

## 2019年度 薬物治療塾 D コース前期 第 2,3 回目勉強会要旨

開催日時:2019年12月22日(日)、2020年1月26日(日) 13:10~16:20

場所:タワーホール船堀

対象:タリージェ錠® (ミロガバリンベシル酸塩錠)

主な検討資料:医薬品インタビューフォーム(2019年4月改訂 第3版)、審査報告書(平成30年12月4日)、  
申請資料概要

論文名:Mirogabalin for the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain : A randomized, double blind placebo controlled phase III study in Asian patients  
J Diabetes Investig 2019;10:1299-1306

### 検討理由:

- ・ 既存薬(プレガバリン等)との効果、副作用の違いについて把握したい  
(医師からの採用登録申請の理由に、既存薬に比べて副作用が軽減されていると言われている、とあったが、本当か?と意見あった)
- ・ 末梢神経障害性疼痛の評価方法を確認したい(Dコースで疼痛に関する医薬品の評価を行うのは初めて)

## PK 特徴づけシート

医薬品名: タリージェ錠(ミロガバリンベシル酸塩錠)

参照資料: ①IF(2019年4月改訂 第3版) ②審査報告書(平成30年12月4日) ③申請資料概要

### 【PK パラメータ】

- 健常人を対象として実臨床での投与量を投与したデータ、もしくはそれに準じたデータを基本とする
- 体重は60kg、体表面積は1.6 m<sup>2</sup>を標準的値として、/kg、/m<sup>2</sup>のパラメータ値は絶対値にして考察を進める

パラメータ	値	情報源
F	不明	IV データなし
Ae(%)	—	IV データなし
CL <sub>tot</sub> (mL/min)	—	IV データなし
Vd(L)	—	IV データなし
fuP	0.76	①P61 血漿蛋白結合率:血漿中濃度 0.1~10 μg/mL において超遠心法で 23.4%~25.5% ( <i>in vitro</i> ) 中間値 24.45%を用いて fuP=0.76
B/P	0.86	①P62 血漿中濃度に対する全血中濃度の比:0.85~0.87 ⇒ 中間値 0.86 (最終濃度:0.1、1、10 μg/mL、 <i>in vitro</i> )

### 【特徴付け】

パラメータ*	計算値**	基準	分類
Ae	特徴づけできない		不明
Vd	特徴づけできない		不明

EH	特徴づけできない		不明
ER	特徴づけできない		不明
fuP	0.76	$\geq 0.2$	蛋白結合非依存型

\* :B/P、もしくは B/P=0.5 で補正を行った場合は各パラメータに「'」をつけて記載

\*\* :各パラメータの計算は信頼性の最も高い値が算出できる方法で検討を行う。

注 1) fuB の変化率と fuP の変化率は同一となるため、以下、薬物の全血液中非結合形分率 fuB の特徴づけは fuP の値に基づいて行う。

注 2) 分類の基準については目安であり、明確にパラメータを分類するものではない。

#### 【各パラメータの決定因子】

パラメータ	総濃度	パラメータ	非結合形濃度
	決定因子		決定因子
Vd	推定不能	Vdf	推定不能
CLtot	推定不能	CLtotf	推定不能
CLpo	推定不能	CLpof	推定不能
AUC	推定不能	AUCf	推定不能
AUCpo	推定不能	AUCpof	推定不能
CBssave	推定不能	CBssavef	推定不能
CBssave (po)	推定不能	CBssave (po)f	推定不能
t1/2	推定不能		

#臓器機能障害時

#### 【各パラメータの変動因子による変化】

binding insensitive の薬剤であるため、fuB の寄与は小さい。

各パラメータの決定因子が推定できないため変動因子の影響は不明。

#### 【蓄積率】

投与間隔  $\tau = 12\text{h}$

t1/2 の値を使用して算出

#### ①P55(日本人健康成人)

##### 単回経口投与時の薬物動態パラメータ

投与量	n	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr) a)	AUC <sub>inf</sub> (ng·hr/mL)	t <sub>1/2</sub> (hr)
10mg	6	239±51.5	0.79 (0.50~1.00)	640.6±119.8	2.27±0.27
20mg	5	439±72.7	0.55 (0.50~1.00)	1.215±182.0	2.35±0.28

mean±SD

a) 中央値 (最小値~最大値)

用法・用量は 5~15mg/回のため、10mg データを使用

$$t_{1/2}=2.27\text{h}$$

$$\tau = n \cdot t_{1/2} \text{ より } n=12/2.27=5.3$$

$$\text{蓄積係数} = 1 / \{1 - (1/2)^n\} = 1.03$$

## ②P56、③2.7.2 P19-22(米国 P1 単回投与試験)

### 単回経口投与時の薬物動態パラメータ

投与量	n	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr) <sup>a)</sup>	AUC <sub>inf</sub> (ng·hr/mL)	t <sub>1/2</sub> (hr)	CL/F (L/h)	Vz/F (L)
3mg	6	48.6±8.47	1.00 (0.50~1.00)	184.2±21.75	3.31±0.37	16.50±2.131	78.78±13.89
5mg	6	78.3±18.0	1.00 (0.50~2.00)	276.2±26.96	2.96±0.17	18.24±1.755	78.01±8.636
10mg	6	205±64.0	1.00 (1.00~1.50)	614.1±84.02	3.32±0.75	16.55±2.387	80.00±27.20
30mg	6	433±67.9	1.00 (1.00~1.50)	1,682±233.4	3.37±0.26	18.09±2.213	87.97±13.31

mean±SD

a) 中央値 (最小値~最大値)

用法・用量は 5~15mg/回のため、5mg と 10mg の中間値を使用

$$t_{1/2} = (2.96 + 3.32) \div 2 = 3.14\text{h}$$

$$\tau = n \cdot t_{1/2} \text{ より } n=12/3.14=3.8$$

$$\text{蓄積係数} = 1 / \{1 - (1/2)^n\} = 1.08$$

### ・上記の結果と、実データとの比較

#### ②P22 6.2.2 健康成人における検討

日本人健康成人男性(薬物動態評価例数:1日目:6例、7日目:6例)を対象に、本剤 10 又は 15mg/日を 1日2回7日間反復経口投与したと、投与 1 日後の血漿中未変化体の C<sub>max</sub> はそれぞれ 182±25.7 及び 384±87.3ng/mL、AUC<sub>0-12h</sub>はそれぞれ 602.4±104.9 及び 1034±177.3ng·h/mL、投与 7 日後の血漿中未変化体の C<sub>max</sub> はそれぞれ 210±39.4 及び 381±88.0ng/mL、AUC<sub>0-12h</sub> はそれぞれ 601.0±63.68 及び 1057±142.2ng·h/mL であり、反復投与により蓄積は認められなかった。

10mg/日:

$$\text{C}_{\text{max}} \text{ の比 } 210/182=1.15$$

$$\text{AUC の比 } 601/602=0.998$$

15mg/日:

$$\text{C}_{\text{max}} \text{ の比 } 381/384=0.992$$

$$\text{AUC の比 } 1057/1034=1.022$$

→ 蓄積性は認められない

⇒上記結果と実データで一致

**【定常状態到達時間】**

**①P55(日本人健康成人)**

定常状態到達時間=(4~5) × t1/2=(4~5) × 2.27=9.1~11.35h

**②P56、③2.7.2 P19-22(米国 P1 単回投与試験)**

定常状態到達時間=(4~5) × t1/2=(4~5) × 3.14=12.56~15.7h

・上記の結果と、実データとの比較

**①P56(日本人健康成人)、③2.7.2 P28**

日本人健康成人にミロガバリンとして1回10及び15mg(各投与量6例)を1日2回7日間反復経口投与したとき、投与3日目までに定常状態に達し、投与7日目のt1/2は2.43及び2.83時間であった。

