

審議結果報告書

令和 4 年 3 月 2 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5mg、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] 令和 3 年 5 月 13 日

[審 議 結 果]

令和 4 年 2 月 25 日に開催された医薬品第一部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は残余期間（令和 9 年 1 月 7 日まで）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

令和4年2月7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] 令和3年5月13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（4）新効能医薬品
[特 記 事 項] なし
[審査担当部] 新薬審査第三部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の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

(取消線部削除)

[用法及び用量]

通常、成人には、ミロガバリンとして初期用量 1 回 5 mg を 1 日 2 回経口投与し、その後 1 回用量として 5 mg ずつ 1 週間以上の間隔をあけて漸増し、1 回 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。

(変更なし)

[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)

令和3年12月14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〕 令和3年5月13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
〔申請時の効能・効果〕 末梢性神経障害性疼痛

(取消線部削除)

〔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 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。

(変更なし)

〔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.....	2
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.....	5
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	5
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.....	5
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.....	5
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.....	39
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	40

〔略語等一覧〕

別記のとおり。

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

神経障害性疼痛は、「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」と定義されており（Pain 2011; 152:2204-5）、原因となる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大別される。末梢性神経障害性疼痛に含まれる代表的な疾患として糖尿病性末梢神経障害性疼痛（DPNP）や帯状疱疹後神経痛（PHN）が、中枢性神経障害性疼痛に含まれる代表的な疾患として脊髄損傷後神経痛（CNePSCI）や脳卒中後疼痛（CPSP）、パーキンソン病による中枢性神経障害性疼痛（CNePPD）が挙げられる。

本剤の有効成分であるミロガバリンベシル酸塩は、第一三共株式会社に創製された電位依存性カルシウムチャネルの $\alpha_2\delta$ サブユニットに対するリガンドであり、本邦では、2019 年 1 月に末梢性神経障害性疼痛の効能・効果で承認されている。2019 年 3 月から本邦を含むアジアにおいて CNePSCI に対する本剤の臨床試験が開始され、今般申請者は、中枢性神経障害性疼痛の代表的な疾患である CNePSCI に対する本剤の有効性及び安全性が確認されたことから、既承認の末梢性神経障害性疼痛を含めて、効能・効果を「神経障害性疼痛」に変更することを目的として、製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。

海外では、2021 年 4 月現在、韓国において「末梢性神経障害性疼痛」、台湾において「糖尿病性末梢神経障害性疼痛及び帯状疱疹後神経痛」の効能・効果で本剤がそれぞれ承認されている。

本邦では、中枢性神経障害性疼痛及び末梢性神経障害性疼痛を含む神経障害性疼痛の効能・効果を有する薬剤として、プレガバリンが承認されている。なお、中枢性神経障害性疼痛に関する適応はないが、末梢性神経障害性疼痛に関する適応を有する薬剤として、アミトリプチン塩酸塩（効能・効果は「末梢性神経障害性疼痛」）、デュロキセチン塩酸塩（効能・効果は「糖尿病性神経障害に伴う疼痛」）、ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液（効能・効果は「帯状疱疹後神経痛」）、エパルレスタット（効能・効果は「糖尿病性末梢神経障害に伴う自覚症状（しびれ感、疼痛）」）、メキシレチン塩酸塩（効能・効果は「糖尿病性神経障害に伴う自覚症状（自発痛、しびれ感）の改善」）、カルバマゼピン（効能・効果は「三叉神経痛」）が承認されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

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

本申請は新効能に係るものであるが、本剤の神経障害性疼痛に対する鎮痛作用は「非臨床薬理試験に関する資料」として初回承認申請時に評価済みである。初回承認申請時以降に実施された本剤の非臨床薬理試験として、本剤の上位中枢を介した鎮痛作用、特に下行性疼痛抑制系に対する作用を新たに検討した効力を裏付ける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。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 *In vivo* 試験 (CTD 4.2.1.1-1)

3.1.1.1 坐骨神経部分結紮マウスでの鎮痛作用

末梢性神経障害性疼痛モデルである坐骨神経部分結紮マウス¹⁾に本薬を腹腔内（5.7又は17.1 mg/kg）、脳室内又は脊髄腔内（5.7又は17.1 µg）投与し、左後肢足蹠の熱刺激に対する反応潜時及び機械刺激に対する反応閾値²⁾を測定した結果、いずれの投与方法においても溶媒対照群（生理食塩液）と比較し、反応潜時の延長及び50%閾値の上昇が用量依存的に認められた。

3.1.1.2 坐骨神経部分結紮マウスでのヨヒンビンによる本薬の鎮痛作用の抑制作用

坐骨神経部分結紮マウスに、アドレナリン α_2 受容体遮断薬ヨヒンビン塩酸塩（3 µg）を脊髄腔内投与後、本薬を腹腔内（17.1 mg/kg）又は脳室内（17.1 µg）投与し、左後肢足蹠の熱刺激に対する反応潜時及び機械刺激に対する反応閾値²⁾を測定した結果、溶媒対照群（生理食塩液）と比較し、いずれの投与方法においても反応潜時の延長及び50%閾値の上昇はほとんど認められなかった。

3.1.1.3 カルシウムチャネル $\alpha_2\delta$ -1サブユニットR217A変異マウスでの本薬の鎮痛作用

R217A 変異型（カルシウムチャネル $\alpha_2\delta$ -1サブユニットの217位のアルギニンをアラニンへ置換させ、薬物結合能を減弱させた変異型）又は野生型の坐骨神経部分結紮マウスに、本薬（17.1 µg）又はプレガバリン（30 µg）を脳室内投与し、左後肢足蹠の機械刺激に対する反応閾値を測定した結果、溶媒対照群（生理食塩液）と比較し、野生型マウスでは本薬及びプレガバリンにより50%閾値の上昇が認められたが、R217A 変異型マウスでは認められなかった。

3.R 機構における審査の概略

機構は、中枢性神経障害性疼痛に分類される疾患の発症機序及び本薬の作用機序を踏まえ、本薬が中枢性神経障害性疼痛に対して有効性が期待できると考える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。

- 中枢性神経障害性疼痛は中枢体性感覚神経系の病変や疾患によって生じる痛みであり、代表的な疾患として、CNePSCI、CPSP 及び CNePPD 等が挙げられる。中枢性神経障害性疼痛の発症機序は明確になっているわけではないが、中枢神経の障害・損傷部位の上流及び下流における神経炎症応答及び神経リモデリングや、脊髄レベルでのグリア細胞の活性化やグルタミン酸受容体の活性化等の中枢性感作が認められることが報告されており（日本腰痛会誌 2001; 7: 10-8、Lancet Neurol 2010; 9: 807-19 等）、中枢性神経障害性疼痛の代表的な疾患である CNePSCI、CPSP 及び CNePPD の病態について、以下の知見が得られている。
 - CNePSCI について、損傷部位及びその上位及び下位脊髄、さらには上位中枢での神経リモデリングが関与するとされており（J Rehabil Res Dev 2009; 46: 95-107、Spinal Cord 2009; 47: 352-9）、脊髄損傷の動物モデルである挫傷モデル³⁾では、脊髄後角におけるカルシウムチャネル $\alpha_2\delta$ -1サブユニットの発現が上昇するとの報告がある（Pain 2011; 152: 649-55、Spine J 2018; 18: 1062-9）。
 - CPSP について、脳血管障害により脊髄－視床－大脳皮質路が障害されることにより発症し、CPSP の動物モデルである視床出血モデル⁴⁾では、視床及び脊髄後角におけるカルシウムチャネル $\alpha_2\delta$ -1サブユニットの発現上昇が認められるとの報告がある（Neurosci Bull 2016; 32: 41-50）。
 - CNePPD について、ヒトで線条体ドーパミン受容体結合能と疼痛閾値の関連性が報告されていること、パーキンソン病患者の疼痛がレボドーパ投与によって抑制されることから（Pain 2002; 99: 273-9、Mov Disord 2005; 20: 1557-63 等）、黒質－線条体でのドーパミン神経の障害及びドーパミン

1) 左坐骨神経の一部を結紮することにより、アロディニア及び痛覚過敏を誘発させた。

2) マウスの左後肢足蹠表面を von Frey フィラメントで加圧し、マウスが足を除けたときの力を疼痛閾値とした。

3) 第9又は10胸椎レベルの椎弓を切除し、露出した脊髄に錘を落下させることにより、脊髄を損傷させた。

4) 視床腹側基底核及び視床後核にコラゲナーゼタイプ4を注入し、視床出血を誘導することで、痛覚過敏を発症させた。

の欠乏が疼痛発症に寄与すると考えられているが、ドパミン非依存性の疼痛発症機序も示唆されており、 α -シヌクレイン沈着が脊髄後角から後根神経節へと一次知覚神経を逆行性に進行すること等の脊髄レベルの病変も疼痛発症の一因と考えられている (Acta Neuropathol Commun 2015; 3: 57-67 等)。

- ・ ガバペンチノイド (本薬、プレガバリン、ガバペンチン) は脊髄後角に存在するカルシウムチャネル $\alpha_2\delta$ -1 サブユニットに結合することにより、カルシウムイオンの流入を抑制し、シナプス終末からの興奮性神経伝達物質の過剰放出を抑制することで鎮痛作用を示すと考えられる (Pharmacol Res Perspect 2016; 4: e00205 等)。また、カルシウムチャネル $\alpha_2\delta$ -1 サブユニットは脊髄のみならず、上位中枢にも発現しており、下行性疼痛抑制系 (ノルアドレナリン経路) の活性化等により鎮痛作用を発揮すると考えられる (Trends Pharmacol Sci 2013; 34: 332-9 等)。
- ・ 中枢性神経障害性疼痛モデルである脊髄損傷ラット⁵⁾において、本薬投与により鎮痛作用が認められている (初回承認申請時 CTD 4.2.1.1-4)。また、末梢性神経障害性疼痛モデルである坐骨神経部分結紮マウスにおいて、腹腔内、脳室内又は脊髄髄腔内のいずれの投与においても本薬は鎮痛作用が認められ (3.1.1.1 参照)、アドレナリン α_2 受容体遮断薬の脊髄髄腔内への前投与により本薬の腹腔内及び脳室内投与による鎮痛作用が減弱した (3.1.1.2 参照)。さらに、カルシウムチャネル $\alpha_2\delta$ -1 サブユニットの薬物結合能を減弱させた R217A 変異型マウスでは本薬の脳室内投与による鎮痛作用は認められなかった (3.1.1.3 参照)。したがって、本薬は脊髄に加えて上位中枢を介した鎮痛作用を示すこと、上位中枢を介した鎮痛作用には、下行性ノルアドレナリン経路の活性化が関与することが示唆された。
- ・ 以上より、中枢性神経障害性疼痛の発症には脊髄後角及び上位中枢におけるカルシウムチャネル $\alpha_2\delta$ -1 サブユニットの発現上昇が関与していると考えられ、本薬はカルシウムチャネル $\alpha_2\delta$ -1 サブユニットに結合することで、カルシウムイオンの流入を抑制し、シナプス終末からの興奮性神経伝達物質の過剰放出を抑制するとともに、下行性疼痛抑制系の活性化等の上位中枢への作用を介して中枢性神経障害性疼痛に対する有効性を示すと考えられる。

機構は、末梢性神経障害性疼痛及び中枢性神経障害性疼痛の発症機序を踏まえ、申請効能・効果である神経障害性疼痛全般に対して有効性を示すと考ええる根拠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。

- ・ 末梢性神経障害性疼痛の発症機序として、末梢神経の障害や損傷により誘発される神経リモデリング、それによる一次知覚神経の興奮性増大、脊髄後角での興奮性神経伝達物質放出の増大、脊髄後角ニューロンの興奮性増大が関係しているとの報告があり⁶⁾、神経の障害や損傷を起点に、その上流及び下流で発生する一連の神経炎症応答及び神経リモデリングには、末梢性神経障害性疼痛と中枢性神経障害性疼痛で共通する部分が多いと考えられる。
- ・ 複数の中枢性及び末梢性神経障害性疼痛モデルにおいて、脊髄後角又は後根神経節でカルシウムチャネル $\alpha_2\delta$ -1 サブユニットの mRNA 又はタンパクレベルでの発現上昇が報告されており (Mol Brain Res 2001; 95: 1-8, Neurosci Bull 2016; 32: 41-50 等)、カルシウムチャネル $\alpha_2\delta$ -1 サブユニットの発現上昇は、末梢性及び中枢性神経障害性疼痛の病態において共通して認められる変化と考えられる。

5) 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。

6) 日本腰痛会誌 2001; 7: 10-8, J Pain 2006; 7: S3-12, J Am Osteopath Assoc 2007; 107: ES39-48, Lancet Neurol 2010; 9: 807-19

- 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⁷⁾及びストレプトゾトシン誘発糖尿病ラット⁸⁾、並びに中枢性神経障害性疼痛モデルである脊髄損傷ラット⁹⁾において、本薬の鎮痛作用が認められている（初回承認申請時 CTD 4.2.1.1-2～4）。
- 以上より、末梢性神経障害性疼痛及び中枢性神経障害性疼痛のいずれにおいても脊髄における神経リモデリングが病態に関与するとの発症機序は共通していると考えられ、カルシウムチャネル $\alpha_2\delta$ -1 サブユニットがそれらに関与する重要な因子の一つであることから、本薬は神経障害性疼痛全般に対して有効性を示すと考える。

機構は、本薬の神経障害性疼痛に対する作用機序について、現時点で得られている知見に基づき一定の説明がなされていると考える。なお、本剤のヒトにおける有効性及び効能・効果の適切性については、臨床試験成績を踏まえて判断する必要があると考える（7.R.1 及び 7.R.4 参照）。

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

本申請は新効能に係るものであり、本薬を投与したときの薬物動態については、本剤の初回承認申請時に提出された「非臨床薬物動態試験に関する資料」において評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

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

本申請は新効能に係るものであり、「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」は初回承認申請時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

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 1 に示す国際共同第Ⅲ相試験 1 試験の成績が提出された。

表 1 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	対象患者	登録 例数	用法・用量の概略	主な 評価項目
評価	国際 共同	J314 試験 5.3.5.1-1 ^{a)} 5.3.5.2-1 ^{b)} 5.3.5.2-3 ^{b)}	Ⅲ	CNePSCI 患者 ^{a) b)} CPSP 患者 ^{b)} CNePPD 患者 ^{b)}	300 ^{a)} 210 ^{b)}	プラセボ又は本剤 20 若しくは 30 mg/日を 1 日 2 回 経口投与 ^{a)} 本剤 20～30 mg/日の範囲で適宜増減して 1 日 2 回 経口投与 ^{b)}	有効性 安全性

a) 二重盲検期

b) 長期投与期

7.1 第Ⅲ相試験

7.1.1 中枢性神経障害性疼痛患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1（二重盲検期）、5.3.5.2-1 及び 5.3.5.2-3（長期投与期）：J314 試験＜2019 年 3 月～2020 年 12 月＞）

7) 坐骨神経の一部を 8-0 絹糸で結紮することにより、アロディニアを誘発させた。

8) ストレプトゾトシン（60 mg/kg）を腹腔内に投与し糖尿病を誘発させた。

① 二重盲検期

CNePSCI患者（目標被験者数274例⁹⁾（日本人224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日本を含む3つの国又は地域（日本、韓国及び台湾）で実施された。

本試験は、観察期1週間、漸増期2週間、維持用量期12週間及び後観察期1週間で構成された。

用法・用量は、漸増期及び維持用量期にプラセボ又は本剤を1日2回経口投与とされ、本剤群については、漸増期（2週間）では、10 mg/日から開始し、2週時に20 mg/日に増量され、安全性に問題がなければ、3週時以降は30 mg/日に増量し、維持用量期（12週間）では、安全性に問題がなければ30 mg/日を、因果関係が否定できない有害事象により減量する必要があると治験責任医師等により判断された場合は20 mg/日に減量することとされた。スクリーニング時にCLcrが30 mL/min以上60 mL/min未満である被験者には、1回投与量を半量にして投与された。

無作為化¹⁰⁾された300例（プラセボ群150例、本剤群150例）のうち、治験薬が投与されなかった1例（プラセボ群）を除く299例（プラセボ群149例、本剤群150例）が有効性解析対象集団であるmITT集団であり、漸増期に誤って本剤が投与されたプラセボ群の1例¹¹⁾を本剤群として扱ったプラセボ群148例、本剤群151例が安全性解析対象集団であった。無作為化症例のうち中止例は31例（プラセボ群14例、本剤群17例、以下同順）であり、理由は、同意撤回（8例、10例）、有害事象（4例、6例）、死亡（0例、1例）、効果不十分（1例、0例）、治験実施計画書からの逸脱（1例、0例）であった。安全性解析対象集団における本剤群の最頻投与量別¹²⁾の分布は10 mg/日で5.3%（8/151例）、20 mg/日で11.9%（18/151例）、30 mg/日で82.8%（125/151例）であった。

主要評価項目であるmITT集団における投与14週時の平均疼痛スコア¹³⁾のベースラインからの変化量は表2のとおりであり、プラセボ群と比較して本剤群で統計学的に有意な低下が認められた。

表2 投与14週時の平均疼痛スコアのベースラインからの変化量（mITT集団）

投与群	平均疼痛スコア		変化量 ^{a) b)}	プラセボとの比較 ^{b)}	
	ベースライン	投与14週時		群間差 [95%信頼区間]	p値
プラセボ群	6.09 ± 1.270 (149)	5.50 ± 1.932 (135)	-0.52 ± 0.132	-0.71 [-1.08, -0.34]	0.0001
本剤群	6.04 ± 1.309 (150)	4.70 ± 1.863 (132)	-1.23 ± 0.132		

平均値±標準偏差（評価例数）

a) 最小二乗平均値±標準誤差

b) 平均疼痛スコアの欠測値は、missing not at random メカニズムの仮定の下、欠測パターンごとに異なるシフトパラメータを付与する pattern mixture model を適用した多重代入法に基づき補完した。シフトパラメータは、各中止理由（有害事象、効果不十分、その他）で（1.0、1.0、0.5）と設定した。多重代入法による補完モデルでは、年齢（65歳未満、65歳以上）及び性別を共変量とした Regression with Predictive Mean Matching 法を用いて欠測値を補完した。補完した1000個のデータセットに対し、投与群を固定効果、ベースラインの平均疼痛スコアを共変量としたANCOVAを適用し、得られた結果をRubinの方法により併合した。

有害事象は、プラセボ群の55.4%（82/148例）、本剤群の78.1%（118/151例）に認められ、死亡は本剤群で1例（心臓死）に認められたが、治験薬との因果関係は否定されている。死亡以外の重篤な有害事象はプラセボ群の7例（脱水・悪心1例、腓骨骨折・脛骨骨折1例、がま腫1例、創傷感染1例、肺

9) 平均疼痛スコアのベースラインから14週時までの変化量について、プラセボ群と本剤群の差を0.6、共通標準偏差を1.75と仮定したとき、片側有意水準を0.025とするStudentのt検定において80%の検出力を得るためには、計270例（各群135例）の被験者が必要となり、治験薬の初回投与までの脱落被験者を考慮して目標被験者数は274例と設定された。

10) 観察期平均疼痛スコアの値（6.0未満又は6.0以上）及び地域（日本又はその他）を層別因子とした層別割付が実施された。

11) 投与7～15日目に本剤20 mg/日が投与された。

12) 用量が半量に調節された腎機能障害（スクリーニング時（長期投与期のCNePSCI患者では二重盲検期の10週時）にCLcrが30 mL/min以上60 mL/min未満）を有する被験者では、それぞれの用量に応じて、本剤5 mg/日の場合は本剤10 mg/日、本剤10 mg/日の場合は本剤20 mg/日、本剤15 mg/日の場合は本剤30 mg/日として、換算した用量を示した。

