

目次

1.	製品開発の根拠	8
1.1	臨床的・病態生理学的側面	8
1.1.1	末梢性神経障害性疼痛の概要	8
1.1.2	末梢性神経障害性疼痛の治療の現状	9
1.2	ミロガバリンの特性	10
1.3	ミロガバリンの開発計画	10
1.3.1	臨床開発計画	10
1.3.1.1	申請適応症	10
1.3.1.2	臨床データパッケージ	10
1.3.1.3	生物薬剤学及び臨床薬理に関するデータパッケージ	11
1.3.1.4	有効性評価に関するデータパッケージ	12
1.3.1.5	安全性評価に関するデータパッケージ	13
1.3.2	臨床試験のデザイン、実施方法、解析方法	13
1.3.2.1	日亜 DPNP P3 試験及び日亜 PHN P3 試験	13
1.3.2.2	日亜 DPNP P2 試験	14
1.3.2.3	日本 DPNP/PHN 腎機能障害安全性試験	15
2.	生物薬剤学に関する概括評価	21
2.1	製剤の概観	21
2.2	薬物動態に及ぼす食事の影響	22
2.3	吸収	22
3.	臨床薬理に関する概括評価	23
3.1	薬物動態	23
3.1.1	薬物動態プロファイル	23
3.1.2	内因性要因の影響	24
3.1.2.1	体重	24
3.1.2.2	高齢者	24
3.1.2.3	性別	24
3.1.2.4	民族差	24
3.1.2.5	腎機能障害者	25
3.1.2.6	肝機能障害者	26
3.1.3	外因性要因の影響	26
3.1.3.1	食事	26
3.1.3.2	薬物相互作用	27
3.2	薬力学	28
3.2.1	薬力学プロファイル	28

3.2.1.1	健康成人	28
3.2.1.2	薬物乱用可能性試験	29
3.2.1.3	薬力学に対する薬物相互作用	29
4.	有効性の概括評価	30
4.1	有効性評価の概観	30
4.1.1	有効性評価対象試験	30
4.1.2	対象被験者集団の選択	31
4.1.3	試験デザイン	31
4.1.4	有効性評価項目	32
4.1.5	統計解析方法	33
4.2	試験対象集団の特性	33
4.2.1	解析対象集団	33
4.2.2	被験者背景	34
4.3	有効性の成績	34
4.3.1	平均疼痛スコア（ADPS）の変化量、プラセボとの比較	34
4.3.1.1	日亜 DPNP P3 試験（DB 期）	34
4.3.1.2	日亜 PHN P3 試験（DB 期）	35
4.3.2	平均疼痛スコア（ADPS）のレスポonder率	35
4.3.2.1	日亜 DPNP P3 試験（DB 期）	35
4.3.2.2	日亜 PHN P3 試験（DB 期）	36
4.3.3	短縮版 McGill 疼痛質問票（SF-MPQ）	36
4.3.3.1	日亜 DPNP P3 試験（DB 期）	36
4.3.3.2	日亜 PHN P3 試験（DB 期）	37
4.3.4	Brief Pain Inventory - Short Form（BPI-SF）	37
4.3.4.1	日亜 DPNP P3 試験（DB 期）	37
4.3.4.2	日亜 PHN P3 試験（DB 期）	38
4.3.5	患者の全般的な状態の変化（PGIC）	40
4.3.5.1	日亜 DPNP P3 試験（DB 期）	40
4.3.5.2	日亜 PHN P3 試験（DB 期）	40
4.3.6	平均睡眠障害スコア（ADSIS）	40
4.3.6.1	日亜 DPNP P3 試験（DB 期）	40
4.3.6.2	日亜 PHN P3 試験（DB 期）	41
4.4	部分集団における結果	41
4.5	有効性の観点からの末梢性神経障害性疼痛患者に対する推奨用法・用量	42
4.5.1	末梢性神経障害性疼痛患者に対する推奨用法・用量	42
4.5.2	腎機能障害患者での用量調整	47
4.6	長期投与時の効果の持続、耐薬性	47

4.6.1	糖尿病性末梢神経障害性疼痛	47
4.6.2	帯状疱疹後神経痛	48
5.	安全性の概括評価	49
5.1	安全性評価の概観	49
5.2	安全性の主要な評価方法	49
5.3	被験者集団の特徴と曝露の程度	50
5.4	比較的良好に見られる有害事象及び副作用	51
5.4.1	比較的良好に見られた有害事象	51
5.4.2	比較的良好に見られた副作用	51
5.4.3	中枢神経系有害事象（浮動性めまい、傾眠、及び意識消失）の評価	52
5.4.3.1	浮動性めまいに関するデータの要約	52
5.4.3.2	傾眠に関するデータの要約	52
5.4.3.3	意識消失に関連する有害事象の発現状況	53
5.4.3.4	浮動性めまい、傾眠、及び意識消失の評価結果と注意喚起	53
5.4.4	体重増加の評価	54
5.4.5	末梢性浮腫の評価	56
5.5	長期投与時の安全性	56
5.6	重篤な有害事象	57
5.6.1	死亡	57
5.6.2	重篤な有害事象	58
5.7	治験薬の投与中止に至った有害事象	61
5.8	視覚障害の評価	62
5.9	肝機能に及ぼす影響の評価	62
5.10	自殺に関連する有害事象の評価	64
5.11	臨床検査値、バイタルサインの評価	66
5.12	心電図の評価	66
5.13	特別な被験者集団における安全性	67
5.13.1	高齢者	67
5.13.2	性別	67
5.13.3	低体重	68
5.13.4	腎機能障害患者	68
5.14	食事の影響	69
5.15	薬物相互作用	69
5.16	安全性の観点からの推奨用法・用量	70
5.16.1	末梢性神経障害性疼痛患者での固定用量期の用法・用量検討結果	70
5.16.2	末梢性神経障害性疼痛患者での漸増期の用法・用量検討結果	72
5.16.3	腎機能障害を有する末梢性神経障害性疼痛患者での用量調節	73

5.17	その他の安全性に関する情報	74
5.17.1	過量投与	74
5.17.2	薬物乱用及び薬物依存	74
5.17.3	離脱症状	75
5.17.4	自動車運転及び機械操作に対する影響	75
5.18	市販後の使用経験	76
6.	ベネフィットとリスクに関する結論	77
6.1	治療の背景	77
6.1.1	疾患又は症状	77
6.1.2	現行の治療	77
6.2	ベネフィット	77
6.3	リスク	79
6.3.1	中枢神経系有害事象（浮動性めまい、傾眠、及び意識消失）発現のリスク	79
6.3.2	体重増加のリスク	80
6.3.3	肝機能に関連する有害事象発現のリスク	81
6.3.4	自殺に関連する有害事象発現のリスク	82
6.3.5	視覚障害発現のリスク	83
6.3.6	腎機能障害患者への投与	84
6.4	ベネフィット・リスク評価	84
6.5	補遺	88
7.	参考文献	89

2.5 臨床に関する概括評価

ミロガバリンベシル酸塩

タリージェ錠 2.5 mg、5 mg、10 mg、15 mg

略語一覧

略語	略していない表現 (英)	略していない表現 (日)
ADL	activities of daily living	日常生活動作
ADPS	average dairy pain score	平均疼痛スコア
ADSiS	average dairy sleep-interference score	平均睡眠障害スコア
ALP	alkaline phosphatase	アルカリフォスファターゼ
ALT (GPT)	L-alanine aminotransferase (glutamic pyruvic acid transaminase)	アラニンアミノトランスフェラーゼ (グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ)
ANCOVA	analysis of covariance	共分散分析
AST (GOT)	L-aspartate aminotransferase (glutamic oxaloacetic acid transaminase)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ)
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUCinf	area under the plasma concentration-time curve up to infinity	無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC _{0-24h,ss}	area under the plasma concentration-time curve up to 24 hours at steady state	定常状態における投与後 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUClast	area under the plasma concentration-time curve up to the last quantifiable time	定量可能な最終時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUPC	area under the time versus pain curve	疼痛スコアの時間曲線下面積
AUPC _{0-a}	area under the time versus pain curve for the first <i>a</i> min	最初の <i>a</i> 分間の疼痛スコアの時間曲線下面積
BARS	brief ataxia rating scale	簡易運動失調評価尺度
BMI	body mass index	体格指数
BPI-SF	Brief Pain Inventory - Short Form	－
Cavg	average plasma concentration	平均血漿中濃度
CI	confidence interval	信頼区間
CLcr	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CL/F	apparent total body clearance after oral administration	見かけの全身クリアランス
CLr	renal clearance	腎クリアランス
Cmax	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
Cmax,ss	maximum plasma concentration at steady state	定常状態における最高血漿中濃度
C-SSRS	Columbia-Suicide Severity Rating Scale	コロンビア自殺評価スケール
DDI	drug-drug interaction	薬物相互作用
DPNP	pain associated with diabetic peripheral neuropathy	糖尿病性末梢神経障害性疼痛
DSMB	Data Safety Monitoring Board	データ安全性モニタリング委員会
DSST	digit symbol substitution test	数文字符号置換検査
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
E _{max}	maximum effect	最大効果
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FM	fibromyalgia	線維筋痛症
HAC	Hepatic Adjudication Committee	肝機能判定委員会
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale	－
HLGT	Higher level group terms	MedDRA 高位グループ語
Ka	first-order absorption rate constant	1 次吸収速度定数

2.5 臨床に関する概括評価

ミロガバリンベシル酸塩

タリージェ錠 2.5 mg、5 mg、10 mg、15 mg

略語	略していない表現（英）	略していない表現（日）
MATE	multidrug and toxin extrusion	H ⁺ /有機カチオンアンチポーター
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
mITT	modified intent-to-treat	—
MMRM	mixed-effect model with repeated measures	反復測定データに対する線形混合モデル
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
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
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
QOL	quality of life	生活の質
QTc	corrected QT interval	心拍数により補正した QT 間隔
QTcF	corrected QT interval using Fridericia's formula	Fridericia 法により補正した QT 間隔
SF-MPQ	Short-Form McGill Pain Questionnaire	短縮版 McGill 疼痛質問票
SMQ	standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
Tmax	time to reach maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
T _{1/2}	terminal elimination half-life	終末相の消失半減期
UGT	uridine 5'-diphosphate-glucuronosyltransferase	ウリジン二リン酸-グルクロン酸転移酵素
VAS	visual analog scale	視覚アナログ尺度
Vc/F	apparent central volume of distribution	見かけの中心分布容積
Vp/F	apparent peripheral volume of distribution	見かけの末梢分布容積
VSS-SF	vertigo symptom scale-short form	—
Vz/F	apparent volume of distribution based on the terminal phase	見かけの終末相分布容積

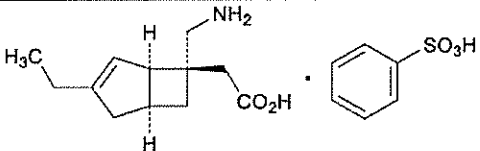
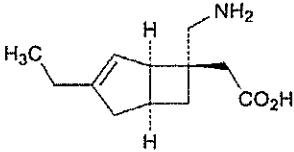
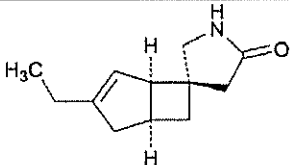
—: 該当する表記なし

2.5 臨床に関する概括評価

ミロガバリンベシル酸塩

タリージェ錠 2.5 mg、5 mg、10 mg、15 mg

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 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)-6-(Aminomethyl)-3-ethylbicyclo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]acetic acid monobenzenesulfonate	
ミロガバリン	[(1 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)-6-(Aminomethyl)-3-ethylbicyclo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]acetic acid	
A204-4455 (代謝物)	(1 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)-3-Ethylspiro[bicyclo[3.2.0]hept-3-ene-6,3'-pyrrolidin]-5'-one	

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及び濃度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

末梢性神経障害性疼痛を目標適応症として、ミロガバリンベシル酸塩（以下、ミロガバリ
ンと表記）を開発した根拠を以下に記載する。

1.1 臨床的・病態生理学的側面

1.1.1 末梢性神経障害性疼痛の概要

神経障害性疼痛は、国際疼痛学会により「体性感覚神経系の病変や疾患によって引き起こ
される疼痛」と定義されている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、体性感覚神経系の過敏性と下行性疼痛修飾系における
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。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^{2,3,4,5}。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⁶。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、神経障
害性疼痛で認められる症状を引き起こすことが示唆されている^{2,4}。

神経障害性疼痛は、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」と「中枢性神経障害性疼痛」に分類される⁷。このうち、末梢性神経障害性疼痛に
は、糖尿病性末梢神経障害性疼痛、帯状疱疹後神経痛や、その他神経根障害等の多くの疾患
が含まれる。また、中枢性神経障害性疼痛には、脳卒中後疼痛、脊髄損傷後疼痛、多発性硬
化症による疼痛などが含まれる。末梢性及び中枢性神経障害性疼痛のそれぞれに含まれる一
般的な疾患を表 2.5.1.1-1 に示す。

神経障害性疼痛に関する疫学調査⁸によると、日本での慢性疼痛保有率は20～69歳人口の
26.4%、神経障害性疼痛を保有する割合（神経障害性疼痛の可能性が高い患者の割合）は6.4%
と報告されており、日本では約600万人が神経障害性疼痛を保有していると推測される⁹。
末梢性神経障害性疼痛の中でも、糖尿病性末梢神経障害性疼痛と帯状疱疹後神経痛は代表的
な疾患とされている。このうち糖尿病性末梢神経障害性疼痛は、糖尿病の合併症の中で最も
頻度が高い糖尿病性神経障害患者で認められる疼痛である。日本で糖尿病が強く疑われる人
は約1100万人を超えると推測されており¹⁰、その糖尿病患者のうち、糖尿病性末梢神経障害
性疼痛を有している患者の割合は約20%¹¹と報告されている。また、日本で年間に30～50
万人が発症している帯状疱疹患者^{12,13}のうち、帯状疱疹後神経痛を有している患者の割合は
10%～25%¹⁴と報告されている。したがって、日本でも多くの患者がこれらの疼痛を有してい
ると考えられる。

末梢性神経障害性疼痛を含む神経障害性疼痛の原因は様々だが、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功しな
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。神経障害性疼痛は、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（activities of daily living: ADL）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⁹。そのため、治療の目標は痛みの重症度と、ADL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。

表 2.5.1.1-1 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	脊髄損傷後疼痛
複合性局所疼痛症候群	多発性硬化症による疼痛
化学療法による神経障害	脊柱管狭窄症による圧迫性脊髄症
HIV 感覚神経障害	パーキンソン病疼痛 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: 引用文献 15 の表を改変

1.1.2 末梢性神経障害性疼痛の治療の現状

神経障害性疼痛の治療方法に関しては、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。

末梢性神経障害性疼痛を含む神経障害性疼痛の薬物治療に関して、2015 年の国際疼痛学会のガイドライン¹⁶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おり、2016 年の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⁹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。

これら第一選択薬のうち、日本で末梢及び中枢を含む神経障害性疼痛に対する適応症を有しているのは、カルシウムチャネル $\alpha_2\delta$ リガンドであるプレガバリンのみであり、神経障害性疼痛に対して広く用いられている。プレガバリンは、種々の神経障害性疼痛で有効性が確認されており¹⁷、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の報告もあり^{18,19}、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。

2.5 臨床に関する概括評価

ミロガバリンベシル酸塩

タリージェ錠 2.5 mg、5 mg、10 mg、15 mg

また、それらに先立ち、至適用量を検討する目的で、糖尿病性末梢神経障害性疼痛を対象とした第 II 相用量設定試験を計画した。

なお、これらの開発計画は、第一三共株式会社が実施した医薬品 ██████████ 相談（薬機審長発第 ████████ 号 [平成 ██████ 年 ██████ 月 ██████ 日]）及び医薬品 ██████████ 相談（薬機審長発第 ████████ 号 [平成 ██████ 年 ██████ 月 ██████ 日]）での助言を踏まえ構築した。

また、ミロガバリンは、腎排泄が主要なクリアランス経路の薬剤であり、ミロガバリンの曝露は腎機能に依存することから、腎機能低下者での安全性及び有効性を評価するための試験を別途実施する計画とした。

表 2.5.1.3-1 臨床データパッケージの概略

試験区分	資料区分	試験略名（治験実施計画書番号）	
健康成人及び非患者集団を対象とした試験			
第Ⅰ相試験 臨床薬理試験	評価	英国 P1 民族差 PK 試験（DS5565-A-E103） 日本腎機能障害 PK 試験（DS5565-A-J115） 米国 Thorough QTc 試験（DS5565-A-U112）	
	参考	米国 P1 単回投与試験（DS5565-A-U101）；米国 P1 高齢者反復投与試験（DS5565-A-U104）；英国食事の影響試験（DS5565-A-E105）；米国 Pain model 試験（DS5565-A-U102）；米国マスバランス試験（DS5565-A-U110）；オランダエタノール DDI 試験（DS5565-A-E107）；英国ロラゼパム DDI 試験（DS5565-A-E108）；オランダゾルピデム DDI 試験（DS5565-A-E109）；米国トラマドール DDI 試験（DS5565-A-U111）；インドメトホルミン DDI 試験（DS5565-A-E114）；米国薬物乱用可能性試験（ジアゼパム陽性対照）（DS5565-A-U113）；欧州腎機能障害 PK 試験（DS5565-A-E106）；米国市販予定製剤食事の影響試験（DS5565-A-U116）；米国プロベネシド／シメチジン DDI 試験（DS5565-A-U117）；米国薬物乱用可能性試験（プレガバリン陽性対照）（DS5565-A-U119）；米国肝機能障害 PK 試験（DS5565-A-U120）	
末梢性神経障害性疼痛患者を対象とした試験			
		糖尿病性末梢神経障害性疼痛 （pain associated with diabetic peripheral neuropathy: DPNP）	帯状疱疹後神経痛 （post-herpetic neuralgia: PHN）
第Ⅱ相試験	評価	日亜 DPNP P2 試験（DS5565-A-J202）	—
	参考	米国 DPNP P2 試験（DS5565-A-U201）	—
第Ⅲ相試験 （長期投与試験） ^a	評価	日亜 DPNP P3 試験（DS5565-A-J303）	日亜 PHN P3 試験（DS5565-A-J304）
		日本 DPNP/PHN 腎機能障害安全性試験（DS5565-A-J313）	
その他の適応症（線維筋痛症 [fibromyalgia: FM]）の患者を対象とした試験			
第Ⅲ相試験	参考	欧米 FM P3_1 試験（DS5565-A-E309） 欧米 FM P3_2 試験（DS5565-A-E310） 欧米 FM P3_3 試験（DS5565-A-E311） 欧米 FM 長期安全性試験（DS5565-A-E312） 欧米 FM 腎機能障害安全性試験（DS5565-A-U307）	

a: 第 III 相検証的試験は比較試験として実施後、一部の被験者で安全性の確認を主目的とした長期投与試験に移行した。

1.3.1.3 生物薬剤学及び臨床薬理に関するデータパッケージ

生物薬剤学及び臨床薬理に関するデータパッケージは、日本で実施した 1 試験、海外で実

施した 18 試験、母集団薬物動態（population pharmacokinetics: PPK）解析、及び曝露-応答解析で構成した。このうち、日本で実施した 1 試験を含む 3 試験を評価資料とし、その他の 16 試験、PPK 解析、及び曝露-応答解析を参考資料とした。

健康成人での薬物動態は、米国で実施した第 I 相 2 試験、英国で実施した第 I 相試験、及び米国で実施したマスバランス試験で評価した。米国で実施した第 I 相 2 試験及び英国で実施した第 I 相試験では、薬力学的指標に対する影響も併せて検討した。

内因性要因の薬物動態への影響については、加齢の影響を米国で実施した高齢者を対象とした第 I 相試験、腎機能の影響を日本/欧州で実施した腎機能障害患者を対象とした臨床薬理 2 試験、肝機能の影響を米国で実施した肝機能障害患者を対象とした臨床薬理試験で評価した。民族差は、英国で実施した日本人、韓国人、中国人、及び白人を対象とした第 I 相試験で評価した。

薬物動態に及ぼす外因性要因の影響については、食事の影響を英国/米国で実施した臨床薬理 2 試験、中枢神経抑制作用を有する薬剤（ロラゼパム、ゾルピデム、トラマドール）やエタノールとの相互作用を海外で実施した臨床薬理 4 試験、有機カチオントランスポーター（organic cation transporter: OCT）2 の基質（メトホルミン）との相互作用をインドで実施した臨床薬理試験、有機アニオントランスポーター（organic anion transporter: OAT）1、OAT3、及びウリジン二リン酸-グルクロン酸転移酵素（uridine 5'-diphosphate-glucuronosyltransferase: UGT）の阻害剤（プロベネシド）、並びに OCT2、H⁺/有機カチオンアンチポーター（multidrug and toxin extrusion: MATE）1、及び MATE2-K の阻害剤（シメチジン）との相互作用を米国で実施した臨床薬理 2 試験で評価した。このうち、中枢神経抑制作用を有する薬剤やエタノールとの相互作用を評価した 4 試験では、薬力学的指標に対する影響も併せて検討した。

PPK 解析には、糖尿病性末梢神経障害性疼痛患者又は帯状疱疹後神経痛患者を対象として複数用量の血漿中ミロガバリン濃度を検討した第 II 相 2 試験及び第 III 相 3 試験、並びに健康成人を対象とした臨床薬理 14 試験のデータを使用し、薬物動態に及ぼす内因性、外因性要因の影響を検討した。

曝露-応答解析には、糖尿病性末梢神経障害性疼痛患者又は帯状疱疹後神経痛患者を対象とした第 II 相 2 試験及び第 III 相 2 試験のデータを使用し、疼痛スコアに関する曝露-応答関係を評価した。また、糖尿病性末梢神経障害性疼痛患者又は帯状疱疹後神経痛患者を対象とした第 II 相 2 試験及び第 III 相 3 試験のデータを使用し、特定の有害事象に関する曝露-応答関係を評価した。

その他の薬力学の評価としては、ミロガバリンの疼痛に対する薬力学的効果を米国で実施した疼痛モデル試験、心電図 QT/心拍数により補正した QT 間隔（corrected QT interval: QTc）への影響を米国で実施した Thorough QTc 試験、乱用の可能性を米国で実施した臨床薬理 2 試験で評価した。

1.3.1.4 有効性評価に関するデータパッケージ

日本を含むアジア地域で、糖尿病性末梢神経障害性疼痛患者又は帯状疱疹後神経痛患者を

対象に実施した 4 試験（日亜 DPNP P2 試験、日亜 DPNP P3 試験、日亜 PHN P3 試験、及び日本 DPNP/PHN 腎機能障害安全性試験）を評価資料とした。

第 II 相試験の日亜 DPNP P2 試験は、ミロガバリンの用量／曝露一応答の関係を確認し、至適用量を検討する目的で実施した。プラセボとの比較を主目的としたが、ミロガバリンの臨床上的位置づけを評価するために、プレガバリン群も設定した。末梢性神経障害性疼痛の適応症を取得するためには、2つの疾患で有効性を示す必要があることから、第 III 相試験として、糖尿病性末梢神経障害性疼痛、帯状疱疹後神経痛の2つの疾患で有効性を検証することを目的とし、プラセボを対照とした日亜 DPNP P3 試験、及び日亜 PHN P3 試験を実施した。

また、本剤は上市後に腎機能障害患者でも広く使用されることが想定されることから、腎機能障害を有する糖尿病性末梢神経障害性疼痛患者及び帯状疱疹後神経痛患者を対象とした、日本 DPNP/PHN 腎機能障害安全性試験を実施し、調整したミロガバリンの用量での有効性を評価した。

1.3.1.5 安全性評価に関するデータパッケージ

日本を含むアジア地域で、糖尿病性末梢神経障害性疼痛患者又は帯状疱疹後神経痛患者を対象に実施した 4 試験（日亜 DPNP P2 試験、日亜 DPNP P3 試験、日亜 PHN P3 試験、及び日本 DPNP/PHN 腎機能障害安全性試験）に、腎機能障害患者を対象とした 1 試験（日本腎機能障害 PK 試験）、健康成人を対象とした 2 試験（英国 P1 民族差 PK 試験及び米国 Thorough QTc 試験）を加え計 7 試験を評価資料とした。米国で糖尿病性末梢神経障害性疼痛患者を対象に実施した第 II 相試験（米国 DPNP P2 試験）は参考資料とした。また、本申請の適応症とは病態が異なるが、線維筋痛症（fibromyalgia: FM）患者を対象として海外で実施した 5 試験を参考資料とした。さらに、健康成人を対象とした臨床薬理 14 試験、海外で腎機能障害患者、肝機能障害患者を対象に実施した各 1 試験を参考資料とし、死亡及びその他の重篤な有害事象を中心に安全性を評価した。

患者を対象とした第 II 相試験以降の試験では、主にプラセボと比較し安全性の評価を行った。日亜 DPNP P3 試験及び日亜 PHN P3 試験では、有効性の検証を目的とした二重盲検期の終了後、一部の被験者はミログバリンの投与群のみで構成される長期投与期に移行し、52 週投与までの安全性を確認した。なお、第 III 相試験では、第 II 相試験までの結果を踏まえ、肝機能及び自殺関連事象を注意深く観察するために、専門家の委員で構成される肝機能判定委員会（Hepatic Adjudication Committee: HAC）及び独立したデータ安全性モニタリング委員会（Data Safety Monitoring Board: DSMB）を設置し、安全性の評価を行った。

1.3.2 臨床試験のデザイン、実施方法、解析方法

1.3.2.1 目薬 DPNP P3 試験及び目薬 PHN P3 試験

第III相試験の開始に際して、 年 月に独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、機構）と医薬品 相談（薬機審長発第 号〔平成 年 月 日〕）を実施し、日亜 DPNP P3 試験及び日亜 PHN P3 試験での対照薬を含む投与群、主要評価項目

の解析方法などに関する助言を得た上で、治験実施計画を構築した。

日亜 DPNP P3 試験及び日亜 PHN P3 試験は、日本を含むアジア地域での国際共同、プラセボ対照、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験であり、7 日間の平均疼痛スコア (average dairy pain score: ADPS) を主要評価項目として、プラセボに対するミロガバリンの優越性の検証を目的とした。対象を、ADPS が 4 以上の患者とし、対象とする疾患に関連のない重度の疼痛や神経疾患などを有するため有効性の評価に影響のある患者、並びに安全性の観点で臨床的に不安定な疾患 (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、心血管系疾患など) のある患者を除外した。

EMA のガイドラインを参考に、治験薬の固定用量期の投与期間を、投与群によって 12 又は 13 週間と設定した。また、投与開始初期の安全性を考慮し、固定用量期の前に 1 又は 2 週間の漸増期を設け、計 14 週間とした。投与群は当初、プラセボ群に加え、ミロガバリン 10 mg × 2/日群、15 mg × 2/日群として計画したものの、医薬品 [] 相談において機構より、米国 DPNP P2 試験で有効性が示されていた 15 mg × 1/日群を追加すべきとの助言を受け、当該投与群を加えた合計 4 群での並行群間比較試験として実施することとした。

適格基準を満たした被験者は、観察期 ADPS (6.0 未満もしくは 6.0 以上) を層として、プラセボ群、ミロガバリン 15 mg × 1/日群、10 mg × 2/日群、又は 15 mg × 2/日群に 2:1:1:1 で無作為に割り付けられた。主要評価項目の主解析では、試験中止などにより発生した週ごとの ADPS の欠測値を補完した上で、投与 14 週時点における ADPS のベースラインからの変化量をミロガバリン各群とプラセボ群で比較した。欠測値は、試験中止理由及び中止時期の欠測パターンごとに異なるシフトパラメータを与える pattern mixture model を適用した多重代入法に基づき補完した。補完後の完全データセットに対して、投与群、週、投与群と週の交互作用を固定効果、週を反復効果、ベースライン ADPS を共変量とした mixed-effect model with repeated measures (MMRM) を適用しミロガバリン各群とプラセボ群を比較した。仮説検定の多重性は gate-keeping 法に基づき調整した。

なお、日亜 DPNP P3 試験及び日亜 PHN P3 試験は、二重盲検期を完了後、長期投与期を設け、非盲検にて、ミロガバリンを 52 週間 (漸増期 4 週間、用量調整期 48 週間) 投与した際の、安全性及び有効性を検討した。

1.3.2.2 日亜 DPNP P2 試験

第 II 相試験の開始に際して、[] 年 [] 月に機構と医薬品 [] 相談 (薬機審長発第 [] 号 [平成 [] 年 [] 月 [] 日]) を実施し、アジア国際共同治験として実施することの妥当性、試験デザインなどに関する助言を得た上で、日亜 DPNP P2 試験の治験実施計画を構築した。

日亜 DPNP P2 試験は、日本を含むアジア地域での国際共同、プラセボ及び実薬対照、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験であり、主要評価項目は第 III 相試験と同じ 7 日間の ADPS とした。本試験はプラセボとの比較を主目的としたが、ミロガバリンの臨床上的位置づけを

評価するために、プレガバリン群（150 mg × 2/日群）も設定した。治験薬投与期間は、漸増期 1 週間、用量固定期 6 週間の計 7 週間とした。適格基準を満たした被験者は、実施医療機関を層として、プラセボ群、ミロガバリン 5 mg × 2/日群、10 mg × 2/日群、15 mg × 2/日群、又はプレガバリン群に 1:1:1:1 で無作為に割り付けられた。主要評価項目の主解析として、プレガバリンを含む投与群を固定効果、ベースライン時の ADPS を共変量とする共分散分析（analysis of covariance: ANCOVA）モデルに基づき、ミロガバリン各用量群での 7 週目における ADPS のベースラインからの変化量をプラセボ群と比較した。疼痛スコアの欠測値は、Last Observation Carried Forward 法により補完した。なお、ミロガバリン各用量群とプラセボ群の比較では、Dunnett 法を用いて多重性を調整した。

1.3.2.3 日本 DPNP/PHN 腎機能障害安全性試験

日本 DPNP/PHN 腎機能障害安全性試験は、腎機能低下患者での安全性の評価を主目的とし、副次目的として有効性も評価した。本試験ではクレアチニンクリアランス（[creatinine clearance: CLcr]、Cockcroft-Gault 式による）が 15～59 mL/min の中等度から重度の腎機能低下を有する患者を組み入れた。本試験は非盲検試験とし、投与期間（14 週）、安全性、及び有効性の評価項目は、日亜 DPNP P3 試験、日亜 PHN P3 試験と同一とした。投与量は、腎機能が正常な患者での 15 mg × 2/日と同一の曝露が想定される投与量として、中等度腎機能低下患者（CLcr: 30～59 mL/min）では 7.5 mg × 2/日、重度腎機能低下患者（CLcr: 15～29 mL/min）では 7.5 mg × 1/日とした。日亜 DPNP P3 試験、日亜 PHN P3 試験と同様の欠測値補完方法及び MMRM を適用し、投与 14 週時点における ADPS のベースラインからの変化量を算出した。

2.5 臨床に関する概括評価

ミロガバリンベシル酸塩

タリージェ錠 2.5 mg、5 mg、10 mg、15 mg

表 2.5.1.3-2 臨床試験一覧 (1/5)

治験実施計画書番号 添付資料番号	試験課題名 (試験略名)	主目的	対象被験者	実施国	資料区分
DS5565-A-E103 5.3.3.3-1	A randomized, placebo-controlled, double-blind study of the safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of single doses of DS-5565 in healthy Japanese, Korean, Chinese, and Caucasian volunteers, and repeated doses of DS-5565 in Japanese volunteers (英国 P1 民族差 PK 試験)	薬物動態 安全性	健康被験者	英国	評価
DS5565-A-J115 5.3.3.3-2	DS-5565 clinical pharmacology study - An open-label, single-dose study to assess the pharmacokinetics and safety of DS-5565 in Japanese subjects with varying degrees of renal function DS-5565 臨床薬理試験 —日本人の腎機能障害患者における非盲検・単回投与時の薬物動態及び安全性の検討— (日本腎機能障害 PK 試験)	薬物動態 安全性	正常腎機能者、軽度～ 重度腎機能障害者、末 期腎不全透析患者	日本	評価
DS5565-A-U112 5.3.4.1-1	A randomized, double-blind, single-dose, placebo- and positive-controlled crossover study to evaluate the effect of therapeutic and supratherapeutic exposure to DS-5565 on QTc interval duration in healthy male and female subjects (米国 Thorough QTc 試験)	薬力学	健康被験者	米国	評価
DS5565-A-U101 5.3.3.1-1	A randomized, placebo-controlled, double-blind, single ascending dose study to assess the safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of DS-5565 in healthy volunteers (米国 P1 単回投与試験)	薬物動態 安全性	健康被験者	米国	参考
DS5565-A-U104 5.3.3.3-3	A randomized, placebo-controlled, double-blind, multiple-dose study to assess the safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of DS-5565 in healthy elderly subjects (米国 P1 高齢者反復投与試験)	薬物動態 安全性	健康高齢被験者	米国	参考
DS5565-A-E105 5.3.1.1-1	A phase 1, open-label, two-treatment incomplete three-way crossover single dose study to assess the effect of food on the pharmacokinetics of DS-5565 in healthy subjects (英国食事の影響試験)	薬物動態	健康被験者	英国	参考
DS5565-A-U102 5.3.4.1-2	A randomized, double-blind, placebo- and active-controlled, crossover study to evaluate the pharmacodynamics of DS-5565 in a capsaicin-pain model in healthy male volunteers (米国 Pain model 試験)	薬力学	健康男性被験者	米国	参考

