目次

1. 製品開発の根拠 5
1.1 中枢性神経障害性疼痛の概要 5
1.2 中枢性神経障害性疼痛の治療の課題 6
1.3 ミロガバリンの特性 7
1.4 ミロガバリンの臨床開発計画及びデータパッケージ 7
1.5 参考文献 9
2. 生物薬剤学に関する概括評価 11
3. 臨床薬理に関する概括評価 12
4. 有効性の概括評価 13
4.1 有効性評価の概観 13
4.1.1 対象とした被験者 13
4.1.2 試験デザイン 13
4.1.3 有効性の評価項目 14
4.1.4 Estimand 15
4.1.5 統計解析方法 15
4.2 試験対象集団の特性 15
4.2.1 被験者の内訳及び解析対象集団 15
4.2.2 曝露状況 16
4.2.3 被験者背景 16
4.3 有効性の成績 17
4.3.1 日亜 CNeP P3 試験（DB 期） 17
4.3.2 日亜 CNeP P3 試験（LT 期） 21
4.4 有効性の成績に基づくミロガバリン投与による臨床的意義 21
4.5 参考文献 22
5. 安全性の概括評価 23
5.1 安全性評価の概観 23
5.2 安全性の主要な評価方法 23
5.3 安全性評価被験者集団の特徴及び曝露の程度 23
5.4 比較的よくみられる有害事象 24
5.5 死亡、重篤な有害事象、及び治験薬の投与中止に至った有害事象 26
5.5.1 死亡 26
5.5.2 重篤な有害事象 26
5.5.3 治験薬の投与中止に至った有害事象 27
5.6 中枢神経系の有害事象 28
5.7 体重増加に関連する有害事象 32

5.8　浮腫に関連する有害事象……33
5.9　肝機能障害に関連する有害事象……34
5.10　自殺に関連する有害事象……35
5.11　特別な被験者集団での安全性……36
5.11.1　年齢……36
5.11.2　体重……37
5.11.3　腎機能……37
5.11.4　原疾患……37
5.12　市販後に得られた情報……38
5.13　安全性の結論……39
5.14　参考文献……41
6.　ベネフィットとリスクに関する結論……42
6.1　治療の背景……42
6.1.1　疾患又は症状……42
6.1.2　現行の治療……42
6.2　ベネフィット……42
6.3　リスク……43
6.4　ベネフィット・リスク評価……45
6.5　補遺……47
6.6　参考文献……48
7.　参考文献……49

表一覧

表 2.5.1-1　神経障害性疼痛の分類……6
表 2.5.4-1　14 週時の週平均疼痛スコア：日亜 CNeP P3 試験（DB 期）（mITT 解析対象集団）……18
表 2.5.6-1　主なベネフィット及びリスクの比較：日亜 CNeP P3 試験（DB 期）……47

図一覧

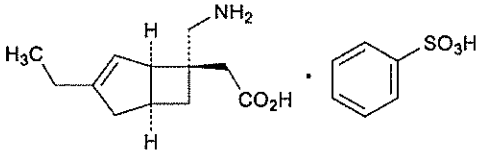
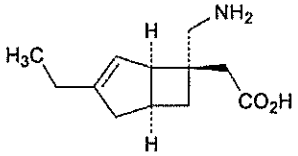
図 2.5.4-1　週平均疼痛スコアの推移：日亜 CNeP P3 試験（DB 期）　（mITT 解析対象集団）……19

略語一覧

略語	略していない表現（英）	略していない表現（日）
ADSIS	Average Daily Sleep Interference Score	平均睡眠障害スコア
ALT	L-alanine 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	L-aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
CI	confidence interval	信頼区間
CLcr	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CNeP	central neuropathic pain	中枢性神経障害性疼痛
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
C-SSRS	Columbia-Suicide Severity Rating Scale	コロンビア自殺評価スケール
DB 期	－	二重盲検期
DPNP	pain associated with diabetic peripheral neuropathy	糖尿病性末梢神経障害性疼痛
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
GCP	Good Clinical Practice	－
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale	病院における不安と抑うつに関する質問票
HIV	human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
LT 期	－	非盲検長期
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
mITT	modified intent-to-treat	－
MRI	magnetic resonance imaging	核磁気共鳴画像法
NeP	neuropathic pain	神経障害性疼痛
NPSI	Neuropathic Pain Symptom Inventory	－
PGIC	Patient Global Impression of Change	患者の全般的な状態の変化
PHN	post-herpetic neuralgia	帯状疱疹後神経痛
PNeP	peripheral neuropathic pain	末梢性神経障害性疼痛
PPS	per-protocol set	治験実施計画書に適合した対象集団
QOL	quality of life	生活の質
SE	standard error	標準誤差
SF-MPQ	Short-form McGill Pain Questionnaire	短縮版 McGill 疼痛質問表
VAS	visual analog scale	視覚アナログ尺度

－：該当する表記なし

化合物一覧

一般名	化学名	構造式
ミロガバリンベシル酸塩	[(1*R*,5*S*,6*S*)-6-(Aminomethyl)-3-ethylbicyclo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]acetic acid monobenzenesulfonate	
ミロガバリン	[(1*R*,5*S*,6*S*)-6-(Aminomethyl)-3-ethylbicyclo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]acetic acid	

注）特に断りのない限りミロガバリンベシル酸塩の投与量はミロガバリン相当量として表示した。

1. 製品開発の根拠

1.1 中枢性神経障害性疼痛の概要

神経障害性疼痛（neuropathic pain: NeP）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」と定義されている[1]。本病態は、末梢神経から大脳に至るまでの侵害情報伝達経路のいずれかに病変や疾患が生じることによる、体性感覚神経系の過敏性と下行性疼痛修飾系の抑制系の機能減弱が発症機序となる疼痛であり、糖尿病、ウイルス感染、脊髄損傷等の様々な病態により引き起こされる[2]。典型的な症状は、自発痛、痛覚過敏、アロディニアであり、これらの症状の程度や持続時間は、病因によって様々である[3,4,5,6]。動物モデルを用いた研究から、神経が損傷を受けると細胞膜上のイオンチャネルやレセプターの発現レベルが変化すること（細胞膜リモデリング）が知られている[7]。細胞膜リモデリングは、活動電位の閾値低下、一次ニューロンや脊髄後根神経節の異所性の異常発火をもたらし、その結果、NeP で認められる症状を引き起こすことが示唆されている[3,5]。

NeP に含まれる一般的な疾患を表 2.5.1-1 に示す。NeP は、その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（peripheral neuropathic pain: PNeP）と中枢性神経障害性疼痛（central neuropathic pain: CNeP）に分類される[8]。PNeP には、糖尿病性末梢神経障害性疼痛（pain associated with diabetic peripheral neuropathy: DPNP）や帯状疱疹後神経痛（post-herpetic neuralgia: PHN）等、CNeP には、脳卒中後疼痛（central post stroke pain: CPSP）、脊髄損傷後神経痛（central neuropathic pain after spinal cord injury: CNePSCI）、パーキンソン病による中枢性神経障害性疼痛（central neuropathic pain in Parkinson's disease: CNePPD）等が含まれる。このように NeP は様々な疾患で認められるが、原因疾患によらず発症機序の大部分は共通しており、結果として生じる疼痛や知覚異常は臨床的に同様の性質を持ち、障害部位を問わず一つの病態として分類できる[2,9]。

CNeP を含む NeP の原因は様々だが、痛みを感じる侵害受容器が刺激されて起こる侵害受容性疼痛と異なり、従来の非ステロイド性消炎鎮痛剤が奏効しない。また、原因となる疾患が治癒しても疼痛が消失しないことが多く、治療に難渋することが多い。NeP は、慢性疼痛疾患の中でも痛みの重症度が高く、また、痛み以外に睡眠障害、活力の低下、抑うつ、不安、口渇、食欲不振などの様々な併存症を伴い、これらにより日常生活動作と生活の質（quality of life: QOL）が負のスパイラルを形成して増悪していく[10]。そのため、治療の目標は痛みの重症度と、日常生活動作あるいは QOL の 2 つの視点に基づき設定されることとなり、その起点となる疼痛に対する治療の意義は非常に高いと考えられる。

以下の疫学データから、日本で CNeP を有している患者は多いと考えられる。NeP に関する疫学調査[11]によると、日本での慢性疼痛保有率は 20～69 歳人口の 26.4%、そのうち NeP を有する割合（NeP の可能性がある患者の割合）は 24.1%（20～69 歳人口の 6.4%）と報告されており、日本では約 600 万人が NeP を有していると推測される[10]。CNeP の中でも、CPSP と CNePSCI は代表的な疾患とされている[9,12]。日本での脳卒中患者数は約 110 万人と推定され[13]、脳卒中患者の約 10%が CPSP を有していると報告されている[14]。また、日本で

の脊髄損傷患者数は約 10 万人と推定され、脊髄損傷患者の約 75%が CNePSCI を有していると報告されている[15]。上述したとおり、CNeP に含まれる他の疾患の一つに CNePPD があるが、日本でのパーキンソン病患者数は約 16 万人と推定され[13]、パーキンソン病患者の約 15%が CNePPD を有していると報告されている[16]。このように、日本で CNeP を有している患者は多いと考えられる。CNeP を含む NeP は慢性疼痛疾患の中でも痛みの重症度が高く、様々な併存症を伴い、治療に難渋することが多い疾患であることも考慮すると、CNeP に対する治療は臨床的に重要である。

表 2.5.1-1　神経障害性疼痛の分類

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	脳卒中後疼痛
帯状疱疹後神経痛	脊髄損傷後神経痛
複合性局所疼痛症候群	パーキンソン病による中枢性神経障害性疼痛
化学療法による神経障害	多発性硬化症による疼痛
HIV 感覚神経障害	脊柱管狭窄症による圧迫性脊髄症 他
幻肢痛	
三叉神経痛	
アルコール性神経障害	
絞扼性末梢神経障害（手根管症候群など）	
医原性神経障害 （乳房切除術後疼痛、開胸術後疼痛など）	
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 他	

Source: 参考文献 17 の表を改変

1.2　中枢性神経障害性疼痛の治療の課題

CNeP を含む NeP の治療には、神経ブロックや神経刺激療法等の非薬物療法が用いられることもあるが、現在は薬物療法が標準的な治療方法とされている。

CNeP を含む NeP の薬物治療に関して、国際疼痛学会のガイドライン[18]では、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。日本ペインクリニック学会の神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン[10]でも、同様の薬剤が疾患を限定しない第一選択薬とされている。本ガイドラインでは、日本で PNeP の適応で承認を取得しているミロガバリンベシル酸塩（以下、ミロガバリンと表記）もプレガバリンと同様に第一選択薬の位置付けで使用できるとされているが、PNeP 治療での使用に限定されている[19]。

上記の第一選択薬のうち、日本で PNeP と CNeP の両方の適応で承認を取得しているのはプレガバリンのみであり、プレガバリンは広く NeP に対して用いられている。プレガバリンは、種々の NeP で有効性が確認されており[20]、また、忍容性及び薬剤相互作用の懸念が

少ないとされているが、浮動性めまい、傾眠、及び浮腫などの安全性の懸念によって、投与量が制限されることがある。実臨床では維持量に到達しない場合が多いと報告され[21,22]、鎮痛効果が限定されている可能性も示唆されることから、有効性及び安全性のバランスの面で改善の余地が残されていると考えられる。したがって、投与量の制限により鎮痛効果が限定されることなく、臨床的に意義のある鎮痛効果を発揮し、安全性が許容可能な薬剤の開発が期待される。

1.3　ミロガバリンの特性

カルシウムチャネル $\alpha_2\delta$ リガンドは、主に脊髄後角で過剰な神経興奮を抑制することにより、痛みの緩和をもたらすと考えられている[23,24,25]。そのメカニズムは完全には解明されていないが、シナプス終末に存在する電位依存性カルシウムチャネル $\alpha_2\delta$ サブユニットに結合し、カルシウムイオンの流入を減少させ、興奮性神経伝達物質（グルタミン酸、ノルアドレナリン、サブスタンス P など）の放出を抑制することが示されている[23,24,25]。

ミロガバリンは、カルシウムチャネル $\alpha_2\delta$ サブユニットに強力かつ特異的に結合するリガンドである。非臨床試験では、$\alpha_2\delta$ サブユニットのうち特に鎮痛効果への関与が示されている $\alpha_2\delta$-1 サブユニット[26]からの解離が、プレガバリンと比較して遅いことが確認されている。PNeP モデルであるストレプトゾトシン誘発糖尿病ラットで低下した疼痛閾値は、ミロガバリン又はプレガバリンの投与によって改善し、ミロガバリンは疼痛閾値低下に対してプレガバリンを上回る改善作用を示した。また、CNeP モデルである脊髄損傷ラットでも、ミロガバリンは疼痛閾値低下に対する改善作用を示し、本モデルでの有効用量は、ストレプトゾトシン誘発糖尿病ラットでの有効用量と同程度であった。

臨床試験では、DPNP 患者及び PHN 患者をそれぞれ対象として、日本を含むアジア地域で実施した 2 つの第 III 相試験（日亜 DPNP P3 試験及び日亜 PHN P3 試験）の二重盲検期（DB 期、以下同じ）で、ミロガバリンは PNeP の代表的な疾患である DPNP 及び PHN に対して臨床的に意義のある鎮痛効果を示し、安全性も許容可能であった。両試験の非盲検長期（LT 期、以下同じ）では、長期投与による安全性及び有効性が確認され、多くの被験者が最高用量まで増量された。これらの試験成績により、日本では、2019 年 1 月 8 日に PNeP の効能・効果で製造販売承認を取得している。

これらのことから、ミロガバリンは PNeP のみならず CNeP に対しても、投与量の制限により鎮痛効果が限定されることなく臨床的に意義のある鎮痛効果を発揮し、安全性が許容可能な $\alpha_2\delta$ リガンドとして、CNeP の新たな治療選択肢の 1 つになると期待される。

なお、本申請の根拠となる非臨床試験の結果は、いずれも初回申請時に提出済みである。

1.4　ミロガバリンの臨床開発計画及びデータパッケージ

本申請の効能・効果は、NeP である。また、本申請の臨床データパッケージは、CNeP 患者を対象として日本を含むアジア地域で実施した第 III 相試験である日亜 CNeP P3 試験（治験実施計画書番号 DS5565-A-J314）のみで構成した。日亜 CNeP P3 試験は、ヘルシンキ宣言

の原則及び Good Clinical Practice（GCP）の基準、並びに試験実施国の法律及び規制に従い実施した。

日亜 CNeP P3 試験の開始に際して、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、機構）と[redacted]年[redacted]月に[redacted]相談（薬機審長発第[redacted]号［平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日］）及び[redacted]年[redacted]月に[redacted]相談（薬機審長発第[redacted]号［平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日］）を実施し、本申請の臨床データパッケージ、日亜 CNeP P3 試験のデザイン等について相談した。

ミロガバリンの NeP を対象とした開発計画は、欧州医薬品庁（European Medicines Agency: EMA）の疼痛治療薬の開発ガイドライン[12]や日本の専門家によるコンセンサス会議での提言[9]、機構相談での助言を踏まえて構築した。EMA のガイドラインでは、NeP の適応で承認を取得するためには PNeP に対する有効性に加えて CNeP のうち 1 つの疾患で有効性を確認することが必要とされており、CNeP の疾患の具体例として CPSP 及び CNePSCI が示されている[12]。また、日本の専門家によるコンセンサス会議では、PNeP に対する有効性が検討されていれば、CNeP のいずれかの病態モデルでエビデンスを示すことにより、CNeP 全般への効果を期待できると提言されており、CNeP の代表的な病態モデルとして EMA のガイドライン同様、CPSP 及び CNePSCI が示されている[9]。2.5.1.3 に示したとおり、ミロガバリンは、PNeP 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、PNeP の適応で承認を取得していることから、日亜 CNeP P3 試験で CNeP に対するミロガバリンの有効性及び安全性を示すことができれば、広く NeP の適応で承認を取得することが可能と考えた。また、PNeP と CNeP 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ことに加えて、2.5.1.3 に示したとおり、PNeP と CNeP の動物モデルで疼痛閾値低下に対して改善作用を示したミロガバリンの有効用量は同程度であったことから、CNeP に対するミロガバリンの至適用法・用量は、PNeP に対する承認用法・用量と同じになるものと考えた。したがって、日亜 CNeP P3 試験に先立ち、日亜 CNeP P3 試験で用いる用法・用量を検討する用量設定試験の実施は不要と判断し、本申請の臨床データパッケージを日亜 CNeP P3 試験 1 試験のみとした。

