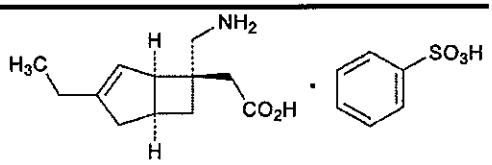
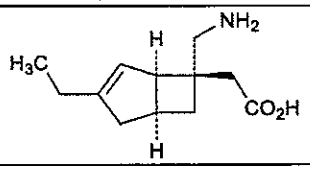
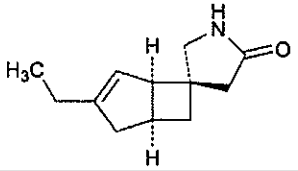
目次

1. 背景及び概観 3
1.1 製剤開発の経緯 3
1.2 分析法の概観 5
1.3 食事の影響を評価した試験の概観 9
1.4 用量比例性及び吸収を評価した試験の概観 9
2. 個々の試験結果の要約 10
2.1 異なる処方製剤間の生物学的同等性 10
2.2 含量の異なる製剤間の生物学的同等性 10
2.3 食事の影響、用量比例性、及び吸収を評価した試験 10
2.3.1 食事の影響試験 11
2.3.1.1 英国食事の影響試験（添付資料番号: 5.3.1.1-1） 11
2.3.1.2 米国市販予定製剤食事の影響試験（添付資料番号: 5.3.1.1-2） 11
2.3.2 ミロガバリンの用量比例性及び吸収を評価した試験 12
2.3.2.1 米国 P1 単回投与試験（添付資料番号: 5.3.3.1-1） 12
2.3.2.2 米国マスバランス試験（添付資料番号: 5.3.3.1-2） 12
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 13
3.1 製剤の同等性 13
3.2 食事の影響 13
3.3 吸収及び用量比例性 13
4. 付録 15

略語一覧

略語	略していない表現（英）	略していない表現（日）
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
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
BMI	body mass index	体格指数
CI	confidence interval	信頼区間
CL/F	apparent total body clearance after oral administration	見かけの全身クリアランス
Cmax	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CV	coefficient of variation	変動係数
LC-MS/MS	liquid chromatography with tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析法
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

化合物一覧

一般名	化学名	構造式
ミロガバリンベシル酸塩	[(1*R*,5*S*,6*S*)-6-(Aminomethyl)-3-ethylbicyclo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]acetic acid monobenzenesulfonate	
ミロガバリン	[(1*R*,5*S*,6*S*)-6-(Aminomethyl)-3-ethylbicyclo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]acetic acid	
A204-4455（代謝物）	(1*R*,5*S*,6*S*)-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. 背景及び概観

1.1 製剤開発の経緯

ミロガバリンベシル酸塩（以下、ミロガバリンと表記）の製剤は経口剤として開発された。臨床試験に使用した製剤の一覧を表 2.7.1.1-1 に示す。

米国 P1 単回投与試験（5.3.3.1-1）コホート 1 では、ミロガバリン 3 mg の原薬粉末を溶解し、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。

臨床試験で用いた製剤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、[redacted]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[redacted]分で[redacted]%溶出し、溶出挙動は類似していた。

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（淡赤白色）、5 mg（赤白色）、10 mg（淡赤白色）、及び 15 mg（赤白色）は大きさ及び色で識別性を付与する。なお、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。

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、製剤間の溶出挙動を評価して推定した。開発後期試験用製剤と市販予定製剤の同じ含量同士の溶出挙動は、「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」に準拠して評価した。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）の溶出挙動を「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」に準拠して評価した。

表 2.7.1.1-1　臨床試験に使用した製剤の一覧（1/2）

製剤		治験薬 Lot No.	使用した臨床試験の試験略名（添付資料番号）
製剤	含量		
初期製剤（液剤用粉末）	3 mg	D5565X1S09T01	米国 P1 単回投与試験（5.3.3.1-1）コホート 1 のみ
開発前期試験用製剤（白色円形のフィルムコーティング錠）	5 mg	D5565F1H10T03	米国 P1 単回投与試験（5.3.3.1-1）、米国 Pain model 試験（5.3.4.1-2）、英国 P1 民族差 PK 試験（5.3.3.3-1）、米国 P1 高齢者反復投与試験（5.3.3.3-3）
		D5565F1H11T12	インドメトホルミン DDI 試験（5.3.3.4-5）
		D5565F1S11T02	日本腎機能障害 PK 試験（5.3.3.3-2）、日亜 DPNP P2 試験（5.3.5.1-1）
		D5565F1S11T03	欧州腎機能障害 PK 試験（5.3.3.3-4）、オランダエタノール DDI 試験（5.3.3.4-1）、英国ロラゼパム DDI 試験（5.3.3.4-2）、オランダゾルピデム DDI 試験（5.3.3.4-3）、米国トラマドール DDI 試験（5.3.3.4-4）、米国 Thorough QTc 試験（5.3.4.1-1）、米国 DPNP P2 試験（5.3.5.1-4）
	10 mg	D5565F2H10T04	米国 P1 単回投与試験（5.3.3.1-1）、米国 Pain model 試験（5.3.4.1-2）、英国 P1 民族差 PK 試験（5.3.3.3-1）、米国 P1 高齢者反復投与試験（5.3.3.3-3）、英国食事の影響試験（5.3.1.1-1）
		D5565F2H11T13	インドメトホルミン DDI 試験（5.3.3.4-5）
		D5565F2S11T04	日亜 DPNP P2 試験（5.3.5.1-1）
		D5565F2S11T05	米国 Thorough QTc 試験（5.3.4.1-1）、米国 DPNP P2 試験（5.3.5.1-4）
	25 mg	D5565F1H10T05	米国 P1 単回投与試験（5.3.3.1-1）
開発後期試験用製剤（白色楕円形のフィルムコーティング錠）	2.5 mg	CN15228S01	日本 DPNP/PHN 腎機能障害安全性試験（5.3.5.2-3）
	5 mg	D5565F2H14T01	日亜 DPNP P3 試験（DB 期）（5.3.5.1-2）、日亜 DPNP P3 試験（LT 期）（5.3.5.2-1）、日亜 PHN P3 試験（DB 期）（5.3.5.1-3）、日亜 PHN P3 試験（LT 期）（5.3.5.2-2）、日本 DPNP/PHN 腎機能障害安全性試験（5.3.5.2-3）
	7.5 mg	D5565F1H14T02	欧米 FM 腎機能障害安全性試験（5.3.5.4-5）、米国肝機能障害 PK 試験（5.3.3.3-5）
	10 mg	D5565F3H13T01	日亜 DPNP P3 試験（DB 期）（5.3.5.1-2）、日亜 DPNP P3 試験（LT 期）（5.3.5.2-1）、日亜 PHN P3 試験（DB 期）（5.3.5.1-3）
		CN15018S02	日亜 DPNP P3 試験（DB 期）（5.3.5.1-2）、日亜 PHN P3 試験（DB 期）（5.3.5.1-3）
		D5565F3H13T02	日亜 DPNP P3 試験（LT 期）（5.3.5.2-1）、日亜 PHN P3 試験（LT 期）（5.3.5.2-2）

表 2.7.1.1-1　臨床試験に使用した製剤の一覧（2/2）

製剤		治験薬 Lot No.	使用した臨床試験の試験略名（添付資料番号）
製剤	含量		
開発後期試験用製剤（白色楕円形のフィルムコーティング錠）（続き）	15 mg	D5565F1H12T04	米国薬物乱用可能性試験（ジアゼパム陽性対照）（5.3.4.1-3）、米国市販予定製剤食事の影響試験（5.3.1.1-2）、米国プロベネシド／シメチジン DDI 試験（5.3.3.4-6）、欧米 FM P3_1 試験（5.3.5.4-1）、欧米 FM P3_2 試験（5.3.5.4-2）、欧米 FM P3_3 試験（5.3.5.4-3）、欧米 FM 長期安全性試験（5.3.5.4-4）
		D5565F1H12T05	欧米 FM 長期安全性試験（5.3.5.4-4）
		D5565F1H12T06	欧米 FM 長期安全性試験（5.3.5.4-4）
		D5565F1H12T07	欧米 FM P3_1 試験（5.3.5.4-1）、欧米 FM P3_2 試験（5.3.5.4-2）、欧米 FM P3_3 試験（5.3.5.4-3）
		D5565F1H12T08	欧米 FM 長期安全性試験（5.3.5.4-4）
		D5565F1H13T04	米国薬物乱用可能性試験（プレガバリン陽性対照）（5.3.4.1-4）、欧米 FM 長期安全性試験（5.3.5.4-4）
		D5565F1H13T03	欧米 FM P3_1 試験（5.3.5.4-1）、欧米 FM P3_2 試験（5.3.5.4-2）、欧米 FM P3_3 試験（5.3.5.4-3）、欧米 FM 長期安全性試験（5.3.5.4-4）
		D5565F1H14T06	欧米 FM P3_1 試験（5.3.5.4-1）、欧米 FM P3_2 試験（5.3.5.4-2）、欧米 FM P3_3 試験（5.3.5.4-3）
		D5565F1H14T03	日亜 DPNP P3 試験（DB 期）（5.3.5.1-2）、日亜 PHN P3 試験（DB 期）（5.3.5.1-3）、欧米 FM 長期安全性試験（5.3.5.4-4）
		D5565F1H14T04	日亜 DPNP P3 試験（DB 期）（5.3.5.1-2）、日亜 PHN P3 試験（DB 期）（5.3.5.1-3）
		D5565F1H14T05	日亜 DPNP P3 試験（LT 期）（5.3.5.2-1）、日亜 PHN P3 試験（LT 期）（5.3.5.2-2）
ラベル体	30 mg/150 μCi	65045FEB12-01	米国マスバランス試験（5.3.3.1-2）

1.2　分析法の概観

臨床試験では、血漿中、尿中、及び透析液中のミロガバリン、タンパク結合率分析のための血漿・リン酸緩衝生理食塩水混合マトリックス中ミロガバリン、並びに血漿中及び尿中のミロガバリンのラクタム体代謝物 A204-4455 を、液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析法（liquid chromatography with tandem mass spectrometry: LC-MS/MS）を用いて測定した。濃度測定を実施した臨床試験一覧を表 2.7.1.1-2 に示す。

血漿中ミロガバリン濃度測定のために、1.00～1000 ng/mL の範囲での測定系を構築した。また、開発途中からの用量は開発初期に比べて低用量となったため、より適した範囲とするために、上限を下げた 1.00～500 ng/mL の範囲の測定系を構築した。血漿中、尿中、及び透析液中のミロガバリン濃度測定法のバリデーション結果をそれぞれ表 2.7.1.1-3、表 2.7.1.1-4、

及び表 2.7.1.1-5 に示す。タンパク結合率分析のための血漿・リン酸緩衝生理食塩水混合マトリックス中ミロガバリン濃度測定法のバリデーション結果を表 2.7.1.1-6 に示す。また、血漿中及び尿中のミロガバリンのラクタム体代謝物 A204-4455 濃度測定法のバリデーション結果をそれぞれ表 2.7.1.1-7 及び表 2.7.1.1-8 に示す。

いずれの濃度測定法でも選択性及び直線性が確認され、定量下限の真度及び精度、日内変動及び日間変動の真度及び精度は、いずれも適合基準（定量下限では真度±20%以内、精度 20%以下、定量下限以外では真度±15%以内、精度 15%以下）を満たした。

表 2.7.1.1-2　濃度測定を実施した臨床試験一覧（1/2）

資料番号	試験略名	測定試料	測定対象	資料区分
5.3.1.1-1	英国食事の影響試験	血漿	ミロガバリン	参考
5.3.1.1-2	米国市販予定製剤食事の影響試験	血漿	ミロガバリン	参考
5.3.3.1-1	米国 P1 単回投与試験	血漿 尿	ミロガバリン ミロガバリン	参考
5.3.3.1-2	米国マスバランス試験	血漿 尿	ミロガバリン、A204-4455 ミロガバリン、A204-4455	参考
5.3.3.3-1	英国 P1 民族差 PK 試験	血漿 尿	ミロガバリン ミロガバリン	評価
5.3.3.3-2	日本腎機能障害 PK 試験	血漿 尿 透析液	ミロガバリン ミロガバリン ミロガバリン	評価
5.3.3.3-3	米国 P1 高齢者反復投与試験	血漿 尿	ミロガバリン、A204-4455、プレガバリン ミロガバリン、A204-4455	参考
5.3.3.3-4	欧州腎機能障害 PK 試験	血漿 尿 血漿・リン酸緩衝生理食塩水混合マトリックス 透析液	ミロガバリン、A204-4455 ミロガバリン、A204-4455 ミロガバリン ミロガバリン	参考
5.3.3.3-5	米国肝機能障害 PK 試験	血漿	ミロガバリン、A204-4455	参考
5.3.3.4-1	オランダエタノール DDI 試験	血漿	ミロガバリン、エタノール	参考
5.3.3.4-2	英国ロラゼパム DDI 試験	血漿	ミロガバリン、ロラゼパム	参考
5.3.3.4-3	オランダゾルピデム DDI 試験	血漿	ミロガバリン、ゾルピデム	参考

表 2.7.1.1-2　濃度測定を実施した臨床試験一覧（2/2）

資料番号	試験略名	測定試料	測定対象	資料区分
5.3.3.4-4	米国トラマドール DDI 試験	血漿	ミロガバリン、トラマドール、*O*-デスメチルトラマドール	参考
5.3.3.4-5	インドメトホルミン DDI 試験	血漿	ミロガバリン、メトホルミン	参考
5.3.3.4-6	米国プロベネシド／シメチジン DDI 試験	血漿 尿	ミロガバリン、A204-4455、シメチジン、プロベネシド ミロガバリン、A204-4455	参考
5.3.4.1-1	米国 Thorough QTc 試験	血漿	ミロガバリン、A204-4455	評価
5.3.4.1-2	米国 Pain model 試験	血漿	ミロガバリン、プレガバリン	参考
5.3.4.1-3	米国薬物乱用可能性試験（ジアゼパム陽性対照）	血漿	ミロガバリン、ジアゼパム	参考
5.3.4.1-4	米国薬物乱用可能性試験（プレガバリン陽性対照）	血漿	ミロガバリン、プレガバリン	参考
5.3.5.1-1	日亜 DPNP P2 試験	血漿	ミロガバリン	評価
5.3.5.1-2	日亜 DPNP P3 試験（DB 期）	血漿	ミロガバリン	評価
5.3.5.1-3	日亜 PHN P3 試験（DB 期）	血漿	ミロガバリン	評価
5.3.5.1-4	米国 DPNP P2 試験	血漿	ミロガバリン	参考
5.3.5.2-3	日本 DPNP/PHN 腎機能障害安全性試験	血漿	ミロガバリン	評価
5.3.5.4-1	欧米 FM P3_1 試験	血漿	ミロガバリン	参考
5.3.5.4-2	欧米 FM P3_2 試験	血漿	ミロガバリン	参考
5.3.5.4-3	欧米 FM P3_3 試験	血漿	ミロガバリン	参考
5.3.5.4-5	欧米 FM 腎機能障害安全性試験	血漿	ミロガバリン	参考

表 2.7.1.1-3　血漿中ミロガバリン濃度測定法のバリデーション

測定対象	ミロガバリン	
定量範囲	低濃度域: 1.00～500 ng/mL 高濃度域: 1.00～1000 ng/mL	
検量線の直線性	r^2 = 0.9973～0.9992	
日内変動	真度（%）: −16.3～3.1	精度（%）: 1.1～14.6
定量下限	真度（%）: −16.3～−0.6	精度（%）: 4.4～14.6
日間変動	真度（%）: −7.1～1.9	精度（%）: 2.0～11.7
定量下限	真度（%）: −7.1	精度（%）: 11.7
安定性（凍結: −20°C）	364 日	
使用した臨床試験	表 2.7.1.1-2 に示した全試験	

Source: Report [redacted]（5.3.1.4-1）から作成
測定施設: [redacted]（[redacted]）

表 2.7.1.1-4　尿中ミロガバリン濃度測定法のバリデーション

測定対象	ミロガバリン	
定量範囲	0.100～100 μg/mL	
検量線の直線性	r^2 = 0.9971～0.9994	
日内変動	真度（%）：−11.1～8.0	精度（%）：0.8～18.3
定量下限	真度（%）：−11.1～8.0	精度（%）：4.6～18.3
日間変動	真度（%）：−3.5～2.5	精度（%）：2.7～12.8
定量下限	真度（%）：0.0	精度（%）：12.8
安定性（凍結: −20°C）	363 日	
使用した臨床試験	米国 P1 単回投与試験、米国マスバランス試験、英国 P1 民族差 PK 試験、日本腎機能障害 PK 試験、米国 P1 高齢者反復投与試験、欧州腎機能障害 PK 試験、米国プロベネシド／シメチジン DDI 試験	

Source: Report [redacted]（5.3.1.4-2）から作成
測定施設: [redacted]（[redacted]）

表 2.7.1.1-5　透析液中ミロガバリン濃度測定法のバリデーション

測定対象	ミロガバリン	
定量範囲	0.100～40.0 ng/mL	
検量線の直線性	r^2 = 0.9935～0.9997	
日内変動	真度（%）：−8.0～4.3	精度（%）：0.9～12.1
定量下限	真度（%）：−8.0～2.0	精度（%）：4.5～12.1
日間変動	真度（%）：−3.4～0.3	精度（%）：1.5～9.0
定量下限	真度（%）：−3.4	精度（%）：9.0
安定性（凍結: −20°C）	187 日	
使用した臨床試験	欧州腎機能障害 PK 試験、日本腎機能障害 PK 試験	

Source: Report [redacted]（5.3.1.4-3）から作成
測定施設: [redacted]（[redacted]）

表 2.7.1.1-6　血漿・リン酸緩衝生理食塩水混合マトリックス中ミロガバリン濃度測定法のバリデーション

測定対象	ミロガバリン	
定量範囲	1.00～200 ng/mL	
検量線の直線性	r^2 = 0.9971～0.9998	
日内変動	真度（%）：−3.0～6.5	精度（%）：0.9～5.0
定量下限	真度（%）：−2.3～5.0	精度（%）：1.0～5.0
日間変動	真度（%）：−1.3～1.5	精度（%）：2.0～4.6
定量下限	真度（%）：0.0	精度（%）：4.6
安定性（凍結: −20°C）	161 日	
使用した臨床試験	欧州腎機能障害 PK 試験	

Source: Report [redacted]（5.3.1.4-4）から作成
測定施設: [redacted]（[redacted]）

表 2.7.1.1-7　血漿中 A204-4455 濃度測定法のバリデーション

測定対象	A204-4455	
定量範囲	0.100～50.0 ng/mL	
検量線の直線性	r^2 = 0.9946～0.9984	
日内変動	真度（%）：−9.2～10.0	精度（%）：1.9～17.3
定量下限	真度（%）：−9.2～10.0	精度（%）：8.2～17.3
日間変動	真度（%）：−4.7～−1.3	精度（%）：3.4～14.2
定量下限	真度（%）：−1.8	精度（%）：14.2
安定性（凍結: −20°C）	147 日	
使用した臨床試験	米国マスバランス試験、米国 P1 高齢者反復投与試験、欧州腎機能障害 PK 試験、米国 Thorough QTc 試験、米国プロベネシド／シメチジン DDI 試験、米国肝機能障害 PK 試験	

Source: Report [redacted]（5.3.1.4-5）から作成
測定施設: [redacted]（[redacted]）

表 2.7.1.1-8　尿中 A204-4455 濃度測定法のバリデーション

測定対象	A204-4455	
定量範囲	1.00～500 ng/mL	
検量線の直線性	r^2 = 0.9969～0.9995	
日内変動	真度（%）：−5.9～13.0	精度（%）：0.6～8.3
定量下限	真度（%）：10.0～13.0	精度（%）：4.5～8.3
日間変動	真度（%）：0.8～11.0	精度（%）：3.2～6.1
定量下限	真度（%）：11.0	精度（%）：6.1
安定性（凍結: −20°C）	180 日	
使用した臨床試験	米国マスバランス試験、米国 P1 高齢者反復投与試験、欧州腎機能障害 PK 試験、米国プロベネシド／シメチジン DDI 試験	

Source: Report [redacted]（5.3.1.4-6）から作成
測定施設: [redacted]（[redacted]）

1.3　食事の影響を評価した試験の概観

食事の影響は、英国食事の影響試験（5.3.1.1-1）及び米国市販予定製剤食事の影響試験（5.3.1.1-2）で検討した。

英国食事の影響試験では、開発前期試験用製剤を用いて、健康被験者 22 名を対象に非盲検、無作為化、2 群不完全 3 期クロスオーバー法により、ミロガバリン 30 mg 単回投与時の薬物動態に対する食事の影響を評価した。10 時間以上絶食後の空腹時投与（投与法 A）又は高脂肪朝食の摂取終了時の投与（投与法 B）を、ABB 又は BAA のどちらかの順番で投与した。

また、米国市販予定製剤食事の影響試験では、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）を用いて、健康被験者 30 名を対象に非盲検、無作為化、2 期クロスオーバー法により薬物動態への食事の影響を評価した。10 時間以上絶食後の空腹時と高脂肪・高カロリー朝食の摂取終了時の 2 回、ミロガバリン 15 mg を単回投与した。

1.4　用量比例性及び吸収を評価した試験の概観

絶対バイオアベイラビリティ試験は実施せず、ミロガバリンの吸収を米国 P1 単回投与試験（5.3.3.1-1）及び米国マスバランス試験（5.3.3.1-2）で検討した。

米国 P1 単回投与試験は、健康被験者 48 名を対象とした無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験で、ミロガバリン又はプラセボを単回投与した。ミロガバリンの投与量は 3 mg、5 mg、10 mg、30 mg、50 mg、及び 75 mg とした。投与 72 時間後まで血漿試料及び尿試料を採取し、ミロガバリン濃度を測定した。

また、米国マスバランス試験は、健康成人男性 6 名を対象とした非盲検試験で、被験者に［^{14}C］標識ミロガバリン水溶液（30 mg/150 μCi）を空腹時に単回経口投与した。投与 168 時間後まで、血漿、全血、尿、及び糞便を採取し、放射能及びミロガバリン濃度を測定した。

2. 個々の試験結果の要約

2.1 異なる処方製剤間の生物学的同等性

第 III 相試験で用いたミロガバリン 2.5 mg、5 mg、10 mg、及び 15 mg 製剤（開発後期試験用製剤）と市販予定のミロガバリン 2.5 mg、5 mg、10 mg、及び 15 mg 製剤の処方は、市販予定製剤ではコーティング液に着色剤が添加されていることを除き同一であった。このため、「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、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[redacted]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。溶出試験の評価結果を表 2.7.1.4-1 に示す。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。

2.2 含量の異なる製剤間の生物学的同等性

臨床試験で用いた製剤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[redacted]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。臨床試験で用いた開発前期試験用製剤及び開発後期試験用製剤では、表 2.7.1.4-2 に示すように、いずれの含量でも[redacted]分で[redacted]%溶出し、溶出挙動は類似していた。

「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、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それぞれ[redacted]水準に相当し、各製剤の溶出挙動より同等性を評価した。市販予定製剤の各含量での溶出試験結果を図 2.7.1.4-1～図 2.7.1.4-4 に示す。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。

2.3 食事の影響、用量比例性、及び吸収を評価した試験

食事の影響に関する試験成績を表 2.7.1.4-3 に、ミロガバリンの吸収を評価した試験成績を

表 2.7.1.4-4 に示す。

2.3.1 食事の影響試験

2.3.1.1 英国食事の影響試験（添付資料番号: 5.3.1.1-1）

英国食事の影響試験では健康被験者を対象に、非盲検、無作為化、2 群不完全 3 期クロスオーバー試験でミロガバリン（開発前期試験用製剤）30 mg を 3 回単回投与し、ミロガバリンの薬物動態への食事の影響を評価した。10 時間以上絶食後の空腹時投与（投与法 A）又は高脂肪朝食の摂取終了時の投与（投与法 B）を、ABB 又は BAA のどちらかの順番で実施した。薬物動態解析用の血液試料を投与 48 時間後まで採取した。22 名（男性 11 名、女性 11 名、投与順序あたり 11 名）の被験者を登録し、全員を薬物動態解析対象集団に採用した。被験者の平均年齢（標準偏差）は投与順序 ABB で 23（5.5）歳、投与順序 BAA では 27（5.9）歳であり、平均体格指数（body mass index: BMI）（標準偏差）はそれぞれ 24.6（2.85）及び 23.8（1.63） kg/m^2 であった。

ミロガバリンの薬物動態パラメータの比較結果を表 2.7.1.2-1 に示す。食事の摂取により、Cmax の平均値はミロガバリンを空腹時投与した場合と比較して約 42%低下した。Cmax の幾何最小二乗平均値の比（食後／空腹時）の 90% CI の上限は同等性の範囲の下限である 0.80 未満であった。Tmax の中央値は空腹時投与の 1.0 時間に対して食後投与では 3.0 時間と、2 時間遅延した。食後投与した被験者ではミロガバリンの AUCinf の幾何最小二乗平均値は約 8%低かったが、幾何最小二乗平均値の比（食後／空腹時）の 90% CI は同等性の範囲である 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。また、薬物動態パラメータの被験者内変動は食後投与と空腹時投与で同程度であった。

表 2.7.1.2-1 ミロガバリンの薬物動態パラメータの比較結果（パラメトリック解析）：英国食事の影響試験

項目（単位）	幾何最小二乗平均値		幾何最小二乗平均値の比（食後／空腹時）	比の 90% CI	被験者内変動係数（%）	
	空腹時	食後			空腹時	食後
AUCinf（ng·h/mL）	1665.0	1534.5	0.922	0.8982, 0.9457	6.9	4.6
Cmax（ng/mL）	492.1	283.9	0.577	0.5262, 0.6326	17.6	24.3

n = 22
Source: 治験総括報告書（DS5565-A-E105）Table 15.4.1.17 から作成

2.3.1.2 米国市販予定製剤食事の影響試験（添付資料番号: 5.3.1.1-2）

米国市販予定製剤食事の影響試験では健康被験者を対象に、非盲検、無作為化、2 期クロスオーバー試験で、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）のミロガバリンを投与したときの吸収速度及び吸収量への食事の影響を評価した。ミロガバリン 15 mg を 10 時間以上絶食後の空腹時と高脂肪・高カロリー朝食の摂取終了時の 2 回単回投与した。投与 24 時間後まで薬物動態解析用の血液試料を採取した。被験者 30 名（男性 19 名、女性 11 名）を登録し、全員を薬物動態解析対象集

団に採用した。被験者の平均年齢（標準偏差）は 36（12.1）歳、BMI は 25.5（3.01）kg/m^2 であった。

ミロガバリン空腹時投与及び食後投与時のミロガバリン血漿中薬物動態パラメータの比較を表 2.7.1.2-2 に示す。高脂肪食の摂取によりミロガバリンの Cmax の平均値が低下し、ミロガバリンを空腹時投与した場合と比較して約 18%低下した。幾何最小二乗平均値の比（食後／空腹時）の 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。Tmax の中央値（最小値～最大値）は空腹時投与で 1.0 時間（0.5～2.5 時間）、食後投与で 1.5 時間（1.0～3.5 時間）であり、食事の摂取によって Tmax がわずかに遅延した。食後投与及び空腹時投与のミロガバリンの総曝露量（AUClast 及び AUCinf）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。

表 2.7.1.2-2　ミロガバリン空腹時投与及び食後投与時のミロガバリン血漿中薬物動態パラメータの比較: 米国市販予定製剤食事の影響試験

項目（単位）	幾何最小二乗平均値		幾何最小二乗平均値の比（食後／空腹時）	比の 90% CI
	空腹時	食後		
Cmax（ng/mL）	224.6	183.8	0.8186	0.7533, 0.8895
AUClast（ng·h/mL）	871.7	820.0	0.9407	0.9100, 0.9723
AUCinf（ng·h/mL）	881.1	829.6	0.9416	0.9108, 0.9734

n = 30
Source: 治験総括報告書（DS5565-A-U116）Table 14.4.5.1 から作成

2.3.2　ミロガバリンの用量比例性及び吸収を評価した試験

2.3.2.1　米国 P1 単回投与試験（添付資料番号: 5.3.3.1-1）

米国 P1 単回投与試験は、健康被験者を対象とした、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験であり、ミロガバリン単回投与時の安全性、忍容性、薬物動態、及び薬力学を評価した。ミロガバリンの投与量は 3 mg、5 mg、10 mg、30 mg、50 mg、及び 75 mg とし、各投与量に被験者 8 名を割付比 3:1 でミロガバリン又はプラセボに無作為割付した。投与 72 時間後まで血漿試料及び尿試料を採取し、ミロガバリン濃度を測定した。本試験には 48 名（男性 45 名、女性 3 名）の被験者を登録し、ミロガバリンを投与された 36 名全員を薬物動態解析対象集団に採用した。被験者の平均年齢（標準偏差）は 31（6.9）歳、BMI は 24.9（2.68）kg/m^2 であった。

ミロガバリンの Cmax、AUCinf、及び AUClast の平均値は投与量増加に伴って上昇した。投与量で補正したミロガバリンの Cmax 及び AUCinf は概ね一定であり、ミロガバリン 3～75 mg 単回投与時の曝露量は、概ね投与量に比例して増加することが示唆された。

2.3.2.2　米国マスバランス試験（添付資料番号: 5.3.3.1-2）

米国マスバランス試験は、健康成人男性を対象とした非盲検試験であり、[^{14}C] 標識ミロガバリン水溶液（30 mg/150 μCi）を空腹時に単回経口投与した。投与 168 時間後まで、血漿、

全血、尿、及び糞便を採取し、放射能及びミロガバリン濃度を測定した。男性被験者 6 名を登録し、全員を薬物動態解析対象集団に採用した。被験者の平均年齢（標準偏差）は 39（9.7）歳、BMI は 27.8（2.02）kg/m^2 であった。

ミロガバリンは単回経口投与後に速やかに吸収されて全身循環に移行し、投与後の Tmax の中央値は 1 時間（放射能及びミロガバリン）、Cmax の平均値は 460 ng eq/mL（放射能）及び 417 ng/mL（ミロガバリン）であった。尿中に回収された放射能の割合は約 97%で、放射能の 1%は糞便中に排泄され、放射能の総回収率は合計 98%超であった。尿中に排泄された放射能の大部分（投与量の約 76%）はミロガバリン未変化体由来であった。

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1 製剤の同等性

臨床試験で用いた製剤の同等性は溶出性から評価した。開発前期試験用製剤及び開発後期試験用製剤のいずれの含量でも [redacted] 分で [redacted]%溶出し、溶出挙動は類似していた。

第 III 相試験で用いたミロガバリン 2.5 mg、5 mg、10 mg、及び 15 mg 製剤（開発後期試験用製剤）と市販予定のミロガバリン 2.5 mg、5 mg、10 mg、及び 15 mg 製剤の処方は、市販予定製剤ではコーティング液に着色剤が添加されていることを除き同一であった。「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」に基づく溶出試験条件下での、開発後期試験用製剤と市販予定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、含量の異なる市販予定製剤間の溶出挙動は、「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」に基づく溶出試験条件下で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。

3.2 食事の影響

高脂肪・高カロリー食を摂取後にミロガバリンを投与すると、空腹時と比較して Cmax は 18%～42%低下し、Tmax は 1.5～2 時間遅延した。しかし、食事はミロガバリンの AUC に影響せず、食後投与と空腹時投与の吸収量は同等であった。また、薬物動態パラメータの被験者内変動は食後投与と空腹時投与で同程度であった。

3.3 吸収及び用量比例性

絶対バイオアベイラビリティ試験は実施しなかった。ミロガバリンの吸収を検討した単回投与試験では、ミロガバリン 3～75 mg を経口投与した際、Cmax 及び AUCinf は用量依存的

に上昇した。また、[^{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 Cmax 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。

4. 付録

表 2.7.1.4-1　開発後期試験用製剤及び申請用製剤の同等性判定（個々の溶出率）

表示含量	試験条件		開発後期試験用製剤の平均溶出率	平均溶出率の比較時点	申請用製剤の溶出率			判定基準	判定基準の範囲を超えるもの（個）（12 個中）	同等性の判定
	試験液	パドル回転数			平均	最大値（平均との差の絶対値）(%)	最小値（平均との差の絶対値）(%)			
2.5 mg	[redacted]	毎分 50 回転	[redacted]分以内に 85%以上溶出した	[redacted]分	98.7	99.8 (1.1)	97.8 (0.9)	a	0	同等
								b	0	
5 mg	[redacted]	毎分 50 回転	[redacted]分以内に 85%以上溶出した	[redacted]分	98.9	99.6 (0.7)	97.8 (1.1)	a	0	同等
								b	0	
10 mg	[redacted]	毎分 50 回転	[redacted]分以内に 85%以上溶出した	[redacted]分	98.3	99.8 (1.5)	97.3 (1.0)	a	0	同等
								b	0	
15 mg	[redacted]	毎分 50 回転	[redacted]分以内に 85%以上溶出した	[redacted]分	99.4	100.4 (1.0)	98.8 (0.6)	a	0	同等
								b	0	

a: 平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下である
b: 平均溶出率±25%の範囲を超えるものがない
Source: [redacted]

表 2.7.1.4-2　臨床試験に使用した製剤の溶出性

含量	製剤	ロット	溶出性（対表示量%）
2.5 mg	開発後期試験用製剤	CN15228S01	100（96～102）[b]
5 mg	開発前期試験用製剤	D5565F1H10T03	100（99～102）[a]
		D5565F1H11T12	101（100～102）[a]
		D5565F1S11T02	102（101～104）[a]
		D5565F1S11T03	102（101～104）[a]
	開発後期試験用製剤	D5565F2H14T01	100（99～101）[b]
7.5 mg	開発後期試験用製剤	D5565F1H14T02	101（100～101）[b]
10 mg	開発前期試験用製剤	D5565F2H10T04	100（96～102）[a]
		D5565F2H11T13	102（99～103）[a]
		D5565F2S11T04	100（98～105）[a]
		D5565F2S11T05	100（96～103）[a]
	開発後期試験用製剤	D5565F3H13T01	100（99～101）[b]
		D5565F3H13T02	100（98～101）[b]
		CN15018S02	102（100～103）[b]
15 mg	開発後期試験用製剤	D5565F1H12T04	101（99～102）[b]
		D5565F1H12T05	102（99～105）[b]
		D5565F1H12T06	100（99～101）[b]
		D5565F1H12T07	99（97～101）[b]
		D5565F1H12T08	101（100～103）[b]
		D5565F1H13T03	99（98～100）[b]
		D5565F1H13T04	101（99～102）[b]
		D5565F1H14T03	100（98～103）[b]
		D5565F1H14T04	100（99～102）[b]
		D5565F1H14T05	99（98～102）[b]
		D5565F1H14T06	99（96～101）[b]
25 mg	開発前期試験用製剤	D5565F1H10T05	100（97～103）[a]

試験液: [redacted]900 mL（37 ± 0.5°C）
パドル回転数: 毎分 50 回転
a: パドル法による[redacted]分間の平均溶出率（最小～最大）
b: パドル法による[redacted]分間の平均溶出率（最小～最大）
Source: [redacted]から作成

表 2.7.1.4-3　食事の影響に関する試験成績

添付資料番号 試験略名 (地域)	試験の目的	試験デザイン	使用した薬剤 (Lot No.)	用法 用量	被験対象者 評価被験者数 (年齢範囲)	薬物動態パラメータ									
						Cmax (ng/mL)			AUCinf (ng·h/mL)			Tmax (h)		$T_{1/2}$ (h)	
						空腹時[a]	食後[a]	食後/空腹時[b]	空腹時[a]	食後[a]	食後/空腹時[b]	空腹時[c]	食後[c]	空腹時[a]	食後[a]
5.3.1.1-1 英国食事の影響試験 (英国)	食事（高脂肪食）が薬物動態に及ぼす影響	非盲検、無作為化、2群不完全3期クロスオーバー	D5565F2H10T04	30 mg 単回 経口 投与	英国人 健康成人男女 22 (18～36)	495.8 (−)	281.8 (−)	0.577 (0.5262, 0.6326)	1673.7 (−)	1526.6 (−)	0.922 (0.8982, 0.9457)	1.00 (0.5, 2.0)	3.00 (0.5, 6.0)	2.842 (−)	2.855 (−)
5.3.1.1-2 米国市販予定製剤食事の影響試験 (米国)	食事（高脂肪食）が市販予定製剤の薬物動態に及ぼす影響	非盲検、無作為化、2期クロスオーバー	D5565F1H12T04	15 mg 単回 経口 投与	米国人 健康成人男女 30 (18～58)	224.6 (22.70)	183.8 (21.79)	0.8186 (0.7533, 0.8895)	881.1 (17.04)	829.6 (17.96)	0.9416 (0.9108, 0.9734)	1.00 (0.50-2.50)	1.50 (1.00, 3.50)	3.193 (25.86)	3.299 (27.45)

a: 幾何平均（%CV）
b: 幾何最小二乗平均値の比（90% CI）
c: 中央値（最小値ー最大値）
Sources: 治験総括報告書（DS5565-A-E105）Table 15.4.1.12、Table 15.4.1.16、（DS5565-A-U116）Table 14.4.3、Table 14.4.4 から作成

表 2.7.1.4-4　ミロガバリンの吸収を評価した試験成績

添付資料番号 試験略名 (地域)	試験の目的	試験 デザイン	使用した薬剤 (Lot No.)	用法 用量	被験対象者 評価被験者数 (年齢範囲)	薬物動態パラメータ[a]					
						Cmax (ng/mL)	Tmax[b] (h)	AUClast (ng·h/mL)	AUCinf (ng·h/mL)	$T_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)
5.3.3.1-1 米国 P1 単回投与試験 (米国)	単回投与時の忍容性、安全性、薬物動態、薬力学	無作為化、二重盲検、プラセボ対照	D5565X 1S09T01	3 mg 単回 経口 投与	米国人 健康成人男女 36 (19～44)	48.6 (8.47)	1.00 (0.50, 1.00)	169.8 (20.00)	184.2 (21.75)	3.31 (0.37)	16.50 (2.131)
			D5565F1 H10T03	5 mg 単回 経口 投与		78.3 (18.0)	1.00 (0.50, 2.00)	259.9 (26.17)	276.2 (26.96)	2.96 (0.17)	18.24 (1.755)
			D5565F2 H10T04	10 mg 単回 経口 投与		205 (64.0)	1.00 (1.00, 1.50)	590.8 (82.31)	614.1 (84.02)	3.32 (0.75)	16.55 (2.387)
			D5565F1 H10T03、 D5565F1 H10T05	30 mg 単回 経口 投与		433 (67.9)	1.00 (1.00, 1.50)	1670 (231.5)	1682 (233.4)	3.37 (0.26)	18.09 (2.213)
			D5565F1 H10T05	50 mg 単回 経口 投与		671 (153)	1.00 (1.00, 2.00)	3214 (395.9)	3231 (393.0)	3.82 (0.32)	15.67 (1.945)
			D5565F1 H10T05	75 mg 単回 経口 投与		1060 (459)	1.00 (1.00, 1.50)	4874 (1402)	4896 (1396)	4.94 (2.93)	16.19 (3.780)
5.3.3.1-2 米国マスバランス試験 (米国)	マスバランス及び薬物動態	非盲検	65045FE B12-01	30 mg 単回 経口 投与	米国人 健康成人男性 6 (25～51)	417 (91.9)	1.00 (1.00-1.50)	1721 (195.8)	1739 (200.9)	3.76 (0.20)	17.45 (2.089)

a: 算術平均（標準偏差）
b: 中央値（最小値－最大値）
Sources: 治験総括報告書（DS556-A-U101）Tables 15.4.13～15.4.18、（DS5565-A-U110）Table 15.4.11 から作成

図 2.7.1.4-1　申請用製剤 2.5 mg の溶出プロファイル



図 2.7.1.4-2　申請用製剤 5 mg の溶出プロファイル



図 2.7.1.4-3　申請用製剤 10 mg の溶出プロファイル

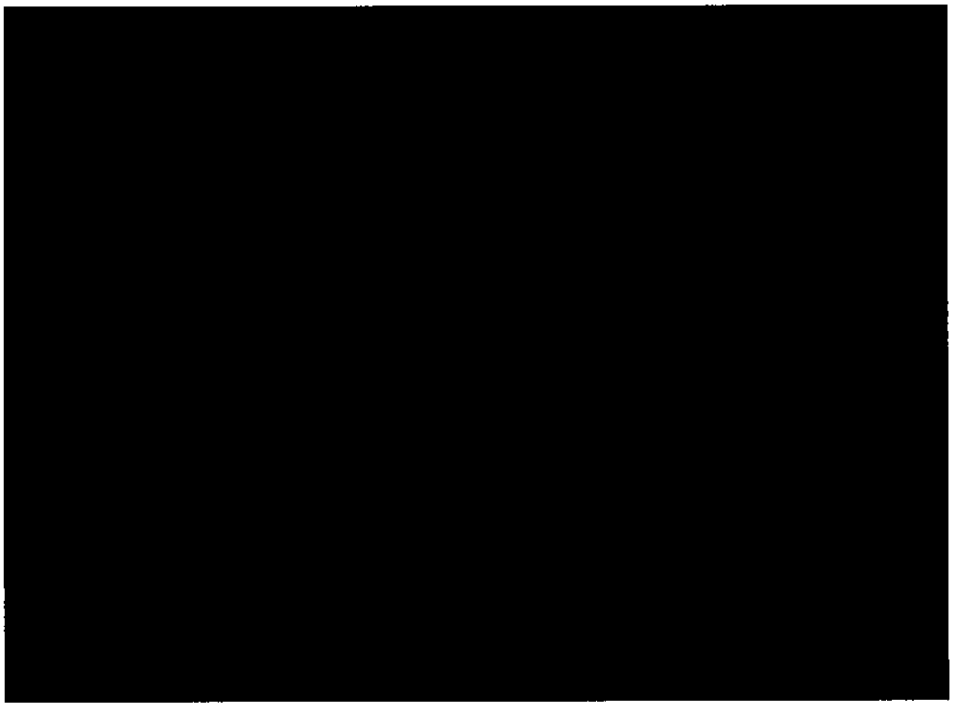


図 2.7.1.4-4　申請用製剤 15 mg の溶出プロファイル



目次

1. 背景及び概観 8
1.1 ヒト生体試料を用いた試験 8
1.2 臨床薬物動態試験 8
1.2.1 健康成人を対象とした薬物動態評価 8
1.2.2 末梢性神経障害性疼痛患者を対象とした薬物動態評価 9
1.2.3 薬物動態に及ぼす内因性要因の評価 9
1.2.4 薬物動態に及ぼす外因性要因の評価 10
1.2.5 母集団薬物動態解析及び曝露-応答解析 10
1.3 薬力学試験 11
2. 個々の試験結果の要約 15
2.1 ヒト生体試料を用いた試験 15
2.1.1 分布 15
2.1.1.1 ミロガバリンの in vitro 血漿タンパク結合（添付資料番号: 4.2.2.3-4） 15
2.1.1.2 A204-4455 の in vitro 血漿タンパク結合（添付資料番号: 4.2.2.3-5） 15
2.1.1.3 ミロガバリンの in vitro 血球移行性（添付資料番号: 4.2.2.3-6） 15
2.1.2 代謝 15
2.1.2.1 ヒト肝ミクロソームによるミロガバリンの代謝（添付資料番号: 5.3.2.2-1） 15
2.1.2.2 ミロガバリンの代謝に関与するウリジン二リン酸-グルクロン酸転移酵素分子種の同定（添付資料番号: 5.3.2.2-2） 16
2.1.3 薬物動態学的薬物相互作用 17
2.1.3.1 有機アニオントランスポーター及び有機カチオントランスポーターによるミロガバリンの輸送（添付資料番号: 5.3.2.2-3） 17
2.1.3.2 H^+／有機カチオンアンチポーターによるミロガバリンの輸送（添付資料番号: 5.3.2.2-4） 17
2.1.3.3 ミロガバリンによる薬物トランスポーターの阻害作用（添付資料番号: 5.3.2.2-5） 18
2.1.3.4 ミロガバリンによる H^+／有機カチオンアンチポーターの阻害作用（添付資料番号: 5.3.2.2-6） 18
2.1.3.5 ミロガバリンによるチトクローム P450 阻害作用（添付資料番号: 5.3.2.2-7） 18
2.1.3.6 ミロガバリンによるチトクローム P450 誘導作用（添付資料番号: 5.3.2.2-8） 19
2.2 健康成人を対象とした試験 19
2.2.1 米国 P1 単回投与試験（添付資料番号: 5.3.3.1-1［参考資料］） 19

2.2.2　米国 P1 高齢者反復投与試験（添付資料番号: 5.3.3.3-3［参考資料］）.....22
2.2.3　英国 P1 民族差 PK 試験（添付資料番号: 5.3.3.3-1）.....26
2.2.4　米国マスバランス試験（添付資料番号: 5.3.3.1-2［参考資料］）.....28
2.3　薬物動態に及ぼす内因性要因を評価した試験.....29
2.3.1　米国 P1 高齢者反復投与試験（添付資料番号: 5.3.3.3-3［参考資料］）.....29
2.3.2　英国 P1 民族差 PK 試験（添付資料番号: 5.3.3.3-1）.....29
2.3.3　日本腎機能障害 PK 試験（添付資料番号: 5.3.3.3-2）.....29
2.3.4　欧州腎機能障害 PK 試験（添付資料番号: 5.3.3.3-4［参考資料］）.....31
2.3.5　米国肝機能障害 PK 試験（添付資料番号: 5.3.3.3-5［参考資料］）.....33
2.4　薬物動態に及ぼす外因性要因を評価した試験.....34
2.4.1　英国食事の影響試験（添付資料番号: 5.3.1.1-1［参考資料］）.....34
2.4.2　米国市販予定製剤食事の影響試験（添付資料番号: 5.3.1.1-2［参考資料］）.....34
2.4.3　オランダエタノール DDI 試験（添付資料番号: 5.3.3.4-1［参考資料］）.....34
2.4.4　英国ロラゼパム DDI 試験（添付資料番号: 5.3.3.4-2［参考資料］）.....35
2.4.5　オランダゾルピデム DDI 試験（添付資料番号: 5.3.3.4-3［参考資料］）.....35
2.4.6　米国トラマドール DDI 試験（添付資料番号: 5.3.3.4-4［参考資料］）.....36
2.4.7　インドメトホルミン DDI 試験（添付資料番号: 5.3.3.4-5［参考資料］）.....36
2.4.8　米国プロベネシド／シメチジン DDI 試験（添付資料番号: 5.3.3.4-6［参考資料］）.....36
2.5　母集団薬物動態解析（添付資料番号: 5.3.3.5-1）.....37
2.6　薬力学試験.....38
2.6.1　米国 Pain model 試験（添付資料番号: 5.3.4.1-2［参考資料］）.....38
2.6.2　米国 Thorough QTc 試験（添付資料番号: 5.3.4.1-1）.....39
2.6.3　米国薬物乱用可能性試験（ジアゼパム陽性対照）（添付資料番号: 5.3.4.1-3［参考資料］）.....39
2.6.4　米国薬物乱用可能性試験（プレガバリン陽性対照）（添付資料番号: 5.3.4.1-4［参考資料］）.....40
3.　全試験を通しての結果の比較と解析.....41
3.1　健康成人での薬物動態.....41
3.1.1　吸収.....41
3.1.2　分布.....41
3.1.3　代謝.....42
3.1.4　排泄.....42
3.1.5　代謝物の薬物動態.....42
3.2　薬物動態に及ぼす内因性要因.....43
3.2.1　薬物動態に及ぼす体重の影響.....43
3.2.2　高齢者での薬物動態.....43

3.2.3　薬物動態に及ぼす性別の影響 43
3.2.4　薬物動態の民族差 43
3.2.5　腎機能障害者での薬物動態 43
3.2.6　肝機能障害者での薬物動態 48
3.3　薬物動態に及ぼす外因性要因 49
3.3.1　薬物動態に及ぼす食事の影響 49
3.3.2　併用薬がミロガバリンの薬物動態に及ぼす影響 49
3.4　ミロガバリンが併用薬の薬物動態に及ぼす影響 51
3.5　患者での母集団薬物動態解析 51
3.5.1　母集団薬物動態解析対象データ 51
3.5.2　母集団薬物動態解析モデルの構築 52
3.5.3　解析結果 53
3.6　曝露-応答解析 56
3.6.1　曝露-応答解析対象データ 56
3.6.2　曝露-応答解析モデルの構築 57
3.6.3　解析結果 58
3.7　薬力学プロファイル 58
3.7.1　健康成人での薬力学プロファイル 58
3.7.1.1　疼痛モデル試験での薬力学プロファイル 58
3.7.1.2　心電図 QT/QTc 間隔に及ぼす影響 58
3.7.2　患者での薬力学プロファイル 59
3.7.3　薬物乱用可能性試験 59
3.7.4　ミロガバリンと併用薬の薬力学的相互作用 59
4.　特別な試験 60
5.　付録 60

略語一覧

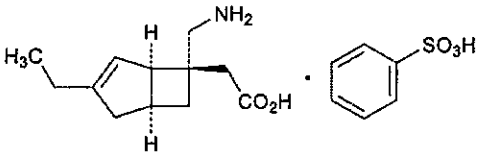
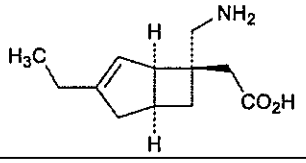
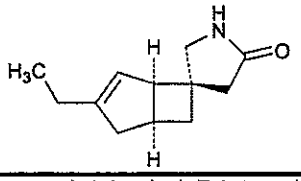
略語	略していない表現（英）	略していない表現（日）
Ae_{0-a}	cumulative amount of compound excreted into urine up to time *a*	投与後 *a* までの累積尿中排泄量
ALT（GPT）	L-alanine aminotransferase (glutamic pyruvic acid transaminase)	アラニンアミノトランスフェラーゼ（グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ）
AST（GOT）	L-aspartate aminotransferase (glutamic oxaloacetic acid transaminase)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（グルタミン酸オキザ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-a}	area under the plasma concentration-time curve up to time *a*	投与後 *a* 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
AUCtau	area under the plasma concentration-time curve during dosing interval	投与間隔ごとの血漿中濃度－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 *a* min	最初の *a* 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
BCRP	breast cancer resistance protein	乳がん耐性タンパク
BMI	body mass index	体格指数
Cavg	average plasma concentration	平均血漿中濃度
Cavg,ss	average plasma concentration at steady state	定常状態における平均血漿中濃度
cDNA	complementary DNA	相補鎖 DNA
CFF	critical flicker fusion	臨界融合頻度
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
CLr_{0-a}	renal clearance up to time *a*	投与後 *a* までの腎クリアランス
CLss/F	apparent total body clearance at steady state	定常状態における見かけの全身クリアランス
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
Cmin	minimum plasma concentration	最低血漿中濃度
Cmin,ss	minimum plasma concentration at steady state	定常状態における最低血漿中濃度
CPT-IP	continuous performance test-identical pairs version	—
C-SSRS	Columbia-Suicide Severity Rating Scale	コロンビア自殺評価スケール
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450

略語	略していない表現（英）	略していない表現（日）
DDI	drug-drug interaction	薬物相互作用
ΔQTcF	change from baseline QTcF	QTcF のベースラインからの変化量
ΔΔQTcF	placebo-corrected change from baseline QTcF	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
DPNP	pain associated with diabetic peripheral neuropathy	糖尿病性末梢神経障害性疼痛
DSST	digit symbol substitution test	数字符号置換検査
Emax	maximum effect	最大効果
Emin	minimum effect	最小効果
ESS	Epworth sleepiness scale	—
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
Fe_{0-a}	cumulative percentage of dose excreted into urine up to time *a*	投与後 *a* までの累積尿中排泄率
FOCE-I	First-Order Conditional Estimation with Interaction	—
HEK	human embryonic kidney	ヒト胎児腎臓
IC_{50}	half maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
Ka	first-order absorption rate constant	1 次吸収速度定数
LARS	line analog rating scale	—
MATE	multidrug and toxin extrusion	H^+／有機カチオンアンチポーター
MDCK	Madin-Darby canine kidney	メイディン・ダービー・イヌ腎臓
mITT	modified intent-to-treat	—
mRNA	messenger RNA	メッセンジャーRNA
MRTinf	mean residence time up to infinity	無限大時間までの平均滞留時間
NADPH	nicotinamide adenine dinucleotide phosphate	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
NA	not applicable	該当なし
NC	not calculated	算出せず
NE	not estimated	推定せず
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
%SEM	standard error of the mean expressed as a percentage	平均値のパーセント標準誤差
P-gp	P-glycoprotein	P 糖タンパク
PHN	post-herpetic neuralgia	帯状疱疹後神経痛
PIB	powder in bottle	瓶入り粉末製剤
PK	pharmacokinetics	薬物動態
POMS	profile of mood states	—
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
Q/F	apparent intercompartmental clearance	見かけのコンパートメント間クリアランス
QTcF	corrected QT interval using Fridericia's formula	Fridericia 法により補正した QT 間隔
Robs	observed cumulative coefficient	累積係数
SD	standard deviation	標準偏差
ss	steady state	定常状態
TEmax	time to Emax	Emax までの時間
TFA	trifluoroacetic acid	トリフルオロ酢酸
Tlag	absorption lag time	吸収ラグタイム

略語	略していない表現（英）	略していない表現（日）
Tmax	time to reach maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
Tmax,ss	time to reach maximum plasma concentration at steady state	定常状態における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
UDPGA	uridine 5'-diphosphate-glucuronic acid	ウリジン二リン酸-グルクロン酸
UGT	uridine 5'-diphosphate-glucuronosyltransferase	ウリジン二リン酸-グルクロン酸転移酵素
VAS	visual analog scale	視覚アナログ尺度
Vc	central volume of distribution	中心コンパートメント分布容積
Vc/F	apparent central volume of distribution	見かけの中心分布容積
Vp	peripheral volume of distribution	末梢コンパートメント分布容積
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
Vz/Fss	apparent volume of distribution based on the terminal phase at steady state	定常状態における見かけの終末相分布容積

－: 該当する表記なし

化合物一覧

一般名	化学名	構造式
ミロガバリンベシル酸塩	[(1*R*,5*S*,6*S*)-6-(Aminomethyl)-3-ethylbicyclo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]acetic acid monobenzenesulfonate	
ミロガバリン	[(1*R*,5*S*,6*S*)-6-(Aminomethyl)-3-ethylbicyclo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]acetic acid	
A204-4455（代謝物）	(1*R*,5*S*,6*S*)-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. 背景及び概観

ミロガバリンベシル酸塩（以下、ミロガバリン）の臨床薬理の評価の概要を以下に示す。

1.1 ヒト生体試料を用いた試験

ヒト生体試料を用いて、血漿タンパク結合率及び赤血球移行率、並びに代謝経路を検討した。また、薬物動態学的薬物相互作用として、腎分泌に関与するトランスポーター、各種トランスポーターに対する阻害能、並びにチトクローム P450（cytochrome P450: CYP）分子種に対する阻害能及び誘導能を検討した。

ヒト生体試料を用いた試験の一覧を表 2.7.2.1-1 に示す。

表 2.7.2.1-1 ヒト生体試料を用いた試験一覧

添付資料番号	用いた ヒト生体試料	試験内容	資料区分
分布			
4.2.2.3-4	血漿	ミロガバリンの血漿タンパク結合率の測定	評価
4.2.2.3-5	血漿	代謝物の血漿タンパク結合率の測定	評価
4.2.2.3-6	血液	ミロガバリンの血球移行率の測定	評価
代謝			
5.3.2.2-1	肝ミクロソーム	ヒト肝ミクロソームを用いた代謝物の構造解析	評価
5.3.2.2-2	昆虫細胞発現系由来酵素	ミロガバリンの代謝に関与する UGT 分子種の検討	評価
薬物動態学的薬物相互作用			
5.3.2.2-3	HEK293T 細胞	ミロガバリンの輸送に関与する各種薬物トランスポーター（OAT 及び OCT 分子種）の検討	評価
5.3.2.2-4	MDCKII 細胞	ミロガバリンの腎分泌に関与するトランスポーター（MATE）の方向性輸送の検討	評価
5.3.2.2-5	S_2、HEK293、Caco-2 細胞	ミロガバリンの各種薬物トランスポーター（OAT、OCT、OATP、P-gp、BCRP）に対する阻害作用の検討	評価
5.3.2.2-6	MDCKII 細胞	ミロガバリンの MATE に対する阻害作用の検討	評価
5.3.2.2-7	肝ミクロソーム	ミロガバリンの CYP 分子種の代謝活性阻害の検討	評価
5.3.2.2-8	新鮮肝細胞	ミロガバリンの CYP 分子種の誘導作用の検討	評価

1.2 臨床薬物動態試験

薬物動態及び薬力学を評価した臨床薬理試験の一覧を表 2.7.2.1-2 に示す。

1.2.1 健康成人を対象とした薬物動態評価

健康成人でのミロガバリンの薬物動態は、米国健康成人を対象とした第 I 相単回経口投与試験（治験実施計画書番号 DS5565-A-U101、試験略名「米国 P1 単回投与試験」、以下同順）、米国健康高齢被験者を対象とした第 I 相反復経口投与試験（DS5565-A-U104、「米国 P1 高齢者反復投与試験」）、日本人、韓国人、中国人、及び白人健康成人を対象とした第 I 相民族差検討、単回経口並びに反復経口投与試験（DS5565-A-E103、「英国 P1 民族差 PK 試験」）で評

価した。

ヒトにおけるマスバランスは、健康成人男性を対象に［^{14}C］標識ミロガバリンを単回経口投与し、血漿中及び全血中の薬物動態、尿及び糞便中への回収率、並びに代謝物のプロファイルを評価した（DS5565-A-U110、「米国マスバランス試験」）。

1.2.2　末梢性神経障害性疼痛患者を対象とした薬物動態評価

末梢性神経障害性疼痛患者を対象とした5試験で、血漿中ミロガバリン濃度を測定した。米国で実施した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（DS5565-A-U201、「米国DPNP P2試験」）では、投与1～4週目及び投与終了日（投与5週目）／中止日に血漿中ミロガバリン濃度を測定した。日本を含むアジア地域で実施した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（DS5565-A-J202、「日亜DPNP P2試験」）では、投与1、3、及び5週目、並びに投与終了日（投与7週目）／中止日に血漿中ミロガバリン濃度を測定した。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（DS5565-A-J303、「日亜DPNP P3試験（DB期）」）及び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（DS5565-A-J304、「日亜PHN P3試験（DB期）」）では、投与1、2、6、及び10週目、並びに投与終了日（投与14週目）／中止日に血漿中ミロガバリン濃度を測定した。日亜DPNP P3試験（DB期）及び日亜PHN P3試験（DB期）では、少なくとも1回は投与後4時間以内に採血した。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（DS5565-A-J313、「日本DPNP/PHN腎機能障害安全性試験」）では、投与1、2、4、及び6週目に血漿中ミロガバリン濃度を測定した。

これらの5試験で得られた血漿中ミロガバリン濃度データは、ミロガバリンの母集団薬物動態（population pharmacokinetics: PPK）解析に用いた（1.2.5）。

1.2.3　薬物動態に及ぼす内因性要因の評価

ミロガバリンの薬物動態に及ぼす内因性要因として、年齢、民族差、腎機能、肝機能について臨床試験を実施した。

高齢者での薬物動態は、55歳以上75歳以下の高齢被験者を対象とした米国P1高齢者反復投与試験で評価した。薬物動態の民族差は、英国P1民族差PK試験で日本人、韓国人、中国人、及び白人のミロガバリンの薬物動態を比較し、評価した。

ミロガバリンは主に尿中に排泄されるため、腎機能がミロガバリンの薬物動態に及ぼす影響を、正常腎機能者、軽度腎機能障害者、中等度腎機能障害者、重度腎機能障害者、及び血液透析を要する末期腎不全患者を対象に実施した単回経口投与試験2試験で評価した（DS5565-A-J115、「日本腎機能障害PK試験」、及びDS5565-A-E106、「欧州腎機能障害PK試験」）。

肝機能の影響は、正常肝機能者、軽度肝機能障害者、及び中等度肝機能障害者を対象に実施した単回経口投与試験（DS5565-A-U120、「米国肝機能障害PK試験」）で評価した。

1.2.4　薬物動態に及ぼす外因性要因の評価

ミロガバリンの薬物動態に及ぼす外因性要因として、食事の影響、中枢神経抑制作用を有する薬剤やエタノールとの併用、並びに各種トランスポーター・代謝酵素の基質又は阻害剤との併用について臨床試験を実施した。

ミロガバリンの薬物動態に対する食事の影響は、英国健康成人を対象とした単回経口投与試験（DS5565-A-E105、「英国食事の影響試験」）及び米国健康成人を対象とした市販予定製剤での単回経口投与試験（DS5565-A-U116、「米国市販予定製剤食事の影響試験」）で評価した。成績の概要は「2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要」に記載した。

ミロガバリンの服用により、浮動性めまい、傾眠などの中枢神経抑制に関連する副作用発現の可能性があることから、健康成人を対象にエタノール（DS5565-A-E107、「オランダエタノール DDI 試験」）、ロラゼパム（DS5565-A-E108、「英国ロラゼパム DDI 試験」）、ゾルピデム（DS5565-A-E109、「オランダゾルピデム DDI 試験」）、又はトラマドール（DS5565-A-U111、「米国トラマドール DDI 試験」）をそれぞれ併用したときのミロガバリンの薬物動態への影響を検討した。

また、ヒト生体試料を用いた in vitro 試験の結果から、ミロガバリンは有機アニオントランスポーター（organic anion transporter: OAT）1、OAT3、有機カチオントランスポーター（organic cation transporter: OCT）2、H^+／有機カチオンアンチポーター（multidrug and toxin extrusion: MATE）1、及び MATE2-K の基質となることが示唆され（2.1.3.1、2.1.3.2）、ウリジン二リン酸-グルクロン酸転移酵素（uridine 5'-diphosphate-glucuronosyltransferase: UGT）1A3、UGT1A4、UGT1A9、UGT2B4、UGT2B7、及び UGT2B17 によって代謝されることが確認された（2.1.2.2）。臨床試験では、健康成人を対象に、OCT2 の基質であり糖尿病性末梢神経障害性疼痛患者で併用される可能性が高いメトホルミン（DS5565-A-E114、「インドメトホルミン DDI 試験」）、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（DS5565-A-U117、「米国プロベネシド／シメチジン DDI 試験」）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した。

1.2.5　母集団薬物動態解析及び曝露-応答解析

ミロガバリンの PPK 解析では、末梢性神経障害性疼痛患者を対象とした 5 試験（米国 DPNP P2 試験、日亜 DPNP P2 試験、日亜 DPNP P3 試験（DB 期）、日亜 PHN P3 試験（DB 期）、日本 DPNP/PHN 腎機能障害安全性試験）、及び臨床薬理試験 14 試験（米国 P1 単回投与試験、米国 Pain model 試験、英国 P1 民族差 PK 試験、米国 P1 高齢者反復投与試験、英国食事の影響試験、欧州腎機能障害 PK 試験、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、日本腎機能障害 PK 試験、米国市販予定製剤食事の影響試験、米国プロベネシド／シメチジン DDI 試験［DDI 試験はミロガバリン単独投与群のデータのみを使用］）で得られた血漿中ミロガバリン濃度を用いて PPK モデルを構築し、ミロガバリンの薬物動態に対する内因性要因及び外因性要因の影響を評価した。また、PPK モデルを用いたシミュレーションに基づき、

腎機能障害を有する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・用量を設定した。

ミロガバリンの有効性に関する曝露-応答解析では、末梢性神経障害性疼痛患者を対象とした4試験（米国 DPNP P2 試験、日亜 DPNP P2 試験、日亜 DPNP P3 試験（DB 期）、日亜 PHN P3 試験（DB 期））で得られた疼痛スコアを用いて曝露-応答モデルを構築した。曝露指標には、PPK モデルの最終モデルを用いて経験ベイズ推定値により求めた被験者及び初回投与後経過時間（日）ごとの Cmax、Cmin、及び Cavg を使用し、曝露-応答モデルのパラメータを推定するとともに、内因性要因及び外因性要因の影響を評価した。

ミロガバリンの安全性に関する曝露-応答解析では、末梢性神経障害性疼痛患者を対象とした5試験（米国 DPNP P2 試験、日亜 DPNP P2 試験、日亜 DPNP P3 試験（DB 期）、日亜 PHN P3 試験（DB 期）、日本 DPNP/PHN 腎機能障害安全性試験）で得られた特定の有害事象（傾眠、浮動性めまい、末梢性浮腫、及び体重増加）を用いて曝露-応答モデルを構築した。曝露指標には、PPK モデルの最終モデルを用いて経験ベイズ推定値により求めた被験者及び初回投与後経過時間（日）ごとの Cmax、Cmin、及び Cavg を使用し、曝露-応答モデルのパラメータを推定するとともに、内因性要因及び外因性要因の影響を評価した。

1.3　薬力学試験

健康成人を対象とした試験（米国 P1 単回投与試験、米国 P1 高齢者反復投与試験、及び英国 P1 民族差 PK 試験）では、薬力学的指標として鎮静、注意力、めまい、運動失調等に対するミロガバリンの影響を評価した。また、薬物動態に及ぼす外因性要因の影響を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、及び米国トラマドール DDI 試験でも同様の薬力学的指標を評価した。

ミロガバリンの主薬理作用を確認する目的で健康成人を対象とした疼痛モデル試験（DS5565-A-U102、「米国 Pain model 試験」）を実施し、カプサイシンの皮内投与により誘発された疼痛に対するミロガバリンの薬力学的効果を、類薬のプレガバリン及びプラセボと比較した。

また、健康成人を対象とした thorough QT/QTc 試験を実施し、ミロガバリンの心電図 QT/QTc 間隔に及ぼす影響を評価した（DS5565-A-U112、「米国 Thorough QTc 試験」）。

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評価試験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（DS5565-A-U113、「米国薬物乱用可能性試験（ジアゼパム陽性対照）」、及び DS5565-A-U119、「米国薬物乱用可能性試験（プレガバリン陽性対照）」）。

表 2.7.2.1-2　臨床薬理試験一覧（1/3）

治験実施計画書番号 添付資料番号	試験課題名 （試験略名）	対象被験者	実施国	資料区分
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）	健康成人男女	英国	参考
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）	健康成人男女	米国	参考
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）	健康成人男女	米国	参考
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）	健康成人男性	米国	参考
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）	健康成人男女	英国	評価
DS5565-A-J115 5.3.3.3-2	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）	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-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）	健康高齢男女	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）	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
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）	正常肝機能者、軽度～中等度肝機能障害者	米国	参考

表 2.7.2.1-2　臨床薬理試験一覧（2/3）

治験実施計画書番号 添付資料番号	試験課題名 （試験略名）	対象被験者	実施国	資料区分
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）	健康成人男女	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）	健康成人男女	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）	健康成人男女	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）	健康成人男女	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）	健康成人男性	インド	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）	健康成人男女	米国	参考
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）	健康成人男女	米国	評価
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）	健康成人男性	米国	参考

表 2.7.2.1-2　臨床薬理試験一覧（3/3）

治験実施計画書番号 添付資料番号	試験課題名 （試験略名）	対象被験者	実施国	資料区分
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））	乱用目的での 多剤乱用経験者	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））	乱用目的での 多剤乱用経験者	米国	参考

2. 個々の試験結果の要約

2.1 ヒト生体試料を用いた試験

2.1.1 分布

2.1.1.1 ミロガバリンの in vitro 血漿タンパク結合（添付資料番号: 4.2.2.3-4）

ヒト血漿（n＝3）に［^{14}C］標識ミロガバリン（最終濃度: 0.1、1、10 μg/mL）を添加し、超遠心法により血漿タンパクに対する結合率を測定した。

ミロガバリンの血漿タンパク結合率は 23.4%～25.5%であり、濃度によらず同程度であった。

2.1.1.2 A204-4455 の in vitro 血漿タンパク結合（添付資料番号: 4.2.2.3-5）

ヒト血漿（n＝3）にミロガバリンのラクタム体代謝物である A204-4455（最終濃度: 10、30、300 ng/mL）を添加し、迅速平衡透析法により血漿タンパクに対する結合率を測定した。

A204-4455 の血漿タンパク結合率は 75.0%～82.7%であり、濃度によらず同程度であった。

2.1.1.3 ミロガバリンの in vitro 血球移行性（添付資料番号: 4.2.2.3-6）

ヒト血液（n＝3）に［^{14}C］標識ミロガバリン（最終濃度: 0.1、1、10 μg/mL）を添加し、血球と血漿を分離後、血球移行率を測定した。

ミロガバリンの血球移行率は 35.5%～37.3%、血液／血漿中放射能濃度比は 0.85～0.87 であり、いずれも濃度によらず同程度であった。

2.1.2 代謝

2.1.2.1 ヒト肝ミクロソームによるミロガバリンの代謝（添付資料番号: 5.3.2.2-1）

ミロガバリンの代謝経路を推定するために、ヒト肝ミクロソームを用いて CYP による酸化反応及び UGT によるグルクロン酸抱合反応による代謝物を検討した。ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸（nicotinamide adenine dinucleotide phosphate: NADPH）生成系存在下でヒト肝ミクロソームを［^{14}C］標識ミロガバリンとインキュベーションし、CYP による代謝物を検出した。また、ウリジン二リン酸-グルクロン酸（uridine 5'-diphosphate-glucuronic acid: UDPGA）存在下でヒト肝ミクロソームを［^{14}C］標識ミロガバリンとインキュベーションし、UGT による代謝物を検出した。グルクロン酸抱合体を安定化させる 0.1%トリフルオロ酢酸（trifluoroacetic acid: TFA）を添加又は非添加のアセトニトリルを加えて反応を停止させた。

NADPH 生成系存在下では代謝物は検出されず、CYP による代謝は受けないことが示唆された。一方、UDPGA 存在下の TFA 添加試料では、A204-4455、ミロガバリンのアシルグルクロン酸抱合体、及び *N*-グルクロン酸抱合体の開環型異性体（推定）が検出された。また、UDPGA 存在下の TFA 非添加試料では、A204-4455 と *N*-グルクロン酸抱合体の開環型異性体は検出されたが、アシルグルクロン酸抱合体は検出されなかった。

代謝物の構造に基づき、ヒト肝ミクロソームでのミロガバリンの代謝経路として２つのグルクロン酸抱合代謝経路が推定された（図 2.7.2.2-1）。アシルグルクロン酸抱合反応による

アシルグルクロン酸抱合体の生成と *N*-グルクロン酸抱合反応による *N*-グルクロン酸抱合体（推定される中間代謝物）の生成は、ともにミロガバリンの代謝経路の初発反応と考えられた。アシルグルクロン酸抱合体からの代謝経路は、非酵素的なラクタム化による A204-4455 生成と確認され、アシルグルクロン酸抱合体は TFA の存在下で安定化すると考えられた。*N*-グルクロン酸抱合体からの代謝経路は、*N*-グルクロン酸抱合体のアマドリ転位による *N*-グルクロン酸抱合体の開環型異性体生成と推定された。

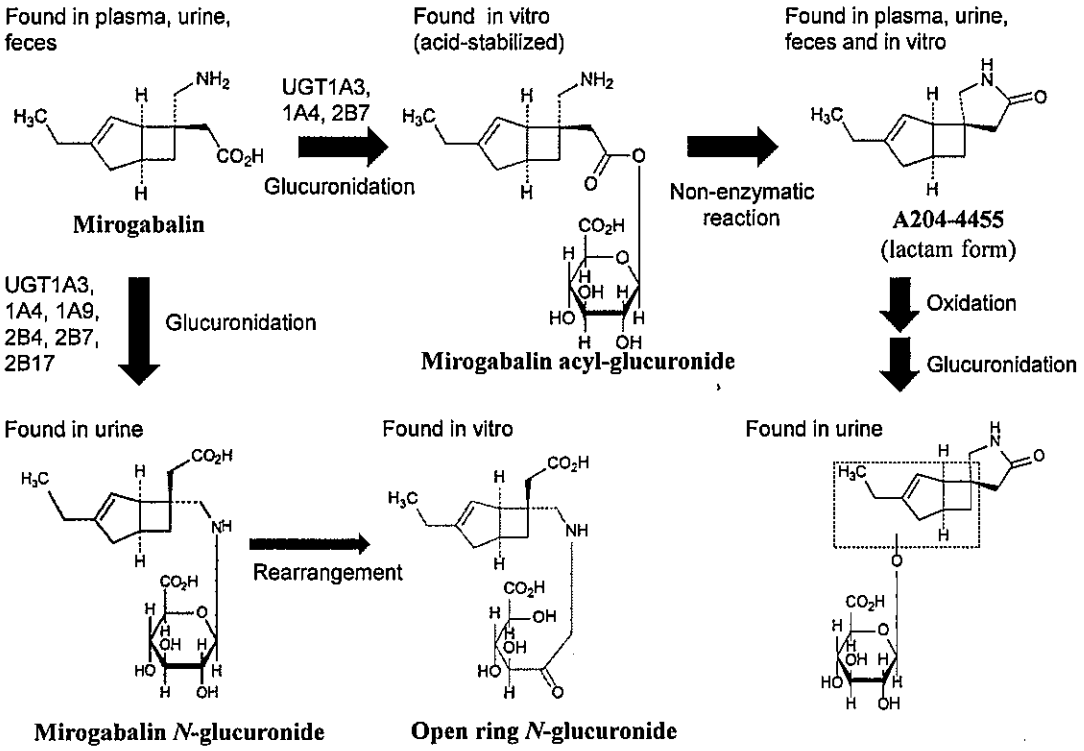
2.1.2.2　ミロガバリンの代謝に関与するウリジン二リン酸-グルクロン酸転移酵素分子種の同定（添付資料番号: 5.3.2.2-2）

ミロガバリンのグルクロン酸抱合反応に関与する UGT 分子種を検討した。UGT 各種分子種（UGT1A1、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A6、UGT1A7、UGT1A8、UGT1A9、UGT1A10、UGT2B4、UGT2B7、UGT2B10、UGT2B15、及び UGT2B17）のヒト cDNA を強制発現させた昆虫細胞由来の酵素と [^{14}C] 標識ミロガバリンを、UDPGA 存在下でインキュベーションし、生成した代謝物を検討した。

UGT1A3、UGT1A4、及び UGT2B7 では、A204-4455、アシルグルクロン酸抱合体、及び *N*-グルクロン酸抱合体の開環型異性体（推定）が検出された。また、UGT1A9、UGT2B4、及び UGT2B17 では *N*-グルクロン酸抱合体の開環型異性体のみが検出された。UGT1A1、UGT1A6、UGT1A7、UGT1A8、UGT1A10、UGT2B10、及び UGT2B15 では代謝物は検出されなかった。

代謝物の構造に基づき、ヒト UGT によるミロガバリンの代謝経路として、2 つのグルクロン酸抱合代謝経路を推定した（図 2.7.2.2-1）。アシルグルクロン酸抱合体を生成する代謝に UGT1A3、UGT1A4、及び UGT2B7 が関与していること、*N*-グルクロン酸抱合体（*N*-グルクロン酸抱合体の開環型異性体を生成する中間代謝物と推定）を生成する代謝には UGT1A3、UGT1A4、UGT1A9、UGT2B4、UGT2B7、及び UGT2B17 が関与していることが示唆された。

図 2.7.2.2-1　ミロガバリンの推定代謝経路



2.1.3　薬物動態学的薬物相互作用

2.1.3.1　有機アニオントランスポーター及び有機カチオントランスポーターによるミロガバリンの輸送（添付資料番号: 5.3.2.2-3）

OAT1、OAT3、及び OCT2 を発現させたヒト胎児腎臓（human embryonic kidney: HEK）293T 細胞と［^{3}H］標識ミロガバリンを用いて、OAT1、OAT3、及び OCT2 特異的阻害剤の存在下及び非存在下で OAT1、OAT3、及び OCT2 を介したミロガバリンの取り込み輸送能を検討した。

ミロガバリンの輸送活性比（トランスポーター発現細胞への取り込みクリアランス／コントロール細胞への取り込みクリアランス）は、OAT1 発現細胞で 4.18、OAT3 発現細胞で 4.20、OCT2 発現細胞で 2.36 であった。これらの輸送活性は、特異的阻害剤の添加により阻害された。以上より、ミロガバリンは OAT1、OAT3、及び OCT2 の基質となることが示唆された。

2.1.3.2　H^+／有機カチオンアンチポーターによるミロガバリンの輸送（添付資料番号: 5.3.2.2-4）

ヒト MATE1 及びヒト OCT2 を共発現させたメイディン・ダービー・イヌ腎臓（Madin-Darby canine kidney: MDCK）II 細胞、並びにヒト MATE2-K 及びヒト OCT2 を共発現させた MDCKII 細胞をそれぞれ単層培養し、［^{3}H］標識ミロガバリンを加え、透過係数を算出してミロガバリンの方向性輸送を検討した。いずれの細胞でも、ミロガバリンの基底膜側（B）から刷子

縁膜側（A）への透過係数（B→A）は逆向き（A→B）より高く、A→B に対する B→A の比は MATE1/OCT2 発現細胞で 1.81、MATE2-K/OCT2 発現細胞で 2.50 であった。以上より、ミロガバリンは MATE1、MATE2-K の基質となることが示唆された。

2.1.3.3　ミロガバリンによる薬物トランスポーターの阻害作用（添付資料番号: 5.3.2.2-5）

ヒト OAT1 もしくは OAT3 を発現させた S_2 細胞、又はヒト OCT1、OCT2、有機アニオン輸送ポリペプチド（organic anion transporting polypeptide: OATP）1B1、もしくは OATP1B3 を発現させた HEK293 細胞に［^{3}H］標識ミロガバリン（最終濃度: 1～100 μmol/L）を加え、各トランスポーターを介した特異的基質の取り込みに対するミロガバリンの阻害作用を検討した。また、単層培養した Caco-2 細胞に［^{3}H］標識ミロガバリン（最終濃度: 1～100 μmol/L）を加え、P 糖タンパク（P-glycoprotein: P-gp）及び乳がん耐性タンパク（breast cancer resistance protein: BCRP）に対するミロガバリンの阻害作用を検討した。

OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、P-gp、及び BCRP に対するミロガバリンの 50%阻害濃度（half maximal inhibitory concentration: IC_{50}）値は、100 μmol/L より大きかった。したがって、ミロガバリンは、これらの薬物トランスポーターの輸送活性に影響を及ぼさないことが示唆された。

2.1.3.4　ミロガバリンによる H^+／有機カチオンアンチポーターの阻害作用（添付資料番号: 5.3.2.2-6）

ヒト MATE1 又は MATE2-K を発現させた MDCKII 細胞にミロガバリン（最終濃度: 1～100 μmol/L）を加え、トランスポーターの基質（メトホルミン）とインキュベーションし、MATE1 及び MATE2-K を介したメトホルミンの輸送に対するミロガバリンの阻害作用を検討した。

ミロガバリンは、MATE1 及び MATE2-K を介したメトホルミンの輸送を阻害せず、MATE1 及び MATE2-K に対するミロガバリンの IC_{50} 値は 100 μmol/L より大きかった。したがって、ミロガバリンは、MATE1 及び MATE2-K の輸送活性に影響を及ぼさないことが示唆された。

2.1.3.5　ミロガバリンによるチトクローム P450 阻害作用（添付資料番号: 5.3.2.2-7）

ヒト肝ミクロソームにミロガバリン（最終濃度: 0.3～100 μmol/L）を加え、9 種類の CYP 分子種（CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、及び CYP3A4）の特異的代謝活性に対するミロガバリンの直接的阻害作用を検討した。また、ヒト肝ミクロソームとミロガバリン（最終濃度: 0.3～100 μmol/L）を 30 分間プレインキュベーションしてから、ミロガバリンの時間依存的阻害作用を検討した。

CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、及び CYP3A4 に対するミロガバリンの IC_{50} 値は 100 μmol/L より大きく、ミロガバリンはこれらの CYP 分子種に対して直接的阻害作用を示さなかった。また、これらの CYP 分子種に対する時間依存的阻害作用も認められなかった。

2.1.3.6　ミロガバリンによるチトクローム P450 誘導作用（添付資料番号: 5.3.2.2-8）

ヒト新鮮肝細胞の初代培養（n＝3）にミロガバリン（最終濃度: 0.1～100 μmol/L）を加え、72 時間インキュベーションした後、CYP1A2、CYP2B6、及び CYP3A4 の mRNA 量と特異的代謝活性を測定し、ミロガバリンの CYP 誘導作用を検討した。

ミロガバリンは 100 μmol/L まで CYP1A2、CYP2B6、及び CYP3A4 の mRNA の発現及び酵素活性を誘導しなかった。

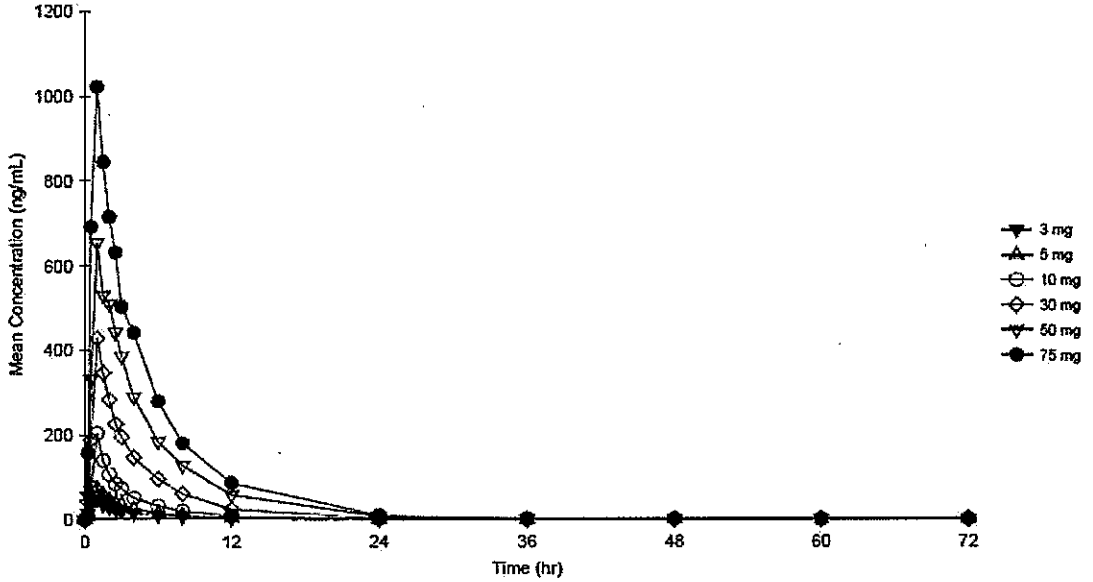
2.2　健康成人を対象とした試験

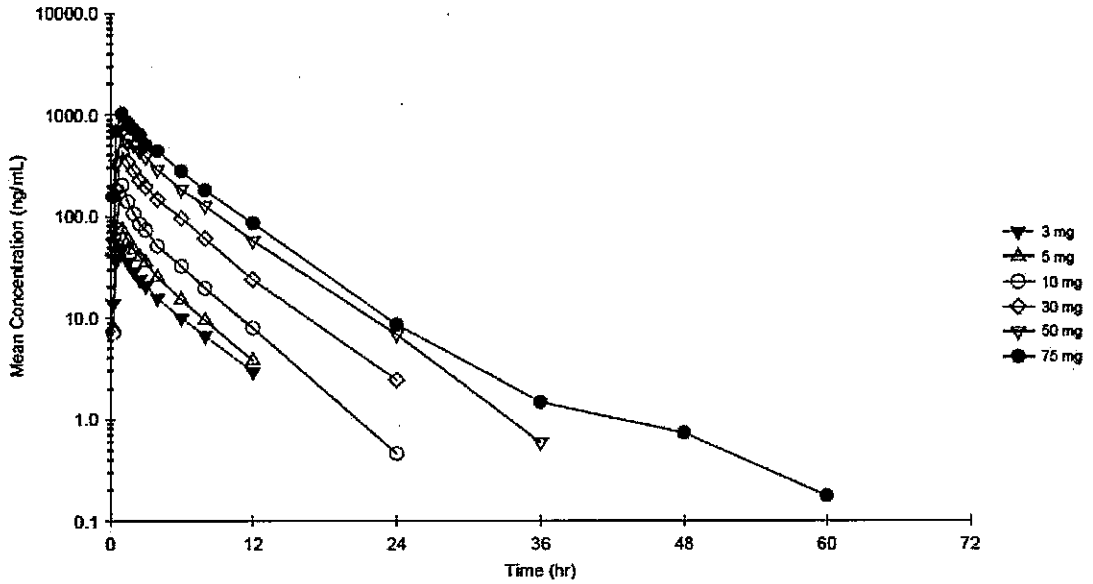
2.2.1　米国 P1 単回投与試験（添付資料番号: 5.3.3.1-1［参考資料］）

健康成人（ミロガバリン投与 36 名、プラセボ投与 12 名）を対象として、3～75 mg のミロガバリンを各群 6 名に単回経口投与したときの薬物動態及び薬力学を検討した。ミロガバリンの平均血漿中濃度推移を図 2.7.2.2-2 に、ミロガバリンの血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-1 に示す。

ミロガバリンの単回経口投与後、ミロガバリンの血漿中濃度は速やかに Cmax に到達し、いずれの投与群でも Tmax の中央値は 1.00 時間であった。また、ミロガバリンの平均血漿中濃度は、投与量の増加に伴い上昇した。ミロガバリンの Cmax、AUClast、及び AUCinf の算術平均値は、投与量の増加に伴い上昇した。$T_{1/2}$ の算術平均値は 2.96～4.94 時間であり、ミロガバリンは血漿中から速やかに消失した。見かけの全身クリアランス（apparent total body clearance after oral administration: CL/F）及び見かけの終末相分布容積（apparent volume of distribution based on the terminal phase: Vz/F）の算出平均値は、いずれの投与群でも概ね同程度であった。線形回帰モデルを用いて AUCinf、AUClast、及び Cmax の用量比例性を検討したところ、Cmax 及び AUCinf は投与量に比例して上昇することが示された。

図 2.7.2.2-2　ミロガバリンの平均血漿中濃度推移





Source: 治験総括報告書（DS5565-A-U101） Table 15.4.1～Table 15.4.6 から作成

表 2.7.2.2-1　ミロガバリンの血漿中薬物動態パラメータ

項目（単位）		ミロガバリン					
		3 mg 群 (n＝6)	5 mg 群 (n＝6)	10 mg 群 (n＝6)	30 mg 群 (n＝6)	50 mg 群 (n＝6)	75 mg 群 (n＝6)
Tmax（h）	中央値 (最小値, 最大値)	1.00 (0.50, 1.00)	1.00 (0.50, 2.00)	1.00 (1.00, 1.50)	1.00 (1.00, 1.50)	1.00 (1.00, 2.00)	1.00 (1.00, 1.50)
Cmax（ng/mL）	算術平均値（SD）	48.6（8.47）	78.3（18.0）	205（64.0）	433（67.9）	671（153）	1060（459）
AUClast (ng·h/mL)	算術平均値（SD）	169.8（20.00）	259.6（26.17）	590.8（82.31）	1670（231.5）	3214（395.9）	4874（1402）
AUCinf (ng·h/mL)	算術平均値（SD）	184.2（21.75）	276.2（26.96）	614.1（84.02）	1682（233.4）	3231（393.0）	4896（1396）
$T_{1/2}$（h）	算術平均値（SD）	3.31（0.37）	2.96（0.17）	3.32（0.75）	3.37（0.26）	3.82（0.32）	4.94（2.93）
CL/F（L/h）	算術平均値（SD）	16.50（2.131）	18.24（1.755）	16.55（2.387）	18.09（2.213）	15.67（1.945）	16.19（3.780）
Vz/F（L）	算術平均値（SD）	78.78（13.89）	78.01（8.636）	80.00（27.20）	87.97（13.31）	86.29（12.99）	116.2（75.76）

Source: 治験総括報告書（DS5565-A-U101） Table 15.4.13～Table 15.4.18 から作成

ミロガバリンの尿中薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-2 に示す。ミロガバリン投与量の約 60%～70%が尿中に未変化体として排泄された。いずれの投与群でも、最初の 4 時間（投与 0～4 時間後）に多くのミロガバリンが尿中に排泄された。投与 72 時間後までのミロガバリンの尿中排泄量の算術平均値は、投与量の増加に伴い増加した。腎クリアランス（renal clearance: CLr）及び投与 72 時間後までの未変化体の累積尿中排泄率の算術平均値に、投与群間での大きな違いは認められなかった。

表 2.7.2.2-2　ミロガバリンの尿中薬物動態パラメータ

項目（単位）		ミロガバリン					
		3 mg 群 (n = 6)	5 mg 群 (n = 6)	10 mg 群 (n = 6)	30 mg 群 (n = 6)	50 mg 群 (n = 6)	75 mg 群 (n = 6)
$Ae_{0\text{-}72h}$ (mg)	算術平均値	1.897	3.422	7.146	20.43	32.52	45.57
	(SD)	(0.1404)	(0.5151)	(0.8850)	(1.920)	(0.9524)	(6.013)
CLr (L/h)	算術平均値	10.41	12.39	11.74	12.39	10.19	9.957
	(SD)	(1.339)	(1.339)	(1.520)	(2.222)	(1.255)	(3.114)
$Fe_{0\text{-}72h}$	算術平均値	0.6324	0.6844	0.7146	0.6811	0.6503	0.6075
	(SD)	(0.0468)	(0.1030)	(0.0885)	(0.0640)	(0.0190)	(0.0802)

Source: 治験総括報告書（DS5565-A-U101）Table 15.4.19～Table 15.4.24 から作成

ミロガバリンの薬力学評価として、鎮静作用を line analog rating scale（LARS）、Epworth sleepiness scale（ESS）、及び profile of mood states（POMS）、注意力への影響を数字符号置換検査（digit symbol substitution test: DSST）、continuous performance test-identical pairs version（CPT-IP）、及び臨界融合頻度（critical flicker fusion: CFF）検査、めまいを vertigo symptom scale-short form（VSS-SF）、並びに運動失調を簡易運動失調評価尺度（brief ataxia rating scale: BARS）で評価した。LARS スコア及び ESS スコアは、投与後のいずれの評価時点でも 75 mg 群が最も高い値を示し、強い鎮静作用が示唆された。POMS では、50 又は 75 mg 群において、一部又はすべての評価時点で緊張-不安、疲労-無気力、及び混乱-当惑の T スコア、並びに総合感情障害 T スコアの上昇が認められた。DSST スコアは、50 及び 75 mg 群において、投与 7 時間後に平均値の低下が認められた。CPT-IP では、75 mg 群で最も反応が認められ、投与後のいずれの評価時点でも注意力及び短期記憶力の低下が示唆された。VSS-SF の総合スコア及び BARS スコアは、投与後のいずれの評価時点でも 75 mg 群が最も高い値を示した。

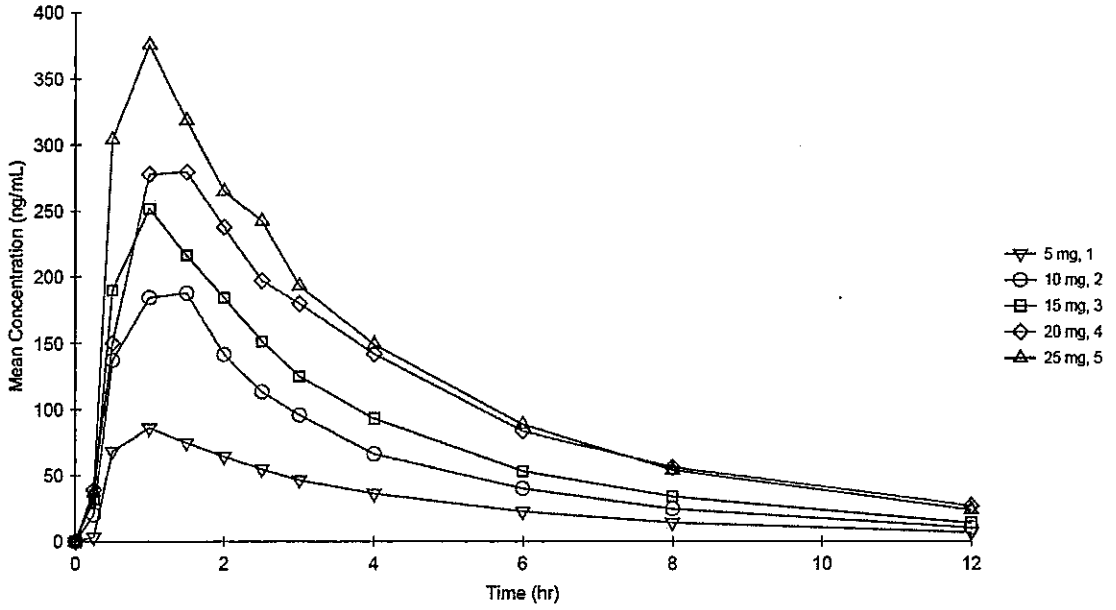
2.2.2　米国 P1 高齢者反復投与試験（添付資料番号: 5.3.3.3-3 [参考資料]）