2.5 臨床に関する概括評価

ミロガバリンベンシル酸塩

タリージェ錠 2.5 mg、5 mg、10 mg、15 mg

表 2.5.1.3-2 臨床試験一覧 (2/5)

治験実施計画書番号 添付資料番号	試験課題名 (試験略名)	主目的	対象被験者	実施国	資料区分
DS5565-A-U110 5.3.3.1-2	An open-label study assessing the mass balance of a single oral dose of ¹⁴ C-DS-5565 (米国マスバランス試験)	マスバラン ス	健康男性被験者	米国	参考
DS5565-A-E107 5.3.3.4-1	A randomized, double-blind, drug-drug interaction study to assess the effect of DS-5565 on the pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety and tolerability of ethanol in healthy subjects (オランダエタノール DDI 試験)	薬物動態 安全性	健康被験者	オランダ	参考
DS5565-A-E108 5.3.3.4-2	A phase 1, randomized, double-blind, placebo-controlled, four-way crossover study to assess the potential pharmacokinetic and pharmacodynamic interaction between DS-5565 and lorazepam (英国ロラゼパム DDI 試験)	薬物動態 安全性	健康被験者	英国	参考
DS5565-A-E109 5.3.3.4-3	A randomized, double-blind, drug-drug interaction study to assess the effect of zolpidem on the pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety and tolerability of DS-5565 in healthy subjects (オランダゾルピデム DDI 試験)	薬物動態 安全性	健康被験者	オランダ	参考
DS5565-A-U111 5.3.3.4-4	A phase 1, randomized, double-blind drug-drug interaction study to assess the safety, pharmacokinetic, and pharmacodynamic effects of DS-5565 and tramadol when coadministered in healthy subjects (米国トラマドール DDI 試験)	薬物動態 安全性	健康被験者	米国	参考
DS5565-A-E114 5.3.3.4-5	A phase 1, three-part, three-period, open-label, randomized, single dose, crossover interaction study, in healthy male subjects, to investigate the potential for a pharmacokinetic drug-drug interaction after coadministration of DS-5565 and metformin (インドメトホルミン DDI 試験)	薬物動態	健康男性被験者	インド	参考
DS5565-A-U113 5.3.4.1-3	A double-blind, double-dummy crossover balanced study assessing the abuse potential of DS-5565 relative to a positive control (diazepam) and placebo control in recreational polydrug users (米国薬物乱用可能性試験 [ジアゼパム陽性対照])	薬力学	乱用目的での多剤乱 用経験者	米国	参考
DS5565-A-E106 5.3.3.3-4	An open-label, single-dose study to assess the pharmacokinetics of DS-5565 in subjects with varying degrees of renal function (欧州腎機能障害 PK 試験)	薬物動態	正常腎機能者、軽度～ 重度腎機能障害者、末 期腎不全透析患者	チェコ ハンガリー	参考

2.5 臨床に関する概括評価

ミロガバリンベンシル酸塩

タリージェ錠 2.5 mg、5 mg、10 mg、15 mg

表 2.5.1.3-2 臨床試験一覧 (3/5)

試験実施計画書番号 添付資料番号	試験課題名 (試験略名)	主目的	対象被験者	実施国	資料区分
DS5565-A-U116 5.3.1.1-2	A phase 1, open-label, randomized, two-way crossover study to assess the effect of food on the pharmacokinetics of the to-be-marketed (phase 3) formulation of DS-5565 tablet in healthy subjects (米国市販予定製剤食事の影響試験)	薬物動態	健康被験者	米国	参考
DS5565-A-U117 5.3.3.4-6	A phase 1, randomized, open-label, crossover study to assess the effects of probenecid and cimetidine on the pharmacokinetics of DS-5565 in healthy subjects (米国プロベネシド/シメチジン DDI 試験)	薬物動態	健康被験者	米国	参考
DS5565-A-U119 5.3.4.1-4	A double-blind, double-dummy, balanced crossover study assessing the abuse potential of DS-5565 relative to a positive control (pregabalin) and placebo in recreational polydrug users with a lead-in single ascending dose tolerability assessment (米国薬物乱用可能性試験 [プレガバリン陽性対照])	薬力学	乱用目的での多剤乱用経験者	米国	参考
DS5565-A-U120 5.3.3.3-5	An open-label, single-dose study to assess the pharmacokinetics of DS-5565 in subjects with hepatic impairment compared to healthy subjects (米国肝機能障害 PK 試験)	薬物動態	正常肝機能者、軽度～中等度肝機能障害者	米国	参考
DS5565-A-U202 5.3.5.1-1	An Asian, phase 2, multicenter, randomized, double-blind, placebo- and pregabalin-controlled, dose-finding study of DS-5565 in patients with pain associated with diabetic peripheral neuropathy DS-5565 第II相国際共同試験 - 糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛患者を対象にしたプラセボ及びプレガバリン対照無作為化二重盲検用量設定試験 - (日亜 DPNP P2 試験)	有効性 安全性	糖尿病性末梢神経障害 害性疼痛患者	日本を含む アジア3カ 国	評価
DS5565-A-U201 5.3.5.1-4	A randomized, double-blind, placebo and active comparator-controlled study of DS-5565 for treatment of neuropathic pain associated with diabetic peripheral neuropathy (米国 DPNP P2 試験)	有効性 安全性	糖尿病性末梢神経障害 害性疼痛患者	米国	参考

表 2.5.1.3-2 臨床試験一覧 (4/5)

試験実施計画書番号 添付資料番号	試験課題名 (試験略名)	主目的	対象被験者	実施国	資料区分
DS5565-A-J303 5.3.5.1-2 (DB 期) 5.3.5.2-1 (LT 期)	An Asian, phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled 14-week study of DS-5565 in patients with diabetic peripheral neuropathic pain (DPNP) followed by a 52-week open-label extension DS-5565 第 III 相国際共同試験 ―アジアにおける糖尿病性末梢神経障害性疼痛 (DPNP) 患者を対象にした 14 週間のプラセボ対照無作為化二重盲検試験及び 52 週間の非盲検長期投与試験― (日亜 DPNP P3 試験)	有効性 安全性	糖尿病性末梢神経障害性疼痛患者	日本を含む アジア 4 カ 国	評価
DS5565-A-J304 5.3.5.1-3 (DB 期) 5.3.5.2-2 (LT 期)	An Asian, phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled 14-week study of DS-5565 in patients with post-herpetic neuralgia (PHN) followed by a 52-week open-label extension DS-5565 第 III 相国際共同試験 ―アジアにおける帯状疱疹後神経痛 (PHN) を有する患者を対象にした 14 週間のプラセボ対照無作為化二重盲検試験及び 52 週間の非盲検長期投与試験― (日亜 PHN P3 試験)	有効性 安全性	帯状疱疹後神経痛患者	日本を含む アジア 6 カ 国	評価
DS5565-A-J313 5.3.5.2-3	A Japanese, phase 3, open-label, 14-week study of DS-5565 in patients with pain associated with diabetic peripheral neuropathy (DPNP) with renal impairment or post-herpetic neuralgia (PHN) with renal impairment DS-5565 第 III 相試験 ―日本における腎機能低下を伴う糖尿病性末梢神経障害性疼痛 (DPNP) 患者もしくは腎機能低下を伴う帯状疱疹後神経痛 (PHN) 患者を対象とした 14 週間の非盲検試験 (日本 DPNP/PHN 腎機能障害安全性試験)	安全性 有効性	腎機能低下を伴う 糖尿病性末梢神経障害性疼痛患者及び 帯状疱疹後神経痛患者	日本	評価
DS5565-A-E309 5.3.5.4-1	A randomized, double-blind, placebo- and active-controlled study of DS-5565 in subjects with pain associated with fibromyalgia (欧米 FM P3_1 試験)	有効性 安全性	線維筋痛症患者	米国他 11 カ国 (日本 を含まな い)	参考
DS5565-A-E310 5.3.5.4-2	A randomized, double-blind, placebo- and active-controlled study of DS-5565 in subjects with pain associated with fibromyalgia (欧米 FM P3_2 試験)	有効性 安全性	線維筋痛症患者	米国他 15 カ国 (日本 を含まな い)	参考

2.5 臨床に関する概括評価

ミロガバリンベシル酸塩

タリージェ錠 2.5 mg、5 mg、10 mg、15 mg

表 2.5.1.3-2 臨床試験一覧 (5/5)

治験実施計画書番号 添付資料番号	試験課題名 (試験略名)	主目的	対象被験者	実施国	資料区分
DS5565-A-E311 5.3.5.4-3	A randomized, double-blind, placebo- and active-controlled study of DS-5565 in subjects with pain associated with fibromyalgia (欧米 FM P3_3 試験)	有効性 安全性	線維筋痛症患者	米国他 12 カ国 (日本 を含まない)	参考
DS5565-A-E312 5.3.5.4-4	An open-label extension study of DS-5565 for 52 weeks in pain associated with fibromyalgia (欧米 FM 長期安全性試験)	安全性 有効性	線維筋痛症患者	米国他 37 カ国 (日本 を含まない)	参考
DS5565-A-U307 5.3.5.4-5	A randomized, double-blind, placebo-controlled safety study of DS-5565 for treatment of pain due to fibromyalgia in subjects with chronic kidney disease (欧米 FM 腎機能障害安全性試験)	安全性 有効性	腎機能低下を伴う 線維筋痛症患者	米国他 9 カ 国 (日本を 含まない)	参考

2. 生物薬剤学に関する概括評価

2.1 製剤の概観

ミロガバリンの製剤は、原薬粉末を溶解した経口液剤から、汎用されている経口投与剤形である錠剤に剤形を変更して開発を進めた。米国 P1 単回投与試験（5.3.3.1-1）コホート 1 のみ、ミロガバリン 3 mg の原薬粉末を溶解した経口液剤として投与した。

その後、製剤は錠剤に変更され、第 II 相試験及び大半の第 I 相試験・臨床薬理試験では、白色円形のフィルムコーティング錠（開発前期試験用製剤）を用いた。開発前期試験用製剤として、ミロガバリン 5 mg、10 mg、又は 25 mg を含有する製剤を使用した。

第 III 相試験及び開発後期に実施した臨床薬理試験では、開発前期試験用製剤と同一の添加物を含有する白色楕円形のフィルムコーティング錠（開発後期試験用製剤）を用いた。開発後期試験用製剤として、ミロガバリン 2.5 mg、5 mg、7.5 mg、10 mg、又は 15 mg を含有する製剤を使用した。

市販予定製剤（フィルムコーティング錠）の処方は、コーティングに添加した着色剤を除き、第 III 相試験で用いた開発後期試験用製剤と同一である。市販予定製剤のミロガバリン 2.5 mg、5 mg、10 mg、及び 15 mg は大きさ及び色で識別性を付与する。なお、ミロガバリン 2.5 mg 及び 10 mg 製剤は淡赤白色、5 mg 及び 15 mg 製剤は赤白色とする。また、ミロガバリン 2.5 mg、5 mg、及び 10 mg 製剤は大きさが異なり、10 mg と 15 mg 製剤の大きさは同じものの色が異なる。フィルムコーティング処方中の着色剤が異なるが、着色剤の添加量はいずれも微量成分の範囲内である。

第 III 相試験で用いた開発後期試験用製剤での含量違い製剤間の生物学的同等性は、日本薬局方 溶出試験法に準拠した、XXXXXXXXXXを用いたパドル法による各含量の製剤の溶出性から評価した。いずれの含量でも XX 分で XX %溶出し、溶出挙動は類似していた。

市販予定製剤と開発後期試験用製剤、及び市販予定の含量違い製剤間の生物学的同等性は、国内のガイドラインに準拠して評価した。開発後期試験用製剤と市販予定製剤の同じ含量同士の処方変更の程度は、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」（平成 24 年 2 月 29 日薬食審査発 0229 第 10 号）別紙 3「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン」に基づくと、XX 水準に相当した。両製剤の同じ含量同士の生物学的同等性は、溶出挙動の類似性により評価した。溶出試験条件下での両製剤の同じ含量同士の溶出挙動は同等性の判定基準に適合したことから、第 III 相試験で用いた開発後期試験用製剤と市販予定製剤の同じ含量同士（2.5 mg、5 mg、10 mg、及び 15 mg）は、それぞれ生物学的に同等であると判定した。

また、市販予定製剤での最高含量である 15 mg 製剤と、市販予定製剤のその他の含量の製剤（2.5 mg、5 mg、及び 10 mg 製剤）との処方変更の程度は、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」（平成 24 年 2 月 29 日薬食審査発 0229 第 10 号）別紙 2「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」に基づくと、それぞれ XX 水準に相当した。溶出挙動は同等性の判定基準に適合したことから、ミロガバリン 2.5 mg、5 mg、10 mg、及び 15 mg 製剤は生物学的に同等と判定した。

2.2 薬物動態に及ぼす食事の影響

市販予定製剤の薬物動態への食事の影響を、米国市販予定製剤食事の影響試験で評価した。

米国市販予定製剤食事の影響試験では、健康被験者 30 名に第 III 相試験で用いた開発後期試験用製剤（コーティングに添加した着色剤を除き、市販予定製剤と同一）15 mg を投与した。高脂肪食の摂取によりミロガバリンの C_{max} の平均値が低下し、幾何最小二乗平均値の比（食後／空腹時）（90%信頼区間 [confidence interval: CI]）は 0.82（0.75～0.89）で、90% CI 下限は同等性の範囲の下限である 0.80 未満であった。また、 T_{max} の中央値は空腹時投与で 1.0 時間、食後投与で 1.5 時間であり、食事の摂取によって T_{max} がわずかに遅延した。一方、食後投与及び空腹時投与のミロガバリンの総曝露量（ AUC_{last} 及び AUC_{inf} ）は同程度で、AUC 比の 90% CI は 0.80～1.25 の範囲内であり、食後投与と空腹時投与の吸収量は同等であることが示された。

PPK 解析では、開発後期試験用製剤服薬時に、吸収速度（1 次吸収速度定数 [first-order absorption rate constant: K_a]）の有意な共変量として食事を選択された。ミロガバリンを食後投与したときの C_{max} は、空腹時投与したときに比較して 24～26%低下した。

また、日亜 DPNP P3 試験（DB 期）と日亜 PHN P3 試験（DB 期）との併合解析（日亜 DPNP/PHN P3 試験 [DB 期]）の結果、浮動性めまい及び傾眠などの有害事象の発現率に、食事の有無による大きな違いは認められなかった（2.7.4.5.2）。

以上から、ミロガバリンの吸収速度は食事により低下したものの、その影響は限定的であり、食事の有無によらず服薬可能と考えられた。

2.3 吸収

絶対バイオアベイラビリティ試験は実施しなかった。米国マスバランス試験で [^{14}C] 標識したミロガバリンを経口投与した結果、ミロガバリン及び放射能は速やかに吸収され、1 時間後に C_{max} に到達し、投与した総放射能の 95%超が尿中に回収された。経口投与したミロガバリンの 95%超が吸収されたと考えられた。

3. 臨床薬理に関する概括評価

3.1 薬物動態

3.1.1 薬物動態プロファイル

健康成人にミロガバリンを投与したとき、 T_{max} は約 1 時間、 $T_{1/2}$ は約 2～5 時間、見かけの全身クリアランス (apparent total body clearance after oral administration: CL/F) は約 14～19 L/h、見かけの終末相分布容積 (apparent volume of distribution based on the terminal phase: V_z/F) は約 53～116 L であった (米国 P1 単回投与試験、英国 P1 民族差 PK 試験、米国マスバランス試験、英国食事の影響試験、米国市販予定製剤食事の影響試験、米国 Thorough QTc 試験)。

ミロガバリンは健康成人を対象としたいずれの試験でも速やかに吸収され、投与後約 1 時間で C_{max} に到達し、投与量で補正した曝露量は概ね一致していた (米国 P1 単回投与試験、英国 P1 民族差 PK 試験、米国マスバランス試験、英国食事の影響試験、米国市販予定製剤食事の影響試験)。米国 P1 単回投与試験では、 C_{max} 及び AUC_{inf} はミロガバリン 3～75 mg の範囲で投与量と比例した。米国 P1 高齢者反復投与試験では、14 日間の反復投与による明らかな蓄積性は認められなかった。

米国マスバランス試験で尿中放射能回収率が高かったこと、及びミロガバリンの代謝経路の初発反応であるグルクロン酸抱合反応 (2.7.2.2.1.2.1) が消化管腔内では起こらないことから、ミロガバリンの経口吸収性は良好 (投与量の 95% 超が吸収された) と考えられた。

健康成人にミロガバリンを投与したときの V_z/F は、いずれの試験でも投与量によらず、概ね一致していた (米国 P1 単回投与試験、英国 P1 民族差 PK 試験、米国マスバランス試験、米国 Thorough QTc 試験)。

ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験では、 $[^{14}C]$ 標識ミロガバリン 0.1～10 $\mu\text{g/mL}$ での血漿タンパク結合率は約 25% と低く、血球移行率は約 36% であった (2.7.2.2.1.1.1、2.7.2.2.1.1.3)。米国マスバランス試験でも、血漿中に対する全血中の総放射能比の時点ごとの変動は小さく、血球移行性は時間によらず一定であった。

健康成人を対象とした米国マスバランス試験から、ミロガバリン消失の約 13%～21% が代謝によるものであり、主な代謝経路はグルクロン酸抱合反応であることが示された。健康成人を対象とした試験及び *in vitro* 試験のいずれでも、ミロガバリンのグルクロン酸抱合代謝経路として、アシルグルクロン酸抱合代謝経路及び *N*-グルクロン酸抱合代謝経路の 2 つの経路が推定された。遺伝子組換え UGT を用いた *in vitro* 試験から、アシルグルクロン酸抱合体を生成する代謝には UGT1A3、UGT1A4、及び UGT2B7 が関与し、*N*-グルクロン酸抱合体を生成する代謝には UGT1A3、UGT1A4、UGT1A9、UGT2B4、UGT2B7、及び UGT2B17 が関与することが示唆された (2.7.2.2.1.2.2)。ミロガバリンのアシルグルクロン酸抱合体は不安定であり、非酵素的な転位を受けてミロガバリンのラクタム体 A204-4455 に変換された後、さらに酸化されて A204-4455 のグルクロン酸抱合体に代謝されたと推定された。A204-4455、及び酸化された A204-4455 のグルクロン酸抱合体はそれぞれ投与量の 4% 未満がヒト尿中に認められた (5.3.3.1-3)。糞便中排泄率は 2% 未満とごくわずかであった (5.3.3.1-4)。

健康成人にミロガバリンを投与したときの CL/F 及び $T_{1/2}$ はいずれの試験でも概ね一致していた(米国 P1 単回投与試験、英国 P1 民族差 PK 試験、米国マスバランス試験、米国 Thorough QTc 試験)。米国マスバランス試験で、 $[^{14}\text{C}]$ 標識ミロガバリンを単回経口投与したとき、投与された総放射能の 95%超が尿中に排泄された。尿中の放射能は主にミロガバリン(未変化体)由来であり、投与 4 時間後までに投与量の約 50%が、投与 24 時間後までに投与量の約 90%が排泄された。ミロガバリンの腎クリアランス(renal clearance: CL_r)は約 13.3 L/h であり(米国マスバランス試験)、タンパク結合率を考慮した糸球体ろ過速度(約 7.2 L/h)²⁶ よりも大きかったことから、見かけ上、腎排泄には尿細管分泌が関与していることが示唆された。In vitro トランスポーター試験の結果から、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1、及び MATE2-K がミロガバリンの尿細管分泌に関与することが示唆された(2.7.2.2.1.3.1、2.7.2.2.1.3.2)。

3.1.2 内因性要因の影響

3.1.2.1 体重

PPK 解析の結果、体重はミロガバリンの分布容積(見かけの中心分布容積[apparent central volume of distribution: V_c/F])の有意な共変量として選択された。日垂 DPNP P3 試験(DB 期)及び日垂 PHN P3 試験(DB 期)での体重の中央値(65 kg)と比較して、体重分布の 5%点(48.2 kg)及び 95%点(86.7 kg)では、C_{max,ss} がそれぞれ約 20%上昇及び約 18%低下すると推定された。一方、AUC_{0-24h,ss} は体重による影響を受けなかった。C_{max,ss} の変動がミロガバリンの安全性及び有効性に与える影響は小さく、体重の影響は限定的であり、体重によるミロガバリンの用量調節は不要と評価した。

3.1.2.2 高齢者

米国 P1 高齢者反復投与試験における高齢者でのミロガバリンの薬物動態パラメータは、健康成人を対象とした他の試験における非高齢者での結果と概ね同じであった。また、PPK 解析の結果、年齢は有意な共変量として選択されなかった。したがって、年齢によるミロガバリンの用量調節は不要と評価した。

3.1.2.3 性別

PPK 解析の結果、性別はミロガバリンの V_c/F 及び見かけの末梢分布容積([apparent peripheral volume of distribution: V_p/F])の有意な共変量として選択された。男性と比較して、女性では C_{max,ss} は約 14%上昇すると推定された。一方、AUC_{0-24h,ss} は性別による影響を受けなかった。C_{max,ss} の変動がミロガバリンの安全性及び有効性に与える影響は小さく、性別の影響は限定的であり、性別によるミロガバリンの用量調節は不要と評価した。

3.1.2.4 民族差

英国 P1 民族差 PK 試験で、健康成人を対象に、異なる民族でのミロガバリン単回経口投与時の薬物動態を検討したところ、日本人、韓国人、中国人、及び白人被験者の薬物動態パラ

メータは同様であった。PPK 解析からも、民族（白人、黒人又はアフリカンアメリカン、日本人、韓国人、その他アジア人、インディアン又はアラスカ先住民、ハワイアン又はその他太平洋諸島住民、及びその他）は有意な共変量として選択されなかった。したがって、民族によるミロガバリンの用量調節は不要と評価した。

3.1.2.5 腎機能障害者

ミロガバリンは尿中排泄を受けることから、日本腎機能障害 PK 試験及び欧州腎機能障害 PK 試験で、正常腎機能者 ($CL_{cr} > 80 \text{ mL/min/1.73 m}^2$)、軽度腎機能障害者 ($50 \text{ mL/min/1.73 m}^2 \leq CL_{cr} \leq 80 \text{ mL/min/1.73 m}^2$)、中等度腎機能障害者 ($30 \text{ mL/min/1.73 m}^2 \leq CL_{cr} < 50 \text{ mL/min/1.73 m}^2$)、重度腎機能障害者 ($CL_{cr} < 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$)、又は血液透析を要する末期腎不全患者にミロガバリン 5 mg を単回経口投与し、ミロガバリンの薬物動態に対する腎機能障害の程度の影響を検討した。腎機能障害による T_{max} への影響はほとんど認められなかったものの、腎機能障害の程度が高いほど CL/F 及び CL_r は減少し、 $T_{1/2}$ は延長した。日本腎機能障害 PK 試験では、ミロガバリンの AUC_{last} は正常腎機能者と比較して、軽度腎機能障害者、中等度腎機能障害者、及び重度腎機能障害者でそれぞれ 1.33 倍、1.90 倍、及び 3.64 倍であり、血液透析を要する末期腎不全患者では 5.25 倍であった。欧州腎機能障害 PK 試験でも AUC_{last} は同様に上昇した。両試験ともに、 C_{max} は腎機能障害の程度が高いほど上昇したものの、その程度は AUC_{last} よりも小さかった。日本腎機能障害 PK 試験の血液透析を要する末期腎不全患者では、ミロガバリン投与量の 15.3% が血液透析液中に回収された。

PPK 解析の結果、 CL_{cr} はミロガバリンの CL/F の有意な共変量として選択され、 CL_{cr} の低下に伴いクリアランスは低下した。PPK の最終モデル、並びに血液透析患者に対する CL/F 及び透析クリアランス推定値を用いて、末梢性神経障害性疼痛患者のうち、正常腎機能患者及び軽度腎機能障害患者にミロガバリン 15 mg を 1 日 2 回、中等度腎機能障害患者にミロガバリン 7.5 mg を 1 日 2 回、並びに重度腎機能障害患者及び血液透析を要する末期腎不全患者（週 3 回 4 時間の血液透析を実施）にミロガバリン 7.5 mg を 1 日 1 回、いずれも 14 日間投与したときのミロガバリンの薬物動態をシミュレーションした。軽度腎機能障害患者での定常状態における曝露は正常腎機能患者と比較してやや上昇したものの、日亜 DPNP P3 試験（DB 期）及び日亜 PHN P3 試験（DB 期）のサブグループ解析において、正常腎機能患者及び軽度腎機能障害患者の両集団（いずれも 15 mg を 1 日 2 回）でミロガバリンの安全性に明らかな違いは認められなかったこと（2.7.4.5.1.5 の 1）から、軽度腎機能障害患者でのミロガバリンの用量調節は不要と考えられた。中等度腎機能障害患者及び重度腎機能障害患者での定常状態における曝露は正常腎機能患者と比較して同様又はやや減少した。非盲検試験であるものの、日本 DPNP/PHN 腎機能障害安全性試験において、中等度腎機能障害患者（7.5 mg を 1 日 2 回）及び重度腎機能障害患者（7.5 mg を 1 日 1 回）で第 14 週における ADPS のベースラインからの低下が確認されたこと（2.7.3.2.3）、及び忍容性は良好で安全性に特筆すべき問題は認められなかったこと（2.7.4.5.1.5 の 2）から、中等度腎機能障害患者で 1/2 量、重度腎機能障害患者で 1/4 量の減量は適切と考えられた。血液透析を要する末期腎不全患者

では、血液透析のスケジュールによる違いは認められず、血液透析実施後の補充用量の追加投与は不要と考えられた。

以上より、1日投与量について、中等度腎機能障害患者では1/2量、重度腎機能障害患者及び血液透析を要する末期腎不全患者では1/4量に減量することが適切であり、軽度腎機能障害患者での用量調節、及び血液透析を要する末期腎不全患者での血液透析実施後の補充用量の設定は不要と考えられた。

3.1.2.6 肝機能障害者

肝機能障害の程度によるミロガバリンの薬物動態への影響は、米国肝機能障害 PK 試験で、軽度肝機能障害者（Child-Pugh 分類グレード A、スコア 5～6）及び中等度肝機能障害者（Child-Pugh 分類グレード B、スコア 7～9）を対象に、被験者背景（性別、年齢、BMI）がマッチした正常肝機能者と比較して評価した。Tmax は肝機能障害の程度によらず 1 時間であった。また、軽度肝機能障害者、中等度肝機能障害者のいずれにおいても、正常肝機能者に対して Cmax、AUClast、及び AUCinf の幾何平均値の比の 90% CI はいずれも 1 を包含していた。なお、重度肝機能障害者へのミロガバリンの投与経験はない。また、PPK 解析の結果、肝機能パラメータ（ALT [GPT]、AST [GOT]、及び総ビリルビン）は有意な共変量として選択されなかった。したがって、肝機能によるミロガバリンの用量調節は不要と評価した。

3.1.3 外因性要因の影響

3.1.3.1 食事

英国食事の影響試験及び米国市販予定製剤食事の影響試験で、健康成人を対象に、高脂肪・高カロリー食の摂取によるミロガバリンの薬物動態への影響を評価した。英国食事の影響試験ではミロガバリン（開発前期試験用製剤）30 mg、米国市販予定製剤食事の影響試験ではミロガバリン（開発後期試験用製剤 [コーティングに添加した着色剤を除き、市販予定製剤と同一]）15 mg を単回経口投与した。食事により Cmax はそれぞれ 42% 及び 18% 低下し、Tmax の遅延が認められたが、AUClast 及び AUCinf は 2 試験ともに食事の有無によらず同程度であった（2.7.1.2.3.1）。

PPK 解析の結果、ミロガバリンの Ka の有意な共変量として食事が選択された。ミロガバリンを食後投与したときの Cmax,ss は、空腹時投与したときに比較して、開発前期試験用製剤服薬時及び開発後期試験用製剤服薬時でそれぞれ約 35% 及び約 25% 低下した。

一方、日亜 DPNP P3 試験（DB 期）と日亜 PHN P3 試験（DB 期）との併合解析（日亜 DPNP/PHN P3 試験（DB 期））の結果、第 14 週における ADPS のベースラインからの変化量のミロガバリン各投与群とプラセボ群との平均値の差、並びに浮動性めまい及び傾眠などの有害事象の発現率に、食事の有無による大きな違いは認められなかった（2.7.3.3.5.1、2.7.4.5.2）。

以上より、ミロガバリンの吸収速度は食事により低下したものの、その影響は限定的であり、食事の有無によらず服薬可能と考えられた。

3.1.3.2 薬物相互作用

ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験で、ミロガバリンはチトクローム P450 による代謝を受けなかった (2.7.2.2.1.2.1) が、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A9、UGT2B4、UGT2B7、及び UGT2B17 によって代謝された (2.7.2.2.1.2.2)。一方、ミロガバリンは OAT1、OAT3、OCT2、MATE1、及び MATE2-K の基質となることが示唆された (2.7.2.2.1.3.1、2.7.2.2.1.3.2)。これらのトランスポーター及び UGT を阻害する併用薬によってミロガバリンの薬物動態が影響を受ける可能性があることから、健康成人を対象に、プロベネシド (OAT1、OAT3、及び UGT 阻害剤) 並びにシメチジン (OCT2、MATE1、及び MATE2-K 阻害剤) について、ミロガバリンとの併用の影響を評価した。

プロベネシド併用投与により、単独投与と比較して、ミロガバリンの C_{max} は約 30%、 AUC_{last} は約 80% 上昇し、 CL_r は約 40%、腎外 CL/F は約 50% 減少した。一方、A204-4455 の C_{max} は約 50%、 AUC_{last} は約 30% 低下し、ミロガバリン (未変化体) に対する A204-4455 の AUC_{inf} の割合も約 60% 低下した。A204-4455 はミロガバリンのラクタム体代謝物であるが、中間体としてアシルグルクロン酸抱合体が形成されることが考えられる。そのため、UGT の阻害によりミロガバリンの代謝によるクリアランスが低下し、A204-4455 の生成が減少したと考えられる。ミロガバリンは、通常、1 回 5 mg を 1 日 2 回から使用を開始し、その後、1 週間以上かけて 1 回 10 mg を 1 日 2 回とし、さらに 1 週間以上かけて 1 回 15 mg を 1 日 2 回まで増量する。初期用量 (1 回 5 mg) では、プロベネシド併用によりミロガバリンの曝露が上昇しても安全性に影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。一方、初期用量より高い用量では、米国 P1 高齢者反復投与試験において、1 回 15 mg を 1 日 2 回 14 日間投与したときの忍容性は確認できたものの、1 回 20 mg を 1 日 2 回 14 日間投与したときに認知障害が 3 名に認められ (いずれも非重篤・中等度、投与継続し、処置の必要なく回復)、浮動性めまいや傾眠といった中枢神経抑制に関連する有害事象も高頻度で認められた。しかし、漸増期を導入した日亜 DPNP P2 試験 (投与期間: 7 週間 [漸増期 1 週間、固定用量期 6 週間]、固定用量期の投与量: 5 mg 1 日 2 回、10 mg 1 日 2 回、15 mg 1 日 2 回) では、米国 P1 高齢者反復投与試験と比べて投与期間が長いにもかかわらず、認知障害が認められたのは 1 名 (重篤・中等度、処置の必要なく回復) のみであり、二段階の漸増期を導入した日亜 DPNP P3 試験 (DB 期) 及び日亜 PHN P3 試験 (DB 期) (両試験ともに、投与期間: 14 週間 [漸増期 1~2 週間、固定用量期 12~13 週間]、固定用量期の投与量: 15 mg 1 日 1 回、10 mg 1 日 2 回、15 mg 1 日 2 回) では、認知障害は認められなかった。また、浮動性めまい及び傾眠についても、10 mg 1 日 2 回の投与群で比較した場合、米国 P1 高齢者反復投与試験と比べて、日亜 DPNP P3 試験 (DB 期) 及び日亜 PHN P3 試験 (DB 期) では発現率が低く (10.9%~23.9%)、重症度も軽い傾向が見られた。これらのことから、安全性について注視しながら二段階の用量漸増を行うことで中枢神経抑制に関連する有害事象の発現リスクを低減でき、OAT 又は UGT 阻害剤併用時に用量調節の必要なくミロガバリンを使用することが可能と考えられる。

一方、シメチジン併用投与により、単独投与と比較して、ミロガバリンの C_{max} は約 20%、 AUC_{last} は約 40% 上昇し、 CL_r は約 40% 減少した。ミロガバリンの薬物動態への影響は限定