日亜 CNeP P3 試験は、DB 期及び LT 期から構成され、DB 期はプラセボを対照とした二重盲検並行群間比較試験として、LT 期は非盲検非対照長期投与試験として実施した。対象被験者は、機構相談での助言及び EMA のガイドライン等[9,12]を踏まえ、DB 期では CNeP の代表的な疾患である CNePSCI の患者とし、LT 期では、DB 期を完了した CNePSCI 患者に加えて、脊髄損傷以外の原因（脳卒中又はパーキンソン病）による CNeP 患者（CPSP 患者及び CNePPD 患者）を新規に組み入れた。DB 期では CNePSCI 患者にミロガバリンを投与したときの週平均疼痛スコアのベースラインから 14 週時までの変化量をプラセボと比較することを主目的とし、LT 期では CNePSCI 患者、CPSP 患者、及び CNePPD 患者にミロガバリンを長期（52 週間まで）投与した場合の安全性及び有効性を検討することを目的とした。

なお、初回申請時に健康成人、DPNP 患者、PHN 患者でミロガバリンの薬物動態に差は

認められず、また、これまでの臨床試験成績及び公表文献の情報等を考慮すると、PNeP 患者と CNeP 患者でミロガバリンの薬物動態が異なる可能性は低いと考えられた。よって、CNeP 患者でも、PNeP 患者と同様の薬物動態を示すものと考え、日亜 CNeP P3 試験では、上述した機構相談を実施の上で、ミロガバリンの薬物動態を検討しなかった。

1.5 参考文献

1. Jensen TS, Baron R, Haanpää M, et al. A new definition of neuropathic pain. Pain. 2011;152(10):2204-5.
2. I. 神経障害性疼痛の概論. 日本ペインクリニック学会 神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン改訂版作成ワーキンググループ編. 神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン. 2nd ed. 真興交易; 2016. p.18-31. [Internet]. Available from: https://www.jspc.gr.jp/Contents/public/pdf/shi-guide08_09.pdf
3. Galluzzi KE. Managing neuropathic pain. J Am Osteopath Assoc. 2007;107(10 Suppl 6):ES39-48.
4. Attal N, Fermanian C, Fermanian J, et al. Neuropathic pain: are there distinct subtypes depending on the aetiology or anatomical lesion? Pain. 2008;138(2):343-53.
5. Baron R. Mechanisms of disease: neuropathic pain — a clinical perspective. Nat Clin Pract Neurol. 2006;2(2):95-106.
6. Hempenstall K, Nurmikko TJ, Johnson RW, et al. Analgesic therapy in postherpetic neuralgia: a quantitative systematic review. PLoS Med. 2005;2(7):628-44.
7. Markman JD, Dworkin RH. Ion channel targets and treatment efficacy in neuropathic pain. J Pain. 2006;7(1 Suppl 1):S38-47.
8. Loeser JD, Treede RD. The Kyoto protocol of IASP basic pain terminology. Pain. 2008;137(3):473-7.
9. 花岡一雄, 小川節郎, 堀田饒, 他. わが国における神経障害性疼痛治療の現状と今後の展望—専門家によるコンセンサス会議からの提言—. ペインクリニック. 2009;30(10):1395-408.
10. 日本ペインクリニック学会 神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン改訂版作成ワーキンググループ編. 神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン. 2nd ed. 真興交易; 2016. p.29-31, p. 44, p. 48-56.
11. 小川節郎, 井関雅子, 菊地臣一. わが国における慢性疼痛および神経障害性疼痛に関する大規模実態調査. 臨床整形外科. 2012;47(6):565-74.
12. European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the clinical development of medicinal products intended for the treatment of pain. (December, 2016).
13. 厚生労働省. 平成 26 年患者調査（傷病分類編） [Internet]. Available from: https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/10syoubyo/dl/h26syobyo.pdf

14. 原田慎一，中本賀寿夫，徳山尚吾. 脳卒中後疼痛に対する治療戦略の現状とモデル動物確立の必要性. 日本緩和医療薬学雑誌. 2013;6(3):51-6.
15. 日本せきずい基金. 脊髄損傷に伴う異常疼痛に関する実態調査報告書. (2004 Sep).
16. Buhmann C, Wrobel N, Grashorn W, et al. Pain in Parkinson disease: a cross-sectional survey of its prevalence, specifics, and therapy. J Neurol. 2017;264(4):758-69.
17. Dworkin RH, Backonja M, Rowbotham MC, et al. Advances in neuropathic pain: diagnosis, mechanisms, and treatment recommendations. Arch Neurol. 2003;60(11):1524-34.
18. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. Lancet Neurol. 2015;14(2):162-73.
19. 日本ペインクリニック学会 神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン改訂版作成ワーキンググループ編. 神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン. 2nd ed Suppl [Internet]. 2019 Nov. Available from: https://www.jspc.gr.jp/Contents/public/kaiin_guideline09.html
20. Ogawa S, Arakawa A, Hayakawa K, et al. Pregabalin for neuropathic pain: why benefits could be expected for multiple pain conditions. Clin Drug Investig. 2016;36(11):877-88.
21. Johnson P, Becker L, Halpern R, et al. Real-world treatment of post-herpetic neuralgia with gabapentin or pregabalin. Clin Drug Investig. 2013;33(1):35-44.
22. 小川節郎，小松真由美，大野誠一郎，他. プレガバリン（リリカ®）使用成績調査：中間解析結果報告. Prog Med. 2013;33(10):2159-71.
23. Li CY, Zhang XL, Matthews EA, et al. Calcium channel $\alpha_2\delta_1$ subunit mediates spinal hyperexcitability in pain modulation. Pain. 2006;125(1-2):20-34.
24. Taylor CP. Mechanisms of analgesia by gabapentin and pregabalin – calcium channel α_2-δ [$Ca_v\alpha_2$-δ] ligands. Pain. 2009;142(1-2):13-6.
25. Field MJ, Li Z, Schwarz JB. Ca^{2+} channel α_2-δ ligands for the treatment of neuropathic pain. J Med Chem. 2007;50(11):2569-75.
26. Field MJ, Cox PJ, Stott E, et al. Identification of the α_2-δ-1 subunit of voltage-dependent calcium channels as a molecular target for pain mediating the analgesic actions of pregabalin. Proc Natl Acad Sci USA. 2006;103(46):17537-42.

2.　生物薬剤学に関する概括評価

生物薬剤学に関する評価は実施していない。

3. 臨床薬理に関する概括評価

健康成人及びPNeP患者を対象としたミロガバリンの薬物動態の評価結果は初回申請時に提出済みである。CNeP患者を対象としてミロガバリンの薬物動態を評価した臨床試験は実施しておらず、PNePの承認時以降、ミロガバリンの薬物動態に関する新たな知見はない。

CNeP患者でのミロガバリンの薬物動態は検討されていないものの、ミロガバリンの薬物動態特性を考慮すると、腎機能以外の因子がミロガバリンの薬物動態に大きな影響を与える可能性は低いと考えられる。初回申請時に健康成人、DPNP患者、PHN患者でミロガバリンの薬物動態に差は認められず、また、これまでの臨床試験成績及び公表文献の情報等を考慮するとPNeP患者とCNeP患者でミロガバリンの薬物動態が異なる可能性は低いと考えられることから、CNeP患者でも、PNeP患者と同様の薬物動態を示すものと考える。したがって、腎機能が低下したCNeP患者に対し、PNeP患者と同じ腎機能低下の程度に応じた用量調節を行うことにより、腎機能が正常な患者と同程度の血中濃度が得られると考えられる。

4. 有効性の概括評価

4.1 有効性評価の概観

本申請の有効性評価には、CNeP 患者を対象として日本を含むアジア地域で実施した第 III 相試験である日亜 CNeP P3 試験の成績を用いた。有効性の主たる評価には、プラセボを対照とした二重盲検並行群間比較試験である日亜 CNeP P3 試験の DB 期の結果を、DB 期で対象としなかった原因疾患を有する CNeP 患者も含めた有効性、長期投与時の効果の持続、及び耐薬性の評価には日亜 CNeP P3 試験の LT 期の結果を用いた。

4.1.1 対象とした被験者

日亜 CNeP P3 試験の DB 期では、CNeP の代表的な疾患である CNePSCI 患者を対象とした。LT 期では、DB 期を完了した CNePSCI 患者に加えて、様々な CNeP 患者に対するミロガバリンの安全性及び有効性のデータを得るために、脊髄損傷以外の原因（脳卒中又はパーキンソン病）による CNeP 患者も組み入れた。治験薬の有効性を適切に評価するために、中等度以上の疼痛を有する患者（DB 期では無作為化時に短縮版 McGill 疼痛質問票［Short-form McGill Pain Questionnaire: SF-MPQ］の視覚アナログ尺度［visual analog scale: VAS］が 40 mm 以上、かつ直近 7 日間のうち 4 日以上疼痛スコアの記載があり平均疼痛スコアが 4 以上の患者、LT 期では登録時の VAS が 40 mm 以上の患者）のみを対象とした。

疼痛評価への影響を避けるため、対象疾患に関連しない他の重度の疼痛又は神経疾患を有する患者、極端な痛みを報告する CNePSCI の患者を除外した。さらに、安全性への配慮も含めて、損傷高位が C3 以上の CNePSCI 患者、重度の脳卒中患者（modified Rankin Scale が Grade 5 以上）、及び重度のパーキンソン病患者（Hoehn & Yahr の重症度分類で 5 度）は対象としなかった。また、臨床的に重要で不安定な疾患（内分泌疾患、神経学的疾患、眼科学的疾患、肝胆道疾患、呼吸器疾患、血液学的疾患、心血管疾患）のある患者を安全性に配慮し除外した。

日亜 CNeP P3 試験の選択・除外基準に示されるように、有効性評価の対象とした被験者集団には、多様な背景を有する CNeP 患者が含まれることから、市販後にミロガバリンの投与が想定される患者集団の多くを対象に有効性を評価できたと考えられる。

4.1.2 試験デザイン

日亜 CNeP P3 試験（DB 期）は、プラセボを対照とした国際共同、多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験として実施した。無作為割付には、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を用いて、プラセボとミロガバリンに 1:1 に無作為に割り付けた。日亜 CNeP P3 試験（LT 期）は、国際共同、多施設共同、非盲検、非対照、長期投与試験として実施した。

日亜 CNeP P3 試験（DB 期）では、治療期は 14 週間（漸増期 2 週間、維持用量期 12 週間）とした。スクリーニング時にクレアチニンクリアランス（creatinine clearance: CLcr）が 60 mL/min 以上である被験者には、1 週時にミロガバリンを 5 mg 1 日 2 回の用量から開始

し、2 週時に 10 mg 1 日 2 回に増量し投与した。安全性に問題がなければ、3 週時以降は、ミロガバリン 15 mg 1 日 2 回に増量した。以降、被験者の来院ごとに、安全性に応じて 10 mg 1 日 2 回又は 15 mg 1 日 2 回に増減した。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、CLcr が 60 mL/min 以上である被験者の半量のミロガバリンを投与した。プラセボ群の被験者には全期間にわたり、対応する用法・用量のプラセボを投与した。

日亜 CNeP P3 試験（LT 期）では、治療期は 52 週間（漸増期 4 週間、維持用量期 47 週間、及び漸減期 1 週間）とした。DB 期 10 週時（CNePSCI）又はスクリーニング時（CPSP、CNePPD）の CLcr が 60 mL/min 以上である被験者には、最初の 2 週間はミロガバリンを 5 mg 1 日 2 回投与し、次の 2 週間は 10 mg 1 日 2 回に増量し投与した。安全性に問題がなければ、5 週時以降は、ミロガバリン 15 mg 1 日 2 回に増量した。以降、被験者の来院ごとに、安全性に応じて 10 mg 1 日 2 回又は 15 mg 1 日 2 回に増減した。漸減期では、漸減直前の用法・用量が 10 mg 1 日 2 回の場合は 10 mg 1 日 1 回、15 mg 1 日 2 回の場合は 15 mg 1 日 1 回に変更した。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 以上である被験者の半量の治験薬を投与した。

4.1.3　有効性の評価項目

日亜 CNeP P3 試験（DB 期）の主要評価項目は、14 週時の週平均疼痛スコアのベースラインからの変化量とした。スクリーニングの翌日から治験薬投与終了時（14 週時又は中止時）まで、1 日 1 回起床後、朝の治験薬服用前に被験者が選択した、0（痛みなし）から 10（想像できる最悪の痛み）の 11 段階のうち過去 24 時間を振り返って最も当てはまる数字（疼痛スコア）の 1 週間の平均値を週平均疼痛スコアと定義した。

日亜 CNeP P3 試験（DB 期）の主な副次評価項目は以下のとおりである。

- 週平均疼痛スコアレスポンダー率（週平均疼痛スコアがベースラインから 14 週時までに 30%以上又は 50%以上減少した被験者の割合）
- SF-MPQ の各サブスケール（VAS、15 の痛み表現語、現在の疼痛強度）のベースラインからの変化量
- Neuropathic Pain Symptom Inventory（NPSI）（4 要素［自発痛、発作痛、誘発痛、異常感覚］に分類した神経障害性疼痛の症状）のベースラインからの変化量
- 患者の全般的な状態の変化（Patient Global Impression of Change: PGIC）（7 段階で評価したとき、「わずかに改善した」以上［スコアが 3 以下］又は「かなり改善した」以上［スコアが 2 以下］の被験者の割合）
- 平均睡眠障害スコア（Average Daily Sleep Interference Score: ADSIS）（11 段階で評価したときの睡眠障害スコアの 1 週間の平均値）のベースラインからの変化量

日亜 CNeP P3 試験（LT 期）の評価項目は、SF-MPQ スコアのベースラインからの変化量とした。

4.1.4 Estimand

日亜 CNeP P3 試験（DB 期）の estimand は、外傷性の脊髄損傷により中等度以上の慢性 CNeP を有する患者での、週平均疼痛スコアのベースラインから 14 週時までの変化量のミロガバリンとプラセボとの平均の差とした。「投与中止」を中間事象とし、治験薬の投与中止による週平均疼痛スコアの欠測値は、当該被験者が中止後に治験薬を投与せずに 14 週時まで試験を継続するものとして補完することとした。

4.1.5 統計解析方法

日亜 CNeP P3 試験（DB 期）では、有効性の解析対象集団として、modified intent-to-treat（mITT）解析対象集団と治験実施計画書に適合した対象集団（per-protocol set: PPS）を定義した。mITT 解析対象集団を主解析対象集団とし、PPS は補足的解析に用いた。mITT 解析対象集団は、治験薬の投与を少なくとも 1 回は受け、無作為割付された全被験者を対象とした。PPS は、mITT 解析対象集団のうち治験実施計画書を十分に遵守した全被験者を対象とした。

日亜 CNeP P3 試験（LT 期）では、有効性の解析対象集団として有効性解析対象集団を定義した。有効性解析対象集団は、治験薬が 1 回以上投与された被験者を対象とした。

日亜 CNeP P3 試験（DB 期）の主要評価項目の主解析では、投与 14 週時の週平均疼痛スコアのベースラインからの変化量をミロガバリンとプラセボで比較した。「投与中止」を中間事象とし、治験薬投与中止による週平均疼痛スコアの欠測値は、当該被験者が中止後に治験薬を投与せずに 14 週時まで試験を継続したと仮定して補完することとした。週平均疼痛スコアの欠測値は、欠測パターン（中止理由、中止時期）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。補完された完全データセットに対し、投与群を固定効果、ベースライン週平均疼痛スコアを共変量とした共分散分析（analysis of covariance: ANCOVA）を適用し、ミロガバリンとプラセボについて比較した。

