18. DS-5565 第 I 相試験—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—

……資料番号 5.3.4.1-3

18.1 試験方法

表 2.7.6.18-1 に試験方法の概略を示す。

表 2.7.6.18-1　試験方法の概略: 米国薬物乱用可能性試験（ジアゼパム陽性対照）(1/5)

試験の目的	主要目的: • ミロガバリンの薬物乱用の可能性をプラセボと比較する。 副次目的: 1) ジアゼパムとプラセボを比較することにより薬物乱用関連効果の検出方法の分析感度を確認する。 2) ミロガバリンの安全性及び忍容性を評価する。 3) ミロガバリンの薬物動態を評価する。 4) ジアゼパムの薬物動態を評価する。 5) ミロガバリンの薬物乱用の可能性をジアゼパムと比較する。
治験責任医師名 実施医療機関	[redacted]
試験実施期間	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の登録日）～[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最終被験者の最終観察日）
選択基準・除外基準	1. 選択基準 1) 18 歳以上 55 歳以下の男女 2) 中枢神経系抑制薬を非治療的に娯楽目的で使用した経験のある、以下の項目をすべて満たす娯楽薬多剤使用者 • 過去 5 年間で 10 回以上、鎮静・中枢抑制作用を有する薬剤（ベンゾジアゼピン系薬剤、バルビツール酸系薬剤、γ-ヒドロキシ酪酸、大麻、ゾルピデム、エスゾピクロン等）を使用した者 • 過去 3 ヵ月以内に中枢神経系抑制薬を 1 回以上使用した者 3) スクリーニング時の体格指数（body mass index: BMI）が 18 kg/m^2 以上 33 kg/m^2 以下の者 4) スクリーニング時並びに Qualification Phase 及び Assessment Phase の入院時の既往歴、身体所見、バイタルサイン、心電図、及び臨床検査の結果に基づき、治験責任医師又は治験分担医師により健康と判断された者 5) Assessment Phase への参加基準である、Qualification Phase で Drug Liking 視覚的アナログ尺度（visual analog scale: VAS）の最大効果（maximum effect: Emax）のプラセボとジアゼパムの差が 10 以上であり、各治験薬に対し適切な反応経過を示した者 6) 本試験に関連するあらゆる手順開始前に文書による試験参加への同意が得られた者並びに試験期間中の実施医療機関への入院、試験手順の遵守、及び事後検査来院が可能であり、すべての試験要件に適合していると治験責任医師又は治験分担医師により判断された者 7) 女性の場合、以下のいずれかに該当する妊娠の可能性のない者 • 不妊手術（初回投与 6 ヵ月以上前に卵管結紮術もしくは両側卵巣又は子宮摘出術）を実施 • 初回投与 24 ヵ月以上前に自然閉経（無月経）となり、スクリーニング時の卵胞刺激ホルモン（follicle stimulating hormone: FSH）が 40 mIU/mL 以上