的と考えられ、OCT2 又は MATE 阻害剤併用時にミロガバリンの用量調節を行う必要はないと考えられる。

さらに、健康成人を対象に、エタノール、ロラゼパム、ゾルピデム、トラマドール、及びメトホルミンとの併用の影響をそれぞれ評価した（オランダエタノール DDI 試験、英国ロラゼパム DDI 試験、オランダゾルピデム DDI 試験、米国トラマドール DDI 試験、インドメトホルミン DDI 試験）。ミロガバリンの AUC はこれらの薬剤のいずれによっても有意な影響を受けず、薬物相互作用は認められなかった。

3.2 薬力学

3.2.1 薬力学プロファイル

3.2.1.1 健康成人

健康成人にミロガバリンを投与したとき、単独投与では body sway（平衡機能）、数符号置換検査（digit symbol substitution test: DSST）（注意力）、簡易運動失調評価尺度（brief ataxia rating scale: BARS）（運動失調）、vertigo symptom scale-short form (VSS-SF)（めまい）、Bond and Lader 視覚アナログ尺度（visual analog scale: VAS）（気分及び覚醒）などを用いた薬力学的評価に影響は認められなかった。

3.2.1.1.1 疼痛モデル

米国 Pain model 試験で、ミロガバリン又はプレガバリンを投与したとき、主要評価項目であるカプサイシン初回投与後の自発痛に関する最初の 20 分間の疼痛スコアの時間曲線下面積（area under the time versus pain curve for the first 20 min: AUPC₀₋₂₀）にプラセボ投与時と比較して統計学的に有意な低下は認められなかった。ミロガバリン 10 及び 30 mg 投与時の AUPC₀₋₂₀ はプラセボ群よりも低かったものの、評価項目間で一貫した結果は得られず、いずれの評価項目でも有意な疼痛スコアの低下は認められなかった。プレガバリン 300 mg 投与時には、自発痛及び誘発痛のすべての項目で、ミロガバリン投与時よりも AUPC が低かったが、浮動性めまい、傾眠などの中枢神経系有害事象の発現率も高かった。

3.2.1.1.2 心電図 QT/QTc 間隔に及ぼす影響

米国 Thorough QTc 試験で、ミロガバリン 15 又は 50 mg を投与したとき、ミロガバリンの心拍数に対する影響は認められず、いずれの投与量でも、Fridericia 法により補正した QT 間隔（corrected QT interval using Fridericia's formula: QTcF）が 450 ms を上回った被験者、又は QTcF のベースラインからの変化量が 30 ms を上回った被験者は認められなかった。プラセボ投与時に対して補正された QTcF のベースラインからの変化量の両側 90% CI の上限は、いずれの投与量でも 10 ms 未満であった。QTc 間隔とミロガバリンの血漿中濃度の間に相関関係は認められなかった。

以上より、ミロガバリンは心臓の再分極に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが示された。

3.2.1.2 薬物乱用可能性試験

米国薬物乱用可能性試験（ジアゼパム陽性対照）において、ミロガバリン 15 及び 45 mg 投与時では、プラセボ投与時と比較して、主要評価項目である Drug Liking VAS スコアの最大効果（maximum effect: Emax）に統計学的有意差は認められなかった。また、ミロガバリン 15 及び 45 mg 投与時では、ジアゼパム 15 及び 30 mg 投与時と比較して、Drug Liking VAS スコアの Emax は有意に低かった。

米国薬物乱用可能性試験（プレガバリン陽性対照）において、ミロガバリン 15 mg 投与時では、プラセボ投与時と比較して、主要評価項目である Bipolar Drug Liking VAS スコアの Emax に統計学的有意差は認められなかった。ミロガバリン 60 及び 105 mg 投与時では、プラセボ投与時と比較して、Bipolar Drug Liking VAS スコアの Emax が有意に高かったが、これはプレガバリン 200 及び 450 mg 投与時の Bipolar Drug Liking VAS スコアの Emax と同程度であった。また、Bipolar Drug Liking VAS スコアの Emax までの時間は、ミロガバリン 15 mg 投与時では 0.5 時間であったのに対し、ミロガバリン 60 及び 105 mg 投与時ではそれぞれ 8 及び 7 時間と、遅延が認められた。薬物乱用者は早い作用を嗜好することから、ミロガバリンが乱用される可能性は低いと考えられる。

以上より、ミロガバリンは 15 及び 45 mg 投与時では乱用性は認められず、60 及び 105 mg 投与時でも乱用の可能性は低いと考えられたことから、ミロガバリンが乱用目的で使用される可能性は低いと考えられる。

3.2.1.3 薬力学に対する薬物相互作用

健康成人を対象に、エタノール、ロラゼパム、ゾルピデム、及びトラマドールとの併用の影響を、薬力学的指標からそれぞれ評価した（オランダエタノール DDI 試験、英国ロラゼパム DDI 試験、オランダゾルピデム DDI 試験、米国トラマドール DDI 試験）。ミロガバリンをエタノール又はロラゼパムと併用したとき、body sway スコアのベースラインからの上昇及び DSST スコアのベースラインからの低下の程度がわずかに大きくなったが、薬力学作用に対する一貫した有意な影響は認められなかった。

4. 有効性の概括評価

4.1 有効性評価の概観

4.1.1 有効性評価対象試験

本申請で有効性の評価資料とした試験（以下、有効性の評価試験）の一覧を表 2.5.4-1 に示す。ミロガバリンの末梢性神経障害性疼痛に対する有効性は、糖尿病性末梢神経障害性疼痛患者を対象とした第 III 相試験の二重盲検期（治験実施計画書番号 DS5565-A-J303、試験略名「日亜 DPNP P3 試験（DB 期）」）、帯状疱疹後神経痛患者を対象とした第 III 相試験の二重盲検期（治験実施計画書番号 DS5565-A-J304、試験略名「日亜 PHN P3 試験（DB 期）」）、中等度又は重度の腎機能低下を伴う糖尿病性末梢神経障害性疼痛患者又は帯状疱疹後神経痛患者を対象とした第 III 相試験（治験実施計画書番号 DS5565-A-J313、試験略名「日本 DPNP/PHN 腎機能障害安全性試験」）、及び糖尿病性末梢神経障害性疼痛患者を対象とした第 II 相試験（治験実施計画書番号 DS5565-A-J202、試験略名「日亜 DPNP P2 試験」）の 4 試験を用いて評価した。また、長期投与時の効果の持続及び耐薬性は、日亜 DPNP P3 試験及び日亜 PHN P3 試験の長期投与期（「日亜 DPNP P3 試験（LT 期）」及び「日亜 PHN P3 試験（LT 期）」）を用いて評価した。

表 2.5.4-1 有効性の評価資料とした試験一覧

試験実施計画書番号 添付資料番号 (試験略名)	試験デザイン	対象被験者	投与群
DS5565-A-J303 5.3.5.1-2 (DB 期) 5.3.5.2-1 (LT 期) (日亜 DPNP P3 試験)	DB 期: 国際共同、プラセボ対照、 無作為化、二重盲検、平 行群間試験 LT 期: 国際共同、単一群、非盲 検、長期投与試験	DPNP 患者	DB 期: -プラセボ -ミロガバリン 15 mg×1/日 -ミロガバリン 10 mg×2/日 -ミロガバリン 15 mg×2/日 LT 期: ミロガバリン 10 mg×2/日又 は 15 mg×2/日
DS5565-A-J304 5.3.5.1-3 (DB 期) 5.3.5.2-2 (LT 期) (日亜 PHN P3 試験)	DB 期: 国際共同、プラセボ対照、 無作為化、二重盲検、平 行群間試験 LT 期: 国際共同、単一群、非盲 検、長期投与試験	PHN 患者	DB 期: -プラセボ -ミロガバリン 15 mg×1/日 -ミロガバリン 10 mg×2/日 -ミロガバリン 15 mg×2/日 LT 期: ミロガバリン 10 mg×2/日又 は 15 mg×2/日
DS5565-A-J313 5.3.5.2-3 (日本 DPNP/PHN 腎機 能障害安全性試験)	多施設共同、単一群、非 盲検試験	中等度又は重度の 腎機能低下を伴う DPNP 患者又は PHN 患者	中等度腎機能障害患者: -ミロガバリン 7.5 mg×2/日 重度腎機能障害患者: -ミロガバリン 7.5 mg×1/日
DS5565-A-J202 5.3.5.1-1 (日亜 DPNP P2 試験)	国際共同、プラセボ及び 実薬対照、無作為化、二 重盲検、平行群間、用量 設定試験	DPNP 患者	-プラセボ -プレガバリン 150 mg×2/日 -ミロガバリン 5 mg×2/日 -ミロガバリン 10 mg×2/日 -ミロガバリン 15 mg×2/日

DB 期: 二重盲検期、LT 期: 長期投与期、DPNP: 糖尿病性末梢神経障害性疼痛、PHN: 帯状疱疹後神経痛

4.1.2 対象被験者集団の選択

糖尿病性末梢神経障害性疼痛患者を対象とした第 II 相及び第 III 相試験では、末梢性対称性多発神経障害に伴う疼痛を有し、疼痛の発現が 6 ヶ月以上前であると判断でき、かつ HbA1c（国際グリコヘモグロビン標準化プログラム）が 10.0%（日亜 DPNP P2 試験では 9.0%）以下の、1 型又は 2 型糖尿病患者を対象とした。帯状疱疹後神経痛患者を対象とした第 III 相試験では、帯状疱疹発症後 3 ヶ月以上経過しても疼痛が残存する患者を対象とした。糖尿病性末梢神経障害性疼痛患者及び帯状疱疹後神経痛患者のいずれを対象とした試験でも、スクリーニング時及び無作為化時に実施した短縮版 McGill 疼痛質問票（Short-Form McGill Pain Questionnaire: SF-MPQ）の VAS 値ⁱがいずれも 40 mm 以上で、無作為化時から直近 7 日間のうち 4 日以上疼痛スコアⁱⁱが患者日記に記録され、かつ、その ADPSⁱⁱⁱが 4 以上の患者を組み入れた。疼痛評価に影響するような対象疾患に関連しない他の重度の疼痛及び神経疾患を有する患者、重大な精神障害を有する患者、自殺傾向が認められた患者、及び肝機能異常が認められた患者は除外した。また、日亜 DPNP P2 試験を除く第 III 相試験 3 試験では、極端な痛みを報告する患者（SF-MPQ の VAS が 90 mm 以上、又は観察期の疼痛スコアが 1 日でも 9 以上ある患者）は除外した。

CLcr に関して、腎機能障害患者で血漿中薬物濃度が上昇することから、日本 DPNP/PHN 腎機能障害安全性試験を除く 3 試験では、60 mL/min 未満の患者は除外とした。一方、日本 DPNP/PHN 腎機能障害安全性試験では、30 mL/min 以上 59 mL/min 以下の患者を中等度腎機能障害患者として、15 mL/min 以上 29 mL/min 以下の患者を重度腎機能障害患者として組み入れた。

長期投与試験では、先行する二重盲検試験にて治験薬投与を完了した被験者を組み入れた。なお、二重盲検試験にて安全性に重大な問題が認められた被験者は除外した。

4.1.3 試験デザイン

日亜 DPNP P3 試験（DB 期）及び日亜 PHN P3 試験（DB 期）は、日本を含むアジア地域で実施した国際共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較試験である。投与期間は、固定用量期を投与群によって 12 又は 13 週間とした。また、投与開始初期の安全性を考慮し、固定用量期の前に 1 又は 2 週間の漸増期を設け、計 14 週間とした。合計 4 群での並行群間比較試験として実施し、適格基準を満たした被験者を、ベースライン ADPS の値（6.0 未満もしくは 6.0 以上）を層として、プラセボ群、ミロガバリン 15 mg × 1/日群、10 mg × 2/日群、又は 15 mg × 2/日群に 2:1:1:1 の割付比で無作為に割り付けた。

日本 DPNP/PHN 腎機能障害安全性試験は、日本で実施した多施設共同、単一群、非盲検試験である。本試験では CLcr が 15～59 mL/min の中等度から重度の腎機能低下を有する患者

ⁱ 疼痛強度について 100 mm 長の水平線上で 0 mm（痛みはない）から 100 mm（これ以上の痛みはないくらい強い）の間で評価

ⁱⁱ 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

ⁱⁱⁱ 患者日記に記録された疼痛スコアから算出する 1 週間の平均値

を組み入れ、投与期間は14週間とした。固定用量期の投与量は、腎機能が正常又は軽度腎機能障害（CLcrが60 mL/min以上）の患者の1日投与量30 mg（15 mg 1日2回）に相当する投与量として、中等度腎機能障害患者（CLcr: 30～59 mL/min）では15 mg（7.5 mg 1日2回）、重度腎機能障害患者（CLcr: 15～29 mL/min）では7.5 mg（7.5 mg 1日1回）とした。

日亜DPNP P2試験は、日本を含むアジア地域で実施した国際共同、無作為化、プラセボ及びプレガバリン対照、二重盲検、並行群間、用量設定試験である。本試験はプラセボとの比較を主目的としたが、ミロガバリンの臨床上の位置づけを評価するために、プレガバリン群も設定した。治験薬投与期間は、漸増期1週間、用量固定期6週間の計7週間とした。適格基準を満たした被験者は、各実施医療機関を層として、プラセボ群、ミロガバリン5 mg×2/日群、10 mg×2/日群、15 mg×2/日群、又はプレガバリン群に1:1:1:1の割付比で無作為に割り付けた。

日亜DPNP P3試験（LT期）及び日亜PHN P3試験（LT期）は、それぞれ日亜DPNP P3試験（DB期）及び日亜PHN P3試験（DB期）からの継続試験であり、日本を含むアジア地域で実施した国際共同、単一群、非盲検試験である。投与期間は、用量調整期を48週間とし、投与開始初期の安全性を考慮し、用量調整期の前に4週間の漸増期を設け、計52週間とした。治験薬の投与方法は、漸増期の最初の2週間は5 mg 1日2回、次の2週間は10 mg 1日2回とし、用量調整期は、安全性を確認しながら10 mg 1日2回又は15 mg 1日2回に適宜増減できることとした。

4.1.4 有効性評価項目

日亜DPNP P3試験（DB期）、日亜PHN P3試験（DB期）、及び日亜DPNP P2試験では、有効性の主要評価項目は、第14週（「日亜DPNP P3試験（DB期）」、及び「日亜PHN P3試験（DB期）」）、又は第7週（「日亜DPNP P2試験」）のADPSのベースラインからの変化量とした。ADPSは患者日記に記載された疼痛スコアから算出する1週間の平均値とした。

上記3試験では有効性の副次評価項目として、第14週又は第7週にて、ADPSがベースラインから30%以上及び50%以上低下した被験者の割合である「ADPSのレスポンス率」、感覚表現語及び感情表現語の下位尺度からなる総スコア、VAS、現在の疼痛強度を含む

「SF-MPQ」、疼痛の程度及び疼痛により障害される気分や行動について評価する「Brief Pain Inventory - Short Form (BPI-SF)^{iv}」、患者の全般的な状態の変化「patient global impression of change (PGIC)」、患者日記に記録された睡眠障害スコアから算出する1週間の平均値である「平均睡眠障害スコア (average dairy sleep-interference score: ADSIS)」などを設定した。

日本DPNP/PHN腎機能障害安全性試験では、日亜DPNP P3試験（DB期）及び日亜PHN P3試験（DB期）と同一の有効性評価項目（主要評価項目及び主な副次評価項目）を設定した。

また、日亜DPNP P3試験（LT期）、及び日亜PHN P3試験（LT期）の有効性の評価項目は、SF-MPQのベースラインからの変化量とした。

^{iv} 糖尿病性末梢神経障害性疼痛患者を対象とした試験では、Modified BPI-SFを用いて評価した。

4.1.5 統計解析方法

日亜 DPNP P3 試験 (DB 期) 及び日亜 PHN P3 試験 (DB 期) の主要評価項目の主解析では、試験中止などにより発生した各週の ADPS の欠測値を補完し、第 14 週での ADPS のベースラインからの変化量をミロガバリン各投与群とプラセボ群で比較した。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。補完後の完全データセットに対して、投与群、週、投与群と週の交互作用を固定効果、週を反復効果、ベースライン ADPS を共変量とした MMRM を適用し、ミロガバリン各投与群とプラセボ群を比較した。仮説検定の多重性は gate-keeping 法に基づき調整した。

日本 DPNP/PHN 腎機能障害安全性試験では、日亜 DPNP P3 試験 (DB 期)、日亜 PHN P3 試験 (DB 期) と同様の欠測値補完方法及び MMRM を適用し、第 14 週の ADPS のベースラインからの変化量を算出した。

日亜 DPNP P2 試験では、主要評価項目である第 7 週の ADPS のベースラインの変化量について、プレガバリン群を含む投与群を固定効果、ベースライン ADPS 値を共変量とする ANCOVA モデルに基づき、ミロガバリン各投与群をプラセボ群と比較した。仮説検定の多重性は Dunnett 法に基づき調整した。

なお、有効性の主要評価項目に関して、サブグループ解析も含めて日亜 DPNP P3 試験 (DB 期) 及び日亜 PHN P3 試験 (DB 期) を併合し解析した。

4.2 試験対象集団の特性

以下に、ミロガバリンの末梢性神経障害性疼痛に対する有効性の主たる評価に用いた日亜 DPNP P3 試験 (DB 期) と日亜 PHN P3 試験 (DB 期) の結果を中心に記載する。

4.2.1 解析対象集団

日亜 DPNP P3 試験 (DB 期) では 854 名の被験者が無作為化されたが、GCP 違反によってデータの信頼性が確保できないと判断した当該 1 施設にて 20 名の被験者をすべての解析から除外した。それらの被験者を除いた 834 名のうち、有効性の主要な解析対象集団である modified intent-to-treat (mITT) は 824 名であり、プラセボ群 330 名、15 mg × 1/日群 164 名、10 mg × 2/日群 165 名、15 mg × 2/日群 165 名であった。試験を完了した被験者は 755 名で、試験を中止した被験者は 79 名であり、無作為化された被験者のうち 90.5% が試験を完了した。中止被験者の割合は 15 mg × 2/日群でプラセボ群よりも高く、有害事象による中止や同意撤回 (有害事象) による中止の被験者の割合も 15 mg × 2/日群でプラセボ群よりも高かった。

日亜 PHN P3 試験 (DB 期) で無作為化された被験者は 765 名であった。このうち、有効性の主要な解析対象集団である mITT は 763 名であり、プラセボ群 303 名、15 mg × 1/日群 152 名、10 mg × 2/日群 153 名、15 mg × 2/日群 155 名であった。試験を完了した被験者は 671 名で、試験を中止した被験者は 94 名であり、無作為化された被験者のうち 87.7% が試験を完了した。中止被験者の割合はプラセボ群とミロガバリン群との間に大きな違いはなかったが、

有害事象による中止や同意撤回（有害事象）による中止の被験者の割合はプラセボ群よりミロガバリン群で高く、効果不十分による中止や同意撤回（効果不十分）による中止の被験者の割合はミロガバリン群よりプラセボ群で高かった。

日亜 DPNP P3 試験（DB 期）と日亜 PHN P3 試験（DB 期）ともに、無作為化された被験者のうち大部分となる約 90%の被験者が試験を完了した。

4.2.2 被験者背景

日亜 DPNP P3 試験（DB 期）の mITT での被験者背景は、同意取得時の平均年齢が 61.4 歳、男性の割合が 72.7%、ベースライン CLcr の平均値は 99.8 mL/min であった。疼痛の程度に関する被験者背景では、ベースライン ADPS の平均値が 5.58、Visit 2^{*}の SF-MPQ の VAS の平均値は 58.2 mm であった。実施国別被験者は日本が 72.5%と最も多く、韓国が 15.5%、台湾が 8.9%の順であった。糖尿病の型は、2 型が 96.2%とほとんどを占めており、糖尿病性末梢性神経障害性疼痛の罹病期間の中央値は 36.0 ヶ月であった。投与群間で被験者背景を比較した結果、性別が男性の割合は 15 mg × 2/日群で他の投与群よりも高く、15 mg × 1/日群で他の投与群よりも低かった。これら以外の項目で特筆すべき投与群間の不均衡は認められなかった。

日亜 PHN P3 試験（DB 期）の mITT での被験者背景は、同意取得時の平均年齢が 66.4 歳、男性の割合が 60.3%、ベースライン CLcr の平均値は 84.0 mL/min であった。疼痛の程度に関する被験者背景では、ベースライン ADPS の平均値が 5.71、Visit 2 の SF-MPQ の VAS の平均値は 59.1 mm であった。実施国別被験者は日本が 80.1%と最も多く、韓国が 14.0%、台湾が 3.3%の順であった。帯状疱疹の皮疹の発現部位は胸髄節が 46.1%と最も多く、帯状疱疹後神経痛の罹病期間の中央値は 18.0 ヶ月で罹患部位は胸髄節が 46.0%と最も多かった。

投与群間で被験者背景を比較した結果、同意取得時の年齢が 75 歳以上の割合は、10 mg × 2/日群で他の投与群よりも高く、CLcr が 90 mL/min 以上の割合は、10 mg × 2/日群で他の投与群よりも低かった。これら以外の項目で特筆すべき投与群間の不均衡は認められなかった。

4.3 有効性の成績

4.3.1 平均疼痛スコア（ADPS）の変化量、プラセボとの比較

4.3.1.1 日亜 DPNP P3 試験（DB 期）

mITT での第 14 週の ADPS のベースラインからの変化量（補完後）の平均値（標準誤差）は、プラセボ群で-1.31 (0.095)、15 mg × 1/日群で-1.34 (0.136)、10 mg × 2/日群で-1.47 (0.135)、15 mg × 2/日群で-1.81 (0.136) であり、いずれの投与群でもベースラインからの低下が認められ、低下の程度（変化量）はミロガバリンの 1 日投与量が高いほど大きかった。第 14 週の ADPS のベースラインからの変化量（補完後）の、ミロガバリン各投与群とプラセボ群との平均値の差 (95% CI 及び P 値) は、15 mg × 1/日群で-0.03 (-0.35~0.30、0.8773)、

^{*} Visit 2: 無作為化時来院

10 mg × 2/日群で-0.15 (-0.48~0.17, 0.3494)、15 mg × 2/日群で-0.50 (-0.82~-0.17, 0.0027)であり、その差はミロガバリンの1日投与量が高いほど大きかった。また、15 mg × 2/日群では統計学的に有意な差が認められ、15 mg × 1/日群と10 mg × 2/日群では統計学的に有意な差が認められなかったものの、10 mg × 2/日群ではプラセボ群と比較してADPSを低下させる傾向が認められた。

ADPSの平均値の推移について、15 mg × 2/日群と10 mg × 2/日群では漸増期である第1週(5 mg 1日2回投与)からプラセボ群と比較して低下傾向を示し、15 mg × 2/日群で最も低く、次いで10 mg × 2/日群で低く推移した。また、プラセボ群に対する15 mg × 2/日群の低下の程度(変化量)は、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。

4.3.1.2 日亜 PHN P3 試験 (DB 期)

mITTでの第14週のADPSのベースラインからの変化量(補完後)の平均値(標準誤差)は、プラセボ群で-1.20 (0.099)、15 mg × 1/日群で-1.61 (0.138)、10 mg × 2/日群で-1.68 (0.141)、15 mg × 2/日群で-1.97 (0.137)であり、いずれの投与群でもベースラインからの低下が認められ、低下の程度(変化量)はミロガバリンの1日投与量が高いほど大きかった。第14週のADPSのベースラインからの変化量(補完後)の、ミロガバリン各投与群とプラセボ群との平均値の差(95% CI及びP値)は、15 mg × 1/日群で-0.41 (-0.74~-0.07, 0.0170)、10 mg × 2/日群で-0.47 (-0.81~-0.14, 0.0058)、15 mg × 2/日群で-0.77 (-1.10~-0.44, < 0.0001)であり、その差はミロガバリンの1日投与量が高いほど大きかった。また、すべてのミロガバリン群で、プラセボ群と比較して統計学的に有意な差が認められた。

ADPSの平均値の推移について、15 mg × 2/日群と10 mg × 2/日群では漸増期である第1週(5 mg 1日2回投与)からプラセボ群と比較して低下傾向を示し、15 mg × 2/日群で最も低く、次いで10 mg × 2/日群で低く推移した。また、プラセボ群に対する低下の程度(変化量)は、いずれのミロガバリン群も漸増期である第1週から統計学的に有意な差が認められた。

4.3.2 平均疼痛スコア (ADPS) のレスポンス率

第14週のADPSがベースラインから30%以上及び50%以上低下した被験者の割合を、それぞれ30%及び50%レスポンス率と定義した。

4.3.2.1 日亜 DPNP P3 試験 (DB 期)

30%レスポンス率は、プラセボ群(36.7%)と比較して、15 mg × 1/日群(39.0%、 $P=0.6102$)、及び15 mg × 2/日群(44.8%、 $P=0.0792$)は高く、10 mg × 2/日群(35.8%、 $P=0.8437$)は同程度であった。50%レスポンス率は、プラセボ群(19.4%)と比較して、15 mg × 2/日群(30.9%、 $P=0.0048$)は高く、統計学的に有意な差が認められた。

4.3.2.2 日亜 PHN P3 試験 (DB 期)

30%レスポonder率は、プラセボ群(35.0%)と比較して、15 mg × 1/日群(45.4%、 $P=0.0363$)、10 mg × 2/日群(45.1%、 $P=0.0405$)、及び15 mg × 2/日群(49.7%、 $P=0.0035$)で高く、すべてのミロガバリン群でプラセボ群に対して統計学的に有意な差が認められた。50%レスポonder率は、プラセボ群(19.8%)と比較して、15 mg × 1/日群(23.0%、 $P=0.4526$)、10 mg × 2/日群(26.8%、 $P=0.0964$)、及び15 mg × 2/日群(29.0%、 $P=0.0336$)で高く、15 mg × 2/日群ではプラセボ群に対して統計学的に有意な差が認められた。30%及び50%レスポonder率は、プラセボ群に対してすべてのミロガバリン群で高く、ミロガバリンの1日最大用量である15 mg × 2/日群で最も高かった。

4.3.3 短縮版 McGill 疼痛質問票 (SF-MPQ)

4.3.3.1 日亜 DPNP P3 試験 (DB 期)

第14週の総スコアのベースラインからの変化量(補完後)の平均値は、プラセボ群で-3.4、15 mg × 1/日群で-4.9、10 mg × 2/日群で-5.8、15 mg × 2/日群で-5.6であり、いずれの投与群でもベースラインからの低下が認められた。第14週の総スコアのベースラインからの変化量(補完後)の、ミロガバリン各投与群とプラセボ群との平均値の差(95% CI 及び P 値)は15 mg × 1/日群で-1.0 (-1.9~0.0, 0.0493)、10 mg × 2/日群で-1.7 (-2.7~-0.8, 0.0003)、15 mg × 2/日群で-1.9 (-2.8~-0.9, 0.0001)であり、その差はミロガバリンの1日投与量が高いほど大きかった。また、すべてのミロガバリン群で、プラセボ群に対して統計学的に有意な低下が認められた。

第14週のVASのベースラインからの変化量(補完後)の平均値は、プラセボ群で-16.6、15 mg × 1/日群で-16.8、10 mg × 2/日群で-18.1、15 mg × 2/日群で-22.5であり、いずれの投与群でもベースラインからの低下が認められ、低下の程度(変化量)はミロガバリンの1日投与量が高いほど大きかった。第14週のVASのベースラインからの変化量(補完後)の、ミロガバリン各投与群とプラセボ群との平均値の差(95% CI 及び P 値)は、15 mg × 1/日群で-0.4 (-4.1~3.3, 0.8307)、10 mg × 2/日群で-1.9 (-5.6~1.7, 0.2980)、15 mg × 2/日群で-5.9 (-9.5~-2.2, 0.0018)であり、その差はミロガバリンの1日投与量が高いほど大きかった。また、15 mg × 2/日群では、プラセボ群に対して統計学的に有意な低下が認められた。

第14週の現在の疼痛強度のベースラインからの変化量(補完後)の平均値は、プラセボ群で-0.5、15 mg × 1/日群で-0.6、10 mg × 2/日群で-0.6、15 mg × 2/日群で-0.7であり、いずれの投与群でもベースラインからの低下が認められた。第14週の現在の疼痛強度のベースラインからの変化量(補完後)の、ミロガバリン各投与群とプラセボ群との平均値の差(95% CI 及び P 値)は15 mg × 1/日群で-0.1 (-0.2~0.1, 0.3900)、10 mg × 2/日群で0.0 (-0.2~0.1, 0.5075)、15 mg × 2/日群で-0.2 (-0.3~0.0, 0.0174)であり、その差は15 mg × 2/日群で最も大きかった。また、15 mg × 2/日群では、プラセボ群に対して統計学的に有意な低下が認められた。

4.3.3.2 日亜 PHN P3 試験 (DB 期)

第 14 週の総スコアのベースラインからの変化量 (補完後) の平均値は、プラセボ群で-3.7、15 mg × 1/日群で-6.0、10 mg × 2/日群で-5.8、15 mg × 2/日群で-6.7 であり、いずれの投与群でもベースラインからの低下が認められ、低下の程度 (変化量) は 15 mg × 2/日群で最も大きかった。第 14 週の総スコアのベースラインからの変化量 (補完後) の、ミロガバリン各投与群とプラセボ群との平均値の差 (95% CI 及び *P* 値) は 15 mg × 1/日群で-1.9 (-3.0 ~ -0.8, 0.0011)、10 mg × 2/日群で-2.1 (-3.2 ~ -1.0, 0.0003)、15 mg × 2/日群で-2.4 (-3.6 ~ -1.3, <0.0001) であり、その差はミロガバリンの 1 日投与量が高いほど大きかった。また、すべてのミロガバリン群で、プラセボ群に対して統計学的に有意な低下が認められた。

第 14 週の VAS のベースラインからの変化量 (補完後) の平均値は、プラセボ群で-13.6、15 mg × 1/日群で-18.7、10 mg × 2/日群で-19.3、15 mg × 2/日群で-21.4 であり、いずれの投与群でもベースラインからの低下が認められ、低下の程度 (変化量) はミロガバリンの 1 日投与量が高いほど大きかった。第 14 週の VAS のベースラインからの変化量 (補完後) の、ミロガバリン各投与群とプラセボ群との平均値の差 (95% CI 及び *P* 値) は、15 mg × 1/日群で-5.1 (-8.8 ~ -1.4, 0.0076)、10 mg × 2/日群で-5.7 (-9.4 ~ -1.9, 0.0030)、15 mg × 2/日群で-7.8 (-11.5 ~ -4.1, <0.0001) であり、その差はミロガバリンの 1 日投与量が高いほど大きかった。また、すべてのミロガバリン群でプラセボ群に対して統計学的に有意な低下が認められた。

第 14 週の現在の疼痛強度のベースラインからの変化量 (補完後) の平均値は、プラセボ群で-0.5、15 mg × 1/日群で-0.7、10 mg × 2/日群で-0.7、15 mg × 2/日群で-0.8 であり、いずれの投与群でもベースラインからの低下が認められ、低下の程度 (変化量) は 15 mg × 2/日群で最も大きかった。第 14 週の現在の疼痛強度のベースラインからの変化量 (補完後) の、ミロガバリン各投与群とプラセボ群との平均値の差 (95% CI 及び *P* 値) は 15 mg × 1/日群で-0.2 (-0.3 ~ 0.0, 0.0381)、10 mg × 2/日群で-0.2 (-0.4 ~ 0.0, 0.0147)、15 mg × 2/日群で-0.3 (-0.4 ~ -0.1, 0.0008) であり、その差は 15 mg × 2/日群で最も大きかった。また、すべてのミロガバリン群で、プラセボ群に対して統計学的に有意な低下が認められた。

4.3.4 Brief Pain Inventory - Short Form (BPI-SF)

4.3.4.1 日亜 DPNP P3 試験 (DB 期)

第 14 週の「この 24 時間に感じた最も強い痛み」のベースラインからの変化量 (補完後) の平均値は、プラセボ群で-1.7、15 mg × 1/日群で-1.6、10 mg × 2/日群で-1.7、15 mg × 2/日群で-2.0 であり、いずれの投与群でもベースラインからの低下が認められ、低下の程度 (変化量) は 15 mg × 2/日群で最も大きかった。第 14 週の「この 24 時間に感じた最も強い痛み」のベースラインからの変化量 (補完後) の、ミロガバリン各投与群とプラセボ群との平均値の差 (95% CI 及び *P* 値) は 15 mg × 1/日群で 0.0 (-0.4 ~ 0.4, 0.9736)、10 mg × 2/日群で-0.1 (-0.5 ~ 0.2, 0.5290)、15 mg × 2/日群で-0.4 (-0.7 ~ 0.0, 0.0542) であり、その差はミロガバリンの 1 日投与量が高いほど大きかった。