55 歳以上 75 歳以下の健康高齢被験者（ミロガバリン投与 30 名、プレガバリン投与 8 名、プラセボ投与 10 名）を対象として、ミロガバリンを 5、10、15、及び 20 mg 1 日 2 回 14 日間経口投与、又は 25 mg 1 日 1 回 5 日間経口投与後、25 mg 1 日 2 回 9 日間経口投与したときの薬物動態及び薬力学を検討した。投与 1 日目及び投与 14 日目のミロガバリンの平均血漿中濃度推移を図 2.7.2.2-3 及び図 2.7.2.2-4 に、ミロガバリンの血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-3 に示す。

ミロガバリンの平均血漿中濃度は、投与量の増加に伴い上昇した。ほとんどの被験者で投

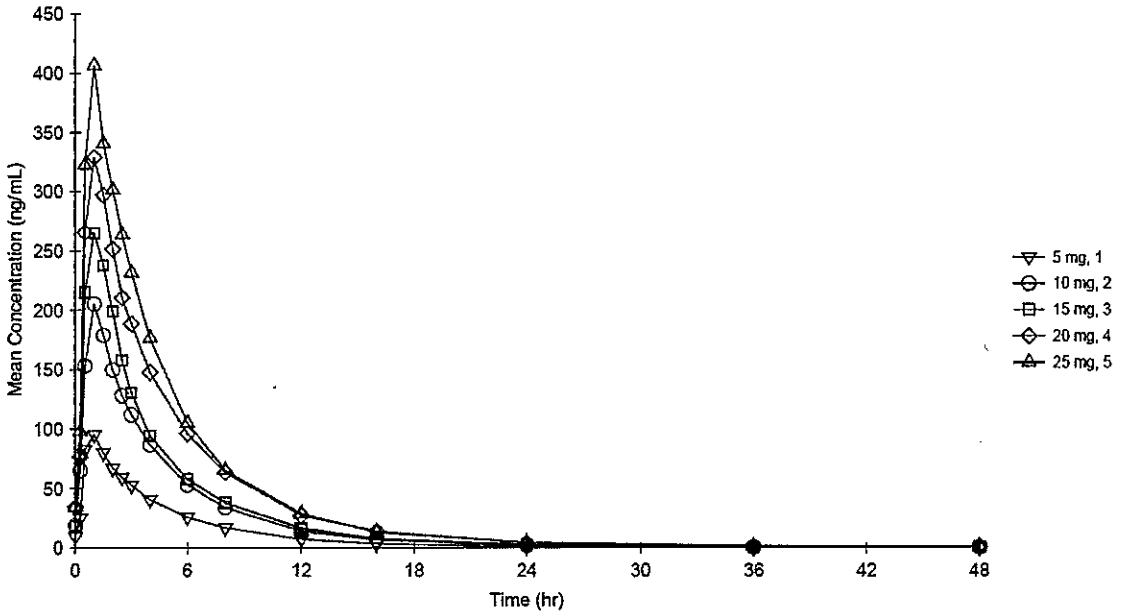
与 14 日目の投与 48 時間後には、血漿中濃度が定量下限未満となった。

図 2.7.2.2-3　投与 1 日目のミロガバリンの平均血漿中濃度推移



Source: 治験総括報告書（DS5565-A-U104）Table 15.4.1、Table 15.4.4、Table 15.4.7、Table 15.4.10、及び Table 15.4.13 から作成

図 2.7.2.2-4　投与 14 日目のミロガバリンの平均血漿中濃度推移



Source: 治験総括報告書（DS5565-A-U104）Table 15.4.3、Table 15.4.6、Table 15.4.9、Table 15.4.12、及び Table 15.4.15 から作成

投与 1 日目のミロガバリンの Cmax、$AUC_{0\text{-}12h}$、及び AUClast の算術平均値は、投与量の増加に伴い上昇した。Tmax の中央値はいずれの投与群でも約 1.00 時間であり、投与群間で同様であった。

投与 14 日目のミロガバリンの Cmax、投与間隔ごとの血漿中濃度－時間曲線下面積（area under the plasma concentration-time curve during dosing interval: AUCtau）、及び AUClast の算術平均値は、投与 1 日目と同様に投与量の増加に伴い上昇したが、Cmax、AUCtau の上昇は用量比例性をわずかに下回っていると考えられた。Tmax の中央値はいずれの投与群でも 1.00 時間であり、投与群間で同様であった。定常状態における見かけの全身クリアランス（apparent total body clearance at steady state: CLss/F）及び定常状態における見かけの終末相分布容積（apparent volume of distribution based on the terminal phase at steady state: Vz/Fss）の算術平均値は、いずれの投与群でも概ね同程度であった。$T_{1/2}$ の算術平均値は 3.58～7.49 時間であった。血漿中ミロガバリン蓄積率の算術平均値は 1.13～1.24 であり、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。

表 2.7.2.2-3　ミロガバリンの血漿中薬物動態パラメータ

項目（単位）		ミロガバリン									
		5 mg 群（n＝6）		10 mg 群（n＝6）		15 mg 群（n＝6）		20 mg 群（n＝6）		25 mg 群（n＝6）	
		Day 1	Day 14	Day 1	Day 14[a]	Day 1	Day 14	Day 1	Day 14	Day 1	Day 14
Tmax（h）	中央値（最小値, 最大値）	1.00 (0.50, 1.00)	1.00 (0.50, 1.50)	1.25 (0.50, 1.50)	1.00 (0.50, 1.00)	1.00 (0.50, 1.50)	1.00 (0.50, 1.50)	1.25 (1.00, 2.00)	1.00 (0.50, 1.50)	1.00 (0.50, 1.05)	1.00 (0.50, 1.50)
Cmax（ng/mL）	算術平均値（SD）	89.2 (22.9)	97.3 (19.7)	207 (41.7)	211 (11.1)	269 (78.3)	296 (39.1)	299 (46.0)	354 (58.9)	389 (116)	426 (141)
$AUC_{0\text{-}12h}$（ng･h/mL）	算術平均値（SD）	355.3 (38.12)	NC	714.3 (122.7)	NC	949.3 (261.0)	NC	1295 (175.6)	NC	1468 (342.9)	NC
AUCtau（ng･h/mL）	算術平均値（SD）	NC	406.2 (48.54)	NC	856.5 (141.9)	NC	1033 (87.60)	NC	1469 (168.2)	NC	1710 (283.0)
AUClast（ng･h/mL）	算術平均値（SD）	354.8 (38.10)	438.9 (58.29)	713.5 (122.6)	953.3 (159.9)	948.3 (260.7)	1142 (164.0)	1293 (175.1)	1649 (222.2)	1466 (342.6)	1907 (273.2)
$T_{1/2}$（h）	算術平均値（SD）	NC	3.58 (0.74)	NC	4.55 (1.12)	NC	4.23 (1.90)	NC	5.80 (3.07)	NC	7.49 (6.03)
CLss/F（L/h）	算術平均値（SD）	NC	12.45 (1.373)	NC	11.92 (1.867)	NC	14.62 (1.350)	NC	13.76 (1.552)	NC	15.01 (2.873)
Vz/Fss（L）	算術平均値（SD）	NC	64.23 (15.80)	NC	77.63 (19.54)	NC	87.68 (34.54)	NC	112.7 (52.10)	NC	170.3 (153.8)
Robs[b]	算術平均値（SD）	NC	1.15 (0.10)	NC	1.24 (0.11)	NC	1.13 (0.20)	NC	1.14 (0.09)	NC	1.18 (0.10)

NC: 算出せず
a: n＝5
b: AUCtau（Day 14）/$AUC_{0\text{-}12h}$（Day 1）
Source: 治験総括報告書（DS5565-A-U104）Table 15.4.19～Table 15.4.28 から作成

投与 1 日目の投与 12 時間後までの累積尿中排泄量の算術平均値は、投与量の増加に伴い増加した。投与 12 時間後までの未変化体の累積尿中排泄率の算術平均値は、投与群間で同様であり、投与 1 日目と投与 14 日目で変化は認められなかった。投与 14 日目の累積尿中排泄量の算術平均値も投与量の増加に伴い増加した。投与 14 日目の CLr の算術平均値は投与群間で同様であり、いずれの投与群でも尿中に排泄された。ミロガバリンのほとんどが最初の蓄尿期間（投与 0～4 時間後）に排泄された。

ミロガバリンの鎮静作用を LARS 及び POMS、注意力への影響を DSST、めまいを VSS-SF、運動失調を BARS で評価した。LARS にミロガバリンの投与量に関連した明らかな変化は認められなかった。投与開始前日の POMS の総合スコア及び各スコアは、被験者間でばらつきが大きく、ミロガバリン投与後に、このばらつきの範囲を大きく超えた変化は認められなかった。DSST スコアはほとんどすべての群及び時点で経時的に上昇し、正確な反応の上昇が認められた。VSS-SF の総合スコア及び BARS スコアの平均値は、ミロガバリン 15、20、及び 25 mg 群で投与 3 日目に上昇し、20 mg 群で上昇量が最も大きかった。

2.2.3　英国 P1 民族差 PK 試験（添付資料番号: 5.3.3.3-1）

日本人、韓国人、中国人、及び白人の健康成人を対象として、日本人被験者（計 11 名）にはミロガバリン 10 及び 20 mg、韓国人（6 名）、中国人（5 名）、及び白人（6 名）被験者にはミロガバリン 20 mg を単回経口投与した。また、日本人被験者（計 12 名）では、10 及び 15 mg 1 日 2 回 7 日間反復経口投与も実施した。

日本人、韓国人、中国人、及び白人被験者にミロガバリンを単回経口投与したときの血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-4 に示す。また、日本人被験者にミロガバリン 10 及び 15 mg を 1 日 2 回 7 日間反復経口投与したときの投与 1 日目（投与開始日）及び投与 7 日目（最終投与日）の血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-5 に示す。

ミロガバリンは投与後速やかに吸収、排泄され、Tmax の中央値は約 1 時間、$T_{1/2}$ の算術平均値は 2.27～2.93 時間であった。Cmax、AUClast、及び AUCinf の算術平均値は、10～20 mg の単回投与及び 10～15 mg の反復投与において、投与量に比例して上昇した。反復投与後の Tmax,ss の中央値に、投与群間で明らかな違いは認められなかった。反復投与後にミロガバリンの蓄積は認められなかった。

Cmax、AUC、Vz/F、CL/F の算術平均値に、民族間で明らかな違いは認められなかった。

表 2.7.2.2-4　日本人、韓国人、中国人、及び白人被験者でのミロガバリン単回投与時の血漿中薬物動態パラメータ

項目（単位）		ミロガバリン				
		日本人 10 mg (n = 6)	日本人 20 mg (n = 5)	韓国人 20 mg (n = 6)	中国人 20 mg (n = 5)	白人 20 mg (n = 6)
Cmax（ng/mL）	算術平均値（SD）	239（51.5）	439（72.7）	346（34.3）	398（193）	358（127）
Tmax（h）	中央値（最小値, 最大値）	0.79（0.50, 1.00）	0.55（0.50, 1.00）	0.50（0.50, 2.00）	1.00（0.50, 1.55）	1.25（0.50, 2.00）
$AUC_{0\text{-}12h}$（ng·h/mL）	算術平均値（SD）	627.1（117.9）	1185（166.3）	1012（155.4）	1245（247.1）	1152（234.2）
AUClast（ng·h/mL）	算術平均値（SD）	627.1（117.9）	1185（166.3）	1060（201.7）	1282（226.9）	1170（230.2）
AUCinf（ng·h/mL）	算術平均値（SD）	640.6（119.8）	1215（182.0）	1076（199.7）	1302（237.2）	1201（232.5）
$T_{1/2}$（h）	算術平均値（SD）	2.27（0.27）	2.35（0.28）	2.93（0.70）	2.62（0.65）	2.60（0.41）
MRTinf（h）	算術平均値（SD）	3.04（0.23）	3.16（0.37）	3.67（0.83）	3.62（0.64）	3.73（0.73）
CL/F（L/h）	算術平均値（SD）	16.06（2.933）	16.72（2.201）	19.14（3.555）	15.75（2.708）	17.12（3.001）
Vz/F（L）	算術平均値（SD）	52.66（11.47）	56.18（4.427）	78.42（9.683）	60.49（22.20）	64.58（15.97）

Source: 治験総括報告書（DS5565-A-E103）Table 15.4.6～Table 15.4.10 から作成

表 2.7.2.2-5　日本人被験者でのミロガバリン反復投与時の血漿中薬物動態パラメータ

項目（単位）		ミロガバリン 10 mg (n = 6)	ミロガバリン 15 mg (n = 6)
Day 1			
Cmax（ng/mL）	算術平均値（SD）	182（25.7）	384（87.3）
Tmax（h）	中央値（最大値, 最小値）	1.00（1.00, 1.50）	1.00（0.50, 2.00）
$AUC_{0\text{-}12h}$（ng·h/mL）	算術平均値（SD）	602.4（104.9）	1034（177.3）
AUClast（ng·h/mL）	算術平均値（SD）	602.0（104.9）	1034（177.2）
AUCinf（ng·h/mL）	算術平均値（SD）	625.1（103.5）	1074（198.4）
$T_{1/2}$（h）	算術平均値（SD）	2.62（0.41）	2.57（0.40）
MRTinf（h）	算術平均値（SD）	3.58（0.45）	3.45（0.75）
CL/F（L/h）	算術平均値（SD）	16.36（2.675）	14.46（3.250）
Vz/F（L）	算術平均値（SD）	62.38（15.31）	52.73（9.277）
Day 7			
Cmax,ss（ng/mL）	算術平均値（SD）	210（39.4）	381（88.0）
Tmax,ss（h）	中央値（最大値, 最小値）	1.50（0.50, 2.00）	0.53（0.50, 1.53）
Cavg（ng/mL）	算術平均値（SD）	50.1（5.31）	88.1（11.8）
AUCtau（ng·h/mL）	算術平均値（SD）	601.0（63.68）	1057（142.2）
AUClast ss（ng·h/mL）	算術平均値（SD）	601.1（63.69）	1102（187.4）
AUCinf ss（ng·h/mL）	算術平均値（SD）	620.0（67.78）	1114（183.5）
$T_{1/2\,ss}$（h）	算術平均値（SD）	2.43（0.54）	2.83（0.70）
MRTinf ss（h）	算術平均値（SD）	3.44（0.26）	3.47（0.88）
CLss/F（L/h）	算術平均値（SD）	16.80（1.797）	14.43（2.078）
Vz/Fss（L）	算術平均値（SD）	58.89（13.68）	57.52（8.276）
Robs	算術平均値（SD）	1.01（0.10）	1.03（0.08）

Source: 治験総括報告書（DS5565-A-E103）Table 15.4.22～Table 15.4.25 から作成

日本人、韓国人、中国人、及び白人被験者にミロガバリン 20 mg を単回経口投与したときの投与 72 時間後までの累積尿中排泄量の算術平均値は 13.50～14.95 mg、投与 72 時間後までの未変化体の累積尿中排泄率の算術平均値は 0.6748～0.7473、及び CLr の算術平均値は 185.1～235.5 mL/min であり、民族間で同様であった。

ミロガバリンの薬力学評価として、LARS 及び POMS（鎮静）、DSST（注意力）、VSS-SF（めまい）、BARS（運動失調）、及びコロンビア自殺評価スケール（Columbia-Suicide Severity Rating Scale: C-SSRS）（自殺念慮及び自殺傾向）に対する影響を検討した。LARS に認められた変化は傾眠及び鎮静の有害事象に対応していた。その他の薬力学評価（POMS、DSST、VSS-SF、BARS、C-SSRS 又はそれぞれのサブスコア）では、ミロガバリンの大きな影響は認められなかった。

2.2.4　米国マスバランス試験（添付資料番号: 5.3.3.1-2［参考資料］）

健康成人男性 6 名を対象として、[^{14}C] 標識ミロガバリン 30 mg（150 μCi）を単回経口投与したときのマスバランス及びミロガバリンとその代謝物の薬物動態を検討した。

投与された総放射能のほとんどは、投与 168 時間後までに尿中（96.9%）あるいは糞便中（1.2%）に排泄された。排泄された総放射能の大部分は尿中から回収され、投与 168 時間後までの累積尿中排泄量のうち、50%超が投与 4 時間後までに、約 90%が投与 24 時間後までに

回収された。

ミロガバリンの尿中回収率の算術平均値は 76.4%であり、尿中排泄された放射能の大部分は未変化体として排泄された。ミロガバリンの CLr の算術平均値は 13.32 L/h であった。

[^{14}C] 標識ミロガバリンは経口投与後に速やかに吸収され、全身循環に移行した。血漿中の総放射能及びミロガバリンの Tmax の中央値はいずれも約 1 時間であった。

全血中の総放射能の Cmax、AUClast、及び $T_{1/2}$ は血漿中と類似していた。全血中の Cmax の算術平均値は 469 ng eq/g(血漿中では 460 ng eq/mL)、AUClast の算術平均値は 2164 ng eq h/g（血漿中では 2683 ng eq h/mL）であった。全血中の $T_{1/2}$ の算術平均値は 7.63 時間（血漿中では 7.89 時間）であった。血漿中に対する全血中の総放射能比は 0.750（投与 12 時間後）～1.09（投与 1 時間後）の範囲にあり、血球移行性は時間によらず一定であった。

A204-4455 の Cmax 及び AUClast は、ミロガバリンと比較して低く、未変化体に対する代謝物の AUCinf の割合（A204-4455／ミロガバリン）は 14.8%であった。A204-4455 としての尿中回収率の算術平均値は 0.6%と極めて低かった。

ミロガバリンと A204-4455 の合計が血漿中の総放射能の大部分を占めることから、血漿中に存在する主要な代謝物は A204-4455 のみであることが示された。尿中では、ミロガバリン（約 80%）、ミロガバリンのアシルグルクロン酸抱合体（約 3.5%）、A204-4455（約 1%）、及び酸化された A204-4455 のグルクロン酸抱合体（約 3%）が認められた（5.3.3.1-3）。また、糞便中では、ミロガバリン（約 1%）、並びに A204-4455 及び同定されていない 2 種類の代謝物（いずれも 1%未満）が認められた（5.3.3.1-4）。

2.3　薬物動態に及ぼす内因性要因を評価した試験

2.3.1　米国 P1 高齢者反復投与試験（添付資料番号: 5.3.3.3-3 [参考資料]）

米国 P1 高齢者反復投与試験の成績の概略は、2.2.2 に記載した。

2.3.2　英国 P1 民族差 PK 試験（添付資料番号: 5.3.3.3-1）

英国 P1 民族差 PK 試験の成績の概略は、2.2.3 に記載した。

2.3.3　日本腎機能障害 PK 試験（添付資料番号: 5.3.3.3-2）

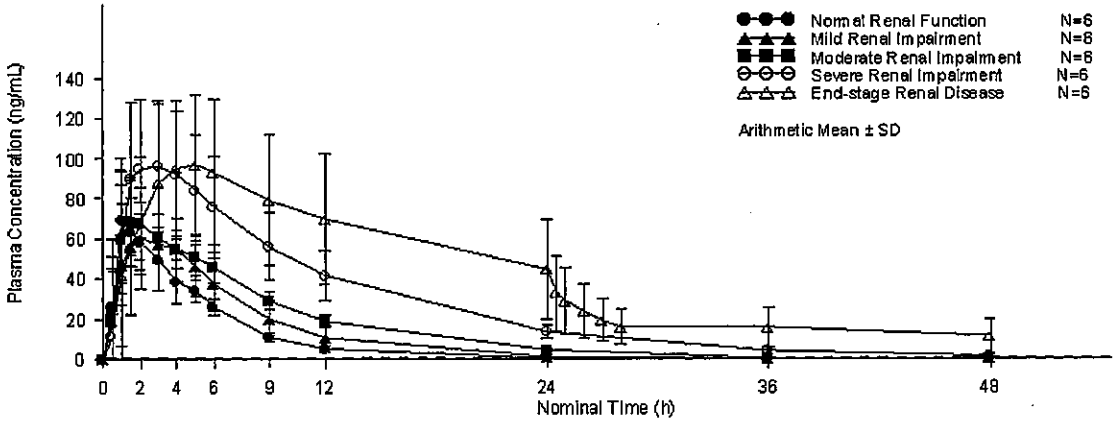
正常腎機能者（クレアチニンクリアランス [creatinine clearance: CLcr] > 80 mL/min/1.73 m^2）、軽度腎機能障害者（50 mL/min/1.73 m^2 ≤ CLcr ≤ 80 mL/min/1.73 m^2）、中等度腎機能障害者（30 mL/min/1.73 m^2 ≤ CLcr < 50 mL/min/1.73 m^2）、重度腎機能障害者（CLcr < 30 mL/min/1.73 m^2）、又は血液透析を要する末期腎不全患者、各 6 名にミロガバリン 5 mg を単回経口投与した。なお、CLcr は Cockcroft-Gault 式を用いて算出し、血液透析を要する末期腎不全患者では、投与 24 時間後から血液透析を 4 時間実施した。ミロガバリンの平均血漿中濃度推移を図 2.7.2.2-5 に、ミロガバリンの血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-6 に示す。

Tmax の中央値は、正常腎機能者、軽度腎機能障害者、中等度腎機能障害者、重度腎機能障害者で約 1～2 時間であり、血液透析を要する末期腎不全患者では約 4 時間であった。

AUClast の幾何平均値は、正常腎機能者と比較して軽度腎機能障害者で 1.33 倍、中等度腎機能障害者で 1.90 倍、重度腎機能障害者で 3.64 倍、及び血液透析を要する末期腎不全患者で 5.25 倍であった。Cmax の幾何平均値は、正常腎機能者と比較して軽度腎機能障害者で 1.00 倍、中等度腎機能障害者で 1.02 倍、重度腎機能障害者で 1.48 倍、血液透析を要する末期腎不全患者で 1.31 倍であった。$T_{1/2}$ は腎機能障害の程度が高いほど延長し、CL/F 及び CLr は腎機能障害の程度が高いほど減少した。

血液透析を要する末期腎不全患者では、血液透析実施期間中の AUC の算術平均値は 103.3 ng·h/mL、透析クリアランスの算術平均値は 7.6 L/h であった。これは正常腎機能者の CL/F の算術平均値の 0.54 倍であり、投与量の 15.3%が血液透析液中に回収された。

図 2.7.2.2-5　ミロガバリンの平均血漿中濃度推移



---: Lower limit of quantification (1.00 ng/mL).
Source: 治験総括報告書（DS5565-A-J115）Figure 15.2-11

表 2.7.2.2-6　ミロガバリンの血漿中薬物動態パラメータ

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

算術平均値（SD）
–: 実施せず
a: n = 5
b: 中央値（最小値, 最大値）
Source: 治験総括報告書（DS5565-A-J115）Table 15.2-6～Table 15.2-10 から作成

2.3.4　欧州腎機能障害 PK 試験（添付資料番号: 5.3.3.3-4 [参考資料]）

正常腎機能者（CLcr > 80 mL/min/1.73 m^2）、軽度腎機能障害者（50 mL/min/1.73 m^2 ≤ CLcr ≤ 80 mL/min/1.73 m^2）、中等度腎機能障害者（30 mL/min/1.73 m^2 ≤ CLcr < 50 mL/min/1.73 m^2）、重度腎機能障害者（CLcr < 30 mL/min/1.73 m^2）、又は血液透析を要する末期腎不全患者、各 8 名にミロガバリン 5 mg を単回経口投与した。なお、CLcr は Cockcroft-Gault 式を用いて算出し、血液透析を要する末期腎不全患者では、投与 12 時間後から血液透析を 4 時間実施した。ミロガバリンの平均血漿中濃度推移を図 2.7.2.2-6 に、ミロガバリンの血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-7 に示す。

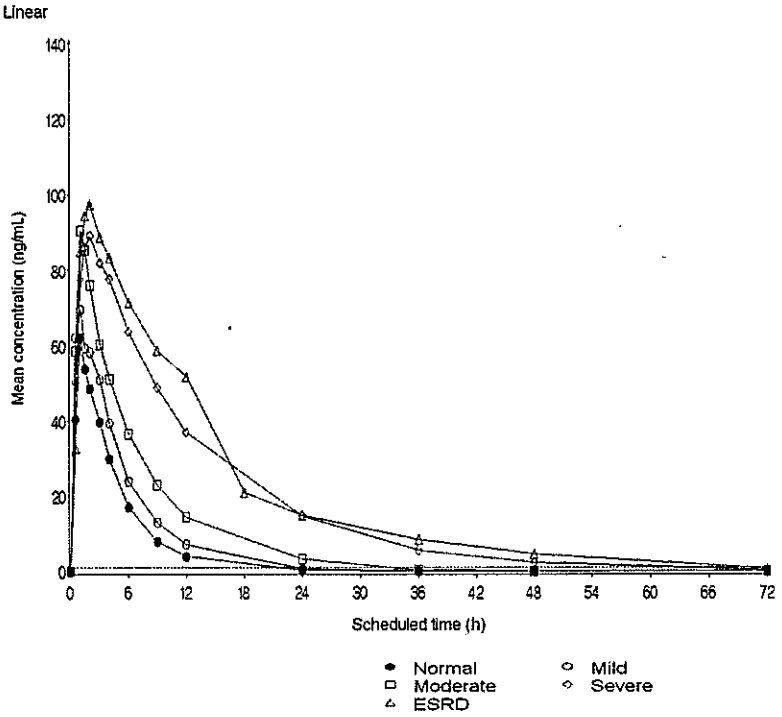
Tmax の中央値は約 1.0～1.8 時間と腎機能ごとの投与群間で大きな違いは認められなかった。AUC（$AUC_{0\text{-}a}$、AUClast、及び AUCinf）の幾何平均値は、正常腎機能者と比較して軽度腎機能障害者で約 1.4 倍、中等度腎機能障害者で約 2 倍、重度腎機能障害者で約 4 倍、及び血液透析を要する末期腎不全患者で約 5 倍であった。Cmax の幾何平均値は、正常腎機能者と比較して軽度腎機能障害者で約 1.2 倍、中等度腎機能障害者で約 1.4 倍、重度腎機能障害者で約 1.5 倍、血液透析を要する末期腎不全患者で約 1.6 倍であった。$T_{1/2}$ は腎機能障害の程度が高いほど延長し、CL/F 及び CLr は腎機能障害の程度が高いほど減少した。

血液透析を要する末期腎不全患者では、12～16 時間後の血液透析液中へのミロガバリンの排泄量の算術平均値は 0.752 mg であり、投与量の約 15%が血液透析液中に回収された。血液

透析実施期間中の AUC の算術平均値は 109 ng·h/mL、透析クリアランスの算術平均値は 7.26 L/h であった。

ミロガバリンの血漿タンパク結合率の平均値は 15.5%～21.2%の範囲であり、正常腎機能者及び腎機能障害者群間で大きな違いは認められなかった。

図 2.7.2.2-6　ミロガバリンの平均血漿中濃度推移



---: Lower limit of quantification (1.00 ng/mL).
Source: 治験総括報告書（DS5565-A-E106）Figure 15.4.1.2.1

表 2.7.2.2-7　ミロガバリンの血漿中薬物動態パラメータ

項目（単位）	正常腎機能者 (n = 8)	軽度 腎機能障害者 (n = 8)	中等度 腎機能障害者 (n = 8)	重度 腎機能障害者 (n = 8)	末期腎不全 透析患者 (n = 8)
AUC_{0-a} (ng·h/mL) [a]	285 (70.9)	394 (157)	604 (85.8)	1206 (336)	1406 (496)
AUClast (ng·h/mL)	273 (69.6)	376 (155)	587 (85.4)	1187 (338)	1383 (511)
AUCinf (ng·h/mL)	285 (70.8)	394 (158)	604 (85.7)	1211 (343)	1429 (500)
Cmax (ng/mL)	72.3 (17.1)	88.4 (32.2)	98.5 (27.3)	110 (22.0)	107 (35.7)
Tmax (h) [b]	1.00 (0.500, 1.50)	0.750 (0.500, 3.00)	1.01 (0.500, 1.50)	1.25 (1.00, 4.00)	1.75 (1.00, 3.00)
$T_{1/2}$ (h)	2.82 (0.727)	3.44 (1.02)	5.17 (0.954)	8.68 (1.53)	12.6 (2.06)
CL/F (mL/min)	307 (67.2)	238 (78.0)	141 (20.6)	73.4 (19.2)	63.6 (18.1)
Vz/F (L)	73.2 (15.0)	67.1 (20.2)	62.8 (13.9)	53.7 (11.0)	69.1 (21.6)
CLr_{0-72h} (mL/min)	229 (55.0) [c]	189 (165)	78.4 (17.6)	26.2 (11.8)	7.24 (8.04) [c]

算術平均値（SD）
a: 最終採血時間までの AUC
b: 中央値（最小値, 最大値）
c: n = 7
Source: 治験総括報告書（DS5565-A-E106）Table 15.4.1.8～Table 15.4.1.12 から作成

2.3.5　米国肝機能障害 PK 試験（添付資料番号: 5.3.3.3-5 [参考資料]）

軽度肝機能障害者（Child-Pugh 分類グレード A、スコア 5～6、8 名）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、8 名）にミロガバリン 15 mg を単回経口投与したときの薬物動態を、肝機能障害者と被験者背景がマッチした正常肝機能者（各 8 名）と比較した。ミロガバリンの血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-8 に示す。

Tmax の中央値は軽度肝機能障害者、中等度肝機能障害者、及び対応する正常肝機能者で 1.00 時間であり、肝機能ごとの投与群間で違いは認められなかった。

軽度肝機能障害者では、Cmax の幾何平均値は正常肝機能者と同様であったが、AUClast 及び AUCinf の幾何平均値は正常肝機能者と比較して約 12%低下した。一方、中等度肝機能障害者では、Cmax の幾何平均値は正常肝機能者と比較して約 15%低下し、AUClast 及び AUCinf の幾何平均値は正常肝機能者と比較して約 9%～10%上昇した。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。

表 2.7.2.2-8　ミロガバリンの血漿中薬物動態パラメータ

項目（単位）	正常肝機能者（軽度肝機能障害者対照群）（n＝8）	軽度肝機能障害者（n＝8）	正常肝機能者（中等度肝機能障害者対照群）（n＝8）	中等度肝機能障害者（n＝8）
Cmax（ng/mL）	261（42.1）	274（63.8）	273（56.6）	228（31.1）
Tmax（h）[a]	1.00（1.00, 1.50）	1.00（0.50, 1.50）	1.00（0.50, 1.50）	1.00（1.00, 1.50）
AUClast（ng·h/mL）	981（139）	866（169）	872（220）	940（170）
AUCinf（ng·h/mL）	998（137）	886（168）	891（212）	972（165）
$T_{1/2}$（h）	3.5（0.8）	3.2（0.7）	3.3（1.2）	2.9（0.7）

算術平均値（SD）
a: 中央値（最小値, 最大値）
Source: 治験総括報告書（DS5565-A-U120）Table 14.4.9～Table 14.4.12 から作成

2.4　薬物動態に及ぼす外因性要因を評価した試験

2.4.1　英国食事の影響試験（添付資料番号: 5.3.1.1-1［参考資料］）

英国食事の影響試験の成績の概略は、「2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要」に記載した。

2.4.2　米国市販予定製剤食事の影響試験（添付資料番号: 5.3.1.1-2［参考資料］）

米国市販予定製剤食事の影響試験の成績の概略は、「2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要」に記載した。

2.4.3　オランダエタノール DDI 試験（添付資料番号: 5.3.3.4-1［参考資料］）

健康成人 16 名を対象として、エタノールとミロガバリンを併用経口投与したときのミロガバリンとエタノールの薬物動態及び薬力学への影響を評価した。無作為化、二重盲検、4 群 4 期のクロスオーバー法で、各期にミロガバリン 10 mg 又はミロガバリンプラセボを 12 時間間隔で 3 回経口投与し、投与 2 日目のミロガバリン又はミロガバリンプラセボ最終投与 30 分後に 20% w/v エタノール又はエタノールプラセボ（男性 240 mL、女性 200 mL）を単回経口投与した。

ミロガバリンの AUCtau はエタノールの併用により影響を受けなかったが、Cmax は 20% 上昇した。エタノールの Cmax 及び AUClast はミロガバリンの併用により影響を受けなかった。

薬力学は、body sway（平衡機能）、DSST（注意力）、BARS（運動失調）、VSS-SF（めまい）、及び Bond and Lader 視覚的アナログ尺度（visual analog scale: VAS）（気分及び覚醒）で評価した。エタノールの投与により、body sway スコアの上昇、DSST スコアの低下、及び VSS-SF スコアの上昇が認められた。これらの変動範囲及び持続期間は、エタノール単独投与と比較して、ミロガバリンとの併用投与により大きくなる傾向が認められたが、投与 3 時間後の body sway スコア及び DSST スコアを除き、統計学的に有意ではなかった。ミロガバリン単独投与では、プラセボ投与と比較して body sway、DSST、VSS-SF、及び Bond and Lader VAS に統計

学的な有意差は認められなかったことから、エタノールとの併用投与で認められた薬力学作用はエタノールによるものと考えられた。

2.4.4　英国ロラゼパム DDI 試験（添付資料番号: 5.3.3.4-2 [参考資料]）

健康成人 20 名を対象として、ロラゼパムとミロガバリンを併用経口投与したときのミロガバリンとロラゼパムの薬物動態及び薬力学への影響を評価した。無作為化、二重盲検、4 群 4 期のクロスオーバー法で、各期にミロガバリン 10 mg 又はミロガバリンプラセボを 1 日 2 回 2 日間経口投与し、投与 2 日目にロラゼパム 2 mg 又はロラゼパムプラセボを単回経口投与した。

ミロガバリンの Cmax 及び AUCtau はロラゼパムの併用により影響を受けなかった。また、ロラゼパムの Cmax 及び AUCinf もミロガバリンの併用により影響を受けなかった。

薬力学は、body sway（平衡機能）、DSST（注意力）、BARS（運動失調）、VSS-SF（めまい）、及び Bond and Lader VAS（気分及び覚醒）で評価した。ロラゼパムの投与により、body sway スコアの上昇及び DSST スコアの低下が認められた。この作用は、ロラゼパム単独投与とミロガバリンとの併用投与のいずれの場合にも認められ、body sway 及び DSST ともに、いくつかの時点ではミロガバリンとの併用投与の方が、差はわずかではあったが有意に強い作用が認められた。ミロガバリン単独投与での body sway スコア及び DSST スコアは、それぞれ投与 2 時間後及び投与 8 時間後を除き、プラセボ投与との有意差は認められなかったことから、ロラゼパムとの併用投与で認められた薬力学作用は、主にロラゼパムによるものと考えられた。ミロガバリン又はロラゼパムの単独投与、並びにミロガバリンとロラゼパムの併用投与は、BARS、VSS-SF、及び Bond and Lader VAS には有意な影響を及ぼさなかった。

2.4.5　オランダゾルピデム DDI 試験（添付資料番号: 5.3.3.4-3 [参考資料]）

健康成人 20 名を対象として、ゾルピデムとミロガバリンを併用経口投与したときのミロガバリンとゾルピデムの薬物動態及び薬力学への影響を評価した。無作為化、二重盲検、4 群 4 期のクロスオーバー法で、各期にミロガバリン 10 mg 又はミロガバリンプラセボを投与 1 日目朝夕及び投与 2 日目朝の 3 回経口投与し、投与 2 日目朝にゾルピデム 10 mg 又はゾルピデムプラセボを単回経口投与した。

ミロガバリンの Cmax 及び AUCtau はゾルピデムの併用により影響を受けなかった。また、ゾルピデムの Cmax 及び AUCinf もミロガバリンの併用により影響を受けなかった。

薬力学は、body sway（平衡機能）、DSST（注意力）、BARS（運動失調）、VSS-SF（めまい）、及び Bond and Lader VAS（気分及び覚醒）で評価した。ミロガバリンは、いずれの評価結果にも影響しないと考えられた。一方、ゾルピデムの投与により、body sway スコアの上昇、DSST スコアの低下、及び Bond and Lader VAS での自己評価による覚醒度の低下が認められた。ゾルピデムのこの作用は、ミロガバリンとの併用による影響を受けないと考えられた。

2.4.6　米国トラマドール DDI 試験（添付資料番号: 5.3.3.4-4 [参考資料]）

健康成人 32 名を対象として、トラマドールとミロガバリンを併用経口投与したときのミロガバリンとトラマドールの薬物動態及び薬力学への影響を評価した。無作為化、二重盲検、4 群 4 期のクロスオーバー法で、各期にミロガバリン 10 mg 又はミロガバリンプラセボを 1 日 2 回 2 日間経口投与し、投与 2 日目にトラマドール 100 mg 又はトラマドールプラセボを単回経口投与した。

ミロガバリンの AUCtau はトラマドールの併用により影響を受けなかったが、Cmax は 28%低下した。トラマドールの Cmax 及び AUClast はミロガバリンの併用により影響を受けなかった。

薬力学は、DSST（注意力）、BARS（運動失調）、VSS-SF（めまい）、及び Bond and Lader VAS（気分及び覚醒）で評価した。ミロガバリン及びトラマドールの併用投与とミロガバリン又はトラマドールの単独投与との間で、いずれの評価時点でも有意な差は認められなかった。

2.4.7　インドメトホルミン DDI 試験（添付資料番号: 5.3.3.4-5 [参考資料]）

健康成人男性 21 名を対象として、OCT2 の基質であり糖尿病性末梢神経障害性疼痛患者で併用される可能性が高いメトホルミンとミロガバリンを併用経口投与したときの、ミロガバリンとメトホルミンの薬物動態への影響を評価した。無作為化、非盲検、3 群 3 期のクロスオーバー法で、各期にミロガバリン 15 mg、メトホルミン 850 mg、又はミロガバリン 15 mg とメトホルミン 850 mg を単回経口投与した。

ミロガバリンの Cmax 及び AUClast はメトホルミンの併用により影響を受けなかった。また、メトホルミンの Cmax 及び AUClast もミロガバリンの併用により影響を受けなかった。

2.4.8　米国プロベネシド／シメチジン DDI 試験（添付資料番号: 5.3.3.4-6 [参考資料]）

健康成人 30 名を対象として、OAT1、OAT3、及び UGT 阻害剤であるプロベネシド、又は OCT2、MATE1、及び MATE2-K 阻害剤であるシメチジンとミロガバリンを併用経口投与したときの、ミロガバリンの薬物動態への影響を評価した。無作為化、非盲検、6 群 3 期のクロスオーバー法で、各期にミロガバリン 15 mg、ミロガバリン 15 mg とプロベネシド 500 mg、又はミロガバリン 15 mg とシメチジン 400 mg を単回経口投与した。

ミロガバリン単独投与と比較して、プロベネシド併用投与によりミロガバリンの Cmax は 29%、AUClast は 76%上昇した。$T_{1/2}$ は単独投与時の 2.9 時間に対して、併用投与時で 4.6 時間であり、プロベネシド併用投与により延長した。Tmax 及びミロガバリンの尿中排泄率に影響はなかった。CL/F は 43%、CLr は 41%、及び腎外 CL/F は 46%減少した。一方、A204-4455 の Cmax は 46%、AUClast は 33%低下した。未変化体に対する代謝物の AUCinf の割合（A204-4455／ミロガバリン）は、プロベネシド併用投与により 60%低下した。

ミロガバリン単独投与と比較して、シメチジン併用投与によりミロガバリンの Cmax は 17%、AUClast は 44%上昇した。$T_{1/2}$ は単独投与時の 2.9 時間に対して、併用投与時で 3.9 時

間であり、シメチジン併用投与によりわずかに延長した。Tmax に影響はなかった。ミロガバリンの尿中排泄率は、単独投与時の 61.5%に対して、併用投与時で 55.9%であり、シメチジン併用投与によりわずかに低下した。CL/F は 30%、CLr は 37%、及び腎外 CL/F は 21%減少した。一方、A204-4455 の Cmax は 24%、AUClast は 58%上昇した。未変化体に対する代謝物の AUCinf の割合（A204-4455／ミロガバリン）は、シメチジン併用投与により 12%上昇した。

2.5　母集団薬物動態解析（添付資料番号: 5.3.3.5-1）

末梢性神経障害性疼痛患者を対象とした 5 試験（米国 DPNP P2 試験、日亜 DPNP P2 試験、日亜 DPNP P3 試験（DB 期）、日亜 PHN P3 試験（DB 期）、日本 DPNP/PHN 腎機能障害安全性試験）、及び臨床薬理試験 14 試験（米国 P1 単回投与試験、米国 Pain model 試験、英国 P1 民族差 PK 試験、米国 P1 高齢者反復投与試験、英国食事の影響試験、欧州腎機能障害 PK 試験、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、日本腎機能障害 PK 試験、米国市販予定製剤食事の影響試験、米国プロベネシド／シメチジン DDI 試験［DDI 試験はミロガバリン単独投与群のデータのみを使用］）で得られた血漿中ミロガバリン濃度を用いて PPK モデルを構築し、ミロガバリンの薬物動態に対する内因性要因及び外因性要因の影響を評価した。また、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から得られた血漿中ミロガバリン濃度を用いて透析クリアランスを推定した。

PPK モデル構築後、正常腎機能（CLcr≥ 90 mL/min）、軽度腎機能障害（60 mL/min ≤ CLcr ≤ 89 mL/min）、中等度腎機能障害（30 mL/min ≤ CLcr ≤ 59 mL/min）、重度腎機能障害（15 mL/min ≤ CLcr ≤ 29 mL/min）、又は血液透析を要する末期腎不全を有する末梢性神経障害性疼痛患者でのミロガバリンの薬物動態をシミュレーションした。血液透析を要する末期腎不全患者でのミロガバリンの薬物動態の検討には、週 3 回（週の 1、3、及び 5 日目）の血液透析の実施を仮定し、血漿中ミロガバリン濃度、及び 7 日間（投与 8～14 日目）の $AUC_{0\text{-}24h,ss}$ の合計値を 7 で除した平均 $AUC_{0\text{-}24h,ss}$ を用いた。血液透析のスケジュールとして、ミロガバリン投与 12～16 時間後及び 20～24 時間後の 2 通りを検討した。

PPK 解析の結果、構造モデルとして、吸収ラグタイム（absorption lag time: Tlag）、1 次吸収及び 1 次消失過程を伴う 2-コンパートメントモデルが選択された。血漿中ミロガバリン濃度の残差誤差モデル及び薬物動態パラメータの個体間変動誤差モデルは相対誤差モデルとした。PPK モデルは、健康被験者及び末梢性神経障害性疼痛患者にミロガバリンを投与したときの薬物動態を適切に記述した。

ミロガバリンの薬物動態に影響を及ぼす共変量として CLcr が選択された。末梢性神経障害性疼痛患者におけるシミュレーションの結果、正常腎機能患者及び軽度腎機能障害患者に対する 1 日投与量を、中等度腎機能障害患者で 1/2 量に、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（4 時間の血液透析を実施）で 1/4 量にそれぞれ減量したとき、ミロガバリンの平均 $AUC_{0\text{-}24h,ss}$ は、正常腎機能患者及び軽度腎機能障害患者での平均 $AUC_{0\text{-}24h,ss}$

とほぼ同様となった。したがって、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。

一方、分布容積（見かけの中心分布容積［apparent central volume of distribution: Vc/F］又は見かけの末梢分布容積[apparent peripheral volume of distribution: Vp/F]）の共変量として体重、性別、及び病態が選択された。また、吸収速度（1 次吸収速度定数［first-order absorption rate constant: Ka]）の共変量として食事による影響が選択された。しかし、ミロガバリンの曝露（Cmax,ss）に与える影響は限定的であることから、ミロガバリンは食事の有無によらず服薬可能であり、体重、性別、及び病態による用量調節は不要と考えられた。

PPK 解析結果の詳細は 3.5.3 に記載した。

2.6　薬力学試験

2.6.1　米国 Pain model 試験（添付資料番号: 5.3.4.1-2［参考資料］）

健康成人男性 18 名を対象として、カプサイシンの皮内投与により誘発された疼痛に対するミロガバリンの薬力学的効果を、プレガバリン及びプラセボを対照として評価した。無作為化、二重盲検、4 群 4 期のクロスオーバー法で、各期にミロガバリン（10 又は 30 mg）又はミロガバリンプラセボを単回経口投与した 1 時間後にプレガバリン 300 mg 又はプレガバリンプラセボを単回経口投与し、その後カプサイシン 250 μg を 4 時間間隔で 2 回皮内投与した。

ミロガバリン 10 及び 30 mg を単回投与後、ミロガバリンの血漿中濃度は速やかに Cmax に到達し、いずれの投与量でも Tmax の中央値は 1.00 時間であった。ミロガバリン 10 mg 投与時と比較して、30 mg 投与時の Cmax は約 2.5 倍、AUClast は約 2.9 倍に上昇した。Cmax 及び AUClast の算術平均値は、米国 P1 単回投与試験での値（2.2.1）と同様であった。

ミロガバリン 10 及び 30 mg 投与時、プレガバリン 300 mg 投与時のいずれも、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: $AUPC_{0\text{-}20}$）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。カプサイシン初回投与後の自発痛に関する最初の 60 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 60 min: $AUPC_{0\text{-}60}$）、誘発痛（アロディニア、機械刺激、及び熱刺激）についての $AUPC_{0\text{-}20}$ 及び $AUPC_{0\text{-}60}$、並びにカプサイシン 2 回目投与後の自発痛、誘発痛についての $AUPC_{0\text{-}20}$ 及び $AUPC_{0\text{-}60}$ では、ミロガバリン 10 及び 30 mg 投与時とプラセボ投与時との差は、主要評価項目と比較して数値的に大きかった。しかし、評価項目間で傾向が一貫しておらず、有意な疼痛スコアの低下は認められなかった。

プラセボ投与時と比較して、プレガバリン投与時に自発痛及びアロディニアについての VAS スコアの低下、並びに誘発痛についての VAS スコアの有意な低下（カプサイシン初回及び 2 回目投与後の機械刺激についての $AUPC_{0\text{-}20}$、カプサイシン初回投与後の熱刺激についての $AUPC_{0\text{-}20}$ 及び $AUPC_{0\text{-}60}$）が認められ、一貫した傾向を示した。浮動性めまい、傾眠などの

中枢神経系有害事象の発現率は、ミロガバリン投与時よりもプレガバリン投与時の方が高かった。

2.6.2　米国 Thorough QTc 試験（添付資料番号: 5.3.4.1-1）

健康成人 56 名を対象として、4 期クロスオーバー法で、ミロガバリン 15 及び 50 mg、プラセボ、並びに陽性対照としてモキシフロキサシン 400 mg をそれぞれ単回経口投与し、臨床で想定されるミロガバリンの血漿中曝露量及びそれを超える血漿中曝露量での心電図 QT/QTc 間隔に及ぼす影響を検討した。

ミロガバリン 15 mg 投与時の Cmax 及び AUClast の算術平均値、並びに Tmax の中央値は、他の試験（インドメトホルミン DDI 試験、米国プロベネシド／シメチジン DDI 試験）での値と同様であった。一方、ミロガバリン 15 mg 投与時と比較して、ミロガバリン 50 mg 投与時の Cmax は約 3.3 倍、AUClast は約 3.5 倍に上昇した。Tmax の中央値は、15 mg 投与時と比較して大きな違いは認められなかった。

ベースラインからの心拍数の変化量にミロガバリン 15 及び 50 mg、並びにプラセボ投与時で大きな違いは認められなかった。また、いずれの投与方法でも、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（change from baseline QTcF: ΔQTcF）が 30 ms を上回った被験者は認められなかった。ミロガバリン 15 及び 50 mg 投与時における、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（placebo-corrected change from baseline QTcF: ΔΔQTcF）の両側 90% CI 上限はいずれも 10 ms 未満であり、臨床上問題となる心電図 QT/QTc 間隔の延長は認められなかった。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。

2.6.3　米国薬物乱用可能性試験（ジアゼパム陽性対照）（添付資料番号: 5.3.4.1-3 [参考資料]）

乱用目的での多剤乱用の経験がある被験者を対象に、Qualification Phase 及び Assessment Phase の 2 つの相からなる無作為化、クロスオーバー法で、ジアゼパム及びプラセボを対照としてミロガバリンの乱用可能性を評価した。Qualification Phase（2 期クロスオーバー法）では、79 名の被験者に、各期にジアゼパム 20 mg 又はプラセボを単回経口投与した。Qualification Phase で Drug Liking VAS スコアの最大効果（maximum effect: Emax）のジアゼパムとプラセボとの差が 10 以上であり、各治験薬に対し適切な反応経過を示した被験者が Assessment Phase に移行した。Assessment Phase（5 期クロスオーバー法）では、38 名の被験者に、各期にミロガバリン 15 mg、ミロガバリン 45 mg、ジアゼパム 15 mg、ジアゼパム 30 mg、又はプラセボを単回経口投与した。

ミロガバリンの血漿中濃度並びに Cmax、AUClast、及び AUCinf の算術平均値は投与量に比例して上昇した。Tmax の中央値は、ミロガバリン 15 及び 45 mg 投与時のいずれも 1.00 時間であった。$T_{1/2}$ の算術平均値は、ミロガバリン 15 mg 投与時で 3.3 時間、45 mg 投与時で 3.8

時間であり、同様であった。

ミロガバリンの乱用可能性は、Drug Liking VAS、Positive Effects High VAS、Good Drug Effects VAS、及び Bad Drug Effects VAS で評価した。主要評価項目である Drug Liking VAS スコアの Emax は、ジアゼパム 15 及び 30 mg 投与時と比較してミロガバリン 15 及び 45 mg 投与時に有意に低く、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。また、ミロガバリン 15 及び 45 mg 投与時とプラセボ投与時の 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。このことから、ミロガバリンが乱用される可能性は小さいと考えられた。

2.6.4　米国薬物乱用可能性試験（プレガバリン陽性対照）（添付資料番号: 5.3.4.1-4［参考資料］）

乱用目的での多剤乱用の経験がある被験者を対象に、用量漸増パート（パート A: Dose escalation phase；無作為化、二重盲検）でプラセボを対照としてミロガバリン単回投与時の忍容性を評価し、その後のパート（パート B: Qualification Phase 及び Assessment Phase；無作為化、クロスオーバー法）でプレガバリン及びプラセボを対照としてミロガバリンの乱用可能性を評価した。

パート A は 3 つのコホートで構成され、各コホート 8 名（ミロガバリン投与 6 名、プラセボ投与 2 名）に、ミロガバリン（コホート 1: 60 mg、コホート 2: 75 mg、コホート 3: 105 mg）又はプラセボを単回経口投与した。

パート B では、先行して Qualification Phase（2 期クロスオーバー法）を実施し、126 名の被験者に、各期にプレガバリン 300 mg 又はプラセボを単回経口投与した。Qualification Phase で Assessment Phase への参加基準（Drug Liking VAS スコアの Emax のプレガバリンとプラセボとの差が 15 以上など）に適合した 56 名が Assessment Phase に移行した。Assessment Phase（6 期クロスオーバー法）では、56 名の被験者に、各期にミロガバリン 15 mg、ミロガバリン 60 mg、ミロガバリン 105 mg、プレガバリン 200 mg、プレガバリン 450 mg、又はプラセボを単回経口投与した。

Dose escalation phase（ミロガバリン 60～105 mg）及び Assessment Phase（ミロガバリン 15～105 mg）において、ミロガバリンの Cmax、AUClast、及び AUCinf の算術平均値は投与量に比例して増加した。いずれの投与量でも Tmax の中央値は 1.08 時間であり、$T_{1/2}$ の算術平均値も同様であった（Dose escalation phase: 3.5～4.2 時間、Assessment Phase: 3.2～3.5 時間）。

ミロガバリンの乱用可能性は、Dose escalation phase で Alertness/Drowsiness VAS、Assessment Phase で Bipolar Drug Liking VAS、Overall Drug Liking VAS、Take Drug Again VAS、High VAS 等の各種 VAS 及び DSST を用いて評価した。

Dose escalation phase において、ミロガバリン投与後に Alterness/Drowsiness VAS スコアの低下が認められ、眠気の増加が示された。Alertness/Drowsiness VAS スコアの最小効果（minimum effect: Emin）の算術平均値は、プラセボ投与時と比較してミロガバリン投与時で 10～30 低く、ミロガバリンの投与量にほぼ比例してスコアが低下した。

Assessment Phase では、主要評価項目である Bipolar Drug Liking VAS スコアの Emax 及び副次評価項目の多くでプラセボ投与時と比較してプレガバリン投与時の有意な作用が認められた。一方、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 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（time to Emax: TEmax）の中央値は、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。

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1 健康成人での薬物動態

3.1.1 吸収

ミロガバリンは健康成人を対象としたいずれの試験においても速やかに吸収され、投与後約 1 時間で Cmax に到達した（米国 P1 単回投与試験、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、英国 P1 民族差 PK 試験）。米国 P1 単回投与試験では、Cmax 及び AUCinf はミロガバリン 3～75 mg の範囲で投与量に比例して上昇した。健康成人を対象としたいずれの試験でも投与量で補正した曝露量は概ね一致しており、検討した投与量範囲においてはミロガバリンの吸収量はほぼ一定であることが示唆された。また、米国 P1 高齢者反復投与試験において、反復投与（1 日 1 回又は 1 日 2 回の 14 日間投与）によるミロガバリンの明らかな蓄積性は認められなかった。

[^{14}C] 標識ミロガバリン 30 mg を単回経口投与した米国マスバランス試験では、投与された総放射能の 95%超が尿中に排泄された。ミロガバリンの代謝経路の初発反応はグルクロン酸抱合反応であり（2.1.2.1）、消化管腔内ではグルクロン酸抱合反応が起こらないことを考慮すると、経口投与されたミロガバリンの 95%超が吸収されたと考えられた。

3.1.2 分布

健康成人を対象としてミロガバリン 3～75 mg を経口投与したときの Vz/F は、いずれの試験でも概ね一致しており、算術平均値は約 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、米国 Thorough QTc 試験）。分布容積と投与量に相関は認められなかった。

ヒト生体試料を用いた in vitro 試験において、血漿タンパク結合率は約 25%、血球移行率は約 36%であり、[^{14}C] 標識ミロガバリンの添加濃度（0.1～10 μg/mL）によらず同程度であった（2.1.1.1、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は 0.750（投与 12 時間後）～1.09（投与 1 時間後）の範囲にあり、血球移行性は時間によらず一定であった。

白色ラット及び有色ラットを用いて実施した定量的全身オートラジオルミノグラフィーで

は、投与された放射能が速やかかつ広範に分布した後、大部分の組織から速やかに消失した。また、メラニン含有組織への放射能の蓄積性は認められなかった（2.6.4）。

3.1.3　代謝

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 代謝試験から、アシルグルクロン酸抱合体を生成する代謝に UGT1A3、UGT1A4、及び UGT2B7 が関与していること、*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 が関与していることが示唆された（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 に変換される。A204-4455 はさらに酸化されて A204-4455 のグルクロン酸抱合体に代謝される（図 2.7.2.2-1）。A204-4455、及び酸化された A204-4455 のグルクロン酸抱合体がヒト尿中に認められた（いずれも投与量の 4%未満）（5.3.3.1-3）。糞便中排泄率は低く（2%未満）、ミロガバリン（約 1%）、並びに A204-4455 及び同定されていない 2 種類の代謝物（いずれも 1%未満）が認められた（5.3.3.1-4）。

3.1.4　排泄

3～75 mg のミロガバリンを健康成人に投与したとき、CL/F 及び $T_{1/2}$ はそれぞれ約 14～19 L/h 及び約 2～5 時間の範囲であり、試験間でほぼ同様であった（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、米国 Thorough QTc 試験）。

米国マスバランス試験において、ミロガバリン及びその代謝物は主に腎臓を介して排泄され（投与量の 95%超）、このうち大部分（投与量の約 76%）は未変化体として排泄された。排泄は速やかであり、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%が尿中に排泄された。ミロガバリンの CLr は約 13.3 L/h であり、タンパク結合率を考慮した糸球体ろ過速度（約 7.2 L/h）[1]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、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（2.1.3.1 及び 2.1.3.2）。

3.1.5　代謝物の薬物動態

ミロガバリンの代謝物のうち、血漿中に存在する主要な代謝物は A204-4455 のみであった。A204-4455 の曝露量はミロガバリンの投与量に概ね比例し、未変化体に対する代謝物の AUCinf の割合（A204-4455／ミロガバリン）は約 15%であった（米国マスバランス試験、米国 Thorough QTc 試験）。A204-4455 の Tmax は約 3 時間、$T_{1/2}$ は約 6 時間であり、投与量の約

1%が尿中に、1%未満が糞便中に A204-4455 として排泄された。なお、A204-4455 はラット及びサルの血漿中においても検出された（2.6.4）。

3.2　薬物動態に及ぼす内因性要因

3.2.1　薬物動態に及ぼす体重の影響

PPK解析の結果、体重はミロガバリンの Vc/F の有意な共変量として選択された。日亜 DPNP P3 試験（DB 期）及び日亜 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、Cmax,ss はそれぞれ約 20%上昇及び約 18%低下すると推定された。一方、$AUC_{0\text{-}24h,ss}$ は体重による影響を受けなかった。Cmax,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考えられた。

3.2.2　高齢者での薬物動態

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。

PPK 解析においても、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、ミロガバリンの薬物動態は年齢により影響を受けないと考えられた。

3.2.3　薬物動態に及ぼす性別の影響

PPK解析の結果、性別はミロガバリンの Vc/F 及び Vp/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 Cmax,ss は約 14%上昇すると推定された。一方、$AUC_{0\text{-}24h,ss}$ は性別による影響を受けなかった。Cmax,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考えられた。

3.2.4　薬物動態の民族差

英国 P1 民族差 PK 試験において、健康成人を対象として、異なる民族における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 解析においても、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、ミロガバリンの薬物動態は民族により影響を受けないと考えられた。

3.2.5　腎機能障害者での薬物動態

日本腎機能障害 PK 試験及び欧州腎機能障害 PK 試験において、腎機能障害者でのミロガバリンの薬物動態を検討した。腎機能障害によるミロガバリンの Tmax 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 CLr 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 AUClast は正常腎機能者と比較して、軽度腎機能障害者で 1.33 倍、中等度腎機能障害者で 1.90 倍、重度腎機能障害者で 3.64 倍、血液透析を要する末期腎不全患者で 5.25 倍であり、欧州腎機能障害 PK 試験でも同様の上昇が認められた。両試験ともに、Cmax も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 AUClast よりも小さかった。日本腎機能障害 PK 試験では、血液透析を要する末期腎不全患者の投与 24 時間後から 4 時間の血液透析における透析クリアランスの算術平均値は 7.6 L/h であり、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。

日本腎機能障害 PK 試験では、体表面積補正を行った CLcr を用いて腎機能の分類を行ったが、体表面積補正を行わない CLcr も広く用いられている。そこで、日本腎機能障害 PK 試験で得られた薬物動態パラメータを、事後的に体表面積補正を行わない CLcr で分類し[2]、表 2.7.2.3-1 に示した。体表面積補正を行わない CLcr で分類した場合でも、結果は概ね同じであった。

表 2.7.2.3-1　ミロガバリンの血漿中薬物動態パラメータ（日本腎機能障害 PK 試験）

項目（単位）	正常腎機能者 (n = 4)	軽度腎機能障害者 (n = 6)	中等度腎機能障害者 (n = 9)	重度腎機能障害者 (n = 5)	末期腎不全透析患者 (n = 6)
AUClast (ng·h/mL)	321 (52.5)	422 (85.1)	655 (144)	1350 (259)	1990 (916)
AUCinf (ng·h/mL)	338 (55.9)	439 (80.1)	678 (145)	1370 (254)	3290 (1630) [a]
Cmax (ng/mL)	71.2 (25.6)	81.4 (29.0)	76.9 (13.3)	118 (25.8)	101 (32.9)
Tmax (h) [b]	1.25 (0.98, 2.00)	1.74 (0.97, 4.00)	1.95 (1.03, 5.00)	2.00 (1.47, 5.00)	4.01 (1.92, 5.00)
$T_{1/2}$ (h)	3.26 (1.55)	3.11 (0.851)	5.33 (1.26)	7.63 (1.25)	45.0 (23.0) [a]
CL/F (L/h)	15.1 (2.15)	11.7 (2.22)	7.76 (2.10)	3.74 (0.674)	1.84 (0.878) [a]
CLr (L/h)	10.9 (1.52)	7.83 (1.61)	4.48 (1.87)	1.92 (0.463)	–

算術平均値（SD）
–: 実施せず
a: n = 5
b: 中央値（最小値, 最大値）
正常腎機能者: CLcr ≥ 90 mL/min、軽度腎機能障害者: 60 mL/min ≤ CLcr < 90 mL/min、中等度腎機能障害者: 30 mL/min ≤ CLcr < 60 mL/min、重度腎機能障害者: CLcr < 30 mL/min

PPK 解析の結果、CLcr はミロガバリンの CL/F の有意な共変量として選択された。

腎機能が異なる末梢性神経障害性疼痛患者でのミロガバリンの薬物動態シミュレーションとして、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、及び重度腎機能障害患者にミロガバリン 7.5 mg を 1 日 1 回、いずれも 14 日間投与したときの予測血漿中ミロガバリン濃度の経時推移を図 2.7.2.3-1 に、血液透析を要する末期腎不全患者（週の 1、3、及び 5 日目の投与 12～

16 時間後又は 20～24 時間後に血液透析を実施）にミロガバリン 7.5 mg を 1 日 1 回 14 日間投与したときの予測血漿中ミロガバリン濃度の経時推移を図 2.7.2.3-2 に、予測 Cmax,ss（投与 8 日目）及び予測平均 $AUC_{0\text{-}24h,ss}$（投与 8～14 日目）をそれぞれ図 2.7.2.3-3 及び図 2.7.2.3-4 に示す。

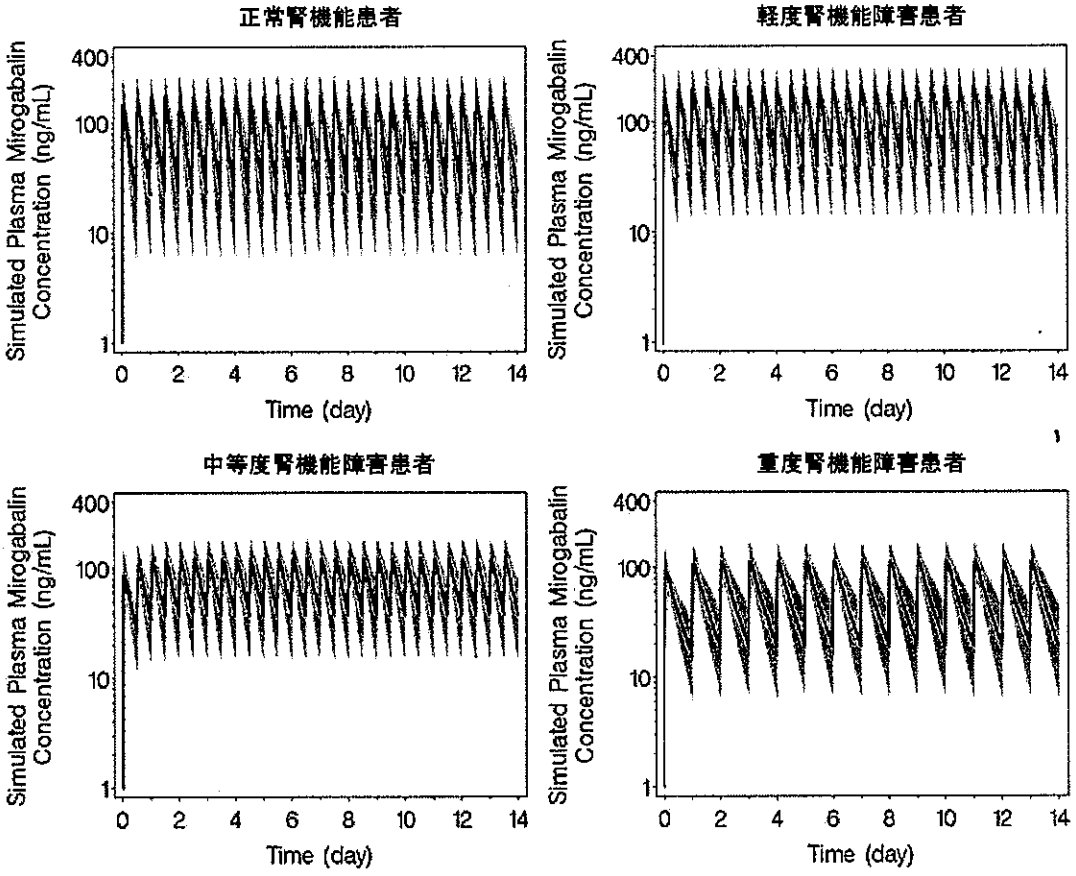
軽度腎機能障害患者での Cmax,ss 及び平均 $AUC_{0\text{-}24h,ss}$ は正常腎機能患者と比較して上昇したものの、その程度はそれぞれ約 19%及び約 33%であった。また、CLcr ≥ 60 mL/min の末梢性神経障害性疼痛患者を対象とした日亜 DPNP P3 試験（DB 期）及び日亜 PHN P3 試験（DB 期）のサブグループ解析において、正常腎機能患者及び軽度腎機能障害患者の両集団（いずれも 15 mg を 1 日 2 回）でミロガバリンの安全性に明らかな違いは認められなかった（2.7.4.5.1.5 の 1））。

中等度腎機能障害患者での Cmax,ss、並びに重度腎機能障害患者での Cmax,ss 及び平均 $AUC_{0\text{-}24h,ss}$ は正常腎機能患者と比較してやや減少した。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 週における平均疼痛スコアのベースラインからの低下が確認された（2.7.3.2.3）。また、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（2.7.4.5.1.5 の 2））。

血液透析を要する末期腎不全患者での Cmax,ss 及び平均 $AUC_{0\text{-}24h,ss}$ の分布は、軽度腎機能障害患者での分布とほぼ同様であり、血液透析のスケジュールによる影響は小さかった。

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。腎機能障害を有する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・用量を表 2.7.2.3-2 に示す。

図 2.7.2.3-1　用量調節を行ったときの腎機能が異なる末梢性神経障害性疼痛患者（正常腎機能患者～重度腎機能障害患者）での予測血漿中ミロガバリン濃度の経時推移 [a,b]



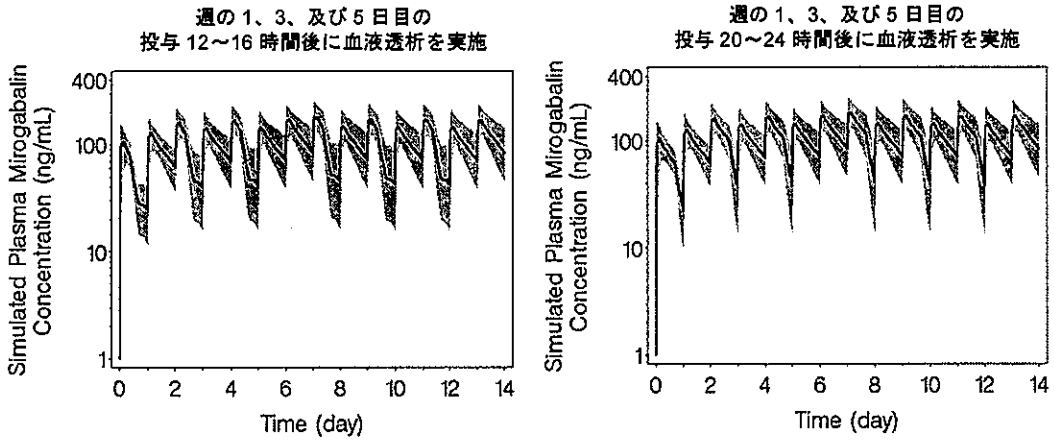
a: 正常腎機能患者及び軽度腎機能障害患者にミロガバリン 15 mg を 1 日 2 回 14 日間、中等度腎機能障害患者にミロガバリン 7.5 mg を 1 日 2 回 14 日間、重度腎機能障害患者にミロガバリン 7.5 mg を 1 日 1 回 14 日間投与したときのシミュレーション結果（各 500 名）

b: 赤線は中央値、網掛け領域は 5%点及び 95%点を示す。

正常腎機能患者: CLcr ≥ 90 mL/min、軽度腎機能障害患者: 60 mL/min ≤ CLcr ≤ 89 mL/min、中等度腎機能障害患者: 30 mL/min ≤ CLcr ≤ 59 mL/min、重度腎機能障害患者: 15 mL/min ≤ CLcr ≤ 29 mL/min

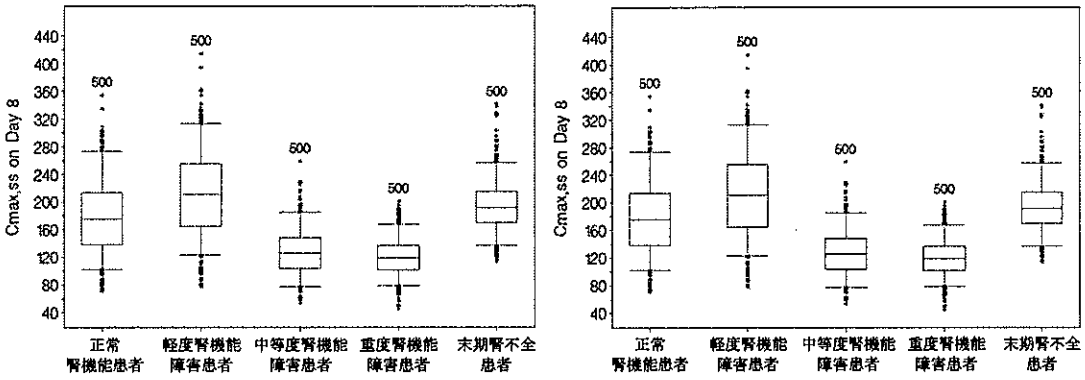
Source: 母集団薬物動態解析報告書 Figure 33

図 2.7.2.3-2　血液透析を要する末期腎不全を有する末梢性神経障害性疼痛患者での予測血漿中ミロガバリン濃度の経時推移 [a,b]



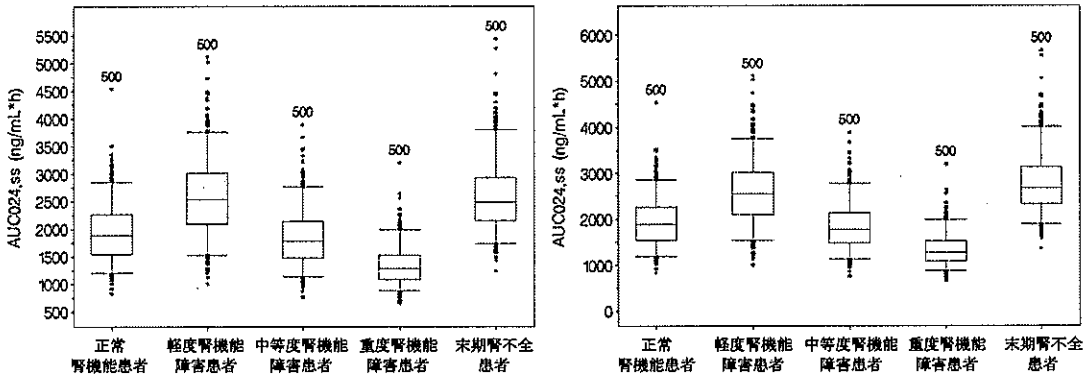
a: ミロガバリン 7.5 mg を 1 日 1 回 14 日間投与したときのシミュレーション結果（各 500 名）
b: 赤線は中央値、網掛け領域は 5%点及び 95%点を示す。
Source: 母集団薬物動態解析報告書 Figure 33 及び Figure 34

図 2.7.2.3-3　用量調節を行ったときの腎機能が異なる末梢性神経障害性疼痛患者での予測 Cmax,ss（投与 8 日目）[a,b,c]



a: 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 14 日間、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 14 日間、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にミロガバリン 7.5 mg を 1 日 1 回 14 日間投与したときのシミュレーション結果
b: 血液透析を要する末期腎不全患者には、週の 1、3、及び 5 日目の投与 12～16 時間後又は 20～24 時間後に血液透析を実施した（左図は投与 12～16 時間後、右図は投与 20～24 時間後に血液透析を実施）。
c: 箱の下端、中央、上端はそれぞれ 25%点、50%点、75%点を、ひげの下端、上端はそれぞれ 5%点、95%点を示し、この範囲から外れた値を*で示した。また、シミュレーションの N 数を箱ひげの上に示した。
正常腎機能患者: CLcr ≥ 90 mL/min、軽度腎機能障害患者: 60 mL/min ≤ CLcr ≤ 89 mL/min、中等度腎機能障害患者: 30 mL/min ≤ CLcr ≤ 59 mL/min、重度腎機能障害患者: 15 mL/min ≤ CLcr ≤ 29 mL/min
Source: 母集団薬物動態解析報告書 Figure 35 及び Figure 36

図 2.7.2.3-4　用量調節を行ったときの腎機能が異なる末梢性神経障害性疼痛患者での予測平均 $AUC_{0\text{-}24h,ss}$（投与 8～14 日目）[a,b,c]



a: 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 14 日間、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 14 日間、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にミロガバリン 7.5 mg を 1 日 1 回 14 日間投与したときのシミュレーション結果
b: 血液透析を要する末期腎不全患者には、週の 1、3、及び 5 日目の投与 12～16 時間後又は 20～24 時間後に血液透析を実施した（左図は投与 12～16 時間後、右図は投与 20～24 時間後に血液透析を実施）。
c: 箱の下端、中央、上端はそれぞれ 25%点、50%点、75%点を、ひげの下端、上端はそれぞれ 5%点、95%点を示し、この範囲から外れた値を*で示した。また、シミュレーションの N 数を箱ひげの上に示した。
正常腎機能患者: $CLcr \geq 90$ mL/min、軽度腎機能障害患者: 60 mL/min $\leq CLcr \leq 89$ mL/min、中等度腎機能障害患者: 30 mL/min $\leq CLcr \leq 59$ mL/min、重度腎機能障害患者: 15 mL/min $\leq CLcr \leq 29$ mL/min
Source: 母集団薬物動態解析報告書 Figure 35 及び Figure 36

表 2.7.2.3-2　腎機能障害を有する末梢性神経障害性疼痛患者に対する推奨用法・用量

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

3.2.6　肝機能障害者での薬物動態

米国肝機能障害 PK 試験において、軽度肝機能障害者及び中等度肝機能障害者でのミロガバリンの薬物動態を検討した。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。

PPK 解析においても、肝機能パラメータ（ALT、AST、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、ミロガバリンの薬物動態は肝機能により影響を受

けないと考えられた。

3.3 薬物動態に及ぼす外因性要因

3.3.1 薬物動態に及ぼす食事の影響

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において、健康成人を対象として、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に対する影響を評価した。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、AUC 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。Ka は、空腹時では 3.31 h^{-1}、食後では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 0.659 h^{-1} 及び 0.983 h^{-1} と推定された。ミロガバリン 15 mg を 1 日 1 回、10 mg を 1 日 2 回、及び 15 mg を 1 日 2 回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 週における平均疼痛スコア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。

3.3.2 併用薬がミロガバリンの薬物動態に及ぼす影響

In vitro 代謝試験で、ミロガバリンは CYP による代謝を受けなかった（2.1.2.1）が、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A9、UGT2B4、UGT2B7、及び UGT2B17 によって代謝された（2.1.2.2）。米国マスバランス試験の結果から、ミロガバリンは未変化体として投与量の約 76%が尿中に排泄されるため、代謝における主経路であるグルクロン酸抱合反応を阻害する薬剤との併用によりミロガバリンのクリアランスが大きな影響を受ける可能性は低いと考えられた。

一方、in vitro トランスポーター試験の結果から、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（2.1.3.1、2.1.3.2）。これらのトランスポーターは腎尿細管における薬物の分泌に関与していることが知られており、ミロガバリンの主消失経路である尿中排泄に関与している可能性がある。そのため、これらのトランスポーター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と考えられた。

プロベネシド（OAT1、OAT3、及び UGT 阻害剤）を健康成人に併用投与したとき、単独投

与と比較して、ミロガバリンの Cmax は約 30%、AUClast は約 80%上昇し、CLr は約 40%、腎外 CL/F は約 50%減少した（米国プロベネシド／シメチジン DDI 試験）。米国マスバランス試験の結果から、ミロガバリンの吸収は良好で主な消失経路が腎排泄であることが示されていることから、プロベネシド併用によるミロガバリンの AUClast の上昇は主に腎尿細管における OAT1 及び OAT3 の阻害による CLr の低下に起因していると考えられる。一方、プロベネシド併用により A204-4455 の Cmax は約 50%、AUClast は約 30%低下した。このとき腎外 CL/F は約 50%減少し、未変化体に対する AUCinf の割合（A204-4455／ミロガバリン）も 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と考えられる。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。

ミロガバリンの初期用量（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。

また、シメチジン（OCT2、MATE1、及び MATE2-K 阻害剤）を健康成人に併用投与したとき、単独投与と比較して、ミロガバリンの Cmax は約 20%、AUClast は約 40%上昇し、CLr は約 40%減少した（米国プロベネシド／シメチジン DDI 試験）。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、健康成人を対象として、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、及びメトホルミンの薬物相互作用を評価したところ、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なかった（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)。

3.4　ミロガバリンが併用薬の薬物動態に及ぼす影響

In vitro 代謝試験で、ミロガバリンは CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、及び CYP3A4 の特異的代謝活性に対して直接的阻害作用及び時間依存的阻害作用のいずれも示さなかった（2.1.3.5)。また、ミロガバリンは CYP1A2、CYP2B6、又は CYP3A4 の mRNA 発現及び酵素活性に影響を及ぼさないことが示された（2.1.3.6)。したがって、ミロガバリンが併用薬の CYP を介した代謝に影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。

また、in vitro トランスポーター試験でミロガバリンはヒト OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1、P-gp、及び BCRP の輸送活性に影響を及ぼさず(2.1.3.3)、ヒト MATE1 及び MATE2-K の輸送活性にも影響を及ぼさなかった（2.1.3.4)。したがって、トランスポーターを介した併用薬の薬物動態にミロガバリンが影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。

ミロガバリンの薬力学評価のために、健康成人を対象として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試験を実施し、薬物相互作用を評価した（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)。その結果、ミロガバリンはこれらの薬剤の曝露量に影響を及ぼさなかった。

3.5　患者での母集団薬物動態解析

3.5.1　母集団薬物動態解析対象データ

PPK 解析の対象試験は、末梢性神経障害性疼痛患者を対象とした 5 試験（米国 DPNP P2 試験、日亜 DPNP P2 試験、日亜 DPNP P3 試験（DB 期)、日亜 PHN P3 試験（DB 期)、日本 DPNP/PHN 腎機能障害安全性試験)、及び臨床薬理試験 14 試験（米国 P1 単回投与試験、米国 Pain model 試験、英国 P1 民族差 PK 試験、米国 P1 高齢者反復投与試験、英国食事の影響試験、欧州腎機能障害 PK 試験、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、日本腎機能障害 PK 試験、米国市販予定製剤食事の影響試験、米国プロベネシド／シメチジン DDI 試験）の計 19 試験とした。なお、DDI 試験は、ミロガバリン単独投与時のデータのみを解析に使用した。

解析データセットには、被験者 1865 名（健康被験者 368 名、糖尿病性末梢神経障害性疼痛患者 1038 名、帯状疱疹後神経痛患者 459 名）から得られた血漿中ミロガバリン濃度 12910 点が含まれた。解析データから除外された血漿中ミロガバリン濃度の除外理由は、初回投与前又は投与後のデータが定量下限未満、血液透析患者でのデータ（日本腎機能障害 PK 試験、欧州腎機能障害 PK 試験)、探索的解析時の図示による外れ値、ミロガバリン未投与、投与履歴データの記載不備、投与日時の欠測、及び服薬日時の欠測であった。このうち、日本腎機能障害 PK 試験の血液透析患者での血漿中ミロガバリン濃度は、日本人の血液透析患者での

透析クリアランスを推定するために使用した。

3.5.2　母集団薬物動態解析モデルの構築

PPK モデルの構造モデルとして、Tlag、1 次吸収、及び 1 次消失過程を伴う 2-コンパートメントモデルが選択された。血漿中ミロガバリン濃度の残差誤差モデル及び薬物動態パラメータの個体間変動誤差モデルは相対誤差モデルとした。NONMEM による PPK パラメータの推定及び目的関数値の算出には、個体間変動パラメータ η と個体内変動パラメータ ε との相関を考慮した First-Order Conditional Estimation with Interaction（FOCE-I）アルゴリズムを用いた。

臨床薬理試験で得られた吸収過程の濃度推移に基づき、PPK モデルには Tlag を仮定した。Tlag とその個体間変動は同時に推定できなかったため、Tlag を探索的な解析に基づき 0.168 時間に固定し、個体間変動を臨床薬理試験のデータに対して推定した。

定量下限未満のデータは全体の約 10%に該当し、末梢性神経障害性疼痛患者を対象とした第 II 相及び第 III 相試験で約 5%、臨床薬理試験で 0%～33.7%であった。ミロガバリンの $T_{1/2}$ は約 2～5 時間であり、米国 P1 単回投与試験、英国 P1 民族差 PK 試験、英国食事の影響試験、欧州腎機能障害 PK 試験、及び米国プロベネシド／シメチジン DDI 試験ではミロガバリン単回投与後に投与 72 時間後まで採血を行ったため、定量下限未満データの割合が高くなったと考えられた。定量下限未満データの割合がやや高かったことから M3 法[3]を用いた検討も実施したが、PPK パラメータの推定に成功しなかったこと、末梢性神経障害性疼痛患者を対象とした第 II 相及び第 III 相試験での定量下限未満データは約 5%であったことから、PPK モデル構築には M1 法を適用し、定量下限未満のデータは PPK パラメータの推定から除外することとした[3]。

構造モデル構築後、変数増加法（$P < 0.01$）及び変数減少法（$P < 0.001$）を用いて共変量選択を行った。共変量選択には統計的有意性、個体間変動誤差の分散推定値の減少、臨床的意義、及びサブグループ中の被験者割合を考慮した。ミロガバリンの CL/F の共変量として、年齢、体重、BMI、性別（男性／女性）、民族（白人／黒人又はアフリカンアメリカン／日本人／韓国人／その他アジア人／インディアン又はアラスカ先住民／ハワイアン又はその他太平洋諸島住民／その他）、CLcr、AST、ALT、総ビリルビン、及び病態（健康被験者／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）による影響を検討した。ミロガバリンの Vc/F 及び Vp/F の共変量として、年齢、体重、BMI、性別、民族、及び病態による影響を検討した。ミロガバリンの Ka の共変量として、年齢、民族、及び食事による影響（空腹時／開発前期試験用製剤服薬時／開発後期試験用製剤服薬時）を検討した。Ka の共変量に対する製剤（瓶入り粉末製剤［powder in bottle: PIB］／錠剤）の影響は、PIB を使用した被験者の割合が 0.3%であったことから検討しなかった。共変量はベースライン時点における情報に基づき、ベースライン時点の情報がない被験者に対してはスクリーニング時点の情報を用いた。ベースライン時点及びスクリーニング時点の情報がない被験者に対しては直近の検査時のデータを使用した。すべての時点の共変量情報がない被験者に対しては、典型的な共変量情報

を使用した。米国 DPNP P2 試験及び日本 DPNP/PHN 腎機能障害安全性試験の重度腎機能障害患者における食事条件は、記録がなかったことから Unknown として分類した。

共変量選択後、外れ値に対する感度分析を実施した。図示により視覚的に特定した外れ値 53 点（米国 DPNP P2 試験 13 点、日亜 DPNP P2 試験 3 点、日亜 DPNP P3 試験（DB 期）21 点、日亜 PHN P3 試験（DB 期）14 点、及び日本 DPNP/PHN 腎機能障害安全性試験 2 点）を含めた際、複数の PPK パラメータが 20%以上変化した。そのため、外れ値が影響を及ぼしていると考え、外れ値を除外した PPK モデルを最終モデルとした。

PPK の最終モデル選択後、血液透析を要する末期腎不全患者の薬物濃度データ（日本腎機能障害 PK 試験）を最終モデルに当てはめ、末期腎不全患者での CL/F 及びミロガバリンの血液透析による透析クリアランスのパラメータ推定値を得た。末期腎不全患者数が少なく（6 名）、すべてのパラメータを推定させた際に推定精度が低いパラメータ推定値が複数認められたことから、共変量の推定値を最終モデルの推定値に固定し、Vp/F 及び Q/F の個体間変動を 0 に固定した。

その後、PPK の最終モデル、並びに末期腎不全患者での CL/F 及び透析クリアランスのパラメータ推定値を用いて血漿中ミロガバリン濃度のシミュレーションを実施し、腎機能障害を有する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・用量を検討した。シミュレーションデータセットの作成の際、正常腎機能患者及び軽度腎機能障害患者の被験者背景は、日亜 DPNP P3 試験（DB 期）及び日亜 PHN P3 試験（DB 期）のデータから重複を含むリサンプリングを行った（各 500 名）。中等度腎機能障害患者、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（各 500 名）に対しては、日本 DPNP/PHN 腎機能障害安全性試験又は日本腎機能障害 PK 試験での体重及び CLcr の平均値及び標準偏差（standard deviation: SD）を用いて体重と CLcr の相関を考慮した 2 次元正規分布を仮定し、性別は日亜 DPNP P3 試験（DB 期）及び日亜 PHN P3 試験（DB 期）での割合、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 1:1 の割合でランダムに割り付けた。食事条件は、全集団に対して、空腹時／食後（開発後期試験用製剤服薬時）を 1:1 の割合で割り付けた。

3.5.3　解析結果

得られた PPK モデルは、健康被験者及び末梢性神経障害性疼痛患者にミロガバリンを投与したときの薬物動態を適切に記述した。ミロガバリンの CL/F の共変量として CLcr が選択され、カットオフ CLcr 値の前後で異なる傾きを持つ線形モデルで記述された。カットオフ CLcr 値は 113 mL/min と推定された。また、Vc/F 又は Vp/F の共変量として体重、性別、及び病態が、Ka の共変量として食事による影響が選択された。最終モデルの PPK パラメータ推定値を表 2.7.2.3-3 に、薬物動態パラメータ式を式（1）～（6）に示す。

$$k_{a_i} = 3.31 \times \left(1 - 0.801 \times flag_{ph12fed,i} - 0.703 \times flag_{ph3fed,i} - 0.799 \times flag_{unknown,i}\right) \quad (1)$$

$$V_c/F_i = 49.4 \times \left(\frac{WTKG_i}{68.4}\right)^{0.853} \times \left(1 - 0.163 \times flag_{SEX,i}\right) + flag_{DPNP,i} \times 16.9 + flag_{PHN,i} \times 11.1 \quad (2)$$

$$V_p/F_i = 19.3 \times \left(1 - 0.319 \times flag_{SEX,i}\right) \quad (3)$$

$$CL/F_i = 16.8 + flag_{CrCL,i} \times 0.0229 \times \left(CrCL_i - 113\right) + \left(1 - flag_{CrCL,i}\right) \times 0.125 \times \left(CrCL_i - 113\right) \quad (4)$$

$$Q/F_i = 5.63 \quad (5)$$

$$ALAG1_i = 0.168 \quad (6)$$

ここで k_{a_i} は被験者 i における Ka (h^{-1})、$flag_{ph12\,fed,i}$ は被験者 i における開発前期試験用製剤服薬時の食事条件（0: 空腹時、1: 食後）、$flag_{ph3\,fed,i}$ は被験者 i における開発後期試験用製剤服薬時の食事条件（0: 空腹時、1: 食後）、$flag_{unknown,i}$ は食事条件が unknown（0: 非該当、1: 該当）、V_c/F_i は被験者 i における Vc/F (L)、$WTKG_i$ は被験者 i のベースライン時点の体重 (kg)、$flag_{SEX,i}$ は被験者 i の性別（0: 男性、1: 女性）、$flag_{DPNP,i}$ は糖尿病性末梢神経障害性疼痛患者（0: 非該当、1: 該当）、$flag_{PHN,i}$ は帯状疱疹後神経痛患者（0: 非該当、1: 該当）、V_p/F_i は被験者 i における Vp/F（L）、CL/F_i は被験者 i における CL/F（L/h）、Q/F_i は被験者 i における Q/F（L/h）、$ALAG1_i$ は被験者 i における Tlag（h）、$flag_{CrCL,i}$ は CLcr のカテゴリー（0: CLcr ≤ 113 mL/min、1: CLcr > 113 mL/min）、及び $CrCL_i$ は被験者 i の CLcr（mL/min）を表す。

PPK の最終モデル選択後に血液透析を要する末期腎不全患者での CL/F 及びミロガバリンの血液透析による透析クリアランスを推定した結果、それぞれ 2.22 L/h 及び 6.86 L/h と推定された。透析クリアランスは、日本腎機能障害 PK 試験でのノンコンパートメント解析による結果（5.9～9.4 L/h）に近い値であった。

CLcr はミロガバリンの薬物動態に最も影響を及ぼす共変量であり、CLcr の低下に伴い CL/F は低下した。日亜 DPNP P3 試験（DB 期）及び日亜 PHN P3 試験（DB 期）での CLcr の中央値（84.1 mL/min）の男性（体重 65 kg、空腹時）と比較して、CLcr 分布の 5%点（60.2 mL/min）及び 95%点（143.2 mL/min）の男性（体重 65 kg、空腹時）では、ミロガバリンの Cmax,ss はそれぞれ約 10%上昇及び約 8%低下し、$AUC_{0\text{-}24h,ss}$ はそれぞれ約 30%上昇及び約 25%低下すると推定された。正常腎機能患者（CLcr ≥ 90 mL/min）及び軽度腎機能障害患者（60 mL/min ≤ CLcr ≤ 89 mL/min）にミロガバリン 15 mg を 1 日 2 回、中等度腎機能障害患者（30 mL/min ≤ CLcr ≤ 59 mL/min）にミロガバリン 7.5 mg を 1 日 2 回、重度腎機能障害患者（15 mL/min ≤ CLcr ≤ 29 mL/min）及び血液透析を要する末期腎不全患者（週の 1、3、及び 5 日目の投与 20～24 時間後に血液透析を実施）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薬物動態シミュレーションの結果、平均 $AUC_{0\text{-}24h,ss}$ の分布はほぼ同様であった（図 2.7.2.3-4）。正常腎機能患者と比較して、軽度腎機能障害患者では Cmax,ss 及び平均 $AUC_{0\text{-}24h,ss}$ は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から（2.7.4.5.1.5 の 1））、Cmax,ss 及び平均 $AUC_{0\text{-}24h,ss}$ の上昇による安全性への影響はなく、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。また、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。

体重はミロガバリンの Vc/F の共変量として選択された。日亜 DPNP P3 試験（DB 期）及び日亜 PHN P3 試験（DB 期）での体重の中央値（65 kg）の男性（CLcr 84.1 mL/min、空腹時）と比較して、体重分布の 5%点（48.2 kg）及び 95%点（86.7 kg）の男性（CLcr 84.1 mL/min、空腹時）では、ミロガバリンの Cmax,ss はそれぞれ約 20%上昇及び約 18%低下すると推定された。一方、体重はミロガバリンの $AUC_{0\text{-}24h,ss}$ には影響を及ぼさなかった。ミロガバリンの Cmax,ss に認められたこれらの差は臨床的に重要な差ではないと考えられ、ミロガバリンの薬物動態に及ぼす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考えられた。

食事はミロガバリンの Ka の共変量として選択され、空腹時と比較して、開発前期試験用製剤及び開発後期試験用製剤を食後投与したときの Cmax,ss はそれぞれ約 35%及び約 25%低下すると推定された。ミロガバリンの Cmax,ss に認められたこれらの差は臨床的に重要な差ではないと考えられ、ミロガバリンの薬物動態に及ぼす食事の影響は限定的であり、ミロガバリンは食事の有無によらず服薬可能と考えられた。

性別はミロガバリンの Vc/F 及び Vp/F の共変量として選択され、男性（体重 65 kg、CLcr 84.1 mL/min、空腹時）と比較して、女性（体重 65 kg、CLcr 84.1 mL/min、空腹時）ではミロガバリンの Cmax,ss は約 14%上昇すると推定された。一方、性別はミロガバリンの $AUC_{0\text{-}24h,ss}$ には影響を及ぼさなかった。ミロガバリンの Cmax,ss に認められたこれらの差は臨床的に重要な差ではないと考えられ、ミロガバリンの薬物動態に及ぼす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考えられた。

病態（健康被験者／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）はミロガバリンの Vc/F の共変量として選択され、健康被験者と比較して、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では、ミロガバリンの Cmax,ss はそれぞれ約 20%及び約 15%低下すると推定された。一方、病態はミロガバリンの $AUC_{0\text{-}24h,ss}$ には影響を及ぼさなかった。ミロガバリンの Cmax,ss に認められたこれらの差は臨床的に重要な差ではないと考えられ、ミロガバリンの薬物動態に及ぼす病態の影響は限定的であり、病態によるミロガバリンの用量調節は不要と考えられた。