4.2 試験対象集団の特性

4.2.1 被験者の内訳及び解析対象集団

日亜 CNeP P3 試験（DB 期）で無作為化された被験者は 300 名であり、その内訳はミロガバリン群 150 名、プラセボ群 150 名であった。無作為化された被験者のうち、299 名（ミロガバリン群 150 名、プラセボ群 149 名）に治験薬を投与し、試験を完了した被験者は 269 名（ミロガバリン群 133 名、プラセボ群 136 名）であった。

中止被験者は 31 名（ミロガバリン群 17 名、プラセボ群 14 名、以下同順）であった。主な中止理由の内訳は、同意撤回 18 名（10 名、8 名）、有害事象発現 10 名（6 名、4 名）であり、投与群間の明らかな差は認められなかった。効果不十分で中止となった被験者はプラセボ群の 1 名のみであり、ミロガバリン群では認められなかった。

無作為化された被験者 300 名（ミロガバリン群 150 名、プラセボ群 150 名）のうち 299 名

（ミロガバリン群 150 名、プラセボ群 149 名）を mITT 解析対象集団とした。プラセボ群の 1 名が治験薬の投与がなかったため、mITT 解析対象集団から除外された。

PPS は 283 名（ミロガバリン群 144 名、プラセボ群 139 名、以下同順）であった。PPS から除外された被験者 17 名（6 名、11 名）の除外理由は、選択基準を満たさない又は除外基準に抵触が 6 名（2 名、4 名）、治験薬の用法・用量違反が 5 名（3 名、2 名）、併用禁止薬投与又は併用制限療法実施が 3 名（1 名、2 名）、試験手順違反が 2 名（0 名、2 名）、治験薬投与なしが 1 名（0 名、1 名）であった。

日亜 CNeP P3 試験（LT 期）では登録被験者 210 名のうち、試験を完了した被験者は 170 名、中止被験者は 40 名であった。主な中止理由の内訳は、有害事象発現 24 名、同意撤回 14 名であり、効果不十分で中止となった被験者は 1 名と少なかった。

有効性解析対象集団の対象被験者数は 210 名であった。有効性解析対象集団から除外された被験者はいなかった。

4.2.2　曝露状況

日亜 CNeP P3 試験（DB 期）での治験薬投与期間の中央値（範囲）は、ミロガバリン群 99.0（4～102）日、プラセボ群 99.0（8～110）日であり、投与群間で中央値は同じであった。治験薬を 14 週以上投与された被験者の割合は、ミロガバリン群 78.8%（119/151）、プラセボ群 81.1%（120/148）であった。ミロガバリン群での modal dose（定義は表 2.7.3.1.6-1）は、low modal dose の被験者が 8 名、middle modal dose の被験者が 18 名、high modal dose の被験者が 125 名であり、試験期間を通して最高用量の 15 mg 又は 7.5 mg を投与された被験者が多かった。

日亜 CNeP P3 試験（LT 期）での治験薬投与期間の中央値（範囲）は 364.0（4～371）日であった。治験薬を 48 週以上投与された被験者の割合は 81.4%（171/210）であった。5 週時に最高用量の 15 mg 又は 7.5 mg に増量された被験者の割合は 87.6%（184/210）であった。治療期 52 週を完了し、かつ維持用量期の最終用量が 15 mg 又は 7.5 mg の被験者の割合は 74.8%（157/210）であった。Modal dose は、low modal dose の被験者が 12 名、middle modal dose の被験者が 18 名、high modal dose の被験者が 180 名であり、試験期間を通して 15 mg 又は 7.5 mg を投与された被験者が多かった。

4.2.3　被験者背景

日亜 CNeP P3 試験（DB 期）の mITT 解析対象集団での被験者背景を表 2.7.3.3.1-7 に示す。主な被験者背景に投与群間の明らかな不均衡は認められなかった。

年齢の中央値（範囲）は 60.0（20～82）歳で、65 歳以上が 39.1%であった。男性は 85.6%、CLcr の平均値は 108.6 mL/min であった。試験実施国は、日本が 242 名（80.9%）、韓国が 35 名（11.7%）、台湾が 22 名（7.4%）であった。CNePSCI の罹患期間の中央値（範囲）は 57.0（3～499）ヵ月であった。ベースラインの週平均疼痛スコアの平均値は 6.06、ベースライン（無作為化時）の VAS の平均値は 63.6 mm であった。

日亜 CNeP P3 試験（LT 期）の有効性解析対象集団での被験者背景を表 2.7.3.3.1-8 及び表 2.7.3.3.1-9 に示す。年齢の中央値（範囲）は 65.5（21～87）歳で、65 歳以上が 51.9%であった。男性は 77.6%、CLcr の平均値は 91.7 mL/min であった。試験実施国は、日本が 200 名（95.2%）、韓国が 4 名（1.9%）、台湾が 6 名（2.9%）であった。原疾患は、脊髄損傷が 106 名（50.5%）、脳卒中が 94 名（44.8%）、パーキンソン病が 10 名（4.8%）であった。CNeP の罹患期間の中央値（範囲）は、原疾患が脊髄損傷の被験者で 44.5（4～444）ヵ月、脳卒中の被験者で 55.5（5～320）ヵ月、パーキンソン病の被験者で 33.0（3～82）ヵ月であった。ベースラインの VAS の平均値は 61.4 mm であった。

DB 期及び LT 期のいずれでも、日本人（実施国が日本）が 80%以上を占めた。

4.3　有効性の成績

4.3.1　日亜 CNeP P3 試験（DB 期）

1)　主要評価項目: 14 週時の週平均疼痛スコアのベースラインからの変化量

mITT 解析対象集団での 14 週時の週平均疼痛スコア及びベースラインからの変化量を表 2.5.4-1 に示す。週平均疼痛スコアの推移を図 2.5.4-1 に示す。

週平均疼痛スコアのベースラインの平均値は、ミロガバリン群 6.04、プラセボ群 6.09 であった。ミロガバリン群での平均値は、1 週時以降治験薬投与期間を通してプラセボ群と比較して低値で推移し、4 週時以降はほぼ一定に推移した。14 週時の最小二乗平均値（補完後）はミロガバリン群 4.83、プラセボ群 5.54 であった。

主要評価項目である 14 週時の週平均疼痛スコアのベースラインからの変化量（補完後）の最小二乗平均値（標準誤差）は、ミロガバリン群−1.23（0.132）、プラセボ群−0.52（0.132）であった。プラセボ群に対するミロガバリン群の最小二乗平均値の差（95% CI）は−0.71（−1.08～−0.34）であり、プラセボ群と比較してミロガバリン群で統計学的に有意に週平均疼痛スコアが低下し（$P = 0.0001$）、ミロガバリン投与による疼痛改善効果が認められた。異なるシフトパラメータを用いた感度分析の結果も同様であり、主解析の頑健性が確認された（表 2.7.3.7.1-2～表 2.7.3.7.1-4）。

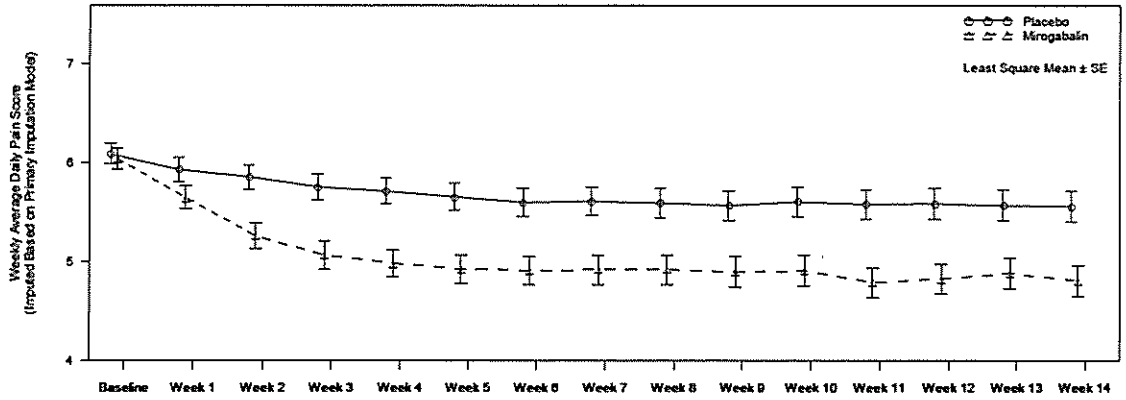
表 2.5.4-1　14 週時の週平均疼痛スコア: 日亜 CNeP P3 試験（DB 期）
（mITT 解析対象集団）

	プラセボ群 N = 149	ミロガバリン群 N = 150
ベースライン		
n	149	150
平均値	6.09	6.04
標準偏差	1.270	1.309
最小値	4.0	4.0
中央値	6.00	5.86
最大値	9.0	9.0
14 週時（補完後）[a]		
n	149	150
最小二乗平均値	5.54	4.83
標準誤差	0.132	0.132
14 週時のベースラインからの変化量（補完後）[a]		
n	149	150
最小二乗平均値	−0.52	−1.23
標準誤差	0.132	0.132
プラセボに対する最小二乗平均値の差	—	−0.71
標準誤差	—	0.187
95% CI	—	(−1.08, −0.34)
P 値	—	0.0001

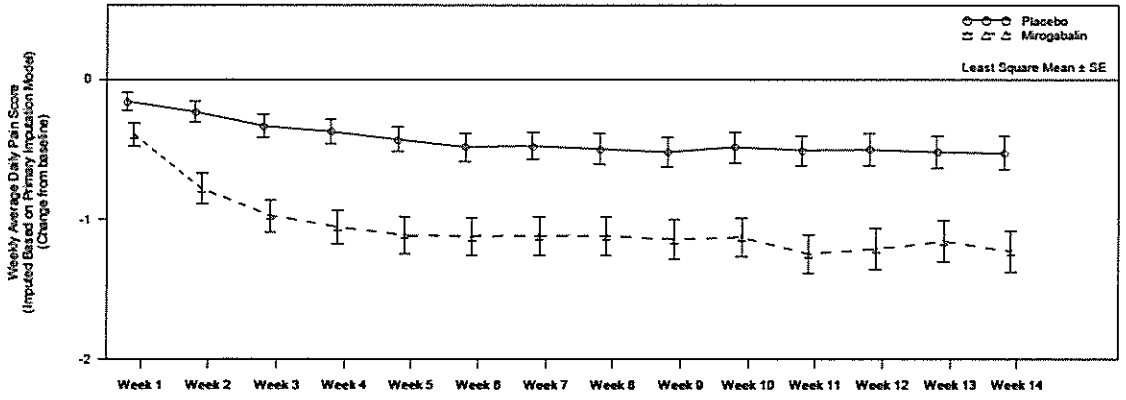
a: 多重代入法により補完。
週平均疼痛スコアの欠測値は、missing not at random メカニズムの仮定の下、欠測パターンごとに異なるシフトパラメータを付与する pattern mixture model を適用した多重代入法に基づき補完した。シフトパラメータは、各中止理由（有害事象, 効果不十分, その他）で（1.0, 1.0, 0.5）と設定した。多重代入法による補完モデルでは、年齢（65 歳未満、65 歳以上）及び性別を共変量とした Regression with Predictive Mean Matching 法を用いて欠測値を補完した。補完した 1000 個のデータセットに対し、投与群を固定効果、ベースライン週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。
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.2-1

図 2.5.4-1　週平均疼痛スコアの推移: 日亜 CNeP P3 試験（DB 期）
（mITT 解析対象集団）

疼痛スコア



変化量



週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。
Source: 5.3.5.1-1 Figure14.2-3、Figure 14.2-4

サブグループ解析では、脊髄損傷の種類が対麻痺の集団を除き、設定したすべてのサブグループで、ミロガバリン群の疼痛改善効果がプラセボ群よりも大きかった（群間差の点推定値が 0 未満であった）（図 2.7.3.3.3-1）。対麻痺の集団での、14 週時の週平均疼痛スコアのベースラインからの変化量（補完後）のプラセボ群に対するミロガバリン群の最小二乗平均値の差（95% CI）は 0.05（−0.59～0.68）であったものの、評価被験者数が限定的であり信頼区間も広いことから、対麻痺の集団でミロガバリンの疼痛改善効果がないと認められるものではないと考える。

腎機能別の結果では、正常腎機能、軽度の腎機能障害、及び中等度の腎機能障害の被験者で同程度の有効性が認められたことから、設定の用法・用量の適切性が示唆された。

2)　副次評価項目：週平均疼痛スコアレスポンダー率

14 週時の週平均疼痛スコアがベースラインから 30%以上減少した被験者の割合は、ミロガバリン群 30.7%（46/150）、プラセボ群 18.8%（28/149）であった。50%以上減少した被験者の割合は、ミロガバリン群 14.0%（21/150）、プラセボ群 6.0%（9/149）であった。30%以上又は 50%以上減少した被験者の割合のいずれも、プラセボ群と比較してミロガバリン群で統計学的に有意に高かった（$P = 0.0192$ 及び $P = 0.0269$）。

3)　副次評価項目：短縮版 McGill 疼痛質問票（SF-MPQ）スコアのベースラインからの変化量

14 週時の VAS のベースラインからの変化量（補完後）の平均値（標準偏差）は、ミロガバリン群−14.1（19.06） mm、プラセボ群−7.4（18.22） mm であった。プラセボ群に対するミロガバリン群の最小二乗平均値の差（95% CI）は−6.8（−11.0～−2.6） mm であり、プラセボ群と比較してミロガバリン群で統計学的に有意にスコアが低下し（$P = 0.0015$）、ミロガバリン投与による疼痛改善効果が認められた。他のサブスケールでも同様の結果であった（2.7.3.3.2.3.1）。

4)　副次評価項目：Neuropathic Pain Symptom Inventory のベースラインからの変化量

14 週時の総スコアのベースラインからの変化量（補完後）の平均値（標準偏差）は、ミロガバリン群−12.0（15.47）、プラセボ群−4.5（15.90）であった。プラセボ群に対するミロガバリン群の最小二乗平均値の差（95% CI）は−7.7（−11.1～−4.4）であり、プラセボ群と比較してミロガバリン群で統計学的に有意にスコアが低下し（$P < 0.0001$）、ミロガバリン投与による疼痛改善効果が認められた。各サブスケールでも同様の結果であった（2.7.3.3.2.4）。

5)　副次評価項目：患者の全般的な状態の変化（PGIC）

14 週時の PGIC が「かなり改善した」以上（スコアが 2 以下）の被験者の割合（補完後）は、ミロガバリン群 17.3%（26/150）、プラセボ群 7.4%（11/149）であった。「わずかに改善した」以上（スコアが 3 以下）の被験者の割合（補完後）は、ミロガバリン群 54.7%（82/150）、プラセボ群 36.9%（55/149）であった。「かなり改善した」以上又は「わずかに改善した」以上の被験者の割合（補完後）のいずれも、プラセボ群と比較してミロガバリン群で統計学的に有意に高かった（$P = 0.0110$ 及び $P = 0.0022$）。

6)　副次評価項目：平均睡眠障害スコア（ADSIS）のベースラインからの変化量

14 週時の ADSIS のベースラインからの変化量（補完後）の平均値（標準偏差）は、ミロガバリン群−1.14（1.705）、プラセボ群−0.35（1.306）であった。プラセボ群に対するミロガバリン群の最小二乗平均値の差（95% CI）は−0.71（−1.04～−0.38）であり、プラセボ群と比較してミロガバリン群で統計学的に有意にスコアが低下し（$P < 0.0001$）、ミロガバリン投与による睡眠障害の改善効果が認められた。

4.3.2　日亜 CNeP P3 試験（LT 期）

SF-MPQ の VAS の平均値は、2 週時以降治験薬投与期間を通してベースラインより低値で推移し、8 週時から 48 週時まではほぼ一定に推移した（図 2.7.3.5-1）。VAS のベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は、48 週時では−14.7（25.54） mm であった。52 週時では、−10.4（25.72） mm、−9.6（24.70） mm（LOCF 法による補完後）、及び−8.4（23.49） mm（BOCF 法による補完後）であった。また、維持用量を最も長い期間投与された、middle modal dose 及び high modal dose の被験者のいずれでも、VAS の平均値は、治験薬投与後から最終投与時までベースラインより低値で推移した（図 2.7.3.7.2-1）。以上より、維持用量である 10 mg 又は 15 mg（スクリーニング時に CLcr が 60 mL/min 以上の場合）、もしくは 5 mg 又は 7.5 mg（スクリーニング時に CLcr が 30 mL/min 以上 60 mL/min 未満の場合）のミロガバリンを 1 日 2 回投与したとき、持続的な疼痛改善効果が示された。