13) 毎日測定された疼痛スコアの1週間の平均値。疼痛スコアは、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段階で評価された。

炎1例、褥瘡性潰瘍1例、創部炎症1例）、本剤群の8例（蜂巣炎2例、意識変容状態1例、肺炎1例、脱水1例、頸椎部脊髄損傷1例、失神1例、虫垂炎1例）に認められ、このうちプラセボ群の1例（悪心）は治験薬との因果関係が否定されなかった。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12.8%（19/148例）、本剤群の41.1%（62/151例）（以下同順）に認められ、主な事象は傾眠（7例、39例）、浮動性めまい（1例、10例）、体重増加（1例、7例）、便秘（1例、6例）、悪心（3例、3例）、末梢性浮腫（0例、4例）、口内乾燥（0例、3例）であった。

バイタルサイン（血圧及び脈拍数）の異常変動¹⁴⁾について、脈拍数増加（10例、16例）、脈拍数減少（13例、4例）、血圧上昇（30例、37例）、血圧低下（36例、48例）が認められた。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。

② 長期投与期

二重盲検期14週間の投与を完了したCNePSCI患者、並びにCPSP患者又はCNePPD患者（目標症例数180例（日本人150例））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日本を含む3つの国又は地域（日本、韓国及び台湾）で実施された。

本試験は、観察期1週間（CPSP患者及びCNePPD患者のみ）、漸増期4週間、維持用量期47週間、漸減期1週間及び後観察期1週間で構成された。

用法・用量¹⁵⁾は、漸増期及び維持用量期には、本剤を1日2回経口投与とされ、漸増期（4週間）では、本剤10mg/日から開始し、3週時に20mg/日に増量され、維持用量期（47週間）では、安全性に問題がなければ30mg/日に増量し、その後、因果関係が否定できない有害事象により減量する必要があると治験責任医師等により判断された場合は20mg/日に減量することとされた。維持用量期後の漸減期（1週間）では、漸減直前の用法・用量が20mg/日の1日2回投与の場合は10mg/日の1日1回投与、30mg/日の1日2回投与の場合は15mg/日の1日1回投与とされた。CNePSCI患者では二重盲検期の10週時におけるCLcr、CPSP患者又はCNePPD患者ではスクリーニング時におけるCLcrが30mL/min以上60mL/min未満である被験者には、1回投与量を半量にして投与された。

登録被験者210例（CNePSCI患者106例、CPSP患者94例、CNePPD患者10例）全例が有効性解析対象集団及び安全性解析対象集団とされた。安全性解析対象集団のうち中止例は40例（CNePSCI患者19例、CPSP患者15例、CNePPD患者6例）であり、中止理由の内訳は、有害事象24例（CNePSCI患者8例、CPSP患者12例、CNePPD患者4例）、同意撤回14例（CNePSCI患者9例、CPSP患者3例、CNePPD患者2例）、効果不十分1例（CNePSCI患者）、その他1例（CNePSCI患者）であった。安全性解析対象集団における最頻投与量別¹²⁾の分布は10mg/日で5.7%（12/210例）、20mg/日で8.6%（18/210例）、30mg/日で85.7%（180/210例）であった。

有効性評価項目であるSF-MPQ¹⁶⁾のVASの疾患別の推移は表3のとおりであった。

14) 脈拍数増加：ベースライン値から20回/分以上の増加、脈拍数減少：ベースライン値から20回/分以上の減少、血圧上昇：収縮時血圧又は拡張期血圧がベースライン値から20mmHg以上上昇、血圧低下：収縮期血圧又は拡張期血圧がベースライン値から20mmHg以上低下

15) 二重盲検期にプラセボ又は本剤が投与されたCNePSCI被験者、並びに長期投与期に新規に組み入れられたCPSP患者又はCNePPD患者のいずれの被験者においても同じ用法・用量とされた。

16) 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。なお、二重盲検期においては副次評価項目として評価された。

- ・ 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100mm長の水平線上で0mm[まったく痛みなし]から100mm[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3 長期投与期における中枢性神経障害性疼痛の疾患別の SF-MPQ の VAS の推移 (有効性解析対象集団)

	長期投与期の ベースライン	12 週	24 週	48 週	最終評価時 ^{a)}
CNePSCI (本剤/本剤群) ^{b)}	47.3 ± 19.19 (55)	44.3 ± 20.73 (50)	41.7 ± 22.94 (46)	43.8 ± 23.53 (45)	50.4 ± 23.12 (55)
CNePSCI (プラセボ/本剤群) ^{c)}	57.7 ± 21.29 (51)	45.6 ± 23.08 (43)	48.8 ± 24.79 (41)	44.5 ± 24.66 (41)	49.7 ± 24.99 (51)
CPSP	71.0 ± 15.05 (94)	54.6 ± 25.56 (83)	48.4 ± 26.72 (79)	47.4 ± 27.29 (77)	54.0 ± 27.50 (94)
CNePPD	67.5 ± 18.19 (10)	45.0 ± 29.49 (6)	30.8 ± 24.23 (4)	28.0 ± 31.75 (4)	50.4 ± 32.14 (10)

平均値±標準偏差 (評価例数)、単位 (mm)

a) LOCF、b) 二重盲検期で本剤群であった被験者、c) 二重盲検期でプラセボ群であった被験者

有害事象は 84.8% (178/210 例) に認められ、疾患別の有害事象の発現割合は、CNePSCI 患者で 81.1% (86/106 例)、CPSP 患者で 87.2% (82/94 例)、CNePPD 患者で 100% (10/10 例) であった。死亡は認められなかった。死亡以外の重篤な有害事象は 28 例 (CNePSCI 患者 15 例、CPSP 患者 10 例、CNePPD 患者 3 例) に認められ、表 4 のとおりであり、このうち 2 例 (高血糖性高浸透圧性非ケトン性症候群・高トリグリセリド血症 (CNePSCI 患者)、運動失調 (CNePPD 患者) 各 1 例) は治験薬との因果関係が否定されなかった。治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は 40.0% (84/210 例) に認められ、主な事象は傾眠 (32 例)、末梢性浮腫 (19 例)、浮動性めまい (15 例)、体重増加 (11 例)、浮腫 (8 例) であった。疾患別の治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象の発現割合は、CNePSCI 患者で 24.5% (26/106 例)、CPSP 患者で 54.3% (51/94 例)、CNePPD 患者で 70.0% (7/10 例) であった。

表4 長期投与期で認められた死亡以外の重篤な有害事象 (安全性解析対象集団)

本剤群 13.3% (28/210 例)	脳出血、蜂巣炎各 2 例、尿路感染・神経因性膀胱・前立腺炎、高血糖性高浸透圧性非ケトン性症候群・高トリグリセリド血症、肺炎・ブドウ球菌性菌血症、意識変容状態・穿刺部位感染、橈骨骨折・尺骨骨折、脊椎圧迫骨折・硬膜下血腫、乳房蜂巣炎、インフルエンザ性肺炎、腎盂腎炎、創傷感染、乳癌、糖尿病、高カリウム血症、運動失調、脳梗塞、糖尿病網膜症、上室性頻脈、胃潰瘍、急性胆嚢炎、廃用症候群、脱出症、大腿骨頸部骨折、大腿骨骨折、白内障手術各 1 例
----------------------------	---

バイタルサイン (血圧及び脈拍数) の異常変動¹⁴⁾について、脈拍数増加 (33 例)、脈拍数減少 (24 例)、血圧上昇 (85 例)、血圧低下 (71 例) が認められた。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。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 本剤の有効性について

7.R.1.1 内因性及び外因性の民族的要因について

機構は、CNePSCI 患者、CPSP 患者及び CNePPD 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-1、5.3.5.2-1 及び 5.3.5.2-3: J314 試験) を国際共同治験として実施するにあたり、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、以下のように説明した。

- 本剤は高いバイオアベイラビリティ (95%以上) を有し、血漿タンパク結合率は低く (約 25%)、主に未変化体として尿中に排泄される (投与量の 76.4%) ことから (初回承認申請時参考 CTD 4.2.2.3-4、初回承認申請時参考 CTD 5.3.3.1-2)、民族的要因が薬物動態に影響を及ぼしにくいと考えられ、日本人及び外国人の健康被験者を対象にした DS5565-A-E103 試験 (初回承認申請時 CTD 5.3.3.3-1) において、本剤 20 mg を単回投与したときの薬物動態パラメータに、日本人と外国人の間に特段の差異は認められなかった。
- 中枢性神経障害性疼痛を含む神経障害性疼痛の診断について、日本においては神経障害を引き起こす病変や疾患にかかわらず、同一の診断アルゴリズム (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、p37)に沿って診断が行われる。この診断アルゴリズムは国際疼痛学会の診断アルゴリズムと同様であり、他の参加国である韓国及び台湾においても、国際疼痛学会の診断アルゴリズムに沿った診断がなされている。そのため、日本、韓国及び台湾の間で中枢性神経障害性疼痛の診断基準に差異はないと考える。

- 本邦では脊髄損傷患者の約75%の患者で痛みを有していると報告されており（脊髄損傷に伴う異常疼痛に関する実態調査報告書、日本せきずい基金；2004）、海外においても脊髄損傷患者の約70%は痛みを有していると報告されていることから（Mayo Clin Proc 2016; 91: 372-85、Arq Neuro-Psiquiatr 2013; 71: 600-3）、脊髄損傷による神経痛の有病率に国内外で差異はないと考えられる。
- 中枢性神経障害性疼痛を含む神経障害性疼痛の治療について、本邦の神経障害性疼痛薬物療法ガイドラインでは薬物療法が標準的な治療法とされ、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。他の参加国である韓国及び台湾においても標準的な治療法は薬物療法とされており、三環系抗うつ薬及びカルシウムチャネル $\alpha_2\delta$ リガンドが第一選択薬として推奨され、セロトニン／ノルアドレナリン再取り込み阻害剤は第二又は第三選択薬に位置付けられているが、神経障害性疼痛に用いられる治療薬は、日本、韓国及び台湾でほぼ同様である（J Korean Soc Spine Surg 2011; 18: 246-53、J Neurol Epidemiol 2013; 1: 3-14）。
- 以上を踏まえ、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、J314試験を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。

機構は、国際共同第Ⅲ相試験（J314試験）の実施国又は地域間の内因性及び外因性民族的要因の差異は、有効性及び安全性評価に大きな影響を与えないと考えられることから、J314試験を国際共同試験として実施したことに大きな問題はないと考える。

7.R.1.2 国際共同第Ⅲ相試験（CTD5.3.5.1-1、5.3.5.2-1及び5.3.5.2-3: J314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、国際共同第Ⅲ相試験（CTD5.3.5.1-1、5.3.5.2-1及び5.3.5.2-3: J314試験）における本剤の有効性及び安全性の国内外差について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、まず、J314試験における全体集団の成績について、以下のように説明した。

- 主要評価項目について、欧州における疼痛治療薬の開発ガイドライン（European Medicines Agency. Guideline on the clinical development of medicinal products intended for the treatment of pain, 2016）では11段階のスケールを用いた疼痛評価を行い、評価する投与期間は漸増期を除いて12週間以上が推奨されている。そのためJ314試験（二重盲検期）では、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、毎日測定された疼痛スコアの1週間の平均値である平均疼痛スコアを評価し、維持用量期の最終時点である投与14週時の平均疼痛スコアのベースラインからの変化量を主要評価項目として設定した。
- 疼痛スコアの評価方法に関して、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、評価ガイダンスを作成し、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、治験依頼者から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、当該ガイダンスに関する説明及びトレーニングを行った。

- その結果、J314 試験（二重盲検期）における CNePSCI 患者での全体集団における主要評価項目である投与 14 週時の平均疼痛スコアのベースラインからの変化量について、プラセボ群と比較して本剤群で統計学的に有意な低下が認められた（表 2）。
- J314 試験（長期投与期）では、二重盲検期に組み入れられた CNePSCI 患者に加えて、長期投与期に新規に CPSP 患者及び CNePPD 患者が組み入れられた。有効性評価項目として SF-MPQ の VAS が評価され、二重盲検期でプラセボ群に割り付けられた CNePSCI 患者、二重盲検期で本剤群に割り付けられた CNePSCI 患者、CPSP 患者及び CNePPD 患者において、いずれの疾患においても痛みの程度が維持又は改善する傾向が認められた（表 3）。

次に、申請者は、J314 試験における実施国・地域別の国内外差について、以下のように説明した。

- J314 試験の主要評価項目である投与 14 週時の平均疼痛スコアのベースラインからの変化量について、実施国・地域別の部分集団解析の結果は表 5 のとおりであり、韓国及び台湾の評価例数は少ないものの、韓国又は台湾と比較して日本でプラセボ群との群間差が小さい傾向が認められたが、日本で認められた群間差 (0.60) は事前に全体集団で想定していた群間差 (0.6¹⁷⁾) と同程度であった。日本でプラセボ群との群間差が小さい傾向が認められた要因について、実施国・地域別の被験者背景（年齢、性別、身長、体重、腎機能及びベースライン時の平均疼痛スコア）に差異は認められなかったことから、主要評価項目の値の分布の差異が影響した可能性を検討した。その結果、本剤群の主要評価項目の値の分布の 10 パーセンタイル未満の値の割合が韓国では日本よりも高く、台湾ではプラセボ群及び本剤群の主要評価項目の値の分布の 90 パーセンタイル以上の値の割合が日本での割合よりも高かったものの、台湾における 90 パーセンタイル以上の値の割合はプラセボ群で本剤群より高かった（表 6）。そのため、日本、韓国及び台湾における主要評価項目の値の分布の差異により、韓国及び台湾では日本よりもプラセボ群と本剤群の群間差が大きくなったと考えられ、実施国・地域間で認められた主要評価項目の差異は偶発的なものと考えられた。

表 5 実施国・地域別の投与 14 週時の平均疼痛スコアのベースラインからの変化量（J314 試験（二重盲検期）、mITT 集団）

実施国	投与群 (評価例数)	平均疼痛スコア		ベースラインからの 変化量 ^{a) b)}	プラセボ群との群間差 [95%信頼区間] ^{b)}
		ベースライン	投与 14 週時 ^{a) b)}		
日本	プラセボ群(121)	6.18 ± 0.112	5.63 ± 0.175	-0.55 ± 0.135	-0.60 [-1.01, -0.19]
	本剤群(121)	6.16 ± 0.123	5.01 ± 0.173	-1.14 ± 0.162	
韓国	プラセボ群(16)	5.65 ± 0.364	5.01 ± 0.530	-0.64 ± 0.203	-1.22 [-2.25, -0.20]
	本剤群(19)	5.74 ± 0.228	3.88 ± 0.445	-1.85 ± 0.440	
台湾	プラセボ群(12)	5.69 ± 0.394	5.53 ± 0.499	-0.17 ± 0.410	-1.08 [-2.52, 0.35]
	本剤群(10)	5.20 ± 0.310	4.15 ± 0.519	-1.05 ± 0.568	

平均値 ± 標準誤差

a) 最小二乗平均値 ± 標準誤差

b) 平均疼痛スコアの欠測値は、missing not at random メカニズムの仮定の下、欠測パターンごとに異なるシフトパラメータを付与する pattern mixture model を適用した多重代入法に基づき補完した。シフトパラメータは、各中止理由（有害事象、効果不十分、その他）で (1.0, 1.0, 0.5) と設定した。多重代入法による補完モデルでは、年齢（65 歳未満、65 歳以上）及び性別を共変量とした Regression with Predictive Mean Matching 法を用いて欠測値を補完した。補完した 1000 個のデータセットに対し、投与群を固定効果、ベースラインの平均疼痛スコアを共変量とした ANCOVA を適用し、得られた結果を Rubin の方法により併合した。

17) DPNP 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（初回承認申請資料 CTD 5.3.5.1-2、5.3.5.2-1: J303 試験）及び PHN 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（初回承認申請資料 CTD 5.3.5.1-3、5.3.5.2-2: J304 試験）における成績に基づき、設定された。

表 6 実施国・地域別の投与 14 週時の平均疼痛スコアのベースラインからの変化量の
10 パーセンタイル未満、90 パーセンタイル以上の値の数と割合
(J314 試験 (二重盲検期)、mITT 集団)

実施国	投与群 (評価例数)	値の数 (割合%)	
		90 パーセンタイル以上	10 パーセンタイル未満
日本	プラセボ群(121)	11 (9.1)	13 (10.7)
	本剤群(121)	10 (8.3)	11 (9.1)
韓国	プラセボ群(16)	0	0
	本剤群(19)	1 (5.3)	3 (15.8)
台湾	プラセボ群(12)	3 (25.0)	1 (8.3)
	本剤群(10)	2 (20.0)	1 (10.0)

- 長期投与期における有効性について、登録症例 210 例（日本人 200 例、韓国人 4 例、台湾人 6 例）のうち、大多数（95%）が日本人であったことから、実施国・地域別の症例数の部分集団解析の結果の解釈は困難であったが、いずれの実施国・地域においても痛みの程度が維持又は改善する傾向が認められた（表 7）。

表 7 実施国・地域別の SF-MPQ の VAS の推移 (J314 試験 (長期投与期)、有効性解析対象集団)

実施国・地域 (例数)	ベースライン	12 週	24 週	48 週	最終評価時 ^{a)}
日本 (200)	62.3 ± 20.14 (200)	50.0 ± 24.25 (174)	46.4 ± 25.45 (161)	45.5 ± 25.95 (160)	52.4 ± 26.13 (200)
韓国 (4)	35.8 ± 20.43 (4)	35.0 ± 24.04 (2)	35.0 ± 31.32 (3)	17.5 ± 10.61 (2)	34.0 ± 15.23 (4)
台湾 (6)	49.8 ± 17.90 (6)	34.7 ± 17.65 (6)	49.0 ± 20.83 (6)	49.0 ± 16.60 (5)	44.8 ± 21.64 (6)

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)、単位 (mm)

a) LOCF

- 安全性について、J314 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は表 8 のとおりであり、有害事象の発現割合は韓国と比べて日本及び台湾で高かった。また、全体集団のうち約 80% が日本人であり、本剤群における重篤な有害事象は日本でのみ認められたものの、認められた事象の多くは治療により消失又は軽快し、治験薬との因果関係は否定された。そのため、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。また、J314 試験 (長期投与期) における実施国・地域別の有害事象の発現状況は表 9 のとおりであり、登録症例 210 例（日本人 200 例、韓国人 4 例、台湾人 6 例）のうち、大多数（95%）が日本人であったことから、実施国・地域別の症例数の部分集団解析の結果の解釈は困難であった。

表 8 実施国・地域別の主な有害事象の発現状況 (J314 試験 (二重盲検期)、安全性解析対象集団)

	日本		韓国		台湾	
	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群
評価例数	121	121	15	20	12	10
すべての有害事象	66 (54.5)	97 (80.2)	10 (66.7)	13 (65.0)	6 (50.0)	8 (80.0)
重篤な有害事象	4 (3.3)	9 (7.4)	1 (6.7)	0	2 (16.7)	0
投与中止に至った有害事象	5 (4.1)	13 (10.7)	1 (6.7)	1 (5.0)	0	0
主な事象						
傾眠	8 (6.6)	39 (32.2)	0	4 (20.0)	0	2 (20.0)
上咽頭炎	8 (6.6)	12 (9.9)	0	0	0	0
浮動性めまい	2 (1.7)	11 (9.1)	1 (6.7)	0	2 (16.7)	2 (20.0)
体重増加	1 (0.8)	10 (8.3)	0	0	0	1 (10.0)
末梢性浮腫	2 (1.7)	9 (7.4)	0	0	0	0
便秘	1 (0.8)	6 (5.0)	1 (6.7)	2 (10.0)	0	1 (10.0)
褥瘡性潰瘍	3 (2.5)	5 (4.1)	0	0	1 (8.3)	0
浮腫	0	5 (4.1)	0	0	0	0
転倒	2 (1.7)	5 (4.1)	0	0	0	0
悪心	3 (2.5)	4 (3.3)	0	1 (5.0)	0	0
下痢	3 (2.5)	4 (3.3)	0	0	0	0
関節痛	0	4 (3.3)	0	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	4 (3.3)	1 (6.7)	1 (5.0)	0	0

