} の平均値は日本人で外国人と比較してやや高い傾向が認められたが、個別値の分布は重なっていたこと、AUC_{0-∞} の平均値は日本人と外国人で同程度であったことを説明した。さらに申請

覚醒剤、解離性麻酔薬、幻覚剤等) を治療以外の目的で使用、③スクリーニングまでの 12 週間以内に中枢抑制薬を治療以外の目的で使用のすべての項目を満たす。

30) 薬が非常に嫌い: 0、どちらでもない: 50、薬が非常に好き: 100 の 3 段階で薬物に対する嗜好性を評価した。

31) 参考 CTD 5.3.5.1-4: U201 試験、CTD 5.3.5.1-1: J202 試験、CTD 5.3.5.1-2: J303 試験 (二重盲検期)、CTD 5.3.5.1-3: J304 試験 (二重盲検期)、CTD 5.3.5.2-3: J313 試験

32) 参考 CTD 5.3.3.1-1: U101 試験、参考 CTD 5.3.4.1-2: U102 試験、CTD 5.3.3.3-1: E103 試験、参考 CTD 5.3.3.3-3: U104 試験、参考 CTD 5.3.1.1-1: E105 試験、参考 CTD 5.3.3.3-4: E106 試験、参考 CTD 5.3.3.4-1: E107 試験、参考 CTD 5.3.3.4-2: E108 試験、参考 CTD 5.3.3.4-3: E109 試験、参考 CTD 5.3.3.4-4: U111 試験、参考 CTD 5.3.3.4-5: E114 試験、CTD 5.3.3.3-2: J115 試験、参考 CTD 5.3.1.1-2: U116 試験、参考 CTD 5.3.3.4-6: U117 試験

33) K_a の共変量として、年齢、民族、及び食事による影響 (食事条件が不明の場合は unknown (flag_{unknown} は非該当の場合 0、該当の場合 1)、開発前期試験用製剤を服薬した場合の空腹時/食事あり (flag_{ph12fed} は空腹時の場合 0、食後の場合 1)、開発後期試験用製剤を服薬した場合の空腹時/食事あり (flag_{ph3fed} は空腹時の場合 0、食後の場合 1) に場合分けしてカテゴリー化) を検討した。CL/F の共変量として、年齢、体重、BMI、性別 (男性/女性 (flag_{SEX} は男性の場合は 0、女性の場合は 1))、民族 (白人/黒人又はアフリカンアメリカン/日本人/韓国人/その他アジア人/インディアン又はアラスカ先住民/ハワイアン又はその他太平洋諸島住民/その他)、CL_{cr} (flag_{CLcr} は CL_{cr} ≤ 113 mL/min の場合 0、CL_{cr} > 113 mL/min の場合 1)、AST、ALT、総ビリルビン及び病態 (DPNP 患者 (flag_{DPNP} は非該当の場合 0、該当の場合 1)、PHN 患者 (flag_{PHN} は非該当の場合 0、該当の場合 1) に場合分けしてカテゴリー化) による影響を検討した。V_d/F 及び V_p/F の共変量として、年齢、体重、BMI、性別、民族及び病態による影響を検討した。

者は、第 I 相試験の被験者は、日本人で外国人よりも女性の割合が高く、体重も低値であったことから、日本人において外国人よりも C_{max} の平均値が高値を示した可能性があることを説明した。なお申請者は、PPK 解析（参考 CTD 5.3.3.5-1: TMPx006 解析）において民族差が本剤の薬物動態に影響を及ぼす共変量として選択されなかったことを説明した。

以上を踏まえ申請者は、本剤の薬物動態に本質的な民族差は認められないと考えることを説明した。

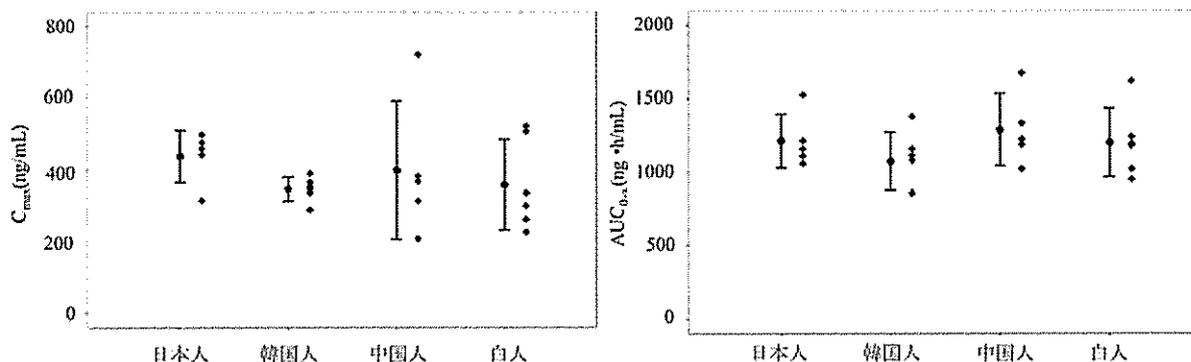


図1 日本人及び外国人健康成人に本剤 20 mg を単回経口投与したときの血漿中未変化体の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ エラーバーは平均値±標準偏差、点は個別値の分布を示す。

機構は、以上について了承し、提示された臨床試験成績及び PPK 解析の結果を踏まえると、本剤の薬物動態に大きな民族差が存在する可能性は低いと考える。

6.R.2 腎機能障害被験者における用量調節の必要性について

機構は、本剤は主に未変化体として尿中に排泄されることを踏まえ、腎機能障害患者における本剤の用量調節の必要性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、腎機能障害被験者における薬物動態試験（CTD 5.3.3.3-2: J115 試験）において、本剤の AUC_t は腎機能正常被験者 ($CL_{cr} > 80 \text{ mL/min/1.73 m}^2$) と比較して、軽度腎機能障害被験者 ($50 \text{ mL/min/1.73 m}^2 \leq CL_{cr} \leq 80 \text{ mL/min/1.73 m}^2$) で 1.33 倍、中等度腎機能障害被験者 ($30 \text{ mL/min/1.73 m}^2 \leq CL_{cr} < 50 \text{ mL/min/1.73 m}^2$) で 1.90 倍、重度腎機能障害被験者 ($CL_{cr} < 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$) で 3.64 倍、血液透析を要する末期腎不全被験者で 5.25 倍であったことを説明した。また申請者は、体表面積補正を行わない CL_{cr} 別の血漿中未変化体の薬物動態パラメータは表 29 のとおりであり、体表面積補正を行った場合と同様の傾向が認められたことを説明した。

表 29 腎機能正常被験者及び腎機能障害被験者に本剤を単回経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

	評価例数	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h) ^{a)}	$t_{1/2}$ (h)	AUC_t (ng·h/mL)
腎機能正常被験者 ($CL_{cr} \geq 90 \text{ mL/min}$)	4	71.2±25.6	1.25	3.26±1.55	321±52.5
軽度腎機能障害被験者 ($60 \text{ mL/min} \leq CL_{cr} < 90 \text{ mL/min}$)	6	81.4±29.0	1.74	3.11±0.851	422±85.1
中等度腎機能障害被験者 ($30 \text{ mL/min} \leq CL_{cr} < 60 \text{ mL/min}$)	9	76.9±13.3	1.95	5.33±1.26	655±144
重度腎機能障害被験者 ($CL_{cr} < 30 \text{ mL/min}$)	5	118±25.8	2.00	7.63±1.25	1350±259
末期腎不全被験者	6	101±32.9	4.01	45.0±23.0 ^{b)}	1990±916

平均値±標準偏差
a) 中央値、b) 5 例

その上で申請者は、DPNP 及び PHN 患者を対象とした第Ⅲ相試験³⁴⁾における本剤の薬物動態、有効性及び安全性を踏まえ、腎機能障害患者における用法・用量について以下のように説明した。

- PPK 解析 (参考 CTD 5.3.3.5-1: TMPx006 解析) で構築された透析クリアランスを含む PPK モデルを用いて、腎機能正常患者 (CLcr ≥ 90 mL/min) 及び軽度腎機能障害患者 (60 mL/min ≤ CLcr < 90 mL/min) では本剤 15 mg/回を 1 日 2 回、中等度腎機能障害患者 (30 mL/min ≤ CLcr < 60 mL/min) では本剤 7.5 mg/回を 1 日 2 回、重度腎機能障害患者 (15 mL/min ≤ CLcr < 30 mL/min)、末期腎不全患者 (血液透析非導入、5 mL/min ≤ CLcr < 15 mL/min)、末期腎不全患者 (血液透析導入) では本剤 7.5 mg/回を 1 日 1 回 14 日間投与³⁵⁾し、血漿中未変化体濃度をシミュレーションした結果、投与 8 日目における C_{max,ss} 及び投与 8~14 日目における平均 AUC_{0-24h,ss} は図 2 のとおりであり、腎機能正常患者と比較して、軽度腎機能障害患者では C_{max,ss} 及 AUC_{0-24h,ss} の中央値は増加したものの、その程度はそれぞれ 20% 及び 35% であった。中等度腎機能障害患者では C_{max,ss} の中央値は 29% 減少したものの、AUC_{0-24h,ss} の中央値は同程度 (6% 減少) であった。重度腎機能障害患者では C_{max,ss} 及び AUC_{0-24h,ss} の中央値は減少したものの、その程度はどちらも 32% であった。末期腎不全患者 (血液透析非導入) 及び末期腎不全患者 (血液透析導入) では C_{max,ss} については腎機能正常患者と比較して 20% 減少及び同程度 (9% 増加) であったが、AUC_{0-24h,ss} については同程度 (6%) 及び 32% 増加であった。また、末期腎不全患者 (血液透析導入) における血漿中未変化体濃度推移は図 3 のとおりであり、腎機能正常患者と大きく異なる傾向は認められなかったことから、血液透析後に本剤の補充療法を行わないことは適切と考えられた。

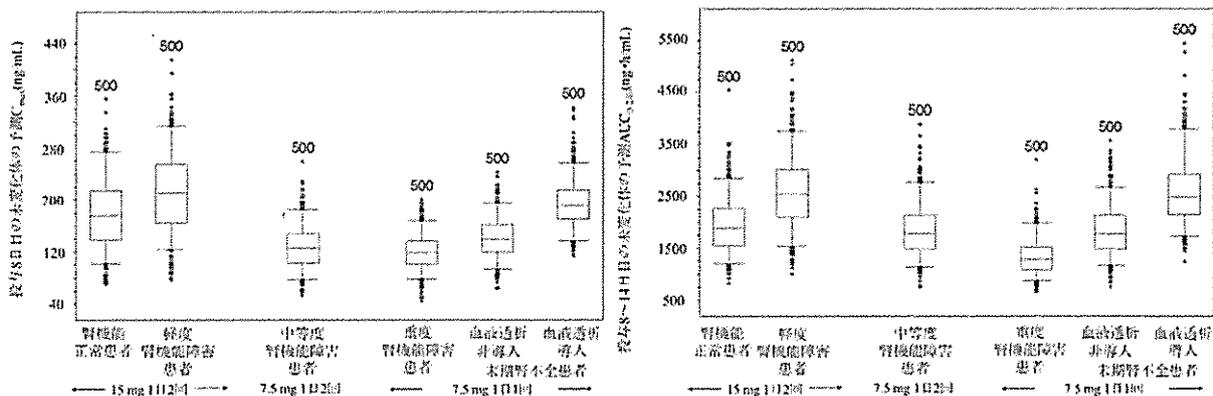


図 2 腎機能障害患者に対して用量調節を行ったときの薬物動態パラメータの予測値

腎機能正常患者及び軽度腎機能障害患者では本剤 15 mg/回を 1 日 2 回、中等度腎機能障害患者では本剤 7.5 mg/回を 1 日 2 回、重度腎機能障害患者及び末期腎不全患者では本剤 7.5 mg/回を 1 日 1 回 14 日間投与し、血液透析導入末期腎不全患者には、週の 1、3、及び 5 日目の投与 12~16 時間後に血液透析を実施したときのシミュレーション結果
箱の下端、中央、上端はそれぞれ 25%点、50%点、75%点を、ひげの下端、上端はそれぞれ 5%点、95%点を示し、この範囲から外れた値を*で示した。また、シミュレーションした例数を箱ひげの上を示した。

34) CTD 5.3.5.1-2: J303 試験 (二重盲検期)、CTD 5.3.5.2-1: J303 試験 (長期投与期)、CTD 5.3.5.1-3: J304 試験 (二重盲検期)、CTD 5.3.5.2-2: J304 試験 (長期投与期)、CTD 5.3.5.2-3: J313 試験

35) 末期腎不全患者 (血液透析導入) 週の 1、3 及び 5 日目の投与 12~16 時間後に血液透析を実施

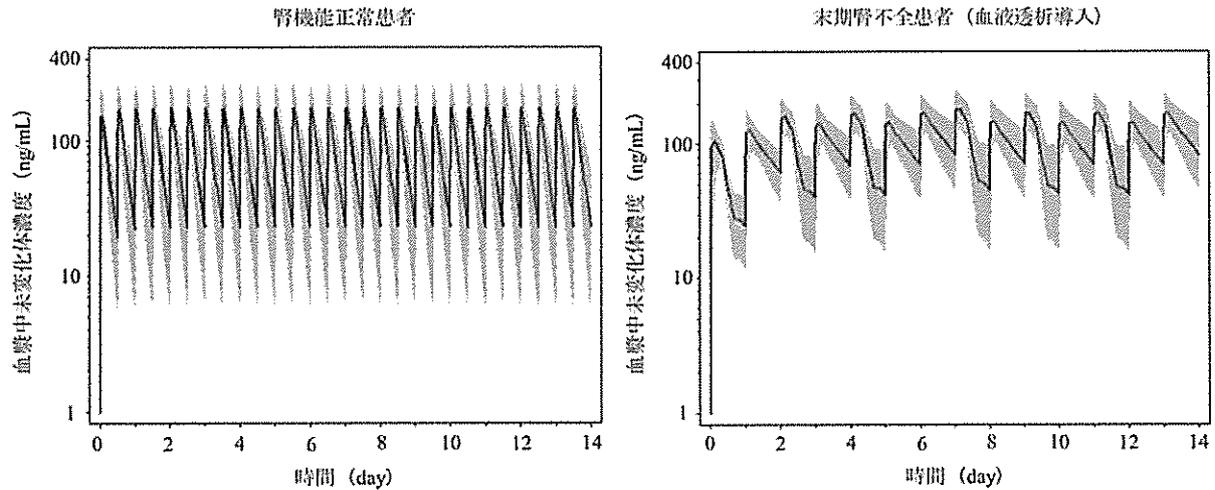


図3 腎機能正常患者及び末期腎不全患者（血液透析導入）に対して用量調節を行ったときの予測血漿中未変化体濃度
腎機能正常患者では本剤 15 mg/回を 1 日 2 回、血液透析導入末期腎不全患者では本剤 7.5 mg/回を 1 日 1 回 14 日間投与し、週の 1、3、及び 5 日目の投与 12～16 時間後に血液透析を実施したときのシミュレーション結果
黒線は中央値、網掛け領域は 5%点及び 95%点を示す。

- DPNP 患者対象第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-2: J303 試験）及び PHN 患者対象第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-3: J304 試験）において、腎機能正常被験者では軽度腎機能障害被験者と比較して投与第 14 週の ADPS のベースラインからの変化量の群間差が縮小する傾向が認められたが、副次評価項目も踏まえると一定の有効性は期待できると考える（7.R.3.2 参照）。また、J303 試験及び J304 試験（二重盲検期）における有害事象の発現状況は表 30 のとおりであり、J304 試験において傾眠、浮動性めまい及び末梢性浮腫が軽度腎機能障害被験者において多い傾向が認められたが、重度の事象は DPNP 患者対象第Ⅲ相試験の軽度腎機能障害被験者の各 1 例に発現した浮動性めまい及び末梢性浮腫のみであった。さらに、DPNP/PHN 腎機能障害患者対象試験（CTD 5.3.5.2-3: J313 試験）における有害事象の発現割合は中等度腎機能障害被験者で 83.3%（25/30 例）及び重度腎機能障害被験者で 80.0%（4/5 例）認められ、主な事象は、鼻咽頭炎（中等度腎機能障害被験者 6 例、重度腎機能障害被験者 2 例、以下同順）、傾眠（4 例、0 例）であった。

表 30 J303 試験及び J304 試験（二重盲検期）における腎機能別の有害事象の発現状況

	J303 試験				J304 試験			
	腎機能正常被験者		軽度腎機能障害被験者		腎機能正常被験者		軽度腎機能障害被験者	
	プラセボ群	30 mg/日群	プラセボ群	30 mg/日群	プラセボ群	30 mg/日群	プラセボ群	30 mg/日群
評価例数	175	88	154	77	103	53	200	102
すべての有害事象	107	68	95	60	51	35	106	78
主な事象								
傾眠	7 (4.0)	15 (17.0)	6 (3.9)	9 (11.7)	5 (4.9)	11 (20.8)	6 (3.0)	26 (25.5)
浮動性めまい	1 (0.6)	9 (10.2)	6 (3.9)	9 (11.7)	2 (1.9)	2 (3.8)	8 (4.0)	22 (21.6)
鼻咽頭炎	26 (14.9)	18 (20.5)	16 (10.4)	9 (11.7)	6 (5.8)	10 (18.9)	20 (10.0)	13 (12.7)
末梢性浮腫	4 (2.3)	10 (11.4)	0	4 (5.2)	0	0	1 (0.5)	4 (3.9)
浮腫	0	2 (2.3)	0	0	1 (1.0)	5 (9.4)	1 (0.5)	6 (5.9)
体重増加	2 (1.1)	7 (8.0)	0	4 (5.2)	0	4 (7.5)	1 (0.5)	4 (3.9)
挫傷	4 (2.3)	6 (6.8)	2 (1.3)	3 (3.9)	0	1 (1.9)	0	1 (1.0)
糖尿病性ニューロパチー	7 (4.0)	6 (6.8)	3 (1.9)	2 (2.6)	0	0	0	1 (1.0)
糖尿病性網膜症	8 (4.6)	5 (5.7)	8 (5.2)	1 (1.3)	0	0	0	0
歩行障害	0	0	0	3 (3.9)	0	3 (5.7)	0	0
糖尿病	2 (1.1)	0	1 (0.6)	4 (5.2)	0	0	1 (0.5)	0
血中 CK 増加	1 (0.6)	1 (1.1)	3 (1.9)	4 (5.2)	3 (2.9)	1 (1.9)	3 (1.5)	3 (2.9)

発現例数（発現割合（%））

以上を踏まえ申請者は、軽度腎機能障害患者では用量調節を不要とし、中等度腎機能障害患者では用量を1/2に減量して初期用量を1回2.5 mg 1日2回、最高用量を1回7.5mg 1日2回、重度腎機能障害患者及び末期腎不全患者では1回あたりの用量を1/2に減量し、投与間隔を2倍として初期用量を1回2.5 mg 1日1回、最高用量を1回7.5 mg 1日1回とすることについて添付文書において注意喚起を行うことが適切であり、末期腎不全患者における血液透析実施後の補充療法は不要と考えることを説明した。その上で申請者は、本剤は腎機能の程度が薬物動態に対して影響を与えることを踏まえ、製造販売後には腎機能正常患者及び腎機能障害患者を対象とした特定使用成績調査を実施する予定であること（7.R.9参照）を説明した。

機構は、以上について了承するが、特にPPKモデルの構築の対象となった末期腎不全被験者のデータは信頼できる推定値を得るために十分な程度に収集できているとは言い難く、シミュレーションにより末期腎不全被験者における用量調節の適切性及び血液透析実施後の補充療法の要否について議論することについては限界があることを踏まえると、腎機能障害患者における安全性及び有効性については、製造販売後に引き続き情報収集する必要があると考える。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表31に示す臨床試験の成績が提出された。その他、参考資料として、海外で実施された臨床試験成績が提出された。なお、以下では主な試験成績を記載する。

表31 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名 CTD	相	対象被験者	投与例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	海外	E103 試験 5.3.3.3-1	I	健康成人	53	本剤10又は20mgを単回経口投与、若しくは本剤10又は15mgを1日2回反復経口投与	安全性 薬物動態
	国内	J115 試験 5.3.3.3-2	I	腎機能障害患者	30	本剤5mgを単回経口投与	安全性 薬物動態
	海外	U112 試験 5.3.4.1-1	I	健康成人	56	プラセボ、モキシフロキサシン400mg、本剤15又は50mgを単回経口投与	安全性 薬物動態
	国内	J202 試験 5.3.5.1-1	II	DPNP患者	450 ^{a)}	プラセボ、プレガバリン300mg/日、本剤10、20又は30mg/日を1日2回経口投与	有効性 安全性
	国内	J303 試験 5.3.5.1-2 ^{b)} 5.3.5.2-1 ^{c)}	III	DPNP患者	834 ^{a)b)} 214 ^{c)}	プラセボ、本剤15mg/日を1日1回経口投与、又は本剤20若しくは30mg/日を1日2回経口投与 ^{b)} 本剤20～30mg/日の範囲で適宜増減して1日2回経口投与 ^{c)}	有効性 安全性
	国内	J304 試験 5.3.5.1-3 ^{b)} 5.3.5.2-2 ^{c)}	III	PHN患者	765 ^{a)b)} 237 ^{c)}	プラセボ、本剤15mg/日を1日1回経口投与、又は本剤20若しくは30mg/日を1日2回経口投与 ^{b)} 本剤20～30mg/日の範囲で適宜増減して1日2回経口投与 ^{c)}	有効性 安全性
	国内	J313 試験 5.3.5.2-3	III	DPNP又はPHN患者	40	中等度腎機能障害群：本剤15mg/日を1日2回、重度腎機能障害群：本剤7.5mg/日を1日1回	有効性 安全性

- a) 無作為化例数
- b) 二重盲検期
- c) 長期投与期

7.1 第I相試験

7.1.1 単回及び反復投与試験（CTD 5.3.3.3-1: E103 試験< 年 月 月 >）

日本人及び外国人健康成人（目標被験者数 64 例）を対象に、本剤を単回又は反復経口投与したときの安全性及び薬物動態を検討するため、表 32 に示すプラセボ対照無作為化二重盲検比較試験が実施された（薬物動態については、6.2.2 参照）。

表 32 E103 試験の概要

コホート	対象被験者	目標被験者数	用法	用量
1	日本人	8 例（プラセボ群 2 例、本剤群 6 例）	単回経口投与	プラセボ又は本剤 10 mg
2				プラセボ又は本剤 20 mg
3				プラセボ又は本剤 40 mg
4	プラセボ又は本剤 20 mg			
5	プラセボ又は本剤 20 mg			
6	プラセボ又は本剤 20 mg			
7	日本人		1 日 2 回 7 日間 反復経口投与	プラセボ又は本剤 10 mg
8				プラセボ又は本剤 15 mg

① 単回投与試験（コホート 1～6）

治験薬の投与を受けた 37 例（プラセボ群 9 例、本剤 10 mg（コホート 1）群 6 例、本剤 20 mg（コホート 2）群 5 例、本剤 20 mg（コホート 4）群 6 例、本剤 20 mg（コホート 5）群 5 例、本剤 20 mg（コホート 6）群 6 例）全例が安全性解析対象集団であり、中止例は認められなかった。コホート 5 において、本剤 20 mg 投与時にステップ移行中止基準³⁶⁾に該当する有害事象が発現したため、本剤 40 mg（コホート 3）の投与は行われなかった。

有害事象（臨床検査値異常を含む、以下同様）は、プラセボ群 11.1%（1/9 例）、本剤 10 mg（コホート 1）群 16.7%（1/6 例）、本剤 20 mg（コホート 2）群 60.0%（3/5 例）、本剤 20 mg（コホート 4）66.7%（4/6 例）、本剤 20 mg（コホート 5）100%（5/5 例）、本剤 20 mg（コホート 6）50.0%（3/6 例）に認められた。死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、プラセボ群 11.1%（1/9 例）、本剤 10 mg（コホート 1）群 16.7%（1/6 例）、本剤 20 mg（コホート 2）群 60.0%（3/5 例）、本剤 20 mg（コホート 4）66.7%（4/6 例）、本剤 20 mg（コホート 5）100%（5/5 例）、本剤 20 mg（コホート 6）33.3%（2/6 例）（以下、同順）に認められ、主な事象は、傾眠（0 例、1 例、3 例、3 例、0 例、0 例）、浮動性めまい（0 例、0 例、1 例、2 例、1 例、0 例）であった。

バイタルサイン（血圧、心拍数、呼吸数及び体温）について、本剤 20 mg（コホート 5）群で重度の起立性低血圧が認められ、治験薬との因果関係は否定されていない。心電図について、臨床的に意義のある変動は認められなかった。

② 反復投与試験（コホート 7 及び 8）

治験薬の投与を受けた 16 例（プラセボ群 4 例、本剤 10 mg 群及び本剤 15 mg 群各 6 例）全例が安全性解析対象集団であり、中止例は認められなかった。