原疾患別（脊髄損傷／脳卒中／パーキンソン病）では、VAS のベースラインの平均値は、脊髄損傷（106 名）で 52.3 mm、脳卒中（94 名）で 71.0 mm、パーキンソン病（10 名）で 67.5 mm であり、DB 期からの継続である脊髄損傷の被験者で低かった。VAS の平均値は、脊髄損傷では 4 週時以降、脳卒中及びパーキンソン病では 2 週時以降低下し、最終投与時までベースラインより低値で推移した。このように、いずれの原疾患の被験者でも、治験薬投与期間を通してミロガバリン投与による疼痛改善効果が認められた。また、48 週時の VAS の平均値（標準偏差）は、脊髄損傷で 44.1（23.93） mm、脳卒中で 47.4（27.29） mm、パーキンソン病で 28.0（31.75） mm であり、パーキンソン病を原疾患とする被験者数が少なく評価に限界があるものの、48 週時の VAS の平均値に原疾患別で顕著な差はなかった。

4.4　有効性の成績に基づくミロガバリン投与による臨床的意義

有効性の評価資料とした日亜 CNeP P3 試験の DB 期では脊髄損傷が原因の CNeP 患者（CNePSCI 患者）を、LT 期では CNePSCI 患者に加えて、脊髄損傷以外の原因（脳卒中又はパーキンソン病）による CNeP 患者も組み入れた。DB 期と LT 期を合わせて、市販後に投与が想定される多様な背景をもつ患者が登録された（2.5.4.1.1 及び 2.5.4.2.3）。さらに、本試験では日本人（実施国が日本）が 80%以上を占めた。

日亜 CNeP P3 試験（DB 期）では、治療期は 14 週間（漸増期 2 週間、維持用量期 12 週間）とした。スクリーニング時に CLcr が 60 mL/min 以上である被験者には、ミロガバリンを 5 mg 1 日 2 回の投与から開始し、安全性に応じて 10 mg 又は 15 mg（1 日 2 回）の間で増減して投与した。スクリーニング時に CLcr が 30 mL/min 以上 60 mL/min 未満であるミロガバリン群の被験者には、CLcr が 60 mL/min 以上である被験者の半量の治験薬を投与した。

日亜 CNeP P3 試験（DB 期）の主要評価項目である、14 週時の週平均疼痛スコアのベースラインからの変化量（補完後）の最小二乗平均値（標準誤差）は、ミロガバリン群−1.23（0.132）、プラセボ群−0.52（0.132）であった。プラセボ群に対するミロガバリン群の最小二乗平均値の差（95% CI）は−0.71（−1.08～−0.34）であり、プラセボ投与と比較してミロ

ガバリン投与で統計学的に有意に週平均疼痛スコアが低下し（$P = 0.0001$）、ミロガバリン投与による疼痛改善効果が認められた。疼痛に対する効果の多面的評価を目的として設定した、日亜 CNeP P3 試験（DB 期）の主な副次評価項目の結果も上記を支持する結果であった（2.5.4.3.12)、2.5.4.3.13)、2.5.4.3.14))。日本神経治療学会の治療方針などでは、臨床的に中等度以上の疼痛改善を「疼痛スコアのベースラインからの 30%以上の改善」と定義している[1,2]。また、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では、主要評価項目で得られた結果の臨床的意義の検討方法として、反応率（疼痛強度がベースラインから 30%又は 50%以上に減少した被験者の割合）が挙げられている[3]。週平均疼痛スコアが 14 週時点でベースラインから 30%以上減少した被験者の割合は、ミロガバリン群 30.7%（46/150)、プラセボ群 18.8%（28/149）であり、プラセボ群と比較してミロガバリン群で統計学的に有意に高かった（$P = 0.0192$)。50%以上減少した被験者の割合も、プラセボ群と比較してミロガバリン群で統計学的に有意に高かった（ミロガバリン群 14.0% [21/150]、プラセボ群 6.0% [9/149]、$P = 0.0269$)。さらに、ミロガバリン投与により、患者の全般的な状態及び睡眠障害を改善する効果も認められた（2.5.4.3.15)、2.5.4.3.16))。

日亜 CNeP P3 試験（LT 期）の VAS の推移から、CNeP 患者に対するミロガバリン投与による持続的な疼痛改善効果が認められた（2.5.4.3.2)。

日亜 CNeP P3 試験（DB 期）の主要評価項目のサブグループ解析の結果及び日亜 CNeP P3 試験（LT 期）の原疾患別（脊髄損傷／脳卒中／パーキンソン病）の結果から、日亜 CNeP P3 試験で対象とした患者で明らかに疼痛改善効果がないと認められた集団はなかった。また、日亜 CNeP P3 試験（DB 期）の主要評価項目のサブグループ解析の結果から、正常腎機能、軽度の腎機能障害、及び中等度の腎機能障害の被験者で、同程度の疼痛改善効果が認められた（2.5.4.3.11)、2.5.4.3.2)。

以上より、CNeP を有する患者に対して、ミロガバリンを正常腎機能及び軽度の腎機能障害の患者の場合は 5 mg 1 日 2 回の用量から開始し 10 mg 又は 15 mg を 1 日 2 回、中等度の腎機能障害患者の場合は 2.5 mg 1 日 2 回の用量から開始し 5 mg 又は 7.5 mg を 1 日 2 回投与したとき、臨床的に意義のある疼痛改善効果が認められた。

4.5　参考文献

1. Dworkin RH, Turk DC, Wyrwich KW, et al. Interpreting the clinical importance of treatment outcomes in chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. J Pain. 2008;9(2):105-21.
2. 日本神経治療学会治療指針作成委員会編. 標準的神経治療: 慢性疼痛. 2010;27(4):595-622.
3. 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, 薬生薬審発 1228 第 1 号 (令和 2 年 12 月 28 日).

5. 安全性の概括評価

5.1 安全性評価の概観

本申請の安全性評価には、CNeP 患者を対象として日本を含むアジア地域で実施した第 III 相試験である日亜 CNeP P3 試験の成績を用いた。安全性の主たる評価には、プラセボを対照とした二重盲検並行群間比較試験である日亜 CNeP P3 試験の DB 期の結果を、DB 期で対象としなかった原因疾患を有する CNeP 患者も含めた安全性及び長期投与時の安全性の評価には、日亜 CNeP P3 試験の LT 期の結果を用いた。なお、日亜 CNeP P3 試験の DB 期では CNePSCI 患者を、LT 期では DB 期を完了した CNePSCI 患者に加えて、脊髄損傷以外の原因（脳卒中又はパーキンソン病）による CNeP 患者も組み入れた。

以降、特に言及しない限り、日亜 CNeP P3 試験（LT 期）については、ミロガバリンを投与された全被験者（modal dose［定義は表 2.7.4.1-6］を問わない）での結果を示す。

5.2 安全性の主要な評価方法

日亜 CNeP P3 試験では、主に有害事象、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査）、バイタルサイン（脈拍数及び血圧）、12 誘導心電図検査の結果に基づき、安全性を評価した。

これまでの臨床試験での有害事象の発現状況や類薬の情報等を踏まえ、注目すべき有害事象として肝機能障害及び自殺に関連する有害事象を、その他の検討を要する有害事象として中枢神経系（傾眠、めまい、意識消失を含む）、体重増加、浮腫、心血管系（心不全・肺水腫を含む）、視覚障害、耐糖能異常、乱用・依存性、離脱症状、及び転倒・外傷に関連する有害事象を特定し、評価した。これらの有害事象の分類には、表 2.7.4.1-5 に示す ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities: MedDRA）（MedDRA/J）の用語を用いた。

自殺に関連する有害事象の評価では、MedDRA を用いた評価に加え、補足的な評価として、自殺行動及び自殺念慮を系統的に評価、追跡するためのツールであるコロンビア自殺評価スケール（Columbia-Suicide Severity Rating Scale: C-SSRS）を用いた評価や、抑うつ又は不安の症状の有無を確認するための、病院における不安と抑うつに関する質問票（Hospital Anxiety and Depression Scale: HADS）を用いた評価も実施した。

有害事象と治験薬との因果関係は、治験責任医師又は治験分担医師が「関連あり」、「関連なし」の 2 段階で判定し、「関連あり」と判定された有害事象を副作用とした。

5.3 安全性評価被験者集団の特徴及び曝露の程度

日亜 CNeP P3 試験（DB 期）の安全性解析対象集団（同意文書に署名し、治験薬を 1 回以上投与された被験者）は 299 名であり、その内訳はミロガバリン群 151 名、プラセボ群 148 名であった。安全性解析対象集団に採用された 299 名のうち、プラセボ群の 1 名で誤ってミロガバリンが投与されたため、当該被験者は安全性解析対象集団の内訳でミロガバリン群に含められた（2.7.4.1.2.1）。

治験薬投与期間の中央値（範囲）は、ミロガバリン群 99.0（4～102）日、プラセボ群 99.0（8～110）日であり、投与群間で中央値は同じであった。治験薬を 14 週以上投与された被験者の割合は、ミロガバリン群 78.8%（119/151）、プラセボ群 81.1%（120/148）であった。ミロガバリン群での modal dose（定義は表 2.7.4.1-6）は、low modal dose の被験者が 8 名、middle modal dose の被験者が 18 名、high modal dose の被験者が 125 名であり、試験期間を通して最高用量の 15 mg 又は 7.5 mg を投与された被験者が多かった。

日亜 CNeP P3 試験（DB 期）での被験者背景を表 2.7.4.1-11 に示す。

主な被験者背景に投与群間の明らかな不均衡は認められなかった。年齢の中央値（範囲）は 60.0（20～82）歳で、65 歳以上が 39.1%であった。男性は 85.6%、CLcr の平均値は 108.6 mL/min であった。試験実施国は、日本が 242 名（80.9%）、韓国が 35 名（11.7%）、台湾が 22 名（7.4%）であった。CNePSCI の罹病期間の中央値（範囲）は 57.0（3～499）ヵ月であった。

日亜 CNeP P3 試験（LT 期）の安全性解析対象集団（同意文書に署名し、治験薬を 1 回以上投与された被験者）は 210 名であった。

治験薬投与期間の中央値（範囲）は、364.0（4～371）日であった。治験薬を 48 週以上投与された被験者の割合は 81.4%（171/210）であった。5 週時に最高用量の 15 mg 又は 7.5 mg に増量された被験者の割合は 87.6%（184/210）であった。治療期 52 週を完了し、かつ維持用量期の最終用量が 15 mg 又は 7.5 mg の被験者の割合は 74.8%（157/210）であった。Modal dose は、low modal dose の被験者が 12 名、middle modal dose の被験者が 18 名、high modal dose の被験者が 180 名であり、試験期間を通して 15 mg 又は 7.5 mg を投与された被験者が多かった。

日亜 CNeP P3 試験（LT 期）での被験者背景を表 2.7.4.1-12～表 2.7.4.1-15 に示す。

年齢の中央値（範囲）は 65.5（21～87）歳で、65 歳以上が 51.9%であった。男性は 77.6%、CLcr の平均値は 91.7 mL/min であった。試験実施国は、日本が 200 名（95.2%）、韓国が 4 名（1.9%）、台湾が 6 名（2.9%）であった。原疾患は、脊髄損傷が 106 名（50.5%）、脳卒中が 94 名（44.8%）、パーキンソン病が 10 名（4.8%）であった。CNeP の罹患期間の中央値（範囲）は、原疾患が脊髄損傷の被験者で 44.5（4～444）ヵ月、脳卒中の被験者で 55.5（5～320）ヵ月、パーキンソン病の被験者で 33.0（3～82）ヵ月であった。

日亜 CNeP P3 試験では、DB 期、LT 期のいずれでも、日本人（実施国が日本）が 80%以上を占めた。なお、ベースラインの CLcr が 30 mL/min 未満である被験者は対象から除外した。

5.4　比較的よくみられる有害事象

日亜 CNeP P3 試験（DB 期）での有害事象発現割合はミロガバリン群 78.1%（118/151）、プラセボ群 55.4%（82/148）、副作用発現割合はミロガバリン群 41.1%（62/151）、プラセボ

群 12.8%（19/148）であり、いずれもプラセボ群と比較してミロガバリン群で高かった。

比較的よくみられた有害事象（いずれかの投与群で発現割合が 5%以上）は、傾眠（ミロガバリン群 29.8%、プラセボ群 5.4%、以下同順）、浮動性めまい（8.6%、3.4%）、上咽頭炎（7.9%、5.4%）、体重増加（7.3%、0.7%）、便秘（6.0%、1.4%）、及び末梢性浮腫（6.0%、1.4%）であった。

ミロガバリン群で、プラセボ群と比較して発現割合が 3%以上高かった有害事象は、傾眠（29.8% vs. 5.4%）、浮動性めまい（8.6% vs. 3.4%）、体重増加（7.3% vs. 0.7%）、便秘（6.0% vs. 1.4%）、末梢性浮腫（6.0% vs. 1.4%）、及び浮腫（3.3% vs. 0.0%）であり、その多くは、中枢神経系の有害事象、並びに体重増加及び浮腫に関連する有害事象であった。ミロガバリン群で認められたこれらの事象はいずれも軽度又は中等度であり、多くは無治療で消失又は軽快した。

ミロガバリン群で認められた有害事象の多くは軽度又は中等度であった。重度の有害事象発現割合はミロガバリン群 4.0%（6/151）、プラセボ群 0.7%（1/148）であった。ミロガバリン群で認められた重度の有害事象の内訳は、蜂巣炎、虫垂炎、意識変容状態、心臓死、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、交通事故、及び頚椎部脊髄損傷が各 1 名（うち、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加は同一被験者、交通事故及び頚椎部脊髄損傷は同一被験者）であり、いずれも副作用とは判定されなかった。ミロガバリン群で明らかに発現割合が高い重度の有害事象はなかった（2.7.4.2.1.1.2）。

日亜 CNeP P3 試験（DB 期）では、ミロガバリンの投与開始初期の安全性に配慮し、維持用量期の前に 2 週間の漸増期を設定した。日亜 CNeP P3 試験（DB 期）での、漸増期を含む治験薬投与開始初期の発現時期別（Day 1～8、9～15、16～22）の有害事象発現割合の要約を表 2.7.4.2-2 に示す。

ミロガバリン群の有害事象発現割合は Day 1～8 で最も高く、その後低下した。ミロガバリン群で投与開始初期に比較的よくみられた有害事象は傾眠及び浮動性めまいであり、これらの事象はいずれも軽度又は中等度であった。

日亜 CNeP P3 試験（LT 期）での有害事象発現割合は 84.8%（178/210）、副作用発現割合は 40.0%（84/210）であった。

比較的よくみられた有害事象（ミロガバリン群全体で発現割合が 5%以上）は、傾眠（16.7%）、末梢性浮腫（12.4%）、浮腫（11.4%）、上咽頭炎（11.0%）、浮動性めまい（7.6%）、体重増加（7.1%）、便秘（6.2%）、尿路感染（5.7%）、並びに糖尿病及び背部痛（各 5.2%）であり、その多くは、中枢神経系の有害事象、並びに体重増加及び浮腫に関連する有害事象であった。浮腫に関連する有害事象の発現割合は、日亜 CNeP P3 試験（DB 期）のミロガバリン群での結果と比較して高かったが（末梢性浮腫: DB 期 6.0% vs. LT 期 12.4%、以下同順、浮腫: 3.3% vs. 11.4%）、その他に、比較的よくみられた有害事象の発現割合や内容に、長期投与による明らかな影響は認められなかった（2.7.4.2.1.5）。