発現例数 (発現割合 (%))

表 9 実施国・地域別の主な有害事象の発現状況 (J314 試験 (長期投与期)、安全性解析対象集団)

	日本	韓国	台湾
評価例数	200	4	6
すべての有害事象	170 (85.0)	2 (50.0)	6 (100.0)
重篤な有害事象	25 (12.5)	1 (25.0)	2 (33.3)
投与中止に至った有害事象	22 (11.0)	1 (25.0)	1 (16.7)
主な事象			
上咽頭炎	23 (11.5)	0	0
傾眠	35 (17.5)	0	0
浮動性めまい	14 (7.0)	0	2 (33.3)
末梢性浮腫	24 (12.0)	1 (25.0)	1 (16.7)
浮腫	24 (12.0)	0	0
体重増加	12 (6.0)	0	3 (50.0)
不眠症	2 (1.0)	1 (25.0)	2 (33.3)
便秘	10 (5.0)	1 (25.0)	2 (33.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	5 (2.5)	1 (25.0)	0
尿路感染	8 (4.0)	0	4 (66.7)

発現例数 (発現割合 (%))

機構は、以下のように考える。

- 日本において他の実施国・地域と比較し、投与 14 週時の平均疼痛スコアのベースラインからの変化量についてプラセボ群と本剤群の群間差が小さかったものの、日本で認められた群間差は事前に想定していた群間差と同程度である。他の実施国・地域の結果との差異について、主要評価項目の値の分布の差異が影響した偶発的な結果であった可能性を考慮すると、有効性について実施国・地域間で臨床的に問題となる差異は認められていないと考えられる。
- J314 試験の安全性について、実施国・地域間で明らかな差異は認められていない。
- 以上を踏まえると、J314 試験に基づいて日本人中枢性神経障害性疼痛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である。

7.R.1.3 本剤の有効性に影響を及ぼす因子について

機構は、本剤の有効性に影響を及ぼす可能性がある因子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。

- 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1、5.3.5.2-1 及び 5.3.5.2-3: J314 試験）の二重盲検期における主要評価項目である投与 14 週時の平均疼痛スコア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 10 のとおりであり、脊髄損傷の種類が対麻痺の集団では本剤群とプラセボ群との群間差が認められず、ベースラインの平均疼痛スコアが 6 未満の集団では、6 以上の集団と比較して群間差が小さかったが、それ以外の患者背景別では、背景因子の違いにより大きく異なる傾向は認められなかった。

表 10 患者背景別の投与 14 週時の平均疼痛スコアのベースラインからの変化量（J314 試験（二重盲検期）、mITT 集団）

背景因子		投与群	ベースラインからの変化量 ^{a)}	プラセボとの群間差 [95%信頼区間] ^{a)}
年齢	65 歳未満	プラセボ群	-0.34 ± 0.162 (89)	-0.75 [-1.20, -0.31]
		本剤群	-1.09 ± 0.159 (93)	
	65 歳以上	プラセボ群	-0.79 ± 0.221 (60)	-0.68 [-1.30, -0.06]
		本剤群	-1.47 ± 0.228 (57)	
性別	男性	プラセボ群	-0.51 ± 0.142 (125)	-0.63 [-1.02, -0.24]
		本剤群	-1.14 ± 0.138 (131)	
	女性	プラセボ群	-0.57 ± 0.354 (24)	-1.29 [-2.35, -0.23]
		本剤群	-1.86 ± 0.409 (19)	
体重	中央値 ^{b)} 未満	プラセボ群	-0.39 ± 0.176 (73)	-0.93 [-1.41, -0.45]
		本剤群	-1.32 ± 0.171 (77)	
	中央値 ^{b)} 以上	プラセボ群	-0.66 ± 0.196 (76)	-0.47 [-1.02, 0.08]
		本剤群	-1.13 ± 0.201 (73)	
癌病期間	中央値 ^{c)} 未満	プラセボ群	-0.31 ± 0.177 (78)	-1.01 [-1.51, -0.51]
		本剤群	-1.32 ± 0.186 (70)	
	中央値 ^{c)} 以上	プラセボ群	-0.75 ± 0.196 (71)	-0.41 [-0.94, 0.13]
		本剤群	-1.16 ± 0.187 (80)	
CLcr	≥30 かつ <60 mL/min	プラセボ群	-0.65 ± 0.308 (24)	-0.73 [-1.85, 0.38]
		本剤群	-1.38 ± 0.478 (10)	
	≥60 かつ <90 mL/min	プラセボ群	-0.61 ± 0.266 (36)	-0.78 [-1.48, -0.07]
		本剤群	-1.39 ± 0.242 (43)	
	≥90 mL/min	プラセボ群	-0.44 ± 0.175 (89)	-0.71 [-1.18, -0.23]
		本剤群	-1.15 ± 0.168 (97)	
脊髄損傷の 種類	四肢麻痺	プラセボ群	-0.40 ± 0.160 (101)	-1.05 [-1.49, -0.61]
		本剤群	-1.45 ± 0.158 (105)	
	対麻痺	プラセボ群	-0.77 ± 0.227 (48)	0.05 [-0.59, 0.68]
		本剤群	-0.72 ± 0.232 (45)	
レスキュー薬 の有無	あり	プラセボ群	-0.50 ± 0.199 (65)	-0.68 [-1.23, -0.13]
		本剤群	-1.19 ± 0.199 (66)	
	なし	プラセボ群	-0.54 ± 0.178 (84)	-0.73 [-1.22, -0.24]
		本剤群	-1.27 ± 0.177 (84)	
ベースライン の平均疼痛 スコア	6 未満	プラセボ群	-0.49 ± 0.180 (73)	-0.22 [-0.71, 0.27]
		本剤群	-0.72 ± 0.176 (76)	
	6 以上	プラセボ群	-0.56 ± 0.186 (76)	-1.19 [-1.70, -0.67]
		本剤群	-1.75 ± 0.189 (74)	

最小二乗平均値±標準誤差（評価例数）

a) 平均疼痛スコアの欠測値は、missing not at random メカニズムの仮定の下、欠測パターンごとに異なるシフトパラメータを付与する pattern mixture model を適用した多重代入法に基づき補完した。シフトパラメータは、各中止理由（有害事象、効果不十分、その他）で (1.0, 1.0, 0.5) と設定した。多重代入法による補完モデルでは、年齢（65 歳未満、65 歳以上）及び性別を共変量とした Regression with Predictive Mean Matching 法を用いて欠測値を補完した。補完した 1000 個のデータセットに対し、投与群を固定効果、ベースラインの平均疼痛スコアを共変量とした ANCOVA を適用し、得られた結果を Rubin の方法により併合した。

b) 65.2 kg、c) 57.0 カ月

- J314 試験（二重盲検期）の主要評価項目の部分集団解析において、脊髄損傷の種類が対麻痺の集団で本剤群とプラセボ群との群間差が認められなかった要因を検討した結果、脊髄損傷による麻痺の種類別（四肢麻痺又は対麻痺）のベースラインからの平均疼痛スコア変化量は表 11 のとおりであり、四肢麻痺の集団では、プラセボ群では治験薬投与後に平均疼痛スコアが低下し、投与 3 週以降にはほぼ一定の値で推移したが、対麻痺の集団では、プラセボ群で治験薬投与期間を通して平均疼痛スコアが低下し続ける傾向が認められた。四肢麻痺の集団と対麻痺の集団で、プラセボ群における

レスキュー薬の使用状況に大きな差異はなかったため、対麻痺の集団のプラセボ群で平均疼痛スコアが低下し続ける傾向が認められた要因は特定できなかったが、対麻痺の集団のプラセボ群で平均疼痛スコアが低下し続ける傾向が認められたために、本剤群とプラセボ群の平均疼痛スコアのベースラインからの変化量の群間差が小さくなった可能性があると考える。

表 11 脊髄損傷による麻痺の種類別のベースラインからの平均疼痛スコア変化量 (J314 試験 (二重盲検期)、mITT 集団)

	四肢麻痺				対麻痺			
	プラセボ群 (101 例)		本剤群 (105 例)		プラセボ群 (48 例)		本剤群 (45 例)	
	平均疼痛スコア	変化量	平均疼痛スコア	変化量	平均疼痛スコア	変化量	平均疼痛スコア	変化量
ベースライン	6.16 ± 0.131	-	6.05 ± 0.134	-	5.92 ± 0.169	-	6.02 ± 0.173	-
投与 1 週後	6.03 ± 0.143	-0.14 ± 0.076	5.56 ± 0.147	-0.49 ± 0.105	5.72 ± 0.203	-0.20 ± 0.109	5.85 ± 0.173	-0.18 ± 0.098
投与 2 週後	5.88 ± 0.147	-0.28 ± 0.081	5.14 ± 0.162	-0.91 ± 0.133	5.78 ± 0.207	-0.14 ± 0.142	5.53 ± 0.216	-0.49 ± 0.179
投与 3 週後	5.81 ± 0.156	-0.36 ± 0.092	4.99 ± 0.171	-1.05 ± 0.145	5.64 ± 0.228	-0.29 ± 0.167	5.24 ± 0.229	-0.78 ± 0.184
投与 4 週後	5.80 ± 0.159	-0.36 ± 0.100	4.90 ± 0.171	-1.15 ± 0.146	5.52 ± 0.243	-0.40 ± 0.166	5.19 ± 0.242	-0.83 ± 0.209
投与 8 週後	5.76 ± 0.167	-0.40 ± 0.121	4.78 ± 0.184	-1.27 ± 0.169	5.23 ± 0.274	-0.69 ± 0.204	5.26 ± 0.236	-0.76 ± 0.229
投与 12 週後	5.78 ± 0.175	-0.38 ± 0.129	4.64 ± 0.192	-1.41 ± 0.178	5.17 ± 0.286	-0.75 ± 0.213	5.27 ± 0.240	-0.75 ± 0.232
投与 14 週後	5.75 ± 0.185	-0.41 ± 0.136	4.60 ± 0.194	-1.44 ± 0.181	5.16 ± 0.293	-0.77 ± 0.218	5.29 ± 0.250	-0.73 ± 0.241

最小二乗平均値±標準誤差

平均疼痛スコアの欠測値は、missing not at random メカニズムの仮定の下、欠測パターンごとに異なるシフトパラメータを付与する pattern mixture model を適用した多重代入法に基づき補完した。シフトパラメータは、各中止理由（有害事象、効果不十分、その他）で (1.0, 1.0, 0.5) と設定した。多重代入法による補完モデルでは、年齢（65 歳未満、65 歳以上）及び性別を共変量とした Regression with Predictive Mean Matching 法を用いて欠測値を補完した。補完した 1000 個のデータセットに対し、投与群を固定効果、ベースラインの平均疼痛スコアを共変量とした ANCOVA を適用し、得られた結果を Rubin の方法により併合した。

- また、J314 試験（二重盲検期）の脊髄損傷による麻痺の種類別の集団間で被験者背景を比較した結果、四肢麻痺の集団及び対麻痺の集団におけるベースラインの平均疼痛スコアの平均値は 6.10 及び 5.97、ベースラインの平均疼痛スコアの平均値が 6 以上の被験者の割合は 52.4% 及び 45.2% であり、四肢麻痺の集団と比較して対麻痺の集団ではベースラインの平均疼痛スコアが小さかった。ベースラインの疼痛スコアが高いほど分析感度は高くなるとの報告（Pain 2012; 153: 1148-58）があり、末梢性神経障害性疼痛（DPNP 又は PHN）患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（DPNP 患者：初回承認申請時 CTD 5.3.5.1-2、5.3.5.2-1: J303 試験、PHN 患者：初回承認申請時 CTD 5.3.5.1-3、5.3.5.2-2: J304 試験）においてもベースラインの平均疼痛スコアが 6 未満の集団では 6 以上の集団と比較してプラセボ群との群間差が小さかった（タリージェ錠 2.5 mg 他初回承認申請時審査報告（Ⅰ）7.R.3 参照）。J314 試験においても、ベースラインの平均疼痛スコアが 6 未満の集団では、6 以上の集団と比較して群間差が小さい傾向が認められていること（表 10）を踏まえると、四肢麻痺の集団と比較して、対麻痺の集団ではベースライン時の平均疼痛スコアの平均値が 6 以上の被験者の割合が少なかったため、プラセボ群との差が認められにくかった可能性があると考える。
- J314 試験（二重盲検期）における脊髄損傷による麻痺の種類別におけるベースラインの平均疼痛スコア別（6 以上/6 未満）の 14 週時の平均疼痛スコアのベースラインからの変化量は表 12 のとおりであり、四肢麻痺及び対麻痺のいずれの集団でも、ベースライン時の平均疼痛スコアが 6 以上の集団においては、プラセボ群と比較して本剤群で平均疼痛スコアのベースラインからの変化量が大きかった。

表 12 脊髄損傷による麻痺の種類別におけるベースラインの平均疼痛スコア別の
投与 14 週時の平均疼痛スコアのベースラインからの変化量 (J314 試験 (二重盲検期)、mITT 集団)

麻痺の種類	ベースラインの 平均疼痛スコア	投与群	評価例数	変化量 ^{a)}	プラセボ群との群間差 [95%信頼区間] ^{a)}
四肢麻痺	6 以上	プラセボ群	55	-0.54 ± 0.216	-1.40 ± 0.309 [-2.01, -0.80]
		本剤群	53	-1.94 ± 0.221	
	6 未満	プラセボ群	46	-0.26 ± 0.229	-0.67 ± 0.316 [-1.29, -0.06]
		本剤群	52	-0.94 ± 0.218	
対麻痺	6 以上	プラセボ群	21	-0.63 ± 0.364	-0.64 ± 0.516 [-1.65, 0.38]
		本剤群	21	-1.27 ± 0.367	
	6 未満	プラセボ群	27	-0.90 ± 0.277	0.66 ± 0.400 [-0.12, 1.45]
		本剤群	24	-0.23 ± 0.286	

最小二乗平均値±標準誤差

a) 平均疼痛スコアの欠測値は、missing not at random メカニズムの仮定の下、欠測パターンごとに異なるシフトパラメータを付与する pattern mixture model を適用した多重代入法に基づき補完した。シフトパラメータは、各中止理由 (有害事象、効果不十分、その他) で (1.0, 1.0, 0.5) と設定した。多重代入法による補完モデルでは、年齢 (65 歳未満、65 歳以上) 及び性別を共変量とした Regression with Predictive Mean Matching 法を用いて欠測値を補完した。補完した 1000 個のデータセットに対し、投与群を固定効果、ベースラインの平均疼痛スコアを共変量とした ANCOVA を適用し、得られた結果を Rubin の方法により併合した。

- J314 試験の二重盲検期にプラセボが投与され、長期投与期に本剤が投与された被験者における、長期投与期での麻痺の種類 (四肢麻痺又は対麻痺) 別の SF-MPQ スコアの VAS のベースラインからの変化量の推移は表 13 のとおりであり、四肢麻痺及び対麻痺のいずれの集団でも、VAS のベースラインからの変化量は、投与期間を通してベースラインから減少していた。

表 13 二重盲検期にプラセボが投与され、長期投与期に本剤が投与された被験者における脊髄損傷による麻痺の種類別の
SF-MPQ の VAS のベースラインからの変化量推移 (J314 試験 (長期投与期)、有効性解析対象集団)

	四肢麻痺 (34 例)			対麻痺 (17 例)		
	評価例数	VAS (mm)	変化量	評価例数	VAS (mm)	変化量
長期投与期の ベースライン	34	59.4 ± 19.50	-	17	54.2 ± 24.74	-
投与 2 週後	34	56.2 ± 18.27	-3.2 ± 10.60	17	51.2 ± 24.37	-2.9 ± 7.33
投与 4 週後	32	54.8 ± 18.45	-4.8 ± 12.91	17	48.3 ± 27.46	-5.9 ± 10.22
投与 8 週後	34	51.5 ± 19.95	-7.9 ± 15.31	17	43.5 ± 29.15	-10.7 ± 19.57
投与 16 週後	28	50.6 ± 19.89	-9.4 ± 17.19	15	40.0 ± 23.59	-10.5 ± 15.16
投与 32 週後	26	48.9 ± 24.44	-12.6 ± 22.69	14	40.7 ± 23.77	-8.4 ± 12.96
投与 52 週後 ^{a)}	34	48.5 ± 25.45	-10.9 ± 20.62	17	52.1 ± 24.62	-2.1 ± 19.16

平均値±標準偏差

a) LOCF

- 脊髄損傷による四肢麻痺と対麻痺の違いは脊髄損傷の高位の違いによるものであり、病態メカニズムは脊髄損傷の高位によらず共通していると考えられる。
- 以上より、ベースラインの平均疼痛スコアが 6 以上の集団では、脊髄損傷の麻痺の種類によらずプラセボ群と比較して本剤群で 14 週時の平均疼痛スコアの変化量が大きかったこと、J314 試験の長期投与期にプラセボから本剤に切り替えた被験者における SF-MPQ の VAS のベースラインからの変化量は投与期間を通して減少していたことを踏まえると、対麻痺の集団に対しても本剤の有効性は期待でき、脊髄損傷による麻痺の種類が本剤の有効性に臨床的に問題となる影響を及ぼす可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。

- J314 試験の二重盲検期における主要評価項目である投与 14 週時の平均疼痛スコア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から、脊髄損傷による麻痺の種類が対麻痺の集団では本剤群とプラセボ群との群間差が認められず、また、ベースラインの平均疼痛スコアが 6 以上の集団と比較して 6 未満の集団では本剤群とプラセボ群との群間差が小さかったが、脊髄損

傷による麻痺の種類及びベースラインの平均疼痛スコア以外では、本剤の有効性に臨床的に問題となる影響を及ぼすような因子は認められなかった。

- 脊髄損傷による麻痺の種類について、対麻痺の集団では、投与 14 週時の平均疼痛スコアのベースラインからの変化量についてプラセボ群と本剤群で差異が認められなかったものの、脊髄損傷による麻痺の種類により病態メカニズムは異なると考えられる。
- また、対麻痺の集団においてプラセボ群との差が認められなかった要因の一つとして、ベースライン時の平均疼痛スコアが 6 未満の患者で有効性が低かったことが影響した可能性があり、平均疼痛スコアが 6 以上の集団では対麻痺の集団においてもプラセボ群との間に差異が認められている。
- 脊髄損傷の麻痺の種類によらず、J314 試験の長期投与期にプラセボから本剤に切り替えた被験者における SF-MPQ の VAS のベースラインからの変化量は投与期間を通して減少していた。
- ベースラインの平均疼痛スコアが 6 以上の集団と比較して 6 未満の集団では群間差が小さかったことについて、ベースラインの疼痛スコアが高いほど分析感度は高くなるとの報告（Pain 2012; 153: 1148-58）があり、末梢性神経障害性疼痛患者を対象とした J303 試験と J304 試験においてもベースラインの平均疼痛スコアが低い集団ではプラセボ群との群間差が小さい傾向が認められている。
- 以上を踏まえると、中枢性神経障害性疼痛における脊髄損傷による麻痺の種類及びベースラインの疼痛スコアが、本剤の有効性に臨床的に問題となるような影響を及ぼす可能性は低く、いずれの集団においても本剤の有効性は期待できる。

7.R.2 安全性について

7.R.2.1 既承認効能・効果における安全性プロファイルとの差異について

機構は、中枢性神経障害性疼痛を有する患者と既承認効能・効果である末梢性神経障害性疼痛を有する患者における本剤の安全性プロファイルの差異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。