表 2.7.2.3-3　血漿中ミロガバリンの母集団薬物動態パラメータ推定値（最終モデル）

パラメータ（単位）		最終パラメータ推定値		個体間変動／残差変動		
		母集団平均値	%SEM	変動係数（%）	%SEM	縮小（%）
Ka:	First-order Absorption Rate Constant (1/h)	3.31	0.358	97.3	6.66	39.1
	Proportional Shift of Fed With Phase 1/2 Formulation on Ka	-0.801	0.676			
	Proportional Shift of Fed With Phase 3 Formulation on Ka	-0.703	1.27			
	Proportional Shift of Unknown Food Status on Ka	-0.799	2.31			
Tlag:	Absorption Lag Time (h)	0.168	FIXED	66.1	10.8	29.1
Vc/F:	Apparent Central Volume of Distribution (L)	49.4	1.62	13.5	12.9	64.0
	Power of Body Weight on Vc/F	0.853	6.76			
	Proportional Shift of Female on Vc/F	-0.163	12.5			
	Additive Shift of Diabetic Peripheral Neuropathic Pain on Vc/F (L)	16.9	8.64			
	Additive Shift of Postherpetic Neuralgia on Vc/F (L)	11.1	19.9			
Vp/F:	Apparent Peripheral Volume of Distribution (L)	19.3	3.93	32.3	11.3	66.6
	Proportional Shift of Female on Vp/F	-0.319	10.7			
CL/F:	Apparent Total Clearance at Estimated Inflection Point for CLcr (L/h)	16.8	2.48	24.9	4.15	16.0
	Inflection Point for CLcr (mL/min)	113	3.41			
	Slope for CLcr on CL/F When CLcr > Inflection Point (L/h)/(mL/min)	0.0229	33.6			
	Slope for CLcr on CL/F When CLcr ≤ Inflection Point (L/h)/(mL/min)	0.125	3.65			
Q/F:	Apparent Intercompartmental Clearance (L/h)	5.63	4.86	24.3	30.3	81.6
Residual Variability for Phase 1 Studies		0.0405	0.770	20.1	NA	10.1
Residual Variability for Phase 2/3 Studies		0.187	1.78	43.2	NA	7.49

NA: 該当なし
%SEM＝標準誤差／パラメータ推定値 × 100
Source: 母集団薬物動態解析報告書 Table 11 から作成

3.6　曝露-応答解析

3.6.1　曝露-応答解析対象データ

有効性に関する曝露-応答解析の対象試験は、末梢性神経障害性疼痛患者を対象とした 4 試験（米国 DPNP P2 試験、日亜 DPNP P2 試験、日亜 DPNP P3 試験（DB 期）、日亜 PHN P3 試験（DB 期））とした。被験者集団は 4 試験の最大の解析対象集団（full analysis set: FAS）又は modified intent-to-treat（mITT）のうち、プラセボ又は血漿中ミロガバリン濃度が利用可能な被験者集団とした。解析データセットには、被験者 2274 名から得られた疼痛スコア 184964 点、並びに PPK モデルの最終モデルを用いて経験ベイズ推定値により求めた被験者及び初回投与後経過時間（日）ごとの Cmax、Cmin、及び Cavg が含まれた。

安全性に関する曝露-応答解析の対象試験は、末梢性神経障害性疼痛患者を対象とした 5 試験（米国 DPNP P2 試験、日亜 DPNP P2 試験、日亜 DPNP P3 試験（DB 期）、日亜 PHN P3 試験（DB 期）、日本 DPNP/PHN 腎機能障害安全性試験）とした。被験者集団は 5 試験の安全性解析対象集団のうち、プラセボ又は血漿中ミロガバリン濃度が利用可能な被験者集団とした。解析対象とした有害事象は傾眠、浮動性めまい、末梢性浮腫、及び体重増加とし、それぞれに対してモデリングを行った。肝機能パラメータ（ALT、AST、及び総ビリルビン）上昇は

解析計画には含めていたが、発現率が非常に低かった（1%未満）ことからモデリングは実施しなかった。解析データセットには、被験者 2312 名から得られた初回投与から有害事象（傾眠、浮動性めまい、末梢性浮腫、及び体重増加）初発までの初回投与後経過時間（日）ごとの発現データ 682483 点、並びに経験ベイズ推定値により求めた被験者及び初回投与後経過時間（日）ごとの Cmax、Cmin、及び Cavg が含まれた。

3.6.2　曝露-応答解析モデルの構築

有効性に関する曝露-応答モデルには以下の比例オッズモデルを用い、各カテゴリー（0～10 のポイント）の疼痛スコアが認められる確率をモデル化した。

$$logit\left[P\left(Daily\ Pain\ Score_{ij} \le m\right)\right] = \sum_{k=0}^{m} B_k + f_{placebo_{ij}} + f_{drug_i} + \eta_i$$

ここで、m は 0～10 の範囲の疼痛スコアであり、$P(Daily\ Pain\ Score_{ij} \le m)$は患者 i における時間 j の疼痛スコア Y_{ij} が m 以下である確率を表す。また、B_k は各疼痛スコアの logit 変換後の確率のベースライン値、$f_{placebo\ ij}$ 及び $f_{drug\ i}$ はそれぞれプラセボ及び薬剤の効果、η_i は個体間変動を表す。

曝露指標には、PPK モデルの最終モデルを用いて経験ベイズ推定値により求めた被験者及び初回投与後経過時間（日）ごとの Cmax、Cmin、及び Cavg を検討した。漸増期間中は、各漸増期の用量における曝露とし、曝露-応答関係に対する有意水準は 0.05 とした。

ベースモデルとして、まずプラセボが投与された被験者の疼痛スコアに対してプラセボ効果 $f_{placebo\ ij}$ のパラメータを推定した。その後 $f_{placebo\ ij}$ のパラメータを推定値に固定し、ミロガバリンが投与された被験者の疼痛スコアに対して薬剤効果 $f_{drug\ i}$ を推定した。プラセボ効果モデルとして、Emax モデル、シグモイド Emax モデル、及び指数モデルを、薬剤効果として線形モデル、Emax モデル、及びシグモイド Emax モデルを検討した。

ベースモデル選択後、曝露-応答関係が統計的に有意と認められた場合に、変数増加法（$P < 0.01$）及び変数減少法（$P < 0.001$）に基づいて共変量選択を行った。PPK 解析と同様に、共変量選択には統計的有意性、個体間変動誤差の分散推定値の減少、臨床的意義、及びサブグループ中の被験者割合を考慮した。共変量として、年齢、体重、BMI、性別、民族（アジア人／アジア人以外）、平均疼痛スコアのベースライン値、レスキュー薬又は併用禁止薬（療法）、及び病態（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）による影響を検討した。

安全性に関する曝露-応答モデルには、以下のセミパラメトリック Cox 比例ハザードモデルを用いた。

$$h(t) = h_0(t) \times \exp\left(\sum_j \beta_j \cdot z_{ij}\right)$$

ここで、t は時間、z_{ij} は被験者 i におけるリスク因子、β_j はリスク因子 z_{ij} の係数、$h(t)$ は時点 t におけるハザード関数、$h_0(t)$ は時点 t におけるベースラインハザード関数を表す。

ベースモデルとして曝露と有害事象初発までの時間の関係を記述した。曝露の指標としてPPKモデルの最終モデルを用いて経験ベイズ推定値により求めた被験者及び初回投与後経過時間（日）ごとのCmax、Cmin、Cavg、及びAUC$_{0\text{-}24h}$を検討した。漸増期間中は、各漸増期の用量における曝露とし、曝露-応答関係に対する有意水準は0.05とした。

ベースモデル選択後、曝露-応答関係が認められた場合に、変数増加法（$P<0.01$）に基づいて共変量選択を行った。PPK解析と同様に、共変量選択には統計的有意性、個体間変動誤差の分散推定値の減少、臨床的意義、及びサブグループ中の被験者割合を考慮した。共変量として、年齢、体重、BMI、性別、CLcr、民族（アジア人／アジア人以外）、及び病態（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）による影響を検討した。肝機能パラメータ（AST、ALT、及び総ビリルビン）のベースライン値は、共変量として検討することを解析計画には含めていたが、モデリングを実施しなかったことから検討しなかった。

3.6.3　解析結果

有効性に関する曝露-応答解析の結果の概略を「2.7.3 臨床的有効性の概要」に、安全性に関する曝露-応答解析の結果の概略を「2.7.4 臨床的安全性の概要」に記載した。

3.7　薬力学プロファイル

3.7.1　健康成人での薬力学プロファイル

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、DSST、BARSを用いた神経学的検査、VSS-SFを用いためまいに関連する症状の評価、気分及び覚醒のBond and Lader VASなどの薬力学評価に影響は認められなかった。

3.7.1.1　疼痛モデル試験での薬力学プロファイル

米国Pain model試験において、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AUPC$_{0\text{-}20}$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AUPC$_{0\text{-}20}$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。

3.7.1.2　心電図QT/QTc間隔に及ぼす影響

米国Thorough QTc試験において、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、心拍数のベースラインからの変化量は15及び50 mg投与時で同様であった。ミロガバリンのいずれの投与量でも、QTcFが450 msを上回った被験者、又はΔQTcFが30 msを上回った被験者は認められなかった。ΔΔQTcFの両側90% CIの上限は、ミロガバリンの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。

3.7.2　患者での薬力学プロファイル

患者での薬力学プロファイルは検討していない。

3.7.3　薬物乱用可能性試験

乱用目的での多剤乱用の経験がある被験者を対象として、米国薬物乱用可能性試験（ジアゼパム陽性対照）及び米国薬物乱用可能性試験（プレガバリン陽性対照）を実施し、ミロガバリンの乱用の可能性を評価した。

両試験でのミロガバリンの曝露量、Tmax、及び$T_{1/2}$は健康成人を対象とした試験で認められたものと同様であり、曝露量はミロガバリンの投与量（15～105 mg）に比例して増加した。

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 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 TEmax 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 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。

3.7.4　ミロガバリンと併用薬の薬力学的相互作用

健康成人を対象として、ミロガバリンとエタノール、ロラゼパム、ゾルピデム、及びトラマドールの併用試験を実施し、薬力学を評価した（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場合に、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. 特別な試験

該当する試験は実施していない。

5. 付録

表 2.7.2.5-1　薬物動態試験成績の要約
表 2.7.2.5-2　薬物相互作用試験成績の要約
表 2.7.2.5-3　薬力学評価の要約
表 2.7.2.5-4　母集団薬物動態解析に使用した試験の一覧
表 2.7.2.5-5　母集団薬物動態解析に使用した被験者の背景データ
表 2.7.2.5-6　共変量モデル検討結果

目次

1. **背景及び概観**....4
1.1 臨床試験の構成....4
1.2 対象被験者....7
1.3 試験デザイン....11
1.4 投与量、投与方法、及び投与期間....11
1.5 評価項目....13
1.6 統計解析....15
1.6.1 解析対象集団....15
1.6.2 統計解析方法....15
1.6.2.1 個々の試験の解析....15
1.6.2.2 併合解析....17
1.6.3 目標被験者数....18
1.7 第 III 相検証試験を国際共同試験として実施した妥当性....18
2. **個々の試験結果の要約**....22
2.1 日亜 DPNP P3 試験（DB 期）（添付資料番号 5.3.5.1-2）....22
2.2 日亜 PHN P3 試験（DB 期）（添付資料番号 5.3.5.1-3）....23
2.3 日本 DPNP/PHN 腎機能障害安全性試験（添付資料番号 5.3.5.2-3）....24
2.4 日亜 DPNP P2 試験（添付資料番号 5.3.5.1-1）....25
2.5 米国 DPNP P2 試験（参考）（添付資料番号 5.3.5.1-4）....25
2.6 日亜 DPNP P3 試験（LT 期）（添付資料番号 5.3.5.2-1）....26
2.7 日亜 PHN P3 試験（LT 期）（添付資料番号 5.3.5.2-2）....27
2.8 その他の臨床試験....27
3. **全試験を通しての結果の比較と解析**....28
3.1 試験対象集団....28
3.1.1 日亜 DPNP P3 試験（DB 期）....28
3.1.2 日亜 PHN P3 試験（DB 期）....29
3.2 曝露状況....30
3.2.1 日亜 DPNP P3 試験（DB 期）....30
3.2.2 日亜 PHN P3 試験（DB 期）....31
3.3 被験者背景....32
3.3.1 日亜 DPNP P3 試験（DB 期）....32
3.3.2 日亜 PHN P3 試験（DB 期）....35
3.4 全有効性試験の結果の比較検討....38
3.4.1 平均疼痛スコア（ADPS）の変化量、プラセボとの比較....38
3.4.1.1 日亜 DPNP P3 試験（DB 期）....38

3.4.1.2　日亜 PHN P3 試験（DB 期）……40
3.4.2　平均疼痛スコア（ADPS）のレスポンダー率……43
3.4.2.1　日亜 DPNP P3 試験（DB 期）……43
3.4.2.2　日亜 PHN P3 試験（DB 期）……44
3.4.3　短縮版 McGill 疼痛質問表（SF-MPQ）……45
3.4.3.1　日亜 DPNP P3 試験（DB 期）……45
3.4.3.2　日亜 PHN P3 試験（DB 期）……47
3.4.4　Brief Pain Inventory - Short Form（BPI-SF）……49
3.4.4.1　日亜 DPNP P3 試験（DB 期）……49
3.4.4.2　日亜 PHN P3 試験（DB 期）……52
3.4.5　患者の全般的な状態の変化（PGIC）……55
3.4.5.1　日亜 DPNP P3 試験（DB 期）……55
3.4.5.2　日亜 PHN P3 試験（DB 期）……55
3.4.6　平均睡眠障害スコア（ADSIS）……56
3.4.6.1　日亜 DPNP P3 試験（DB 期）……56
3.4.6.2　日亜 PHN P3 試験（DB 期）……57
3.5　部分集団における結果の比較……58
3.5.1　内因性、外因性要因の検討……58
3.5.2　腎機能障害患者での検討……62
3.6　曝露-応答解析の結果……64
4.　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析……69
4.1　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……69
4.1.1　末梢性神経障害性疼痛患者に対する推奨用法・用量……69
4.1.2　腎機能障害患者での用量調整……74
5.　効果の持続、耐薬性……76
5.1　日亜 DPNP P3 試験（LT 期）……76
5.2　日亜 PHN P3 試験（LT 期）……78
6.　付録……82
6.1　付表の一覧……82
6.2　付図の一覧……82

略語一覧

略語	略していない表現（英）	略していない表現（日）
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
ANCOVA	analysis of covariance	共分散分析
ANOVA	analysis of variance	分散分析
BOCF	baseline observation carried forward	-
BPI-SF	Brief Pain Inventory - Short Form	-
CLcr	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CI	confidence interval	信頼区間
C-SSRS	columbia suicide severity rating scale	コロンビア自殺評価スケール
DPNP	diabetic peripheral neuropathic pain	糖尿病性末梢神経障害性疼痛
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
LOCF	last observation carried forward	最終観察値による欠測値の補完
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
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
PPS	per protocol set	治験実施計画書に適合した対象集団
SF-MPQ	Short-Form McGill Pain Questionnaire	短縮版 McGill 疼痛質問票
VAS	visual analog scale	視覚アナログ尺度

－：該当する表記なし

1. 背景及び概観

1.1 臨床試験の構成

ミロガバリンベシル酸塩（以下、ミロガバリンと表記）の末梢性神経障害性疼痛に対する有効性を検討するために用いた試験の一覧を表 2.7.3.1.1-1 に、本申請にて有効性の評価資料とした試験（以下、有効性の評価試験）の要約を表 2.7.3.1.1-2 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の主たる評価には、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（「日亜 DPNP P3 試験（DB 期）」）、及び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（「日亜 PHN P3 試験（DB 期）」）の結果を用いた。第 III 相試験の用法・用量は、先行して実施した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 2 試験（「日亜 DPNP P2 試験」、及び「米国 DPNP P2 試験」）の結果より決定した。腎機能低下を伴う末梢性神経障害性疼痛患者での有効性の評価には、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（「日本 DPNP/PHN 腎機能障害安全性試験」）の結果を用いた。長期投与時の効果の持続及び耐薬性の評価には、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）」）の結果を用いた。サブグループごとの有効性の評価には、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）」）の結果を用いた。

表 2.7.3.1.1-1　末梢性神経障害性疼痛に対する有効性を検討するために用いた試験一覧

試験課題名 （試験略名）	治験実施計画書番号 添付資料番号	実施国	資料区分
An Asian, phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled 14-week study of DS-5565 in patients with diabetic peripheral neuropathic pain followed by a 52-week open-label extension （日亜 DPNP P3 試験）	DS5565-A-J303 5.3.5.1-2（DB 期） 5.3.5.2-1（LT 期）	日本 韓国 台湾 マレーシア	評価
An Asian, phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled 14-week study of DS-5565 in patients with post-herpetic neuralgia followed by a 52-week open-label extension （日亜 PHN P3 試験）	DS5565-A-J304 5.3.5.1-3（DB 期） 5.3.5.2-2（LT 期）	日本 韓国 台湾 マレーシア タイ シンガポール	評価
A Japanese, phase 3, open-label, 14-week study of DS-5565 in patients with pain associated with diabetic peripheral neuropathy with renal impairment or post-herpetic neuralgia with renal impairment （日本 DPNP/PHN 腎機能障害安全性試験）	DS5565-A-J313 5.3.5.2-3	日本	評価
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 （日亜 DPNP P2 試験）	DS5565-A-J202 5.3.5.1-1	日本 韓国 台湾	評価
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）	DS5565-A-U201 5.3.5.1-4	米国	参考

表 2.7.3.1.1-2　末梢性神経障害性疼痛に対する有効性の評価試験の要約

治験実施計画書番号 添付資料番号 （試験略名）	試験の目的	試験デザイン	対象被験者	有効性の評価項目	投与群 被験者数[a]
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: 主要目的: DPNP 患者にミロガバリン 10 mg×2/日又は 15 mg×2/日を投与した際の第 14 週の ADPS のベースラインからの変化量をプラセボと比較する。 副次目的: DPNP 患者にミロガバリン 15 mg×1/日を投与した際の第 14 週の ADPS のベースラインからの変化量をプラセボと比較する。 LT 期: DPNP 患者に対する、ミロガバリン 10 mg×2/日又は 15 mg×2/日の長期投与での安全性と有効性を検討する。	DB 期: 国際共同、プラセボ対照、無作為化、二重盲検、並行群間試験 LT 期: 国際共同、単一群、非盲検、長期投与試験	DPNP 患者	DB 期（主要）: 第 14 週の ADPS のベースラインからの変化量 LT 期: SF-MPQ の VAS	DB 期: プラセボ: 334 名 ミロガバリン 15 mg×1/日: 166 名 ミロガバリン 10 mg×2/日: 168 名 ミロガバリン 15 mg×2/日: 166 名 LT 期: 214 名
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: 主要目的: PHN 患者にミロガバリン 10 mg×2/日又は 15 mg×2/日を投与した際の第 14 週の ADPS のベースラインからの変化量をプラセボと比較する。 副次目的: PHN 患者にミロガバリン 15 mg×1/日を投与した際の第 14 週の ADPS のベースラインからの変化量をプラセボと比較する。 LT 期: PHN 患者に対する、ミロガバリン 10 mg×2/日又は 15 mg×2/日の長期投与での安全性と有効性を検討する。	DB 期: 国際共同、プラセボ対照、無作為化、二重盲検、並行群間試験 LT 期: 国際共同、単一群、非盲検、長期投与試験	PHN 患者	DB 期（主要）: 第 14 週の ADPS のベースラインからの変化量 LT 期: SF-MPQ の VAS	DB 期: プラセボ: 304 名 ミロガバリン 15 mg×1/日: 153 名 ミロガバリン 10 mg×2/日: 153 名 ミロガバリン 15 mg×2/日: 155 名 LT 期: 239 名
DS5565-A-J313 5.3.5.2-3 （日本 DPNP/PHN 腎機能障害安全性試験）	中等度から重度の腎機能低下を有する DPNP 患者及び PHN 患者を対象とし、ミロガバリンの安全性及び有効性を検討する。	多施設共同、単一群、非盲検試験	中等度から重度の腎機能低下を伴う DPNP 患者/PHN 患者	第 14 週の ADPS のベースラインからの変化量	中等度腎機能障害患者: ミロガバリン 7.5 mg×2/日: 30 名 重度腎機能障害患者: ミロガバリン 7.5 mg×1/日: 5 名
DS5565-A-J202 5.3.5.1-1 （日亜 DPNP P2 試験）	DPNP 患者にて、ミロガバリンを投与した際の第 7 週の ADPS のベースラインからの変化量をプラセボと比較する。	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、用量設定試験	DPNP 患者	（主要）: 第 7 週の ADPS のベースラインからの変化量	プラセボ: 89 名 プレガバリン 150 mg×2/日: 87 名 ミロガバリン 5 mg×2/日: 90 名 ミロガバリン 10 mg×2/日: 94 名 ミロガバリン 15 mg×2/日: 90 名

ADPS: 平均疼痛スコア、DB 期: 二重盲検期、DPNP: 糖尿病性末梢神経障害性疼痛、PHN: 帯状疱疹後神経痛、LT 期: 長期投与期、SF-MPQ: 短縮版 McGill 疼痛質問票、VAS: 視覚アナログ尺度
a: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「割付被験者数」、日亜 DPNP P3 試験（LT 期）、日亜 PHN P3 試験（LT 期）、及び日本 DPNP/PHN 腎機能障害安全性試験では「組み入れ被験者数」

1.2　対象被験者

ミロガバリンが含まれるカルシウムチャネル α2δ リガンドは、日本ペインクリニック学会のガイドラインで、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おける第一選択薬の 1 つとされており[1]、末梢性神経障害性疼痛に有効であると考えられる。また、欧州医薬品庁（European Medicines Agency: 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[2,3]。これらの状況を踏まえ第一三共株式会社が平成 ■ 年に実施した医薬品■（薬機審長発第■号［平成 ■ 年 ■ 月 ■ 日］）では、ミロガバリンの申請データパッケージに関して、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それぞれを対象とした検証的試験を実施し、その結果に基づき末梢性神経障害性疼痛を目標適応症とした製造販売承認申請を行うことを受け入れ可能との見解を独立行政法人医薬品医療機器総合機構より得ている。以上を踏まえ、本申請にてミロガバリンの目標適応症である、末梢性神経障害性疼痛に対する有効性を評価するために、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に試験を実施した。

ミロガバリンの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に実施した有効性の評価試験の主な選択・除外基準を以下に示す。なお、各試験の詳細な基準は、2.7.6.20、2.7.6.21、2.7.6.22、及び 2.7.6.26 に記載した。

すべての有効性の評価試験に共通の選択基準として、有効性の適切な評価を目的として、中等度以上の疼痛を有する患者を設定した。具体的には、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）の視覚アナログ尺度（visual analog scale: 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、その平均疼痛スコア（average dairy pain score: ADPS）[iii]が 4 以上の患者を組み入れた。有効性の評価試験のうち、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、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 ヵ月以上前であると判断できる、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試験では、帯状疱疹発症後 3 ヵ月以上経過しても疼痛が残存する患者を対象とした。

すべての有効性の評価試験共通の除外基準として、有効性の適切な評価を目的として、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を設定した。また、安全性の適切な評価を目的として、重大な精神障害を有する患者、自殺傾向が認められた（コロンビア自殺評価スケール［columbia suicide severity rating scale: C-SSRS］

---

[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

のいずれかの項目にて『はい』と評価された）患者、肝機能異常が認められた（AST［GOT］もしくはALT［GPT］が基準値の2倍超過など）患者を設定した。有効性の評価試験のうち、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、HbA1c（国際グリコヘモグロビン標準化プログラム）が基準（第II相試験: 9.0%、第III相試験: 10.0%）を超える患者を設定した。

第III相試験（「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」）に共通の除外基準として、疼痛強度評価が安定しない被験者等を除外する目的で、極端な痛みを報告する患者を除外した。具体的には、スクリーニング時及び無作為化時（もしくは治験薬投与開始時）に実施したSF-MPQのVASが90 mm以上である患者、及び観察期の疼痛スコアが1日でも9以上ある患者を除外した。

クレアチニンクリアランス（creatinine clearance: 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、有効性の評価試験のうち、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未満の患者を除外とした。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。

有効性の評価試験の主な除外基準を表 2.7.3.1.2-1に示す。

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（服薬率が80%以上）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。

表 2.7.3.1.2-1　有効性の評価試験の主な除外基準（1/2）

<table>
<tr><th>日亜 DPNP P2 試験</th><th>日亜 DPNP P3 試験</th><th>日亜 PHN P3 試験</th><th>日本 DPNP/PHN 腎機能障害安全性試験</th></tr>
<tr><td colspan="4"><全試験共通></td></tr>
<tr><td colspan="4">・対象疾患（DPNP 又は PHN）に関連しない他の重度の疼痛を有し、対象疾患の疼痛の評価に影響すると判断される患者</td></tr>
<tr><td colspan="4">・対象疾患（DPNP 又は PHN）に関連しない神経疾患を有し、対象疾患の疼痛の評価に影響すると判断される患者</td></tr>
<tr><td colspan="4">・スクリーニング時又は無作為化時（もしくは治験薬投与開始時）に重大な精神障害を有する患者</td></tr>
<tr><td colspan="4">・コロンビア自殺評価スケール（C-SSRS）のいずれかの項目において『はい』と評価された患者（P3 試験は「過去 12 ヵ月以内の事象」に限定）</td></tr>
<tr><td colspan="4">・非可逆的な網膜変性を起こす可能性のある薬剤の服用歴のある患者</td></tr>
<tr><td colspan="4">・スクリーニング前 2 年以内に、基底細胞がん以外の悪性腫瘍の病歴を有する患者</td></tr>
<tr><td colspan="4">・スクリーニング時の心電図において臨床的に有意な所見が認められた患者</td></tr>
<tr><td colspan="4">・悪性貧血の既往歴を有する患者、未治療の甲状腺機能低下症を有する患者、又は HIV 感染症を有する患者</td></tr>
<tr><td rowspan="4"></td><td colspan="3"><P3 試験共通></td></tr>
<tr><td colspan="3">・スクリーニング時に SF-MPQ の VAS が 90 mm 以上の患者</td></tr>
<tr><td colspan="3">・無作為化時（もしくは治験薬投与開始時）に SF-MPQ の VAS が 90 mm 以上又は観察期に疼痛スコアが 1 日でも 9 以上ある患者</td></tr>
<tr><td colspan="3">・スクリーニング時に精神疾患簡易構造化面接法（MINI）（Version 6.0）の Module A の自殺関連の質問（現在及び過去）に 1 つでも『はい』と評価された患者、もしくは Module B の B1b、B3 から B11c、BI3、BI4 に 1 つでも『はい』と評価された患者</td></tr>
<tr><td>・感覚に影響すると判断される皮膚状態を有する患者</td><td colspan="3">・対象疾患（DPNP 又は PHN）の評価に影響すると判断される皮膚状態を有する患者</td></tr>
<tr><td>・慢性 B 型肝炎を有する患者、過去 3 ヵ月以内に B 型肝炎を発症した患者</td><td colspan="3">・B 型肝炎抗原、又は C 型肝炎抗体が陽性と判定されたことがある患者</td></tr>
<tr><td>・不安定な肝疾患、呼吸器疾患、血液学的疾患、不安定な心血管系疾患、又は症候性末梢血管疾患を有する患者</td><td colspan="3">・スクリーニング前 12 ヵ月以内に臨床的に有意で不安定な神経学的疾患、眼科学的疾患、肝胆道疾患、呼吸器疾患、血液学的疾患、不安定な心血管系疾患を有する患者</td></tr>
<tr><td colspan="2"><DPNP 患者対象試験共通></td><td rowspan="4"></td><td><DPNP 患者対象試験共通></td></tr>
<tr><td colspan="2">・スクリーニング時に HbA1c（国際グリコヘモグロビン標準化プログラム）が基準（P2 試験: 9.0%、P3 試験: 10.0%）を超える患者　※</td><td>※と同一の内容</td></tr>
<tr><td colspan="2">・スクリーニング時又は無作為化時（もしくは治験薬投与開始時）に血糖コントロールが安定しておらず、治験期間中、糖尿病に対する治療方法（インスリン製剤を除く薬物療法、運動療法、食事療法）の変更の可能性があると判断される患者　※※</td><td>※※と同一の内容</td></tr>
<tr><td colspan="2">・スクリーニング前又は無作為化前（もしくは治験薬投与開始前）に足指以外の部位（P3 試験は下肢に限定）を切断した患者　※※※</td><td>※※※と同一の内容</td></tr>
<tr><td colspan="2" rowspan="2"></td><td colspan="2"><PHN 患者対象試験共通></td></tr>
<tr><td colspan="2">・PHN に対して神経破壊あるいは神経外科的な治療を施行された患者
・免疫不全を有する患者</td></tr>
<tr><td colspan="3"><正常又は軽度腎機能障害患者対象試験共通></td><td rowspan="2"></td></tr>
<tr><td colspan="3">・スクリーニング時に CLcr（Cockcroft-Gault 式にて算出）が 60 mL/min 未満の患者</td></tr>
</table>

表 2.7.3.1.2-1　有効性の評価試験の主な除外基準（2/2）

<全試験共通> スクリーニング時に、臨床検査値が定められた以下基準に該当する患者

	日亜 DPNP P2 試験	日亜 DPNP P3 試験	日亜 PHN P3 試験	日本 DPNP/PHN 腎機能障害安全性試験
血液学的検査				
ヘモグロビン	<10 g/dL（女性） <12 g/dL（男性）	<10 g/dL（女性） <12 g/dL（男性）	<10 g/dL（女性） <12 g/dL（男性）	<8 g/dL
ヘマトクリット	<32%（女性） <35%（男性）	<32%（女性） <35%（男性）	<32%（女性） <35%（男性）	-
血小板数	<100,000/mm^3	<100,000/mm^3	<100,000/mm^3	<100,000/mm^3
白血球数	<2500/mm^3	<2500/mm^3	<2500/mm^3	-
好中球数	<1500/mm^3	<1500/mm^3	<1500/mm^3	<1500/mm^3
血液生化学検査				
AST (GOT)	>2.0 × ULN	>2.0 × ULN	>2.0 × ULN	>2.0 × ULN
ALT (GPT)	>2.0 × ULN	>2.0 × ULN	>2.0 × ULN	>2.0 × ULN
ALP	>1.5 × ULN	>1.5 × ULN	>1.5 × ULN	>1.5 × ULN
総ビリルビン	>1.5 × ULN	>1.2[a] × ULN	>1.2[a] × ULN	>1.2[a] × ULN
BUN	>1.5 × ULN	>1.5 × ULN	>1.5 × ULN	-
クレアチンキナーゼ	>3.0 × ULN	>3.0 × ULN	>3.0 × ULN	>3.0 × ULN
クレアチニン	>1.6 mg/dL (>141.4 mol/L)	>1.6 mg/dL (>141.4 mol/L)	>1.6 mg/dL (>141.4 mol/L)	-

ALP: アルカリフォスファターゼ、BUN: 血中尿素窒素、ULN: 正常値の上限
a: 総ビリルビンが基準値上限の 1.2 倍を超える被験者は、抱合型ビリルビン及び非抱合型ビリルビンを測定し、ジルベール症候群と診断された場合のみエントリー可とする。

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、並行群間試験であり、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、もしくはミロガバリン群（15 mg × 1／日群、10 mg × 2／日群、15 mg × 2／日群）にそれぞれ 2:1:1:1 の割付比で無作為に被験者を割り付けた。

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。

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、用量設定試験であり、各実施医療機関を層として、プラセボ群、プレガバリン群（150 mg × 2／日群）、もしくはミロガバリン群（5 mg × 2／日群、10 mg × 2／日群、15 mg × 2／日群）にそれぞれ、1:1:1:1:1 の割付比で無作為に被験者を割り付けた。

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、長期（52 週間）投与、非盲検試験である。

1.4　投与量、投与方法、及び投与期間

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 日投与量として、15 mg（15 mg × 1／日群）、20 mg（10 mg × 2／日群）、30 mg（15 mg × 2／日群）の 3 用量を設定した。治験期間は 16 週間とし、治験薬投与期間（14 週間）の前後に観察期（1 週間）、及び後観察期（1 週間）を設定した。治験薬投与期間は、漸増期（1～2 週間）及び固定用量期（12～13 週間）からなり、表 2.7.3.1.4-1 に示したとおり、Day 1 の就寝前から Day 99 の朝まで、ミロガバリン又は相当するプラセボ 1 錠を、1 日 2 回朝及び就寝前に経口投与した。ミロガバリンの有効性及び安全性に対する食事の影響を検討するため、被験者は、無作為化時（Day 1）に、朝の服用タイミング（空腹時もしくは食後）を選択し、治験期間中、選択した服用タイミングを維持した。

表 2.7.3.1.4-1　日亜 DPNP P3 試験（DB 期）・日亜 PHN P3 試験（DB 期）　治験薬の投与方法

投与群	Day 1		Day 2～Day 7		Day 8		Day 9～Day 14		Day 15		Day 16～Day 98		Day 99	
	朝	就寝前	朝	就寝前	朝	就寝前	朝	就寝前	朝	就寝前	朝	就寝前	朝	就寝前
15 mg×1/日群	—	5	0	5	0	10	0	10	0	15	0	15	0	—
10 mg×2/日群	—	5	5	5	5	10	10	10	10	10	10	10	10	—
15 mg×2/日群	—	5	5	5	5	10	10	10	10	15	15	15	15	—
プラセボ群	—	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	—

単位は mg

日本 DPNP/PHN 腎機能障害安全性試験では、ミロガバリンの 1 日投与量として、中等度腎機能障害患者（CLcr が 30 mL/min 以上 59 mL/min 以下）では 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）では 7.5 mg（7.5 mg 1 日 1 回）とした。これら投与量は、腎機能が正常又は軽度腎機能障害の患者（CLcr が 60 mL/min 以上）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設定した。なお、各用量は、腎機能障害を有する患者を対象とした薬物動態試験（日本腎機能障害 PK 試験［DS5565-A-J115 試験］及び欧州腎機能障害 PK 試験［DS5565-A-E106 試験］）の結果（2.7.2.3.2.5）と、欧州腎機能障害 PK 試験の母集団薬物動態（population pharmacokinetics: PPK）解析の結果[4]から、腎機能が正常又は軽度腎機能障害の患者での用量に対し、中等度腎機能障害患者では 1/2、重度腎機能障害患者では 1/4 の用量に調整することが適切と考えられたことから設定した。

治験期間は 16 週間とし、治験薬投与期間（14 週間）の前後に観察期（1 週間）、及び後観察期（1 週間）を設定した。治験薬投与期間は、漸増期（2 週間）及び固定用量期（12 週間）であり、表 2.7.3.1.4-2 に示したとおり、Day 1 の就寝前から Day 99 の朝まで、漸増期にはミロガバリンを 1 錠（2.5 mg 錠又は 5 mg 錠）、固定用量期には 2 錠（2.5 mg 錠及び 5 mg 錠）を、1 日 2 回朝及び就寝前、又は 1 日 1 回就寝前に経口投与した。中等度腎機能障害患者に限り、投与開始時（Day 1）に、朝の服用タイミング（空腹時もしくは食後）を選択し、治験期間中、選択した服用タイミングを維持した。

表 2.7.3.1.4-2　日本 DPNP/PHN 腎機能障害安全性試験　治験薬の投与方法

	Day 1		Day 2～Day 7		Day 8		Day 9～Day 14		Day 15		Day 16～Day 98		Day 99	
	朝	就寝前	朝	就寝前	朝	就寝前	朝	就寝前	朝	就寝前	朝	就寝前	朝	就寝前
中等度の腎機能低下(CLcr: 30～59 mL/min)	—	2.5	2.5	2.5	2.5	5	5	5	5	7.5	7.5	7.5	7.5	—
重度の腎機能低下(CLcr: 15～29 mL/min)	—	2.5	—	2.5	—	5	—	5	—	7.5	—	7.5	—	—

単位は mg

日亜 DPNP P2 試験では、プレガバリンの 1 日投与量として 300 mg（150 mg × 2／日群）を、ミロガバリンの 1 日投与量として、10 mg（5 mg × 2／日群）、20 mg（10 mg × 2／日群）、30 mg（15 mg × 2／日群）の 3 用量を設定した。治験期間は 9 週間とし、治験薬投与期間（7 週間）の前後に観察期（1 週間）、及び後観察期（1 週間）を設定した。治験薬投与期間は、漸増期（1 週間）及び固定用量期（6 週間）であり、表 2.7.3.1.4-3 に示したとおり、Day 1 の就寝前から Day 50 の朝まで、ミロガバリン又は相当するプラセボ 2 錠、及びプレガバリン又は相当するプラセボ 1 カプセルを、1 日 2 回朝及び就寝前に経口投与した。

表 2.7.3.1.4-3　日亜 DPNP P2 試験　治験薬の投与方法

投与群	Day 1		Day 2～Day 7		Day 8		Day 9～Day 49		Day 50	
	朝	就寝前	朝	就寝前	朝	就寝前	朝	就寝前	朝	就寝前
5 mg×2/日群	—	5	0	5	0	5	5	5	5	—
10 mg×2/日群	—	10	0	10	0	10	10	10	10	—
15 mg×2/日群	—	15	0	15	0	15	15	15	15	—
プラセボ群	—	0	0	0	0	0	0	0	0	—
プレガバリン群	—	75	75	75	75	150	150	150	150	—

単位は mg

日亜 DPNP P3 試験（LT 期）及び日亜 PHN P3 試験（LT 期）では、治験薬の投与期間は 52 週間、漸増期（4 週間）及び用量調整期（48 週間）とし、ミロガバリン 1 錠を 1 日 2 回朝及び就寝前に経口投与した。漸増期では、最初の 2 週間は 5 mg を 1 日 2 回投与、次の 2 週間は 10 mg を 1 日 2 回投与とした。用量調整期では、最初の 2 週間は安全性に懸念がなければ、医師の判断にて 15 mg を 1 日 2 回投与とし、以降、安全性を確認しながら、10 mg 1 日 2 回投与又は 15 mg 1 日 2 回投与に適宜増減できることとした。

1.5　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、患者日記に記録された疼痛スコアから算出する 1 週間の平均値とした。疼痛スコアは、患者日記にある 0（痛みなし）から 10（想像できる最悪の痛み）までの 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を選択し記録した（表 2.7.3.6-1［付録］）。

また、上記 3 試験での有効性の副次評価項目のうち、主要な項目の概略を以下に記載する。

1) ADPS のレスポンダー率:
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を 30%及び 50%レスポンダー率と定義した。

2) SF-MPQ:
SF-MPQ は以下 3 つのパートで構成され、被験者の疼痛を評価した（表 2.7.3.6-2［付録］）。
- 15 の痛み表現語（11 項目の感覚表現語及び 4 項目の感情表現語について、0［全くない］から 3［強くある］の 4 段階で評価し、総スコア［感覚スコア、感情スコア］を算出）
- VAS（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）
- 現在の疼痛強度（疼痛強度について 0 から 5 の 6 段階で評価）

3) Brief Pain Inventory - Short Form（BPI-SF）[iv]:
BPI-SF は疼痛重症度と機能障害の程度から構成され、以下に示す項目に関して、疼痛重症度は 0（痛くない）から 10（これ以上の痛みは考えられない）まで、機能障害の程度は 0（支障なし）から 10（完全な支障となった）までの 11 段階で、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した（表 2.7.3.6-3［付録］）。
- 疼痛重症度の項目
  - この 24 時間に感じた最も強い痛み
  - この 24 時間に感じた最も軽い痛み
  - この 24 時間の平均の痛み
  - 今感じている痛み
- 機能障害の程度の項目
  - 日常生活の全般的活動
  - 気分・情緒
  - 歩行能力
  - 通常の仕事（家庭外及び家庭内での仕事を含む）
  - 対人関係
  - 睡眠
  - 生活を楽しむこと

4) 患者の全般的な状態の変化（Patient Global Impression of Change: PGIC）:
PGIC は、以下の 7 段階で被験者の全般的な変化を評価した（表 2.7.3.6-4［付録］）。
1: 非常に改善した
2: かなり改善した
3: わずかに改善した
4: 変化なし
5: わずかに悪化した
6: かなり悪化した
7: 非常に悪化した

5) 平均睡眠障害スコア（average dairy sleep-interference score: ADSIS）:
ADSIS は、患者日記に記録された睡眠障害スコアから算出する 1 週間の平均値とした。睡眠障害スコアは、患者日記にある 0（痛みにより睡眠は妨げられなかった）から 10（痛みにより一睡もできなかった）までの 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を選択し記録した（表 2.7.3.6-1［付録］）。

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）の有効性評価項目（主要評価項目及び主な副次評価項目）と同一の評価項目

[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。

にて有効性を評価した。

日亜 DPNP P3 試験（LT 期）、及び日亜 PHN P3 試験（LT 期）では、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。

1.6 統計解析

1.6.1 解析対象集団

日亜 DPNP P3 試験（DB 期）及び日亜 PHN P3 試験（DB 期）の有効性の主要な解析対象集団は、modified intent-to-treat（mITT）解析対象集団とした。mITT は、無作為化対象集団（同意文書に署名して無作為化されたすべての被験者集団）のうち、治験薬が 1 回以上投与された被験者集団とした。なお、感度分析を目的とした解析対象集団として、治験実施計画書に適合した対象集団（per protocol set: PPS）を設定した。PPS は、無作為化対象集団のうち、治験薬が 1 回以上投与され、治験実施計画書を遵守した被験者集団とした。

日亜 DPNP P2 試験の有効性の主要な解析対象集団は、最大の解析対象集団（full analysis set: FAS）とした。FAS は無作為化対象集団のうち、治験薬が 1 回以上投与され、無作為化後に少なくとも 1 回以上疼痛スコアを記録した被験者集団とした。

日本 DPNP/PHN 腎機能障害安全性試験、日亜 DPNP P3 試験（LT 期）及び日亜 PHN P3 試験（LT 期）の有効性の解析対象集団は、同意文書に署名し、治験薬が 1 回以上投与された被験者集団とした。

1.6.2 統計解析方法

1.6.2.1 個々の試験の解析

日亜 DPNP P3 試験（DB 期）及び日亜 PHN P3 試験（DB 期）の有効性の主要解析では、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。欠測値の補完は、欠測メカニズムに missing not at random を仮定し、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いた。なお、中止理由は有害事象による中止、効果不十分による中止、その他理由による中止の 3 種類に分類した。具体的には以下の手順で補完し、解析を実施した。

1) 投与群、年齢、性別を共変量とした Markov Chain Monte Carlo 法に基づき、単調な欠測パターンデータを生成
2) 上記 1)で生成した単調な欠測パターンデータに、投与群、年齢、性別を共変量とした Regression with Predictive Mean Matching 法を適用し、欠測値を補完した完全データセット作成（1000 セット作成）
    - 欠測値を補完する際に、最初の欠測週では、中止理由により ADPS を以下の値だけ悪化の方向にシフトした。
        - 有害事象による中止　$1.0 \times RSD \times U(0,1)$
        - 効果不十分による中止　$1.0 \times RSD \times U(0,1)$

- その他理由による中止　0.5 × RSD × U(0,1)

ここで、RSD は最初の欠測週での補完後の ADPS に対する残差標準偏差、U(0,1)は範囲 0～1 の一様分布からの確率変数とした。

- 効果不十分による中止の場合、補完値が当該被験者のベースラインでの ADPS よりも小さい場合、当該被験者のベースライン値で置換した。
- 補完値が 10（ADPS の上限）を超えた場合、補完値を 10 に置換した。

3) 補完された各完全データセットそれぞれに対して、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、第 14 週の 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。
4) 各完全データセットから得られた解析結果（統計量）を Rubin の方法により併合した。

有効性の主要解析では、以下の手順により第一種の過誤を 0.05 以下に調整した。

1) ミロガバリン 10 mg × 2／日群とプラセボ群、ミロガバリン 15 mg × 2／日群とプラセボ群の比較を有意水準 0.025 で実施した。
2) 上記 1)の検定結果に従い、以下のように仮説検定を実施した。

- ミロガバリン 10 mg × 2／日群及びミロガバリン 15 mg × 2／日群の両方で統計学的な有意差が認められた場合、ミロガバリン 15 mg × 1／日群とプラセボ群の比較を有意水準 0.05 で実施する。
- ミロガバリン 10 mg × 2／日群及びミロガバリン 15 mg × 2／日群いずれも統計学的な有意差が認められなかった場合、ミロガバリン 15 mg × 1／日群に関する仮説検定は行わない。
- ミロガバリン 10 mg × 2／日群（又はミロガバリン 15 mg × 2／日群）のみで統計学的な有意差が認められた場合、ミロガバリン 15 mg × 1／日群とプラセボ群の比較を有意水準 0.025 で実施する。

上記主解析に対する感度分析として、以下を実施した。

- 上記主要解析で異なるシフトパラメータを設定した解析（シフトパラメータがすべて 0 の場合を含む）
- プラセボ多重代入法
- 観測データのみを用いた MMRM
- Baseline Observation Carried Forward（BOCF）法を用いた共分散分析（analysis of covariance: ANCOVA）
- Last Observation Carried Forward（LOCF）法を用いた ANCOVA
- PPS を用いた解析

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）の有効性の主要解析と同様の手順（補完モデルでは投与群として CLcr 群を用いた）で ADPS の欠測値を補完した。補完後の各完全データセットに対して CLcr 群、週、CLcr 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、Rubin の方法により解析結果を併合することで第 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、ベースラインでの ADPS 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とプラセボ群での第 7 週の ADPS のベースラインからの変化量の比較とした。第 7 週の ADPS が欠測の場合、LOCF 法により補完した。また、仮説検定の多重性は Dunnett 法に基づき調整した。

日亜 DPNP P3 試験（LT 期）及び日亜 PHN P3 試験（LT 期）では、有効性の解析として、SF-MPQ の総スコア（感覚スコア、感情スコア）、VAS 及び現在の疼痛強度について、時点ごとに測定値及びベースラインからの変化量を要約した。

1.6.2.2　併合解析

対象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は、末梢性神経障害性疼痛の代表的疾患であり、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と考えられており[2,3]、両疾患の疼痛メカニズムは類似していることから、ミロガバリンは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対して同様の作用機序で効果を発揮すると考えられる。このため、糖尿病性末梢神経障害性疼痛及び帯状疱疹後神経痛でのミロガバリンの疼痛改善効果の特徴をより正確に理解するために、第 III 相検証試験として実施した日亜 DPNP P3 試験（DB 期）及び日亜 PHN P3 試験（DB 期）の結果を併合し解析した。特に、個々の試験では被験者数の不足により推定精度が十分ではないと考えられる、サブグループでの疼痛改善効果や用量反応関係の評価については、個々試験の結果に加えて併合解析の結果も利用することでより十分な検討が可能と考えた。なお、両試験の併合に関しては、以下の点についても考慮した。

ミロガバリンの有効性に影響を与える可能性のある内因性要因（腎機能、年齢、性別、体重: 1.7）は、疾患間で異なる可能性はあるもののその程度は限定的と考えられた。また、外因性要因として考えられる末梢性神経障害性疼痛の薬物治療に用いられる薬剤は、両疾患で類似していることから、レスキュー薬として使用する薬剤を制限して実施した日亜 DPNP P3 試験（DB 期）及び日亜 PHN P3 試験（DB 期）では有効性に与える影響は大きくないと考えられた。さらに、日亜 DPNP P3 試験（DB 期）及び日亜 PHN P3 試験（DB 期）では、原疾患に関する点以外は同一の試験デザインであり、試験デザインの違いによる試験結果への影響は小さいと考えた。実際に、両試験では、腎機能、年齢、性別、体重、ベースライン ADPS に試験間で大きな違いはなく、疼痛改善効果を表す ADPS のベースラインから第 14 週までの変化量は、両試験ともミロガバリンの 1 日投与量が高くなるほど大きくなり、用量反応関係は両試験で類似していた。

1.6.3　目標被験者数

日亜 DPNP P3 試験（DB 期）及び日亜 PHN P3 試験（DB 期）の目標被験者数は、750 名と設定した（約 750 名の被験者を 2:1:1:1 の割付比でプラセボ群［300 名］、ミロガバリン 15 mg × 1／日群［150 名］、10 mg × 2／日群［150 名］又は 15 mg × 2／日群［150 名］に無作為化）。この目標被験者数は、すべてのミロガバリン群とプラセボ群の ADPS のベースラインからの変化量の差が 0.6、ADPS の変化量の標準偏差をすべての群で 1.8 と仮定した場合に、約 90%の検出力（10 mg × 2／日群又は 15 mg × 2／日群でプラセボ群に対し優越性を示す確率）が得られるように設定された。検出力は、分散分析（analysis of variance: ANOVA）に基づき、gate-keeping 法（1.6.2.1）を用いて第一種の過誤が 0.05 未満となるように計算した。表 2.7.3.1.6-1 に検出力を示す。なお、検出力は 100,000 回のシミュレーションに基づき計算した。

表 2.7.3.1.6-1　日亜 DPNP P3 試験（DB 期）・日亜 PHN P3 試験（DB 期）　ミロガバリン 15 mg × 1／日群、10 mg × 2／日群、15 mg × 2／日群のプラセボ群に対する優越性の検出力（%）

差（15 mg×1/日群、10 mg×2/日群、15 mg×2/日群）及び標準偏差	15 mg × 1/日群	10 mg × 2/日群	15 mg × 2/日群
差 = (0.6, 0.6, 0.6)、標準偏差 = 1.8	87.0%	89.5%	89.3%
差 = (0.4, 0.6, 0.6)、標準偏差 = 1.8	56.9%	87.7%	87.5%

日亜 DPNP P3 試験（LT 期）及び日亜 PHN P3 試験（LT 期）の目標被験者は、ミロガバリンが 1 年間投与完了される被験者が 150 名以上（日本人として 100 名以上）となるよう、約 400 名と設定した。これにより、ICH E1 ガイドライン[5]で一般的に推奨されている 1 年間以上の曝露として 100 名を満たすことが期待された。

日本 DPNP/PHN 腎機能障害安全性試験の目標被験者数は、中等度及び重度の腎障害を有する被験者 35 名とした。中等度・重度の浮動性めまい及び傾眠の発現率が日亜 DPNP P2 試験で観測された発現率の約 2 倍となる 10%と想定した場合に、中等度・重度の浮動性めまい及び傾眠を 95%の確率で、少なくとも 1 名が発現するためには 30 名が必要であることから、脱落を考慮して約 35 名と設定した。

日亜 DPNP P2 試験の目標被験者数は、400 名（各群 80 名）と設定した。これは、ミロガバリン群とプラセボ群の ADPS のベースラインからの変化量の差を 1.1、ADPS の変化量の標準偏差をすべての群で 2.1 と仮定した場合に、約 83%の検出力が得られる被験者数である。なお、検出力は ANOVA に基づき Dunnett 型の多重比較検定（有意水準片側 0.025）に基づき計算した。

1.7　第 III 相検証試験を国際共同試験として実施した妥当性

第 III 相検証試験である日亜 DPNP P3 試験及び日亜 PHN P3 試験は、日本、韓国、及び台湾での実施を主としたアジア国際共同試験として実施した。この試験の実施妥当性を評価するにあたり、内因性及び外因性の民族的要因、及びミロガバリンの特性としての民族的要因

の影響の受けやすさについて検討した。なお、第III相検証試験に先行して実施した日亜DPNP P2試験は、第一三共株式会社が平成[redacted]年に実施した医薬品[redacted]相談（薬機審長発第[redacted]号［平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日］）にて、日本、韓国、及び台湾でのアジア国際共同治験として実施することに特に異論はないとの見解を独立行政法人医薬品医療機器総合機構より得ている。

ミロガバリンは、健康成人に単回及び反復経口投与することで、Cmax及びAUCは用量に比例して上昇した。また、ミロガバリンの血漿タンパク結合率は約25%と低く、経口吸収性は95%以上と良好であった。さらに、ミロガバリンは、投与量の76.4%が未変化体として尿中に排泄され、血中に見られる主な代謝物はA204-4455のみ（未変化体の14.8%）であった。これら薬物動態パラメータは、日本人、韓国人、及び中国人の健康被験者に単回投与した「英国P1民族差PK試験」にて大きな違いは見られなかった（2.7.2.2.2.3）ことから、民族差による違いはないことが示唆された。

第III相検証試験開始前までに実施したミロガバリンの臨床試験にて、ミロガバリンの曝露に影響を与える主な内因性要因としては、腎機能、年齢、性別、体重が考えられた。

腎機能に関して、第III相検証試験では、腎機能が正常又は軽度腎機能障害の患者（CLcrが60 mL/min以上）を対象としたことから、実施国に関わらず、腎機能に関する曝露への影響は少ないと考えられた。

年齢、性別、体重に関して、糖尿病性末梢神経障害性疼痛患者では、日亜DPNP P2試験にて、日本、韓国、及び台湾の国間で被験者背景がある程度類似していたこと（表 2.7.3.1.7-1）、及び、帯状疱疹後神経痛患者では、年齢は日本と韓国（及びアジア）で明らかな違いはないこと[6,7]、また身長及び体重は、日本人、韓国人、及び台湾人の間で明らかな違いは認められていないこと（表 2.7.3.1.7-2）から、これら内因性要因に関する曝露への影響は限定的と考えられた。

表 2.7.3.1.7-1　日亜DPNP P2試験　実施国別の被験者背景データ（FAS）

	日本 N＝264	韓国 N＝145	台湾 N＝37	全体 N＝446
年齢（歳）	61.2（9.25）	57.5（9.45）	58.4（10.51）	59.8（9.56）
身長（cm）	164.58（8.248）	162.61（9.166）	163.63（9.428）	163.86（8.684）
体重（kg）	66.56（12.354）	68.50（12.150）	72.10（12.435）	67.65（12.372）

算術平均値（標準偏差）

表 2.7.3.1.7-2　日本人、韓国人、及び台湾人の平均身長及び平均体重

		日本人[a] (20歳以上)	韓国人[b] (19歳以上60歳以下)	台湾人[c] (19歳以上)
身長 (cm)	男性	166.6	171.5	168.7
	女性	153.4	158.6	156.2
体重 (kg)	男性	65.3	70.9	69.0
	女性	52.7	55.6	56.6

a: 平成20年国民健康・栄養調査報告 厚生労働省[8]
b: The survey report of 6th Korean Human Scale direct measurement (Final report) P88, 211, 373[9]
c: National Health Research Institutes ホームページ (http://nahsit.nhri.org.tw/node/14)[10]

対象疾患の診断に関して、糖尿病性神経障害は、その診断基準として、アキレス腱反射、振動覚検査、及び痛覚検査などが行われ、日本では「糖尿病性多発神経障害の簡易診断基準」が、糖尿病性神経障害を考える会によって臨床の場で簡便に使い得る実際的な基準として作成されている[11]。韓国及び台湾では、申請者の事前の調査にて、実施頻度にばらつきはあるものの、ほとんどの施設でこれらの検査が実施されていることが判明していた。これらを踏まえ、日亜 DPNP P3 試験での「末梢性対称性多発神経障害」の診断には、依頼者が作成した共通の診断手順書を用い、医師に対し事前にトレーニングを実施した。一方、帯状疱疹後神経痛は、国際疼痛学会にて「急性帯状疱疹後の皮膚分節の皮膚の変化を伴った慢性の疼痛」と定義されており、疼痛の発症時期の規定はないが、帯状疱疹発症後数ヵ月以上経過した後でなければ帯状疱疹後神経痛と確定診断できないことは、国内外で共通の認識である。これらを踏まえ、日亜 PHN P3 試験では「帯状疱疹発症後 3 ヵ月以上経過しても疼痛が残存する患者」を選択基準として設定した。

末梢性神経障害性疼痛の治療に関して、日本では薬物療法が標準的な治療方法とされ、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、三環系抗うつ薬、セロトニン／ノルアドレナリン再取り込み阻害剤（デュロキセチン等）、及びカルシウムチャネル $\alpha_2\delta$ リガンド（プレガバリン、ガバペンチン）が、第一選択薬とされている（2.5.1.1.2）。韓国及び台湾では、一部の薬剤が第二選択薬となっているものの、神経障害性疼痛の薬物治療に用いられる薬剤は、日本、韓国、及び台湾でほぼ同じである[1,12,13]。また、上記第一選択薬の 1 つであり、ミロガバリンの同種同効薬であるプレガバリンは、日本と韓国では同一用量にて末梢性神経障害性疼痛の適応を有し、台湾では日本及び韓国とほぼ同じ用量にて糖尿病性末梢神経障害性疼痛及び帯状疱疹後神経痛に対してそれぞれ適応を有している[14,15,16]。

よって、これら外因性要因に関しても、有効性及び安全性評価への影響は少ないと考えられた。

なお、日亜 DPNP P2 試験の結果として、ミロガバリンの 1 日投与量 10～30 mg の範囲にて、疼痛改善傾向（ADPS の低下の程度がプラセボ群より大きい）及び本剤の中枢抑制作用によると考えられる有害事象（浮動性めまい又は傾眠）は、日本人、韓国人、及び台湾人でも同様に認められた。

以上より、有効性及び安全性を評価する上で、内因性及び外因性の民族的要因は大きな影響を与えないと考えられたことから、日亜 DPNP P3 試験及び日亜 PHN P3 試験を日本、韓国、及び台湾での実施を主としたアジア国際共同試験として実施することは妥当であると判断した。

2. 個々の試験結果の要約

2.1 日亜 DPNP P3 試験（DB 期）（添付資料番号 5.3.5.1-2）

本治験は、糖尿病性末梢神経障害性疼痛を有するアジア人患者を対象とした、無作為化、プラセボ対照、二重盲検試験であり、ミロガバリンを 14 週間（漸増期 1～2 週間、固定用量期 12～13 週間）投与した際の、第 14 週の ADPS のベースラインからの変化量をプラセボと比較することを主目的とした。投与群は、プラセボ群及びミロガバリン群 3 群（15 mg × 1／日、10 mg × 2／日、15 mg × 2／日）とした（割付比は 2:1:1:1）。なお、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。

本治験では、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。有効性の主要な解析対象集団である mITT は 824 名であり、投与群ごとの内訳は、プラセボ群で 330 名、ミロガバリン 15 mg × 1／日群で 164 名、10 mg × 2／日群で 165 名、及び 15 mg × 2／日群で 165 名であった。

主要評価項目の結果を表 2.7.3.2.1-1 に示す。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（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%信頼区間 [confidence interval: CI] 及び *P* 値）は、15 mg × 1／日群で−0.03（−0.35～0.30、0.8773）、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、15 mg × 2／日群で、プラセボ群と比較して統計学的に有意な疼痛改善効果が確認された。

表 2.7.3.2.1-1　日亜 DPNP P3 試験（DB 期）試験　ADPS（mITT）

			ミロガバリン		
		プラセボ群 N = 330	15 mg×1/日群 N = 164	10 mg×2/日群 N = 165	15 mg×2/日群 N = 165
ベースライン	平均値	5.59	5.59	5.57	5.55
第 14 週（補完後）	[a]平均値	4.26	4.24	4.11	3.77
第 14 週のベースラインからの変化（補完後） [a]	平均値	−1.31	−1.34	−1.47	−1.81
	プラセボ群との平均値の差		−0.03	−0.15	−0.50
	95% CI		[−0.35, 0.30]	[−0.48, 0.17]	[−0.82, −0.17]
	P 値 [b]		0.8773	0.3494	0.0027

a: 週ごとの ADPS データの欠測値は、missing not at random メカニズムを仮定した nonfuture dependence モデルに基づく多重代入法を用いて補完された。補完後データセットは、投与群、週、及び投与群と週の交互作用を固定効果、週を反復効果、及びベースラインの ADPS を共変量とした MMRM により解析され、Rubin の方法により結合された（詳細は 1.6.2）。

b: 1.6.2.1 に示した Gate-keeping 法に従い多重性を調整した。

Source: 治験総括報告書（DS5565-A-J303［DB 期］）Table 14.2-1 から作成

治験実施計画書で規定した重要な有害事象（浮動性めまいに関連する事象、傾眠に関連する事象、浮腫に関連する事象、及び体重増加）の発現率は、プラセボ群で 8.2%（27/330）、ミロガバリン 15 mg × 1／日群で 19.5%（32/164）、10 mg × 2／日群で 22.4%（37/165）、15 mg × 2／日群で 32.7%（54/165）であり、ミロガバリンの 1 日投与量が高いほど、重要な有害事象の発現率は高かった。ミロガバリン群で発現した重要な有害事象の多くは軽度であった。

2.2　日亜 PHN P3 試験（DB 期）（添付資料番号 5.3.5.1-3）

本治験は、帯状疱疹後神経痛を有するアジア人患者を対象とした、無作為化、プラセボ対照、二重盲検試験であり、ミロガバリンを 14 週間（漸増期 1～2 週間、固定用量期 12～13 週間）投与した際の、第 14 週の ADPS のベースラインからの変化量をプラセボと比較することを主目的とした。投与群は、プラセボ群及びミロガバリン群 3 群（15 mg × 1／日、10 mg × 2／日、15 mg × 2／日）とした（割付比は 2:1:1:1）。なお、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。

本治験では、765 名の被験者が無作為化された。有効性の主要な解析対象集団である mITT は 763 名であり、投与群ごとの内訳は、プラセボ群で 303 名、ミロガバリン 15 mg × 1／日群で 152 名、10 mg × 2／日群で 153 名、及び 15 mg × 2／日群で 155 名であった。

主要評価項目の結果を表 2.7.3.2.2-1 に示す。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（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、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疼痛改善効果が確認された。

表 2.7.3.2.2-1　日亜 PHN P3 試験（DB 期）試験　ADPS（mITT）

			ミロガバリン		
		プラセボ群 N = 303	15 mg×1/日群 N = 152	10 mg×2/日群 N = 153	15 mg×2/日群 N = 155
ベースライン	平均値	5.75	5.69	5.70	5.65
第 14 週（補完後）	[a]平均値	4.51	4.10	4.03	3.74
第 14 週のベースラインからの変化（補完後） [a]	平均値	−1.20	−1.61	−1.68	−1.97
	プラセボ群との平均値の差		−0.41	−0.47	−0.77
	95% CI		[−0.74, −0.07]	[−0.81, −0.14]	[−1.10, −0.44]
	P 値 [b]		0.0170	0.0058	<0.0001

a: 週ごとの ADPS データの欠測値は、missing not at random メカニズムを仮定した nonfuture dependence モデルに基づく多重代入法を用いて補完された。補完後データセットは、投与群、週、及び投与群と週の交互作用を固定効果、週を反復効果、及びベースラインの ADPS を共変量とした MMRM により解析され、Rubin の方法により結合された（詳細は 1.6.2）。
b: 1.6.2.1 に示した Gate-keeping 法に従い多重性を調整した。
Source: 治験総括報告書（DS5565-A-J304［DB 期］）Table 14.2-1 から作成

治験実施計画書で規定した重要な有害事象（浮動性めまいに関連する事象、傾眠に関連する事象、浮腫に関連する事象、及び体重増加）の発現率は、プラセボ群で 7.3%（22/303）、ミロガバリン 15 mg × 1／日群で 22.4%（34/152）、10 mg × 2／日群で 28.8%（44/153）、15 mg × 2／日群で 40.6%（63/155）であり、ミロガバリンの 1 日投与量が高いほど、重要な有害事象の発現率は高かった。ミロガバリン群で発現した重要な有害事象の多くは軽度であった。

2.3　日本 DPNP/PHN 腎機能障害安全性試験（添付資料番号 5.3.5.2-3）

本治験は、腎機能低下を伴う糖尿病性末梢神経障害性疼痛又は腎機能低下を伴う帯状疱疹後神経痛を有する日本人患者を対象とした、単一群、非盲検試験であり、ミロガバリンを 14 週間（漸増期 2 週間、固定用量期 12 週間）投与した際の、安全性及び有効性を検討することを主目的とした。ミロガバリンの 1 日投与量として、中等度腎機能障害患者（CLcr が 30 mL/min 以上 59 mL/min 以下）では 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）では 7.5 mg（7.5 mg 1 日 1 回）とした。なお、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、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 週間投与とした。

本治験では、中等度腎機能障害患者 30 名、重度腎機能障害患者 5 名の計 35 名の被験者が組み入れられた。

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（95% CI）は、中等度腎機能障害患者で−1.79 (−2.45～−1.14)、重度腎機能障害患者で−2.07 (−3.77～−0.36) であり、腎機能低下の程度によらず、ベースラインからの低下が認められた。

治験実施計画書で規定した重要な有害事象（浮動性めまいに関連する事象、傾眠に関連する事象、浮腫に関連する事象、及び体重増加）の発現率は、中等度腎機能障害患者で 20.0%（6/30）、重度腎機能障害患者で 20.0%（1/5）であり、発現した重要な有害事象の多くは軽度であった。

2.4　日亜 DPNP P2 試験（添付資料番号 5.3.5.1-1）

本治験は、糖尿病性末梢神経障害性疼痛を有するアジア人患者を対象とした、無作為化、プラセボ及びプレガバリン対照、二重盲検試験であり、ミロガバリンを 7 週間（漸増期 1 週間、固定用量期 6 週間）投与した際の、第 7 週の ADPS のベースラインからの変化量をプラセボと比較することを主目的とした。投与群は、プラセボ群、プレガバリン群（150 mg × 2／日）、及びミロガバリン群 3 群（5 mg × 2／日、10 mg × 2／日、15 mg × 2／日）とした（割付比は 1:1:1:1:1）。なお、漸増期の用法・用量は、プレガバリン群では 75 mg 1 日 2 回、ミロガバリン 5 mg × 2／日群では 5 mg 1 日 1 回、10 mg × 2／日群では 10 mg 1 日 1 回、15 mg × 2／日群では 15 mg 1 日 1 回とした。

本治験では、450 名の被験者が無作為化された。有効性の主要な解析対象集団である FAS は 446 名であり、投与群ごとの内訳は、プラセボ群で 88 名、プレガバリン群で 85 名、ミロガバリン 5 mg × 2／日群で 90 名、10 mg × 2／日群で 93 名、及び 15 mg × 2／日群で 90 名であった。

ベースライン ADPS の平均値（標準偏差）は、プラセボ群で 6.01（1.201）、プレガバリン群で 6.07(1.468)、ミロガバリン 5 mg × 2／日群で 5.78(1.235)、10 mg × 2／日群で 5.85(1.354)、15 mg × 2／日群で 5.91（1.278）であった。主要評価項目である第 7 週の 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（95% CI 及び *P* 値）は、5 mg × 2／日群で−0.42（−0.99～0.15、0.1995）、10 mg × 2／日群で−0.37（−0.93～0.20、0.2886）、及び 15 mg × 2／日群で−0.30（−0.87～0.27、0.4704）と、すべてのミロガバリン群にて ADPS の低下の程度（変化量）はプラセボ群より大きかったが、統計学的に有意な差は認められなかった。なお、プレガバリン群とプラセボ群との平均値の差（95% CI 及び *P* 値）は 0.03（−0.45～0.52、0.8911）であり、ADPS の低下はプラセボ群と同程度であった。

治験実施計画書で規定した重要な有害事象（浮動性めまいに関連する事象、傾眠に関連する事象、及び浮腫に関連する事象）の発現率は、プラセボ群で 10.2%（9/88）、プレガバリン群で 25.6%（22/86）、ミロガバリン 5 mg × 2／日群で 11.1%（10/90）、10 mg × 2／日群で 24.7%（23/93）、15 mg × 2／日群で 44.4%（40/90）であった。ミロガバリンの 1 日投与量が高いほど、重要な有害事象の発現率は高かった。ミロガバリン群で発現した重要な有害事象の多くは軽度であった。

2.5　米国 DPNP P2 試験（参考）（添付資料番号 5.3.5.1-4）

本治験は、糖尿病性末梢神経障害性疼痛を有する米国人患者を対象とした、無作為化、プラセボ及びプレガバリン対照、二重盲検試験であり、ミロガバリンを 5 週間投与した際の、第 5 週の ADPS のベースラインからの変化量をプラセボと比較することを主目的とした。投与群は、プラセボ群、プレガバリン群（150 mg × 2／日）、及びミロガバリン群 5 群（5 mg × 1／日、10 mg ×1／日、15 mg × 1／日、10 mg × 2／日、15 mg × 2／日）とした（割付比は 2:1:1:1:1:1:1）。なお、プレガバリン群及びミロガバリン 15 mg × 2／日群のみ漸増期を 1 週間設定し、その用法・用量は、プレガバリン群では 75 mg 1 日 2 回、ミロガバリン 15 mg × 2／

日群では 15 mg 1 日 1 回とした。

本治験では、452 名の被験者が無作為化された。有効性の主要な解析対象集団である FAS は 433 名であり、投与群ごとの内訳は、プラセボ群で 108 名、プレガバリン群で 50 名、ミロガバリン 5 mg × 1／日群で 55 名、10 mg × 1／日群で 56 名、15 mg × 1／日群で 51 名、10 mg × 2／日群で 56 名、及び 15 mg × 2／日群で 57 名であった。

ベースライン ADPS の平均値（標準偏差）は、プラセボ群で 7.00（1.591）、プレガバリン群で 6.63（1.354）、ミロガバリン 5 mg × 1／日群で 6.88（1.173）、10 mg × 1／日群で 6.79（1.664）、15 mg × 1／日群で 6.56（1.654）、10 mg × 2／日群で 6.69（1.556）、15 mg × 2／日群で 6.75（1.430）であった。主要評価項目である第 5 週の 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（95% CI 及び *P* 値）は、5 mg × 1／日群で−0.22（−0.95～0.51、0.5569）、10 mg × 1／日群で−0.53（−1.25～0.20、0.1544）、15 mg × 1／日群で−0.94（−1.69～−0.19、0.0137）、10 mg × 2／日群で−0.88（−1.61～−0.16、0.0171）、15 mg × 2／日群で−1.01（−1.74～−0.29、0.0060）と、すべてのミロガバリン群にて ADPS の低下の程度（変化量）はプラセボ群より大きく、15 mg × 1／日群、10 mg × 2／日群及び 15 mg × 2／日群にて、プラセボ群に比して統計学的に有意な疼痛改善効果が認められた。なお、プレガバリン群とプラセボ群との平均値の差（95% CI 及び *P* 値）は−0.05（−0.81～0.70、0.8916）であり、ADPS の低下はプラセボ群と同程度であった。

治験実施計画書で規定した重要な有害事象（中枢神経系関連事象、浮腫、視覚障害、乱用の可能性に関連する事象、肝臓関連事象、心臓関連事象）の発現率は、プラセボ群で 7.4%（8/108）、プレガバリン群で 28.0%（14/50）、ミロガバリン 5 mg × 1／日群で 10.9%（6/55）、10 mg × 1／日群で 19.6%（11/56）、15 mg × 1／日群で 26.4%（14/53）、10 mg × 2／日群で 19.6%（11/56）、及び 15 mg × 2／日群で 28.1%（16/57）であった。ミロガバリン群で発現した重要な有害事象の多くは軽度であった。

2.6　日亜 DPNP P3 試験（LT 期）（添付資料番号 5.3.5.2-1）

本治験は、日亜 DPNP P3 試験（DB 期）を完了した糖尿病性末梢神経障害性疼痛を有するアジア人患者を対象とした、国際共同、単一群、非盲検、長期投与試験であり、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することを主目的とした。ミロガバリンの用法・用量は、日亜 DPNP P3 試験（DB 期）の割付群にかかわらず、漸増期では、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、用量調整期では、10 mg 1 日 2 回、又は 15 mg 1 日 2 回とした。

本治験では、220 名の被験者から同意を取得した。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、安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団は 214 名であった。

有効性評価項目である第 66 週（長期投与試験として第 52 週）の SF-MPQ の VAS のベースラインからの変化量（補完後）の平均値（標準偏差）は−9.8（14.06）であった。SF-MPQ の VAS は、一定期間低下した後、試験を通して同程度のスコアで推移した（図 2.7.3.5.1-1）。

治験実施計画書で規定した重要な有害事象（浮動性めまいに関連する事象、傾眠に関連する事象、浮腫に関連する事象、及び体重増加）の発現率は、32.2%（69/214）であり、発現した重要な有害事象の多くは軽度であった。

2.7　日亜 PHN P3 試験（LT 期）（添付資料番号 5.3.5.2-2）

本治験は、日亜 PHN P3 試験（DB 期）を完了した帯状疱疹後神経痛を有するアジア人患者を対象とした、国際共同、単一群、非盲検、長期投与試験であり、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することを主目的とした。ミロガバリンの用法・用量は、日亜 PHN P3 試験（DB 期）の割付群にかかわらず、漸増期では、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、用量調整期では、10 mg 1 日 2 回、又は 15 mg 1 日 2 回とした。

本治験では、239 名の被験者から同意を取得し、安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団は 237 名であった。

有効性評価項目である第 66 週（長期投与試験として第 52 週）の SF-MPQ の VAS のベースラインからの変化量（補完後）の平均値（標準偏差）は−12.4（16.13）であった。SF-MPQ の VAS は、一定期間低下した後、試験を通して同程度のスコアで推移した（図 2.7.3.5.2-1）。

治験実施計画書で規定した重要な有害事象（浮動性めまいに関連する事象、傾眠に関連する事象、浮腫に関連する事象、及び体重増加）の発現率は、35.4%（84/237）であり、発現した重要な有害事象の多くは軽度であった。

2.8　その他の臨床試験

2.1〜2.7 に記載した以外のその他の臨床試験結果については、2.7.6 に示した。

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

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。

3.1 試験対象集団

3.1.1 日亜 DPNP P3 試験（DB 期）

無作為化された被験者の内訳を表 2.7.3.3.1-1 に示す。

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 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。

試験を中止した被験者はプラセボ群 25 名（7.5%）、15 mg × 1／日群 12 名（7.2%）、10 mg × 2／日群 18 名（10.7%）、15 mg × 2／日群 24 名（14.5%）であり、中止被験者の割合は 15 mg × 2／日群でプラセボ群よりも高かった。主な中止理由は同意撤回（プラセボ群 9 名[2.7%]、15 mg × 1／日群 5 名[3.0%]、10 mg × 2／日群 7 名[4.2%]、15 mg × 2／日群 10 名[6.0%]、以下同順）、有害事象（7 名[2.1%]、4 名[2.4%]、3 名[1.8%]、10 名[6.0%]）、及び治験実施計画書逸脱（4 名[1.2%]、2 名[1.2%]、4 名[2.4%]、3 名[1.8%]）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、効果不十分（プラセボ群 5 名[1.5%]、15 mg × 1／日群 3 名[1.8%]、10 mg × 2／日群 3 名[1.8%]、15 mg × 2／日群 2 名[1.2%]、以下同順）、有害事象（3 名[0.9%]、0 名、2 名[1.2%]、6 名[3.6%]）、その他（1 名[0.3%]、2 名[1.2%]、2 名[1.2%]、2 名[1.2%]）であった。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 15 mg × 2／日群でプラセボ群よりも高かった。

表 2.7.3.3.1-1　日亜 DPNP P3 試験（DB 期）　被験者の内訳

同意取得					N = 1408
		ミロガバリン			
無作為化	プラセボ群 N = 334	15 mg×1/日群 N = 166	10 mg×2/日群 N = 168	15 mg×2/日群 N = 166	全体 N = 834
試験完了 被験者数(%)	309 (92.5)	154 (92.8)	150 (89.3)	142 (85.5)	755 (90.5)
試験中止 被験者数(%)	25 (7.5)	12 (7.2)	18 (10.7)	24 (14.5)	79 (9.5)
中止理由					
有害事象	7 (2.1)	4 (2.4)	3 (1.8)	10 (6.0)	24 (2.9)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.2)	0 (0.0)	2 (0.2)
効果不十分	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
追跡不能	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
治験実施計画書逸脱	4 (1.2)	2 (1.2)	4 (2.4)	3 (1.8)	13 (1.6)
妊娠	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験依頼者による中止	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
同意撤回	9 (2.7)	5 (3.0)	7 (4.2)	10 (6.0)	31 (3.7)
有害事象	3 (0.9)	0 (0.0)	2 (1.2)	6 (3.6)	11 (1.3)
効果不十分	5 (1.5)	3 (1.8)	3 (1.8)	2 (1.2)	13 (1.6)
その他	1 (0.3)	2 (1.2)	2 (1.2)	2 (1.2)	7 (0.8)
その他	4 (1.2)	1 (0.6)	2 (1.2)	1 (0.6)	8 (1.0)

%は無作為化された被験者数を分母として計算した
Source: 治験総括報告書（DS5565-A-J303 [DB 期]）Table 14.1-1 から作成

3.1.2　日亜 PHN P3 試験（DB 期）

無作為化された被験者の内訳を表 2.7.3.3.1-2 に示す。

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。

試験を中止した被験者はプラセボ群 38 名（12.5%）、15 mg × 1／日群 16 名（10.5%）、10 mg × 2／日群 25 名（16.3%）、15 mg × 2／日群 15 名（9.7%）であり、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。主な中止理由は同意撤回（プラセボ群 25 名[8.2%]、15 mg × 1／日群 7 名[4.6%]、10 mg × 2／日群 9 名[5.9%]、15 mg × 2／日群 10 名[6.5%]、以下同順）、有害事象（7 名[2.3%]、6 名[3.9%]、12 名[7.8%]、4 名[2.6%]）、及び効果不十分（5 名[1.6%]、0 名、1 名[0.7%]、1 名[0.6%]）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（プラセボ群 4 名[1.3%]、15 mg × 1／日群 0 名、10 mg × 2／日群 4 名[2.6%]、15 mg × 2／日群 7 名[4.5%]、以下同順）、効果不十分（16 名[5.3%]、3 名[2.0%]、2 名[1.3%]、0 名）、その他（5 名[1.6%]、4 名[2.6%]、3 名[2.0%]、3 名[1.9%]）であった。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プラセボ群でミロガバリン群よりも高く、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は 10 mg × 2／日群と 15 mg × 2／日群でプラセボ群よりも高かった。

表 2.7.3.3.1-2　日亜 PHN P3 試験（DB 期）　被験者の内訳

同意取得					N = 1470
		ミロガバリン			
無作為化	プラセボ群 N = 304	15 mg×1/日群 N = 153	10 mg×2/日群 N = 153	15 mg×2/日群 N = 155	全体 N = 765
試験完了 被験者数(%)	266 (87.5)	137 (89.5)	128 (83.7)	140 (90.3)	671 (87.7)
試験中止 被験者数(%)	38 (12.5)	16 (10.5)	25 (16.3)	15 (9.7)	94 (12.3)
中止理由					
有害事象	7 (2.3)	6 (3.9)	12 (7.8)	4 (2.6)	29 (3.8)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
効果不十分	5 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.6)	7 (0.9)
追跡不能	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験実施計画書逸脱	0 (0.0)	1 (0.7)	3 (2.0)	0 (0.0)	4 (0.5)
妊娠	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験依頼者による中止	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
同意撤回	25 (8.2)	7 (4.6)	9 (5.9)	10 (6.5)	51 (6.7)
有害事象	4 (1.3)	0 (0.0)	4 (2.6)	7 (4.5)	15 (2.0)
効果不十分	16 (5.3)	3 (2.0)	2 (1.3)	0 (0.0)	21 (2.7)
その他	5 (1.6)	4 (2.6)	3 (2.0)	3 (1.9)	15 (2.0)
その他	1 (0.3)	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.4)

%は無作為化された被験者数を分母として計算した
Source: 治験総括報告書（DS5565-A-J304［DB 期］）Table 14.1-1 から作成

3.2　曝露状況

3.2.1　日亜 DPNP P3 試験（DB 期）

治験薬投与期間の結果を表 2.7.3.3.2-1 に、治験薬服薬コンプライアンスの結果を表 2.7.3.3.2-2 に示す。

治験薬投与期間の平均値は、プラセボ群で 95.1 日、15 mg × 1／日群で 94.0 日、10 mg × 2／日群で 94.5 日、15 mg × 2／日群で 91.5 日、中央値がいずれの投与群でも 99.0 日であり、投与群間に差は認められなかった。

治験薬服薬コンプライアンスの平均値は、プラセボ群 97.90%、15 mg × 1／日群で 98.36%、10 mg × 2／日群で 97.84%、15 mg × 2／日群で 97.36%、中央値は 15 mg × 2／日群で 99.49%、その他の投与群ではいずれも 100.0%であり、投与群間に差は認められなかった。

表 2.7.3.3.2-1　日亜 DPNP P3 試験（DB 期）　治験薬投与期間（Safety Analysis Set）

		ミロガバリン			
	プラセボ群 N＝330	15 mg×1/日群 N＝164	10 mg×2/日群 N＝165	15 mg×2/日群 N＝165	全体 N＝824
治験薬投与期間（日）[a]					
平均値	95.1	94.0	94.5	91.5	94.0
標準偏差	16.63	19.42	16.93	21.20	18.27
最小値	4	1	4	9	1
中央値	99.0	99.0	99.0	99.0	99.0
最大値	105	108	106	107	108
治験薬投与期間 被験者数(%)					
2 週間以上	328 (99.4)	161 (98.2)	163 (98.8)	163 (98.8)	815 (98.9)
4 週間以上	322 (97.6)	158 (96.3)	161 (97.6)	156 (94.5)	797 (96.7)
6 週間以上	317 (96.1)	155 (94.5)	159 (96.4)	154 (93.3)	785 (95.3)
8 週間以上	313 (94.8)	154 (93.9)	157 (95.2)	151 (91.5)	775 (94.1)
10 週間以上	311 (94.2)	153 (93.3)	155 (93.9)	149 (90.3)	768 (93.2)
12 週間以上	311 (94.2)	153 (93.3)	152 (92.1)	143 (86.7)	759 (92.1)
14 週間以上	275 (83.3)	135 (82.3)	131 (79.4)	122 (73.9)	663 (80.5)

a: 治験薬投与終了日 － 治験薬投与開始日 ＋1
%は安全性解析対象集団を母数として計算した。
Source: 治験総括報告書（DS5565-A-J303［DB 期］）Table 14.1-31

表 2.7.3.3.2-2　日亜 DPNP P3 試験（DB 期）　治験薬服薬コンプライアンス（Randomized Analysis Set）

		ミロガバリン			
	プラセボ群 N＝334	15 mg×1/日群 N＝166	10 mg×2/日群 N＝168	15 mg×2/日群 N＝166	合計 N＝834
被験者数	332	166	165	165	828
服薬コンプライアンス(%)[a]					
平均値	97.90	98.36	97.84	97.36	97.87
標準偏差	8.850	5.124	6.157	7.023	7.348
最小値	0.0	50.0	50.0	38.1	0.0
中央値	100.00	100.00	100.00	99.49	100.00
最大値	103.0	100.5	100.5	102.2	103.0
80%以上 被験者数(%)	325 (97.3)	164 (98.8)	162 (96.4)	160 (96.4)	811 (97.2)
50%以上 80%未満 被験者数(%)	3 (0.9)	2 (1.2)	3 (1.8)	4 (2.4)	12 (1.4)
50%未満 被験者数(%)	4 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	5 (0.6)

a: 服薬コンプライアンス (%) = 100 × [実際の服薬錠数／(2 × (服薬終了日[1]－無作為化時来院日))]
1) 試験を完了した被験者の場合は投与終了時来院日、試験を中止した被験者の場合は中止日とした。
%は無作為化された被験者数を母数として計算した。
Source: 治験総括報告書（DS5565-A-J303［DB 期］）Table 14.1-32

3.2.2　日亜 PHN P3 試験（DB 期）

治験薬投与期間の結果を表 2.7.3.3.2-3 に、治験薬服薬コンプライアンスの結果を表 2.7.3.3.2-4 に示す。

治験薬投与期間の平均値は、プラセボ群で 90.8 日、15 mg × 1／日群で 93.3 日、10 mg × 2／日群で 88.4 日、15 mg × 2／日群で 93.3 日、中央値がいずれの投与群でも 99.0 日であり、投与群間に差は認められなかった。

治験薬服薬コンプライアンスの平均値は、プラセボ群で 98.24%、15 mg × 1／日群で 98.57%、

10 mg × 2／日群で 98.01%、15 mg × 2／日群で 98.47%、中央値がいずれの投与群でも 100.0% であり、投与群間に差は認められなかった。

表 2.7.3.3.2-3　日亜 PHN P3 試験（DB 期）　治験薬投与期間（Safety Analysis Set）

		ミロガバリン			
	プラセボ群 N = 303	15 mg×1/日群 N = 152	10 mg×2/日群 N = 153	15 mg×2/日群 N = 155	全体 N = 763
治験薬投与期間（日）[a]					
平均値	90.8	93.3	88.4	93.3	91.3
標準偏差	22.85	19.77	26.53	18.15	22.24
最小値	2	2	2	8	2
中央値	99.0	99.0	99.0	99.0	99.0
最大値	103	105	102	102	105
治験薬投与期間 被験者数(%)					
2 週間以上	293 (96.7)	148 (97.4)	146 (95.4)	154 (99.4)	741 (97.1)
4 週間以上	288 (95.0)	145 (95.4)	140 (91.5)	151 (97.4)	724 (94.9)
6 週間以上	279 (92.1)	144 (94.7)	136 (88.9)	147 (94.8)	706 (92.5)
8 週間以上	274 (90.4)	142 (93.4)	134 (87.6)	145 (93.5)	695 (91.1)
10 週間以上	270 (89.1)	141 (92.8)	132 (86.3)	143 (92.3)	686 (89.9)
12 週間以上	268 (88.4)	138 (90.8)	130 (85.0)	141 (91.0)	677 (88.7)
14 週間以上	229 (75.6)	119 (78.3)	115 (75.2)	122 (78.7)	585 (76.7)

a: 治験薬投与終了日 − 治験薬投与開始日 + 1
%は安全性解析対象集団を母数として計算した。
Source: 治験総括報告書（DS5565-A-J304［DB 期］）Table 14.1-29

表 2.7.3.3.2-4　日亜 PHN P3 試験（DB 期）　治験薬服薬コンプライアンス（Randomized Analysis Set）

		ミロガバリン			
	プラセボ群 N = 304	15 mg×1/日群 N = 153	10 mg×2/日群 N = 153	15 mg×2/日群 N = 155	合計 N = 765
被験者数	304	152	153	155	764
服薬コンプライアンス(%)[a]					
平均値	98.24	98.57	98.01	98.47	98.31
標準偏差	6.523	5.819	7.453	4.275	6.196
最小値	34.9	33.3	33.3	67.0	33.3
中央値	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00
最大値	101.5	101.5	101.0	102.6	102.6
80%以上, 被験者数(%)	299 (98.4)	151 (98.7)	150 (98.0)	153 (98.7)	753 (98.4)
50%以上 80%未満 被験者数(%)	3 (1.0)	0 (0.0)	2 (1.3)	2 (1.3)	7 (0.9)
50%未満 被験者数(%)	2 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	0 (0.0)	4 (0.5)

a: 服薬コンプライアンス (%) = 100 × [実際の服薬錠数／(2 × (服薬終了日[1] − 無作為化時来院日))]
1) 試験を完了した被験者の場合は投与終了時来院日、試験を中止した被験者の場合は中止日とした。
%は無作為化された被験者数を母数として計算した。
Source: 治験総括報告書（DS5565-A-J304［DB 期］）Table 14.1-30

3.3　被験者背景

3.3.1　日亜 DPNP P3 試験（DB 期）

mITT での被験者背景を表 2.7.3.3.3-1 に、PPS での被験者背景を表 2.7.3.6-5（付録）に示す。mITT は 824 名、PPS では 732 名であった。

mITT での同意取得時の年齢の平均値は 61.4 歳で、65 歳未満の被験者が 490 名（59.5%）と半数以上を占めた。性別は男性が 599 名（72.7%）と過半数を占めた。実施国別被験者は日本が 597 名（72.5%）と最も多く、次いで韓国 128 名（15.5%）、台湾 73 名（8.9%）の順であった。身長、体重、及び BMI の平均値はそれぞれ 165.18 cm、69.16 kg、及び 25.29 kg/m^2 であった。ベースライン CLcr の平均値は 99.8 mL/min であり、ベースライン CLcr が 90 mL/min 以上の被験者が 439 名（53.3%）と過半数を占めた。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（標準偏差）が 5.58（0.963）、SF-MPQ の VAS は、Visit 1 の平均値（標準偏差）が 58.4（10.80）mm、Visit 2 の平均値（標準偏差）が 58.2（9.90）mm 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（最小値、最大値）は 36.0 ヶ月（6 ヶ月、300 ヶ月）であった。既往歴では、肝胆道疾患の既往を有するのは 214 名（26.0%）、精神疾患の既往を有するのは 8 名（1.0%）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（プラセボ群 72.4%、15 mg × 1／日群 67.7%、10 mg × 2／日群 72.7%、15 mg × 2／日群 78.2%）。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。

なお、本試験での mITT での実施国ごとの被験者背景を表 2.7.3.6-6（付録）に示す。すべての実施国にて、いずれの項目にも特筆すべき投与群間の不均衡は認められなかった。

また、PPS での被験者背景は、mITT での被験者背景と大きな違いはなかった。

表 2.7.3.3.3-1　日亜 DPNP P3 試験（DB 期）　被験者背景（mITT）（1/2）

		ミロガバリン			
	プラセボ群 N = 330	15 mg×1 /日群 N = 164	10 mg×2 /日群 N = 165	15 mg×2 /日群 N = 165	全体 N = 824
同意取得時の年齢 (歳)					
平均値	61.1	62.0	61.2	61.7	61.4
標準偏差	10.44	8.39	10.13	9.36	9.77
同意取得時の年齢 被験者数 (%)					
18 歳以上 65 歳未満	194 (58.8)	97 (59.1)	101 (61.2)	98 (59.4)	490 (59.5)
65 歳以上 75 歳未満	110 (33.3)	57 (34.8)	49 (29.7)	53 (32.1)	269 (32.6)
75 歳以上	26 (7.9)	10 (6.1)	15 (9.1)	14 (8.5)	65 (7.9)
性別 被験者数 (%)					
男性	239 (72.4)	111 (67.7)	120 (72.7)	129 (78.2)	599 (72.7)
女性	91 (27.6)	53 (32.3)	45 (27.3)	36 (21.8)	225 (27.3)
実施国 被験者数 (%)					
日本	240 (72.7)	119 (72.6)	118 (71.5)	120 (72.7)	597 (72.5)
韓国	46 (13.9)	24 (14.6)	29 (17.6)	29 (17.6)	128 (15.5)
台湾	36 (10.9)	15 (9.1)	11 (6.7)	11 (6.7)	73 (8.9)
マレーシア	8 (2.4)	6 (3.7)	7 (4.2)	5 (3.0)	26 (3.2)
身長 (cm)					
平均値	164.92	164.58	164.83	166.62	165.18
標準偏差	7.974	8.552	8.462	8.332	8.279
体重 (kg)					
平均値	69.51	67.73	68.22	70.83	69.16
標準偏差	13.069	12.014	13.399	13.589	13.062
BMI (kg/m^2)					
平均値	25.49	24.96	25.02	25.49	25.29
標準偏差	4.082	3.748	4.020	4.483	4.090
ベースライン CLcr (mL/min)					
平均値	101.0	97.1	100.8	99.3	99.8
標準偏差	35.81	27.20	30.58	31.30	32.29
ベースライン CLcr (mL/min) 被験者数 (%)					
60 未満	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
60 以上 90 未満	154 (46.7)	78 (47.6)	75 (45.5)	77 (46.7)	384 (46.6)
90 以上	175 (53.0)	86 (52.4)	90 (54.5)	88 (53.3)	439 (53.3)
ベースライン ADPS					
平均値	5.59	5.59	5.57	5.55	5.58
標準偏差	1.012	0.929	0.899	0.967	0.963
ベースライン ADPS 被験者数 (%)					
6.0 未満	207 (62.7)	103 (62.8)	100 (60.6)	104 (63.0)	514 (62.4)
6.0 以上	123 (37.3)	61 (37.2)	65 (39.4)	61 (37.0)	310 (37.6)
SF-MPQ の Visit 1 の VAS (mm)					
平均値	58.6	59.6	56.5	58.8	58.4
標準偏差	11.11	11.20	9.61	10.78	10.80
SF-MPQ の Visit 2 の VAS (mm)					
平均値	58.5	58.0	57.3	58.7	58.2
標準偏差	10.63	9.78	9.09	9.27	9.90
糖尿病の型 被験者数 (%)					
1 型	12 (3.6)	6 (3.7)	6 (3.6)	7 (4.2)	31 (3.8)
2 型	318 (96.4)	158 (96.3)	159 (96.4)	158 (95.8)	793 (96.2)
糖尿病の罹病期間 (年)					
最小値	0	0	0	0	0
中央値	11.0	11.0	11.0	11.0	11.0
最大値	41	40	46	40	46

表 2.7.3.3.3-1　日亜 DPNP P3 試験（DB 期）　被験者背景（mITT）（2/2）

		ミロガバリン			
	プラセボ群 N = 330	15 mg×1 /日群 N = 164	10 mg×2 /日群 N = 165	15 mg×2 /日群 N = 165	全体 N = 824
糖尿病性末梢神経障害の罹病期間 (月)					
最小値	5	2	1	6	1
中央値	42.5	36.0	48.0	44.0	43.0
最大値	252	187	240	300	300
糖尿病性末梢神経障害性疼痛の罹病期間 (月)					
最小値	6	6	6	6	6
中央値	36.0	36.0	41.0	36.0	36.0
最大値	252	182	240	300	300
HbA1c (%)					
平均値	7.57	7.45	7.51	7.42	7.50
標準偏差	0.989	0.970	0.980	1.004	0.987
肝胆道疾患の既往 被験者数 (%)					
あり	84 (25.5)	39 (23.8)	43 (26.1)	48 (29.1)	214 (26.0)
なし	246 (74.5)	125 (76.2)	122 (73.9)	117 (70.9)	610 (74.0)
精神疾患の既往 被験者数 (%)					
あり	2 (0.6)	1 (0.6)	3 (1.8)	2 (1.2)	8 (1.0)
なし	328 (99.4)	163 (99.4)	162 (98.2)	163 (98.8)	816 (99.0)
既往歴や手術歴 被験者数 (%)					
あり	328 (99.4)	162 (98.8)	162 (98.2)	163 (98.8)	815 (98.9)
なし	2 (0.6)	2 (1.2)	3 (1.8)	2 (1.2)	9 (1.1)
治験薬投与のタイミング 被験者数 (%)					
空腹時	176 (53.3)	76 (46.3)	88 (53.3)	88 (53.3)	428 (51.9)
食後	154 (46.7)	88 (53.7)	77 (46.7)	77 (46.7)	396 (48.1)