認められた有害事象の多くは軽度又は中等度であった。重度の有害事象発現割合は 6.2%（13/210）であった。認められた重度の有害事象の内訳は、脳出血が 2 名、並びに腎盂腎炎、肺炎、インフルエンザ性肺炎、穿刺部位感染、ブドウ球菌性菌血症、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、高カリウム血症、脳梗塞、意識変容状態、胃潰瘍、急性胆嚢炎、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、脊椎圧迫骨折、及び大腿骨骨折が各 1 名（うち、肺炎及びブドウ球菌性菌血症は同一被験者、穿刺部位感染、意識変容状態、及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加は同一被験者、高血糖性高浸透圧性非ケトン性症候群及び高トリグリセリド血症は同一被験者）であり、このうち、高血糖性高浸透圧性非ケトン性症候群及び高トリグリセリド血症（同一被験者）は副作用と判定された。日亜 CNeP P3 試験（DB 期）のミロガバリン群での結果と比較して、重度の有害事象の発現割合や内容に、長期投与による明らかな影響は認められなかった（2.7.4.2.1.1.2）。

日亜 CNeP P3 試験（LT 期）での期間別（投与開始から 3 ヵ月ごと）の有害事象発現割合の要約を表 2.7.4.2-4 に示す。

有害事象発現割合は 3 ヵ月未満で最も高く、その後低下した。長期投与により顕著に発現割合が高まる事象、新たに発現（ミロガバリン群全体で発現割合が 2%以上）が認められる事象はなかった。

5.5　死亡、重篤な有害事象、及び治験薬の投与中止に至った有害事象

5.5.1　死亡

日亜 CNeP P3 試験（DB 期）で、死亡に至った有害事象がミロガバリン群の 1 名（0.7%）（心臓死）に認められた。死亡に至った有害事象発現被験者の一覧を表 2.7.4.2-7 に示す。

当該被験者には、胆管炎の既往歴、及び肥大型心筋症、高血圧、浮腫、不眠症、尿路感染等の合併症があり、Day 4（治験薬最終投与日）に倦怠感、血痰、38.5°C の発熱が認められ、Day 5 の朝、体温は 36°C 台まで改善したが、血圧は測定不能であった。妻の呼びかけに応えず、他院に救急搬送され、1 時間後に死亡した。死後に行われた MRI 検査で肺炎所見が認められたが、当該所見は新型コロナウイルス感染症によるものではなく、死因でもないと判断された。当該被験者は肥大型心筋症を合併していたため、搬送先医師は心機能の低下に伴う心臓死と判断した。治験責任医師は、搬送先医師の評価を踏まえ、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。

日亜 CNeP P3 試験（LT 期）では、死亡に至った有害事象は認められなかった。

5.5.2　重篤な有害事象

日亜 CNeP P3 試験（DB 期）での重篤な有害事象の発現割合はミロガバリン群 6.0%（9/151）、プラセボ群 4.7%（7/148）であり、投与群間で明らかな差はなかった。ミロガバリン群で 2 名以上に発現した重篤な有害事象は蜂巣炎（ミロガバリン群 2 名［1.3%］、プラセボ群 0 名［0.0%］）であった。ミロガバリン群で明らかに発現割合が高い事象はなかった

（2.7.4.2.1.3）。ミロガバリン群で認められた事象は、1 名に認められた心臓死（2.5.5.5.1）を除き、治療により消失又は軽快した。

重篤な副作用の発現割合はミロガバリン群 0.0%（0/151）、プラセボ群 0.7%（1/148）であった。プラセボ群の 1 名に認められた重篤な副作用は悪心であった。

日亜 CNeP P3 試験（LT 期）での重篤な有害事象の発現割合は 13.3%（28/210）であった。ミロガバリン群全体で 2 名以上に発現した重篤な有害事象は、蜂巣炎及び脳出血（各 2 名［1.0%］）であった。このうち、脳出血の 2 名はいずれも CPSP 患者であった。認められた事象の多くは、治療により消失又は軽快した。日亜 CNeP P3 試験（DB 期）のミロガバリン群での結果と比較して、重篤な有害事象の発現割合や内容に、長期投与による明らかな影響は認められなかった（2.7.4.2.1.3）。

重篤な副作用の発現割合は 1.0%（2/210）であった。内訳は、1 名が高血糖性高浸透圧性非ケトン性症候群及び高トリグリセリド血症、他の 1 名が運動失調であった。治験薬の投与中断、入院、及び薬剤治療により、高血糖性高浸透圧性非ケトン性症候群は消失し、高トリグリセリド血症は軽快した。運動失調は、治験薬の投与中止、入院、及びリハビリテーション療法により消失した。

5.5.3　治験薬の投与中止に至った有害事象

日亜 CNeP P3 試験（DB 期）での治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合はミロガバリン群 9.3%（14/151）、プラセボ群 4.1%（6/148）であり、プラセボ群と比較してミロガバリン群で高かった。ミロガバリン群で 2 名以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は、傾眠（ミロガバリン群 6 名［4.0%］、プラセボ群 0 名［0.0%］、以下同順）及び自殺念慮（2 名［1.3%］、3 名［2.0%］）であった。傾眠を除き、ミロガバリン群で明らかに発現割合が高い事象はなかった（2.7.4.2.1.4）。ミロガバリン群で認められた事象の多くは、軽度又は中等度であり、治験薬投与中止後に無治療で消失した。

治験薬の投与中止に至った副作用の発現割合はミロガバリン群 5.3%（8/151）、プラセボ群 1.4%（2/148）であった。内訳は、ミロガバリン群で傾眠が 6 名、並びに咽喉乾燥及び口腔咽頭不快感が各 1 名、プラセボ群で自殺念慮及び感覚鈍麻が各 1 名であった。

日亜 CNeP P3 試験（LT 期）での治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は 11.4%（24/210）であった。ミロガバリン群全体で 2 名以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は、浮動性めまい及び傾眠（各 3 名［1.4%］）、並びにパーキンソン病、霧視、及び末梢性浮腫（各 2 名［1.0%］）であった。認められた事象の多くは、軽度又は中等度であり、治験薬投与中止後に無治療で消失又は軽快した。日亜 CNeP P3 試験（DB 期）のミロガバリン群での結果と比較して、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合や内容に、長期投与による明らかな影響は認められなかった（2.7.4.2.1.4）。

治験薬の投与中止に至った副作用の発現割合は 6.7%（14/210）であった。ミロガバリン

群全体で2名以上に発現した治験薬の投与中止に至った副作用は、浮動性めまい及び傾眠（各3名）、並びに末梢性浮腫（2名）であった。

5.6　中枢神経系の有害事象

ミロガバリンは中枢神経系に作用する薬剤である。日亜 CNeP P3 試験では、ミロガバリン投与時の中枢神経系の有害事象の発現リスクを評価するため、中枢神経系有害事象、並びに傾眠、めまい、及び意識消失に関連する有害事象の発現状況を評価した。また、現行の添付文書でも注意喚起しているとおり、ミロガバリン投与により傾眠、めまい等の症状が発現した場合には転倒や自動車運転等の機械操作中の事故につながる可能性もあることから、転倒・外傷に関連する有害事象の発現状況を評価した。以下にその評価結果を示す。

中枢神経系有害事象

日亜 CNeP P3 試験（DB 期）での中枢神経系有害事象の発現割合はミロガバリン群 40.4%（61/151）、プラセボ群 18.2%（27/148）であり、プラセボ群と比較してミロガバリン群で高かった。ミロガバリン群で認められた事象の多くは、傾眠及び浮動性めまいであった。ミロガバリン群の1名（0.7%）に認められた重度の事象を除き、いずれの事象も軽度又は中等度であり、多くは無治療で消失又は軽快した。

重篤な事象はミロガバリン群の2名（1.3%）に認められ、プラセボ群では認められなかった。ミロガバリン群で認められた重篤な事象のうち、副作用と判定された事象はなかった。

治験薬の投与中止に至った事象はミロガバリン群の8名（5.3%）、プラセボ群の4名（2.7%）に認められた。ミロガバリン群で認められた治験薬の投与中止に至った事象のうち、副作用と判定された事象はいずれも傾眠（6名）であり、重症度は中等度と判定され、無治療で治験薬投与中止後に消失した。

ミロガバリン群で認められた事象の転帰は、52名が回復、4名が軽快、5名が未回復であった。初回発現までの期間の中央値（範囲）は9.0（1～71）日（n＝61）、持続期間の中央値（範囲）は62.0（1～469）日（n＝61）であった。

日亜 CNeP P3 試験（LT 期）では、中枢神経系有害事象の発現割合は 35.7%（75/210）であり、認められた事象の多くは傾眠及び浮動性めまいであった。また、事象の多くは、軽度又は中等度であり、無治療で消失又は軽快した。重度の事象は4名（1.9%）に認められた。

重篤な事象は5名（2.4%）に認められた。このうち、副作用と判定された事象は運動失調（1名）であり、2.5.5.5.2 に示したとおり、治験薬の投与中止、入院、及びリハビリテーション療法により消失した。

治験薬の投与中止に至った事象は12名（5.7%）に認められた。このうち、副作用と判定された事象は、上述した運動失調に加えて、傾眠及び浮動性めまい（各3名）、並びにパー

キンソン病及び抑うつ気分（各 1 名）であり、多くは無治療で治験薬投与中止後に消失した。

認められた事象の転帰は、56 名が回復、2 名が回復したが後遺症あり、7 名が軽快、10 名が未回復であった。初回発現までの期間（CNePSCI 患者は DB 期、CPSP 患者及び CNePPD 患者は LT 期の治験薬投与開始日を起点に算出、以降同様）の中央値（範囲）は 85.0（1～460）日（n＝75）、持続期間の中央値（範囲）は 81.0（1～391）日（n＝75）であった。

傾眠に関連する有害事象

日亜 CNeP P3 試験（DB 期）での傾眠に関連する有害事象の発現割合はミロガバリン群 31.1%（47/151）、プラセボ群 6.1%（9/148）であり、プラセボ群と比較してミロガバリン群で高かった。認められた事象はいずれも軽度又は中等度であり、無治療で、多くは消失又は軽快した。重篤な事象は認められなかった。治験薬の投与中止に至った事象はミロガバリン群の 6 名（4.0%）に認められ、プラセボ群では認められなかった。ミロガバリン群で認められた治験薬の投与中止に至った事象はいずれも傾眠であり、副作用と判定され、無治療で治験薬投与中止後に消失した。

ミロガバリン群で認められた事象の転帰は、38 名が回復、5 名が軽快、4 名が未回復であった。初回発現までの期間の中央値（範囲）は 9.0（1～43）日（n＝47）、持続期間の中央値（範囲）は 85.0（3～469）日（n＝47）であった。傾眠に関連する有害事象の多くは、ミロガバリンの投与開始から 2 週間程度で発現する傾向が認められた。

日亜 CNeP P3 試験（LT 期）では、傾眠に関連する有害事象の発現割合は 19.0%（40/210）であった。認められた事象はいずれも軽度又は中等度であり、多くは無治療で消失又は軽快した。重篤な事象は認められなかった。治験薬の投与中止に至った事象は 5 名（2.4%）に認められた。内訳は、傾眠（3 名）、並びに倦怠感及び疲労（各 1 名）であり、いずれの事象も副作用と判定され、多くは無治療で治験薬投与中止後に消失した。

認められた事象の転帰は、34 名が回復、4 名が軽快、2 名が未回復であった。初回発現までの期間の中央値（範囲）は 38.5（1～343）日（n＝40）、持続期間の中央値（範囲）は 105.5（1～391）日（n＝40）であった。

めまいに関連する有害事象

日亜 CNeP P3 試験（DB 期）でのめまいに関連する有害事象の発現割合はミロガバリン群 9.3%（14/151）、プラセボ群 4.1%（6/148）であり、プラセボ群と比較してミロガバリン群で高かった。認められた事象はいずれも軽度又は中等度であり、無治療で消失した。重篤な事象及び治験薬の投与中止に至った事象は認められなかった。

ミロガバリン群で認められた事象の初回発現までの期間の中央値（範囲）は 11.5（2～43）日（n＝14）、持続期間の中央値（範囲）は 9.5（1～112）日（n＝14）であった。めまいに関連する有害事象の多くは、ミロガバリンの投与開始から 2 週間程度で発現する傾向が

認められた。

日亜 CNeP P3 試験（LT 期）では、めまいに関連する有害事象の発現割合は 9.5%（20/210）であった。認められた事象はいずれも軽度又は中等度であった。多くは無治療で、いずれも消失又は軽快した。重篤な事象は認められなかった。治験薬の投与中止に至った事象は 4 名（1.9%）に認められた。内訳は、浮動性めまい（3 名）及び回転性めまい（1 名）であり、いずれの事象も副作用と判定され、多くは無治療で治験薬投与中止後に消失した。

認められた事象の転帰は、18 名が回復、2 名が軽快であった。初回発現までの期間の中央値（範囲）は 51.5（2～432）日（n＝20）、持続期間の中央値（範囲）は 36.5（1～314）日（n＝20）であった。

意識消失に関連する有害事象

日亜 CNeP P3 試験（DB 期）での意識消失に関連する有害事象の発現割合はミロガバリン群 1.3%（2/151）、プラセボ群 0.0%（0/148）であった。ミロガバリン群で認められた事象はいずれも重篤（2 名［1.3%］）であり、このうち 1 名（0.7%）は治験薬の投与中止に至ったが、いずれも副作用とは判定されなかった。

ミロガバリン群で認められた事象の転帰は、いずれも回復であった。初回発現までの期間は 1 名が 44 日、他の 1 名が 66 日であった。

日亜 CNeP P3 試験（LT 期）では、意識消失に関連する有害事象の発現割合は 1.4%（3/210）であった。認められた事象は中等度が 1 名（0.5%）、重度が 2 名（1.0%）であった。重篤な事象は 2 名（1.0%）に認められ、このうち、副作用と判定された事象は高血糖性高浸透圧性非ケトン性症候群（1 名）であり、治験薬の投与中断、入院、及び薬剤治療により消失した。治験薬の投与中止に至った事象は認められなかった。

認められた事象の転帰は、いずれも回復であった。初回発現までの期間の中央値（範囲）は 162（60～217）日（n＝3）であった。

転倒・外傷に関連する有害事象

日亜 CNeP P3 試験（DB 期）で、傾眠又はめまいに関連する有害事象が発現している期間内に転倒・外傷に関連する有害事象が認められた被験者の割合は、ミロガバリン群 2.0%（3/151）、プラセボ群 1.4%（2/148）であった。このうち、転倒・外傷に関連する有害事象について、副作用と判定された被験者はいなかった。

転倒・外傷に関連する有害事象を発現した被験者のうち、1 名にミロガバリン投与後に自動車事故（自動車運転中のトラックとの衝突事故）が認められた。当該被験者での転倒・外傷に関連する有害事象は自動車事故によるものであり、治験責任医師は、雨で自動車がスリップしたことにより事故が起きたこと、事故発生前及び発生時に浮動性めまい、頭部ふらつ

き感、意識消失等の症状は認められていなかったこと、事故当日の朝、治験薬を服用していなかったことを考慮し、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。

日亜 CNeP P3 試験（LT 期）では、傾眠又はめまいに関連する有害事象が発現している期間内に転倒・外傷に関連する有害事象が認められた被験者の割合は、ミロガバリン群全体で 4.3%（9/210）であった。このうち、転倒・外傷に関連する有害事象について、副作用と判定された被験者はいなかった。

転倒・外傷に関連する有害事象を発現した被験者のうち、ミロガバリン投与後に自動車事故が認められた被験者はいなかった。

日亜 CNeP P3 試験（LT 期）で、日亜 CNeP P3 試験（DB 期）のミロガバリン群での結果と比較して、中枢神経系の有害事象（すべての事象、並びに重度、重篤、及び治験薬の投与中止に至った事象）の発現割合に、長期投与による明らかな影響は認められなかった（2.7.4.2.1.5.1）。傾眠又はめまいに関連する有害事象が発現している期間内に転倒・外傷に関連する有害事象が認められた被験者の割合は、日亜 CNeP P3 試験（DB 期）のミロガバリン群での結果と比較して高かった（DB 期 2.0% vs. LT 期 4.3%）。しかし、日亜 CNeP P3 試験（LT 期）で認められた転倒・外傷に関連する有害事象の多くは軽度又は中等度であった。また、日亜 CNeP P3 試験（LT 期）で認められた転倒・外傷に関連する有害事象のうち、副作用と判定された事象はなく、治験薬の投与中止に至った被験者は 1 名のみで、重篤な事象も限られていた。長期投与により転倒・外傷に関連する有害事象が重症化する傾向は認められなかった（2.7.4.5.8）。