有害事象は、プラセボ群の 50.0%（2/4 例）、本剤 10 mg 群の 100%（6/6 例）、本剤 15 mg 群の 100%

36) 以下のいずれかを満たす場合、次コホートへの移行を中止した。

- ・被験者に 1 例でも重度の有害事象が発現し、因果関係が否定されなかった場合
- ・被験者に 2 例の同一の中等度の有害事象（浮動性めまい又は傾眠を除く）が発現し、因果関係が否定されなかった場合
- ・血液検査において、被験者のうち 1 例でも以下の値を超えた場合
ALT、AST 及び CK: 基準上限値の 5 倍値、総ビリルビン及びクレアチニン: 基準上限値の 2 倍値
- ・血液検査において、被験者のうち 2 例において以下の値を超えた場合
CK: 正常上限値の 3 倍、AST 及び ALT: 基準上限値の 2.5 倍、総ビリルビン及びクレアチニン: 基準上限値の 1.5 倍値
- ・心電図において、被験者のうち 1 例でも QTcF 間隔が 500 msec を超えた場合若しくは 2 例において QTcF 間隔がベースラインと比較して 60 msec を超える延長が認められた場合

(6/6 例) に認められた。死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、プラセボ群の 25.0% (1/4 例)、本剤 10 mg 群の 83.3% (5/6 例)、本剤 15 mg 群の 100% (6/6 例) (以下同順) に認められ、主な事象は、傾眠 (0 例、5 例、5 例)、浮動性めまい (0 例、1 例、4 例)、頭痛 (1 例、2 例、0 例) であった。

バイタルサイン (血圧、心拍数、呼吸数及び体温) 並びに心電図について、臨床的に意義のある変動は認められなかった。

以上より申請者は、健康成人に本剤 10 又は 20 mg を単回経口投与又は本剤 10 又は 15 mg/日を 1 日 2 回 7 日間反復経口投与したときの安全性に大きな問題はないと考えることを説明した。

7.1.2 腎機能障害被験者における単回投与試験 (CTD 5.3.3.3-2: J115 試験< 年 月～ 年 月 >)

日本人腎機能障害被験者 (目標被験者数 30 例: 各集団 6 例) を対象に、本剤を単回経口投与したときの安全性及び薬物動態を検討するため、非盲検非対照試験が実施された (薬物動態については、6.2.3.2 参照)。

用法・用量は、本剤 5 mg を単回経口投与すると設定された。

治験薬の投与を受けた 30 例 (腎機能正常 ($CL_{Cr} > 80 \text{ mL/min/1.73 m}^2$)、軽度腎機能障害 ($50 \text{ mL/min/1.73 m}^2 \leq CL_{Cr} \leq 80 \text{ mL/min/1.73 m}^2$)、中等度腎機能障害 ($30 \text{ mL/min/1.73 m}^2 \leq CL_{Cr} < 50 \text{ mL/min/1.73 m}^2$)、重度腎機能障害 ($CL_{Cr} < 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$)、末期腎不全各 6 例) 全例が安全性解析対象集団であり、中止例は認められなかった。

有害事象は、腎機能正常被験者集団の 33.3% (2/6 例)、軽度腎機能障害被験者集団の 0% (0/6 例)、中等度腎機能障害被験者集団の 0% (0/6 例)、重度腎機能障害被験者集団の 0% (0/6 例)、末期腎不全被験者集団の 66.7% (4/6 例) に認められた。死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、腎機能正常被験者集団の 16.7% (1/6 例)、軽度腎機能障害被験者集団の 0% (0/6 例)、中等度腎機能障害被験者集団の 0% (0/6 例)、重度腎機能障害被験者集団の 0% (0/6 例)、末期腎不全被験者集団の 50.0% (3/6 例) (以下同順) に認められ、主な事象は、浮動性めまい (0 例、0 例、0 例、0 例、3 例)、傾眠 (0 例、0 例、0 例、0 例、2 例) であった。

バイタルサイン (血圧、心拍数、呼吸数及び体温) 並びに心電図について、臨床的に意味のある変動は認められなかった。

以上より申請者は、日本人腎機能正常被験者、軽度腎機能障害被験者、中等度腎機能障害被験者、重度腎機能障害被験者及び末期腎不全被験者に本剤 5 mg を単回経口投与したときの安全性に大きな問題はないと考えることを説明した。

7.2 第Ⅱ相試験

7.2.1 DPNP 患者を対象とした第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.1-1: J202 試験< 年 月～ 年 月 >)

DPNP 患者 (目標被験者数 400 例 (日本人 250 例)、各群 80 例) を対象に、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 3 つの国又は地域 (日本 50 施設、韓国 25 施設及び台湾 7 施設) で実施された。

用法・用量は、プラセボ、本剤 5、10 若しくは 15 mg/回をそれぞれ 1 日 1 回又はプレガバリン 75 mg/回を 1 日 2 回から開始し、治験薬投与 9 日目以降は、プラセボ、本剤 5、10 若しくは 15 mg/回又はプ

レガバリン 150 mg/回をそれぞれ 1 日 2 回 6 週間経口投与することとされた。

無作為化症例 450 例（プラセボ群 89 例、プレガバリン群 87 例、本剤 10 mg/日群 90 例、本剤 20 mg/日群 94 例、本剤 30 mg/日群 90 例；以下同順）のうち、GCP 違反 3 例（1 例、1 例、0 例、1 例、0 例）を除いた 447 例（88 例、86 例、90 例、93 例、90 例）が安全性解析対象集団であり、さらに割付後に有効性評価が行われなかったプレガバリン群の 1 例を除いた 446 例（88 例、85 例、90 例、93 例、90 例）が有効性解析対象集団の FAS であった。安全性解析対象集団のうち中止例は 53 例（5 例、12 例、4 例、19 例、13 例）であり、主な中止理由は有害事象（1 例、8 例、1 例、7 例、10 例）、同意撤回（2 例、1 例、1 例、5 例、1 例）であった。

主要評価項目である FAS における投与後 7 週の ADPS³⁷⁾のベースラインからの変化量は表 33 のとおりであり、本剤 10、20 及び 30 mg/日群においてプラセボ群との間に統計学的な有意差は認められなかった。

表 33 投与後 7 週の ADPS のベースラインからの変化量 (FAS、LOCF)

投与群	評価例数	ADPS		変化量 ^{a) b)}	プラセボとの比較 ^{b)}	
		ベースライン	投与後 7 週		群間差 [95%信頼区間]	p 値 ^{c)}
プラセボ群	88	6.01 ± 1.201	4.54 ± 1.890	-1.45 ± 0.172		
プレガバリン群	85	6.07 ± 1.468	4.62 ± 2.063	-1.41 ± 0.175	0.03 [-0.45, 0.52]	0.8911
本剤 10 mg/日群	90	5.78 ± 1.235	3.95 ± 1.817	-1.87 ± 0.170	-0.42 [-0.99, 0.15]	0.1995
本剤 20 mg/日群	93	5.85 ± 1.354	4.05 ± 1.877	-1.81 ± 0.167	-0.37 [-0.93, 0.20]	0.2886
本剤 30 mg/日群	90	5.91 ± 1.278	4.17 ± 1.737	-1.74 ± 0.170	-0.30 [-0.87, 0.27]	0.4704

平均値 ± 標準偏差

a) 最小二乗平均値 ± 標準誤差

b) 投与群を固定効果、ベースラインの ADPS を共変量とした共分散分析モデルに基づく。

c) 本剤各用量群とプラセボ群との比較における検定の多重性は Dunnett 法により調整した。プレガバリン群とプラセボ群の比較における検定の多重性は調整を行っていない。

有害事象は、プラセボ群の 53.4% (47/88 例)、プレガバリン群の 58.1% (50/86 例)、本剤 10 mg/日群の 48.9% (44/90 例)、本剤 20 mg/日群の 63.4% (59/93 例)、本剤 30 mg/日群の 73.3% (66/90 例) に認められた。死亡は、本剤 20 mg/日群の 2 例（自殺既遂 2 例）に認められたが、治験薬との因果関係は否定されている。その他の重篤な有害事象は、プラセボ群の 3 例（尿路感染、熱傷及びリンパ節転移各 1 例）、プレガバリン群の 2 例（肺炎・脳幹梗塞及び骨髄炎各 1 例）、本剤 10 mg/日群の 1 例（硝子体出血 1 例）、本剤 20 mg/日群の 3 例（胃腸炎、糖尿病性網膜症及び肺炎各 1 例）、本剤 30 mg/日群の 2 例（認知障害及び気管支炎各 1 例）に認められ、本剤 30 mg/日群の認知障害 1 例については、治験薬との因果関係は否定されていない。

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、プラセボ群 15.9% (14/88 例)、プレガバリン群 36.0% (31/86 例)、本剤 10 mg/日群 17.8% (16/90 例)、本剤 20 mg/日群 30.1% (28/93 例)、本剤 30 mg/日群 47.8% (43/90 例) に認められ、主な事象は、傾眠 (5 例、12 例、8 例、12 例、19 例)、浮動性めまい (2 例、9 例、4 例、10 例、15 例)、歩行障害 (0 例、3 例、1 例、7 例、2 例)、末梢性浮腫 (0 例、2 例、2 例、2 例、5 例) であった。

バイタルサイン（仰臥位及び立位血圧、脈拍数）について、臨床的に意味のある変動は認められなかった。また、心電図について、本剤 30 mg/日群 1 例に治験薬投与終了時に軽度で一過性の心房細動が認められたが、翌日に消失した。

以上より申請者は、DPNP 患者に対して、本剤 10、20 及び 30 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、安全性に大きな問題はないと考えることを説明した。

37) 起床後に、過去 24 時間の疼痛を 0（痛みなし）～10（想像できる最悪の痛み）の 11 段階で評価した。毎日測定された疼痛スコアの 1 週間の平均値を ADPS とした。

7.3 第Ⅲ相試験

7.3.1 DPNP 患者を対象とした第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-2 (二重盲検期)、5.3.5.2-1 (長期投与期) : J303 試験< 年 月～年 月 (二重盲検期)、年 月～年 月 (長期投与期) >)

① 二重盲検期

DPNP 患者 (目標被験者数 750 例 (日本人 450 例)、プラセボ群 300 例、本剤 15、20 及び 30 mg/日群各 150 例) を対象に、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 4 つの国又は地域 (日本 155 施設、韓国 35 施設、台湾 16 施設及びマレーシア 7 施設) で実施された。

本試験は、漸増期 1～2 週間、固定用量期 12～13 週で構成された。用法・用量は、プラセボ又は本剤 5 (本剤 15 mg/日群) 又は 10 (本剤 20 又は 30 mg/日群) mg/日から開始し、本剤 15 mg/日群では増量幅 5 mg/日、増量間隔 1 週間で本剤 15 mg/日まで漸増し 1 日 1 回経口投与、本剤 20 又は 30 mg/日群では増量幅 10 mg/日、増量間隔 1 週間で本剤 20 又は 30 mg/日まで漸増し 1 日 2 回経口投与することとされた。また、本剤の継続投与を希望する患者は、長期投与期に移行可能とされた。

無作為化症例 834 例 (プラセボ群 334 例、本剤 15 mg/日群 166 例、本剤 20 mg/日群 168 例、本剤 30 mg/日群 166 例; 以下同順) のうち、治験薬未投与例 7 例 (3 例、0 例、3 例、1 例)、GCP 違反 3 例 (1 例、2 例、0 例、0 例) を除いた 824 例 (330 例、164 例、165 例、165 例) が安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団の mITT 集団であった。安全性解析対象集団のうち中止例は 79 例 (25 例、12 例、18 例、24 例) であり、主な中止理由は有害事象 (7 例、4 例、3 例、10 例)、同意撤回 (9 例、5 例、7 例、10 例) であった。

主要評価項目である mITT 集団における投与第 14 週の ADPS³⁷⁾のベースラインからの変化量は表 34 のとおりであり、本剤 30 mg/日群とプラセボ群との間に統計学的な有意差が認められたが、本剤 15 mg/日群及び 20 mg/日群ではプラセボ群との間に統計学的な有意差は認められなかった。

表 34 投与第 14 週の ADPS のベースラインからの変化量 (mITT 集団)

投与群	ADPS (OC)		変化量 ^{a)}	プラセボとの比較 ^{b)}	
	ベースライン	投与第 14 週		群間差 [95%信頼区間]	p 値 ^{c)}
プラセボ群	5.59 ± 1.012 (330)	4.22 ± 1.820 (310)	-1.31 ± 0.095		
本剤 15 mg/日群	5.59 ± 0.929 (164)	4.24 ± 1.944 (153)	-1.34 ± 0.136	-0.03 [-0.35, 0.30]	0.8773
本剤 20 mg/日群	5.57 ± 0.899 (165)	4.14 ± 1.685 (151)	-1.47 ± 0.135	-0.15 [-0.48, 0.17]	0.3494
本剤 30 mg/日群	5.55 ± 0.967 (165)	3.73 ± 1.845 (142)	-1.81 ± 0.136	-0.50 [-0.82, -0.17]	0.0027

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

a) 最小二乗平均値 ± 標準誤差

b) 週ごとの ADPS の欠測値を、MNAR メカニズムを仮定の下、シフトパラメータを伴う pattern mixture 法を用いた nonfuture dependence モデルに基づく多重補完法により補完し、補完後のデータセットに対して、投与群、週、投与群と週の交互作用を固定効果、週を反復効果、ベースラインの ADPS を共変量とした MMRM (誤差分散の共分散構造: unstructured) による解析を行い、Rubin の方法により併合した。

c) 本剤各用量群とプラセボ群との比較における検定の多重性は以下のように調整した。

- ・ 本剤 20 mg/日群及び 30 mg/日群とプラセボ群との比較については、それぞれ有意水準を両側 0.025 として検定を行った。
- ・ 本剤 15 mg/日群とプラセボ群との比較は、上記の 2 つの比較がいずれも有意であった場合には有意水準を両側 0.05、2 つの比較のいずれかが有意であった場合には有意水準を両側 0.025 として検定を行うこととし、2 つの比較のいずれも有意でなかった場合には検定を行わないこととした。

有害事象は、プラセボ群の 61.2% (202/330 例)、本剤 15 mg/日群の 68.3% (112/164 例)、本剤 20 mg/日群の 68.5% (113/165 例)、本剤 30 mg/日群の 77.6% (128/165 例) に認められた。死亡は、本剤 20 mg/日群 2 例 (溺死及び死亡各 1 例) に認められたが、治験薬との因果関係は否定されている。その他の重篤な有害事象は、プラセボ群の 11 例 (腎周囲膿瘍、肝細胞癌、脳梗塞、白内障、急性心筋梗塞、狭心症、肺障害、穿孔性十二指腸潰瘍、胆管炎、糖尿病性足病変及び粉碎骨折各 1 例)、本剤 15 mg/日群の 4 例

(上腕骨骨折、糖尿病網膜症、緑内障及び硝子体出血各1例)、本剤20 mg/日群の6例(複視、気管支炎、浮腫、意識消失、気胸及び良性前立腺肥大症各1例)、本剤30 mg/日群の11例(ALT増加・AST増加、急性腎盂腎炎、くも膜下出血、糖尿病、手骨折、肺の悪性新生物、ラクナ梗塞、第二度房室ブロック、複視、第3度熱傷及び皮下組織膿瘍各1例)に認められ、プラセボ群の胆管炎1例、本剤20 mg/日群の浮腫及び意識消失各1例、本剤30 mg/日群のALT増加・AST増加及び複視各1例については、治験薬との因果関係は否定されていない。治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、プラセボ群の10.3% (34/330例)、本剤15 mg/日群の23.2% (38/164例)、20 mg/日群の18.8% (31/165例)及び30 mg/日群の36.4% (60/165例) (以下同順)に認められ、主な事象は傾眠(13例、13例、16例、24例)、浮動性めまい(3例、7例、13例、15例)、末梢性浮腫(2例、3例、3例、9例)及び体重増加(0例、2例、3例、9例)であった。

バイタルサイン(血圧及び脈拍数)について、臨床的に意味のある変動は認められなかった。心電図について、本剤15 mg/日群で心電図ST部分上昇1例が認められたが、無処置で回復し、治験薬との因果関係は否定されている。

② 長期投与期

二重盲検期14週間の投与を完了した患者(目標被験者数:完了例として150例以上(日本人100例以上))を対象に、本剤の長期投与時の安全性及び有効性を検討するため、非盲検非対照試験が3つの国又は地域(日本155施設、韓国33施設及び台湾16施設)で実施された。

本試験は、漸増期4週間、用量調整期48週間で構成され、漸増期の用法・用量は、本剤10 mg/日より投与を開始し、投与後2週に本剤20 mg/日に増量することとされ、いずれも1日2回経口投与することとされた。用量調整期の用法・用量は、被験者の状態に応じて本剤20又は30 mg/日を1日2回経口投与することとされた。

総投与症例214例全例が安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団であった。安全性解析対象集団のうち、中止例は42例であり、主な中止理由は、有害事象21例、同意撤回19例であった。

安全性解析対象集団における最終評価時の最頻用量の分布は、10 mg/日1.9% (4/214例)、20 mg/日16.4% (35/214例)、30 mg/日81.8% (175/214例)であった。

有効性評価項目であるSF-MPQ³⁸⁾のVASの経時推移は表35のとおりであった。

38) 以下の3つのパートから構成され、スコアが高いほど痛みが強い

- ・ 15の痛み表現語(11項目の感覚表現語及び4項目の感情表現語について0[まったくない]から3[強くある]の4段階で評価)
- ・ VAS(疼痛強度について100 mm長の水平線上で0 mm[まったく痛みなし]から100 mm[これ以上の痛みはないくらい痛い]の間で評価)
- ・ 現在の疼痛強度(疼痛強度について0[まったく痛みなし]から5[耐え難い痛み]の6段階で評価)。

表 35 VAS の経時推移 (有効性解析対象集団、OC)

	プラセボ群 ^{a)}	本剤群 ^{a)}
漸増期開始時	44.3 ± 20.35 (87)	40.7 ± 20.41 (127)
漸増期 2 週	39.6 ± 20.72 (84)	42.3 ± 19.49 (120)
用量調整期開始時	36.5 ± 21.08 (84)	38.7 ± 19.32 (121)
用量調整期 4 週	35.2 ± 21.02 (84)	34.4 ± 19.62 (125)
用量調整期 8 週	35.9 ± 20.62 (83)	35.6 ± 20.17 (117)
用量調整期 12 週	35.1 ± 22.15 (81)	35.1 ± 19.99 (113)
用量調整期 16 週	34.2 ± 21.70 (81)	34.3 ± 19.91 (114)
用量調整期 20 週	33.1 ± 21.98 (75)	35.2 ± 20.18 (111)
用量調整期 24 週	33.9 ± 20.48 (76)	33.3 ± 20.89 (109)
用量調整期 28 週	33.7 ± 21.18 (75)	34.1 ± 20.65 (107)
用量調整期 32 週	32.9 ± 20.97 (74)	34.7 ± 20.63 (105)
用量調整期 36 週	32.8 ± 20.58 (73)	32.3 ± 19.19 (104)
用量調整期 40 週	33.0 ± 20.85 (72)	33.2 ± 21.30 (100)
用量調整期 44 週	30.1 ± 19.63 (73)	33.1 ± 20.95 (98)
用量調整期 48 週	30.5 ± 20.60 (73)	31.6 ± 20.87 (96)
最終評価時 (LOCF)	31.4 ± 21.28 (87)	32.9 ± 21.21 (127)

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)、単位 (mm)

a) 二重盲検期における投与群

有害事象は、91.1% (195/214 例) に認められた。死亡は 1 例 (溺死) に認められ、本剤との因果関係は否定されていない。その他の重篤な有害事象は、24 例 (卵巣嚢胞 2 例、肋骨骨折・AST 増加・冠動脈疾患、黄斑浮腫・糖尿病性ケトアシドーシス、靭帯断裂・尺骨神経損傷、白内障、心筋梗塞、手骨折、大腿骨頸部骨折、出血性腸憩室、胃食道逆流性疾患、結腸癌、網膜剥離、尿路感染、膵癌、急性膵炎、緑内障、第 7 脳神経麻痺、交通事故、末梢動脈閉塞性疾患、下肢骨折、仙骨骨折及び鎖骨骨折各 1 例) に認められ、心筋梗塞及び AST 増加各 1 例については、本剤との因果関係は否定されていない。

本剤との因果関係が否定されなかった有害事象は、27.6% (59/214 例) に認められ、主な事象は、傾眠 (17 例)、浮動性めまい (13 例) であった。

バイタルサイン (血圧及び脈拍数) 及び心電図について、臨床的に意味のある変動は認められなかった。

以上より申請者は、DPNP 患者において、本剤 30 mg/日の有効性が示され、本剤 20 又は 30 mg/日を長期投与したときの安全性に大きな問題はなく、有効性も維持されると考えることを説明した。

7.3.2 PHN 患者を対象とした第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-3 (二重盲検期)、5.3.5.2-2 (長期投与期): J304 試験 < 年 月 ~ 年 月 (二重盲検期)、年 月 ~ 年 月 (長期投与期) >)

① 二重盲検期

PHN 患者 (目標被験者数 750 例 (日本人 500 例)、プラセボ群 300 例、本剤 15、20 及び 30 mg/日群各 150 例) を対象に、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 6 つの国又は地域³⁹⁾で実施された。

本試験は、漸増期 1~2 週間、固定用量期 12~13 週で構成された。用法・用量は、プラセボ又は本剤 5 (本剤 15 mg/日群) 又は 10 (本剤 20 又は 30 mg/日群) mg/日から開始し、本剤 15 mg/日群では増量幅 5 mg/日、増量間隔 1 週間で本剤 15 mg/日まで漸増し 1 日 1 回経口投与、本剤 20 又は 30 mg/日群では増量幅 10 mg/日、増量間隔 1 週間で本剤 20 又は 30 mg/日まで漸増し 1 日 2 回経口投与することとされた。また、本剤の継続投与を希望する患者は、長期投与期に移行可能とされた。

無作為化症例 765 例 (プラセボ群 304 例、本剤 15 mg/日群 153 例、本剤 20 mg/日群 153 例、本剤 30

39) 日本 124 施設、韓国 25 施設、台湾 13 施設、シンガポール 4 施設、マレーシア 5 施設、タイ 5 施設

mg/日群 155 例; 以下同順) のうち、GCP 違反があったプラセボ群の 1 例、治験薬未投与であった本剤 15 mg/日群の例 1 例を除いた 763 例 (303 例、152 例、153 例、155 例) が安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団の mITT 集団であった。安全性解析対象集団のうち中止例は 94 例 (38 例、16 例、25 例、15 例) であり、主な中止理由は同意撤回 (25 例、7 例、9 例、10 例)、有害事象 (7 例、6 例、12 例、4 例) であった。

主要評価項目である mITT 集団における投与第 14 週の ADPS³⁷⁾のベースラインからの変化量は表 36 のとおりであり、本剤 15 mg/日群、20 mg/日群及び 30 mg/日群とプラセボ群との間に統計学的な有意差が認められた。

表 36 投与第 14 週の ADPS のベースラインからの変化量 (mITT 集団)

投与群	ADPS (OC)		変化量 ^{a) b)}	プラセボとの比較 ^{b)}	
	ベースライン	投与第 14 週		群間差 [95%信頼区間]	p 値 ^{c)}
プラセボ群	5.75 ± 1.130 (303)	4.40 ± 2.115 (263)	-1.20 ± 0.099		
本剤 15 mg/日群	5.69 ± 1.044 (152)	3.99 ± 1.855 (136)	-1.61 ± 0.138	-0.41 [-0.74, -0.07]	0.0170
本剤 20 mg/日群	5.70 ± 1.015 (153)	3.99 ± 1.839 (129)	-1.68 ± 0.141	-0.47 [-0.81, -0.14]	0.0058
本剤 30 mg/日群	5.65 ± 1.025 (155)	3.71 ± 1.797 (139)	-1.97 ± 0.137	-0.77 [-1.10, -0.44]	<0.0001

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

a) 最小二乗平均値 ± 標準誤差

b) 週ごとの ADPS の欠測値を、MNAR メカニズムを仮定の下、シフトパラメータを伴う pattern mixture 法を用いた nonfuture dependence モデルに基づく多重補完法により補完し、補完後のデータセットに対して、投与群、週、投与群と週の交互作用を固定効果、週を反復効果、ベースラインの ADPS を共変量とした MMRM (誤差分散の共分散構造: unstructured) による解析を行い、Rubin の方法により併合した。

c) 本剤各用量群とプラセボ群との比較における検定の多重性は以下のように調整した。

- ・ 本剤 20 mg/日群及び 30 mg/日群とプラセボ群との比較については、それぞれ有意水準を両側 0.025 として検定を行った。
- ・ 本剤 15 mg/日群とプラセボ群との比較は、上記の 2 つの比較がいずれも有意であった場合には有意水準を両側 0.05、2 つの比較のいずれかが有意であった場合には有意水準を両側 0.025 として検定を行うこととし、2 つの比較のいずれも有意でなかった場合には検定を行わないこととした。

有害事象は、プラセボ群の 51.8% (157/303 例)、本剤 15 mg/日群の 60.5% (92/152 例)、本剤 20 mg/日群の 66.7% (102/153 例)、本剤 30 mg/日群の 72.9% (113/155 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、プラセボ群の 5 例 (胃腸管腺腫、前立腺癌、メニエール病、急性心筋梗塞及び橈骨骨折各 1 例)、本剤 15 mg/日群の 5 例 (肋骨骨折、肺炎、大腿骨骨折、靭帯捻挫及び蜂巣炎各 1 例)、本剤 20 mg/日群の 2 例 (発熱・インフルエンザ・尿路感染及び骨折各 1 例)、本剤 30 mg/日群の 3 例 (兎径ヘルニア、心電図変化及び意識変容状態各 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。