第14週の「この24時間に感じた最も軽い痛み」のベースラインからの変化量（補完後）の平均値は、プラセボ群で-1.2、15 mg × 1/日群で-1.4、10 mg × 2/日群で-1.1、15 mg × 2/日群で-1.2であり、いずれの投与群でもベースラインからの低下が認められた。第14週の「この24時間に感じた最も軽い痛み」のベースラインからの変化量（補完後）の、ミロガバリン各投与群とプラセボ群との平均値の差（95% CI 及び *P* 値）は15 mg × 1/日群で-0.2（-0.5～0.1、0.2743）、10 mg × 2/日群で0.0（-0.4～0.3、0.7582）、15 mg × 2/日群で-0.2（-0.5～0.2、0.3283）であった。

第14週の「この24時間の平均の痛み」のベースラインからの変化量（補完後）の平均値は、プラセボ群で-1.4、15 mg × 1/日群で-1.4、10 mg × 2/日群で-1.6、15 mg × 2/日群で-1.6であり、いずれの投与群でもベースラインからの低下が認められた。第14週の「この24時間の平均の痛み」のベースラインからの変化量（補完後）の、ミロガバリン各投与群とプラセボ群との平均値の差（95% CI 及び *P* 値）は15 mg × 1/日群で0.0（-0.3～0.3、0.9700）、10 mg × 2/日群で-0.1（-0.4～0.2、0.4307）、15 mg × 2/日群で-0.2（-0.5～0.1、0.1702）であり、その差はミロガバリンの1日投与量が高いほど大きかった。

第14週の「今感じている痛み」のベースラインからの変化量（補完後）の平均値は、プラセボ群で-1.5、15 mg × 1/日群で-1.6、10 mg × 2/日群で-1.7、15 mg × 2/日群で-1.7であり、いずれの投与群でもベースラインからの低下が認められた。第14週の「今感じている痛み」のベースラインからの変化量（補完後）の、ミロガバリン各投与群とプラセボ群との平均値の差（95% CI 及び *P* 値）は15 mg × 1/日群で-0.2（-0.5～0.2、0.3791）、10 mg × 2/日群で-0.2（-0.6～0.1、0.2434）、15 mg × 2/日群で-0.3（-0.7～0.0、0.0614）であり、その差は15 mg × 2/日群で最も大きかった。

第14週の「機能障害の程度」のベースラインからの変化量（補完後）の平均値は、プラセボ群で-0.87、15 mg × 1/日群で-1.10、10 mg × 2/日群で-1.24、15 mg × 2/日群で-0.96であり、いずれの投与群でもベースラインからの低下が認められた。第14週の「機能障害の程度」のベースラインからの変化量（補完後）の、ミロガバリン各投与群とプラセボ群との平均値の差（95% CI 及び *P* 値）は15 mg × 1/日群で-0.15（-0.42～0.12、0.2727）、10 mg × 2/日群で-0.31（-0.57～-0.04、0.0226）、15 mg × 2/日群で-0.12（-0.39～0.15、0.3773）であり、その差は10 mg × 2/日群で最も大きかった。また、10 mg × 2/日群でプラセボ群に対して統計学的に有意な低下が認められた。

4.3.4.2 日亜 PHN P3 試験（DB 期）

第14週の「この24時間に感じた最も強い痛み」のベースラインからの変化量（補完後）の平均値は、プラセボ群で-1.3、15 mg × 1/日群で-1.8、10 mg × 2/日群で-1.8、15 mg × 2/日群で-2.0であり、いずれの投与群でもベースラインからの低下が認められ、低下の程度（変化量）は15 mg × 2/日群で最も大きかった。第14週の「この24時間に感じた最も強い痛み」のベースラインからの変化量（補完後）の、ミロガバリン各投与群とプラセボ群との平均値の差（95% CI 及び *P* 値）は15 mg × 1/日群で-0.5（-0.9～-0.2、0.0052）、10 mg × 2

／日群で-0.5 (-0.8~-0.1, 0.0136)、15 mg × 2／日群で-0.7 (-1.1~-0.3, 0.0001) であり、その差は 15 mg × 2／日群で最も大きかった。また、すべてのミロガバリン群でプラセボ群に対して統計学的に有意な低下が認められた。

第 14 週の「この 24 時間に感じた最も軽い痛み」のベースラインからの変化量 (補完後) の平均値は、プラセボ群で-0.8、15 mg × 1／日群で-1.0、10 mg × 2／日群で-0.9、15 mg × 2／日群で-1.1 であり、いずれの投与群でもベースラインからの低下が認められ、低下の程度 (変化量) は 15 mg × 2／日群で最も大きかった。第 14 週の「この 24 時間に感じた最も軽い痛み」のベースラインからの変化量 (補完後) の、ミロガバリン各投与群とプラセボ群との平均値の差 (95% CI 及び *P* 値) は 15 mg × 1／日群で-0.2 (-0.5~0.1, 0.2516)、10 mg × 2／日群で-0.2 (-0.5~0.1, 0.1516)、15 mg × 2／日群で-0.2 (-0.5~0.1, 0.1486) であり、その差はすべてのミロガバリン群で同様であった。

第 14 週の「この 24 時間の平均の痛み」のベースラインからの変化量 (補完後) の平均値は、プラセボ群で-1.2、15 mg × 1／日群で-1.7、10 mg × 2／日群で-1.6、15 mg × 2／日群で-1.8 であり、いずれの投与群でもベースラインからの低下が認められ、低下の程度 (変化量) は 15 mg × 2／日群で最も大きかった。第 14 週の「この 24 時間の平均の痛み」のベースラインからの変化量 (補完後) の、ミロガバリン各投与群とプラセボ群との平均値の差 (95% CI 及び *P* 値) は 15 mg × 1／日群で-0.5 (-0.8~-0.2, 0.0023)、10 mg × 2／日群で-0.4 (-0.8~-0.1, 0.0062)、15 mg × 2／日群で-0.6 (-0.9~-0.3, 0.0002) であり、その差は 15 mg × 2／日群で最も大きかった。また、すべてのミロガバリン群でプラセボ群に対して統計学的に有意な低下が認められた。

第 14 週の「今感じている痛み」のベースラインからの変化量 (補完後) の平均値は、プラセボ群で-1.2、15 mg × 1／日群で-1.5、10 mg × 2／日群で-1.5、15 mg × 2／日群で-1.7 であり、いずれの投与群でもベースラインからの低下が認められ、低下の程度 (変化量) は 15 mg × 2／日群で最も大きかった。第 14 週の「今感じている痛み」のベースラインからの変化量 (補完後) の、ミロガバリン各投与群とプラセボ群との平均値の差 (95% CI 及び *P* 値) は 15 mg × 1／日群で-0.4 (-0.7~0.0, 0.0489)、10 mg × 2／日群で-0.4 (-0.8~-0.1, 0.0255)、15 mg × 2／日群で-0.5 (-0.8~-0.1, 0.0082) であり、その差は 15 mg × 2／日群で最も大きかった。また、すべてのミロガバリン群でプラセボ群に対して統計学的に有意な低下が認められた。

第 14 週の「機能障害の程度」のベースラインからの変化量 (補完後) の平均値は、プラセボ群で-0.85、15 mg × 1／日群で-1.14、10 mg × 2／日群で-1.47、15 mg × 2／日群で-1.33 であり、いずれの投与群でもベースラインからの低下が認められた。第 14 週の「機能障害の程度」のベースラインからの変化量 (補完後) の、ミロガバリン各投与群とプラセボ群との平均値の差 (95% CI 及び *P* 値) は 15 mg × 1／日群で-0.28 (-0.58~0.02, 0.0646)、10 mg × 2／日群で-0.56 (-0.86~-0.26, 0.0002)、15 mg × 2／日群で-0.41 (-0.71~-0.12, 0.0060) であり、その差は 10 mg × 2／日群で最も大きかった。また、10 mg × 2／日群及び 15 mg × 2／日群でプラセボ群に対して統計学的に有意な低下が認められた。

4.3.5 患者の全般的な状態の変化 (PGIC)

4.3.5.1 日亜 DPNP P3 試験 (DB 期)

第 14 週の PGIC が「かなり改善した」以上 (PGIC スコアが 2 以下) を示した被験者の割合 (補完後) は、プラセボ群 (26.1%) と比較して、15 mg × 1/日群 (26.8%、 $P=0.8551$) は同程度で、10 mg × 2/日群 (29.7%、 $P=0.3921$) 及び 15 mg × 2/日群 (40.0%、 $P=0.0016$) は高く、ミロガバリンの 1 日投与量の高いほど、被験者の割合が高くなった。また、15 mg × 2/日群ではプラセボ群に対して有意な差が認められた。第 14 週の PGIC が「わずかに改善した」以上 (PGIC スコアが 3 以下) を示した被験者の割合 (補完後) は、プラセボ群 (58.8%) と比較して、15 mg × 1/日群 (65.9%、 $P=0.1298$)、10 mg × 2/日群 (64.2%、 $P=0.2421$)、及び 15 mg × 2/日群 (70.3%、 $P=0.0129$) で高かった。また、15 mg × 2/日群ではプラセボ群に対して統計学的に有意な差が認められた。以上の 2 つの指標の結果、PGIC の改善を示した被験者の割合が高かったことから、ミロガバリンは患者の全般的な状態を改善する効果が示唆された。

4.3.5.2 日亜 PHN P3 試験 (DB 期)

第 14 週の PGIC が「かなり改善した」以上 (PGIC スコアが 2 以下) を示した被験者の割合 (補完後) は、プラセボ群 (26.4%) と比較して、15 mg × 1/日群 (36.2%、 $P=0.0318$)、10 mg × 2/日群 (33.3%、 $P=0.1233$)、及び 15 mg × 2/日群 (34.2%、 $P=0.0830$) と高く、15 mg × 1/日群でプラセボ群に対して統計学的に有意な差が認められた。第 14 週の PGIC が「わずかに改善した」以上 (PGIC スコアが 3 以下) を示した被験者の割合 (補完後) は、プラセボ群 (54.5%) と比較して、15 mg × 1/日群 (62.5%、 $P=0.1025$)、10 mg × 2/日群 (69.3%、 $P=0.0025$)、及び 15 mg × 2/日群 (69.0%、 $P=0.0028$) で高く、10 mg × 2/日群及び 15 mg × 2/日群でプラセボ群に対して統計学的に有意な差が認められた。以上の 2 つの指標の結果、PGIC の改善を示した被験者の割合が高かったことから、ミロガバリンは患者の全般的な状態を改善する効果を有することが示唆された。

4.3.6 平均睡眠障害スコア (ADSIS)

4.3.6.1 日亜 DPNP P3 試験 (DB 期)

第 14 週の ADSIS のベースラインからの変化量の平均値は、プラセボ群で -0.91、15 mg × 1/日群で -1.06、10 mg × 2/日群で -1.04、15 mg × 2/日群で -1.47 であり、改善の程度は 15 mg × 2/日群で最も大きかった。第 14 週の ADSIS のベースラインからの変化量のミロガバリン各投与群とプラセボ群との平均値の差 (95% CI 及び P 値) は、15 mg × 1/日群で -0.16 (-0.46 ~ -0.13, 0.2819)、10 mg × 2/日群で -0.18 (-0.48 ~ -0.12, 0.2338)、15 mg × 2/日群で -0.60 (-0.90 ~ -0.30, 0.0001) であり、改善の程度の差はミロガバリンの 1 日投与量が高いほど大きかった。また、15 mg × 2/日群ではプラセボ群と比較して統計学的に有意な睡眠障害改善効果が確認され、睡眠障害改善効果はミロガバリンの 1 日最大用量である 15 mg × 2/日群で最も高かった。

4.3.6.2 日亜 PHN P3 試験 (DB 期)

第 14 週の ADSIS のベースラインからの変化量の平均値は、プラセボ群で-0.95、15 mg × 1 / 日群で-1.45、10 mg × 2 / 日群で-1.38、15 mg × 2 / 日群で-1.69 であり、改善の程度は 15 mg × 2 / 日群で最も大きかった。第 14 週の ADSIS のベースラインからの変化量のミロガバリン各投与群とプラセボ群との平均値の差 (95% CI 及び *P* 値) は、15 mg × 1 / 日群で-0.50 (-0.81 ~ -0.19, 0.0014)、10 mg × 2 / 日群で-0.48 (-0.79 ~ -0.17, 0.0027)、15 mg × 2 / 日群で-0.76 (-1.07 ~ -0.45, <0.0001) であり、改善の程度の差は 15 mg × 2 / 日群で最も大きかった。また、すべてのミロガバリン群でプラセボ群と比較して統計学的に有意な睡眠障害改善効果が確認され、睡眠障害改善効果はミロガバリンの 1 日最大用量である 15 mg × 2 / 日群で最も高かった。

4.4 部分集団における結果

日亜 DPNP P3 試験 (DB 期) 及び日亜 PHN P3 試験 (DB 期) の併合解析 (「日亜 DPNP/PHN P3 試験 (DB 期)」) での、第 14 週の ADPS のベースラインからの変化量 (補完後) のミロガバリン各投与群とプラセボ群との差をサブグループ解析ごとに検討した。なお、罹病期間のサブグループごとの検討には、個々の試験結果を用いた。

年齢 (65 歳未満、以上)、性別、体重 (中央値未満、以上)、ベースライン CLcr (60 mL/min 以上 90 mL/min 未満、90 mL/min 以上)、鎮痛目的の併用薬及び併用療法 (治験実施計画書で定義したレスキュー薬、併用禁止薬、併用禁止療法、併用制限薬、併用制限療法) の有無、実施国 (日本、韓国、台湾)、治験薬投与のタイミング (空腹時、食後)、糖尿病の罹病期間 (中央値未満、以上)、糖尿病性末梢神経障害の罹病期間 (中央値未満、以上)、糖尿病性末梢性神経障害性疼痛の罹病期間 (中央値未満、以上)、のサブグループ解析では、第 14 週の ADPS のベースラインからの変化量 (補完後) のミロガバリン各投与群とプラセボ群との平均値の差に特筆すべき違いは認められなかった。

ベースライン ADPS が 6 未満、鎮痛目的の併用薬及び併用療法の使用期間が治験薬投与期間の 50% 未満、及び帯状疱疹後神経痛の罹病期間が中央値以上の各サブグループでは、それ以外のサブグループよりも、ミロガバリン各投与群とプラセボ群との平均値の差が小さくなる傾向が認められた。ただし、いずれのサブグループでも、ミロガバリン各群とプラセボ群との変化量の差の点推定値は 0 を下回る、もしくは同程度であった。

これらの結果から、サブグループ間で第 14 週のベースラインからの変化量 (補完後) のプラセボとの差に違いがある項目が認められたが、いずれのサブグループでもプラセボ群での変化量を下回ることとはなく、ミロガバリンの疼痛改善効果が、内因性要因又は外因性要因により大きな影響を受ける可能性は低いと考えた。

ミロガバリンの主要なクリアランス経路は腎排泄であることから、日本 DPNP/PHN 腎機能障害安全性試験で、中等度腎機能障害患者 (CLcr が 30 mL/min 以上 59 mL/min 以下) に 15 mg (7.5 mg 1 日 2 回)、重度腎機能障害患者 (CLcr が 15 mL/min 以上 29 mL/min 以下) に 7.5 mg

(7.5 mg 1 日 1 回) を投与し、ミロガバリンの安全性と有効性を検討した。その結果、第 14 週の ADPS のベースラインからの変化量（補完後）や、第 14 週の SF-MPQ の VAS のベースラインからの変化量（補完後）は、中等度腎機能障害患者、重度腎機能障害患者とともに、日亜 DPNP P3 試験（DB 期）及び日亜 PHN P3 試験（DB 期）での 15 mg × 2/日群と同程度であった。よって、CLcr が 59 mL/min 以下の腎機能低下を伴う患者に対しては、腎機能低下の程度に応じてミロガバリンの 1 日投与量を調整することが適切と考えられた。

4.5 有効性の観点からの末梢性神経障害性疼痛患者に対する推奨用法・用量

4.5.1 末梢性神経障害性疼痛患者に対する推奨用法・用量

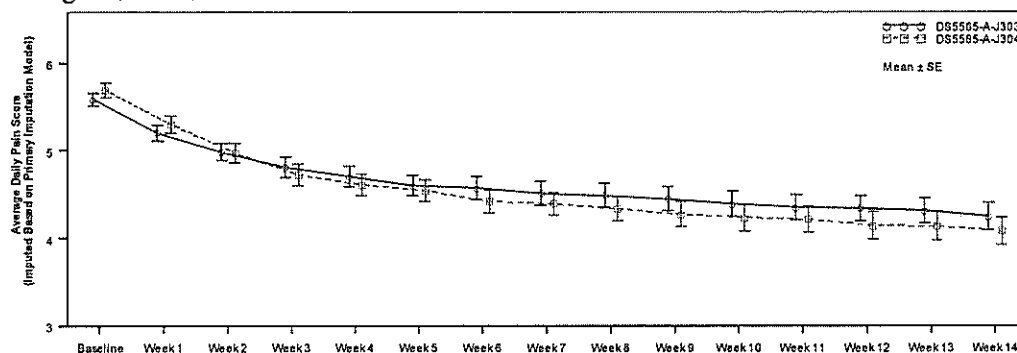
まず、以下に示す理由から、日亜 DPNP P3 試験（DB 期）及び日亜 PHN P3 試験（DB 期）の結果から、広く末梢性神経障害性疼痛患者に対する単一の推奨用法・用量を設定することは可能であると考えた。

EMA のガイドラインでは、末梢性神経障害性疼痛の適応症を取得するための条件として、2 種類以上の末梢性神経障害性疼痛の疾患で有効性が確認されることが必要とされており、末梢性神経障害性疼痛の代表的な疾患として、糖尿病性末梢神経障害性疼痛及び帯状疱疹後神経痛が挙げられている^{27,24}。糖尿病性末梢神経障害性疼痛及び帯状疱疹後神経痛は、類似の疼痛メカニズムを有し、末梢神経系の原発病変又は機能障害によって引き起こされることが考えられる。今回、日亜 DPNP P3 試験（DB 期）及び日亜 PHN P3 試験（DB 期）の試験デザインは、原疾患に関する点以外は同一であり、実際、両試験の被験者背景に大きな違いは認められなかった。両試験の主要評価項目である ADPS の変化について、ミロガバリン各投与群での ADPS の推移及び時点ごとの ADPS の値は、概ね両試験でそれぞれ類似していた。一方、プラセボ群での ADPS の推移は概ね両試験で類似していたものの、時点ごとの ADPS の値には試験期間を通して一定の差が認められた（図 2.5.4.5-1）。また、ADPS のベースラインから第 14 週までの低下の程度（変化量）は、両試験ともミロガバリンの 1 日投与量が高いほど大きく、用量反応性は両試験で類似していた（図 2.5.4.5-2）。また、疼痛スコアに対する曝露-応答解析の結果、病態（糖尿病性末梢神経障害性疼痛患者／帯状疱疹後神経痛患者）は共変量として選択されなかったことから、糖尿病性末梢神経障害性疼痛及び帯状疱疹後神経痛患者にて、同様の有効性が期待されることが示唆された。

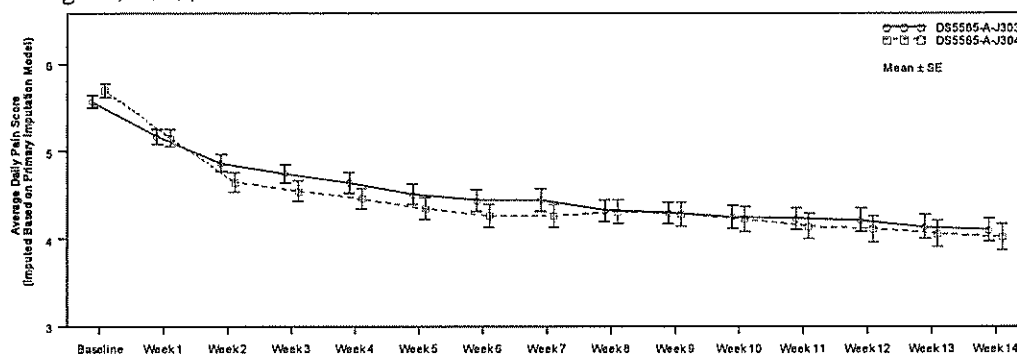
以上より、両試験結果をもとに末梢性神経障害性疼痛患者に対する単一の推奨用法・用量を設定することは可能であると考えた。

図 2.5.4.5-1 日垂 DPNP P3 試験 (DB 期)・日垂 PHN P3 試験 (DB 期) ADPS の推移 (投与群別) (mITT) (1/2)

15 mg × 1/日群



10 mg × 2/日群



15 mg × 2/日群

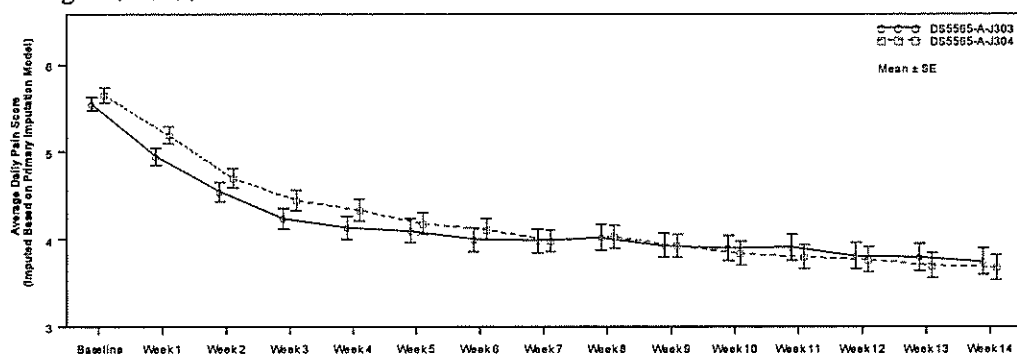
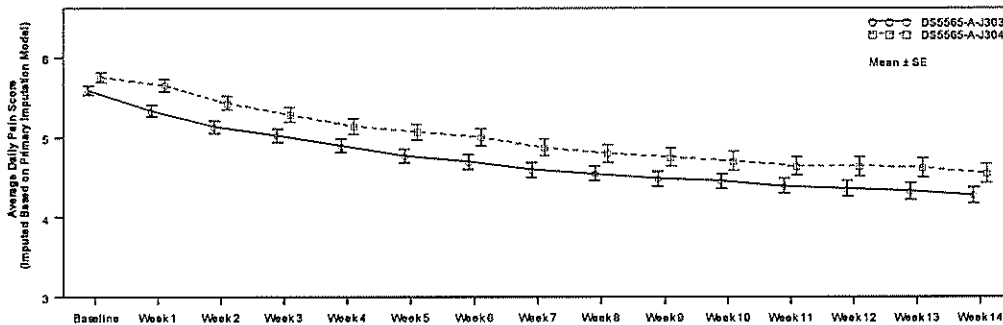


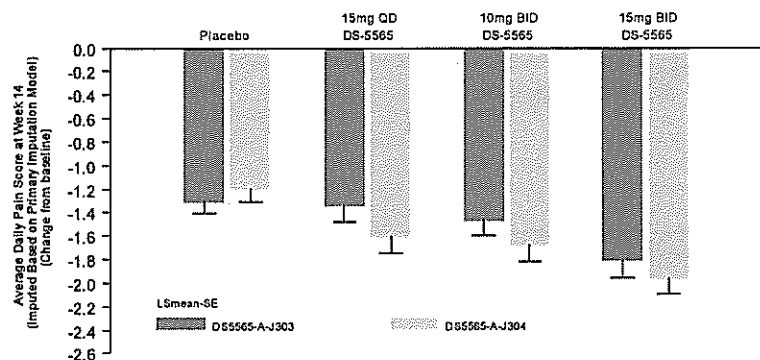
図 2.5.4.5-1 日亜 DPNP P3 試験 (DB 期)・日亜 PHN P3 試験 (DB 期) ADPS の推移
(投与群別) (mITT) (2/2)

プラセボ群



ベースライン ADPS は、治験薬投与開始時 (Day 1) の当日を含む前 7 日間の疼痛スコアの平均値とした。

図 2.5.4.5-2 日亜 DPNP P3 試験 (DB 期)・日亜 PHN P3 試験 (DB 期) ADPS のベース
ラインから第 14 週の変化量 (mITT)



主要評価項目である第 14 週の ADPS のベースラインからの変化量は、日亜 DPNP P3 試験 (DB 期) では、プラセボ群で-1.31、15 mg × 1/日群、10 mg × 2/日群、15 mg × 2/日群でそれぞれ-1.34、-1.47、-1.81 であり、15 mg × 2/日群でプラセボ群に対して統計学的に有意な低下が確認された。日亜 PHN P3 試験 (DB 期) では、プラセボ群で-1.20、15 mg × 1/日群、10 mg × 2/日群、15 mg × 2/日群でそれぞれ-1.61、-1.68、-1.97 であり、すべてのミロガバリン群でプラセボ群に対して統計学的に有意な低下が確認された。

15 mg × 2/日群にて、主要評価項目である第 14 週の ADPS のベースラインからの変化量では、両試験ともにプラセボ群に対して統計学的に有意な差が認められた。また、疼痛に関する副次評価項目 (臨床的に意義のある疼痛改善効果を検討する指標である ADPS のレスポンス率、痛み の性質及び強度を評価する SF-MPQ、疼痛の重症度と疼痛による機能障害の

程度を評価する BPI-SF) の多くで、両試験でプラセボ群と比較して疼痛が改善する傾向が示された。さらに疼痛以外の副次評価項目のうち、総合的な患者のベネフィットを判断するために、患者の全般的な状態の変化を評価する指標の PGIC、神経障害性疼痛の併存症の一つである睡眠障害を評価する ADSIS を評価したところ、PGIC の結果から、両試験でプラセボ群と比較して患者の全般的な状態を改善する傾向が示され、ADSIS の結果から、両試験でプラセボ群と比較して睡眠障害を改善する効果が示された。これらの結果から、15 mg 1 日 2 回の投与は末梢性神経障害性疼痛の改善に有効であると考えた。

10 mg × 2/日群にて、主要評価項目である第 14 週の ADPS のベースラインからの変化量では、日亜 PHN P3 試験 (DB 期) にてプラセボ群に対して統計学的に有意な差が認められた。日亜 DPNP P3 試験 (DB 期) ではプラセボ群に対して統計学的に有意な差が認められなかったものの、第 14 週の ADPS のベースラインからの変化量はミロガバリン群 (-1.47) がプラセボ群 (-1.31) より改善する傾向が認められ、さらに以下に示す 3 つの理由も勘案し、10 mg 1 日 2 回の投与は末梢性神経障害性疼痛の改善に有効であると考えた。

1 点目は、有効性の副次評価項目にて、一定の有効性が示されたことである。疼痛に関する評価項目 (ADPS のレスポンド率、SF-MPQ、BPI-SF) の多くで、両試験でプラセボ群と比較して疼痛が改善する傾向が示された。また、PGIC の結果、両試験でプラセボ群と比較して患者の全般的な状態を改善する傾向が示され、ADSIS の結果、両試験でプラセボ群と比較して睡眠障害を改善する傾向が示された。2 点目は、中等度以上の疼痛改善を示した被験者が、一定割合で認められたことである。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^{28,29}。ADPS の 30%レスポンド率は日亜 DPNP P3 試験 (DB 期) では 35.8%、日亜 PHN P3 試験 (DB 期) では 45.1%であり、3 人に 1 人以上が中等度以上の疼痛改善を示した。3 点目は、第 14 週の ADPS の最小二乗平均値が、臨床的に意義のある程度まで低下していたことである。一般的に、ADPS = 4 以上の場合が中等度の疼痛と定義されており、重症度が変化した場合は治療を変更することに臨床的意義があるとされている³⁰ことから、平均値として中等度の下限である ADPS = 4 まで低下することは意義があると考えた。第 14 週の ADPS は、日亜 DPNP P3 試験 (DB 期) では 4.11、日亜 PHN P3 試験 (DB 期) では 4.03 と、両試験とも ADPS = 4 程度まで低下していた。

日亜 DPNP P3 試験 (DB 期) 及び日亜 PHN P3 試験 (DB 期) では、ミロガバリンの 1 日投与量が高くなると、ADPS のベースラインから第 14 週までの変化量が大きくなる傾向が認められ、日亜 DPNP P3 試験 (DB 期) と日亜 PHN P3 試験 (DB 期) の併合解析の結果でも同様であった (2.7.3.4.1.1)。また、曝露-応答解析の結果 (2.7.3.3.6) から、ミロガバリンの曝露の増加に応じて ADPS のベースラインから第 14 週までの変化量が大きくなる傾向が示された。

さらに、日亜 DPNP P3 試験 (LT 期) 及び日亜 PHN P3 試験 (LT 期) では、安全性を確認

しながら、ミロガバリン 10 mg 1 日 2 回もしくは 15 mg 1 日 2 回に適宜増減して約 1 年間投与した。その結果、いずれの試験も組み入れられた被験者の約 8 割が治験を完了し、効果不十分を理由に中止した被験者の割合が 5%未満とわずかであり、SF-MPQ の VAS は、一定期間減少した後、試験期間を通して同程度のスコアで推移したことから、10 mg 1 日 2 回及び 15 mg 1 日 2 回投与により、末梢性神経障害性疼痛の改善効果は長期間安定して持続すると考えた。

なお、15 mg × 1/日群にて、主要評価項目である第 14 週の ADPS のベースラインからの変化量では、日亜 PHN P3 試験（DB 期）で示されたプラセボ群との統計学的な有意差が、日亜 DPNP P3 試験（DB 期）では示されず、その変化量はプラセボ群と同程度であった（15 mg × 1/日群: -1.34、プラセボ群: -1.31）。

上記の有効性の評価結果に加え、安全性の観点では、2.5.5.16 に示したとおり、日亜 DPNP P3 試験、日亜 PHN P3 試験では約 3 ヶ月間の DB 期、約 1 年間の LT 期ともに、1 日投与量として最大 15 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。

以上より、ミロガバリンは、日亜 DPNP P3 試験（DB 期）及び日亜 PHN P3 試験（DB 期）の結果をもとに末梢性神経障害性疼痛患者に対する単一の推奨用法・用量を設定することは可能であり、両試験での主要評価項目及び副次評価項目の検討などで、15 mg 1 日 2 回投与により臨床的に意義のある疼痛改善効果が示されたことから、末梢性神経障害性疼痛患者に対するミロガバリンの固定用量期の有効用量は、15 mg 1 日 2 回とすることが適当と考えた。10 mg 1 日 2 回投与は、プラセボとの比較結果から、すべての患者に対する有効用量とすることは難しいと考えるものの、主要評価項目及び副次評価項目において、ベースラインからの変化量は両試験間で同程度であり、一定の有効性が期待できることから、一部の患者にとっては使用が可能な用量であると考えた。主観的な感覚である痛みは患者ごとに感じ方が異なるため、実臨床の場では、本剤は患者ごとの症状に応じて増減量して使用されることが想定されること、及び忍容性の観点からも、15 mg 1 日 2 回投与に加え、10 mg 1 日 2 回投与も選択可能とすることが望ましいと考えた。なお、両試験で 5 mg 1 日 2 回から漸増投与を開始することで、第 1 週からプラセボ群に比較して疼痛改善傾向が示されたこと（2.7.3.3.4.1）、及び傾眠及び浮動性めまいの発現確率が低下することが示唆されたこと（2.5.5.16.2）から、ミロガバリンを 5 mg 1 日 2 回から開始することは適当と考えた。よって、末梢性神経障害性疼痛患者に対する推奨用法・用量を、初期用量 1 回 5 mg を 1 日 2 回経口投与し、その後 1 回用量として 5 mg ずつ 1 週間以上の間隔をあけて漸増し、1 回 15 mg を 1 日 2 回経口投与する。なお、年齢、症状により 1 回 10 mg から 15 mg の範囲で適宜増減し、1 日 2 回投与する、とすることが適当と考えた。

4.5.2 腎機能障害患者での用量調整

末梢性神経障害性疼痛患者を対象とした5試験及び臨床薬理試験14試験を対象としたPPK解析の結果、正常腎機能患者（CLcrが90 mL/min以上）と比較して、軽度腎機能障害患者（CLcrが60 mL/min以上89 mL/min以下）では曝露がやや上昇したものの、日亜DPNP P3試験（DB期）及び日亜PHN P3試験（DB期）のサブグループ解析にて、両集団で安全性に明らかな違いは認められなかったことから（2.7.2.3.2.5）、ミロガバリンの用量調節は不要と考えられた。また、中等度腎機能障害患者（CLcrが30 mL/min以上59 mL/min以下）及び重度腎機能障害患者（CLcrが15 mL/min以上29 mL/min以下）では、1日投与量としてそれぞれ1/2量及び1/4量を投与すれば、正常腎機能患者とほぼ同程度のAUC_{0-24h,ss}が得られると考えられた（2.5.3.1.2.5）。