**【病態の変化に伴う薬物動態の変化】**

<肝機能低下患者での薬物動態>

**①P58**

正常肝機能者及び肝機能障害患者の薬物動態パラメータ

肝機能障害の程度	n	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr) <sup>a)</sup>	AUC <sub>inf</sub> (ng·hr/mL)	t <sub>1/2</sub> (hr)
正常肝機能者 (軽度肝機能障害患者対照群)	8	261±42.1	1.00 (1.00~1.50)	998±137	3.5±0.8
軽度肝機能障害患者	8	274±63.8	1.00 (0.50~1.50)	886±168	3.2±0.7
正常肝機能者 (中等度肝機能障害患者対照群)	8	273±56.6	1.00 (0.50~1.50)	891±212	3.3±1.2
中等度肝機能障害患者	8	228±31.1	1.00 (1.00~1.50)	972±165	2.9±0.7

mean±SD

a) 中央値(最小値~最大値)

**③2.7.2 P33-34**

**表 2.7.2.2-8 ミロガバリンの血漿中薬物動態パラメータ**

項目(単位)	正常肝機能者 (軽度肝機能障害 患者対照群) (n=8)	軽度 肝機能障害者 (n=8)	正常肝機能者 (中等度肝機能障 害者対照群) (n=8)	中等度 肝機能障害者 (n=8)
C <sub>max</sub> (ng/mL)	261 (42.1)	274 (63.8)	273 (56.6)	228 (31.1)
T <sub>max</sub> (h) <sup>a)</sup>	1.00 (1.00, 1.50)	1.00 (0.50, 1.50)	1.00 (0.50, 1.50)	1.00 (1.00, 1.50)
AUC <sub>last</sub> (ng·h/mL)	981 (139)	866 (169)	872 (220)	940 (170)
AUC <sub>inf</sub> (ng·h/mL)	998 (137)	886 (168)	891 (212)	972 (165)
T <sub>1/2</sub> (h)	3.5 (0.8)	3.2 (0.7)	3.3 (1.2)	2.9 (0.7)

算術平均値(SD)

a: 中央値(最小値, 最大値)

Source: 治験総括報告書(DS5565-A-U120) Table 14.4.9~Table 14.4.12 から作成

<実データから推測される肝機能変化に応じた各パラメータの変化率>

項目 データがあるもので検討	決定因子	肝機能に応じた変化率			推測される変化 ↓、↑、↔
		軽度/正常	中等度/正常	重度/正常	
AUC	-	866/998=0.87	972/891=1.09	-	↔
t1/2	-	3.2/3.5=0.91	2.9/3.3=0.88	-	↔

<添付文書での肝機能変化時の用量調節について>

なし

<考察>

肝機能により AUC はほぼ変化しておらず、CLH の変化は少ないと考えられる。また、binding insensitive の薬剤であるため、遊離型についても変化しないと考えられる。

ただし、重度肝機能障害に関しては測定されておらず、注意が必要である。

<腎機能低下患者における薬物動態>

①P57-58

正常腎機能者及び腎機能障害患者の薬物動態パラメータ

腎機能障害の程度 (CLcr: mL/min)	n	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr) <sup>a)</sup>	AUC <sub>last</sub> (ng·hr/mL)	CLr (L/hr)
CLcr ≥ 90	4	71.2 ± 25.6	1.25 (0.98~2.00)	321 ± 52.5	10.9 ± 1.52
90 > CLcr ≥ 60 (軽度)	6	81.4 ± 29.0	1.74 (0.97~4.00)	422 ± 85.1	7.83 ± 1.61
60 > CLcr ≥ 30 (中等度)	9	76.9 ± 13.3	1.95 (1.03~5.00)	655 ± 144	4.48 ± 1.87
30 > CLcr (重度)	5	118 ± 25.8	2.00 (1.47~5.00)	1,350 ± 259	1.92 ± 0.463
末期腎不全 透析 <sup>b)</sup>	6	101 ± 32.9	4.01 (1.92~5.00)	1,990 ± 916	-

mean ± SD

a) 中央値 (最小値~最大値)

b) 投与 24 時間後から血液透析を 4 時間実施した。

③2.7.2 P29-31

表 2.7.2.2-6 ミロガパリンの血漿中薬物動態パラメータ

項目 (単位)	正常腎機能者 (n=6)	軽度 腎機能障害者 (n=6)	中等度 腎機能障害者 (n=6)	重度 腎機能障害者 (n=6)	末期腎不全 透析患者 (n=6)
AUC <sub>0-48h</sub> (ng·h/mL)	371.5 (62.758)	498.8 (144.82)	669.5 (76.901)	1276 (298.04)	1991 (912.31)
AUC <sub>last</sub> (ng·h/mL)	345.7 (56.279)	472.6 (154.50)	653.8 (71.094)	1274 (302.24)	1988 (915.86)
AUC <sub>inf</sub> (ng·h/mL)	362.4 (57.809)	492.5 (151.10)	675.2 (76.986)	1295 (296.87)	3286 (1625.3) <sup>a)</sup>
C <sub>max</sub> (ng/mL)	77.05 (22.505)	77.57 (29.345)	75.92 (13.891)	112.0 (27.377)	101.0 (32.903)
T <sub>max</sub> (h) <sup>b)</sup>	1.250 (0.98, 2.00)	1.975 (0.97, 4.00)	1.725 (1.03, 5.00)	2.000 (1.47, 5.00)	4.008 (1.92, 5.00)
T <sub>1/2</sub> (h)	2.956 (1.2885)	3.528 (0.84083)	5.590 (0.50047)	7.555 (1.1337)	45.01 (22.994) <sup>a)</sup>
CL/F (L/h)	14.09 (2.2412)	10.91 (3.0639)	7.484 (0.83315)	4.039 (0.94608)	1.836 (0.87761) <sup>a)</sup>
V <sub>z</sub> /F (L)	61.94 (35.429)	53.06 (9.7597)	60.71 (11.077)	44.39 (13.130)	99.34 (28.355) <sup>a)</sup>
Fe <sub>0-48h</sub> (%)	75.32 (5.0853)	64.43 (4.4939)	57.21 (5.8468)	47.84 (13.889)	-
CLr (L/h)	10.34 (1.5393)	6.888 (1.8413)	4.291 (0.37719)	1.881 (0.42376)	-

算術平均値 (SD)

-: 実施せず

a: n = 5

b: 中央値 (最小値, 最大値)

Source: 治験総括報告書 (DS5565-A-J115) Table 15.2-6~Table 15.2-10 から作成

<実データから推測される腎機能変化に応じた各パラメータの変化率>

項目 データがあるもので 検討	決定因子	腎機能変化に応じた変化率			推測される 変化 (↓、↑、↔)
		軽度/正常	中等度/正常	重度/正常	
CLtot/F	-	10.91/14.09=0.77	7.484/14.09=0.53	4.039/14.09=0.29	↓
CLR	-	6.888/10.34=0.67	4.291/10.34=0.41	1.881/10.34=0.18	↓
AUCinf	-	492.5/362.4=1.36	675.2/362.4=1.86	1295/362.4=3.57	↑
t1/2	-	3.528/2.956=1.19	5.590/2.956=1.89	7.555/2.956=2.56	↑

<添付文書での腎機能変化時の用量調節についての記載>

●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 5mg を 1 日 2 回経口投与し、その後 1 回用量として 5mg ずつ 1 週間以上の間隔をあけて漸増し、1 回 15mg を 1 日 2 回経口投与する。

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

●用法及び用量に関連する注意

腎機能が低下している患者では、血漿中濃度が高くなり副作用が発現しやすくなるおそれがあるため、患者の状態を十分に観察し、慎重に投与すること。腎機能障害患者に投与する場合は、次の表に示すクレアチニンクリアランス値を参考として投与量及び投与間隔を調節すること。低用量から開始し、忍容性が確認され、効果不十分な場合は増量すること（「薬物動態」及び「臨床成績」の項参照）。

	腎機能障害の程度 (CLcr : mL/min)		
	軽度 (90>CLcr≥60)	中等度 (60>CLcr≥30)	重度 (血液透析患者を含む) (30>CLcr)
1 日投与量	10~30mg	5~15mg	2.5~7.5mg
初期用量	1 回 5 mg 1 日 2 回	1 回 2.5mg 1 日 2 回	1 回 2.5mg 1 日 1 回
有効 用量	最低 用量	1 回 10mg 1 日 2 回	1 回 5 mg 1 日 1 回
	推奨 用量	1 回 15mg 1 日 2 回	1 回 7.5mg 1 日 1 回