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、プラセボ群の 12.9% (39/303 例)、本剤 15 mg/日群の 28.3% (43/152 例)、本剤 20 mg/日群の 35.3% (54/153 例)、本剤 30 mg/日群の 44.5% (69/155 例) に認められ、主な事象は、傾眠 (10 例、18 例、26 例、35 例)、浮動性めまい (9 例、9 例、13 例、22 例) であった。

バイタルサイン (血圧及び脈拍数) について、臨床的に意味のある変動は認められなかった。心電図について、本剤 30 mg/日群で心電図変化 (1 例) が認められ、心筋疾患が疑われたため心臓カテーテル検査が実施されたが、冠動脈に狭窄は認められなかった。当該症例は、重篤な有害事象として報告されたが、治験薬との因果関係は否定されている。

② 長期投与期

二重盲検期 14 週間の投与を完了した患者 (目標被験者数: 完了例として 150 例以上 (日本人 100 例以上)) を対象に、本剤の長期投与時の安全性及び有効性を検討するため、非盲検非対照試験が 6 つの国

又は地域⁴⁰⁾で実施された。

本試験は、漸増期 4 週間、用量調整期 48 週間で構成され、漸増期の用法・用量は、本剤 10 mg/日より投与を開始し、投与後 2 週に本剤 20 mg/日に増量することとされ、いずれも 1 日 2 回経口投与することとされた。用量調整期の用法・用量は、被験者の状態に応じて本剤 20 又は 30 mg/日を 1 日 2 回経口投与することとされた。

総投与症例 237 例全例が安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団であった。安全性解析対象集団のうち、中止例は 55 例であり、主な中止理由は、同意撤回（31 例）、有害事象（15 例）であった。

安全性解析対象集団における最終評価時の最頻用量の分布は、10 mg/日 4.2%（10/237 例）、20 mg/日 17.7%（42/237 例）、30 mg/日 78.1%（185/237 例）であった。

有効性評価項目である SF-MPQ の VAS の経時推移は表 37 のとおりであった。

表 37 VAS の経時推移（有効性解析対象集団、OC）

	プラセボ群 ^{a)}	本剤群 ^{a)}
漸増期開始時	47.5 ± 22.82 (93)	41.0 ± 20.06 (144)
漸増期 2 週	43.2 ± 23.78 (92)	43.1 ± 19.95 (137)
用量調整期開始時	41.0 ± 24.47 (90)	38.4 ± 20.06 (133)
用量調整期 4 週	35.3 ± 22.94 (87)	34.5 ± 20.24 (137)
用量調整期 8 週	35.0 ± 23.00 (85)	34.4 ± 21.09 (134)
用量調整期 12 週	32.5 ± 22.14 (80)	35.3 ± 21.08 (130)
用量調整期 16 週	31.3 ± 21.34 (76)	34.1 ± 21.15 (127)
用量調整期 20 週	31.2 ± 21.19 (75)	33.7 ± 22.19 (128)
用量調整期 24 週	32.0 ± 21.95 (77)	31.7 ± 21.31 (124)
用量調整期 28 週	30.4 ± 21.40 (73)	31.9 ± 21.10 (118)
用量調整期 32 週	31.1 ± 21.10 (73)	30.9 ± 21.29 (117)
用量調整期 36 週	29.4 ± 21.70 (73)	31.8 ± 21.92 (117)
用量調整期 40 週	29.3 ± 21.81 (70)	31.3 ± 21.81 (115)
用量調整期 44 週	27.1 ± 22.12 (70)	30.8 ± 21.92 (115)
用量調整期 48 週	27.8 ± 23.97 (69)	29.0 ± 21.10 (115)
最終評価時 (LOCF)	31.0 ± 24.61 (93)	31.3 ± 22.19 (144)

平均値 ± 標準偏差（評価例数）、単位（mm）

a) 二重盲検期における投与群

有害事象は、85.7%（203/237 例）に認められた。死亡例は 1 例（自殺）が認められたが、本剤との因果関係は否定されている。その他の重篤な有害事象は、20 例（大腸ポリープ切除、蜂巣炎、鼻ポリープ切除、一過性脳虚血発作、子宮線維症、急性心筋梗塞、出血性胃潰瘍、肺炎、乳癌、心筋虚血、胃癌、心房細動、肝細胞癌、解離性障害、大腿骨骨折、下肢骨折、高血糖、裂傷、交通事故及び便秘各 1 例）に認められ、いずれも本剤との因果関係は否定されている。

本剤との因果関係が否定されなかった有害事象は、39.7%（94/237 例）に認められ、主な事象は、傾眠（32 例）、浮動性めまい（24 例）、体重増加（17 例）であった。

バイタルサイン（血圧及び脈拍数）について、臨床的に意味のある変動は認められなかった。心電図について、心房粗動及び急性心筋梗塞による心電図の異常（各 1 例）が認められた。

以上より申請者は、PHN 患者において、本剤 15、20 及び 30 mg/日の有効性が示され、本剤 20 又は 30 mg/日を長期投与したときの安全性に大きな問題はなく、有効性も維持されると考えることを説明した。

7.3.3 腎機能低下を伴う DPNP 又は PHN 患者を対象とした第Ⅲ相試験(CTD 5.3.5.2-3: J313 試験< 年 月～ 年 月>)

40) 日本 123 施設、韓国 25 施設、台湾 13 施設、シンガポール 4 施設、マレーシア 5 施設、タイ 5 施設

中等度から重度の腎機能低下⁴¹⁾を有する DPNP 又は PHN 患者（目標被験者数: 35 例）を対象に、本剤の安全性及び有効性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

本試験は、漸増期 2 週間、固定用量期 12 週間で構成され、漸増期の用法・用量は、中等度腎機能障害集団では本剤 5 mg/日より投与を開始し、投与後 1 週に本剤 10 mg/日に増量することとし、いずれも 1 日 2 回経口投与することとされ、重度腎機能障害集団では本剤 2.5 mg/日より投与を開始し、投与後 1 週に本剤 5 mg/日に増量することとし、いずれも 1 日 1 回経口投与することとされた。固定用量期の用法・用量は、中等度腎機能障害集団では本剤 15 mg/日を 1 日 2 回経口投与、重度腎機能障害集団では本剤 7.5 mg/日を 1 日 1 回経口投与することとされた。

治験薬の投与を受けた 35 例（中等度腎機能障害集団 30 例、重度腎機能障害集団 5 例；以下同順）全例が安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団であった。中止例は、5 例（4 例、1 例）であり、主な中止理由は、有害事象（4 例、0 例）であった。

有効性評価項目である投与第 14 週の ADPS のベースラインからの変化量は表 38 のとおりであった。

表 38 投与第 14 週の ADPS のベースラインからの変化量（有効性解析対象集団）

	ADPS (OC)		変化量 ^{a)}
	ベースライン	投与第 14 週	
中等度腎機能障害集団	5.65 ± 1.049 (30)	3.81 ± 1.834 (26)	-1.79 ± 0.335
高度腎機能障害集団	5.97 ± 1.275 (5)	3.83 ± 3.082 (4)	-2.07 ± 0.871

平均値±標準偏差（評価例数）

a) 最小二乗平均値±標準誤差

週ごとの ADPS の欠測値を、MNAR メカニズムを仮定の下、シフトパラメータを伴う pattern mixture 法を用いた nonfuture dependence モデルに基づく多重補完法により補完し、補完後のデータセットに対して、腎機能障害の程度、週、腎機能障害の程度と週の交互作用を固定効果、週を反復効果、ベースラインの ADPS を共変量とした MMRM（誤差分散の共分散構造: unstructured）による解析を行い、Rubin の方法により併合した。

有害事象は、中等度腎機能障害集団の 83.3%（25/30 例）、重度腎機能障害集団の 80.0%（4/5 例）に認められたが、死亡は認められなかった。その他の重篤な有害事象は、中等度腎機能障害集団の 1 例（狭心症）に認められたが、本剤との因果関係は否定されている。

本剤との因果関係が否定されなかった有害事象は、中等度腎機能障害集団の 30%（9/30 例）に認められ、主な事象は傾眠（4 例）、浮動性めまい（2 例）であった。重度腎機能障害集団では、本剤との因果関係が否定されなかった有害事象の発現は認められなかった。

バイタルサイン（血圧及び脈拍数）及び心電図について、臨床的に意味のある変動は認められなかった。

以上より申請者は、中等度から重度の腎機能低下を有する DPNP 又は PHN の患者に本剤 7.5 又は 15 mg/日を投与したときの安全性及び有効性に大きな問題はないと考えることを説明した。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 本剤の臨床データパッケージについて

7.R.1.1 J303 試験及び J304 試験の計画時に検討した内容について

機構は、DPNP 患者対象第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-2: J303 試験）及び PHN 患者対象第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-3: J304 試験）は、DPNP 患者対象第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.1-1: J202 試験）の成績に基づき計画され、PHN を対象とした第Ⅱ相試験は実施されていなかったことを踏まえ、J303 試験及び J304 試験の計

41) 中等度腎機能障害: CLcr が 30~59 mL/min/1.73 m² の患者、重度腎機能障害: CLcr が 15~29 mL/min/1.73 m² の患者

画時に検討した内容について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、神経障害性疼痛は体性感覚神経系の損傷や疾患によって引き起こされる痛みと定義され、DPNP 及び PHN はともに末梢の知覚神経の障害及び変性が認められ類似の疼痛症状を呈すること (Wall and Melzack's Textbook of Pain, 5th Edition. Churchill Livingstone; 2005) を説明した。また申請者は、カルシウムチャンネル $\alpha 2\delta-1$ サブユニットに対するリガンドは、カルシウムチャンネルの機能を抑制することで、神経伝達物質の放出を抑制することが報告されていることから、本剤は DPNP 及び PHN の双方に同様の薬効を発揮できると考えたことを説明した。また申請者は、本剤は主に腎排泄によって消失することから (6.2.2 参照)、薬物動態は腎機能の影響を受けるものの、糖尿病性腎症の合併等により腎機能が著しく悪化している状態でなければ、疾患の違いにより用量調節が必要なほどに薬物動態が異なることはないと考えたことを説明した。さらに申請者は、本剤と同じカルシウムチャンネル $\alpha 2\delta-1$ サブユニットに対するリガンドであるプレガバリンでは DPNP 及び PHN に対して疾患に関わらず同様の有効性及び安全性を示していることから (Diabet Med 2011; 28: 109-16、日本ペインクリニック学会誌 2010; 17: 141-52)、本剤も疾患に関わらず同様の有効性及び安全性を示す可能性が高いと考えたことを説明した。

以上を踏まえ申請者は、末梢性神経障害性疼痛の代表的な疾患である DPNP を対象とした第Ⅱ相試験で本剤の用量設定を行い、その結果に基づき DPNP 及び PHN を対象とした第Ⅲ相検証的試験を計画したことを説明した。

7.R.1.2 J202 試験を踏まえた J303 試験及び J304 試験の試験デザインの適切性について

機構は、J202 試験では、主要評価項目である ADPS のベースラインからの変化量について、本剤各用量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こと (表 33) を踏まえ、J303 試験及び J304 試験のデザインについて検討した内容を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- J202 試験においては ADPS のベースラインからの変化量について本剤各用量群とプラセボ群との間に統計学的な有意差は認められなかったが、J202 試験と同時期に米国で実施した DPNP 患者対象米国第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.1-4: U201 試験) における ADPS のベースラインからの変化量は表 39 のとおりであり、検定の多重性は調整されていない結果であるものの、本剤 15 mg/日群、20 mg/日群及び 30 mg/日群とプラセボ群との間に統計学的な有意差が認められた。

表 39 投与後 5 週の ADPS のベースラインからの変化量 (FAS, LOCF)

投与群 ^{a)}	評価例数	ADPS		変化量 ^{b)}	プラセボとの比較 ^{c)}	
		ベースライン	投与後 5 週		群間差 [95%信頼区間]	p 値 ^{d)}
プラセボ群	108	7.00 ± 1.591	5.14 ± 2.639	-1.79 ± 0.216		
プレガバリン群	50	6.63 ± 1.354	4.84 ± 2.223	-1.84 ± 0.317	-0.05 [-0.81, 0.70]	0.8916
本剤 5 mg/日群	55	6.88 ± 1.173	4.84 ± 2.276	-2.01 ± 0.302	-0.22 [-0.95, 0.51]	0.5569
本剤 10 mg/日群	56	6.79 ± 1.664	4.48 ± 2.476	-2.32 ± 0.299	-0.53 [-1.25, 0.20]	0.1544
本剤 15 mg/日群	51	6.56 ± 1.654	3.90 ± 2.292	-2.73 ± 0.314	-0.94 [-1.69, -0.19]	0.0137
本剤 20 mg/日群	56	6.69 ± 1.556	4.05 ± 2.473	-2.67 ± 0.299	-0.88 [-1.61, -0.16]	0.0171
本剤 30 mg/日群	57	6.75 ± 1.430	3.96 ± 2.579	-2.80 ± 0.296	-1.01 [-1.74, -0.29]	0.0060

平均値 ± 標準偏差

a) 本剤 5 mg/日群、10 mg/日群及び 15 mg/日群は 1 日 1 回投与、本剤 20 mg/日群及び 30 mg/日群はそれぞれ本剤 10 mg 及び 15 mg を 1 日 2 回投与

b) 最小二乗平均値 ± 標準誤差

c) 投与群を固定効果、ベースラインの ADPS を共変量とした共分散分析モデルに基づく

d) U201 試験は探索的試験であるため、検定の多重性の調整は行わず、すべての比較について有意水準両側 0.05 として検定を行った

- J202 試験と U201 試験の試験成績の違いに影響を及ぼした要因について検討したところ、ADPS のベースライン値 (平均値) は J202 試験及び U201 試験でそれぞれ 5.78 ~ 6.07 及び 6.56 ~ 7.00 であり、

J202 試験において低値であったことが要因の1つと考えられた。しかしながら、疼痛に対する臨床試験において疼痛スコア4以上の患者を組み入れることは一般的かつ妥当な基準であること⁴²⁾、J202 試験を実施したアジア地域では ADPS のベースライン値が米国と比較して低い患者が多く、ADPS のベースライン値が比較的低い患者を除外することは、試験成績の一般化の観点から適切ではないと考えたことから、J303 試験及び J304 試験において ADPS のベースライン値に係る選択基準は J202 試験と同様に4以上とした。

- 一方で、J303 試験及び J304 試験では、観察期に疼痛強度が安定しない被験者等を除外するため、スクリーニング時に SF-MPQ の VAS が 90 mm 以上の患者及び無作為化時（又は治験薬投与開始時）に SF-MPQ の VAS が 90 mm 以上又は観察期に疼痛スコアが1日でも9以上ある患者を除外基準として設定した。

以上を踏まえ申請者は、J202 試験において ADPS のベースラインからの変化量について本剤各用量群とプラセボ群との間に統計学的な有意差は認められなかったものの、J202 試験及び U201 試験の成績から本剤の有効性及び安全性は期待できると考え、J202 試験及び U201 試験の成績に基づき J303 試験及び J304 試験の実施を計画したことは適切であったと考えることを説明した。

7.R.1.3 J303 試験及び J304 試験を基に本剤の有効性及び安全性について検討することの適切性について

機構は、J303 試験及び J304 試験の成績を踏まえ、DPNP 及び PHN に対する本剤の有効性及び安全性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、J303 試験及び J304 試験の主要評価項目である投与第14週の ADPS のベースラインからの変化量について、J304 試験においては検討したすべての用量で有効性が認められた一方で（表36）、J303 試験では本剤 30 mg/日のみで有効性が認められた（表34）ことを説明した。また申請者は、J303 試験及び J304 試験で副次評価項目として設定された SF-MPQ の VAS、BPI-SF⁴³⁾（この24時間の平均の痛み）及び PGIC⁴⁴⁾は表40のとおりであり、J303 試験及び J304 試験のいずれにおいても主要評価項目と同様に本剤 30 mg/日では有効性が認められ、DPNP 及び PHN のいずれに対しても本剤の有効性は認められたと考えることを説明した。その上で申請者は、J303 試験及び J304 試験ではプラセボとの差及び有効性が認められた用量が一部異なっていたが、ベースラインの ADPS（平均値）は J303 試験で 5.58、J304 試験で 5.71 であり、ベースラインの ADPS の違いが影響を及ぼした可能性が考えられること（7.R.3.2 参照）、腎機能正常及び軽度腎機能障害被験者の内訳は、J303 試験でそれぞれ 53.3%及び 46.6%、J304 試験でそれぞれ 30.7%及び 69.1%であり、腎機能の違いが影響を及ぼした可能性も否定できないと考えられたこと（7.R.3.2 参照）を説明した。

42) Guideline on clinical medicinal products intended for the treatment of neuropathic pain. European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use; 2007

43) 疼痛重症度（24時間以内の最も強い疼痛、最も弱い疼痛、及び平均の疼痛、並びに現在の疼痛）と機能障害の程度から構成される。疼痛重症度は11段階（0 [痛くない] から10 [これ以上の痛みは考えられない]）、機能障害の程度は11段階（0 [支障なし] から10 [完全な支障となった]）で評価する。

44) 患者の全般的な状態の変化を7段階（1 [非常に改善した] から7 [非常に悪化した]）で評価する。

表 40 J303 試験及び J304 試験（二重盲検期）における投与後 14 週の SF-MPQ の VAS、BPI-SF、PGIC（mITT 集団）

	評価例数	SF-MPQ の VAS ^{a)}		BPI-SF（この 24 時間の平均の痛み） ^{a)}		PGIC	
		変化量 ^{b)}	プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{c)}	変化量 ^{b)}	プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{c)}	「かなり改善した」以上の被験者 ^{d)}	
J303 試験	プラセボ群	330	-16.6 ± 19.56			85 (25.8)	
	本剤 15 mg/日群	164	-16.8 ± 19.28	-0.4 [-4.1, 3.3]	-1.4 ± 1.80	0.0 [-0.3, 0.3]	41 (25.0)
	本剤 20 mg/日群	165	-18.1 ± 19.36	-1.9 [-5.6, 1.7]	-1.6 ± 1.66	-0.1 [-0.4, 0.2]	47 (28.5)
	本剤 30 mg/日群	165	-22.5 ± 21.72	-5.9 [-9.5, -2.2]	-1.6 ± 1.84	-0.2 [-0.5, 0.1]	58 (35.2)
J304 試験	プラセボ群	303	-13.6 ± 20.13			78 (25.7)	
	本剤 15 mg/日群	152	-18.7 ± 18.37	-5.1 [-8.8, -1.4]	-1.7 ± 1.57	-0.5 [-0.8, -0.2]	53 (34.9)
	本剤 20 mg/日群	153	-19.3 ± 18.37	-5.7 [-9.4, -1.9]	-1.6 ± 1.67	-0.4 [-0.8, -0.1]	48 (31.4)
	本剤 30 mg/日群	155	-21.4 ± 18.50	-7.8 [-11.5, -4.1]	-1.8 ± 1.60	-0.6 [-0.9, -0.3]	50 (32.3)

a) 欠測値は LOCF により補完した。

b) 平均値 ± 標準偏差、単位 (mm)

c) 投与群を固定効果、ベースライン値を共変量とした共分散分析モデルに基づく。

d) 該当被験者数 (割合)、中止例は「かなり改善した」未満として扱った。

e) ベースラインにおける BPI-SF（この 24 時間の平均の痛み）の評価が欠測であった 1 例を除く 302 例での評価

さらに申請者は、J303 試験及び J304 試験における主な有害事象の発現状況は表 41 のとおりであり、試験間で安全性プロファイルが大きく異なる可能性は示唆されなかったことを踏まえると、DPNP 及び PHN における本剤の安全性に大きな差異はないと考えることを説明した。

表 41 J303 試験及び J304 試験（二重盲検期）における主な有害事象の発現状況

	J303 試験				J304 試験			
	プラセボ群	本剤群			プラセボ群	本剤群		
		15 mg/日群	20 mg/日群	30 mg/日群		15 mg/日群	20 mg/日群	30 mg/日群
評価例数	330	164	165	165	303	152	153	155
すべての有害事象	202 (61.2)	112 (68.3)	113 (68.5)	128 (77.6)	157 (51.8)	92 (60.5)	102 (66.7)	113 (72.9)
中止に至った有害事象	13 (3.9)	4 (2.4)	7 (4.2)	16 (9.7)	12 (4.0)	8 (5.3)	16 (10.5)	12 (7.7)
重篤な有害事象	11 (3.3)	4 (2.4)	8 (4.8)	11 (6.7)	5 (1.7)	5 (3.3)	2 (1.3)	3 (1.9)
主な事象								
傾眠	13 (3.9)	14 (8.5)	20 (12.1)	24 (14.5)	11 (3.6)	20 (13.2)	26 (17.0)	37 (23.9)
鼻咽頭炎	42 (12.7)	22 (13.4)	24 (14.5)	27 (16.4)	26 (8.6)	13 (8.6)	16 (10.5)	20 (12.9)
浮動性めまい	7 (2.1)	8 (4.9)	14 (8.5)	18 (10.9)	10 (3.3)	10 (6.6)	15 (9.8)	24 (15.5)
末梢性浮腫	4 (1.2)	8 (4.9)	4 (2.4)	14 (8.5)	1 (0.3)	3 (2.0)	6 (3.9)	4 (2.6)
浮腫	0	2 (1.2)	2 (1.2)	2 (1.2)	2 (0.7)	2 (1.3)	6 (3.9)	11 (7.1)
体重増加	2 (0.6)	4 (2.4)	5 (3.0)	11 (6.7)	1 (0.3)	7 (4.6)	8 (5.2)	8 (5.2)
挫傷	6 (1.8)	2 (1.2)	3 (1.8)	9 (5.5)	0	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (1.3)
糖尿病性網膜症	16 (4.8)	8 (4.9)	3 (1.8)	6 (3.6)	0	0	0	0
糖尿病性ニューロパチー	10 (3.0)	7 (4.3)	5 (3.0)	8 (4.8)	0	0	0	1 (0.6)
便秘	8 (2.4)	3 (1.8)	3 (1.8)	5 (3.0)	2 (0.7)	3 (2.0)	2 (1.3)	7 (4.5)
関節痛	4 (1.2)	7 (4.3)	2 (1.2)	5 (3.0)	2 (0.7)	2 (1.3)	1 (0.7)	3 (1.9)
背部痛	7 (2.1)	4 (2.4)	4 (2.4)	4 (2.4)	2 (0.7)	1 (0.7)	6 (3.9)	2 (1.3)
下痢	6 (1.8)	2 (1.2)	2 (1.2)	1 (0.6)	7 (2.3)	3 (2.0)	6 (3.9)	2 (1.3)
低血糖症	11 (3.3)	2 (1.2)	4 (2.4)	1 (0.6)	0	0	0	0
血中 CK 増加	4 (1.2)	3 (1.8)	1 (0.6)	5 (3.0)	6 (2.0)	1 (0.7)	5 (3.3)	4 (2.6)
歩行障害	0	1 (0.6)	2 (1.2)	3 (1.8)	0	2 (1.3)	5 (3.3)	3 (1.9)
高血圧	5 (1.5)	5 (3.0)	5 (3.0)	3 (1.8)	6 (2.0)	0	0	2 (1.3)
頭痛	5 (1.5)	4 (2.4)	2 (1.2)	3 (1.8)	9 (3.0)	1 (0.7)	2 (1.3)	4 (2.6)
回転性めまい	0	3 (1.8)	0	5 (3.0)	1 (0.3)	0	1 (0.7)	2 (1.3)

発現例数（発現割合 (%)）

以上を踏まえ申請者は、DPNP を対象として実施した J202 試験を踏まえて実施した J303 試験及び J304 試験の成績に基づき、本剤の DPNP 及び PHN に対する本剤の有効性及び安全性が認められたと判断することは適切と考えることを説明した。

機構は、以下のように考える。

DPNP 及び PHN はともに体性感覚神経系の障害が認められることに起因する病態であること、本剤はカルシウムチャンネル $\alpha 2\delta$ -1 サブユニットに結合し、脊髄後角における神経伝達物質の放出を抑制すると考えられることを踏まえると、DPNP 及び PHN に対して同様に有効性が期待されることから、DPNP を対象とした第Ⅱ相試験である J202 試験及び U201 試験の成績に基づいて試験デザインを検討した上で、第Ⅲ相試験として DPNP を対象とした J303 試験及び PHN を対象とした J304 試験を計画したことに大きな問題はない。また、J303 試験及び J304 試験において有効性が認められた本剤の用量群は異なっていたものの、少なくとも両試験において本剤 30 mg/日では有効性が認められたことを踏まえると、本剤が DPNP 及び PHN に対してともに有効性を示すと考えることは可能である。なお、本剤の臨床データパッケージの適切性については、専門協議における検討を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.2 国際共同試験による評価について

7.R.2.1 内因性及び外因性の民族的要因について

機構は、DPNP 患者対象第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-2: J303 試験）及び PHN 患者対象第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-3: J304 試験）を国際共同試験として実施したことについて、本剤の有効性及び安全性に影響を及ぼす内因性及び外因性民族的要因をどのように考慮したのか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、内因性の民族的要因について、以下のように検討したことを説明した。