%は項目の値が欠測ではない被験者数を分母として計算した。
CLcr は Cockcroft & Gault の方法を用いて計算した。
ベースライン ADPS は、無作為化時点（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。
Visit 1: スクリーニング時来院、Visit 2: 無作為化時来院
Source: 治験総括報告書（DS5565-A-J303［DB 期］）Table 14.1-7 から作成

3.3.2　日亜 PHN P3 試験（DB 期）

mITT での被験者背景を表 2.7.3.3.3-2 に、PPS での被験者背景を表 2.7.3.6-7（付録）に示す。mITT は 763 名、PPS では 663 名であった。

mITT での同意取得時の年齢の平均値は 66.4 歳で、65 歳以上の被験者が 511 名（67.0%）と半数以上を占めた。性別は男性が 460 名（60.3%）と過半数を占めた。実施国別被験者は日本が 611 名（80.1%）と最も多く、次いで韓国 107 名（14.0%）、台湾 25 名（3.3%）の順であった。身長、体重、及び BMI の平均値はそれぞれ 161.26 cm、62.27 kg、及び 23.87 kg/m^2 であった。ベースライン CLcr の平均値は 84.0 mL/min であり、ベースライン CLcr が 60 mL/min 以上 90 mL/min 未満の被験者が 527 名（69.1%）と過半数を占めた。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（標準偏差）が 5.71（1.069）、SF-MPQ の VAS は、Visit 1 の平均値（標準偏差）が 58.7（11.48）mm、Visit 2 の平均値（標準偏差）が 59.1（10.52）mm 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、PHN の罹患部位は胸髄節が 46.0%と最も多かった。また、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 ヵ月（0 ヵ月、437 ヵ月）であった。既往歴では、肝胆道疾患の既往

を有するのは30名（3.9%）、精神疾患の既往を有するのは4名（0.5%）であった。

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（プラセボ群16.2%、15 mg × 1／日群15.1%、10 mg × 2／日群27.5%、15 mg × 2／日群16.1%、以下同順）、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（34.0%、28.3%、22.9%、34.2%）。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。

なお、本試験でのmITTでの実施国ごとの被験者背景を表2.7.3.6-8（付録）に示す。すべての実施国にて、いずれの項目にも特筆すべき投与群間の不均衡は認められなかった。

また、PPSでの被験者背景は、mITTでの被験者背景と大きな違いはなかった。

表 2.7.3.3.3-2　日亜 PHN P3 試験（DB 期）　被験者背景（mITT）（1/2）

		ミロガバリン			
	プラセボ群 N = 303	15 mg×1 /日群 N = 152	10 mg×2 /日群 N = 153	15 mg×2 /日群 N = 155	全体 N = 763
同意取得時の年齢 (歳)					
平均値	66.2	66.5	68.9	64.5	66.4
標準偏差	10.15	8.95	9.19	10.74	9.94
同意取得時の年齢 被験者数 (%)					
18 歳以上 65 歳未満	102 (33.7)	47 (30.9)	39 (25.5)	64 (41.3)	252 (33.0)
65 歳以上 75 歳未満	152 (50.2)	82 (53.9)	72 (47.1)	66 (42.6)	372 (48.8)
75 歳以上	49 (16.2)	23 (15.1)	42 (27.5)	25 (16.1)	139 (18.2)
性別 被験者数 (%)					
男性	177 (58.4)	96 (63.2)	91 (59.5)	96 (61.9)	460 (60.3)
女性	126 (41.6)	56 (36.8)	62 (40.5)	59 (38.1)	303 (39.7)
実施国 被験者数 (%)					
日本	245 (80.9)	121 (79.6)	121 (79.1)	124 (80.0)	611 (80.1)
韓国	40 (13.2)	24 (15.8)	22 (14.4)	21 (13.5)	107 (14.0)
台湾	11 (3.6)	4 (2.6)	5 (3.3)	5 (3.2)	25 (3.3)
マレーシア	2 (0.7)	1 (0.7)	3 (2.0)	4 (2.6)	10 (1.3)
タイ	3 (1.0)	2 (1.3)	2 (1.3)	0 (0.0)	7 (0.9)
シンガポール	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	3 (0.4)
身長 (cm)					
平均値	161.17	161.70	161.03	161.26	161.26
標準偏差	8.778	8.284	8.495	8.024	8.462
体重 (kg)					
平均値	62.14	62.80	62.04	62.23	62.27
標準偏差	10.580	10.475	9.893	10.522	10.396
BMI (kg/m^2)					
平均値	23.85	23.95	23.86	23.86	23.87
標準偏差	3.088	3.114	2.783	3.208	3.054
ベースライン CLcr (mL/min)					
平均値	85.5	83.1	80.3	85.8	84.0
標準偏差	22.28	18.67	18.11	21.00	20.61
ベースライン CLcr (mL/min) 被験者数 (%)					
60 未満	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.3)
60 以上 90 未満	200 (66.0)	108 (71.1)	117 (76.5)	102 (65.8)	527 (69.1)
90 以上	103 (34.0)	43 (28.3)	35 (22.9)	53 (34.2)	234 (30.7)
ベースライン ADPS					
平均値	5.75	5.69	5.70	5.65	5.71
標準偏差	1.130	1.044	1.015	1.025	1.069
ベースライン ADPS 被験者数 (%)					
6.0 未満	167 (55.1)	83 (54.6)	82 (53.6)	86 (55.5)	418 (54.8)
6.0 以上	136 (44.9)	69 (45.4)	71 (46.4)	69 (44.5)	345 (45.2)
SF-MPQ の Visit 1 の VAS (mm)					
平均値	58.4	59.1	58.9	58.5	58.7
標準偏差	11.64	11.11	11.08	11.98	11.48
SF-MPQ の Visit 2 の VAS (mm)					
平均値	59.4	58.5	59.3	59.0	59.1
標準偏差	10.66	10.79	9.80	10.73	10.52
帯状疱疹における皮疹の発現部位 被験者数 (%)					
三叉神経	72 (23.8)	25 (16.4)	46 (30.1)	52 (33.5)	195 (25.6)
頚髄節	49 (16.2)	26 (17.1)	16 (10.5)	26 (16.8)	117 (15.3)
胸髄節	141 (46.5)	75 (49.3)	69 (45.1)	67 (43.2)	352 (46.1)
腰髄節	42 (13.9)	21 (13.8)	22 (14.4)	16 (10.3)	101 (13.2)
仙髄節	11 (3.6)	9 (5.9)	3 (2.0)	4 (2.6)	27 (3.5)

表 2.7.3.3.3-2　日亜 PHN P3 試験（DB 期）　被験者背景（mITT）（2/2）

	プラセボ群 N = 303	ミロガバリン 15 mg×1 /日群 N = 152	ミロガバリン 10 mg×2 /日群 N = 153	ミロガバリン 15 mg×2 /日群 N = 155	全体 N = 763
帯状疱疹後神経痛の罹病期間 (月)					
最小値	0	1	1	0	0
中央値	15.0	18.0	22.0	21.0	18.0
最大値	437	215	244	264	437
帯状疱疹後神経痛の罹患部位 被験者数 (%)					
三叉神経	71 (23.4)	24 (15.8)	46 (30.1)	52 (33.5)	193 (25.3)
頚髄節	50 (16.5)	26 (17.1)	16 (10.5)	26 (16.8)	118 (15.5)
胸髄節	141 (46.5)	75 (49.3)	69 (45.1)	66 (42.6)	351 (46.0)
腰髄節	42 (13.9)	21 (13.8)	22 (14.4)	16 (10.3)	101 (13.2)
仙髄節	12 (4.0)	9 (5.9)	3 (2.0)	4 (2.6)	28 (3.7)
肝胆道疾患の既往 被験者数 (%)					
あり	15 (5.0)	7 (4.6)	5 (3.3)	3 (1.9)	30 (3.9)
なし	288 (95.0)	145 (95.4)	148 (96.7)	152 (98.1)	733 (96.1)
精神疾患の既往 被験者数 (%)					
あり	2 (0.7)	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.5)
なし	301 (99.3)	150 (98.7)	153 (100.0)	155 (100.0)	759 (99.5)
既往歴や手術歴 被験者数 (%)					
あり	272 (89.8)	139 (91.4)	134 (87.6)	142 (91.6)	687 (90.0)
なし	31 (10.2)	13 (8.6)	19 (12.4)	13 (8.4)	76 (10.0)
治験薬投与のタイミング 被験者数 (%)					
空腹時	71 (23.4)	40 (26.3)	28 (18.3)	33 (21.3)	172 (22.5)
食後	232 (76.6)	112 (73.7)	125 (81.7)	122 (78.7)	591 (77.5)

%は項目の値が欠測ではない被験者数を分母として計算した。
CLcr は Cockcroft & Gault の方法を用いて計算した。
ベースライン ADPS は、無作為化時点（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。
Visit 1: スクリーニング時来院、Visit 2: 無作為化時来院
Source: 治験総括報告書（DS5565-A-J304［DB 期］）Table 14.1-7 から作成

3.4　全有効性試験の結果の比較検討

3.4.1　平均疼痛スコア（ADPS）の変化量、プラセボとの比較

3.4.1.1　日亜 DPNP P3 試験（DB 期）

ADPS のベースライン及び第 14 週の平均値（補完後）、並びに第 14 週のベースラインからの変化量（補完後）について、mITT での結果を表 2.7.3.3.4-1、PPS での結果を表 2.7.3.6-9（付録）に示す。また、ADPS のベースラインから第 14 週までの推移（補完後）を図 2.7.3.3.4-1 に、ADPS の週ごとのミロガバリン各投与群とプラセボ群との差（補完後）を表 2.7.3.3.4-2 に示す（ともに mITT での結果）。

ベースライン ADPS の平均値（標準偏差）はプラセボ群で 5.59（1.012）、15 mg × 1／日群で 5.59（0.929）、10 mg × 2／日群で 5.57（0.899）、15 mg × 2／日群で 5.55（0.967）であった。

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、いずれのミロガバリン群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)、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。

PPS 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平均値の差(95% CI 及び *P* 値)は、15 mg × 1／日群で−0.03 (−0.36～0.30、0.8528)、10 mg × 2／日群で−0.07 (−0.40～0.26、0.6835)、15 mg × 2／日群で−0.51 (−0.85～−0.17、0.0031) であり、主要な解析対象集団である mITT での結果と大きな違いは認められなかった。

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。

表 2.7.3.3.4-1　日亜 DPNP P3 試験 (DB 期)　ADPS (mITT)

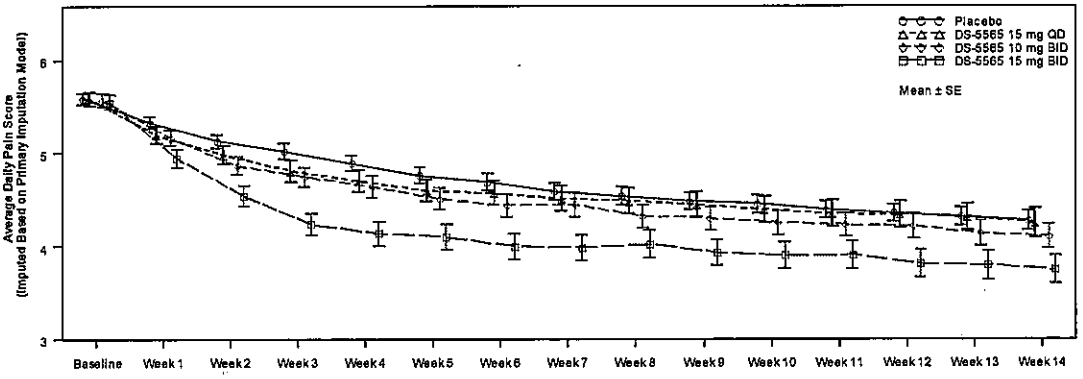
			ミロガバリン		
		プラセボ群 N = 330	15 mg×1/日群 N = 164	10 mg×2/日群 N = 165	15 mg×2/日群 N = 165
ベースライン	平均値	5.59	5.59	5.57	5.55
	標準偏差	1.012	0.929	0.899	0.967
第 14 週 (補完後) [a]	平均値	4.26	4.24	4.11	3.77
	標準誤差	0.095	0.136	0.135	0.136
第 14 週のベースラインからの変化 (補完後) [a]	平均値	−1.31	−1.34	−1.47	−1.81
	標準誤差	0.095	0.136	0.135	0.136
	プラセボ群との平均値の差		−0.03	−0.15	−0.50
	標準誤差		0.166	0.165	0.166
	95% CI		[−0.35, 0.30]	[−0.48, 0.17]	[−0.82, −0.17]
	P 値 [b]		0.8773	0.3494	0.0027

a: 週ごとの ADPS データの欠測値は、missing not at random メカニズムを仮定した nonfuture dependence モデルに基づく多重代入法を用いて補完された。補完後データセットは、投与群、週、及び投与群と週の交互作用を固定効果、週を反復効果、及びベースラインの ADPS を共変量とした MMRM により解析され、Rubin の方法により結合された (詳細は 1.6.2)。

b: 第 14 週の ADPS のベースラインからの変化量について、ミロガバリン 10 mg×2/日群及び 15 mg×2/日群とプラセボ群を、それぞれ有意水準を 0.025 として比較した。ミロガバリンの両群ともが統計学的に有意であった場合、ミロガバリン 15 mg×1/日群とプラセボ群を、有意水準を 0.05 で比較することとした。ミロガバリンの両群ともが統計学的に有意でなかった場合、ミロガバリン 15 mg×1/日群とプラセボ群との差は検定しないこととした。ミロガバリンのどちらかの群で統計学的に有意であった場合、ミロガバリン 15 mg×1/日群とプラセボ群は有意水準を 0.025 で比較することとした。

Source: 治験総括報告書 (DS5565-A-J303 [DB 期]) Table 14.2-1

図 2.7.3.3.4-1　日亜 DPNP P3 試験（DB 期）　ADPS の推移（mITT）



ベースライン ADPS は、無作為化時点（Day 1）の当日を含む前 7 日間の疼痛スコアの平均値とする。
Source: 治験総括報告書（DS5565-A-J303［DB 期］）Figure 14.2-3

表 2.7.3.3.4-2　日亜 DPNP P3 試験（DB 期）　ADPS のプラセボ群との差（週ごと）（mITT）

		ミロガバリン		
		15 mg×1/日群 N = 164	10 mg×2/日群 N = 165	15 mg×2/日群 N = 165
第 1 週	平均値[a]	−0.13	−0.15	−0.35
第 2 週	平均値[a]	−0.15	−0.25	−0.56
第 3 週	平均値[a]	−0.21	−0.26	−0.76
第 4 週	平均値[a]	−0.19	−0.24	−0.73
第 5 週	平均値[a]	−0.16	−0.24	−0.63
第 6 週	平均値[a]	−0.12	−0.24	−0.66
第 7 週	平均値[a]	−0.08	−0.13	−0.58
第 8 週	平均値[a]	−0.06	−0.21	−0.49
第 9 週	平均値[a]	−0.03	−0.17	−0.52
第 10 週	平均値[a]	−0.07	−0.18	−0.52
第 11 週	平均値[a]	−0.04	−0.15	−0.46
第 12 週	平均値[a]	−0.01	−0.12	−0.51
第 13 週	平均値[a]	−0.01	−0.17	−0.49
第 14 週	平均値[a]	−0.03	−0.15	−0.50

a: 最小二乗平均値
週ごとの ADPS データの欠測値は、missing not at random メカニズムを仮定した nonfuture dependence モデルに基づく多重代入法を用いて補完した。補完後データセットは、投与群、週、及び投与群と週の交互作用を固定効果、週を反復効果、及びベースラインの ADPS を共変量とした MMRM により解析され、Rubin の方法により結合した（詳細は 1.6.2）。
Source: 治験総括報告書（DS5565-A-J303［DB 期］）Table 14.2-325 から作成

3.4.1.2　日亜 PHN P3 試験（DB 期）

ADPS のベースライン及び第 14 週の平均値（補完後）、並びに第 14 週のベースラインからの変化量（補完後）について、mITT での結果を表 2.7.3.3.4-3 に、PPS での結果を表 2.7.3.6-10（付録）に示す。また、ADPS のベースラインから第 14 週までの推移（補完後）、を図 2.7.3.3.4-2 に、ADPS の週ごとのミロガバリン各投与群とプラセボ群との差（補完後）を表 2.7.3.3.4-4 に示す（ともに mITT での結果）。

ベースライン ADPS の平均値（標準偏差）はプラセボ群で 5.75（1.130）、15 mg × 1／日群で 5.69（1.044）、10 mg × 2／日群で 5.70（1.015）、15 mg × 2／日群で 5.65（1.025）であった。

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、いずれのミロガバリン群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。

PPS 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平均値の差（95% CI 及び *P* 値）は、15 mg × 1／日群で−0.31（−0.65〜0.04、0.0791）、10 mg × 2／日群で−0.36（−0.71〜0.00、0.0481）、15 mg × 2／日群で−0.63（−0.98〜−0.29、0.0003）であり、主要な解析対象集団である mITT での結果と大きな違いは認められなかった。

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。

表 2.7.3.3.4-3　日亜 PHN P3 試験（DB 期）　ADPS（mITT）

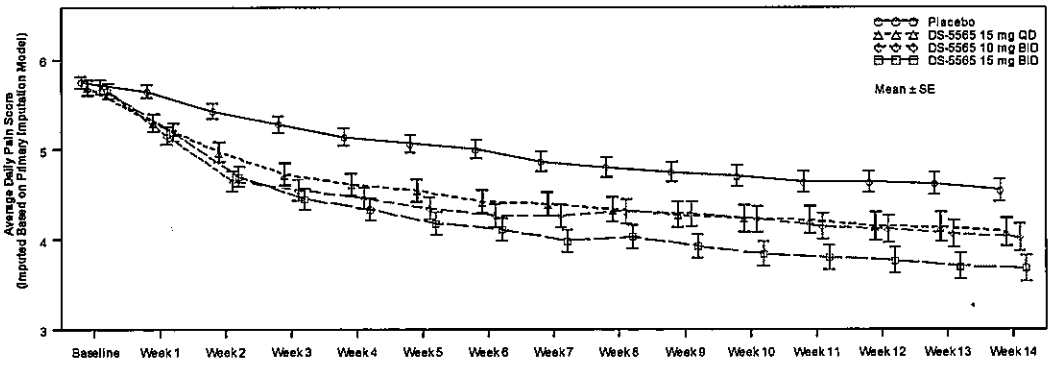
			ミロガバリン		
		プラセボ群 N = 303	15 mg×1/日群 N = 152	10 mg×2/日群 N = 153	15 mg×2/日群 N = 155
ベースライン	平均値	5.75	5.69	5.70	5.65
	標準偏差	1.130	1.044	1.015	1.025
第 14 週（補完後）[a]	平均値	4.51	4.10	4.03	3.74
	標準誤差	0.099	0.138	0.141	0.137
第 14 週のベースラインからの変化（補完後）[a]	平均値	−1.20	−1.61	−1.68	−1.97
	標準誤差	0.099	0.138	0.141	0.137
	プラセボ群との平均値の差		−0.41	−0.47	−0.77
	標準誤差		0.170	0.172	0.169
	95% CI		[−0.74, −0.07]	[−0.81, −0.14]	[−1.10, −0.44]
	P 値 [b]		0.0170	0.0058	<0.0001

a: 週ごとの ADPS データの欠測値は、missing not at random メカニズムを仮定した nonfuture dependence モデルに基づく多重代入法を用いて補完した。補完後データセットは、投与群、週、及び投与群と週の交互作用を固定効果、週を反復効果、及びベースラインの ADPS を共変量とした MMRM により解析され、Rubin の方法により結合した（詳細は 1.6.2）。

b: 第 14 週の ADPS のベースラインからの変化量について、ミロガバリン 10 mg×2/日群及び 15 mg×2/日群とプラセボ群を、それぞれ有意水準を 0.025 として比較した。ミロガバリンの両群ともが統計学的に有意であった場合、ミロガバリン 15 mg×1/日群とプラセボ群を、有意水準を 0.05 で比較することとした。ミロガバリンの両群ともが統計学的に有意でなかった場合、ミロガバリン 15 mg×1/日群とプラセボ群との差は検定しないこととした。ミロガバリンのどちらかの群で統計学的に有意であった場合、ミロガバリン 15 mg×1/日群とプラセボ群は有意水準を 0.025 で比較することとした。

Source: 治験総括報告書（DS5565-A-J304［DB 期］）Table 14.2-1

図 2.7.3.3.4-2　日亜 PHN P3 試験（DB 期）　ADPS の推移（mITT）



ベースライン ADPS は、無作為化時点（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。

Source: 治験総括報告書（DS5565-A-J304［DB 期］）Figure 14.2-3

表 2.7.3.3.4-4　日亜 PHN P3 試験（DB 期）　ADPS のプラセボ群との差（週ごと）（mITT）

		ミロガバリン		
		15 mg×1/日群 N = 152	10 mg×2/日群 N = 153	15 mg×2/日群 N = 155
第 1 週	平均値[a]	−0.29	−0.44	−0.36
第 2 週	平均値[a]	−0.40	−0.72	−0.63
第 3 週	平均値[a]	−0.50	−0.68	−0.73
第 4 週	平均値[a]	−0.47	−0.63	−0.71
第 5 週	平均値[a]	−0.47	−0.67	−0.79
第 6 週	平均値[a]	−0.52	−0.68	−0.79
第 7 週	平均値[a]	−0.42	−0.55	−0.79
第 8 週	平均値[a]	−0.41	−0.44	−0.67
第 9 週	平均値[a]	−0.42	−0.41	−0.73
第 10 週	平均値[a]	−0.41	−0.43	−0.77
第 11 週	平均値[a]	−0.37	−0.44	−0.74
第 12 週	平均値[a]	−0.44	−0.47	−0.78
第 13 週	平均値[a]	−0.42	−0.50	−0.82
第 14 週	平均値[a]	−0.41	−0.47	−0.77

a: 最小二乗平均値
週ごとの ADPS データの欠測値は、missing not at random メカニズムを仮定した nonfuture dependence モデルに基づく多重代入法を用いて補完した。補完後データセットは、投与群、週、及び投与群と週の交互作用を固定効果、週を反復効果、及びベースラインの ADPS を共変量とした MMRM により解析され、Rubin の方法により結合した（詳細は 1.6.2）。
Source: 治験総括報告書（DS5565-A-J303［DB 期］）Table 14.2-293 から作成

3.4.2　平均疼痛スコア（ADPS）のレスポンダー率

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%レスポンダー率と定義した。

3.4.2.1　日亜 DPNP P3 試験（DB 期）

ADPS の 30%及び 50%レスポンダー率を表 2.7.3.3.4-5 に示す。

30%レスポンダー率は、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%、$P = 0.0792$）で高く、10 mg × 2／日群（35.8%、$P = 0.8437$）で同程度であった。

50%レスポンダー率は、プラセボ群（19.4%）と比較して、15 mg × 2／日群（30.9%、$P = 0.0048$）で高く、統計学的に有意な差が認められた。

表 2.7.3.3.4-5　日亜 DPNP P3 試験（DB 期）　ADPS のレスポンダー率（mITT）

	プラセボ群 N = 330	ミロガバリン 15 mg×1/日群 N = 164	ミロガバリン 10 mg×2/日群 N = 165	ミロガバリン 15 mg×2/日群 N = 165
30%レスポンダー率				
被験者数(%)	121 (36.7)	64 (39.0)	59 (35.8)	74 (44.8)
オッズ比		1.11	0.96	1.41
[95% CI]		[0.75 , 1.63]	[0.65 , 1.42]	[0.96 , 2.05]
P 値		0.6102	0.8437	0.0792
50%レスポンダー率				
被験者数(%)	64 (19.4)	34 (20.7)	33 (20.0)	51 (30.9)
オッズ比		1.09	1.04	1.86
[95% CI]		[0.68, 1.74]	[0.65, 1.66]	[1.21, 2.85]
P 値		0.7218	0.8754	0.0048

試験完了被験者で第 14 週の ADPS が欠測の場合、LOCF 法により補完した。一方、試験中止被験者で第 14 週の ADPS が欠測の場合、ノンレスポンダーとして扱った。
%は mITT 対象被験者数を分母として計算した。
Source: 治験総括報告書（DS5565-A-J303［DB 期］）Table 14.2-92

3.4.2.2　日亜 PHN P3 試験（DB 期）

ADPS の 30%及び 50%レスポンダー率を表 2.7.3.3.4-6 に示す。

30%レスポンダー率は、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%レスポンダー率は、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。

表 2.7.3.3.4-6　日亜 PHN P3 試験（DB 期）　ADPS のレスポンダー率（mITT）

	プラセボ群 N = 303	ミロガバリン 15 mg×1/日群 N = 152	ミロガバリン 10 mg×2/日群 N = 153	ミロガバリン 15 mg×2/日群 N = 155
30%レスポンダー率				
被験者数(%)	106 (35.0)	69 (45.4)	69 (45.1)	77 (49.7)
オッズ比		1.54	1.52	1.81
[95% CI]		[1.03, 2.29]	[1.02, 2.27]	[1.21, 2.69]
P 値		0.0363	0.0405	0.0035
50%レスポンダー率				
被験者数(%)	60 (19.8)	35 (23.0)	41 (26.8)	45 (29.0)
オッズ比		1.20	1.48	1.63
[95% CI]		[0.75, 1.93]	[0.93, 2.34]	[1.04, 2.56]
P 値		0.4526	0.0964	0.0336

試験完了被験者で第 14 週の ADPS が欠測の場合、LOCF 法により補完した。一方、試験中止被験者で第 14 週の ADPS が欠測の場合、ノンレスポンダーとして扱った。
%は mITT 対象被験者数を分母として計算した。
Source: 治験総括報告書（DS5565-A-J304［DB 期］）Table 14.2-78

3.4.3　短縮版 McGill 疼痛質問表（SF-MPQ）

3.4.3.1　日亜 DPNP P3 試験（DB 期）

SF-MPQ の感覚スコア、感情スコア、総スコア、VAS、現在の疼痛強度の、第 14 週のベースラインからの変化量（補完後）について、要約統計量を表 2.7.3.3.4-7 に示す。

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（標準偏差）は、プラセボ群で−3.4（5.52）、15 mg × 1／日群で−4.9（7.19）、10 mg × 2／日群で−5.8（6.14）、15 mg × 2／日群で−5.6（6.32）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。なお、総スコアの構成項目である感覚スコアと感情スコアでは、ミロガバリン各投与群とプラセボ群との平均値の差は、総スコアと同様にミロガバリンの 1 日投与量が高いほど大きい傾向が認められ、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。

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（標準偏差）は、プラセボ群で−16.6（19.56）、15 mg × 1／日群で−16.8（19.28）、10 mg × 2／日群で−18.1（19.36）、15 mg × 2／日群で−22.5（21.72）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（標準偏差）は、プラセボ群で−0.5（0.84）、15 mg × 1／日群で−0.6（0.87）、10 mg × 2／日群で−0.6（0.83）、15 mg × 2／日群で−0.7（0.87）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。

表 2.7.3.3.4-7　日亜 DPNP P3 試験（DB 期）　SF-MPQ（mITT）

			ミロガバリン群		
		プラセボ群 N = 330	15 mg×1/日群 N = 164	10 mg×2/日群 N = 165	15 mg×2/日群 N = 165
感覚スコア					
ベースライン	平均値	7.8	8.6	9.0	8.4
	標準偏差	5.50	5.64	5.71	5.67
第 14 週のベースラインからの変化量（補完後）[a]	平均値	−2.7	−3.8	−4.7	−4.6
	標準偏差	4.21	5.78	4.86	4.90
	プラセボ群との平均値の差[a]		−0.7	−1.4	−1.6
	95% CI[a]		[−1.5, 0.0]	[−2.2, −0.7]	[−2.3, −0.8]
	P 値[a]		0.0566	0.0002	<0.0001
感情スコア					
ベースライン	平均値	1.6	2.0	1.8	1.6
	標準偏差	2.18	2.31	2.16	1.97
第 14 週のベースラインからの変化量（補完後）[a]	平均値	−0.7	−1.1	−1.1	−1.0
	標準偏差	1.76	2.02	1.96	1.86
	プラセボ群との平均値の差[a]		−0.2	−0.3	−0.3
	95% CI[a]		[−0.4, 0.1]	[−0.6, 0.0]	[−0.6, 0.0]
	P 値[a]		0.1698	0.0243	0.0205
総スコア					
ベースライン	平均値	9.4	10.5	10.7	10.0
	標準偏差	7.30	7.50	7.31	7.25
第 14 週のベースラインからの変化量（補完後）[a]	平均値	−3.4	−4.9	−5.8	−5.6
	標準偏差	5.52	7.19	6.14	6.32
	プラセボ群との平均値の差[a]		−1.0	−1.7	−1.9
	95% CI[a]		[−1.9, 0.0]	[−2.7, −0.8]	[−2.8, −0.9]
	P 値[a]		0.0493	0.0003	0.0001
VAS					
ベースライン (mm)	平均値	58.5	58.0	57.3	58.7
	標準偏差	10.63	9.78	9.09	9.27
第 14 週のベースラインからの変化量（補完後）[a]	平均値	−16.6	−16.8	−18.1	−22.5
	標準偏差	19.56	19.28	19.36	21.72
	プラセボ群との平均値の差[a]		−0.4	−1.9	−5.9
	95% CI[a]		[−4.1, 3.3]	[−5.6, 1.7]	[−9.5, −2.2]
	P 値[a]		0.8307	0.2980	0.0018
現在の疼痛強度					
ベースライン	平均値	2.0	2.0	2.0	2.0
	標準偏差	0.83	0.72	0.76	0.77
第 14 週のベースラインからの変化量（補完後）[a]	平均値	−0.5	−0.6	−0.6	−0.7
	標準偏差	0.84	0.87	0.83	0.87
	プラセボ群との平均値の差[a]		−0.1	0.0	−0.2
	95% CI[a]		[−0.2, 0.1]	[−0.2, 0.1]	[−0.3, 0.0]
	P 値[a]		0.3900	0.5075	0.0174

a: 第 14 週の VAS が欠測の場合、LOCF 法に基づき補完した。投与群を固定効果、ベースラインの値を共変量とした ANCOVA モデルに基づきプラセボ群と比較した。
Source: 治験総括報告書（DS5565-A-J303［DB 期］）Table 14.2-96, 100, 104, 108, 112

3.4.3.2　日亜 PHN P3 試験（DB 期）

SF-MPQ の感覚スコア、感情スコア、総スコア、VAS、現在の疼痛強度の、第 14 週のベースラインからの変化量（補完後）について、要約統計量を表 2.7.3.3.4-8 に示す。

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（標準偏差）は、プラセボ群で−3.7（7.08）、15 mg × 1／日群で−6.0（5.83）、10 mg × 2／日群で−5.8（6.37）、15 mg × 2／日群で−6.7（7.02）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。なお、総スコアの構成項目である感覚スコアでは、総スコアと同じくミロガバリン各投与群とプラセボ群との平均値の差はミロガバリンの 1 日投与量が高いほど大きく、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低下が認められた。また、総スコアの構成項目である感情スコアでは、ミロガバリン各投与群とプラセボ群との平均値の差はすべて同じであり、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（標準偏差）は、プラセボ群で−13.6（20.13）、15 mg × 1／日群で−18.7（18.37）、10 mg × 2／日群で−19.3（18.37）、15 mg × 2／日群で−21.4（18.50）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（標準偏差）は、プラセボ群で−0.5（0.95）、15 mg × 1／日群で−0.7（0.93）、10 mg × 2／日群で−0.7（0.90）、15 mg × 2／日群で−0.8（0.86）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。

表 2.7.3.3.4-8　日亜 PHN P3 試験（DB 期）　SF-MPQ（mITT）

			ミロガバリン		
		プラセボ群 N = 303	15 mg×1/日群 N = 152	10 mg×2/日群 N = 153	15 mg×2/日群 N = 155
感覚スコア					
ベースライン	平均値	10.3	11.0	10.2	11.3
	標準偏差	5.48	5.84	5.94	6.06
第 14 週のベースライン	平均値	−3.0	−4.5	−4.5	−5.2
からの変化量（補完後）[a]	標準偏差	5.56	4.64	4.94	5.41
	プラセボ群との平均値の差[a]		−1.3	−1.5	−1.8
	95% CI[a]		[−2.2, −0.4]	[−2.4, −0.6]	[−2.7, −0.9]
	P 値[a]		0.0058	0.0008	<0.0001
感情スコア					
ベースライン	平均値	2.2	2.4	2.3	2.5
	標準偏差	2.30	2.30	2.39	2.37
第 14 週のベースライン	平均値	−0.8	−1.5	−1.4	−1.4
からの変化量（補完後）[a]	標準偏差	2.07	1.89	1.97	2.09
	プラセボ群との平均値の差[a]		−0.6	−0.6	−0.6
	95% CI[a]		[−0.9, −0.3]	[−0.9, −0.2]	[−0.9, −0.3]
	P 値[a]		0.0001	0.0006	0.0004
総スコア					
ベースライン	平均値	12.5	13.4	12.5	13.7
	標準偏差	7.29	7.70	7.90	7.96
第 14 週のベースライン	平均値	−3.7	−6.0	−5.8	−6.7
からの変化量（補完後）[a]	標準偏差	7.08	5.83	6.37	7.02
	プラセボ群との平均値の差[a]		−1.9	−2.1	−2.4
	95% CI[a]		[−3.0, −0.8]	[−3.2, −1.0]	[−3.6, −1.3]
	P 値[a]		0.0011	0.0003	<0.0001
VAS					
ベースライン (mm)	平均値	59.4	58.5	59.3	59.0
	標準偏差	10.66	10.79	9.80	10.73
第 14 週のベースライン	平均値	−13.6	−18.7	−19.3	−21.4
からの変化量（補完後）[a]	標準偏差	20.13	18.37	18.37	18.50
	プラセボ群との平均値の差[a]		−5.1	−5.7	−7.8
	95% CI[a]		[−8.8, −1.4]	[−9.4, −1.9]	[−11.5, −4.1]
	P 値[a]		0.0076	0.0030	<0.0001
現在の疼痛強度					
ベースライン	平均値	2.3	2.4	2.3	2.4
	標準偏差	0.79	0.87	0.85	0.78
第 14 週のベースライン	平均値	−0.5	−0.7	−0.7	−0.8
からの変化量（補完後）[a]	標準偏差	0.95	0.93	0.90	0.86
	プラセボ群との平均値の差[a]		−0.2	−0.2	−0.3
	95% CI[a]		[−0.3, 0.0]	[−0.4, 0.0]	[−0.4, −0.1]
	P 値[a]		0.0381	0.0147	0.0008

a: 第 14 週の VAS が欠測の場合、LOCF 法に基づき補完した。投与群を固定効果、ベースラインの VAS を共変量とした ANCOVA モデルに基づきプラセボ群と比較した。
Source: 治験総括報告書（DS5565-A-J304［DB 期］）Table 14.2-82, 86, 90, 94, 98

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

3.4.4.1 日亜 DPNP P3 試験（DB 期）

BPI-SF の「この 24 時間に感じた最も強い痛み」、「この 24 時間に感じた最も軽い痛み」、「この 24 時間の平均の痛み」、「今感じている痛み」、「機能障害の程度」の第 14 週のベースラインからの変化量（補完後）について、要約統計量を表 2.7.3.3.4-9 に示す。

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（標準偏差）は、プラセボ群で−1.7（2.05）、15 mg × 1／日群で−1.6（1.95）、10 mg × 2／日群で−1.7（1.88）、15 mg × 2／日群で−2.0（2.13）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（標準偏差）は、プラセボ群で−1.2（1.82）、15 mg × 1／日群で−1.4（2.16）、10 mg × 2／日群で−1.1（1.84）、15 mg × 2／日群で−1.2（1.95）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（標準偏差）は、プラセボ群で−1.4（1.81）、15 mg × 1／日群で−1.4（1.80）、10 mg × 2／日群で−1.6（1.66）、15 mg × 2／日群で−1.6（1.84）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（標準偏差）は、プラセボ群で−1.5（2.12）、15 mg × 1／日群で−1.6（1.95）、10 mg × 2／日群で−1.7（1.71）、15 mg × 2／日群で−1.7（2.00）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（標準偏差）

は、プラセボ群で−0.87（1.655）、15 mg × 1／日群で−1.10（1.493）、10 mg × 2／日群で−1.24（1.774）、15 mg × 2／日群で−0.96（1.637）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。

表 2.7.3.3.4-9　日亜 DPNP P3 試験（DB 期）　BPI-SF（mITT）

			ミロガバリン		
		プラセボ群 N = 330	15 mg×1/日群 N = 164	10 mg×2/日群 N = 165	15 mg×2/日群 N = 165
この 24 時間に感じた最も強い痛み					
ベースライン	平均値	5.9	5.9	5.8	5.9
	標準偏差	1.38	1.40	1.20	1.54
第 14 週のベースラインからの変化量（補完後）[a]	平均値	−1.7	−1.6	−1.7	−2.0
	標準偏差	2.05	1.95	1.88	2.13
	プラセボ群との平均値の差[a]		0.0	−0.1	−0.4
	95% CI[a]		[−0.4, 0.4]	[−0.5, 0.2]	[−0.7, 0.0]
	P 値[a]		0.9736	0.5290	0.0542
この 24 時間に感じた最も軽い痛み					
ベースライン	平均値	3.6	3.7	3.5	3.5
	標準偏差	1.80	1.68	1.63	1.53
第 14 週のベースラインからの変化量（補完後）[a]	平均値	−1.2	−1.4	−1.1	−1.2
	標準偏差	1.82	2.16	1.84	1.95
	プラセボ群との平均値の差[a]		−0.2	0.0	−0.2
	95% CI[a]		[−0.5, 0.1]	[−0.4, 0.3]	[−0.5, 0.2]
	P 値[a]		0.2743	0.7582	0.3283
この 24 時間に感じた平均の痛み					
ベースライン	平均値	5.1	5.2	5.1	5.1
	標準偏差	1.35	1.24	1.12	1.31
第 14 週のベースラインからの変化量（補完後）[a]	平均値	−1.4	−1.4	−1.6	−1.6
	標準偏差	1.81	1.80	1.66	1.84
	プラセボ群との平均値の差[a]		0.0	−0.1	−0.2
	95% CI[a]		[−0.3, 0.3]	[−0.4, 0.2]	[−0.5, 0.1]
	P 値[a]		0.9700	0.4307	0.1702
今感じている痛み					
ベースライン	平均値	4.9	4.9	4.9	4.8
	標準偏差	1.71	1.43	1.41	1.65
第 14 週のベースラインからの変化量（補完後）[a]	平均値	−1.5	−1.6	−1.7	−1.7
	標準偏差	2.12	1.95	1.71	2.00
	プラセボ群との平均値の差[a]		−0.2	−0.2	−0.3
	95% CI[a]		[−0.5, 0.2]	[−0.6, 0.1]	[−0.7, 0.0]
	P 値[a]		0.3791	0.2434	0.0614
機能障害の程度					
ベースライン	平均値	2.88	3.08	3.02	2.81
	標準偏差	2.107	1.903	2.020	1.952
第 14 週のベースラインからの変化量（補完後）[a]	平均値	−0.87	−1.10	−1.24	−0.96
	標準偏差	1.655	1.493	1.774	1.637
	プラセボ群との平均値の差[a]		−0.15	−0.31	−0.12
	95% CI[a]		[−0.42, 0.12]	[−0.57, −0.04]	[−0.39, 0.15]
	P 値[a]		0.2727	0.0226	0.3773

a: 第 14 週の値が欠測の場合、LOCF 法に基づき補完した。投与群を固定効果、ベースラインの値を共変量とした ANCOVA モデルに基づきプラセボ群と比較した。

Source: 治験総括報告書（DS5565-A-J303［DB 期］）Table 14.2-226, 230, 234, 238, 242

3.4.4.2　日亜 PHN P3 試験（DB 期）

BPI-SF の「この 24 時間に感じた最も強い痛み」、「この 24 時間に感じた最も軽い痛み」、「この 24 時間の平均の痛み」、「今感じている痛み」、「機能障害の程度」の第 14 週のベースラインからの変化量（補完後）について、要約統計量を表 2.7.3.3.4-10 に示す。

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（標準偏差）は、プラセボ群で−1.3（1.92）、15 mg × 1／日群で−1.8（1.73）、10 mg × 2／日群で−1.8（1.94）、15 mg × 2／日群で−2.0（1.72）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（標準偏差）は、プラセボ群で−0.8（1.87）、15 mg × 1／日群で−1.0（1.70）、10 mg × 2／日群で−0.9（1.87）、15 mg × 2／日群で−1.1（1.64）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（標準偏差）は、プラセボ群で−1.2（1.71）、15 mg × 1／日群で−1.7（1.57）、10 mg × 2／日群で−1.6（1.67）、15 mg × 2／日群で−1.8（1.60）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（標準偏差）は、プラセボ群で−1.2（1.93）、15 mg × 1／日群で−1.5（1.91）、10 mg × 2／日群で−1.5（2.04）、15 mg × 2／日群で−1.7（1.81）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（標準偏差）は、プラセボ群で−0.85（1.659）、15 mg × 1／日群で−1.14（1.663）、10 mg × 2／日群で−1.47（1.599）、15 mg × 2／日群で−1.33（1.912）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。

表 2.7.3.3.4-10　日亜 PHN P3 試験（DB 期）　BPI-SF（mITT）

			ミロガバリン		
		プラセボ群 N = 303	15 mg×1/日群 N = 152	10 mg×2/日群 N = 153	15 mg×2/日群 N = 155
この 24 時間に感じた最も強い痛み					
ベースライン	平均値	6.2	6.2	6.2	6.2
	標準偏差	1.25	1.23	1.28	1.23
第 14 週のベースラインからの変化量（補完後）[a]	平均値	−1.3	−1.8	−1.8	−2.0
	標準偏差	1.92	1.73	1.94	1.72
	プラセボ群との平均値の差[a]		−0.5	−0.5	−0.7
	95% CI[a]		[−0.9, −0.2]	[−0.8, −0.1]	[−1.1, −0.3]
	P 値[a]		0.0052	0.0136	0.0001
この 24 時間に感じた最も軽い痛み					
ベースライン	平均値	3.3	3.1	3.0	3.3
	標準偏差	1.81	1.46	1.83	1.68
第 14 週のベースラインからの変化量（補完後）[a]	平均値	−0.8	−1.0	−0.9	−1.1
	標準偏差	1.87	1.70	1.87	1.64
	プラセボ群との平均値の差[a]		−0.2	−0.2	−0.2
	95% CI[a]		[−0.5, 0.1]	[−0.5, 0.1]	[−0.5, 0.1]
	P 値[a]		0.2516	0.1516	0.1486
この 24 時間の平均の痛み					
ベースライン	平均値	5.4	5.2	5.3	5.3
	標準偏差	1.18	1.07	1.31	1.19
第 14 週のベースラインからの変化量（補完後）[a]	平均値	−1.2	−1.7	−1.6	−1.8
	標準偏差	1.71	1.57	1.67	1.60
	プラセボ群との平均値の差[a]		−0.5	−0.4	−0.6
	95% CI[a]		[−0.8, −0.2]	[−0.8, −0.1]	[−0.9, −0.3]
	P 値[a]		0.0023	0.0062	0.0002
今感じている痛み					
ベースライン	平均値	5.0	4.9	4.7	5.0
	標準偏差	1.65	1.58	1.71	1.58
第 14 週のベースラインからの変化量（補完後）[a]	平均値	−1.2	−1.5	−1.5	−1.7
	標準偏差	1.93	1.91	2.04	1.81
	プラセボ群との平均値の差[a]		−0.4	−0.4	−0.5
	95% CI[a]		[−0.7, 0.0]	[−0.8, −0.1]	[−0.8, −0.1]
	P 値[a]		0.0489	0.0255	0.0082
機能障害の程度					
ベースライン	平均値	3.00	3.02	3.13	3.15
	標準偏差	1.844	1.896	1.855	2.053
第 14 週のベースラインからの変化量（補完後）[a]	平均値	−0.85	−1.14	−1.47	−1.33
	標準偏差	1.659	1.663	1.599	1.912
	プラセボ群との平均値の差[a]		−0.28	−0.56	−0.41
	95% CI[a]		[−0.58, 0.02]	[−0.86, −0.26]	[−0.71, −0.12]
	P 値[a]		0.0646	0.0002	0.0060

a: 第 14 週の VAS が欠測の場合、LOCF 法に基づき補完した。投与群を固定効果、ベースラインの値を共変量とした ANCOVA モデルに基づきプラセボ群と比較した。
Source: 治験総括報告書（DS5565-A-J304［DB 期］）Table 14.2-192, 196, 200, 204, 208

3.4.5　患者の全般的な状態の変化（PGIC）

3.4.5.1　日亜 DPNP P3 試験（DB 期）

第 14 週の PGIC について、要約統計量を表 2.7.3.3.4-11 に示す。

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%、$P = 0.8551$）では同程度で、10 mg × 2／日群（29.7%、$P = 0.3921$）及び 15 mg × 2／日群（40.0%、$P = 0.0016$）では高く、ミロガバリンの 1 日投与量が高いほど、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統計学的に有意な差が認められた。

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。

表 2.7.3.3.4-11　日亜 DPNP P3 試験（DB 期）　PGIC（mITT）

		ミロガバリン		
	プラセボ群 N = 330	15 mg×1/日群 N = 164	10 mg×2/日群 N = 165	15 mg×2/日群 N = 165
「かなり改善した」以上（PGIC スコアが 2 以下）（補完後）				
被験者数(%)[a]	86 (26.1)	44 (26.8)	49 (29.7)	66 (40.0)
オッズ比 [a]		1.04	1.20	1.89
95% CI[a]		[0.68, 1.59]	[0.79, 1.81]	[1.27, 2.81]
P 値 [a]		0.8551	0.3921	0.0016
「わずかに改善した」以上（PGIC スコアが 3 以下）（補完後）				
被験者数(%)[a]	194 (58.8)	108 (65.9)	106 (64.2)	116 (70.3)
オッズ比 [a]		1.35	1.26	1.66
95% CI[a]		[0.92, 2.00]	[0.86, 1.85]	[1.11, 2.47]
P 値 [a]		0.1298	0.2421	0.0129

a: 第 14 週の PGIC 値が欠測の被験者はノンレスポンダーとして扱い、治療群を固定効果としたロジスティック回帰分析を実施しプラセボ群と比較した。
Source: 治験総括報告書（DS5565-A-J303［DB 期］）Table 14.2-245 から作成

3.4.5.2　日亜 PHN P3 試験（DB 期）

第 14 週の PGIC について、要約統計量を表 2.7.3.3.4-12 に示す。

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%、$P = 0.0830$）で高く、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。

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。

表 2.7.3.3.4-12　日亜 PHN P3 試験（DB 期）　PGIC（mITT）

	プラセボ群 N = 303	ミロガバリン 15 mg×1/日群 N = 152	ミロガバリン 10 mg×2/日群 N = 153	ミロガバリン 15 mg×2/日群 N = 155
「かなり改善した」以上（PGIC スコアが 2 以下）（補完後）				
被験者数(%)[a]	80 (26.4)	55 (36.2)	51 (33.3)	53 (34.2)
オッズ比 [a]		1.58	1.39	1.45
95% CI[a]		[1.04, 2.40]	[0.91, 2.13]	[0.95, 2.20]
P 値 [a]		0.0318	0.1233	0.0830
「わずかに改善した」以上（PGIC スコアが 3 以下）（補完後）				
被験者数(%)[a]	165 (54.5)	95 (62.5)	106 (69.3)	107 (69.0)
オッズ比 [a]		1.39	1.89	1.86
95% CI[a]		[0.94, 2.08]	[1.25, 2.85]	[1.24, 2.81]
P 値 [a]		0.1025	0.0025	0.0028

a: 第 14 週の PGIC 値が欠測の被験者はノンレスポンダーとして扱い、投与群を固定効果としたロジスティック回帰分析を実施しプラセボ群と比較した。
Source: 治験総括報告書（DS5565-A-J304［DB 期］）Table 14.2-211 から作成

3.4.6　平均睡眠障害スコア（ADSIS）

3.4.6.1　日亜 DPNP P3 試験（DB 期）

ベースライン、第 14 週の ADSIS、及び第 14 週の ADSIS のベースラインからの変化量について、MMRM に基づく要約統計量を表 2.7.3.3.4-13 に示す。

第 14 週の ADSIS のベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は、プラセボ群で−0.91（1.614）、15 mg × 1／日群で−1.06（1.699）、10 mg × 2／日群で−1.04（1.612）、15 mg × 2／日群で−1.47（1.727）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に対して統計学的に有意な差が認められた。

表 2.7.3.3.4-13　日亜 DPNP P3 試験（DB 期）　ADSIS（mITT）

	プラセボ群 N = 330	ミロガバリン 15 mg×1/日群 N = 164	ミロガバリン 10 mg×2/日群 N = 165	ミロガバリン 15 mg×2/日群 N = 165
ベースライン				
平均値	3.68	3.74	3.59	3.33
標準偏差	2.211	2.214	2.290	2.311
第 14 週				
平均値	2.77	2.72	2.54	1.89
標準偏差	2.139	2.173	2.059	1.848
第 14 週のベースラインからの変化量				
平均値	−0.91	−1.06	−1.04	−1.47
標準偏差	1.614	1.699	1.612	1.727
プラセボ群との平均値の差[a]		−0.16	−0.18	−0.60
標準誤差[a]		0.152	0.152	0.153
95% CI[a]		[−0.46, 0.13]	[−0.48, 0.12]	[−0.90, −0.30]
P 値[a]		0.2819	0.2338	0.0001

a: 観測されたすべての ADSIS データを用いて MMRM 解析を実施した。MMRM では、投与群、週、及び投与群と週の交互作用を固定効果、週を反復効果、及びベースライン ADSIS 値を共変量として含めた。
Source: 治験総括報告書（DS5565-A-J303［DB 期］）Table 14.2-249

3.4.6.2　日亜 PHN P3 試験（DB 期）

ベースライン、第 14 週の ADSIS、及び第 14 週の ADSIS のベースラインからの変化量について、MMRM に基づく要約統計量を表 2.7.3.3.4-14 に示す。

第 14 週の ADSIS のベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は、プラセボ群で−0.95（1.543）、15 mg × 1／日群で−1.45（1.640）、10 mg × 2／日群で−1.38（1.646）、15 mg × 2／日群で−1.69（1.619）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に対して統計学的に有意な差が認められた。

表 2.7.3.3.4-14　日亜 PHN P3 試験（DB 期）　ADSIS（mITT）

	プラセボ群 N = 303	ミロガバリン 15 mg×1/日群 N = 152	ミロガバリン 10 mg×2/日群 N = 153	ミロガバリン 15 mg×2/日群 N = 155
ベースライン				
平均値	3.41	3.70	3.60	3.65
標準偏差	2.125	2.132	2.112	2.173
第 14 週				
平均値	2.42	2.20	2.24	1.93
標準偏差	2.166	1.894	2.014	1.802
第 14 週のベースラインからの変化量				
平均値	−0.95	−1.45	−1.38	−1.69
標準偏差	1.543	1.640	1.646	1.619
プラセボ群との平均値の差[a]		−0.50	−0.48	−0.76
標準誤差[a]		0.157	0.158	0.155
95% CI[a]		[−0.81, −0.19]	[−0.79, −0.17]	[−1.07, −0.45]
P 値[a]		0.0014	0.0027	<0.0001

a: 観測されたすべての ADSIS データを用いて MMRM 解析を実施した。MMRM では、投与群、週、及び投与群と週の交互作用を固定効果、週を反復効果、及びベースライン ADSIS 値を共変量として含めた。
Source: 治験総括報告書（DS5565-A-J304［DB 期］）Table 14.2-215

3.5　部分集団における結果の比較

3.5.1　内因性、外因性要因の検討

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のサブグループ解析結果を図 2.7.3.3.5-1、図 2.7.3.3.5-2、及び図 2.7.3.3.5-3 に示す。また、個々の試験における日亜 DPNP P3 試験（DB 期）及び日亜 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のサブグループ解析結果を図 2.7.3.6-1～2（付録）に示す。内因性、外因性要因の検討には、主に日亜 DPNP/PHN P3 試験（DB 期）の結果を用いたが、罹病期間のサブグループごとの検討には、原疾患（糖尿病性末梢神経障害性疼痛と帯状疱疹後神経痛）の違いを考慮し、日亜 DPNP P3 試験（DB 期）及び日亜 PHN P3 試験（DB 期）の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 について、第 14 週のベースラインからの変化量（補完後）のプラセボ群との差は、6 以上のサブグループの方が 6 未満のサブグループに比べて大きかった。た

だし、6未満の集団でも、15 mg × 1／日群及び 15 mg × 2／日群ではプラセボ群との変化量の差の点推定値が 0 を下回った。10 mg × 2／日群の変化量はプラセボ群と同程度であった。

鎮痛目的の併用薬及び併用療法の使用期間について、第 14 週のベースラインからの変化量（補完後）のプラセボ群との差は、使用期間が治験薬投与期間の 50%以上のサブグループの方が 50%未満のサブグループに比べて大きかった。ただし、50%未満の集団でも、15 mg × 2／日群ではプラセボ群との変化量の差の点推定値が 0 を下回った。15 mg × 1／日群及び 10 mg × 2／日群の変化量はプラセボ群と同程度であった。

帯状疱疹後神経痛の罹病期間について、第 14 週のベースラインからの変化量（補完後）のプラセボ群との差は、罹病期間が中央値（18.0 ヵ月）未満のサブグループの方が中央値以上のサブグループに比べて大きかった。ただし、中央値以上の集団でも、すべてのミロガバリン群でプラセボ群との変化量の差の点推定値が 0 を下回った。

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。

図 2.7.3.3.5-1　日亜 DPNP/PHN P3 試験（DB 期）　第 14 週の ADPS のベースラインからの変化量のサブグループ解析結果（15 mg × 1／日群）（mITT）

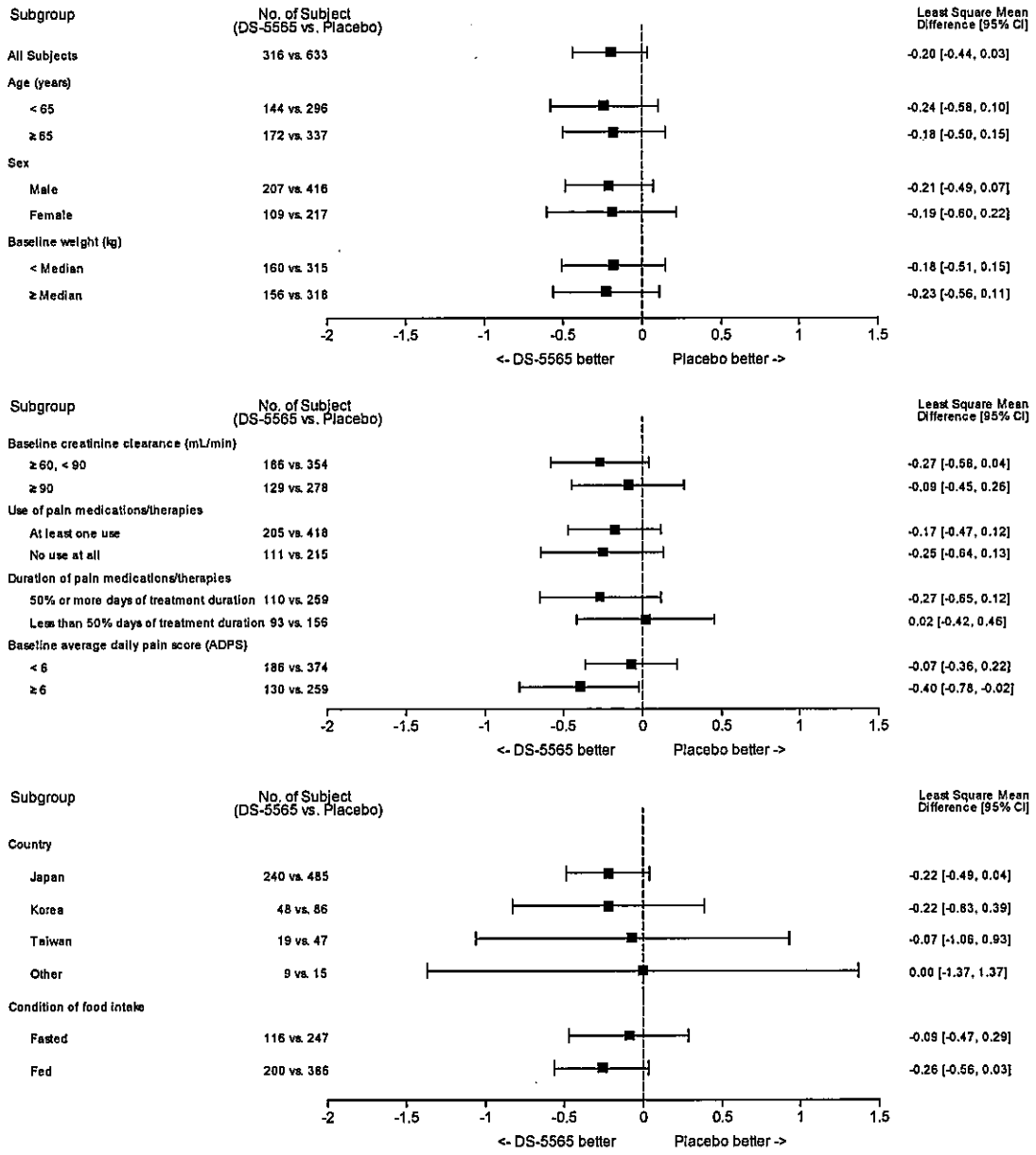


図 2.7.3.3.5-2　日亜 DPNP/PHN P3 試験（DB 期）　第 14 週の ADPS のベースラインからの変化量のサブグループ解析結果（10 mg × 2／日群）（mITT）

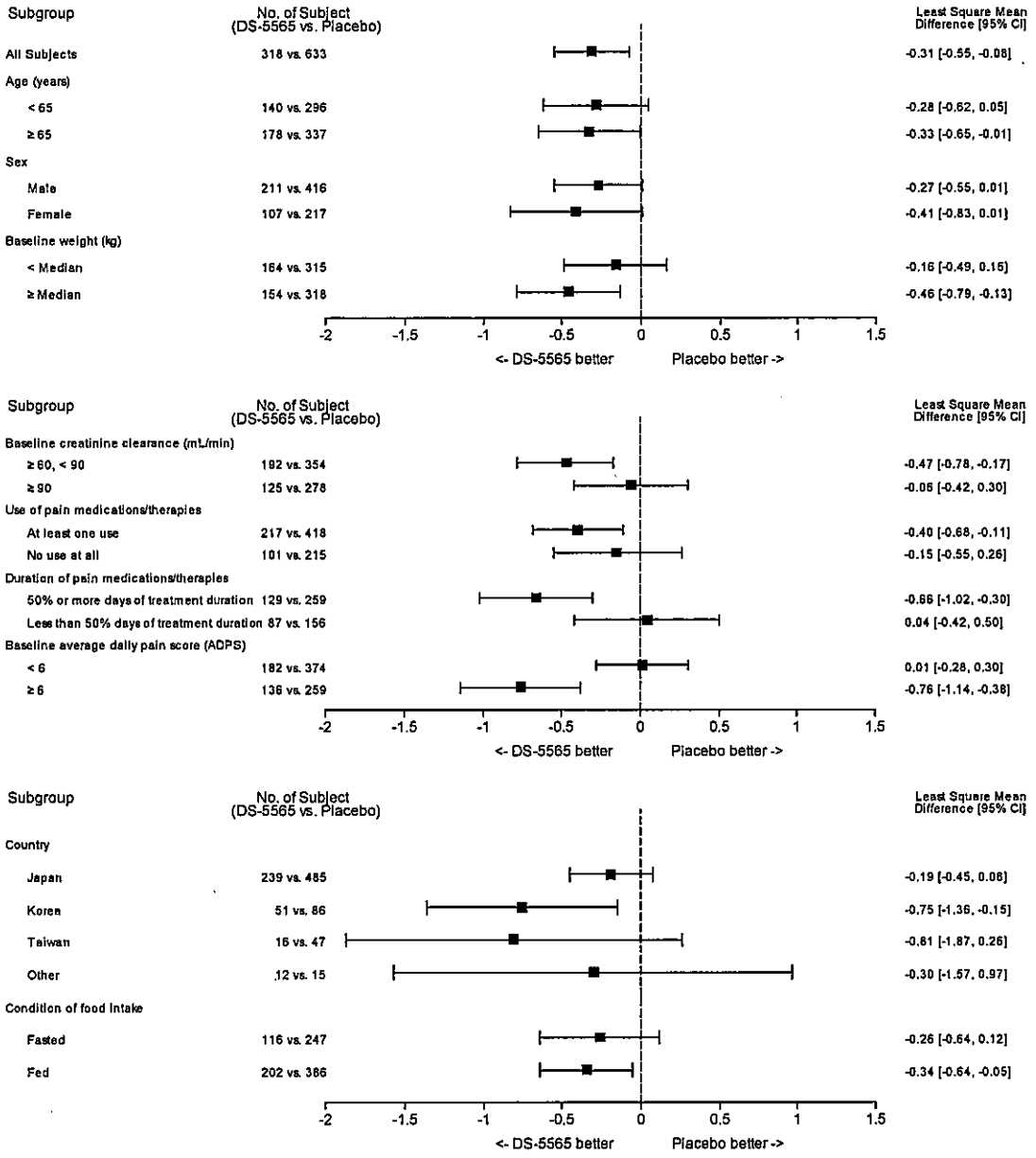
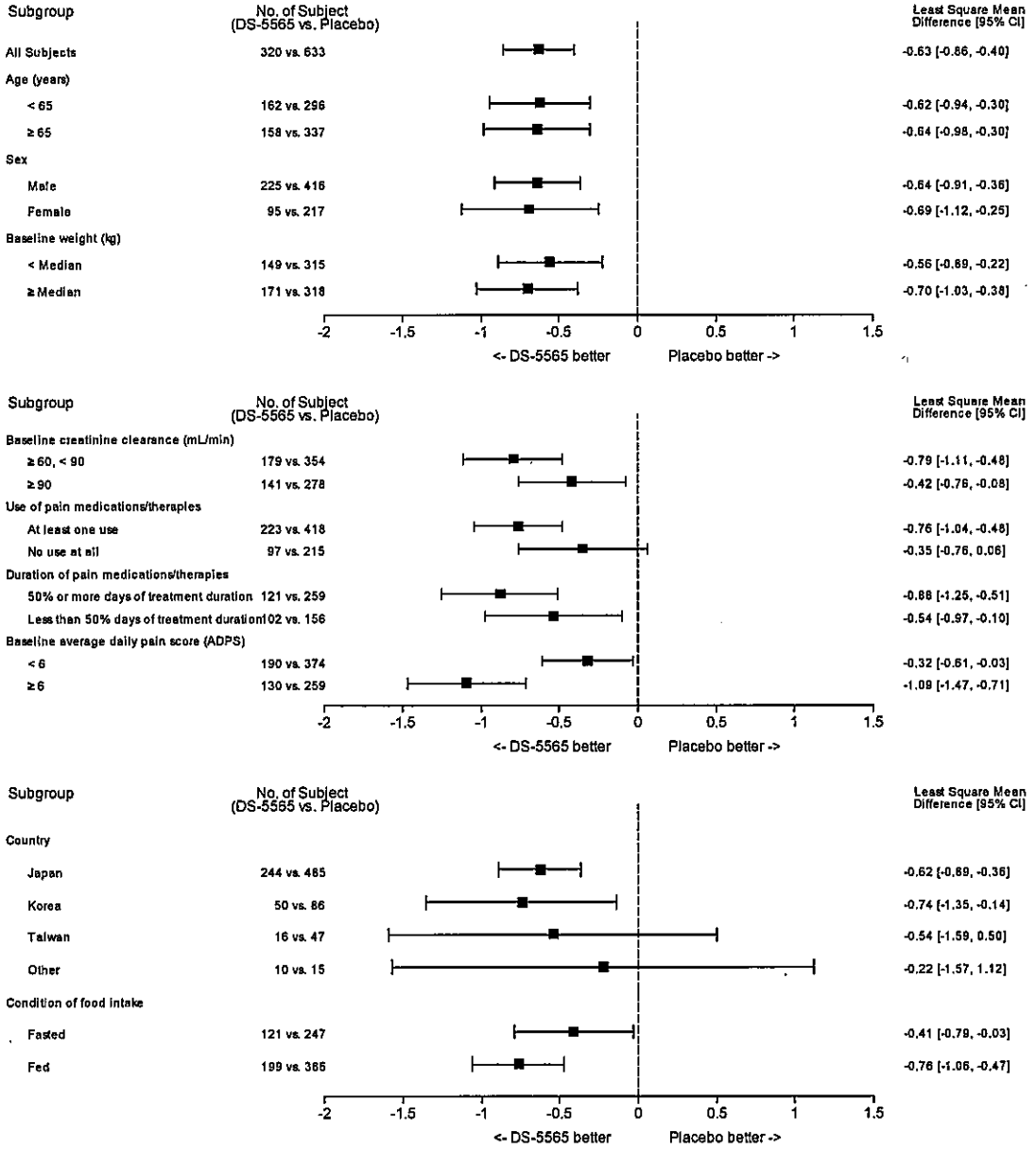


図 2.7.3.3.5-3　日亜 DPNP/PHN P3 試験（DB 期）　第 14 週の ADPS のベースラインからの変化量のサブグループ解析結果（15 mg × 2／日群）（mITT）



3.5.2　腎機能障害患者での検討

日亜 DPNP/PHN P3 試験（DB 期）での、ベースライン CLcr（60 mL/min 以上 90 mL/min 未満、90 mL/min 以上）のサブグループ解析の結果、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（3.5.1）。

日本 DPNP/PHN 腎機能障害安全性試験では、正常腎機能患者の 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 が 30 mL/min 以上 59 mL/min 以下）では 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）では 7.5 mg（7.5 mg 1 日 1 回）とし、ミロガバリンの安全性と有効性を検討した。

日本 DPNP/PHN 腎機能障害安全性試験の被験者の内訳を表 2.7.3.3.5-1 に、有効性の結果のうち ADPS の変化量を表 2.7.3.3.5-2 に、SF-MPQ の VAS の変化量を表 2.7.3.3.5-3 に示す。

組み入れられた被験者は、中等度腎機能障害患者で 30 名、重度腎機能障害患者で 5 名であった。試験を中止した被験者は中等度腎機能障害患者では 4 名（13.3%）で、中止理由はすべて有害事象であり、重度腎機能障害患者では 1 名（20.0%）で、中止理由は CLcr の 15 mL/min 未満への低下であった。

試験全体の被験者背景は、平均年齢 73.4 歳、平均体重 59.85 kg であり、性別は男性が 80.0% と過半数を占めた。ベースライン時の ADPS の平均値は 5.70、Visit 2（治験薬投与開始時）の SF-MPQ の VAS の平均値は 59.6 mm であった。ベースライン時の CLcr は、中等度腎機能障害患者では 51.8 mL/min、重度腎機能障害患者では 22.0 mL/min であった。原疾患の分布は、糖尿病性末梢神経障害性疼痛が 29 名（82.9%）、帯状疱疹後神経痛が 6 名（17.1%）であった（詳細は 2.7.6.26）。

表 2.7.3.3.5-1　日本 DPNP/PHN 腎機能障害安全性試験　被験者の内訳

	中等度腎機能障害患者 (30～59 mL/min) 7.5 mg×2/日 N = 30、n (%)	重度腎機能障害患者 (15～29 mL/min) 7.5 mg×1/日 N = 5、n (%)	合計 N = 35 n (%)
試験完了 被験者数(%)	26 (86.7)	4 (80.0)	30 (85.7)
試験中止 被験者数(%)	4 (13.3)	1 (20.0)	5 (14.3)
中止理由			
有害事象	4 (13.3)	0 (0.0)	4 (11.4)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
効果不十分	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
追跡不能	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験実施計画書逸脱	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
CLcr の 15 mL/min 未満への低下	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (2.9)
妊娠	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験依頼者による中止	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
同意撤回	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

%は試験に組み入れた被験者を分母として計算した
Source: 治験総括報告書（DS5565-A-J313）Table 14.1-1 から作成

ベースライン ADPS の平均値（標準偏差）は中等度腎機能障害患者で 5.65（1.049）、重度腎機能障害患者で 5.97（1.275）であった。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、95% CI）は、中等度腎機能障害患者で−1.79（0.335、−2.45～−1.14）、重度腎機能障害患者で−2.07（0.871、−3.77～−0.36）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。また、低下の程度（変化量）は、日亜 DPNP P3 試験（DB 期）での結果（15 mg × 2／日群: −1.81）や日亜 PHN P3 試験（DB 期）での結果（15 mg × 2／日群:

−1.97）と同程度であった。

SF-MPQ の VAS のベースラインの平均値（標準偏差）は中等度腎機能障害患者で 59.1（9.06）mm、重度腎機能障害患者で 62.8（13.37）mm であった。第 14 週の SF-MPQ の VAS のベースラインからの変化量（補完後）の平均値（標準偏差）は、中等度腎機能障害患者で−20.8（17.67）、重度腎機能障害患者で−26.0（22.77）であり、腎機能障害の程度によらず、SF-MPQ の VAS はベースラインから低下した。また、低下の程度（変化量）は、日亜 DPNP P3 試験（DB 期）での結果（15 mg × 2／日群 −22.5）や日亜 PHN P3 試験（DB 期）での結果（15 mg × 2／日群 −21.4）と同程度であった。

表 2.7.3.3.5-2　日本 DPNP/PHN 腎機能障害安全性試験　ADPS の変化量（mITT）

	中等度腎機能障害患者 (30〜59 mL/min) 7.5 mg×2/日、N = 30	重度腎機能障害患者 (15〜29 mL/min) 7.5 mg×1/日、N = 5	合計 N = 35
ベースライン			
平均値（標準偏差）	5.65（1.049）	5.97（1.275）	5.70（1.069）
第 14 週（補完後）			
平均値[a]（標準誤差[a]）	3.90（0.335）	3.63（0.871）	3.77（0.467）
第 14 週のベースラインからの変化量（補完後）			
平均値[a]（標準誤差[a]）	−1.79（0.335）	−2.07（0.871）	−1.93（0.467）
95% CI[a]	[−2.45, −1.14]	[−3.77, −0.36]	[−2.84, −1.01]

a: 週ごとの ADPS データの欠測値は、missing not at random メカニズムを仮定した nonfuture dependence モデルに基づく多重代入法を用いて補完した。補完後データセットは、腎機能障害の程度（中等度、重度）、週、及び腎機能障害の程度と週の交互作用を固定効果、週を反復効果、及びベースラインの ADPS を共変量とした MMRM により解析し、Rubin の方法により結合した（詳細は 1.6.2）。
Source: 治験総括報告書（DS5565-A-J313）Table 14.2-1 から作成

表 2.7.3.3.5-3　日本 DPNP/PHN 腎機能障害安全性試験　SF-MPQ の VAS の変化量（mITT）

	中等度腎機能障害患者 (30〜59 mL/min) 7.5 mg×2/日、N = 30	重度腎機能障害患者 (15〜29 mL/min) 7.5 mg×1/日、N = 5	合計 N = 35
ベースライン (mm)			
平均値（標準偏差）	59.1（9.06）	62.8（13.37）	59.6（9.63）
第 14 週（補完後）			
平均値（標準偏差）	38.3（18.85）	36.8（24.11）	38.1（19.28）
第 14 週のベースラインからの変化量（補完後）			
平均値（標準偏差）	−20.8（17.67）	−26.0（22.77）	−21.5（18.19）

第 14 週の VAS が欠測の場合、LOCF 法に基づき補完した。
Source: 治験総括報告書（DS5565-A-J313）Table 14.2-9 から作成

3.6　曝露-応答解析の結果

ミロガバリンの曝露と疼痛スコアの関係について、末梢性神経障害性疼痛患者を対象とした 4 試験（米国 DPNP P2 試験、日亜 DPNP P2 試験、日亜 DPNP P3 試験（DB 期）、日亜 PHN P3 試験（DB 期））のデータを用いて評価した。FAS 又は mITT に含まれるプラセボ又はミロ

ガバリン投与被験者のうち、疼痛スコアデータ及び曝露データがある被験者 2274 名の疼痛スコア 184964 点を解析に用いた。欠損値、プレガバリン投与群、治験薬投与開始前及び最終投与後の疼痛スコアは解析から除外した。

曝露-応答解析の構造モデルは、ベースライン疼痛スコア、プラセボ効果、及び薬剤効果で構成された。プラセボ効果のモデルとして治療開始からの時間経過に伴い効果が一定となる Emax モデルが選択された。また、薬剤効果のモデルとして曝露指標を定常状態の平均血漿中濃度（Cavg）とする線形モデルが選択された。

構造モデル構築後、共変量の選択を行った。構造モデルの各パラメータに対して年齢、体重、BMI、性別、民族（アジア人／白人／その他）、ADPS のベースライン値、レスキュー薬又は併用禁止薬（療法）、及び病態（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）を組み入れた場合の統計的有意性（$P < 0.01$）及び臨床的意義（モデルによる治療終了時の予測疼痛スコアの中央値がサブグループ間で 0.8 以上の差となった場合）の両方を満たす共変量を、変数増加法（$P < 0.01$）及び変数減少法（$P < 0.001$）に基づいて選択した。その結果、ベースライン疼痛スコア及びプラセボ効果の Emax の共変量として ADPS のベースライン値及び民族が、プラセボ効果の T_{50} の共変量として性別及び民族が、薬剤効果の曝露（Cavg）に対する傾きの共変量として ADPS のベースライン値がそれぞれ選択された。年齢、体重、BMI、レスキュー薬又は併用禁止薬（療法）、及び病態（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。最終モデルのパラメータ式を式（1）～（5）に、パラメータ推定値を表 2.7.3.3.6-1 に示す。

$$logit\left[P\left(Daily\ Pain\ Score_{ij} \le m\right)\right] = \left(\sum_{k=0}^{m} B_k\right) \times \left(e^{-0.557 \times RACW_i} \times e^{-0.738 \times RACO_i}\right) - 2.45 \times \left(BPAIN_i - 5.71\right) + f_{placebo_{ij}} + f_{drug_i} + \eta_i \quad (1)$$

$$f_{placebo_{ij}} = \frac{\left(Emax_i \times Day_{ij}\right)}{T_{50i} + Day_{ij}} \quad (2)$$

$$Emax_i = 3.97 \times e^{-0.0761 \times RACW_i} \times e^{-0.629 \times RACO_i} \times \left(\frac{BPAIN_i}{5.71}\right)^{0.862} \quad (3)$$

$$T_{50i} = 28.6 \times e^{-0.596 \times SEXF_i} \times e^{-0.685 \times RACW_i} \times e^{-0.856 \times RACO_i} \quad (4)$$

$$f_{drug_i} = 0.00855 \times C_{avi} \times \left(\frac{BPAIN_i}{5.71}\right)^{3.98} \quad (5)$$

ここで m は 0～10 の範囲の疼痛スコア、B_k は各疼痛スコア k の logit 変換後の確率のベースライン、また被験者 i に対し、$P(Daily\ Pain\ Score_{ij} \le m)$ は時点 j における疼痛スコア $Daily\ Pain\ Score_{ij}$ が m 以下である確率、$f_{placebo\ ij}$ は時点 j におけるプラセボ効果、$f_{drug\ i}$ は薬剤効果、η_i は個体間誤差、$Emax_i$ はプラセボによる最大効果、$T_{50\ i}$ は Emax の 50%の効果に達する日数、Day_{ij} は治療開始からの日数、Cav_i は Cavg (ng/mL)、$BPAIN_i$ は ADPS のベースライン値、$SEXF_i$ は性別（0＝男性、1＝女性）、$RACW_i$ は白人（0＝白人以外、1=白人）、$RACO_i$ はアジア人又は白人以外（0=アジア人又は白人、1＝アジア人又は白人以外）を表す。

曝露-応答の最終モデルは、末梢性神経障害性疼痛患者を対象とした 4 試験（米国 DPNP P2

試験、日亜 DPNP P2 試験、日亜 DPNP P3 試験（DB 期）、日亜 PHN P3 試験（DB 期））に対し、それぞれの疼痛スコアの経時推移を良好に記述した。薬剤効果のモデルとして曝露指標を定常状態の Cavg とする線形モデルが選択されたことから、疼痛スコアは曝露依存的に改善した。

ADPS のベースライン値は、Emax 及び Cavg に対する傾きの共変量として選択され、ADPS のベースライン値が高い患者ではより大きい薬剤効果が得られることが示唆された。

性別は、プラセボ効果モデルの T_{50} の共変量として選択され、男性と比較して女性では早い疼痛改善効果が認められた（T_{50} は男性で 28.6 日、女性で 15.8 日）。一方、性別による Emax 及び薬剤効果への影響はなかった。

民族（アジア人／白人／その他）は、ベースラインの疼痛スコア、Emax 及び T_{50} の共変量として選択された。アジア人（T_{50} は 28.6 日）と比較して白人（T_{50} は 14.4 日）又はその他の民族（T_{50} は 12.2 日）では早い疼痛改善効果が認められた。また、ベースライン ADPS が 5.71 の場合の Emax は、アジア人では他の民族と比較して高値だった（Emax はアジア人で 3.97、白人で 3.68、その他の民族で 2.12）。

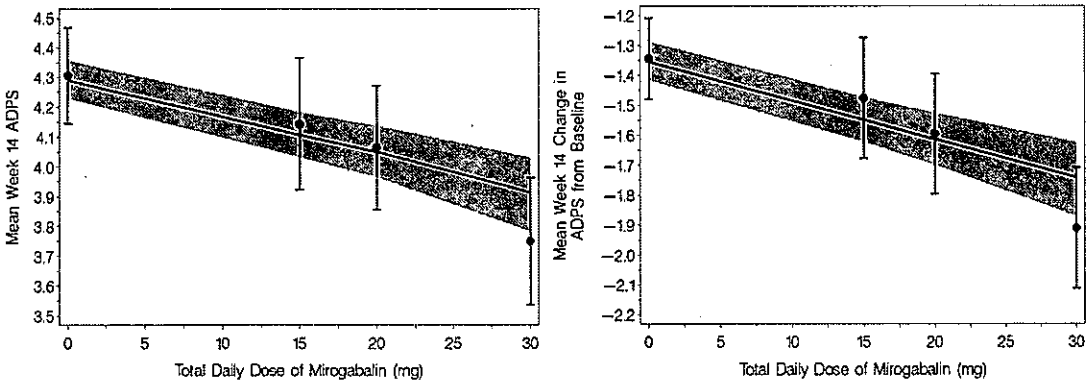
最終モデルを用いて、第 14 週の ADPS に対するシミュレーションを実施した。シミュレーションデータセットでは、日亜 DPNP P3 試験（DB 期）及び日亜 PHN P3 試験（DB 期）から 20000 名分のリサンプリングを行い、プラセボ群及びミロガバリン群（15 mg を 1 日 1 回、10 mg を 1 日 2 回、及び 15 mg を 1 日 2 回投与の 3 群）に 1 群 5000 名ずつ割り付けた。漸増期の用量は日亜 DPNP P3 試験（DB 期）及び日亜 PHN P3 試験（DB 期）と同一とした。曝露-応答モデルのパラメータの不確実性を考慮するため、ブートストラップを 500 回実施し、そのうち正常に収束した 358 回の run に対し、仮想被験者ごとの第 14 週の疼痛スコアをシミュレーションし、週平均である ADPS 値とベースラインからの変化量を算出した。その後、ブートストラップの各 run について、投与群ごとに ADPS の平均値、ベースラインからの変化量の平均値を求め、さらにミロガバリン投与群では、ベースラインからの変化量のプラセボ群との平均値の差を算出した。得られた ADPS の平均値、ベースラインからの変化量の平均値、及びベースラインからの変化量のプラセボ群との平均値の差から、それぞれの中央値及び 95%予測区間（2.5%点～97.5%点）を求め、日亜 DPNP P3 試験（DB 期）及び日亜 PHN P3 試験（DB 期）の第 14 週の観測値から算出した値と比較した（図 2.7.3.3.6-1 及び図 2.7.3.3.6-2）。第 14 週の ADPS、ベースラインからの変化量、及びベースラインからの変化量のプラセボ群との平均値の差は観測値とモデルによる予測値で概ね一致しており、ミロガバリン 15 mg を 1 日 1 回、10 mg を 1 日 2 回及び 15 mg を 1 日 2 回投与した際の第 14 週の ADPS は 4.11（95%CI [4.03, 4.18]）、4.05（同 [3.96, 4.14]）、及び 3.91（同 [3.78, 4.03]）、ベースラインからの変化量は−1.55（同 [−1.62, −1.47]）、−1.61（同 [−1.70, −1.52]）及び−1.74（同 [−1.87, −1.62]）、ベースラインからの変化量のプラセボ群との平均値の差は−0.18（同 [−0.27, −0.11]）、−0.24（同 [−0.33, −0.14]）及び−0.38（同 [−0.51, −0.24]）と予測された。

表 2.7.3.3.6-1　疼痛スコアに対する曝露-応答モデルのパラメータ推定値

パラメータ	パラメータ推定値		個体間変動	
	推定値	%SEM	標準偏差	%SEM
LG0: Intercept for Daily Pain Score = 0 (logit)	−11.7	0.637		
LG1: Intercept for Daily Pain Score = 1 (logit)	2.34	1.24		
LG2: Intercept for Daily Pain Score = 2 (logit)	2.00	0.797		
LG3: Intercept for Daily Pain Score = 3 (logit)	2.11	0.565		
LG4: Intercept for Daily Pain Score = 4 (logit)	2.13	0.492		
LG5: Intercept for Daily Pain Score = 5 (logit)	2.51	0.466		
LG6: Intercept for Daily Pain Score = 6 (logit)	2.76	0.550	2.90 SD	3.02
LG7: Intercept for Daily Pain Score = 7 (logit)	3.41	0.713		
LG8: Intercept for Daily Pain Score = 8 (logit)	4.08	1.23		
LG9: Intercept for Daily Pain Score = 9 (logit)	3.94	2.75		
Exponent for White Race on Baseline Daily Pain Score	−0.557	1.61		
Exponent for Other Races on Baseline Daily Pain Score	−0.738	2.40		
Slope for Baseline Average Daily Pain Scores on Baseline Daily Pain Score	−2.45	2.11		
EMAX: Maximum Pain Response Due to Time (logit)	3.97	FIXED	NE	NA
Power for Baseline Average Daily Pain Score on E_{max}	0.862	3.65		
Exponent for White Race on E_{max}	−0.0761	38.0		
Exponent for Other Races on E_{max}	−0.629	10.7		
T50: Time to 50% Maximum Response (days)	28.6	FIXED	NE	NA
Exponent for Female Sex on T_{50}	−0.596	5.08		
Exponent for White Race on T_{50}	−0.685	12.5		
Exponent for Other Races on T_{50}	−0.856	23.6		
Slope for C_{ss} (units/(ng/mL))	0.00855	4.08	NE	NA
Power for Baseline Average Daily Pain Score on Drug Slope	3.98	3.64		

NE: 推定せず、NA: 該当なし
Source: 曝露-応答解析報告書 Table 14 より作成

図 2.7.3.3.6-1　シミュレーションによる末梢性神経障害性疼痛患者の第 14 週での平均疼痛スコア（左）及びベースラインからの変化量（右）に対する用量-反応曲線

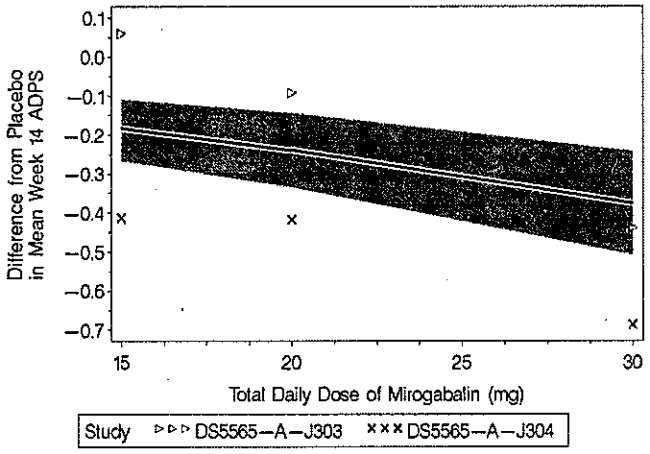


The line and shaded region represent the median and 2.5 to 97.5 percentiles of the simulated data. The symbols and vertical bars represent the mean and 95% confidence interval of the observed data in Phase 3 Studies 303 and 304.

The line and shaded region represent the median and 2.5 to 97.5 percentiles of the simulated data. The symbols and vertical bars represent the mean and 95% confidence interval of the observed data in Phase 3 Studies 303 and 304.

黒線はブートストラップによるシミュレーション結果の中央値、網掛け領域は 2.5%点及び 97.5%点を示す。また青点及び青線は日亜 DPNP P3 試験（DB 期）及び日亜 PHN P3 試験（DB 期）を併合した第 14 週における ADPS 観測値の平均値及び 95%CI を示す。
Source: 曝露-応答解析報告書 Figure 18

図 2.7.3.3.6-2　シミュレーションによる末梢性神経障害性疼痛患者の第 14 週での平均疼痛スコアのベースラインからの変化量のプラセボ群との平均値の差に対する用量-反応曲線



The line and shaded region represent the median and 2.5 to 97.5 percentiles of the simulated data. The symbols represent the difference in mean ADPS from placebo in Phase 3 Studies 303 and 304.