●慎重投与

腎機能障害のある患者（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「薬物動態」及び「臨床成績」の項参照）

<考察>

・腎機能低下に伴い、AUC の上昇、CLtot/F の低下がみられた。CLR の割合が大きいと考えられるが、F の影響や CLH の影響も否定できない。Binding insensitive の薬剤であるため、遊離型の変化率も同様と考えられる。

【薬力学に関する検討】

審査報告書に有効性に関する薬力学についての記載はなし。

## 文献評価シート

論文名 : Mirogabalin for the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain : A randomized, double blind placebo controlled study in Asia

項目	総合評価	記載場所・評価理由など
<p><b>Introduction</b></p> <p>1. 研究目的の記載があるか。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・糖尿病性末梢神経障害の罹患率が記載されている。</li> <li>・現在の第一選択薬（プレガバリン、ガバペンチン）は全ての患者に有効ではなく有害事象も問題になっている。</li> <li>・ミロガバリンは DPNP と帯状疱疹後神経痛に対して有効。</li> <li>・第Ⅱ相試験で、アメリカ人対象でミロガバリンの有効性と糖尿病性末梢神経障害(DPNP)関連の睡眠障害の軽減が認められた。</li> <li>・DPNP を有するアジア人患者にミロガバリンを投与した際の効果と安全性を検証する。</li> </ul>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>INTRODUCTION P1300 左上3行目から</p>
<p>Introduction の限界点</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・既存薬（プレガバリン、ガバペンチン）の限界を述べているが、本試験はプラセボとの比較試験であり、既存薬との比較ではなく、目的が明確ではない。</li> <li>・3用量を設定した目的については言及されていない。</li> </ul>		
<p><b>Method</b></p> <p>2. 試験デザインの記載があるか。割り付け比を含む。</p> <p>DPNP の治療に関する無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験 多施設共同試験（アジア） 安全性→独立した委員会によって定期的に評価</p> <p>割り付け比 プラセボ群:ミロガバリン群 15mg : 20mg : 30mg=2:1:1:1 ADPS6 未満と 6 以上で層別化解析</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>METHODS Study design 1 行目から</p> <p>割り付け比 METHODS Study design 4 段落目</p>
<p>3. 参加者の適格基準について、組み入れ基準（inclusion criteria）や除外基準（exclusion criteria）の記載があるか。</p> <p>組み入れ基準 DPNP 患者</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・20 歳以上の I、II 型糖尿病</li> <li>・スクリーニング時よりも 6 か月前には抹消性対称性多発神経障害と診断された患者</li> <li>・無作為化時、SF-MPQ の VAS:40mm 以上</li> <li>・無作為化時、過去 7 日間の 11 点の数値評価尺度で、ADPS:4 以上</li> </ul> <p>除外基準</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・スクリーニングあるいは無作為化時、VAS:90 以上</li> <li>・観察期間中 ADPS:9 以上</li> <li>・スクリーニング時、HbA1c:10%超える</li> <li>・スクリーニング時、Cer:60mL/min 未満（Cockcroft-Gault 式）</li> </ul>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>METHODS Study design 2 段落目から</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・腎機能障害がある患者は除外</li> <li>・痛みの訴えが強いが重症度が高い患者は除外</li> <li>・血糖コントロールが比較的安定している患者が対象</li> </ul>
<p>4. 再現可能となるような詳細な各群の介入（治療やプロトコール）について記載があるか。</p> <p>観察期間 1 週間 投与期間 14 週間 漸増期 1~2 週間 固定容量期 12~13 週間 投与終了後観察期間 1 週間</p> <p>15 mg /day 1 週目に 5 mg /day（1 日 1 回眠前） 2 週目に 10 mg /day（1 日 1 回眠前） 3 週目以降は 15mg/day（1 日 1 回眠前）まで漸増 プラセボ錠剤が朝に投与</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>割り付け比 METHODS Study design 5 段落目</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・コンプライアンス確認方法が不明</li> <li>・データ集種は患者がつける日誌のため主観的評価</li> <li>・服用時の統一がされていない（食前か食後）</li> <li>・ブラインド方法、薬偽薬記載がない</li> <li>・生活状況やリハビリについて</li> </ul>

<p>20 mg /day 1週目に 10 mg /day (1回 5mg 1日2回朝・眠前) 2週目に 20 mg /day (1回 10mg 1日2回朝・眠前) 3週目以降は上記投与方法を維持</p> <p>30 mg /day 1週目に 10 mg /day (1回 5mg 1日2回朝・眠前) 2週目に 20 mg /day (1回 10mg 1日2回朝・眠前) 3週目以降は 15mg/day (1回 15mg 1日2回朝・眠前)</p> <p>併用薬 アセトアミノフェンを必要に応じて頓用使用禁止薬</p> <p>睡眠剤 (超短期除外)、抗てんかん薬、オピオイド、抗不安薬、プレガバリン、セロトニン製剤</p>		<p>の記載なし ・食事との関係 記載なし</p>
<p>5. 事前に特定され明確に定義された主要 (副次的) 評価項目 (primary endpoint、secondary endpoints) について記載があるか</p> <p>評価項目は試験目的を達成するために適切と考えられるか。</p> <p>&lt;主要評価項目&gt; ●第 14 週の平均疼痛スコア (ADPS)のベースラインからの変化量</p> <p>&lt;副次評価項目&gt; ●ADPS の 50%レスポonder率 ●SF-MPQ の VAS ●平均睡眠障害スコア (ADSIS) のベースラインからの変化 ●患者の全般的な状態変化 (PGIC) の変化</p> <p>定義づけ： ADPS：過去 7 日間での平均的疼痛スコア 患者が起床後、朝の服薬前に 24 時間を振り返り NRS をもとに 11 段階の数値で痛みを評価する (0 は痛みなし、10 が想像しうる最大の痛みを示す) SF-MPQ の VAS：範囲 0~100mm(数値が高いほど痛みが強いことを示す) レスポonder率：平均疼痛スコア ADPS がベースラインから 50%以上改善した患者の割合をレスポonder率とした ADSIS：患者報告による 1 週間の平均の睡眠障害(0 は痛みによる睡眠の妨げなし、10 は痛みにより完全に睡眠が妨げられた) PGIC：患者の全般的な状態の変化全体的な変化を 7 段階で評価 1 は非常に改善した、7 は非常に悪化した)</p>	<p>■Y □N □NA</p>	<p>Efficacy assessments 1 段落目から</p> <p>secondary endpoints 8 行目</p>
<p>6. 疾患の重症度の判定は客観的な方法、基準であるか。</p>	<p>■Y □N □NA</p>	<p>NRS、VAS に従った患者本人の評価を日誌から情報をとっている 主観的評価ではあるが、評価方法に関しては問題ないのではないかとの意見あり</p>
<p>7. 試験開始後のアウトカムの変更がある場合、変更内容と理由の記載があるか。</p>	<p>□Y □N ■NA</p>	<p>変更なし</p>
<p>8. どのように目標症例数が決められたかの記載があるか。</p> <p>α、検出力、事前に設定した差などの必要な数値、両側 (片側) 検定についての記載を含む。</p> <p>ADPS のベースラインからの変化量の差：0.6 (SD:1.8) 1-β：90% α：0.05</p>	<p>■Y □N □NA</p>	<p>Statistical analysis 1 行目～</p>
<p>9. 事前に設定した差について、その根拠の記載があるか、またそれは臨床的に意味があるものか。</p>	<p>□Y ■N □NA</p>	<p>第Ⅱ相臨床試験では ADPS の差を 1.0 としている</p>