- 健康成人に本剤を単回及び反復経口投与したとき、 C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は用量にほぼ比例して増加した。また、本薬未変化体の血漿中蛋白結合率は 23.4~25.5%と低いこと、本薬は代謝を大きく受けず、主に未変化体として尿中に排泄されたことから、本薬は民族的影響を受けやすい薬物ではないと考える（6.2 参照）。さらに、日本人、韓国人及び中国人の薬物動態パラメータを比較したところ、民族間で明らかな違いは認められなかった（6.R.1 参照）。
- 日本人、韓国人、及び台湾人の成人の身長及び体重に明らかな違いは認められず⁴⁵⁾、これらの民族の被験者背景は類似していると考えられる。

また申請者は、外因性の民族的要因について、以下のように検討したことを説明した。

- DPNP に伴う疼痛に関する医療環境について、20~79 歳の糖尿病の有病率は日本で 7.3%、韓国で 9.0%、及び台湾で 5.7%であり⁴⁶⁾、大きな罹病率の差異は認められない。また、DPNP の診断では、アキレス腱反射、振動覚検査及び痛覚検査等が行われ、韓国及び台湾でもほとんどの施設でこれらの検査が実施されている（末梢神経; 2002; 12: 225-7）。
- 日本では帯状疱疹患者の 10~15%が、海外では 7~27%が PHN を有していると報告されており⁴⁷⁾、日本及び海外で患者の割合はほぼ同様である。また、PHN は国際疼痛学会にて「急性帯状疱疹後の皮膚分節の皮膚の変化を伴った慢性の疼痛」と定義されており、疼痛の発症時期については規定されていないものの、PHN の確定診断は帯状疱疹の発症後数カ月以上経過していることが共通の条件と認識とされている。

45) 厚生労働省. 平成 20 年国民健康・栄養調査報告. 2008. p.185-219.、The survey report of 6th Korean Human Scale direct measurement. Final report. 2010. 88, 211,373, Taiwan National Health Research Institutes. <http://nahsit-form.ibms.sinica.edu.tw/node/14>（最終確認日：2018 年 8 月）

46) International Diabetes Federation. Diabetes Atlas 4th ed. 2009. <https://www.idf.org/e-library/epidemiology-research/diabetes-atlas/21-atlas-4th-edition.html>（最終確認日：2018 年 8 月）

47) 帯状疱疹 Up-to-Date—帯状疱疹から PHN まで. 診断と治療社; 2012. p64-7, Pain Pract 2008; 8: 45-56

- 日本において末梢性神経障害性疼痛を含む神経障害性疼痛に対しては薬物療法が標準的な治療方法とされ、三環系抗うつ薬、セロトニン／ノルアドレナリン再取り込み阻害剤（デュロキセチン等）、及びカルシウムチャンネル $\alpha_2\delta$ リガンド（プレガバリン、ガバペンチン）が第一選択薬とされている。韓国及び台湾では、それらのうち一部の薬剤が第二選択薬となっているものの、神経障害性疼痛の薬物治療に用いられる薬剤は、日本、韓国及び台湾でほぼ同じである⁴⁸⁾。また、本剤の同種同効薬であるプレガバリンは日本と韓国では末梢性神経障害性疼痛の適応を同一の用量で有し、台湾では日本及び韓国とほぼ同じ用量にて DPNP び PHN に対してそれぞれ適応を有している。
- J303 試験及び J304 試験（二重盲検期）の主要評価項目である ADPS の評価方法について、疼痛レベルのスコアリングにおける参加国・地域間での差異を最小化するために、患者対応ガイダンスを作成し、実施医療機関の治験コーディネーターに共有した。またすべての実施国の治験担当医師及び治験コーディネーターに対して、発足研究会（Investigator Meeting）又は治験コーディネーター向けの説明会で、疼痛レベルのスコアリングを被験者に適切に実施してもらうよう、同一の内容を治験依頼者から説明・トレーニングを行った。

以上を踏まえ申請者は、本剤の有効性及び安全性を評価する上で、内因性及び外因性の民族的要因は大きな影響を与えないと考えられたことから、J303 試験及び J304 試験をアジア国際共同試験として実施することは適切であると判断したことを説明した。

7.R.2.2 J303 試験及び J304 試験における有効性及び安全性の国・地域での差異について

機構は、J303 試験及び J304 試験における参加国・地域間での有効性及び安全性の結果の差異について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤の薬物動態に国・地域間で大きな差異は認められなかったこと（6.R.1 参照）を説明した上で、主要評価項目である、第 14 週の ADPS のベースラインからの変化量の本剤各投与群とプラセボ群との差について、実施国・地域別での部分集団解析の結果は表 42 のとおりであり、実施国・地域間で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。

48) 神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン 改訂第 2 版. 真興交易; 2016. p.29-31、J Korean Soc Spine Surg 2011; 18: 246-53、Journal of Neurology and Epidemiology 2013; 1: 3-14.

表 42 J303 試験及び J304 試験（二重盲検期）における実施国・地域別の ADPS のベースラインからの変化量（mITT 集団）

実施国	投与群	J303 試験		J304 試験	
		変化量	プラセボ群との群間差 [95%信頼区間]	変化量	プラセボ群との群間差 [95%信頼区間]
日本	プラセボ群	-1.30 ± 0.109 (240)	-	-1.27 ± 0.111 (245)	-
	本剤 15 mg/日群	-1.33 ± 0.155 (119)	-0.03 [-0.40, 0.34]	-1.69 ± 0.158 (121)	-0.42 [-0.80, -0.04]
	本剤 20 mg/日群	-1.28 ± 0.155 (118)	0.02 [-0.35, 0.39]	-1.65 ± 0.160 (121)	-0.38 [-0.76, 0.00]
	本剤 30 mg/日群	-1.84 ± 0.155 (120)	-0.54 [-0.91, -0.17]	-1.98 ± 0.156 (124)	-0.71 [-1.09, -0.33]
韓国	プラセボ群	-1.37 ± 0.277 (46)	-	-0.91 ± 0.256 (40)	-
	本剤 15 mg/日群	-1.40 ± 0.372 (24)	-0.03 [-0.94, 0.88]	-1.36 ± 0.320 (24)	-0.45 [-1.26, 0.35]
	本剤 20 mg/日群	-1.92 ± 0.348 (29)	-0.55 [-1.42, 0.33]	-1.92 ± 0.343 (22)	-1.02 [-1.86, -0.17]
	本剤 30 mg/日群	-1.78 ± 0.351 (29)	-0.41 [-1.29, 0.47]	-2.07 ± 0.337 (21)	-1.17 [-2.00, -0.34]
台湾	プラセボ群	-1.30 ± 0.312 (36)	-	-0.82 ± 0.523 (11)	-
	本剤 15 mg/日群	-1.49 ± 0.502 (15)	-0.19 [-1.35, 0.96]	-0.39 ± 0.845 (4)	0.43 [-1.52, 2.38]
	本剤 20 mg/日群	-2.48 ± 0.581 (11)	-1.18 [-2.48, 0.11]	-0.93 ± 0.810 (5)	-0.11 [-2.00, 1.77]
	本剤 30 mg/日群	-1.64 ± 0.569 (11)	-0.34 [-1.61, 0.93]	-1.88 ± 0.781 (5)	-1.06 [-2.90, 0.78]
マレーシア	プラセボ群	-1.37 ± 0.605 (8)	-		
	本剤 15 mg/日群	-0.80 ± 0.699 (6)	0.57 [-, -]		
	本剤 20 mg/日群	-1.19 ± 0.647 (7)	0.17 [-, -]		
	本剤 30 mg/日群	-1.64 ± 0.765 (5)	-0.27 [-, -]		

最小二乗平均値士標準誤差（評価例数）

週ごとの ADPS の欠測値を、MNAR メカニズムを仮定の下、シフトパラメータを伴う pattern mixture 法を用いた nonfuture dependence モデルに基づく多重補完法により補完し、補完後のデータセットに対して、投与群、週、投与群と週の交互作用を固定効果、週を反復効果、ベースラインの ADPS を共変量とした MMRM（誤差分散の共分散構造: unstructured）による解析を行い、Rubin の方法により併合した。

次に申請者は、J303 試験及び J304 試験における実施国・地域別の主な有害事象の発現状況は表 43 及び表 44 のとおりであり、プラセボ群及び本剤群において韓国における有害事象の発現割合が他の国及び地域と比較して低かったことを説明した。その上で、本剤群とプラセボ群における有害事象の発現割合の差は実施国・地域間で大きな差異は認められなかったことを踏まえると、実施国・地域間における安全性に大きな差異はないと考えることを説明した。

表 43 J303 試験（二重盲検期）における実施国・地域別の主な有害事象の発現状況

	日本		韓国		台湾		マレーシア	
	プラセボ群	30 mg/日群	プラセボ群	30 mg/日群	プラセボ群	30 mg/日群	プラセボ群	30 mg/日群
評価例数	240	120	46	29	36	11	8	5
すべての有害事象	148 (61.7)	97 (80.8)	25 (54.3)	16 (55.2)	24 (66.7)	10 (90.9)	5 (62.5)	5 (100.0)
中止に至った有害事象	7 (2.9)	11 (9.2)	4 (8.7)	4 (13.8)	2 (5.6)	1 (9.1)	0	0
重篤な有害事象	6 (2.5)	7 (5.8)	1 (2.2)	3 (10.3)	3 (8.3)	0	1 (12.5)	1 (20.0)
主な事象								
鼻咽頭炎	37 (15.4)	25 (20.8)	4 (8.7)	2 (6.9)	1 (2.8)	0	0	0
傾眠	8 (3.3)	21 (17.5)	2 (4.3)	0	2 (5.6)	3 (27.3)	1 (12.5)	0
浮動性めまい	0	13 (10.8)	5 (10.9)	3 (10.3)	2 (5.6)	2 (18.2)	0	0
末梢性浮腫	4 (1.7)	10 (8.3)	0	2 (6.9)	0	2 (18.2)	0	0
体重増加	1 (0.4)	9 (7.5)	0	1 (3.4)	1 (2.8)	1 (9.1)	0	0
関節痛	2 (0.8)	3 (2.5)	1 (2.2)	2 (6.9)	0	0	1 (12.5)	0
健忘	0	0	0	2 (6.9)	0	0	0	0
ALT 増加	0	0	0	2 (6.9)	0	0	0	0
糖尿病性ニューロパチー	10 (4.2)	8 (6.7)	0	0	0	0	0	0
挫傷	5 (2.1)	8 (6.7)	0	1 (3.4)	1 (2.8)	0	0	0
糖尿病性網膜症	13 (5.4)	6 (5.0)	0	0	3 (8.3)	0	0	0

発現例数（発現割合（%））

表 44 J304 試験（二重盲検期）における実施国・地域別の主な有害事象の発現状況

	日本		韓国		台湾	
	プラセボ群	30 mg/日群	プラセボ群	30 mg/日群	プラセボ群	30 mg/日群
評価例数	245	124	40	21	11	5
すべての有害事象	128 (52.2)	95 (76.6)	15 (37.5)	9 (42.9)	10 (90.9)	5 (100.0)
中止に至った有害事象	11 (4.5)	10 (8.1)	0	1 (4.8)	1 (9.1)	0
重篤な有害事象	4 (1.6)	3 (2.4)	1 (2.5)	0	0	0
主な事象						
傾眠	11 (4.5)	31 (25.0)	0	2 (9.5)	0	2 (40.0)
浮動性めまい	8 (3.3)	21 (16.9)	1 (2.5)	2 (9.5)	1 (9.1)	0
鼻咽頭炎	24 (9.8)	19 (15.3)	1 (2.5)	1 (4.8)	1 (9.1)	0
腹部膨満	0	0	1 (2.5)	2 (9.5)	1 (9.1)	0
浮腫	1 (0.4)	9 (7.3)	1 (2.5)	1 (4.8)	0	1 (20.0)
便秘	2 (0.8)	7 (5.6)	0	0	0	0
体重増加	1 (0.4)	7 (5.6)	0	1 (4.8)	0	0

発現例数（発現割合（%））

以上を踏まえ申請者は、J303 試験及び J304 試験における有効性及び安全性に国・地域間で大きな差異はなく、J303 試験及び J304 試験の成績を基に日本人患者における本剤の有効性及び安全性を評価することは可能と考えることを説明した。

機構は、以上について了承し、本剤の国際共同試験に基づいて日本人 DPNP 及び PHN 患者における本剤の有効性及び安全性を評価することは可能と考える。

7.R.3 本剤の有効性について

7.R.3.1 主要評価項目の解析方法について

機構は、DPNP 患者対象第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-2: J303 試験）及び PHN 患者対象第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-3: J304 試験）における主要評価項目の解析方法について、中止例の取扱いを踏まえて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、J303 試験及び J304 試験における主要解析方法の設定理由について、以下のように説明した。

- DPNP 及び PHN の患者に対する本剤の有効性について、可能な限り現実に近い状況を想定した下で治療効果を評価することが望ましいと考えたことから、治験薬の投与を継続できない試験中止例については、治験薬投与を継続したと仮定するのではなく、中止時以降は治験薬の投与なしに試験を継続したと仮定して投与 14 週時点の疼痛改善効果を評価することが適切と考えた。なお、現実には中止後に治験薬以外の疼痛治療薬が投与される可能性もあるものの、J303 試験及び J304 試験では中止後の併用薬情報及び疼痛スコアを収集していなかったことから、治験薬投与期間中の併用禁止薬は中止後も併用禁止とする状況を想定して有効性を評価することとした。
- その上で、J303 試験及び J304 試験では、治験薬投与 14 週時点における ADPS のベースラインからの変化量を評価するため、以下のように、MNAR の欠測メカニズムの仮定の下、pattern mixture 法を用いた nonfuture dependence モデルに基づく多重補完法により中止後の ADPS データを補完し、解析を行った。
 - 投与群、年齢、性別及び全評価時点での ADPS を共変量とした Markov Chain Monte Carlo 法を用いて単調な欠測パターンデータを生成する。
 - 生成した単調欠測パターンデータに対して、投与群、年齢、性別及び当該評価時点より前の評価時点での ADPS を共変量とした Regression with Predictive Mean Matching 法を用いて欠測値を

補完し、完全データセットを生成する。その際、中止直後の最初の ADPS データは delta (シフトパラメータ × Regression with Predictive Mean Matching の残差標準偏差 × 0~1 を範囲とする一様分布からの確率変数) だけ疼痛スコアを悪化させる。シフトパラメータは、中止理由が有害事象又は効果不十分の場合に 1.0、その他の理由の場合には 0.5 とした。

- ▶ 補完後の ADPS が 10 を超えている場合は 10 に置換する。また、効果不十分による中止被験者で、補完後の ADPS が当該被験者のベースライン ADPS よりも良いスコアの場合には、当該被験者のベースライン ADPS に置換する。
- ▶ 上記により補完された各データセットに対し、投与群、週、週と投与群の交互作用を固定効果、週を反復効果、ベースラインの ADPS を共変量とした MMRM (誤差分散の共分散構造: unstructured) による解析を行い、Rubin の方法により結果を併合した。
- 以上のように、中止後は治験薬を投与しない状況下で試験を継続したと仮定して中止直後の ADPS データが中止直前よりも悪化するように補完しており、適用可能な補完方法としては最も適切であったと考える。

また申請者は、シフトパラメータを中止理由が有害事象、効果不十分、その他の理由によってそれぞれ (3.0, 3.0, 1.5) 及び (5.0, 5.0, 2.5) とした場合の解析も行ったところ、いずれの場合も主要解析と統計学的及び臨床的な解釈、結論が異なることはなく、両試験ともに試験の中止割合が低かったことから (J303 試験 [二重盲検期] 9.5%、J304 試験 [二重盲検期] 12.3%)、シフトパラメータの影響は限定的であったと考えられることを説明した。

さらに申請者は、主要解析では、治験薬投与中止直後に中止理由及びシフトパラメータに応じて ADPS が悪化した後は治験薬投与を継続している被験者の ADPS の平均推移と同様の傾向で推移すると仮定しているものの、この仮定の根拠が不十分であるため、治験薬投与中止直後の悪化後の疼痛状態がそのまま継続することを想定した解析及びいずれの投与群の被験者も治験薬投与中止後はプラセボ群の被験者と同様の推移となると想定した解析も実施し、当該解析においても主要解析と同様の結果が得られたことを説明した。

以上より申請者は、J303 試験及び J304 試験で認められた本剤の DPNP 及び PHN に対する有効性について問題ないと考えられることを説明した。

機構は、J303 試験及び J304 試験の有効性評価について以下のように考える。

- J303 試験及び J304 試験の主要解析の計画について、治験薬投与中止後のデータ収集を行わない計画としたことに基づいて治療効果の評価方針及び解析方法が計画されているが、本来であれば評価すべき治療効果を予め検討した上で、それに基づき解析計画及びデータ収集の方法を計画すべきであった。
- しかしながら、本剤の治療効果の評価にあたって、治験薬投与中止後に投与される疼痛治療薬の効果も含めて評価するのではなく、治験薬投与中止後は治験薬の投与なしに試験を継続したと仮定して評価することは許容可能である。
- 慢性疼痛患者における治験薬投与中止後の疼痛スコアの推移については十分な根拠が存在せず、予測することは困難であることから、疼痛スコアの推移に関して主要解析とは異なる想定に基づいた解析も実施して評価したことは適切である。また、主要解析とその他の解析結果で同様の結果が得られていることから、主要解析の結果から得られた結論に大きな問題はない。
- 以上より、J303 試験及び J304 試験の成績から本剤の有効性は示されていると考える。

7.R.3.2 有効性に影響を及ぼす背景因子について

機構は、本剤の有効性に影響を及ぼす可能性がある背景因子について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、DPNP 患者対象第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-2: J303 試験）及び PHN 患者対象第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-3: J304 試験）における投与第 14 週の ADPS のベースラインからの変化量について、患者背景別の部分集団解析結果は表 45 のとおりであり、ベースライン時の ADPS が 6 未満の集団及び CLcr が 90 mL/min 以上の集団においてプラセボ群との群間差が小さくなる傾向が認められたことを説明した。

表 45 J303 試験及び J304 試験（二重盲検期）における患者背景別の ADPS のベースラインからの変化量（mITT 集団）

背景因子		投与群	J303 試験		J304 試験	
			変化量	プラセボ群との群間差 [95%信頼区間] ^{a)}	変化量	プラセボ群との群間差 [95%信頼区間] ^{a)}
性別	男性	プラセボ群	-1.26 ± 0.111 (239)	-	-0.91 ± 0.121 (177)	-
		本剤 15 mg/日群	-1.27 ± 0.163 (111)	-0.01 [-0.39, 0.38]	-1.38 ± 0.163 (96)	-0.47 [-0.87, -0.07]
		本剤 20 mg/日群	-1.30 ± 0.156 (120)	-0.04 [-0.41, 0.34]	-1.48 ± 0.169 (91)	-0.57 [-0.98, -0.16]
		本剤 30 mg/日群	-1.81 ± 0.152 (129)	-0.55 [-0.92, -0.18]	-1.66 ± 0.163 (96)	-0.75 [-1.15, -0.35]
	女性	プラセボ群	-1.46 ± 0.185 (91)	-	-1.62 ± 0.160 (126)	-
		本剤 15 mg/日群	-1.47 ± 0.244 (53)	-0.01 [-0.61, 0.59]	-2.00 ± 0.238 (56)	-0.38 [-0.94, 0.18]
年齢	65 歳未満	本剤 20 mg/日群	-1.92 ± 0.266 (45)	-0.46 [-1.09, 0.18]	-1.96 ± 0.234 (62)	-0.35 [-0.90, 0.21]
		本剤 30 mg/日群	-1.81 ± 0.298 (36)	-0.35 [-1.04, 0.33]	-2.49 ± 0.232 (59)	-0.88 [-1.43, -0.33]
		プラセボ群	-1.22 ± 0.119 (194)	-	-1.30 ± 0.172 (102)	-
		本剤 15 mg/日群	-1.45 ± 0.171 (97)	-0.23 [-0.64, 0.18]	-1.59 ± 0.250 (47)	-0.29 [-0.88, 0.31]
	65 歳以上	本剤 20 mg/日群	-1.45 ± 0.167 (101)	-0.23 [-0.63, 0.17]	-1.78 ± 0.273 (39)	-0.48 [-1.11, 0.15]
		本剤 30 mg/日群	-1.81 ± 0.168 (98)	-0.59 [-1.00, -0.19]	-1.94 ± 0.212 (64)	-0.63 [-1.17, -0.10]
体重	中央値未満	プラセボ群	-1.45 ± 0.158 (136)	-	-1.15 ± 0.121 (201)	-
		本剤 15 mg/日群	-1.18 ± 0.222 (67)	0.26 [-0.27, 0.80]	-1.62 ± 0.167 (105)	-0.47 [-0.87, -0.06]
		本剤 20 mg/日群	-1.50 ± 0.227 (64)	-0.05 [-0.60, 0.49]	-1.64 ± 0.164 (114)	-0.49 [-0.89, -0.09]
		本剤 30 mg/日群	-1.81 ± 0.226 (67)	-0.36 [-0.90, 0.18]	-2.00 ± 0.181 (91)	-0.84 [-1.27, -0.42]
	中央値以上	プラセボ群	-1.52 ± 0.133 (172)	-	-1.45 ± 0.141 (149)	-
		本剤 15 mg/日群	-1.46 ± 0.192 (84)	0.06 [-0.40, 0.52]	-1.77 ± 0.202 (72)	-0.31 [-0.80, 0.17]
罹病期間	中央値未満	本剤 20 mg/日群	-1.64 ± 0.189 (84)	-0.12 [-0.57, 0.34]	-1.75 ± 0.194 (81)	-0.29 [-0.76, 0.18]
		本剤 30 mg/日群	-1.74 ± 0.214 (67)	-0.21 [-0.71, 0.28]	-2.16 ± 0.194 (77)	-0.70 [-1.17, -0.23]
		プラセボ群	-1.09 ± 0.135 (158)	-	-0.96 ± 0.137 (154)	-
		本剤 15 mg/日群	-1.21 ± 0.191 (80)	-0.12 [-0.58, 0.34]	-1.47 ± 0.188 (80)	-0.51 [-0.96, -0.05]
	中央値以上	本剤 20 mg/日群	-1.30 ± 0.191 (81)	-0.21 [-0.67, 0.25]	-1.60 ± 0.201 (72)	-0.64 [-1.12, -0.16]
		本剤 30 mg/日群	-1.86 ± 0.175 (98)	-0.77 [-1.20, -0.34]	-1.79 ± 0.192 (78)	-0.83 [-1.29, -0.37]
CLcr	≥60 かつ <90 mL/min	プラセボ群	-1.51 ± 0.138 (160)	-	-1.19 ± 0.132 (166)	-
		本剤 15 mg/日群	-1.48 ± 0.194 (80)	0.03 [-0.44, 0.49]	-1.82 ± 0.201 (70)	-0.62 [-1.09, -0.15]
		本剤 20 mg/日群	-1.51 ± 0.207 (72)	0.00 [-0.49, 0.49]	-1.90 ± 0.203 (72)	-0.70 [-1.18, -0.23]
		本剤 30 mg/日群	-2.03 ± 0.196 (79)	-0.52 [-0.99, -0.05]	-2.18 ± 0.201 (71)	-0.99 [-1.46, -0.52]
	≥90 mL/min	プラセボ群	-1.13 ± 0.131 (170)	-	-1.22 ± 0.148 (137)	-
		本剤 15 mg/日群	-1.20 ± 0.189 (84)	-0.07 [-0.53, 0.38]	-1.43 ± 0.190 (82)	-0.22 [-0.69, 0.25]
ベースライン時の ADPS	6 未満	本剤 20 mg/日群	-1.44 ± 0.176 (93)	-0.31 [-0.74, 0.12]	-1.48 ± 0.193 (81)	-0.27 [-0.75, 0.21]
		本剤 30 mg/日群	-1.61 ± 0.188 (86)	-0.48 [-0.93, -0.03]	-1.79 ± 0.187 (84)	-0.58 [-1.05, -0.11]
		プラセボ群	-1.40 ± 0.144 (154)	-	-1.19 ± 0.121 (200)	-
		本剤 15 mg/日群	-1.52 ± 0.202 (78)	-0.13 [-0.61, 0.36]	-1.57 ± 0.162 (108)	-0.38 [-0.78, 0.02]
	6 以上	本剤 20 mg/日群	-1.73 ± 0.205 (75)	-0.33 [-0.82, 0.16]	-1.76 ± 0.160 (117)	-0.56 [-0.96, -0.17]
		本剤 30 mg/日群	-2.16 ± 0.205 (77)	-0.76 [-1.25, -0.27]	-2.00 ± 0.169 (102)	-0.81 [-1.21, -0.40]
有	6 未満	プラセボ群	-1.24 ± 0.125 (175)	-	-1.23 ± 0.171 (103)	-
		本剤 15 mg/日群	-1.17 ± 0.181 (86)	0.07 [-0.36, 0.50]	-1.68 ± 0.265 (43)	-0.45 [-1.07, 0.17]
		本剤 20 mg/日群	-1.25 ± 0.177 (90)	-0.01 [-0.43, 0.41]	-1.43 ± 0.292 (35)	-0.20 [-0.87, 0.46]
		本剤 30 mg/日群	-1.50 ± 0.179 (88)	-0.26 [-0.69, 0.17]	-1.92 ± 0.236 (53)	-0.69 [-1.26, -0.12]
	6 以上	プラセボ群	-1.25 ± 0.112 (207)	-	-1.39 ± 0.130 (167)	-
		本剤 15 mg/日群	-1.32 ± 0.160 (103)	-0.07 [-0.45, 0.32]	-1.48 ± 0.182 (83)	-0.09 [-0.53, 0.35]
有	6 未満	本剤 20 mg/日群	-1.15 ± 0.162 (100)	0.10 [-0.29, 0.48]	-1.48 ± 0.187 (82)	-0.09 [-0.53, 0.36]
		本剤 30 mg/日群	-1.38 ± 0.161 (104)	-0.13 [-0.52, 0.25]	-1.94 ± 0.180 (86)	-0.55 [-0.98, -0.11]
		プラセボ群	-1.40 ± 0.168 (123)	-	-0.98 ± 0.150 (136)	-
		本剤 15 mg/日群	-1.38 ± 0.239 (61)	0.02 [-0.55, 0.59]	-1.76 ± 0.209 (69)	-0.78 [-1.28, -0.27]
	6 以上	本剤 20 mg/日群	-1.97 ± 0.230 (65)	-0.57 [-1.13, -0.01]	-1.90 ± 0.210 (71)	-0.92 [-1.43, -0.41]
		本剤 30 mg/日群	-2.54 ± 0.238 (61)	-1.14 [-1.71, -0.57]	-2.01 ± 0.208 (69)	-1.03 [-1.53, -0.52]
有	プラセボ群	-1.20 ± 0.157 (128)	-	-0.89 ± 0.154 (111)	-	