以上より、CNeP 患者にミロガバリンを投与したとき、中枢神経系の有害事象が比較的よく認められ、その発現割合はプラセボ投与と比較して高かった。ミロガバリン投与後に認められた中枢神経系の有害事象の多くは、軽度又は中等度で、無治療で消失又は軽快した。重篤な事象や治験薬の投与中止に至った事象は限られており、このうち、副作用と判定された事象は、必要に応じて処置を行うことにより、多くは消失した。中枢神経系の有害事象の発現割合に長期投与による明らかな影響は認められなかった。また、傾眠又はめまいに関連する有害事象が発現している期間内に転倒・外傷に関連する有害事象が認められた被験者は、DB 期と比較して LT 期に多く認められたが、このうち、転倒・外傷に関連する有害事象について、副作用と判定された被験者はいなかった。しかし、ミロガバリン投与により中枢神経系の有害事象が比較的よく認められ、プラセボ投与と比較してもその発現割合は高かったことを考慮すると、CNeP 患者に投与するときも、現行の添付文書に記載のとおり、「重要な基本的注意」、「特定の背景を有する患者に関する注意」の「高齢者」、「重大な副作用」、及び「その他の副作用」の項でめまい、傾眠、意識消失等の発現について注意喚起する必要があると考える。

5.7　体重増加に関連する有害事象

日亜 CNeP P3 試験（DB 期）での体重増加に関連する有害事象の発現割合はミロガバリン群 7.3%（11/151）、プラセボ群 0.7%（1/148）であり、プラセボ群と比較してミロガバリン群で高かった。認められた事象はいずれも軽度又は中等度であり、無治療で消失又は軽快した。重篤な事象及び治験薬の投与中止に至った事象は認められなかった。

ミロガバリン群で認められた事象の転帰は、3 名が回復、8 名が軽快であった。初回発現までの期間の中央値（範囲）は 41.0（8～71）日（n = 11）、持続期間の中央値（範囲）は 56.0（36～386）日（n = 11）であった。

体重のベースラインからの変化を評価した結果、治験薬投与終了／中止時におけるベースラインからの体重の変化量の平均値（標準偏差）は、ミロガバリン群 1.64（2.169）kg、プラセボ群 0.02（1.763）kg であった。治験薬投与終了／中止時にベースラインから 7%以上体重が増加した被験者の割合は、ミロガバリン群 7.3%（11/151）、プラセボ群 1.4%（2/148）であり、プラセボ群と比較してミロガバリン群で高かった。ミロガバリン群でベースラインからの体重増加が認められたが、多くはベースラインから 7%未満の増加であった。

日亜 CNeP P3 試験（LT 期）での体重増加に関連する有害事象の発現割合は 7.6%（16/210）であった。認められた事象はいずれも軽度又は中等度であり、1 名を除き、治療を必要としなかった。重篤な事象及び治験薬の投与中止に至った事象は認められなかった。

認められた事象の転帰は、5 名が回復、4 名が軽快、7 名が未回復であった。初回発現までの期間の中央値（範囲）は 252.5（64～435）日（n = 16）、持続期間の中央値（範囲）は 174（36～313）日（n = 16）であった。

体重のベースラインからの変化を評価した結果、ベースラインからの体重の変化量の平均値（標準偏差）は 48 週時に 2.24（2.834）kg、52 週時に 1.76（2.869）kg であった。ベースラインから 7%以上体重が増加した被験者の割合は 48 週時に 16.7%（35/210）、52 週時に 11.0%（23/210）であった。ベースラインからの体重増加が認められたが、多くはベースラインから 7%未満の増加であった。

ベースラインから 7%以上体重が増加した被験者の割合は、日亜 CNeP P3 試験（DB 期）のミロガバリン群での結果と比較して高かったが（DB 期 7.3% vs. LT 期 48 週時 16.7%、52 週時 11.0%）、認められた体重増加の多くはベースラインから 7%未満の増加であり、また、体重増加に関連する有害事象（すべての事象、並びに重度、重篤、及び治験薬の投与中止に至った事象）の発現割合に、長期投与による明らかな影響は認められなかった（2.7.4.2.1.5.2）。

以上より、CNeP 患者にミロガバリンを投与したとき、体重増加に関連する有害事象が比較的よく認められ、その発現割合はプラセボ投与と比較して高かった。しかし、ミロガバリン投与後に認められた体重増加に関連する有害事象はいずれも軽度又は中等度で、多くは治

療を必要としなかった。重篤な事象及び治験薬の投与中止に至った事象は認められなかった。DB 期及び LT 期のいずれでも、認められた体重増加の多くはベースラインから 7%未満の増加であり、また、体重増加に関連する有害事象の発現割合に長期投与による明らかな影響は認められなかった。一方で、一般的に肥満は糖尿病等の代謝異常のリスク因子であることを考慮すると、ミロガバリン投与により体重増加に関連する有害事象が発現した場合には臨床上問題になる可能性を否定できない。したがって、CNeP 患者に投与するときも、現行の添付文書に記載のとおり、「重要な基本的注意」及び「その他の副作用」の項で体重増加の発現について注意喚起する必要があると考える。

5.8　浮腫に関連する有害事象

日亜 CNeP P3 試験（DB 期）での浮腫に関連する有害事象の発現割合はミロガバリン群 9.9%（15/151）、プラセボ群 1.4%（2/148）であり、プラセボ群と比較してミロガバリン群で高かった。認められた事象はいずれも軽度又は中等度であり、多くは無治療で消失又は軽快した。重篤な事象及び治験薬の投与中止に至った事象は認められなかった。

ミロガバリン群で認められた事象の転帰は、11 名が回復、2 名が軽快、2 名が未回復であった。初回発現までの期間の中央値（範囲）は 72.0（15～99）日（n = 15）、持続期間の中央値（範囲）は 29.0（8～116）日（n = 15）であった。

日亜 CNeP P3 試験（LT 期）での浮腫に関連する有害事象の発現割合は 23.3%（49/210）であった。認められた事象はいずれも軽度又は中等度であり、多くは無治療で消失又は軽快した。重篤な事象は認められなかった。治験薬の投与中止に至った事象は 3 名（1.4%）に認められ、いずれも副作用と判定され、軽度又は中等度で、無治療で治験薬投与中止後に消失又は軽快した。

認められた事象の転帰は、40 名が回復、5 名が軽快、4 名が未回復であった。初回発現までの期間の中央値（範囲）は 125（15～435）日（n = 49）、持続期間の中央値（範囲）は 57（1～359）日（n = 49）であった。

浮腫に関連する有害事象の発現割合は、日亜 CNeP P3 試験（DB 期）のミロガバリン群での結果と比較して高かった（DB 期 9.9% vs. LT 期 23.3%）。しかし、日亜 CNeP P3 試験（LT 期）で認められた浮腫に関連する有害事象は、上述したとおりいずれも軽度又は中等度であり、重篤な事象はなかった。また、治験薬の投与中止に至った事象は限られており、いずれも無治療で治験薬投与中止後に消失又は軽快した。長期投与により浮腫に関連する有害事象が重症化する傾向は認められなかった（2.7.4.2.1.5.3）。

以上より、CNeP 患者にミロガバリンを投与したとき、浮腫に関連する有害事象が比較的よく認められ、その発現割合はプラセボ投与と比較して高かった。DB 期と比較して LT 期に浮腫に関連する有害事象が多く認められたが、ミロガバリン投与後に認められた浮腫に関連する有害事象はいずれも軽度又は中等度で、多くは無治療で消失又は軽快した。重篤な事

象は認められず、治験薬の投与中止に至った事象も限られており、いずれも無治療で治験薬投与中止後に消失又は軽快した。しかし、ミロガバリン投与により浮腫に関連する有害事象が比較的よく認められ、プラセボ投与と比較してもその発現割合は高かったことを考慮すると、CNeP 患者に投与するときも、現行の添付文書に記載のとおり、「その他の副作用」の項で浮腫の発現について注意喚起する必要があると考える。

5.9　肝機能障害に関連する有害事象

日亜 CNeP P3 試験（DB 期）での肝機能障害に関連する有害事象の発現割合はミロガバリン群 4.0%（6/151）、プラセボ群 2.0%（3/148）であり、プラセボ群と比較してミロガバリン群で高かった。ミロガバリン群の 1 名（0.7%）に認められた重度の事象を除き、いずれの事象も軽度であり、多くは無治療で消失又は軽快した。重篤な事象及び治験薬の投与中止に至った事象は認められなかった。

ミロガバリン群で認められた事象の転帰は、4 名が回復、1 名が軽快、1 名が未回復であった。初回発現までの期間の中央値（範囲）は 43.5（13～99）日（n = 6）、持続期間の中央値（範囲）は 30.0（15～64）日（n = 6）であった。

肝機能検査値を評価した結果、ALT 又は AST が基準値上限の 3 倍以上、かつ同時期（30 日以内）に総ビリルビンが基準値上限の 2 倍以上を示した被験者は、いずれの投与群でもいなかった。

日亜 CNeP P3 試験（LT 期）での肝機能障害に関連する有害事象の発現割合は 5.7%（12/210）であった。1 名（0.5%）に認められた重度の事象を除き、認められた事象はいずれも軽度であった。他の 1 名に認められた事象を除き、いずれも無治療で、多くは消失又は軽快した。重篤な事象及び治験薬の投与中止に至った事象は認められなかった。

認められた事象の転帰は、7 名が回復、2 名が軽快、3 名が未回復であった。初回発現までの期間の中央値（範囲）は 187.5（15～470）日（n = 12）、持続期間の中央値（範囲）は 67（8～414）日（n = 12）であった。

肝機能検査値を評価した結果、ALT 又は AST が基準値上限の 3 倍以上、かつ同時期（30 日以内）に総ビリルビンが基準値上限の 2 倍以上を示した被験者が 1 名認められたが、当該被験者には他の原因（インフルエンザ性肺炎）が存在したため、Hy's law に合致するとは判断されなかった。

日亜 CNeP P3 試験（DB 期）のミロガバリン群での結果と比較して、肝機能障害に関連する有害事象（すべての事象、並びに重度、重篤、及び治験薬の投与中止に至った事象）の発現割合及び肝機能検査値の評価結果に、長期投与による明らかな影響は認められなかった（2.7.4.2.1.5.4）。

以上より、CNeP 患者にミロガバリンを投与したとき、肝機能障害に関連する有害事象が認められ、その発現割合はプラセボ投与と比較して高かった。ミロガバリン投与後に認めら

れた肝機能障害に関連する有害事象の多くは、軽度で治療を必要としなかった。重篤な事象及び治験薬の投与中止に至った事象は認められず、Hy's law に合致すると判断された被験者もいなかった。長期投与による明らかな影響も認められなかった。しかし、プラセボ投与と比較して、ミロガバリン投与により肝機能障害に関連する有害事象が高い発現割合で認められたことを考慮すると、CNeP 患者に投与するときも、現行の添付文書に記載のとおり「重大な副作用」及び「その他の副作用」の項で肝機能障害や肝酵素上昇の発現について注意喚起する必要があると考える。

5.10 自殺に関連する有害事象

日亜 CNeP P3 試験（DB 期）での自殺に関連する有害事象の発現割合はミロガバリン群 1.3%（2/151）、プラセボ群 2.0%（3/148）であり、投与群間で同程度であった。認められた事象はいずれも軽度、非重篤の自殺念慮であった。自殺念慮を発現した被験者は、いずれも治験薬投与開始後に C-SSRS の自殺念慮に関する質問に「はい」と回答したため、治験実施計画書に規定した中止基準に基づき、治験薬の投与が中止された。

ミロガバリン群で自殺念慮を発現した被験者は、いずれも無治療で回復した。1 名は、原疾患に加えて、脳幹梗塞、糖尿病、高血圧、慢性甲状腺炎等の様々な疾患を合併しており、治験責任医師は、体調不良が長期間続いていたことを考慮し、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。他の 1 名では、治験責任医師は、自殺念慮について治験薬との直接的な因果関係を否定したものの、同時期に発現していた有害事象（中等度、非重篤の傾眠、治験薬との関連あり）に関連した事象と判断した。

補足的な評価として実施した、C-SSRS 及び HADS を用いた評価の結果を以下に示す。

日亜 CNeP P3 試験（DB 期）で、治験薬投与後に、C-SSRS の自殺行動及び自殺念慮に関するいずれかの質問に対して 1 つ以上「はい」と回答した被験者の割合は、ミロガバリン群 1.3%（2/151）、プラセボ群 2.0%（3/148）であった。当該被験者は、いずれも上述した自殺念慮を発現した被験者であり、自殺念慮に関する質問に「はい」と回答した。自殺行動に関する質問に「はい」と回答した被験者はいなかった。

HADS を用いた評価では、抑うつスコア、不安スコアともに、ミロガバリン群でベースラインからスコアが悪化する傾向は認められなかった。

日亜 CNeP P3 試験（LT 期）での自殺に関連する有害事象の発現割合は 0.5%（1/210）であった。1 名に認められた事象は軽度、非重篤の自殺念慮であり、無治療で消失した。うつ病の既往歴や不眠症等の合併症のある被験者であり、過去に自殺念慮の愁訴があった（ただし、自殺行動など、その他の自殺に関連した症状はなし）。当該被験者は、試験期間中に C-SSRS のいずれの項目に対しても「いいえ」と回答したが、治験責任医師は C-SSRS の自殺念慮に関する項目（1 又は 2）に該当すると判断し、治験実施計画書に規定された中止基準に基づき、治験薬の投与が中止された。治験責任医師は、過去に自殺念慮の愁訴があったことを考慮し、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。

補足的な評価として実施した、C-SSRS 及び HADS を用いた評価の結果を以下に示す。

日亜 CNeP P3 試験（LT 期）で、試験期間中に C-SSRS の自殺行動及び自殺念慮に関するいずれかの質問に対して 1 つ以上「はい」と回答した被験者はいなかった。しかし、上述した自殺念慮を発現した被験者については、治験責任医師により自殺念慮に関する項目（1 又は 2）に該当すると判断された。

HADS を用いた評価では、抑うつスコア、不安スコアともに、ベースラインからスコアが悪化する傾向は認められなかった。

日亜 CNeP P3 試験（DB 期）のミロガバリン群での結果と比較して、自殺に関連する有害事象（すべての事象、並びに重度、重篤、及び治験薬の投与中止に至った事象）の発現割合、並びに C-SSRS 及び HADS の結果に、長期投与による明らかな影響は認められなかった（2.7.4.2.1.5.5）。

以上より、CNeP 患者にミロガバリンを投与したとき、自殺に関連する有害事象の発現割合がプラセボ投与と比較して明らかに高まる傾向は認められなかった。ミロガバリン投与後に認められた自殺に関連する有害事象は、いずれも軽度、非重篤で、無治療で消失した。治験実施計画書に規定された中止基準に基づき、治験薬の投与が中止されたが、いずれの事象も自殺念慮であり、自殺企図や自殺既遂に至った被験者はいなかった。C-SSRS 及び HADS の結果を含め、長期投与による明らかな影響も認められなかった。一方で、ミロガバリン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を否定できない。また、ミロガバリンの治療対象である慢性疼痛患者では自殺の発現リスクが高いとされている[1]ことも考慮すると、CNeP 患者に投与するときも、引き続き、添付文書の「その他の注意」の項に臨床試験での自殺に関連する有害事象の発現状況を記載し、注意喚起する必要があると考える。

5.11 特別な被験者集団での安全性

5.11.1 年齢

日亜 CNeP P3 試験（DB 期）でミロガバリン群での有害事象の発現状況を年齢別（65 歳以上／65 歳未満）に比較したところ、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合が 65 歳未満と比較して 65 歳以上で高い傾向が認められた。しかし、いずれのサブグループでも重篤な副作用は認められず、治験薬の投与中止に至った副作用の発現割合に年齢による差は認められなかった。また、すべての有害事象、重度の有害事象、その他の検討を要する有害事象、並びに傾眠及びめまいに関連する有害事象の発現割合に年齢による明らかな差は認められなかった（2.7.4.5.1.1）。