- 中枢性神経障害性疼痛患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1、5.3.5.2-1 及び 5.3.5.2-3: J314 試験）及び末梢性神経障害性疼痛（DPNP 又は PHN）患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（DPNP 患者：初回承認申請時 CTD 5.3.5.1-2、5.3.5.2-1: J303 試験¹⁸⁾、PHN 患者：初回承認申請時 CTD 5.3.5.1-3、5.3.5.2-2: J304 試験¹⁹⁾）における有害事象の発現状況は、表 14（二重盲検期）及び表 15（長期投与期）のとおりであった。
- 二重盲検期について、CNePSCI 患者では、DPNP 患者及び PHN 患者と比較して、傾眠が多く認められたが、CNePSCI 患者の傾眠において、重度の事象及び重篤な事象は認められなかった。また、CNePSCI 患者で認められた治験薬投与中止に至った事象について、治験薬投与中止後に無治療で回復した。
- 長期投与期について、中枢性神経障害性疼痛患者のうち CNePPD 患者の被験者数が少なく、他の疾患との比較の評価に限界があるものの、傾眠は他の疾患と比較して CPSP 患者及び CNePPD 患者で多く認められ、浮腫は他の疾患と比較して CNePSCI 患者及び CNePPD 患者で多く認められた。

18) 初回承認申請時 CTD 5.3.5.1-2: J303 試験（二重盲検期）、初回承認申請時 CTD 5.3.5.2-1: J303 試験（長期投与期）

19) 初回承認申請時 CTD 5.3.5.1-3: J304 試験（二重盲検期）、初回承認申請時 CTD 5.3.5.2-2: J304 試験（長期投与期）

表 14 中枢性又は末梢性神経障害性疼痛患者対象の臨床試験（二重盲検期）における有害事象の発現状況

	中枢性神経障害性疼痛		末梢性神経障害性疼痛			
	CNePSCI ^{a)}		DPNP ^{b)}		PHN ^{c)}	
	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群
評価例数	148	151	330	494	303	460
すべての有害事象	82 (55.4)	118 (78.1)	202 (61.2)	353 (71.5)	157 (51.8)	307 (66.7)
死亡	0	1 (0.7)	0	2 (0.4)	0	0
死亡以外の重篤な有害事象	7 (4.7)	8 (5.3)	11 (3.3)	21 (4.3)	5 (1.7)	10 (2.2)
投与中止に至った有害事象	6 (4.1)	14 (9.3)	13 (3.9)	27 (5.5)	12 (4.0)	36 (7.8)
主な事象						
傾眠	8 (5.4)	45 (29.8)	13 (3.9)	58 (11.7)	11 (3.6)	83 (18.0)
浮動性めまい	5 (3.4)	13 (8.6)	7 (2.1)	40 (8.1)	10 (3.3)	49 (10.7)
上咽頭炎／鼻咽頭炎	8 (5.4)	12 (7.9)	42 (12.7)	73 (14.8)	26 (8.6)	49 (10.7)
体重増加	1 (0.7)	11 (7.3)	2 (0.6)	20 (4.0)	1 (0.3)	23 (5.0)
便秘	2 (1.4)	9 (6.0)	8 (2.4)	11 (2.2)	2 (0.7)	12 (2.6)
末梢性浮腫	2 (1.4)	9 (6.0)	4 (1.2)	26 (5.3)	1 (0.3)	13 (2.8)
尿路感染	5 (3.4)	5 (3.3)	1 (0.3)	3 (0.6)	0	3 (0.7)
悪心	3 (2.0)	5 (3.3)	4 (1.2)	2 (0.4)	4 (1.3)	2 (0.4)
褥瘡性潰瘍	4 (2.7)	5 (3.3)	0	0	0	0
浮腫	0	5 (3.3)	0	6 (1.2)	2 (0.7)	19 (4.1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.7)	5 (3.3)	4 (1.2)	9 (1.8)	6 (2.0)	10 (2.2)
転倒	2 (1.4)	5 (3.3)	3 (0.9)	2 (0.4)	3 (1.0)	6 (1.3)
上気道感染	3 (2.0)	4 (2.6)	2 (0.6)	8 (1.6)	3 (1.0)	7 (1.5)
下痢	3 (2.0)	4 (2.6)	6 (1.8)	5 (1.0)	7 (2.3)	11 (2.4)
関節痛	0	4 (2.6)	4 (1.2)	14 (2.8)	2 (0.7)	6 (1.3)
膀胱炎	1 (0.7)	3 (2.0)	4 (1.2)	1 (0.2)	2 (0.7)	4 (0.9)
頭痛	5 (3.4)	3 (2.0)	5 (1.5)	9 (1.8)	9 (3.0)	7 (1.5)
口内乾燥	0	3 (2.0)	0	1 (0.2)	1 (0.3)	4 (0.9)
背部痛	3 (2.0)	3 (2.0)	7 (2.1)	12 (2.4)	2 (0.7)	9 (2.0)
発熱	3 (2.0)	3 (2.0)	0	3 (0.6)	1 (0.3)	3 (0.7)
倦怠感	0	3 (2.0)	0	2 (0.4)	3 (1.0)	1 (0.2)
挫傷	3 (2.0)	3 (2.0)	6 (1.8)	14 (2.8)	0	4 (0.9)

発現例数（発現割合（％））

a) J314 試験、b) J303 試験、c) J304 試験

表 15 中枢性又は末梢性神経障害性疼痛患者を対象とした臨床試験（長期投与期）における有害事象の発現状況

対象疾患	中枢性神経障害性疼痛 ^{a)}			末梢性神経障害性疼痛	
	CNePSCI	CPSP	CNePPD	DPNP ^{b)}	PHN ^{c)}
評価例数	106	94	10	214	237
すべての有害事象	86 (81.1)	82 (87.2)	10 (100.0)	195 (91.1)	203 (85.7)
死亡	0	0	0	1 (0.5)	0 ^{d)}
死亡以外の重篤な有害事象	15 (14.2)	10 (10.6)	3 (30.0)	23 (10.7)	20 (8.4)
投与中止に至った有害事象	7 (6.6)	13 (13.8)	4 (40.0)	28 (13.1)	20 (8.4)
主な事象					
傾眠	7 (6.6)	25 (26.6)	3 (30.0)	20 (9.3)	36 (15.2)
末梢性浮腫	9 (8.5)	17 (18.1)	0	24 (11.2)	11 (4.6)
浮腫	15 (14.2)	6 (6.4)	3 (30.0)	13 (6.1)	14 (5.9)
上咽頭炎／鼻咽頭炎	11 (10.4)	12 (12.8)	0	58 (27.1)	39 (16.5)
浮動性めまい	5 (4.7)	11 (11.7)	0	16 (7.5)	26 (11.0)
尿路感染	10 (9.4)	2 (2.1)	0	2 (0.9)	0
体重増加	7 (6.6)	7 (7.4)	1 (10.0)	17 (7.9)	22 (9.3)
糖尿病	4 (3.8)	7 (7.4)	0	12 (5.6)	3 (1.3)
背部痛	4 (3.8)	7 (7.4)	0	11 (5.1)	9 (3.8)
便秘	7 (6.6)	6 (6.4)	0	12 (5.6)	11 (4.6)
褥瘡性潰瘍	7 (6.6)	0	0	0	0

発現例数（発現割合（％））

a) J314 試験、b) J303 試験、c) J304 試験

d) 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 1 例認められた。

- また、本剤の製造販売後の安全性情報²⁰⁾における主な副作用の発現割合は、傾眠（重篤：0.64 件/10 万人年、非重篤：278.01 件/10 万人年）、浮動性めまい（重篤：2.22 件/10 万人年、非重篤：266.57 件/10 万人年）、体重増加（重篤：0.00 件/10 万人年、非重篤：43.7 件/10 万人年）であり、これらの

事象のうち、傾眠の6件、浮動性めまいの21件を除き、非重篤であり、新たな安全性上の懸念は特定されていない。

- 以上より、末梢性神経障害性疼痛患者と比較して傾眠の発現割合が中枢性神経障害性疼痛患者で高かったものの、中枢性神経障害性疼痛患者における本剤の安全性プロファイルは、末梢性神経障害性疼痛患者における安全性プロファイルと明らかな差異は認められなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。なお、次項以降において、添付文書で重大な副作用とされた事項や医薬品リスク管理計画（RMP）の安全性検討事項（重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスク）を踏まえ、中枢神経系有害事象、転倒・外傷関連の有害事象、肝機能への影響、体重増加、心血管系の有害事象、浮腫関連の有害事象、耐糖能異常、自殺関連の有害事象、乱用・依存性及び離脱症状関連の有害事象、並びに視覚障害関連の有害事象について引き続き検討する（7.R.2.2～7.R.2.11）。

7.R.2.2 中枢神経系の有害事象について

機構は、傾眠及び意識消失が本剤の重要な特定されたリスクとされていることから、本剤投与による中枢神経系の有害事象²¹⁾の発現状況について、既承認効能と比較し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。

- 中枢性神経障害性疼痛（CNePSCI）患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1、5.3.5.2-1及び5.3.5.2-3: J314試験）及び末梢性神経障害性疼痛（DPNP又はPHN）患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（DPNP患者：初回承認申請時CTD 5.3.5.1-2: J303試験、PHN患者：初回承認申請時CTD 5.3.5.1-3: J304試験）の二重盲検期における中枢神経系の有害事象の発現状況は表16のとおりであった。CNePSCI患者では、傾眠の発現割合がDPNP患者又はPHN患者と比較して高かったが、重篤な有害事象の発現割合において、CNePSCI患者とDPNP又はPHN患者との間で大きな差異は認められず、また、CNePSCI患者で認められた投与中止に至った有害事象について、治験薬投与中止後に無治療で回復した。CNePSCI患者の本剤群2例に認められた重篤な有害事象（意識変容状態、失神各1例）はいずれも治験薬との因果関係が否定されている。

表16 中枢性又は末梢性神経障害性疼痛患者を対象とした臨床試験（二重盲検期）における中枢神経系の有害事象の発現状況

	中枢性神経障害性疼痛		末梢性神経障害性疼痛			
	CNePSCI ^{a)}		DPNP ^{b)}		PHN ^{c)}	
	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群
評価例数	148	151	330	494	303	460
中枢神経系の有害事象	27 (18.2)	61 (40.4)	49 (14.8)	127 (25.7)	35 (11.6)	126 (27.4)
重篤な有害事象	0	2 (1.3)	1 (0.3)	3 (0.6)	0	1 (0.2)
投与中止に至った有害事象	4 (2.7)	8 (5.3)	3 (0.9)	11 (2.2)	3 (1.0)	13 (2.8)
主な事象						
傾眠	8 (5.4)	45 (29.8)	13 (3.9)	58 (11.7)	11 (3.6)	83 (18.0)
浮動性めまい	5 (3.4)	13 (8.6)	7 (2.1)	40 (8.1)	10 (3.3)	49 (10.7)
頭痛	5 (3.4)	3 (2.0)	5 (1.5)	9 (1.8)	9 (3.0)	7 (1.5)
自殺念慮	3 (2.0)	2 (1.3)	1 (0.3)	0	0	0
不眠症	1 (0.7)	0	5 (1.5)	4 (0.8)	2 (0.7)	1 (0.2)

発現例数（発現割合（%））

a) J314試験、b) J303試験、c) J304試験

- J314試験（長期投与期）における疾患別の中枢神経系の有害事象の発現状況は表17のとおりであった。CNePPD患者の被験者数が少なく、他の疾患との比較の評価に限界があるものの、CNePSCI

20) 2019年4月15日～2021年1月7日、推定曝露患者数 人年

21) MedDRA SOC「神経系障害」及び「精神障害」に含まれる事象

患者と比較して CNePPD 患者で中枢神経系の有害事象の発現割合が多く認められたが、CNePPD 患者で認められた事象はすべて軽度又は中等度であった。また、CNePSCI 患者と比較して CPSP 患者で浮動性めまい及び傾眠が多い傾向が認められたが、CNePSCI 患者及び CPSP 患者のいずれの患者においても、重度又は重篤な事象を発現した被験者は認められず、投与中止に至った事象の多くは治験薬投与中止後に無治療で消失した。CNePSCI 患者 1 例、CPSP 患者 3 例、CNePPD 患者 1 例に認められた重篤な有害事象（脳出血 2 例、運動失調、意識変容状態、脳梗塞各 1 例）のうち、運動失調（CNePPD 患者）1 例では治験薬との因果関係が否定されていない。当該患者は歩行障害のため治験薬投与開始の 13 日前から治験薬投与開始後 21 日目まで入院しており、投与 42 日目に歩行時及び座位時の体のふらつきと姿勢の不安定さが悪化したため、投与 49 日目に本剤又は抗パーキンソン薬によるジスキネジアが疑われ、薬剤調節及びリハビリテーションのため入院となった。本剤投与中止により回復したため、治験責任医師により因果関係は関連ありと判断された。CPSP 患者で傾眠の有害事象が多く認められたことについて、脳卒中の患者では、発作後に日中の過度の眠気や不眠等の睡眠障害を伴うことがあり、急性期脳卒中患者の 10.5%に日中の過度の眠気が、脳卒中患者の 38.2%に不眠障害や不眠の症状が認められたとの報告（J Thorac Dis 2020; 12 Suppl 2: S176-90）があることから、原疾患が傾眠の発現リスクに影響した可能性がある。

表 17 J314 試験（長期投与期）での疾患別の中枢神経系の有害事象の発現状況

	CNePSCI	CPSP	CNePPD
評価例数	106	94	10
中枢神経系の有害事象	23 (21.7)	46 (48.9)	6 (60.0)
重篤な有害事象	1 (0.9)	3 (3.2)	1 (10.0)
投与中止に至った有害事象	3 (2.8)	6 (6.4)	3 (30.0)
主な事象			
傾眠	7 (6.6)	25 (26.6)	3 (30.0)
浮動性めまい	5 (4.7)	11 (11.7)	0
不眠症	4 (3.8)	1 (1.1)	0
頭痛	3 (2.8)	2 (2.1)	1 (10.0)
振戦	0	3 (3.2)	0
脳出血	0	2 (2.1)	0
脳梗塞	0	2 (2.1)	0
異常感覚	0	2 (2.1)	0

発現例数（発現割合（%））

次に申請者は、意識消失関連²²⁾の有害事象について、以下のように説明した。

- 二重盲検期について、本剤群の意識消失関連の有害事象の発現は、中枢性神経障害性疼痛の CNePSCI 患者を対象とした J314 試験では 151 例中 2 例、末梢性神経障害性疼痛の DPNP 患者を対象とした J303 試験では 494 例中 3 例、PHN 患者を対象とした J304 試験では 460 例中 2 例に認められ、いずれの疾患においても意識消失関連の有害事象を発現した被験者数は限られていた。CNePSCI 患者で認められた 2 例はいずれも重篤であったが、治験薬との因果関係は否定された。
- 長期投与期について、意識消失関連の有害事象は CNePSCI 患者 2 例、CPSP 患者 1 例に認められた。重篤な事象は CNePSCI 患者の 2 例に認められ、そのうち 1 例の高血糖性高浸透圧性非ケトン性症候群（詳細は 7.R.2.8 参照）は重度で、治験薬との因果関係は否定されなかったが、他の 1 例（意識変容状態）については、治験薬との因果関係は否定された。
- 本剤による中枢神経系の有害事象の発現については、既に添付文書の 8 項（重要な基本的注意）、9 項（特定の背景を有する患者に関する注意）及び 11 項（副作用）において注意喚起を行っており、

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

中枢性神経障害性疼痛患者において新たな懸念は認められていないと考えることから、添付文書において更なる注意喚起は不要と考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、中枢神経系の有害事象について現時点では更なる注意喚起は不要と考えるが、臨床試験において末梢性神経障害性疼痛患者と比較し中枢性神経障害性疼痛患者で発現割合が高い傾向が認められていることから、製造販売後において、他の中枢性神経障害性疼痛患者に対する発現状況を引き続き情報収集する必要があると考える。

7.R.2.3 転倒・外傷関連の有害事象について

機構は、めまいが本剤の重要な特定されたリスクとされていることを踏まえ、転倒・外傷関連の有害事象²³⁾の発現状況について、既承認効能と比較し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。

- 中枢性神経障害性疼痛（CNePSCI）患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1、5.3.5.2-1 及び 5.3.5.2-3: J314 試験）及び末梢性神経障害性疼痛（DPNP 又は PHN）患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（DPNP 患者：初回承認申請時 CTD 5.3.5.1-2: J303 試験、PHN 患者：初回承認申請時 CTD 5.3.5.1-3: J304 試験）の二重盲検期における転倒・外傷関連の有害事象の発現状況は表 18 のとおりであり、有害事象の発現状況に中枢性神経障害性疼痛患者と末梢性神経障害性疼痛患者との間で明らかな差異は認められなかった。CNePSCI 患者の本剤群 1 例に認められた重篤な有害事象（頸椎部脊髄損傷）について、治験薬との因果関係は否定されている。

表 18 中枢性又は末梢性神経障害性疼痛患者を対象とした臨床試験（二重盲検期）における転倒・外傷関連の有害事象の発現状況

	中枢性神経障害性疼痛		末梢性神経障害性疼痛			
	CNePSCI ^{a)}		DPNP ^{b)}		PHN ^{c)}	
	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群
評価例数	148	151	330	494	303	460
転倒・外傷関連の有害事象	9 (6.1)	16 (10.6)	18 (5.5)	46 (9.3)	9 (3.0)	20 (4.3)
重篤な有害事象	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.3)	4 (0.8)	1 (0.3)	4 (0.9)
投与中止に至った有害事象	0	1 (0.7)	1 (0.3)	3 (0.6)	1 (0.3)	4 (0.9)
主な事象						
転倒	2 (1.4)	5 (3.3)	3 (0.9)	2 (0.4)	3 (1.0)	6 (1.3)
挫傷	3 (2.0)	3 (2.0)	6 (1.8)	14 (2.8)	0	4 (0.9)
靱帯捻挫	1 (0.7)	2 (1.3)	1 (0.3)	7 (1.4)	0	2 (0.4)
熱傷	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.3)	4 (0.8)	0	1 (0.2)

発現例数（発現割合（%））

a) J314 試験、b) J303 試験、c) J304 試験

- J314 試験（長期投与期）における疾患別の転倒・外傷関連の有害事象の発現状況は表 19 のとおりであり、有害事象の発現状況に疾患による明らかな差異は認められなかった。CNePSCI 患者 2 例及び CPSP 患者 2 例に認められた重篤な有害事象（橈骨骨折・尺骨骨折、脊椎圧迫骨折・硬膜下血腫、大腿骨頸部骨折、大腿骨骨折各 1 例）について、治験薬との因果関係は否定されている。

23) MedDRA SMQ「事故および損傷（広域）」に含まれる事象

表 19 J314 試験（長期投与期）での疾患別の転倒・外傷関連の有害事象の発現状況

	CNePSCI	CPSP	CNePPD
評価例数	106	94	10
転倒・外傷関連の有害事象	29 (27.4)	24 (25.5)	1 (10.0)
重篤な有害事象	2 (1.9)	2 (2.1)	0
投与中止に至った有害事象	1 (0.9)	0	0
主な事象			
転倒	4 (3.8)	4 (4.3)	1 (10.0)
挫傷	4 (3.8)	5 (5.3)	0
靱帯捻挫	2 (1.9)	1 (1.1)	0
熱傷	6 (5.7)	2 (2.1)	0
皮膚擦過傷	2 (1.9)	2 (2.1)	0
皮膚裂傷	2 (1.9)	2 (2.1)	0
創傷	3 (2.8)	1 (1.1)	0
肋骨骨折	3 (2.8)	0	0