黒線はブートストラップによるシミュレーション結果の中央値、網掛け領域は 2.5%点及び 97.5%点を示す。また、青点及び緑点は日亜 DPNP P3 試験（DB 期）及び日亜 PHN P3 試験（DB 期）における第 14 週の ADPS のプラセボ差（第 14 週時点の観測値がある被験者から算出）を表す。
Source: 曝露-応答解析報告書 Figure 19

4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

4.1 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

4.1.1 末梢性神経障害性疼痛患者に対する推奨用法・用量

糖尿病性末梢神経障害性疼痛及び帯状疱疹後神経痛は、EMA のガイドラインで、末梢神経障害性疼痛の承認を取得するための代表的疾患として挙げられており、また、両疾患は類似の疼痛メカニズムを有する。日亜 DPNP P3 試験（DB 期）、及び日亜 PHN P3 試験（DB 期）での ADPS の推移、第 14 週時点の ADPS の用量反応性は、それぞれ類似していた。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／帯状疱疹後神経痛）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。よって、両試験結果をもとに、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た（以上、2.5.4.5.1）。

日亜 DPNP P3 試験（DB 期）と日亜 PHN P3 試験（DB 期）での、主要評価項目と主な副次評価項目の結果を表 2.7.3.4.1-1 及び表 2.7.3.4.1-2 に示す。

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 のレスポンダー率、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のレスポンダー率、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[17,18]。ADPSの30%レスポンダー率は日亜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[19]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（3.4.1）、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（表 2.7.3.4.1-3）。また、曝露-応答解析の結果からも、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（3.6）。

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 ヵ月間の 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（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。

表 2.7.3.4.1-1　日亜 DPNP P3 試験（DB 期）　主要評価項目と主な副次評価項目の結果（mITT）

			ミロガバリン		
		プラセボ群 N = 330	15 mg×1/日群 N = 164	10 mg×2/日群 N = 165	15 mg×2/日群 N = 165
ADPS					
ベースラインから第 14 週の変化[a]	最小二乗平均値	−1.31	−1.34	−1.47	−1.81
	プラセボ群との差[b]		−0.03	−0.15	−0.50
	95% CI		[−0.35, 0.30]	[−0.48, 0.17]	[−0.82, −0.17]
	P 値		0.8773	0.3494	0.0027
30%レスポンダー率[c]	被験者数(%)	121 (36.7)	64 (39.0)	59 (35.8)	74 (44.8)
50%レスポンダー率[c]	被験者数(%)	64 (19.4)	34 (20.7)	33 (20.0)	51 (30.9)
SF-MPQ　ベースラインから第 14 週の変化[d]					
総スコア	平均値	−3.4	−4.9	−5.8	−5.6
	プラセボ群との差[b]		−1.0	−1.7	−1.9
VAS	平均値	−16.6	−16.8	−18.1	−22.5
	プラセボ群との差[b]		−0.4	−1.9	−5.9
現在の疼痛強度	平均値	−0.5	−0.6	−0.6	−0.7
	プラセボ群との差[b]		−0.1	0.0	−0.2
BPI-SF　ベースラインから第 14 週の変化[d]					
この 24 時間に感じた最も強い痛み	平均値	−1.7	−1.6	−1.7	−2.0
	プラセボ群との差[b]		0.0	−0.1	−0.4
この 24 時間に感じた最も軽い痛み	平均値	−1.2	−1.4	−1.1	−1.2
	プラセボ群との差[b]		−0.2	0.0	−0.2
この 24 時間の平均の痛み	平均値	−1.4	−1.4	−1.6	−1.6
	プラセボ群との差[b]		0.0	−0.1	−0.2
今感じている痛み	平均値	−1.5	−1.6	−1.7	−1.7
	プラセボ群との差[b]		−0.2	−0.2	−0.3
機能障害の程度	平均値	−0.87	−1.10	−1.24	−0.96
	プラセボ群との差[b]		−0.15	−0.31	−0.12
PGIC					
「かなり改善した」以上[e,g]	被験者数(%)	86 (26.1)	44 (26.8)	49 (29.7)	66 (44.0)
「わずかに改善した」以上[f,g]	被験者数(%)	194 (58.8)	108 (65.9)	106 (64.2)	116 (70.3)
ADSIS					
ベースラインから第 14 週の変化[h]	平均値	−0.91	−1.06	−1.04	−1.47
	プラセボ群との差[b]		−0.16	−0.18	−0.60

a: 週ごとの ADPS データの欠測値は、missing not at random メカニズムを仮定した nonfuture dependence モデルに基づく多重代入法を用いて補完された。補完後データセットは、投与群、週、及び投与群と週の交互作用を固定効果、週を反復効果、及びベースラインの ADPS を共変量とした MMRM により解析され、Rubin の方法により結合された（詳細は 1.6.2）。

b: プラセボ群との最小二乗平均値の差

c: 試験完了被験者で第 14 週の ADPS が欠測の場合、LOCF 法により補完した。一方、試験中止被験者で第 14 週の ADPS が欠測の場合、ノンレスポンダーとして扱った。

d: 第 14 週の値が欠測の場合、LOCF 法に基づき補完した。投与群を固定効果、ベースラインの値を共変量とした ANCOVA モデルに基づきプラセボ群と比較した。

e: PGIC スコアが 2 以下

f: PGIC スコアが 3 以下

g: 第 14 週の PGIC 値が欠測の被験者はノンレスポンダーとして扱い、治療群を固定効果としたロジスティック回帰分析を実施しプラセボ群と比較した。

h: 観測されたすべての ADSIS データを用いて MMRM 解析を実施した。MMRM では、投与群、週、及び投与群と週の交互作用を固定効果、週を反復効果、及びベースライン ADSIS 値を共変量として含めた。

Source: 治験総括報告書（DS5565-A-J303[DB 期]）Table 14.2-1, 92, 96, 100, 104, 108, 112, 226, 230, 234, 238, 242, 245, 249 から作成

表 2.7.3.4.1-2　日亜 PHN P3 試験（DB 期）　主要評価項目と主な副次評価項目の結果（mITT）

			ミロガバリン		
		プラセボ群 N = 303	15 mg×1/日群 N = 152	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[a]	最小二乗平均値	−1.20	−1.61	−1.68	−1.97
	プラセボ群との差[b]		−0.41	−0.47	−0.77
	95% CI		[−0.74, −0.07]	[−0.81, −0.14]	[−1.10, −0.44]
	P 値		0.0170	0.0058	<0.0001
30%レスポンダー率[c]	被験者数(%)	106 (35.0)	69 (45.4)	69 (45.1)	77 (49.7)
50%レスポンダー率[c]	被験者数(%)	60 (19.8)	35 (23.0)	41 (26.8)	45 (29.0)
SF-MPQ　ベースラインから第 14 週の変化[d]					
総スコア	平均値	−3.7	−6.0	−5.8	−6.7
	プラセボ群との差[b]		−1.9	−2.1	−2.4
VAS	平均値	−13.6	−18.7	−19.3	−21.4
	プラセボ群との差[b]		−5.1	−5.7	−7.8
現在の疼痛強度	平均値	−0.5	−0.7	−0.7	−0.8
	プラセボ群との差[b]		−0.2	−0.2	−0.3
BPI-SF　ベースラインから第 14 週の変化[d]					
この 24 時間に感じた最も強い痛み	平均値	−1.3	−1.8	−1.8	−2.0
	プラセボ群との差[b]		−0.5	−0.5	−0.7
この 24 時間に感じた最も軽い痛み	平均値	−0.8	−1.0	−0.9	−1.1
	プラセボ群との差[b]		−0.2	−0.2	−0.2
この 24 時間の平均の痛み	平均値	−1.2	−1.7	−1.6	−1.8
	プラセボ群との差[b]		−0.5	−0.4	−0.6
今感じている痛み	平均値	−1.2	−1.5	−1.5	−1.7
	プラセボ群との差[b]		−0.4	−0.4	−0.5
機能障害の程度	平均値	−0.85	−1.14	−1.47	−1.33
	プラセボ群との差[b]		−0.28	−0.56	−0.41
PGIC					
「かなり改善した」以上[e,g]	被験者数(%)	80 (26.4)	55 (36.2)	51 (33.3)	53 (34.2)
「わずかに改善した」以上[f,g]	被験者数(%)	165 (54.5)	95 (62.5)	106 (69.3)	107 (69.0)
ADSIS					
ベースラインから第 14 週の変化[h]	平均値	−0.95	−1.45	−1.38	−1.69
	プラセボ群との差[b]		−0.50	−0.48	−0.76

a: 週ごとの ADPS データの欠測値は、missing not at random メカニズムを仮定した nonfuture dependence モデルに基づく多重代入法を用いて補完された。補完後データセットは、投与群、週、及び投与群と週の交互作用を固定効果、週を反復効果、及びベースラインの ADPS を共変量とした MMRM により解析され、Rubin の方法により結合された（詳細は 1.6.2）。

b: プラセボ群との最小二乗平均値の差

c: 試験完了被験者で第 14 週の ADPS が欠測の場合、LOCF 法により補完した。一方、試験中止被験者で第 14 週の ADPS が欠測の場合、ノンレスポンダーとして扱った。

d: 第 14 週の値が欠測の場合、LOCF 法に基づき補完した。投与群を固定効果、ベースラインの値を共変量とした ANCOVA モデルに基づきプラセボ群と比較した。

e: PGIC スコアが 2 以下

f: PGIC スコアが 3 以下

g: 第 14 週の PGIC 値が欠測の被験者はノンレスポンダーとして扱い、治療群を固定効果としたロジスティック回帰分析を実施しプラセボ群と比較した。

h: 観測されたすべての ADSIS データを用いて MMRM 解析を実施した。MMRM では、投与群、週、及び投与群と週の交互作用を固定効果、週を反復効果、及びベースライン ADSIS 値を共変量として含めた。

Source: 治験総括報告書（DS5565-A-J304[DB 期]）Table 14.2-1, 78, 82, 86, 90, 94, 98, 192, 196, 200, 204, 208, 211, 215 から作成

表 2.7.3.4.1-3　日亜 DPNP/PHN P3 試験（DB 期）　第 14 週の ADPS のベースラインから変化量（mITT）

		ミロガバリン		
	プラセボ群 N = 633	15 mg×1/日群 N = 316	10 mg×2/日群 N = 318	15 mg×2/日群 N = 320
平均値[a]	−1.26	−1.46	−1.57	−1.89
標準誤差[a]	0.069	0.097	0.097	0.097
プラセボ群との差[a]				
平均値		−0.20	−0.31	−0.63
標準誤差[a]		0.119	0.119	0.119
95% CI[a]		[−0.44, 0.03]	[−0.55, −0.08]	[−0.86, −0.40]
P 値[a,b]		0.0854	0.0086	<0.0001

a: 週ごとの ADPS データの欠測値は、missing not at random メカニズムを仮定した nonfuture dependence モデルに基づく多重代入法を用いて補完された。補完後データセットは、投与群、週、及び投与群と週の交互作用を固定効果、週を反復効果、及びベースラインの ADPS を共変量とした MMRM により解析され、Rubin の方法により結合された（詳細は 1.6.2）。

b: 第 14 週の ADPS のベースラインからの変化量について、ミロガバリン 10 mg×2/日群及び 15 mg×2/日群とプラセボ群を、それぞれ有意水準を 0.025 として比較した。ミロガバリンの両群ともが統計学的に有意であった場合、ミロガバリン 15 mg×1/日群とプラセボ群を、有意水準を 0.05 で比較することとした。ミロガバリンの両群ともが統計学的に有意でなかった場合、ミロガバリン 15 mg×1/日群とプラセボ群との差は検定しないこととした。ミロガバリンのどちらかの群で統計学的に有意であった場合、ミロガバリン 15 mg ×1/日群とプラセボ群は有意水準を 0.025 で比較することとした。

Source: ISE Table 14.2-1 から作成

4.1.2　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 $AUC_{0\text{-}24h,ss}$ 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第 14 週の ADPS のベースラインからの変化量の平均値は、中等度腎機能障害患者（7.5 mg 1 日 2 回投与）で−1.79、重度腎機能障害患者（7.5 mg 1 日 1 回投与）で−2.07 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。また、低下の程度（変化量）は、日亜 DPNP P3 試験（DB 期）での 15 mg × 2／日群の−1.81 や日亜 PHN P3 試験（DB 期）での 15 mg × 2／日群の−1.97 と同程度であった。第 14 週の SF-MPQ の VAS のベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は、中等度腎機能障害患者で−20.8（17.67）、重度腎機能障害患者で−26.0（22.77）であり、腎機能障害の程度によらず、SF-MPQ の VAS はベースラインから低下した。また、低下の程度（変化量）は、日亜 DPNP P3 試験（DB 期）での 15 mg × 2／日群の−22.5 や日亜 PHN P3 試験（DB 期）での 15 mg × 2／日群の−21.4 と同程度であった。

また、日本 DPNP/PHN 腎機能障害安全性試験の安全性は、2.5.5.16 に示したとおり、腎機能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。

5. 効果の持続、耐薬性

日亜 DPNP P3 試験（LT 期）、日亜 PHN P3 試験（LT 期）では、漸増期（4 週間）の最初の 2 週間は 5 mg を 1 日 2 回投与、次の 2 週間は 10 mg を 1 日 2 回投与とした。用量調整期（48 週間）の最初の 2 週間は安全性に懸念がなければ、医師の判断にて 15 mg を 1 日 2 回投与とし、以降、安全性を確認しながら、10 mg 1 日 2 回投与又は 15 mg 1 日 2 回投与に適宜増減できることとした。

両試験の成績は、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。

5.1 日亜 DPNP P3 試験（LT 期）

被験者の内訳（全体、及び日本人集団）を表 2.7.3.5.1-1 に示す。長期投与試験に組み入れられた 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）。

安全性解析対象集団での治験薬投与期間を表 2.7.3.5.1-2 に示す。投与期間ごとの被験者数は、2 週間以上が 213 名（99.5%）、4 週間以上が 212 名（99.1%）、8 週間以上が 208 名（97.2%）であり、長期投与試験の開始直後に中止被験者が増加するような傾向は認められなかった。

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）のベースラインからの変化量（補完後）を表 2.7.3.5.1-3 に、ベースラインから第 66 週（長期投与試験として第 52 週）までの推移を図 2.7.3.5.1-1 に示す。SF-MPQ の VAS のベースラインからの変化量（補完後）の平均値（標準偏差）は−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にてミロガバリンを長期（52 週間）投与したところ、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。

表 2.7.3.5.1-1　日亜 DPNP P3 試験（LT 期）被験者の内訳（全体、及び日本人集団）

治験薬の投与	5 mg×2/日 Modal n (%)	10 mg×2/日 Modal n (%)	15 mg×2/日 Modal n (%)	全体 n (%)	日本人集団 n (%)
長期投与試験への組み入れ				214	165
有効性解析対象集団	4	35	175	214	165
試験完了 被験者数(%)	0 (0.0)	23 (65.7)	149 (85.1)	172 (80.4)	137 (83.0)
試験中止 被験者数(%)	4 (100.0)	12 (34.3)	26 (14.9)	42 (19.6)	28 (17.0)
中止理由					
有害事象	2 (50.0)	6 (17.1)	13 (7.4)	21 (9.8)	16 (9.7)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)	1 (0.6)
効果不十分	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)	0 (0.0)
追跡不能	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験実施計画書逸脱	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
妊娠	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験依頼者による中止	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
同意撤回	2 (50.0)	6 (17.1)	11 (6.3)	19 (8.9)	11 (6.7)
有害事象	1 (25.0)	2 (5.7)	5 (2.9)	8 (3.7)	5 (3.0)
効果不十分	1 (25.0)	1 (2.9)	1 (0.6)	3 (1.4)	2 (1.2)
その他	0 (0.0)	3 (8.6)	5 (2.9)	8 (3.7)	4 (2.4)
その他	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

%は組み入れた被験者を分母として計算した
Source: 治験総括報告書（DS5565-A-J303［LT 期］）Table 14.1-1, 2, 4, 11 から作成

表 2.7.3.5.1-2　日亜 DPNP P3 試験（LT 期）　治験薬投与期間（Safety Analysis Set）

	5 mg×2/日 Modal N = 4	10 mg×2/日 Modal N = 35	15 mg×2/日 Modal N = 175	合計 N = 214
治験薬投与期間（日）[a]				
被験者数	4	35	175	214
平均値	86.5	298.1	335.6	324.8
標準偏差	131.43	117.04	77.19	92.61
最小値	12	31	48	12
中央値	25.5	364.0	365.0	365.0
最大値	283	374	375	375
治験薬投与期間 被験者数(%)				
2 週間以上	3 (75.0)	35 (100.0)	175 (100.0)	213 (99.5)
4 週間以上	2 (50.0)	35 (100.0)	175 (100.0)	212 (99.1)
8 週間以上	1 (25.0)	33 (94.3)	174 (99.4)	208 (97.2)
12 週間以上	1 (25.0)	31 (88.6)	170 (97.1)	202 (94.4)
16 週間以上	1 (25.0)	29 (82.9)	168 (96.0)	198 (92.5)
20 週間以上	1 (25.0)	29 (82.9)	165 (94.3)	195 (91.1)
24 週間以上	1 (25.0)	28 (80.0)	161 (92.0)	190 (88.8)
28 週間以上	1 (25.0)	28 (80.0)	157 (89.7)	186 (86.9)
32 週間以上	1 (25.0)	28 (80.0)	156 (89.1)	185 (86.4)
36 週間以上	1 (25.0)	28 (80.0)	154 (88.0)	183 (85.5)
40 週間以上	1 (25.0)	26 (74.3)	153 (87.4)	180 (84.1)
44 週間以上	0 (0.0)	25 (71.4)	151 (86.3)	176 (82.2)
48 週間以上	0 (0.0)	25 (71.4)	151 (86.3)	176 (82.2)
52 週間以上	0 (0.0)	18 (51.4)	117 (66.9)	135 (63.1)

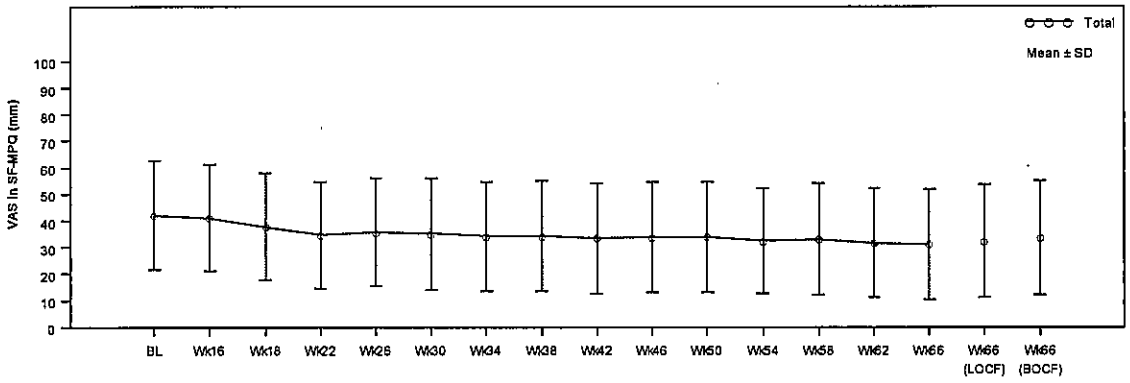
a: 長期投与試験の治験薬投与終了日 − 長期投与試験の治験薬投与開始日 + 1
%は、安全性解析対象集団を母数として計算した。
Source: 治験総括報告書（DS5565-A-J303［LT 期］）Table 14.1-13

表 2.7.3.5.1-3　日亜 DPNP P3 試験（LT 期）　SF-MPQ の VAS の変化量（Efficacy Analysis Set）

	5 mg×2/日 Modal N = 4	10 mg×2/日 Modal N = 35	15 mg×2/日 Modal N = 175	合計 N = 214
ベースラインの SF-MPQ の VAS (mm)				
平均値	57.3	43.5	41.5	42.1
標準偏差	28.08	20.46	20.22	20.41
最小値	21	1	0	0
中央値	60.5	47.0	44.0	44.0
最大値	87	77	86	87
第 66 週の SF-MPQ の VAS（補完後）				
平均値	48.8	35.1	31.4	32.3
標準偏差	30.09	21.00	20.97	21.20
最小値	13	1	0	0
中央値	49.5	32.0	27.0	29.0
最大値	83	89	94	94
第 66 週の SF-MPQ の VAS のベースラインからの変化量（補完後）				
平均値	−8.5	−8.4	−10.1	−9.8
標準偏差	4.12	14.13	14.22	14.06
最小値	−14	−41	−57	−57
中央値	−8.0	−8.0	−8.0	−8.0
最大値	−4	18	35	35

ベースラインの値は、長期投与試験用治験薬の初回投与前直近の値とした。
第 66 週での VAS データの欠測は LOCF アプローチによって補完した。
Source: 治験総括報告書（DS5565-A-J303［LT 期］）Table 14.2-4 から作成

図 2.7.3.5.1-1　日亜 DPNP P3 試験（LT 期）　SF-MPQ の VAS の推移（Efficacy Analysis Set）



Wk = Week, BL = ベースライン
Wk 14 をベースラインとする
Source: 治験総括報告書（DS5565-A-J303［LT 期］）Figure 14.2-1

5.2　日亜 PHN P3 試験（LT 期）

被験者の内訳（全体、及び日本人集団）を表 2.7.3.5.2-1 に示す。長期投与試験に組み入れられた 239 名のうち、治験薬が投薬された 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）、うち日本人集団で 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）。

安全性解析対象集団での治験薬投与期間を表 2.7.3.5.2-2 に示す。投与期間ごとの被験者数は、2 週間以上が 233 名（98.3%）、4 週間以上が 230 名（97.0%）、8 週間以上が 226 名（95.4%）であり、長期投与試験の開始直後に中止被験者が増加するような傾向は認められなかった。

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）のベースラインからの変化量（補完後）を表 2.7.3.5.2-3 に、ベースラインから第 66 週（長期投与試験として第 52 週）までの推移を図 2.7.3.5.2-1 に示す。SF-MPQ の VAS のベースラインからの変化量（補完後）の平均値（標準偏差）は−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にてミロガバリンを長期（52 週間）投与したところ、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、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、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。

表 2.7.3.5.2-1　日亜 PHN P3 試験（LT 期）被験者の内訳（全体、及び日本人集団）

	5 mg×2/日 Modal n (%)	10 mg×2/日 Modal n (%)	15 mg×2/日 Modal n (%)	全体 n (%)	日本人集団 n (%)
長期投与試験への組み入れ				239	188
有効性解析対象集団	10	42	185	237	187
試験完了 被験者数(%)	0 (0.0)	26 (61.9)	158 (85.4)	184 (77.0)	149 (79.3)
試験中止 被験者数(%)	10 (100.0)	16 (38.1)	27 (14.6)	55 (23.0)[a]	39 (20.7)
中止理由					
有害事象	3 (30.0)	7 (16.7)	4 (2.2)	15 (6.3)[b]	14 (7.4)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)	0 (0.0)
効果不十分	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.5)
追跡不能	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験実施計画書逸脱	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
妊娠	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験依頼者による中止	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
同意撤回	7 (70.0)	7 (16.7)	17 (9.2)	31 (13.0)	21 (11.2)
有害事象	3 (30.0)	4 (9.5)	2 (1.1)	9 (3.8)	6 (3.2)
効果不十分	2 (20.0)	2 (4.8)	6 (3.2)	10 (4.2)	6 (3.2)
その他	2 (20.0)	1 (2.4)	9 (4.9)	12 (5.0)	9 (4.8)
その他	0 (0.0)	2 (4.8)	4 (2.2)	7 (2.9)[b]	3 (1.6)

%は組み入れた被験者を分母として計算した
a: 治験薬投与開始前に中止し、いずれの Modal にも集計されない被験者 2 名を含む
b: 治験薬投与開始前に中止し、いずれの Modal にも集計されない被験者 1 名を含む
Source: 治験総括報告書（DS5565-A-J304［LT 期］）Table 14.1-1, 2, 4, 11 から作成

表 2.7.3.5.2-2　日亜 PHN P3 試験（LT 期）　治験薬投与期間（Safety Analysis Set）

	5 mg×2/日 Modal N = 10	10 mg×2/日 Modal N = 42	15 mg×2/日 Modal N = 185	合計 N = 237
治験薬投与期間（日）[a]				
平均値	10	42	185	237
標準偏差	17.2	272.7	338.6	313.4
最小値	11.74	126.79	72.22	106.66
中央値	2	31	57	2
最大値	18.0	362.5	365.0	365.0
治験薬投与期間 被験者数(%)				
2 週間以上	6 (60.0)	42 (100.0)	185 (100.0)	233 (98.3)
4 週間以上	3 (30.0)	42 (100.0)	185 (100.0)	230 (97.0)
8 週間以上	0 (0.0)	41 (97.6)	185 (100.0)	226 (95.4)
12 週間以上	0 (0.0)	35 (83.3)	184 (99.5)	219 (92.4)
16 週間以上	0 (0.0)	32 (76.2)	177 (95.7)	209 (88.2)
20 週間以上	0 (0.0)	31 (73.8)	175 (94.6)	206 (86.9)
24 週間以上	0 (0.0)	31 (73.8)	173 (93.5)	204 (86.1)
28 週間以上	0 (0.0)	31 (73.8)	171 (92.4)	202 (85.2)
32 週間以上	0 (0.0)	27 (64.3)	168 (90.8)	195 (82.3)
36 週間以上	0 (0.0)	27 (64.3)	164 (88.6)	191 (80.6)
40 週間以上	0 (0.0)	26 (61.9)	162 (87.6)	188 (79.3)
44 週間以上	0 (0.0)	26 (61.9)	159 (85.9)	185 (78.1)
48 週間以上	0 (0.0)	26 (61.9)	159 (85.9)	185 (78.1)
52 週間以上	0 (0.0)	19 (45.2)	124 (67.0)	143 (60.3)

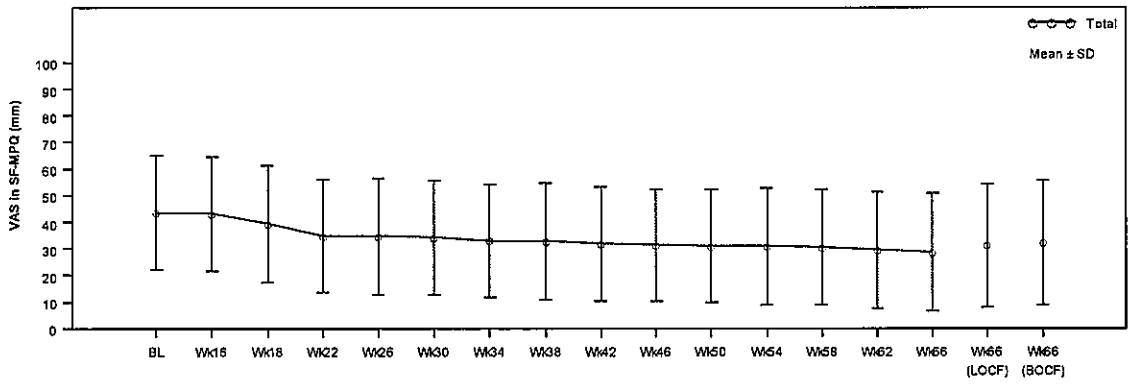
a: 長期投与試験の治験薬投与終了日 − 長期投与試験の治験薬投与開始日 + 1
%は、安全性解析対象集団を母数として計算した。
Source: 治験総括報告書（DS5565-A-J304［LT 期］）Table 14.1-13

表 2.7.3.5.2-3　日亜 PHN P3 試験(LT 期)　SF-MPQ の VAS の変化量(Efficacy Analysis Set)

	5 mg×2/日 Modal N = 10	10 mg×2/日 Modal N = 42	15 mg×2/日 Modal N = 185	合計 N = 237
ベースラインの SF-MPQ の VAS (mm)				
平均値	44.5	40.6	44.2	43.5
標準偏差	23.78	21.64	21.25	21.38
最小値	9	3	0	0
中央値	48.0	37.5	45.0	44.0
最大値	81	88	97	97
第 66 週の SF-MPQ の VAS（補完後）				
平均値	44.4	28.0	31.2	31.2
標準偏差	21.38	23.13	23.07	23.12
最小値	9	0	0	0
中央値	53.0	19.0	28.0	28.0
最大値	65	79	98	98
第 66 週の SF-MPQ の VAS のベースラインからの変化量（補完後）				
平均値	−0.1	−12.7	−13.0	−12.4
標準偏差	9.67	14.78	16.49	16.13
最小値	−16	−40	−74	−74
中央値	0.0	−13.5	−10.0	−10.0
最大値	20	19	32	32

ベースラインの値は、長期投与試験用治験薬の初回投与前直近の値とした。
第 66 週での VAS データの欠測は LOCF アプローチによって補完した。
Source: 治験総括報告書（DS5565-A-J304［LT 期］）Table 14.2-4 から作成

図 2.7.3.5.2-1　日亜 PHN P3 試験 (LT 期)　SF-MPQ の VAS の推移 (Efficacy Analysis Set)



Wk = Week, BL = ベースライン
Wk 14 をベースラインとする
Source: 治験総括報告書（DS5565-A-J304［LT 期］）Figure 14.2-1

6.　付録

6.1　付表の一覧

6.2　付図の一覧

目次

1. 医薬品への曝露 6
1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 6
1.1.1 安全性評価に用いた臨床試験の概観 6
1.1.2 有害事象の定義及び収集方法 14
1.1.3 有害事象評価項目の判定基準 14
1.1.4 有害事象の読み替え 15
1.1.5 肝機能に関連する有害事象の評価 15
1.1.6 自殺に関連する有害事象の評価 16
1.1.7 臨床検査、バイタルサイン、及びその他の安全性評価項目 16
1.1.7.1 臨床検査 16
1.1.7.2 バイタルサイン 16
1.1.7.3 心電図 17
1.1.7.4 身体的所見 17
1.1.8 統計解析 18
1.1.8.1 安全性解析対象集団の定義 18
1.1.8.2 個々の試験に対する統計解析 18
1.1.8.3 併合解析 19
1.2 全般的な曝露状況 19
1.2.1 被験者の内訳 19
1.2.2 曝露状況 25
1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 29
2. 有害事象 40
2.1 有害事象の解析 40
2.1.1 比較的よく見られる有害事象 40
2.1.1.1 有害事象発現率 40
2.1.1.2 重症度別の有害事象発現率 44
2.1.1.3 副作用発現率 45
2.1.1.4 有害事象の発現時期、持続期間 47
2.1.1.5 長期投与時の安全性 49
2.1.1.6 漸増期での有害事象の発現率 66
2.1.2 死亡 67
2.1.2.1 末梢性神経障害性疼痛患者を対象とした試験での転帰が死亡の有害事象 67
2.1.2.2 線維筋痛症患者を対象とした試験での転帰が死亡の有害事象 68
2.1.2.3 臨床薬理試験での転帰が死亡の有害事象 69
2.1.3 その他の重篤な有害事象 69

2.1.4 その他の重要な有害事象 78
2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析 81
2.1.5.1 浮動性めまい 82
2.1.5.2 傾眠 84
2.1.5.3 体重増加 86
2.1.5.4 末梢性浮腫 92
2.1.5.5 視覚障害に関する検討 94
2.1.5.6 肝機能に関する検討 96
2.1.5.7 自殺に関する検討 106
2.1.5.8 意識消失に関連する有害事象 114
2.2 個別有害事象の文章による説明 115
3. 臨床検査値の評価 119
4. バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 119
4.1 血圧、脈拍数 119
4.2 体重 119
4.3 心電図 120
4.3.1 心電図異常所見 120
4.3.2 心電図 QT/QTc 間隔への影響 120
4.4 眼科的検査 120
4.5 神経学的検査 120
5. 特別な患者集団及び状況下における安全性 121
5.1 内因性要因 121
5.1.1 高齢者 121
5.1.2 性別 122
5.1.3 低体重 122
5.1.4 実施国 123
5.1.5 腎機能障害患者 125
5.1.6 原疾患 127
5.2 外因性要因 128
5.3 薬物相互作用 128
5.4 妊娠及び授乳時の使用 130
5.5 過量投与 132
5.6 薬物乱用 133
5.7 離脱症状及び反跳現象 134
5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 135
6. 市販後データ 139
7. 付録 140

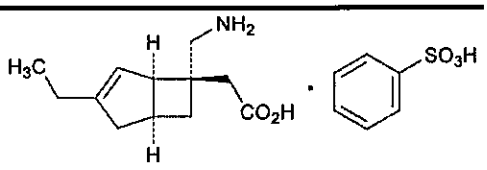
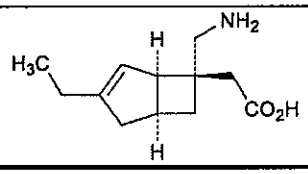
7.1　付表 140
7.1.1　2.7.4.1 章の付表 140
7.1.2　2.7.4.2 章の付表 140
7.1.3　2.7.4.3 章の付表 143
7.1.4　2.7.4.4 章の付表 144
7.1.5　2.7.4.5 章の付表 144
7.1.6　2.7.4.6 章の付表 145
7.2　付図 145
7.2.1　2.7.4.1 章の付図 145
7.2.2　2.7.4.2 章の付図 145
7.2.3　2.7.4.3 章の付図 146
7.2.4　2.7.4.4 章の付図 146
7.2.5　2.7.4.5 章の付図 146
7.2.6　2.7.4.6 章の付図 146

略語一覧

略語	略していない表現（英）	略していない表現（日）
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）
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（グルタミン酸オキザ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
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
BMI	body mass index	体格指数
CLcr	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
Cmax	maximum plasma concentration	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
DB 期	－	二重盲検期
DILI	drug-induced liver injury	薬剤性肝障害
DPNP	pain associated with diabetic peripheral neuropathy	糖尿病性末梢神経障害性疼痛
e-DISH	evaluation of drug-induced serious hepatotoxicity	薬物性重篤肝毒性の評価
DSST	digit symbol substitution test	数字符号置換検査
Emax	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
LT 期	－	長期投与期
MATE	multidrug and toxin extrusion	有機カチオン性薬物排出輸送体
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
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
PHN	post-herpetic neuralgia	帯状疱疹後神経痛
QTc	corrected QT interval	心拍数により補正した QT 間隔
SMQ	standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
UGT	UDP-glucuronosyltransferase	UDP-グルクロン酸転移酵素
VAS	visual analog scale	視覚的アナログ尺度

－: 該当する記載なし

化合物一覧

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

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

1. 医薬品への曝露

1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

1.1.1 安全性評価に用いた臨床試験の概観

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。安全性の評価に用いたすべての試験の一覧を表 2.7.4.1-1～表 2.7.4.1-3 に、そのうち末梢性神経障害性疼痛患者を対象とし安全性の評価資料とした試験の要約を表 2.7.4.1-4 に示す。

末梢性神経障害性疼痛患者を対象とした第 II 相試験は、糖尿病性末梢神経障害性疼痛患者を対象として日本を含むアジア地域で実施した試験（日亜 DPNP P2 試験）、及び米国で実施した試験（米国 DPNP P2 試験）の合計 2 試験である。第 III 相試験は、糖尿病性末梢神経障害性疼痛患者を対象として日本を含むアジア地域で実施した試験（日亜 DPNP P3 試験）、帯状疱疹後神経痛患者を対象として日本を含むアジア地域で実施した試験（日亜 PHN P3 試験）、及び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て日本で実施した試験（日本 DPNP/PHN 腎機能障害安全性試験）の合計 3 試験である。これらの試験のうち、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、安全性を評価した試験のうち、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、線維筋痛症（fibromyalgia: 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、ミロガバリンベシル酸塩（以下、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。

表 2.7.4.1-1　末梢性神経障害性疼痛患者対象試験一覧

治験実施計画書番号 添付資料番号	試験課題名 （試験略名）	対象被験者	実施国	資料区分
DS5565-A-J202 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）	糖尿病性末梢神経障害性疼痛患者	日本を含むアジア 3 ヵ国	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）	糖尿病性末梢神経障害性疼痛患者	米国	参考
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）	糖尿病性末梢神経障害性疼痛患者	日本を含むアジア 4 ヵ国	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）	帯状疱疹後神経痛患者	日本を含むアジア 6 ヵ国	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）	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	評価

表 2.7.4.1-2　線維筋痛症患者対象試験一覧

治験実施計画書番号 添付資料番号	試験課題名 （試験略名）	対象被験者	実施国	資料区分
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）	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）	線維筋痛症患者	米国他 15 カ国（日本を含まない）	参考
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）	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）	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）	中等度又は重度の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

表 2.7.4.1-3　臨床薬理試験一覧（1/3）

治験実施計画書番号 添付資料番号	試験課題名 （試験略名）	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）	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）	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）	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）	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）	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）	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）	健康男性被験者	米国	参考
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）	健康男性被験者	米国	参考

表 2.7.4.1-3　臨床薬理試験一覧（2/3）

治験実施計画書番号 添付資料番号	試験課題名 （試験略名）	対象被験者	実施国	資料区分
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）	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）	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）	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）	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 co-administration of DS-5565 and metformin （インドメトホルミン DDI 試験）	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））	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）	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	欧州 2 ヵ国	参考
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）	健康被験者	米国	参考

表 2.7.4.1-3　臨床薬理試験一覧（3/3）

治験実施計画書番号 添付資料番号	試験課題名 （試験略名）	対象被験者	実施国	資料区分
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）	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））	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）	正常肝機能者、軽度～中等度肝機能障害者	米国	参考

表 2.7.4.1-4　末梢性神経障害性疼痛患者を対象とし、安全性の評価資料とした試験の要約（1/2）

治験実施計画書番号 添付資料番号 （試験略名）	試験の目的	試験デザイン	対象被験者	安全性の評価項目	治験薬 投与期間	投与群 安全性解析対象集団被験者数
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: 主要目的: DPNP 患者にミロガバリン 10 mg×2/日又は 15 mg×2/日を投与した際の ADPS のベースラインから第 14 週までの変化量をプラセボと比較する。 副次目的: DPNP 患者にミロガバリン 15 mg×1/日を投与した際の ADPS のベースラインから第 14 週までの変化量をプラセボと比較する。 LT 期: DPNP 患者に対する、ミロガバリン 10 mg×2/日又は 15 mg×2/日の長期投与での安全性と有効性を検討する。	DB 期: 国際共同、プラセボ対照、無作為化、二重盲検、並行群間試験 LT 期: 非盲検、長期投与試験	DPNP 患者	• 有害事象 • 臨床検査（血液学的検査、生化学検査、及び尿検査） • バイタルサイン（仰臥位での脈拍数、仰臥位及び立位での血圧） • 心電図 • 身体所見（体重、身体検査、浮腫の評価） • 神経学的検査[a]（詳細な神経学的検査、簡易的な神経学的評価） • 眼科的検査（視力検査、眼底検査） • コロンビア自殺評価スケール（C-SSRS） • Hospital Anxiety and Depression Scale（HADS）	DB 期: 14 週間 LT 期: 52 週間	DB 期: プラセボ：330 名 ミロガバリン 15 mg×1/日：164 名 ミロガバリン 10 mg×2/日：165 名 ミロガバリン 15 mg×2/日：165 名 LT 期: 214 名
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: 主要目的: PHN 患者にミロガバリン 10 mg×2/日又は 15 mg×2/日を投与した際の ADPS のベースラインから第 14 週までの変化量をプラセボと比較する。 副次目的: PHN 患者にミロガバリン 15 mg×1/日を投与した際の ADPS のベースラインから第 14 週までの変化量をプラセボと比較する。 LT 期: PHN 患者に対する、ミロガバリン 10 mg×2/日又は 15 mg×2/日の長期投与での安全性と有効性を検討する。	DB 期: 国際共同、プラセボ対照、無作為化、二重盲検、並行群間試験 LT 期: 非盲検、長期投与試験	PHN 患者		DB 期: 14 週間 LT 期: 52 週間	DB 期: プラセボ：303 名 ミロガバリン 15 mg×1/日：152 名 ミロガバリン 10 mg×2/日：153 名 ミロガバリン 15 mg×2/日：155 名 LT 期: 237 名
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有する DPNP 患者及び PHN 患者を対象とし、ミロガバリンの安全性及び有効性を検討する。	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/PHN 患者		14 週間	中等度腎機能障害患者群: ミロガバリン 7.5 mg×2/日：30 名 重度腎機能障害患者群: ミロガバリン 7.5 mg×1/日：5 名

ADPS: 平均疼痛スコア、DB 期: 二重盲検期、DPNP: 糖尿病性末梢神経障害性疼痛、PHN: 帯状疱疹後神経痛、LT 期: 長期投与期
a: 神経学的検査の内容は DPNP 患者と PHN 患者とで異なる（詳細は 1.1.7.4.1）。日亜 DPNP P3 試験（LT 期）及び日亜 PHN P3 試験（LT 期）では簡易的な神経学的検査のみを実施。

表 2.7.4.1-4　末梢性神経障害性疼痛患者を対象とし、安全性の評価資料とした試験の要約（2/2）

治験実施計画書番号 添付資料番号 （試験略名）	試験の目的	試験デザイン	対象被験者	安全性の評価項目	治験薬 投与期間	投与群 安全性解析対象集団被験者数
DS5565-A-J202 5.3.5.1-1 （日亜 DPNP P2 試験）	DPNP 患者にて、ミロガバリンを投与した際の ADPS のベースラインから第 7 週までの変化量をプラセボと比較する。	プラセボ及び実薬対照、無作為化、二重盲検、並行群間、用量設定試験	DPNP 患者	同上	7 週間	プラセボ：88 名 プレガバリン 150 mg×2/日：86 名 ミロガバリン 5 mg×2/日：90 名 ミロガバリン 10 mg×2/日：93 名 ミロガバリン 15 mg×2/日：90 名

ADPS: 平均疼痛スコア、DB 期: 二重盲検期、DPNP: 糖尿病性末梢神経障害性疼痛、PHN: 帯状疱疹後神経痛、LT 期: 長期投与期
a: 神経学的検査の内容は DPNP 患者と PHN 患者とで異なる（詳細は 1.1.7.4.1）。日亜 DPNP P3 試験（LT 期）及び日亜 PHN P3 試験（LT 期）では簡易的な神経学的検査のみを実施。

1.1.2　有害事象の定義及び収集方法

有害事象は、被験者が同意文書に署名してから治験薬投与終了後に規定された投与後観察時点までに起こるあらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候（臨床検査値、バイタルサイン、その他の検査での異常を含む）、症状、又は疾患とし、治験薬との因果関係は問わない。治験薬投与前より発現している症状や疾患が試験期間中に悪化した場合、それらも有害事象として取り扱った。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では、治験責任医師又は治験分担医師が原疾患である末梢性神経障害性疼痛と関連する症状と判断した事象は、有効性の評価項目として検討されるため有害事象として取り扱わなかった。ただし、それらの事象と治験薬との因果関係が否定できない場合は、有害事象として取り扱った。

本資料の 2 項以降では、上記のうち、治験薬投与開始以降に発現した事象又は投与前の状態から悪化した事象を有害事象と記載した。

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で有害事象を収集した期間は、いずれも被験者が同意文書に署名してから治験薬の最終投与後 7 日間（許容範囲: 5～14 日間）である。なお、日亜 DPNP P3 試験及び日亜 PHN P3 試験で、二重盲検期に引き続き長期投与期に参加した被験者では、二重盲検期終了時の後観察期を設定しなかった。

治験責任医師又は治験分担医師は、有害事象が発現した場合、適切な処置を行い必要に応じて治験依頼者に報告するとともに、可能な限り被験者が回復し有害事象が消失又は軽快するまで経過を観察することとした。ただし、医学的根拠に基づき被験者が回復しないと予想された場合、被験者に説明した上で治験としての観察を終了することとした。

重篤な有害事象の定義は、有害事象のうち、死亡、死亡につながるおそれ、入院又は入院期間の延長が必要とされる、永続的又は顕著な障害／機能不全に陥る、先天異常／先天性欠損、又は重大な医学的事象に該当する事象とした。

1.1.3　有害事象評価項目の判定基準

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での、有害事象の重症度は、表 2.7.4.1-5 の基準に従って、治験責任医師又は治験分担医師が判定した。

表 2.7.4.1-5　有害事象の重症度判定基準

判定	基準
軽度	徴候や症状が認められるが、容易に耐えることができる。すなわち、被験者の日常活動には支障がない。
中等度	日常活動に支障が生じる程度に不快感がある。
重度	仕事や日常活動ができない。すなわち、被験者の日常活動に大きな支障が生じている。

有害事象の治験薬との因果関係は、表 2.7.4.1-6 の基準に従って、治験責任医師又は治験分担医師が判定した。治験薬の因果関係が関連ありと判定された事象を副作用と定義した。

表 2.7.4.1-6　有害事象の因果関係判定基準

判定	基準
関連あり	• 有害事象が本剤投与と時間的に相関して発現し、患者の状態や本剤以外の要因（原疾患、合併症、併用薬など）によると判断することが妥当ではない場合 • 有害事象が本剤投与と時間的に相関して発現し、本剤又は類似薬で既知の作用である場合、もしくは既知の薬理作用で説明できる場合
関連なし	有害事象発現が本剤投与と時間的に相関しない場合、又は患者の状態や本剤以外の要因（原疾患、合併症、併用薬など）によると判断することが妥当な場合

有害事象の転帰は、表 2.7.4.1-7 の基準に従って、治験責任医師又は治験分担医師が判定した。

表 2.7.4.1-7　有害事象の転帰判定基準

判定	基準
回復	• 有害事象が完全に回復し、後遺症も認められない。
回復したが後遺症あり	• 後遺症が存在し、観察される。 • 後遺症が特定できる。
回復せず	• 有害事象自体が存在し、観察される。
軽快	• 有害事象は完全には回復していないが、投与前に近い状態
不明	• 情報がなく、転帰が不明の場合
死亡	–

1.1.4　有害事象の読み替え

臨床試験で報告された有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA 又は MedDRA/J）を用いてコーディングした。併合解析を行うにあたっては、下層語を用いて MedDRA 又は MedDRA/J version 17.1 によりリコーディングした。

1.1.5　肝機能に関連する有害事象の評価

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、事前に定めた以下の基準に該当した事象を、肝機能判定委員会（Hepatic Adjudication Committee: 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。

＜HAC での検討を要する基準＞

- AST（GOT）又は ALT（GPT）が基準値上限の 5 倍以上となった場合
- AST（GOT）又は ALT（GPT）が基準値上限の 3 倍以上となり、2 週間以上継続した場合
- AST（GOT）又は ALT（GPT）が基準値上限の 3 倍以上、かつ、総ビリルビンが基準値上限の 2 倍以上となった場合

- AST（GOT）又はALT（GPT）が基準値上限の3倍以上であり、このことが、肝障害が疑われる臨床的所見（疲労感、悪心、嘔吐、黄疸、右上腹部痛もしくは圧痛、発熱、発疹、好酸球増多症など）に関連付けられる場合
- トランスアミナーゼ上昇あるいは肝障害の程度が重篤の場合
- トランスアミナーゼ上昇あるいは肝障害の程度が重度の場合
- トランスアミナーゼ上昇あるいは肝障害により中止された場合

また、米国食品医薬品局（Food and Drug Administration: FDA）からの要求により設定した、MedDRA高位グループ語（Higher Level Group Terms: HLGT）の「肝および肝胆道系障害」、「肝胆道系検査」、MedDRA基本語の「肝移植」、及び申請者での検討により設定した、MedDRA標準検索式（standardised MedDRA queries: SMQ）の「薬剤に関連する肝障害－包括的検索（SMQ）」のいずれかに該当するMedDRA基本語を、肝機能に関連する有害事象と定義し、肝機能に関連する有害事象の評価に用いた。

1.1.6　自殺に関連する有害事象の評価

自殺に関連する有害事象（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）を用いて、試験期間中の自殺関連事象（自殺企図及び自殺念慮）を系統的に評価した（表2.7.4.7-1-1～2に詳細を示す）。ベースライン以降、すべてのVisitでC-SSRSを評価し、いずれかの項目で「はい」が認められた場合、自殺に関連する有害事象として報告した。なお、C-SSRSの評価者はトレーニング用DVDによりトレーニングを修了した治験責任医師もしくは治験分担医師に限定した。

また、MedDRA SMQを用いて有害事象をグループ化し、「自殺／自傷（SMQ）」に該当するMedDRA基本語を、自殺に関連する有害事象と定義し、解析に用いた。

1.1.7　臨床検査、バイタルサイン、及びその他の安全性評価項目

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での検査項目及び評価項目を以下に示す。治験責任医師又は治験分担医師は、すべての検査結果に対して有害事象に該当するか否かの判定も行った。

1.1.7.1　臨床検査

血液学的検査、生化学検査、及び尿検査を実施した。

1.1.7.2　バイタルサイン

仰臥位での脈拍数、仰臥位及び立位での血圧を測定した。

1.1.7.3　心電図

12 誘導心電図の結果から異常の有無を評価した。なお、健康成人男女を対象とした thorough QT/QTc 試験（米国 Thorough QTc 試験）では、ミロガバリンの心電図 QT/QTc 間隔への影響を評価した。

1.1.7.4　身体的所見

身長及び体重の測定、身体検査及び浮腫の評価を実施した。

身体検査では、頭部、頚部、甲状腺、眼、耳、鼻、咽喉、心臓、肺、リンパ節、腹部、皮膚、四肢、及び筋骨格系（女性では骨盤、乳房、及び直腸を、男性では尿生殖器及び前立腺を除く）の臨床評価を実施した。

浮腫の評価では、身体検査及び圧痕の有無に基づき、浮腫の有無及び部位を評価した。

1.1.7.4.1　神経学的検査

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では、治験薬投与開始前及び投与終了後に詳細な神経学的検査を実施し、治験薬投与前後での変化を評価した。また、治験薬投与開始前、投与終了後、及び治験薬投与期間中に簡易的な神経学的検査を実施し、治験薬投与期間中の経時的な変化を評価した。

1)　糖尿病性末梢神経障害性疼痛患者に対する神経学的検査

日亜 DPNP P3 試験、日亜 DPNP P2 試験、及び日本 DPNP/PHN 腎機能障害安全性試験での糖尿病性末梢神経障害性疼痛患者に対する神経学的検査を、以下のとおり実施した。

詳細な神経学的検査では、アキレス腱反射、振動覚、痛覚、痛覚過敏、アロディニア、筋力（0 から 5 までの 6 段階で足関節の背屈力を評価）、歩行／位置覚（通常歩行、継ぎ足歩行、及びロンベルグ試験について、正常又は異常を判定）を評価した。簡易的な神経学的検査では、身体検査及び問診の結果に基づき、筋力及び歩行／位置覚の正異を判定した。

2)　帯状疱疹後神経痛患者に対する神経学的検査

日亜 PHN P3 試験及び日本 DPNP/PHN 腎機能障害安全性試験での帯状疱疹後神経痛患者に対する神経学的検査を、以下のとおり実施した。

詳細な神経学的検査では、筋力（0 から 5 までの 6 段階で足関節の背屈力を評価）及び歩行／位置覚（通常歩行、継ぎ足歩行、及びロンベルグ試験について、正常又は異常を判定）を評価した。簡易的な神経学的検査では、身体検査及び問診の結果に基づき、筋力及び歩行／位置覚の正異を判定した。

1.1.7.4.2　眼科的検査

視力検査と眼底検査を実施した。視力検査は矯正の有無に係らず、両視野で同じ状態で測定し、眼底検査では両視野で同じ装置を使用した。視力検査の結果は数値で、眼底検査の結果は

3 段階（正常／正常ではないが臨床的に有意な異常なし／臨床的に有意な異常あり）でそれぞれ評価した。

1.1.7.4.3　Hospital Anxiety and Depression Scale（HADS）

HADS は、抑うつに関する 7 項目及び不安に関する 7 項目（いずれも 4 段階で評価）で構成される（表 2.7.4.7-2 に詳細を示す）。被験者は質問票の各項目に回答し、治験責任医師又は治験分担医師は得られた結果から、抑うつ又は不安の症状の有無を確認した。

1.1.8　統計解析

1.1.8.1　安全性解析対象集団の定義

同意文書に署名し、治験薬が 1 回以上投与された被験者集団を安全性解析対象集団とした。

1.1.8.2　個々の試験に対する統計解析

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第 II 相及び第 III 相試験では、安全性解析対象集団を対象に、有害事象、臨床検査、バイタルサイン、心電図、体重、浮腫の評価、神経学的検査、眼科的検査、C-SSRS 及び HADS を集計した。

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、投与群別に加えミロガバリン全体群として上記項目を集計した。また、日亜 DPNP P3 試験（LT 期）、日亜 PHN P3 試験（LT 期）では、ミロガバリン全体群での集計に加え、治験薬投与期間中に最も多く使用された用法・用量で被験者をグループ化し（5 mg × 2／日 Modal、10 mg × 2／日 Modal、15 mg × 2／日 Modal）、集計した。

1.1.8.2.1　有害事象

有害事象、副作用、重篤な有害事象、重篤な副作用、有害事象による投与中止、及び副作用による投与中止について、MedDRA の器官別大分類及び基本語ごとに被験者数とその割合を算出した。

1.1.8.2.2　臨床検査

血液学的検査、血液生化学検査、及び尿検査項目について、規定の測定時点ごとに測定値を要約した。また、ALT（GPT）、AST（GOT）、総ビリルビン、及び ALP に関しては FDA の薬剤性肝障害（drug-induced liver injury : DILI）ガイドラインで規定された基準に合致する被験者数及び割合を算出し、薬物性重篤肝毒性の評価（evaluation of drug-induced serious hepatotoxicity : e-DISH）プロットを作成した。

1.1.8.2.3　バイタルサイン

血圧、脈拍数について、規定の測定時点ごとに測定値を要約した。

1.1.8.2.4　心電図

最終評価時点での心電図について、ベースラインからの変化を評価した。

1.1.8.2.5　体重

体重について、規定の測定時点ごとに測定値を要約した。

1.1.8.2.6　C-SSRS

規定の時点ごとに C-SSRS の結果を要約した。

1.1.8.2.7　HADS

規定の測定時点ごとに抑うつと不安のサブスケールを要約した。

1.1.8.3　併合解析

末梢性神経障害性疼痛患者に対するミロガバリンの安全性を評価するにあたり、個々の試験の安全性評価に加えて、体重の変化、サブグループでの有害事象発現率、及び有害事象の発現時期・発現期間の解析では、日亜 DPNP P3 試験と日亜 PHN P3 試験を併合した解析結果も用いて評価した。

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肝機能に関連する有害事象及び自殺に関連する有害事象は、発現頻度が低いことが想定されたことから、欧米で実施した線維筋痛症患者を対象としたプラセボ対照の比較試験である、欧米 FM P3_1 試験、欧米 FM P3_2 試験、及び欧米 FM P3_3 試験を併合した解析も実施し、評価の参考とした。

各併合解析グループの内訳を表 2.7.4.1-8 に示す。

表 2.7.4.1-8　安全性の併合解析対象試験の内訳

安全性の併合解析グループ／略名	併合対象の試験略名
日本を含むアジア地域で実施した、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を対象とした、第 III 相二重盲検プラセボ対照比較試験／日亜 DPNP/PHN P3 試験（DB 期）	日亜 DPNP P3 試験（DB 期） 日亜 PHN P3 試験（DB 期）
日本を含むアジア地域で実施した、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を対象とした、第 III 相非盲検長期投与試験／日亜 DPNP/PHN P3 試験（LT 期）	日亜 DPNP P3 試験（LT 期） 日亜 PHN P3 試験（LT 期）
欧米で実施した、線維筋痛症患者を対象とした、第 III 相二重盲検比較試験／欧米 FM P3 試験	欧米 FM P3_1 試験 欧米 FM P3_2 試験 欧米 FM P3_3 試験

1.2　全般的な曝露状況

1.2.1　被験者の内訳

1)　日亜 DPNP P3 試験（DB 期）での被験者の内訳

日亜 DPNP P3 試験（DB 期）での被験者の内訳を表 2.7.4.1-9 に示す。

本試験では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された1施設で無作為化された20名すべてを解析から除外した。それらの被験者を除いた834名のうち、安全性解析対象集団は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、及び15 mg×2／日群165名であった。治験を完了した被験者は755名(90.5%)であり、プラセボ群309名(92.5%)、15 mg×1／日群154名(92.8%)、10 mg×2／日群150名（89.3%)、及び15 mg×2／日群142名（85.5%）であった。

治験を中止した被験者は79名（9.5%）であり、プラセボ群25名（7.5%)、15 mg×1／日群12名（7.2%)、10 mg×2／日群18名（10.7%)、及び15 mg×2／日群24名（14.5%）であり、15 mg×2／日群が他の投与群よりも高値であった。中止理由で最も多かったものは同意撤回（31名［3.7%]、プラセボ群9名、15 mg×1／日群5名、10 mg×2／日群7名、15 mg×2／日群10名）であり、次いで多かったのは有害事象（24名［2.9%]、プラセボ群7名、15 mg×1／日群4名、10 mg×2／日群3名、15 mg×2／日群10名）であった。同意撤回の理由は、有害事象が11名（プラセボ群3名、15 mg×1／日群0名、10 mg×2／日群2名、15 mg×2／日群6名、以下同順)、効果不十分が13名（5名、3名、3名、2名)、その他が7名（1名、2名、2名、2名）であった。有害事象や同意撤回（有害事象）による中止は15 mg×2／日群がプラセボ群よりも多かった。

表 2.7.4.1-9　日亜 DPNP P3 試験（DB 期）での被験者の内訳

	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	全体
無作為化された被験者数	334	166	168	166	834
安全性解析対象集団の被験者数	330	164	165	165	824
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
完了被験者数	309 (92.5)	154 (92.8)	150 (89.3)	142 (85.5)	755 (90.5)
中止被験者数	25 (7.5)	12 (7.2)	18 (10.7)	24 (14.5)	79 (9.5)
中止理由					
有害事象	7 (2.1)	4 (2.4)	3 (1.8)	10 (6.0)	24 (2.9)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.2)	0 (0.0)	2 (0.2)
効果不十分	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
追跡不能	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
治験実施計画書からの逸脱	4 (1.2)	2 (1.2)	4 (2.4)	3 (1.8)	13 (1.6)
妊娠	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
依頼者による治験の中止	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
同意の撤回	9 (2.7)	5 (3.0)	7 (4.2)	10 (6.0)	31 (3.7)
有害事象	3 (0.9)	0 (0.0)	2 (1.2)	6 (3.6)	11 (1.3)
効果不十分	5 (1.5)	3 (1.8)	3 (1.8)	2 (1.2)	13 (1.6)
その他	1 (0.3)	2 (1.2)	2 (1.2)	2 (1.2)	7 (0.8)
その他	4 (1.2)	1 (0.6)	2 (1.2)	1 (0.6)	8 (1.0)

%は無作為化された被験者数を分母として算出
Source: 治験総括報告書（DS5565-A-J303［DB 期］）Table 14.1-1、Table 14.1-4 より作成

2)　日亜 PHN P3 試験（DB 期）での被験者の内訳

日亜 PHN P3 試験（DB 期）での被験者の内訳を表 2.7.4.1-10 に示す。

無作為割付された被験者数は765名であった。このうち、安全性解析対象集団は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、及び 15 mg × 2／日群 155 名であった。治験を完了した被験者は 671 名（87.7%）であり、プラセボ群 266 名（87.5%）、15 mg × 1／日群 137 名（89.5%）、10 mg × 2／日群 128 名（83.7%）、及び 15 mg × 2／日群 140 名（90.3%）であった。

治験を中止した被験者は 94 名（12.3%）であり、プラセボ群 38 名（12.5%）、15 mg × 1／日群 16 名（10.5%）、10 mg × 2／日群 25 名（16.3%）、及び 15 mg × 2／日群 15 名（9.7%）と、プラセボ群とミロガバリン各群との間に大きな違いはなかった。中止理由で最も多かったものは同意撤回（51 名［6.7%］、プラセボ群 25 名、15 mg × 1／日群 7 名、10 mg × 2／日群 9 名、15 mg × 2／日群 10 名）であり、次いで多かったのは有害事象（29 名［3.8%］、プラセボ群 7 名、15 mg × 1／日群 6 名、10 mg × 2／日群 12 名、15 mg × 2／日群 4 名）であった。同意撤回の理由は、有害事象が 15 名（プラセボ群 4 名、15 mg × 1／日群 0 名、10 mg × 2／日群 4 名、15 mg × 2／日群 7 名、以下同順）、効果不十分が 21 名（16 名、3 名、2 名、0 名）、その他が 15 名（5 名、4 名、3 名、3 名）であった。効果不十分や同意撤回（効果不十分）による中止はプラセボ群でミロガバリン群よりも多く、有害事象や同意撤回（有害事象）による中止は 10 mg × 2／日群と 15 mg × 2／日群がプラセボ群よりも多かった。

表 2.7.4.1-10　日亜 PHN P3 試験（DB 期）での被験者の内訳

	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	全体
無作為化された被験者数	304	153	153	155	765
安全性解析対象集団の被験者数	303	152	153	155	763
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
完了被験者数	266 (87.5)	137 (89.5)	128 (83.7)	140 (90.3)	671 (87.7)
中止被験者数	38 (12.5)	16 (10.5)	25 (16.3)	15 (9.7)	94 (12.3)
中止理由					
有害事象	7 (2.3)	6 (3.9)	12 (7.8)	4 (2.6)	29 (3.8)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
効果不十分	5 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.6)	7 (0.9)
追跡不能	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験実施計画書からの逸脱	0 (0.0)	1 (0.7)	3 (2.0)	0 (0.0)	4 (0.5)
妊娠	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
依頼者による治験の中止	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
同意の撤回	25 (8.2)	7 (4.6)	9 (5.9)	10 (6.5)	51 (6.7)
有害事象	4 (1.3)	0 (0.0)	4 (2.6)	7 (4.5)	15 (2.0)
効果不十分	16 (5.3)	3 (2.0)	2 (1.3)	0 (0.0)	21 (2.7)
その他	5 (1.6)	4 (2.6)	3 (2.0)	3 (1.9)	15 (2.0)
その他	1 (0.3)	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.4)

%は無作為化された被験者数を分母として算出
Source: 治験総括報告書（DS5565-A-J304［DB 期］）Table 14.1-1、Table 14.1-4 より作成

3)　日亜 DPNP P3 試験（LT 期）での被験者の内訳

日亜 DPNP P3 試験（LT 期）での被験者の内訳を表 2.7.4.1-11 に示す。

本試験に組み入れられた被験者数は 214 名であった。すべての被験者が安全性解析対象集団に採用され、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は全体で 172 名（80.4%）、日本人集団で 137 名（83.0%）であり、約 8 割の被験者が治験を完了した。

治験を中止した被験者は 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。同意撤回の理由は、有害事象が 8 名、効果不十分が 3 名、その他が 8 名であった。

表 2.7.4.1-11　日亜 DPNP P3 試験（LT 期）での被験者の内訳（全体、及び日本人集団）

	5 mg×2/日 Modal	10 mg×2/日 Modal	15 mg×2/日 Modal	全体	日本人集団
長期投与試験への組み入れ被験者数				214	165
安全性解析対象集団の被験者数	4	35	175	214	165
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
完了被験者数	0 (0.0)	23 (65.7)	149 (85.1)	172 (80.4)	137 (83.0)
中止被験者数	4 (100.0)	12 (34.3)	26 (14.9)	42 (19.6)	28 (17.0)
中止理由					
有害事象	2 (50.0)	6 (17.1)	13 (7.4)	21 (9.8)	16 (9.7)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)	1 (0.6)
効果不十分	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)	0 (0.0)
追跡不能	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験実施計画書逸脱	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
妊娠	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験依頼者による中止	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
同意撤回	2 (50.0)	6 (17.1)	11 (6.3)	19 (8.9)	11 (6.7)
有害事象	1 (25.0)	2 (5.7)	5 (2.9)	8 (3.7)	5 (3.0)
効果不十分	1 (25.0)	1 (2.9)	1 (0.6)	3 (1.4)	2 (1.2)
その他	0 (0.0)	3 (8.6)	5 (2.9)	8 (3.7)	4 (2.4)
その他	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

%は長期試験への組み入れ被験者を分母として算出
Source: 治験総括報告書（DS5565-A-J303［LT 期］）Table 14.1-1、Table 14.1-2、Table 14.1-4、Table 14.3.1-7 より作成

4)　日亜 PHN P3 試験（LT 期）での被験者の内訳

日亜 PHN P3 試験（LT 期）での被験者の内訳を表 2.7.4.1-12 に示す。

本試験に組み入れられた被験者数は 239 名であった。このうち、安全性解析対象集団は 237 名であり、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は全体で 184 名（77.0%）、日本人集団で 149 名（79.3%）であり、約 8 割の被験者が治験を完了した。

治験を中止した被験者は 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。同意撤回の理由は、有害事象が 9 名、効果不十分が 10 名、その他が 12 名であった。

表 2.7.4.1-12　日亜 PHN P3 試験（LT 期）での被験者の内訳（全体、及び日本人集団）

	5 mg×2/日 Modal	10 mg×2/日 Modal	15 mg×2/日 Modal	全体	日本人集団
長期投与試験への組み入れ被験者数				239	188
安全性解析対象集団の被験者数	10	42	185	237	187
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
完了被験者数	0 (0.0)	26 (61.9)	158 (85.4)	184 (77.0)	149 (79.3)
中止被験者数	10 (100.0)	16 (38.1)	27 (14.6)	55 (23.0)[a]	39 (20.7)
中止理由					
有害事象	3 (30.0)	7 (16.7)	4 (2.2)	15 (6.3)[b]	14 (7.4)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)	0 (0.0)
効果不十分	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.5)
追跡不能	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験実施計画書逸脱	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
妊娠	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験依頼者による中止	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
同意撤回	7 (70.0)	7 (16.7)	17 (9.2)	31 (13.0)	21 (11.2)
有害事象	3 (30.0)	4 (9.5)	2 (1.1)	9 (3.8)	6 (3.2)
効果不十分	2 (20.0)	2 (4.8)	6 (3.2)	10 (4.2)	6 (3.2)
その他	2 (20.0)	1 (2.4)	9 (4.9)	12 (5.0)	9 (4.8)
その他	0 (0.0)	2 (4.8)	4 (2.2)	7 (2.9)[b]	3 (1.6)

%は長期試験への組み入れ被験者を分母として算出
a: 治験薬投与開始前に中止し、いずれの Modal にも集計されない被験者 2 名を含む
b: 治験薬投与開始前に中止し、いずれの Modal にも集計されない被験者 1 名を含む
Source: 治験総括報告書（DS5565-A-J304［LT 期］）Table 14.1-1、Table 14.1-2、Table 14.1-4、Table 14.3.1-7 より作成

5)　日本 DPNP/PHN 腎機能障害安全性試験での被験者の内訳

日本 DPNP/PHN 腎機能障害安全性試験での被験者の内訳を表 2.7.4.1-13 に示す。

治験薬を投与された被験者数は 35 名（中等度腎機能障害患者群 30 名、重度腎機能障害患者群 5 名）であり、すべての被験者が安全性解析対象集団に採用された。

治験を完了した被験者は 30 名（85.7%）であり、中等度腎機能障害患者群 26 名（86.7%）、重度腎機能障害患者群 4 名（80.0%）であった。

治験を中止した被験者は 5 名（14.3%）であり、中等度腎機能障害患者群 4 名（13.3%）、重度腎機能障害患者群 1 名（20.0%）であった。

中止理由の内訳は、有害事象が中等度腎機能障害患者群で 4 名、及び治験実施計画書で事前に規定した中止基準であるクレアチニンクリアランス（creatinine clearance: CLcr）の 15 mL/min 未満への低下が、重度腎機能障害患者群 1 名であった。

表 2.7.4.1-13　日本 DPNP/PHN 腎機能障害安全性試験での被験者の内訳

	中等度腎機能障害患者群 (30～59 mL/min)	重度腎機能障害患者群 (15～29 mL/min)	全体
治験薬を投与された被験者数	30	5	35
安全性解析対象集団の被験者数	30	5	35
	n (%)	n (%)	n (%)
完了被験者数	26 (86.7)	4 (80.0)	30 (85.7)
中止被験者数	4 (13.3)	1 (20.0)	5 (14.3)
中止理由			
有害事象	4 (13.3)	0 (0.0)	4 (11.4)
CLcr の 15 mL/min 未満への低下	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (2.9)

%は治験薬を投与された被験者数を分母として算出
Source: 治験総括報告書（DS5565-A-J313）Table 14.1-1、Table 14.1-3 より作成

6)　日亜 DPNP P2 試験での被験者の内訳

日亜 DPNP P2 試験での被験者の内訳を表 2.7.4.1-14 に示す。

無作為割付された被験者数は 450 名であった。このうち、安全性解析対象集団は 447 名であり、プラセボ群 88 名、プレガバリン群（150 mg × 2／日）86 名、ミロガバリン 5 mg × 2／日群 90 名、10 mg × 2／日群 93 名、15 mg × 2／日群 90 名であった。治験を完了した被験者は 397 名（88.2%）であり、プラセボ群 84 名（94.4%）、プレガバリン群 75 名（86.2%）、ミロガバリン 5 mg × 2／日群 86 名（95.6%）、10 mg × 2／日群 75 名（79.8%）、15 mg × 2／日群 77 名（85.6%）であった。

治験を中止した被験者は 53 名であり、プラセボ群 5 名（5.6%）、プレガバリン群 12 名（13.8%）、ミロガバリン 5 mg × 2／日群 4 名（4.4%）、10 mg × 2／日群 19 名（20.2%）、15 mg × 2／日群 13 名（14.4%）であった。プレガバリン群、ミロガバリン 10 mg × 2／日群、15 mg × 2／日群の中止率は、プラセボ群よりも高値であった。中止理由で最も多かったものは有害事象であり、投与群ごとの被験者数はプラセボ群 1 名、プレガバリン群 8 名、ミロガバリン 5 mg × 2／日群 1 名、10 mg × 2／日群 7 名、15 mg × 2／日群 10 名であった。

表 2.7.4.1-14　日亜 DPNP P2 試験での被験者の内訳

	プラセボ群	プレガバリン群	ミロガバリン 5 mg×2/日群	ミロガバリン 10 mg×2/日群	ミロガバリン 15 mg×2/日群	全体
無作為化された被験者数	89	87	90	94	90	450
安全性解析対象集団の被験者数	88	86	90	93	90	447
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
完了被験者数	84 (94.4)	75 (86.2)	86 (95.6)	75 (79.8)	77 (85.6)	397 (88.2)
中止被験者数	5 (5.6)	12 (13.8)	4 (4.4)	19 (20.2)	13 (14.4)	53 (11.8)
中止理由						
有害事象	1 (1.1)	8 (9.2)	1 (1.1)	7 (7.4)	10 (11.1)	27 (6.0)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.2)
効果不十分	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)	2 (0.4)
追跡不能	0 (0.0)	2 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)
妊娠	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
進行性疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
依頼者による治験の中止	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
同意の撤回	2 (2.2)	1 (1.1)	1 (1.1)	5 (5.3)	1 (1.1)	10 (2.2)
その他	2 (2.2)	1 (1.1)	1 (1.1)	6 (6.4)	1 (1.1)	11 (2.4)

%は無作為化された被験者数を分母として算出
Source: 治験総括報告書（DS5565-A-J202）Table 15.1-1、Table 15.1-9 から作成

1.2.2　曝露状況

1)　日亜 DPNP P3 試験（DB 期）での曝露状況

日亜 DPNP P3 試験（DB 期）での投与期間別の被験者数を表 2.7.4.1-15 に示す。

曝露期間の中央値はいずれの投与群も 99.0 日であった。曝露期間の平均値は 15 mg × 2／日群が 91.5 日と他の投与群（プラセボ群が 95.1 日、15 mg × 1／日群が 94.0 日、10 mg × 2／日群が 94.5 日）よりも若干短かった。

表 2.7.4.1-15　日亜 DPNP P3 試験（DB 期）での曝露状況

	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	全体
治験薬投与期間（日）[a]					
N	330	164	165	165	824
平均値	95.1	94.0	94.5	91.5	94.0
標準偏差	16.63	19.42	16.93	21.20	18.27
最小値	4	1	4	9	1
中央値	99.0	99.0	99.0	99.0	99.0
最大値	105	108	106	107	108
2 週間以上、n (%)	328 (99.4)	161 (98.2)	163 (98.8)	163 (98.8)	815 (98.9)
4 週間以上、n (%)	322 (97.6)	158 (96.3)	161 (97.6)	156 (94.5)	797 (96.7)
6 週間以上、n (%)	317 (96.1)	155 (94.5)	159 (96.4)	154 (93.3)	785 (95.3)
8 週間以上、n (%)	313 (94.8)	154 (93.9)	157 (95.2)	151 (91.5)	775 (94.1)
10 週間以上、n (%)	311 (94.2)	153 (93.3)	155 (93.9)	149 (90.3)	768 (93.2)
12 週間以上、n (%)	311 (94.2)	153 (93.3)	152 (92.1)	143 (86.7)	759 (92.1)
14 週間以上、n (%)	275 (83.3)	135 (82.3)	131 (79.4)	122 (73.9)	663 (80.5)

a: 治験薬投与終了日 － 治験薬投与開始日 ＋1
Source: 治験総括報告書（DS5565-A-J303［DB 期］）Table 14.1-31

2)　日亜 PHN P3 試験（DB 期）での曝露状況

日亜 PHN P3 試験（DB 期）での投与期間別の被験者数を表 2.7.4.1-16 に示す。

曝露期間の中央値はいずれの投与群も 99.0 日であった。曝露期間の平均値は 10 mg × 2／日群が 88.4 日と他の投与群（プラセボ群が 90.8 日、15 mg × 1／日群が 93.3 日、15 mg × 2／日群が 93.3 日）よりも若干短かった。

表 2.7.4.1-16　日亜 PHN P3 試験（DB 期）での曝露状況

	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	全体
治験薬投与期間（日）[a]					
N	303	152	153	155	763
平均値	90.8	93.3	88.4	93.3	91.3
標準偏差	22.85	19.77	26.53	18.15	22.24
最小値	2	2	2	8	2
中央値	99.0	99.0	99.0	99.0	99.0
最大値	103	105	102	102	105
2 週間以上、n (%)	293 (96.7)	148 (97.4)	146 (95.4)	154 (99.4)	741 (97.1)
4 週間以上、n (%)	288 (95.0)	145 (95.4)	140 (91.5)	151 (97.4)	724 (94.9)
6 週間以上、n (%)	279 (92.1)	144 (94.7)	136 (88.9)	147 (94.8)	706 (92.5)
8 週間以上、n (%)	274 (90.4)	142 (93.4)	134 (87.6)	145 (93.5)	695 (91.1)
10 週間以上、n (%)	270 (89.1)	141 (92.8)	132 (86.3)	143 (92.3)	686 (89.9)
12 週間以上、n (%)	268 (88.4)	138 (90.8)	130 (85.0)	141 (91.0)	677 (88.7)
14 週間以上、n (%)	229 (75.6)	119 (78.3)	115 (75.2)	122 (78.7)	585 (76.7)

a: 治験薬投与終了日 － 治験薬投与開始日 ＋1
Source: 治験総括報告書（DS5565-A-J304［DB 期］）Table 14.1-29

3)　日亜 DPNP P3 試験（LT 期）での曝露状況

日亜 DPNP P3 試験（LT 期）での投与期間別の被験者数を表 2.7.4.1-17 に示す。

曝露期間の中央値は全体では 365.0 日であり、5 mg × 2／日 Modal は 25.5 日、10 mg × 2／日 Modal は 364.0 日、15 mg × 2／日 Modal は 365.0 日であった。

全体での投与期間ごとの被験者数とその割合は、2 週間以上が 213 名（99.5%）、4 週間以上が 212 名（99.1%）、8 週間以上が 208 名（97.2%）と推移し、48 週間以上が 176 名（82.2%）であった。長期投与試験の開始直後に中止被験者が増加する傾向は認められなかった。

表 2.7.4.1-17　日亜 DPNP P3 試験（LT 期）での曝露状況

	5 mg×2/日 Modal	10 mg×2/日 Modal	15 mg×2/日 Modal	全体
治験薬投与期間（日）[a]				
N	4	35	175	214
平均値	86.5	298.1	335.6	324.8
標準偏差	131.43	117.04	77.19	92.61
最小値	12	31	48	12
中央値	25.5	364.0	365.0	365.0
最大値	283	374	375	375
2 週間以上, n (%)	3 (75.0)	35 (100.0)	175 (100.0)	213 (99.5)
4 週間以上, n (%)	2 (50.0)	35 (100.0)	175 (100.0)	212 (99.1)
8 週間以上, n (%)	1 (25.0)	33 (94.3)	174 (99.4)	208 (97.2)
12 週間以上, n (%)	1 (25.0)	31 (88.6)	170 (97.1)	202 (94.4)
16 週間以上, n (%)	1 (25.0)	29 (82.9)	168 (96.0)	198 (92.5)
20 週間以上, n (%)	1 (25.0)	29 (82.9)	165 (94.3)	195 (91.1)
24 週間以上, n (%)	1 (25.0)	28 (80.0)	161 (92.0)	190 (88.8)
28 週間以上, n (%)	1 (25.0)	28 (80.0)	157 (89.7)	186 (86.9)
32 週間以上, n (%)	1 (25.0)	28 (80.0)	156 (89.1)	185 (86.4)
36 週間以上, n (%)	1 (25.0)	28 (80.0)	154 (88.0)	183 (85.5)
40 週間以上, n (%)	1 (25.0)	26 (74.3)	153 (87.4)	180 (84.1)
44 週間以上, n (%)	0 (0.0)	25 (71.4)	151 (86.3)	176 (82.2)
48 週間以上, n (%)	0 (0.0)	25 (71.4)	151 (86.3)	176 (82.2)
52 週間以上, n (%)	0 (0.0)	18 (51.4)	117 (66.9)	135 (63.1)

a: 長期投与試験の治験薬投与終了日 － 長期投与試験の治験薬投与開始日 ＋1
Source: 治験総括報告書（DS5565-A-J303［LT 期］）Table 14.1-13

4)　日亜 PHN P3 試験（LT 期）での曝露状況

日亜 PHN P3 試験（LT 期）での投与期間別の被験者数を表 2.7.4.1-18 に示す。

曝露期間の中央値は全体では 365.0 日であり、5 mg × 2／日 Modal は 18.0 日、10 mg × 2／日 Modal は 362.5 日、15 mg × 2／日 Modal は 365.0 日であった。

全体での投与期間ごとの被験者数とその割合は、2 週間以上が 233 名（98.3 %）、4 週間以上が 230 名（97.0 %）、8 週間以上が 226 名（95.4 %）と推移し、48 週間以上が 185 名（78.1 %）であった。長期投与試験の開始直後に中止被験者が増加する傾向は認められなかった。

表 2.7.4.1-18　日亜 PHN P3 試験（LT 期）での曝露状況

	5 mg×2/日 Modal	10 mg×2/日 Modal	15 mg×2/日 Modal	全体
治験薬投与期間（日）[a]				
N	10	42	185	237
平均値	17.2	272.7	338.6	313.4
標準偏差	11.74	126.79	72.22	106.66
最小値	2	31	57	2
中央値	18.0	362.5	365.0	365.0
最大値	36	375	375	375
2 週間以上, n (%)	6 (60.0)	42 (100.0)	185 (100.0)	233 (98.3)
4 週間以上, n (%)	3 (30.0)	42 (100.0)	185 (100.0)	230 (97.0)
8 週間以上, n (%)	0 (0.0)	41 (97.6)	185 (100.0)	226 (95.4)
12 週間以上, n (%)	0 (0.0)	35 (83.3)	184 (99.5)	219 (92.4)
16 週間以上, n (%)	0 (0.0)	32 (76.2)	177 (95.7)	209 (88.2)
20 週間以上, n (%)	0 (0.0)	31 (73.8)	175 (94.6)	206 (86.9)
24 週間以上, n (%)	0 (0.0)	31 (73.8)	173 (93.5)	204 (86.1)
28 週間以上, n (%)	0 (0.0)	31 (73.8)	171 (92.4)	202 (85.2)
32 週間以上, n (%)	0 (0.0)	27 (64.3)	168 (90.8)	195 (82.3)
36 週間以上, n (%)	0 (0.0)	27 (64.3)	164 (88.6)	191 (80.6)
40 週間以上, n (%)	0 (0.0)	26 (61.9)	162 (87.6)	188 (79.3)
44 週間以上, n (%)	0 (0.0)	26 (61.9)	159 (85.9)	185 (78.1)
48 週間以上, n (%)	0 (0.0)	26 (61.9)	159 (85.9)	185 (78.1)
52 週間以上, n (%)	0 (0.0)	19 (45.2)	124 (67.0)	143 (60.3)

a: 長期投与試験の治験薬投与終了日 － 長期投与試験の治験薬投与開始日 ＋1
Source: 治験総括報告書（DS5565-A-J304［LT 期］）Table 14.1-13

5)　日本 DPNP/PHN 腎機能障害安全性試験での曝露状況

日本 DPNP/PHN 腎機能障害安全性試験での曝露状況を表 2.7.4.1-19 に示す。

全体での曝露期間の中央値は、98.0 日であった。

表 2.7.4.1-19　日本 DPNP/PHN 腎機能障害安全性試験での曝露状況

	中等度腎機能障害患者群 (30～59 mL/min)	重度腎機能障害患者群 (15～29 mL/min)	全体
治験薬投与期間（日）[a]			
N	30	5	35
平均値	91.4	78.8	89.6
標準偏差	20.94	42.38	24.60
最小値	9	3	3
中央値	98.0	97.0	98.0
最大値	101	99	101

a: 治験薬投与終了日 － 治験薬投与開始日 ＋1
Source: 治験総括報告書（DS5565-A-J313）Table 14.1-11

6)　日亜 DPNP P2 試験での曝露状況

日亜 DPNP P2 試験での曝露状況を表 2.7.4.1-20 に示す。

曝露期間の中央値はいずれの投与群も 50.0 日であった。

表 2.7.4.1-20　日亜 DPNP P2 試験での曝露状況

	プラセボ群 N＝89	プレガバリン群 N＝87	ミロガバリン 5 mg×2/日群 N＝90	ミロガバリン 10 mg×2/日群 N＝94	ミロガバリン 15 mg×2/日群 N＝90	ミロガバリン全体 N＝274
治験薬投与期間[a]						
N	89	86	90	94	90	274
平均値	48.7	45.8	49.3	44.6	46.0	46.6
標準偏差	7.73	12.41	4.23	13.24	11.65	10.66
最小値	2	1	23	1	1	1
中央値	50.0	50.0	50.0	50.0	50.0	50.0
最大値	56	56	56	57	58	58

a: 治験薬投与終了日 － 治験薬投与開始日 ＋1
Source: 治験総括報告書（DS5565-A-J202）Table 15.1-30

1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

1)　日亜 DPNP P3 試験（DB 期）での被験者背景

日亜 DPNP P3 試験（DB 期）の安全性解析対象集団における被験者背景を表 2.7.4.1-21 に示す。

全体での平均年齢は 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）ヵ月であった。また、実施国は日本の割合が 72.5%と大部分を占めた。

投与群間で被験者背景を比較した結果、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／日群が他の投与群よりも低かった。これら以外の項目では投与群間の被験者背景に特筆すべき違いは認められなかった。

表 2.7.4.1-21　被験者背景: 日亜 DPNP P3 試験（DB 期）(1/2)

	プラセボ群 N = 330	ミロガバリン 15 mg×1/日群 N = 164	ミロガバリン 10 mg×2/日群 N = 165	ミロガバリン 15 mg×2/日群 N = 165	全体 N = 824
同意取得時の年齢（歳）					
平均値	61.1	62.0	61.2	61.7	61.4
標準偏差	10.44	8.39	10.13	9.36	9.77
同意取得時の年齢 n (%)					
18 歳以上 65 歳未満	194 (58.8)	97 (59.1)	101 (61.2)	98 (59.4)	490 (59.5)
65 歳以上 75 歳未満	110 (33.3)	57 (34.8)	49 (29.7)	53 (32.1)	269 (32.6)
75 歳以上	26 (7.9)	10 (6.1)	15 (9.1)	14 (8.5)	65 (7.9)
性別 n (%)					
男性	239 (72.4)	111 (67.7)	120 (72.7)	129 (78.2)	599 (72.7)
女性	91 (27.6)	53 (32.3)	45 (27.3)	36 (21.8)	225 (27.3)
実施国 n (%)					
日本	240 (72.7)	119 (72.6)	118 (71.5)	120 (72.7)	597 (72.5)
韓国	46 (13.9)	24 (14.6)	29 (17.6)	29 (17.6)	128 (15.5)
台湾	36 (10.9)	15 (9.1)	11 (6.7)	11 (6.7)	73 (8.9)
マレーシア	8 (2.4)	6 (3.7)	7 (4.2)	5 (3.0)	26 (3.2)
体重 (kg)					
平均値	69.51	67.73	68.22	70.83	69.16
標準偏差	13.069	12.014	13.399	13.589	13.062
BMI (kg/m^2)					
平均値	25.49	24.96	25.02	25.49	25.29
標準偏差	4.082	3.748	4.020	4.483	4.090
CLcr (mL/min)					
平均値	101.0	97.1	100.8	99.3	99.8
標準偏差	35.81	27.20	30.58	31.30	32.29
CLcr (mL/min) n (%)					
60 未満	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
60 以上 90 未満	154 (46.7)	78 (47.6)	75 (45.5)	77 (46.7)	384 (46.6)
90 以上	175 (53.0)	86 (52.4)	90 (54.5)	88 (53.3)	439 (53.3)
糖尿病型 n (%)					
1 型	12 (3.6)	6 (3.7)	6 (3.6)	7 (4.2)	31 (3.8)
2 型	318 (96.4)	158 (96.3)	159 (96.4)	158 (95.8)	793 (96.2)
糖尿病の罹病期間（年）					
最小値	0	0	0	0	0
中央値	11.0	11.0	11.0	11.0	11.0
最大値	41	40	46	40	46
糖尿病性末梢神経障害の罹病期間（月）					
最小値	5	2	1	6	1
中央値	42.5	36.0	48.0	44.0	43.0
最大値	252	187	240	300	300
糖尿病性末梢神経障害性疼痛の罹病期間（月）					
最小値	6	6	6	6	6
中央値	36.0	36.0	41.0	36.0	36.0
最大値	252	182	240	300	300
HbA1c (%)					
平均値	7.57	7.45	7.51	7.42	7.50
標準偏差	0.989	0.970	0.980	1.004	0.987
肝胆道疾患の既往 n (%)					
あり	84 (25.5)	39 (23.8)	43 (26.1)	48 (29.1)	214 (26.0)
なし	246 (74.5)	125 (76.2)	122 (73.9)	117 (70.9)	610 (74.0)

表 2.7.4.1-21　被験者背景: 日亜 DPNP P3 試験（DB 期）（2/2）

	プラセボ群 N = 330	ミロガバリン 15 mg×1/日群 N = 164	ミロガバリン 10 mg×2/日群 N = 165	ミロガバリン 15 mg×2/日群 N = 165	全体 N = 824
精神疾患の既往 n (%)					
あり	2 (0.6)	1 (0.6)	3 (1.8)	2 (1.2)	8 (1.0)
なし	328 (99.4)	163 (99.4)	162 (98.2)	163 (98.8)	816 (99.0)
既往歴や手術歴 n (%)					
あり	328 (99.4)	162 (98.8)	162 (98.2)	163 (98.8)	815 (98.9)
なし	2 (0.6)	2 (1.2)	3 (1.8)	2 (1.2)	9 (1.1)
治験薬投与のタイミング n (%)					
空腹時	176 (53.3)	76 (46.3)	88 (53.3)	88 (53.3)	428 (51.9)
食後	154 (46.7)	88 (53.7)	77 (46.7)	77 (46.7)	396 (48.1)

Source: 治験総括報告書（DS5565-A-J303［DB 期］）Table 14.1-6 より作成

2)　日亜 PHN P3 試験（DB 期）での被験者背景

日亜 PHN P3 試験（DB 期）の安全性解析対象集団における被験者背景を表 2.7.4.1-22 に示す。

全体での平均年齢は 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）ヵ月であった。また、実施国は日本の割合が 80.1%と大部分を占めた。

投与群間で被験者背景を比較した結果、75 歳以上の被験者の割合が 10 mg × 2／日群で27.5%と他の投与群（プラセボ群 16.2%、15 mg × 1／日群 15.1%、15 mg × 2／日群 16.1%）よりも高く、CLcr が 90 mL/min 以上の割合が 10 mg × 2／日群で 22.9%と他の投与群（プラセボ群 34.0%、15 mg × 1／日群 28.3%、15 mg × 2／日群 34.2%）よりも低かった。それ以外で投与群間の被験者背景に特筆すべき違いは認められなかった。

表 2.7.4.1-22　被験者背景: 日亜 PHN P3 試験（DB 期）（1/2）

	プラセボ群 N = 303	ミロガバリン 15 mg×1/日群 N = 152	ミロガバリン 10 mg×2/日群 N = 153	ミロガバリン 15 mg×2/日群 N = 155	全体 N = 763
同意取得時の年齢（歳）					
平均値	66.2	66.5	68.9	64.5	66.4
標準偏差	10.15	8.95	9.19	10.74	9.94
同意取得時の年齢 n (%)					
18 歳以上 65 歳未満	102 (33.7)	47 (30.9)	39 (25.5)	64 (41.3)	252 (33.0)
65 歳以上 75 歳未満	152 (50.2)	82 (53.9)	72 (47.1)	66 (42.6)	372 (48.8)
75 歳以上	49 (16.2)	23 (15.1)	42 (27.5)	25 (16.1)	139 (18.2)
性別 n (%)					
男性	177 (58.4)	96 (63.2)	91 (59.5)	96 (61.9)	460 (60.3)
女性	126 (41.6)	56 (36.8)	62 (40.5)	59 (38.1)	303 (39.7)
実施国 n (%)					
日本	245 (80.9)	121 (79.6)	121 (79.1)	124 (80.0)	611 (80.1)
韓国	40 (13.2)	24 (15.8)	22 (14.4)	21 (13.5)	107 (14.0)
台湾	11 (3.6)	4 (2.6)	5 (3.3)	5 (3.2)	25 (3.3)
マレーシア	2 (0.7)	1 (0.7)	3 (2.0)	4 (2.6)	10 (1.3)
タイ	3 (1.0)	2 (1.3)	2 (1.3)	0 (0.0)	7 (0.9)
シンガポール	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	3 (0.4)

表 2.7.4.1-22　被験者背景: 日亜 PHN P3 試験（DB 期）（2/2）

	プラセボ群 N = 303	ミロガバリン 15 mg×1/日群 N = 152	ミロガバリン 10 mg×2/日群 N = 153	ミロガバリン 15 mg×2/日群 N = 155	全体 N = 763
体重 (kg)					
平均値	62.14	62.80	62.04	62.23	62.27
標準偏差	10.580	10.475	9.893	10.522	10.396
BMI (kg/m^2)					
平均値	23.85	23.95	23.86	23.86	23.87
標準偏差	3.088	3.114	2.783	3.208	3.054
CLcr (mL/min)					
平均値	85.5	83.1	80.3	85.8	84.0
標準偏差	22.28	18.67	18.11	21.00	20.61
CLcr (mL/min) n (%)					
60 未満	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.3)
60 以上 90 未満	200 (66.0)	108 (71.1)	117 (76.5)	102 (65.8)	527 (69.1)
90 以上	103 (34.0)	43 (28.3)	35 (22.9)	53 (34.2)	234 (30.7)
帯状疱疹における皮疹の発現部位 n (%)					
三叉神経	72 (23.8)	25 (16.4)	46 (30.1)	52 (33.5)	195 (25.6)
頚髄節	49 (16.2)	26 (17.1)	16 (10.5)	26 (16.8)	117 (15.3)
胸髄節	141 (46.5)	75 (49.3)	69 (45.1)	67 (43.2)	352 (46.1)
腰髄節	42 (13.9)	21 (13.8)	22 (14.4)	16 (10.3)	101 (13.2)
仙髄節	11 (3.6)	9 (5.9)	3 (2.0)	4 (2.6)	27 (3.5)
帯状疱疹後神経痛の罹病期間（月）					
最小値	0	1	1	0	0
中央値	15.0	18.0	22.0	21.0	18.0
最大値	437	215	244	264	437
帯状疱疹後神経痛の罹患部位 n (%)					
三叉神経	71 (23.4)	24 (15.8)	46 (30.1)	52 (33.5)	193 (25.3)
頚髄節	50 (16.5)	26 (17.1)	16 (10.5)	26 (16.8)	118 (15.5)
胸髄節	141 (46.5)	75 (49.3)	69 (45.1)	66 (42.6)	351 (46.0)
腰髄節	42 (13.9)	21 (13.8)	22 (14.4)	16 (10.3)	101 (13.2)
仙髄節	12 (4.0)	9 (5.9)	3 (2.0)	4 (2.6)	28 (3.7)
肝胆道疾患の既往 n (%)					
あり	15 (5.0)	7 (4.6)	5 (3.3)	3 (1.9)	30 (3.9)
なし	288 (95.0)	145 (95.4)	148 (96.7)	152 (98.1)	733 (96.1)
精神疾患の既往 n (%)					
あり	2 (0.7)	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.5)
なし	301 (99.3)	150 (98.7)	153 (100.0)	155 (100.0)	759 (99.5)
既往歴や手術歴 n (%)					
あり	272 (89.8)	139 (91.4)	134 (87.6)	142 (91.6)	687 (90.0)
なし	31 (10.2)	13 (8.6)	19 (12.4)	13 (8.4)	76 (10.0)
治験薬投与のタイミング n (%)					
空腹時	71 (23.4)	40 (26.3)	28 (18.3)	33 (21.3)	172 (22.5)
食後	232 (76.6)	112 (73.7)	125 (81.7)	122 (78.7)	591 (77.5)

Source: 治験総括報告書（DS5565-A-J304［DB 期］）Table 14.1-6 より作成

3)　日亜 DPNP P3 試験（LT 期）での被験者背景

日亜 DPNP P3 試験（LT 期）の安全性解析対象集団における被験者背景を表 2.7.4.1-23 に示す。

全体での平均年齢は 58.9 歳で、男性の割合は 72.0%であった。平均体重は 69.32 kg、CLcr の平均値は 105.2 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 35.5（6～225）ヵ月であった。また、実施国は日本の割合が 77.1%と大部分を占めた。

表 2.7.4.1-23　被験者背景: 日亜 DPNP P3 試験（LT 期）

	5 mg×2/日 Modal N = 4	10 mg×2/日 Modal N = 35	15 mg×2/日 Modal N = 175	全体 N = 214
同意取得時の年齢（歳）				
平均値	69.3	61.3	58.2	58.9
標準偏差	7.46	9.97	9.70	9.85
同意取得時の年齢 n (%)				
18 歳以上 65 歳未満	1 (25.0)	22 (62.9)	123 (70.3)	146 (68.2)
65 歳以上 75 歳未満	2 (50.0)	9 (25.7)	47 (26.9)	58 (27.1)
75 歳以上	1 (25.0)	4 (11.4)	5 (2.9)	10 (4.7)
性別 n (%)				
男性	1 (25.0)	23 (65.7)	130 (74.3)	154 (72.0)
女性	3 (75.0)	12 (34.3)	45 (25.7)	60 (28.0)
実施国 n (%)				
日本	2 (50.0)	27 (77.1)	136 (77.7)	165 (77.1)
韓国	1 (25.0)	4 (11.4)	22 (12.6)	27 (12.6)
台湾	1 (25.0)	4 (11.4)	17 (9.7)	22 (10.3)
体重 (kg)				
平均値	66.33	69.86	69.28	69.32
標準偏差	8.133	11.911	13.741	13.343
BMI (kg/m^2)				
平均値	27.86	26.01	25.31	25.47
標準偏差	2.323	4.316	4.145	4.155
CLcr (mL/min)				
平均値	90.0	102.1	106.2	105.2
標準偏差	16.25	27.42	33.93	32.73
CLcr (mL/min) n (%)				
60 未満	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
60 以上 90 未満	2 (50.0)	12 (34.3)	65 (37.1)	79 (36.9)
90 以上	2 (50.0)	23 (65.7)	110 (62.9)	135 (63.1)
糖尿病型 n (%)				
1 型	0 (0.0)	1 (2.9)	11 (6.3)	12 (5.6)
2 型	4 (100.0)	34 (97.1)	164 (93.7)	202 (94.4)
糖尿病の罹病期間（年）[a]				
最小値	9	2	0	0
中央値	10.5	13.0	10.0	10.0
最大値	13	29	46	46
糖尿病性末梢神経障害の罹病期間（月）[a]				
最小値	8	9	7	7
中央値	68.5	65.0	41.0	45.0
最大値	117	225	189	225
糖尿病性末梢神経障害性疼痛の罹病期間（月）[a]				
最小値	8	9	6	6
中央値	46.0	59.0	33.0	35.5
最大値	84	225	174	225
HbA1c (%)				
平均値	7.73	7.53	7.40	7.43
標準偏差	1.305	1.092	0.986	1.006
精神疾患の既往 n (%)				
あり	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.9)
なし	4 (100.0)	35 (100.0)	173 (98.9)	212 (99.1)
既往歴や手術歴 n (%)				
あり	4 (100.0)	35 (100.0)	175 (100.0)	214 (100.0)
なし	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source: 治験総括報告書（DS5565-A-J303［LT 期］）Table 14.1-6 より作成　a: 二重盲検比較試験の無作為化時点のデータ

4)　**日亜 PHN P3 試験（LT 期）での被験者背景**

日亜PHN P3試験(LT期)の安全性解析対象集団における被験者背景を表 2.7.4.1-24に示す。

全体での平均年齢は66.5歳で、男性の割合は62.4%であった。平均体重は63.78 kg、CLcrの平均値は84.6 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13.0（0～164）ヵ月であった。また、実施国は日本の割合が78.9%と大部分を占めた。

表 2.7.4.1-24　被験者背景: 日亜 PHN P3 試験（LT 期）

	5 mg×2/日 Modal N = 10	10 mg×2/日 Modal N = 42	15 mg×2/日 Modal N = 185	全体 N = 237
同意取得時の年齢（歳）				
平均値	68.8	67.9	66.1	66.5
標準偏差	5.47	7.49	9.66	9.18
同意取得時の年齢 n (%)				
18 歳以上 65 歳未満	1 (10.0)	15 (35.7)	73 (39.5)	89 (37.6)
65 歳以上 75 歳未満	8 (80.0)	19 (45.2)	76 (41.1)	103 (43.5)
75 歳以上	1 (10.0)	8 (19.0)	36 (19.5)	45 (19.0)
性別 n (%)				
男性	6 (60.0)	22 (52.4)	120 (64.9)	148 (62.4)
女性	4 (40.0)	20 (47.6)	65 (35.1)	89 (37.6)
実施国 n (%)				
日本	9 (90.0)	33 (78.6)	145 (78.4)	187 (78.9)
韓国	0 (0.0)	7 (16.7)	26 (14.1)	33 (13.9)
台湾	0 (0.0)	1 (2.4)	11 (5.9)	12 (5.1)
マレーシア	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.6)	3 (1.3)
タイ	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (0.4)
シンガポール	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
体重 (kg)				
平均値	62.08	62.95	64.06	63.78
標準偏差	8.418	11.179	10.541	10.552
BMI (kg/m^2)				
平均値	23.95	24.13	24.30	24.26
標準偏差	3.493	3.224	3.023	3.067
CLcr (mL/min)				
平均値	83.9	81.5	85.4	84.6
標準偏差	14.39	15.70	19.49	18.69
CLcr (mL/min) n (%)				
60 未満	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
60 以上 90 未満	6 (60.0)	32 (76.2)	130 (70.3)	168 (70.9)
90 以上	4 (40.0)	10 (23.8)	55 (29.7)	69 (29.1)
帯状疱疹後神経痛の罹病期間（月）[a]				
最小値	3	1	0	0
中央値	9.0	10.0	14.0	13.0
最大値	41	106	164	164
帯状疱疹後神経痛の罹患部位 n (%)				
三叉神経	1 (10.0)	9 (21.4)	53 (28.6)	63 (26.6)
頚髄節	1 (10.0)	8 (19.0)	23 (12.4)	32 (13.5)
胸髄節	4 (40.0)	21 (50.0)	88 (47.6)	113 (47.7)
腰髄節	4 (40.0)	4 (9.5)	21 (11.4)	29 (12.2)
仙髄節	0 (0.0)	1 (2.4)	7 (3.8)	8 (3.4)
肝胆道疾患の既往 n (%)				
あり	1 (10.0)	1 (2.4)	5 (2.7)	7 (3.0)
なし	9 (90.0)	41 (97.6)	180 (97.3)	230 (97.0)
精神疾患の既往 n (%)				
あり	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (0.4)
なし	10 (100.0)	41 (97.6)	185 (100.0)	236 (99.6)
既往歴や手術歴 n (%)				
あり	10 (100.0)	41 (97.6)	165 (89.2)	216 (91.1)
なし	0 (0.0)	1 (2.4)	20 (10.8)	21 (8.9)