日本DPNP/PHN腎機能障害安全性試験での有効性の成績は、2.7.3.3.5.2に示したとおり、腎機能障害の程度によらず、中等度又は重度腎機能障害患者にて、ADPS及びSF-MPQのVASはベースラインから低下し、これらの低下の程度は、日亜DPNP P3試験（DB期）及び日亜PHN P3試験（DB期）での15 mg × 2/日群と同程度であった。また、安全性の成績は、2.5.5.16に示したとおり、腎機能が正常又は軽度腎機能障害の患者を対象とした日亜DPNP P3試験及び日亜PHN P3試験での15 mg × 2/日群と同様であり、腎機能障害患者に特有の懸念点は認められなかった。

これらの結果から、腎機能が正常又は軽度腎機能障害の末梢性神経障害性疼痛患者に対するミロガバリンの推奨用法・用量に準じて、末梢性神経障害性疼痛患者のうち、中等度の腎機能低下を伴う患者には最大7.5 mg 1日2回に、重度の腎機能低下を伴う患者には最大7.5 mg 1日1回に用量調整して投与することが適当と考えた。

4.6 長期投与時の効果の持続、耐薬性

長期投与時の効果の持続、耐薬性を、日亜DPNP P3試験（LT期）及び日亜PHN P3試験（LT期）の結果から評価した。これらの試験では、治験薬投与期間中に最も使用されていた用法・用量が5 mg 1日2回であった被験者を「5 mg × 2/日 Modal」、10 mg 1日2回であった被験者を「10 mg × 2/日 Modal」、15 mg 1日2回であった被験者を「15 mg × 2/日 Modal」として集計した。

4.6.1 糖尿病性末梢神経障害性疼痛

日亜DPNP P3試験（LT期）に組み入れられた220名のうち、GCP違反によってデータの信頼性が確保できないと判断した当該1施設にて6名の被験者をすべての解析から除外し、214名を安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団とした。これら214名のうち、5 mg × 2/日 Modalは4名（1.9%）、10 mg × 2/日 Modalは35名（16.4%）、15 mg × 2/日 Modalは175名（81.8%）であった。52週間の長期投与試験を完了した被験者の割合は、全体で80.4%（172/214）、日本人集団で83.0%（137/165）であった。治験を中止した被験者は全体で42名（19.6%）であった。中止理由のうち多く認められたものは、有害事象が21名（9.8%）、

同意撤回が 19 名 (8.9%) であった。同意撤回を理由に中止した被験者のうち同意撤回の理由は、有害事象が 8 名 (3.7%)、効果不十分が 3 名 (1.4%)、その他が 8 名 (3.7%) であった。

被験者背景は、平均年齢 58.9 歳、平均体重 69.32 kg であり、性別は男性が 72.0%と過半数を占めた。ベースライン時の SF-MPQ の VAS の平均値は 42.1 mm であった (詳細は 2.7.6.24)。

有効性評価項目である SF-MPQ の VAS に関して、第 66 週 (長期投与試験として第 52 週) までの変化量 (補完後) のベースラインからの平均値 (標準偏差) は -9.8 (14.06) であった。また、SF-MPQ の VAS は、ベースライン以降第 22 週 (長期投与試験として第 8 週) 付近まで低下した後、試験期間を通して同程度のスコアで推移した。

以上のとおり、本試験で定めた投与方法を用いることにより、172 名 (80.4%) と多くの被験者が長期投与試験を完了することができ、効果不十分を理由に試験を中止した被験者の割合は低かった。また、SF-MPQ の VAS は、一定期間減少した後、試験期間を通して同程度のスコアで推移した。よって、糖尿病性末梢神経障害性疼痛患者に対してミロガバリンの疼痛改善効果には持続性があり、耐薬性の懸念は少ないと考えた。

4.6.2 帯状疱疹後神経痛

日亜 PHN P3 試験 (LT 期) に組み入れられた 239 名のうち、治験薬が投与された 237 名を安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団とした。これら 237 名のうち、5 mg × 2/日 Modal は 10 名 (4.2%)、10 mg × 2/日 Modal は 42 名 (17.7%)、15 mg × 2/日 Modal は 185 名 (78.1%) であった。52 週間の長期投与試験を完了した被験者の割合は、全体で 77.0%

(184/239)、日本人集団で 79.3% (149/188) であった。治験を中止した被験者は全体で 55 名 (23.0%) であった。中止理由のうち多く認められたものは同意撤回が 31 名 (13.0%)、有害事象が 15 名 (6.3%) であった。同意撤回を理由に中止した被験者のうち同意撤回の理由は、有害事象が 9 名 (3.8%)、効果不十分が 10 名 (4.2%)、その他が 12 名 (5.0%) であった。

被験者背景は、平均年齢 66.5 歳、平均体重 63.78 kg であり、性別は男性が 62.8%と過半数を占めた。ベースライン時の SF-MPQ の VAS の平均値は 43.5 mm であった (詳細は 2.7.6.25)。

有効性評価項目である SF-MPQ の VAS に関して、第 66 週 (長期投与試験として第 52 週) までの変化量 (補完後) のベースラインからの平均値 (標準偏差) は -12.4 (16.13) であった。また、SF-MPQ の VAS は、ベースライン以降第 22 週 (長期投与試験として第 8 週) 付近まで低下した後、試験期間を通して同程度のスコアで推移した。

以上のとおり、本試験で定めた投与方法を用いることにより、184 名 (77.0%) と多くの被験者が長期投与試験を完了することができ、治験中止の理由が効果不十分であった被験者の割合は低かった。また、試験期間中 SF-MPQ の VAS は、一定期間低下した後、試験期間を通して同程度のスコアで推移した。よって、帯状疱疹後神経痛患者に対してミロガバリンの疼痛改善効果には持続性があり、耐薬性の懸念は少ないと考えた。

5. 安全性の概括評価

5.1 安全性評価の概観

末梢性神経障害性疼痛に含まれる疾患である、糖尿病性末梢神経障害性疼痛及び帯状疱疹後神経痛を有する患者を対象として、第 II 相試験を 2 試験、第 III 相試験を 3 試験実施した。これらの試験の一覧を表 2.5.5-1 に示す。このうち、日本を含むアジア地域で実施した 4 試験を評価資料とし、米国で実施した第 II 相試験の 1 試験を参考資料とした。また、評価資料のうち、推奨用法・用量と同一の投与方法・投与量の群を含む並行群間比較試験である、日亜 DPNP P3 試験の二重盲検期（「日亜 DPNP P3 試験（DB 期）」）及び日亜 PHN P3 試験の二重盲検期（「日亜 PHN P3 試験（DB 期）」）を、主要な安全性の評価に用いた。

末梢性神経障害性疼痛とは病態が異なるが、FM 患者を対象に欧米で実施した第 III 相試験のデータを、発現頻度は低いものの、ミロガバリンの安全性を評価する上で重要である有害事象（肝機能障害に関連する有害事象、自殺に関連する有害事象）の評価に用いた。米国で健康成人男女を対象に thorough QT/QTc 試験を実施し、ミロガバリンの影響を評価した。また、主として健康成人を対象に実施した臨床薬理試験では、死亡及び他の重篤な有害事象を中心に評価した。

ミロガバリンが少なくとも 1 回投与された安全性評価対象被験者数は、末梢性神経障害性疼痛患者を対象とした試験で 1539 名（うち、糖尿病性末梢神経障害性疼痛患者 1073 名、帯状疱疹後神経痛患者 466 名）、線維筋痛症患者を対象とした試験で 2501 名であった。

表 2.5.5-1 末梢性神経障害性疼痛患者を対象として安全性を評価した試験の一覧

治験実施計画書番号 添付資料番号	試験略名	対象被験者	実施国	評価 被験者数 (ミロガバ リン投与)	資料 区分
DS5565-A-J202 5.3.5.1-1	日亜 DPNP P2 試験	糖尿病性末梢神経障害性疼痛患者	日本を含むアジア 3 カ国	273	評価
DS5565-A-U201 5.3.5.1-4	米国 DPNP P2 試験	糖尿病性末梢神経障害性疼痛患者	米国	277	参考
DS5565-A-J303 5.3.5.1-2 (DB 期) 5.3.5.2-1 (LT 期)	日亜 DPNP P3 試験	糖尿病性末梢神経障害性疼痛患者	日本を含むアジア 4 カ国	DB 期:494 LT 期:214	評価
DS5565-A-J304 5.3.5.1-3 (DB 期) 5.3.5.2-2 (LT 期)	日亜 PHN P3 試験	帯状疱疹後神経痛患者	日本を含むアジア 6 カ国	DB 期:460 LT 期:237	評価
DS5565-A-J313 5.3.5.2-3	日本 DPNP/PHN 腎機能障害 安全性試験	中等度又は重度の腎機能低下を伴う糖尿病性末梢神経障害性疼痛患者又は帯状疱疹後神経痛患者	日本	35	評価

5.2 安全性の主要な評価方法

安全性の評価は、主に有害事象、臨床検査、バイタルサイン、心電図（12 誘導心電図による評価及び米国 Thorough QTc 試験での心電図 QT/QTc 間隔に及ぼす影響の評価）、身体所見

(体重、身体検査、及び浮腫の評価)、神経学的検査、及び眼科的検査の成績に基づき行った。

欧米で実施した線維筋痛症患者を対象とした試験を含むすべての第 III 相試験では、事前に定めた基準 (2.7.4.1.1.5) に該当した事象を、HAC で評価し、肝機能に対するミロガバリンの影響を検討した。HAC は資格要件を満たした肝臓専門医により構成され、各事象の性質、重症度、及び因果関係を、治験責任医師とは独立して盲検下で評価した。

自殺に関連する有害事象の評価には、自殺企図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。

5.3 被験者集団の特徴と曝露の程度

主要な安全性の評価に用いた日亜 DPNP P3 試験 (DB 期)、日亜 PHN P3 試験 (DB 期) 及び、中等度又は重度の腎機能障害患者を対象とした日本 DPNP/PHN 腎機能障害安全性試験での、被験者集団の特徴及び曝露の程度を以下に記載する。

1) 日亜 DPNP P3 試験 (DB 期)

安全性評価対象被験者数は 824 名であり、プラセボ群が 330 名、15 mg × 1/日群が 164 名、10 mg × 2/日群が 165 名、15 mg × 2/日群が 165 名であった。曝露期間の中央値はいずれの投与群も 99.0 日であった。

本試験での安全性解析対象集団での被験者背景を、表 2.7.4.1-21 に示す。

平均年齢は 61.4 歳で、男性の割合は 72.7% であった。平均体重は 69.16 kg、CLcr の平均値は 99.8 mL/min であった。糖尿病性末梢神経障害性疼痛の罹病期間の中央値 (最小値～最大値) は 36.0 (6～300) カ月であった。また、実施国は日本の割合が 72.5% と大部分を占めた。

2) 日亜 PHN P3 試験 (DB 期)

安全性評価対象被験者数は 763 名であり、プラセボ群が 303 名、15 mg × 1/日群が 152 名、10 mg × 2/日群が 153 名、15 mg × 2/日群が 155 名であった。曝露期間の中央値はいずれの投与群も 99.0 日であった。

本試験での安全性解析対象集団での被験者背景を、表 2.7.4.1-22 に示す。

平均年齢は 66.4 歳で、男性の割合は 60.3% であった。平均体重は 62.27 kg、CLcr の平均値は 84.0 mL/min であった。帯状疱疹後神経痛の罹病期間の中央値 (最小値～最大値) は 18.0 (0～437) カ月であった。また、実施国は日本の割合が 80.1% と大部分を占めた。

3) 日本 DPNP/PHN 腎機能障害安全性試験

安全性評価対象被験者数は 35 名であり、中等度腎機能障害患者群が 30 名、重度腎機能障害患者群が 5 名であった。全体での曝露期間の中央値は 98.0 日であった。

本試験での安全性解析対象集団での被験者背景を、表 2.7.4.1-25 に示す。

全体での平均年齢は 73.4 歳で、男性の割合は 80.0% であった。平均体重は 59.85 kg、CLcr の平均値は中等度腎機能障害患者群が 51.8 mL/min、重度腎機能障害患者群が 22.0 mL/min であった。原疾患の割合は、糖尿病性末梢神経障害性疼痛が 82.9%、帯状疱疹後神経痛が 17.1% であった。糖尿病性末梢神経障害性疼痛の罹病期間の中央値（最小値～最大値）は 51.0（9～156）ヵ月であった。帯状疱疹後神経痛の罹病期間の中央値（最小値～最大値）は 14.5（10～87）ヵ月であった。

5.4 比較的良好に見られる有害事象及び副作用

5.4.1 比較的良好に見られた有害事象

主要な安全性の評価に用いた試験での有害事象の発現率は、日亜 DPNP P3 試験（DB 期）で、プラセボ群 61.2%（202/330）、15 mg × 1/日群 68.3%（112/164）、10 mg × 2/日群 68.5%（113/165）、15 mg × 2/日群 77.6%（128/165、以下同順）であり、日亜 PHN P3 試験（DB 期）で 51.8%（157/303）、60.5%（92/152）、66.7%（102/153）、72.9%（113/155）であった。いずれの試験でも有害事象の発現率は、概ね 1 日投与量に依存して高値を示した。発現した有害事象の多くは、軽度又は中等度であった。

両試験の比較的良好に見られた有害事象のうち、投与群間での発現状況の比較、薬理作用や類薬での報告からミロガバリンの安全性を評価する上で重要と考えられた事象は、浮動性めまい、傾眠、体重増加、末梢性浮腫、及び浮腫であった。これらの事象の発現率は、いずれも概ねミロガバリンの 1 日投与量に依存して高値を示した。ただし、事象の多くは軽度であり無治療で軽快又は消失が確認された。このうち重度の事象は、日亜 DPNP P3 試験（DB 期）の 15 mg × 1/日群で各 1 名に認められた浮動性めまい及び末梢性浮腫のみであった。

5.4.2 比較的良好に見られた副作用

主要な安全性の評価に用いた試験での副作用の発現率は、日亜 DPNP P3 試験（DB 期）で、プラセボ群 10.3%（34/330）、15 mg × 1/日群 23.2%（38/164）、10 mg × 2/日群 18.8%（31/165）、15 mg × 2/日群 36.4%（60/165、以下同順）であり、日亜 PHN P3 試験（DB 期）で、12.9%（39/303）、28.3%（43/152）、35.3%（54/153）、44.5%（69/155）であった。いずれの試験でも副作用の発現率は、15 mg × 2/日群が最も高値を示した。発現した副作用の多くは、軽度又は中等度であった。

浮動性めまい及び傾眠の発現率は、いずれの試験でもミロガバリンの 1 日投与量に依存して高値を示した。

5.4.3 中枢神経系有害事象（浮動性めまい、傾眠、及び意識消失）の評価

中枢神経系有害事象として、日亜 DPNP P3 試験（DB 期）及び日亜 PHN P3 試験（DB 期）の比較的よく見られた有害事象である、浮動性めまい及び傾眠に加え、ミロガバリンと同じカルシウムチャネル $\alpha_2\delta$ リガンドであるプレガバリン、ガバペンチンの添付文書で注意喚起の記載がなされ、ミロガバリンの安全性を評価する上で重要と考えられる、意識消失の評価結果を以下に記載する。

5.4.3.1 浮動性めまいに関するデータの要約

浮動性めまいの発現率は、日亜 DPNP P3 試験（DB 期）では、プラセボ群 2.1%（7/330）、15 mg × 1/日群 4.9%（8/164）、10 mg × 2/日群 8.5%（14/165）、15 mg × 2/日群 10.9%（18/165、以下同順）であり、日亜 PHN P3 試験（DB 期）では、3.3%（10/303）、6.6%（10/152）、9.8%（15/153）、15.5%（24/155）であった。発現率はいずれの試験でも、すべてのミロガバリン群でプラセボ群よりも高値であり、また、ミロガバリンの 1 日投与量に依存して高値を示した。発現した浮動性めまいの多くは軽度であり、無治療で軽快又は消失が確認された。

日亜 DPNP P3 試験（DB 期）と日亜 PHN P3 試験（DB 期）を併合した、日亜 DPNP/PHN P3 試験（DB 期）での、ミロガバリン各群の浮動性めまいの発現までの期間（初発の事象）の中央値は 10.0～17.0 日であった。浮動性めまいの多くは、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。浮動性めまいの持続期間の中央値はプラセボ群 14.0 日、15 mg × 1/日群 56.0 日、10 mg × 2/日群 57.0 日、15 mg × 2/日群 47.5 日であり、ミロガバリンの 1 日投与量との間に関連性は認められなかった。また、また、日亜 DPNP P3 試験（LT 期）及び日亜 PHN P3 試験（LT 期）での浮動性めまいの発現率はそれぞれ 7.5%（16/214）、11.0%（26/237）であり、長期間の投与で極端に発現率が上昇することはなかった。

治験薬の投与中止に至った浮動性めまいの発現率は、日亜 DPNP P3 試験（DB 期）では、プラセボ群 0.0%（0/330）、15 mg × 1/日群 0.6%（1/164）、10 mg × 2/日群 0.6%（1/165）、15 mg × 2/日群 2.4%（4/165、以下同順）であり、日亜 PHN P3 試験（DB 期）では 0.3%（1/303）、0.0%（0/152）、2.0%（3/153）、1.9%（3/155）であった。いずれの試験でも、中止に至った浮動性めまいの発現率は低値であった。多くの事象は軽度であり、無治療で軽快又は消失が確認された。

曝露-応答解析の結果、浮動性めまいの発現確率はミロガバリンの C_{max} の増加に伴い上昇したが、ハザードは時間の経過に伴い低下した。また、年齢が共変量として選択された（2.7.4.2.1.5.1.2）。

5.4.3.2 傾眠に関するデータの要約

傾眠の発現率は、日亜 DPNP P3 試験（DB 期）では、プラセボ群 3.9%（13/330）、15 mg × 1/日群 8.5%（14/164）、10 mg × 2/日群 12.1%（20/165）、15 mg × 2/日群 14.5%（24/165、以下同順）であり、日亜 PHN P3 試験（DB 期）では、3.6%（11/303）、13.2%（20/152）、17.0%（26/153）、23.9%（37/155）であった。発現率はいずれの試験でも、すべてのミロガバリン

群でプラセボ群よりも高値であり、また、ミロガバリンの1日投与量に依存して高値を示した。発現した傾眠の多くは軽度であり、無治療で軽快又は消失が確認された。

日亜 DPNP P3 試験 (DB 期) と日亜 PHN P3 試験 (DB 期) を併合した、日亜 DPNP/PHN P3 試験 (DB 期) での、ミロガバリン各群の傾眠の発現までの期間 (初発の事象) の中央値は 8.5~15.0 日であった。傾眠の多くは、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。傾眠の持続期間の中央値はプラセボ群 69.5 日、15 mg × 1/日群 91.5 日、10 mg × 2/日群 72.5 日、15 mg × 2/日群 78.0 日でありミロガバリンの1日投与量との間に関連性は認められなかった。また、日亜 DPNP P3 試験 (LT 期) 及び日亜 PHN P3 試験 (LT 期) での傾眠の発現率はそれぞれ 9.3% (20/214)、15.2% (36/237) であり、長期間の投与で極端に発現率が上昇することはなかった。

治験薬の投与中止に至った傾眠の発現率は、日亜 DPNP P3 試験 (DB 期) では、プラセボ群 0.3% (1/330)、15 mg × 1/日群 0.6% (1/164)、10 mg × 2/日群 0.6% (1/165)、15 mg × 2/日群 1.2% (2/165、以下同順) であり、日亜 PHN P3 試験 (DB 期) では 0.0% (0/303)、0.7% (1/152)、2.6% (4/153)、2.6% (4/155) であった。いずれの試験でも、中止に至った傾眠の発現率は低値であった。多くの事象は無治療で軽快又は消失した。

曝露-応答解析の結果、傾眠の発現確率はミロガバリンの C_{max} の増加に伴い上昇したが、ハザードは時間の経過に伴い低下した。また、性別が共変量として選択された (2.7.4.2.1.5.2.2)。

5.4.3.3 意識消失に関連する有害事象の発現状況

意識消失に関連する有害事象 (HLT 意識障害 NEC から、傾眠に関連する有害事象 [傾眠、昏迷、嗜眠、及び鎮静] を除いたもの) は、糖尿病性末梢神経障害性疼痛又は帯状疱疹後神経痛を有する患者を対象として国内外で実施した、日亜 DPNP P2 試験、米国 DPNP P2 試験、日亜 DPNP P3 試験、日亜 PHN P3 試験、及び日本 DPNP/PHN 腎機能障害安全性試験において、いずれもミロガバリン群 (評価対象被験者数 1990 名) で、10 名に 11 件発現した。このうち 8 件は、治験薬との因果関係はなしと判定された。因果関係ありと判定された 3 件のうち 1 件は重篤な有害事象として報告されたが、治験薬投与の中止、入院の処置により転帰は回復となった。すべての意識消失に関連する有害事象の転帰は回復であった。

5.4.3.4 浮動性めまい、傾眠、及び意識消失の評価結果と注意喚起

浮動性めまい、傾眠、意識消失などの中枢神経系有害事象は、ミロガバリンと同じカルシウムチャンネル $\alpha_2\delta$ リガンドのプレガバリン、ガバペンチンでも報告されている有害事象である。

このうち、浮動性めまい及び傾眠は日亜 DPNP P3 試験 (DB 期) 及び日亜 PHN P3 試験 (DB 期) の比較的よく見られた有害事象であるが、それらの多くは軽度であり、無治療で軽快又は消失が確認された。また、浮動性めまいや傾眠によって投与中止に至った被験者の割合は低く (いずれの投与群も 3%未満)、多くの事象は無治療で軽快又は消失が確認された。よって、ミロガバリンの投与で浮動性めまいや傾眠が発現するリスクはあるものの、重症度、可

逆性、忍容性の観点からは、臨床的に許容される範囲内であると考え。ただし、日亜 DPNP P3 試験 (DB 期) 及び日亜 PHN P3 試験 (DB 期) のミロガバリン群では、発現時期の重複のみを考慮し、事象間の関連性を問わない集計ではあるものの傾眠又は浮動性めまいを発現中に、転倒、事故及び損傷 (MedDRA 標準検索式 [standardised MedDRA queries: SMQ]) が発現した被験者が認められた (日亜 DPNP P3 試験 [DB 期] では 35 名中 5 名、日亜 PHN P3 試験 [DB 期] では 16 名中 5 名)。

よって、浮動性めまい及び傾眠について、添付文書の重要な基本的注意の項には、本剤投与中の患者には自動車の運転など危険を伴う機械の操作に従事させないように記載し、重大な副作用の項には、転倒し骨折等に至るおそれがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止又は減量するなど適切な処置を行うよう記載し、注意喚起する必要があると考える。

意識消失に関連する有害事象は、糖尿病性末梢神経障害性疼痛又は帯状疱疹後神経痛を有する患者を対象として国内外で実施した、日亜 DPNP P2 試験、米国 DPNP P2 試験、日亜 DPNP P3 試験、日亜 PHN P3 試験、及び日本 DPNP/PHN 腎機能障害安全性試験で 10 名に 11 件、いずれもミロガバリン群で発現した。本剤投与後に発現が認められていること、事象の発現によって重大な事故につながる可能性があること、及び類薬の添付文書でも注意喚起がなされていることを踏まえ、浮動性めまい及び傾眠と同様に、意識消失を添付文書の重要な基本的注意の項及び重大な副作用の項に記載し、注意喚起する必要があると考える。

5.4.4 体重増加の評価

日亜 DPNP P3 試験 (DB 期) 及び日亜 PHN P3 試験 (DB 期) で比較的良好に見られた有害事象として、体重増加が認められた。体重の測定値とともに評価した結果を以下に記載する。

日亜 DPNP P3 試験 (DB 期) と日亜 PHN P3 試験 (DB 期) を併合した、日亜 DPNP/PHN P3 試験 (DB 期) でのベースラインから治験薬投与終了/中止時の体重の変化量の平均値は、プラセボ群 -0.02 kg、15 mg × 1/日群 1.15 kg、10 mg × 2/日群 1.45 kg、及び 15 mg × 2/日群 1.63 kg であった。すべてのミロガバリン群で平均体重の増加が認められ、その増加量はいずれも 2 kg 未満であった。

日亜 DPNP/PHN P3 試験 (DB 期) で、ベースラインから治験薬投与終了/中止時の体重の増加率が 5% 以上であった被験者の割合は、プラセボ群 1.9% (12/633)、15 mg × 1/日群 9.2% (29/316)、10 mg × 2/日群 14.8% (47/318)、15 mg × 2/日群 21.6% (69/320) であった。10% 以上であった被験者の割合は、プラセボ群 0.2% (1/633)、15 mg × 1/日群 0.3% (1/316)、10 mg × 2/日群 0.3% (1/318)、15 mg × 2/日群 2.2% (7/320) であった。いずれの割合も、すべてのミロガバリン群でプラセボ群よりも高く、また、概ねミロガバリンの 1 日投与量に依存して高値を示した。

日亜 DPNP P3 試験 (LT 期) と日亜 PHN P3 試験 (LT 期) を併合した、日亜 DPNP/PHN P3 試験 (LT 期) で、ミロガバリンを最大 52 週間投与したときのベースラインから治験薬投与終了/中止時の体重の変化量の平均値は 1.16 kg であった。日亜 DPNP/PHN P3 試験 (LT 期)

で、ベースラインから治験薬投与終了／中止時の体重の増加率が、5%以上であった被験者の割合は19.1% (86/451) であり、10%以上であった被験者の割合は3.1% (14/451) であった。また、平均体重の推移は、日亜 DPNP P3 試験 (LT 期) と日亜 PHN P3 試験 (LT 期) との間で若干の相違はあるものの、両試験ともに長期試験移行後遅くとも半年経過以降は概ね安定し、長期間の投与によって平均体重が増加し続ける傾向は認められなかった。以上、ミロガバリンの長期間の投与によって、平均体重の上昇が認められたが、その程度は二重盲検期と同程度であった。体重の変化量が、5%以上であった被験者、10%以上であった被験者が一定数認められたが、その割合は二重盲検期と同程度であった。また、長期間の投与によって平均体重が増加し続ける傾向は認められなかった。

有害事象「体重増加」の発現率は、日亜 DPNP P3 試験 (DB 期) では、プラセボ群 0.6% (2/330)、15 mg × 1 / 日群 2.4% (4/164)、10 mg × 2 / 日群 3.0% (5/165)、15 mg × 2 / 日群 6.7% (11/165、以下同順) であり、日亜 PHN P3 試験 (DB 期) では、0.3% (1/303)、4.6% (7/152)、5.2% (8/153)、5.2% (8/155) であった。発現率は、いずれの試験でも、すべてのミロガバリン群でプラセボ群よりも高値であった。ミロガバリン群で認められた体重増加の多くは軽度と判定され、治験薬の投与中止に至った体重増加は、日亜 DPNP P3 試験の 15 mg × 2 / 日群で 1 名 (0.6%) のみに認められた。本事象は無治療で軽快が確認された。

日亜 DPNP P3 試験 (DB 期) と日亜 PHN P3 試験 (DB 期) を併合した、日亜 DPNP/PHN P3 試験 (DB 期) での、ミロガバリン各群の「体重増加」の発現までの期間 (初発の事象) の中央値は 44.0～71.0 日であった。体重増加の持続期間の中央値はプラセボ群 106.0 日、15 mg × 1 / 日群 253.0 日、10 mg × 2 / 日群 98.0 日、15 mg × 2 / 日群 64.0 日でありミロガバリンの 1 日投与量との間に関連性は認められなかった。また、また、日亜 DPNP P3 試験 (LT 期) 及び日亜 PHN P3 試験 (LT 期) での「体重増加」の発現率は 7.9% (17/214) 及び 9.3% (22/237) であり、長期間の投与で極端に発現率が上昇することはなかった。

曝露-応答解析の結果、「体重増加」の発現確率はミロガバリンの C_{avg} の増加に伴い上昇した。また、体重のベースライン値が共変量として選択された (2.7.4.2.1.5.3.3)。

「体重増加」を発現した被験者で、末梢性浮腫の発現率が明らかに高くなる傾向は認められなかった。また、日亜 DPNP P3 試験 (DB 期) と日亜 PHN P3 試験 (DB 期) のサブグループ解析の結果、「体重増加」の発現率と、年齢及び性別などの被験者背景の間に明らかな関係性は認められなかった。

原因は不明であるが、以上のとおり、ミロガバリンの投与によって同じ作用機序のプレガバリンと同様に体重の増加が認められた。有害事象「体重増加」の多くは軽度であり、また、平均体重は長期間の投与によって増加し続ける傾向は認められなかったものの、添付文書の重要な基本的注意に、本剤の投与により体重増加を来すことがあること、肥満の徴候があらわれた場合は、食事療法、運動療法などの適切な処置を行うこと、及び定期的に体重計測を実施することを記載し、注意喚起する必要があると考える。

5.4.5 末梢性浮腫の評価

日亜 DPNP P3 試験 (DB 期) 及び日亜 PHN P3 試験 (DB 期) での末梢性浮腫の発現状況に基づく評価結果を以下に記載する。

末梢性浮腫の発現率は、日亜 DPNP P3 試験 (DB 期) では、プラセボ群 1.2% (4/330)、15 mg × 1/日群 4.9% (8/164)、10 mg × 2/日群 2.4% (4/165)、15 mg × 2/日群 8.5% (14/165、以下同順) であり、日亜 PHN P3 試験 (DB 期) では、0.3% (1/303)、2.0% (3/152)、3.9% (6/153)、2.6% (4/155) であった。発現率は、すべてのミロガバリン群でプラセボ群よりも高値を示した。ミロガバリン群で認められた末梢性浮腫のうち、程度が重度の事象は日亜 DPNP P3 試験 (DB 期) で認められた 1 件のみであり、本事象は無治療で消失した。それ以外の末梢性浮腫の多くは軽度であった。また、浮腫に関連するその他の有害事象として、浮腫、顔面浮腫、全身性浮腫、限局性浮腫が認められ、そのうち日亜 DPNP P3 試験 (DB 期) の浮腫 1 件が重篤な有害事象として報告された。本事象は中等度で、治験薬投与の変更はなく消失した。それ以外の事象は、多くが軽度であった。

日亜 DPNP P3 試験 (DB 期) と日亜 PHN P3 試験 (DB 期) を併合した、日亜 DPNP/PHN P3 試験 (DB 期) での、ミロガバリン各群の末梢性浮腫の発現までの期間 (初発の事象) の中央値は 24.0~62.0 日であった。末梢性浮腫の持続期間の中央値はプラセボ群 136.0 日、15 mg × 1/日群 32.0 日、10 mg × 2/日群 22.0 日、15 mg × 2/日群 41.5 日でありミロガバリンの 1 日投与量との間に関連性は認められなかった。また、日亜 DPNP P3 試験 (LT 期) 及び日亜 PHN P3 試験 (LT 期) での末梢性浮腫の発現率は 11.2% (24/214) 及び 4.6% (11/237) であり、長期間の投与で極端に発現率が上昇することはなかった。

治験薬の投与中止に至った末梢性浮腫の発現率は、日亜 DPNP P3 試験 (DB 期) では、プラセボ群 0.0% (0/330)、15 mg × 1/日群 0.6% (1/164)、10 mg × 2/日群 0.0% (0/165)、15 mg × 2/日群 0.6% (1/165)、以下同順) であり、日亜 PHN P3 試験 (DB 期) では 0.0% (0/303)、0.0% (0/152)、2.0% (3/153)、0.6% (1/155) であった。いずれの試験でも、中止に至った末梢性浮腫の発現率は低値であった。多くの事象は軽度であり、無治療で軽快又は消失が確認された。

曝露-応答解析の結果、末梢性浮腫の発現確率はミロガバリンの C_{avg} の増加に伴い上昇した。また、BMI のベースライン値が共変量として選択された (2.7.4.2.1.5.4.2)。

以上より、ミロガバリンの投与によって、末梢性浮腫が発現するリスクはあるものの、重症度、忍容性の観点からは、臨床的に許容される範囲内であると考ええる。よって、安全性に関する注意喚起を行う必要はないと考える。

5.5 長期投与時の安全性

日亜 DPNP P3 試験 (LT 期)、日亜 PHN P3 試験 (LT 期) では、ミロガバリンを最大 52 週間 (漸増期 4 週間、用量調整期 48 週間) 投与したときの安全性を検討した。両試験はそれぞれ、日亜 DPNP P3 試験 (DB 期)、日亜 PHN P3 試験 (DB 期) を完了した被験者を対象とし、最初の 2 週間はミロガバリン 5 mg 1 日 2 回を投与し、次の 2 週間は 10 mg 1 日 2 回に増量し、

その後は、安全性の懸念がなければ第5週から15 mg 1日2回に増量することとした。それ以降は、安全性を確認しながら10 mg 1日2回又は15 mg 1日2回に適宜増減できることとした。

両試験ともに組み入れた被験者の約8割が治験を完了し、曝露期間の中央値は365.0日であり、服薬コンプライアンスは良好であった。

安全性解析対象集団は、両試験ともに、治験薬投与期間中に15 mg 1日2回が最も多く使用されていた用量群である15 mg × 2/日 Modal が、約8割を占めた。