発現例数（発現割合（%））

- 本剤による転倒・外傷関連の有害事象の発現については既に添付文書の 9 項（特定の背景を有する患者に関する注意）及び 11 項（副作用）において注意喚起を行っており、中枢性神経障害性疼痛患者において新たな懸念は認められていないと考えることから、添付文書において更なる注意喚起は不要と考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、添付文書において更なる注意喚起は不要と考えるが、臨床試験において末梢性神経障害性疼痛患者と比較し中枢性神経障害性疼痛患者で傾眠等の中枢神経系の有害事象の発現割合が高い傾向が認められており、中枢神経系の事象の発現により転倒し骨折等を起こすおそれがあることから、転倒・外傷関連の事象について、製造販売後も引き続き情報収集する必要があると考える。

7.R.2.4 肝機能への影響について

機構は、肝トランスアミナーゼ上昇及び薬剤性肝障害が本剤の重要な特定されたリスクとされていることから、本剤投与による肝機能への影響について、既承認効能と比較し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。

- 中枢性神経障害性疼痛（CNePSCI）患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1、5.3.5.2-1 及び 5.3.5.2-3: J314 試験）及び末梢性神経障害性疼痛（DPNP 又は PHN）患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（DPNP 患者：初回承認申請時 CTD 5.3.5.1-2: J303 試験、PHN 患者：初回承認申請時 CTD 5.3.5.1-3: J304 試験）の二重盲検期における肝機能障害関連の有害事象²⁴⁾の発現状況は表 20 のとおりであり、有害事象の発現状況に中枢性神経障害性疼痛患者と末梢性神経障害性疼痛患者との間で明らかな差異は認められなかった。

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

表 20 中枢性又は末梢性神経障害性疼痛患者を対象とした臨床試験（二重盲検期）における肝機能障害関連の有害事象の発現状況

	中枢性神経障害性疼痛		末梢性神経障害性疼痛			
	CNePSCI ^{a)}		DPNP ^{b)}		PHN ^{c)}	
	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群
評価例数	148	151	330	494	303	460
すべての有害事象	3 (2.0)	6 (4.0)	5 (1.5)	19 (3.8)	3 (1.0)	15 (3.3)
重篤な有害事象	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
投与中止に至った有害事象	0	0	1 (0.3)	3 (0.6)	0	1 (0.2)
主な事象						
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.3)	2 (0.4)	0	1 (0.2)
AST 増加	0	1 (0.7)	1 (0.3)	3 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.2)
ALT 増加	0	1 (0.7)	0	4 (0.8)	0	1 (0.2)
肝機能異常	0	1 (0.7)	0	4 (0.8)	0	2 (0.4)
肝酵素上昇	1 (0.7)	0	0	2 (0.4)	1 (0.3)	6 (1.3)
肝機能検査異常	0	0	1 (0.3)	2 (0.4)	1 (0.3)	2 (0.4)
脂肪肝	0	1 (0.7)	0	4 (0.8)	0	1 (0.2)

発現例数（発現割合（％））

a) J314 試験、b) J303 試験、c) J304 試験

- J314 試験（長期投与期）における肝機能障害関連の有害事象の発現状況は表 21 のとおりであり、有害事象の発現状況に疾患による明らかな差異は認められなかった。

表 21 J314 試験（長期投与期）での疾患別の肝機能障害関連の有害事象の発現状況

	CNePSCI	CPSP	CNePPD
評価例数	106	94	10
すべての有害事象	9 (8.5)	2 (2.1)	1 (10.0)
重篤な有害事象	0	0	0
投与中止に至った有害事象	0	0	0
主な事象			
AST 増加	3 (2.8)	0	1 (10.0)
肝機能異常	0	2 (2.1)	0
肝機能検査値上昇	2 (1.9)	0	0
脂肪肝	3 (2.8)	0	0

発現例数（発現割合（％））

- J314 試験（二重盲検期）における肝機能検査値異常の発現割合は表 22 のとおりであり、本剤群での ALT、AST 及び総ビリルビンの検査値異常の発現割合はプラセボ群と同程度であった。

表 22 J314 試験（二重盲検期）において肝機能検査値異常が認められた被験者の割合

		プラセボ群	本剤群
評価例数		148	151
ALT	3 倍以上	1 (0.7)	1 (0.7)
	5 倍以上	0	1 (0.7)
	8 倍以上	0	0
AST	3 倍以上	1 (0.7)	1 (0.7)
	5 倍以上	1 (0.7)	1 (0.7)
	8 倍以上	0	1 (0.7)
総ビリルビン	1.5 倍以上	2 (1.4)	3 (2.0)
	2 倍以上	1 (0.7)	1 (0.7)

該当例数（割合（％））

- 本剤による肝機能障害関連の有害事象については既に添付文書の 11 項（副作用）において注意喚起を行っており、中枢性神経障害性疼痛患者において新たな懸念は認められていないと考えることから、添付文書において更なる注意喚起は不要と考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、添付文書において更なる注意喚起は不要と考える。

7.R.2.5 体重増加について

機構は、体重増加が本剤の重要な特定されたリスクとされていることから、本剤投与による体重増加関連の有害事象²⁵⁾の発現状況について、既承認効能と比較し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。

- 中枢性神経障害性疼痛患者（CNePSCI、CPSP 又は CNePPD）を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1、5.3.5.2-1 及び 5.3.5.2-3: J314 試験）及び末梢性神経障害性疼痛（DPNP 又は PHN）患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（初回承認申請時 CTD 5.3.5.1-2、5.3.5.2-1: J303 試験、初回承認申請時 CTD 5.3.5.1-3、5.3.5.2-2: J304 試験）における体重変化区分別の被験者の割合は表 23 のとおりであり、いずれの試験においても、体重が減少した被験者の割合は本剤群と比べてプラセボ群で高い傾向が認められ、7%以上の体重増加が認められた被験者の割合は本剤の用量依存的に高くなる傾向が認められた。

表 23 中枢性又は末梢性神経障害性疼痛患者を対象とした臨床試験における体重変化区分別の被験者の割合

中枢性神経障害性疼痛（CNePSCI、CPSP 又は CNePPD）患者を対象とした臨床試験（J314 試験）					
	J314 試験（二重盲検期）				J314 試験（長期投与期）
	プラセボ群	本剤 10 mg/日 ^{a)}	本剤 20 mg/日 ^{a)}	本剤 30 mg/日 ^{a)}	本剤 10～30 mg/日
評価例数	148	8	18	125	210
7%以上の減少	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.5)
0%超かつ 7%未満の減少	69 (46.6)	4 (50.0)	4 (22.2)	26 (20.8)	52 (24.8)
0%超かつ 7%未満の増加	63 (42.6)	2 (25.0)	12 (66.7)	89 (71.2)	122 (58.1)
7%以上の増加	2 (1.4)	0	1 (5.6)	10 (8.0)	30 (14.3)
末梢性神経障害性疼痛の DPNP 患者を対象とした臨床試験（J303 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)	122 (57.0)
7%以上の増加	4 (1.2)	6 (3.7)	10 (6.1)	12 (7.3)	24 (11.2)
末梢性神経障害性疼痛の PHN 患者を対象とした臨床試験（J304 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)	4 (1.7)
0%超かつ 7%未満の減少	153 (50.5)	29 (19.1)	28 (18.3)	30 (19.4)	65 (27.4)
0%超かつ 7%未満の増加	131 (43.2)	111 (73.0)	108 (70.6)	101 (65.2)	133 (56.1)
7%以上の増加	0	5 (3.3)	12 (7.8)	14 (9.0)	25 (10.5)

該当例数（割合（%））、割合（%）はベースライン値がある被験者数を分母として算出した。

a) 最頻投与量別。用量が半量に調節された腎機能障害（スクリーニング時（長期投与期の CNePSCI 患者では二重盲検期の 10 週時）に CLcr が 30 mL/min 以上 60 mL/min 未満）を有する被験者では、それぞれの用量に応じて、本剤 5 mg/日の場合は本剤 10 mg/日、本剤 10 mg/日の場合は本剤 20 mg/日、本剤 15 mg/日の場合は本剤 30 mg/日として換算した用量を示した。

- 中枢性神経障害性疼痛患者を対象とした J314 試験並びに末梢性神経障害性疼痛患者を対象とした J303 試験及び J304 試験の二重盲検期における体重増加関連の有害事象の発現状況は表 24 のとおりであり、中枢性神経障害性疼痛患者及び末梢性神経障害性疼痛患者のいずれも、体重増加関連の有害事象の発現割合はプラセボ群と比較して本剤群で高い傾向が認められたが、有害事象の発現状況に中枢性神経障害性疼痛患者と末梢性神経障害性疼痛患者との間で明らかな差異は認められなかった。

25) MedDRA PT で、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、ウェスト周囲径増加に該当する事象

表 24 中枢性又は末梢性神経障害性疼痛患者を対象とした臨床試験（二重盲検期）における体重増加関連の有害事象の発現状況

	中枢性神経障害性疼痛		末梢性神経障害性疼痛			
	CNePSCI ^{a)}		DPNP ^{b)}		PHN ^{c)}	
	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群
評価例数	148	151	330	494	303	460
体重増加関連の有害事象	1 (0.7)	11 (7.3)	2 (0.6)	20 (4.0)	1 (0.3)	23 (5.0)
重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象	0	0	0	1 (0.2)	0	0
すべての事象						
体重増加	1 (0.7)	11 (7.3)	2 (0.6)	20 (4.0)	1 (0.3)	23 (5.0)

発現例数（発現割合（%））

a) J314 試験、b) J303 試験、c) J304 試験

- J314 試験（長期投与期）における体重増加関連の有害事象の発現状況及び 7%以上体重が増加した被験者の割合は表 25 のとおりであり、有害事象の発現状況や 7%以上体重が増加した被験者の割合に疾患による明らかな差異は認められなかった。

表 25 J314 試験（長期投与期）での疾患別の体重増加関連の有害事象の発現状況

	CNePSCI	CPSP	CNePPD
評価例数	106	94	10
体重増加関連の有害事象 ^{a)}	8 (7.5)	7 (7.4)	1 (10.0)
体重が 7%以上増加した被験者の割合 ^{b)}	11 (10.4)	18 (19.1)	1 (10.0)

a) 発現例数（発現割合（%））

b) 該当例数（割合（%））、割合（%）はベースライン値がある被験者数を分母として算出した。

- 本剤による体重増加関連の有害事象の発現については既に添付文書の 8 項（重要な基本的注意）及び 11 項（副作用）において注意喚起を行っており、中枢性神経障害性疼痛患者において新たな懸念は認められていないと考えることから、添付文書において更なる注意喚起は不要と考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、添付文書において更なる注意喚起は不要と考える。

7.R.2.6 心血管系の有害事象について

機構は、心不全及び肺水腫が本剤の重要な潜在的リスクとされていることから、本剤投与による心血管系の有害事象の発現状況について、既承認効能と比較し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。

- 中枢性神経障害性疼痛（CNePSCI）患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1、5.3.5.2-1 及び 5.3.5.2-3: J314 試験）及び末梢性神経障害性疼痛（DPNP 又は PHN）患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（DPNP 患者：初回承認申請時 CTD 5.3.5.1-2: J303 試験、PHN 患者：初回承認申請時 CTD 5.3.5.1-3: J304 試験）の二重盲検期における心血管系の有害事象²⁶⁾の発現状況は表 26 のとおりであり、中枢性神経障害性疼痛患者及び末梢性神経障害性疼痛患者のいずれも、プラセボ群と比較して本剤群で有害事象の発現割合が高まる傾向は認められず、有害事象の発現状況に中枢性神経障害性疼痛患者と末梢性神経障害性疼痛患者との間で明らかな差異は認められなかった。なお、二重盲検期における心不全・肺水腫関連の有害事象²⁷⁾は、CNePSCI 患者対象の J314 試験及び PHN 患者対象の J304 試験では認められなかったが、DPNP 患者対象の J303 試験ではプラセボ群 0.3% (1/330 例)、本剤群 0.2% (1/494 例) であり、中枢性神経障害性疼痛患者において、末梢性神経障害性疼痛患者と比較して明らかな懸念は認められなかった。

26) MedDRA SOC「心臓障害」「血管障害」に含まれる事象、又は HLGT「心血管系検査（酵素検査を除く）」に含まれる事象

27) MedDRA SMQ「心不全（狭義）」に含まれる事象

表 26 中枢性又は末梢性神経障害性疼痛患者を対象とした臨床試験（二重盲検期）における心血管系の有害事象の発現状況

	中枢性神経障害性疼痛		末梢性神経障害性疼痛			
	CNePSCI ^{a)}		DPNP ^{b)}		PHN ^{c)}	
	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群
評価例数	148	151	330	494	303	460
心血管系の有害事象	5 (3.4)	6 (4.0)	15 (4.5)	29 (5.9)	11 (3.6)	9 (2.0)
死亡	0	1 (0.7) ^{d)}	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	2 (0.6)	1 (0.2)	1 (0.3)	1 (0.2)
投与中止に至った有害事象	1 (0.7)	0	1 (0.3)	3 (0.6)	1 (0.3)	2 (0.4)
主な事象						
高血圧	3 (2.0)	1 (0.7)	5 (1.5)	13 (2.6)	6 (2.0)	2 (0.4)
低血圧	1 (0.7)	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
起立性低血圧	0	1 (0.7)	1 (0.3)	6 (1.2)	0	1 (0.2)

発現例数（発現割合（%））

a) J314 試験、b) J303 試験、c) J304 試験

d) 心血管系の有害事象で死亡した可能性のある被験者（事象名「心臓死」）

- J314 試験（長期投与期）における疾患別の心血管系の有害事象の発現状況は表 27 のとおりであり、有害事象の発現状況に疾患による明らかな差異は認められなかった。CNePSCI 患者 1 例に認められた重篤な有害事象（上室性頻脈）について、治験薬との因果関係は否定されている。なお、長期投与期において心不全・肺水腫関連の有害事象は認められなかった。

表 27 J314 試験（長期投与期）での疾患別の心血管系の有害事象の発現状況

	CNePSCI	CPSP	CNePPD
評価例数	106	94	10
心血管系の有害事象	8 (7.5)	2 (2.1)	1 (10.0)
死亡	0	0	0
重篤な有害事象	1 (0.9)	0	0
投与中止に至った有害事象	0	0	0
主な事象			
高血圧	6 (5.7)	0	0

発現例数（発現割合（%））

- J314 試験（二重盲検期）の本剤群で認められた心臓死の症例（CNePSCI 患者）について、当該被験者は肥大型心筋症を合併しており、治験薬投与 5 日目に血圧測定不能であったため救急搬送されたが、死亡した。心機能の低下に伴う心臓死と判断され、本剤との因果関係はなしと判断された。
- 本剤による心血管系の有害事象の発現については既に添付文書の 11 項（副作用）において注意喚起を行っており、中枢性神経障害性疼痛患者において新たな懸念は認められていないと考えることから、添付文書において更なる注意喚起は不要と考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、添付文書において更なる注意喚起は不要と考える。

7.R.2.7 浮腫関連の有害事象について

機構は、心不全・肺水腫が本剤の重要な潜在的リスクとされていることに関連して、本剤投与による浮腫関連の有害事象²⁸⁾の発現状況について、既承認効能と比較し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。

- 中枢性神経障害性疼痛（CNePSCI）患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1、5.3.5.2-1 及び 5.3.5.2-3: J314 試験）及び末梢性神経障害性疼痛（DPNP 又は PHN）患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（DPNP 患者：初回承認申請時 CTD 5.3.5.1-2: J303 試験、PHN 患者：初回承認申請時 CTD

28) MedDRA HLT「浮腫 NEC」に含まれる事象

5.3.5.1-3: J304 試験)の二重盲検期における浮腫関連の有害事象の発現状況は表 28 のとおりであり、中枢性神経障害性疼痛患者及び末梢性神経障害性疼痛患者のいずれも、浮腫関連の有害事象の発現割合はプラセボ群と比較して本剤群で高い傾向が認められたが、有害事象の発現状況に中枢性神経障害性疼痛患者と末梢性神経障害性疼痛患者との間で明らかな差異は認められなかった。

表 28 中枢性又は末梢性神経障害性疼痛患者を対象とした臨床試験（二重盲検期）における浮腫関連の有害事象の発現状況

	中枢性神経障害性疼痛		末梢性神経障害性疼痛			
	CNePSCI ^{a)}		DPNP ^{b)}		PHN ^{c)}	
	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群
評価例数	148	151	330	494	303	460
すべての有害事象	2 (1.4)	15 (9.9)	4 (1.2)	32 (6.5)	3 (1.0)	37 (8.0)
重篤な有害事象	0	0	0	1 (0.2)	0	0
投与中止に至った有害事象	0	0	0	2 (0.4)	0	10 (2.2)
主な事象						
末梢性浮腫	2 (1.4)	9 (6.0)	4 (1.2)	26 (5.3)	1 (0.3)	13 (2.8)
浮腫	0	5 (3.3)	0	6 (1.2)	2 (0.7)	19 (4.1)
全身性浮腫	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)

発現例数（発現割合（％））

a) J314 試験、b) J303 試験、c) J304 試験

- J314 試験（長期投与期）における疾患別の浮腫関連の有害事象の発現状況は表 29 のとおりであり、有害事象の発現状況に疾患による明らかな差異は認められず、また、いずれの患者集団においても重篤な事象は認められなかった。

表 29 J314 試験（長期投与期）での疾患別の浮腫関連の有害事象の発現状況

	CNePSCI	CPSP	CNePPD
評価例数	106	94	10
すべての有害事象	24 (22.6)	22 (23.4)	3 (30.0)
重篤な有害事象	0	0	0
投与中止に至った有害事象	0	3 (3.2)	0
すべての事象			
末梢性浮腫	9 (8.5)	17 (18.1)	0
浮腫	15 (14.2)	6 (6.4)	3 (30.0)

発現例数（発現割合（％））

- 本剤による浮腫関連の有害事象の発現については既に添付文書の 11 項（副作用）において注意喚起を行っており、中枢性神経障害性疼痛患者において新たな懸念は認められていないと考えることから、添付文書において更なる注意喚起は不要と考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、添付文書において更なる注意喚起は不要と考える。

7.R.2.8 耐糖能異常について

機構は、耐糖能異常が本剤の重要な潜在的リスクとされていることから、本剤投与による耐糖能異常関連の有害事象²⁹⁾の発現状況について、既承認効能と比較し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。

- 中枢性神経障害性疼痛（CNePSCI）患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1、5.3.5.2-1 及び 5.3.5.2-3: J314 試験）及び末梢性神経障害性疼痛（DPNP 又は PHN）患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（DPNP 患者：初回承認申請時 CTD 5.3.5.1-2: J303 試験、PHN 患者：初回承認申請時 CTD 5.3.5.1-3: J304 試験）の二重盲検期における耐糖能異常関連の有害事象の発現状況は表 30 のとおり

29) MedDRA SMQ「高血糖／糖尿病の発症（狭域）」に含まれる事象

であり、中枢性神経障害性疼痛患者では耐糖能異常関連の有害事象は認められず、中枢性神経障害性疼痛患者において、末梢性神経障害性疼痛患者と比較して明らかな懸念は認められなかった。

表 30 中枢性又は末梢性神経障害性疼痛患者を対象とした臨床試験（二重盲検期）における耐糖能異常関連の有害事象の発現状況

	中枢性神経障害性疼痛		末梢性神経障害性疼痛			
	CNePSCI ^{a)}		DPNP ^{b)}		PHN ^{c)}	
	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群
評価例数	148	151	330	494	303	460
すべての有害事象	0	0	9 (2.7)	13 (2.6)	2 (0.7)	2 (0.4)
重篤な有害事象	0	0	0	1 (0.2)	0	0
投与中止に至った有害事象	0	0	0	0	0	0
すべての事象						
糖尿病	0	0	3 (0.9)	6 (1.2)	1 (0.3)	0
高血糖	0	0	2 (0.6)	2 (0.4)	0	0
コントロール不良の糖尿病	0	0	2 (0.6)	0	0	0
グリコヘモグロビン増加	0	0	1 (0.3)	2 (0.4)	1 (0.3)	0
糖尿	0	0	0	1 (0.2)	0	0
ケトン尿	0	0	0	1 (0.2)	0	0
尿中ブドウ糖陽性	0	0	0	0	0	2 (0.4)
血中ブドウ糖増加	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.3)	0
尿中ケトン体陽性	0	0	1 (0.3)	0	0	0