Source: 治験総括報告書（DS5565-A-J304［LT 期］）Table 14.1-6 より作成
a: 二重盲検比較試験の無作為化時点のデータ

5)　日本 DPNP/PHN 腎機能障害安全性試験での被験者背景

日本 DPNP/PHN 腎機能障害安全性試験の安全性解析対象集団における被験者背景を表 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%（29/35）、帯状疱疹後神経痛 17.1%（6/35）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。

表 2.7.4.1-25　被験者背景: 日本 DPNP/PHN 腎機能障害安全性試験

	中等度腎機能障害患者群 (30～59 mL/min) N = 30	重度度腎機能障害患者群 (15～29 mL/min) N = 5	全体 N = 35
同意取得時の年齢（歳）			
平均値	73.8	71.0	73.4
標準偏差	7.69	4.06	7.31
同意取得時の年齢 n (%)			
18 歳以上 65 歳未満	3 (10.0)	0 (0.0)	3 (8.6)
65 歳以上 75 歳未満	12 (40.0)	4 (80.0)	16 (45.7)
75 歳以上	15 (50.0)	1 (20.0)	16 (45.7)
性別 n (%)			
男性	24 (80.0)	4 (80.0)	28 (80.0)
女性	6 (20.0)	1 (20.0)	7 (20.0)
体重 (kg)			
平均値	59.40	62.56	59.85
標準偏差	9.773	10.079	9.730
BMI (kg/m^2)			
平均値	22.91	23.65	23.01
標準偏差	2.952	4.308	3.112
CLcr (mL/min)			
平均値	51.8	22.0	47.5
標準偏差	9.55	6.16	13.94
原疾患 n (%)			
糖尿病性末梢神経障害性疼痛	24 (80.0)	5 (100.0)	29 (82.9)
帯状疱疹後神経痛	6 (20.0)	0 (0.0)	6 (17.1)
糖尿病性末梢神経障害性疼痛の罹病期間（月）[a]			
最小値	9	12	9
中央値	49.5	60.0	51.0
最大値	139	156	156
帯状疱疹後神経痛の罹病期間（月）[b]			
最小値	10	-	10
中央値	14.5	-	14.5
最大値	87	-	87
治験薬投与のタイミング n (%)			
空腹時	15 (50.0)	-	15 (42.9)
食後	15 (50.0)	-	15 (42.9)
該当なし	-	5 (100.0)[c]	5 (14.3)

a: 糖尿病性末梢神経障害性疼痛を有する被験者のデータのみを要約した（N 数は順に 24、5、29）。
b: 帯状疱疹後神経痛を有する被験者のデータのみを要約した（N 数は順に 6、0、6）。
c: 1 日 1 回就寝前の投与としたため、治験薬投与のタイミングに関するデータはなし
Source: 治験総括報告書（DS5565-A-J313）Table 14.1-5 より作成

6)　日亜 DPNP P2 試験での被験者背景

日亜 DPNP P2 試験での安全性解析対象集団における被験者背景を表 2.7.4.1-26 に示す。

全体での平均年齢は 59.8 歳で、男性の割合は 64.7%であった。平均体重は 67.66 kg、CLcr の平均値は 91.33 mL/min であった。糖尿病性末梢神経障害性疼痛罹病期間の中央値（最小値～最大値）は 36.0（6～411）ヵ月であった。また、実施国は日本の割合が 59.1%、韓国の割合が 32.7%であり、この 2 国で大部分を占めた。

被験者背景に、投与群間で特筆すべき違いは認められなかった。

表 2.7.4.1-26　被験者背景: 日亜 DPNP P2 試験

	プラセボ群	プレガバリン群	ミロガバリン			全体
			5 mg ×2/日群	10 mg ×2/日群	15 mg ×2/日群	
	N = 88	N = 86	N = 90	N = 93	N = 90	N = 447
同意取得時の年齢（歳）						
平均値	58.4	60.1	60.5	60.7	59.0	59.8
標準偏差	9.85	8.77	9.77	9.25	10.06	9.55
性別 n (%)						
男性	62 (70.5)	61 (70.9)	59 (65.6)	58 (62.4)	49 (54.4)	289 (64.7)
女性	26 (29.5)	25 (29.1)	31 (34.4)	35 (37.6)	41 (45.6)	158 (35.3)
実施国 n (%)						
日本	49 (55.7)	51 (59.3)	52 (57.8)	56 (60.2)	56 (62.2)	264 (59.1)
韓国	30 (34.1)	28 (32.6)	29 (32.2)	31 (33.3)	28 (31.1)	146 (32.7)
台湾	9 (10.2)	7 (8.1)	9 (10.0)	6 (6.5)	6 (6.7)	37 (8.3)
体重 (kg)						
平均値	68.42	68.96	67.96	66.11	66.95	67.66
標準偏差	13.242	12.406	10.082	10.811	14.806	12.359
BMI (kg/m^2)						
平均値	24.928	25.523	25.059	24.972	25.311	25.155
標準偏差	3.4101	4.1615	3.4775	3.6691	4.6635	3.8922
CLcr (mL/min)						
平均値	91.34	91.52	91.28	90.18	92.35	91.33
標準偏差	23.482	29.862	31.227	27.900	31.698	28.873
糖尿病型 n (%)						
1 型	3 (3.4)	1 (1.2)	1 (1.1)	3 (3.2)	5 (5.6)	13 (2.9)
2 型	85 (96.6)	85 (98.8)	89 (98.9)	90 (96.8)	85 (94.4)	434 (97.1)
糖尿病罹病期間（年）						
中央値	10.0	12.0	10.0	13.0	10.0[a]	11.0[b]
（最小値, 最大値）	(1, 40)	(0, 40)	(0, 39)	(0, 33)	(0, 38)[a]	(0, 40)[b]
糖尿病性末梢神経障害罹病期間（月）						
中央値	34.0	43.0	48.0	60.0	41.5	46.0
（最小値, 最大値）	(6, 209)	(6, 233)	(6, 221)	(6, 332)	(6, 411)	(6, 411)
糖尿病性末梢神経障害性疼痛罹病期間（月）						
中央値	32.0	31.5	36.0	41.0	36.0	36.0
（最小値, 最大値）	(6, 209)	(6, 152)	(6, 165)	(6, 332)	(6, 411)	(6, 411)

a: N = 89
b: N = 446
Source: 治験総括報告書（DS5565-A-J202）Table 15.1-17 より作成

2. 有害事象

2.1 有害事象の解析

2.1.1 比較的よく見られる有害事象

2.1.1.1 有害事象発現率

1) 日亜 DPNP P3 試験（DB 期）での有害事象発現率

日亜 DPNP P3 試験（DB 期）で認められた有害事象の発現率とその内訳（いずれかの投与群での発現率が 2%以上）を表 2.7.4.2-1 に、すべての有害事象の発現率とその内訳を表 2.7.4.7-3 に示す。

有害事象発現率は、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）であり、発現率は 15 mg × 2／日群が他の投与群よりも高値であった。

比較的よく見られた（いずれかの投与群での発現率が 5%以上）有害事象とその発現率は、鼻咽頭炎（プラセボ群 12.7%、15 mg × 1／日群 13.4%、10 mg × 2／日群 14.5%、15 mg × 2／日群 16.4%、以下同順）、傾眠（3.9%、8.5%、12.1%、14.5%）、浮動性めまい（2.1%、4.9%、8.5%、10.9%）、末梢性浮腫（1.2%、4.9%、2.4%、8.5%）、体重増加（0.6%、2.4%、3.0%、6.7%）、挫傷（1.8%、1.2%、1.8%、5.5%）であった。鼻咽頭炎、傾眠、浮動性めまい、末梢性浮腫、及び体重増加の発現率は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。挫傷の発現率は 15 mg × 2／日群で 5.5%（9 名）と、他の投与群よりも高値を示したが、1 名を除き因果関係は否定された。比較的よく見られた有害事象のうち、傾眠、浮動性めまい、末梢性浮腫、及び体重増加の多くは軽度で、無治療で軽快又は消失が確認された。

表 2.7.4.2-1　有害事象発現状況（いずれかの投与群で発現率 2%以上）：
日亜 DPNP P3 試験（DB 期）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 N = 330 n (%)	ミロガバリン 15 mg×1/日群 N = 164 n (%)	ミロガバリン 10 mg×2/日群 N = 165 n (%)	ミロガバリン 15 mg×2/日群 N = 165 n (%)	ミロガバリン 全体 N = 494 n (%)
有害事象発現被験者	202 (61.2)	112 (68.3)	113 (68.5)	128 (77.6)	353 (71.5)
感染症および寄生虫症					
鼻咽頭炎	42 (12.7)	22 (13.4)	24 (14.5)	27 (16.4)	73 (14.8)
上気道感染	2 (0.6)	4 (2.4)	2 (1.2)	2 (1.2)	8 (1.6)
代謝および栄養障害					
低血糖症	11 (3.3)	2 (1.2)	4 (2.4)	1 (0.6)	7 (1.4)
糖尿病	3 (0.9)	1 (0.6)	1 (0.6)	4 (2.4)	6 (1.2)
神経系障害					
傾眠	13 (3.9)	14 (8.5)	20 (12.1)	24 (14.5)	58 (11.7)
浮動性めまい	7 (2.1)	8 (4.9)	14 (8.5)	18 (10.9)	40 (8.1)
糖尿病性ニューロパチー	10 (3.0)	7 (4.3)	5 (3.0)	8 (4.8)	20 (4.0)
頭痛	5 (1.5)	4 (2.4)	2 (1.2)	3 (1.8)	9 (1.8)
眼障害					
糖尿病網膜症	16 (4.8)	8 (4.9)	3 (1.8)	6 (3.6)	17 (3.4)
眼精疲労	0 (0.0)	2 (1.2)	4 (2.4)	1 (0.6)	7 (1.4)
耳および迷路障害					
回転性めまい	0 (0.0)	3 (1.8)	0 (0.0)	5 (3.0)	8 (1.6)
血管障害					
高血圧	5 (1.5)	5 (3.0)	5 (3.0)	3 (1.8)	13 (2.6)
胃腸障害					
便秘	8 (2.4)	3 (1.8)	3 (1.8)	5 (3.0)	11 (2.2)
筋骨格系および結合組織障害					
背部痛	7 (2.1)	4 (2.4)	4 (2.4)	4 (2.4)	12 (2.4)
関節痛	4 (1.2)	7 (4.3)	2 (1.2)	5 (3.0)	14 (2.8)
四肢痛	4 (1.2)	4 (2.4)	1 (0.6)	3 (1.8)	8 (1.6)
一般・全身障害および投与部位の状態					
末梢性浮腫	4 (1.2)	8 (4.9)	4 (2.4)	14 (8.5)	26 (5.3)
臨床検査					
体重増加	2 (0.6)	4 (2.4)	5 (3.0)	11 (6.7)	20 (4.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4 (1.2)	3 (1.8)	1 (0.6)	5 (3.0)	9 (1.8)
傷害、中毒および処置合併症					
挫傷	6 (1.8)	2 (1.2)	3 (1.8)	9 (5.5)	14 (2.8)
皮膚擦過傷	1 (0.3)	1 (0.6)	0 (0.0)	4 (2.4)	5 (1.0)

MedDRA/J version 17.1
Source: 治験総括報告書（DS5565-A-J303［DB 期］）Table 14.3.1-12.J

2)　日亜 PHN P3 試験（DB 期）での有害事象発現率

日亜 PHN P3 試験（DB 期）で認められた有害事象の発現率とその内訳（いずれかの投与群での発現率が 2%以上）を表 2.7.4.2-2 に、すべての有害事象の発現率とその内訳を表 2.7.4.7-4 に示す。

有害事象発現率は、プラセボ群 51.8%（157/303）、15 mg × 1／日群 60.5%（92/152）、10 mg × 2／日群 66.7%（102/153）、15 mg × 2／日群 72.9%（113/155）であり、発現率は 1 日投与量に依存して高値であった。

比較的よく見られた（いずれかの投与群での発現率が 5%以上）有害事象とその発現率は、傾眠（プラセボ群 3.6%、15 mg × 1／日群 13.2%、10 mg × 2／日群 17.0%、15 mg × 2／日群 23.9%、以下同順）、鼻咽頭炎（8.6%、8.6%、10.5%、12.9%）、浮動性めまい（3.3%、6.6%、9.8%、15.5%）、体重増加（0.3%、4.6%、5.2%、5.2%）、浮腫（0.7%、1.3%、3.9%、7.1%）であった。傾眠、浮動性めまい、体重増加、及び浮腫の発現率は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。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。

表 2.7.4.2-2　有害事象発現状況（いずれかの投与群で発現率 2%以上）：
日亜 PHN P3 試験（DB 期）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 N＝303 n (%)	ミロガバリン 15 mg×1/日群 N＝152 n (%)	ミロガバリン 10 mg×2/日群 N＝153 n (%)	ミロガバリン 15 mg×2/日群 N＝155 n (%)	ミロガバリン全体 N＝460 n (%)
有害事象発現被験者	157 (51.8)	92 (60.5)	102 (66.7)	113 (72.9)	307 (66.7)
感染症および寄生虫症					
鼻咽頭炎	26 (8.6)	13 (8.6)	16 (10.5)	20 (12.9)	49 (10.7)
上気道感染	3 (1.0)	2 (1.3)	3 (2.0)	2 (1.3)	7 (1.5)
尿路感染	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.0)	0 (0.0)	3 (0.7)
神経系障害					
傾眠	11 (3.6)	20 (13.2)	26 (17.0)	37 (23.9)	83 (18.0)
浮動性めまい	10 (3.3)	10 (6.6)	15 (9.8)	24 (15.5)	49 (10.7)
頭痛	9 (3.0)	1 (0.7)	2 (1.3)	4 (2.6)	7 (1.5)
血管障害					
高血圧	6 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)	2 (0.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害					
上気道の炎症	4 (1.3)	4 (2.6)	0 (0.0)	2 (1.3)	6 (1.3)
胃腸障害					
下痢	7 (2.3)	3 (2.0)	6 (3.9)	2 (1.3)	11 (2.4)
便秘	2 (0.7)	3 (2.0)	2 (1.3)	7 (4.5)	12 (2.6)
胃食道逆流性疾患	0 (0.0)	1 (0.7)	3 (2.0)	2 (1.3)	6 (1.3)
口内乾燥	1 (0.3)	0 (0.0)	3 (2.0)	1 (0.6)	4 (0.9)
消化不良	0 (0.0)	3 (2.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	4 (0.9)
皮膚および皮下組織障害					
そう痒症	8 (2.6)	1 (0.7)	2 (1.3)	2 (1.3)	5 (1.1)
湿疹	5 (1.7)	4 (2.6)	1 (0.7)	2 (1.3)	7 (1.5)
蕁麻疹	6 (2.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.6)	2 (0.4)
接触性皮膚炎	1 (0.3)	3 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.7)
筋骨格系および結合組織障害					
背部痛	2 (0.7)	1 (0.7)	6 (3.9)	2 (1.3)	9 (2.0)
一般・全身障害および投与部位の状態					
浮腫	2 (0.7)	2 (1.3)	6 (3.9)	11 (7.1)	19 (4.1)
末梢性浮腫	1 (0.3)	3 (2.0)	6 (3.9)	4 (2.6)	13 (2.8)
歩行障害	0 (0.0)	2 (1.3)	5 (3.3)	3 (1.9)	10 (2.2)
臨床検査					
体重増加	1 (0.3)	7 (4.6)	8 (5.2)	8 (5.2)	23 (5.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	6 (2.0)	1 (0.7)	5 (3.3)	4 (2.6)	10 (2.2)
肝酵素上昇	1 (0.3)	0 (0.0)	3 (2.0)	3 (1.9)	6 (1.3)
血中トリグリセリド増加	1 (0.3)	2 (1.3)	3 (2.0)	0 (0.0)	5 (1.1)
血中尿酸増加	2 (0.7)	3 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.7)

MedDRA/J version 17.1
Source: 治験総括報告書（DS5565-A-J304［DB 期］）Table 14.3.1-12.J

2.1.1.2　重症度別の有害事象発現率

1)　日亜 DPNP P3 試験（DB 期）での重症度別有害事象発現率

日亜 DPNP P3 試験（DB 期）で認められた有害事象の重症度別発現率とその内訳を表 2.7.4.7-5 に示す。

重度の有害事象の発現率は、プラセボ群 2.1%（7/330）、15 mg × 1／日群 3.7%（6/164）、10 mg × 2／日群 3.0%（5/165）、15 mg × 2／日群 2.4%（4/165）であった。有害事象の多くは軽度又は中等度であった。

重度の有害事象の内訳は、プラセボ群で腎周囲膿瘍、肝細胞癌、前立腺癌、うつ病、心不全、急性心筋梗塞、高血圧、肺障害、横紋筋融解症、粉砕骨折が各 1 名、15 mg × 1／日群で、浮動性めまい、糖尿病網膜症、緑内障、末梢性浮腫、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、肝酵素上昇、上腕骨骨折が各 1 名、10 mg × 2／日群で、嗜眠、意識消失、気胸、死亡、溺死が各 1 名、15 mg × 2／日群で、急性腎盂腎炎、頭痛、ラクナ梗塞、片頭痛、第二度房室ブロック、疼痛が各 1 名であった。特定の事象で発現被験者数が多くなる傾向は認められなかった。

比較的よく見られた有害事象のうち、ミロガバリンの安全性の評価で重要となる、傾眠、浮動性めまい、体重増加、及び末梢性浮腫について、15 mg × 1／日群で重度の浮動性めまい、末梢性浮腫が各 1 名に認められたが、その他の多くは軽度であった。

2)　日亜 PHN P3 試験（DB 期）での重症度別有害事象発現率

日亜 PHN P3 試験（DB 期）で認められた有害事象の重症度別発現率とその内訳を表 2.7.4.7-6 に示す。

重度の有害事象の発現率は、プラセボ群 1.3%（4/303）、15 mg × 1／日群 2.0%（3/152）、10 mg × 2／日群 2.0%（3/153）、15 mg × 2／日群 3.2%（5/155）であった。有害事象の多くは軽度又は中等度であった。

重度の有害事象の内訳は、プラセボ群でメニエール病、急性心筋梗塞、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、橈骨骨折が各 1 名、15 mg × 1／日群で、肺炎、肋骨骨折、大腿骨骨折が各 1 名、10 mg × 2／日群で、勃起不全、骨折、上肢骨折が各 1 名、15 mg × 2／日群で、血中クレアチンホスホキナーゼ増加が 2 名、記憶障害、意識変容状態、耳垢塞栓、心電図変化が各 1 名であった。特定の事象で発現被験者数が多くなる傾向は認められなかった。15 mg × 2／日群で 2 名に認められた、血中クレアチンホスホキナーゼ増加は、最高値がそれぞれ 943 U/L 及び 789 U/L であり、いずれの事象も治験薬投与期間中に無治療で消失した。

比較的よく見られた有害事象である、傾眠、鼻咽頭炎、浮動性めまい、体重増加、及び末梢性浮腫の多くは軽度であり、また、重度の有害事象は認められなかった。

2.1.1.3　副作用発現率

1)　日亜 DPNP P3 試験（DB 期）での副作用発現率

日亜 DPNP P3 試験（DB 期）で認められた副作用の発現率とその内訳（いずれかの投与群での発現率が 2%以上）を表 2.7.4.2-3 に、すべての副作用の発現率とその内訳を表 2.7.4.7-7 に示す。

副作用発現率は、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）であった。発現した副作用の多くは、軽度又は中等度であった。

比較的よく見られた（いずれかの投与群での発現率が 2%以上）副作用とその発現率は、傾眠（プラセボ群 3.9%、15 mg × 1／日群 7.9%、10 mg × 2／日群 9.7%、15 mg × 2／日群 14.5%、以下同順）、浮動性めまい（0.9%、4.3%、7.9%、9.1%）、回転性めまい（0.0%、0.0%、0.0%、2.4%）、末梢性浮腫（0.6%、1.8%、1.8%、5.5%）、体重増加（0.0%、1.2%、1.8%、5.5%）であった。

回転性めまい以外の事象はいずれもミロガバリン群での発現率が、プラセボ群よりも高値だった。

また、傾眠、浮動性めまい、末梢性浮腫、体重増加の発現率は、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。また、これらの事象の多くは軽度で、無治療で消失が確認された。

表 2.7.4.2-3　副作用発現状況（いずれかの投与群で発現率 2%以上）：
日亜 DPNP P3 試験（DB 期）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 N = 330 n (%)	ミロガバリン 15 mg×1/日群 N = 164 n (%)	ミロガバリン 10 mg×2/日群 N = 165 n (%)	ミロガバリン 15 mg×2/日群 N = 165 n (%)	ミロガバリン 全体 N = 494 n (%)
副作用発現被験者	34 (10.3)	38 (23.2)	31 (18.8)	60 (36.4)	129 (26.1)
神経系障害					
傾眠	13 (3.9)	13 (7.9)	16 (9.7)	24 (14.5)	53 (10.7)
浮動性めまい	3 (0.9)	7 (4.3)	13 (7.9)	15 (9.1)	35 (7.1)
耳および迷路障害					
回転性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (2.4)	4 (0.8)
一般・全身障害および投与部位の状態					
末梢性浮腫	2 (0.6)	3 (1.8)	3 (1.8)	9 (5.5)	15 (3.0)
臨床検査					
体重増加	0 (0.0)	2 (1.2)	3 (1.8)	9 (5.5)	14 (2.8)

MedDRA/J version 17.1
Source: 治験総括報告書（DS5565-A-J303［DB 期］）Table 14.3.1-26.J

2)　日亜 PHN P3 試験（DB 期）での副作用発現率

日亜 PHN P3 試験（DB 期）で認められた副作用の発現率とその内訳（いずれかの投与群での発現率が 2%以上）を表 2.7.4.2-4 に、すべての副作用の発現率とその内訳を表 2.7.4.7-8 に示す。

副作用発現率は、プラセボ群 12.9%（39/303）、15 mg × 1／日群 28.3%（43/152）、10 mg × 2／日群 35.3%（54/153）、15 mg × 2／日群 44.5%（69/155）であった。発現した副作用の多くは、軽度又は中等度であった。

比較的よく見られた（いずれかの投与群での発現率が 2%以上）副作用とその発現率は、傾眠（プラセボ群 3.3%、15 mg × 1／日群 11.8%、10 mg × 2／日群 17.0%、15 mg × 2／日群 22.6%、以下同順）、浮動性めまい（3.0%、5.9%、8.5%、14.2%）、浮腫（0.3%、1.3%、2.6%、7.1%）、末梢性浮腫（0.0%、2.0%、3.3%、2.6%）、歩行障害（0.0%、1.3%、3.3%、1.3%）、体重増加（0.3%、4.6%、4.6%、4.5%）であった。

いずれの事象もミロガバリン群での発現率は、プラセボ群よりも高値だった。また、これらの事象の多くは、無治療で軽快又は消失が確認された。

傾眠、浮動性めまい、浮腫の発現率は、ミロガバリンの 1 日投与量に依存して高値を示した。

表 2.7.4.2-4　副作用発現状況（いずれかの投与群で発現率 2%以上）：
日亜 PHN P3 試験（DB 期）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 N = 303 n (%)	ミロガバリン 15 mg×1/日群 N = 152 n (%)	ミロガバリン 10 mg×2/日群 N = 153 n (%)	ミロガバリン 15 mg×2/日群 N = 155 n (%)	ミロガバリン 全体 N = 460 n (%)
副作用発現被験者	39 (12.9)	43 (28.3)	54 (35.3)	69 (44.5)	166 (36.1)
神経系障害					
傾眠	10 (3.3)	18 (11.8)	26 (17.0)	35 (22.6)	79 (17.2)
浮動性めまい	9 (3.0)	9 (5.9)	13 (8.5)	22 (14.2)	44 (9.6)
一般・全身障害および投与部位の状態					
浮腫	1 (0.3)	2 (1.3)	4 (2.6)	11 (7.1)	17 (3.7)
末梢性浮腫	0 (0.0)	3 (2.0)	5 (3.3)	4 (2.6)	12 (2.6)
歩行障害	0 (0.0)	2 (1.3)	5 (3.3)	2 (1.3)	9 (2.0)
臨床検査					
体重増加	1 (0.3)	7 (4.6)	7 (4.6)	7 (4.5)	21 (4.6)

MedDRA/J version 17.1
Source: 治験総括報告書（DS5565-A-J304［DB 期］）Table 14.3.1-26.J

2.1.1.4　有害事象の発現時期、持続期間

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、有害事象の発現時期（同一被験者で本事象が複数回発現した場合は初発時期で集計）及び持続期間の一覧を表 2.7.4.7-9 に、その抜粋を表 2.7.4.2-5 に示す。

すべての有害事象の発現までの期間（初発の事象）の中央値は、プラセボ群が 29.0 日、15 mg × 1／日群が 21.0 日、10 mg × 2／日群が 17.0 日、15 mg × 2／日群が 16.0 日であり、すべてのミロガバリン群が、プラセボ群よりも短期間であった。すべての有害事象の持続期間の中央値（被験者ごとの最大値）は、プラセボ群が 35.0 日（466 日）、15 mg × 1／日群が 46.0 日（471 日）、10 mg × 2／日群が 41.0 日（486 日）、15 mg × 2／日群が 57.0 日（478 日）であり、すべてのミロガバリン群が、プラセボ群よりも長期間であった。発現時期、持続期間ともに、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。

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のうち、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、浮動性めまい、傾眠、体重増加、及び末梢性浮腫の発現までの期間及び持続期間を投与群間で比較した結果を、2.1.5.1.3、2.1.5.2.3、2.1.5.3.4、2.1.5.4.3 に記載した。

また、投与群ごとに、傾眠、浮動性めまい、体重増加、及び末梢性浮腫の発現までの期間及び持続期間を比較した結果、いずれの投与群でも、傾眠及び浮動性めまいの発現までの期間は、体重増加及び末梢性浮腫よりも短かった。持続期間には特筆すべき傾向は認められなかった。

表 2.7.4.2-5　有害事象の発現時期及び持続期間: 日亜 DPNP/PHN P3 試験（DB 期）（1/2）

	プラセボ群 N = 633	ミロガバリン 15 mg×1/日群 N = 316	ミロガバリン 10 mg×2/日群 N = 318	ミロガバリン 15 mg×2/日群 N = 320	ミロガバリン 全体 N = 954
すべての有害事象、n (%)	359 (56.7)	204 (64.6)	215 (67.6)	241 (75.3)	660 (69.2)
初発の事象発現までの期間（日） 中央値 [最小値, 最大値]	29.0 [1, 112]	21.0 [1, 101]	17.0 [1, 106]	16.0 [1, 100]	18.0 [1, 106]
持続期間（日） 中央値 [最小値, 最大値]	35.0 [1, 466]	46.0 [1, 471]	41.0 [1, 486]	57.0 [1, 478]	46.5 [1, 486]
傾眠、n (%)	24 (3.8)	34 (10.8)	46 (14.5)	61 (19.1)	141 (14.8)
初発の事象発現までの期間（日） 中央値 [最小値, 最大値]	8.0 [1, 59]	15.0 [1, 88]	8.5 [1, 58]	9.0 [1, 71]	9.0 [1, 88]
持続期間（日） 中央値 [最小値, 最大値]	69.5 [8, 459]	91.5 [3, 463]	72.5 [1, 486]	78.0 [1, 463]	84.0 [1, 486]
鼻咽頭炎、n (%)	68 (10.7)	35 (11.1)	40 (12.6)	47 (14.7)	122 (12.8)
初発の事象発現までの期間（日） 中央値 [最小値, 最大値]	46.0 [5, 100]	51.0 [5, 103]	58.0 [1, 105]	43.0 [5, 107]	51.0 [1, 107]
持続期間（日） 中央値 [最小値, 最大値]	13.0 [1, 57]	11.0 [3, 76]	9.5 [2, 49]	15.0 [1, 67]	11.5 [1, 76]
浮動性めまい、n (%)	17 (2.7)	18 (5.7)	29 (9.1)	42 (13.1)	89 (9.3)
初発の事象発現までの期間（日） 中央値 [最小値, 最大値]	13.0 [2, 96]	17.0 [1, 76]	10.0 [1, 106]	11.0 [1, 98]	11.0 [1, 106]
持続期間（日） 中央値 [最小値, 最大値]	14.0 [1, 104]	56.0 [1, 402]	57.0 [1, 440]	47.5 [1, 476]	54.0 [1, 476]

表 2.7.4.2-5　有害事象の発現時期及び持続期間: 日亜 DPNP/PHN P3 試験（DB 期）(2/2)

	プラセボ群 N = 633	ミロガバリン 15 mg×1/日群 N = 316	ミロガバリン 10 mg×2/日群 N = 318	ミロガバリン 15 mg×2/日群 N = 320	ミロガバリン 全体 N = 954
体重増加、n (%)	3 (0.5)	11 (3.5)	13 (4.1)	19 (5.9)	43 (4.5)
初発の事象発現までの期間（日）中央値 [最小値, 最大値]	43.0 [15, 85]	57.0 [8, 87]	71.0 [15, 99]	44.0 [8, 85]	56.0 [8, 99]
持続期間（日）中央値 [最小値, 最大値]	106.0 [99, 428]	253.0 [24, 471]	98.0 [8, 383]	64.0 [23, 475]	70.0 [8, 475]
末梢性浮腫、n (%)	5 (0.8)	11 (3.5)	10 (3.1)	18 (5.6)	39 (4.1)
初発の事象発現までの期間（日）中央値 [最小値, 最大値]	97.0 [30, 113]	62.0 [17, 99]	24.0 [8, 99]	52.5 [7, 94]	53.0 [7, 99]
持続期間（日）中央値 [最小値, 最大値]	136.0 [26, 379]	32.0 [8, 91]	22.0 [7, 84]	41.5 [8, 421]	29.0 [7, 421]
浮腫、n (%)	2 (0.3)	4 (1.3)	8 (2.5)	13 (4.1)	25 (2.6)
初発の事象発現までの期間（日）中央値 [最小値, 最大値]	60.5 [22, 99]	89.5 [57, 98]	28.0 [6, 99]	55.0 [15, 104]	56.0 [6, 104]
持続期間（日）中央値 [最小値, 最大値]	209.5 [54, 365]	27.0 [6, 379]	51.0 [43, 124]	27.0 [5, 477]	45.0 [5, 477]
便秘、n (%)	10 (1.6)	6 (1.9)	5 (1.6)	12 (3.8)	23 (2.4)
初発の事象発現までの期間（日）中央値 [最小値, 最大値]	20.5 [2, 98]	40.0 [7, 94]	21.0 [10, 93]	39.5 [3, 92]	36.0 [3, 94]
持続期間（日）中央値 [最小値, 最大値]	78.0 [1, 401]	70.5 [9, 383]	338.0 [99, 390]	33.0 [2, 454]	89.0 [2, 454]
背部痛、n (%)	9 (1.4)	5 (1.6)	10 (3.1)	6 (1.9)	21 (2.2)
初発の事象発現までの期間（日）中央値 [最小値, 最大値]	76.0 [6, 103]	62.0 [14, 95]	31.0 [7, 83]	40.5 [3, 99]	42.0 [3, 99]
持続期間（日）中央値 [最小値, 最大値]	11.0 [1, 73]	45.0 [8, 134]	25.0 [3, 155]	35.5 [2, 82]	29.0 [2, 155]
糖尿病性ニューロパチー、n (%)	10 (1.6)	7 (2.2)	5 (1.6)	9 (2.8)	21 (2.2)
初発の事象発現までの期間（日）中央値 [最小値, 最大値]	98.0 [15, 102]	96.0 [7, 100]	99.0 [43, 100]	43.0 [10, 101]	96.0 [7, 101]
持続期間（日）中央値 [最小値, 最大値]	78.0 [15, 386]	10.0 [8, 361]	8.0 [6, 141]	29.0 [6, 438]	22.0 [6, 438]
関節痛、n (%)	6 (0.9)	9 (2.8)	3 (0.9)	8 (2.5)	20 (2.1)
初発の事象発現までの期間（日）中央値 [最小値, 最大値]	28.0 [4, 81]	64.0 [13, 108]	40.0 [5, 63]	63.5 [6, 99]	61.5 [5, 108]
持続期間（日）中央値 [最小値, 最大値]	25.5 [1, 84]	29.0 [2, 447]	62.0 [11, 74]	35.0 [4, 411]	35.0 [2, 447]

ミロガバリン全体での発現率が 2%以上の有害事象を集計
MedDRA/J version 17.1
Source: ISS Table 14.3.1.23A より作成

2.1.1.5　長期投与時の安全性

2.1.1.5.1　長期投与時の有害事象の発現状況

1)　日亜 DPNP P3 試験（LT 期）での有害事象発現状況

日亜DPNP P3試験(LT期)で認められた有害事象の発現率とその内訳を表 2.7.4.2-6に示す。

本試験での有害事象発現率はミロガバリン全体で91.1%（195/214）であった。

比較的よく見られた(全体での発現率が5%以上)有害事象とその発現率は、鼻咽頭炎(27.1%)、糖尿病網膜症(11.7%)、末梢性浮腫(11.2%)、傾眠(9.3%)、下痢(8.4%)、浮動性めまい(7.5%)、体重増加（7.9%）、浮腫（6.1%)、糖尿病（5.6%)、低血糖症（5.6%)、便秘（5.6%)、背部痛（5.1%）であった。これらのうち、ミロガバリンの安全性の評価で重要と考えられる、傾眠、浮動性めまい、体重増加、末梢性浮腫、及び浮腫は、多くが軽度で無治療で消失した。また、重度の傾眠が1名に報告されたが、無治療で消失した（被験者番号　001*　)。

ミロガバリン全体での重症度ごとの有害事象の発現率(同一被験者で複数の事象が発現した場合は、最も重症度の重いものを集計)は、軽度57.5%、中等度26.2%、及び重度7.5%であり、多くの事象は軽度又は中等度であった。

本試験では、15 mg × 2／日 Modal で1名の死亡（溺死）が報告され、治験薬との因果関係は関連ありと判定された。

重篤な有害事象の発現率は、11.2%（24/214）であった。2名以上の被験者に認められた事象は卵巣嚢胞（0.9% [2/214]）のみであり、いずれも因果関係は関連なしと判定された。関連ありと判定された事象は、各1名に報告された心筋梗塞、溺死、アスパラギン酸アミノ酸トランスフェラーゼ増加であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、13.1%（28/214）であった。2名以上の被験者に認められた事象と発現率は、浮腫（1.9% [4/214])、自殺念慮、傾眠、顔面浮腫、末梢性浮腫、(いずれも0.9% [2/214]）であった。いずれの事象も軽快又は消失が確認された。2名に認められた自殺念慮以外は、関連ありと判定された。

本試験での肝障害に関連する有害事象の発現状況を2.1.5.6.4に、自殺に関連する有害事象の発現状況を2.1.5.7.4に記載した。

＊新薬承認情報提供時に置換

表 2.7.4.2-6　有害事象発現状況: 日亜 DPNP P3 試験（LT 期）（1/8）

器官別大分類 基本語	5 mg×2/日 Modal N＝4 n (%)	10 mg×2/日 Modal N＝35 n (%)	15 mg×2/日 Modal N＝175 n (%)	全体 N＝214 n (%)
有害事象発現被験者	3 (75.0)	35 (100.0)	157 (89.7)	195 (91.1)
感染症および寄生虫症	0 (0.0)	22 (62.9)	76 (43.4)	98 (45.8)
鼻咽頭炎	0 (0.0)	16 (45.7)	42 (24.0)	58 (27.1)
インフルエンザ	0 (0.0)	2 (5.7)	7 (4.0)	9 (4.2)
気管支炎	0 (0.0)	3 (8.6)	3 (1.7)	6 (2.8)
結膜炎	0 (0.0)	1 (2.9)	5 (2.9)	6 (2.8)
胃腸炎	0 (0.0)	2 (5.7)	3 (1.7)	5 (2.3)
足部白癬	0 (0.0)	1 (2.9)	4 (2.3)	5 (2.3)
上気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (2.9)	5 (2.3)
帯状疱疹	0 (0.0)	1 (2.9)	3 (1.7)	4 (1.9)
爪囲炎	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (2.3)	4 (1.9)
蜂巣炎	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.7)	3 (1.4)
咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.7)	3 (1.4)
膀胱炎	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (0.6)	2 (0.9)
ウイルス性胃腸炎	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (0.6)	2 (0.9)
ヘリコバクター感染	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.9)
中耳炎	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (0.6)	2 (0.9)
歯周炎	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (0.6)	2 (0.9)
鼻炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.9)
副鼻腔炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.9)
尿路感染	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.9)
四肢膿瘍	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.5)
急性副鼻腔炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
急性扁桃炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
細菌性鼻炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
慢性副鼻腔炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
憩室炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
毛包炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
壊疽	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
歯肉炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
単純ヘルペス	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
麦粒腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
細菌性爪床感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
爪真菌症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
外耳炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
腎盂腎炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
顔面白癬	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
白癬感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
扁桃炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
外陰部腟カンジダ症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (2.9)	5 (2.3)
肝臓血管腫	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.9)
良性腺腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
結腸癌	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
膵癌	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)

表 2.7.4.2-6　有害事象発現状況：日亜 DPNP P3 試験（LT 期）（2/8）

器官別大分類 基本語	5 mg×2/日 Modal N＝4 n (%)	10 mg×2/日 Modal N＝35 n (%)	15 mg×2/日 Modal N＝175 n (%)	全体 N＝214 n (%)
血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (2.3)	4 (1.9)
鉄欠乏性貧血	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.9)
白血球増加症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
血小板減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
免疫系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.9)
季節性アレルギー	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.9)
内分泌障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
甲状腺機能低下症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
代謝および栄養障害	1 (25.0)	9 (25.7)	42 (24.0)	52 (24.3)
糖尿病	0 (0.0)	2 (5.7)	10 (5.7)	12 (5.6)
低血糖症	1 (25.0)	3 (8.6)	8 (4.6)	12 (5.6)
高尿酸血症	0 (0.0)	1 (2.9)	5 (2.9)	6 (2.8)
脱水	0 (0.0)	1 (2.9)	4 (2.3)	5 (2.3)
高血糖	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (2.9)	5 (2.3)
食欲減退	0 (0.0)	2 (5.7)	2 (1.1)	4 (1.9)
コントロール不良の糖尿病	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.7)	3 (1.4)
高カルシウム血症	0 (0.0)	1 (2.9)	2 (1.1)	3 (1.4)
高カリウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.7)	3 (1.4)
低マグネシウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.7)	3 (1.4)
高トリグリセリド血症	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (0.6)	2 (0.9)
糖尿病性ケトアシドーシス	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
脂質異常症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
低ナトリウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
栄養障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
肥満	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
精神障害	0 (0.0)	2 (5.7)	14 (8.0)	16 (7.5)
不眠症	0 (0.0)	1 (2.9)	9 (5.1)	10 (4.7)
うつ病	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.9)
自殺念慮	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.9)
幻聴	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
頭を激しくぶっつける	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.5)
ストレス	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
離脱症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
神経系障害	1 (25.0)	21 (60.0)	33 (18.9)	55 (25.7)
傾眠	0 (0.0)	13 (37.1)	7 (4.0)	20 (9.3)
浮動性めまい	1 (25.0)	9 (25.7)	6 (3.4)	16 (7.5)
頭痛	0 (0.0)	1 (2.9)	6 (3.4)	7 (3.3)
糖尿病性ニューロパチー	0 (0.0)	1 (2.9)	3 (1.7)	4 (1.9)
体位性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.7)	3 (1.4)
坐骨神経痛	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.9)
健忘	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
自律神経失調	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
頚髄神経根障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
肘部管症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
労作性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)

表 2.7.4.2-6　有害事象発現状況: 日亜 DPNP P3 試験（LT 期）（3/8）

器官別大分類 基本語	5 mg×2/日 Modal N＝4 n (%)	10 mg×2/日 Modal N＝35 n (%)	15 mg×2/日 Modal N＝175 n (%)	全体 N＝214 n (%)
味覚異常	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.5)
頭部不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
感覚鈍麻	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
肋間神経痛	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.5)
意識消失	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
後頭神経痛	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.5)
失神	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
第７脳神経麻痺	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
眼障害	0 (0.0)	9 (25.7)	54 (30.9)	63 (29.4)
糖尿病網膜症	0 (0.0)	3 (8.6)	22 (12.6)	25 (11.7)
眼乾燥	0 (0.0)	1 (2.9)	5 (2.9)	6 (2.8)
白内障	0 (0.0)	2 (5.7)	3 (1.7)	5 (2.3)
緑内障	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (2.9)	5 (2.3)
網膜出血	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (2.3)	4 (1.9)
眼精疲労	0 (0.0)	1 (2.9)	2 (1.1)	3 (1.4)
眼瞼炎	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (0.6)	2 (0.9)
角膜びらん	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.9)
眼瞼浮腫	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (0.6)	2 (0.9)
角膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.9)
点状角膜炎	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (0.6)	2 (0.9)
網膜血管瘤	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.9)
網膜滲出物	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.9)
眼瞼痙攣	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
脈絡網膜障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
結膜出血	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.5)
アレルギー性結膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
糖尿病性眼筋麻痺	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
眼脂	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
眼の障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
流涙増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
黄斑線維症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
黄斑浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
高眼圧症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
視神経乳頭陥凹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
後嚢部混濁	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
網膜剥離	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
網膜症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
増殖性網膜症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
視力低下	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
視力障害	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.5)
眼球乾燥症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
耳および迷路障害	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (2.9)	5 (2.3)
耳鳴	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.7)	3 (1.4)
メニエール病	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.9)

表 2.7.4.2-6　有害事象発現状況: 日亜 DPNP P3 試験（LT 期）（4/8）

器官別大分類 基本語	5 mg×2/日 Modal N = 4 n (%)	10 mg×2/日 Modal N = 35 n (%)	15 mg×2/日 Modal N = 175 n (%)	全体 N = 214 n (%)
心臓障害	0 (0.0)	2 (5.7)	4 (2.3)	6 (2.8)
不整脈	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.5)
房室ブロック	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
冠動脈疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
心筋梗塞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
動悸	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.5)
心室性期外収縮	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
血管障害	0 (0.0)	7 (20.0)	15 (8.6)	22 (10.3)
高血圧	0 (0.0)	4 (11.4)	6 (3.4)	10 (4.7)
起立性低血圧	0 (0.0)	1 (2.9)	5 (2.9)	6 (2.8)
動脈硬化症	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.9)
内出血	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (0.6)	2 (0.9)
ほてり	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.5)
充血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
末梢動脈閉塞性疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	1 (2.9)	17 (9.7)	18 (8.4)
咳嗽	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.7)	3 (1.4)
口腔咽頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.7)	3 (1.4)
鼻漏	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.7)	3 (1.4)
上気道の炎症	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.7)	3 (1.4)
喘息	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
慢性気管支炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
慢性閉塞性肺疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
肺腫瘤	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
ラ音	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.5)
痰貯留	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
声帯ポリープ	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
胃腸障害	2 (50.0)	11 (31.4)	53 (30.3)	66 (30.8)
下痢	0 (0.0)	3 (8.6)	15 (8.6)	18 (8.4)
便秘	1 (25.0)	3 (8.6)	8 (4.6)	12 (5.6)
胃食道逆流性疾患	0 (0.0)	2 (5.7)	7 (4.0)	9 (4.2)
悪心	1 (25.0)	0 (0.0)	7 (4.0)	8 (3.7)
嘔吐	0 (0.0)	2 (5.7)	4 (2.3)	6 (2.8)
腹部不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (2.3)	4 (1.9)
腹部膨満	1 (25.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	3 (1.4)
上腹部痛	0 (0.0)	1 (2.9)	2 (1.1)	3 (1.4)
小腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.7)	3 (1.4)
胃潰瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.7)	3 (1.4)
胃炎	0 (0.0)	1 (2.9)	2 (1.1)	3 (1.4)
歯痛	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.7)	3 (1.4)
齲歯	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (0.6)	2 (0.9)
消化不良	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.9)
腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.9)
過敏性腸症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.9)
大腸ポリープ	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.9)
歯周病	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.9)
腹痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)

表 2.7.4.2-6　有害事象発現状況: 日亜 DPNP P3 試験（LT 期）（5/8）

器官別大分類 基本語	5 mg×2/日 Modal N＝4 n (%)	10 mg×2/日 Modal N＝35 n (%)	15 mg×2/日 Modal N＝175 n (%)	全体 N＝214 n (%)
口唇炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
大腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
出血性腸憩室	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
口内乾燥	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.5)
心窩部不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
軟便	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
胃ポリープ	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
びらん性胃炎	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
痔核	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
口の感覚鈍麻	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
弛緩歯	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
マロリー・ワイス症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
食道炎	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.5)
急性膵炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
口内炎	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.5)
肝胆道系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (2.9)	5 (2.3)
脂肪肝	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.7)	3 (1.4)
肝障害	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.9)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	7 (20.0)	30 (17.1)	37 (17.3)
湿疹	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (4.0)	7 (3.3)
接触性皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (2.9)	5 (2.3)
そう痒症	0 (0.0)	1 (2.9)	3 (1.7)	4 (1.9)
皮膚炎	0 (0.0)	1 (2.9)	2 (1.1)	3 (1.4)
蕁麻疹	0 (0.0)	2 (5.7)	1 (0.6)	3 (1.4)
円形脱毛症	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.9)
皮膚乾燥	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (0.6)	2 (0.9)
手皮膚炎	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (0.6)	2 (0.9)
過角化	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.9)
掌蹠角皮症	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.9)
発疹	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.9)
乾皮症	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.9)
皮膚嚢腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
紅斑	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.5)
嵌入爪	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
汗疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
爪変色	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
光線過敏性反応	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
痒疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
全身性皮疹	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.5)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	11 (31.4)	52 (29.7)	63 (29.4)
背部痛	0 (0.0)	2 (5.7)	9 (5.1)	11 (5.1)
関節痛	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (5.1)	9 (4.2)
筋痙縮	0 (0.0)	2 (5.7)	4 (2.3)	6 (2.8)
四肢痛	0 (0.0)	1 (2.9)	5 (2.9)	6 (2.8)
変形性脊椎症	0 (0.0)	2 (5.7)	4 (2.3)	6 (2.8)
筋肉痛	0 (0.0)	1 (2.9)	4 (2.3)	5 (2.3)
筋骨格痛	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (2.3)	4 (1.9)

表 2.7.4.2-6　有害事象発現状況: 日亜 DPNP P3 試験（LT 期）(6/8)

器官別大分類 基本語	5 mg×2/日 Modal N = 4 n (%)	10 mg×2/日 Modal N = 35 n (%)	15 mg×2/日 Modal N = 175 n (%)	全体 N = 214 n (%)
関節周囲炎	0 (0.0)	2 (5.7)	2 (1.1)	4 (1.9)
腱鞘炎	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (2.3)	4 (1.9)
椎間板突出	0 (0.0)	1 (2.9)	2 (1.1)	3 (1.4)
頚部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.7)	3 (1.4)
変形性関節症	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.7)	3 (1.4)
弾発指	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.7)	3 (1.4)
関節炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.9)
筋力低下	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.9)
筋骨格硬直	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.9)
骨痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
鼡径部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
四肢不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
筋骨格系胸痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
脊柱管狭窄症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
脊椎すべり症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
滑液嚢腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
腎および尿路障害	0 (0.0)	2 (5.7)	7 (4.0)	9 (4.2)
腎機能障害	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.7)	3 (1.4)
糖尿病性腎症	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.9)
排尿困難	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.5)
ケトン尿	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
腎結石症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
蛋白尿	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.5)
腎嚢胞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
生殖系および乳房障害	0 (0.0)	2 (5.7)	4 (2.3)	6 (2.8)
勃起不全	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (0.6)	2 (0.9)
卵巣嚢胞	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (0.6)	2 (0.9)
良性前立腺肥大症	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.5)
閉経期症状	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
月経障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
卵巣障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (25.0)	16 (45.7)	33 (18.9)	50 (23.4)
末梢性浮腫	1 (25.0)	7 (20.0)	16 (9.1)	24 (11.2)
浮腫	0 (0.0)	3 (8.6)	10 (5.7)	13 (6.1)
顔面浮腫	0 (0.0)	3 (8.6)	2 (1.1)	5 (2.3)
胸痛	0 (0.0)	2 (5.7)	2 (1.1)	4 (1.9)
異常感	0 (0.0)	3 (8.6)	0 (0.0)	3 (1.4)
歩行障害	0 (0.0)	2 (5.7)	1 (0.6)	3 (1.4)
発熱	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.7)	3 (1.4)
疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.9)
悪寒	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
溺死	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
疲労	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.5)
空腹	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.5)
炎症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
倦怠感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
口渇	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.5)

表 2.7.4.2-6　有害事象発現状況: 日亜 DPNP P3 試験（LT 期）（7/8）

器官別大分類 基本語	5 mg×2/日 Modal N＝4 n (%)	10 mg×2/日 Modal N＝35 n (%)	15 mg×2/日 Modal N＝175 n (%)	全体 N＝214 n (%)
臨床検査	1 (25.0)	9 (25.7)	33 (18.9)	43 (20.1)
体重増加	0 (0.0)	5 (14.3)	12 (6.9)	17 (7.9)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0.0)	2 (5.7)	4 (2.3)	6 (2.8)
グリコヘモグロビン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (2.9)	5 (2.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (25.0)	1 (2.9)	1 (0.6)	3 (1.4)
血中トリグリセリド増加	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.7)	3 (1.4)
γ−グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (2.9)	2 (1.1)	3 (1.4)
網状赤血球数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.7)	3 (1.4)
血中クレアチニン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.9)
単球数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
血中重炭酸塩増加	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.5)
血中カリウム増加	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.5)
血圧上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
収縮期血圧上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
Ｃ−反応性蛋白増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
癌胎児性抗原増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
好酸球数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
肝酵素上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
リンパ球数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
好中球数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
好中球数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
血小板数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
尿中蛋白陽性	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.5)
腎機能検査異常	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
体重減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
傷害、中毒および処置合併症	1 (25.0)	12 (34.3)	39 (22.3)	52 (24.3)
挫傷	0 (0.0)	2 (5.7)	7 (4.0)	9 (4.2)
靭帯捻挫	0 (0.0)	3 (8.6)	6 (3.4)	9 (4.2)
肋骨骨折	0 (0.0)	1 (2.9)	6 (3.4)	7 (3.3)
熱傷	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (2.3)	4 (1.9)
節足動物刺傷	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (0.6)	2 (0.9)
剥離骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.9)
転倒	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.9)
仙骨骨折	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (0.6)	2 (0.9)
裂傷	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (0.6)	2 (0.9)
下肢骨折	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (0.6)	2 (0.9)
肉離れ	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.9)
皮膚擦過傷	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (0.6)	2 (0.9)
創傷	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.9)
節足動物咬傷	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.5)
骨挫傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
凍瘡	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
鎖骨骨折	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.5)
顔面損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
大腿骨頚部骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
足骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)

表 2.7.4.2-6　有害事象発現状況: 日亜 DPNP P3 試験（LT 期）（8/8）

器官別大分類 基本語	5 mg×2/日 Modal N＝4 n (%)	10 mg×2/日 Modal N＝35 n (%)	15 mg×2/日 Modal N＝175 n (%)	全体 N＝214 n (%)
体内異物	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.5)
眼内異物	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.5)
凍傷	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.5)
手骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
熱中症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
靱帯損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
靱帯断裂	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
持続性角膜上皮欠損	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
交通事故	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
皮膚創傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
皮下血腫	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.5)
尺骨神経損傷	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
上肢骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)

MedDRA/J version 17.1
Source: 治験総括報告書（DS5565-A-J303［LT 期］）Table 14.3.1-8.J

2)　日亜 PHN P3 試験（LT 期）での有害事象発現状況

日亜 PHN P3 試験(LT 期)で認められた有害事象の発現率とその内訳を表 2.7.4.2-7 に示す。

本試験での有害事象発現率はミロガバリン全体で 85.7%（203/237）であった。

比較的よく見られた(全体での発現率が 5%以上)有害事象とその発現率は、鼻咽頭炎(16.5%)、傾眠（15.2%)、浮動性めまい（11.0%)、体重増加（9.3%)、浮腫（5.9%）であった。これらのうち、ミロガバリンの安全性の評価で重要と考えられる、傾眠、浮動性めまい、体重増加、末梢性浮腫、及び浮腫は、多くが軽度で無治療で消失した。重度の浮動性めまいが 1 名に報告されたが、無治療で消失した。

ミロガバリン全体での重症度ごとの有害事象の発現率(同一被験者で複数の事象が発現した場合は、最も重症度の重いものを集計)は、軽度 62.4%、中等度 19.0%、及び重度 4.2%であり、多くの事象は軽度又は中等度であった。

本試験で死亡は認められなかった。

重篤な有害事象の発現率は、8.4%（20/237）であった。2 名以上の被験者に認められた事象はなく、また、因果関係が関連ありと判定された事象はなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、8.4%（20/237）であった。2 名以上の被験者に認められた事象は、浮動性めまい、傾眠、歩行障害であり、いずれも発現率は 1.3%(3/237)であった。

本試験での肝障害に関連する有害事象の発現状況を 2.1.5.6.4 表 2.7.4.2-7 に、自殺に関連する有害事象の発現状況を 2.1.5.7.4 に記載した。

表 2.7.4.2-7　有害事象発現状況: 日亜 PHN P3 試験（LT 期）（1/7）

器官別大分類 基本語	5 mg×2/日 Modal N = 10 n (%)	10 mg×2/日 Modal N = 42 n (%)	15 mg×2/日 Modal N = 185 n (%)	全体 N = 237 n (%)
有害事象発現被験者	6 (60.0)	41 (97.6)	156 (84.3)	203 (85.7)
感染症および寄生虫症	0 (0.0)	16 (38.1)	66 (35.7)	82 (34.6)
鼻咽頭炎	0 (0.0)	7 (16.7)	32 (17.3)	39 (16.5)
咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (4.3)	8 (3.4)
口腔ヘルペス	0 (0.0)	2 (4.8)	4 (2.2)	6 (2.5)
結膜炎	0 (0.0)	2 (4.8)	3 (1.6)	5 (2.1)
足部白癬	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (2.2)	4 (1.7)
蜂巣炎	0 (0.0)	1 (2.4)	2 (1.1)	3 (1.3)
慢性副鼻腔炎	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.6)	3 (1.3)
インフルエンザ	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.6)	3 (1.3)
気管支炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.8)
膀胱炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.8)
胃腸炎	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (0.5)	2 (0.8)
爪囲炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.8)
上気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.8)
ウイルス性結膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)
眼感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)
毛包炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)
歯肉膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)
歯肉炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)
単純ヘルペス	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)
麦粒腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)
膿痂疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)
爪真菌症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)
眼帯状疱疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)
口腔カンジダ症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)
外耳炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)
急性中耳炎	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (0.4)
慢性中耳炎	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (0.4)
肺炎	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (0.4)
鼻炎	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (0.4)
縫合糸膿瘍	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (0.4)
白癬感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)
癜風	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)
トラコーマ	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (0.4)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (10.0)	3 (7.1)	2 (1.1)	6 (2.5)
乳癌	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)
胃癌	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (0.4)
皮膚血管腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)
肝細胞癌	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
脂漏性角化症	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (0.4)
皮膚乳頭腫	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (0.4)
血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (0.4)
リンパ節炎	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (0.4)

表 2.7.4.2-7　有害事象発現状況: 日亜 PHN P3 試験（LT 期）（2/7）

器官別大分類 基本語	5 mg×2/日 Modal N = 10 n (%)	10 mg×2/日 Modal N = 42 n (%)	15 mg×2/日 Modal N = 185 n (%)	全体 N = 237 n (%)
免疫系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (2.7)	5 (2.1)
季節性アレルギー	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (2.7)	5 (2.1)
代謝および栄養障害	0 (0.0)	2 (4.8)	17 (9.2)	19 (8.0)
糖尿病	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.6)	3 (1.3)
食欲減退	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.8)
脱水	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.8)
脂質異常症	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.8)
高脂血症	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.8)
食欲亢進	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (0.5)	2 (0.8)
異常体重増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)
痛風	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)
高血糖	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (0.4)
高尿酸血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)
低ナトリウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)
低蛋白血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)
精神障害	0 (0.0)	2 (4.8)	9 (4.9)	11 (4.6)
不眠症	0 (0.0)	1 (2.4)	7 (3.8)	8 (3.4)
適応障害	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (0.4)
不安	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (0.4)
解離性障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)
離脱症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)
神経系障害	1 (10.0)	23 (54.8)	47 (25.4)	71 (30.0)
傾眠	1 (10.0)	17 (40.5)	18 (9.7)	36 (15.2)
浮動性めまい	1 (10.0)	9 (21.4)	16 (8.6)	26 (11.0)
頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (2.7)	5 (2.1)
頚腕症候群	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (0.5)	2 (0.8)
体位性めまい	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (0.5)	2 (0.8)
感覚鈍麻	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.8)
灼熱感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)
脳梗塞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)
味覚異常	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)
企図振戦	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)
嗜眠	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)
もやもや病	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)
神経痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)
坐骨神経痛	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (0.4)
一過性脳虚血発作	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)
振戦	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)
眼障害	2 (20.0)	7 (16.7)	34 (18.4)	43 (18.1)
眼精疲労	0 (0.0)	2 (4.8)	3 (1.6)	5 (2.1)
白内障	0 (0.0)	1 (2.4)	4 (2.2)	5 (2.1)
網膜出血	0 (0.0)	1 (2.4)	4 (2.2)	5 (2.1)
眼乾燥	0 (0.0)	1 (2.4)	3 (1.6)	4 (1.7)
眼瞼炎	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.6)	3 (1.3)
結膜出血	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (0.5)	2 (0.8)
眼瞼浮腫	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (0.5)	2 (0.8)
虹彩炎	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (0.5)	2 (0.8)

表 2.7.4.2-7　有害事象発現状況: 日亜 PHN P3 試験（LT 期）(3/7)

器官別大分類 基本語	5 mg×2/日 Modal N = 10 n (%)	10 mg×2/日 Modal N = 42 n (%)	15 mg×2/日 Modal N = 185 n (%)	全体 N = 237 n (%)
角膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.8)
網膜静脈閉塞	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (0.8)
視力低下	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.8)
加齢黄斑変性	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)
霰粒腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)
角膜血管新生	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)
角膜混濁	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)
角膜瘢痕	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)
緑内障	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)
眼内血腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)
近視	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)
眼充血	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
視神経乳頭出血	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (0.4)
瞼裂斑	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)
後嚢部混濁	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)
翼状片	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)
点状角膜炎	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (0.4)
屈折障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)
網膜裂孔	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)
潰瘍性角膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)
霧視	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (0.4)
視力障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)
硝子体変性	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)
硝子体浮遊物	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)
硝子体混濁	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)
耳および迷路障害	0 (0.0)	3 (7.1)	5 (2.7)	8 (3.4)
回転性めまい	0 (0.0)	2 (4.8)	2 (1.1)	4 (1.7)
耳鳴	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.8)
感音性難聴	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)
耳不快感	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (0.4)
聴覚障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)
心臓障害	0 (0.0)	4 (9.5)	2 (1.1)	6 (2.5)
急性心筋梗塞	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (0.4)
心房細動	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (0.4)
心房粗動	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (0.4)
心筋虚血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)
動悸	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)
洞性徐脈	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (0.4)
血管障害	0 (0.0)	2 (4.8)	4 (2.2)	6 (2.5)
高血圧	0 (0.0)	1 (2.4)	3 (1.6)	4 (1.7)
血腫	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (0.4)
起立性低血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)

表 2.7.4.2-7　有害事象発現状況: 日亜 PHN P3 試験（LT 期）（4/7）

器官別大分類 基本語	5 mg×2/日 Modal N = 10 n (%)	10 mg×2/日 Modal N = 42 n (%)	15 mg×2/日 Modal N = 185 n (%)	全体 N = 237 n (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	2 (4.8)	12 (6.5)	14 (5.9)
上気道の炎症	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (2.7)	5 (2.1)
アレルギー性鼻炎	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (0.5)	2 (0.8)
喘息	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)
慢性気管支炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)
慢性閉塞性肺疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)
呼吸困難	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)
喀血	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (0.4)
鼻茸	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)
肺臓炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)
いびき	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)
胃腸障害	0 (0.0)	8 (19.0)	48 (25.9)	56 (23.6)
便秘	0 (0.0)	1 (2.4)	10 (5.4)	11 (4.6)
悪心	0 (0.0)	1 (2.4)	7 (3.8)	8 (3.4)
上腹部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (2.7)	5 (2.1)
下痢	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (2.7)	5 (2.1)
腹部膨満	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (2.2)	4 (1.7)
齲歯	0 (0.0)	1 (2.4)	3 (1.6)	4 (1.7)
口内乾燥	0 (0.0)	1 (2.4)	3 (1.6)	4 (1.7)
腹部不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.6)	3 (1.3)
消化不良	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.6)	3 (1.3)
嘔吐	0 (0.0)	1 (2.4)	2 (1.1)	3 (1.3)
口唇炎	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (0.5)	2 (0.8)
慢性胃炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.8)
胃炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.8)
胃食道逆流性疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.8)
歯痛	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.8)
排便障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)
軟便	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)
胃潰瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)
出血性胃潰瘍	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (0.4)
びらん性胃炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)
歯肉出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)
痔核	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)
ひだ舌	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (0.4)
口内炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)
肝胆道系障害	0 (0.0)	1 (2.4)	6 (3.2)	7 (3.0)
肝機能異常	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (2.2)	4 (1.7)
胆石症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)
肝嚢胞	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (0.4)
肝腫瘤	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)
脂肪肝	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)

表 2.7.4.2-7　有害事象発現状況: 日亜 PHN P3 試験（LT 期）（5/7）

器官別大分類 基本語	5 mg×2/日 Modal N = 10 n (%)	10 mg×2/日 Modal N = 42 n (%)	15 mg×2/日 Modal N = 185 n (%)	全体 N = 237 n (%)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	6 (14.3)	28 (15.1)	34 (14.3)
湿疹	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (4.3)	8 (3.4)
蕁麻疹	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (2.7)	5 (2.1)
皮膚炎	0 (0.0)	2 (4.8)	2 (1.1)	4 (1.7)
接触性皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.6)	3 (1.3)
皮脂欠乏性湿疹	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.6)	3 (1.3)
そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.6)	3 (1.3)
汗疹	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.8)
発疹	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (0.5)	2 (0.8)
ざ瘡	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (0.4)
水疱	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)
アレルギー性皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)
皮膚乾燥	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (0.4)
紅斑	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (0.4)
全身性そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)
丘疹性皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)
慢性蕁麻疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	7 (16.7)	26 (14.1)	33 (13.9)
背部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (4.9)	9 (3.8)
変形性関節症	0 (0.0)	3 (7.1)	3 (1.6)	6 (2.5)
関節痛	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (2.2)	4 (1.7)
筋痙縮	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.6)	3 (1.3)
関節周囲炎	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.6)	3 (1.3)
関節障害	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.8)
筋骨格硬直	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (0.5)	2 (0.8)
筋膜疼痛症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.8)
四肢痛	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.8)
骨痛	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (0.4)
椎間板突出	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)
関節硬直	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)
腰部脊柱管狭窄症	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (0.4)
筋サルコイドーシス	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (0.4)
筋骨格痛	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (0.4)
頚部腫瘤	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)
シェーグレン症候群	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (0.4)
腱石灰化	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)
狭窄性腱鞘炎	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (0.4)
弾発指	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)
腎および尿路障害	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (3.2)	6 (2.5)
血尿	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.8)
排尿困難	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)
膜性糸球体腎炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)
糖尿	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)
腹圧性尿失禁	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)

表 2.7.4.2-7　有害事象発現状況: 日亜 PHN P3 試験（LT 期）（6/7）

器官別大分類 基本語	5 mg×2/日 Modal N = 10 n (%)	10 mg×2/日 Modal N = 42 n (%)	15 mg×2/日 Modal N = 185 n (%)	全体 N = 237 n (%)
生殖系および乳房障害	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (2.7)	5 (2.1)
良性前立腺肥大症	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.6)	3 (1.3)
勃起不全	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)
子宮線維症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (30.0)	17 (40.5)	23 (12.4)	43 (18.1)
浮腫	1 (10.0)	5 (11.9)	8 (4.3)	14 (5.9)
末梢性浮腫	0 (0.0)	4 (9.5)	7 (3.8)	11 (4.6)
歩行障害	1 (10.0)	2 (4.8)	2 (1.1)	5 (2.1)
異常感	0 (0.0)	2 (4.8)	2 (1.1)	4 (1.7)
口渇	0 (0.0)	1 (2.4)	2 (1.1)	3 (1.3)
疲労	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (0.5)	2 (0.8)
炎症	0 (0.0)	2 (4.8)	0 (0.0)	2 (0.8)
倦怠感	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.8)
慢性疲労症候群	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (0.4)
顔面浮腫	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
肉芽腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)
発熱	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)
臨床検査	0 (0.0)	8 (19.0)	40 (21.6)	48 (20.3)
体重増加	0 (0.0)	4 (9.5)	18 (9.7)	22 (9.3)
血中トリグリセリド増加	0 (0.0)	1 (2.4)	5 (2.7)	6 (2.5)
血中カリウム増加	0 (0.0)	1 (2.4)	4 (2.2)	5 (2.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (2.4)	3 (1.6)	4 (1.7)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0.0)	1 (2.4)	3 (1.6)	4 (1.7)
肝酵素上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.6)	3 (1.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.8)
血中乳酸脱水素酵素増加	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (0.5)	2 (0.8)
血圧上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.8)
Ｃ－反応性蛋白増加	0 (0.0)	2 (4.8)	0 (0.0)	2 (0.8)
好中球数減少	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (0.5)	2 (0.8)
血中ビリルビン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)
血中ブドウ糖変動	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)
血中ブドウ糖増加	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (0.4)
尿中血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)
ヘモグロビン減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)
肝機能検査異常	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)
尿中ビリルビン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)
尿中白血球陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)

表 2.7.4.2-7　有害事象発現状況: 日亜 PHN P3 試験（LT 期）（7/7）

器官別大分類 基本語	5 mg×2/日 Modal N = 10 n (%)	10 mg×2/日 Modal N = 42 n (%)	15 mg×2/日 Modal N = 185 n (%)	全体 N = 237 n (%)
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0)	5 (11.9)	23 (12.4)	28 (11.8)
節足動物咬傷	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (2.2)	4 (1.7)
挫傷	0 (0.0)	1 (2.4)	3 (1.6)	4 (1.7)
転倒	0 (0.0)	2 (4.8)	2 (1.1)	4 (1.7)
靭帯捻挫	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (2.2)	4 (1.7)
節足動物刺傷	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (0.5)	2 (0.8)
皮膚擦過傷	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (0.5)	2 (0.8)
熱傷	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.8)
凍瘡	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (0.4)
ダンピング症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)
擦過傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)
大腿骨骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)
足骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)
骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)
損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)
角膜損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)
裂傷	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (0.4)
下肢骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)
肋骨骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)
交通事故	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)
脊椎圧迫骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)
脛骨骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)
外科および内科処置	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.8)
大腸ポリープ切除	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)
鼻ポリープ切除	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)

MedDRA/J version 17.1
Source: 治験総括報告書（DS5565-A-J304［LT 期］）Table 14.3.1-8.J

2.1.1.5.2　長期投与時の時期別有害事象発現率

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）での時期別有害事象新規発現率（同一被験者で本事象が複数回発現した場合は初発時期で集計）とその内訳を表 2.7.4.7-10 に、その抜粋を表 2.7.4.2-8 に示す。

時期別の新規の有害事象発現率は、3 ヵ月未満で 65.4%（295/451）、3 ヵ月以上 6 ヵ月未満で 13.3%（60/451）、6 ヵ月以上 9 ヵ月未満で 6.2%（28/451）、9 ヵ月以上 12 ヵ月未満で 2.4%（11/451）、12 ヵ月以上で 0.9%（4/451）であった。3 ヵ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。

ミロガバリンの比較的よく見られた有害事象のうち、傾眠及び浮動性めまいについて、3 ヵ月未満での発現率はそれぞれ 10.6%、7.1%であり、それ以外の期間よりも高値であった。当該期間での発現被験者数はそれぞれ 48 名、32 名であり、全期間合計の 56 名、42 名のうちの大部分（8 割程度）が発現し、それ以降は少数ながら新規発現が認められた。体重増加、末梢性浮腫、及び浮腫について、3 ヵ月未満での発現率はそれぞれ 4.2%、4.0%、3.8%であり、それ以外の期間よりも高く、3 ヵ月以降は少数ながら新規発現が認められた。上記以外の個別の有害事象で、長期間の投与によって明らかに新規発現が増加する事象は認められなかった。

表 2.7.4.2-8　時期別有害事象新規発現状況: 日亜 DPNP/PHN P3 試験（LT 期）

	全期間合計	3 ヵ月未満	3 ヵ月以上 6 ヵ月未満	6 ヵ月以上 9 ヵ月未満	9 ヵ月以上 12 ヵ月未満	12 ヵ月以上
安全性解析対象被験者数	451					
有害事象	398 (88.2)	295 (65.4)	60 (13.3)	28 (6.2)	11 (2.4)	4 (0.9)
死亡	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な有害事象	44 (9.8)	18 (4.0)	8 (1.8)	11 (2.4)	5 (1.1)	2 (0.4)
中止に至る有害事象	47 (10.4)	30 (6.7)	6 (1.3)	9 (2.0)	2 (0.4)	0 (0.0)
個々の有害事象の発現状況 [a,b]						
鼻咽頭炎	97 (21.5)	33 (7.3)	21 (4.7)	15 (3.3)	21 (4.7)	7 (1.6)
傾眠	56 (12.4)	48 (10.6)	6 (1.3)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
浮動性めまい	42 (9.3)	32 (7.1)	5 (1.1)	4 (0.9)	1 (0.2)	0 (0.0)
体重増加	39 (8.6)	19 (4.2)	8 (1.8)	7 (1.6)	5 (1.1)	0 (0.0)
末梢性浮腫	35 (7.8)	18 (4.0)	8 (1.8)	7 (1.6)	2 (0.4)	0 (0.0)
浮腫	27 (6.0)	17 (3.8)	7 (1.6)	3 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)

n (%)
%は安全性解析対象被験者数を分母とし、当該期間で 1 つ以上の有害事象を発現した被験者の割合として算出
a: ミロガバリン全体での発現率が 6%以上の有害事象を抜粋
b: MedDRA/J version 17.1
Source: ISS Table 14.3.1.25D より作成

2.1.1.6　漸増期での有害事象の発現率

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。

漸増期を含む投与期間である、治験薬投与開始後 2 週間未満での、日亜 DPNP/PHN P3 試験（DB 期）での有害事象発現率とその内訳を表 2.7.4.2-9 に示す。

有害事象の発現率は、プラセボ群 17.5%（111/633）、15 mg × 1／日群 21.5%（68/316）、10 mg × 2／日群 28.3%（90/318）、15 mg × 2／日群 33.1%（106/320）であり、発現率は 1 日投与量に依存して高値を示した。

当該期間で比較的よく見られた（いずれかの投与群での発現率が 1%以上）有害事象とその発現率は、傾眠（プラセボ群 2.7%、15 mg × 1／日群 4.7%、10 mg × 2／日群 10.4%、15 mg × 2／日群 12.8%、以下同順）、浮動性めまい（1.4%、2.5%、6.3%、7.2%）、鼻咽頭炎（1.6%、1.3%、1.6%、2.8%）、末梢性浮腫（0.0%、0.0%、0.9%、1.3%）、及び浮腫（0.0%、0.0%、1.3%、0.0%）であった。このうち、傾眠及び浮動性めまいの発現率は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。ただし、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。

表 2.7.4.2-9　治験薬投与開始後 2 週間未満での有害事象発現状況:
日亜 DPNP/PHN P3 試験（DB 期）

基本語	プラセボ群 N = 633 n (%)	ミロガバリン 15 mg×1/日群 N = 316 n (%)	ミロガバリン 10 mg×2/日群 N = 318 n (%)	ミロガバリン 15 mg×2/日群 N = 320 n (%)	ミロガバリン 全体 N = 954 n (%)
有害事象発現被験者	111 (17.5)	68 (21.5)	90 (28.3)	106 (33.1)	264 (27.7)
傾眠	17 (2.7)	15 (4.7)	33 (10.4)	41 (12.8)	89 (9.3)
浮動性めまい	9 (1.4)	8 (2.5)	20 (6.3)	23 (7.2)	51 (5.3)
鼻咽頭炎	10 (1.6)	4 (1.3)	5 (1.6)	9 (2.8)	18 (1.9)
末梢性浮腫	0	0	3 (0.9)	4 (1.3)	7 (0.7)
便秘	5 (0.8)	1 (0.3)	2 (0.6)	2 (0.6)	5 (0.5)
浮腫	0	0	4 (1.3)	0	4 (0.4)
背部痛	3 (0.5)	0	2 (0.6)	1 (0.3)	3 (0.3)
体重増加	0	2 (0.6)	0	1 (0.3)	3 (0.3)
糖尿病性ニューロパチー	0	2 (0.6)	0	1 (0.3)	3 (0.3)
関節痛	2 (0.3)	1 (0.3)	1 (-0.3)	1 (0.3)	3 (0.3)

全投与期間でのミロガバリン全体での発現率が 2%以上の有害事象を抜粋
%は、安全性解析対象集団のうち、治験薬投与開始後 2 週間未満で 1 事象以上の有害事象を発現した被験者の割合として算出
MedDRA/J version 17.1
Source: ISS Table 14.3.1.25A より作成

2.1.2　死亡

安全性を評価したすべての試験での転帰が死亡の有害事象の概要を対象疾患ごとに本項に示す。

2.1.2.1　末梢性神経障害性疼痛患者を対象とした試験での転帰が死亡の有害事象

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、日亜 PHN P3 試験、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）で死亡はミロガバリン群の6名（うち2名は後観察期終了後に発現し有害事象として取り扱わなかった）で報告され、プラセボ群とプレガバリン群では報告されなかった。

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の転帰が死亡の有害事象の一覧を表 2.7.4.2-10 に示す。各事象の詳細を表 2.7.4.7-11 に示し、被験者の経過の概略を 2.7.6-別添に示す。日亜 PHN P3 試験（DB 期）、米国 DPNP P2 試験、及び日本 DPNP/PHN 腎機能障害安全性試験では死亡は認められなかった。

日亜 DPNP P3 試験（DB 期）ではミロガバリン 10 mg × 2／日群の2名に死亡と溺死が報告された。死亡が報告された被験者は重大な心疾患の既往を有し、投与 39 日目に病気の徴候はなくベッドで発見され、死因は不明、治験薬との因果関係は関連なしと判定された。溺死した被験者は投与 50 日目に自宅の浴槽で発見された。本被験者に血管系疾患や精神神経症状は存在せず、治験薬との因果関係を関連なしと判定した根拠として冬季の浴室の温度変化による何らかの事象の発現が可能性としてあげられた。

日亜 DPNP P3 試験（LT 期）では 15 mg × 2／日 Modal で投与 250 日目（LT 期の投与開始 154 日目）の溺死が報告された。本被験者の死因は急性心疾患による溺死とされたが、治験担当医師は有害事象名を溺死と判断し、治験薬が神経系に作用することから治験薬との因果関係を関連ありと判定した。日亜 PHN P3 試験（LT 期）では 15 mg × 2／日 Modal で投与 371 日目（LT 期の 272 日間投与の後観察期終了後［投与終了 42 日目］）に1名が自殺既遂により死亡し、治験薬との因果関係は関連なしと判定された。

日亜 DPNP P2 試験では2名が自殺既遂により死亡した。自殺既遂は、ミロガバリン 10 mg × 2／日群の1名は投与 37 日目、ミロガバリン 5 mg × 2／日群の1名は 51 日間投与の後観察期終了後（投与終了 18 日目）に報告された。いずれの事象も治験薬との因果関係は関連なしと判定された。

表 2.7.4.2-10　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の転帰が死亡の有害事象の一覧

有害事象名 (MedDRA 基本語)	治験薬との 因果関係	投与群	被験者番号 実施地域	年齢 性別
日亜 DPNP P3 試験（DB 期）				
死亡	関連なし	10 mg × 2／日群	002* 台湾	60 歳 女性
溺死	関連なし	10 mg × 2／日群	003* 日本	75 歳 男性
日亜 DPNP P3 試験（LT 期）				
溺死	関連あり	DB 期プラセボ群→ 15 mg × 2／日 Modal	004* 日本	68 歳 女性
日亜 PHN P3 試験（LT 期）				
自殺既遂 [a]	関連なし	DB 期 15 mg × 1／日群→ 15 mg × 2／日 Modal	005* 韓国	74 歳 男性
日亜 DPNP P2 試験				
自殺既遂	関連なし	10 mg × 2／日群	006* 日本	53 歳 男性
自殺既遂 [a]	関連なし	5 mg × 2／日群	007* 日本	61 歳 男性

MedDRA/J version 17.1
a: 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
Source: 治験総括報告書（DS5565-A-J303［DB 期］）Table 14.3.2-3.J、Appendix 16.2.4-1、（DS5565-A-J304［LT 期］）Appendix 16.2.4-1、（DS5565-A-J202）Table 15.3.2-4、Table 15.3.3 から作成

2.1.2.2　線維筋痛症患者を対象とした試験での転帰が死亡の有害事象

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、転帰が死亡の有害事象はミロガバリン群の 6 名で報告され、プラセボ群とプレガバリン群では報告されなかった。

線維筋痛症患者を対象とした試験のミロガバリン群での転帰が死亡の有害事象の一覧を表 2.7.4.2-11 に示す。各事象の詳細を欧米 FM P3_3 試験は表 2.7.4.7-11 に、欧米 FM 長期安全性試験は表 2.7.4.7-12 に示す。

欧米 FM P3_3 試験ではミロガバリン 15 mg × 1／日群の 1 名が投与 36 日目に心拡大により死亡し、治験薬との因果関係は関連なしと判定された（詳細は 5.3.5.4-3 の 14.3.3）。欧米 FM 長期安全性試験では 5 名の死亡が報告され、事象は肺塞栓症（15 mg × 1／日 Modal、投与 32 日目に発現）、うっ血性心不全（15 mg × 1／日 Modal、投与 56 日目に発現）、心筋梗塞（15 mg × 1／日 Modal、投与 358 日目に発現）、死亡（死因不明、15 mg × 2／日 Modal、投与 321 日目に発現）、第 3 度熱傷（15 mg × 2／日 Modal、投与 48 日目に発現）であり、いずれも治験薬との因果関係は関連なしと判定された。欧米 FM P3_1 試験、欧米 FM P3_2 試験、及び欧米 FM 腎機能障害安全性試験では死亡は認められなかった。

＊新薬承認情報提供時に置換

表 2.7.4.2-11　線維筋痛症患者を対象とした試験のミロガバリン群での転帰が死亡の有害事象の一覧

有害事象名 (MedDRA 基本語)	治験薬との 因果関係	投与群	被験者番号 実施地域	年齢 性別
欧米FM P3 3 試験				
心拡大	関連なし	15 mg × 1／日群	008* 欧米	53 歳 男性
欧米FM 長期安全性試験				
肺塞栓症	関連なし	DB 期プラセボ群→ 15 mg × 1／日 Modal	009* 欧米	62 歳 女性
うっ血性心不全	関連なし	15 mg × 1／日 Modal (新規群)	010* 欧米	70 歳 男性
心筋梗塞	関連なし	15 mg × 1／日 Modal (新規群)	011* 欧米	57 歳 男性
死亡	関連なし	DB 期 15 mg × 1／日群→ 15 mg × 2／日 Modal	012* 欧米	57 歳 男性
第 3 度熱傷	関連なし	DB 期 15 mg × 1／日群→ 15 mg × 2／日 Modal	013* 欧米	56 歳 男性

MedDRA/J version 17.1
Source: 治験総括報告書（DS5565-A-E311）Table 14.3.2-1、（DS5565-A-E312）Table 14.3.2.1.1 から作成

2.1.2.3　臨床薬理試験での転帰が死亡の有害事象

臨床薬理試験 19 試験では有害事象により 1 名の死亡が認められた。臨床薬理試験での転帰が死亡の有害事象の一覧を表 2.7.4.2-12 に示す。

欧州腎機能障害 PK 試験で重度腎機能障害群 8 名中 1 名が急性心筋梗塞により死亡した。ミロガバリン 5 mg を単回経口投与 10 日後に発現し、治験薬との因果関係は関連なしと判定された。

表 2.7.4.2-12　臨床薬理試験での転帰が死亡の有害事象の一覧

有害事象名 (MedDRA 基本語)	治験薬との 因果関係	投与群	被験者番号 実施地域	年齢 性別
欧州腎機能障害PK試験				
急性心筋梗塞	関連なし	重度腎機能障害群	014* 欧州	67 歳 男性

MedDRA/J version 17.1
Source: 治験総括報告書（DS5565-A-E106）Table 15.3.2-1 から作成

2.1.3　その他の重篤な有害事象

安全性を評価したすべての試験での、その他の重篤な有害事象の発現状況を以下に示す（発現率には転帰が死亡の事象を含む）。

1)　日亜 DPNP P3 試験（DB 期）での、その他の重篤な有害事象

日亜 DPNP P3 試験（DB 期）での、その他の重篤な有害事象の発現状況を表 2.7.4.1-13 に、その詳細を表 2.7.4.7-13 に示す。また、被験者の経過の概略を 2.7.6–別添に示す。

＊新薬承認情報提供時に置換

日亜 DPNP P3 試験（DB 期）での、その他の重篤な有害事象の発現率は、プラセボ群 3.3%（11/330）、ミロガバリン 15 mg × 1／日群 2.4%（4/164）、10 mg × 2／日群 4.8%（8/165）、及び 15 mg × 2／日群 6.7%（11/165）であった。特定の事象で発現被験者数が多くなる傾向は認められなかった。

因果関係ありと判定された重篤な有害事象の発現率は、プラセボ群 0.3%（1/330）、ミロガバリン 15 mg × 1／日群 0.0%（0/164）、10 mg × 2／日群 1.2%（2/165）、及び 15 mg × 2／日群 1.2%（2/165）であった。発現した事象は、プラセボ群では胆管炎、10 mg × 2／日群では意識消失及び浮腫、15 mg × 2／日群では複視、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であった（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は同一被験者に発現）。

表 2.7.4.2-13　その他の重篤な有害事象の発現状況: 日亜 DPNP P3 試験（DB 期）（1/2）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 N = 330 n (%)	ミロガバリン 15 mg×1/日群 N = 164 n (%)	ミロガバリン 10 mg×2/日群 N = 165 n (%)	ミロガバリン 15 mg×2/日群 N = 165 n (%)
発現被験者数	11 (3.3)	4 (2.4)	8 (4.8)	11 (6.7)
感染症および寄生虫症	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	2 (1.2)
気管支炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
腎周囲膿瘍	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性腎盂腎炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
皮下組織膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
肝細胞癌	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺の悪性新生物	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
代謝および栄養障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
糖尿病	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
神経系障害	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	2 (1.2)
脳梗塞	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ラクナ梗塞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
意識消失	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
くも膜下出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
眼障害	1 (0.3)	3 (1.8)	1 (0.6)	1 (0.6)
複視	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.6)
白内障	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
糖尿病網膜症	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
緑内障	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
硝子体出血	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
心臓障害	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
急性心筋梗塞	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
狭心症	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
第二度房室ブロック	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
肺障害	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気胸	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)

表 2.7.4.2-13　その他の重篤な有害事象の発現状況: 日亜 DPNP P3 試験（DB 期）（2/2）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 N = 330 n (%)	ミロガバリン 15 mg×1/日群 N = 164 n (%)	ミロガバリン 10 mg×2/日群 N = 165 n (%)	ミロガバリン 15 mg×2/日群 N = 165 n (%)
胃腸障害	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
穿孔性十二指腸潰瘍	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝胆道系障害	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胆管炎	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
糖尿病性足病変	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
良性前立腺肥大症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.8)	0 (0.0)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
溺死	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
臨床検査	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.3)	1 (0.6)	0 (0.0)	2 (1.2)
第 3 度熱傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
粉砕骨折	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
手骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
上腕骨骨折	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA/J version 17.1
Source: 治験総括報告書（DS5565-A-J303［DB 期］）Table 14.3.2-19.J から作成

2)　日亜 DPNP P3 試験（LT 期）での、その他の重篤な有害事象

日亜 DPNP P3 試験（LT 期）での、その他の重篤な有害事象の発現状況を表 2.7.4.2-14 に、その詳細を表 2.7.4.7-13 に示す。また、被験者の経過の概略を 2.7.6–別添に示す。

日亜 DPNP P3 試験（LT 期）での、その他の重篤な有害事象の発現率は、ミロガバリン全体で 11.2% (24/214) であった。10 mg × 2／日 Modal では 11.4% (4/35)、及び 15 mg × 2／日 Modal では 10.9%（19/175）であり、Modal 間で明らかな違いは認められなかった。

因果関係ありと判定された重篤な有害事象は、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であり、いずれも各 1 名に認められた。

表 2.7.4.2-14　その他の重篤な有害事象の発現状況: 日亜 DPNP P3 試験（LT 期）

器官別大分類 基本語	5 mg×2/日 Modal N = 4 n (%)	10 mg×2/日 Modal N = 35 n (%)	15 mg×2/日 Modal N = 175 n (%)	全体 N = 214 n (%)
発現被験者数	1 (25.0)	4 (11.4)	19 (10.9)	24 (11.2)
感染症および寄生虫症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
尿路感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.9)
結腸癌	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
膵癌	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
代謝および栄養障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
糖尿病性ケトアシドーシス	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
神経系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
第 7 脳神経麻痺	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
眼障害	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (2.3)	4 (1.9)
白内障	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
緑内障	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
黄斑浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
網膜剥離	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
心臓障害	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.9)
冠動脈疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
心筋梗塞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
血管障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
末梢動脈閉塞性疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
胃腸障害	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.7)	3 (1.4)
出血性腸憩室	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
胃食道逆流性疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
急性膵炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
生殖系および乳房障害	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (0.6)	2 (0.9)
卵巣嚢胞	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (0.6)	2 (0.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
溺死	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
臨床検査	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
傷害、中毒および処置合併症	1 (25.0)	3 (8.6)	4 (2.3)	8 (3.7)
鎖骨骨折	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.5)
大腿骨頚部骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
仙骨骨折	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.5)
手骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
靭帯断裂	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
下肢骨折	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.5)
肋骨骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
交通事故	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
尺骨神経損傷	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)

MedDRA/J version 17.1
Source: 治験総括報告書（DS5565-A-J303［LT 期］）Table 14.3.2-10.J から作成

3)　日亜 PHN P3 試験（DB 期）での、その他の重篤な有害事象

日亜 PHN P3 試験（DB 期）での、その他の重篤な有害事象の発現状況を表 2.7.4.2-15 に、その詳細を表 2.7.4.7-13 に示す。また、被験者の経過の概略を 2.7.6–別添に示す。

日亜PHN P3試験(DB期)での、その他の重篤な有害事象の発現率は、プラセボ群1.7%(5/303)、ミロガバリン 15 mg × 1／日群 3.3%（5/152）、10 mg × 2／日群 1.3%（2/153）、及び 15 mg × 2／日群 1.9%（3/155）であった。特定の事象で発現被験者数が多くなる傾向は認められず、また、因果関係ありと判定された事象も認められなかった。

表 2.7.4.2-15　その他の重篤な有害事象の発現状況: 日亜 PHN P3 試験（DB 期）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 N = 303 n (%)	ミロガバリン 15 mg×1/日群 N = 152 n (%)	ミロガバリン 10 mg×2/日群 N = 153 n (%)	ミロガバリン 15 mg×2/日群 N = 155 n (%)
発現被験者数	5 (1.7)	5 (3.3)	2 (1.3)	3 (1.9)
感染症および寄生虫症	0 (0.0)	2 (1.3)	1 (0.7)	0 (0.0)
蜂巣炎	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
インフルエンザ	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
肺炎	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿路感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸管腺腫	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
前立腺癌	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
意識変容状態	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
耳および迷路障害	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
メニエール病	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心臓障害	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性心筋梗塞	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
鼡径ヘルニア	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
発熱	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
臨床検査	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
心電図変化	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.3)	3 (2.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
大腿骨骨折	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
靭帯捻挫	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
橈骨骨折	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肋骨骨折	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA/J version 17.1
Source: 治験総括報告書（DS5565-A-J304［DB 期］）Table 14.3.2-19.J から作成

4)　日亜 PHN P3 試験（LT 期）での、その他の重篤な有害事象

日亜 PHN P3 試験（LT 期）での、その他の重篤な有害事象の発現状況を表 2.7.4.2-16 に、その詳細を表 2.7.4.7-13 に示す。また、被験者の経過の概略を 2.7.6–別添に示す。

日亜 PHN P3 試験（LT 期）での、その他の重篤な有害事象の発現率は、ミロガバリン全体で 8.4%（20/237）であった。10 mg × 2／日 Modal では 16.7%（7/42）、及び 15 mg × 2／日 Modal では 6.5%（12/185）であり、Modal 間で明らかな違いは認められなかった。いずれの事象も発現被験者数は 1 名であり、また、因果関係ありと判定された事象も認められなかった。

表 2.7.4.2-16　その他の重篤な有害事象の発現状況: 日亜 PHN P3 試験（LT 期）

器官別大分類 基本語	5 mg×2/日 Modal N = 10 n (%)	10 mg×2/日 Modal N = 42 n (%)	15 mg×2/日 Modal N = 185 n (%)	全体 N = 237 n (%)
発現被験者数	1 (10.0)	7 (16.7)	12 (6.5)	20 (8.4)
感染症および寄生虫症	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (0.5)	2 (0.8)
蜂巣炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)
肺炎	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (0.4)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (10.0)	1 (2.4)	1 (0.5)	3 (1.3)
乳癌	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)
胃癌	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (0.4)
肝細胞癌	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
代謝および栄養障害	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (0.4)
高血糖	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (0.4)
精神障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)
解離性障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)
神経系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)
一過性脳虚血発作	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)
心臓障害	0 (0.0)	2 (4.8)	1 (0.5)	3 (1.3)
急性心筋梗塞	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (0.4)
心房細動	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (0.4)
心筋虚血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)
胃腸障害	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (0.5)	2 (0.8)
便秘	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)
出血性胃潰瘍	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (0.4)
生殖系および乳房障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)
子宮線維症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0)	1 (2.4)	3 (1.6)	4 (1.7)
大腿骨骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)
裂傷	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (0.4)
下肢骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)
交通事故	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)
外科および内科処置	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.8)
大腸ポリープ切除	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)
鼻ポリープ切除	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)

MedDRA/J version 17.1
Source: 治験総括報告書（DS5565-A-J304［LT 期］）Table 14.3.2-10.J から作成

5)　日本 DPNP/PHN 腎機能障害安全性試験での、その他の重篤な有害事象

日本 DPNP/PHN 腎機能障害安全性試験での、その他の重篤な有害事象の発現状況を表 2.7.4.2-17 に、その詳細を表 2.7.4.7-15-1～2 に示す。また、被験者の経過の概略を 2.7.6–別添に示す。

日本 DPNP/PHN 腎機能障害安全性試験での、その他の重篤な有害事象は、中等度腎機能障害患者群 30 名中 1 名に認められた狭心症のみであり、治験薬との因果関係は否定された。

表 2.7.4.2-17　その他の重篤な有害事象の発現状況:
日本 DPNP/PHN 腎機能障害安全性試験

器官別大分類 基本語	中等度腎機能障害患者群 (CLcr: 30～59 mL/min) N = 30 n (%)	重度腎機能障害患者群 (CLcr: 15～29 mL/min) N = 5 n (%)
発現被験者数	1 (3.3)	0 (0.0)
心臓障害	1 (3.3)	0 (0.0)
狭心症	1 (3.3)	0 (0.0)

MedDRA/J version 17.1
Source: 治験総括報告書（DS5565-A-J313）Table 14.3.2-13.J から作成

6)　日亜 DPNP P2 試験での、重篤な有害事象

日亜 DPNP P2 試験での重篤な有害事象の発現状況を表 2.7.4.2-18 に、その詳細を表 2.7.4.7-13 に示す。また、被験者の経過の概略を 2.7.6–別添に示す。

日亜 DPNP P2 試験での重篤な有害事象の発現率は、プラセボ群 3.4%（3/88）、ミロガバリン 5 mg × 2／日群 1.1%（1/90）、10 mg × 2／日群 4.3%（4/93）、15 mg × 2／日群 2.2%（2/90）、及びプレガバリン群 2.3%（2/86）であり、投与群間で明らかな違いは認められなかった。