統計上判定される有意な差が臨床上的の意味のある差と一致するようにプロトコールが組み立てられていることが望ましい。		
10. 中間解析が行われた場合、中止基準についての記載があるか。	<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input checked="" type="checkbox"/> NA	中間解析は行わない
11. ブラインドについての記載があるか(患者、介入者、アウトカム評価者、データ解析者)。ブラインドの方法を含む。	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	記載なし
12. 主要・副次的アウトカムの群間比較に用いられた統計学的手法の記載があるか。適切な方法が選択されているか。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P1301
13. 資金提供者と他の支援者(薬剤の供給者など)の記載があるか。資金提供者の役割の記載を含む。  資金提供元と利害関係のない研究者が試験をデザインし、データ解析も利害関係のない者が行うことが望ましい。  第一三共から資金提供を受けた。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	ACKNOWLEDGMENTS p1305 4行目～
<b>Methodの限界点</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>・神経障害という症状を評価する方法が客観的なものでなく、患者にゆだねられている。</li> <li>・設定された差のもつ意味が明確になっておらず、11段階中の0.6の差をもって臨床的な意味があるかは不明。</li> <li>・著者が、Masayuki Baba: 第一三共からコンサルタント料と講演料を受けている、Norimitsu Matsui、Masanori Kuroha、Yosuke Wasaki、Shoichi Ohwada が第一三共の従業員である。</li> <li>・生活環境に関する調査の記載はない。</li> </ul>		

<b>Results</b>		
14. 各群について、ランダム化割付けされた人数、意図された治療を受けた人数、主要アウトカムの解析に用いられた人数の記載があるか。フローチャートの図示を含む  n=834(Randomized) n=824(mITT)	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	RESULTS Patients p1301 1行目～ p1302 Figure 1
15. 各群について、試験に登録したが最後まで治療を終了しなかった参加者(脱落者)や追跡不能者が理由とともに記載されているか。その人数は結果に影響をあたえるものではないか。  転居など治療とは無関係のもの、副作用による途中辞退など有効性や安全性評価に影響のあるものとの区別。途中で試験を脱落した被験者の数、質などが比較群間で同じか、最終的に最初に割り付けられたバランスが維持されているかの確認。長期治療の場合は15%未満、短期治療は10%未満が許容範囲	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	RESULTS Patients p1301 8行目 The most～ 9.5%  ・30mg で有害事象が多い(10/166人)
16. 参加者の募集期間と追跡期間を特定する日付の記載があるか。  2015.1.24～2017.6.29	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	METHODS Study design p1300 3行目
17. 試験が終了した日付、または中止した場合にはその日付と理由の記載があるか。	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	
18. 各群のベースラインにおける人口統計学(demographic)の記載があるか。臨床的特徴を示す表を含む。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	Patients  p1302 Table 1  ・男性72% 日本人72%と偏りがある ・DPNP罹患期間: 36カ月 ・年齢は65歳未満が多い ・民族差はある可能性
19. 有効性・安全性の各解析における解析集団(分母となる数)の記載があるか。  ITT、FAS、PPSなど適切な解析集団が選択されているか。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	p1302 Table 1  mITT
20. 主要・副次エンドポイントのそれぞれについて、各群の結果と介入による効果-リスク比(ハザード比)が信頼区間とともに記載されているか。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	RESULTS Efficacy

<p>平均値（中央値）を記載する際、標準偏差（レンジ、四分位値）も記載しているか。</p>		<p>p1301 2行目～</p> <p>Figure2 SEで記載</p>
<p>21. 解析で得られるP値が記載されているか。</p> <p>有意差あり、有意差なしが判定されたP値がどの程度であるか評価するため重要な情報。</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>RESULTS Efficacy p1301 2行目～</p>
<p>22. 治療によって発生した可能性のある、各群の重要な有害作用の記載があるか。</p> <p>副作用、有害事象の定義と確認方法は適切か。</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>Safety and tolerability</p> <p>Medical Dictionary for Regulatory Activies</p>
<p>Result の限界点</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・既存治療で問題となっている副作用（めまい、眠気）は用量依存的に増えており、既存治療の代替になり得るとまでは言い難いか。</li> <li>・65歳以下が半数であり、CCr99mL/min、体重69kgと体格がよく腎機能障害のない患者が中心であるが、糖尿病患者の場合腎障害を併発している患者も多く、一般的な患者層に該当しない可能性がある。</li> </ul>		

<p><b>Discussion</b></p>		
<p>23. 臨床的重要性と統計的有意差の違いを区別しているか</p> <p>統計的な有意差あり（なし）の判定と共に、試験結果は事前に設定した差を確保しているか。得られた差に対する臨床的意義について考察されているか。</p>	<p><input type="checkbox"/>Y <input checked="" type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>Discussion P1304 右2段落目6行目～</p> <p>統計的には30mg群で有意差あり 事前に設定された差(0.6)は認められていない 臨床的な意義については考察されていない</p>
<p>24. 試験結果の一般化について、外的妥当性や適用性の記載があるか。</p> <p>試験に組み込まれた集団の背景を考慮して、どのような集団に対して治療が適用可能かなど。</p>	<p><input type="checkbox"/>Y <input checked="" type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>Discussion ・重症度や罹病期間などの糖尿病患者の背景についての記載はなかった</p>
<p>25. 試験の限界について記載があるか。</p> <p>除外された患者についての記載あり</p> <p>① スクリーニング時 or ランダム化時の SF-MPQ の VAS90mm 以上の患者</p> <p>② 観察期間中の日々の疼痛スコアが 9 以上の患者 これらの基準が、ADPS のベースラインを低下させていた可能性を提示している。</p> <p>バイアスの可能性、試験精度の問題、解析上での問題、今回のデザインでは明確にできない内容の問題など</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・登録患者は日本人が多かった</li> <li>・腎機能低下患者での検証はされていない</li> <li>・観察期間が14週間 さらに長期間の観察期間が必要</li> </ul>	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>Discussion 第2段落の9行目～</p> <p>下4行～</p>
<p>26. 結論は目的と合致しているか。研究結果で得られたことから結論が導かれているか。</p> <p>今回の研究結果のみに基づいて導かれるべきで、他の試験結果を引用して結論を導くのは不適。</p>	<p><input type="checkbox"/>Y <input checked="" type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>Discussion ・プレガバリン 300mg/日とプラセボ比較試験をもとに、結論が導かれている？</p> <p>ミロガバリンはプレガバリンと比べて有効性と安全性のバランスが取れた薬剤であることの記載がある。</p>

<p>Discussion の限界点</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・難治性の DPNP 患者は含まれていない</li> <li>・糖尿病患者は高齢者が多く同時に腎機能障害を併発している場合が多いが、腎機能障害患者は考慮されていない。また、慢性疾患のため服用期間は長期化すると思われる。観察期間が14週間とやや短かった。</li> <li>・疼痛が極端に重度の患者を除外しており、それがADPSのベースラインを下げている可能性がある。 スクリーニング時 or ランダム化時の SF-MPQ の VAS90mm 以上の患者</li> </ul>		
---	--	--

観察期間中の日々の疼痛スコアが9以上の患者

・米国の第II相試験では、プレガバリンよりもミロガバリンのほうが有効性と安全性のバランスが良いとされているが、本試験は全員アジア人で、その内ほとんどが日本人である。

・めまい、眠気等は用量依存的に増えているが、別の試験からプレガバリンと比べて頻度が低いことを述べており、既存薬に比べて優れているとは言えないのではないかと。

・得られた差（ADPSの0.5の低下）についての臨床的意義については言及されていない。

Y：はい、N：いいえ、NA：Not Applicable 該当しない

## 審査報告書評価シート

医薬品名：タリージェ錠

参考資料：審査報告書（平成30年11月16日）、添付文書（2019年4月改訂（第2版））、医薬品リスク管理計画書（令和元年5月）

### <承認審査の評価>

#### ①審査の概要

##### 1. 有効性

糖尿病性末梢性神経障害性疼痛（DPNP）及び帯状疱疹後疼痛（PHN）以外の末梢性神経障害性疼痛患者における有効性について

#### 申請者

p.39～41（7.R.1.1 J303試験及びJ304試験の計画時に検討した内容について）

神経障害性疼痛は体性感覚系神経の損傷や疾患により引き起こされる痛みと定義され、DPNPおよびPHNはともに末梢の知覚神経の障害及び変性が認められ類似の疼痛症状を呈する。また、同じ作用機序有するプレガバリンではDPNP及びPHNに対して疾患にかかわらず同様の有効性安全性を示した。