発現例数（発現割合（％））

a) J314 試験、b) J303 試験、c) J304 試験

- J314 試験（長期投与期）における耐糖能異常関連の有害事象の発現状況は表 31 のとおりであり、有害事象の発現状況に疾患による明らかな差異は認められなかった。二重盲検期でプラセボが投与され、長期投与期から本剤が投与された CNePSCI 患者 1 例において、長期投与期である治験薬投与 121 日目に因果関係が否定されない重篤な事象（高血糖性高浸透圧性非ケトン性症候群）が認められた。当該被験者は、糖尿病の合併はなかったが、二重盲検期のプラセボ投与中に HbA1c が 5.8% から 6.3% まで上昇し、本剤投与後以降においても耐糖能の悪化傾向が認められ、高血糖性高浸透圧性非ケトン性症候群が認められたため、投与を中断した。投与再開後、リパーゼ増加が認められたため投与中止に至った。中止時の HbA1c は 9.5% であった。高血圧、高脂血症、高尿酸血症、慢性腎臓病、下肢浮腫等を合併しており、患者素因による発現の可能性が考えられた。

表 31 J314 試験（長期投与期）での疾患別の耐糖能異常関連の有害事象の発現状況

	CNePSCI	CPSP	CNePPD
評価例数	106	94	10
すべての有害事象	5 (4.7)	7 (7.4)	0
重篤な有害事象	1 (0.9)	1 (1.1)	0
投与中止に至った有害事象	0	0	0
すべての事象			
糖尿病	4 (3.8)	7 (7.4)	0
コントロール不良の糖尿病	1 (0.9)	0	0
高血糖性高浸透圧性非ケトン性症候群	1 (0.9)	0	0

発現例数（発現割合（％））

- 中枢性神経障害性疼痛患者対象の J314 試験における、糖尿病の原疾患の有無別の本剤投与後の HbA1c のベースラインからの異常変動³⁰⁾は、二重盲検期（プラセボ群及び本剤群、以下同順）では、糖尿病の原疾患がある集団で 0% (0/21 例) 及び 5.9% (1/17 例)、糖尿病の原疾患がない集団で 0% (0/127 例) 及び 0.7% (1/134 例)、長期投与期では、糖尿病の原疾患がある集団で 29.2% (7/24 例)、糖尿病の原疾患がない集団で 2.2% (4/186 例) であった。糖尿病の原疾患がある患者においては異

30) ベースライン値からの 1.5% 以上の上昇、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。

常変動が認められる割合が高かったが、糖尿病の原疾患がない患者における異常変動を示した被験者の割合は本剤群とプラセボ群で同程度であった。

- 本剤の製造販売後安全性情報²⁰⁾において、耐糖能異常関連の副作用の発現件数は52件（うち重篤4例4件（高血糖、コントロール不良の糖尿病、耐糖能障害、血中ブドウ糖増加各1例1件））であった。重篤な事象のうち、高血糖又は耐糖能障害が認められた患者は、糖尿病を合併している患者であった。コントロール不良の糖尿病は合併症不明の患者で認められ、血中ブドウ糖増加は糖尿病を合併していない患者で認められたが、詳細な情報が不足し本剤との関連性を評価することは困難であった。
- 本剤による耐糖能異常関連の有害事象の発現については既に添付文書の11項（副作用）において注意喚起を行っており、中枢性神経障害性疼痛患者において新たな懸念は認められていないと考えることから、添付文書において更なる注意喚起は不要と考える。

機構は、以下のように考える。

- J314試験の長期投与期において、糖尿病を合併していない患者1例において本剤との因果関係が否定できない重篤な高血糖性高浸透圧性非ケトン性症候群の発現が認められていること、本剤の製造販売後安全性情報においても糖尿病を合併していない患者に重篤な耐糖能異常関連の事象が認められていることから、製造販売後における耐糖能異常関連の事象の発現に注視し、必要に応じて適切な対応を行う必要がある。
- 添付文書における注意喚起の適切性については、専門協議における議論も踏まえて最終的に判断したい。

7.R.2.9 自殺関連の有害事象について

機構は、自殺念慮及び自殺企図が本剤の重要な潜在的リスクとされていることから、本剤投与による自殺関連の有害事象³¹⁾の発現状況について、既承認効能と比較し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。

- 末梢性神経障害性疼痛のPHN患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（初回承認申請時CTD 5.3.5.1-3、5.3.5.2-2: J304試験）では、自殺関連の有害事象は認められなかった。
- 中枢性神経障害性疼痛のCNePSCI患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1、5.3.5.2-1及び5.3.5.2-3: J314試験）の二重盲検期では、自殺関連の有害事象は、本剤群の1.3%（2/151例）及びプラセボ群の2.0%（3/148例）に認められ、認められた事象はいずれも自殺念慮であった。末梢性神経障害性疼痛のDPNP患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（初回承認申請時CTD 5.3.5.1-2、5.3.5.2-1: J303試験）の二重盲検期では、自殺関連の有害事象はプラセボ群の0.3%（1/330例）に認められ、本剤群では認められなかった。自殺関連の有害事象を発現した被験者は限られていたが、有害事象の発現状況に中枢性神経障害性疼痛患者と末梢性神経障害性疼痛患者との間で明らかな差異は認められなかった。
- J314試験（長期投与期）において、自殺関連の有害事象は0.5%（1/210例：自殺念慮）に認められ、認められた事象は軽度、非重篤の事象であった。DPNP患者を対象としたJ303試験（長期投与期）では自殺関連の有害事象は0.9%（2/214例：自殺念慮）に認められ、認められた事象は軽度又は中

31) MedDRA SMQ「自殺／自傷」に含まれる事象

等度であり、いずれも非重篤であった。自殺関連の有害事象を発現した被験者は限られていたが、有害事象の発現状況に中枢性神経障害性疼痛患者と末梢性神経障害性疼痛患者との間で明らかな差異は認められなかった。

- 本剤の製造販売後安全性情報²⁰⁾において、自殺関連の有害事象の発現件数は9件（うち重篤2件）であった。事象の内訳は、企図的過量投与8件（うち重篤1件）、自殺既遂1件（うち重篤1件）であった。企図的過量投与8件は、初回投与量を有効用量から開始した患者や、自身の判断によって服薬量を増量した患者などで報告され、いずれも自殺目的で本剤を使用したものではなく、報告医により本剤との因果関係は関連なしと判定されている。
- 本剤による自殺関連の有害事象については既に添付文書の15項（その他の注意）において注意喚起を行っており、中枢性神経障害性疼痛患者において新たな懸念は認められていないと考えることから、添付文書において更なる注意喚起は不要と考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、添付文書において更なる注意喚起は不要と考える。

7.R.2.10 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、薬物乱用及び依存性が本剤の重要な潜在的リスクとされていることから、本剤投与による乱用・依存性及び離脱症状関連の有害事象の発現状況について既承認効能と比較して説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 中枢性神経障害性疼痛（CNePSCI、CPSP 又は CNePPD）患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1、5.3.5.2-1 及び 5.3.5.2-3: J314 試験）において、乱用・依存性関連の有害事象³²⁾は、二重盲検期ではプラセボ群では認められず、本剤群では1.3%（2/151 例）に認められた。長期投与期では、0.5%（1/210 例）に認められた。J314 試験で認められた事象はいずれも異常感であり、非重篤な事象であった。
- 末梢性神経障害性疼痛（DPNP 又は PHN）患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（DPNP 患者：初回承認申請時 CTD 5.3.5.1-2、5.3.5.2-1: J303 試験、PHN 患者：初回承認申請時 CTD 5.3.5.1-3、5.3.5.2-2: J304 試験）において、乱用・依存性関連の有害事象は、J303 試験（二重盲検期）では、プラセボ群、本剤 15 mg/日群、本剤 20 mg 日群で認められず、本剤 30 mg/日群で0.6%（1/165 例）に認められた。J304 試験（二重盲検期）の乱用・依存性関連の有害事象の発現割合はプラセボ群 0.3%（1/303 例）、本剤 15 mg/日群 0.7%（1/152 例）、本剤 20 mg/日群 0.7%（1/153 例）、本剤 30 mg/日群 0.6%（1/155 例）であった。J303 試験（長期投与期）では1.4%（3/214 例）、J304 試験（長期投与期）では1.7%（4/237 例）であった。これらの試験で認められた事象はいずれも異常感であり、非重篤な事象であった。
- 離脱症状関連の有害事象³³⁾について、中枢性神経障害性疼痛患者対象の J314 試験³⁴⁾（長期投与期）では0.5%（1/210 例）に認められ、認められた事象は薬剤離脱症候群であり、非重篤な事象であった。末梢性神経障害性疼痛患者対象の J303 試験及び J304 試験³⁵⁾では、離脱症状関連の有害事象の

32) 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、気分変化、酩酊感、異常感、不相应な情動、軽躁、躁病

33) MedDRA SMQ「薬剤離脱（広域）」に含まれる事象

34) J314 試験では二重盲検期では漸減期間が設定されなかったが、長期投与期では1週間の漸減期間を経て治験薬投与が終了された。

35) J303 試験及び J304 試験では、漸減期間は設定されなかった。

発現割合は、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）であり、認められた有害事象はいずれも離脱症候群であり、非重篤な事象であった。

- また、J314 試験の後観察期において認められたすべての有害事象の発現状況は表 32 のとおりであり、二重盲検期では本剤群でプラセボ群よりやや多かったが、離脱症状の典型的な症状である不眠症、悪心、下痢、食欲減退の発現は認められなかった。長期投与期においても、最頻投与量及び長期投与による明らかな影響は認められず、離脱症状の典型的な症状である悪心、下痢の発現は少なかった。

表 32 J314 試験の後観察期に認められた有害事象の発現状況

	二重盲検期		長期投与期 ^{a)}		
	プラセボ群	本剤群	本剤 10 mg/日	本剤 20 mg/日	本剤 30 mg/日
評価例数	148	151	12	18	180
後観察期の有害事象	6 (4.1)	14 (9.3)	2 (16.7)	2 (11.1)	26 (14.4)
主な事象					
上咽頭炎	1 (0.7)	2 (1.3)	0	0	0
悪心	0	0	0	0	3 (1.7)
尿路感染	0	0	0	0	2 (1.1)
下痢	0	0	0	0	2 (1.1)
脊椎圧迫骨折	0	0	0	0	2 (1.1)

該当例数（割合（%））

割合（%）は安全性解析対象集団の被験者数を分母として算出した。

a) 最頻投与量別。用量が半量に調節された腎機能障害（スクリーニング時（長期投与期の CNePSCI 患者では二重盲検期の 10 週時）に CLcr が 30 mL/min 以上 60 mL/min 未満）を有する被験者では、それぞれの用量に応じて、本剤 5 mg/日の場合は本剤 10 mg/日、本剤 10 mg/日の場合は本剤 20 mg/日、本剤 15 mg/日の場合は本剤 30 mg/日として換算した用量を示した。

- 本剤の製造販売後安全性情報²⁰⁾における乱用・依存性関連及び離脱症状関連の有害事象の発現状況は表 33 のとおりであり、報告された事象の多くは非重篤な事象であり、乱用が疑われる事象も認められなかった。

表 33 国内製造販売後安全性情報における乱用・依存性関連及び離脱症状関連の有害事象の発現状況

	重篤	非重篤
乱用・依存性関連の有害事象	10 (1.1)	269 (28.5)
すべての事象		
異常感	0	107 (11.3)
処方に基づく過量投与	5 (0.5)	113 (12.0)
過量投与	4 (0.4)	6 (0.6)
企図的過量投与	1 (0.1)	7 (0.7)
企図的製品誤用	0	14 (1.5)
偶発的過量投与	0	14 (1.5)
企図的製品使用の問題	0	7 (0.7)
処方せんなしでの処方薬の使用	0	1 (0.1)
離脱症状関連の副作用	0	2 (0.2)
離脱症候群	0	2 (0.2)

発現件数（発現割合（件/10 万人年））

発現割合は推定投与年 10 年より算出（件/10 万人年）

- 乱用・依存性関連の有害事象について、以上の臨床試験成績及び国内製造販売後安全性情報を踏まえると、新たな懸念等は認められておらず、添付文書での注意喚起は不要と考える。
- 離脱症状関連の有害事象については既に添付文書の 8 項（重要な基本的注意）において注意喚起を行っており、中枢性神経障害性疼痛患者において新たな懸念は認められていないと考えることから、添付文書において更なる注意喚起は不要と考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、乱用・依存性関連の事象について添付文書での注意喚起は不要であり、離脱症状関連の事象について更なる注意喚起は不要と考える。

7.R.2.11 視覚障害関連の有害事象について

機構は、視覚障害が本剤の重要な潜在的リスクとされていることから、本剤投与による視覚障害関連の有害事象³⁶⁾の発現状況について、既承認効能と比較して説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 中枢性神経障害性疼痛（CNePSCI）患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1、5.3.5.2-1 及び 5.3.5.2-3: J314 試験）及び末梢性神経障害性疼痛（DPNP 又は PHN）患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（DPNP 患者：初回承認申請時 CTD 5.3.5.1-2: J303 試験、PHN 患者：初回承認申請時 CTD 5.3.5.1-3: J304 試験）の二重盲検期における視覚障害関連の有害事象の発現状況は表 34 のとおりであり、有害事象の発現状況に中枢性神経障害性疼痛患者と末梢性神経障害性疼痛患者との間で明らかな差異は認められなかった。

表 34 中枢性又は末梢性神経障害性疼痛患者を対象とした臨床試験（二重盲検期）における視覚障害関連の有害事象の発現状況

	中枢性神経障害性疼痛		末梢性神経障害性疼痛			
	CNePSCI ^{a)}		DPNP ^{b)}		PHN ^{c)}	
	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群
評価例数	148	151	330	494	303	460
視覚障害関連の有害事象	1 (0.7)	2 (1.3)	23 (7.0)	56 (11.3)	17 (5.6)	29 (6.3)
重篤な有害事象	0	0	1 (0.3)	5 (1.0)	0	0
投与中止に至った有害事象	0	0	0	2 (0.4)	1 (0.3)	0
主な事象						
ドライアイ/眼乾燥	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.3)	0	4 (1.3)	5 (1.1)
硝子体浮遊物	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
アレルギー性結膜炎	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.3)	1 (0.2)
霧視	0	0	0	2 (0.4)	1 (0.3)	2 (0.4)
糖尿病網膜症	0	0	16 (4.8)	17 (3.4)	0	0
眼精疲労	0	0	0	7 (1.4)	0	0
緑内障	0	0	1 (0.3)	6 (1.2)	1 (0.3)	0
網膜出血	0	0	0	3 (0.6)	4 (1.3)	3 (0.7)

発現例数（発現割合（%））

a) J314 試験、b) J303 試験、c) J304 試験

- J314 試験（長期投与期）における疾患別の視覚障害関連の有害事象の発現状況は表 35 のとおりであり、疾患別で発現割合に特段の差異は認められなかった。重篤な事象が CPSP 患者の 1 例（糖尿病網膜症）に認められたが、本剤との因果関係は否定されている。

表 35 J314 試験（長期投与期）での疾患別の視覚障害関連の有害事象の発現状況

	CNePSCI	CPSP	CNePPD
評価例数	106	94	10
視覚障害関連の有害事象	4 (3.8)	10 (10.6)	2 (20.0)
重篤な有害事象	0	1 (1.1)	0
投与中止に至った有害事象	0	1 (1.1)	1 (10.0)
主な事象			
ドライアイ/眼乾燥	0	2 (2.1)	1 (10.0)
霧視	0	2 (2.1)	1 (10.0)
アレルギー性結膜炎	2 (1.9)	1 (1.1)	0
糖尿病網膜症	1 (0.9)	1 (1.1)	0

発現例数（発現割合（%））

- 視覚障害に関連する有害事象については既に添付文書の 8 項（重要な基本的注意）において注意喚起しており、中枢性神経障害性疼痛患者において新たな懸念は認められていないと考えることから、添付文書において更なる注意喚起は不要と考える。

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

機構は、以上の申請者の説明を了承し、更なる注意喚起は不要と考える。

7.R.3 臨床的位置付けについて

機構は、中枢性神経障害性疼痛の治療における本剤の臨床的位置付けについて、説明するよう申請者に求めた。

申請者は、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）、種々の病変や疾患が原因となり得るが、原因が異なったとしても結果として生じる疼痛、痛覚過敏、アロディニアなどの症状は臨床的に共通した性質であり、1つの病態・症候群として捉えるべきであるとされている。
- 国内診療ガイドライン（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）では、神経障害性疼痛の治療法として薬物療法が標準的な治療法とされ、中枢性神経障害性疼痛や末梢性神経障害性疼痛にかかわらず、第一選択薬としてカルシウムチャンネル $\alpha_2\delta$ サブユニットリガンド（プレガバリン、ガバペンチン）、三環系抗うつ薬（アミトリプチリン等）及びセロトニン／ノルアドレナリン再取り込み阻害薬（デュロキセチン）、第二選択薬としてワクシニアウイルス接種家兔炎症皮膚抽出液及びトラマドール、第三選択薬としてトラマドール以外のオピオイド鎮痛薬が推奨されている。これらの薬剤のうち、現時点においてプレガバリンのみが中枢性神経障害性疼痛及び末梢性神経障害性疼痛を含む神経障害性疼痛全般に対して承認されている。
- 本剤は2019年1月に末梢性神経障害性疼痛に対する効能・効果で承認され、国内診療ガイドライン追補（神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン改訂第2版追補³⁷⁾）において、末梢性神経障害性疼痛の治療にあたって、本剤はプレガバリンと同様に使用できる旨が記載されている。
- 今般実施された中枢性神経障害性疼痛患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1、5.3.5.2-1 及び 5.3.5.2-3: J314 試験）において、中枢性神経障害性疼痛の代表的な疾患である CNePSCI に対する本剤の有効性が検証され、また中枢性神経障害性疼痛の他の疾患である CPSP 患者や CNePPD 患者においても本剤の安全性及び有効性について特段の懸念は認められなかった（7.1.1 参照）。
- 以上より、本剤はプレガバリンと同様に、中枢性神経障害性疼痛においても第一選択薬になり得ると考える。

機構は、本剤は本邦における中枢性神経障害性疼痛及び末梢性神経障害性疼痛を含む神経障害性疼痛全般の治療において、治療選択肢の一つになると考える。

7.R.4 効能・効果について

機構は、今般提示された中枢性神経障害性疼痛である CNePSCI、CPSP 及び CNePPD 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1、5.3.5.2-1 及び 5.3.5.2-3: J314 試験）成績及び既承認の効能・効果である末梢性神経障害性疼痛患者を対象とした臨床試験成績に基づき、本剤の効能・効果を神経障害性疼痛と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。

37) https://www.jspc.gr.jp/Contents/public/kaiin_guideline09.html（最終確認日：2021年12月14日）