両試験ともに、試験全体での有害事象の発現率は90%程度であった。有害事象の多くは軽度又は中等度であり、長期間の投与によって重度の事象が極端に増加するような傾向は認められなかった。

両試験ともに比較的よく見られた有害事象は、傾眠、鼻咽頭炎、浮動性めまい、体重増加、及び浮腫であり、二重盲検期と同様であった。これらの比較的よく見られた有害事象の多くは、無治療で軽快又は消失が確認された。また、これらの事象の発現率が、二重盲検期と比較して極端に上昇することはなかった。

両試験ともに、特定の重篤な有害事象が多く認められることはなく、また、副作用と判定された重篤な有害事象はわずかであった。

日亜 DPNP P3 試験 (LT 期) と日亜 PHN P3 試験 (LT 期) を併合した、日亜 DPNP/PHN P3 試験 (LT 期) で、時期別の有害事象新規発現率を検討した結果、3 ヶ月未満での発現率が最も高く、その後も継続して新規発現が認められたが、投与継続によって発現率が上昇する傾向は認められなかった。また、長期間の投与によって、明らかに新規発現が増加するような事象は認められなかった。

以上のとおり、ミロガバリンを10 mg 1日2回又は15 mg 1日2回での用量調節が可能な試験デザインで最大52週間投与した結果、両試験ともに15 mg × 2/日 Modal が約8割を占めた。また、いずれの Modal も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。

5.6 重篤な有害事象

5.6.1 死亡

末梢性神経障害性疼痛患者を対象とした5試験 (日亜 DPNP P3 試験 [DB 期、LT 期]、日亜 PHN P3 試験 [DB 期、LT 期]、日亜 DPNP P2 試験、米国 DPNP P2 試験、及び日本 DPNP/PHN 腎機能障害安全性試験) で6名の死亡 (2名は後観察期終了後に発現し、有害事象として扱わなかった) が報告された。いずれもミロガバリン群の被験者に発現し、事象の内訳は、自殺既遂が3名、溺死が2名、及び死亡 (死因不明) が1名であった。線維筋痛症患者を対象とした5試験 (欧米 FM P3_1 試験、欧米 FM P3_2 試験、欧米 FM P3_3 試験、欧米 FM 長期安全性試験、及び欧米 FM 腎機能障害安全性試験) では6名の死亡が報告された。いずれもミロガバリン群の被験者に発現し、事象の内訳は、心拡大、肺塞栓症、うっ血性心不全、心筋梗塞、死亡 (死因不明)、及び第3度熱傷が各1名であった。臨床薬理試験19試験のうち

欧州腎機能障害 PK 試験で1名の死亡（急性心筋梗塞）が報告された。

上記のいずれの試験でも死亡の報告は少なかった。ミロガバリンとの因果関係が関連ありと判定された死亡は、日亜 DPNP P3 試験（LT 期）の 15 mg × 2/日 Modal の溺死のみであった。溺死が報告された被験者は 68 歳日本人女性で、投与 250 日目（LT 期の投与開始 154 日目）に死亡し、治験薬との因果関係は治験薬が神経系に作用することから関連ありと判定された。

以上より、ミロガバリンの投与による死亡に至る有害事象の発現は否定できないものの、治験薬との因果関係が関連ありと判定された被験者は1名のみであった。

5.6.2 重篤な有害事象

末梢性神経障害性疼痛患者を対象とした、プラセボ対照比較試験（日亜 DPNP P3 試験 [DB 期]、日亜 PHN P3 試験 [DB 期]、日亜 DPNP P2 試験、米国 DPNP P2 試験）での、重篤な有害事象の発現率を表 2.5.5-2 に示す。各ミロガバリン群の発現率は、プラセボ群と大きな差はなく、また、ミロガバリンの1日投与量と発現率との間には関連性は認められなかった。

表 2.5.5-2 重篤な有害事象の発現率

	プラセボ群	ミロガバリン 15 mg×1/日群	ミロガバリン 10 mg×2/日群	ミロガバリン 15 mg×2/日群
日亜 DPNP P3 試験 (DB 期)	3.3% (11/330)	2.4% (4/164)	4.8% (8/165)	6.7% (11/165)
日亜 PHN P3 試験 (DB 期)	1.7% (5/303)	3.3% (5/152)	1.3% (2/153)	1.9% (3/155)
日亜 DPNP P2 試験*	3.4% (3/88)	—	4.3% (4/93)	2.2% (2/90)
米国 DPNP P2 試験*	0.9% (1/108)	3.8% (2/53)	1.8% (1/56)	0.0% (0/57)

*: 日亜 DPNP P3 試験 (DB 期) 及び日亜 PHN P3 試験 (DB 期) で用いた用法・用量であるミロガバリン 15 mg × 1/日群、10 mg × 2/日群、及び 15 mg × 2/日群のデータを抜粋

末梢性神経障害性疼痛患者を対象とした試験の重篤な有害事象のうち、因果関係が関連ありと判定された事象（重篤な副作用）を表 2.5.5-3 に示す。

ミロガバリン群で認められた重篤な副作用は、日亜 DPNP P2 試験では1名に認められ、15 mg × 2/日群の認知障害であった。米国 DPNP P2 試験では1名に認められ、15 mg × 1/日群の肝機能検査異常であった。日亜 DPNP P3 試験 (DB 期) では4名に5件認められ、10 mg × 2/日群の意識消失及び浮腫が各1名、15 mg × 2/日群の複視、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が各1名であった。日亜 DPNP P3 試験 (LT 期) では3名に認められ、15 mg × 2/日 Modal の心筋梗塞、溺死（死亡）、及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が各1名であった。これらの試験のミロガバリン群で重篤な肝機能に関連する有害事象が3名に4件発現したが、いずれの被験者にも自覚症状や他覚所見は認められず、無治療であった。いずれの重篤な副作用も転帰は1名の死亡と1名の回復せずを除き、回復であった。回復せずの事象は、日亜 DPNP P3 試験 (LT 期) の 15 mg × 2/日 Modal のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加であり、重篤な冠動脈疾患の発現により追跡調査が打ち切られた。

2.5 臨床に関する概括評価

ミロガバリンベシル酸塩

タリージェ錠 2.5 mg、5 mg、10 mg、15 mg

表 2.5.5-3 末梢性神経障害性疼痛患者を対象とした試験の重篤な副作用一覧

投与群	PT	発現日	重症度	処置	転帰(転帰確認日)
日亜 DPNP P2 試験					
15 mg×2/日群	認知障害	61 日目	中等度	なし	回復(発現 32 日目)
米国 DPNP P2 試験					
15 mg×1/日群	肝機能検査異常	36 日目	重度	なし	回復(発現 15 日目)
日亜 DPNP P3 試験 (DB 期)					
プラセボ群	胆管炎	17 日目	中等度	入院、投薬、その他	回復(発現 48 日目)
10 mg×2/日群	意識消失	29 日目	重度	投与中止、入院	回復(発現 22 日目)
	浮腫	43 日目	中等度	入院、投薬	回復(発現 43 日目)
15 mg×2/日群	複視	26 日目	中等度	投与中止、入院、投薬、その他	回復(発現 134 日目)
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	29 日目	中等度	投与中止	回復(発現 33 日目)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	29 日目	中等度	投与中止	回復(発現 19 日目)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	29 日目	中等度	投与中止	回復(発現 19 日目)
日亜 DPNP P3 試験 (LT 期)					
15 mg×2/日 Modal	心筋梗塞	176 日目	重度	投与中止、入院	回復(発現 50 日目)
	溺死	250 日目	重度	なし	死亡
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	147 日目	重度	なし	回復せず
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	147 日目	重度	なし	回復せず

MedDRA/J version 17.1

Source: 治験総括報告書 (DS5565-A-J202) Table 15.3.2-1~5、(DS5565-A-U201) Table 14.3.1-8、Listing 16.2.2.2、(DS5565-A-J303 [DB 期]) Table 14.3.2-1~4、(DS5565-A-J303 [LT 期]) Table 14.3.2-1

欧米で線維筋痛症患者を対象とした第 III 相試験の 3 試験を併合した欧米 FM P3 試験での重篤な有害事象の発現率は、プラセボ群 2.7% (26/957)、ミロガバリン 15 mg × 1/日群 1.8% (17/959)、15 mg × 2/日群 2.5% (24/956)、及びプレガバリン群 0.9% (9/949) であり、投与群間で明らかな違いは認められなかった。欧米 FM P3 試験全体で 3 名以上に発現した重篤な有害事象は認められなかった。欧米 FM 長期安全性試験での重篤な有害事象の発現率はミロガバリン全体で 6.5% (135/2088) であった。欧米 FM 長期安全性試験で 3 名以上に発現した重篤な有害事象は、自殺念慮が 6 名、非心臓性胸痛が 5 名、虫垂炎が 4 名、浸潤性乳管癌、痙攣、自殺企図、肝酵素上昇、及び喘息が各 3 名であった。

線維筋痛症患者を対象とした試験で認められた重篤な副作用を表 2.5.5-4 に示す。ミロガバリン群の重篤な副作用は、欧米 FM P3 試験では 9 名に 10 件認められ、15 mg × 1/日群の大腸炎及び自殺念慮が各 1 名、15 mg × 2/日群の自殺企図、自殺念慮、肝酵素上昇、肝機能検査異常、離脱症候群、尿毒症性脳症、腎不全、及び血腫が各 1 名であった。欧米 FM 長期安全性試験では 21 名に 22 件認められ、自殺企図、自殺念慮、頭痛、浮動性めまい、及び末梢性浮腫が各 2 名、肝酵素上昇、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、血中クレアチンホスホキナーゼ異常、意識消失、失神、回転性めまい、過量投与、無力症、構語障害、2 型糖尿病、腎細胞癌、及び線維筋痛が各 1 名であった。これら重篤な副作用の転帰はほとんどが回復であった。

2.5 臨床に関する概括評価

ミロガバリンベシル酸塩

タリージェ錠 2.5 mg、5 mg、10 mg、15 mg

表 2.5.5-4 線維筋痛症患者を対象とした試験の重篤な副作用一覧 (1/2)

投与群	PT	発現日	重症度	処置	転帰(転帰確認日)
欧米 FM P3_1 試験					
プラセボ群	自殺念慮	10 日目	重度	投与中止	回復 (発現 11 日目)
プレガバリン群	離脱症候群	96 日目	軽度→ 重度	投薬	回復 (発現 12 日目)
15 mg×1/日群	大腸炎	20 日目	中等度	投与中断、投薬	回復 (発現 4 日目)
15 mg×2/日群	離脱症候群	94 日目	中等度	投薬	回復 (発現 23 日目)
	自殺企図	32 日目	重度	投与中止	回復 (発現 1 日目)
欧米 FM P3_2 試験					
プラセボ群	上腹部痛	16 日目	中等度 →重度	投与中止、その他	回復 (発現 8 日目)
	腎結石症	49 日目	中等度 →重度	投与中止、その他	回復せず
15 mg×1/日群	自殺念慮	46 日目	重度	投与中止、投薬、その他	回復 (発現 47 日目)
15 mg×2/日群	肝酵素上昇	37 日目	重度	投与中止、その他	回復 (発現 13 日目)
	尿毒症性脳症	21 日目	中等度	なし	回復 (発現 4 日目)
	腎不全	21 日目	中等度	投与中止	回復 (発現 15 日目)
欧米 FM P3_3 試験					
プレガバリン群	トランスアミナーゼ上昇	8 日目	中等度	なし	回復 (発現 14 日目)
	視神経乳頭浮腫	17 日目	中等度	投与中止	回復したが後遺症あり (発現 417 日目)
15 mg×2/日群	血腫	53 日目	中等度	投与中断、投薬	回復 (発現 18 日目)
	自殺念慮	79 日目	重度	なし	回復 (発現 11 日目)
	肝機能検査異常	8 日目	軽度	投与中止	回復 (発現 31 日目)
欧米 FM 長期安全性試験					
15 mg×1/日	自殺念慮	76 日目	中等度	投与中止	回復 (発現 3 日目)
Modal	肝酵素上昇	141 日目	軽度	投与中止	回復せず
	頭痛	7 日目	重度	投与中止、投薬、その他	回復 (発現 14 日目)
	血中クレアチンホスホキナーゼ異常	26 日目	軽度	なし	回復 (発現 20 日目)
	意識消失	203 日目	重度	投与中止、その他	回復 (発現 5 日目)
	浮動性めまい	40 日目	中等度 →重度	投与中止	回復 (発現 12 日目)
	自殺企図	123 日目	重度	投与中止、投薬	回復 (発現 5 日目)
	失神	372 日目	中等度	なし	回復 (発現 10 日目)
	回転性めまい	4 日目	中等度	投薬、その他	回復 (発現 4 日目)
	自殺企図	26 日目	重度	投与中止	回復 (発現 1 日目)
	浮動性めまい	2 日目	重度	投与中止、投薬、その他	回復 (発現 14 日目)

2.5 臨床に関する概括評価

ミロガバリンベシル酸塩

タリージェ錠 2.5 mg、5 mg、10 mg、15 mg

表 2.5.5-4 線維筋痛症患者を対象とした試験の重篤な副作用一覧 (2/2)

投与群	PT	発現日	重症度	処置	転帰(転帰確認日)
15 mg×2/日 Modal	線維筋痛	373 日目	中等度	投薬、その他	回復せず
	腎細胞癌	237 日目	重度	投与中断、投薬、その他	回復したが後遺症あり (発現 10 日目)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ	284 日目	中等度	投与中止	回復 (発現 9 日目)
	無力症	1 日目	中等度	なし	回復 (発現 5 日目)
	過量投与	1 日目	中等度	その他	回復 (発現 8 日目)
	構語障害	4 日目	中等度	なし	回復 (発現 2 日目)
	頭痛	4 日目	中等度	なし	回復 (発現 2 日目)
	末梢性浮腫	251 日目	重度	投与中断、投薬	回復 (発現 5 日目)
	2 型糖尿病	151 日目	重度	投与中止、投薬、その他	回復 (発現 4 日目)
	末梢性浮腫	111 日目	重度	投与中止、投薬	回復 (発現 64 日目)
	自殺念慮	93 日目	重度	投与中止	回復 (発現 35 日目)

MedDRA/J version 17.1

Source: 治験総括報告書 (DS5565-A-E309) Table 14.3.2-2、(DS5565-A-E310) Table 14.3.2-2、(DS5565-A-E311) Table 14.3.2-2、(DS5565-A-E312) Table 14.3.2-2

臨床薬理試験では、副作用と判定された他の重篤な有害事象は認められなかった。

以上のとおり、各ミロガバリン群での重篤な有害事象の発現率は、プラセボ群と大きな差はなく、また、ミロガバリンの 1 日投与量と発現率との間には関連性は認められなかった。副作用と判定された事象はわずかであり、特定の事象が多く認められることはなかった。よって、ミロガバリンの投与によって重篤な有害事象が発現するリスクは臨床的に許容される範囲内であると考ええる。

5.7 治験薬の投与中止に至った有害事象

日亜 DPNP P3 試験 (DB 期) で、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、プラセボ群 3.9% (13/330)、ミロガバリン 15 mg × 1/日群 2.4% (4/164)、10 mg × 2/日群 4.2% (7/165)、15 mg × 2/日群 9.7% (16/165) であり、15 mg × 2/日群の発現率はプラセボ群よりも高値であった。多くの事象の転帰は回復又は軽快であった。比較的良好に見られた、治験薬の投与中止に至った有害事象は、浮動性めまいのみであった。投与中止に至った浮動性めまいの各群での発現率は低値であり (いずれの投与群も 3%未満)、多くは軽度で、無治療で消失した。

日亜 PHN P3 試験 (DB 期) で、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、プラセボ群 4.0% (12/303)、ミロガバリン 15 mg × 1/日群 5.3% (8/152)、10 mg × 2/日群 10.5% (16/153)、15 mg × 2/日群 7.7% (12/155) であり、すべてのミロガバリン群で発現率はプラセボ群よりも高値であった。ただし、事象の多くは軽度又は中等度であり、転帰は回復又は軽快であった。比較的良好に見られた、治験薬の投与中止に至った有害事象は、傾眠、浮動性めまい、浮腫、末梢性浮腫であった。各群での発現率は低値であり (いずれの投与群も 3%未満)、多くは軽度であった。これらの事象はすべて、無治療で軽快又は消失が確認された。

以上のとおり、ミロガバリンの投与中止を必要とする有害事象の発現率はプラセボ群よりも高値であったものの、多くの事象の転帰は回復又は軽快であった。比較的良好に見られた、

治験薬の投与中止に至った有害事象は、全有害事象の中で比較的良好に見られた有害事象と同様であった。また、比較的良好に見られた、治験薬の投与中止に至った有害事象の各ミロガバリン群での発現率は、いずれも低値であった（いずれの投与群も 3%未満）。

5.8 視覚障害の評価

眼底検査の結果、日亜 DPNP P3 試験（DB 期）、日亜 PHN P3 試験（DB 期）ともに、ベースラインから投与終了／中止時の変化に、プラセボ群とミロガバリンの各投与群間で大きな差は認められなかった。

日亜 DPNP P3 試験（DB 期）での視覚障害（MedDRA 高位グループ語[Higher level group terms: HLGT]）の発現率は、プラセボ群 0.0%（0/330）、15 mg × 1/日群 1.8%（3/164）、10 mg × 2/日群 1.2%（2/165）、及び 15 mg × 2/日群 1.8%（3/165）であった。これらの事象のうち、10 mg × 2/日群及び 15 mg × 2/日群で各 1 名に認められた複視、及び 15 mg × 2/日群で 1 名に認められた霧視は中等度で、それ以外はすべて軽度であった。中等度の複視を発現した被験者はいずれも当該事象により入院となり、いずれの事象も重篤な有害事象として報告された。10 mg × 2/日群の事象は治験薬との因果関係が関連なしと判定され、15 mg × 2/日群の事象は関連ありと判定された。いずれの事象も転記は回復となった。治験薬の投与中止に至った事象は、上述の 15 mg × 2/日群で発現した中等度の複視 1 名（0.6%）であった。

日亜 PHN P3 試験（DB 期）での視覚障害（HLGT）の発現率は、プラセボ群 0.3%（1/303）、15 mg × 1/日群 0.7%（1/152）、10 mg × 2/日群 2.0%（3/153）、及び 15 mg × 2/日群 2.6%（4/155）であった。これらの事象はすべて軽度で治験薬の投与中止に至らず、因果関係が関連ありと判定されたのは、15 mg × 2/日群の霧視 1 名及び 15 mg × 1/日群の調節障害 1 名であった。

また、日亜 DPNP P3 試験（LT 期）及び日亜 PHN P3 試験（LT 期）での視覚障害（HLGT）の発現率は 0.9%（2/214）及び 2.5%（6/237）であり、長期間の投与で極端に発現率が上昇することはなかった。

以上より、ミロガバリンの投与によって、眼底検査の異常や視覚障害が発現するリスクがある。類薬の添付文書で注意喚起されていることも勘案し、添付文書の重要な基本的注意の項に、本剤の投与によって眼障害があらわれることがあるので注意することを記載し、注意喚起する必要があると考える。

5.9 肝機能に及ぼす影響の評価

肝機能検査値異常の発現状況

日亜 DPNP/PHN P3 試験（DB 期）954 名、欧米 FMP P3 試験 1915 名、日亜 DPNP P3 試験（LT 期）214 名、日亜 PHN P3 試験（LT 期）237 名、欧米 FM 長期安全性試験 2088 名、及び日本 DPNP/PHN 腎機能障害安全性試験 35 名で、ALT（GPT）が基準値の 3 倍以上かつ同時期（30 日以内）に総ビリルビンが基準値の 2 倍以上、又は AST（GOT）が基準値の 3 倍以上かつ同時期（30 日以内）に総ビリルビンが基準値の 2 倍以上を示した被験者は認められなかった（各国の中央検査機関で測定された検査値に基づき判定）。

米国 DPNP P2 試験のミロガバリン 15 mg × 1/日群 1 名で、ALT (GPT) 又は AST (GOT) が基準値上限の 3 倍以上かつ総ビリルビンが基準値の 2 倍以上で、ALP の上昇が基準値上限の 2 倍未満に該当する被験者が認められた。本被験者は、AST (GOT) が基準値上限の 14.2 倍、ALT (GPT) が基準値上限の 18.5 倍、総ビリルビンが基準値上限の 2.8 倍を示した。本事象は重篤な有害事象（肝機能検査異常）と判定され、治験薬との因果関係は関連あり、無治療で転帰は回復となった。また、被験者に本有害事象に伴う自覚症状及び他覚所見は認められなかった。

肝機能判定委員会 (HAC) による判定結果

欧米で実施した線維筋痛症患者を対象とした試験を含むすべての第 III 相試験において HAC で検討した結果、ミロガバリンが投与された安全性評価対象被験者で、Hy's law (ALT [GPT] 又は AST [GOT] が基準値上限の 3 倍を超え、総ビリルビンが基準値上限の 2 倍を超え、かつ ALP の上昇は基準値上限の 2 倍未満であって、他にトランスアミナーゼと総ビリルビンの上昇を説明する要因がない) に該当すると判定された事象は認められなかった。

肝機能に関連する有害事象の発現状況

ミロガバリンの第 III 相試験では、肝機能に関連する有害事象 (MedDRA HLGT 及び SMQ を用いて定義した有害事象、2.7.4.1.1.5) の発現率を検討した。

日亜 DPNP/PHN P3 試験 (DB 期) での肝機能に関連する有害事象の発現率は、プラセボ群 1.3% (8/633)、15 mg × 1/日群 1.9% (6/316)、10 mg × 2/日群 3.1% (10/318)、15 mg × 2/日群 5.6% (18/320) であり、プラセボ群に比べてミロガバリン 10 mg × 2/日群及び 15 mg × 2/日群で発現率が高値であった。

欧米 FM P3 試験での肝機能に関連する有害事象の発現率は、プラセボ群 1.5% (14/957)、15 mg × 1/日群 2.0% (19/959)、15 mg × 2/日群 2.7% (26/956)、プレガバリン群 2.7% (26/949) であり、プレガバリン群とミロガバリン 15 mg × 1/日群及び 15 mg × 2/日群の発現率は同程度であった。

また、末梢性神経障害性疼痛患者を対象とした試験のミロガバリン群で発現した肝機能に関連する有害事象は、大多数が軽度又は中等度であり、重度又は重篤な事象は少なかった

(2.7.4.2.1.5.6.4)。重度又は重篤な肝機能に関連する有害事象は日亜 DPNP P3 試験 (DB 期) で 3 名に認められ、プラセボ群の肝細胞癌 (関連なし)、15 mg × 1/日群のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加と肝酵素上昇 (いずれも関連あり)、15 mg × 2/日群のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加とアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 (いずれも関連あり) であった。日亜 DPNP P3 試験 (LT 期) では 2 名に認められ、10 mg × 2/日 Modal のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加と γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 (いずれも関連なし)、15 mg × 2/日 Modal のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 (関連あり) であった。日亜 PHN P3 試験 (LT 期) では 5 mg × 2/日 Modal の 1 名に認められた肝細胞癌 (関連なし) であった。米国 DPNP P2 試験では 1 名に認められ、15 mg × 1

／日群の肝機能検査異常（関連あり）であった。日亜 PHN P3 試験（DB 期）、日本 DPNP/PHN 腎機能障害安全性試験、及び日亜 DPNP P2 試験では重度又は重篤な肝機能に関連する有害事象は認められなかった。

以上より、ミロガバリンを投与した際に肝機能に関連する有害事象が発現するリスクはあるものの、肝機能検査値の上昇の程度や認められた有害事象の重症度からは、重篤な肝障害が発現する可能性は低いと考えられた。ミロガバリンの投与に伴う肝障害の発現は、日常診療で通常実施される頻度で AST（GOT）、ALT（GPT）、及び総ビリルビンなどの肝機能検査値を測定することでモニタリング可能である。報告数は少ないものの、因果関係の否定できない重篤な肝機能に関連する有害事象が報告されていることから、添付文書の重大な副作用の項に、「AST（GOT）、ALT（GPT）の上昇等の肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、全身倦怠感や食欲不振等の初期症状を含む異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと」と記載し、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の評価

確立された自殺傾向の評価尺度である C-SSRS を用いて、試験期間中の自殺関連事象（自殺企図及び自殺念慮）を検討した。日亜 DPNP P3 試験（DB 期）と日亜 PHN P3 試験（DB 期）を併合した、日亜 DPNP/PHN P3 試験（DB 期）でベースライン以降で C-SSRS のいずれかの質問への回答が 1 つ以上「はい」であった被験者はプラセボ群で認められた 1 名（0.2% [1/633]）のみであり、ミロガバリン全群の 954 名では認められなかった。安全性評価の参考として、線維筋痛症患者を対象とした 3 つの第 III 相二重盲検比較試験を併合した欧米 FM P3 試験での成績を検討した結果、ベースライン以降で C-SSRS のいずれかの質問への回答が 1 つ以上「はい」であった被験者の割合は、プラセボ群 0.9%（9/957）、プレガバリン群 1.2%（11/949）、ミロガバリン 15 mg × 1／日群 0.9%（9/959）、15 mg × 2／日群 1.5%（14/956）、及びミロガバリン全群 1.2%（23/1915）であり、投与群間に大きな差はなかった。

上述の併合解析に含まれない日亜 DPNP P3 試験（LT 期）、日亜 PHN P3 試験（LT 期）、日本 DPNP/PHN 腎機能障害安全性試験、日亜 DPNP P2 試験、及び安全性評価の参考として欧米 FM 長期安全性試験の結果を検討した。ベースライン以降で C-SSRS のいずれかの質問への回答が 1 つ以上「はい」であった被験者は、末梢性神経障害性疼痛患者を対象とした試験では日亜 DPNP P3 試験（LT 期）の 2 名（0.9% [2/214]）、日亜 DPNP P2 試験のミロガバリン 10 mg × 2／日群の 2 名（2.2% [2/91]）、プレガバリン群の 1 名（1.2% [1/85]）（以上、自殺念慮の「死んでしまいたいという願望」、及びミロガバリン 10 mg × 2／日群の 1 名（1.1% [1/91]）、プレガバリン群の 1 名（1.2% [1/85]）（以上、自殺念慮の「積極的な自殺念慮—具体性なし」）であり、日亜 PHN P3 試験（LT 期）及び日本 DPNP/PHN 腎機能障害安全性試験の合計 272 名では認められなかった。欧米 FM 長期安全性試験では 30 名（1.4% [30/2088]）であった。

Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) を用いて、抑うつ又は不安の症状を検討した。

日亜 DPNP/PHN P3 試験 (DB 期)、及び参考として評価した欧米 FM P3 試験 (DB 期) とともに、投与終了/中止時点での不安スコア、抑うつスコアとともに、すべての投与群でベースラインからの改善が認められ、その程度はすべてのミロガバリン群でプラセボ群よりも大きかった。

上述の併合解析に含まれない試験である日亜 DPNP P3 試験 (LT 期)、日亜 PHN P3 試験 (LT 期)、日本 DPNP/PHN 腎機能障害安全性試験、日亜 DPNP P2 試験、及び欧米 FM 長期安全性試験の結果を検討した。日本 DPNP/PHN 腎機能障害安全性試験、日亜 DPNP P2 試験、及び欧米 FM 長期安全性試験では、投与終了/中止時点、第 7 週時点、又は第 52 週時点での不安スコア、抑うつスコアはともに、すべてのミロガバリン群でベースラインからの改善が認められ、その程度はすべてのミロガバリン群でプラセボ群よりも大きかった。

自殺に関連する有害事象 (MedDRA SMQ を用いて定義した有害事象、2.7.4.1.1.6) の発現状況を検討した。日亜 DPNP P3 試験 (DB 期) と日亜 PHN P3 試験 (DB 期) を併合した、日亜 DPNP/PHN P3 試験 (DB 期) で認められたのは、プラセボ群の自殺念慮 1 名 (0.2% [1/633]) のみであり、ミロガバリン全群の 954 名では認められなかった。線維筋痛症を対象とした 3 つの第 III 相比較試験を併合した欧米 FM P3 試験での、自殺に関連する有害事象の発現率は、プラセボ群 0.5% (5/957)、プレガバリン群 0.6% (6/949)、ミロガバリン 15 mg × 1/日群 0.6% (6/959)、15 mg × 2/日群 0.8% (8/956)、及びミロガバリン全群 0.7% (14/1915) であり、投与群間に大きな差はなかった。また、これらの試験で、自殺既遂は認められなかった。

上述の併合解析に含まれない第 III 相試験である、日亜 DPNP P3 試験 (LT 期)、日亜 PHN P3 試験 (LT 期)、日本 DPNP/PHN 腎機能障害安全性試験、及び欧米 FM 長期安全性試験での自殺に関連する有害事象の発現状況を検討した。日亜 DPNP P3 試験 (LT 期) で発現した自殺に関連する有害事象は、2 名に認められた自殺念慮 (0.9% [2/214]) のみであった。日亜 PHN P3 試験 (LT 期) では、評価対象の計 237 名で、自殺に関連する有害事象は認められなかった。本試験では、1 名に自殺既遂が認められたが、後観察期終了後 (治験薬の最終投与から 42 日後) の発現であったため、有害事象として扱わなかった。日本 DPNP/PHN 腎機能障害安全性試験では、評価対象の計 35 名で、自殺に関連する有害事象は認められなかった。欧米 FM 長期安全性試験で発現した自殺に関連する有害事象の発現率は、1.0% (21/2088) であった。本試験で自殺既遂は認められず、また、自殺関連事象が認められた被験者のうち、6 名は軽度のうつ病、3 名は中等度のうつ病を有していた。

第 II 相試験では、自殺に関連する有害事象としての集計は行っていないが、日亜 DPNP P2 試験では自殺既遂が 1 名 (10 mg × 2/日群) 認められ、因果関係は関連なしと判定された。本試験ではこの他に、治験薬の最終投与から 18 日後に自殺既遂が 1 名 (5 mg × 2/日群) 報告されたが、後観察期終了後の発現であったため有害事象として扱わなかった。本試験での自殺既遂の発現率は、プラセボ群 0% (0/88)、プレガバリン群 0% (0/86)、及びミロガバリン全群 0.4% (1/273) であった。自殺念慮の発現率は、プラセボ群 0% (0/88)、プレガバリン群 0% (0/86)、及びミロガバリン全群 0.7% (2/273) であった。米国 DPNP P2 試験では、自殺既遂及び自殺念慮は認められなかった。

以上のとおり、日亜 DPNP/PHN P3 試験 (DB 期) で C-SSRS の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プラセボ群の 1 名のみであり、プラセボ群を含む投与群間に違いは認められなかった。参考として検討した、線維筋痛症患者を対象とした欧米 FMP3 試験では、C-SSRS のいずれかの質問に対して 1 つ以上「はい」と回答した被験者が、日亜 DPNP/PHN P3 試験 (DB 期) よりも多かったものの、投与群間で発現率に明らかな違いは認められなかった。HADS を用いて、抑うつ又は不安の症状の有無を確認した結果、日亜 DPNP/PHN P3 試験 (DB 期)、及び参考として評価した欧米 FMP3 試験 (DB 期) とともに、投与終了/中止時点での不安スコア、抑うつスコアともに、すべての投与群でベースラインからの改善が認められ、その程度はすべてのミロガバリン群でプラセボ群よりも大きかった。自殺に関連する有害事象を検討した結果、ミロガバリンの全臨床試験で計 3 名の自殺既遂 (うち 2 名は後観察期終了後に発現し、有害事象として扱わなかった事象) が認められたものの、いずれも因果関係は否定された。また、評価対象被験者数の合計 2869 名の第 III 相試験の併合解析 (日亜 DPNP/PHN P3 試験 [DB 期] 及び欧米 FMP3 試験) や、第 II 相試験 (日亜 DPNP P2 試験、米国 DPNP P2 試験) での群間比較において、ミロガバリンの投与群での発現率が、プラセボ群、又はプレガバリン群よりも明らかに高値を示す傾向は認められなかった。

以上より、ミロガバリンを末梢性神経障害性疼痛患者に投与した際に、自殺に関連する有害事象が発現する可能性は低いと考える。ただし、類薬の添付文書では自殺に関連した注意喚起がなされており、また、重大な転帰に至る可能性があることを考慮し、ミロガバリンの臨床試験での成績を、その他の注意に記載し注意喚起する必要があると考える。

5.11 臨床検査値、バイタルサインの評価

日亜 DPNP P3 試験 (DB 期) 及び日亜 PHN P3 試験 (DB 期) では、いずれの投与群でも、血液学的検査、血液生化学検査、及び尿検査の平均値の推移に特筆すべき変動は認められなかった。また、いずれの投与群でも尿検査 (定性値) の検査結果の分布に特記すべき変化は認められなかった。