併用禁止の前 治療薬に対す るウォッシュ アウト	無	本剤 15 mg/日群	-1.19 ± 0.220 (63)	0.01 [-0.52, 0.54]	-1.50 ± 0.241 (44)	-0.61 [-1.17, -0.05]
		本剤 20 mg/日群	-1.23 ± 0.210 (72)	-0.04 [-0.55, 0.48]	-1.77 ± 0.197 (67)	-0.88 [-1.37, -0.39]
		本剤 30 mg/日群	-1.73 ± 0.210 (71)	-0.53 [-1.04, -0.02]	-1.90 ± 0.206 (59)	-1.01 [-1.51, -0.50]
	プラセボ群	-1.39 ± 0.119 (202)	-	-1.39 ± 0.127 (192)	-	
	本剤 15 mg/日群	-1.43 ± 0.172 (101)	-0.05 [-0.46, 0.36]	-1.65 ± 0.169 (108)	-0.27 [-0.68, 0.15]	
	本剤 20 mg/日群	-1.65 ± 0.176 (93)	-0.26 [-0.68, 0.15]	-1.60 ± 0.194 (86)	-0.21 [-0.67, 0.24]	
	本剤 30 mg/日群	-1.87 ± 0.178 (94)	-0.49 [-0.91, -0.07]	-2.02 ± 0.180 (96)	-0.63 [-1.06, -0.20]	

最小二乗平均値±標準誤差 (評価例数)

a) 週ごとの ADPS の欠測値を、MNAR メカニズムを仮定の下、シフトパラメータを伴う pattern mixture 法を用いた nonfuture dependence モデルに基づく多重補完法により補完し、補完後のデータセットに対して、投与群、週、投与群と週の交互作用を固定効果、週を反復効果、ベースラインの ADPS を共変量とした MMRM (誤差分散の共分散構造: unstructured) による解析を行い、Rubin の方法により併合した。

その上で申請者は、慢性疼痛患者を対象としたプラセボ対照試験においてはベースラインの疼痛スコアが高いほど分析感度が高くなると報告されていることから (Pain 2012; 153: 1148-58)、ADPS のベースライン値が低い集団ではプラセボ群との群間差が小さくなったと考えられること、CLcr 90 mL/min 以上の被験者では CLcr 60 mL/min 以上 90 mL/min 未満の被験者と比較して本薬血漿中未変化体の曝露量が低いこと (6.R.2 参照) が ADPS の変化量に影響を及ぼした可能性はあるものの、少なくとも本剤 30 mg/日群ではいずれの部分集団でもプラセボ群よりも大きな改善が認められたことから、本剤の一定の有効性は期待できると考えることを説明した。

機構は、以上について了承するが、患者背景が有効性に及ぼす影響については、製造販売後に引き続き情報収集する必要があると考える。

機構は、以上の検討を踏まえ、本剤の有効性について特段の問題はないものと判断した。

7.R.4 安全性について

7.R.4.1 中枢神経系の有害事象について

機構は、本剤投与による中枢神経系の有害事象の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、DPNP 及び PHN 患者を対象とした第Ⅲ相試験⁴⁹⁾における中枢神経系の有害事象⁴⁹⁾の発現状況は表 46 のとおりであり、プラセボ群と比較して本剤群における発現割合が高くなる傾向が認められたこと、主に認められた有害事象は傾眠及び浮動性めまいであったこと、投与初期に発現割合が高い傾向が認められたこと、DPNP 及び PHN を対象とした試験において発現割合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、重篤な有害事象は J303 試験 (二重盲検期) のプラセボ群で 0.3% (1/330 例、脳梗塞)、本剤 20 mg/日群で 0.6% (1/165 例、意識消失)、本剤 30 mg/日群で 1.2% (2/165 例、ラクナ梗塞及びくも膜下出血各 1 例)、J303 試験 (長期投与期) で 0.5% (1/214 例、第 7 脳神経麻痺)、J304 試験 (二重盲検期) の本剤 30 mg/日群で 0.6% (1/155 例、意識変容状態)、J304 試験 (長期投与期) で 0.8% (2/237 例、解離性障害及び一過性脳虚血発作各 1 例) 認められたことを説明した。

49) MedDRA SOC 「神経系障害」及び「精神障害」に含まれる事象

表 46 J303 試験及び J304 試験における中枢神経系の有害事象の発現状況

DPNP 患者を対象とした臨床試験					
	J303 試験 (二重盲検期)				J303 試験 (長期投与期)
	プラセボ群	本剤 15 mg/日群	本剤 20 mg/日群	本剤 30 mg/日群	本剤 10~30 mg/日
評価例数	330	164	165	165	214
中枢神経系の有害事象	49 (14.8)	38 (23.2)	35 (21.2)	54 (32.7)	67 (31.3)
主な事象					
傾眠	13 (3.9)	14 (8.5)	20 (12.1)	24 (14.5)	20 (9.3)
浮動性めまい	7 (2.1)	8 (4.9)	14 (8.5)	18 (10.9)	16 (7.5)
糖尿病性ニューロパチー	10 (3.0)	7 (4.3)	5 (3.0)	8 (4.8)	4 (1.9)
不眠症	5 (1.5)	3 (1.8)	1 (0.6)	0	10 (4.7)
頭痛	5 (1.5)	4 (2.4)	2 (1.2)	3 (1.8)	7 (3.3)
知覚過敏	2 (0.6)	3 (1.8)	1 (0.6)	0	0
感覚鈍麻	1 (0.3)	1 (0.6)	1 (0.6)	3 (1.8)	1 (0.5)
体位性めまい	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)	3 (1.4)
健忘	0	0	0	2 (1.2)	1 (0.5)
振動覚低下	4 (1.2)	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	0
PHN 患者を対象とした臨床試験					
	J304 試験 (二重盲検期)				J304 試験 (長期投与期)
	プラセボ群	本剤 15 mg/日群	本剤 20 mg/日群	本剤 30 mg/日群	本剤 10~30 mg/日
評価例数	303	152	153	155	237
中枢神経系の有害事象	35 (11.6)	31 (20.4)	37 (24.2)	58 (37.4)	80 (33.8)
主な事象					
傾眠	11 (3.6)	20 (13.2)	26 (17.0)	37 (23.9)	36 (15.2)
浮動性めまい	10 (3.3)	10 (6.6)	15 (9.8)	24 (15.5)	26 (11.0)
不眠症	2 (0.7)	1 (0.7)	0	0	8 (3.4)
頭痛	9 (3.0)	1 (0.7)	2 (1.3)	4 (2.6)	5 (2.1)
振戦	0	0	0	3 (1.9)	1 (0.4)
感覚鈍麻	1 (0.3)	2 (1.3)	1 (0.7)	0	2 (0.8)
健忘	0	0	2 (1.3)	0	0
注意力障害	0	0	2 (1.3)	0	0

発現例数 (発現割合 (%))

さらに申請者は、国内外臨床試験⁵⁰⁾において意識消失関連⁵¹⁾の有害事象は 10 例(本剤群で失神が 4 例、意識消失が 3 例 (うち重篤 1 例)、意識変容状態が 2 例 (うち重篤 1 例)、低血糖性意識消失が 1 例)認められ、意識消失 2 例 (うち重篤 1 例) について本剤との因果関係は否定されなかったことを説明した。

以上を踏まえ申請者は、本剤投与時において傾眠及び浮動性めまい等の中枢神経系有害事象の発現割合が高かったこと、本剤投与時に重篤な事象を含む意識消失が認められたこと、めまい、傾眠及び意識消失により重大な事故につながる可能性があることから、添付文書においてめまい、傾眠及び意識消失の発現について注意喚起を行うとともに、高齢者に対しては慎重に投与を行うよう注意喚起することを説明した。

機構は、以上について了承するが、中枢神経系の有害事象のリスクについては、製造販売後に引き続き情報収集する必要があると考える。

7.R.4.2 転倒・外傷関連の有害事象について

機構は、本剤投与による転倒・外傷関連の有害事象の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

50) CTD 5.3.5.1-1: J202 試験、CTD 5.3.5.1-2: J303 試験 (二重盲検期)、CTD 5.3.5.1-3: J304 試験 (二重盲検期)、参考 CTD 5.3.5.1-4: U201 試験、CTD 5.3.5.2-1: J303 試験 (長期投与期)、CTD 5.3.5.2-2: J304 試験 (長期投与期)、CTD 5.3.5.2-3: J313 試験

51) MedDRA HLT 「意識障害 NEC」に含まれる事象から MedDRA PT 傾眠、昏迷、嗜眠、鎮静を除いた事象

申請者は、DPNP 及び PHN 患者を対象とした第Ⅲ相試験¹⁸⁾における転倒・外傷関連の有害事象⁵²⁾の発現状況は表 47 のとおりであり、プラセボ群と比較して本剤群における発現割合が高くなる傾向が認められたことを説明した。また申請者は、傾眠関連の有害事象⁵³⁾又はめまい関連の有害事象⁵⁴⁾が発現している期間内に転倒・外傷関連の有害事象が認められた被験者は J303 試験（二重盲検期）のプラセボ群で 0.3%（1/330 例）、本剤 15 mg/日群で 1.2%（2/164 例）、本剤 20 mg/日群で 1.2%（2/165 例）、本剤 30 mg/日群で 1.2%（2/165 例）、J303 試験（長期投与期）で 3.3%（7/214 例）、J304 試験（二重盲検期）のプラセボ群で 1.0%（3/303 例）、本剤 15 mg/日群で 0.7%（1/152 例）、本剤 20 mg/日群で 1.3%（2/153 例）、本剤 30 mg/日群で 1.3%（2/155 例）、J304 試験（長期投与期）で 1.7%（4/237 例）認められたことを説明した。さらに申請者は、本剤投与後に自動車事故が 3 例に認められたものの、同時期にめまい又は傾眠等が発現していた被験者は認められず、いずれも治験薬との因果関係は否定されたことを説明した。なお申請者は、転倒・外傷関連の有害事象の発現割合が年齢又は腎機能により大きく異なる傾向は認められなかったこと、高齢者において本剤投与後にめまい又は傾眠関連の有害事象が発現している期間内に骨折が 3 例に認められたことを説明した。

表 47 J303 試験及び J304 試験における転倒・外傷関連の有害事象の発現状況

DPNP 患者を対象とした臨床試験					
	J303 試験（二重盲検期）				J303 試験（長期投与期）
	プラセボ群	本剤 15 mg/日群	本剤 20 mg/日群	本剤 30 mg/日群	本剤 10～30 mg/日
評価例数	330	164	165	165	214
転倒・外傷関連の有害事象	18 (5.5)	13 (7.9)	12 (7.3)	21 (12.7)	51 (23.8)
主な事象					
挫傷	6 (1.8)	2 (1.2)	3 (1.8)	9 (5.5)	9 (4.2)
靭帯捻挫	1 (0.3)	2 (1.2)	2 (1.2)	3 (1.8)	9 (4.2)
肋骨骨折	2 (0.6)	0	0	0	7 (3.3)
皮膚擦過傷	1 (0.3)	1 (0.6)	0	4 (2.4)	2 (0.9)
熱傷	1 (0.3)	2 (1.2)	0	2 (1.2)	4 (1.9)
創傷	1 (0.3)	1 (0.6)	2 (1.2)	1 (0.6)	2 (0.9)
PHN 患者を対象とした臨床試験					
	J304 試験（二重盲検期）				J304 試験（長期投与期）
	プラセボ群	本剤 15 mg/日群	本剤 20 mg/日群	本剤 30 mg/日群	本剤 10～30 mg/日
評価例数	303	152	153	155	237
転倒・外傷関連の有害事象	9 (3.0)	6 (3.9)	6 (3.9)	8 (5.2)	23 (9.7)
主な事象					
挫傷	0	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (1.3)	4 (1.7)
転倒	3 (1.0)	2 (1.3)	2 (1.3)	2 (1.3)	4 (1.7)
靭帯捻挫	0	1 (0.7)	0	1 (0.6)	4 (1.7)

発現例数（発現割合（%））

以上を踏まえ申請者は、臨床試験成績に基づくと、本剤投与による傾眠又は浮動性めまいに起因する転倒・外傷が临床上大きな問題となる可能性は低いと考えるものの、めまい、傾眠及び意識消失の症状が発現した場合には重大な事故につながる可能性があること、特に高齢者においては、転倒を起こしたときの骨折リスクが大きいと考えられることから、添付文書において自動車の運転等の危険を伴う機械の操作に従事させないこと、及び、及び高齢者の転倒、骨折のリスクについて注意喚起を行うことを説明した。

機構は、以上について了承するが、転倒・外傷関連の有害事象のリスクについては、製造販売後に引

52) MedDRA SMQ「事故および損傷（広域）」に含まれる事象

53) MedDRA PT で以下に該当する事象

傾眠、疲労、昏迷、過眠症、鎮静、嗜眠、無感情、無力症、倦怠感、活動性低下、気力低下、不活発

54) MedDRA PT で以下に該当する事象

浮動性めまい、労作性めまい、体位性めまい、回転性めまい、迷路性回転性めまい、頭位性めまい

き続き情報収集する必要があると考える。

7.R.4.3 心血管系の有害事象について

機構は、本剤投与による心血管系への影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、DPNP 及び PHN 患者を対象とした第Ⅲ相試験¹⁸⁾における血圧及び脈拍数の異常変動⁵⁵⁾が認められた被験者の割合は表 48 のとおりであり、本剤群において異常変動が認められた被験者の割合が高くなる傾向は認められなかったことを説明した。

表 48 J303 試験及び J304 試験（二重盲検期）における血圧及び脈拍数の異常変動

			J303 試験				J304 試験			
			プラセボ群	本剤群			プラセボ群	本剤群		
				15 mg/日群	20 mg/日群	30 mg/日群		15 mg/日群	20 mg/日群	30 mg/日群
評価例数			330	164	165	165	303	152	153	155
脈拍数	臥位	増加	36 (10.9)	14 (8.5)	24 (14.5)	23 (13.9)	34 (11.2)	10 (6.6)	21 (13.7)	19 (12.3)
		減少	15 (4.5)	11 (6.7)	11 (6.7)	12 (7.3)	22 (7.3)	7 (4.6)	12 (7.8)	14 (9.0)
血圧	立位	上昇	88 (26.7)	50 (30.5)	52 (31.5)	64 (38.8)	77 (25.4)	44 (28.9)	41 (26.8)	31 (20.0)
		低下	135 (40.9)	59 (36.0)	64 (38.8)	65 (39.4)	118 (38.9)	64 (42.1)	70 (45.8)	63 (40.6)
	臥位	上昇	76 (23.0)	43 (26.2)	56 (33.9)	63 (38.2)	68 (22.4)	35 (23.0)	18 (11.8)	38 (24.5)
		低下	116 (35.2)	57 (34.8)	64 (38.8)	46 (27.9)	93 (30.7)	51 (33.6)	56 (36.6)	60 (38.7)

該当例数（割合（%））

また申請者は、J303 試験及び J304 試験における心血管系有害事象⁵⁶⁾は、J303 試験（二重盲検期）のプラセボ群で 4.5%（15/330 例）、本剤 15 mg/日群で 6.1%（10/164 例）、本剤 20 mg 群で 6.7%（11/165 例）、本剤 30 mg/日群で 4.8%（8/165 例）、J303 試験（長期投与期）で 13.6%（29/214 例）、J304 試験（二重盲検期）のプラセボ群で 3.6%（11/303 例）、本剤 15 mg/日群で 1.3%（2/152 例）、本剤 20 mg/日群で 1.3%（2/153 例）、本剤 30 mg/日群で 3.2%（5/155 例）、J304 試験（長期投与期）で 5.9%（14/237 例）に認められ、各試験の本剤群において有害事象の発現割合が高くなる傾向は認められなかったことを説明した。さらに申請者は、重篤な有害事象は J303 試験（二重盲検期）のプラセボ群で 0.6%（2/330 例、急性心筋梗塞、狭心症各 1 例）、本剤 30 mg/日群で 0.6%（1/165 例、第二度房室ブロック）、J303 試験（長期投与期）で 1.4%（3/214 例、冠動脈疾患、心筋梗塞、末梢動脈閉塞性疾患各 1 例）、J304 試験（二重盲検期）のプラセボ群で 0.3%（1/303 例、急性心筋梗塞）、本剤 30 mg/日群で 0.6%（1/155 例、心電図変化）、J304 試験（長期投与期）で 1.3%（3/237 例、急性心筋梗塞、心房細動、心筋虚血各 1 例）に認められ、J303 試験（長期投与期）の心筋梗塞（1 例）について本剤との因果関係は否定されなかったことを説明した。

機構は、本剤の DPNP、PHN 及び FM を対象とした臨床試験において本剤群で死亡例が認められたことを踏まえ、本剤投与時における心血管系への影響に起因する可能性及び注意喚起の必要性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤の DPNP 及び PHN を対象とした臨床試験における自殺既遂以外の死亡例は J303 試験（二重盲検期）において本剤 20 mg/日群の 2 例（死亡及び溺死各 1 例）、J303 試験（長期投与期）の 1 例（溺死）に認められたことを説明した。その上で申請者は、死亡例の経過及び因果関係の有無について以下のように説明した。

55) 血圧上昇：収縮時血圧がベースライン時より 20 mmHg 以上上昇又は拡張期血圧がベースライン時より 20 mmHg 以上上昇
 血圧低下：収縮時血圧がベースライン時より 20 mmHg 以上低下又は拡張期血圧がベースライン時より 20 mmHg 以上低下
 脈拍数増加：ベースライン時より 20 回/分以上増加
 脈拍数減少：ベースライン時より 20 回/分以上減少

56) MedDRA SOC 「心臓障害」及び「血管障害」並びに HLGT 「心血管系検査（酵素検査を除く）」に含まれる事象

- J303 試験（二重盲検期）で認められた死亡について、本剤投与 39 日目にベッドで死亡しているところを発見された。検死結果等の詳細情報は入手できず、治験責任医師は、治験薬との因果関係はないと判断した。合併症に冠動脈の粥状動脈硬化症、慢性虚血性心疾患、心拡大等があり、また本治験参加前年には前壁心筋梗塞と冠バイパス移植片粥状硬化症が発現したことを踏まえ、被験者素因により心血管系イベントが発現した可能性が高く、治験薬との因果関係はないと考える。
- J303 試験（二重盲検期）で認められた溺死について、本剤投与 50 日目の夜に自宅のバスタブで死亡した状態で発見された。治験責任医師は、ヒートショックが生じやすい冬季での発現であったこと、及び治験薬の服用は死亡当日の朝までであり、夜に服薬していなかったことからヒートショックにより溺死に至ったと考え、治験薬との因果関係はないと判断した。申請者としても、被験者は高齢の糖尿病患者であったこと、溺死の時期が冬季であったことから、ヒートショックにより心筋梗塞等を引き起こした可能性が高く、治験薬との因果関係はないと考える。
- J303 試験（長期投与期）で認められた溺死について、本剤投与 249 日目に最終投与し、250 日目に浴室で死亡した状態で発見された。治験責任医師は溺死と判断し、本剤が神経系に作用するため治験薬との因果関係を関連ありと判断した。申請者としては、当該被験者では傾眠等の中枢神経系の有害事象は認められず、中枢神経系の事象に伴い溺死した可能性は低いこと、当該被験者は糖尿病性腎症及び糖尿病網膜症を合併し、糖尿病の進行による動脈硬化が進展していた可能性があること、溺死の時期が冬季であったことから、これらが原因で虚血性心不全により溺死した可能性が高く、治験薬との因果関係はないと考える。

また申請者は、海外臨床試験における自殺既遂以外の死亡は FM 患者対象米国第Ⅲ相試験⁵⁷⁾において本剤 15 mg/日群の 1 例（心拡大）、FM 患者対象米国長期投与試験（CTD 5.3.5.4-4: E312 試験）の 5 例（肺塞栓症、うっ血性心不全、心筋梗塞、死亡、第 3 度熱傷各 1 例）に認められたことを説明した。その上で申請者は、肺塞栓症については事象発現前から有していた腓骨骨折及び閉経後のホルモン補充療法によるもの、第 3 度熱傷については火災によるものであり本剤との因果関係はないと考えられること、心拡大、心筋梗塞及びうっ血性心不全については高血圧、高脂血症、冠動脈疾患等を合併し被験者の素因によりイベントが認められた可能性が高いと考えられること、死亡については死因として心臓死の可能性が報告されたものの、それを裏付ける診断・検査や評価は行われておらず死因は不明であり、また死亡は治験薬最終投与の 18 日後に認められたことから治験薬との因果関係はないと判断されたことを説明した。

さらに申請者は、本剤の投与により重篤な心血管イベントが生じる可能性について、本剤の作用機序及び糖尿病患者における突然死のリスク因子に対する影響を踏まえ、以下のように説明した。

- 非臨床安全性試験では 30 $\mu\text{mol/L}$ でモルモット心筋活動電位持続時間をわずかに短縮したが、hERG 電流に対しては最高用量である 300 $\mu\text{mol/L}$ まで影響を及ぼさず、カニクイザルの心血管系及び呼吸系に及ぼす影響を評価した試験においては 2000 mg/kg 投与時に血圧が低下したが、心電図への影響は認められなかった（3.3 参照）。また、 $\alpha_2\delta-1$ 遺伝子のノックアウトマウスにおいて、心肥大や心拡張は認められず（Am J Physiol Heart Circ Physiol 2009; 297: H117-24）、本剤のマウス、ラット 2 年間がん原性試験及びサル 9 ヶ月反復投与毒性試験でも心肥大は認められなかった。
- カルシウムチャネル $\alpha_2\delta-1$ サブユニットに変異を有する患者において QT 短縮症候群及び Brugada 症候群が報告されているが（Eur Heart J 2011; 32: 1077-88、Heart Rhythm 2010; 7:1872-82）、当該サブ

57) CTD 5.3.5.4-1: E309 試験、CTD 5.3.5.4-2: E310 試験、CTD 5.3.5.4-3: E311 試験、CTD 5.3.5.4-4: E312 試験、CTD 5.3.5.4-5: U307 試験

ユニットをコードする *CACNA2D1* 遺伝子変異は他のチャネル（カリウム及びナトリウム電流）の遺伝子変異と比較して報告数及び不整脈罹患率のいずれも低いこと⁵⁸⁾、また類薬であるプレガバリンに関して、クエチアピンを併用した患者で Brugada 様の心電図波形変化が増強した症例が報告されているものの、プレガバリンとの関連性は不明と結論付けられていること（Am J Ther 2016; 23: e1057-9）、プレガバリン投与による QT 短縮症候群の報告はないことを踏まえると、カルシウムチャネルを介して QT 短縮症候群及び Brugada 症候群等の心電図異常が認められる可能性は低いと考える。

- 糖尿病性末梢神経障害が糖尿病患者の突然死のリスク因子であることが公表文献等⁵⁹⁾で報告されている。また、日本人糖尿病患者は入浴中に突然死を起こすリスクが高いとする報告があり、入浴関連死 338 例のうち 65 名（19.2%）に糖尿病の既往があった（Med Sci Law 2010; 50: 11-4）。
- 糖尿病患者における突然死のリスク因子として、年齢（高齢者）、高血圧、虚血性心疾患及び自律神経障害が考えられ、死亡例ではいずれかのリスク因子を有していたことから、本剤の投与によりこれらのリスク因子を有する患者の割合について検討したが、J303 試験において、治験薬投与前及び投与後にリスク因子を有する被験者の割合は表 49 のとおりであり、治験薬投与前後における割合の変化にプラセボ群及び本剤群に大きな違いは認められなかった。J304 試験ではこれらのリスク因子を有する被験者数が少なかったものの、本剤投与後にリスク因子を新たに有する被験者が増加する傾向は認められなかった。また、本剤の投与により自律神経障害の有害事象である起立性低血圧の発現割合が増加する傾向は認められなかった。