現行の添付文書で注意喚起しているとおり、高齢者では腎機能が低下している場合が多いことに加えて、めまい、傾眠、意識消失等により転倒し骨折等を起こすおそれがあり、十分に注意する必要があることから、CNeP 患者への投与に際しても同様の注意喚起が必要であると考える。

5.11.2 体重

日亜 CNeP P3 試験（DB 期）でミロガバリン群での有害事象の発現状況を体重別（中央値未満／中央値以上）に比較したところ、重度の有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、及びめまいに関連する有害事象の発現割合が中央値未満と比較して中央値以上で高かった。しかし、重度の副作用はいずれのサブグループでも認められず、特定の治験薬の投与中止に至った有害事象が中央値以上で多く認められる傾向はなかった。また、重度、重篤、又は治験薬の投与中止に至っためまいに関連する有害事象はいずれのサブグループでも認められなかった。すべての有害事象、重篤な有害事象、その他の検討を要する有害事象、及び傾眠に関連する有害事象の発現割合に、体重による明らかな差は認められなかった（2.7.4.5.1.3）。

以上より、低体重者で有害事象の発現割合が高い又は重症化する傾向は認められず、現行の添付文書への低体重者に関する追加の注意喚起は不要と考える。

5.11.3 腎機能

ミロガバリンは腎排泄が主な消失経路であり、腎機能はミロガバリンの血漿中濃度に影響することが明らかになっている。現行の添付文書と同様に腎機能の程度に応じて用量調節を行った日亜 CNeP P3 試験（DB 期）での有害事象の発現状況について、腎機能別（Cockcroft-Gault 式により算出したベースラインの CLcr が 90 mL/min 以上［正常腎機能］／60 mL/min 以上 90 mL/min 未満［軽度腎機能障害］／30 mL/min 以上 60 mL/min 未満［中等度腎機能障害］）に比較したところ、ミロガバリン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違いは認められなかった（2.7.4.5.1.4）。

したがって、ミロガバリンは中等度腎機能障害を有する CNeP 患者に対して現行の添付文書に記載のとおり調節した投与量を用いることによって、正常腎機能又は軽度腎機能障害を有する CNeP 患者に投与したときと大きく変わらない安全性を示すものと考える。

現行の添付文書で注意喚起しているとおり、腎機能障害患者では、ミロガバリンの血漿中濃度が高くなり、副作用が発現しやすくなるおそれがあるため、CLcr 値を参考に投与量、投与間隔を調節し、十分に注意する必要がある。したがって、腎機能障害を有する CNeP 患者に対しても同様の注意喚起が必要であると考える。

5.11.4 原疾患

日亜 CNeP P3 試験（LT 期）での有害事象の発現状況を原疾患別（脊髄損傷／脳卒中／パーキンソン病）に比較したところ、有害事象の発現割合は原疾患により大きく変わらないと考えられ、特定の原疾患により有害事象が重症化する傾向も認められなかった（2.7.4.5.1.5）。

CNeP 患者に投与したときの安全性と、既承認の適応症である PNeP を有する患者に投与したときの安全性を比較するため、日亜 CNeP P3 試験（DB 期）のミロガバリン群の結果と、先に実施した日亜 DPNP P3 試験（DB 期）及び日亜 PHN P3 試験（DB 期）の併合であ

る日亜 DPNP/PHN P3 試験（DB 期）の 10 mg × 2／日群及び 15 mg × 2／日群の結果を用いて有害事象の発現状況を比較した。その結果、有害事象発現割合は、日亜 CNeP P3 試験（DB 期）のミロガバリン群で 78.1%、日亜 DPNP/PHN P3 試験（DB 期）の 10 mg × 2／日群で 67.6%、15 mg × 2／日群で 75.3%であり、CNeP 患者と PNeP 患者で明らかな差は認められなかった。

日亜 CNeP P3 試験（DB 期）のミロガバリン群で、日亜 DPNP/PHN P3 試験（DB 期）の 10 mg × 2／日群又は 15 mg × 2／日群と比較して発現割合が 10%以上高かった有害事象は、傾眠（ミロガバリン群 29.8% vs. 10 mg × 2／日群 14.5% vs. 15 mg × 2／日群 19.1%）であった。しかし、日亜 CNeP P3 試験（DB 期）のミロガバリン群で傾眠に関連する有害事象を発現した被験者のうち、重度の事象及び重篤な事象を発現した被験者は認められず、また、治験薬の投与中止に至った被験者は限られており、いずれも無治療で治験薬投与中止後に回復した（2.5.5.6）。

日亜 CNeP P3 試験（DB 期）と日亜 DPNP/PHN P3 試験（DB 期）の結果から、比較的よくみられた有害事象について、PNeP 患者で認められず、CNeP 患者のみに認められた事象はなかった（2.7.4.2.1.1.1 及び表 2.7.4.5-2）。死亡に至った副作用は、CNeP 患者及び PNeP 患者のいずれでも認められなかった。重篤な副作用は PNeP 患者で認められたが、CNeP 患者では認められなかった（2.7.4.5.1.5）。

日亜 CNeP P3 試験（DB 期）、日亜 DPNP P3 試験（DB 期）、及び日亜 PHN P3 試験（DB 期）の結果から、注目すべき有害事象の発現割合及び重症度に、CNeP 患者と PNeP 患者で明らかな違いは認められなかった。PNeP 患者と比較して、CNeP 患者では傾眠に関連する有害事象の発現割合がやや高く、視覚障害に関連する有害事象の発現割合が低い傾向が認められたものの、CNeP 患者で認められたこれらの事象はいずれも軽度又は中等度であり、重症度に CNeP 患者と PNeP 患者で明らかな違いはなかった。また、それ以外に、その他の検討を要する有害事象の発現割合及び重症度に、CNeP 患者と PNeP 患者で明らかな違いは認められなかった（2.7.4.5.1.5）。

以上より、PNeP 患者と比較して、CNeP 患者では傾眠に関連する有害事象の発現がやや多く認められたものの、重症化する傾向は認められず、CNeP 患者特有に新たに注意を要する特定の有害事象は認められなかった。CNeP 患者に対してミロガバリンを投与する際に、新たに注意を要する安全性の問題は認められず、現行の添付文書の「その他の副作用」及び「その他の注意」の項の更新以外に追加の注意喚起は不要と考える。

5.12 市販後に得られた情報

ミロガバリンは日本国内で、PNeP を効能・効果とし、2019 年 1 月 8 日にタリージェ®錠として承認され、同年 4 月 15 日から販売されている。2021 年 8 月時点で、販売が開始されている国は日本のみである。販売開始から 2020 年 7 月 7 日までの推定累積投与患者数は [redacted] 名であり、重篤な副作用は 137 件報告された。報告頻度が高かった重篤な副作用は、浮動性めまい（14 件）、意識変容状態（9 件）、急性腎障害及び転倒（各 5 件）、並びに

傾眠、心不全、肝機能異常、及び横紋筋融解症（各 4 件）であった。このうち、死亡に至った副作用は 10 件報告され、心不全及び胸水が各 2 件、並びに突然死、死亡、溺死、血中クレアチニン増加、急性腎障害、及び誤嚥性肺炎が各 1 件であった（うち、心不全及び胸水の各 1 件は同一患者、心不全、胸水、血中クレアチニン増加、及び急性腎障害の各 1 件は他の同一患者）。

これまでに得られている市販後安全性データは、ミロガバリンの既知の安全性プロファイルと整合しており、新たな安全性上の懸念は特定されていない。本申請において、市販後安全性データからは、ミロガバリンの重要な特定されたリスク、重要な潜在的リスクに追加するリスクはないと判断している。

5.13 安全性の結論

安全性の評価資料とした日亜 CNeP P3 試験の DB 期では脊髄損傷が原因の CNeP 患者（CNePSCI 患者）を、LT 期では CNePSCI 患者に加えて、脊髄損傷以外の原因（脳卒中又はパーキンソン病）による CNeP 患者も組み入れた。DB 期と LT 期を合わせて、市販後に投与が想定される多様な背景をもつ患者が登録された（2.5.5.3）。さらに、本試験では日本人（実施国が日本）が 80%以上を占めた。

日亜 CNeP P3 試験での治療期は、DB 期で 14 週間（漸増期 2 週間、維持用量期 12 週間）、LT 期で 52 週間（漸増期 4 週間、維持用量期 47 週間、漸減期 1 週間）とした。ミロガバリンは、被験者のベースラインの CLcr に応じて開始用量を調節して漸増し、安全性に応じて維持用量を投与した。日亜 CNeP P3 試験では、DB 期、LT 期のいずれでも、多くの被験者が最高用量（15 mg 又は 7.5 mg）まで増量でき、服薬コンプライアンスは良好であった（2.5.5.3）。

日亜 CNeP P3 試験の DB 期で、プラセボ群と比較してミロガバリン群で発現割合が高かった有害事象の多くは、中枢神経系の有害事象、並びに体重増加及び浮腫に関連する有害事象であった。これらの事象は、DB 期及び LT 期のいずれでもミロガバリン投与時に比較的よく認められた。しかし、ミロガバリン投与時に発現したこれらの事象の多くは、軽度又は中等度で、無治療で消失又は軽快した。また、重篤な事象や治験薬の投与中止に至った事象は限られており、このうち、副作用と判定された事象は、必要に応じて処置を行うことにより、その多くが消失又は軽快した。浮腫に関連する有害事象は DB 期と比較して LT 期に多く認められたが、長期投与により事象が重症化する傾向は認められなかった。また、ベースラインから 7%以上体重が増加した被験者の割合は、DB 期と比較して LT 期で高かったが、DB 期及び LT 期のいずれでも、認められた体重増加の多くはベースラインから 7%未満の増加であり、体重増加に関連する有害事象の発現割合に長期投与による明らかな影響は認められなかった。したがって、これらの事象の発現リスクは臨床的に許容できる範囲にあると考える（2.5.5.6～2.5.5.8）。

日亜 CNeP P3 試験の結果から、浮腫に関連する有害事象が DB 期と比較して LT 期に多く認められた以外に、比較的よくみられた有害事象の発現割合や内容に、長期投与による明ら

かな影響は認められなかった。その他の事象についてもミロガバリンの長期投与による顕著な影響は認められず、新たな安全性上の懸念はなかった（2.5.5.4、2.5.5.5.2、2.5.5.5.3、2.5.5.6～2.5.5.10、2.7.4.2.1.5.6～2.7.4.2.1.5.8、2.7.4.5.6～2.7.4.5.8）。

日亜 CNeP P3 試験（DB 期）と日亜 DPNP/PHN P3 試験（DB 期）の結果から、ミロガバリン投与時に比較的よくみられた有害事象について、PNeP 患者で認められず、CNeP 患者のみで認められた事象はなかった。死亡に至った副作用は、CNeP 患者及び PNeP 患者のいずれでも認められなかった。重篤な副作用は、PNeP 患者で認められたが、CNeP 患者では認められなかった。また、日亜 CNeP P3 試験（DB 期）、日亜 DPNP P3 試験（DB 期）、及び日亜 PHN P3 試験（DB 期）の結果から、注目すべき有害事象として定義した肝機能障害及び自殺に関連する有害事象の発現割合及び重症度に、CNeP 患者と PNeP 患者で明らかな違いはなく、CNeP 患者でこれらの事象の発現リスクが高まる傾向は認められなかった。PNeP 患者と比較して、CNeP 患者では傾眠に関連する有害事象の発現がやや多く認められたものの、重症化する傾向は認められず、CNeP 患者特有に新たに注意を要する特定の有害事象は認められなかった（2.5.5.11.4）。

日亜 CNeP P3 試験（DB 期）での有害事象の発現状況について腎機能別に比較したところ、ミロガバリン群での結果に、正常腎機能、軽度腎機能障害、又は中等度腎機能障害の被験者の間で明らかな違いは認められなかった。したがって、ミロガバリンは、CNeP 患者であっても、中等度腎機能障害を有する患者に対して現行の添付文書に記載のとおり調節した投与量を用いることによって、正常腎機能又は軽度腎機能障害を有する患者に投与したときと大きく変わらない安全性を示すものと考える（2.5.5.11.3）。また、日亜 CNeP P3 試験（LT 期）での有害事象の発現状況を原疾患別（脊髄損傷／脳卒中／パーキンソン病）に比較したところ、有害事象の発現割合は原疾患により大きく変わらないと考えられ、特定の原疾患により有害事象が重症化する傾向も認められなかった（2.5.5.11.4）。

ミロガバリンの投与開始初期の安全性を検討するため、日亜 CNeP P3 試験（DB 期）では、漸増期（2 週間）を含む治験薬投与開始初期の有害事象の発現状況を評価した。その結果、ミロガバリン群の有害事象発現割合は Day 1～8 で最も高く、その後低下した。ミロガバリン群で投与開始初期に比較的よくみられた有害事象は傾眠及び浮動性めまいであり、これらの事象はいずれも軽度又は中等度であった。ミロガバリンを正常腎機能又は軽度腎機能障害の被験者の場合は 5 mg 1 日 2 回、中等度腎機能障害の被験者の場合は 2.5 mg 1 日 2 回の用量から開始し漸増投与したとき、ミロガバリンの投与開始初期の安全性に特筆すべき問題は認められなかった（2.5.5.4）。

また、日亜 CNeP P3 試験の DB 期及び LT 期のいずれでも、治験薬投与終了／中止後に臨床的に問題となるような安全性上の懸念は認められなかった（2.7.4.5.7）。

以上より、CNeP を有する患者に対して、ミロガバリンを正常腎機能又は軽度腎機能障害の患者の場合は 5 mg 1 日 2 回の用量から開始し 10 mg 又は 15 mg を 1 日 2 回、中等度腎機能障害の患者の場合は 2.5 mg 1 日 2 回の用量から開始し 5 mg 又は 7.5 mg を 1 日 2 回投与したとき、漸増期を含む投与開始初期の安全性に特筆すべき問題は認められなかった。また、

維持用量期の投与量として正常腎機能又は軽度腎機能障害の患者で最大 15 mg 1 日 2 回、中等度腎機能障害の患者で最大 7.5 mg 1 日 2 回まで、ミロガバリンの忍容性は良好であり、特筆すべき安全性の問題は認められなかった。

CNeP 患者に対してミロガバリンを投与する際に、新たに注意を要する特定の有害事象や安全性の問題は認められず、現行の添付文書の「その他の副作用」及び「その他の注意」の項の更新以外に追加の注意喚起は不要と考える。

5.14 参考文献

1. Fishbain DA. The association of chronic pain and suicide. Semin Clin Neuropsychiatry. 1999;4(3):221-7.

6. ベネフィットとリスクに関する結論

6.1 治療の背景

6.1.1 疾患又は症状

2.5.1.1 に示す。

6.1.2 現行の治療

2.5.1.2 に示す。

6.2 ベネフィット

様々な原因疾患を有する CNeP 患者にミロガバリンを投与したときの最も重要なベネフィットは、投与を継続でき、かつ投与量が制限されることなく、臨床的に意義のある疼痛改善効果を発揮することである。

本申請の評価資料とした日亜 CNeP P3 試験の DB 期では脊髄損傷が原因の CNeP 患者（CNePSCI 患者）を、LT 期では CNePSCI 患者に加えて、脊髄損傷以外の原因（脳卒中又はパーキンソン病）による CNeP 患者も組み入れた。本試験の被験者集団は市販後に投与が想定される多様な背景をもつ患者集団の多くを含み、さらに日本人（実施国が日本）が 80%以上を占めたことから、多様な背景をもつ CNeP 患者及び日本人の CNeP 患者でのミロガバリン投与による有効性及び安全性を評価できたと考える。

日亜 CNeP P3 試験でのミロガバリンの用法・用量は、CNeP 患者でも、PNeP 患者に投与する際の承認用法・用量で同様の疼痛改善効果が得られると考え設定した。具体的には、ミロガバリンを正常腎機能又は軽度腎機能障害の被験者の場合は 5 mg 1 日 2 回の用量から開始し 10 mg 又は 15 mg を 1 日 2 回、中等度腎機能障害の被験者の場合は 2.5 mg 1 日 2 回の用量から開始し 5 mg 又は 7.5 mg を 1 日 2 回投与した。