日亜 DPNP P3 試験 (DB 期) 及び日亜 PHN P3 試験 (DB 期) では、いずれの投与群でも、仰臥位での脈拍数、仰臥位及び立位での血圧の平均値の推移に特筆すべき変動は認められなかった。

5.12 心電図の評価

日亜 DPNP P3 試験 (DB 期) 及び日亜 PHN P3 試験 (DB 期) では、12 誘導心電図の結果から異常の有無を評価した。いずれの試験でもベースラインで臨床的に意味のある異常所見を呈した被験者は認められず、14 週目 (投与終了/中止時) の検査で臨床的に意味のある異常所見を呈した被験者の割合は、日亜 DPNP P3 試験 (DB 期) がプラセボ群 0.9% (3/327)、15 mg × 1/日群 0.6% (1/163)、10 mg × 2/日群 0.0% (0/160)、及び 15 mg × 2/日群 0.0% (0/163) であり、日亜 PHN P3 試験 (DB 期) がプラセボ群 0.3% (1/296)、15 mg × 1/日群 0.7% (1/148)、10 mg × 2/日群 0% (0/149)、及び 15 mg × 2/日群 0.6% (1/154) であった。いずれの試験で

も、投与群間に大きな差は認められなかった。

米国 Thorough QTc 試験で、ミロガバリン 15 又は 50 mg を投与したとき、ミロガバリンの心拍数に対する影響は認められず、いずれの投与量でも、QTcF が 450 ms を上回った被験者、又は QTcF のベースラインからの変化量が 30 ms を上回った被験者は認められなかった。プラセボ投与時に対して補正された QTcF のベースラインからの変化量の両側 90% CI の上限は、いずれの投与量でも 10 ms 未満であった。QTc 間隔とミロガバリンの血漿中濃度の間に相関関係は認められなかった。

以上のとおり、ミロガバリンは心臓の再分極に対して臨床的に意味のある影響を示さず、また、ミロガバリンに起因した心電図所見に関する有害事象が発現するリスクは低いと考える。

5.13 特別な被験者集団における安全性

以下に、ミロガバリンの安全性に影響が認められる可能性のある被験者集団での検討結果を記載する。

5.13.1 高齢者

日亜 DPNP P3 試験 (DB 期) と日亜 PHN P3 試験 (DB 期) を併合した、日亜 DPNP/PHN P3 試験 (DB 期) で 65 歳以上と 65 歳未満での有害事象発現状況を比較した結果、有害事象、重度の有害事象の発現率に、サブグループ間で明らかな違いは認められなかった。

ミロガバリンの安全性を評価する上で重要と考えられる有害事象のうち、日亜 DPNP P3 試験 (DB 期) 及び日亜 PHN P3 試験 (DB 期) で、発現率が高値であった浮動性めまい及び傾眠の年齢別の発現状況を検討した。その結果、15 mg × 1/日群及び 15 mg × 2/日群での浮動性めまいの発現率は、65 歳以上が 65 歳未満よりも高値であったが、その他の投与群では明らかな違いは認められなかった。

曝露-応答解析の結果、年齢が浮動性めまいの発現確率の共変量として選択されたが、年齢は傾眠の発現確率の共変量として選択されなかった (2.7.4.2.1.5.1.2 及び 2.7.4.2.1.5.2.2)。

以上のとおり、高齢者で有害事象の発現率が明らかに上昇する傾向は認められなかった。ただし、高齢者は一般的に生理機能が低下しているため有害事象が重篤、重症化するリスクがあると考えられる。また、高齢者では腎機能が低下していることが多いことも勘案し、添付文書では慎重投与として注意喚起を行う必要があると考える。

5.13.2 性別

日亜 DPNP P3 試験 (DB 期) と日亜 PHN P3 試験 (DB 期) を併合した、日亜 DPNP/PHN P3 試験 (DB 期) で性別での有害事象発現状況を比較した結果、プラセボ群を含むすべての投与群で女性の発現率が男性よりもやや高値であった。重度の有害事象の発現率は、すべてのミロガバリン群で女性が男性よりもやや高値であった。

浮動性めまい、及び傾眠の発現率は、プラセボ群を含むすべての投与群で、女性が男性よ

りも高値であった。

曝露-応答解析の結果、性別が傾眠の発現確率の共変量として選択されたが、性別は浮動性めまいの発現確率の共変量として選択されなかった（2.7.4.2.1.5.1.2 及び 2.7.4.2.1.5.2.2）。

5.13.3 低体重

日亜 DPNP P3 試験（DB 期）と日亜 PHN P3 試験（DB 期）を併合した日亜 DPNP/PHN P3 試験（DB 期）で、60 kg 未満と 60 kg 以上での有害事象発現状況を比較した結果、有害事象、重度の有害事象の発現率に、サブグループ間で明らかな違いは認められなかった。

傾眠の発現率は、10 mg × 2/日群で 60 kg 未満が 60 kg 以上よりも高値であったが、他のミロガバリン群では明らかな差はなかった。また、浮動性めまいの発現率は、プラセボ群を含むすべての投与群で、60 kg 未満が 60 kg 以上よりもやや高値であった。

曝露-応答解析の結果、体重のベースライン値が体重増加の発現確率の共変量として選択されたが（2.7.4.2.1.5.3.3）、体重のベースライン値は浮動性めまい及び傾眠の発現確率の共変量として選択されなかった（2.7.4.2.1.5.1.2 及び 2.7.4.2.1.5.2.2）。

5.13.4 腎機能障害患者

ミロガバリンは腎排泄が主な消失経路である。腎機能障害患者では、ミロガバリンの曝露量が増加する可能性があることから、ミロガバリンを腎機能障害患者に投与したときの安全性及び腎機能低下がミロガバリンの曝露に及ぼす影響を検討した。

日亜 DPNP P3 試験（DB 期）及び日亜 PHN P3 試験（DB 期）で、軽度腎機能障害患者（CLcr が 60 mL/min 以上 90 mL/min 未満）と、正常腎機能患者（CLcr が 90 mL/min 以上）での有害事象の発現率を比較した結果、日亜 PHN P3 試験（DB 期）の 15 mg × 1/日群で正常腎機能患者の発現率が軽度腎機能障害患者よりも高値であったことを除き、サブグループ間に明らかな違いは認められなかった（2.7.4.5.1.5）。

PPK 解析の結果、中等度腎機能障害患者（CLcr が 30 mL/min 以上 59 mL/min 以下）、及び重度腎機能障害患者（CLcr が 15 mL/min 以上 29 mL/min 以下）に対しては、1 日投与量のそれぞれ 1/2 量及び 1/4 量を投与することで、正常腎機能患者と同程度の AUC_{0-24h,ss} が得られると考えられた。日本 DPNP/PHN 腎機能障害安全性試験では、腎機能が正常又は軽度腎機能障害の患者の 1 日投与量 30 mg（15 mg 1 日 2 回）に相当する投与量として、中等度腎機能障害患者では 15 mg（7.5 mg 1 日 2 回）、重度腎機能障害患者では 7.5 mg（7.5 mg 1 日 1 回）を投与し、安全性を検討した。その結果、有害事象の発現状況は、日亜 DPNP P3 試験及び日亜 PHN P3 試験における 15 mg × 2/日群と同様であり、腎機能障害患者に特有の懸念点は認められなかった。

以上のとおり、ミロガバリンは中等度腎機能障害患者及び重度腎機能障害患者に対して、調節した投与量を用いることによって、腎機能が正常又は軽度腎機能障害の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する。ただし、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リスクがあるため、患者の状態を

十分に観察し慎重に投与する旨を添付文書に記載し注意喚起する必要があると考える。

5.14 食事の影響

ミロガバリンの安全性に対する食事の影響について、日亜 DPNP P3 試験 (DB 期) と日亜 PHN P3 試験 (DB 期) を併合した、日亜 DPNP/PHN P3 試験 (DB 期) における服薬のタイミング (空腹時又は食後) ごとの有害事象の発現状況を検討した。その結果、すべての有害事象及び比較的良好に見られた有害事象である浮動性めまい、傾眠の発現率に大きな違いは認められなかった。

以上のことから、ミロガバリンは食事の有無によらず服薬可能と考える。

5.15 薬物相互作用

ミロガバリンと、OAT1、OAT3、及び UGT 阻害剤であるプロベネシド、並びに OCT2、MATE1、及び MATE2-K 阻害剤であるシメチジンをそれぞれ併用投与したときの、ミロガバリンの薬物動態への影響を検討する臨床薬理試験を実施した (DS5565-A-U117「米国プロベネシド/シメチジン DDI 試験」)。

プロベネシド併用投与により、単独投与と比較して、ミロガバリンの C_{max} は約 30%、 AUC_{last} は約 80% 上昇し、 CL_r は約 40%、腎外 CL/F は約 50% 減少した。ミロガバリンは、通常、1 回 5 mg を 1 日 2 回から使用を開始し、その後、1 週間以上かけて 1 回 10 mg を 1 日 2 回とし、さらに 1 週間以上かけて 1 回 15 mg を 1 日 2 回まで増量する。初回用量 (1 回 5 mg) では、プロベネシド併用によりミロガバリンの曝露が上昇しても安全性に影響を及ぼす可能性は低いと考える。一方、維持量においては、米国 P1 高齢者反復投与試験において、1 回 15 mg を 1 日 2 回 14 日間投与したときの忍容性は確認できたものの、1 回 20 mg を 1 日 2 回 14 日間投与したときに認知障害が 3 名に認められ (いずれも非重篤・中等度、投与継続し、処置の必要なく回復)、浮動性めまいや傾眠といった中枢神経抑制に関連する有害事象も認められたことから、1 回 20 mg を 1 日 2 回 14 日間投与したときの忍容性はないと判断された。しかし、漸増期を導入した日亜 DPNP P2 試験では、米国 P1 高齢者反復投与試験と比べて投与期間が長い (漸増期 1 週間、固定用量期 6 週間) にもかかわらず、認知障害が認められたのは 1 名 (重篤・中等度、処置の必要なく回復) のみであり、二段階の漸増期を導入した日亜 DPNP P3 試験 (DB 期) 及び日亜 PHN P3 試験 (DB 期) では、認知障害は認められなかった。また、浮動性めまい及び傾眠についても、米国 P1 高齢者反復投与試験と比べて、日亜 DPNP P3 試験 (DB 期) 及び日亜 PHN P3 試験 (DB 期) では発現率が低く (10.9%~23.9%)、重症度も軽い傾向が見られた。これらのことから、漸増期導入により二段階の用量漸増を行えば、中枢神経抑制に関連する有害事象の発現リスクを低減でき、OAT 又は UGT 阻害剤併用時に用量調節の必要なくミロガバリンを使用することが可能と考える。

また、シメチジン併用投与により、単独投与と比較して、ミロガバリンの C_{max} は約 20%、 AUC_{last} は約 40% 上昇し、 CL_r は約 40% 減少した。ミロガバリンの薬物動態への影響は限定的と考えられ、OCT2 又は MATE 阻害剤併用時にミロガバリンの用量調節を行う必要はないと考える (2.5.3.1.3.2)。

これらの臨床薬理試験ではいずれも、ミロガバリンと各併用薬との併用投与によって、ミロガバリン単独投与あるいは各併用投与薬の単独投与と比較して、特定の有害事象の発現率が上昇することはなかった（2.7.6.15）。

以上より、プロベネシド又はシメチジン併用時にミロガバリンの用量調節を行う必要はないと考える。ただし、これらの薬剤の併用はミロガバリンの曝露に対して限定的な影響を及ぼす可能性があることから、これらの薬剤を、添付文書で併用注意として記載することが妥当と考える。

ミロガバリンと、エタノール、ロラゼパム、ゾルピデム、トラマドール、及びメトホルミンとの併用の影響を検討する臨床薬理試験を実施した（DS5565-A-E107「オランダエタノール DDI 試験」、DS5565-A-E108「英国ロラゼパム DDI 試験」、DS5565-A-E109「オランダゾルピデム DDI 試験」、DS5565-A-U111「米国トラマドール DDI 試験」、DS5565-A-E114「インドメトホルミン DDI 試験」）。

ミロガバリンの AUC はこれらの薬剤のいずれによっても有意な影響を受けず、薬物相互作用は認められなかった（2.5.3.1.3.2）。

ミロガバリンをエタノール又はロラゼパムと併用したとき、薬力学作用に対する一貫した有意な影響は認められなかったものの、平衡機能の評価指標である body sway スコアのベースラインからの上昇及び注意力の評価指標である DSST スコアのベースラインからの低下の程度がわずかに大きくなった（2.5.3.2.1.3）。

これらの臨床薬理試験ではいずれも、ミロガバリンと各併用薬との併用投与によって、ミロガバリン単独投与あるいは各併用投与薬の単独投与と比較して、特定の有害事象の発現率が上昇することはなかった（2.7.6.10～2.7.6.14）。

以上より、ミロガバリンをエタノール又はロラゼパムと併用したとき、相互に注意力及び平衡機能の低下を増強するおそれがあることから、これらの薬剤を、添付文書で併用注意として記載することが妥当と考える。

5.16 安全性の観点からの推奨用法・用量

5.16.1 末梢性神経障害性疼痛患者での固定用量期の用法・用量検討結果

糖尿病性末梢神経障害性疼痛及び帯状疱疹後神経痛を有する患者を対象として、第 III 相試験を 3 試験実施した。このうち、腎機能が正常又は軽度腎機能障害の患者を対象とした、日亜 DPNP P3 試験及び日亜 PHN P3 試験の試験結果に基づく固定用量期の用法・用量の検討結果を以下に示す。

日亜 DPNP P3 試験（DB 期）及び日亜 PHN P3 試験（DB 期）は、それぞれ糖尿病性末梢神経障害性疼痛患者及び帯状疱疹後神経痛患者を対象とし、ミロガバリン 15 mg 1 日 1 回、10 mg 1 日 2 回、又は 15 mg 1 日 2 回を、1 又は 2 週間の漸増期を含む 14 週間投与した。その結果、いずれの試験でも、すべてのミロガバリン群で、8 割以上の被験者が治験を完了し、投与期間の中央値は約 14 週間であり、服薬コンプライアンスは良好であった。

有害事象の発現率はいずれの試験でも、1日投与量に依存して高値を示したものの、その多くは軽度又は中等度であった。両試験の比較的良好に見られた有害事象のうち、投与群間での発現状況の比較、ミロガバリンの薬理作用や類薬での報告から、本剤の安全性を評価する上で重要と考えられた事象は、浮動性めまい、傾眠、体重増加、末梢性浮腫、及び浮腫であった。各事象の発現率は概ね1日投与量に依存して高値を示したが、その多くは軽度であり、1日投与量依存的に重症度が高くなる傾向や、持続期間が長くなる傾向は認められなかった。また、これらの事象により治験薬の投与中止に至った被験者の割合は、いずれも低値であった（いずれの投与群も3%未満）。

両試験で認められた死亡は、日亜DPNP P3試験（DB期）の溺死（10 mg × 2/日群）及び死亡（原因不明、10 mg × 2/日群）の2名であり、いずれも、因果関係は関連なしと判定された。

両試験での投与群ごとの、その他の重篤な有害事象の発現率は、プラセボ群と大きな差はなく、また、ミロガバリンの1日投与量と発現率との間には関連性は認められなかった。副作用と判定された事象はわずかであり、特定の事象が多く認められることはなかった。

両試験での肝機能に関連する有害事象の発現率は、すべてのミロガバリン群でプラセボ群よりも高値であったものの、事象の多くは軽度又は中等度であり、無治療で消失し、また、治験薬との因果関係は関連なしと判定された。肝機能検査値以外の臨床検査、バイタル検査、及び眼科的検査で、特筆すべき変動は認められなかった。

日亜DPNP P3試験（LT期）及び日亜PHN P3試験（LT期）は、それぞれ日亜DPNP P3試験（DB期）及び日亜PHN P3試験（DB期）を完了した被験者を対象とし、安全性を確認しながらミロガバリン10 mg 1日2回もしくは15 mg 1日2回に適宜増減して最大約1年間投与した。両試験ともに安全性解析対象被験者数は、治験薬投与期間中に15 mg 1日2回が最も多く使用されていた用量群である15 mg × 2/日 Modalが、約8割を占め、また、約8割の被験者が治験を完了した。両試験ともに比較的良好に見られた有害事象は、傾眠、鼻咽頭炎、浮動性めまい、体重増加、及び末梢性浮腫などで、二重盲検期とほぼ同様であり、これらの事象の多くは、軽度で無治療で軽快又は消失が確認された。両試験ともに、特定の重篤な有害事象が多く認められることはなく、また、関連ありと判定された重篤な有害事象はわずかであった。両試験ともに、ミロガバリンの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。

すべての第III相試験では、HACによる薬剤性肝障害の評価を行った。その結果Hy's lawに該当すると判定された事象は認められなかった。自殺関連事象について、C-SSRS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、プラセボを含む投与群間で明らかな違いは認められなかった。HADSを用いた評価では、多くの試験のミロガバリン群で、不安スコア、抑うつスコアの改善が認められ、その程度はプラセボ群よりも大きかった。ミロガバリンの全臨床試験では、3名の自殺既遂（うち2名は後観察期終了後に発現し、有害事象として扱わなかった事象）が認められたものの、いずれも因果関係は関連なしと判定された。また、自殺に関連する有害事象の発現率は、評価対象被験者数の合計2869名の第III相試験

の併合解析（日亜 DPNP/PHN P3 試験〔DB 期〕及び欧米 FM P3 試験）や、第 II 相試験（日亜 DPNP P2 試験、米国 DPNP P2 試験）での群間比較において、ミロガバリンの投与群が、プラセボ群、又はプレガバリン群よりも明らかに高値を示す傾向は認められなかった。

以上のとおり、日亜 DPNP P3 試験及び日亜 PHN P3 試験の結果、二重盲検期、長期投与期ともに、ミロガバリンは固定用量期の 1 日投与量として最大 15 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。また、日亜 DPNP P3 試験（DB 期）及び日亜 PHN P3 試験（DB 期）での投与群ごとの有害事象の発現率には大きな違いはなく、いずれの試験もミロガバリンの 1 日投与量が高いほど有害事象の発現率は高値であった。いずれの試験も認められた有害事象の多くは軽度又は中等度であった。両試験の比較的良好に見られた有害事象は同様であり、それらの有害事象による中止の割合は低かった。両試験の安全性の成績は類似していた（詳細は 2.7.4.5.1.6）。よって、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疾患も含む末梢神経障害性疼痛患者に対しても同様に、ミロガバリンは固定用量期の 1 日投与量として最大 15 mg 1 日 2 回まで良好な忍容性を示し、安全性に特筆すべき懸念を示さないものと考えられる。

有効性の成績は 2.7.3.4.1 に示したとおりであり、日亜 DPNP P3 試験（DB 期）及び日亜 PHN P3 試験（DB 期）の結果、固定用量期における 15 mg 1 日 2 回投与により臨床的に意義のある疼痛改善効果が認められた。固定用量期における 10 mg 1 日 2 回投与は、プラセボとの比較結果から、すべての患者に対する推奨用法・用量とすることは難しいと考えるものの、一部の患者にとっては使用が可能な用量であると考えられた。

よって、末梢性神経障害性疼痛患者に対するミロガバリンの固定用量期の推奨用法・用量は、1 回 15 mg を 1 日 2 回とし、症状に応じて 1 回投与量として 10 mg から 15 mg の範囲で適宜増減することが適当と考える。

5.16.2 末梢性神経障害性疼痛患者での漸増期の用法・用量検討結果

日亜 DPNP P3 試験（DB 期）、日亜 PHN P3 試験（DB 期）では、ミロガバリン投与開始初期の安全性に配慮し、固定用量期の前に 1 又は 2 週間の漸増期を設定した。漸増期の用法・用量は、15 mg × 1/日群では 5 mg 1 日 1 回で 1 週間投与した後、10 mg 1 日 1 回で 1 週間投与、10 mg × 2/日群では 5 mg 1 日 2 回で 1 週間投与、15 mg × 2/日群では 5 mg 1 日 2 回で 1 週間投与した後、10 mg 1 日 2 回で 1 週間投与とした。

曝露-応答解析の結果、傾眠及び浮動性めまいの発現確率は C_{max} の増加に伴って上昇したが、ハザードは時間の経過に伴い減少した。2.7.4.2.1.5.1.2 及び 2.7.4.2.1.5.2.2 に示したとおり、投与開始後 2 週間の漸増期の設定により、傾眠及び浮動性めまいの発現確率は低下すると考えた。

また、漸増期が含まれる投与期間である、治験薬投与開始後 2 週間未満での、日亜 DPNP/PHN P3 試験（DB 期）での有害事象発現状況を検討した。その結果、当該期間での有

害事象の発現率は1日投与量に依存して高値を示した。比較的好く見られた有害事象は、傾眠、浮動性めまい、鼻咽頭炎、末梢性浮腫、及び浮腫であった。このうち、傾眠及び浮動性めまいの発現率はすべてのミロガバリン群でプラセボ群よりも高値であり、また、概ねミロガバリンの1日投与量に依存して高値を示したが、事象の多くは軽度で、無治療で軽快又は消失が確認された。日亜 DPNP/PHN P3 試験 (DB 期) の治験薬投与開始後2週間未満の安全性に特筆すべき問題は認められなかった。

有効性の成績は2.7.3.3.4.1に示したとおりであり、ADPSの平均値の推移は、日亜 DPNP P3 試験 (DB 期)、日亜 DPNP P3 試験 (DB 期) とともに漸増期である第1週 (5 mg 1日2回投与) からプラセボ群と比較して低下傾向を示した。

よって、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疾患も含む末梢神経障害性疼痛患者に対するミロガバリンの漸増期の推奨用法・用量は、5 mg 1日2回を1週間以上投与した後、10 mg 1日2回を1週間以上投与、とすることが適当と考える。

5.16.3 腎機能障害を有する末梢性神経障害性疼痛患者での用量調節

PPK解析の結果、正常腎機能患者 (CLcr が 90 mL/min 以上) と比較して、軽度腎機能障害患者 (CLcr が 60 mL/min 以上 89 mL/min 以下) では曝露がやや上昇したものの、日亜 DPNP P3 試験 (DB 期) 及び日亜 PHN P3 試験 (DB 期) のサブグループ解析では、両集団で安全性に明らかな違いは認められなかったことから、ミロガバリンの用量調節は不要と考えられた (2.5.3.1.2.5)。

また、中等度腎機能障害患者 (CLcr が 30 mL/min 以上 59 mL/min 以下) 及び重度腎機能障害患者 (CLcr が 15 mL/min 以上 29 mL/min 以下) では、1日投与量としてそれぞれ1/2量及び1/4量を投与すれば、正常腎機能患者とほぼ同程度のAUC_{0-24h,ss}が得られると考えられた (2.5.3.1.2.5、2.5.5.13.4)。日本 DPNP/PHN 腎機能障害安全性試験では、腎機能が正常又は軽度腎機能障害の糖尿病性末梢神経障害性疼痛患者又は帯状疱疹後神経痛患者の1日投与量 30 mg (15 mg 1日2回) に相当する投与量として、中等度腎機能障害患者では15 mg (7.5 mg 1日2回)、重度腎機能障害患者では7.5 mg (7.5 mg 1日1回) を固定用量期 (12週間) の用法・用量とした。漸増期の用法・用量は、中等度腎機能障害患者では2.5 mg 1日2回で1週間投与した後、5 mg 1日2回で1週間投与とし、重度腎機能障害患者では2.5 mg 1日1回で1週間投与した後、5 mg 1日1回で1週間投与とし、計14週間の投与期間でミロガバリンの安全性を検討した。その結果、忍容性は良好で安全性に特筆すべき問題は認められなかった。本試験での安全性の成績は、腎機能が正常又は軽度腎機能障害を有する糖尿病性末梢神経障害性疼痛患者又は帯状疱疹後神経痛患者に、15 mg を1日2回投与したものと明らかな違いはなく、腎機能障害患者に特有の安全性の懸念は認められなかった。

また、有効性の成績は2.7.3.3.5.2に示したとおりであり、腎機能障害の程度によらず、ADPSはベースラインから低下した。

これらの結果から、末梢性神経障害性疼痛患者のうち、中等度の腎機能低下を伴う患者に対しては、2.5 mg 1日2回から投与開始し維持量は最大7.5 mg 1日2回に、重度の腎機能低

下を伴う患者には 2.5 mg 1 日 1 回から投与開始し維持量は最大 7.5 mg 1 日 1 回に用量調節して投与することが適当と考える。

5.17 その他の安全性に関する情報

5.17.1 過量投与

日本を含むアジア地域で実施した 4 試験、米国で実施した第 II 相の 1 試験、欧米で実施した FM 患者を対象とした 5 試験のうち、欧米 FM 長期安全性試験で過量投与に関する有害事象が 5 名に報告された。5 名のうち 3 名は漸増期に過量投与が報告され、2 名は固定用量期にそれぞれ 1 日間のみの過量投与が報告された。漸増期の過量投与の 3 名のうち 1 名には重篤な過量投与（中等度、関連あり）が報告された。本被験者は投与開始日から 2 週にかけて 15 mg を 1 日 1 回投与（1 錠）の規定に対し 2 錠を 1 日 2 回服用（4 錠）した日が 5 日あり、18 錠の規定に対し 33 錠を服用（規定量の 183%）したところ、重篤な過量投与の発現から回復までの期間（投与 1～8 日目）に無力症、関節腫脹、構語障害、頭痛が発現し、いずれも転帰は回復、治験薬との因果関係は関連ありと判定された。残りの 2 名の被験者は、いずれも投与開始日から 10 日間、15 mg を 1 日 1 回投与（1 錠）の規定に対して 4 錠を服用した（規定量の 320%と 400%）。1 名は、過量投与（中等度、関連あり）の発現から回復までの期間（投与 1～11 日目）に傾眠（回復、中等度、関連あり）、勃起不全（回復、軽度、関連あり）、関節炎（回復、中等度、関連なし）が発現した。1 名は、過量投与（中等度、関連あり）に多幸感、口渇、嚥下障害、及びめまいが随伴したと報告され、過量投与は発現 10 日目に回復と判定された。

以上より、ミロガバリンの過量投与では、主に中枢神経系副作用が発現する可能性がある。よって、添付文書の使用上の注意の 8.過量投与の項に、1 日 60 mg までの過量投与が報告されていること、過量投与時に認められた症状を記載し、注意喚起する必要があると考える。

5.17.2 薬物乱用及び薬物依存

乱用目的での多剤乱用の経験がある被験者を対象とした薬物乱用可能性試験 2 試験を実施し、ミロガバリンの乱用の可能性を評価した。

米国薬物乱用可能性試験（ジアゼパム陽性対照）で、ミロガバリン 15 又は 45 mg を投与したとき、乱用可能性にプラセボとの統計学的有意差は認められなかった。ミロガバリンのいずれの投与量でも、Drug Liking VAS スコアの Emax はジアゼパム（15 及び 30 mg）と比較して有意に低く、Positive Effects High VAS、Good Drug Effects VAS、及び Bad Drug Effects VAS を用いた評価の大部分でも低かった。

米国薬物乱用可能性試験（プレガバリン陽性対照）では、1 回あたりの想定治療用量であるミロガバリン 15 mg 投与時とプラセボ投与時の Bipolar Drug Liking VAS スコアの Emax に、統計学的有意差は認められなかった。ミロガバリン 15 mg 投与時の Bipolar Drug Liking VAS スコアの Emax は、プレガバリン 200 mg 投与時と比較して統計学的に有意に低かった。ミロガバリンの臨床用量を超える 60 mg 及び 105 mg の投与時には、プラセボ投与時と比較して

Bipolar Drug Liking VAS スコアの Emax が有意に高かったが、これはプレガバリン 200 及び 450 mg 投与時の Bipolar Drug Liking VAS スコアの Emax と同程度であった。

末梢性神経障害性疼痛患者を対象とした第 III 相試験では、MedDRA SMQ の薬物乱用及び依存 (SMQ) や MedDRA 基本語の異常感などに該当する事象を、薬物乱用に関連する有害事象として評価した。日亜 DPNP P3 試験 (DB 期) 及び日亜 PHN P3 試験 (DB 期) では、いずれの投与群も薬物乱用に関連する有害事象の発現率は 1%以下と低く、投与群間に大きな差は認められなかった。日亜 DPNP P3 試験 (LT 期) 及び日亜 PHN P3 試験 (LT 期) でも薬物乱用に関連する有害事象の発現率は 2%以下と低かった (2.7.4.5.6)。

以上より、ミロガバリンの薬物乱用及び薬物依存が発現する可能性はほとんどないと考えられた。よって、薬物乱用及び薬物依存に関しては添付文書での注意喚起は不要と考える。

5.17.3 離脱症状

ミロガバリンのすべての臨床試験では、いずれも治験薬の減量期間を設定せずに治験薬の投与を終了し、治験薬投与終了後の後観察期まで有害事象の発現状況を確認した。日本を含むアジア地域で実施した臨床試験で、MedDRA SMQ (離脱症状 [SMQ]) の発現状況进行评估した結果、日亜 DPNP P3 試験 (DB 期)、日亜 PHN P3 試験 (DB 期)、及び日本 DPNP/PHN 腎機能障害安全性試験では離脱症状 (SMQ) は認められなかった。日亜 DPNP P3 試験 (LT 期) と日亜 PHN P3 試験 (LT 期) の 15 mg × 2/日 Modal で離脱症状 (SMQ) が各 1 名に報告された。いずれの被験者も有害事象名 (基本語) は離脱症候群であり、DB 期に 15 mg × 2/日を 99 日間又は 98 日間投与し、LT 期にいずれも 364 日間投与した。投与終了の翌日又は投与終了日に発現し、無治療で消失し、軽度、治験薬との因果関係は関連ありと判定された (2.7.4.5.7)。

治験薬の最終投与後に認められた有害事象の発現状況を検討した日亜 DPNP P2 試験では、治験薬の最終投与後に認められた有害事象の発現率はミロガバリンの 1 日投与量に依存して高値を示した。しかし、薬剤離脱を発現した被験者は認められず、また、薬剤離脱の典型症状である不眠、悪心、頭痛、下痢、不安及び多汗症などの発現は少なかった。

以上より、ミロガバリンの急激な投与中止により離脱症状が発現する可能性は小さいと考えるものの、完全に否定することはできない。類薬の添付文書で注意喚起されていることも勘案し、添付文書の重要な基本的注意の項に本剤の急激な投与中止により、不眠症、悪心等の症状があらわれることがあること、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を記載し、注意喚起する必要があると考える。

5.17.4 自動車運転及び機械操作に対する影響

ミロガバリンの比較的によく見られた有害事象として、浮動性めまい、傾眠がある。ミロガバリンの投与による自動車の運転や機械操作などの作業に対する影響を検討する目的で、MedDRA SMQ の転倒、事故及び損傷 (SMQ) の発現状況进行评估した (2.7.4.5.8)。その結果、

転倒、事故及び損傷（SMQ）の発現率は、日亜 DPNP P3 試験（DB 期）では 4.8%～9.1%、日亜 PHN P3 試験（DB 期）では 2.6%～4.5%であり、いずれの試験も投与群間に大きな差は認められなかった。日亜 DPNP P3 試験（LT 期）のミロガバリン全体では 20.6%（44/214）、日亜 PHN P3 試験（LT 期）では 8.4%（20/237）であった。

末梢性神経障害性疼痛患者を対象とした第 III 相試験のミロガバリン群で傾眠又は浮動性めまいを発現中に、転倒、事故及び損傷（SMQ）が発現した被験者（発現時期の重複のみを考慮し、事象間の関連性を問わない）は、日亜 DPNP P3 試験（DB 期）では 35 名中 5 名、日亜 PHN P3 試験（DB 期）では 16 名中 5 名、日亜 DPNP P3 試験（LT 期）では 44 名中 3 名、日亜 PHN P3 試験（LT 期）では 20 名中 2 名であり、いずれの試験でも少数であった。

ただし、中枢神経系の有害事象は機械の誤操作の要因となるリスクであることは明らかなことから、添付文書の重要な基本的注意の項に、本剤投与中の患者には自動車の運転など危険を伴う機械の操作に従事させないように記載し、注意喚起する必要があると考える。

5.18 市販後の使用経験

ミロガバリン製剤は、発売されていない。

6. ベネフィットとリスクに関する結論

6.1 治療の背景

本申請の目標適応症である末梢性神経障害性疼痛の背景として、本疾患の症状及び現行の治療について以下に示す。

6.1.1 疾患又は症状

2.5.1.1.1 に記載した。

6.1.2 現行の治療

2.5.1.1.2 に記載した。

6.2 ベネフィット

日亜 DPNP P3 試験 (DB 期) 及び日亜 PHN P3 試験 (DB 期) で、ミロガバリンを糖尿病性末梢神経障害性疼痛患者又は帯状疱疹後神経痛患者に 1 又は 2 週間の漸増期を含む 14 週間投与した結果、いずれのミロガバリン群も 8 割以上の被験者が治験を完了した。主要評価項目である第 14 週の ADPS のベースラインからの変化量は、日亜 DPNP P3 試験 (DB 期) では、プラセボ群で -1.31、15 mg × 1/日群、10 mg × 2/日群、15 mg × 2/日群でそれぞれ -1.34、-1.47、-1.81 であり、15 mg × 2/日群でプラセボ群に対して統計学的に有意な低下が確認された。日亜 PHN P3 試験 (DB 期) では、プラセボ群で -1.20、15 mg × 1/日群、10 mg × 2/日群、15 mg × 2/日群でそれぞれ -1.61、-1.68、-1.97 であり、すべてのミロガバリン群でプラセボ群に対して統計学的に有意な低下が確認された。以下に、10 mg × 2/日群、15 mg × 2/日群での、両試験における主なベネフィットに関する成績を記載する。