表 49 J303 試験（二重盲検期）において治験薬投与前及び投与後にリスク因子を有する被験者の割合

		プラセボ群	本剤 15 mg/日群	本剤 20 mg/日群	本剤 30 mg/日群
高血圧	投与前	206 (62.4)	96 (58.5)	105 (63.6)	93 (56.4)
	投与後	208 (63.0)	98 (59.8)	106 (64.2)	94 (57.0)
虚血性心疾患	投与前	34 (10.3)	13 (7.9)	13 (7.9)	8 (4.8)
	投与後	35 (10.6)	13 (7.9)	13 (7.9)	9 (5.5)
自律神経障害	投与前	35 (10.6)	21 (12.8)	18 (10.9)	17 (10.3)
	投与後	130 (39.4)	66 (40.2)	60 (36.4)	57 (34.5)

該当例数（割合（%））

以上を踏まえ申請者は、本剤の投与により心血管系の有害事象が増加する傾向は認められないこと、作用機序を踏まえると本剤の投与により心血管イベントが認められる可能性は高くないこと、本剤を投与したときに突然死のリスク因子に影響を及ぼす可能性は臨床試験成績からは示唆されなかったことを踏まえると、現時点で本剤による心血管イベント及び突然死のリスク回避策について特段の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、以下のように考える。

本剤の臨床試験成績を踏まえると、本剤投与による心血管系への影響は大きくない。一方で、本剤の臨床試験において本剤群にのみ死亡が認められていることを踏まえ、本剤による心血管系への影響が関与する可能性も含めて検討したところ、バイタルサインの変動及び心血管系の有害事象は認められていないこと、本剤の作用機序、死亡が認められた被験者における合併症等の素因、本剤が突然死のリスク因子に影響を及ぼす可能性に関する考察を踏まえると、死亡例が本剤群のみで認められた要因及び本剤

58) QT 延長症候群（先天性・二次性）と Brugada 症候群の診療に関するガイドライン（2012 年改訂版）. 日本循環器学会; 2014.、Curr Probl Cardiol 2016; 41: 7-57、Arrhythm Electrophysiol Rev 2014; 3: 76-9

59) 糖尿病 1993; 36: 277-83、糖尿病診療ガイドライン 2016. 南江堂; 2016. p.221-37、Rev Endocr Metab Disord 2010; 11: 53-9、J Diabetes Investig 2013; 4: 4-18、Diabetes Care 2003; 26: 1553-79

との因果関係について結論付けることはできないことから、現時点で特定の患者において投与を制限する等の注意喚起を行う必要はない。しかしながら、臨床試験において本剤群で死亡例が認められたことについては添付文書において情報提供することが必要である。なお、心血管系リスクに関する注意喚起の必要性及び製造販売後の検討事項の適切性については、専門協議における検討を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.4.4 体重増加について

機構は、本剤投与による体重増加について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、DPNP 及び PHN 患者を対象とした第Ⅲ相試験¹⁸⁾の最終評価時におけるベースラインからの体重変化区分別の被験者の割合は表 50 のとおりであり、7%以上体重が増加した被験者の割合は本剤投与集団で多い傾向が認められたことを説明した。

表 50 J303 試験及び J304 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区分別の被験者の割合

DPNP 患者を対象とした臨床試験					
	J303 試験 (二重盲検期)				J303 試験 (長期投与期)
	プラセボ群	本剤 15 mg/日群	本剤 20 mg/日群	本剤 30 mg/日群	本剤 10~30 mg/日
評価例数	330	164	165	165	214
7%以上の減少	4 (1.2)	0	1 (0.6)	0	4 (1.9)
0%超かつ 7%未満の減少	157 (47.6)	43 (26.2)	24 (14.5)	31 (18.8)	57 (26.6)
0%超かつ 7%未満の増加	151 (45.8)	110 (67.1)	121 (73.3)	114 (69.1)	116 (54.2)
7%以上の増加	4 (1.2)	6 (3.7)	10 (6.1)	12 (7.3)	23 (10.7)
PHN 患者を対象とした臨床試験					
	J304 試験 (二重盲検期)				J304 試験 (長期投与期)
	プラセボ群	本剤 15 mg/日群	本剤 20 mg/日群	本剤 30 mg/日群	本剤 10~30 mg/日
評価例数	303	152	153	155	237
7%以上の減少	2 (0.7)	0	0	4 (2.6)	3 (1.3)
0%超かつ 7%未満の減少	153 (50.5)	29 (19.1)	28 (18.3)	30 (19.4)	67 (28.3)
0%超かつ 7%未満の増加	131 (43.2)	111 (73.0)	108 (70.6)	101 (65.2)	121 (51.1)
7%以上の増加	0	5 (3.3)	12 (7.8)	14 (9.0)	22 (9.3)

該当例数 (割合 (%))

また申請者は、J303 試験及び J304 試験における体重増加に関連する有害事象⁶⁰⁾の発現割合は、J303 試験 (二重盲検期) のプラセボ群で 0.6% (2/330 例)、本剤 15 mg/日群で 2.4% (4/164 例)、本剤 20 mg/日群で 3.0% (5/165 例)、本剤 30 mg/日群で 6.7% (11/165 例)、J303 試験 (長期投与期) で 8.4% (18/214 例)、J304 試験 (二重盲検期) のプラセボ群で 0.3% (1/303 例)、本剤 15 mg/日群で 4.6% (7/152 例)、本剤 20 mg/日群で 5.2% (8/153 例)、本剤 30 mg/日群で 5.2% (8/155 例)、J304 試験 (長期投与期) で 9.7% (23/237 例) であり、認められた事象はほとんどが体重増加であったことを説明した。

以上を踏まえ申請者は、本剤投与時において体重増加が多く認められたこと、肥満は糖尿病等の代謝異常のリスク因子であり、体重増加に関連する有害事象の発現が臨床上問題になる可能性を否定できないことから、添付文書において本剤による体重増加について注意喚起を行うことを説明した。

機構は、以上について了承するが、体重増加のリスクについては、製造販売後に引き続き情報収集する必要があると考える。

7.R.4.5 耐糖能異常について

機構は、本剤による耐糖能異常について説明するよう申請者に求めた。

60) MedDRA PT で以下に該当する事象

体重増加、異常体重増加、過体重、ボディ・マス・インデックス増加、肥満、ウエスト周囲径増加

申請者は、本薬の作用部位であるカルシウムチャネル $\alpha_2\delta$ -1 サブユニットの機能を喪失させたマウスではインスリン分泌機能の低下及び耐糖能異常が報告されている (Diabetes 2017; 66: 897-907) ことを説明した。また申請者は、DPNP 患者対象第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-2: J303 試験 (二重盲検期)、CTD 5.3.5.2-1: J303 試験 (長期投与期)) において治験薬投与後に空腹時血糖及び HbA1c の異常変動が認められた被験者の割合は表 51 のとおりであり、プラセボ群と比較して本剤群において異常変動が認められた被験者の割合が高くなる傾向が認められたことを説明した。

表 51 J303 試験における空腹時血糖及び HbA1c の異常変動が認められた被験者の割合

	J303 試験 (二重盲検期)				J303 試験 (長期投与期)
	プラセボ群	本剤 15 mg/日群	本剤 20 mg/日群	本剤 30 mg/日群	本剤 10~30 mg/日
評価例数	330	164	165	165	214
空腹時血糖 ^{a)}	42 (12.7)	25 (15.2)	28 (17.0)	40 (24.2)	65 (30.4)
HbA1c ^{b)}	11 (3.3)	11 (6.7)	17 (10.3)	22 (13.3)	43 (20.1)

- a) ベースラインと比較して 3 mmol/L 以上上昇した被験者数 (割合 (%)) ただし、治験薬投与後の測定値が 6 mmol/L 未満の被験者は除く
血糖値の換算: mg/dL=mmol/L×18
- b) ベースラインと比較して 1.5%以上上昇した被験者数 (割合 (%)) ただし、治験薬投与後の測定値が 6.5%未満の被験者は除く

また申請者は、DPNP 及び PHN 患者を対象とした第Ⅲ相試験¹⁸⁾における耐糖能異常に関連する有害事象⁶¹⁾は、J303 試験 (二重盲検期) のプラセボ群で 2.7% (9/330 例)、本剤 15 mg/日群で 3.7% (6/164 例)、本剤 20 mg/日群で 1.2% (2/165 例)、本剤 30 mg/日群で 3.0% (5/165 例)、J303 試験 (長期投与期) で 12.6% (27/214 例)、J304 試験 (二重盲検期) のプラセボ群で 0.7% (2/303 例)、本剤 15 mg/日群で 0.7% (1/152 例)、本剤 20 mg/日群で 0.0% (0/153 例)、本剤 30 mg/日群で 0.6% (1/155 例)、J304 試験 (長期投与期) で 2.5% (6/237 例) に認められ、各試験の本剤群において有害事象の発現割合が高くなる傾向は認められなかったこと、重篤な有害事象は J303 試験 (二重盲検期) の本剤 30 mg/日群で 0.6% (1/165 例、糖尿病)、J303 試験 (長期投与期) で 0.5% (1/214 例、糖尿病性ケトアシドーシス)、J304 試験 (長期投与期) で 0.4% (1/237 例、高血糖) に認められたこと、いずれも因果関係は否定されたことを説明した。

機構は、本剤投与時に空腹時血糖及び HbA1c の異常変動が認められたことを踏まえ、糖尿病により生じる合併症への影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、J303 試験及び J304 試験における腎機能障害に関連する有害事象⁶²⁾は、J303 試験 (二重盲検期) のプラセボ群で 1.2% (4/330 例)、本剤 15 mg/日群で 2.4% (4/164 例)、本剤 20 mg/日群で 1.2% (2/165 例)、本剤 30 mg/日群で 0.6% (1/165 例)、J303 試験 (長期投与期) で 5.1% (11/214 例)、J304 試験 (二重盲検期) のプラセボ群で 1.7% (5/303 例)、本剤 15 mg/日群で 0.7% (1/152 例)、本剤 20 mg/日群で 1.3% (2/153 例)、本剤 30 mg/日群で 3.2% (5/155 例)、J304 試験 (長期投与期) で 3.4% (8/237 例) に認められ、すべて非重篤な有害事象であったこと、糖尿病性腎症は J303 試験 (二重盲検期) の本剤 20 mg/日群で 0.6% (1/165 例)、J303 試験 (長期投与期) で 0.9% (2/214 例) 認められたことを説明した。また申請者は、J303 試験及び J304 試験における視覚障害に関連する有害事象¹⁹⁾の発現状況は表 6 のとおりであり、糖尿病性網膜症は J303 試験 (二重盲検期) のプラセボ群で 4.8% (16/330 例)、本剤 15 mg/日群で 4.9% (8/164 例)、本剤 20 mg/日群で 1.8% (3/165 例)、本剤 30 mg/日群で 3.6% (6/165 例)、J303 試験 (長期投与期) で 11.7% (25/214 例) に認められたことを説明した。

61) MedDRA SMQ 「高血糖/糖尿病の発症 (狭域)」に含まれる事象

62) MedDRA SOC 「腎および尿路障害」及び HLGT 「腎尿路系検査および尿検査」に含まれる事象

以上を踏まえ申請者は、本剤との因果関係が否定できない糖尿病合併症及び高血糖による意識障害は認められなかったことから、添付文書において耐糖能異常について特段の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、以下のように考える。

J303 試験において本剤投与時に空腹時血糖及び HbA1c の異常変動が認められた被験者の割合がプラセボ群と比較して高くなる傾向が認められたものの、本剤との因果関係が否定できない意識障害等の臨床的に問題となる重篤な事象が認められなかったことを踏まえると、現時点で添付文書において耐糖能異常に関する注意喚起を行わないことは許容可能であるが、耐糖能異常関連の有害事象のリスクについては、製造販売後に引き続き情報収集する必要がある。なお、耐糖能異常に関する注意喚起の必要性及び製造販売後の検討事項の適切性については、専門協議における検討を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.4.6 浮腫関連の有害事象について

機構は、本剤による浮腫関連の有害事象の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、DPNP 及び PHN 患者を対象とした第Ⅲ相試験¹⁸⁾における浮腫に関連する有害事象⁶³⁾の発現状況は表 52 のとおりであり、プラセボ群と比較して本剤群における発現割合が高くなる傾向が認められたこと、重篤な有害事象は J303 試験（二重盲検期）の本剤 20 mg/日群で 0.6%（1/165 例、浮腫）に認められたのみであったことを説明した。さらに申請者は、J303 試験及び J304 試験の本剤群における各有害事象の発現割合について年齢別に検討したところ、65 歳未満及び 65 歳以上の集団においてそれぞれ 7.5%（51/681 例）及び 11.3%（82/724 例）であり、65 歳以上の集団において発現割合が高くなる傾向が認められたことを説明した。また申請者は、浮腫関連の有害事象が本剤群において多く認められたこと、本薬の作用部位である電位依存性カルシウムチャネル $\alpha_2\delta$ -1 サブユニットは心筋にも発現し、循環動態に対して作用を及ぼす可能性が否定できないことを踏まえ、心不全及び肺水腫の発現について検討したところ、J303 試験（二重盲検期）の本剤 20 mg/日群において心不全（1 例）が認められ、因果関係は否定されなかったこと、心血管系の合併症による影響も考えられることを説明した。

表 52 J303 試験及び J304 試験における浮腫関連の有害事象の発現状況

DPNP 患者を対象とした臨床試験					
	J303 試験（二重盲検期）				J303 試験（長期投与期）
	プラセボ群	本剤 15 mg/日群	本剤 20 mg/日群	本剤 30 mg/日群	本剤 10~30 mg/日
評価例数	330	164	165	165	214
浮腫関連の有害事象	4 (1.2)	10 (6.1)	6 (3.6)	16 (9.7)	39 (18.2)
主な事象					
末梢性浮腫	4 (1.2)	8 (4.9)	4 (2.4)	14 (8.5)	24 (11.2)
浮腫	0	2 (1.2)	2 (1.2)	2 (1.2)	13 (6.1)
顔面浮腫	0	0	0	0	5 (2.3)
PHN 患者を対象とした臨床試験					
	J304 試験（二重盲検期）				J304 試験（長期投与期）
	プラセボ群	本剤 15 mg/日群	本剤 20 mg/日群	本剤 30 mg/日群	本剤 10~30 mg/日
評価例数	303	152	153	155	237
浮腫関連の有害事象	3 (1.0)	8 (5.3)	13 (8.5)	16 (10.3)	25 (10.5)
主な事象					
浮腫	2 (0.7)	2 (1.3)	6 (3.9)	11 (7.1)	14 (5.9)
末梢性浮腫	1 (0.3)	3 (2.0)	6 (3.9)	4 (2.6)	11 (4.6)
顔面浮腫	0	2 (1.3)	1 (0.7)	0	1 (0.4)

発現例数（発現割合（%））

63) MedDRA HLT「浮腫 NEC」に含まれる事象

以上を踏まえ申請者は、本剤投与時に認められた浮腫関連の有害事象及び心不全はほとんどが非重篤の事象であり、肺水腫は認められておらず、臨床上大きな問題となる可能性は低いことから、添付文書において特段の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、以上について了承するが、浮腫関連の有害事象のリスク及び心不全・肺水腫のリスクについては、製造販売後に引き続き情報収集する必要があると考える。

7.R.4.7 肝機能への影響について

機構は、本剤投与による肝機能への影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、DPNP 及び PHN 患者を対象とした第Ⅲ相試験¹⁸⁾において、肝機能検査値異常が認められた被験者の割合は表 53 のとおりであり、本剤群において ALT 及び AST が基準値の上限を上回る被験者が認められたことを説明した。

表 53 J303 試験及び J304 試験において肝機能検査値異常が認められた被験者の割合

DPNP 患者を対象とした臨床試験						
		J303 試験 (二重盲検期)				J303 試験 (長期投与期)
		プラセボ群	本剤 15 mg/日群	本剤 20 mg/日群	本剤 30 mg/日群	本剤 10~30 mg/日
評価例数		299	148	151	147	196
ALT	3 倍以上	0	1 (0.7)	0	2 (1.4)	0
	5 倍以上	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0
評価例数		306	146	149	144	193
AST	3 倍以上	0	0	0	3 (2.1)	1 (0.5)
	5 倍以上	0	0	0	0	0
評価例数		323	157	161	163	209
T-BIL	1.5 倍以上	5 (1.5)	0	2 (1.2)	1 (0.6)	1 (0.5)
	2 倍以上	1 (0.3)	0	0	0	0
PHN 患者を対象とした臨床試験						
		J304 試験 (二重盲検期)				J304 試験 (長期投与期)
		プラセボ群	本剤 15 mg/日群	本剤 20 mg/日群	本剤 30 mg/日群	本剤 10~30 mg/日
評価例数		293	144	143	147	223
ALT	3 倍以上	0	0	1 (0.7)	0	0
	5 倍以上	0	0	1 (0.7)	0	0
評価例数		288	148	144	147	225
AST	3 倍以上	0	0	1 (0.7)	0	0
	5 倍以上	0	0	1 (0.7)	0	0
評価例数		298	149	150	153	232
T-BIL	1.5 倍以上	2 (0.7)	2 (1.3)	2 (1.3)	1 (0.7)	4 (1.7)
	2 倍以上	0	0	0	0	0

該当例数 (割合 (%))

また申請者は、DPNP 患者対象米国第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.1-4: U201 試験) において Hy's Law⁶⁴⁾に該当した可能性がある被験者が本剤 15 mg/日群に 1 例認められたことを説明した上で、当該被験者では 35 日間の投与終了翌日に ALT が基準上限値の 18.5 倍、AST が 14.2 倍、総ビリルビンが 2.8 倍に上昇したが、関連する自覚症状及び他覚所見は認められず、処置を行うことなく投与 50 日目にいずれの検査値も基準値内に回復したことを説明した。

さらに申請者は、J303 試験及び J304 試験における肝機能障害に関連する有害事象⁶⁵⁾の発現状況は表 54 のとおりであり、プラセボ群と比較して本剤群における発現割合が高くなる傾向が認められたこと、

64) ALT 又は AST が基準値上限の 3 倍以上、総ビリルビンが基準値上限の 2 倍以上、かつ ALP の上昇は基準値上限の 2 倍未満であって、他にトランスアミナーゼと総ビリルビンの上昇を説明する要因がない

65) MedDRA HLTG 「肝および胆道系障害」「胆道系検査」及び SMQ 「薬剤に関連する肝障害-包括的検索」に含まれる事象並びに PT 肝移植

重篤な有害事象は J303 試験（二重盲検期）のプラセボ群で 0.3%（1/330 例、肝細胞癌）、本剤 30 mg/日群で 0.6%（1/165 例、ALT 増加・AST 増加）、J303 試験（長期投与期）で 0.5%（1/214 例、AST 増加）、J304 試験（長期投与期）で 0.4%（1/237 例、肝細胞癌）に認められたこと、ALT 増加及び AST 増加について本剤との因果関係は否定されなかったことを説明した。

表 54 J303 試験及び J304 試験における肝機能障害関連の有害事象の発現状況

DPNP 患者を対象とした臨床試験					
	J303 試験（二重盲検期）				J303 試験（長期投与期）
	プラセボ群	本剤 15 mg/日群	本剤 20 mg/日群	本剤 30 mg/日群	本剤 10~30 mg/日
評価例数	330	164	165	165	214
肝機能障害関連の有害事象	5 (1.5)	6 (3.7)	4 (2.4)	9 (5.5)	11 (5.1)
主な事象					
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.3)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	3 (1.4)
AST 増加	1 (0.3)	0	1 (0.6)	2 (1.2)	3 (1.4)
ALT 増加	0	2 (1.2)	0	2 (1.2)	1 (0.5)
肝機能異常	0	1 (0.6)	0	3 (1.8)	0
肝機能検査異常	1 (0.3)	0	0	2 (1.2)	0
脂肪肝	0	2 (1.2)	1 (0.6)	1 (0.6)	3 (1.4)
PHN 患者を対象とした臨床試験					
	J304 試験（二重盲検期）				J304 試験（長期投与期）
	プラセボ群	本剤 15 mg/日群	本剤 20 mg/日群	本剤 30 mg/日群	本剤 10~30 mg/日
評価例数	303	152	153	155	237
肝機能障害関連の有害事象	3 (1.0)	0	6 (3.9)	9 (5.8)	18 (7.6)
主な事象					
AST 増加	1 (0.3)	0	0	1 (0.6)	4 (1.7)
肝機能異常	0	0	1 (0.7)	1 (0.6)	4 (1.7)
肝機能検査異常	1 (0.3)	0	0	2 (1.3)	1 (0.4)
肝酵素上昇	1 (0.3)	0	3 (2.0)	3 (1.9)	3 (1.3)

発現例数（発現割合（%））

以上を踏まえ申請者は、本剤投与時に認められた肝機能障害に関連する有害事象は多くが軽度又は中等度であったことを踏まえると、定期的な肝機能検査を行う必要はないと考えるものの、本剤との因果関係を否定できない重篤な肝機能障害に関連する有害事象が認められたことから、添付文書において本剤による肝機能障害について注意喚起を行うことを説明した。

機構は、以上について了承するが、肝機能障害のリスクについては、製造販売後に引き続き情報収集する必要があると考える。

7.R.4.8 乱用・依存性及び離脱症状関連の有害事象について

機構は、本剤投与による乱用・依存性のリスク及び離脱症状関連の有害事象の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 本薬はカルシウムチャンネル $\alpha_2\delta$ サブユニットに結合し、他の受容体、チャンネル、トランスポーター及び酵素に対しては 50 $\mu\text{mol/L}$ で影響を及ぼさなかった。また、主な代謝物であるラクタム体はメラトニン受容体 (MT_2) に対して親和性を示した ($\text{IC}_{50} = 13.3 \mu\text{mol/L}$) が、他の受容体等に対しては 50 $\mu\text{mol/L}$ で影響を及ぼさなかった (3.2 参照)。
- カルシウムチャンネル $\alpha_2\delta$ サブユニットに結合するプレガバリンは、身体依存及び精神依存を示すこ

とが知られており、米国においてプレガバリンは規制物質法のスケジュール V⁶⁶⁾に指定されていることから、非臨床試験及び臨床試験において本薬の依存性について検討した。ラット及びサルを用いた依存性試験において、本薬は身体依存性及び精神依存性を有すると判断された(5.6 参照)。また、海外で実施された薬物乱用可能性試験(参考 CTD 5.3.4.1-4: U119 試験)では、本剤 60 mg 及び 105 mg 並びにプレガバリン 200 及び 450 mg を単回経口投与したときに、プラセボと比較して薬物嗜好性が認められた(6.2.5.2 参照)。なお、本剤の DPNP 及び PHN 患者を対象とした第Ⅲ相試験¹⁸⁾における臨床最高用量は 30 mg/日、プレガバリンの臨床最高用量は 600 mg/日である。

- DPNP 及び PHN 患者を対象とした第Ⅲ相試験における乱用・依存性関連の有害事象⁶⁷⁾は、J303 試験(二重盲検期)のプラセボ群で 0.0% (0/330 例)、本剤 15 mg/日群で 0.0% (0/164 例)、本剤 20 mg/日群で 0.0% (0/165 例)、本剤 30 mg/日群で 0.6% (1/165 例)、J303 試験(長期投与期)で 1.4% (3/214 例)、J304 試験(二重盲検期)のプラセボ群で 0.3% (1/303 例)、本剤 15 mg/日群で 0.7% (1/152 例)、本剤 20 mg/日群で 0.7% (1/153 例)、本剤 30 mg/日群で 0.6% (1/155 例)、J304 試験(長期投与期)で 1.7% (4/237 例)に認められ、認められた事象はすべて異常感であり、重篤な事象は認められなかった。
- J303 試験及び J304 試験においては本剤の漸減期間を設定しなかった。J303 試験及び J304 試験における離脱症状関連の有害事象⁶⁸⁾は、J303 試験(長期投与期)で 0.5% (1/214 例)、J304 試験(長期投与期)で 0.4% (1/237 例)に認められ、認められた有害事象はいずれも離脱症候群であり、重篤な事象は認められなかった。また、J303 試験及び J304 試験の後観察期に認められた有害事象は表 55 のとおりであり、プラセボ群と比較して本剤群において発現割合が高くなる傾向が認められたものの、離脱症状の典型的な症状である不眠、悪心、頭痛、下痢、不安、多汗症、振戦、痙攣、血圧低下の発現は少なかった。

66) 米国規制物質法では、乱用の危険性のある薬物は 5 つのクラス(乱用の危険性が最も高いスケジュール I から最も低いスケジュール V まで)に分類され、スケジュール V は、「スケジュール IV の薬物又はその他の物質と比較して低い乱用の危険性がある」、「現在、米国において治療のための医学的用途が認められている」、「スケジュール IV の薬物又はその他の物質と比較して限定的な身体依存又は精神依存を招くおそれがある」に該当するものとされている。

67) MedDRA SMQ「薬物乱用および依存(広域)」に含まれる事象及び PT で以下に該当する事象
多幸気分、高揚状態、気分変化、酩酊感、異常感、不相応な情動、軽躁、躁病