特定の事象で発現被験者数が多くなる傾向は認められず、また、因果関係ありと判定された事象はミロガバリン 15 mg × 2／日群で 1 名に認められた認知障害のみであった。本事象は、治験薬投与 61 日目で発現し、無治療で消失した。

表 2.7.4.2-18　重篤な有害事象の発現状況: 日亜 DPNP P2 試験

器官別大分類 基本語	プラセボ群 N＝88 n (%)	プレガバリン群 N＝86 n (%)	ミロガバリン 5 mg×2/日群 N＝90 n (%)	ミロガバリン 10 mg×2/日群 N＝93 n (%)	ミロガバリン 15 mg×2/日群 N＝90 n (%)
発現被験者数	3 (3.4)	2 (2.3)	1 (1.1)	4 (4.3)	2 (2.2)
感染症および寄生虫症	1 (1.1)	2 (2.3)	0 (0.0)	2 (2.2)	1 (1.1)
肺炎	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
気管支炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
胃腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
骨髄炎	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿路感染	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ節転移	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
自殺既遂	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
神経系障害	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
脳幹梗塞	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
認知障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
眼障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)
糖尿病網膜症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
硝子体出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
熱傷	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA/J version 16.0
Source: 治験総括報告書（DS5565-A-J202）Table 15.3.2-16 から作成

7)　米国 DPNP P2 試験での、その他の重篤な有害事象

米国 DPNP P2 試験での、その他の重篤な有害事象の発現状況を表 2.7.4.2-19 に、その詳細を表 2.7.4.7-13 に示す。また、被験者の経過の概略を 5.3.5.1-4 の 10.4.5 に示す。

米国 DPNP P2 試験での、その他の重篤な有害事象の発現率は、プラセボ群 0.9%（1/108）、ミロガバリン 5 mg × 1／日群 3.6%（2/55）、10 mg × 1／日群 5.4%（3/56）、15 mg × 1／日群 3.8%（2/53）、10 mg × 2／日群 1.8%（1/56）、15 mg × 2／日群 0%（0/57）、プレガバリン群 0%（0/50）であった。発現率に投与群間で明らかな違いは認められなかった。

特定の事象で発現被験者数が多くなる傾向は認められなかった。因果関係ありと判定された事象は、ミロガバリン 15 mg × 1／日群で 1 名に認められた肝機能検査異常のみであった。

表 2.7.4.2-19　その他の重篤な有害事象の発現状況: 米国 DPNP P2 試験

器官別大分類 基本語	プラセボ群 N = 108 n (%)	プレガバリン群 N = 50 n (%)	ミロガバリン 5 mg×1/日群 N = 55 n (%)	ミロガバリン 10 mg×1/日群 N =56 n (%)	ミロガバリン 15 mg×1/日群 N = 53 n (%)	ミロガバリン 10 mg×2/日群 N =56 n (%)	ミロガバリン 15 mg×2/日群 N = 57 n (%)
発現被験者数	1 (0.9)	0 (0.0)	2 (3.6)	3 (5.4)	2 (3.8)	1 (1.8)	0 (0.0)
心臓障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性心筋梗塞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
冠動脈疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
心室性頻脈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)
蜂巣炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)
尿路感染	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝胆道系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝硬変	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝機能検査異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ジスキネジー	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神状態変化	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿閉	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性腎不全	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA/J version 14.1
Source: 治験総括報告書（DS5565-A-U201）Table 14.3.1.7 から作成

8)　線維筋痛症患者を対象とした試験での、その他の重篤な有害事象

線維筋痛症患者を対象とした臨床試験での、その他の重篤な有害事象の詳細を表 2.7.4.7-13 及び表 2.7.4.7-14 に示す。また、被験者の経過の概略を 5.3.5.4-1（欧米 FM P3_1 試験）の 14.3.3、5.3.5.4-2（欧米 FM P3_2 試験）の 14.3.3、5.3.5.4-3（欧米 FM P3_3 試験）の 14.3.3、5.3.5.4-4（欧米 FM 長期安全性試験）の 14.3.3、及び 5.3.5.4-5（欧米 FM 腎機能障害安全性試験）の 14.3.3 に示す。

線維筋痛症患者を対象とした二重盲検比較試験の 3 試験のミロガバリン全体群の重篤な有害事象の発現率は、それぞれ 2.0%（13/640）、1.5%（10/647）、2.9%（18/628）であり、試験間で明らかな違いはなかった。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。本試験で 3 名以上に発現した重篤な有害事象は、自殺念慮 6 名（15 mg × 1／日 Modal 3 名、15 mg × 2／日 Modal 3 名、以下同順）、非心臓性胸痛 5 名（1 名、4 名）、虫垂炎 4 名（3 名、1 名）、浸潤性乳管癌 3 名（2 名、1 名）、痙攣 3 名（0 名、3 名）、自殺企図 3 名（3 名、0 名）、肝酵素上昇 3 名（2 名、1 名）、及び喘息 3 名（2 名、1 名）であった。

欧米 FM 腎機能障害安全性試験での重篤な有害事象は 1 名に一過性脳虚血発作（中等度腎機能障害患者）が認められた。

9)　臨床薬理試験での、その他の重篤な有害事象

臨床薬理試験では、その他の重篤な有害事象は認められなかった。

2.1.4　その他の重要な有害事象

主要な安全性の評価に用いた試験である日亜 DPNP P3 試験（DB 期）及び日亜 PHN P3 試験（DB 期）での治験薬の投与中止に至った有害事象の発現状況を以下に示す。

1)　日亜 DPNP P3 試験（DB 期）での治験薬の投与中止に至った有害事象

日亜 DPNP P3 試験（DB 期）での治験薬の投与中止に至った有害事象の発現状況を表 2.7.4.2-20 に示す。また、被験者の経過の概略を 5.3.5.1-2-DB の 14.3.3 に示す。

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。

比較的よく見られた（いずれかの投与群での発現率が 2%以上）、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り、投与群ごとの発現率はプラセボ群 0.0%、15 mg × 1／日群 0.6%、10 mg × 2／日群 0.6%、15 mg × 2／日群 2.4%であった。事象の多くは軽度であり、無治療で消失した。

表 2.7.4.2-20　治験薬の投与中止に至った有害事象の発現状況: 日亜 DPNP P3 試験（DB 期）

（1/2）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 N = 330 n (%)	ミロガバリン 15 mg×1/日群 N = 164 n (%)	ミロガバリン 10 mg×2/日群 N = 165 n (%)	ミロガバリン 15 mg×2/日群 N = 165 n (%)
発現被験者数	13 (3.9)	4 (2.4)	7 (4.2)	16 (9.7)
感染症および寄生虫症	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹膜炎	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝細胞癌	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
前立腺癌	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神障害	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
自殺念慮	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	2 (0.6)	2 (1.2)	2 (1.2)	7 (4.2)
浮動性めまい	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.6)	4 (2.4)
傾眠	1 (0.3)	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (1.2)
健忘	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
脳梗塞	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感覚鈍麻	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
第 3 脳神経麻痺	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
意識消失	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
振戦	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)

表 2.7.4.2-20　治験薬の投与中止に至った有害事象の発現状況: 日亜 DPNP P3 試験（DB 期）
(2/2)

器官別大分類 基本語	プラセボ群 N = 330 n (%)	ミロガバリン 15 mg×1/日群 N = 164 n (%)	ミロガバリン 10 mg×2/日群 N = 165 n (%)	ミロガバリン 15 mg×2/日群 N = 165 n (%)
眼障害	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.6)
複視	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
緑内障	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳および迷路障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
回転性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
心臓障害	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (1.2)	1 (0.6)
心不全	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
第二度房室ブロック	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
うっ血性心筋症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺障害	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	4 (1.2)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.6)
上腹部痛	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
便秘	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
穿孔性十二指腸潰瘍	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
消化不良	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
便失禁	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪心	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝胆道系障害	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
胆管炎	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝機能異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
そう痒症	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
椎間板突出	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	1 (0.6)	2 (1.2)	2 (1.2)
末梢性浮腫	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.6)
無力症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
溺死	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
臨床検査	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	3 (1.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
好中球数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
体重増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.2)
第3度熱傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
粉砕骨折	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
挫傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)

MedDRA/J version 17.1
Source: 治験総括報告書（DS5565-A-J303［DB 期］）Table 14.3.2-47.J から作成

2)　日亜 PHN P3 試験（DB 期）での治験薬の投与中止に至った有害事象

日亜 PHN P3 試験（DB 期）での治験薬の投与中止に至った有害事象の発現状況を表 2.7.4.2-21 に示す。また、被験者の経過の概略を 5.3.5.1-3-DB の 14.3.3 に示す。

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プラセボ群よりも高値であった。

比較的よく見られた（いずれかの投与群での発現率が 2%以上）、治験薬の投与中止に至った有害事象とその発現率は、傾眠（プラセボ群 0.0%、15 mg × 1／日群 0.7%、10 mg × 2／日群 2.6%、15 mg × 2／日群 2.6%、以下同順）、浮動性めまい（0.3%、0.0%、2.0%、1.9%）、浮腫（0%、0.7%、2.0%、1.3%）、末梢性浮腫（0.0%、0.0%、2.0%、0.6%）であった。事象の多くは軽度であり、各群での発現率は低値であった。これらのすべての事象は、無治療で軽快又は消失が確認された。

表 2.7.4.2-21　治験薬の投与中止に至った有害事象の発現状況: 日亜 PHN P3 試験（DB 期）

（1/2）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 N = 303 n (%)	ミロガバリン 15 mg×1/日群 N = 152 n (%)	ミロガバリン 10 mg×2/日群 N = 153 n (%)	ミロガバリン 15 mg×2/日群 N = 155 n (%)
発現被験者数	12 (4.0)	8 (5.3)	16 (10.5)	12 (7.7)
感染症および寄生虫症	2 (0.7)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
帯状疱疹	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
インフルエンザ	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻咽頭炎	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
前立腺癌	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	2 (1.3)
脂質異常症	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
体液貯留	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
食欲亢進	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
精神障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
リビドー減退	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
神経系障害	3 (1.0)	1 (0.7)	5 (3.3)	6 (3.9)
傾眠	0 (0.0)	1 (0.7)	4 (2.6)	4 (2.6)
浮動性めまい	1 (0.3)	0 (0.0)	3 (2.0)	3 (1.9)
頚髄神経根障害	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
注意力障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
頭痛	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
緑内障	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳および迷路障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
回転性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
心臓障害	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
上室性頻脈	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
血管障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
静脈瘤	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)

表 2.7.4.2-21　治験薬の投与中止に至った有害事象の発現状況: 日亜 PHN P3 試験（DB 期）
(2/2)

器官別大分類 基本語	プラセボ群 N = 303 n (%)	ミロガバリン 15 mg×1/日群 N = 152 n (%)	ミロガバリン 10 mg×2/日群 N = 153 n (%)	ミロガバリン 15 mg×2/日群 N = 155 n (%)
胃腸障害	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
便秘	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
下痢	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪心	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	2 (0.7)	2 (1.3)	1 (0.7)	1 (0.6)
薬疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
湿疹	0 (0.0)	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
多汗症	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
蕁麻疹	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.3)	2 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.6)
関節痛	0 (0.0)	2 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.6)
関節周囲炎	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
尿意切迫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
生殖系および乳房障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
勃起不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	1 (0.7)	6 (3.9)	3 (1.9)
浮腫	0 (0.0)	1 (0.7)	3 (2.0)	2 (1.3)
末梢性浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.0)	1 (0.6)
臨床検査	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝酵素上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.3)	2 (1.3)	1 (0.7)	1 (0.6)
挫傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
大腿骨骨折	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
橈骨骨折	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肋骨骨折	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA/J version 17.1
Source: 治験総括報告書（DS5565-A-J304［DB 期］）Table 14.3.2-47.J から作成

2.1.5　器官別又は症候群別有害事象の解析

本項には、安全性の主たる評価に用いた試験である日亜 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、傾眠、体重増加、及び末梢性浮腫（浮腫に関連する事象を含む）の成績を記載した。これらの事象の他に、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、視覚障害、肝機能に関連する有害事象、自殺に関連する有害事象、及び意識消失に関連する有害事象の成績を記載した。

浮動性めまい、傾眠、体重増加、末梢性浮腫、及び視覚障害は日亜 DPNP P3 試験（DB 期）、及び日亜 PHN P3 試験（DB 期）での結果を提示した。発現頻度が低い肝機能に関連する有害

事象、自殺に関連する有害事象は、複数の試験で得られた結果を併合した解析結果を提示し（1.1.8.3）、意識消失に関連する有害事象は試験ごとに、発現したすべての事象の一覧を提示した。

2.1.5.1　浮動性めまい

2.1.5.1.1　浮動性めまいの発現状況

1)　日亜 DPNP P3 試験（DB 期）での浮動性めまいの発現状況

日亜 DPNP P3 試験（DB 期）での浮動性めまいの発現率は、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）と、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。

ミロガバリン群で認められた浮動性めまいは、15 mg × 1／日群の 1 名が重度、10 mg × 2／日群の 1 名及び 15 mg × 2／日群の 4 名が中等度であり、それ以外はすべて軽度であった。重篤な浮動性めまいは認められなかった。重度の浮動性めまいを発現した被験者（被験者番号 015* ）は、治験薬投与 1 日目に軽度の浮動性めまいを発現し、8 日目に中等度、15 日目に重度に悪化した。本事象は投与 16 日目に治験薬投与の変更なしで、無治療で消失した。

治験薬の投与中止に至った浮動性めまいの発現率は、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）であり、いずれも低値であった。多くの事象は無治療で軽快又は消失が確認された。

2)　日亜 PHN P3 試験（DB 期）での浮動性めまいの発現状況

日亜 PHN P3 試験（DB 期）での浮動性めまいの発現率は、プラセボ群 3.3%（10/303）、15 mg × 1／日群 6.6%（10/152）、10 mg × 2／日群 9.8%（15/153）、15 mg × 2／日群 15.5%（24/155）と、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。

ミロガバリン群で認められた浮動性めまいに重度の事象は認められず、10 mg × 2／日群の 2 名、15 mg × 2／日群の 2 名が中等度でそれ以外はすべて軽度であった。また、重篤な浮動性めまいは認められなかった。

治験薬の投与中止に至った浮動性めまいの発現率は、プラセボ群 0.3%（1/303）、15 mg × 1／日群 0.0%（0/152）、10 mg × 2／日群 2.0%（3/153）、15 mg × 2／日群 1.9%（3/155）であり、いずれも低値であった。多くの事象は無治療で軽快又は消失が確認された。

2.1.5.1.2　浮動性めまいの曝露－応答解析結果

末梢性神経障害性疼痛患者を対象とした 5 試験（米国 DPNP P2 試験、日亜 DPNP P2 試験、日亜 DPNP P3 試験［DB 期］、日亜 PHN P3 試験［DB 期］、日本 DPNP/PHN 腎機能障害安全性試験）を対象として曝露－応答解析を行った。解析データセットに含まれた被験者 2312 名中 163 名（7.1%）に浮動性めまいが発現し、内訳はプラセボ群が 22 名、ミロガバリン群が 141

＊新薬承認情報提供時に置換

名であった。

Cox 比例ハザードモデルを用いてミロガバリンの曝露と浮動性めまいの初発までの時間の関係を記述した。ミロガバリンの Cavg、Cmax、Cmin、及び $AUC_{0\text{-}24h}$ はいずれも統計的に有意であったが、目的関数値（−2× 対数尤度）が最も低かった Cmax が、浮動性めまいの発現に最も関連する曝露指標として選択された。投与開始からの時間と Cmax の交互作用も統計的に有意となったため、モデルに組み入れた。共変量選択の結果、年齢が共変量として選択されたが、体重、BMI、CLcr、民族、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）、及び性別は選択されなかった。最終モデル式を式 (1) に、パラメータ推定値を表 2.7.4.2-22 に示す。

$$h(t) = h_0(t) \times \exp\left(0.0149 \times Cmax_i - 0.0002 \times TIME_i \times Cmax_i + 0.0222 \times (AGE_i - 64)\right) \quad (1)$$

ここで $h(t)$ 及び $h_0(t)$ はそれぞれ時点 t における浮動性めまいのハザード関数及びベースラインハザード関数、$Cmax_i$ は被験者 i における Cmax、$TIME_i$ は投与開始からの時間（日）、AGE_i は被験者 i の年齢を表す。

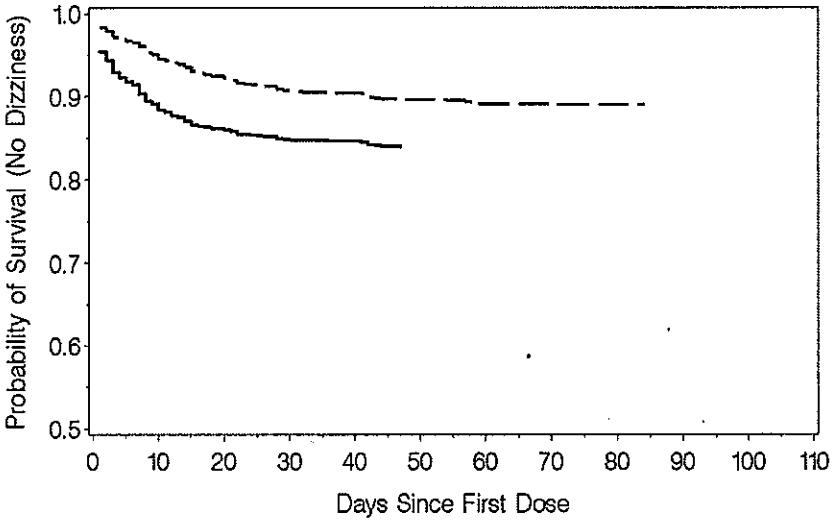
浮動性めまいのハザードは Cmax の増加に伴い上昇したが、時間の経過に伴い低下した。ミロガバリン 15 mg 1 日 2 回投与に 1 週間及び 2 週間の漸増期を設定した場合の、モデル予測による浮動性めまいの発現確率を図 2.7.4.2-1 に示す。1 週間の漸増期と比較し、2 週間の漸増期を設定した場合には、漸増期を含め全般的に浮動性めまいの発現確率が低下した。

表 2.7.4.2-22　浮動性めまいの曝露-応答モデルのパラメータ推定値（最終モデル）

パラメータ	推定値	標準誤差	%SEM	ハザード比	ハザード比の 95% CI 下限	ハザード比の 95% CI 上限	*P* 値
Age (y)	0.0222	0.0084	37.6317	1.022	1.006	1.039	0.0079
Mirogabalin Cmax (ng/mL)	0.0149	0.0018	12.2648	1.015	1.011	1.019	< 0.0001
Time × Mirogabalin Cmax (ng/mL)	-0.0002	0.0001	31.4295	1.000	1.000	1.000	0.0015

CI, confidence interval; %SEM, standard error of the mean expressed as a percentage.
Source: 曝露-応答解析報告書 Table 30 から作成

図 2.7.4.2-1　ミロガバリン 15 mg 1 日 2 回を 1 週間又は 2 週間の漸増期を設定して投与した場合の曝露-応答モデル予測による浮動性めまいの発現確率



黒線は 1 週間の漸増期によるミロガバリン投与時の生存曲線（第 1 週は 15mg 1 日 1 回、第 2 週以降は 15mg 1 日 2 回）、赤線は 2 週間の漸増期によるミロガバリン投与時の生存曲線（第 1 週は 5mg 1 日 1 回、第 2 週は 10mg 1 日 2 回、第 3 週以降は 15mg 1 日 2 回）を表す。1 週間の漸増期の曝露には日亜 DPNP P2 試験で 15mg 1 日 2 回投与した際の各週の Cmax の中央値を、2 週間の漸増期の曝露には日亜 DPNP P3 試験（DB 期）及び日亜 PHN P3 試験（DB 期）での 15mg 1 日 2 回投与した際の各週の Cmax の中央値を使用した。年齢は中央値（64 歳）とした。
Source: 曝露-応答解析報告書 Figure 26

2.1.5.1.3　浮動性めまいの発現時期、持続期間

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、浮動性めまいの発現時期（同一被験者で本事象が複数回発現した場合は初発時期で集計）及び持続期間を投与群間で比較した結果、すべてのミロガバリン群の持続期間は、プラセボ群よりも長期間であった。発現までの期間及び持続期間とミロガバリンの 1 日投与量との間に関連性は認められなかった（表 2.7.4.2-5）。

2.1.5.2　傾眠

2.1.5.2.1　傾眠の発現状況

1)　日亜 DPNP P3 試験（DB 期）での傾眠の発現状況

日亜 DPNP P3 試験（DB 期）での傾眠の発現率は、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）と、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。

ミロガバリン群で重度の傾眠は認められず、10 mg × 2／日群の 1 名が中等度でそれ以外はすべて軽度であった。重篤な傾眠は認められなかった。

治験薬の投与中止に至った傾眠の発現率は、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）であり、いずれも低

値であった。多くの事象は無治療で軽快又は消失が確認された。

2)　日亜 PHN P3 試験（DB 期）での傾眠の発現状況

日亜 PHN P3 試験（DB 期）での傾眠の発現率は、プラセボ群 3.6%（11/303）、15 mg × 1／日群 13.2%（20/152）、10 mg × 2／日群 17.0%（26/153）、15 mg × 2／日群 23.9%（37/155）と、ミロガバリン群が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。

ミロガバリン群で重度の傾眠は認められず、10 mg × 2／日群の 5 名、15 mg × 2／日群の 3 名が中等度でそれ以外はすべて軽度であった。また、重篤な傾眠は認められなかった。

治験薬の投与中止に至った傾眠の発現率は、プラセボ群 0.0%（0/303）、15 mg × 1／日群 0.7%（1/152）、10 mg × 2／日群 2.6%（4/153）、15 mg × 2／日群 2.6%（4/155）であり、いずれも低値であった。多くの事象は無治療で軽快又は消失が確認された。

2.1.5.2.2　傾眠の曝露－応答解析結果

末梢性神経障害性疼痛患者を対象とした 5 試験（米国 DPNP P2 試験、日亜 DPNP P2 試験、日亜 DPNP P3 試験［DB 期］、日亜 PHN P3 試験［DB 期］、日本 DPNP/PHN 腎機能障害安全性試験）を対象として曝露－応答解析を行った。解析データセットに含まれた被験者 2312 名中 239 名（10.3%）に傾眠が発現し、内訳はプラセボ群が 34 名、ミロガバリン群が 205 名であった。

Cox 比例ハザードモデルを用いて、ミロガバリンの曝露と傾眠の初発までの時間の関係を記述した。ミロガバリンの Cavg、Cmax、Cmin、及び $AUC_{0\text{-}24h}$ はいずれも統計的に有意であったが、目的関数値（−2 × 対数尤度）が最も低かった Cmax が、傾眠の発現に最も関連する曝露指標として選択された。投与開始からの時間と Cmax の交互作用も統計的に有意となったため、モデルに組み入れた。共変量選択の結果、性別が共変量として選択されたが、年齢、体重、BMI、CLcr、民族、及び病態（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）は選択されなかった。最終モデル式を式（2）に、パラメータ推定値を表 2.7.4.2-23 に示す。

$$h(t)=h_0(t)\times\exp(0.0120\times Cmax_i-0.0001\times TIME_i\times Cmax_i+0.4465\times SEX_i) \qquad (2)$$

ここで $h(t)$及び $h_0(t)$はそれぞれ時点 t における傾眠のハザード関数及びベースラインハザード関数、$Cmax_i$ は被験者 i における Cmax、$TIME_i$ は投与開始からの時間（日）、SEX_i は被験者 i の性別（男性=0、女性=1）を表す。

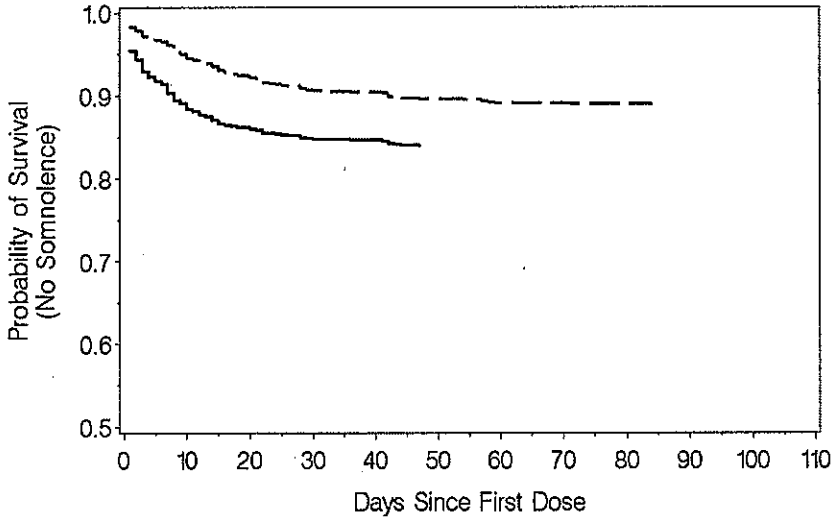
傾眠のハザードは Cmax の増加に伴い上昇したが、時間の経過に伴い低下した。ミロガバリン 15 mg 1 日 2 回投与に 1 週間及び 2 週間の漸増期を設定した場合の、モデル予測による傾眠の発現確率を図 2.7.4.2-2 に示す。1 週間の漸増期と比較し、2 週間の漸増期を設定した場合には、漸増期を含め全般的に傾眠の発現確率が低下した。

表 2.7.4.2-23　傾眠の曝露-応答モデルのパラメータ推定値（最終モデル）

パラメータ	推定値	標準誤差	%SEM	ハザード比	ハザード比の 95% CI 下限	ハザード比の 95% CI 上限	P 値
Mirogabalin Cmax (ng/mL)	0.0120	0.0016	12.9616	1.012	1.009	1.015	< 0.0001
Sex	0.4465	0.1313	29.4113	1.563	1.208	2.022	0.0007
Time ×Mirogabalin Cmax (ng/mL)	-0.0001	0.0001	41.6140	1.000	1.000	1.000	0.0163

CI, confidence interval; %SEM, standard error of the mean expressed as a percentage.
Source: 曝露-応答解析報告書 Table 46 から作成

図 2.7.4.2-2　ミロガバリン 15mg 1 日 2 回を 1 週間又は 2 週間の漸増期を設定して投与した場合の曝露-応答モデル予測による傾眠の発現確率



黒線は 1 週間の漸増期によるミロガバリン投与時の生存曲線（第 1 週は 15mg 1 日 1 回、第 2 週以降は 15mg 1 日 2 回）、赤線は 2 週間の漸増期によるミロガバリン投与時の生存曲線（第 1 週は 5mg 1 日 1 回、第 2 週は 10mg 1 日 2 回、第 3 週以降は 15mg 1 日 2 回）を表す。1 週間の漸増期の曝露には日亜 DPNP P2 試験で 15mg 1 日 2 回投与した際の各週の Cmax の中央値を、2 週間の漸増期の曝露には日亜 DPNP P3 試験（DB 期）及び日亜 PHN P3 試験（DB 期）での 15mg 1 日 2 回投与した際の各週の Cmax の中央値を使用した。性別は男性とした。
Source: 曝露-応答解析報告書 Figure 42

2.1.5.2.3　傾眠の発現時期、持続期間

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、傾眠の発現時期（同一被験者で本事象が複数回発現した場合は初発時期で集計）及び持続期間を投与群間で比較した結果、すべてのミロガバリン群の持続期間は、プラセボ群よりも長期間であった。発現までの期間及び持続期間とミロガバリンの 1 日投与量との間に関連性は認められなかった（表 2.7.4.2-5）。

2.1.5.3　体重増加

2.1.5.3.1　各期における体重の変化

1)　DB 期での体重の変化

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、体重の要約統計量を表 2.7.4.2-24 に、試験ごとの一覧をそれぞれ、日亜 DPNP P3 試験（DB 期）（表 2.7.4.7-16）、日亜 PHN P3 試験（DB 期）（表 2.7.4.7-17）に示す。

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体重増加が認められ、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。

表 2.7.4.2-24　体重の変化: 日亜 DPNP/PHN P3 試験（DB 期）

	プラセボ群 N = 633	ミロガバリン 15 mg×1/日群 N = 316	ミロガバリン 10 mg×2/日群 N = 318	ミロガバリン 15 mg×2/日群 N = 320
体重（kg）				
ベースライン				
N	633	316	318	320
平均値	65.98	65.36	65.25	66.66
標準偏差	12.488	11.549	12.222	12.921
投与終了／中止時				
N	602	304	304	306
平均値	65.98	66.68	66.60	68.23
標準偏差	12.670	11.675	12.217	13.254
投与終了／中止時　ベースラインからの変化量				
N	602	304	304	306
平均値	-0.02	1.15	1.45	1.63
標準偏差	1.660	1.551	1.757	2.232
投与終了／中止時　ベースラインからの変化量の分類				
5%未満、n (%)	590 (93.2)	275 (87.0)	257 (80.8)	237 (74.1)
5%以上、n (%)	12 (1.9)	29 (9.2)	47 (14.8)	69 (21.6)
10%以上、n (%)	1 (0.2)	1 (0.3)	1 (0.3)	7 (2.2)

Source: ISS Table 14.3.4.3.2A から作成

2)　LT 期での体重の変化

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、体重の要約統計量を表 2.7.4.2-25 に、試験ごとの一覧をそれぞれ、日亜 DPNP P3 試験（LT 期）（表 2.7.4.7-18）、日亜 PHN P3 試験（LT 期）（表 2.7.4.7-19）に示す。

日亜 DPNP/PHN P3 試験（LT 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、ミロガバリン全体で 1.16 kg であった。

日亜 DPNP/PHN P3 試験（LT 期）のミロガバリン全体で、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。

表 2.7.4.2-25　体重の変化: 日亜 DPNP/PHN P3 試験（LT 期）

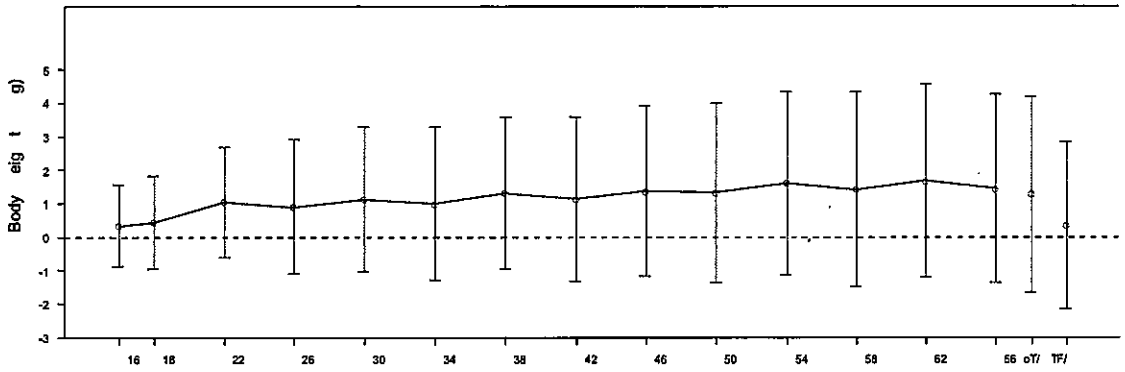
	ミロガバリン 5 mg×2/日 Modal N = 14	ミロガバリン 10 mg×2/日 Modal N = 77	ミロガバリン 15 mg×2/日 Modal N = 360	ミロガバリン 全体 N = 451
体重（kg）				
ベースライン				
N	14	77	360	451
平均値	63.29	66.09	66.60	66.41
標準偏差	8.263	11.952	12.462	12.261
投与終了／中止時				
N	13	75	325	413
平均値	63.37	67.26	68.09	67.79
標準偏差	8.594	11.905	12.569	12.353
投与終了／中止時　ベースラインからの変化量				
N	13	75	325	413
平均値	0.18	0.89	1.26	1.16
標準偏差	0.502	2.479	2.720	2.642
投与終了／中止時　ベースラインからの変化量の分類				
5%未満、n (%)	13 (92.9)	61 (79.2)	253 (70.3)	327 (72.5)
5%以上、n (%)	0	14 (18.2)	72 (20.0)	86 (19.1)
10%以上、n (%)	0	2 (2.6)	12 (3.3)	14 (3.1)

Source: ISS Table 14.3.4.3.2D から作成

日亜 DPNP P3 試験（LT 期）及び日亜 PHN P3 試験（LT 期）での体重の推移をそれぞれ図 2.7.4.2-3 及び図 2.7.4.2-4 に示す。

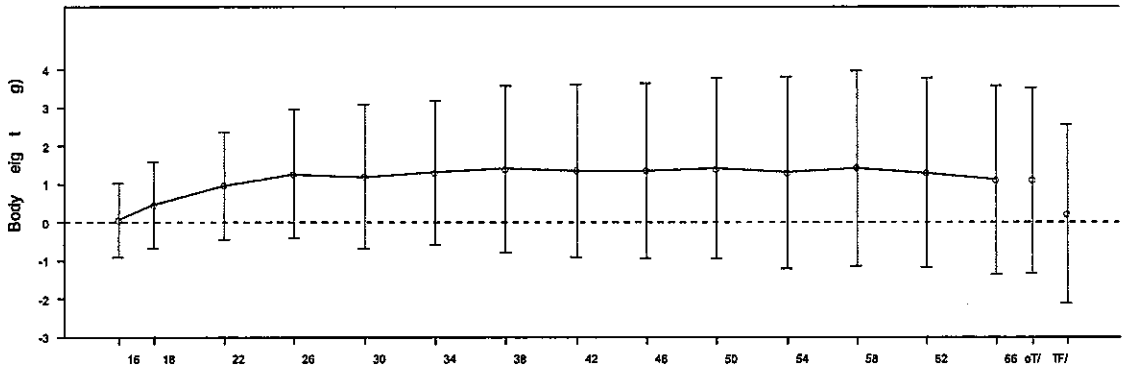
平均体重の推移は、試験間で若干の相違はあるものの、両試験ともに長期試験移行後遅くとも半年経過（第 40 週）以降は概ね安定し、平均体重が増加し続ける傾向は認められなかった。

図 2.7.4.2-3　体重の変化量の推移: 日亜 DPNP P3 試験（LT 期）



平均値 ± 標準偏差
Wk: 投与開始後週数、EoT/ET: 投与終了／中止時、F/U: 後観察期
Source: 治験総括報告書（DS5565-A-J303［LT 期］）Figure 14.3.5-3

図 2.7.4.2-4　体重の変化量の推移: 日亜 PHN P3 試験（LT 期）



平均値 ± 標準偏差
Wk: 投与開始後週数、EoT/ET: 投与終了／中止時、F/U: 後観察期
Source: 治験総括報告書（DS5565-A-J304［LT 期］）Figure 14.3.5-3

2.1.5.3.2　体重増加の発現状況

1)　日亜 DPNP P3 試験（DB 期）での体重増加の発現状況

日亜 DPNP P3 試験（DB 期）での体重増加の発現率は、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）と、ミロガバリン群でプラセボ群よりも高値であった。

ミロガバリン群で重度の体重増加は認められず、15 mg × 2／日群の 1 名が中等度でそれ以外はすべて軽度であった。重篤な体重増加は認められなかった。治験薬の投与中止に至った体重増加は、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。

2)　日亜 PHN P3 試験（DB 期）での体重増加の発現状況

日亜 PHN P3 試験（DB 期）での体重増加の発現率は、プラセボ群 0.3%（1/303）、15 mg × 1／日群 4.6%（7/152）、10 mg × 2／日群 5.2%（8/153）、15 mg × 2／日群 5.2%（8/155）と、ミロガバリン群が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は、すべて軽度であった。重篤な体重増加、治験薬の投与中止に至った体重増加は認められなかった。

2.1.5.3.3　体重増加の曝露－応答解析結果

末梢性神経障害性疼痛患者を対象とした 5 試験（米国 DPNP P2 試験、日亜 DPNP P2 試験、日亜 DPNP P3 試験［DB 期］、日亜 PHN P3 試験［DB 期］、日本 DPNP/PHN 腎機能障害安全性試験）を対象として曝露－応答解析を行った。解析データセットに含まれた被験者 2312 名中 61 名（2.6%）に体重増加が発現し、内訳はプラセボ群が 4 名、ミロガバリン群が 57 名であった。

Cox 比例ハザードモデルを用いてミロガバリンの曝露と体重増加の初発までの時間の関係を記述した。ミロガバリンの Cavg、Cmax、Cmin、及び $AUC_{0\text{-}24h}$ はいずれも統計的に有意であったが、目的関数値（−2 × 対数尤度）が最も低かった Cavg が、体重増加の発現に最も関連する曝露指標として選択された。共変量選択の結果、体重のベースライン値が共変量として選択されたが、年齢、BMI、CLcr、民族、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）、及び性別は選択されなかった。最終モデル式を式（3）に、パラメータ推定値を表 2.7.4.2-26 に示す。

$$h(t) = h_0(t) \times \exp\left(0.0175 \times Cav_i + 0.0238 \times (Weight_i - 67.2)\right) \quad (3)$$

ここで $h(t)$及び $h_0(t)$はそれぞれ時点 t における体重増加のハザード関数及びベースラインハザード関数、Cav_i は被験者 i における Cavg、$Weight_i$ は被験者 i の体重のベースライン値を表す。

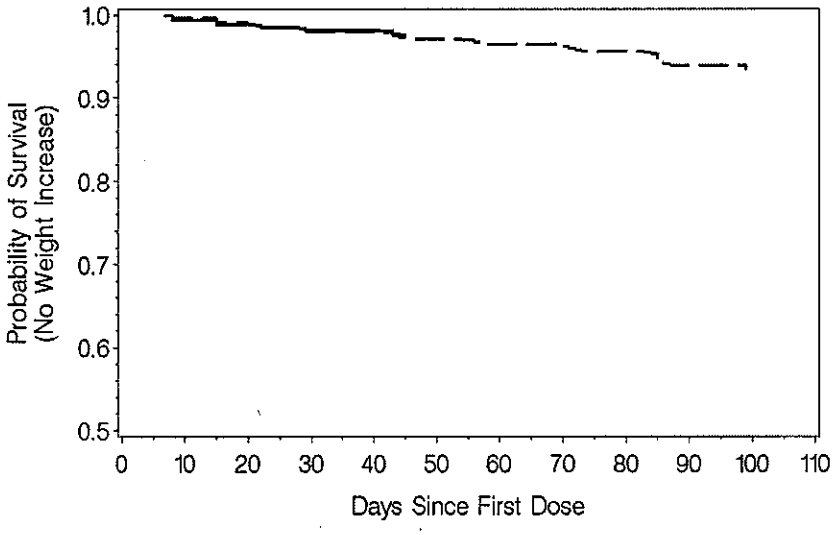
体重増加のハザードは Cavg の増加に伴い上昇した。ミロガバリン 15 mg 1 日 2 回投与に 1 週間及び 2 週間の漸増期を設定した場合の、モデル予測による体重増加の発現確率を図 2.7.4.2-5 に示す。1 週間及び 2 週間の漸増期を設定した場合の体重増加の発現確率は類似した。

表 2.7.4.2-26　体重増加の曝露-応答モデルのパラメータ推定値（最終モデル）

パラメータ	推定値	標準誤差	%SEM	ハザード比	ハザード比の 95% CI 下限	ハザード比の 95% CI 上限	P 値
Mirogabalin Cavg (ng/mL)	0.0175	0.0030	17.4151	1.018	1.012	1.024	< 0.0001
Baseline Body Weight (kg)	0.0238	0.0064	26.9077	1.024	1.011	1.037	0.0002

Cavg, average drug concentration during a dosing interval; CI, confidence interval; %SEM, standard error of the mean expressed as a percentage.
Source: 曝露-応答解析報告書 Table 54 から作成

図 2.7.4.2-5　ミロガバリン 15mg 1 日 2 回を 1 週間又は 2 週間の漸増期を設定して投与した場合の曝露-応答モデル予測による体重増加の発現確率



黒線は 1 週間の漸増期によるミロガバリン投与時の生存曲線（第 1 週は 15mg 1 日 1 回、第 2 週以降は 15mg 1 日 2 回）、赤線は 2 週間の漸増期によるミロガバリン投与時の生存曲線（第 1 週は 5mg 1 日 1 回、第 2 週は 10mg 1 日 2 回、第 3 週以降は 15mg 1 日 2 回）を表す。1 週間の漸増期の曝露には日亜 DPNP P2 試験で 15mg 1 日 2 回投与した際の各週の Cavg の中央値を、2 週間の漸増期の曝露には日亜 DPNP P3 試験（DB 期）及び日亜 PHN P3 試験（DB 期）での 15mg 1 日 2 回投与した際の各週の Cavg の中央値を使用した。体重は中央値（67.2kg）とした。
Source: 曝露-応答解析報告書 Figure 50

2.1.5.3.4　体重増加の発現時期、持続期間

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、体重増加の発現時期（同一被験者で本事象が複数回発現した場合は初発時期で集計）及び持続期間を、投与群間で比較した結果、明らかな傾向は認められなかった。発現までの期間及び持続期間とミロガバリンの 1 日投与量との間に関連性は認められなかった（表 2.7.4.2-5）。

2.1.5.3.5　体重増加と浮腫の内訳

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、有害事象「体重増加」が報告された被験者のうち、浮腫に関連する有害事象（末梢性浮腫の他、浮腫、

顔面浮腫を含む）が認められた被験者は、日亜 DPNP P3 試験（DB 期）で 20 名中 2 名、日亜 PHN P3 試験（DB 期）で 23 名中 5 名であった。

2.1.5.4　末梢性浮腫

2.1.5.4.1　末梢性浮腫の発現状況

1)　日亜 DPNP P3 試験（DB 期）での末梢性浮腫の発現状況

日亜 DPNP P3 試験（DB 期）での末梢性浮腫の発現率は、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）と、ミロガバリン群が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末梢性浮腫のうち、15 mg × 1／日群の 1 名が重度であり、それ以外はすべて軽度であった。

上述の重度の末梢性浮腫を発現した被験者（被験者番号　016*　）は、98 日間の治験薬の投与を完了した翌日に本事象を発現した。本事象は無治療で投与終了 32 日後に消失し、非重篤、因果関係は関連ありと判定された。

治験薬の投与中止に至った末梢性浮腫は、15 mg × 1／日群と 15 mg × 2／日群の各 1 名（いずれの投与群も 0.6%）のみであった。

浮腫に関連するその他の有害事象（器官別大分類が一般・全身障害および投与部位の状態で、基本語に浮腫を含む有害事象）として、全身性浮腫及び浮腫が認められた。10 mg × 2／日群の 1 名に認められた重篤、中等度の浮腫を除き、いずれも非重篤、軽度であった。

上述の重篤、中等度の浮腫を発現した被験者（被験者番号　017*　）は、治験薬投与開始前の検査にて、下腿浮腫が認められていた。投与 43 日目、浮腫の悪化が認められ、入院となり 4 mg/日のトラセミドの経口投与を開始した。胸部 X 線検査では異常はなく、N 末端プロ脳性ナトリウム利尿ペプチドは 119 pg/mL、心電図の結果は 1 度の房室ブロックであった。投与 47 日目、被験者は退院した。投与 85 日目、浮腫は回復と判断され、トラセミドの投与は終了となった。本被験者は 102 日間の投与を完了し、本事象の発現中も治験薬の投与に変更はなされなかった。本事象の程度は中等度で、因果関係は関連ありと判定された。

2)　日亜 PHN P3 試験（DB 期）での末梢性浮腫の発現状況

日亜 PHN P3 試験（DB 期）での末梢性浮腫の発現率は、プラセボ群 0.3%（1/303）、15 mg × 1／日群 2.0%（3/152）、10 mg × 2／日群 3.9%（6/153）、15 mg × 2／日群 2.6%（4/155）と、ミロガバリン群がプラセボ群よりも高値であった。また、ミロガバリン群で認められた末梢性浮腫のうち、10 mg × 2／日群の 2 名、15 mg × 2／日群の 1 名が中等度で、それ以外はすべて軽度であり、重度の事象は認められなかった。

浮腫に関連するその他の有害事象（器官別大分類が一般・全身障害および投与部位の状態で、基本語に浮腫を含む有害事象）として、浮腫、顔面浮腫、全身性浮腫、限局性浮腫が認められたが、10 mg × 2／日群で 1 名に認められた中等度の浮腫を除き、いずれも軽度であった。

治験薬の投与中止に至った末梢性浮腫の発現率は、プラセボ群 0.0%（0/303）、15 mg × 1／

＊新薬承認情報提供時に置換

日群 0.0%（0/152）、10 mg × 2／日群 2.0%（3/153）、15 mg × 2／日群 0.6%（1/155）であり、いずれも低値であった。多くの事象は無治療で軽快又は消失が確認された。

2.1.5.4.2　末梢性浮腫の曝露－応答解析結果

末梢性神経障害性疼痛患者を対象とした 5 試験（米国 DPNP P2 試験、日亜 DPNP P2 試験、日亜 DPNP P3 試験［DB 期］、日亜 PHN P3 試験［DB 期］、日本 DPNP/PHN 腎機能障害安全性試験）を対象として曝露－応答解析を行った。解析データセットに含まれた被験者 2312 名中 106 名（4.6%）に末梢性浮腫が発現し、内訳はプラセボ群が 8 名、ミロガバリン群が 98 名であった。

Cox 比例ハザードモデルを用いてミロガバリンの曝露と末梢性浮腫の初発までの時間の関係を記述した。ミロガバリンの Cavg、Cmax、Cmin、及び $AUC_{0\text{-}24h}$ はいずれも統計的に有意であったが、目的関数値（−2 × 対数尤度）が最も低かった Cavg が、末梢性浮腫の発現に最も関連する曝露指標として選択された。共変量選択の結果、BMI のベースライン値が共変量として選択されたが、年齢、体重、CLcr、民族、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）、及び性別は選択されなかった。最終モデル式を式（4）に、パラメータ推定値を表 2.7.4.2-27 に示す。

$$h(t) = h_0(t) \times \exp\left(0.0191 \times Cav_i + 0.0946 \times (BMI_i - 25.09)\right) \quad (4)$$

ここで $h(t)$及び $h_0(t)$はそれぞれ時点 t における末梢性浮腫のハザード関数及びベースラインハザード関数、Cav_i は被験者 i における Cavg、BMI_i は被験者 i の BMI のベースライン値を表す。

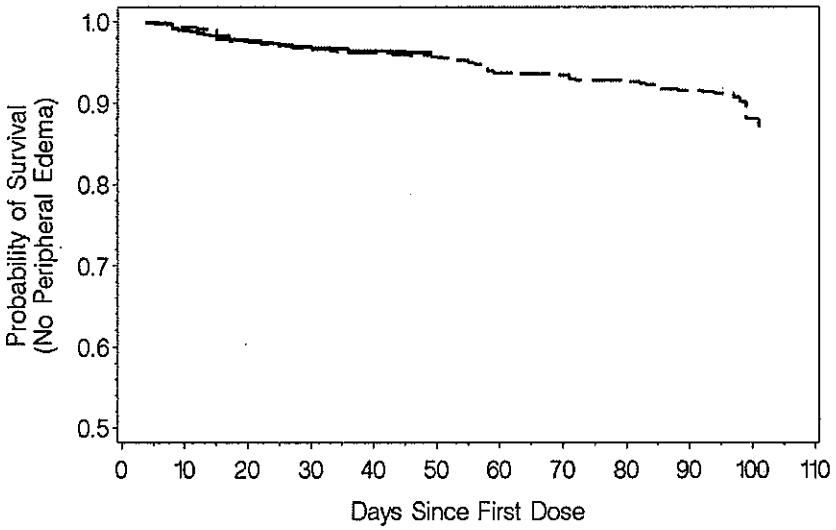
末梢性浮腫のハザードは Cavg の増加に伴い上昇した。ミロガバリン 15 mg 1 日 2 回投与に 1 週間及び 2 週間の漸増期を設定した場合の、モデル予測による末梢性浮腫の発現確率を図 2.7.4.2-6 に示す。1 週間及び 2 週間の漸増期を設定した場合の末梢性浮腫の発現確率は類似した。

表 2.7.4.2-27　末梢性浮腫の曝露-応答モデルのパラメータ推定値（最終モデル）

パラメータ	推定値	標準誤差	%SEM	ハザード比	ハザード比の 95% CI 下限	ハザード比の 95% CI 上限	*P* 値
Baseline BMI (kg/m^2)	0.0946	0.0140	14.8311	1.099	1.069	1.130	< 0.0001
Mirogabalin Cavg (ng/mL)	0.0191	0.0024	12.3562	1.019	1.015	1.024	< 0.0001

Cavg, average drug concentration during a dosing interval; CI, confidence interval; %SEM, standard error of the mean expressed as a percentage.
Source: 曝露-応答解析報告書 Table 38 から作成

図 2.7.4.2-6　ミロガバリン 15mg 1 日 2 回を 1 週間又は 2 週間の漸増期を設定して投与した場合の曝露-応答モデル予測による末梢性浮腫の発現確率



黒線は 1 週間の漸増期によるミロガバリン投与時の生存曲線（第 1 週は 15mg 1 日 1 回、第 2 週以降は 15mg 1 日 2 回）、赤線は 2 週間の漸増期によるミロガバリン投与時の生存曲線（第 1 週は 5mg 1 日 1 回、第 2 週は 10mg 1 日 2 回、第 3 週以降は 15mg 1 日 2 回）を表す。1 週間の漸増期の曝露には日亜 DPNP P2 試験で 15mg 1 日 2 回投与した際の各週の Cavg の中央値を、2 週間の漸増期の曝露には日亜 DPNP P3 試験（DB 期）及び日亜 PHN P3 試験（DB 期）での 15mg 1 日 2 回投与した際の各週の Cavg の中央値を使用した。BMI は中央値（25.09kg/m^2）とした。
Source: 曝露-応答解析報告書 Figure 34

2.1.5.4.3　末梢性浮腫の発現時期、持続期間

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、末梢性浮腫の発現時期（同一被験者で本事象が複数回発現した場合は初発時期で集計）及び持続期間を、投与群間で比較した結果、すべてのミロガバリン群の発現までの期間は、プラセボ群よりも短期間であった。発現までの期間及び持続期間とミロガバリンの 1 日投与量との間に関連性は認められなかった（表 2.7.4.2-5）。

2.1.5.5　視覚障害に関する検討

2.1.5.5.1　眼底検査異常の発現状況

1)　日亜 DPNP P3 試験（DB 期）での眼底検査結果

日亜 DPNP P3 試験（DB 期）での眼底検査結果の頻度集計を表 2.7.4.7-20 に示す。

右眼の眼底検査の結果、ベースラインが正常で投与終了／中止時に臨床的に有意な異常が認められた被験者は、プラセボ群 1.5%（5/324）、15 mg × 1／日群 1.2%（2/163）、10 mg × 2／日群 1.3%（2/159）、15 mg × 2／日群 2.5%（4/160）であった。

左眼の眼底検査の結果、ベースラインが正常で投与終了／中止時に臨床的に有意な異常が認められた被験者は、プラセボ群 2.8%（9/325）、15 mg × 1／日群 1.8%（3/163）、10 mg × 2／日群 1.3%（2/157）、15 mg × 2／日群 2.5%（4/162）であった。

右、左ともに、眼底検査結果の変化に投与群間で大きな差は認められなかった。

2)　日亜 PHN P3 試験（DB 期）での眼底検査結果

日亜 PHN P3 試験（DB 期）での眼底検査結果の頻度集計を表 2.7.4.7-21 に示す。

右眼の眼底検査の結果、ベースラインが正常で投与終了／中止時に臨床的に有意な異常が認められた被験者は、プラセボ群 0.3%（1/295）、10 mg × 2／日群 1.4%（2/148）であった。

左眼の眼底検査の結果、ベースラインが正常で投与終了／中止時に臨床的に有意な異常が認められた被験者は、プラセボ群 1.4%（4/295）、10 mg × 2／日群 0.7%（1/148）、15 mg × 2／日群 0.7%（1/153）であった。

右、左ともに、眼底検査結果の変化に投与群間で大きな差は認められなかった。

2.1.5.5.2　視覚障害の発現状況

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 HLGT「視覚障害」に該当する MedDRA 基本語を用いて視覚障害を評価した。以下に日亜 DPNP P3 試験及び日亜 PHN P3 試験での発現状況を記載する。

1)　日亜 DPNP P3 試験での視覚障害の発現状況

日亜 DPNP P3 試験（DB 期）での視覚障害の発現率を表 2.7.4.2-28 に示す。

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。10 mg × 2／日群で中等度の複視を発現した被験者（被験者番号　018*　）は当該事象により入院となり、当該事象は重篤な有害事象として報告された。治験薬の投与に変更はなく、転帰は回復となった。治験担当医は、因果関係を関連なしと判定した。15 mg × 2／日群で中等度の複視を発現した被験者（被験者番号　019*　）は当該事象により入院となり、当該事象は重篤な有害事象として報告された。治験薬の投与は中止され、転帰は回復となった。治験担当医は、因果関係を特定できるような検査結果は得られていないものの、複視はミロガバリン及び類薬で報告されている事象であることも踏まえ、因果関係を関連ありと判定した。

治験薬の投与中止に至った事象は、15 mg × 2／日群に認められた上述の複視 1 名（0.6%）であった。

また、日亜 DPNP P3 試験（LT 期）での視覚障害（HLGT）の発現率は 0.9%（2/214）であった。

＊新薬承認情報提供時に置換

表 2.7.4.2-28　視覚障害の発現状況: 日亜 DPNP P3 試験（DB 期）

	プラセボ群 N = 330 n (%)	ミロガバリン 15 mg × 1/日群 N = 164 n (%)	ミロガバリン 10 mg × 2/日群 N = 165 n (%)	ミロガバリン 15 mg × 2/日群 N = 165 n (%)
視覚障害（HLGT）	0 (0.0)	3 (1.8)	2 (1.2)	3 (1.8)
基本語				
視力低下	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)
複視	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.6)
霧視	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.6)
一過性視力低下	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA/J version 17.1
Source: 治験総括報告書（DS5565-A-J303［DB 期］）Table 14.3.2-66.J から作成

2)　日亜 PHN P3 試験での視覚障害の発現状況

日亜 PHN P3 試験（DB 期）での視覚障害の発現率を表 2.7.4.2-29 に示す。

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 2.0%（3/153）、及び 15 mg × 2／日 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く、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 名のみであった。

また、日亜 PHN P3 試験（LT 期）での視覚障害（HLGT）の発現率は 2.5%（6/237）であった。

表 2.7.4.2-29　視覚障害の発現状況: 日亜 PHN P3 試験（DB 期）

	プラセボ群 N = 303 n (%)	ミロガバリン 15 mg × 1/日群 N = 152 n (%)	ミロガバリン 10 mg × 2/日群 N = 153 n (%)	ミロガバリン 15 mg × 2/日群 N = 155 n (%)
視覚障害（HLGT）	1 (0.3)	1 (0.7)	3 (2.0)	4 (2.6)
基本語				
霧視	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)
屈折障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
視力低下	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)	0 (0.0)
調節障害	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
老視	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)

MedDRA/J version 17.1
Source: 治験総括報告書（DS5565-A-J304［DB 期］）Table 14.3.2-66.J から作成

2.1.5.6　肝機能に関する検討

2.1.5.6.1　肝機能検査値異常の発現状況

1)　日亜 DPNP/PHN P3 試験（DB 期）の結果

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）での肝機能検査値異常の発現率を表 2.7.4.7-22 に、その抜粋を表 2.7.4.2-30 に示す。試験ごとの発現率をそれぞれ、日亜 DPNP P3 試験（DB 期）（表 2.7.4.7-23）、日亜 PHN P3 試験（DB 期）（表 2.7.4.7-24）に示す。ALT（GPT）/AST（GOT）及び総ビリルビンの散布図を図 2.7.4.2-7 及び図 2.7.4.2-8 に、試験ごとの散布図をそれぞれ、日亜 DPNP P3 試験（DB 期）

（図 2.7.4.7-1 及び図 2.7.4.7-2）、日亜 PHN P3 試験（DB 期）（図 2.7.4.7-3 及び図 2.7.4.7-4）に示す。

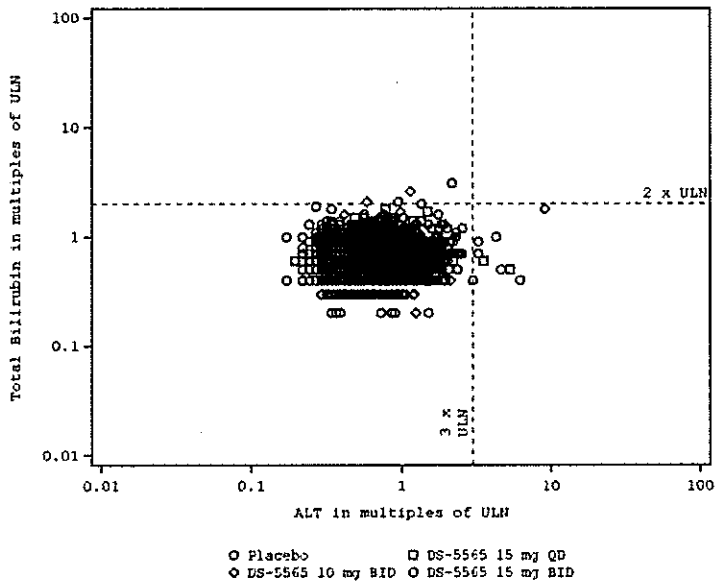
日亜 DPNP/PHN P3 試験（DB 期）で ALT（GPT）又は AST（GOT）が基準値上限の 3 倍以上を示した被験者の割合は、プラセボ群 0.2%（1/631）、15 mg × 1／日群 0.6%（2/316）、10 mg × 2／日群 0.6%（2/316）、15 mg × 2／日群 1.9%（6/320）、ミロガバリン全体群 1.0%（10/952）であった。総ビリルビンが基準値上限の 2 倍以上を示した被験者の割合は、プラセボ群 0.5%（3/631）、15 mg × 1／日群 0%（0/316）、10 mg × 2／日群 0.6%（2/316）、15 mg × 2／日群 0%（0/320）、ミロガバリン全体群 0.2%（2/952）であった。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。

表 2.7.4.2-30　肝機能検査値異常の発現率: 日亜 DPNP/PHN P3 試験（DB 期）

	プラセボ群 N = 633 n (%)	ミロガバリン 15 mg×1/日群 N = 316 n (%)	ミロガバリン 10 mg×2/日群 N = 318 n (%)	ミロガバリン 15 mg×2/日群 N = 320 n (%)	ミロガバリン 全体群 N=954 n (%)
ALT（GPT）又は AST（GOT）	631	316	316	320	952
基準値上限 3 倍以上	1 (0.2)	2 (0.6)	2 (0.6)	6 (1.9)	10 (1.0)
基準値上限 5 倍以上	0	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	3 (0.3)
基準値上限 8 倍以上	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)
総ビリルビン	631	316	316	320	952
基準値上限 1.5 倍以上	10 (1.6)	4 (1.3)	6 (1.9)	2 (0.6)	12 (1.3)
基準値上限 2 倍以上	3 (0.5)	0	2 (0.6)	0	2 (0.2)

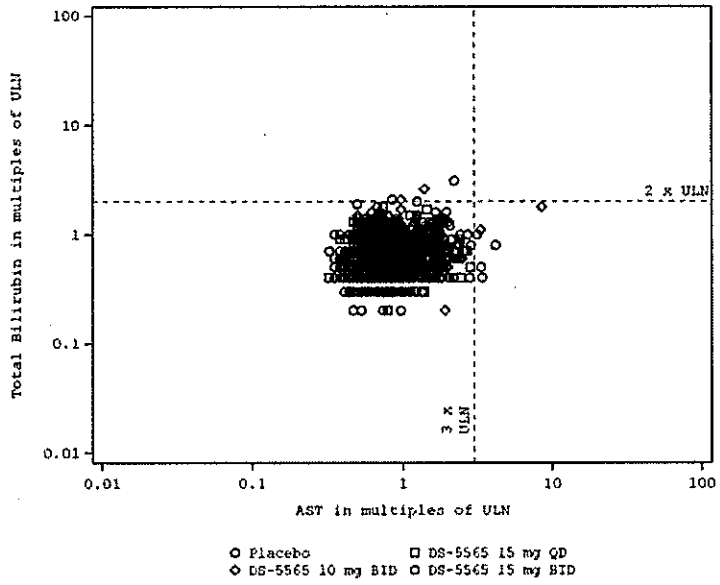
各国の中央検査機関で測定された検査値に基づく判定
発現率はベースラインより後に 1 回以上当該検査値が測定された被験者数を分母として算出
Source: ISS Table 14.3.4.1.3A

図 2.7.4.2-7　ALT（GPT）及び総ビリルビンの散布図: 日亜 DPNP/PHN P3 試験（DB 期）



Source: ISS Figure 14.3.4.1.7A

図 2.7.4.2-8　AST（GOT）及び総ビリルビンの散布図: 日亜 DPNP/PHN P3 試験（DB 期）



Source: ISS Figure 14.3.4.1.7A

2)　欧米 FM P3 試験の結果

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 試験での肝機能検査値異常の発現率を表 2.7.4.7-25 に、その抜粋を表 2.7.4.2-31 に示す。ALT（GPT）/AST（GOT）及び総ビリルビンの散布図を図 2.7.4.2-9 及び図 2.7.4.2-10 に示す。

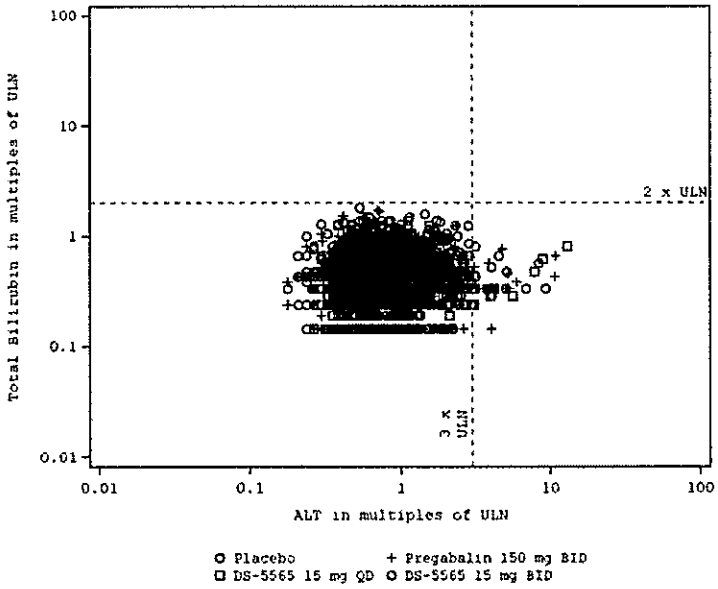
欧米 FM P3 試験で ALT（GPT）又は AST（GOT）が基準値上限の 3 倍以上を示した被験者の割合は、プラセボ群 0.8%（8/951）、15 mg × 1／日群 1.4%（13/947）、15 mg × 2／日群 1.2%（11/942）、ミロガバリン全体群 1.3%（24/1889）、プレガバリン群 1.5%（14/939）であった。総ビリルビンが基準値上限の 2 倍以上を示した被験者は、いずれの投与群でも認められなかった。

表 2.7.4.2-31　肝機能検査値異常の発現率: 欧米 FM P3 試験

	プラセボ群 N = 957 n (%)	プレガバリン群 N = 949 n (%)	ミロガバリン 15 mg×1/日群 N = 959 n (%)	ミロガバリン 15 mg×2/日群 N = 956 n (%)	ミロガバリン全体群 N=1915 n (%)
ALT（GPT）又は AST（GOT）	951	939	947	942	1889
基準値上限 3 倍以上	8 (0.8)	14 (1.5)	13 (1.4)	11 (1.2)	24 (1.3)
基準値上限 5 倍以上	4 (0.4)	6 (0.6)	4 (0.4)	3 (0.3)	7 (0.4)
基準値上限 8 倍以上	1 (0.1)	2 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.1)	3 (0.2)
基準値上限 10 倍以上	0	2 (0.2)	1 (0.1)	0	1 (0.1)
総ビリルビン	951	939	947	942	1889
基準値上限 1.5 倍以上	0	4 (0.4)	0	2 (0.2)	2 (0.1)

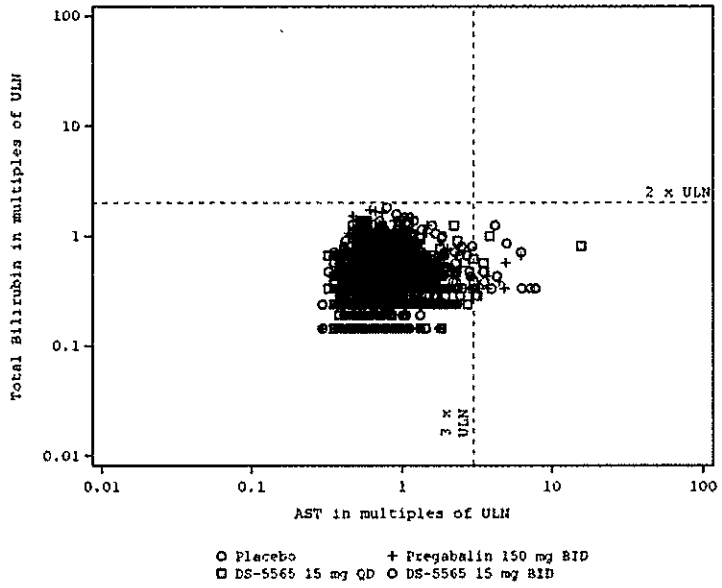
各国の中央検査機関で測定された検査値に基づく判定
発現率はベースラインより後に 1 回以上当該検査値が測定された被験者数を分母として算出
Source: ISS Table 14.3.4.1.3B

図 2.7.4.2-9　ALT（GPT）及び総ビリルビンの散布図: 欧米 FM P3 試験



Source: ISS Figure 14.3.4.1.7B

図 2.7.4.2-10　AST（GOT）及び総ビリルビンの散布図: 欧米 FM P3 試験



Source: ISS Figure 14.3.4.1.7B

3)　その他の試験での結果

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 2,088 名、及び日本 DPNP/PHN 腎機能障害安全性試験 35 名の評価において、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く判定）。

それ以外の試験では、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と判定され、転帰は回復となった。本被験者の経過の概略を 2.7.4.2.1.5.6.4 に示す。

2.1.5.6.2　肝機能に関連する有害事象の発現状況

1)　日亜 DPNP/PHN P3 試験（DB 期）の結果

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、1.1.5）の発現率を表 2.7.4.2-32 に、試験ごとの発現率をそれぞれ、日亜 DPNP P3 試験（DB 期）（表 2.7.4.7-26）、日亜 PHN P3 試験（DB 期）（表 2.7.4.7-27）に示す。

試験別のミロガバリン全体群の肝機能に関連する有害事象の発現率は、日亜 DPNP P3 試験

（DB 期）で 3.8%（19/494）、日亜 PHN P3 試験（DB 期）で 3.3%（15/460）であり、試験間に大きな違い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）であった。

表 2.7.4.2-32　肝機能に関連する有害事象の発現状況: 日亜 DPNP/PHN P3 試験（DB 期）

	プラセボ群 N = 633 n (%)	ミロガバリン 15 mg×1/日群 N = 316 n (%)	ミロガバリン 10 mg×2/日群 N = 318 n (%)	ミロガバリン 15 mg×2/日群 N = 320 n (%)	ミロガバリン 全体群 N=954 n (%)
肝機能に関連する有害事象	8 (1.3)	6 (1.9)	10 (3.1)	18 (5.6)	34 (3.6)
肝酵素上昇	1 (0.2)	1 (0.3)	4 (1.3)	3 (0.9)	8 (0.8)
肝機能異常	0	1 (0.3)	1 (0.3)	4 (1.3)	6 (0.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	2 (0.6)	0	3 (0.9)	5 (0.5)
脂肪肝	0	2 (0.6)	1 (0.3)	2 (0.6)	5 (0.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.3)	0	1 (0.3)	3 (0.9)	4 (0.4)
肝機能検査異常	2 (0.3)	0	0	4 (1.3)	4 (0.4)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.2)	1 (0.3)	2 (0.6)	0	3 (0.3)
アルコール性肝疾患	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.2)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)
血中ビリルビン増加	1 (0.2)	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)
肝細胞癌	1 (0.2)	0	0	0	0
非アルコール性脂肪性肝炎	1 (0.2)	0	0	0	0

MedDRA/J version 17.1
Source: ISS Table 14.3.1.20A

2)　欧米 FM P3 試験の結果

欧米 FM P3 試験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、1.1.5）の発現率を表 2.7.4.2-33 に示す。

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）であった。

表 2.7.4.2-33　肝機能に関連する有害事象の発現状況: 欧米 FM P3 試験

	プラセボ群 N＝957 n (%)	プレガバリン群 N＝949 n (%)	ミロガバリン 15 mg×1/日群 N＝959 n (%)	ミロガバリン 15 mg×2/日群 N＝956 n (%)	ミロガバリン全体群 N=1915 n (%)
肝機能に関連する有害事象	14 (1.5)	26 (2.7)	19 (2.0)	26 (2.7)	45 (2.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (0.3)	12 (1.3)	7 (0.7)	12 (1.3)	19 (1.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (0.4)	2 (0.2)	6 (0.6)	9 (0.9)	15 (0.8)
肝酵素上昇	1 (0.1)	7 (0.7)	5 (0.5)	6 (0.6)	11 (0.6)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	1 (0.1)	4 (0.4)	5 (0.3)
肝機能検査異常	3 (0.3)	2 (0.2)	1 (0.1)	3 (0.3)	4 (0.2)
トランスアミナーゼ上昇	3 (0.3)	4 (0.4)	3 (0.3)	0	3 (0.2)
血中ビリルビン増加	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
肝機能異常	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	1 (0.1)
脂肪肝	1 (0.1)	1 (0.1)	0	1 (0.1)	1 (0.1)
γ−グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.1)	0	0	0
肝嚢胞	1 (0.1)	0	0	0	0
肝酵素異常	1 (0.1)	0	0	0	0
肝損傷	0	1 (0.1)	0	0	0

MedDRA/J version 17.1
Source: ISS Table 14.3.1.20B

2.1.5.6.3　肝機能判定委員会（HAC）による判定結果

ミロガバリンのすべての第 III 相試験（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）において HAC による判定を実施し、各国の中央検査機関で測定された検査値、及び実施医療機関で測定されたすべての検査値を基に、ALT（GPT）又は AST（GOT）が基準値上限の 3 倍以上、総ビリルビンが基準値上限の 2 倍以上、かつ ALP の上昇は基準値上限の 2 倍未満であって、他にトランスアミナーゼと総ビリルビンの上昇を説明する要因がない（Hy's law）に該当する事象の有無を確認した。その結果、Hy's law に該当すると判定された事象はなかった。

末梢性神経障害性疼痛患者を対象とした第 III 相試験（日亜 DPNP P3 試験、日亜 PHN P3 試験、日本 DPNP/PHN 腎機能障害安全性試験）での、HAC で付議された被験者の一覧を表 2.7.4.7-31 に示す。

2.1.5.6.4　肝機能に関連する有害事象の個別の概略

第 III 相試験では、MedDRA の HLGT の「肝および肝胆道系障害」、「肝胆道系検査」、MedDRA 基本語の「肝移植」、及び「薬剤に関連する肝障害－包括的検索（SMQ）」のいずれかに該当する MedDRA 基本語を、肝機能に関連する有害事象と定義した（2.7.4.1.1.5）。末梢性神経障害性疼痛患者を対象とした第 III 相試験で発現した肝機能に関連する有害事象のうち重度又は

重篤の事象、並びに米国 DPNP P2 試験の肝機能検査異常の個別の概略を表 2.7.4.2-34 に示す。試験ごとの一覧をそれぞれ、日亜 DPNP P3 試験（DB 期）（表 2.7.4.7-32）、日亜 PHN P3 試験（DB 期）（表 2.7.4.7-33）、日亜 DPNP P3 試験（LT 期）（表 2.7.4.7-34）、日亜 PHN P3 試験（LT 期）（表 2.7.4.7-35）、及び日本 DPNP/PHN 腎機能障害安全性試験（表 2.7.4.7-36）に示す。

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。

1)　日亜 DPNP P3 試験（DB 期）の重度又は重篤な肝機能に関連する有害事象

日亜 DPNP P3 試験（DB 期）で重度又は重篤な肝機能に関連する有害事象は 3 名に報告された。3 名の内訳はプラセボ群の肝細胞癌が 1 名、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が 1 名、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が 1 名であった。

プラセボ群の肝細胞癌が発現した被験者（被験者番号　020*　）は 80 歳、日本人男性であった。アルコール性肝疾患等の既往歴があり、投与 17 日目に腹部の症状の訴えにより行った検査で肝細胞癌と診断され、この有害事象によって投与 27 日目に治験薬の投与を中止した。重篤、重度、未回復、治験薬との因果関係は投与が短期間のため関連なしと判定された。

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が発現した被験者（被験者番号　021*　）は 57 歳のマレーシア人女性であった。治験薬の投与は 99 日間で完了し、投与 100 日目に ALT（GPT）の基準値上限の 5 倍以上の増加（218 U/L[基準値: 6～41 U/L]）、AST（GOT）の増加（96 U/L[基準値: 9～34 U/L]）、ALP の増加（161 U/L[基準値: 37～116 U/L]）、γ-GTP の増加（269 U/L［基準値: 5～85 U/L］）が認められた。自覚症状や異常所見は認められなかった。アラニンアミノトランスフェラーゼ増加と肝酵素上昇は、発現 14 日目に転帰は回復と軽快、いずれの事象も非重篤、重度、治験薬との因果関係は関連ありと判定された。

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が発現した被験者（被験者番号　022*　）は 54 歳の韓国人男性であった。投与 29 日目に AST（GOT）の基準値上限の 3 倍以上の増加（115 U/L［基準値: 9～34 U/L］）、ALT（GPT）の基準値上限の 5 倍以上の増加（255 U/L［基準値: 6～41 U/L］）が発現し、自覚症状や身体的な異常所見、超音波検査の異常所見は認められなかった。いずれの事象も重篤度は重大な医学的事象のため重篤、重症度は中等度と判定された。これらの有害事象によって投与 35 日目に治験薬の投与を中止し、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加は発現 19 日目に、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加は発現 33 日目に消失した。いずれも治験薬以外の原因がないため因果関係は関連ありと判定された。

2)　日亜 DPNP P3 試験（LT 期）の重度又は重篤な肝機能に関連する有害事象

日亜 DPNP P3 試験（LT 期）で重度又は重篤な肝機能に関連する有害事象は 2 名に報告され、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、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

＊新薬承認情報提供時に置換

った。

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を発現した被験者（被験者番号　023*　）は、DB 期はプラセボ群（96 日間投与）、64 歳の韓国人女性であった。投与 456 日目（LT 期の投与 346 日目）に AST（GOT）の基準値上限の 5 倍以上の増加（投与 111 日目［LT 期の投与開始日］53 U/L、456 日目 421 U/L［基準値: 9～34 U/L］）が発現し、自覚症状や身体的な異常所見、超音波検査の異常所見は認められず、非重篤、重度と判定され、発現 43 日目に回復し、漢方薬の服薬が原因とされ治験薬との因果関係は関連なしと判定された。投与 183 日目（LT 期の投与 73 日目）にγ-GTP の増加が非重篤、中等度の事象として発現し、発現 274 目の投与 456 日目（投与終了日）に重症度は重度に変更された（投与 111 日目 176 U/L、183 日目 234 U/L、456 日目 684 U/L［基準値: 5～85 U/L］）。本事象は、投与終了 48 日目に未回復、治験薬との因果関係は関連なしと判定された。

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を発現した被験者（被験者番号　024*　）は、DB 期は 15 mg × 1／日群（98 日間投与）、60 歳の台湾人男性であった。投与 147 日目（LT 期の投与 35 日目）に AST（GOT）の基準値上限の 5 倍以上の増加（投与 147 日目の測定値は不明）が発現し、自覚症状や身体的な異常所見は認められず、重篤、重度、発現日に未回復と判定され、治験薬との因果関係は関連ありと判定された。なお、本被験者は投与 146 日目に肋骨骨折（重篤、関連なし、転帰は軽快）によって入院し投与が中止され、投与 148 日目に冠動脈疾患（重篤、関連なし、未回復）を発現した。

3)　日亜 PHN P3 試験（LT 期）の重度又は重篤な肝機能に関連する有害事象

日亜 PHN P3 試験（LT 期）で重度又は重篤な肝機能に関連する有害事象は 5 mg × 2／日 Modal の 1 名に報告された肝細胞癌であった。本被験者（被験者番号　025*　）は 76 歳の日本人男性であった。肝細胞癌の既往歴があり、投与 103 日目（LT 期の投与 2 日目）に肝細胞癌（再発）と診断され、治験薬の投与を中止し、治療により軽快した。重篤、中等度、治験薬との因果関係は関連なしと判定された。

4)　米国 DPNP P2 試験の肝機能検査異常

米国 DPNP P2 試験能では 15 mg × 1／日群で 1 名に肝機能検査異常が認められた。本被験者（被験者番号　026*　）は 73 歳の白人男性であった。投与 1 日目に ALT（GPT）が基準値上限の 1.26 倍を示したが、その後投与 8、15、22、29 日目の検査では ALT（GPT）、AST（GOT）、及び総ビリルビンは基準値内で推移し、投与 35 日目までの規定の治験薬投与期間を終了した。投与 36 日目の規定来院時の検査で ALT（GPT）が基準値上限の 18.5 倍、AST（GOT）が 14.2 倍に上昇し、当該検査値によって重篤な肝機能検査異常と判定され（ALP は 132 U/L［基準値: 35～130 U/L］）、総ビリルビンは 2.8 倍に上昇し、重篤な有害事象と判定された。その後、投与 42 日目の検査で ALT（GPT）は基準値上限の 3.29 倍、AST（GOT）が 1.17 倍まで低下し、総ビリルビンは基準値内となった。投与 50 日目の検査で ALT（GPT）、AST（GOT）及び総ビ

＊新薬承認情報提供時に置換

リルビンはいずれも基準値内となり、本事象は回復と判断された。肝機能検査値の上昇に伴う自覚症状や他覚所見は認められず、本事象に対する処置は行われなかった。治験薬との因果関係は関連ありと判定された。

表 2.7.4.2-34　肝機能に関連する有害事象（重度又は重篤）の概略

投与群 被験者番号	報告事象名 基本語 器官別大分類	開始日 終了日 持続期間	重症度 重篤度	因果関係	治験薬投与の変更	その他の処置	転帰	転帰確認日
日亜 DPNP P3 試験（DB 期）								
プラセボ群 020*	Hepatocellular carcinoma 肝細胞癌 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	20[redacted]-10-07/17 -/- -	重度 重篤	なし	投与中止	投薬	未回復	翌年*-03-23
15 mg × 1/日群 021*	Elevated ALT アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 臨床検査	20[redacted]-01-03/100 20[redacted]-01-16/113 14	重度 -	あり	変更なし	なし	回復	
	Elevation of Liver Enzyme 肝酵素上昇 臨床検査	20[redacted]-01-03/100 20[redacted]-01-16/113 14	重度 -	あり	変更なし	なし	軽快	
15 mg × 2/日群 022*	SGPT elevation アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 臨床検査	20[redacted]-11-20/29 20[redacted]-12-22/61 33	中等度 重篤	あり	投与中止	なし	回復	
	SGOT elevation アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 臨床検査	20[redacted]-11-20/29 20[redacted]-12-08/47 19	中等度 重篤	あり	投与中止	なし	回復	
日亜 DPNP P3 試験（LT 期）								
10 mg × 2/日 Modal 023*	AST elevation アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 臨床検査	20[redacted]-05-18/456 20[redacted]-06-29/498 43	重度 -	なし	変更なし	なし	回復	
	GGT increased γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 臨床検査	20[redacted]-05-18/456 -/- -	重度 -	なし	変更なし	なし	未回復	同年*-07-04
15 mg × 2/日 Modal 024*	GOT elevated アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 臨床検査	20[redacted]-12-30/147 -/- -	重度 重篤	あり	変更なし	なし	未回復	同年*-12-30
日亜 PHN P3 試験（LT 期）								
5 mg × 2/日 Modal 025*	Hepatoma recurrent 肝細胞癌 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	20[redacted]-02-16 /103 20[redacted]-03-17 /133 31	中等度 重篤	なし	投与中止	入院、その他	軽快	
米国 DPNP P2 試験								
15 mg × 1/日群 026*	ELEVATED LIVER FUNCTION TESTS 肝機能検査異常 臨床検査	20[redacted]-07-12/36 20[redacted]-07-26/50 15	重度 重篤	あり	変更なし	なし	回復	

MedDRA/J version 17.1
Source: 治験総括報告書（DS5565-A-J303［DB 期］）Table 14.3.2-13、（DS5565-A-J303［LT 期］）Table 14.3.2-4、（DS5565-A-J304［LT 期］）Table 14.3.2-4、（DS5565-A-U201）Listing 16.2.2.1 より作成

＊新薬承認情報提供時に置換

2.1.5.7　自殺に関する検討

2.1.5.7.1　C-SSRS の結果

1)　日亜 DPNP/PHN P3 試験（DB 期）の結果

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 C-SSRS の自殺念慮に関する質問に対して「はい」と回答した被験者の内訳を表 2.7.4.2-35 に、試験ごとの一覧をそれぞれ、日亜 DPNP P3 試験（DB 期）（表 2.7.4.7-37）、日亜 PHN P3 試験（DB 期）（表 2.7.4.7-38）に示す。

スクリーニング時に、いずれかの質問への回答が 1 つ以上「はい」であった被験者はいなかった。ベースライン以降で、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。

表 2.7.4.2-35　C-SSRS の結果: 日亜 DPNP/PHN P3 試験（DB 期）

	プラセボ群 N = 633	ミロガバリン 15 mg×1/日群 N = 316	ミロガバリン 10 mg×2/日群 N = 318	ミロガバリン 15 mg×2/日群 N = 320	ミロガバリン 全群 N= 954
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、n (%)					
スクリーニング時 （これまでの生涯）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
スクリーニング時 （ベースライン前 12 ヵ月）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ベースライン以降	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source: ISS Table 14.3.4.5.1A より作成

2)　欧米 FM P3 試験の結果

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、C-SSRS の自殺念慮に関する質問に対して「はい」と回答した被験者の内訳を表 2.7.4.2-36 に示す。

スクリーニング時の確認で、ベースライン前 12 ヵ月の状況として、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 0.8% (8/957)、プレガバリン群 0.9% (9/949)、ミロガバリン 15 mg × 1／日群 1.0% (10/959)、15 mg × 2／日群 0.8% (8/956)、及びミロガバリン全群 0.9% (18/1915) であり、投与群間に大きな差はなかった。

ベースライン以降で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。

表 2.7.4.2-36　C-SSRS の結果: 欧米 FM P3 試験

	プラセボ群 N＝957 n (%)	プレガバリン群 N＝949 n (%)	ミロガバリン 15 mg×1/日群 N＝959 n (%)	ミロガバリン 15 mg×2/日群 N＝956 n (%)	ミロガバリン全群 N＝1915 n (%)
いずれかの質問に「はい」と回答した被験者					
スクリーニング時（これまでの生涯）	88 (9.2)	83 (8.7)	97 (10.1)	86 (9.0)	183 (9.6)
スクリーニング時（ベースライン前 12 ヵ月）	8 (0.8)	9 (0.9)	10 (1.0)	8 (0.8)	18 (0.9)
ベースライン以降	9 (0.9)	11 (1.2)	9 (0.9)	14 (1.5)	23 (1.2)

Source: ISS Table 14.3.4.5.1B より作成

3)　その他の試験での結果

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 長期安全性試験で、C-SSRS の自殺念慮に関する質問に対して「はい」と回答した被験者の内訳を、表 2.7.4.7-39（日亜 DPNP P3 試験［LT 期］）、表 2.7.4.7-40（日亜 PHN P3 試験［LT 期］）、表 2.7.4.7-41（日本 DPNP/PHN 腎機能障害安全性試験）、表 2.7.4.7-42（日亜 DPNP P2 試験）、及び表 2.7.4.7-43（欧米 FM 長期安全性試験）に示す。

日亜 DPNP P3 試験（LT 期）で、治験薬投与開始後に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 0.9%（2/214）であり、いずれも 15 mg × 2／日 Modal であった。

日亜 PHN P3 試験（LT 期）及び日本 DPNP/PHN 腎機能障害安全性試験では、評価対象となった合計 272 名で、治験薬投与開始後にいずれかの質問への回答が 1 つ以上「はい」であった被験者は認められなかった。

日亜 DPNP P2 試験で、治験薬投与終了／早期終了時に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、自殺念慮の「死んでしまいたいという願望」でプラセボ群 0.0%（0/88）、プレガバリン群 1.2%（1/85）、ミロガバリン 5 mg × 2／日 0.0%（0/89）、10 mg × 2／日 2.2%（2/91）、15 mg × 2／日 0.0%（0/89）、「積極的な自殺念慮ー具体性なし」でプラセボ群 0.0%（0/88）、プレガバリン群 1.2%（1/85）、ミロガバリン 5 mg × 2／日 0.0%（0/89）、10 mg × 2／日 1:1%（1/91）、15 mg × 2／日 0.0%（0/89）であった。

欧米 FM 長期安全性試験で、治験薬投与開始後に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 30/2088 名（1.4%）であった。

2.1.5.7.2　Hospital Anxiety and Depression Scale（HADS）の結果

1)　日亜 DPNP/PHN P3 試験（DB 期）の結果

日亜 DPNP/PHN P3 試験（DB 期）での HADS の抑うつ及び不安に関する結果を表 2.7.4.7-44 に、試験ごとの一覧をそれぞれ、表 2.7.4.7-45（抑うつ）及び表 2.7.4.7-46（不安）（以上、日亜 DPNP P3 試験［DB 期］）、表 2.7.4.7-47（抑うつ）及び表 2.7.4.7-48（不安）（以上、日亜 PHN P3 試験［DB 期］）に示す。

日亜 DPNP/PHN P3 試験（DB 期）での、不安スコアの投与終了／中止時点でのベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は、プラセボ群が−0.8（2.63）、15 mg × 1／日群が−1.8（2.72）、10 mg × 2／日群が−1.9（3.05）、15 mg × 2／日群が−1.7（2.51）、及びミロガバリン全群が−1.8（2.77）であった。すべての投与群でベースラインからの低下が認められ、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。

抑うつスコアの投与終了／中止時点でのベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は、プラセボ群が−0.7（2.83）、15 mg × 1／日群が−1.2（2.76）、10 mg × 2／日群が−1.1（2.75）、15 mg × 2／日群が−1.3（2.71）、及びミロガバリン全群が−1.2（2.74）であった。すべての投与群でベースラインからの低下が認められ、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。

2)　欧米 FM P3 試験の結果

欧米 FM P3 試験での HADS の抑うつ及び不安に関する結果を表 2.7.4.7-49 に示す。

欧米 FM P3 試験（DB 期）での、不安スコアの投与終了／中止時点でのベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は、プラセボ群が−0.8（3.41）、プレガバリン群が−1.0（3.46）、ミロガバリン 15 mg × 1／日群が−0.9（3.45）、15 mg × 2／日群が−1.0（3.60）、及びミロガバリン全群が−0.9（3.53）であった。すべての投与群でベースラインからの低下が認められ、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。

抑うつスコアの投与終了／中止時点でのベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は、プラセボ群が−0.8（3.62）、プレガバリン群が−1.2（3.74）、ミロガバリン 15 mg × 1／日群が−1.0（3.70）、15 mg × 2／日群が−0.9（3.62）、及びミロガバリン全群が−0.9（3.66）であった。すべての投与群でベースラインからの低下が認められ、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。

3)　その他の試験での結果

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、での HADS の抑うつ及び不安に関する結果を試験ごとにそれぞれ、表 2.7.4.7-50（抑うつ）及び表 2.7.4.7-51（不安）（日亜 DPNP P3 試験［LT 期］）、表 2.7.4.7-52（抑うつ）及び表 2.7.4.7-53（不安）（日亜 PHN P3 試験［LT 期］）、表 2.7.4.7-54（抑うつ）及び表 2.7.4.7-55（不安）（日本 DPNP/PHN 腎機能障害安全性試験）、表 2.7.4.7-56（日亜 DPNP P2 試験）、及び表 2.7.4.7-57（欧米 FM 長期安全性試験）に示す。

日亜 DPNP P3 試験（LT 期）

不安スコアの第 66 週（長期投与試験として第 52 週）でのベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は、0.1（2.21）であり、ベースラインからの大きな変動はみられなかった。

抑うつスコアの第 66 週（長期投与試験として第 52 週）でのベースラインからの変化量の平

均値（標準偏差）は、0.3（2.00）であった。

日亜 PHN P3 試験（LT 期）

不安スコアの第 66 週（長期投与試験として第 52 週）でのベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は、−0.3（2.78）であり、ベースラインからの大きな変動はみられなかった。

抑うつスコアの第 66 週（長期投与試験として第 52 週）でのベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は、−0.2（2.56）であり、ベースラインからの大きな変動はみられなかった。

日本 DPNP/PHN 腎機能障害安全性試験

不安スコアの投与終了／中止時点でのベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は、−1.6（1.99）とベースラインからの低下が認められた。

抑うつスコアの投与終了／中止時点でのベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は、−1.1（2.41）とベースラインからの低下が認められた。

日亜 DPNP P2 試験

不安スコアの第 7 週（最終観察値による欠測値の補完［last observation carried forward: LOCF］）のベースラインからの変化量の最小二乗平均値（標準誤差）は、プラセボ群が 0.0（0.29）、ミロガバリン 5 mg × 2／日群が−1.0（0.28）、10 mg × 2／日群が−0.8（0.28）、15 mg × 2／日群が−1.7（0.28）、プレガバリン群が−0.7（0.29）であり、プラセボ群と比較して、ミロガバリンの各投与群で低下の程度が大きく、数値的な改善が認められた。

抑うつスコアの第 7 週（LOCF）のベースラインからの変化量の最小二乗平均値（標準誤差）は、プラセボ群が−0.2（0.29）、ミロガバリン 5 mg × 2／日群が−0.5（0.29）、10 mg × 2／日群が−0.6（0.28）、15 mg × 2／日群が−1.0（0.29）、プレガバリン群が−0.8（0.29）であり、プラセボ群と比較し、ミロガバリンの各投与群で低下の程度が大きく、数値的な改善が認められた。

欧米 FM 長期安全性試験

不安スコアの第 52 週でのベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は、継続被験者で 0.2（3.32）、新規被験者−1.0（3.75）であり、新規被験者ではベースラインからの低下が認められた。

抑うつスコアの第 52 週でのベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は、継続被験者で−0.6（3.77）、新規被験者−1.3（3.97）であり、新規被験者ではベースラインからの低下が認められた。

2.1.5.7.3　自殺に関連する有害事象の発現状況

1)　日亜 DPNP/PHN P3 試験（DB 期）の結果

日亜 DPNP/PHN P3 試験（DB 期）での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、1.1.6）の発現率を表 2.7.4.2-37 に、試験ごとの発現率をそれぞれ、日亜 DPNP

P3 試験（DB 期）（表 2.7.4.7-26）、日亜 PHN P3 試験（DB 期）（表 2.7.4.7-27）に示す。

自殺に関連する有害事象を発現した被験者は、プラセボ群で認められた自殺念慮 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。

表 2.7.4.2-37　自殺に関連する有害事象の発現状況: 日亜 DPNP/PHN P3 試験（DB 期）

	プラセボ群 N = 633 n (%)	ミロガバリン 15 mg×1/日群 N = 316 n (%)	ミロガバリン 10 mg×2/日群 N = 318 n (%)	ミロガバリン 15 mg×2/日群 N = 320 n (%)	ミロガバリン 全群 N = 954 n (%)
自殺／自傷（SMQ）	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
基本語					
自殺念慮	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source: ISS Table 14.3.1.20A

2)　欧米 FM P3 試験の結果

欧米 FM P3 試験での自殺に関連する有害事象の発現率を表 2.7.4.2-38 に示す。

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。

表 2.7.4.2-38　自殺に関連する有害事象の発現状況: 欧米 FM P3 試験

	プラセボ群 N = 957 n (%)	プレガバリン 群 N = 949 n (%)	ミロガバリン 15 mg×1/日群 N = 959 n (%)	ミロガバリン 15 mg×2/日群 N = 956 n (%)	ミロガバリン 全群 N = 1915 n (%)
自殺／自傷（SMQ）	5 (0.5)	6 (0.6)	6 (0.6)	8 (0.8)	14 (0.7)
基本語					
自殺念慮	5 (0.5)	6 (0.6)	5 (0.5)	6 (0.6)	11 (0.6)
自殺企図	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)	2 (0.1)
希死念慮を有するうつ病	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)

Source: ISS Table 14.3.1.20B

3)　その他の試験での結果

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率とその内訳をそれぞれ日亜 DPNP P3 試験（LT 期）（表 2.7.4.7-28）、日亜 PHN P3 試験（LT 期）（表 2.7.4.7-29）、日本 DPNP/PHN 腎機能障害安全性試験（表 2.7.4.7-30）、及び欧米 FM 長期安全性試験（表 2.7.4.7-58）に示す。

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]）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。本事象の因果関係は関連なしと判定された。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。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。本試験で自殺既遂は認められなかった。