日亜 CNeP P3 試験（DB 期）では、ミロガバリン群、プラセボ群ともに約 90%の被験者が試験を完了した。また、日亜 CNeP P3 試験（LT 期）でも 80%以上の被験者が試験を完了し、DB 期及び LT 期のいずれでも、多くの被験者がミロガバリンの投与を継続可能であった。さらに、DB 期及び LT 期のいずれでも、維持用量期に安全性に応じて用量を調節できるデザインとした結果、ミロガバリンを投与された被験者の多く（80%以上）で最高用量（15 mg 又は 7.5 mg）まで増量され、服薬コンプライアンスは良好であった。CNeP が治療に難渋することの多い慢性疼痛疾患であること、また、既存の類薬では、安全性の懸念によって投与量が制限されることがあり、鎮痛効果が限定されている可能性も示唆されることから、多くの患者でミロガバリンによる治療が継続可能であり、かつ投与量が制限されないことは、ミロガバリンの重要なベネフィットの一つと考える。

日亜 CNeP P3 試験（DB 期）の主要評価項目は 14 週時の週平均疼痛スコアのベースラインからの変化量であり、プラセボ投与と比較してミロガバリン投与で統計学的に有意に週平均疼痛スコアが低下し（$P = 0.0001$）、ミロガバリン投与による疼痛改善効果が認められた。疼痛に対する効果の多面的評価を目的として設定した、日亜 CNeP P3 試験（DB 期）の主な

副次評価項目の結果も上記を支持する結果であった（2.5.4.3.1 2)、2.5.4.3.1 3)、2.5.4.3.1 4)）。日本神経治療学会の治療方針などでは、臨床的に中等度以上の疼痛改善を「疼痛スコアのベースラインからの30%以上の改善」と定義している[1,2]。また、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では、主要評価項目で得られた結果の臨床的意義の検討方法として、反応率（疼痛強度がベースラインから30%又は50%以上に減少した被験者の割合）が挙げられている[3]。週平均疼痛スコアが14週時点でベースラインから30%以上減少した被験者の割合は、ミロガバリン群30.7%（46/150）、プラセボ群18.8%（28/149）であり、プラセボ投与と比較してミロガバリン投与で統計学的に有意に高かった（$P = 0.0192$）。50%以上減少した被験者の割合も、プラセボ投与と比較してミロガバリン投与で統計学的に有意に高かった（ミロガバリン群14.0% [21/150]、プラセボ群6.0% [9/149]、$P = 0.0269$）。NPSIを用いた評価では、4要素（自発痛、発作痛、誘発痛、及び異常感覚）に分類したNePの症状について、いずれもプラセボ投与と比較してミロガバリン投与で統計学的に有意にスコアが低下し、ミロガバリン投与による疼痛改善効果が認められた。さらに、日亜CNeP P3試験（LT期）のVASの推移から、CNeP患者に対するミロガバリン投与による持続的な疼痛改善効果が認められた（2.5.4.3.2）。

日亜CNeP P3試験（DB期）の主要評価項目のサブグループ解析の結果及び日亜CNeP P3試験（LT期）の原疾患別（脊髄損傷／脳卒中／パーキンソン病）の結果から、日亜CNeP P3試験で対象とした患者で明らかに疼痛改善効果がないと認められた集団はなかった。また、日亜CNeP P3試験（DB期）の主要評価項目のサブグループ解析の結果から、正常腎機能、軽度腎機能障害、及び中等度腎機能障害の被験者で、同程度の疼痛改善効果が認められた（2.5.4.3.1 1)、2.5.4.3.2）。

これらの結果は、様々な原因疾患を有するCNeP（CNePの代表的な疾患であるCNePSCI及びCPSPに加えて、CNePPD）患者に対して、ミロガバリンは投与を継続でき、かつ投与量が制限されることなく、臨床的に意義のある疼痛改善効果を発揮するというベネフィットを示している。

さらに、日亜CNeP P3試験（DB期）では、ミロガバリン投与により、患者の全般的な状態及び睡眠障害を改善する効果も認められた（2.5.4.3.1 5)、2.5.4.3.1 6)）。

以上より、様々な原因疾患を有するCNeP患者に、現行の承認用法・用量の範囲内でミロガバリンを投与（正常腎機能又は軽度腎機能障害の患者の場合は5 mg 1日2回の用量から開始し10 mg又は15 mgを1日2回、中等度腎機能障害の患者の場合は2.5 mg 1日2回の用量から開始し5 mg又は7.5 mgを1日2回）したとき、ミロガバリンは投与を継続でき、かつ投与量が制限されることなく、臨床的に意義のある疼痛改善効果を示した。また、患者の全般的な状態及び睡眠障害を改善する効果も認められたことから、ミロガバリンの高い臨床的有用性が示されたと考える。

6.3　リスク

安全性の評価資料とした日亜CNeP P3試験のDB期で、プラセボ投与と比較してミロガ

バリン投与で発現割合が高かった有害事象の多くは、中枢神経系（めまい、傾眠、意識消失等）の有害事象、並びに体重増加及び浮腫に関連する有害事象であった。これらの事象は、DB 期及び LT 期のいずれでもミロガバリン投与時に比較的よく認められた（2.5.5.4）。

これらの事象のうち、めまい、傾眠、意識消失、及び体重増加はミロガバリンの重要な特定されたリスクである。めまい、傾眠、意識消失等の中枢神経系の有害事象が発現した場合には重大な事故（転倒、骨折等）につながる可能性がある。また、一般的に肥満は糖尿病等の代謝異常のリスク因子であり、ミロガバリン投与により体重増加に関連する有害事象が発現した場合には臨床上問題になる可能性を否定できない。日亜 CNeP P3 試験でミロガバリン投与後に認められた中枢神経系の有害事象、並びに体重増加及び浮腫に関連する有害事象の多くは、軽度又は中等度であり、無治療で消失又は軽快した。いずれも重篤な事象や治験薬の投与中止に至った事象は限られており、このうち、副作用と判定された事象は、必要に応じて処置を行うことにより、その多くが消失又は軽快した。浮腫に関連する有害事象は DB 期と比較して LT 期に多く認められたが、長期投与により事象が重症化する傾向は認められなかった。また、ベースラインから 7%以上体重が増加した被験者の割合は、DB 期と比較して LT 期で高かったが、DB 期及び LT 期のいずれでも、認められた体重増加の多くはベースラインから 7%未満の増加であり、体重増加に関連する有害事象の発現割合に長期投与による明らかな影響は認められなかった。したがって、これらの事象の発現リスクは臨床的に許容できる範囲にあると考える（2.5.5.6～2.5.5.8）。

また、日亜 CNeP P3 試験では、注目すべき有害事象として、重要な特定されたリスクである肝トランスアミナーゼ上昇・薬剤性肝障害（肝機能障害に関連する有害事象）と重要な潜在的リスクである自殺念慮・自殺企図（自殺に関連する有害事象）の発現状況を評価した。その結果、これらの有害事象の発現割合は低く、肝機能障害に関連する有害事象の発現割合はプラセボ投与と比較してミロガバリン投与で高かったものの、自殺に関連する有害事象の発現割合に、投与群間で明らかな差は認められなかった。いずれも非重篤な事象であり、このうち、治験薬の投与中止に至った被験者は自殺に関連する有害事象を発現した被験者のみであった（いずれも治験実施計画書に規定した中止基準に基づく投与中止）。また、長期投与によりこれらの事象の発現リスクが高まる傾向は認められなかった（2.5.5.9、2.5.5.10）。

ミロガバリンを CNeP 患者に投与したとき、PNeP 患者に投与したときと比較して、傾眠に関連する有害事象の発現がやや多く認められたものの、重症化する傾向は認められず、また、その他の中枢神経系の有害事象、並びに体重増加、浮腫、肝機能障害、及び自殺に関連する有害事象の発現割合が高い又は重症化する傾向は認められなかった（2.5.5.11.4）。

また、日亜 CNeP P3 試験（LT 期）での有害事象の発現状況を原疾患別（脊髄損傷／脳卒中／パーキンソン病）に比較したところ、有害事象の発現割合は原疾患により大きく変わらないと考えられ、特定の原疾患により有害事象が重症化する傾向も認められなかった（2.5.5.11.4）。

ミロガバリンは腎排泄が主な消失経路であり、腎機能はミロガバリンの血漿中濃度に影響

することが明らかになっている。現行の添付文書と同様に腎機能の程度に応じて用量調節を行った日亜 CNeP P3 試験（DB 期）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違いは認められなかった。したがって、ミロガバリンは中等度腎機能障害を有する CNeP 患者に対して現行の添付文書に記載のとおり調節した投与量を用いることによって、正常腎機能又は軽度腎機能障害を有する CNeP 患者に投与したときと大きく変わらない安全性を示すものと考える（2.5.5.11.3）。

その他の安全性プロファイルにも PNeP 患者と顕著な差異は認められず、CNeP 患者特有に新たに注意を要する特定の有害事象は認められなかった（2.5.5.11.4）。

以上の結果から、様々な原因疾患を有する CNeP 患者に対して、ミロガバリンは維持用量期の投与量として正常腎機能又は軽度腎機能障害の患者で最大 15 mg 1 日 2 回、中等度腎機能障害の患者で最大 7.5 mg 1 日 2 回まで忍容性は良好であり、安全性に特筆すべき問題は認められなかった。現行と同様の注意喚起及び安全対策により、ミロガバリン投与時に想定されるリスクは許容可能と考える。

6.4　ベネフィット・リスク評価

日亜 CNeP P3 試験（DB 期）での、ミロガバリンの主なベネフィットとリスクに関する成績の概略を表 2.5.6-1 に示す。

CNeP を含む NeP は、慢性疼痛疾患の中でも痛みの重症度が高く、様々な併存症を伴い、治療に難渋することが多い。また、日本で CNeP を含む NeP の適応で承認を取得しているのはプレガバリンのみであり、そのプレガバリンでは、安全性の懸念によって投与量が制限されることがあり、鎮痛効果が限定されている可能性も示唆されることから、臨床的有用性を示す新たな治療法に対するアンメットニーズが存在している。

日亜 CNeP P3 試験の結果から、様々な原因疾患を有する CNeP 患者に、現行の承認用法・用量の範囲内でミロガバリンを投与したとき、ミロガバリンは投与を継続でき、かつ投与量が制限されることなく、臨床的に意義のある疼痛改善効果を示した。さらに、患者の全般的な状態及び睡眠障害を改善する効果も認められ、その臨床的意義は大きいと考える。日亜 CNeP P3 試験で対象とした患者で明らかに疼痛改善効果がないと認められた集団はなかったことから、これらのミロガバリンのベネフィットは広く CNeP 全般に対しても同様にあてはまるものと考える。

一方、日亜 CNeP P3 試験の結果から想定された、CNeP を有する患者でのミロガバリン投与時のリスクは、これまで明らかになっているミロガバリンの安全性プロファイルから逸脱するものではなかった。これらのリスクは、現行と同様の注意喚起及び安全対策により、許容可能と考える。

よって、様々な原因疾患を有する CNeP 患者に対して、正常腎機能又は軽度腎機能障害の患者の場合は 5 mg 1 日 2 回の用量から開始し 10 mg 又は 15 mg を 1 日 2 回、中等度腎機能障害の患者の場合は 2.5 mg 1 日 2 回の用量から開始し 5 mg 又は 7.5 mg を 1 日 2 回投与したとき、ミロガバリンは良好なベネフィット・リスクバランスを示し、CNeP の治療薬にミロ

ガバリンが加わり治療の選択肢が広がることは、患者にとって有益であると考える。

なお、日亜 CNeP P3 試験では、重度腎機能障害の患者（血液透析患者を含む）を対象から除外した。これまで CNeP 患者でのミロガバリンの薬物動態は検討していないものの、初回申請時に健康成人、DPNP 患者、PHN 患者でミロガバリンの薬物動態に差は認められず、また、これまでの臨床試験成績及び公表文献の情報等を考慮すると PNeP 患者と CNeP 患者でミロガバリンの薬物動態が異なる可能性は低いと考えられることから、CNeP 患者でも、PNeP 患者と同様の薬物動態を示すものと考えられる（2.5.1.4 及び 2.5.3）。したがって、重度腎機能障害を有する CNeP 患者（血液透析患者を含む）でも、現行の添付文書と同様に用量調節を行うことにより、正常腎機能又は軽度腎機能障害を有する CNeP 患者と同程度の曝露量となると考えられ、重度腎機能障害を有する CNeP 患者（血液透析患者を含む）にミロガバリンを投与する際のベネフィット・リスクバランスは、上述した正常腎機能、軽度腎機能障害、又は中等度腎機能障害を有する CNeP 患者でのベネフィット・リスクバランスと同様に良好と考える。

表 2.5.6-1　主なベネフィット及びリスクの比較: 日亜 CNeP P3 試験（DB 期）

		プラセボ群	ミロガバリン群
ベネフィット			
週平均疼痛スコア[a]			
14 週時のベースラインからの変化量 (補完後)[b]	最小二乗平均値	−0.52	−1.23
	プラセボに対する最小二乗平均値の差	−	−0.71
	95% CI	−	(−1.08, −0.34)
	P 値	−	0.0001
週平均疼痛スコアレスポンダー率 (14 週時)[a]			
30%以上減少 (%)[b]		18.8	30.7
50%以上減少 (%)[b]		6.0	14.0
SF-MPQ スコア[a]			
14 週時のベースラインからの変化量 (補完後)[b, c]			
VAS[d]		−7.4	−14.1
15 の痛み表現語に関する総スコア		−2.4	−4.8
現在の疼痛強度		−0.3	−0.6
NPSI[a]			
14 週時のベースラインからの変化量 (補完後)[b, c]			
総スコア		−4.5	−12.0
PGIC (14 週時)[a]			
「かなり改善した」以上 (スコア 2 以下) (補完後) (%)[b]		7.4	17.3
「わずかに改善した」以上 (スコア 3 以下) (補完後) (%)[b]		36.9	54.7
ADSIS[a]			
14 週時のベースラインからの変化量 (補完後)[b, c]		−0.35	−1.14
リスク: 発現割合 (%)[e]			
すべての有害事象		55.4	78.1
重度の有害事象		0.7	4.0
中枢神経系有害事象		18.2	40.4
傾眠に関連する有害事象		6.1	31.1
めまいに関連する有害事象		4.1	9.3
意識消失に関連する有害事象		0.0	1.3
体重増加に関連する有害事象		0.7	7.3
浮腫に関連する有害事象		1.4	9.9
肝機能障害に関連する有害事象		2.0	4.0
自殺に関連する有害事象		2.0	1.3

a: mITT 解析対象集団、プラセボ群 N = 149、ミロガバリン群 N = 150
b: 欠測値の補完方法は、表 2.5.4-1、表 2.7.3.3.2-1、表 2.7.3.3.2-2、表 2.7.3.3.2-4、表 2.7.3.3.2-5、及び表 2.7.3.3.2-6 の脚注を参照
c: 14 週時のベースラインからの変化量 (補完後) の平均値
d: プラセボ群 n = 149、ミロガバリン群 n = 149
e: 安全性解析対象集団、プラセボ群 N = 148、ミロガバリン群 N = 151
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.2-1、Table 14.2-97、Table 14.2-108、Table 14.2-112、Table 14.2-116、Table 14.2-145、Table 14.2-148、Table 14.2-206、Table 14.3.1-3、Table 14.3.2-18、Table 14.3.2-23、5.3.5.1-2 Table 14.3.2-1

6.5　補遺

該当なし

6.6 参考文献

1. Dworkin RH, Turk DC, Wyrwich KW, et al. Interpreting the clinical importance of treatment outcomes in chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. J Pain. 2008;9(2):105-21.
2. 日本神経治療学会治療指針作成委員会編. 標準的神経治療: 慢性疼痛. 2010;27(4):595-622.
3. 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, 薬生薬審発 1228 第 1 号 (令和 2 年 12 月 28 日).

7. 参考文献

2.5.1 で引用した参考文献

2.5.1.5 参考文献 参照

2.5.2 で引用した参考文献

該当なし

2.5.3 で引用した参考文献

該当なし

2.5.4 で引用した参考文献

2.5.4.5 参考文献 参照

2.5.5 で引用した参考文献

2.5.5.14 参考文献 参照

2.5.6 で引用した参考文献

2.5.6.6 参考文献 参照