p.63～（7.R.5 効能・効果について）

欧州における疼痛治療薬の臨床評価ガイドラインでは末梢性神経障害性疼痛の効能を取得するためには2つ以上の病態において有効性を検討する必要があると規定されている。

#### 機構

p.63～末梢性神経障害性疼痛に含まれる各疾患に由来する疼痛は体性感覚神経系の障害に起因し、同様の機序により発現すると考えられる本剤は脊髄後角に作用することを踏まえると、海外ガイドラインを参考とし末梢性神経障害性疼痛に含まれる複数の疾患における臨床試験の対象疾患としてDPNP及びPHNを選択したことに問題はない。その上で、本剤30mg/日で有効性が認められたことを踏まると、ほかの末梢性神経障害性疼痛の原因となる疾患に由来する疼痛に対しても有効性は期待される。効能効果を末梢性神経障害性疼痛とすることに問題ない。また、作用機序よりカルシウムチャンネル $\alpha 2\sigma 1$ サブユニットに対するリガンドはカルシウムチャンネルの機能を抑制することで神経伝達物質の放出を抑制すること、DPNP及びPHN共に体性感覚神経系の障害が認められることに起因する病態であることを踏まえると、他の末梢性神経性障害性疼痛の原因となる疾患に由来する疼痛に対して有効性が期待される。

添付文書における記載（該当箇所があれば抽出）

【効能・効果】末梢性神経障害性疼痛

#### 意見

末梢性神経障害性疼痛の原因となる疾患に対する代表疾患としてDPNP及びPHNに限定せず効果が期待されることであるが、実臨床における効果は不確定ではないかとの意見あり。

## 主要評価項目の解析方法について

### 申請者

#### P46 7.R.3.1 主要評価項目の解析方法について

現実的に近い状況を想定した上で治療効果を評価することが望ましいと考え、治験薬の投与を継続できない治験中止例については、治験薬投与を継続したと仮定するのではなく、中止時以降は治験薬の投与なしに試験を継続したと仮定して投与 14 週時点での疼痛改善効果を評価することが適切と考えた。なお、中止後に治験薬以外の疼痛治療薬が投与される可能性もあるものの、両試験では中止後の併用薬情報及び疼痛スコアを収集していなかった。このため、治験薬投与期間中の併用禁止薬は中止後も併用禁止とする状況を想定して有効性を評価することとした。

MNAR の欠損メカニズムの仮定の下、pattern mixture 法を用いてデータを補完し解析した。中止後は治験薬を投与しない状況下での試験を継続したと仮定して中止直後の ADPS データが中止直前よりも悪化するよう補完しており、適用可能な補完方法としては、適切であった。

### 機構

p.46～有効性評価について、J303 及び 304 試験の主要解析について、治験薬投与中止のデータ収集を行わない計画としたことに基づいて治療効果の評価方針及び解析計画が計画されたが、本来であれば評価すべき治療効果をあらかじめ検討したうえで、それに基づき解析計画及びデータ収集の方法を計画すべきであった。しかし、治験中止後に投与される疼痛治療薬の効果も含めて評価するのではなく、治療中止後は治験薬なしで試験を継続したと仮定して評価することは許容範囲である。

慢性疼痛患者における治験薬中止後の疼痛スコアの推移については十分な根拠が存在せず、予測することは困難である。このことから、疼痛スコアの推移に関して主要解析とは異なる想定に基づいた解析も実施して評価したことは適切である。また、主要解析とその他の解析結果で同様の結果が得られたことから、主要解析の結果から得られた結論に大きな問題はない。

### 添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

なし

### 意見

中止例の扱いについて議論されているが解析計画が複雑なものとなっている印象がある。

## 2. 安全性

### 中枢神経系の有害事象

#### 申請者

p.49 プラセボと比較して本剤群における発現割合が高くなる傾向が認められたこと、主に認められた有害事象は傾眠、浮動性めまいであったこと、投与初期に発現割合が高い傾向が認められたこと、DPNP 及び PHN を対象とした試験において発現割合に大きな差異は認められなかったことを説明した。

めまい、傾眠及び意識消失により重大な事故につながる可能性があることから、添付文書においてめまい、傾眠及び意識消失の発現について注意喚起を行うとともに、高齢者に対しては慎重に投与を行うよう注意喚起することを説明した。

#### 機構

P50 中枢神経系の有害事象のリスクについては、製造販売後に引き続き情報収集する必要がある。

#### 添付文書における記載

【慎重投与】(2)高齢者

【重要な基本的注意】

(1)めまい、傾眠、意識消失等が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。特に高齢者ではこれらの症状により転倒し骨折等を起こすおそれがあるため、十分に注意すること

#### 意見

高齢者は腎機能も低下している可能性が高く、腎機能低下患者は臨床試験から除外されていることから、引き続き情報収集する必要があるとする機構の意見は妥当。

臨床試験では腎機能障害のある患者は除かれており、高齢者は腎機能の評価も併せて十分な注意が必要である。

#### 心疾患系の有害事象

##### 申請者

p.52 J303 試験(長期投与)溺死について

本臨床試験において、自殺以外の死亡例は、J303試験において20mg/day群で2例、長期投与で1例認められた。その内、治験責任医師は長期投与での1例を本剤と因果関係あり判断した。

しかし、申請者は本剤と因果関係なしと判断した。理由は2点あり、1点目は本剤には中枢神経系の有害事象を認めておらず、中枢神経系症状による溺死の可能性は低いこと、2点目は死亡した患者は高齢の糖尿病患者であり、ヒートショックの多い冬季であったことである。

##### 【死亡例概要】

###### ① J303試験において20mg/day群1例目

投与39日目にベッドで死亡。合併症として冠動脈の粥状硬化症・慢性虚血性心疾患・心拡大等があり。本剤治験参加前に前壁心筋梗塞と冠バイパス移植片粥状硬化症が発現していた。

###### ② J303試験において20mg/day群2例目

投与50日目の夜、自宅のバスタブで死亡。ヒートショックが生じやすい冬季であった。治験薬は朝に服用し夕に内服していない。高齢の糖尿病患者であった。

###### ③ J303(長期投与)での1例

投与249日目に最終投与し、250日目に浴室で死亡。本剤が中枢神経系に作用すること・治験薬内服後に死亡であることから因果関係ありと治験責任医師が結論づけた。

##### 機構

臨床試験の結果を踏まえると、本剤による心血管への影響は大きくない。一方で、本剤投与群のみに死亡例を認めていることを踏まえ、本剤による血管系への影響が関与する可能性も含めて検討したところ、本剤の作用機序や死亡が認められた被検者における合併症の素因、本剤が突然死のリスク因子に影響を及ぼす可能性に関する考察を踏まえると、死亡例が本剤のみで認められた要因及び本剤との因果関係について結論付けることはできないと判断した。現時点で特定の患者に対して投与を制限すること等の注意喚起を行う必要はない。しかしながら、臨床試験において死亡例を認めたことについては添付文書において情報提供すべきである。

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

##### 10.その他の注意

(2)日本を含むアジアで実施した国際共同プラセボ対照試験において、死亡例が本剤投与群1,227例中2例(0.16%)で報告され、プラセボ群721例では報告はなかった。本剤投与群の死亡例はいずれも糖尿病性末梢神経障害性疼痛の患者であった。

#### 意見

死亡と本剤との因果関係は不明だが、情報提供を行うことは妥当である。

#### 耐糖能異常について

##### 申請者

P.55 J303(長期試験)において、プラセボ群に比べ本剤投与群の方が血糖値とHbA1cの値が高値になる傾向がある。p値は不明。糖尿合併症については因果関係なし。

##### 機構

血糖値、A1cの変動を認めたことを踏まえ、糖尿合併症の影響について製薬企業について情報提供を求めた。製薬会社の返答は、腎機能障害や糖尿病性網膜症については全て非重篤であり、因果関係のあるような重篤な有害事象を認めていなかったことを踏まえると、添付文書において注意喚起を行わないことは許容範囲との判断。

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

【副作用】(2)その他の副作用 糖尿病(HbA1c上昇、血糖値上昇)