68) MedDRA SMQ「薬剤離脱(広域)」に含まれる事象

表 55 J303 試験及び J304 試験の後観察期に認められたの有害事象の発現状況

DPNP 患者を対象とした臨床試験					
	J303 試験 (二重盲検期)				J303 試験 (長期投与期)
	プラセボ群	本剤 15 mg/日群	本剤 20 mg/日群	本剤 30 mg/日群	本剤 10~30 mg/日
評価例数	330	164	165	165	214
後観察期の有害事象	22 (6.7)	11 (6.7)	17 (10.3)	14 (8.5)	39 (18.2)
主な事象					
悪心	1 (0.3)	0	0	0	5 (2.3)
鼻咽頭炎	0	1 (0.6)	2 (1.2)	1 (0.6)	4 (1.9)
下痢	0	0	1 (0.6)	0	4 (1.9)
食欲減退	0	0	0	0	3 (1.4)
低血糖症	0	0	2 (1.2)	0	0
糖尿病網膜症	4 (1.2)	1 (0.6)	0	2 (1.2)	0
PHN 患者を対象とした臨床試験					
	J304 試験 (二重盲検期)				J304 試験 (長期投与期)
	プラセボ群	本剤 15 mg/日群	本剤 20 mg/日群	本剤 30 mg/日群	本剤 10~30 mg/日
評価例数	303	152	153	155	237
後観察期の有害事象	10 (3.3)	9 (5.9)	7 (4.6)	9 (5.8)	30 (12.7)
主な事象					
鼻咽頭炎	1 (0.3)	2 (1.3)	0	2 (1.3)	6 (2.5)
不眠症	0	0	0	0	6 (2.5)
下痢	0	2 (1.3)	2 (1.3)	0	0

発現例数 (発現割合 (%))

以上を踏まえ申請者は、本剤の臨床試験において乱用・依存性関連の有害事象及び離脱症状関連の有害事象の発現割合は低く、重篤な事象は認められなかったことから、添付文書において乱用・依存性及び離脱症状について特段の注意喚起を行う必要はないと考えることを説明した。また申請者は、後観察期に認められた重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象に明らかな退薬症候を示唆する事象は認められなかったことから、添付文書において本剤の漸減について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、以上について了承するが、乱用・依存性及び離脱症状のリスクについては製造販売後に引き続き情報収集する必要があると考える。なお機構は、乱用・依存性及び離脱症状に関する注意喚起の必要性については、専門協議における検討を踏まえて最終的に判断したいと考える。

7.R.4.9 自殺関連の有害事象及び敵意・攻撃性関連の有害事象について

機構は、本剤投与による自殺関連の有害事象及び敵意・攻撃性関連の有害事象の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内外臨床試験⁶⁹⁾における自殺関連の有害事象⁶⁹⁾は、DPNP 患者対象第 II 相試験 (CTD 5.3.5.1-1: J202 試験) の本剤 20 mg/日群で 3.2% (3/93 例、自殺念慮 2 例、自殺既遂 1 例)、DPNP 患者対象第 III 相試験 (CTD 5.3.5.1-2: J303 試験) (二重盲検期) のプラセボ群で 0.3% (1/330 例、自殺念慮)、J303 試験 (長期投与期) で 0.9% (2/214 例、自殺念慮 2 例) に認められたこと、重篤な事象は J202 試験の本剤 20 mg/日群で認められた自殺既遂のみであったことを説明した。また申請者は、J202 試験の本剤 10 mg/日群及び J304 試験 (長期投与期) の後観察期終了後に自殺既遂が認められ、有害事象として扱われなかった被験者が各 1 例認められたことを説明した。また申請者は、国内外臨床試験における敵意・攻撃性関連の有害事象⁷⁰⁾は DPNP 患者対象米国第 II 相試験 (CTD 5.3.5.1-4: U201 試験) のプラセボ群に非重篤で軽度の怒りが 1 例に認められたのみであったことを説明した。

69) MedDRA SMQ 「自殺/自傷」に含まれる事象

70) MedDRA SMQ 「敵意/攻撃性 (狭域)」に含まれる事象

その上で申請者は、本剤の臨床試験において認められた自殺既遂の経過及び因果関係の有無について以下のように説明した。

- J202 試験において認められた自殺既遂について、本剤投与 37 日目に認められた。2 型糖尿病及び DPNP 以外の合併症及び既往歴はなく、関連する併用薬はなかった。治験実施時に当該被験者は経済的な問題を抱えておりこれらのストレス因子が自殺の要因と考えられたことから、治験薬との因果関係はないと治験責任医師に判断された。
- J202 試験の後観察期終了後に認められた自殺既遂について、本剤の最終投与（試験終了時）から 18 日後に認められた。不眠症に対してゾルピデムを投与されていた。最終来院時に異常が認められていないこと、最終服用から 18 日経過していることから、治験薬の半減期を踏まえて、治験薬との因果関係はないと治験責任医師により判断された。
- J304 試験（長期投与期）の後観察期終了後に認められた自殺既遂について、最終来院時から 42 日後に認められたが、被験者の最後の治験薬服用日は不明であった。本事象は治験薬との因果関係はないと治験責任医師により判断された。死亡する約 7 週間前にうつ病性障害及び下肢静止不能症候群の疑いのため、添付文書に自殺念慮の記載のあるアルプラゾラム、クロナゼパム、プラミペキソール及び bupropion を投与されていた影響が考えられることから、申請者は治験薬との因果関係はないと判断した。

さらに申請者は、慢性疼痛の 1 つである線維筋痛症の患者においてうつ病、睡眠障害及び精神衛生と自殺念慮との相関が高いこと（Pain Pract. 2015; 15: 168-74）、糖尿病患者ではうつ病の発症率が高いこと（BMJ. 2011; 8: d5364）を踏まえると、本剤の治療対象である DPNP、PHN 及びそれ以外の末梢性神経障害性疼痛の患者集団では一般集団と比較して自殺リスクが高い可能性が考えられることを説明した。その上で申請者は、本剤投与時に自殺関連有害事象の発現割合が高くなる可能性は否定できないものの、本剤の DPNP 及び PHN を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験⁵⁰⁾及び FM を対象とした海外第Ⅲ相試験⁷¹⁾における自殺関連有害事象の発現割合は、短期投与試験の併合でプラセボ群 0.3%（6/1804 例）、本剤群 0.5%（17/3492 例）、プレガバリン群 0.6%（6/1085 例）、長期投与試験の併合で本剤投与時に 0.9%（23/2539 例）であり、プラセボ群と比較して本剤群及びプレガバリン群でやや高値を示したが、本剤群での発現割合はプレガバリン群と同程度であったことを踏まえると、本剤の自殺リスクが他剤と比較して高くなる可能性は低いと考えることを説明した。

以上を踏まえ申請者は、現時点で本剤の投与による自殺関連の有害事象が臨床上大きな問題となる可能性は低いと考えるが、本剤の治療対象である慢性疼痛及び糖尿病患者では自殺の発現リスクが高いとされていること、本剤は中枢神経系に作用し自殺リスクに影響を与える可能性が否定できないことから、類薬を参考に、添付文書において自殺リスクについて情報提供を行うことを説明した。また申請者は、本剤の臨床試験において認められた敵意・攻撃性関連の有害事象は限られていることを踏まえると、敵意・攻撃性について特段の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、以上について了承するが、自殺関連の有害事象及び敵意・攻撃性関連の有害事象の発現状況については、製造販売後に引き続き情報収集する必要があると考える。

なお機構は、その他の本剤の安全性について、特段の問題はないものと判断した。

71) CTD 5.3.5.4-1: E309 試験、CTD 5.3.5.4-2: E310 試験、CTD 5.3.5.4-3: E311 試験、CTD 5.3.5.4-4: E312 試験、CTD 5.3.5.4-5: U307 試験

7.R.5 効能・効果について

機構は、本剤の末梢性神経障害性疼痛に関連する臨床試験は DPNP 及び PHN のみを対象として実施されていることを踏まえ、これらの試験成績に基づいて本剤の効能・効果を「末梢性神経障害性疼痛」と設定することの適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 神経障害性疼痛は、国際疼痛学会により「体性感覚神経系の病変や疾患によって引き起こされる疼痛」と定義され (Pain. 2011; 152: 2204-5)、神経の損傷部位の解剖学的な位置により末梢性神経障害性疼痛及び中枢性神経障害性疼痛に分類される。このうち、末梢性神経障害性疼痛には多くの疾患が含まれ、代表的な疾患として、DPNP 及び PHN が挙げられ、その他に急性/慢性炎症性の脱髄性多発神経根障害、アルコール性神経障害、化学療法による神経障害、複合性局所疼痛症候群、絞扼性末梢神経障害（手根管症候群等）、HIV 感覚神経障害、医原性神経障害（乳房切除術後疼痛、開胸術後疼痛等）、特発性感覚性神経障害、腫瘍による神経圧迫又は浸潤による神経障害、栄養障害による神経障害、幻肢痛、放射線照射後神経叢障害、神経根障害、中毒性神経障害、三叉神経痛、外傷後疼痛等が挙げられる (Arch Neurol. 2003; 60: 1524-34)。いずれも末梢の知覚神経の障害及び変性が認められ、痛覚過敏及び自発痛等の類似した疼痛症状を呈する。
- カルシウムチャンネル $\alpha_2\delta$ -1 サブユニットリガンドである本剤は疼痛シグナル伝達の要である脊髄後角のシナプスに作用して疼痛を抑制することを踏まえると、本剤は末梢性神経障害性疼痛の原因となる各疾患に由来する疼痛に対して有効性が期待される。欧州における疼痛治療薬の臨床評価ガイドラインでは、「末梢性神経障害性疼痛」の効能を取得するためには2つ以上の病態において有効性を検討する必要があると規定されており、その代表的な疾患として DPNP 及び PHN が挙げられていること (European Medicines Agency. Guideline on clinical medicinal products intended for the treatment of neuropathic pain, 2007) も考慮し、DPNP 及び PHN において有効性が示されるならば、本剤の末梢性神経障害性疼痛に対する有効性が期待できると考えた。
- その上で、本剤の DPNP 患者対象第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-2: J303 試験) 及び PHN 患者対象第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-3: J304 試験) の二重盲検期において、DPNP 及び PHN の患者に対して本剤 30 mg/日における有効性は同様に認められたこと (7.R.1.3 参照)、安全性は許容可能であること (7.R.4 参照) が確認された。また、J303 試験及び J304 試験の長期投与期において、長期投与時の効果の持続性及び安全性が確認された。したがって、本申請における効能・効果は「末梢性神経障害性疼痛」とすることが適切と考えた。

機構は、以下のように考える。

末梢性神経障害性疼痛に含まれる各疾患に由来する疼痛は体性感覚神経系の障害に起因し、同様の機序により発現すると考えられること、本剤は脊髄後角のシナプスに作用して疼痛を抑制することが期待されることを踏まえると、海外の臨床評価ガイドラインを参考にして末梢性神経障害性疼痛に含まれる複数の疾患における臨床試験に基づいて本剤の末梢性神経障害性疼痛に対する有効性及び安全性を検討する計画とし、臨床試験の対象疾患として DPNP 及び PHN を選択したことに大きな問題はない。その上で、J303 試験及び J304 試験において本剤 30 mg/日では有効性が認められたことを踏まえると、他の末梢性神経障害性疼痛の原因となる疾患に由来する疼痛に対しても有効性が期待され、本剤の効能・効

果を「末梢性神経障害性疼痛」とすることに大きな問題はないと考えるが、本剤の効能・効果については専門協議における検討を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.6 用法・用量について

7.R.6.1 開始用量及び漸増方法について

機構は、本剤の開始用量及び漸増方法の適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、DPNP 患者対象第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.1-1: J202 試験）では投与開始時には本剤 5、10 又は 15 mg を 1 日 1 回投与した後、1 日 2 回投与に増量していたが、漸増期間における投与方法を 1 日 2 回に変更し、1 回投与量を減らして血漿中未変化体濃度の C_{max} を低く抑えることにより、浮動性めまい等の有害事象の発現が低くなる可能性があると考えたことから、第Ⅲ相試験においては 1 回 5 mg を 1 日 2 回投与から開始し、増量間隔を 1 週間として 1 回 5 mg を 1 日 2 回ずつ増量すると設定したことを説明した。

その上で申請者は、DPNP 患者対象第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-2: J303 試験）及び PHN 患者対象第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-3: J304 試験）の治験薬投与開始初期における発現時期別の有害事象発現状況は表 56 のとおりであり、プラセボ群を含む各投与群で投与後 1～8 日の有害事象発現割合が最も高く、その後投与後 9～15 日及び投与後 16～22 日において有害事象発現割合は低下したこと、認められた有害事象の多くは軽度又は中等度であったことを説明した。また申請者は、DPNP 患者対象第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.1-1: J202 試験）で投与後 1～8 日に投与中止に至った有害事象の発現割合はプラセボ群で 1.1%（1/88 例）、本剤 10 mg/日群で 1.1%（1/90 例）、本剤 20 mg/日群で 2.2%（2/93 例）、本剤 30 mg/日群で 6.7%（6/90 例）であり、J303 試験及び J304 試験における発現割合は J202 試験と同程度又は低かったことを説明した。

表 56 J303 試験及び J304 試験（二重盲検期）における発現時期別の有害事象の発現状況

		J303 試験			J304 試験		
		1～8 日	9～15 日	16～22 日	1～8 日	9～15 日	16～22 日
すべての有害事象	プラセボ群	12.7 (42/330)	8.5 (28/330)	6.7 (22/330)	13.9 (42/303)	8.9 (27/303)	5.9 (18/303)
	本剤 15 mg/日群	17.7 (29/164)	14.6 (24/164)	11.0 (18/164)	17.8 (27/152)	8.6 (13/152)	12.5 (19/152)
	本剤 20 mg/日群	18.2 (30/165)	13.3 (22/165)	6.1 (10/165)	21.6 (33/153)	19.0 (29/153)	5.9 (9/153)
	本剤 30 mg/日群	21.8 (36/165)	18.2 (30/165)	10.9 (18/165)	29.0 (45/155)	16.1 (25/155)	11.6 (18/155)
重篤な有害事象	プラセボ群	0.3 (1/330)	0	0.9 (3/330)	0.3 (1/303)	0	0
	本剤 15 mg/日群	0.6 (1/164)	0	0	0	0	0
	本剤 20 mg/日群	0	1.8 (3/165)	0	0	0	0.7 (1/153)
	本剤 30 mg/日群	0.6 (1/165)	0	1.2 (2/165)	0	0.6 (1/155)	0
投与中止に至った有害事象	プラセボ群	0.9 (3/330)	0	0.9 (3/330)	1.7 (5/303)	0.3 (1/303)	0.3 (1/303)
	本剤 15 mg/日群	0.6 (1/164)	0	1.2 (2/164)	0.7 (1/152)	0.7 (1/152)	1.3 (2/152)
	本剤 20 mg/日群	1.2 (2/165)	0	0	4.6 (7/153)	2.0 (3/153)	0
	本剤 30 mg/日群	1.2 (2/165)	1.8 (3/165)	1.2 (2/165)	0.6 (1/155)	2.6 (4/155)	2.6 (4/155)

発現割合 (%) (発現例数/評価例数)

以上より申請者は、開始用量を 1 回 5 mg とし、1 週間以上あけて 1 回 5 mg を超えない範囲で漸増し、いずれも 1 日 2 回投与すると設定することに大きな問題はないと考えることを説明した。

7.R.6.2 維持用量及び最高用量について

機構は、J303 試験及び J304 試験の実施計画及び成績を踏まえ、申請時における維持用量及び最高用量の設定根拠について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- J202 試験において、主要評価項目である ADPS のベースラインからの変化量は、プラセボ群と比較して統計学的な有意差は認められなかったが、DPNP 患者対象第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.1-4: U201 試

験)の成績を考慮すると一定の有効性が期待できることから(7.R.1.2参照)、J303試験及びJ304試験においては30mg/日群及び20mg/日群の用法・用量を設定した。なお、J202試験において15mg/日群は設定されていなかったが、U201試験では15mg/日の有効性が認められたことを踏まえると有効性が期待できることから設定した。

- J303試験及びJ304試験の主要評価項目であるADPSのベースラインからの変化量を踏まえると、J304試験においては検討したすべての用量で有効性が認められた一方で(表36)、J303試験では本剤30mg/日のみで有効性が認められた(表34)。また、副次評価項目として設定されたSF-MPQのVAS、BPI-SF(この24時間の平均の痛み)及びPGICは表40のとおりであり、本剤30mg/日群及び20mg/日群においてプラセボ群と比較して改善する傾向が認められた。その上で、本剤15mg/日群ではADPSのベースラインからの変化量のプラセボ群との群間差は本剤の他の用量群よりも小さかったこと(表34、表36)から、本剤の維持用量は20mg/日及び30mg/日とすることが適切と考えた。

機構は、J303試験及びJ304試験の成績等を踏まえ、本剤の用法・用量について追加で検討を行った内容を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 日本神経治療学会の治療指針等では「中等度以上の疼痛改善」が「疼痛スコアのベースラインからの30%以上の改善」と記載されていること(神経治療学.2010;27:591-622、J Pain.2008;9:105-21)を踏まえ、J303試験及びJ304試験における第14週でのADPS、SF-MPQのVAS及びBPI-SF(この24時間の平均の痛み)のレスポンスの割合を検討したところ表57のとおりであり、本剤30mg/日群においては、主要評価項目と同様に複数の副次評価項目でプラセボ群と比較して改善する傾向が認められた。また、本剤20mg/日群においては、J303試験では一部の副次評価項目でプラセボ群と同程度であったものの、J304試験ではプラセボ群と比較して改善する傾向が認められた。

表57 J303試験及びJ304試験(二重盲検期)における投与後14週のSF-MPQのVAS及びBPI-SFの30%レスポンス(mITT集団)

	評価例数	ADPS		SF-MPQのVAS		BPI-SF(この24時間の平均の痛み)		
		30%レスポンス	プラセボ群に対するオッズ比 [95%信頼区間]	30%レスポンス	プラセボ群に対するオッズ比 [95%信頼区間]	30%レスポンス	プラセボ群に対するオッズ比 [95%信頼区間]	
J303試験	プラセボ群	330	121(36.7)	-	139(42.1)	-	132(40.0)	-
	本剤15mg/日群	164	64(39.0)	1.11 [0.75, 1.63]	74(45.1)	1.13 [0.77, 1.64]	71(43.3)	1.14 [0.78, 1.67]
	本剤20mg/日群	165	59(35.8)	0.96 [0.65, 1.42]	75(45.5)	1.13 [0.78, 1.65]	78(47.3)	1.34 [0.92, 1.96]
	本剤30mg/日群	165	74(44.8)	1.41 [0.96, 2.05]	76(46.1)	1.18 [0.81, 1.71]	74(44.8)	1.22 [0.84, 1.78]
J304試験	プラセボ群	303	106(35.0)	-	106(35.0)	-	112(37.0)	-
	本剤15mg/日群	152	69(45.4)	1.54 [1.03, 2.29]	70(46.1)	1.56 [1.05, 2.33]	75(49.3)	1.64 [1.10, 2.43]
	本剤20mg/日群	153	69(45.1)	1.52 [1.02, 2.27]	69(45.1)	1.53 [1.03, 2.29]	68(44.4)	1.35 [0.91, 2.01]
	本剤30mg/日群	155	77(49.7)	1.81 [1.21, 2.69]	73(47.1)	1.65 [1.11, 2.45]	73(47.1)	1.51 [1.02, 2.23]

該当被験者数(割合)

試験完了被験者で第14週のデータが欠測の場合、LOCF法により補完した。一方、試験中止被験者はノンレスポンスとして扱った。ベースライン値が0の被験者はノンレスポンスとした。

- 一方で、慢性疼痛では、一般的に疼痛スコアが4以上を中等度の疼痛、4未満を軽度の疼痛と分類することが多く、痛みの感じ方は個人差が大きいものの、疼痛スコアを4まで低下させることは臨

床的な意義があると考えられている (Ann Palliat Med. 2015; 4: 176-83)。第 14 週の ADPS が 4 点未満となった被験者の割合は、J304 試験 (二重盲検期) ではプラセボ群で 35.0%、本剤 20 mg/日群で 41.2%、J303 試験 (二重盲検期) ではプラセボ群で 37.0%、本剤 20 mg/日群で 37.6%であったことから、J303 試験におけるプラセボ群と本剤 20 mg/日群との差は小さいものの、本剤 20 mg/日で臨床的に意義のある疼痛改善を示唆しており、PHN のみならず DPNP に対しても一定の有効性が期待できると考える。

- また、J303 試験及び J304 試験のいずれにおいても、本剤 20 mg/日群においてベースライン時の ADPS が 6 以上の集団及び CLCr が 90 mL/min 未満の集団においてはプラセボ群との群間差が大きくなる傾向が認められた (7.R.3.2 参照)。J303 試験及び J304 試験におけるベースライン時の ADPS 及び CLCr の分布の差異が ADPS の変化量に影響を及ぼした可能性があることを踏まえると (7.R.1.3 参照)、本剤 20 mg/日は患者によっては有効性が示唆される用量であると考ええる。

その上で申請者は、申請用法・用量における 20 mg/日及び 30 mg/日の臨床的位置付けについて検討した結果、疼痛スコアの変化量及びレスポンスの割合に関するプラセボ群との差からは最大の疼痛改善効果が期待できる本剤 30 mg/日が維持用量として選択され、20 mg/日を維持用量とすることは困難と考えるものの、長期間の疼痛管理を考慮すると忍容性の観点から 20 mg/日の投与が望ましい場合も想定され、20 mg/日で十分な疼痛改善効果が認められる患者では当該用量が維持用量として選択されることが説明した。

以上の検討を踏まえ申請者は、申請用法・用量を以下のように整備することを説明した。

[用法・用量 (変更案)]

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 ごとに 1 週間以上かけて漸増し、1 回 15 mg を 1 日 2 回で維持する。その後、症状に応じて 1 回投与量として 10 mg から 15 mg の範囲で適宜増減する。

機構は、以下のように考える。

提示された国内外臨床試験成績等から、本剤の開始用量を 1 回 5 mg とし、1 週間以上あけて 1 回 5 mg を超えない範囲で漸増し、いずれも 1 日 2 回投与することに大きな問題はない。また、J303 試験及び J304 試験において有効性が認められた本剤 30 mg/日を維持用量及び最高用量と位置付けることに大きな問題はない。本剤 20 mg/日について、J303 試験における主要評価項目及び副次評価項目の結果からは、本剤 20 mg/日群とプラセボ群で明確な差が認められず、有効性は示されていない。しかしながら、J303 試験と同様に末梢性神経障害性疼痛に含まれる疾患を対象とした J304 試験においては本剤 20 mg/日の有効性が示されたこと、また J303 試験及び J304 試験の部分集団解析の結果では一部の患者集団においては本剤 20 mg/日の有効性が示唆されることから、本剤 20 mg/日は一定の有効性が示唆される用量である。したがって、本剤 20 mg/日を末梢性神経障害性疼痛患者に対して投与することは可能と考えるが、本剤 20 mg/日の位置付けについては専門協議における検討を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.7 臨床的位置付けについて

機構は、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、末梢性神経障害性疼痛に対する治療薬として、神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン改訂第2版（真興交易; 2016. p.48）では、プレガバリン等のカルシウムチャンネル $\alpha_2\delta$ サブユニットリガンド、アミトリプチリン等の三環系抗うつ薬、デュロキセチン等の SNRI が第一選択薬とされ、ワクシニアウイルス接種家兔炎症皮膚抽出物及びトラマドールが第二選択薬、オピオイドが第三選択薬とされていることを説明した。また申請者は、第一選択薬のうち、プレガバリンは神経障害性疼痛に対する適応、アミトリプチリンは末梢性神経障害性疼痛に対する適応を有し、末梢性神経障害性疼痛に含まれる疾患に対して投与が可能である一方で、デュロキセチンは糖尿病性神経障害に伴う疼痛に対する適応を有することを説明した。

その上で申請者は、本剤はカルシウムチャンネル $\alpha_2\delta$ サブユニットリガンドであることから、本剤の臨床的位置付けについて、プレガバリンとの有効性及び安全性の差異を踏まえ、以下のように説明した。

- 米国で実施された DPNP 患者対象第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.1-4: U201 試験）における ADPS のベースラインからの変化量は表 39 のとおりであり、本剤 20 mg/日群及び 30 mg/日群ではプラセボ群との統計学的な有意差が認められたが、プレガバリン群ではプラセボ群と同程度の変化量であった。
- プレガバリンの DPNP 及び PHN 患者を対象とした第Ⅲ相試験において、ADPS のベースラインからの変化量のプラセボ群との群間差 [95%信頼区間] は、DPNP 患者対象試験のプレガバリン 300 mg/日群で-0.63 [-1.09, -0.17]、600 mg/日群で-0.74 [-1.39, -0.09]（Diabet Med. 2011; 28: 109-16）、PHN 患者対象のプレガバリン 150 mg/日群で-0.31 [-0.85, 0.23]、300 mg/日群で-0.86 [-1.39, -0.32]、600 mg/日群で-0.63 [-1.15, -0.10]（日本ペインクリニック学会誌. 2010; 17: 141-52）であり、異なる試験における比較ではあるものの、本剤の DPNP 患者対象第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-2: J303 試験）及び PHN 患者対象第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-3: J304 試験）における群間差（表 34 及び表 36）はプレガバリンの第Ⅲ相試験と同程度であった。
- 安全性について、主に認められた有害事象は本剤及びプレガバリンのいずれも浮腫性めまい、傾眠、体重増加、末梢性浮腫であり、発現割合は本剤とプレガバリンで同程度であった。