15 mg × 2/日群での ADPS の平均値の推移は、両試験ともに漸増期である第 1 週（5 mg 1 日 2 回投与）からプラセボ群と比較して低下傾向を示した。主要評価項目である、第 14 週の ADPS のベースラインからの変化量は、両試験ともにプラセボ群に対して統計学的に有意な差を示した。また、両試験ともに、疼痛に関する副次評価項目（臨床的に意義のある疼痛改善効果を検討する指標である ADPS のレスポンド率、痛みの性質及び強度を評価する SF-MPQ、疼痛の重症度と疼痛による機能障害の程度を評価する BPI-SF）の多くで、プラセボ群と比較して疼痛が改善する傾向が示された。さらに疼痛以外の副次評価項目のうち、総合的な患者のベネフィットを判断するために、患者の全般的な状態の変化を評価する指標の PGIC、神経障害性疼痛の併存症の一つである睡眠障害を評価する ADSIS を評価したところ、PGIC の結果から、両試験でプラセボ群と比較して患者の全般的な状態を改善する傾向が示され、ADSIS の結果から、両試験でプラセボ群と比較して睡眠障害を改善する効果が示された（2.7.3.3.4.1、2.7.3.4.1.1、表 2.5.6-1）。

10 mg × 2/日群での ADPS の平均値の推移は、両試験ともに漸増期である第 1 週（5 mg 1 日 2 回投与）からプラセボ群と比較して低下傾向を示した。主要評価項目である第 14 週の ADPS のベースラインからの変化量では、日亜 PHN P3 試験（DB 期）にてプラセボ群に対し

(2.5.4.5.1)。よって、日亜 DPNP P3 試験 (DB 期) 及び日亜 PHN P3 試験 (DB 期) の結果を

もとに、広く末梢性神経障害性疼痛患者を対象とした単一の推奨用法・用量を設定することは可能であると考えられ (2.5.4.5.1)、糖尿病性末梢神経障害性疼痛患者、帯状疱疹後神経痛患者を対象とした試験で認められた上記のミロガバリンのベネフィットは、末梢性神経障害性疼痛全般に対しても同様にあてはまるものとする。

6.3 リスク

有害事象の発現率は、日亜 DPNP P3 試験 (DB 期) では、プラセボ群 61.2% (202/330)、15 mg × 1/日群 68.3% (112/164)、10 mg × 2/日群 68.5% (113/165)、15 mg × 2/日群 77.6% (128/165、以下同順) であり、日亜 PHN P3 試験 (DB 期) では 51.8% (157/303)、60.5% (92/152)、66.7% (102/153)、72.9% (113/155) であった。有害事象の発現率は、いずれの試験でも概ねミロガバリンの 1 日投与量に依存して高値を示した。発現した有害事象の多くは軽度又は中等度で転帰は軽快又は回復であった。重篤な有害事象のうち、副作用と判定された事象はわずかであり、特定の事象が多く認められることはなかった。比較的よく見られた有害事象のうち、投与群間での発現状況の比較、薬理作用や類薬での報告からミロガバリンの安全性を評価する上で重要と考えられた事象は、浮動性めまい、傾眠、体重増加、及び末梢性浮腫であった。各事象の発現率は、概ねミロガバリンの 1 日投与量に依存して高値を示したが、その多くは軽度で、無治療で軽快又は消失が確認された。また、これらの有害事象のうち治験薬の投与中止に至った事象の発現率は低かった (いずれも 3% 未満)。以上のとおり、いずれの投与群も忍容性は良好であり、安全性に大きな問題は認められなかった。

日亜 DPNP P3 試験 (LT 期) 及び日亜 PHN P3 試験 (LT 期) で、安全性を確認しながらミロガバリン 10 mg 1 日 2 回もしくは 15 mg 1 日 2 回に適宜増減して約 1 年間投与した結果、両試験ともに治験薬投与期間中に 15 mg × 2/日が最も使用されていた用量群である 15 mg × 2/日 Modal が約 8 割を占め、また、約 8 割の被験者が治験を完了した。両試験の結果、良好な忍容性が確認され安全性に大きな問題は認められなかった。

以下に、ミロガバリンと同じカルシウムチャネル $\alpha_2\delta$ リガンドであるプレガバリン、ガバペンチンの国内外の添付文書で注意喚起がなされ、ミロガバリンの添付文書の重要な基本的注意、重大な副作用、又はその他の注意の項に記載し注意喚起することが必要と考えられる、中枢神経系有害事象 (浮動性めまい、傾眠、及び意識消失)、体重増加、肝機能に関連する有害事象、自殺に関連する有害事象、及び視覚障害に関するリスク評価の結果を記載した。また、内因性、外因性要因のうち、ミロガバリンの投与量の調節を要すると考えられる、腎機能障害患者への投与に際してのリスク評価の結果を記載した。

6.3.1 中枢神経系有害事象 (浮動性めまい、傾眠、及び意識消失) 発現のリスク

浮動性めまい、傾眠、及び意識消失などの中枢神経系有害事象は、ミロガバリンと同じカルシウムチャネル $\alpha_2\delta$ リガンドのプレガバリン、ガバペンチンでも報告されている有害事象である。

このうち、浮動性めまい及び傾眠は日亜 DPNP P3 試験 (DB 期) 及び日亜 PHN P3 試験 (DB

期)の比較的良好に見られた有害事象である。浮動性めまいの発現率は、日亜 DPNP P3 試験 (DB 期) では、プラセボ群で 2.1%、ミロガバリン各群で 4.9%~10.9%であり、日亜 PHN P3 試験 (DB 期) では、プラセボ群で 3.3%、ミロガバリン各群で 6.6%~15.5%であった (2.7.4.2.1.5.1.1)。傾眠の発現率は日亜 DPNP P3 試験 (DB 期) では、プラセボ群で 3.9%、ミロガバリン各群で 8.5%~14.5%であり、日亜 PHN P3 試験 (DB 期) では、プラセボ群で 3.6%、ミロガバリン各群で 13.2%~23.9%であった (2.7.4.2.1.5.2.1)。浮動性めまい及び傾眠の発現率は、いずれの試験でも、すべてのミロガバリン群でプラセボ群よりも高く、また、ミロガバリンの 1 日投与量に依存して高値を示した。ただし発現した事象の多くは軽度であった。治験薬の投与中止に至った浮動性めまい又は傾眠の発現率は低く (いずれの投与群も 3%未満)、多くの事象は無治療で軽快又は回復となった。

日亜 DPNP P3 試験 (LT 期) 及び日亜 PHN P3 試験 (LT 期) での浮動性めまいの発現率はそれぞれ 7.5% (16/214)、11.0% (26/237)、傾眠の発現率はそれぞれ 9.3% (20/214)、15.2% (36/237) であり、長期間の投与で極端に発現率が上昇することはなかった。

曝露-応答解析の結果、浮動性めまい及び傾眠の発現確率は、いずれもミロガバリンの Cmax の増加に伴い上昇したが、ハザードは時間の経過に伴い低下した。また、浮動性めまいの共変量として年齢が、傾眠の共変量として性別が選択された (2.7.4.2.1.5.1.2、2.7.4.2.1.5.2.2)。

これらの結果から、ミロガバリンの投与によって、浮動性めまいや傾眠が発現するリスクはあるものの、重症度、忍容性、可逆性の観点からは、臨床的に許容される範囲内であると考える。傾眠又は浮動性めまいの発現中に、転倒、事故及び損傷 (SMQ) を発現した被験者が認められており (日亜 DPNP P3 試験 (DB 期) では 35 名中 5 名、日亜 PHN P3 試験 (DB 期) では 16 名中 5 名、事象間の関連性を問わない集計)、浮動性めまいや傾眠によって、機械の誤操作を起こすリスクは否定することはできない。ただし、本剤投与中には危険を伴う機械の操作に従事させないことを注意喚起し、リスクを管理することは可能と考える。

意識消失に関連する有害事象は、糖尿病性末梢神経障害性疼痛又は帯状疱疹後神経痛を有する患者を対象として国内外で実施した、日亜 DPNP P2 試験、米国 DPNP P2 試験、日亜 DPNP P3 試験、日亜 PHN P3 試験、及び日本 DPNP/PHN 腎機能障害安全性試験において、いずれもミロガバリン群 (評価対象被験者数 1990 名) で、10 名に 11 件発現した。意識消失は、本剤投与後に発現が認められており、事象の発現によって重大な事故につながる可能性があり、また、類薬の添付文書でも注意喚起がなされている。ただし、浮動性めまい及び傾眠と同様に、添付文書の重要な基本的注意の項及び重大な副作用の項に記載し、注意喚起することで、リスクを管理することは可能と考える。

6.3.2 体重増加のリスク

日亜 DPNP P3 試験 (DB 期) と日亜 PHN P3 試験 (DB 期) を併合した日亜 DPNP/PHN P3 試験 (DB 期) では、すべてのミロガバリン群で平均体重の増加が認められた (プラセボ群 -0.02 kg、15 mg × 1/日群 1.15 kg、10 mg × 2/日群 1.45 kg、及び 15 mg × 2/日群 1.63 kg)。日亜 DPNP/PHN P3 試験 (DB 期) で、ベースラインから治験薬投与終了/中止時までの体重

の増加率が5%以上であった被験者の割合は、プラセボ群で1.9%、ミロガバリン各群で9.2%～21.6%であり、10%以上であった被験者の割合は、プラセボ群で0.2%、ミロガバリン各群で0.3%～2.2%であった(2.7.4.2.1.5.3.1)。投与群ごとの割合はすべてのミロガバリン群でプラセボ群よりも高く、また、概ねミロガバリンの1日投与量に依存して高値を示した。

日亜DPNP P3試験(LT期)と日亜PHN P3試験(LT期)を併合した日亜DPNP/PHN P3試験(LT期)での平均体重の増加量は1.16 kgでありDB期と同様であった。また、平均体重の推移は長期試験移行後遅くとも半年経過以降は概ね安定し、長期間の投与によって平均体重が増加し続ける傾向は認められなかった。

有害事象「体重増加」の発現率は、日亜DPNP P3試験(DB期)では、プラセボ群で0.6%、ミロガバリン各群で2.4%～6.7%であり、日亜PHN P3試験(DB期)では、プラセボ群で0.3%、ミロガバリン各群で4.6%～5.2%であった(2.7.4.2.1.5.3.2)。発現率は、すべてのミロガバリン群でプラセボ群よりも高く、また、概ねミロガバリンの1日投与量に依存して高値を示した。ただし、多くの事象は軽度と判定され、治験薬の投与中止に至った「体重増加」はわずかであった(日亜DPNP P3試験(DB期)15 mg×2/日群の1名[0.6%]のみ)。

日亜DPNP P3試験(LT期)及び日亜PHN P3試験(LT期)での「体重増加」の発現率は7.9% (17/214) 及び9.3% (22/237) であり、長期間の投与で極端に発現率が上昇することはなかった。

曝露-応答解析の結果、「体重増加」の発現確率はミロガバリンのC_{avg}の増加に伴い上昇した。また、体重のベースライン値が共変量として選択された(2.7.4.2.1.5.3.3)。

「体重増加」を発現した被験者で、末梢性浮腫の発現率が高くなる傾向は認められなかった。また、「体重増加」の発現率と、年齢、性別、ベースラインの体重などの被験者背景との間に明らかな関係性は認められなかった。

これらの結果から、ミロガバリンの投与によって体重が増加するリスクがある。ただし、ミロガバリンの忍容性に大きな影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。添付文書の重要な基本的注意に、本剤の投与により体重増加を来すことがあること、肥満の徴候があらわれた場合の処置、及び定期的な体重測定の実施を記載し注意喚起することで、リスクを管理することは可能と考える。

6.3.3 肝機能に関連する有害事象発現のリスク

米国DPNP P2試験ではAST (GOT) が基準値上限の14.2倍、ALT (GPT) が基準値上限の18.5倍、総ビリルビンが基準値上限の2.8倍に上昇した被験者が認められた。重篤な有害事象(肝機能検査異常)として報告され、治験薬との因果関係は関連ありと判定された。本事象に伴う自覚症状及び他覚所見は報告されず、治験薬投与終了後、無治療で消失が認められた。欧米で実施した線維筋痛症患者を対象とした試験を含む、ミロガバリンのすべての第III相試験では、事前に定めた基準に該当した事象をHACで評価した。その結果、Hy's lawに該当すると判定された事象は認められなかった。

日亜DPNP/PHN P3試験(DB期)での、肝機能に関連する有害事象(MedDRA HLGT及び

SMQ を用いて定義した有害事象、2.7.4.1.1.5) の発現率は、ミロガバリン 10 mg × 2/日群及び 15 mg × 2/日群で、プラセボ群に比べて高値であった。欧米 FMP3 試験での肝機能に関連する有害事象の発現率は、プレガバリン群とミロガバリン 15 mg × 1/日群及び 15 mg × 2/日群で同程度であった。ただし、末梢性神経障害性疼痛患者を対象とした試験のミロガバリン群で発現した肝機能に関連する有害事象は、大多数が軽度又は中等度であり、重度又は重篤な事象発現は少数であった。

以上より、ミロガバリンを投与した際に肝機能に関連する有害事象が発現するリスクはあるものの、肝機能検査値の上昇の程度や認められた有害事象の重症度からは、重篤な肝障害が発現する可能性は低いと考えられる。ミロガバリンの投与に伴う肝障害の発現は、日常診療で通常実施される頻度で AST (GOT)、ALT (GPT)、及び総ビリルビンなどの肝機能検査値を測定することでモニタリング可能と考える。報告数は少ないものの、因果関係の否定できない重篤な肝機能に関連する有害事象が報告されているため、添付文書の重大な副作用の項に、「AST (GOT)、ALT (GPT) の上昇等の肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、全身倦怠感や食欲不振等の初期症状を含む異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと」と記載し、注意喚起することで、リスクを管理することは可能と考える。

6.3.4 自殺に関連する有害事象発現のリスク

米国食品医薬品局 (Food and Drug Administration: FDA) が実施した、複数の抗てんかん薬での精神疾患患者などを対象とした、プラセボ対照臨床試験の併合解析の結果、実薬群における自殺念慮及び自殺企図の発現率はプラセボ群よりも高かったことが報告されている³¹。この併合解析の実薬群には、海外で抗てんかん薬としての適応を有する、プレガバリン及びガバペンチンが含まれる。ミロガバリンは、プレガバリン及びガバペンチンと同様のカルシウムチャンネル $\alpha_2\delta$ リガンドである。また、慢性疼痛と自殺リスクの関連性を示唆した報告³²も存在することから、自殺に関連する有害事象の発現リスクを検討した。

日本を含むアジア地域で実施した末梢性神経障害性疼痛患者を対象とした試験、及び欧米で実施した線維筋痛症患者を対象とした試験では、確立された自殺傾向の評価尺度である C-SSRS を用いて、試験期間中の自殺関連事象 (自殺企図及び自殺念慮) を評価した。日亜 DPNP P3 試験 (DB 期) と日亜 PHN P3 試験 (DB 期) を併合した、日亜 DPNP/PHN P3 試験 (DB 期)、及び参考として評価した、線維筋痛症患者対象の第 3 相比較試験を併合した欧米 FMP3 試験の結果、C-SSRS の自殺念慮に関する質問に対して 1 つ以上「はい」と回答した被験者の発現率に、投与群間で明らかな違いは認められなかった (日亜 DPNP/PHN P3 試験 (DB 期) ではプラセボ群 0.2% [1/633]、ミロガバリン全群 0.0% [0/954]、欧米 FMP3 試験ではプラセボ群 0.9% [9/957]、プレガバリン群 1.2% [11/949]、ミロガバリン全群 1.2% [23/1915])。

HADS を用いて、抑うつ又は不安の症状を確認した結果、日亜 DPNP/PHN P3 試験 (DB 期)、欧米 FMP3 試験ともに、投与終了/中止時点での不安スコア、抑うつスコアともに、すべて

の投与群でベースラインからの改善が認められ、その程度はすべてのミロガバリン群でプラセボ群よりも大きかった。

臨床薬理試験を含むすべての試験で自殺に関連する有害事象の発現状況を検討した結果、3名の自殺既遂（うち2名は後観察期終了後に発現し、有害事象として扱わなかった事象）が認められた。いずれの事象も因果関係は関連なしと判定された。また、評価対象被験者数の合計が2869名となる第III相試験の併合解析（日亜DPNP/PHN P3試験（DB期）及び欧米FM P3試験）や、第II相試験（日亜DPNP P2試験、米国DPNP P2試験）での群間比較の結果、ミロガバリンの投与群での自殺に関連する有害事象の発現率が、プラセボ群、又はプレガバリン群よりも明らかに高値を示す傾向は認められなかった。

よって、ミロガバリンを投与した際に、自殺に関連する有害事象が発現する可能性は低いと考える。ただし、類薬の添付文書では自殺に関連した注意喚起がなされており、また、重大な転帰に至る可能性があることを考慮し、ミロガバリンの臨床試験での成績を、その他の注意に記載し、注意喚起する必要があると考える。

6.3.5 視覚障害発現のリスク

ミロガバリンと同じカルシウムチャネル $\alpha_2\delta$ リガンドであるプレガバリンやガバペンチンの添付文書^{33,34}には、弱視、視覚異常、霧視、複視などが発現する可能性があるため、診察時の問診などにより注意を払い、異常が認められた場合には適切な処置を行うよう記載されている。

眼底検査の結果、日亜DPNP P3試験（DB期）、日亜PHN P3試験（DB期）ともに、ベースラインから投与終了／中止時の変化に、プラセボ群とミロガバリンの各投与群との間で明らかな違いは認められなかった。

日亜DPNP P3試験（DB期）での視覚障害（HLGT）の発現率は、プラセボ群0.0%（0/330）、15 mg × 1／日群1.8%（3/164）、10 mg × 2／日群1.2%（2/165）、及び15 mg × 2／日群1.8%（3/165）であった。これらの事象のうち、10 mg × 2／日群の複視1件（中等度、重篤）、15 mg × 2／日群の複視1件（中等度、重篤）、及び15 mg × 2／日群の霧視1件（中等度、非重篤）以外はすべて軽度であった。

日亜PHN P3試験（DB期）での視覚障害（HLGT）の発現率は、プラセボ群0.3%（1/303）、15 mg × 1／日群0.7%（1/152）、10 mg × 2／日群2.0%（3/153）、及び15 mg × 2／日群2.6%（4/155）であった。これらの事象はすべて軽度で治験薬の投与中止に至る事象はなかった。また、日亜DPNP P3試験（LT期）及び日亜PHN P3試験（LT期）での視覚障害（HLGT）の発現率は0.9%（2/214）及び2.5%（6/237）であり、長期間の投与で極端に発現率が上昇することはなかった。

以上より、ミロガバリンの投与によって、眼底検査の異常や視覚障害が発現するリスクがある。類薬の添付文書で注意喚起されていることも勘案し、添付文書の重要な基本的注意の項に、本剤の投与によって眼障害があらわれることがあるので注意することを記載し、注意喚起する必要があると考える。

の推移、第 14 週時点の ADPS の用量反応性は類似していたことも勘案すると、これらのミロガバリンのベネフィットは、広く末梢性神経障害性疼痛全般に対しても同様にあてはまるものとする。

糖尿病性末梢神経障害性疼痛患者、帯状疱疹後神経痛患者を対象とした試験の結果、ミロガバリンの投与によって想定されるリスクとして、中枢神経系有害事象、体重増加、肝機能障害、自殺に関連する有害事象、視覚障害、及び腎機能障害患者への投与に際してのリスクが考えられた。これらはいずれも既存のカルシウムチャンネル $\alpha_2\delta$ リガンドで報告されており、ミロガバリンに特有の新規の安全性の懸念は認められなかった。これらのリスクは 6.3.1～6.3.6 に記載した安全対策によって管理することが可能と考えられる。上記のリスク以外では、日亜 DPNP P3 試験 (DB 期) 及び日亜 PHN P3 試験 (DB 期) での約 3 ヶ月間の投与 (5 mg 1 日 2 回から投与開始し、維持量として 10 mg 1 日 2 回又は 15 mg 1 日 2 回を投与)、日亜 DPNP P3 試験 (LT 期) 及び日亜 PHN P3 試験 (LT 期) での約 1 年間の投与 (安全性を確認しながら 10 mg 1 日 2 回もしくは 15 mg 1 日 2 回に適宜増減) とともに、安全性に大きな問題は認められなかった。また、両試験の安全性の成績は類似していた (2.7.4.5.1.6)。よって、ミロガバリンは上記の安全対策を行うことで、用法・用量を「初期用量 1 回 5 mg を 1 日 2 回経口投与し、その後 1 回用量として 5 mg ずつ 1 週間以上の間隔をあけて漸増し、1 回 15 mg を 1 日 2 回経口投与する。なお、年齢、症状により 1 回 10 mg から 15 mg の範囲で適宜増減し、1 日 2 回投与する」として、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疾患も含む末梢性神経障害性疼痛患者に対して、安全に使用することが可能と考えられる。

以上のとおり、ミロガバリンは上記の用法・用量において臨床的に意義のある有効性を有し、安全対策を行うことで、リスクを管理でき、安全に使用することが可能と考える。よって、本剤のベネフィットはリスクを上回ると考える。

10 mg 1 日 2 回投与と 15 mg 1 日 2 回投与の位置付け

日亜 DPNP P3 試験 (DB 期) 及び日亜 PHN P3 試験 (DB 期) の結果、10 mg $\times$ 2/日群、15 mg $\times$ 2/日群はともに、末梢神経障害性疼痛の改善に有効であると考えられた。ただし、15 mg $\times$ 2/日群の有効性の成績は、いずれの試験でも大部分の評価項目で 10 mg $\times$ 2/日群を上回るものであった。

両試験ともにいずれの投与群でも、認められた有害事象は、重症度、忍容性、可逆性といった観点から臨床的に許容される範囲内と考えられ、安全性に大きな問題は認められなかった。なお、すべての有害事象の発現率及び比較的良好に見られた有害事象の発現率は、いずれも 10 mg $\times$ 2/日群が 15 mg $\times$ 2/日群よりも低かった。

以上より、通常は、最大の疼痛改善効果が期待できるミロガバリン 15 mg 1 日 2 回を投与することが適当と考える。一方、より安定した長期間の疼痛管理を考慮すると、忍容性の観点から 10 mg 1 日 2 回の投与が望ましい場合も想定され、ミロガバリン 10 mg 1 日 2 回の投与で十分な疼痛改善効果が認められる患者では、ミロガバリン 10 mg 1 日 2 回を投与するこ

とが適当と考える。

疼痛の程度、得られる薬効の大きさや有害事象が発現するリスクは患者ごとで様々である。ミロガバリンは複数の用法・用量を選択することができるため、より多くの患者に、有効性と安全性のバランスが最適となる治療を提供することが可能であると考ええる。

ミロガバリンの臨床的位置付け

末梢性神経障害性疼痛の適応を有し国内で広く用いられているプレガバリンは、実臨床では添付文書に記載された維持量（150 mg 1 日 2 回）³³に到達していない場合が多いとの報告があり（使用成績調査での 1 日投与量〔最大〕の平均値: 135 mg、）¹⁹、疼痛改善効果が十分に発揮されておらず、末梢性神経障害性疼痛に対する適切なコントロールがなされていない可能性も示唆される。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。

ミロガバリンを、日亜 DPNP P3 試験（DB 期）及び日亜 PHN P3 試験（DB 期）で末梢性神経障害性疼痛患者に 14 週間投与した結果、最大の 1 日投与量の群である 15 mg × 2/日群を含むすべての投与群で 8 割以上の被験者が治験を完了した。日亜 DPNP P3 試験（LT 期）及び日亜 PHN P3 試験（LT 期）で、安全性を確認しながらミロガバリン 10 mg 1 日 2 回もしくは 15 mg 1 日 2 回に適宜増減して約 1 年間投与した結果、治験薬投与期間中に 15 mg 1 日 2 回が最も使用されていた用量群である 15 mg × 2/日 Modal が約 8 割を占め、また、約 8 割の被験者が治験を完了し、長期間にわたる安定した疼痛改善効果が認められた。

ミロガバリンはこれらの試験で、臨床的に意義のある有効性を示し、安全性に特筆すべき問題は認められなかった。よって、ミロガバリンは末梢性神経障害性疼痛に対する治療のアンメットニーズを満たす、新規の治療選択肢になり得ると考える。治療に難渋することが多い末梢性神経障害性疼痛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える。

表 2.5.6-1 主なベネフィット及びリスクの一覧

ベネフィットに関する項目 ^a	日亜 DPNP P3 試験 (DB 期)			日亜 PHN P3 試験 (DB 期)		
	プラセボ 群 N = 330	10 mg×2/ 日群 N = 165	15 mg×2/ 日群 N = 165	プラセボ 群 N = 303	10 mg×2/ 日群 N = 153	15 mg×2/ 日群 N = 155
ADPS						
ベースラインから 第 14 週の変化	最小二乗平均値 -1.31	-1.47	-1.81	-1.20	-1.68	-1.97
ブラセボ群との差		-0.15	-0.50		-0.47	-0.77
95% CI		[-0.48, 0.17]	[-0.82, -0.17]		[-0.81, -0.14]	-1.10, -0.44]
P 値		0.3494	0.0027		0.0058	<0.0001
30%レスポnder率 (%)	36.7	35.8	44.8	35.0	45.1	49.7
50%レスポnder率 (%)	19.4	20.0	30.9	19.8	26.8	29.0
SF-MPQ						
総スコア ^b	-3.4	-5.8	-5.6	-3.7	-5.8	-6.7
VAS ^b	-16.6	-18.1	-22.5	-13.6	-19.3	-21.4
現在の疼痛強度 ^b	-0.5	-0.6	-0.7	-0.5	-0.7	-0.8
BPI-SF						
この 24 時間に感じた最も強い痛み ^b	-1.7	-1.7	-2.0	-1.3	-1.8	-2.0
この 24 時間に感じた最も軽い痛み ^b	-1.2	-1.1	-1.2	-0.8	-0.9	-1.1
この 24 時間の平均の痛み ^b	-1.4	-1.6	-1.6	-1.2	-1.6	-1.8
今感じている痛み ^b	-1.5	-1.7	-1.7	-1.2	-1.5	-1.7
機能障害の程度 ^b	-0.87	-1.24	-0.96	-0.85	-1.47	-1.33
PGIC						
「かなり改善した」以上 ^c (%)	26.1	29.7	44.0	26.4	33.3	34.2
「わずかに改善した」以上 ^d (%)	58.8	64.2	70.3	54.5	69.3	69.0
ADSIS ^b	-0.91	-1.04	-1.47	-0.95	-1.38	-1.69
リスクに関する項目 (%)	日亜 DPNP P3 試験 (DB 期)			日亜 PHN P3 試験 (DB 期)		
	プラセボ 群 N = 330	10 mg×2/ 日群 N = 165	15 mg×2/ 日群 N = 165	プラセボ 群 N = 303	10 mg×2/ 日群 N = 153	15 mg×2/ 日群 N = 155
全有害事象	61.2	68.5	77.6	51.8	66.7	72.9
重度の有害事象	2.1	3.0	2.4	1.3	2.0	3.2
事象ごとの集計						
浮動性めまい	2.1	8.5	10.9	3.3	9.8	15.5
傾眠	3.9	12.1	14.5	3.6	17.0	23.9
末梢性浮腫	1.2	2.4	8.5	0.3	3.9	2.6
体重増加	0.6	3.0	6.7	0.3	5.2	5.2
リスクに関する項目 (併合解析) (%)	日亜 DPNP/PHN P3 試験 (DB 期)					
	プラセボ 群 N = 633	10 mg×2/ 日群 N = 318	15 mg×2/ 日群 N = 320			
自殺に関連する有害事象	0.2	0.0	0.0			
肝機能に関連する有害事象	1.3	3.1	5.6			
Hy's law 該当	0.0	0.0	0.0			

a: ベネフィットに関する各項目の説明の詳細は表 2.7.3.4.1-1 脚注参照

b: ベースラインから第 14 週の変化量の平均値

c: PGIC スコアが 2 以下

d: PGIC スコアが 3 以下

6.5 補遺

該当なし

7. 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) Galluzzi KE. Managing neuropathic pain. *J Am Osteopath Assoc*. 2007;107(10 Suppl 6):ES39-48.
- 3) 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.
- 4) Baron R. Mechanisms of disease: neuropathic pain — a clinical perspective. *Nat Clin Pract Neurol*. 2006;2(2):95-106.
- 5) Hempenstall K, Nurmikko TJ, Johnson RW, et al. Analgesic therapy in postherpetic neuralgia: a quantitative systematic review. *PLoS Med*. 2005;2(7):628-44.
- 6) Markman JD, Dworkin RH. Ion channel targets and treatment efficacy in neuropathic pain. *J Pain*. 2006;7(1 Suppl 1):S38-47.
- 7) Loeser JD, Treede RD. The Kyoto protocol of IASP basic pain terminology. *Pain*. 2008;137(3):473-7.
- 8) 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.
- 9) 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.
- 10) 厚生労働省. 平成 27 年国民健康・栄養調査報告. 2015. p. 164-6.
- 11) 伏見佳朗, 亀井信二, 金藤秀明. 有痛性糖尿病神経障害の疫学. *月刊糖尿病*. 2016;8(8):62-6.
- 12) 廣田一紀, 比嘉和夫. 帯状疱疹後神経痛. 弓削孟文編. ニューロパシクペインの今—正しく基礎知識を整理して治療戦略を立てる—. 文光堂; 2002. p. 51-5.
- 13) 比嘉和夫, 鈴木夕紀子, 諸隈中. 帯状疱疹後神経痛. *ペインクリニック*. 2000;21Suppl:S92-100.
- 14) 井関雅子. 帯状疱疹・帯状疱疹後神経痛の治療の流れ. 稲田英一編. 帯状疱疹 Up-to-Date—帯状疱疹から PHN まで. 診断と治療社; 2012. p. 64-7.
- 15) Dworkin RH, Backonja M, Rowbotham MC, et al. Advances in neuropathic pain: diagnosis, mechanisms, and treatment recommendations. *Arch Neurol*. 2003;60(11):1524-34.
- 16) 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.
- 17) 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.
- 18) 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.

- 19) 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;33:2159-71.
- 20) 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.
- 21) Taylor CP. Mechanisms of analgesia by gabapentin and pregabalin – calcium channel $\alpha 2\delta$ [Cav $\alpha 2\delta$] ligands. Pain. 2009;142(1-2):13-6.
- 22) Field MJ, Li Z, Schwartz JB. Ca²⁺ channel $\alpha 2\delta$ ligands for the treatment of neuropathic pain. J Med Chem. 2007;50(11):2569-75.
- 23) Field MJ, Cox PJ, Stott E, et al. Identification of the $\alpha 2\delta$ -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.
- 24) European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), Guideline on clinical medicinal products intended for the treatment of neuropathic pain. (July, 2007).
- 25) 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.
- 26) Rowland M, Tozer TN. Clinical pharmacokinetics: concepts and applications. 3rd ed. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins; 1995:170-2.
- 27) European Medicines Agency. Guideline on the clinical development of medicinal products intended for the treatment of pain. (July, 2017).
- 28) 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.
- 29) 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: 慢性痛. 2010;27(4):595-622.
- 30) Woo A, Lechner B, Fu T, et al. Cut points for mild, moderate, and severe pain among cancer and non-cancer patients: a literature review. Ann Palliat Med. 2015;4(4):176-83.
- 31) U.S. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, Office of Translational Sciences, Office of Biostatistics. Statistical review and evaluation. Antiepileptic drugs and suicidality [Internet]. 2008 May. Available from: <https://www.fda.gov/downloads/drugs/drugsafety/postmarketdrugsafetyinformationforpatientsandproviders/ucm192556.pdf>
- 32) Fishbain DA. The association of chronic pain and suicide. Semin Clin Neuropsychiatry. 1999;4(3):221-7.
- 33) リリカカプセル 25mg/リリカカプセル 75mg/リリカカプセル 150mg/リリカ OD 錠 25mg/リリカ OD 錠 75mg/リリカ OD 錠 150mg [添付文書]. ファイザー株式会社; 2017

Feb.

- 34) ガバペン錠 200mg／ガバペン錠 300mg／ガバペン錠 400mg [添付文書]. ファイザー株式会社; 2017 Apr.