##### 意見

食事、運動療法に関する記載がないため、本剤による影響か糖尿病の悪化によるものか原因は不明。耐糖能異常の可能性については注意喚起してもよかつたのではないか。

#### 腎機能低下患者への安全性

##### 申請者

p.27～30(p.27 表 29)軽度腎機能障害患者では用量調節を不要とし、中等度腎障害患者では用量を1/2に減量して初期用量を1回2.5mg1日2回、最高用量を1回7.5mg1日2回、重度腎機能障害患者では1回あたり用量を1/2へ減量し投与間隔を2倍として初期投与量を1回2.5mg1日1回、最高投与量を1回7.5mg1日1回とした。

##### 機構

PPKモデルの対象となった被験者のデータは信頼できる推定値を得るために十分な程度に収集できているとはいいい難く、シミュレーションにより末期腎不全被験者における用量調節の適切性、透析後の補充療法の要否について議論することに限界がある。

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

<用法・用量に関連する使用上の注意>

	腎機能障害の程度(CLcr : mL/min)			
	軽度 (90>CLcr≥60)	中等度 (60>CLcr≥30)	重度 (血液透析患者を含む) (30>CLcr)	
1日投与量	10～30mg	5～15mg	2.5～7.5mg	
初期用量	1回5mg 1日2回	1回2.5mg 1日2回	1回2.5mg 1日1回	
	最低 用量	1回10mg 1日2回	1回5mg 1日2回	1回5mg 1日1回
有効 用量	推奨 用量	1回15mg 1日2回	1回7.5mg 1日2回	1回7.5mg 1日1回

##### 意見

腎機能障害患者における安全性及び有効性については、引き続き情報収集する必要があるとする機構の意見は妥当。

#### 乱用・依存性及び離脱の有害事象について

##### 申請者

p.59～乱用・依存性及び離脱の有害事象について

・同作用機序を有するプレガバリンは身体依存・精神依存を起こすことが知られており、米国において規制物質法のスケジュールVに指定されている。

・後観察期に認められた本剤の有害事象は離脱症状であり、重篤な事例は認めなかった。また、発現頻度も少なかった。

上記を踏まえ添付文書には特段注意喚起を行う必要はないと考えることを説明した。また、後観察期において重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象に明らかな退薬症候を示唆する事象は認められなかった。

**機構**  
 長期試験の後期間に有害事象の発現割合が高いため離脱症状が現れる可能性について情報提供する必要がある。

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)  
**【重要な基本的注意】**

・本剤による神経障害性疼痛の治療は原因療法ではなく 対症療法であることから、疼痛の原因となる疾患の診断及び治療を併せて行い、本剤を漫然と投与しないこと。

・本剤の急激な投与中止により、不眠症、悪心、下痢、食欲減退等の離脱症状があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと。

**意見**  
 J303及び304臨床試験において、本剤を中止する際には漸減期間は設定されなかった。また、離脱症状の報告はなかった。

離脱症状と考えられる典型的な症状(不眠、悪心、頭痛、下痢、振戦、血圧低下等)が長期投与試験において少なくとも認められている。このため、添付文書において注意喚起を行い、情報収集に努める必要がある。

### 3. その他

#### 腎機能障害被験者における用量調整の必要性について

申請者

●PPK解析

下の用量を 14 日間投与し、血漿中未変化体濃度をシミュレーション

本剤 15mg/回を 1 日 2 回

- ・腎機能正常患者 (CLcr ≥ 90mL/min)
- ・軽度腎機能障害患者 (60mL/min ≤ CLcr < 90mL/min)

本剤 7.5mg/回を 1 日 2 回

- ・中等度腎機能障害患者 (30mL/min ≤ CLcr < 60mL/min)

本剤 7.5mg/回を 1 日 1 回

- ・重度腎機能障害患者 (15mL/min ≤ CLcr < 30mL/min)
- ・末期腎不全患者(血液透析非導入、5mL/min ≤ CLcr < 15mL/min)
- ・末期腎不全患者(血液透析導入)

C<sub>max,ss</sub>、AUC<sub>0-24h,ss</sub> の腎機能正常患者に対する変化率

	C <sub>max,ss</sub>	AUC <sub>0-24h,ss</sub>
軽度腎機能障害患者	20%増加	35%増加
中等度腎機能障害患者	29%減少	6%減少
重度腎機能障害患者	32%減少	32%減少
末期腎不全患者(血液透析非導入)	20%減少	6%(増加?減少?)
末期腎不全患者(血液透析導入)	9%増加	32%増加

●DPNP 患者対象第Ⅲ相試験、PHN 患者対象第Ⅲ相試験(有効性)

腎機能正常被験者では軽度腎機能障害被験者と比較して投与第 14 週の ADPS のベースラインからの変化量の群間差が縮小する傾向が認められたが、副次評価項目も踏まえると一定の有効性は期待できると考える。

●有害事象

J304 試験において傾眠、浮動性めまい及び末梢性浮腫が軽度腎機能障害被験者において多い傾向が認められたが、重度の事象は DPNP 患者対象第Ⅲ相試験の軽度腎機能障害被験者の各 1 例に発現した浮動性めまい及び末梢性浮腫のみであった。さらに、DPNP/PHN 腎機能障害対象試験における有害事象の発現割合は、中等度腎機能障害被験者で 83.3%(25/30 例)及び重度腎機能障害被験者で 80.0%(4/5 例)認められ、主な事象は、鼻咽頭炎(中等度腎機能障害被験者 6 例、重度腎機能障害被験者 2 例、以下同順)、傾眠(4 例、0 例)であった。

軽度腎機能障害患者では用量調整を不要とし、中等度腎機能障害患者では用量を 1/2 に減量して初期用量を 1 回 2.5mg 1 日 2 回、最高用量を 1 回 7.5mg 1 日 2 回、重度腎機能障害患者及び末期腎不全患者では 1 回あたりの用量を 1/2 に減量し、投与間隔を 2 倍として初期用量を 1 回 2.5mg 1 日 1 回、最高用量を 1 回 7.5mg 1 日 1 回とすることについて添付文書において注意喚起を行うことが適切であり、末期腎不全患者における血液透析実施後の補充療法は不要と考える。

機構

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

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

【用法・用量に関連する使用上の注意】

腎機能が低下している患者では、血漿中濃度が高くなり副作用が発現しやすくなるおそれがあるため、患者の状態を十分に観察し、慎重に投与すること。腎機能障害患者に投与する場合は、次の表に示すクレアチニンクリアランス値を参考として投与量及び投与間隔を調節すること。低用量から開始し、忍容性が確認され、効果不十分な場合は増量すること。

		腎機能障害の程度(CLcr : mL/min)		
		軽度 (90>CLcr≥60)	中等度 (60>CLcr≥30)	重度 (血液透析患者を含む) (30>CLcr)
1 日投与量		10~30mg	5~15mg	2.5~7.5mg
初期用量		1 回 5 mg 1 日 2 回	1 回 2.5mg 1 日 2 回	1 回 2.5mg 1 日 1 回
有効 用量	最低 用量	1 回 10mg 1 日 2 回	1 回 5 mg 1 日 2 回	1 回 5 mg 1 日 1 回
	推奨 用量	1 回 15mg 1 日 2 回	1 回 7.5mg 1 日 2 回	1 回 7.5mg 1 日 1 回

意見

- ・J304 試験で傾眠、浮動性めまい及び末梢性浮腫が多い傾向ではあるが、J303 試験ではその傾向がみられていないことから、現時点の検討結果のみでは軽度腎機能障害患者の用量調整の必要性や安全性などについて不明確であると考えられる。
- ・腎機能障害患者における有効性について、上記の記載では不明確と思われる。
- ・腎機能障害患者については、製造販売後に引き続き情報収集が必要とする機構の意見が妥当と思われる。



## J303 及び J304 試験での主要評価項目結果から用量設定について

### 申請者

p.41～J304 試験ではすべての投与量群で有効性が認められた。一方で J303 試験では本剤 30mg/日のみで有効性が認められた。(p.34 表 34) 用量について