- 本邦の神経障害性疼痛治療薬の臨床評価に関するガイドライン（令和2年12月28日付け薬生薬審発1228第1号）では、神経障害性疼痛は、神経の損傷部位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、各々に複数の原因疾患が存在し、複数の病態モデルを対象とした臨床試験は、対象集団が均質とならないことがあり薬効評価が困難になる可能性があるため、探索的試験及び検証的試験では、臨床試験の対象は、単一の病態モデルを選択する必要があるとされている。また、神経障害性疼痛の全般に対する効果を説明するためには、末梢性神経障害性疼痛及び中枢性神経障害性疼痛それぞれの病態モデルに対する有効性を検証し安全性を示す必要があり、末梢性神経障害性疼痛で2種以上、中枢性神経障害性疼痛は1種以上で有効性を検証する等、末梢性神経障害性疼痛及び中枢性神経障害性疼痛を含め、計3種類以上の病態モデルでの有効性を検証する必要があるとされている。さらに、実臨床での使用が想定される代表的な疾患に対する治験薬の有効性及び安全性のプロファイルを検討することが必要であり、長期投与試験において、検証的試験の対象とした病態モデル以外の疾患も対象に含めることも1つの方法であるとされている。
- 欧州における疼痛治療薬の開発ガイドライン（European Medicines Agency, Guideline on the clinical development of medicinal products intended for the treatment of pain, 2016）においても、神経障害性疼痛に対する効能・効果を取得するためには、末梢性神経障害性疼痛に対する有効性に加えて中枢性神経障害性疼痛の代表的な一つの疾患で有効性を確認することが必要であるとされ、代表的な中枢性神経障害性疼痛の疾患として、CNePSCIとCPSPが挙げられている。
- 今般、J314試験（二重盲検期）では、中枢性神経障害性疼痛の病態モデルとしてCNePSCIを選択し、有効性が検証された（7.1.1参照）。なお、CNePSCIを選択した理由は、中枢性神経障害性疼痛に分類される疾患のうち、原因及び病態が明確で、診断が確立されており、適切な規模の臨床試験の実施が可能と考えられる疾患としてCNePSCI及びCPSPが考えられるが（ペインクリニック2009;30:1395-408）、CPSPでは中枢性神経障害性疼痛のみならず末梢性神経障害性疼痛の要素も含まれることが知られているため（Lancet Neurol 2009; 8: 857-68）、CNePSCIを選択した。また、J314試験の長期投与期では新たにCPSP患者及びCNePPD患者も組み入れを可能とし、これらの患者においても本剤の有効性が示唆された（7.1.1参照）。
- 本剤は、末梢性神経障害性疼痛の代表的な疾患であるDPNP患者及びPHN患者を対象とした臨床試験において有効性が検証され、2019年1月に末梢性神経障害性疼痛の効能・効果で承認されている。
- 中枢性神経障害性疼痛を対象としたJ314試験と、末梢性神経障害性疼痛を対象としたJ303試験及びJ304試験との比較において、本剤の安全性に中枢性神経障害性疼痛患者において新たな懸念は認められなかった（7.R.2参照）。
- 神経障害性疼痛の発症機序として、末梢性、中枢性を問わず、脊髄レベルでの神経リモデリングが共通の変化・病態と考えられ、カルシウムチャネル $\alpha_2\delta-1$ サブユニットはそれらに関与する重要な因子の1つとされており、本剤は、カルシウムチャネル $\alpha_2\delta-1$ サブユニットへの結合を起点とし、疼痛シグナル伝達の要である脊髄及び上位中枢に作用することで神経障害性疼痛全般に対して有効性を示すと考えられる（3.R参照）。
- 以上より、本剤の効能・効果を神経障害性疼痛とすることは適切であると考ええる。

機構は、本剤の効能・効果を「神経障害性疼痛」とすることについて、以下のように考える。

- 中枢性神経障害性疼痛の代表的疾患として CNePSCI を選択して、本剤の有効性を評価する国際共同第Ⅲ相試験（J314 試験）が実施され、J314 試験で CNePSCI に対する有効性が検証されていること、国内の臨床評価ガイドラインを参考に、長期投与期に新たに組み入れられた CPSP 患者及び CNePPD 患者に対しても有効性が示唆されている（7.R.1 参照）。また、安全性について中枢性神経障害性疼痛患者において新たな懸念は認められていない（7.R.2 参照）。さらに、本剤は既に末梢性神経障害性疼痛の代表的な疾患である DPNP 及び PHN に対する臨床試験で有効性及び安全性が確認されている。
- 神経障害性疼痛が原因疾患によらず、脊髄レベルでの神経リモデリングにより発現すると考えられ、本剤は脊髄及び上位中枢に作用することで中枢性神経障害性疼痛全般に対して疼痛抑制効果を示すと考えられるとの申請者の説明に問題はない。
- 以上を踏まえると、本剤の効能・効果を「神経障害性疼痛」とすることに問題はない。
- なお、神経障害性疼痛の原因疾患は多岐にわたる一方で、本剤の臨床試験の対象疾患は限られていることから、製造販売後調査において本剤を中枢性神経障害性疼痛患者に投与したときの安全性について情報収集し、臨床現場に速やかに情報提供する必要がある。
- 本剤の効能・効果の適切性については専門協議における議論も踏まえて最終的に判断したい。

7.R.5 用法・用量について

機構は、中枢性神経障害性疼痛患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1、5.3.5.2-1 及び 5.3.5.2-3: J314 試験）における用法・用量の設定根拠を説明した上で、開始用量及び漸増方法、並びに維持用量の適切性について、申請者に説明するよう求めた。

申請者は、まず、J314 試験の用法・用量の設定根拠について、以下のように説明した。

- 本邦において、本剤は末梢性神経障害性疼痛の効能・効果で承認されており、末梢性神経障害性疼痛に対する用法・用量は、「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。」³⁸⁾である。
- 末梢性神経障害性疼痛と中枢性神経障害性疼痛は解剖学的に区別されるものの、ともに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。CNePSCI の代表的な実験モデルである脊髄損傷ラットを用いた非臨床試験（初回承認申請時 CTD 4.2.1.1-4）においてミロガバリンの単回投与により脊髄損傷ラットの機械的アロディニアは有意に改善され、また、鎮痛作用の経時的推移及び有効用量は末梢性神経障害性疼痛の実験モデルである坐骨神経部分結紮ラット又はストレプトゾトシン誘発糖尿病ラットでの非臨床試験（初回承認申請時 CTD 4.2.1.1-2 及び CTD 4.2.1.1-3）における有効用量と同程度であった。
- 以上より、中枢性神経障害性疼痛では、末梢性神経障害性疼痛と同一の用法・用量で有効性が示されると考え、J314 試験の用法・用量は、末梢性神経障害性疼痛と同様に、開始用量を 1 回 5 mg の 1

38) 添付文書 7 項〈用法及び用量に関連する注意〉において、腎機能障害患者に対する用法・用量が以下のとおり設定されている。
 中等度腎機能障害（ $60 > \text{CLcr} \geq 30$ ）を有する患者には 1 回 2.5 mg 1 日 2 回の用量から開始し、有効用量は最大 1 回 7.5 mg 1 日 2 回、
 重度腎機能障害（ $30 > \text{CLcr}$ ）を有する患者（血液透析患者を含む）には 1 回 2.5 mg 1 日 1 回の用量から開始し、有効用量は最大 1 回 7.5 mg 1 日 1 回。

日 2 回経口投与（10 mg/日）とし、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、維持用量を 1 回 10 mg 又は 15 mg の 1 日 2 回経口投与（20 mg/日又は 30 mg/日）とした³⁹⁾。

次に、申請者は、本剤の開始用量及び漸増方法の適切性について、以下のように説明した。

- 中枢性神経障害性疼痛（CNePSCI）患者を対象とした J314 試験及び末梢性神経障害性疼痛（DPNP 又は PHN）患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（初回承認申請時 CTD 5.3.5.1-2: J303 試験、初回承認申請時 CTD 5.3.5.1-3: J304 試験）の二重盲検期における漸増期の有害事象の発現状況は表 36 のとおりであった。J314 試験に主に認められた有害事象は傾眠及び浮動性めまいであり、末梢性神経障害性疼痛患者と比較して中枢性神経障害性疼痛患者において投与開始後 2 週目及び 3 週目以降での傾眠の発現割合が高い傾向であったが、中枢性神経障害性疼痛患者で認められた傾眠は軽度又は中等度であり、投与中止に至った被験者は少なく、いずれも無治療で本剤投与中止後に回復した。

表 36 J314 試験、J303 試験及び J304 試験の二重盲検期における
投与開始後 1 週目（Day1～8）、2 週目（Day9～15）、3 週目（Day16～22）の有害事象の発現状況

投与開始からの日数		J314 試験（CNePSCI 患者）			J303 試験（DPNP 患者）			J304 試験（PHN 患者）		
		1～8 日	9～15 日	16～22 日	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	16/148 (10.8)	21/148 (14.2)	5/148 (3.4)	42/330 (12.7)	28/330 (8.5)	22/330 (6.7)	42/303 (13.9)	27/303 (8.9)	18/303 (5.9)
	本剤群	42/151 (27.8)	35/151 (23.2)	24/151 (15.9)	95/494 (19.2)	76/494 (15.4)	46/494 (9.3)	105/460 (22.8)	67/460 (14.6)	46/460 (10.0)
重篤な有害事象	プラセボ群	0/148	2/148 (1.4)	0/148	1/330 (0.3)	0/330	3/330 (0.9)	1/303 (0.3)	0/303	0/303
	本剤群	1/151 (0.7)	0/151	0/151	2/494 (0.4)	3/494 (0.6)	2/494 (0.4)	0/460	1/460 (0.2)	1/460 (0.2)
投与中止に至った有害事象	プラセボ群	0/148	2/148 (1.4)	0/148	3/330 (0.9)	0/330	3/330 (0.9)	5/303 (1.7)	1/303 (0.3)	1/303 (0.3)
	本剤群	2/151 (1.3)	2/151 (1.3)	3/151 (2.0)	5/494 (1.0)	3/494 (0.6)	4/494 (0.8)	9/460 (2.0)	8/460 (1.7)	6/460 (1.3)
主な有害事象										
傾眠	プラセボ群	4/148 (2.7)	2/148 (1.4)	0/148	8/330 (2.4)	0/330	2/330 (0.6)	5/303 (1.7)	4/303 (1.3)	0/303
	本剤群	19/151 (12.6)	18/151 (11.9)	5/151 (3.3)	25/494 (5.1)	11/494 (2.2)	4/494 (0.8)	41/460 (8.9)	22/460 (4.8)	8/460 (1.7)
浮動性めまい	プラセボ群	1/148 (0.7)	1/148 (0.7)	0/148	2/330 (0.6)	1/330 (0.3)	2/330 (0.6)	5/303 (1.7)	1/303 (0.3)	1/303 (0.3)
	本剤群	5/151 (3.3)	2/151 (1.3)	3/151 (2.0)	12/494 (2.4)	15/494 (3.0)	8/494 (1.6)	20/460 (4.3)	11/460 (2.4)	5/460 (1.1)

発現例数/評価例数（発現割合（%））

- 以上より、中枢性神経障害性疼痛患者に本剤 5 mg の 1 日 2 回投与から投与を開始し、1 回用量として 5 mg ずつ 1 週間の間隔をあけて漸増したとき、末梢性神経障害性疼痛患者と比較して、有害事象の発現状況の一部に差異が認められたものの、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合には明らかな差異は認められず、本剤の漸増期における中枢性神経障害性疼痛患者での安全性プロファイルに臨床的に問題となるような懸念は認められなかった。
- 以上より、J314 試験と同様に、本剤の用法・用量を、1 回 5 mg の 1 日 2 回投与を開始用量とし、漸増方法として、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すると設定することは適切と考える。

次に、申請者は、維持用量の適切性について、以下のように説明した。

39) スクリーニング時（長期投与期の CNePSCI 患者では二重盲検期の 10 週時）に CLcr が 30 mL/min 以上 60 mL/min 未満である被験者には、半量が投与された。

- 中枢性神経障害性疼痛患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1: J314 試験）の二重盲検期における主要評価項目である投与 14 週時の平均疼痛スコアのベースラインからの変化量の最頻投与量別の結果は表 37 のとおりであり、いずれの集団においてもプラセボ群と比較して平均疼痛スコアの改善が認められた。

表 37 J314 試験（二重盲検期）における最頻投与量別の投与 14 週時の平均疼痛スコアのベースラインからの変化量（mITT 集団）

	プラセボ群	本剤 10 mg/日 ^{a)}	本剤 20 mg/日 ^{a)}	本剤 30 mg/日 ^{a)}
評価例数	149	8	17	125
ベースラインからの変化量 （最小二乗平均値±標準誤差） ^{b)}	-0.52 ± 0.132	-0.64 ± 0.549	-1.15 ± 0.449	-1.28 ± 0.143
プラセボ群に対する最小二乗平均値の差 [95%信頼区間] ^{b)}	—	-0.53 [-2.15, 1.09]	-1.01 [-3.18, 1.16]	-0.74 [-1.12, -0.35]

- a) 最頻投与量別。用量が半量に調節された腎機能障害（スクリーニング時（長期投与期の CNePSCI 患者では二重盲検期の 10 週時）に CLcr が 30 mL/min 以上 60 mL/min 未満）を有する被験者では、それぞれの用量に応じて、本剤 5 mg/日の場合は本剤 10 mg/日、本剤 10 mg/日の場合は本剤 20 mg/日、本剤 15 mg/日の場合は本剤 30 mg/日として、換算した用量を示した。
- b) 平均疼痛スコアの欠測値は、missing not at random メカニズムの仮定の下、欠測パターンごとに異なるシフトパラメータを付与する pattern mixture model を適用した多重代入法に基づき補完した。シフトパラメータは、各中止理由（有害事象、効果不十分、その他）で (1.0, 1.0, 0.5) と設定した。多重代入法による補完モデルでは、年齢（65 歳未満、65 歳以上）及び性別を共変量とした Regression with Predictive Mean Matching 法を用いて欠測値を補完した。補完した 1000 個のデータセットに対し、投与群を固定効果、ベースラインの平均疼痛スコアを共変量とした ANCOVA を適用し、得られた結果を Rubin の方法により併合した。
- J314 試験（長期投与期）において、中枢性神経障害性疼痛の疾患別の最頻投与量の分布¹²⁾は、CNePSCI 患者では 10 mg/日で 1.9% (2/106 例)、20 mg/日で 7.5% (8/106 例)、30 mg/日で 90.6% (96/106 例)、CPSP 患者では 10 mg/日で 8.5% (8/94 例)、20 mg/日で 8.5% (8/94 例)、30 mg/日で 83.0% (78/94 例)、CNePPD 患者では 10 mg/日で 20.0% (2/10 例)、20 mg/日で 20.0% (2/10 例)、30 mg/日で 60.0% (6/10 例) であり、疾患によらず、多くの被験者で 30 mg/日までの増量が可能であった。
 - J314 試験における有害事象発現時の用量別の有害事象の発現状況は表 38 のとおりであり、発現時用量が 30 mg/日の集団では有害事象及び重篤な有害事象の発現割合が高かったが、有害事象の発現割合はプラセボ群と同程度であり、発現時用量が 30 mg/日の集団で認められた重篤な有害事象は、長期投与期の 2 例に認められた事象以外はすべて治験薬との因果関係は否定されている。

表 38 J314 試験（二重盲検期及び長期投与期）における有害事象発現時の用量別の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

有害事象発現時の用量	プラセボ群	二重盲検期			長期投与期 ^{a)}		
		10mg/日	20mg/日	30mg/日	10mg/日	20mg/日	30mg/日
評価例数	148	149	146	139	204	200	196
すべての有害事象	82 (55.4)	39 (26.2)	45 (30.8)	84 (60.4)	44 (21.6)	67 (33.5)	156 (79.6)
重篤な有害事象	7 (4.7)	1 (0.7)	0	8 (5.8)	0	3 (1.5)	26 (13.3)
投与中止に至った有害事象	6 (4.1)	2 (1.3)	3 (2.1)	9 (6.5)	4 (2.0)	6 (3.0)	14 (7.1)

発現例数（発現割合（%））

a) 発現時用量別。用量が半量に調節された腎機能障害（スクリーニング時（長期投与期の CNePSCI 患者では二重盲検期の 10 週時）に CLcr が 30 mL/min 以上 60 mL/min 未満）を有する被験者では、それぞれの用量に応じて、本剤 5 mg/日の場合は本剤 10 mg/日、本剤 10 mg/日の場合は本剤 20 mg/日、本剤 15 mg/日の場合は本剤 30 mg/日として、換算した用量を示した。

- J314 試験（二重盲検期）において、治験薬を最高用量（30 mg/日）から減量した被験者の割合は、プラセボ群で 4.3% (6/141 例)、本剤群で 8.6% (12/139 例) であり、プラセボ群と比較して本剤群で多く認められた。本剤群で治験薬の減量理由となった有害事象のうち、最も多く認められた事象は傾眠であったが、認められた事象は軽度又は中等度であり、減量により無治療で消失又は軽快した。
- なお、J314 試験（二重盲検期）において、スクリーニング時に CLcr が 30 mL/min 以上 60 mL/min 未満である被験者には、CLcr が 60 mL/min 以上である被験者に対する用量の半量が投与され、腎機能

の程度による有害事象の発現状況は表 39 のとおりであり、本剤群での有害事象の発現状況に腎機能の程度による明らかな差異は認められなかった。

表 39 J314 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（安全性解析対象集団）

	腎機能正常被験者 ^{a)}		軽度腎機能障害被験者 ^{b)}		中等度腎機能障害被験者 ^{c)}	
	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群
評価例数	88	98	36	43	24	10
すべての有害事象	51 (58.0)	78 (79.6)	21 (58.3)	33 (76.7)	10 (41.7)	7 (70.0)
重篤な有害事象	4 (4.5)	5 (5.1)	2 (5.6)	4 (9.3)	1 (4.2)	0
投与中止に至った有害事象	2 (2.3)	8 (8.2)	3 (8.3)	5 (11.6)	1 (4.2)	1 (10.0)

発現例数（発現割合（%））

a) CLcr $\geq$ 90 mL/min、b) 60 mL/min $\leq$ CLcr<90 mL/min、c) 30 mL/min $\leq$ CLcr<60 mL/min

- 以上より、J314 試験と同様に、本剤の維持用量を 1 回 10 mg 又は 15 mg の 1 日 2 回経口投与（20 mg/日又は 30 mg/日）とすることは適切と考える。

以上を踏まえ申請者は、中枢性神経障害性疼痛患者における用法・用量を、末梢性神経障害性疼痛に対する既承認用法・用量と同一と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。

- 中枢性神経障害性疼痛患者を対象とした J314 試験における用法・用量を、末梢性神経障害性疼痛に対する既承認用法・用量と同一に設定したことは理解できる。
- 開始用量及び漸増方法について、中枢性神経障害性疼痛患者においても、1 日 2 回投与とし、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することについて、問題はない。
- 維持用量について、J314 試験（二重盲検期）において本剤の有効性が検証され、最頻投与量別のベースラインからの平均疼痛スコア変化量について、二重盲検期において、いずれの用量においても、プラセボ群と比較して平均疼痛スコアが改善する傾向が認められている。発現時用量が 30 mg/日の集団では有害事象の発現割合が多い傾向にあるものの、プラセボ群と同程度であり、多くの被験者では 30 mg/日での投与が可能であった。以上を踏まえると、維持用量を 20 mg/日～30 mg/日とすることに問題はない。
- また、腎機能の程度による有効性や有害事象の発現割合に明らかな差異は認められていない（表 10 及び表 39）ことから、中枢性神経障害性疼痛患者においても既存の添付文書の 7 項（用法及び用量に関連する注意）と同様に腎機能障害患者において本剤の用法・用量を調節することに大きな問題はない。
- 以上より、中枢性神経障害性疼痛に対する用法・用量を末梢性神経障害性疼痛に対する用法・用量と同一にすることに問題はなく、神経障害性疼痛に対する用法・用量として、開始用量を 10 mg/日、維持用量を 20 mg/日～30 mg/日とすることに問題はないと考える。
- なお、神経障害性疼痛に対する本剤の用法・用量の適切性について、専門協議における議論も踏まえて最終的に判断したい。