以上を踏まえ申請者は、本剤はカルシウムチャンネル $\alpha_2\delta$ サブユニットリガンドとして、末梢性神経障害性疼痛の治療における第一選択薬のひとつになり得ると考えることを説明した。

機構は、以上について了承し、本剤は本邦における末梢性神経障害性疼痛の治療において、治療の選択肢のひとつを提供するものとする。

7.R.8 適正使用について

機構は、本剤の投与対象となる末梢性神経障害性疼痛は原因となる疾患領域が多岐にわたり、原因疾患の治療を行う様々な診療科で本剤が投与される可能性が考えられること、中枢性神経障害性疼痛及び侵害受容性疼痛等との鑑別が困難である疼痛も認められることを踏まえ、製造販売後における適正使用推進のための方策について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、末梢性神経障害性疼痛の診断は神経障害を引き起こす病変や疾患に関わらず、同一の診断アルゴリズムに沿って評価・診断する方法が現在の国際標準として広く用いられており、本邦では以下のとおり、神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン改訂第2版（真興交易; 2016. p.37）に記載された神経障害性疼痛診断アルゴリズムに沿って診断されることを説明した。

- 神経障害性疼痛を示唆する現症と病歴について詳細な問診を行い、痛みの範囲が神経解剖学的に妥当であること、及び体性感覚神経系を障害する病変や疾患があることを示唆する病歴の有無が確認されれば、神経障害性疼痛の可能性があると判断する。
- 神経障害性疼痛の可能性があると判断される場合は、①神経学的診察により障害神経の解剖学的神経支配に一致した領域に観察される感覚障害（感覚低下、感覚過敏、アロディニア等）の他覚的所見の有無、②検査により神経障害性疼痛を説明する神経病変あるいは疾患の有無を確認する。①及び②がともに該当する場合には神経障害性疼痛と確定し、どちらか一方のみ該当する場合は神経障害性疼痛の要素を一部持っているとして診断する。①及び②のいずれにも該当しない場合は、神経障害性疼痛としての治療の対象外と考える。

さらに申請者は、末梢性神経障害性疼痛以外の疼痛（中枢性神経障害性疼痛、侵害受容性疼痛等）との鑑別が必要な疾患について以下のように説明した。

- 化学療法誘発性ニューロパチー等の中毒性疾患、幻肢痛、複合性局所疼痛症候群、ライム病、脊髄神経根症及び悪性腫瘍による疼痛は末梢性神経障害性疼痛と中枢性神経障害性疼痛の両者の要素を含む疼痛であるが、末梢神経に対して傷害が加わる過程が明確であり、神経障害性疼痛のうち末梢性神経障害性疼痛の要素を明らかに含むことから、本剤の治療対象と考えられる。
- 圧迫/絞扼性疾患の多くは、病態によっては炎症が引き起こされる可能性があることから、神経障害性疼痛（末梢性神経障害性疼痛、中枢性神経障害性疼痛）と侵害受容性疼痛との混合性疼痛であると考えられる。したがって、末梢性神経障害性疼痛の寄与がある場合は本剤の治療対象として差し支えないと考えられるが、問診、理学所見及び画像診断を含む検査により、末梢性神経障害性疼痛の寄与があるのか慎重に精査を行う必要がある。
- 腰痛症及び腰椎症は神経障害性疼痛（末梢性神経障害性疼痛、中枢性神経障害性疼痛）と侵害受容性疼痛との混合性疼痛であり、侵害受容性疼痛に加えて、心理社会的要因の関与も強いと示唆される疼痛である。腰痛診療ガイドライン（腰痛診療ガイドライン 2012. 南江堂; 2012.）における腰痛の診断手順のアルゴリズムでは、注意深い問診及び身体検査により、①重篤な脊椎疾患（腫瘍、炎症及び骨折等）の合併を疑うべき危険信号⁷²⁾を有する腰痛、②危険信号はないが神経症状⁷³⁾を有する腰痛、③危険信号及び神経症状のいずれも有しない非特異的腰痛に分類することとされている。このうち、①危険信号を有する腰痛のうち神経症状が認められるもの及び②危険信号はないが神経症状を有する腰痛が本剤の投与対象と考えられる一方で、③非特異的腰痛には明らかな原因のない一般的な腰痛が分類され、神経障害性疼痛の寄与は小さいと考えられることから、本剤の投与対象ではないと考える。下肢症状を伴わない腰痛の 85%では病理解剖学的な診断を正確に行うことが困難との報告があり（N Engl J Med 2001; 344: 363-70）、非特異的腰痛に分類される場合が最も多いこと、非特異的腰痛ではまず 4~6 週間の保存的治療が推奨されていること（腰痛診療ガイドライン 2012. 南江堂; 2012. p.26）を踏まえると、腰痛の診断手順のアルゴリズム及び神経障害性疼痛診断アルゴリズムを用いて、当該腰痛における末梢性神経障害性疼痛の寄与をより慎重かつ適切に診断する必要がある。

その上で申請者は、神経障害性疼痛診断アルゴリズムは診療科によらず広く用いることが可能であること、末梢性神経障害性疼痛以外の疼痛との鑑別を行う方法が提示されていることを踏まえると、神経

72) 発症年齢<20 歳又は>55 歳、時間や活動性に関係のない腰痛、胸部痛、癌・ステロイド治療又は HIV 感染の既往、栄養不良、体重減少、広範囲に及ぶ神経症状、構築性脊柱変形、発熱

73) 神経脱落症状、膀胱直腸機能障害、神経根障害

障害性疼痛の疾患概念、原因となる疾患、診断方法及び治療方法について十分に周知した上で、神経障害性疼痛診断アルゴリズムに従って適切に診断が行われることを前提とすれば、本剤が適応外である中枢性神経障害性疼痛及び侵害受容性疼痛に対して使用される可能性は低くなると考えることを説明した。さらに申請者は、末梢性神経障害性疼痛の疾患概念、原因となる疾患、診断方法及び治療方法等について各診療科における医療従事者に適切に周知するための医療従事者向け資材を作成することを説明した。

機構は、以上について大きな問題はないと考えるが、末梢性神経障害性疼痛は原因となる疾患が多岐にわたり、疾患によっては感覚障害等の他覚的所見と神経病変等の有無に基づいて神経障害性疼痛を説明することが容易ではない場合もあることから、少なくとも病態と関連して末梢性神経障害性疼痛の要素を有さず、中枢神経障害性又は侵害受容性疼痛の要素のみを有する可能性がないか慎重な検討が必要と考えられる疾患については、医療従事者向け資材においてそれらの疾患の病態及び末梢性神経障害性疼痛の有無の検討方法について適切に情報提供を行うこと等により、適正使用を推進する必要があると考える。なお機構は、適正使用推進のための具体的な方策については、専門協議における検討を踏まえて最終的に判断したいと考える。

7.R.9 製造販売後の検討事項について

機構は、提出された臨床試験成績等を踏まえると、中枢神経系の有害事象、転倒・外傷、心血管系の有害事象、体重増加、耐糖能異常、浮腫関連の有害事象、心不全・肺水腫、肝機能障害、乱用・依存性関連の有害事象、離脱症状関連の有害事象、自殺関連の有害事象、敵意・攻撃性関連の有害事象、視覚障害関連の有害事象、悪性腫瘍の発現状況、患者背景が有効性に及ぼす影響、腎機能障害患者における安全性及び有効性について、製造販売後に適切な医薬品安全性監視活動を実施し、情報収集する必要があると考える。

なお申請者からは、以下のように追加の安全性監視活動を実施する予定であることが説明されている。

- 中等度以上の腎機能障害患者において、本剤投与によるめまい、傾眠の発現リスクが腎機能正常又は軽度腎機能障害患者と比較して一定以上に上昇しないことを確認するために、中等度又は重度腎機能障害患者、並びに腎機能正常又は軽度腎機能障害患者を対象とする、目標症例数をそれぞれ 430 例及び 2150 例とし、1 例あたりの観察期間 14 週とする特定使用成績調査を実施する。
- DPNP 及び PHN 以外の末梢性神経障害性疼痛における有効性を確認するために、DPNP 又は PHN 患者、並びに DPNP 又は PHN 以外の末梢性神経障害性疼痛患者を対象とする、目標症例数をそれぞれ 630 例及び 1260 例、1 例あたりの観察期間 14 週とする特定使用成績調査を実施する。

機構は、これらの製造販売後における検討事項の適切性については、専門協議における検討を踏まえて最終的に判断したいと考える。

8. 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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

9. 審査報告(1) 作成時における総合評価

提出された資料から、末梢性神経障害性疼痛に対する本剤の有効性は示され、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考える。本剤は、末梢性神経障害性疼痛の治療における選択肢のひとつを提供するものであり、臨床的意義があると考え。なお、本剤の効能・効果、用法・用量、適正使用の方策及び製造販売後の検討事項の適切性等については、専門協議においてさらに検討する必要があると考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がない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。

以上

審査報告 (2)

平成 30 年 11 月 15 日

申請品目

[販売名] タリージェ錠 2.5 mg、同錠 5 mg、同錠 10 mg、同錠 15 mg
[一般名] ミロガバリンベシル酸塩
[申請者] 第一三共株式会社
[申請年月日] 平成 30 年 2 月 15 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の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 日付け 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専門委員に支持された。

機構は、以下の点について追加で検討し、必要な対応を行った。

1.1 本剤の臨床データパッケージ及び効能・効果について

本剤の臨床データパッケージとして、DPNP 患者を対象とした第Ⅱ相試験成績に基づいて DPNP 及び PHN 患者を対象とした第Ⅲ相試験を計画したこと、それら 2 つの第Ⅲ相試験において少なくとも本剤 30 mg/日では有効性が認められたことを踏まえると、本剤が DPNP 及び PHN に対してともに有効性を示すことは可能と考えられ、これらの試験成績を含む臨床データパッケージをもとに評価することは可能であるとの機構の考え（審査報告 (1) 7.R.1 参照）は、専門委員に支持された。また、本剤はカルシウムチャンネル $\alpha_2\delta$ -1 サブユニットに結合し、脊髄後角における神経伝達物質の放出を抑制すると考えられること、DPNP 及び PHN はともに体性感覚神経系の障害が認められることに起因する病態であることを踏まえると、他の末梢性神経障害性疼痛の原因となる疾患に由来する疼痛に対しても有効性が期待され、本剤の効能・効果を臨床試験の対象である DPNP 及び PHN に限定せず「末梢性神経障害性疼痛」とすることは可能であるとの機構の考え（審査報告 (1) 7.R.5 参照）は、専門委員に支持された。

以上を踏まえ機構は、本剤の効能・効果を以下のとおり設定することは適切と判断した。

[効能・効果]

末梢性神経障害性疼痛

1.2 安全性について

本剤の安全性に関する検討内容及び添付文書における注意喚起の方針（審査報告（1）3.R.2.2 及び 7.R.4 参照）について、機構の考えは専門委員に概ね支持された。なお、乱用・依存及び離脱症状について、DPNP 及び PHN 患者を対象とした第Ⅲ相試験¹⁸⁾の長期投与期の後観察期において有害事象の発現割合が高いこと（表 55）を踏まえると、離脱症状が認められる可能性について情報提供をする必要があるとの意見が専門委員から示された。

以上を踏まえ機構は、添付文書において本剤投与終了後に認められる事象について注意喚起を行うよう申請者に指示し、申請者は適切に対応した。

1.3 用法・用量について

提示された臨床試験成績等から、本剤の開始用量を 1 回 5 mg とし、1 週間以上あけて 1 回 5 mg ずつ漸増し、いずれも 1 日 2 回投与すること、本剤 30 mg/日 を維持用量及び最高用量と位置付けること、本剤 20 mg/日 についても末梢性神経障害性疼痛の患者に対して投与可能な用量として位置付けることが適切であるとの機構の考え（審査報告（1）7.R.6 参照）は専門委員に支持された。なお、本剤の投与対象となる末梢性神経障害性疼痛の患者には高齢者が多く含まれることを踏まえると、本剤 30 mg/日 よりも低い用量を有効用量として設定する意義はあるとの意見が専門委員から示された。また、本剤の漸増について、安全性を確認しながら慎重に行われるよう、漸増方法を明確にすることが適切であるとの意見が専門委員から示された。

以上を踏まえ機構は、本剤の用法・用量を以下のように整備するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応した。

[用法・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 15 mg を 1 日 2 回経口投与する。なお、年齢、症状により 1 回 10 mg から 15 mg の範囲で適宜増減し、1 日 2 回投与する。

1.4 適正使用について

末梢性神経障害性疼痛は原因となる疾患が多岐にわたり、本剤は末梢性神経障害性疼痛の原因疾患の治療を行う様々な診療科で投与される可能性が考えられること、中枢性神経障害性疼痛及び侵害受容性疼痛等との鑑別が困難である疼痛も認められることを踏まえ、末梢性神経障害性疼痛の要素を有さず、中枢性神経障害性疼痛又は侵害受容性疼痛の要素のみを有する可能性を慎重に鑑別するよう医療従事者向け資料において情報提供を行い、適正使用を推進する必要があるとの考え（審査報告（1）7.R.8 参照）は、専門委員に支持された。なお、本剤の投与対象となるのは、神経根の圧迫等の末梢性神経障害性疼痛の原因となる所見が認められる場合であることを明確に情報提供すべきであるとの意見が専門委員から示された。

機構は、末梢性神経障害性疼痛と中枢性神経障害性疼痛及び侵害受容性疼痛との鑑別方法等について情報提供を行うため、適切な方策を検討するよう申請者に指示し、申請者より、以下の対応を行うことが説明された。

- 神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン改訂第 2 版（真興交易; 2016. p.37）に記載された神経障害性疼痛診断アルゴリズムに基づいて診断を行うことを周知する。特に、末梢性神経障害性疼痛の寄与

を鑑別するためには、疼痛部位の触診により感覚障害の有無を確認することが重要であることについて情報提供を行う。

- 末梢性神経障害性疼痛及び他の要因による疼痛の鑑別が特に必要と考えられる頸部や腰部等の鑑別に留意すべき部位について、重点的に情報提供を行う。

機構は、以上の申請者の対応について了承した。

1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の7.R.9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）について、表 58 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 59 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 58 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"> 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 	<ul style="list-style-type: none"> 視覚障害 耐糖能異常 自殺念慮、自殺企図 心不全、肺水腫 離脱症候群 薬物乱用、依存性 突然死 	<ul style="list-style-type: none"> 腎機能低下者での安全性
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> 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 		

表 59 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追加の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"> 市販直後調査 特定使用成績調査（腎機能低下患者での安全性の検討） 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） 特定使用成績調査（長期投与時における安全性の検討） 製造販売後データベース調査（心不全・肺水腫） 	<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査 医療従事者向け資料（適正使用ガイド）の作成と提供 患者向け資料（タリージェ錠による治療を受ける患者さんへ）の作成と提供

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の検討内容について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、腎機能が正常又は低下した末梢性神経障害性疼痛の患者を対象として安全性を検討することを主な目的とした特定使用成績調査（表 60）、DPNP 及び PHN 並びに DPNP と PHN 以外の末梢性神経障害性疼痛の患者を対象として有効性を検討することを主な目的とした特定使用成績調査（表 61）、末梢性神経障害性疼痛の患者を対象として長期投与時の安全性を検討することを主な目的とした特定使用成績調査（表 62）、本剤と心不全・肺水腫の因果関係を検討することを目的とした製造販売後データベース調査を実施することを説明した。

表 60 特定使用成績調査（腎機能低下患者での安全性の検討）計画の骨子（案）

目的	中等度以上の腎機能低下患者において、本剤投与によるめまい、傾眠の発現リスクが腎機能正常又は軽度腎機能低下患者と比較して一定以上に上昇しないことを確認する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	本剤を初めて使用する末梢性神経障害性疼痛を有する患者
観察期間	14 週間
予定症例数	1800 例（腎機能正常又は軽度腎機能低下患者 1200 例、中等度又は重度腎機能低下患者 600 例）
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> 患者背景（末梢性神経障害性疼痛の罹病期間及び原因疾患、合併症等） 腎機能障害の程度、CLcr 値、透析施行の有無 本剤の投与状況（1 日投与量、1 日投与回数、投与のタイミング、投与継続状況、中止後の離脱症状等） 前治療薬、併用薬、併用療法 有害事象の発現状況

表 61 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）計画の骨子（案）

目的	DPNP 及び PHN 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。
調査方法	中央登録方式
対象患者	本剤を初めて使用する末梢性神経障害性疼痛を有する患者
観察期間	14 週間
予定症例数	1890 例（DPNP 及び PHN 患者 630 例、DPNP/PHN 以外の末梢性神経障害性疼痛患者 1260 例）
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> 患者背景（末梢性神経障害性疼痛の罹病期間及び原因疾患、合併症等） 腎機能障害の程度、CLcr 値、透析施行の有無 本剤の投与状況（1 日投与量、1 日投与回数、投与のタイミング、投与継続状況、中止後の離脱症状等） 前治療薬、併用薬、併用療法 有害事象の発現状況 疼痛 VAS、睡眠障害 VAS、SF-8[®]、PGIC

a) 健康関連の Quality of Life 尺度

表 62 特定使用成績調査（長期投与時における安全性の検討）計画の骨子（案）

目的	本剤の長期投与時における安全性について、耐糖能異常及び視覚障害の発現状況の把握、並びに心血管系に影響を及ぼすリスク因子等の情報を収集する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	本剤を初めて使用する末梢性神経障害性疼痛を有する患者
観察期間	12 カ月間
予定症例数	900 例
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> 患者背景（末梢性神経障害性疼痛の罹病期間及び原因疾患、既往歴・合併症（肝疾患、糖尿病、高血圧、脂質異常症、心疾患、脳疾患）、喫煙習慣、飲酒習慣等） 腎機能障害の程度、CLcr 値、透析施行の有無 本剤の投与状況（1 日投与量、1 日投与回数、投与のタイミング、投与継続状況、中止後の離脱症状等） 前治療薬、併用薬、併用療法 有害事象の発現状況

機構は、以上について了承するが、得られた結果について、速やかに医療現場に情報提供する必要があると考える。

2. 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
3	表 2	保存形態 アルミラミネート袋	保存形態 アルミラミネート袋
24	2	日本人正常腎機能正常被験者	日本人腎機能正常被験者
25	表 26	血漿中における測定対象	血漿中の主要な測定対象
28	15	6%	6%増加
47	下から 15	有効性について	有効性について
51	下から 3	及び、及び	及び
51	脚注 54	頭位性めまい	頭位性回転性めまい
55	表 50	J303 試験（長期投与期） 評価例数 : 214 0%超かつ 7%未満の減少 : 57 (26.6) 0%超かつ 7%未満の増加 : 116 (54.2) 7%以上の増加 : 23 (10.7) J304 試験（長期投与期） 評価例数 : 237 7%以上の減少 : 3 (1.3) 0%超かつ 7%未満の減少 : 67 (28.3) 0%超かつ 7%未満の増加 : 121 (51.1) 7%以上の増加 : 22 (9.3)	J303 試験（長期投与期） 評価例数 : 211 0%超かつ 7%未満の減少 : 43 (20.4) 0%超かつ 7%未満の増加 : 128 (60.7) 7%以上の増加 : 36 (17.1) J304 試験（長期投与期） 評価例数 : 232 7%以上の減少 : 2 (0.9) 0%超かつ 7%未満の減少 : 35 (15.1) 0%超かつ 7%未満の増加 : 148 (63.8) 7%以上の増加 : 47 (20.3)
67	下 14	発現割合は本剤とプレガバリンで同程度であった	本剤での発現割合はプレガバリンを上回ること はなかった

3. 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

3.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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。

3.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

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の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-1、CTD 5.3.5.1-2、CTD 5.3.5.1-3、CTD 5.3.5.2-1、CTD 5.3.5.2-2、CTD 5.3.5.2-3）に対して GCP 実地調査を実施した。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。

4. 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、承認申請された用法・用量を以下のよう
に整備し、以下の効能・効果で承認して差し支えないと判断する。本品目は新有効成分含有医薬品で
あることから再審査期間は 8 年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び
製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果] 末梢性神経障害性疼痛

[用法・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 15 mg を 1 日
2 回経口投与する。なお、年齢、症状により 1 回 10 mg から 15 mg の範囲で適宜増
減し、1 日 2 回投与する。

[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。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
不純物A*		
不純物B*		
不純物C*		
不純物D*		
ADPS	Average Daily Pain Score	平均疼痛スコア
ALAG1	Absorption Lag Time	吸収ラグタイム
ALT	Alanine Aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
APA	Action Potential Amplitude	活動電位振幅
APD ₃₀	Action Potential Duration at 30% Repolarization	30%再分極時の活動電位持続時間
APD ₉₀	Action Potential Duration at 90% Repolarization	90%再分極時の活動電位持続時間
AST	Aspartate Aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area Under Concentration-time Curve	濃度-時間曲線下面積
BMI	Body Mass Index	体格指数
BPI-SF	Brief Pain Inventory - Short Form	
CK	Creatine Kinase	クレアチンキナーゼ
CL _{cr}	Creatinine Clearance	クレアチニンクリアランス
CL/F	Apparent Total Clearance	見かけの全身クリアランス
CMA	Critical Material Attribute	重要物質特性
C _{max}	Maximum Concentration	最高濃度
CPP	Critical Process Parameter	重要工程パラメータ
CQA	Critical Quality Attribute	重要品質特性
CTD	Common Technical Document	コモン・テクニカル・ドキュメント
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
DMSO	Dimethyl Sulfoxide	ジメチルスルホキシド
DNA	Deoxyribonucleic Acid	デオキシリボ核酸
DPNP	Diabetic Peripheral Neuropathic Pain	糖尿病性末梢神経障害性疼痛
ED ₅₀	Effective Dose, 50%	50%有効量
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団

略語	英語	日本語
FM	Fibromyalgia	線維筋痛症
GABA	Gamma-aminobutyric Acid	γ-アミノ酪酸
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
HEK	Human Embryonic Kidney	ヒト胎児由来腎臓
hERG	Human Ether-a-go-go Related Gene	ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子
HIV	Human Immunodeficiency Virus	ヒト免疫不全ウイルス
HLGT	High Level Group Terms	高位グループ語
HLT	High-Level Terms	高位用語
HPLC	High Performance Liquid Chromatography	液体クロマトグラフィー
IC ₅₀	Half Maximal (50%) Inhibitory Concentration	50%阻害濃度
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
ICH Q1E ガイドライン		「安定性データの評価に関するガイドラインについて」（平成 15 年 6 月 3 日付け医薬審発第 0603004 号）
K _a	Absorption Rate Constant	吸収速度定数
K _d	Dissociation Constant	解離定数
LC-MS/MS	Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry	液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析
LOCF	Last Observation Carried Forward	
MATE	Multidrug and Toxin Extrusion	
MDCK	Madin-Darby Canine Kidney	
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集
mITT	modified Intention-to-treat	
MMRM	Mixed-effects Model Repeated Measures	反復測定混合効果モデル
MNAR	Missing Not At Random	
NADPH	Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
NZW	New Zealand White	
OAT	Organic Anion Transporter	有機アニオントランスポーター
OC	Observed Case	
OCT	Organic Cation Transporter	有機カチオントランスポーター
PAR	Proven Acceptable Range	立証された許容範囲
PGIC	Patient Global Impression of Change	
PHN	Post-herpetic Neuralgia	帯状疱疹後神経痛
PPK	Population Pharmacokinetics	母集団薬物動態
PT	Preferred Term	基本語
PTP	Press Through Packaging	
QbD	Quality by Design	クオリティ・バイ・デザイン

略語	英語	日本語
Q/F	Apparent Intercompartmental Clearance	見かけのコンパートメント間クリアランス
QTc 間隔	Corrected QT interval	QT 間隔補正值
QTcF 間隔	Fridericia-corrected QT Interval	Fridericia 法により補正された QT 間隔
QTPP	Quality Target Product Profile	目標製品品質プロファイル
RH	Relative Humidity	相対湿度
SD	Sprague Dawley	
SF-8	Short Form-8	
SF-MPQ	Short-Form McGill Pain Questionnaire	短縮版 McGill 疼痛質問票
SMQ	Standardized MedDRA Query	MedDRA 標準検索式
SNRI	Serotonin and Noradrenaline Reuptake Inhibitors	セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬
SOC	System Organ Class	器官別大分類
$t_{1/2}$	Elimination Half-life	消失半減期
T-BIL	Total Bilirubin	総ビリルビン
t_{max}	Time to Reach Maximum Concentration	最高濃度到達時間
UDPGA	Uridine 5'-diphosphate-glucuronic Acid	ウリジン二リン酸-グルクロン酸
UGT	Uridine 5'-diphosphate-glucuronosyltransferase	ウリジン二リン酸-グルクロン酸転移酵素
VAS	Visual Analog Scale	視覚的アナログスケール
Vc/F	Apparent Central Volume of Distribution	見かけの中心コンパートメントの分布容積
Vp/F	Apparent Peripheral Volume of Distribution	見かけの末梢コンパートメントの分布容積
機構		独立行政法人医薬品医療機器総合機構
本剤		タリージェ錠 2.5 mg、同錠 5 mg、同錠 10 mg、同錠 15 mg
本薬		ミロガバリンベシル酸塩