・両試験ではプラセボとの差及び有効性が認められた用量が異なっていたが、ベースラインの ADPS(平均値)は J303 試験では 5.58、J304 試験では 5.71 でありベースラインの違いが影響していると考えられること、また、腎機能正常及び軽度腎機能障害被験者の内訳は J303 試験でそれぞれ 53.3%、46.6%、J304 試験でそれぞれ、30.7%、69.1%であり、腎機能の違いが影響を与えることが考えられる。

p.49 慢性疼痛患者対象としたプラセボ対照試験においてはベースラインからの疼痛スコアが高いほど分析感度が高くなると報告されていることから、ADPS のベースライン値が低い集団ではプラセボとの群間差が小さくなったと考えられること、CLcr90mL/min 以上の被験者では CLcr60 以上 90mL/min 未満の被験者と比較して本薬血漿中未変化体の暴露量が低いこと ADPS の変化量に影響を及ぼした可能性があるものの、少なくとも 30mg/日群ではいずれの部分集団でもプラセボ群より大きな改善が認められた。このことから、一定の有効性は期待できると説明した。

### p.64～7.R.6.2 維持用量及び最高用量について

・日本神経治療学会の治療指針では中等度以上の疼痛改善が疼痛スコアのベースラインからの 30%以上の改善である。

・一方、慢性疼痛では一般的に疼痛スコアが 4 以上を中等度の疼痛、4 未満を軽度の疼痛と分類することが多く、痛みの感じ方は個人差が大きいものの疼痛スコアを 4 まで低下させることは臨床的な意義が大きいと考えられている。

・J303 試験では第 14 週時点での ADPS4 未満となった被験者割合は 37.6%であった。

以上から、最大の疼痛改善効果が期待できる本剤 30mg/日が維持用量として選択され、20mg/日を維持用量とすることは困難と考えるものの、長期間の疼痛管理を考慮すると忍容性の観点から 20mg/日の投与が望ましい場合が想定されることを説明した。

### 機構

p.43～J303 試験及び J304 試験において、本剤 30mg/日では有効性が認められたことを踏まえると、DPNP 及び PHN に有効性を示すと考えることは可能である。

p.66 一部の患者集団において本剤 20mg/日の有効性が示唆されることから一定の有効性が示唆される用量である。

p.72 提示された臨床試験の結果から本剤の投与対象となる末梢性神経障害性疼痛を有する患者には高齢者が多く含まれることを踏まえると 30mg より低い用量設定とすることに意義がある。

### 添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

【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5mgを1日2回経口投与し、その後 1回用量として5mgずつ1週間以上の間隔をあけて漸増し、1回15mgを1日2回経口投与する。なお、年齢、症状により1回10mgから15mgの範囲で適宜増減し、1日2回投与する。

### 意見

30mg/日投与群では、J303及び304試験で共に統計学的に有意差が認められた結果となった。30mgが適切な維持量である。

しかし、20mg/日投与も維持量とした根拠が試験結果から導かれているのかが不明瞭だと考えた。高齢者であることが減量すべき理由となるのかは不明である。

長期試験から20mgの有効性が導かれているのであれば、有効性があるとはいいいにくい。

#### 4. 審査医薬品はどのような臨床的位置づけになっているか

申請者
カルシウムチャネル $\alpha_2\delta$ サブユニットリガンドとして、末梢性神経障害性疼痛の治療における第一選択薬の一つになり得る。 ・米国のDPNP患者対象第Ⅱ相試験におけるADPSのベースラインからの変化量で本剤20mg群、30mg群ではプラセボ群と有意差が認められ、プレガバリン群はプラセボ群と同程度であった。 ・プレガバリンのDPNP及びPHN患者を対象とした第Ⅲ相試験におけるADPSのベースラインからの変化量と本剤のDPNP患者対象第Ⅲ相試験及びPHN患者対象第Ⅲ相試験における群間差はプレバガリンの第Ⅲ相試験と同程度であった。 ・安全性において認められた有害事象はプレガバリンと同様であり、発現割合は同程度であった。
機構
本邦における末梢性神経障害性疼痛の治療において、治療の選択肢の一つを提供するものとする。
添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)
なし
意見
米国で実施されたDPNP患者対象の第Ⅱ相試験におけるADPSのベースラインからの変化量は、本剤20mg/dayと30mg/dayでプラセボと有意差を認めたが、プレガバリンは有意差を認めていないことから、既存薬以上の効果を期待できる可能性があるとしているが、第Ⅱ相試験の結果であり、探索的試験であるため、今後も検討が必要。第Ⅲ相についてもプレガバリンとは直接比較を行っておらず、プレガバリンとの有効性安全性の際については不明である。

#### ②医薬品リスク管理計画書の安全性検討事項における評価

##### 1. 重要な特定されたリスク

項目(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)
評価(企業とPMDAでのやりから適切に評価されているかなどを検討)
妥当

##### 2. 重要な潜在的リスク

項目(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、依存症)
評価(企業とPMDAでのやりから適切に評価されているかなどを検討)
妥当

##### 3. 重要な不足情報

項目(腎機能低下者での安全性)
評価(企業とPMDAでのやりから適切に評価されているかなどを検討) 眩暈、傾眠の発現率、重篤性等の発現状況を指標として腎機能別の安全性を検討することは妥当である。 高齢者の安全性についても不足情報に加えてよかったのではないか。

#### 有効性に関する検討事項

糖尿病性末梢神経障害性疼痛及び帯状疱疹後神経痛以外の末梢性神経障害性疼痛患者における有効性

### ③ コスト面の評価(既存薬との治療費の比較)

タリージェ錠 2.5mg 79.4 円

タリージェ錠 5mg 109.7 円

タリージェ錠 10mg 151.5 円

タリージェ錠 15 mg 182.9 円

維持量: 1 回 15 mg 1 日 2 回 =365.8 円/日 4 週間 10242.4 円

リリカ OD 錠 25mg 66 円

リリカ OD 錠 75mg 109.9 円

リリカ OD 錠 150mg 151.3 円

維持量: 300mg/日 =302.6 円/日 4 週間 8472.8 円

4 週間で 1769.6 円の差があり

#### <評価のまとめ>

評価は概ね適切に評価され承認されたと考える。

プレガバリンとの安全性、有効性の直接比較、DPNP 患者における 20mg の有効性などは第Ⅲ相臨床試験では確認されていない点もあり、用量と有効性、安全性を確認しながら使用する必要があると考える。

腎機能障害時、また高齢者への安全性に関しては、今後検討すべき余地はあり、低用量から安全性に留意して使用する必要がある、効果が見られない場合は他剤を検討する等の対応を検討する必要がある。

#### タリージェ パンフレット評価

引用 : TLG1L00203-OCM

企業パンフレットの記述において PMDA が作成する審議結果報告書と日本製薬工業協会作成するプロモーションコード (以下、PC) をもとに記載内容を評価する。PC に逸脱する内容があるときには PC の逸脱する項目 (番号) についてもあげること。

#### 医療用医薬品 PC 用印刷物および広告等の作成と使用より

- (1) 効能・効果、用法・用量等は承認を受けた範囲を逸脱して記載しない。
- (2) 有効性、安全性については、虚偽、誇大な表現または誤解を招く表示・レイアウト、表現を用いない。とくに「副作用が少ない」等安全性を特徴 (特性) のひとつとする場合には、限定条件なしには用いず、その根拠となるデータの要約を付記する。
- (3) 有効性に偏ることなく、副作用等の安全性に関する情報も公平に記載する。
- (4) 他剤との比較は、客観性のあるデータに基づき原則として一般的名称をもって行う。
- (5) 他社および他社品を中傷・誹謗した記載をしない。
- (6) 例外的なデータを取り上げ、それが一般的事実であるかのような印象を与える表現はしない
- (7) 誤解を招いたり、医薬品としての品位を損なうような写真・イラスト等を用いない。
- (8) 品名のみを主体とする広告では、記載事項は名称 (販売名)、薬効分類名 (製品タイトル)、規制区分、一般的名称、薬価基準収載の有無とし、併せて当該製品に関する資料請求先を明示する。
- (9) プロモーション用印刷物および広告等は、会員会社内に医療用医薬品製品情報概要管理責任者等