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）、ミロガバリン 5 mg × 2／日群 0%（0/90）、10 mg × 2／日群 1.1%（1/93）、15 mg × 2／日群 0%（0/90）、及びミロガバリン全群 0.4%（1/273）であった。本試験での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）、ミロガバリン 5 mg × 2／日群 0%（0/90）、10 mg × 2／日群 2.2%（2/93）、15 mg × 2／日群 0%（0/90）、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、自殺既遂行及び自殺念慮は認められなかった。

2.1.5.7.4　自殺に関連する個別の有害事象の概略

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で有害事象対象期間中に発現した、自殺に関連する個別の有害事象の概略を、表 2.7.4.2-39 に示す。また、すべての事象の概略を以下に記載し、試験ごとの一覧をそれぞれ、日亜 DPNP P3 試験（DB 期）（表 2.7.4.7-32）、及び日亜 DPNP P3 試験（LT 期）（表 2.7.4.7-34）に示す。

表 2.7.4.2-39　自殺に関連する個別の有害事象の概略

投与群 被験者番号	報告事象名 基本語 器官別大分類	開始日 終了日 持続期間	重症度	因果関係	治験薬投与の変更	その他の処置	転帰	転帰確認日
日亜 DPNP P3 試験（DB 期）								
プラセボ群 027*	Suicidal ideation 自殺念慮 精神障害	20[redacted]-07-20 /38 20[redacted]-08-15 /64 27	軽度	なし	中止	なし	回復	
日亜 PHN P3 試験（DB 期）								
なし								
日亜 DPNP P3 試験（LT 期）								
15 mg × 2／日 Modal 028*	Suicidal ideation 自殺念慮 精神障害	20[redacted]-10-15 /324 20[redacted]-01-24 /425 102	軽度	なし	中止	なし	回復	
15 mg × 2／日 Modal 029*	Suicidal ideation 自殺念慮 精神障害	20[redacted]-11-10 /373 20[redacted]-11-28 /391 19	中等度	なし	中止	なし	回復	
日亜 PHN P3 試験（LT 期）								
なし								
日本 DPNP/PHN 腎機能障害安全性試験								
なし								
日亜 DPNP P2 試験 a								
10 mg × 2／日 006*	Completed suicide 自殺既遂 精神障害	20[redacted]-3-1/37 — —	重度	なし	なし	なし	死亡	
10 mg × 2／日 031*	Suicidal ideation 自殺念慮 精神障害	20[redacted]-2-7/50 20[redacted]-5-16/148 99	軽度	なし	なし	なし	回復	
10 mg × 2／日 032*	Suicidal ideation 自殺念慮 精神障害	20[redacted]-3-8/47 20[redacted]-3-18/57 11	軽度	なし	なし	なし	回復	
米国 DPNP P2 試験 a								
なし								

有害事象対象期間中に発現した事象
a: 自殺既遂、自殺念慮の発現状況（これらの試験では、自殺に関連する有害事象としての集計を実施していないため）
Source: 治験総括報告書（DS5565-A-J303［DB 期］）Table 14.3.2-63.J、Appendix 16.2.7-1、（DS5565-A-J304［DB 期］）Table 14.3.2-62、（DS5565-A-J303［LT 期］）Table 14.3.2-24.J、Appendix 16.2.7-1、（DS5565-A-J304［LT 期］）Table 14.3.2-23、（DS5565-A-J313）Table 14.3.2-7、（DS5565-A-J202）Appendix 16.2.7-5、（DS5565-A-U201）Table 14.3.1-2 より作成

日亜 DPNP P3 試験（DB 期）、自殺念慮

本被験者（被験者番号　027*　、プラセボ群）は、74 歳の日本人であり、治験薬投与 29 日目に効果不十分による同意撤回で治験を中止した。その後、治験薬投与開始日から起算して 38 日目に自殺念慮を発現し、発現から 26 日後に無治療で消失し、重症度は軽度、因果関係は関連なしと判定された。

日亜 DPNP P3 試験（LT 期）、自殺念慮

本被験者（被験者番号　028*　、プラセボ群［二重盲検期］、15 mg × 2／日 Modal［長期投与期］）は、31 歳の日本人であり、治験薬投与 324 日目（長期投与 212 日目）に自殺念慮を発

＊新薬承認情報提供時に置換

現し、発現から 27 日後に治験を中止した。本事象は発現から 101 日後に無治療で消失し、重症度は軽度、因果関係は関連なしと判定された。

日亜 DPNP P3 試験（LT 期）、自殺念慮

本被験者（被験者番号　029*　、10 mg × 2／日群［二重盲検期］、15 mg × 2／日 Modal［長期投与期］）は、64 歳の韓国人であり、治験薬投与 373 日目（長期投与 256 日目）に自殺念慮を発現し、その 13 日後に治験を中止した。本事象は発現から 18 日後に無治療で消失し、重症度は軽度、因果関係は関連なしと判定された。

日亜 DPNP P2 試験、自殺既遂

本被験者（被験者番号 006* 、10 mg × 2／日群）は、53 歳の日本人であり、治験薬投与 37 日目に自殺した。治験薬投与開始 7 日前の C-SSRS で、すべての回答は「いいえ」であった。第 5 週の来院（投与 36 日目）では、有意な異常は認められなかった。翌日の投与 37 日目に、被験者が首をつっているところを被験者の兄弟が発見した。被験者は前日に自殺していた。調査の結果、発現時、被験者は無職で兄弟と同居し、経済的に困窮していたこと、経済的な問題で、自殺の前日に家族と口論になっていたことが判明。これらのストレス因子が自殺の原因と考えられ、治験担当医師は、治験薬との因果関係を関連なしと判定した。

日亜 DPNP P2 試験、自殺念慮

本被験者（被験者番号 031* 、10 mg × 2／日群）は、51 歳の日本人であり、治験薬投与 50 日目に自殺念慮を発現した。重症度は軽度で、無治療で回復となった。因果関係は関連なしと判定された。

日亜 DPNP P2 試験、自殺念慮

本被験者（被験者番号 032* 、10 mg × 2／日群）は、62 歳の台湾人であり、治験薬投与 47 日目に自殺念慮を発現した。重症度は軽度で、無治療で回復となった。因果関係は関連なしと判定された。

日亜 PHN P3 試験（LT 期）、自殺既遂（後観察期終了後の発現）

本被験者（被験者番号　005*　、15 mg × 1／日群［二重盲検期］、15 mg × 2／日 Modal［長期投与期］）は、75 歳の韓国人であり、後観察期終了後（治験薬最終投与日の 42 日後）に自殺既遂により死亡した。本被験者は、二重盲検期及び長期投与期に実施した C-SSRS 評価では、自殺傾向は確認されなかった。本事象は後観察期終了後に発現したため、有害事象として扱わなかった。因果関係は関連なしと判定された。

日亜 DPNP P2 試験、自殺既遂（後観察期終了後の発現）

本被験者（被験者番号 007* 、5 mg × 2／日群）は、61 歳の日本人であり、後観察期終了後

＊新薬承認情報提供時に置換

（治験薬の最終投与から 18 日後）に自殺した。治験薬投与開始前及び治験薬最終投与日（Visit 6）に実施した C-SSRS 評価では、自殺傾向は確認されず、HADS 尺度の不安及び抑うつのスコアでも、特に問題は認められなかった。Visit 6 の 6 日後の後観察期（本被験者の最終観察日）でも、身体的又は精神的異常は認められなかった。治験担当医師は、治験薬との因果関係を関連なしと判定した。

2.1.5.8　意識消失に関連する有害事象

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は、10 名に 11 件の意識消失に関連する有害事象（HLT 意識障害 NEC より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）が発現した。これらの事象の概略を、表 2.7.4.2-40 に示す。

意識消失に関連する有害事象は、いずれもミロガバリン群（ミロガバリン群での安全性解析対象被験者数の合計: 1990 名）で発現した。全 11 件のうち 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。

表 2.7.4.2-40　意識消失に関連する有害事象の発現状況

事象名[a] 被験者番号	試験	投与群	発現時期[b]	重症度	重篤度	因果関係	処置	転帰
低血糖性意識消失 035*	J303 試験（DB 期）	15 mg × 1/日群	46	軽度	非重篤	なし	なし	回復
意識消失 036*	J303 試験（DB 期）	10 mg × 2/日群	29	重度	重篤	あり	治験薬投与中止、入院	回復
意識消失 037*	J303 試験（LT 期）	–	228	軽度	非重篤	なし	なし	回復
意識消失 038*	J304 試験（DB 期）	15 mg × 2/日群	21	軽度	非重篤	あり	なし	回復
			78	軽度	非重篤	あり	なし	回復
失神 039*	J303 試験（DB 期）	15 mg × 2/日群	51	中等度	非重篤	なし	なし	回復
失神 040*	J303 試験（LT 期）	–	403	軽度	非重篤	なし	なし	回復
失神 041*	J202 試験	5 mg × 2/日群	10	軽度	非重篤	なし	なし	回復
失神 042*	U201 試験	15 mg × 2/日群	8	軽度	非重篤	なし	なし	回復
意識変容状態 043*	J304 試験（DB 期）	15 mg × 2/日群	71	重度	重篤	なし	治験薬投与中断、入院	回復
意識変容状態 044*	J313 試験	中等度腎機能障害患者	22	軽度	非重篤	なし	なし	回復

a: MedDRA/J version 17.1
b: 治験薬投与開始後日数
Source: 治験総括報告書（J303 試験（DB 期））Appendix 16.2.7-1、（J303 試験（LT 期））Appendix 16.2.7-1、（J304 試験（DB 期））Appendix 16.2.7-1、（J313 試験）Appendix 16.2.7-1、（U201 試験）Table 14.3.3 及び Table 10.5、（J202 試験）Appendix 16.2.7 から作成

＊新薬承認情報提供時に置換

2.2 個別有害事象の文章による説明

死亡、その他の重篤な有害事象、及び注目すべき有害事象の叙述の掲載箇所を表 2.7.4.2-41 に示す。

表 2.7.4.2-41 死亡、その他の重篤な有害事象、及び注目すべき有害事象の叙述の掲載箇所

(1/4)

治験実施計画書番号 添付資料番号	試験課題名（試験略名）	掲載箇所
末梢性神経障害性疼痛患者対象試験		
DS5565-A-J202 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）	治験総括報告書 15.3.3 章（英語） 及び 2.7.6-別添（日本語）
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）	治験総括報告書 p.140～147 及び 14.3.3 章（英語）
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）	二重盲検期及び長期投与期のいずれも、各治験総括報告書の 14.3.3 章(英語) 及び 2.7.6-別添（日本語）
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）	二重盲検期及び長期投与期のいずれも、各治験総括報告書の 14.3.3 章(英語) 及び 2.7.6-別添（日本語）

表 2.7.4.2-41　死亡、その他の重篤な有害事象、及び注目すべき有害事象の叙述の掲載箇所

(2/4)

治験実施計画書番号 添付資料番号	試験課題名（試験略名）	掲載箇所
末梢性神経障害性疼痛患者対象試験（続き）		
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）	治験総括報告書 14.3.3 章（英語） 及び 2.7.6-別添（日本語）
線維筋痛症患者対象試験一覧		
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）	治験総括報告書 14.3.3 章（英語）
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）	治験総括報告書 14.3.3 章（英語）
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）	治験総括報告書 14.3.3 章（英語）
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）	治験総括報告書 14.3.3 章（英語）
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）	治験総括報告書 14.3.3 章（英語）
臨床薬理試験（注目すべき有害事象の設定なし）		
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）	死亡又は重篤な有害事象を発現した被験者なし
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）	死亡又は重篤な有害事象を発現した被験者なし
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）	死亡又は重篤な有害事象を発現した被験者なし
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）	死亡又は重篤な有害事象を発現した被験者なし

表 2.7.4.2-41　死亡、その他の重篤な有害事象、及び注目すべき有害事象の叙述の掲載箇所
(3/4)

治験実施計画書番号 添付資料番号	試験課題名（試験略名）	掲載箇所
臨床薬理試験（注目すべき有害事象の設定なし）（続き）		
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）	死亡又は重篤な有害事象を発現した被験者なし
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）	死亡又は重篤な有害事象を発現した被験者なし
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）	死亡又は重篤な有害事象を発現した被験者なし
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）	死亡又は重篤な有害事象を発現した被験者なし
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）	死亡又は重篤な有害事象を発現した被験者なし
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）	死亡又は重篤な有害事象を発現した被験者なし
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）	死亡又は重篤な有害事象を発現した被験者なし
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）	死亡又は重篤な有害事象を発現した被験者なし
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 co-administration of DS-5565 and metformin （インドメトホルミン DDI 試験）	死亡又は重篤な有害事象を発現した被験者なし
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））	死亡又は重篤な有害事象を発現した被験者なし

表 2.7.4.2-41　死亡、その他の重篤な有害事象、及び注目すべき有害事象の叙述の掲載箇所

(4/4)

治験実施計画書番号 添付資料番号	試験課題名（試験略名）	掲載箇所
臨床薬理試験（注目すべき有害事象の設定なし）（続き）		
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）	治験総括報告書 p.61 15.3.3 章（英語） 及び 2.7.6.8.4.1.3（日本語）
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）	死亡又は重篤な有害事象を発現した被験者なし
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）	死亡又は重篤な有害事象を発現した被験者なし
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））	死亡又は重篤な有害事象を発現した被験者なし
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）	死亡又は重篤な有害事象を発現した被験者なし

3. 臨床検査値の評価

1) 日亜 DPNP P3 試験（DB 期）での血液検査の平均値及び尿検査の分布の変化

日亜 DPNP P3 試験（DB 期）での、血液学的検査値、血液生化学検査値、及び尿検査値の要約統計量をそれぞれ表 2.7.4.7-59、表 2.7.4.7-60、及び表 2.7.4.7-61 に示す。尿検査（定性値）の頻度集計を表 2.7.4.7-62 に示す。

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。

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。

2) 日亜 PHN P3 試験（DB 期）での血液検査の平均値及び尿検査の分布の変化

日亜 PHN P3 試験（DB 期）での、血液学的検査値、血液生化学検査値、及び尿検査値の要約統計量をそれぞれ表 2.7.4.7-63、表 2.7.4.7-64、及び表 2.7.4.7-65 に示す。尿検査（定性値）の頻度集計を表 2.7.4.7-66 に示す。

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。

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。

4. バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

4.1 血圧、脈拍数

1) 日亜 DPNP P3 試験（DB 期）での血圧、脈拍数

日亜 DPNP P3 試験（DB 期）での、仰臥位及び立位での血圧の要約統計量、仰臥位での脈拍数の要約統計量を表 2.7.4.7-67 に示す。

いずれの投与群でも、仰臥位及び立位での血圧の平均値の推移、仰臥位での脈拍数の平均値の推移に特筆すべき変動は認められなかった。

2) 日亜 PHN P3 試験（DB 期）での血圧、脈拍数

日亜 PHN P3 試験（DB 期）での、仰臥位及び立位での血圧の要約統計量、仰臥位での脈拍数の要約統計量を表 2.7.4.7-68 に示す。

いずれの投与群でも、仰臥位及び立位での血圧の平均値の推移、仰臥位での脈拍数の平均値の推移に特筆すべき変動は認められなかった。

4.2 体重

体重の変化は、2.1.5.3 に記載した。

4.3 心電図

4.3.1 心電図異常所見

1) 日亜 DPNP P3 試験（DB 期）での心電図異常所見

日亜 DPNP P3 試験（DB 期）での、心電図検査結果の頻度集計を表 2.7.4.7-69 に示す。

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なかった。第 14 週（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、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、投与群間に大きな差は認められなかった。

2) 日亜 PHN P3 試験（DB 期）での心電図異常所見

日亜 PHN P3 試験（DB 期）での、心電図検査結果の頻度集計を表 2.7.4.7-70 に示す。

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なかった。第 14 週（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、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%（0/149）、及び 15 mg × 2／日群 0.6%（1/154）であり、投与群間に大きな差は認められなかった。

4.3.2 心電図 QT/QTc 間隔への影響

米国 Thorough QTc 試験で、健康成人を対象としてミロガバリンが心電図 QT/QTc 間隔に及ぼす影響を検討した結果を 2.7.2.2.6.2、2.7.2.3.7.1.2 に記載した。

4.4 眼科的検査

眼科的検査の結果は、2.1.5.5 に記載した。

4.5 神経学的検査

1) 日亜 DPNP P3 試験（DB 期）での神経学的検査結果

日亜 DPNP P3 試験（DB 期）での詳細な神経学的検査の結果を表 2.7.4.7-71 に、詳細な神経学的検査の頻度集計を表 2.7.4.7-72 に、簡易的な神経学的評価の頻度集計を表 2.7.4.7-73 に示す。

詳細な神経学的検査の結果、いずれの投与群もベースラインから投与終了／中止時に、特筆すべき変化は認められなかった。

簡易的な神経学的評価の結果、いずれの投与群もベースラインから投与終了／中止時に、特筆すべき変化は認められなかった。

2) 日亜 PHN P3 試験（DB 期）での神経学的検査結果

日亜 PHN P3 試験（DB 期）での詳細な神経学的検査の結果を表 2.7.4.7-74 に、詳細な神経学的検査の頻度集計を表 2.7.4.7-75 に、簡易的な神経学的評価の頻度集計を表 2.7.4.7-76 に示す。

詳細な神経学的検査の結果、いずれの投与群もベースラインから投与終了／中止時に、特筆すべき変化は認められなかった。

簡易的な神経学的評価の結果、いずれの投与群もベースラインから投与終了／中止時に、特筆すべき変化は認められなかった。

5. 特別な患者集団及び状況下における安全性

5.1 内因性要因

5.1.1 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）での年齢別の有害事象の発現率とその内訳を表 2.7.4.7-77 に、試験ごとの年齢別の有害事象の発現率とその内訳を表 2.7.4.7-78（日亜 DPNP P3 試験［DB 期］）、表 2.7.4.7-79（日亜 PHN P3 試験［DB 期］）に示す。

日亜 DPNP/PHN P3 試験（DB 期）での有害事象発現率は、プラセボ群が 65 歳未満で 58.8%（174/296）、65 歳以上で 54.9%（185/337）（以下同順）、15 mg × 1／日群が 70.8%（102/144）、59.3%（102/172）、10 mg × 2／日群が 63.6%（89/140）、70.8%（126/178）、15 mg × 2／日群が 74.7%（121/162）、75.9%（120/158）であり、サブグループ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）で認められた重度の有害事象の発現率は、プラセボ群が 65 歳未満で 2.0%（6/296）、65 歳以上で 1.5%（5/337）（以下同順）、15 mg × 1／日群が 4.9%（7/144）、1.2%（2/172）、10 mg × 2／日群が 2.1%（3/140）、2.8%（5/178）、15 mg × 2／日群が 3.1%（5/162）、2.5%（4/158）であり、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な有害事象のうち、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傾眠及び浮動性めまいの年齢別の発現状況を検討した。

傾眠の発現率はプラセボ群が 65 歳未満で 4.7%（14/296）、65 歳以上で 3.0%（10/337）（以下同順）、15 mg × 1／日群が 12.5%（18/144）、9.3%（16/172）、10 mg × 2／日群が 12.9%（18/140）、15.7%（28/178）、15 mg × 2／日群が 17.9%（29/162）、20.3%（32/158）であり、サブグループ間で明らかな違いは認められなかった。

浮動性めまいの発現率はプラセボ群が 65 歳未満で 3.0%（9/296）、65 歳以上で 2.4%（8/337）（以下同順）、15 mg × 1／日群が 4.2%（6/144）、7.0%（12/172）、10 mg × 2／日群が 9.3%（13/140）、9.0%（16/178）、15 mg × 2／日群が 9.3%（15/162）、17.1%（27/158）であり、15 mg × 1／日群及び 15 mg × 2／日群では、65 歳以上が 65 歳未満よりも高値で、その他の投与群で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（2.1.5.1.2 及び 2.1.5.2.2）。

5.1.2　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）での性別の有害事象の発現率とその内訳を表 2.7.4.7-77 に、試験ごとの性別の有害事象の発現率とその内訳を表 2.7.4.7-80（日亜 DPNP P3 試験［DB 期］）、表 2.7.4.7-81（日亜 PHN P3 試験［DB 期］）に示す。

日亜 DPNP/PHN P3 試験（DB 期）での有害事象発現率は、プラセボ群が男性で 55.8%（232/416）、女性で 58.5%（127/217）（以下同順）、15 mg × 1／日群が 62.3%（129/207）、68.8%（75/109）、10 mg × 2／日群が 65.9%（139/211）、71.0%（76/107）、15 mg × 2／日群が 72.4%（163/225）、82.1%（78/95）であり、プラセボ群を含むすべての投与群で女性の発現率の方が男性よりもやや高値であった。

日亜 DPNP/PHN P3 試験（DB 期）で認められた重度の有害事象の発現率は、プラセボ群が男性で 1.7%（7/416）、女性で 1.8%（4/217）（以下同順）、15 mg × 1／日群が 2.4%（5/207）、3.7%（4/109）、10 mg × 2／日群が 1.9%（4/211）、3.7%（4/107）、15 mg × 2／日群が 2.2%（5/225）、4.2%（4/95）であり、ミロガバリンの各投与群で女性の発現率の方が男性よりもやや高値であった。

ミロガバリンの安全性を評価する上で重要な有害事象のうち、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傾眠及び浮動性めまいの性別の発現状況を検討した。

傾眠の発現率はプラセボ群が男性で 2.9%（12/416）、女性で 5.5%（12/217）（以下同順）、15 mg × 1／日群が 9.2%（19/207）、13.8%（15/109）、10 mg × 2／日群が 9.0%（19/211）、25.2%（27/107）、15 mg × 2／日群が 14.2%（32/225）、30.5%（29/95）であり、プラセボ群を含むすべての投与群で女性の発現率の方が男性よりも高値であった。

浮動性めまいの発現率はプラセボ群が男性で 1.7%（7/416）、女性で 4.6%（10/217）（以下同順）、15 mg × 1／日群が 4.3%（9/207）、8.3%（9/109）、10 mg × 2／日群が 5.7%（12/211）、15.9%（17/107）、15 mg × 2／日群が 11.6%（26/225）、16.8%（16/95）でありプラセボ群を含むすべての投与群で女性の発現率の方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（2.1.5.1.2 及び 2.1.5.2.2）。

5.1.3　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）での体重別の有害事象の発現率とその内訳を表 2.7.4.7-77 に、試験ごとの体重別の有害事象の発現率とその内訳を表 2.7.4.7-82（日亜 DPNP P3 試験［DB 期］）、表 2.7.4.7-83（日亜 PHN P3 試験［DB 期］）に示す。

日亜 DPNP/PHN P3 試験（DB 期）での有害事象発現率は、プラセボ群が 60 kg 以上で 57.2%（243/425）、60 kg 未満で 55.8%（116/208）、（以下同順）、15 mg × 1／日群が 66.4%（142/214）、60.8%（62/102）、10 mg × 2／日群が 65.7%（134/204）、71.1%（81/114）、15 mg × 2／日群が

72.1%（155/215）、81.9%（86/105）であり、サブグループ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）で認められた重度の有害事象の発現率は、プラセボ群が 60 kg 以上で 2.1%（9/425）、60 kg 未満で 1.0%（2/208）（以下同順）、15 mg × 1／日群が 2.8%（6/214）、2.9%（3/102）、10 mg × 2／日群が 2.9%（6/204）、1.8%（2/114）、15 mg × 2／日群が 2.3%（5/215）、3.8%（4/105）であり、サブグループ間で明らかな違いは認められなかった。

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（2.1.5.3.3）。

ミロガバリンの安全性を評価する上で重要な有害事象のうち、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傾眠及び浮動性めまいの体重別の発現状況を検討した。

傾眠の発現率はプラセボ群が 60 kg 以上で 4.5%（19/425）、60 kg 未満で 2.4%（5/208）（以下同順）、15 mg × 1／日群が 10.7%（23/214）、10.8%（11/102）、10 mg × 2／日群が 10.3%（21/204）、21.9%（25/114）、15 mg × 2／日群が 17.7%（38/215）、21.9%（23/105）であり、10 mg × 2／日群のみ、60 kg 未満が 60 kg 以上よりも高値であったが、その他の投与群で明らかな違いは認められなかった。

浮動性めまいの発現率はプラセボ群が 60 kg 以上で 1.9%（8/425）、60 kg 未満で 4.3%（9/208）（以下同順）、15 mg × 1／日群が 5.1%（11/214）、6.9%（7/102）、10 mg × 2／日群が 6.4%（13/204）、14.0%（16/114）、15 mg × 2／日群が 10.2%（22/215）、19.0%（20/105）であり、プラセボ群を含むすべての投与群で 60 kg 未満の発現率の方が 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（2.1.5.1.2 及び 2.1.5.2.2）。

5.1.4　実施国

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）での実施国別の有害事象の発現率とその内訳を表 2.7.4.7-77 に、試験ごとの実施国別の有害事象の発現率とその内訳を表 2.7.4.7-84（日亜 DPNP P3 試験［DB 期］）、表 2.7.4.7-85（日亜 PHN P3 試験［DB 期］）に示す。

日亜 DPNP/PHN P3 試験（DB 期）での有害事象発現率は、プラセボ群が日本で 56.9%（276/485）、韓国で 46.5%（40/86）（以下同順）、15 mg × 1／日群が 65.8%（158/240）、60.4%（29/48）、10 mg × 2／日群が 68.6%（164/239）、58.8%（30/51）、15 mg × 2／日群が 78.7%（192/244）、50.0%（25/50）であり、プラセボ群を含むすべての投与群で韓国の発現率の方が日本よりもやや低値であった。

日亜 DPNP/PHN P3 試験（DB 期）で認められた重度の有害事象の発現率は、プラセボ群が日本で 1.6%（8/485）、韓国で 1.2%（1/86）（以下同順）、15 mg × 1／日群が 2.1%（5/240）、2.1%（1/48）、10 mg × 2／日群が 1.7%（4/239）、2.0%（1/51）、15 mg × 2／日群が 2.0%（5/244）、0%（0/50）であり、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な有害事象のうち、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傾眠及び浮動性めまいの実施国別の発現状況を検討した。

傾眠の発現率はプラセボ群が日本で 3.9%（19/485）、韓国で 2.3%（2/86）（以下同順）、15 mg × 1／日群が 11.7%（28/240）、8.3%（4/48）、10 mg × 2／日群が 16.7%（40/239）、7.8%（4/51）、15 mg × 2／日群が 21.3%（52/244）、4.0%（2/50）であり、すべてのミロガバリン群で発現率は韓国の方が日本よりも低値であった。

浮動性めまいの発現率はプラセボ群が日本で 1.6%（8/485）、韓国で 7.0%（6/86）（以下同順）、15 mg × 1／日群が 5.0%（12/240）、4.2%（2/48）、10 mg × 2／日群が 8.4%（20/239）、9.8%（5/51）、15 mg × 2／日群が 13.9%（34/244）、10.0%（5/50）であり、ミロガバリンの投与群ではサブグループ間で明らかな違いは認められなかった。

5.1.5　腎機能障害患者

1)　軽度腎機能障害患者

日亜 DPNP P3 試験（DB 期）及び日亜 PHN P3 試験（DB 期）での腎機能別の有害事象の発現率とその内訳を表 2.7.4.7-86（日亜 DPNP P3 試験［DB 期］）及び表 2.7.4.7-87（日亜 PHN P3 試験［DB 期］）に示す。

日亜 DPNP P3 試験（DB 期）での有害事象発現率は、プラセボ群が、軽度腎機能障害患者（CLcr 値が 60 mL/min 以上 90 mL/min 未満）で 61.7%（95/154）、正常腎機能患者（CLcr 値が 90 mL/min 以上）で 61.1%（107/175）（以下同順）、15 mg × 1／日群が 70.5%（55/78）、66.3%（57/86）、10 mg × 2／日群が 73.3%（55/75）、64.4%（58/90）、15 mg × 2／日群が 77.9%（60/77）、77.3%（68/88）であり、サブグループ間で明らかな違いは認められなかった。

日亜 PHN P3 試験（DB 期）での有害事象発現率は、プラセボ群が、軽度腎機能障害患者（CLcr 値が 60 mL/min 以上 90 mL/min 未満）で 53.0%（106/200）、正常腎機能患者（CLcr 値が 90 mL/min 以上）で 49.5%（51/103）（以下同順）、15 mg × 1／日群が 55.6%（60/108）、74.4%（32/43）、10 mg × 2／日群が 67.5%（79/117）、65.7%（23/35）、15 mg × 2／日群が 76.5%（78/102）、66.0%（35/53）であり、15 mg × 1／日群では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が、他の投与群ではサブグループ間で明らかな違いは認められなかった。

2)　中等度又は重度腎機能障害患者

中等度腎機能障害（CLcr 値が 30 mL/min 以上 59 mL/min 以下）、及び重度腎機能障害（CLcr 値が 15 mL/min 以上 29 mL/min 以下）を有する患者では、ミロガバリンの想定される曝露の上昇に応じて投与量を調節することが適切と考えられた。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、1 日投与量 30 mg（15 mg 1 日 2 回）を投与した時と同一の曝露量になると想定される用法・用量として、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、14 週間投与しミロガバリンの安全性と有効性を検討した。

本試験で認められた有害事象の発現率とその内訳を表 2.7.4.5-1 に示す。

有害事象発現率は、全体で 82.9%（29/35）、中等度腎機能障害群で 83.3%（25/30）、重度腎機能障害群で 80.0%（4/5）であった。

比較的よく見られた有害事象とその発現率は、鼻咽頭炎（22.9%[8/35]）、傾眠（11.4%[4/35]）、及び末梢性浮腫が（8.6%［3/35］）であった。

本試験で認められた有害事象は、中等度腎機能障害群の 1 名で認められた狭心症を除き、すべて軽度又は中等度であった。狭心症はオフポンプ冠動脈バイパス術により消失し、治験薬との因果関係は関連なしと判定された。

本試験で死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は、中等度腎機能障害群で認められた狭心症 1 件のみであった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、中等度腎機能障害群で各 1 名に認められた狭心症、

傾眠、E 型肝炎、及び脊髄炎であり、いずれの事象も軽快又は消失が確認された。傾眠のみが因果関係を関連ありと判定されたが、無治療で消失した。

本試験で、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、1.1.5）は、重度腎機能障害群の 1 名に認められた肝障害のみであった。本事象は、無治療で消失し、因果関係は関連なしと判定された。

本試験で、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、1.1.6）は認められなかった。

臨床検査値、バイタルサイン、心電図の検査結果に、特筆すべき問題は認められなかった。

以上のとおり、ミロガバリンを中等度又は重度の腎機能障害を伴う末梢性神経障害性疼痛患者に対して、調節した投与量で投与したときの安全性は、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 1 日 2 回を投与した時の成績と類似しており、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。腎機能障害患者に特有の懸念は認められなかった。

表 2.7.4.5-1　有害事象発現状況: 日本 DPNP/PHN 腎機能障害安全性試験（1/2）

器官別大分類 基本語	中等度腎機能障害患者群 (30～59 mL/min) N = 30 n (%)	重度度腎機能障害患者群 (15～29 mL/min) N = 5 n (%)	全体 N = 35 n (%)
有害事象発現被験者	25 (83.3)	4 (80.0)	29 (82.9)
感染症および寄生虫症	10 (33.3)	2 (40.0)	12 (34.3)
鼻咽頭炎	6 (20.0)	2 (40.0)	8 (22.9)
気管支炎	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.9)
胃腸炎	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (2.9)
E 型肝炎	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.9)
インフルエンザ	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (2.9)
脊髄炎	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.9)
歯髄炎	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.9)
歯膿瘍	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.9)
代謝および栄養障害	2 (6.7)	1 (20.0)	3 (8.6)
高カリウム血症	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (2.9)
高尿酸血症	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.9)
低血糖症	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.9)
神経系障害	8 (26.7)	0 (0.0)	8 (22.9)
傾眠	4 (13.3)	0 (0.0)	4 (11.4)
浮動性めまい	2 (6.7)	0 (0.0)	2 (5.7)
感覚障害	2 (6.7)	0 (0.0)	2 (5.7)
意識変容状態	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.9)
眼障害	0 (0.0)	2 (40.0)	2 (5.7)
白内障	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (2.9)
糖尿病網膜症	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (2.9)
耳および迷路障害	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.9)
回転性めまい	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.9)
心臓障害	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.9)
狭心症	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.9)
咳嗽	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.9)

表 2.7.4.5-1　有害事象発現状況: 日本 DPNP/PHN 腎機能障害安全性試験（2/2）

器官別大分類 基本語	中等度腎機能障害患者群 (30～59 mL/min) N = 30 n (%)	重度度腎機能障害患者群 (15～29 mL/min) N = 5 n (%)	全体 N = 35 n (%)
胃腸障害	6 (20.0)	0 (0.0)	6 (17.1)
下痢	2 (6.7)	0 (0.0)	2 (5.7)
悪心	2 (6.7)	0 (0.0)	2 (5.7)
上腹部痛	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.9)
便秘	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.9)
食中毒	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.9)
肝胆道系障害	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (2.9)
肝障害	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (2.9)
皮膚および皮下組織障害	1 (3.3)	1 (20.0)	2 (5.7)
皮脂欠乏症	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (2.9)
湿疹	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.9)
筋骨格系および結合組織障害	2 (6.7)	0 (0.0)	2 (5.7)
背部痛	2 (6.7)	0 (0.0)	2 (5.7)
腎および尿路障害	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.9)
腎嚢胞	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (16.7)	1 (20.0)	6 (17.1)
末梢性浮腫	2 (6.7)	1 (20.0)	3 (8.6)
滲出液	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.9)
顔面痛	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.9)
異常感	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.9)
臨床検査	4 (13.3)	0 (0.0)	4 (11.4)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.9)
C一反応性蛋白増加	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.9)
つぎ足歩行検査異常	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.9)
体重増加	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.9)
傷害、中毒および処置合併症	2 (6.7)	1 (20.0)	3 (8.6)
節足動物咬傷	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.9)
挫傷	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (2.9)
引っかき傷	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.9)

MedDRA/J version 17.1
Source: 治験総括報告書（DS5565-A-J313）Table 14.3.1-5 から作成

5.1.6　原疾患

試験デザインが類似のプラセボ対象二重盲検比較試験である、日亜 DPNP P3 試験（DB 期）及び日亜 PHN P3 試験（DB 期）の結果を用いて、ミロガバリンを、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に投与したときの安全性を比較した。

両試験での有害事象の発現率は、プラセボ群が、日亜 DPNP P3 試験（DB 期）で 61.2%（202/330）、日亜 PHN P3 試験（DB 期）で 51.8%（157/303）（以下同順）、15 mg × 1／日群が 68.3%（112/164）、60.5%（92/152）、10 mg × 2／日群が 68.5%（113/165）、66.7%（102/153）、15 mg × 2／日群が 77.6%（128/165）、72.9%（113/155）であり、試験間で大きな違いはなかった。また、いずれの試験も事象の多くは軽度又は中等度であった。

比較的よく見られた（いずれかの投与群での発現率が 5%以上）有害事象は、日亜 DPNP P3 試験（DB 期）が鼻咽頭炎、傾眠、浮動性めまい、体重増加、末梢性浮腫、及び挫傷、日亜 PHN P3 試験（DB 期）が鼻咽頭炎、傾眠、浮動性めまい、体重増加、浮腫と同様であった。これらの事象の重症度は、両試験ともに多くは軽度で、そのうち中止に至った有害事象の発現率は低値であった（いずれも 3%未満、詳細は 2.1.4 1)及び 2)）。

両試験ともに、特定の事象で重篤な有害事象の発現被験者数が多くなる傾向は認められず、

因果関係が関連ありと判定された事象は、わずかであった（詳細は 2.1.3）。

両試験ともに、臨床検査値、バイタルサインに特筆すべき変動は認められなかった（詳細は 3 及び 4）。

5.2 外因性要因

外因性要因として、食事の影響を検討した。

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）での服薬のタイミングごとの有害事象の発現率とその内訳を表 2.7.4.7-77 に、試験ごと、服薬のタイミングごとの有害事象の発現率とその内訳を表 2.7.4.7-88（日亜 DPNP P3 試験［DB 期］）、表 2.7.4.7-89（日亜 PHN P3 試験［DB 期］）に示す。

日亜 DPNP/PHN P3 試験（DB 期）での有害事象発現率は、プラセボ群が空腹時で 53.8%（133/247）、食後で 58.5%（226/386）（以下同順）、15 mg × 1／日群が 65.5%（76/116）、64.0%（128/200）、10 mg × 2／日群が 69.8%（81/116）、66.3%（134/202）、15 mg × 2／日群が 74.4%（90/121）、75.9%（151/199）であり、サブグループ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）で認められた重度の有害事象の発現率は、プラセボ群が空腹時で 2.0%（5/247）、食後で 1.6%（6/386）（以下同順）、15 mg × 1／日群が 3.4%（4/116）、2.5%（5/200）、10 mg × 2／日群が 3.4%（4/116）、2.0%（4/202）、15 mg × 2／日群が 2.5%（3/121）、3.0%（6/199）であり、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な有害事象のうち、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傾眠及び浮動性めまいのサブグループごとの発現状況を検討した。

傾眠の発現率はプラセボ群が空腹時で 4.0%（10/247）、食後で 3.6%（14/386）（以下同順）、15 mg × 1／日群が 8.6%（10/116）、12.0%（24/200）、10 mg × 2／日群が 10.3%（12/116）、16.8%（34/202）、15 mg × 2／日群が 18.2%（22/121）、19.6%（39/199）であり、サブグループ間で明らかな違いは認められなかった。

浮動性めまいの発現率はプラセボ群が空腹時で 4.0%（10/247）、食後で 1.8%（7/386）（以下同順）、15 mg × 1／日群が 4.3%（5/116）、6.5%（13/200）、10 mg × 2／日群が 9.5%（11/116）、8.9%（18/202）、15 mg × 2／日群が 12.4%（15/121）、13.6%（27/199）であり、サブグループ間で明らかな違いは認められなかった。

5.3 薬物相互作用

健康成人を対象として、プロベネシド（有機アニオントランスポーター［organic anion transporter: OAT］1、OAT3、及び UDP-グルクロン酸転移酵素［UDP-glucuronosyltransferase: UGT］阻害剤）及びシメチジン（有機カチオントランスポーター［organic cation transporter: OCT］2、有機カチオン性薬物排出輸送体［multidrug and toxin extrusion: MATE］1、及び MATE2-K 阻害剤）とミロガバリンとの薬物相互作用を評価した（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 Cmax は約 30%、AUClast は約 80%上昇し、腎クリアランス（renal clearance: CLr）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 Cmax は約 20%、AUClast は約 40%上昇し、CLr 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（2.7.2.3.3.2）。

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（2.7.2.3.3.2、2.7.6.15）。

また、健康成人を対象として、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、及びメトホルミンの薬物相互作用を評価したところ、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なかった（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）（2.7.2.3.3.2）。

ミロガバリンをエタノール又はロラゼパムと併用した場合に、body sway スコアのベースラインからの上昇及び数字符号置換検査（digit symbol substitution test: 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（2.7.2.3.7.4）。

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）。

5.4　妊娠及び授乳時の使用

ミロガバリンの臨床開発では、妊娠中又は授乳中の女性を試験の対象としなかった。また、妊娠は有害事象としなかったが、日本を含むアジア地域で実施した試験では治験薬の投与期間中又は治験薬投与を中止した際の妊娠、欧米で実施した第 III 相試験では治験薬の投与を中止してから 4 週間以内の妊娠を報告することとし、転帰を確認するために観察が継続された。

妊娠が報告された被験者の概要を表 2.7.4.5-2 に示す。

臨床試験で妊娠が報告された被験者は、いずれも欧米で実施した試験の被験者であった。妊娠した 10 名の転帰は、出産が 5 名、自然流産又は異所性妊娠が 2 名、人工中絶が 2 名、不明が 1 名であった。10 名のうち 3 名で、妊娠中曝露に関連する重篤な有害事象（異所性妊娠、妊娠悪阻、自然流産）が報告され、いずれの事象も転帰は回復で、治験薬との因果関係は関連なしと判定された。

表 2.7.4.5-2　妊娠が報告された被験者の概要（1/2）

投与群 被験者番号 年齢、人種	妊娠時の用法・用量 投与開始日 ～終了日 投与期間[a]	経過	妊娠中曝露に関連する重篤な有害事象
欧米 FM P3_1 試験			
15 mg×2/日群 045* 23 歳、白人	15 mg×2/日 20[redacted]/4/22 ～ 20[redacted]/6/14 54 日間	投与 52 日目（同年*/6/12）に妊娠反応が陽性で、妊娠の約 2 週と推定された。妊娠 38 週（翌年*/1/29）に自然経腟分娩で出産した。新生児のアプガースコアは 1 分後が 8、5 分後が 9 であった。	翌年*/4/20 追跡時なし
欧米 FM P3_3 試験			
15 mg×2/日群 046* 34 歳、白人	15 mg×2/日 20[redacted]/5/28 ～ 20[redacted]/7/6 40 日間	投与 38 日目（同年*/7/4）に妊娠反応が境界陽性であり、妊娠の約 8 週と推定された。7/19 から痛みで入退院し、卵管妊娠と診断され、7/24 に開腹手術で妊娠中絶した。	異所性妊娠（投与 53 日目に発現、発現 7 日目で回復、関連なし）
欧米 FM 長期安全性試験			
新規群: 15 mg×2/日 Modal 047* 27 歳、黒人	15 mg×2/日 20[redacted]/5/20 ～ 20[redacted]/9/29 133 日間	妊娠判明時（日付不明）に妊娠約 6 週と推定された（同年*/10/15 には妊娠 7 週）。10/26 に妊娠悪阻（脱水を伴う悪心嘔吐）で入院した。妊娠 38 週 1 日に健康な新生児を自然経腟分娩で出産した。新生児のアプガースコアは 1 分後と 5 分後のいずれも 9 であった。	妊娠悪阻（投与 160 日目に発現、発現 3 日目に回復、中等度、関連なし）

＊新薬承認情報提供時に置換

表 2.7.4.5-2　妊娠が報告された被験者の概要（2/2）

投与群 被験者番号 年齢、人種	妊娠時の用法・用量 投与開始日 ～終了日 投与期間[a]	経過	妊娠中曝露に関連する重篤な有害事象
DB 期 15 mg×2/日→ 15 mg×2/日 Modal 048* 30 歳、白人	15 mg×2/日 20[redacted]/8/27～ 20[redacted]/11 77 日	同年*/11/12 に妊娠反応が陽性と判明した。最終月経期や出産予定日は不明であった。被験者により追跡調査は拒否された。	同年*/11/18 追跡時 なし
DB 期プレガバリン群 →15 mg×2/日 Modal 049* 32 歳、白人	15 mg×2/日 20[redacted]/1/13 ～ 20[redacted]/1/10 364 日間	投与開始年*/2/17 に妊娠反応が陽性と判明した。最終月経期は投与開始年*/1/14、出産予定日は不明であった。2/25 から 3/31 にかけて薬剤による中絶を行った。4/5 と 4/13 の妊娠反応は陰性であった。医学的流産の前に妊娠合併症又は胎児異常はないと確認された。	投与開始年*/6/27 追跡時 なし
DB 期プレガバリン群 →15 mg×2/日 Modal 050* 26 歳、白人	15 mg×2/日 20[redacted]/3/7 ～ 20[redacted]/5/7 62 日間	同年*/5/22 に妊娠反応が陽性であり、妊娠の 2 週と推定された。翌年*/1/13 に出産し、アプガースコアは不明、新生児に身体的異常はなかった。	なし
DB 期プラセボ群→ 15 mg×2/日 Modal 051* 25 歳、白人	15 mg×2/日 20[redacted]/8/5 ～ 20[redacted]/8/3 365 日間	投与開始翌年*/8/3 に妊娠反応が陽性であった。妊娠中の曝露期間は 6～7 週間であった。8/28 より出血し、投与開始翌年*/9/2 に自然流産した。	自然流産（投与 395 日目に発現、発現 1 日目に回復、重度、関連なし、非 TEAE）
DB 期プレガバリン群 →15 mg×2/日 Modal 052* 35 歳、白人	15 mg×2/日 20[redacted]/3/9 ～ 20[redacted]/8/29 174 日間	同年*/8/29 に妊娠反応が陽性であり、妊娠の 8 週と推定された。翌年*/4/20 に経膣分娩で出産し、アプガースコアは不明であった。 翌年*/5/19 に被験者と乳児は健康であった。	翌年*/5/19 追跡時 なし
DB 期プレガバリン群 →15 mg×2/日 Modal 053* 36 歳、白人	15 mg×2/日 20[redacted]/2/3 ～ 20[redacted]/9/16 227 日間	同年*/9/19 に妊娠 7～8 週と推定された。 同年*/9/19 の胎児の超音波検査は正常であった。投与 231 日目（同年*/9/20）に人工妊娠中絶手術を受けた。	翌年*/5/3 追跡時 なし
米国薬物乱用可能性試験（プレガバリン陽性対照）			
0028（CIMOS: 054*） 18 歳、黒人	プレガバリン 20[redacted]/8/23、 9/15、9/18	同年*/10/11 に妊娠 6 週 5 日と推定された。 翌年*/5/11 に経膣分娩で出産し、アプガースコアは不明であった。	翌年*/6/12 追跡時 なし

a: 投与終了日 － 投与開始日 ＋1

Source: 治験総括報告書（DS5565-A-E309）Listing 16.2.5.1.1、治験総括報告書（DS5565-A-E311）Listing 16.2.5.1.1、治験総括報告書（DS5565-A-E312） Listing 16.2.5.1.1、Listing 16.2.7.1～2、治験総括報告書（DS5565-A-U119）Listing 16.2.5.1b、Listing 16.2.5.1c、Listing 16.2.7.1c、及び各被験者の CIMOS から作成

＊新薬承認情報提供時に置換

5.5 過量投与

過量投与に関する有害事象一覧を表 2.7.4.5-3 に示す。

日本を含むアジア地域で実施した 6 試験、米国で実施した第 II 相試験の 1 試験、欧米で線維筋痛症患者を対象とした 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。重篤な過量投与が報告された 1 名（被験者番号　055*　）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 回服薬（4 錠）した日が 5 日あり、18 錠の規定に対し 33 錠を服薬（規定量の 183%）したところ、重篤な過量投与の発現中（投与 1 日目に発現し発現 8 日目に回復）に無力症（投与 1～5 日目に発現、中等度）、関節腫脹（投与 2～119 日目に発現、軽度）、構語障害（投与 4～5 日目に発現、中等度）、頭痛（投与 4～5 日目に発現、中等度）が発現した。これらの事象は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。2 名の被験者（被験者番号　056*　と　057*　）は、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 錠を服薬した（規定量の 320%と 400%）。1 名（被験者番号　056*　）は、過量投与期間に傾眠（投与 2～22 日目に発現、回復、中等度、関連あり）、勃起不全（投与 2～22 日目に発現、回復、軽度、関連あり）、関節炎（投与 7～98 日目に発現、回復、中等度、関連なし）が発現し、1 名（被験者番号　057*　）は、多幸感、口渇、嚥下障害、及びめまいの症状を伴ったと報告された。2 名の被験者（被験者番号　060*　と　061*　）は、投与 281 日目と 337 日目、167 日目に 1 日間のみの過量投与があった。

表 2.7.4.5-3　過量投与に関する有害事象一覧: 欧米 FM 長期安全性試験

投与群 被験者番号 年齢、性別、人種	PT [報告事象名]	発現日 [a]	重篤度 重症度	治験薬投与に関する処置 その他の処置	治験薬との因果関係 転帰(転帰確認日 [b])
DB 期 15 mg ×1/日→ 15 mg×2/日 Modal 055* 57 歳、女、白人	過量投与 [ip overdose]	1 日目	重篤 中等度	投与量変更なし その他	関連あり 回復（発現 8 日目）
DB 期プラセボ群→ 15 mg×2/日 Modal 056* 43 歳、男、白人	過量投与 [overdose of investigator product]	1 日目	非重篤 中等度	投与量変更なし なし	関連あり 回復したが後遺症あり（発現 11 日目）
DB 期 15 mg ×1/日→ 15 mg×2/日 Modal 057* 55 歳、女、白人	偶発的過量投与 [study drug overdose by accident(symptoms were euphoria. dry mouth, dysphagia and dizziness)]	2 日目	非重篤 中等度	休薬 なし	関連あり 回復（発現 10 日目）
DB 期 15 mg×2/日群→ 15 mg×2/日 Modal 060* 33 歳、女、白人	偶発的過量投与 [accidental overdose of ip]	337 日目	非重篤 中等度	投与量変更なし なし	関連なし 回復（発現 1 日目）
	偶発的過量投与 [unintentional overdose. patient took extra dose]	281 日目	非重篤 中等度	投与量変更なし なし	関連なし 回復したが後遺症あり（発現 1 日目）
DB 期プレガバリン群→15 mg×2/日 Modal 061* 44 歳、女、白人	過量投与 [overdose of two doses]	167 日目	非重篤 軽度	投与量変更なし なし	関連あり 回復（発現 1 日目）

MedDRA/J version 17.1　a: 有害事象発現日 − 投与開始日 +1　b: 転帰確認日 − 有害事象発現日 +1
Source: 治験総括報告書（DS5565-A-E312）Listing 16.2.2、Listing 16.2.7.1 から作成

＊新薬承認情報提供時に置換

5.6 薬物乱用

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。

ミロガバリンの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］）では、無作為化、クロスオーバー法で、ミロガバリンの乱用可能性をジアゼパム及びプラセボを対照として評価した。その結果、ミロガバリンのいずれの投与量（15 及び 45 mg）でも、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。また、ミロガバリンのいずれの投与量でも、Drug Liking VAS の最大効果（maximum effect: Emax）はジアゼパムの 2 つの投与量（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。

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第 III 相試験では、MedDRA SMQ（薬物乱用及び依存［SMQ］）及び「多幸気分」、「気分変化」、「酩酊感」、「異常感」などのいずれかに該当する MedDRA 基本語を、薬物乱用に関連する有害事象として、評価に用いた。試験ごとの薬物乱用に関連する有害事象の発現状況を表 2.7.4.5-4 及び表 2.7.4.5-5 に示す。

日亜 DPNP P3 試験（DB 期）及び日亜 PHN P3 試験（DB 期）では、いずれの投与群も発現した薬物乱用に関連する有害事象は異常感であり、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）では、いずれの試験も発現した薬物乱用に関連する有害事象は異常感であり、発現率は 2%以下と低かった。

日本 DPNP/PHN 腎機能障害安全性試験の薬物乱用に関連する有害事象発現率は 2.9%（1/35、中等度腎機能障害群で発現）であった。

表 2.7.4.5-4　薬物乱用に関連する有害事象の発現状況（DB 期）

基本語	プラセボ群 n/N (%)	15 mg × 1／日群 n/N (%)	10 mg × 2／日群 n/N (%)	15 mg × 2／日群 n/N (%)
日亜 DPNP P3 試験（DB 期）				
薬物乱用に関連する有害事象	0/330 (0.0)	0/164 (0.0)	0/165 (0.0)	1/165 (0.6)
異常感	0/330 (0.0)	0/164 (0.0)	0/165 (0.0)	1/165 (0.6)
日亜 PHN P3 試験（DB 期）				
薬物乱用に関連する有害事象	1/303 (0.3)	1/152 (0.7)	1/153 (0.7)	1/155 (0.6)
異常感	1/303 (0.3)	1/152 (0.7)	1/153 (0.7)	1/155 (0.6)

MedDRA/J version 17.1
Source: 治験総括報告書（DS5565-A-J303［DB 期］）Table 14.3.2-66、治験総括報告書（DS5565-A-J304［DB 期］）Table 14.3.2-66 から作成

表 2.7.4.5-5　薬物乱用に関連する有害事象の発現状況（LT 期）

基本語	5 mg × 2／日 Modal n/N (%)	10 mg × 2／日 Modal n/N (%)	15 mg × 2／日 Modal n/N (%)	全体 n/N (%)
日亜 DPNP P3 試験（LT 期）				
薬物乱用に関連する有害事象	0/4 (0.0)	3/35 (8.6)	0/175 (0.0)	3/214 (1.4)
異常感	0/4 (0.0)	3/35 (8.6)	0/175 (0.0)	3/214 (1.4)
日亜 PHN P3 試験（LT 期）				
薬物乱用に関連する有害事象	0/10 (0.0)	2/42 (4.8)	2/185 (1.1)	4/237 (1.7)
異常感	0/10 (0.0)	2/42 (4.8)	2/185 (1.1)	4/237 (1.7)

MedDRA/J version 17.1
Source:治験総括報告書（DS5565-A-J303［LT 期］）Table 14.3.2-27、治験総括報告書（DS5565-A-J304［LT 期］）Table 14.3.2-27 から作成

5.7　離脱症状及び反跳現象

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第 III 相試験では、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。これらの試験では、MedDRA SMQ（離脱症状［SMQ］）を用いて有害事象をグループ化し、発現状況を評価した。試験ごとの離脱症状（SMQ）の発現状況を表 2.7.4.5-6 に示す。

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）の 1 名の離脱症候群は DB 期に 15 mg × 2／日を 99 日間投与、LT 期に 364 日間の投与終了の翌日（投与 465 日目）に発現し 5 日目に無治療で消失し、軽度、治験薬との因果関係は関連ありと判定された。日亜 PHN P3 試験（LT 期）の 1 名の離脱症候群は DB 期に 15 mg × 2／日を 98 日間投与、LT 期に 364 日間の投与終了日（投与 463 日目）に発現し 36 日目に無治療で消失し、軽度、治験薬との因果関係は関連ありと判定された。

表 2.7.4.5-6　離脱症状（SMQ）の発現状況（LT 期）

基本語	5 mg × 2／日 Modal n/N (%)	10 mg × 2／日 Modal n/N (%)	15 mg × 2／日 Modal n/N (%)	全体 n/N (%)
日亜 DPNP P3 試験（LT 期）				
離脱症状（SMQ）	0/4 (0.0)	0/35 (0.0)	1/175 (0.6)	1/214 (0.5)
離脱症候群	0/4 (0.0)	0/35 (0.0)	1/175 (0.6)	1/214 (0.5)
日亜 PHN P3 試験（LT 期）				
離脱症状（SMQ）	0/10 (0.0)	0/42 (0.0)	1/185 (0.5)	1/237 (0.4)
離脱症候群	0/10 (0.0)	0/42 (0.0)	1/185 (0.5)	1/237 (0.4)

MedDRA/J version 17.1
Source:治験総括報告書（DS5565-A-J303［LT 期］）Table 14.3.2-27、治験総括報告書（DS5565-A-J304［LT 期］）Table 14.3.2-27 から作成

また、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状況を検討した。治験薬の最終投与後に認められた有害事象の発現率はプラセボ群 9.1%（8/88）、ミロガバリン 5 mg × 2／日群 7.8%（7/90）、10 mg × 2／日群 12.9%（12/93）、15 mg × 2／日群 17.8%（16/90）、プレガバリン 150 mg × 2／日群 15.1%（13/86）と、ミロガバリンの 1 日投与量に依存して高値を示した。

治験薬の最終投与後にミロガバリンのいずれかの投与群での 2 名以上の被験者に認められた有害事象とその発現率は、不眠症（ミロガバリン 15 mg × 2／日群 2 名、プレガバリン 150 mg × 2／日群 1 名）、浮動性めまい（ミロガバリン 10 mg × 2／日群 1 名、ミロガバリン 15 mg × 2／日群 2 名）、高血圧（ミロガバリン 10 mg × 2／日群 2 名）、嘔吐（ミロガバリン 10 mg × 2／日群 2 名、プレガバリン 150 mg × 2／日群 1 名）であった。離脱症状を発現した被験者は認められず、また、離脱症状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。

5.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

ミロガバリンの比較的よく見られた有害事象として、浮動性めまい及び傾眠がある。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影響を検討する目的で、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（転倒、事故及び損傷［SMQ］）を用いて有害事象をグループ化し、発現状況を評価した。試験ごとの転倒、事故及び損傷（SMQ）の発現状況を表 2.7.4.5-7 及び表 2.7.4.5-8 に示す。

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。日本 DPNP/PHN 腎機能障害安全性試験では 5.7%（2/35）であり、発現した事象は挫傷と引っかき傷であった。投与中止に至った転倒、事故及び損傷（SMQ）の発現率は、ミロガバリン全体として日亜 DPNP P3 試験（DB 期）では 0.6%（3/494）、日亜 PHN P3 試験（DB 期）では 0.9%（4/460）、日亜 DPNP P3 試験（LT 期）では 1.4%（3/214）であり、日亜 PHN P3 試験（LT 期）の 237 名では認められず、

いずれの試験でも低かった。

表 2.7.4.5-7　転倒、事故及び損傷（SMQ）の発現状況（DB 期）

基本語	プラセボ群 n/N (%)	15 mg × 1／日群 n/N (%)	10 mg × 2／日群 n/N (%)	15 mg × 2／日群 n/N (%)
日亜 DPNP P3 試験（DB 期）				
転倒、事故及び損傷（SMQ）	16/330 (4.8)	10/164 (6.1)	10/165 (6.1)	15/165 (9.1)
挫傷	6/330 (1.8)	2/164 (1.2)	3/165 (1.8)	9/165 (5.5)
靭帯捻挫	1/330 (0.3)	2/164 (1.2)	2/165 (1.2)	3/165 (1.8)
転倒	3/330 (0.9)	1/164 (0.6)	0/165 (0.0)	1/165 (0.6)
熱傷	1/330 (0.3)	2/164 (1.2)	0/165 (0.0)	2/165 (1.2)
上腕骨骨折	0/330 (0.0)	1/164 (0.6)	0/165 (0.0)	1/165 (0.6)
肋骨骨折	2/330 (0.6)	0/164 (0.0)	0/165 (0.0)	0/165 (0.0)
歯牙破折	1/330 (0.3)	1/164 (0.6)	0/165 (0.0)	0/165 (0.0)
足関節部骨折	0/330 (0.0)	0/164 (0.0)	1/165 (0.6)	0/165 (0.0)
第 3 度熱傷	0/330 (0.0)	0/164 (0.0)	0/165 (0.0)	1/165 (0.6)
粉砕骨折	1/330 (0.3)	0/164 (0.0)	0/165 (0.0)	0/165 (0.0)
溺死	0/330 (0.0)	0/164 (0.0)	1/165 (0.6)	0/165 (0.0)
腓骨骨折	0/330 (0.0)	1/164 (0.6)	0/165 (0.0)	0/165 (0.0)
足骨折	0/330 (0.0)	1/164 (0.6)	0/165 (0.0)	0/165 (0.0)
仙骨骨折	0/330 (0.0)	0/164 (0.0)	1/165 (0.6)	0/165 (0.0)
手骨折	0/330 (0.0)	0/164 (0.0)	0/165 (0.0)	1/165 (0.6)
関節脱臼	0/330 (0.0)	1/164 (0.6)	0/165 (0.0)	0/165 (0.0)
靭帯断裂	1/330 (0.3)	0/164 (0.0)	0/165 (0.0)	0/165 (0.0)
四肢損傷	1/330 (0.3)	0/164 (0.0)	0/165 (0.0)	0/165 (0.0)
肉離れ	0/330 (0.0)	0/164 (0.0)	1/165 (0.6)	0/165 (0.0)
爪損傷	0/330 (0.0)	0/164 (0.0)	0/165 (0.0)	1/165 (0.6)
膝蓋骨骨折	1/330 (0.3)	0/164 (0.0)	0/165 (0.0)	0/165 (0.0)
上肢骨折	0/330 (0.0)	0/164 (0.0)	1/165 (0.6)	0/165 (0.0)
日亜 PHN P3 試験（DB 期）				
転倒、事故及び損傷（SMQ）	8/303 (2.6)	5/152 (3.3)	4/153 (2.6)	7/155 (4.5)
転倒	3/303 (1.0)	2/152 (1.3)	2/153 (1.3)	2/155 (1.3)
挫傷	0/303 (0.0)	1/152 (0.7)	1/153 (0.7)	2/155 (1.3)
足関節部骨折	1/303 (0.3)	0/152 (0.0)	0/153 (0.0)	1/155 (0.6)
靭帯捻挫	0/303 (0.0)	1/152 (0.7)	0/153 (0.0)	1/155 (0.6)
橈骨骨折	1/303 (0.3)	0/152 (0.0)	0/153 (0.0)	1/155 (0.6)
肋骨骨折	1/303 (0.3)	1/152 (0.7)	0/153 (0.0)	0/155 (0.0)
事故	0/303 (0.0)	0/152 (0.0)	0/153 (0.0)	1/155 (0.6)
圧迫骨折	1/303 (0.3)	0/152 (0.0)	0/153 (0.0)	0/155 (0.0)
大腿骨骨折	0/303 (0.0)	1/152 (0.7)	0/153 (0.0)	0/155 (0.0)
骨折	0/303 (0.0)	0/152 (0.0)	1/153 (0.7)	0/155 (0.0)
損傷	1/303 (0.3)	0/152 (0.0)	0/153 (0.0)	0/155 (0.0)
皮膚損傷	0/303 (0.0)	0/152 (0.0)	0/153 (0.0)	1/155 (0.6)
熱傷	0/303 (0.0)	0/152 (0.0)	0/153 (0.0)	1/155 (0.6)
外傷性血腫	1/303 (0.3)	0/152 (0.0)	0/153 (0.0)	0/155 (0.0)
上肢骨折	0/303 (0.0)	0/152 (0.0)	1/153 (0.7)	0/155 (0.0)

MedDRA/J version 17.1
Source: 治験総括報告書（DS5565-A-J303［DB 期］）Table 14.3.2-66、治験総括報告書（DS5565-A-J304［DB 期］）Table 14.3.2-66 から作成

表 2.7.4.5-8　転倒、事故及び損傷（SMQ）の発現状況（LT 期）

基本語	5 mg × 2／日 Modal n/N (%)	10 mg × 2／日 Modal n/N (%)	15 mg × 2／日 Modal n/N (%)	全体 n/N (%)
日亜 DPNP P3 試験（LT 期）				
転倒、事故及び損傷（SMQ）	1/4 (25.0)	9/35 (25.7)	34/175 (19.4)	44/214 (20.6)
挫傷	0/4 (0.0)	2/35 (5.7)	7/175 (4.0)	9/214 (4.2)
靭帯捻挫	0/4 (0.0)	3/35 (8.6)	6/175 (3.4)	9/214 (4.2)
肋骨骨折	0/4 (0.0)	1/35 (2.9)	6/175 (3.4)	7/214 (3.3)
熱傷	0/4 (0.0)	0/35 (0.0)	4/175 (2.3)	4/214 (1.9)
剥離骨折	0/4 (0.0)	0/35 (0.0)	2/175 (1.1)	2/214 (0.9)
転倒	0/4 (0.0)	0/35 (0.0)	2/175 (1.1)	2/214 (0.9)
仙骨骨折	0/4 (0.0)	1/35 (2.9)	1/175 (0.6)	2/214 (0.9)
裂傷	0/4 (0.0)	1/35 (2.9)	1/175 (0.6)	2/214 (0.9)
下肢骨折	0/4 (0.0)	1/35 (2.9)	1/175 (0.6)	2/214 (0.9)
肉離れ	0/4 (0.0)	0/35 (0.0)	2/175 (1.1)	2/214 (0.9)
骨挫傷	0/4 (0.0)	0/35 (0.0)	1/175 (0.6)	1/214 (0.5)
鎖骨骨折	0/4 (0.0)	1/35 (2.9)	0/175 (0.0)	1/214 (0.5)
溺死	0/4 (0.0)	0/35 (0.0)	1/175 (0.6)	1/214 (0.5)
顔面損傷	0/4 (0.0)	0/35 (0.0)	1/175 (0.6)	1/214 (0.5)
大腿骨頸部骨折	0/4 (0.0)	0/35 (0.0)	1/175 (0.6)	1/214 (0.5)
足骨折	0/4 (0.0)	0/35 (0.0)	1/175 (0.6)	1/214 (0.5)
眼内異物	0/4 (0.0)	1/35 (2.9)	0/175 (0.0)	1/214 (0.5)
手骨折	0/4 (0.0)	0/35 (0.0)	1/175 (0.6)	1/214 (0.5)
靭帯損傷	0/4 (0.0)	0/35 (0.0)	1/175 (0.6)	1/214 (0.5)
靭帯断裂	1/4 (25.0)	0/35 (0.0)	0/175 (0.0)	1/214 (0.5)
交通事故	0/4 (0.0)	0/35 (0.0)	1/175 (0.6)	1/214 (0.5)
尺骨神経損傷	1/4 (25.0)	0/35 (0.0)	0/175 (0.0)	1/214 (0.5)
上肢骨折	0/4 (0.0)	0/35 (0.0)	1/175 (0.6)	1/214 (0.5)
日亜 PHN P3 試験（LT 期）				
転倒、事故及び損傷（SMQ）	0/10 (0.0)	3/42 (7.1)	17/185 (9.2)	20/237 (8.4)
挫傷	0/10 (0.0)	1/42 (2.4)	3/185 (1.6)	4/237 (1.7)
転倒	0/10 (0.0)	2/42 (4.8)	2/185 (1.1)	4/237 (1.7)
靭帯捻挫	0/10 (0.0)	0/42 (0.0)	4/185 (2.2)	4/237 (1.7)
熱傷	0/10 (0.0)	0/42 (0.0)	2/185 (1.1)	2/237 (0.8)
大腿骨骨折	0/10 (0.0)	0/42 (0.0)	1/185 (0.5)	1/237 (0.4)
足骨折	0/10 (0.0)	0/42 (0.0)	1/185 (0.5)	1/237 (0.4)
骨折	0/10 (0.0)	0/42 (0.0)	1/185 (0.5)	1/237 (0.4)
損傷	0/10 (0.0)	0/42 (0.0)	1/185 (0.5)	1/237 (0.4)
角膜損傷	0/10 (0.0)	0/42 (0.0)	1/185 (0.5)	1/237 (0.4)
裂傷	0/10 (0.0)	1/42 (2.4)	0/185 (0.0)	1/237 (0.4)
下肢骨折	0/10 (0.0)	0/42 (0.0)	1/185 (0.5)	1/237 (0.4)
肋骨骨折	0/10 (0.0)	0/42 (0.0)	1/185 (0.5)	1/237 (0.4)
交通事故	0/10 (0.0)	0/42 (0.0)	1/185 (0.5)	1/237 (0.4)
脊椎圧迫骨折	0/10 (0.0)	0/42 (0.0)	1/185 (0.5)	1/237 (0.4)
脛骨骨折	0/10 (0.0)	0/42 (0.0)	1/185 (0.5)	1/237 (0.4)

MedDRA/J version 17.1
Source:治験総括報告書（DS5565-A-J303［LT 期］）Table 14.3.2-27、治験総括報告書（DS5565-A-J304［LT 期］）Table 14.3.2-27 から作成

末梢性神経障害性疼痛患者を対象とした第 III 相試験で、転倒、事故及び損傷（SMQ）が認められた被験者における傾眠又は浮動性めまいの併発状況を確認した。試験ごとの併発状況を表 2.7.4.5-9 に示す。

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 名であった。

表 2.7.4.5-9　転倒、事故及び損傷（SMQ）と傾眠、浮動性めまいの併発状況

	日亜 DPNP P3 試験（DB 期）		日亜 PHN P3 試験（DB 期）		日亜 DPNP P3 試験（LT 期）	日亜 PHN P3 試験（LT 期）
	プラセボ群 N = 330 n (%)	ミロガバリン群 N = 494 n (%)	プラセボ群 N = 303 n (%)	ミロガバリン群 N = 460 n (%)	N = 214 n (%)	N = 237 n (%)
転倒、事故及び損傷（SMQ）	16 (4.8)	35 (7.1)	8 (2.6)	16 (3.5)	44 (20.6)	20 (8.4)
傾眠又は浮動性めまいの併発あり	1	5	3	5	3	2
挫傷	1	2		2	1	
転倒			2	3		
上肢骨折／骨折		1		1		
靭帯捻挫					1	1
歯牙破折		1				
爪損傷		1				
熱傷				1		
事故				1		
損傷			1			
圧迫骨折			1			
手骨折					1	
肉離れ					1	
角膜潰瘍						1

MedDRA/J version 17.1
Source: 治験総括報告書（DS5565-A-J303［DB 期］）Listing 16.2.7.1、（DS5565-A-J304［DB 期］）Listing 16.2.7.1、（DS5565-A-J303［LT 期］）Listing 16.2.7.1、（DS5565-A-J304［LT 期］）Listing 16.2.7.1 から作成

6. 市販後データ

ミロガバリンは市販されていないため、市販後の安全性情報はない。

7. 付録

7.1 付表

7.1.1 2.7.4.1 章の付表

- 表 2.7.4.7-1-1 C-SSRS スケール（ベースライン評価／スクリーニング版）
- 表 2.7.4.7-1-2 C-SSRS スケール（前回の評価以来）
- 表 2.7.4.7-2 HADS スケール

7.1.2 2.7.4.2 章の付表

- 表 2.7.4.7-3 有害事象発現状況: 日亜 DPNP P3 試験（DB 期）(Source: 治験総括報告書（DS5565-A-J303［DB 期］）Table 14.3.1-12.J)
- 表 2.7.4.7-4 有害事象発現状況: 日亜 PHN P3 試験（DB 期）(Source: 治験総括報告書（DS5565-A-J304［DB 期］）Table 14.3.1-12.J)
- 表 2.7.4.7-5 重症度別の有害事象発現状況: 日亜 DPNP P3 試験（DB 期）(Source: 治験総括報告書（DS5565-A-J303［DB 期］）Table 14.3.1-19.J)
- 表 2.7.4.7-6 重症度別の有害事象発現状況: 日亜 PHN P3 試験（DB 期）(Source: 治験総括報告書（DS5565-A-J304［DB 期］）Table 14.3.1-19.J)
- 表 2.7.4.7-7 副作用発現状況：日亜 DPNP P3 試験（DB 期）(Source: 治験総括報告書（DS5565-A-J303［DB 期］）Table 14.3.1-26.J)
- 表 2.7.4.7-8 副作用発現状況: 日亜 PHN P3 試験（DB 期）(Source: 治験総括報告書（DS5565-A-J304［DB 期］）Table 14.3.1-26.J)
- 表 2.7.4.7-9 有害事象の発現時期及び持続期間: 日亜 DPNP/PHN P3 試験（DB 期）(Source: ISS Table 14.3.1.23A.J)
- 表 2.7.4.7-10 時期別有害事象新規発現状況: 日亜 DPNP/PHN P3 試験（LT 期）(Source: ISS Table 14.3.1.25D.J)
- 表 2.7.4.7-11 転帰が死亡の有害事象: 日亜 DPNP P2 試験、日亜 DPNP P3 試験（DB 期）、日亜 DPNP P3 試験（LT 期）、欧米 FM P3_3 試験（Source: ISS Table 14.3.2.1.J)
- 表 2.7.4.7-12 転帰が死亡の有害事象の詳細: 欧米 FM 長期安全性試験（Source: 治験総括報告書（DS5565-A-E312）Table 14.3.2.1.1.J)
- 表 2.7.4.7-13 その他の重篤な有害事象の詳細: 日亜 DPNP P2 試験、日亜 DPNP P3 試験（DB 期）、日亜 PHN P3 試験（DB 期）、米国 DPNP P2 試験、日亜 DPNP P3 試験（LT 期）、日亜 PHN P3 試験（LT 期）、欧米 FM P3_1 試験、欧米 FM P3_2 試験、欧米 FM P3_3 試験（Source: ISS Table 14.3.2.2.J)
- 表 2.7.4.7-14 その他の重篤な有害事象の詳細: 欧米 FM 長期安全性試験（Source: 治験総括報告書（DS5565-A-E312）Table 14.3.2.2.J)
- 表 2.7.4.7-15-1 その他の重篤な有害事象の詳細: 日本 DPNP/PHN 腎機能障害安全性試験（Source: 治験総括報告書（DS5565-A-J313）Table 14.3.2-1.J)
- 表 2.7.4.7-15-2 その他の重篤な有害事象の詳細: 日本 DPNP/PHN 腎機能障害安全性

試験（Source: 治験総括報告書（DS5565-A-J313）Table 14.3.2-2.J）

- 表 2.7.4.7-16　体重の検査値及び変化量の要約統計量: 日亜 DPNP P3 試験（DB 期）（Source: 治験総括報告書（DS5565-A-J303［DB 期］）Table 14.3.5-4）
- 表 2.7.4.7-17　体重の検査値及び変化量の要約統計量: 日亜 PHN P3 試験（DB 期）（Source: 治験総括報告書（DS5565-A-J304［DB 期］）Table 14.3.5-4）
- 表 2.7.4.7-18　体重の検査値及び変化量の要約統計量: 日亜 DPNP P3 試験（LT 期）（Source: 治験総括報告書（DS5565-A-J303［LT 期］）Table 14.3.5-4）
- 表 2.7.4.7-19　体重の検査値及び変化量の要約統計量: 日亜 PHN P3 試験（LT 期）（Source: 治験総括報告書（DS5565-A-J304［LT 期］）Table 14.3.5-4）
- 表 2.7.4.7-20　眼底検査結果の変化: 日亜 DPNP P3 試験（DB 期）（Source: 治験総括報告書（DS5565-A-J303［DB 期］）Table 14.3.5-9）
- 表 2.7.4.7-21　眼底検査結果の変化: 日亜 PHN P3 試験（DB 期）（Source: 治験総括報告書（DS5565-A-J304［DB 期］）Table 14.3.5-9）
- 表 2.7.4.7-22　肝機能検査値異常の発現率: 日亜 DPNP/PHN P3 試験（DB 期）（Source: ISS Table 14.3.4.1.3A ）
- 表 2.7.4.7-23　肝機能検査値異常の発現率: 日亜 DPNP P3 試験（DB 期）（Source: 治験総括報告書（DS5565-A-J303［DB 期］）Table 14.3.4-10）
- 表 2.7.4.7-24　肝機能検査値異常の発現率: 日亜 PHN P3 試験（DB 期）（Source: 治験総括報告書（DS5565-A-J304［DB 期］）Table 14.3.4-10）
- 表 2.7.4.7-25　肝機能検査値異常の発現率: 欧米 FM P3 試験（DB 期）（Source: ISS Table 14.3.4.1.3B）
- 表 2.7.4.7-26　特に注意を要するイベント「自殺企図、自殺念慮」及び「肝酵素上昇／肝機能障害」の発現状況: 日亜 DPNP P3 試験（DB 期）（Source: 治験総括報告書（DS5565-A-J303［DB 期］）Table 14.3.2-63.J）
- 表 2.7.4.7-27　特に注意を要するイベント「自殺企図、自殺念慮」及び「肝酵素上昇／肝機能障害」の発現状況: 日亜 PHN P3 試験（DB 期）（Source: 治験総括報告書（DS5565-A-J304［DB 期］）Table 14.3.2-63.J）
- 表 2.7.4.7-28　特に注意を要するイベント「自殺企図、自殺念慮」及び「肝酵素上昇／肝機能障害」の発現状況: 日亜 DPNP P3 試験（LT 期）（Source: 治験総括報告書（DS5565-A-J303［LT 期］）Table 14.3.2-24.J）
- 表 2.7.4.7-29　特に注意を要するイベント「自殺企図、自殺念慮」及び「肝酵素上昇／肝機能障害」の発現状況: 日亜 PHN P3 試験（LT 期）（Source: 治験総括報告書（DS5565-A-J304［LT 期］）Table 14.3.2-24.J）
- 表 2.7.4.7-30　特に注意を要するイベント「自殺企図、自殺念慮」及び「肝酵素上昇／肝機能障害」の発現状況: 日本 DPNP/PHN 腎機能障害安全性試験（Source: 治験総括報告書（DS5565-A-J313）Table 14.3.2-27.J）
- 表 2.7.4.7-31　HAC で付議された被験者の一覧（日亜 DPNP P3 試験、日亜 PHN P3 試

験、日本 DPNP/PHN 腎機能障害安全性試験）

- 表 2.7.4.7-32　特に注意を要するイベント「自殺企図、自殺念慮」及び「肝酵素上昇／肝機能障害」の詳細: 日亜 DPNP P3 試験（DB 期）（Source: 治験総括報告書（DS5565-A-J303［DB 期］）Table 14.3.2-13）
- 表 2.7.4.7-33　特に注意を要するイベント「自殺企図、自殺念慮」及び「肝酵素上昇／肝機能障害」の詳細: 日亜 PHN P3 試験（DB 期）（Source: 治験総括報告書（DS5565-A-J304［DB 期］）Table 14.3.2-13）
- 表 2.7.4.7-34　特に注意を要するイベント「自殺企図、自殺念慮」及び「肝酵素上昇／肝機能障害」の詳細: 日亜 DPNP P3 試験（LT 期）（Source: 治験総括報告書（DS5565-A-J303［LT 期］）Table 14.3.2-4）
- 表 2.7.4.7-35　特に注意を要するイベント「自殺企図、自殺念慮」及び「肝酵素上昇／肝機能障害」の詳細: 日亜 PHN P3 試験（LT 期）（Source: 治験総括報告書（DS5565-A-J304［LT 期］）Table 14.3.2-4）
- 表 2.7.4.7-36　特に注意を要するイベント「自殺企図、自殺念慮」及び「肝酵素上昇／肝機能障害」の詳細: 日本 DPNP/PHN 腎機能障害安全性試験（Source: 治験総括報告書（DS5565-A-J313）Table 14.3.2-7）
- 表 2.7.4.7-37　C-SSRS の結果: 日亜 DPNP P3 試験（DB 期）（Source: 治験総括報告書（DS5565-A-J303［DB 期］）Table 14.3.5-10）
- 表 2.7.4.7-38　C-SSRS の結果: 日亜 PHN P3 試験（DB 期）（Source: 治験総括報告書（DS5565-A-J304［DB 期］）Table 14.3.5-10）
- 表 2.7.4.7-39　C-SSRS の結果: 日亜 DPNP P3 試験（LT 期）（Source: 治験総括報告書（DS5565-A-J303［LT 期］）Table 14.3.5-9）
- 表 2.7.4.7-40　C-SSRS の結果: 日亜 PHN P3 試験（LT 期）（Source: 治験総括報告書（DS5565-A-J304［LT 期］）Table 14.3.5-9）
- 表 2.7.4.7-41　C-SSRS の結果: 日本 DPNP/PHN 腎機能障害安全性試験（Source: 治験総括報告書（DS5565-A-J313）Table 14.3.5-13）
- 表 2.7.4.7-42　C-SSRS の結果: 日亜 DPNP P2 試験（Source: 治験総括報告書（DS5565-A-J202）Table 15.3.4-12）
- 表 2.7.4.7-43　C-SSRS の結果: 欧米 FM 長期安全性試験（Source: 治験総括報告書（DS5565-A-E312）Table 14.3.4.5.1）
- 表 2.7.4.7-44　HADS の結果: 日亜 DPNP/PHN P3 試験（DB 期）（Source: ISS Table 14.3.4.2A）
- 表 2.7.4.7-45　HADS の結果（抑うつ）: 日亜 DPNP P3 試験（DB 期）（Source: 治験総括報告書（DS5565-A-J303［DB 期］）Table 14.3.5-11）
- 表 2.7.4.7-46　HADS の結果（不安）: 日亜 DPNP P3 試験（DB 期）（Source: 治験総括報告書（DS5565-A-J303［DB 期］）Table 14.3.5-12）
- 表 2.7.4.7-47　HADS の結果（抑うつ）: 日亜 PHN P3 試験（DB 期）（Source: 治験総

括報告書（DS5565-A-J304［DB 期］）Table 14.3.5-11）

- 表 2.7.4.7-48　HADS の結果（不安）：日亜 PHN P3 試験（DB 期）（Source: 治験総括報告書（DS5565-A-J304［DB 期］）Table 14.3.5-12）
- 表 2.7.4.7-49　HADS の結果: 欧米 FM P3 試験（Source: ISS Table 14.3.4.2B）
- 表 2.7.4.7-50　HADS の結果（抑うつ）：日亜 DPNP P3 試験（LT 期）（Source: 治験総括報告書（DS5565-A-J303［LT 期］）Table 14.3.5-10）
- 表 2.7.4.7-51　HADS の結果（不安）：日亜 DPNP P3 試験（LT 期）（Source: 治験総括報告書（DS5565-A-J303［LT 期］）Table 14.3.5-11）
- 表 2.7.4.7-52　HADS の結果（抑うつ）：日亜 PHN P3 試験（LT 期）（Source: 治験総括報告書（DS5565-A-J304［LT 期］）Table 14.3.5-10）
- 表 2.7.4.7-53　HADS の結果（不安）：日亜 PHN P3 試験（LT 期）（Source: 治験総括報告書（DS5565-A-J304［LT 期］）Table 14.3.5-11）
- 表 2.7.4.7-54　HADS の結果(抑うつ): 日本 DPNP/PHN 腎機能障害安全性試験(Source: 治験総括報告書（DS5565-A-J313）Table 14.3.5-14）
- 表 2.7.4.7-55　HADS の結果（不安）：日本 DPNP/PHN 腎機能障害安全性試験（Source: 治験総括報告書（DS5565-A-J313）Table 14.3.5-15）
- 表 2.7.4.7-56　HADS の結果: 日亜 DPNP P2 試験（Source: 治験総括報告書（DS5565-A-J202）Table 15.2-60）
- 表 2.7.4.7-57　HADS の結果: 欧米 FM 長期安全性試験（Source: 治験総括報告書（DS5565-A-E312）Table 14.2.3.1）
- 表 2.7.4.7-58　自殺に関連する有害事象の発現状況: 欧米 FM 長期安全性試験（Source: 治験総括報告書（DS5565-A-E312）Table 14.3.1.6.1）

7.1.3　2.7.4.3 章の付表

- 表 2.7.4.7-59　血液学的検査の検査値及び変化量の要約統計量: 日亜 DPNP P3 試験（DB 期）（Source: 治験総括報告書（DS5565-A-J303［DB 期］）Table 14.3.4-1）
- 表 2.7.4.7-60　血液生化学的検査の検査値及び変化量の要約統計量: 日亜 DPNP P3 試験（DB 期）（Source: 治験総括報告書（DS5565-A-J303［DB 期］）Table 14.3.4-2）
- 表 2.7.4.7-61　尿検査の検査値及び変化量の要約統計量: 日亜 DPNP P3 試験（DB 期）（Source: 治験総括報告書（DS5565-A-J303［DB 期］）Table 14.3.4-3）
- 表 2.7.4.7-62　尿検査の検査値(定性値)の頻度表: 日亜 DPNP P3 試験(DB 期)(Source: 治験総括報告書（DS5565-A-J303［DB 期］）Table 14.3.4-8）
- 表 2.7.4.7-63　血液学的検査の検査値及び変化量の要約統計量: 日亜 PHN P3 試験(DB 期)（Source: 治験総括報告書（DS5565-A-J304［DB 期］）Table 14.3.4-1）
- 表 2.7.4.7-64　血液生化学的検査の検査値及び変化量の要約統計量: 日亜 PHN P3 試験（DB 期）（Source: 治験総括報告書（DS5565-A-J304［DB 期］）Table 14.3.4-2）
- 表 2.7.4.7-65　尿検査の検査値及び変化量の要約統計量: 日亜 PHN P3 試験（DB 期）

（Source: 治験総括報告書（DS5565-A-J304［DB 期］）Table 14.3.4-3）

- 表 2.7.4.7-66　尿検査の検査値（定性値）の頻度表: 日亜 PHN P3 試験（DB 期）（Source: 治験総括報告書（DS5565-A-J304［DB 期］）Table 14.3.4-8）

7.1.4　2.7.4.4 章の付表

- 表 2.7.4.7-67　仰臥位及び立位での血圧の要約統計量、仰臥位での脈拍数の要約統計量: 日亜 DPNP P3 試験（DB 期）（Source: 治験総括報告書（DS5565-A-J303［DB 期］）Table 14.3.5-1）
- 表 2.7.4.7-68　仰臥位及び立位での血圧の要約統計量、仰臥位での脈拍数の要約統計量: 日亜 PHN P3 試験（DB 期）（Source: 治験総括報告書（DS5565-A-J304［DB 期］）Table 14.3.5-1）
- 表 2.7.4.7-69　心電図異常所見頻度の変化: 日亜 DPNP P3 試験（DB 期）（Source: 治験総括報告書（DS5565-A-J303［DB 期］）Table 14.3.5-3）
- 表 2.7.4.7-70　心電図異常所見頻度の変化: 日亜 PHN P3 試験（DB 期）（Source: 治験総括報告書（DS5565-A-J304［DB 期］）Table 14.3.5-3）
- 表 2.7.4.7-71　詳細な神経学的検査の結果: 日亜 DPNP P3 試験（DB 期）（Source: 治験総括報告書（DS5565-A-J303［DB 期］）Table 14.3.5-6）
- 表 2.7.4.7-72　詳細な神経学的検査の頻度集計: 日亜 DPNP P3 試験（DB 期）（Source: 治験総括報告書（DS5565-A-J303［DB 期］）Table 14.3.5-7）
- 表 2.7.4.7-73　簡易的な神経学的評価の変化: 日亜 DPNP P3 試験（DB 期）（Source: 治験総括報告書（DS5565-A-J303［DB 期］）Table 14.3.5-8）
- 表 2.7.4.7-74　詳細な神経学的検査の結果: 日亜 PHN P3 試験（DB 期）（Source: 治験総括報告書（DS5565-A-J304［DB 期］）Table 14.3.5-6）
- 表 2.7.4.7-75　詳細な神経学的検査の変化: 日亜 PHN P3 試験（DB 期）（Source: 治験総括報告書（DS5565-A-J304［DB 期］）Table 14.3.5-7）
- 表 2.7.4.7-76　簡易的な神経学的評価の変化: 日亜 PHN P3 試験（DB 期）（Source: 治験総括報告書（DS5565-A-J304［DB 期］）Table 14.3.5-8）

7.1.5　2.7.4.5 章の付表

- 表 2.7.4.7-77　有害事象発現状況（各サブグループ別）: 日亜 DPNP/PHN P3 試験（DB 期）（Source: ISS Table 14.3.1.4A.J）
- 表 2.7.4.7-78　有害事象発現状況（年齢別）: 日亜 DPNP P3 試験（DB 期）（Source: 治験総括報告書（DS5565-A-J303［DB 期］）Table 14.3.1-13.J）
- 表 2.7.4.7-79　有害事象発現状況（年齢別）: 日亜 PHN P3 試験（DB 期）（Source: 治験総括報告書（DS5565-A-J304［DB 期］）Table 14.3.1-13.J）
- 表 2.7.4.7-80　有害事象発現状況（性別）: 日亜 DPNP P3 試験（DB 期）（Source: 治験総括報告書（DS5565-A-J303［DB 期］）Table 14.3.1-14.J）

- 表 2.7.4.7-81　有害事象発現状況（性別）：日亜 PHN P3 試験（DB 期）（Source: 治験総括報告書（DS5565-A-J304［DB 期］）Table 14.3.1-14.J）
- 表 2.7.4.7-82　有害事象発現状況（体重別）：日亜 DPNP P3 試験（DB 期）（Source: 治験総括報告書（DS5565-A-J303［DB 期］）Table 14.3.1-15.J）
- 表 2.7.4.7-83　有害事象発現状況（体重別）：日亜 PHN P3 試験（DB 期）（Source: 治験総括報告書（DS5565-A-J304［DB 期］）Table 14.3.1-15.J）
- 表 2.7.4.7-84　有害事象発現状況（実施国別）：日亜 DPNP P3 試験（DB 期）（Source: 治験総括報告書（DS5565-A-J303［DB 期］）Table 14.3.1-17.J）
- 表 2.7.4.7-85　有害事象発現状況（実施国別）：日亜 PHN P3 試験（DB 期）（Source: 治験総括報告書（DS5565-A-J304［DB 期］）Table 14.3.1-17.J）
- 表 2.7.4.7-86　有害事象発現状況（腎機能別）：日亜 DPNP P3 試験（DB 期）（Source: 治験総括報告書（DS5565-A-J303［DB 期］）Table 14.3.1-16.J）
- 表 2.7.4.7-87　有害事象発現状況（腎機能別）：日亜 PHN P3 試験（DB 期）（Source: 治験総括報告書（DS5565-A-J304［DB 期］）Table 14.3.1-16.J）
- 表 2.7.4.7-88　有害事象発現状況（空腹、食後）：日亜 DPNP P3 試験（DB 期）（Source: 治験総括報告書（DS5565-A-J303［DB 期］）Table 14.3.1-18.J）
- 表 2.7.4.7-89　有害事象発現状況（空腹、食後）：日亜 PHN P3 試験（DB 期）（Source: 治験総括報告書（DS5565-A-J304［DB 期］）Table 14.3.1-18.J）
- 表 2.7.4.7-90　添付文書に表示した有害事象発現状況（Source: ISS Table 14.3.1.6E、ISS Table 14.3.1.6h、ISS Table 14.3.1.6F）

7.1.6　2.7.4.6 章の付表

なし

7.2　付図

7.2.1　2.7.4.1 章の付図

なし

7.2.2　2.7.4.2 章の付図

- 図 2.7.4.7-1　ALT 及び総ビリルビンの散布図: 日亜 DPNP3 試験（DB 期）（Source: 治験総括報告書（DS5565-A-J303［DB 期］）Figure 14.3.4-3）
- 図 2.7.4.7-2　AST 及び総ビリルビンの散布図: 日亜 DPNP3 試験（DB 期）（Source: 治験総括報告書（DS5565-A-J303［DB 期］）Figure 14.3.4-4）
- 図 2.7.4.7-3　ALT 及び総ビリルビンの散布図: 日亜 PHN P3 試験（DB 期）（Source: 治験総括報告書（DS5565-A-J304［DB 期］）Figure 14.3.4-3）
- 図 2.7.4.7-4　AST 及び総ビリルビンの散布図: 日亜 PHN P3 試験（DB 期）（Source: 治験総括報告書（DS5565-A-J304［DB 期］）Figure 14.3.4-4）

7.2.3　2.7.4.3 章の付図

なし

7.2.4　2.7.4.4 章の付図

なし

7.2.5　2.7.4.5 章の付図

なし

7.2.6　2.7.4.6 章の付図

なし

目次

2.7.1 で引用した参考文献.....2
2.7.2 で引用した参考文献.....2
2.7.3 で引用した参考文献.....2
2.7.4 で引用した参考文献.....3
2.7.6 で引用した参考文献.....3

2.7.1 で引用した参考文献

該当なし

2.7.2 で引用した参考文献

1) Rowland M, Tozer TN. Clinical pharmacokinetics: concepts and applications. 3rd ed. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins; 1995:170-2.
2) Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for industry: pharmacokinetics in patients with impaired renal function – study design, data analysis, and impact on dosing and labeling [Draft guidance]. (March, 2010).
3) Beal SL. Ways to fit a PK model with some data below the quantification limit. J Pharmacokinet. Pharmacodyn. 2001;28(5):481-504.

2.7.3 で引用した参考文献

1) 神経障害性疼痛の疫学. 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.
2) European Medicines Agency. Guideline on the clinical development of medicinal products intended for the treatment of pain. (July, 2017).
3) European Medicines Agency. Guideline on clinical medicinal products intended for the treatment of neuropathic pain. (July, 2007).
4) Yin OQ, Merante D, Truitt K, et al. Population pharmacokinetic modeling and simulation for assessing renal impairment effect on the pharmacokinetics of mirogabalin. J Clin Pharmacol. 2016:56(2):203-12.
5) 致命的でない疾患に対し長期間の投与が想定される新医薬品の治験段階において安全性を評価するために必要な症例数と投与期間について，薬審第 592 号 (平成 7 年 5 月 24 日).
6) Hong MJ, Kim YD, Cheong YK, et al. Epidemiology of postherpetic neuralgia in Korea: an electronic population health Insurance system based study. Medicine (Baltimore). 2016;95(14):e3304.
7) Takao Y, Miyazaki Y, Okeda M, et al. Incidences of herpes zoster and postherpetic neuralgia in Japanese adults aged 50 years and older from a community-based prospective cohort study: the SHEZ study. J Epidemiol. 2015;25(10):617-25.
8) 厚生労働省. 平成 20 年国民健康・栄養調査報告. 2008. p. 185-219.
9) The survey report of 6th Korean Human Scale direct measurement. Final report. 2010. 88, 211, 373.
10) Taiwan National Health Research Institutes. Available from: http://nahsit-form.ibms.sinica.edu.tw/node/14

11) 糖尿病性神経障害を考える会編. 糖尿病性多発神経障害（distal symmetric polyneuropathy）の簡易診断基準. 末梢神経. 2002;12:225-7.
12) Chung KJ, Lee JH, Hwang C, et al. A treatment guideline for neuropathic pain. J Korean Soc Spine Surg. 2011;18(4):246-53.
13) Yang CM, Chen TS, Wu ST, et al. Mechanistic-based treatment for common neuropathic pain and the treatment dilemma of the elderly. Journal of Neurology and Epidemiology. 2013;1:3-14.
14) リリカカプセル 25mg／リリカカプセル 75mg／リリカカプセル 150mg [添付文書]. ファイザー株式会社; 2017 Feb.
15) Lyrica [package insert]. Seoul: Pfizer Korea Inc.; 2013.
16) Lyrica [package insert]. Taipei: Pfizer Ltd. Taiwan; 2016.
17) 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.
18) 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.
19) 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.

2.7.4 で引用した参考文献

該当なし

2.7.6 で引用した参考文献

該当なし