7.R.6 適正使用について

機構は、本剤の投与対象となる神経障害性疼痛は原因となる疾患領域が多岐にわたり、本剤の適正使用にあたっては、本剤の投与対象となりうる神経障害性疼痛とその他の疼痛との鑑別が重要となると考

えられることから、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、以下のように説明した。

- 本剤の投与対象となる神経障害性疼痛の原因となり得る主な疾患は表 40 のとおりであり、神経障害性疼痛の原因となり得る疾患のうち、絞扼性末梢神経障害や脊柱管狭窄症による圧迫性脊髄症等の圧迫／絞扼性疾患の多くは、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、神経障害性疼痛の可能性が低い患者がある程度含まれ、侵害受容性疼痛の要素を有すると考えられるため、神経障害性疼痛の寄与がある患者を選択する必要がある。

表 40 神経障害性疼痛の原因となりうる主な疾患

末梢性神経障害性疼痛	中枢性神経障害性疼痛
糖尿病性末梢神経障害性疼痛 (DPNP) 帯状疱疹後神経痛 (PHN) 複合性局所疼痛症候群 化学療法による神経障害 HIV 感覚神経障害 幻視痛 三叉神経痛 アルコール性神経障害 絞扼性末梢神経障害 (手根管症候群等) 医原性神経障害 (乳房切除後疼痛、開胸術後疼痛等) 腫瘍による神経圧迫又は浸潤による神経障害 神経根障害	脳卒中後疼痛 (CPSP) 脊髄損傷後神経痛 (CNePSCI) パーキンソン病による中枢性神経障害性疼痛 (CNePPD) 多発性硬化症による疼痛 脊柱管狭窄症による圧迫性脊髄症

- 神経障害性疼痛の診断には、痛みの範囲が神経学的に妥当であるか、その部位に感覚障害を認めるかなどの身体的徴候の診察と、それを裏付ける病歴や画像診断等の検査所見が必要であり、国内診療ガイドライン（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）における診断アルゴリズムでは、以下の診断アルゴリズムに沿って診断されている。
 - 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、痛みや疾患があることを示唆する病歴が確認されれば、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には、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、アロディニアなど）の他覚的所見の有無、又は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とあり、①及び②のいずれにも該当しない場合を除き、神経障害性疼痛の治療対象とする。
- 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、上記の神経障害性疼痛診断アルゴリズムに沿って行われるとされており、神経障害性疼痛の原因となり得る疾患の診断に加えて、神経障害性疼痛診断アルゴリズムを用いた神経障害性疼痛の診断を併せることで、神経障害性疼痛の寄与がある患者を選択することは可能であると考える。
- 本剤の適正使用にあたり、末梢性神経障害性疼痛とその他の疼痛を適切に診断するために、医療従事者向け資材において、神経障害性疼痛診断アルゴリズム及び疼痛部位の感覚障害の有無の鑑別方法について情報提供しており、中枢性神経障害性疼痛を含めた神経障害性疼痛全般に対しても引き続き情報提供する予定である。

機構は、以下のように考える。

- 中枢性神経障害性疼痛を含め神経障害性疼痛の原因疾患は多岐にわたり、本剤の使用にあたっては神経障害性疼痛の寄与がある患者の適切な選択が必要であること、本剤の神経障害性疼痛への承認後に新たに本剤が使用（処方）される医療施設が増加することが見込まれることを踏まえると、本剤の適正使用策を各診療科における医療従事者に適切に周知することが重要である。したがって、医療従事者向け資材において、神経障害性疼痛全般に対して、神経障害性疼痛診断アルゴリズム及び疼痛部位の感覚障害の有無の鑑別方法について情報提供するとの申請者の適正使用の方策に問題はない。
- 適正使用推進のための方策の適切性については、専門協議における議論も踏まえて最終的に判断したい。

7.R.7 製造販売後の検討事項について

機構は、中枢性神経障害性疼痛の原因疾患は多岐にわたる一方で、本剤の国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1、5.3.5.2-1 及び 5.3.5.2-3: J314 試験）の対象疾患は限られていることから、製造販売後調査において臨床試験の対象とされた脊髄損傷、脳卒中及びパーキンソン病以外の原疾患を含めた中枢性神経障害性疼痛患者に本剤を投与したときの安全性について、情報収集する必要があると考える。

なお、申請者からは、臨床試験の対象とされなかった脊髄損傷、脳卒中及びパーキンソン病以外の原疾患を含めた中枢性神経障害性疼痛患者における本剤の安全性を確認するため、本剤の製造販売後調査として、本剤が投与された中枢性神経障害性疼痛患者を対象に、観察期間 14 週間、目標症例数 400 例とする特定使用成績調査を実施し、原因疾患別の有害事象の発現状況について情報収集する予定であることが説明されている。また、末梢性神経障害性疼痛患者に対する製造販売後調査として、長期投与時における安全性を確認するための特定使用成績調査（観察期間 12 カ月間、目標症例数 900 例）並びに DPNP 及び PHN 以外の末梢性神経障害性疼痛に対する有効性を確認するための特定使用成績調査（観察期間 14 週間、目標症例数 1890 例（DPNP 又は PHN 患者 630 例、DPNP 又は PHN 以外の末梢性神経障害性疼痛患者 1260 例）、腎機能障害患者での安全性を確認するための特定使用成績調査（観察期間 14 週間、目標症例数 1800 例（腎機能正常又は軽度腎機能障害患者 1200 例、中等度又は重度腎機能障害患者 600 例）等⁴⁰⁾が実施中である。

機構は、申請者が実施を予定している中枢性神経障害性疼痛に対する製造販売後調査について大きな問題はないと考えるが、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、専門協議における議論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

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適合性書面調査を実施した。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。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

40) 心不全及び肺水腫に対する製造販売後データベース調査を実施予定

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 5.3.5.2-1、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。

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、本品目の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考える。本剤は神経障害性疼痛の治療における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。また機構は、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、さらに検討が必要と考える。

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、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和4年2月4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〕	令和3年5月13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。

1.1 有効性について

機構は、本剤の有効性について、以下のように考えた(審査報告(1) 7.R.1 参照)。

- 中枢性神経障害性疼痛の代表的な疾患である CNePSCI 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(CTD 5.3.5.1-1、5.3.5.2-1 及び 5.3.5.2-3: J314 試験)の二重盲検期における主要評価項目である投与14週時の平均疼痛スコアのベースラインからの変化量について、プラセボ群と比較して本剤群で統計学的に有意な低下が認められている(審査報告(1) 表2)。また、J314 試験の二重盲検期における主要評価項目について、実施国・地域間で臨床的に問題となるような差異は認められていない。
- 有効性に影響を及ぼす因子の検討において(審査報告(1) 表10)、脊髄損傷の種類が対麻痺の集団では本剤群とプラセボ群との群間差が認められなかったが、対麻痺の集団においてプラセボ群との差が認められなかった要因の一つとして、ベースライン時の平均疼痛スコアが6未満の患者で有効性が低かったことが影響した可能性があり、平均疼痛スコアが6以上の集団では対麻痺の集団においてもプラセボ群との間に差異が認められていることに加え(審査報告(1) 表12)、脊髄損傷による麻痺の種類により病態メカニズムは異ならないと考えられることを踏まえると、脊髄損傷による麻痺の種類が本剤の有効性に臨床的に問題となる影響を及ぼす可能性は低い。
- 以上を踏まえると、J314 試験成績から、中枢性神経障害性疼痛の代表的な疾患である CNePSCI に対する本剤の有効性は示されている。

以上の機構の判断は専門委員から支持された。また、専門委員より、以下の意見が示された(製造販売後の情報収集については、「1.6 医薬品リスク管理計画(案)について」の項参照)。

- 中枢性神経障害性疼痛の原因疾患は多岐にわたるため、製造販売後調査では、安全性だけでなく、J314 試験に組み入れられていない原疾患も含む中枢性神経障害性疼痛患者における有効性に関する情報も収集してほしい。
- 対麻痺の集団の症例数は限られている（J314 試験の長期投与期で 17 例）ことから、製造販売後調査における情報収集が必要である。

1.2 安全性について

機構は、本剤の安全性について、以下のように考えた。

- 今般提出された臨床試験成績から、中枢性神経障害性疼痛患者における本剤の安全性プロファイルは、既承認効能・効果である末梢性神経障害性疼痛患者における安全性プロファイルと明らかな差異は認められていない（審査報告（1）7.R.2 参照）ことから、既承認効能・効果と同様の注意喚起の下で適正に使用されることを前提とすれば、中枢性神経障害性疼痛患者に対する本薬の安全性については許容可能であり、新たな注意喚起は不要とする申請者の説明に大きな問題はない。
- 耐糖能異常関連の有害事象について、中枢性神経障害性疼痛患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1、5.3.5.2-1 及び 5.3.5.2-3: J314 試験）の長期投与期に糖尿病を合併していない患者 1 例で因果関係が否定できない重篤な高血糖性高浸透圧性非ケトン性症候群の発現が認められ、本剤の製造販売後安全性情報においても糖尿病を合併していない患者 2 例に重篤な耐糖能異常関連の副作用が認められている。J314 試験の長期投与期の症例について患者背景等が影響した可能性が否定できないこと、製造販売後の症例は情報不足のため本剤との因果関係は明らかではなかったことを考慮すると、現時点では、添付文書の 11 項（副作用）の「11.2 その他の副作用」の注意喚起を継続するとの申請者の説明に問題はないと考えるが、製造販売後における耐糖能異常関連の事象の発現を引き続き注視し、必要に応じて適切な対応を行う必要がある（審査報告（1）7.R.2.8 参照）。

以上の機構の判断は専門委員から支持された。また、専門委員から、以下の意見が示された。

- 中枢性神経障害性疼痛の原疾患の多くを占める脳血管障害後遺症やパーキンソン病は、姿勢保持障害を認めやすい疾患であること等を踏まえると、中枢性神経障害性疼痛患者では DPNP 等の末梢性神経障害性疼痛患者とは異なる患者背景を有すると考えられるため、転倒等に注意することが重要である。

以上を踏まえ機構は、医療従事者向け情報提供資料において、末梢性神経障害性疼痛患者又は中枢性神経障害性疼痛患者を対象とした臨床試験における傾眠等の副作用の発現頻度を情報提供するとともに、特に中枢性神経障害性疼痛患者では、原疾患や併用薬の違いにより、末梢性神経障害性疼痛患者と比べて傾眠等の発現割合が高いこと、転倒し骨折等を起こす可能性があることを医療現場に情報提供するように申請者に指示し、申請者は適切に対応した。

1.3 効能・効果について

機構は、以下の点を踏まえると、本剤の効能・効果を「神経障害性疼痛」とすることに問題はないと考えた（審査報告（1）7.R.4 参照）。

- 中枢性神経障害性疼痛の代表的疾患として CNePSCI を選択して、本剤の有効性を評価する国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1、5.3.5.2-1 及び 5.3.5.2-3: J314 試験）が実施され、J314 試験で CNePSCI

に対する有効性が検証されており、国内の臨床評価ガイドラインを参考に、長期投与期に新たに組み入れられた CPSP 患者及び CNePPD 患者に対しても有効性が示唆されていること（審査報告（I）7.R.1 参照）。

- 安全性について中枢性神経障害性疼痛患者において新たな懸念は認められていないこと（審査報告（I）7.R.2 参照）。
- 本剤は既に末梢性神経障害性疼痛の代表的な疾患である DPNP 及び PHN に対する臨床試験で有効性及び安全性が確認されていること。
- 神経障害性疼痛は原因疾患によらず、脊髄レベルや上位中枢での神経リモデリングにより発現すると考えられ、本剤は脊髄及び上位中枢に作用することで中枢性神経障害性疼痛全般に対して疼痛抑制効果を示すと考えられること。

以上の機構の判断は専門委員から支持された。

1.4 用法・用量について

機構は、中枢性神経障害性疼痛を含む神経障害性疼痛に対する本剤の用法・用量について、以下のよう考えた（審査報告（I）7.R.5 参照）。

- 中枢性神経障害性疼痛患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1、5.3.5.2-1 及び 5.3.5.2-3: J314 試験）における用法・用量は、末梢性神経障害性疼痛に対する既承認用法・用量と同一に設定されている。
- 開始用量及び漸増方法について、J314 試験（二重盲検期）に主に認められた有害事象は傾眠及び浮動性めまいであり、末梢性神経障害性疼痛患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（初回承認申請時 CTD 5.3.5.1-2: J303 試験、初回承認申請時 CTD 5.3.5.1-3: J304 試験）の二重盲検期と比較して投与開始後2週目及び3週目以降での傾眠の発現割合が高い傾向であったものの、軽度又は中等度であり、投与中止に至った被験者は少なく、いずれも無治療で本剤投与中止後に回復したことを踏まえると、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回投与することについて、問題はない。
- 維持用量について、J314 試験（二重盲検期）において本剤（20～30mg/日の可変用量）の有効性が検証され、最頻投与量別のベースラインからの平均疼痛スコア変化量について、いずれの用量においても、プラセボ群と比較して平均疼痛スコアが改善する傾向が認められていること、発現時用量別の有害事象の発現割合においてもプラセボ群と同程度であり、多くの被験者で30 mg/日での投与が可能であったことから、維持用量を20 mg/日～30 mg/日とすることに問題はない。
- 腎機能障害を有する患者について、既存の添付文書の7項（用法及び用量に関連する注意）と同様の用量調節方法が設定された J314 試験において、腎機能の程度による有効性や有害事象の発現割合に明らかな差異は認められていない（審査報告（I）表 10 及び表 39）ことから、中枢性神経障害性疼痛患者においても既存の添付文書の7項（用法及び用量に関連する注意）と同様に、腎機能障害患者において本剤の用法・用量を調節することに大きな問題はない。
- 以上より、中枢性神経障害性疼痛に対する用法・用量について、末梢性神経障害性疼痛に対する用法・用量と同一にすることに問題はなく、神経障害性疼痛に対する用法・用量として、開始用量を10mg/日、維持用量を20mg/日～30mg/日とすることに問題はない。

以上の機構の判断は専門委員から支持された。

1.5 適正使用について

機構は、中枢性神経障害性疼痛を含め神経障害性疼痛の原因疾患は多岐にわたり、本剤の使用にあたっては神経障害性疼痛の寄与がある患者の適切な選択が必要であること、本剤の神経障害性疼痛への承認後に新たに本剤が使用（処方）される医療施設が増加することが見込まれることを考えると、本剤の適正使用策を各診療科における医療従事者に適切に周知することが重要であり、以下の申請者の説明に大きな問題はないと考えた（審査報告（1）7.R.6 参照）。

- 本剤の投与対象となる神経障害性疼痛の原因となり得る疾患のうち、絞扼性末梢神経障害や脊柱管狭窄症による圧迫性脊髄症等の圧迫／絞扼性疾患の多くは、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、神経障害性疼痛の可能性が低い患者がある程度含まれ、侵害受容性疼痛の要素を有すると考えられるため、神経障害性疼痛の寄与がある患者を選択する必要がある。
- 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、国内診療ガイドライン（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）における神経障害性疼痛診断アルゴリズムに沿って行われるものとされており、神経障害性疼痛の原因となり得る疾患の診断に加えて、神経障害性疼痛診断アルゴリズムを用いた神経障害性疼痛の診断を併せることで、神経障害性疼痛の寄与がある患者を選択できるようにする。
- 本剤の適正使用にあたり、末梢性神経障害性疼痛とその他の疼痛を適切に診断するために、医療従事者向け資料において、神経障害性疼痛診断アルゴリズム及び疼痛部位の感覚障害の有無の鑑別方法について情報提供しており、中枢性神経障害性疼痛を含め神経障害性疼痛に対する本剤の適用にあたっては引き続き情報提供する。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員から支持された。

1.6 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.7 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表41に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表42に示す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を実施することが適切と判断した。

表41 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
・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	・離脱症候群 ・視覚障害 ・耐糖能異常 ・自殺念慮、自殺企図 ・突然死 ・心不全、肺水腫 ・薬物乱用、依存性	・腎機能低下者での安全性 ・中枢性神経障害性疼痛患者での安全性 ^{a)}
有効性に関する検討事項 ^{b)}		
該当なし		

a) 本申請にあたり、追加された安全性検討事項

b) 本申請に関連する有効性に関する検討事項のみ記載

表 42 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、有効性に関する調査・試験
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 ^{a)}	追加のリスク最小化活動 ^{a)}
・ 特定使用成績調査（中枢性神経障害性疼痛患者での安全性の検討）	・ 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（タリージェによる治療を受ける患者さんへ）の作成と提供

a) 本申請に関連す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み記載

機構は、以上及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえた事項を検討するための製造販売後調査を実施するよう申請者に求めた。

申請者は、J314 試験に組み入れられていない原疾患も含む中枢性神経障害性疼痛患者を対象として、表 43 に示す特定使用成績調査を実施することを説明した。

表 43 特定使用成績調査計画の骨子（案）

目 的	本剤が投与された中枢性神経障害性疼痛患者での安全性を使用実態下で調査し、神経障害性疼痛の原因疾患別の安全性及び有効性を検討する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	中枢性神経障害性疼痛患者
観察期間	14 週間
予定症例数	400 例（脳卒中、脊髄損傷及びパーキンソン病：350 例程度、その他の原疾患：最大 50 例程度）
主な調査項目	・ 患者背景（中枢性神経障害性疼痛の罹病期間、病態分類（原因疾患）、原因疾患の罹病期間、合併症の有無（肝疾患、糖尿病、高血圧）、腎機能障害の程度等） ・ 本剤の投与状況、投与継続状況 ・ 疼痛に対する前治療薬、併用薬及び併用療法の状況、その他の併用薬剤 ・ 本剤投与開始前、開始時及び観察期間中の疼痛 VAS ・ 臨床検査値 ・ 有害事象の発現状況

機構は、以上について了承した。

2. 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、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。なお、本申請は新効能医薬品としての申請であるものの、既に付与されている再審査期間の残余期間が 4 年以上であることから、再審査期間は残余期間（令和 9 年 1 月 7 日まで）と設定することが適切と判断する。

〔効能・効果〕

末梢性神経障害性疼痛

（取消線部削除）

〔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。

（変更なし）

〔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
ALT	Alanin Aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANCOVA	Analysis of Covariance	共分散分析
AST	Aspartate Aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
CLcr	Creatinine Clearance	クレアチニークリアランス
CNePPD	Central Neuropathic Pain in Parkinson's disease	パーキンソン病による中枢性神経障害性疼痛
CNePSCI	Central Neuropathic Pain after Spinal Cord Injury	脊髄損傷後神経痛
CPSP	Central Post Stroke Pain	脳卒中後疼痛
CTD	Common Technical Document	コモン・テクニカル・ドキュメント
DPNP	Diabetic Peripheral Neuropathic Pain	糖尿病性末梢神経障害性疼痛
HbA1c	Hemoglobin A1c	ヘモグロビン A1c
HIV	Human Immunodeficiency Virus	ヒト免疫不全ウイルス
HLGT	High Level Group Term	高位グループ語
HLT	High-Level Terms	高位用語
J303 試験		DS5565-A-J303 試験
J304 試験		DS5565-A-J304 試験
J314 試験		DS5565-A-J314 試験
LOCF	Last Observation Carried Forward	
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集
mITT	modified Intention-to-treat	
mRNA	Messenger Ribonucleic Acid	メッセンジャーRNA
PHN	Post-herpetic Neuralgia	帯状疱疹後神経痛
PT	Preferred Term	基本語
SF-MPQ	Short-Form McGill Pain Questionnaire	短縮版 McGill 疼痛質問票
SMQ	Standerdized MedDRA Query	MedDRA 標準検索式
SOC	System Organ Class	器官別大分類
VAS	Visual Analog Scale	視覚的アナログスケール
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