<p>を中心とする管理体制を確立し、その審査を経たもののみを使用する。</p>	
<p>パンフレットの 記載内容 (ページ)</p>	<p>意見・評価 (審査結果報告書の内容、PC から検討)</p>
<p>P2 特徴 1)</p>	<p>「強力かつ持続的に」 ⇒参照頁の記載はあるが、根拠データが何なのかを具体的に明記すべき。 おそらく P3 下表、プレガバリンよりもミロガバリンで各サブユニットに対する Kd が小さく、解離半減期が長いことから言っているとは思われるが、一般化した記載になっている。P3 上で 1) の引用を参照しているので、この引用もあわせて特徴としている可能性もあるが、不明確と思われる。 (2)にやや抵触と思われる。(ただ、各社、非臨床の部分は審査など緩くなっていることが多い)</p>
<p>P2 特徴 2)</p>	<p>「優れた鎮痛効果」 ⇒何をもって「優れた」としているかが不明確。データ明記していないので、(2)にやや抵触と思われる。</p>
<p>P2 特徴 3)</p>	<p>「タリージェ 30mg/日群では、投与 1 週目から平均疼痛スコアが低下」 ⇒P 値が記載されているのは 1 週目のみであり、1 週以降について有意差が記載されていないにもかかわらず、1 週目以降も有意差が認められたようにとれる記載をしている。(実際はプラセボも含めて ADPS スコアは低下している。) (2)にやや抵触と思われる。</p>
<p>P2 特徴 4)</p>	<p>「52 週にわたり鎮痛効果が維持された」 ⇒維持の根拠がない。有意差または 95%信頼区間が示されておらず、ベースラインから本当に低下されているかが不明。(2)に抵触と思われる。</p>
<p>P2 承認外の明記</p>	<p>最新の作成要領 (2019 年 4 月) では、特徴の頁に以下を記載することが求められている。2020 年 9 月以降の資材では、最新の作成要領で作成することが必須となっている。このパンフレットではまだ対応していないと思われる。</p> <p>&lt;作成要領 2019 年 4 月&gt; 承認外の用法及び用量が含まれる臨床成績を特徴に記載する場合で、該当する承認外の内容が特徴の記載から判別できない場合は、その内容がわかるように注記してください。</p> <p>記載例： 特徴の 2 の臨床成績には承認用量よりも高用量が使用された症例が含まれます。</p>

P4 承認外用量が含まれる旨の明記なし	承認外の内容が含まれる場合、試験冒頭に以下明記が必要であるが、記載がない。  <作成要領 2019年4月> 当該薬において承認外を含む試験成績に基づいて承認され、その成績を紹介する場合には、国内成績、海外成績を問わず、該当する臨床成績の冒頭に「一部承認外の成績が含まれるデータである旨及びそのデータを掲載した理由」を記載すること。
P5 冒頭	「以下の成績は承認を受けた用法・用量のみをご紹介します。」 ⇒ルール上問題ないが、どの群が承認外用量であるかが分かり難い。 15mg/日群が承認外であることを明記してほしい。
P5 上 (平均疼痛スコアの変化量)	1行目 「いずれの投与群もベースラインから低下しました。」 ⇒ベースラインに対する P 値が記載されていないのに「低下した」としている。(2)に抵触と思われる。
P5 下 (平均疼痛スコアの推移)	●2-3行目 「…推移は、タリージェ 30mg/日群で最も低く、次いで 20mg/日群で低く推移しました。」 ⇒統計学的根拠なしに「低い」としている。(2)に抵触と思われる。  ●3-4行目 「第1週より統計学的に有意な差が認められました。」 ⇒P 値が記載されているのは1週目のみであり、1週以降について有意差が記載されていないにもかかわらず、1週目以降も有意差が認められたようにとれる記載をしている。(2)にやや抵触と思われる。  ⇒30mg/day 群で漸増期である第1週より統計学的に有意な差が認められたとあるが、20mg/day も同様の投与スケジュールで行われており、こちらは有意差が認められていない点の記載はない。
P5-7	有意差がつかなかった 15mg/day の結果を載せても良いのではないか (臨床試験では3群で試験を行っているため)。 ⇒承認外であるため、記載ができなかった可能性がある
P6 下 (SF-MPQ VAS)	「ベースラインから低下し」 ⇒ベースラインに対する P 値が記載されていないのに「低下した」としている。(2)に抵触と思われる。
P7 上 (平均睡眠障害スコア)	「いずれの投与群もベースラインから低下しました。」 ⇒ベースラインに対する P 値が記載されていないのに「低下した」としている。(2)に抵触と思われる。
P7 安全性	死亡例が認められ因果関係なしとあるが、その詳細な記載がなし。
P8 Modal 表記	Modal の意味について、明確に記載されておらず、分かり難い。

P8	<p>「この低下は試験期間を通して維持されました。」</p> <p>⇒維持の根拠がない。有意差または 95%信頼区間が示されておらず、ベースラインから本当に低下されているかが不明。(2)に抵触と思われる。</p>
P8 下 安全性	<p>最新の作成要領 (2019 年 4 月) では、安全性について、有効性と同じかそれ以上のフォントサイズで記載することが求められている。2020 年 9 月以降の資料では、最新の作成要領で作成することが必須となっている。このパンフレットではまだ対応していないと思われる。</p> <p>&lt;作成要領 2019 年 4 月&gt;</p> <p>安全性の記載にあたっては、有効性の結果を示す本文と同じかそれ以上の文字サイズで記載すること。</p>
P9 承認外用量が含まれる旨の明記なし	承認外の内容が含まれる場合、試験冒頭に明記が必要であるが、記載がない。
P10 冒頭	<p>「以下の成績は承認を受けた用法・用量のみをご紹介します。」</p> <p>⇒ルール上問題ないが、どの群が承認外用量であるかが分かり難い。</p>
P10 上 (平均疼痛スコアの変化量)	<p>1 行目 「いずれの投与群もベースラインから低下しました。」</p> <p>⇒ベースラインに対する P 値が記載されていないのに「低下した」としている。(2)に抵触と思われる。</p>
P10 下 (平均疼痛スコアの推移)	<p>●2-3 行目</p> <p>「…最小二乗平均値は、タリージェ 30mg/日群で最も低く、次いで 20mg/日群で低く推移しました。」</p> <p>⇒統計学的根拠なしに「低い」としている。(2)に抵触と思われる。</p> <p>●4-5 行目</p> <p>「第 1 週から統計学的に有意な差が認められました。」</p> <p>⇒P 値が記載されているのは 1 週目のみであり、1 週以降について有意差が記載されていないにもかかわらず、1 週目以降も有意差が認められたようにとれる記載をしている。(2)にやや抵触と思われる。</p>
P11 下 (SF-MPQ VAS)	<p>1 行目 「いずれの投与群もベースラインから低下し、」</p> <p>⇒ベースラインに対する P 値が記載されていないのに「低下した」としている。(2)に抵触と思われる。</p>
P12 上 (平均睡眠障害スコア)	<p>1 行目 「いずれの投与群もベースラインから低下しました。」</p> <p>⇒ベースラインに対する P 値が記載されていないのに「低下した」としている。(2)に抵触と思われる。</p>
P13 承認外用量が含まれる旨の明記なし	承認外の内容が含まれる場合、試験冒頭に明記が必要であるが、記載がない。
P13 Modal 表記	Modal の意味について、明確に記載されておらず、分かり難い。
P13	<p>「この低下は試験期間を通して維持されました。」</p> <p>⇒維持の根拠がない。有意差または 95%信頼区間が示されておらず、ベースラインから本当に低下されているかが不明。(2)に抵触と思われる。</p>
P13 下 安全性	最新の作成要領 (2019 年 4 月) では、安全性について、有効性と同じかそれ以上のフォントサイズで記載することが求められている。2020 年 9

	月以降の資料では、最新の作成要領で作成することが必須となっている。 このパンフレットではまだ対応していないと思われる。
--	--

全体を通して、効果があると示したいのか、統計学的な根拠の記載なしに「低下した」ことを繰り返し記載している印象がある。