表 2.7.6.18-1　試験方法の概略: 米国薬物乱用可能性試験（ジアゼパム陽性対照）（2/5）

選択基準・除外基準（つづき）	8) 妊娠可能な女性の場合、スクリーニングの 3 ヵ月以上前からホルモン剤以外の避妊法を使用し、スクリーニングから治験薬最終投与 30 日後までは、使用中の避妊法に加え殺精子剤コンドームの併用に同意した者。殺精子剤コンドームが通常使用する避妊法の場合、スクリーニングから治験薬最終投与 30 日後までは、他のホルモン剤以外の避妊法の併用に同意した者。ホルモン剤以外の避妊法には、子宮内避妊用具、バリア法、殺精子剤、及びこれらの併用を含むものとする。 9) 女性の場合、スクリーニング時並びに Qualification Phase 及び Assessment Phase の入院時の血清妊娠検査が陰性の者 10) 男性の場合、初回投与から最終投与 90 日後まで性交時にコンドームと殺精子剤を使用することに同意した者、又は精管切除した者 11) 男性の場合、試験期間中及び最終投与後 90 日間、精子の提供を行わないことに同意した者 12) 試験期間中及び最終投与 4 週間後まで、血液、血漿、血小板、又はその他の血液成分の献血を行わないことに同意した者 2. 除外基準 1) 精神疾患の診断・統計マニュアル第 4 版テキスト改訂版（Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition text revision: DSM-IV-TR）に基づき、現在又はこれまでに物質依存障害（カフェイン及びニコチンを除く）を有する者（禁煙治療を除く薬物更生プログラムに参加したことのある者を含む） 2) スクリーニングから事後検査までの期間、薬物乱用を控える意思のない者又は自制できない者 3) スクリーニング時の B 型肝炎表面（hepatitis B surface: HBs）抗原、C 型肝炎ウイルス（hepatitis C virus: HCV）抗体、又はヒト免疫不全ウイルス（human immunodeficiency virus: HIV）抗体に対する検査が陽性の者 4) 臨床的に重要で不安定な肝疾患、腎疾患、肺疾患、心血管疾患、眼疾患、神経疾患、又は精神疾患を有する者、もしくは本試験の目的を妨げる又は被験者の安全性に影響を及ぼす可能性のある医学的な状態であると治験責任医師又は治験分担医師が判断した者 5) コロンビア自殺評価スケール（Columbia-Suicide Severity Rating Scale: C-SSRS）の回答内容もしくは治験責任医師又は治験分担医師の意見に基づき、自殺のリスクがあると認められた者。過去 12 ヵ月以内に自殺念慮、自殺企図、及び自殺行為の発現に関する質問（C-SSRS「自殺念慮の項」の質問 3、4、又は 5、もしくは「自殺行為の項」のいずれかの質問）に対して「はい」と回答した者は試験から除外し、速やかに精神医療専門家による適切な評価を受けることとした。 6) スクリーニング時並びに Qualification Phase 及び Assessment Phase の入院時の ALT（GPT）、AST（GOT）、又は総ビリルビンが基準値上限以上の者 7) 初回投与までの 14 日以内に処方された又は市販の全身治療薬、局所治療薬、ビタミン剤、並びにダイエット又は漢方サプリメントを使用した者 8) 初回投与までの 28 日以内に、強力なチトクローム P450（cytochrome P450: CYP）又は P 糖蛋白（P-glycoprotein: P-gp）の誘導剤又は阻害剤であることが知られている薬剤を使用した者もしくは初回投与までの 10 日以内にグレープフルーツ又はグレープフルーツジュースを控えることに同意しない者 9) 固定住所のない者、保護観察期間である者、又は執行猶予期間である者 10) 1 日 600 mg 超のカフェインを摂取する者 11) 1 日 20 本を超えて喫煙する者又は喫煙者の場合、12 時間以上禁煙する意思のない者 12) 治験薬投与までの 1 ヵ月以内に禁煙補助薬（ニコチン代替製品、ブプロピオン等）を使用した者

表 2.7.6.18-1　試験方法の概略: 米国薬物乱用可能性試験（ジアゼパム陽性対照）(3/5)

選択基準・除外基準（つづき）	13) Qualification Phase 及び Assessment Phase の入院時の投与前薬物スクリーニング尿検査が陽性の者、ただしカンナビノイド類（テトラヒドロカンナビノール［delta-9-tetrahydrocannabinol : THC］）は消失半減期が長く、脂肪からの放出が遅いため除いた。THC が陽性であった場合、治験責任医師又は治験分担医師の裁量により被験者を登録し、再検査を実施又は予定することとした。 14) 中毒関連疾患の治療を要する者 15) 臨床的に重要な浮動性めまい又は回転性めまいの既往歴、もしくは浮動性めまい又は回転性めまいに至る内耳障害の既往歴がある者 16) 薬剤（ペニシリンを除く）に対し重度の副作用を発現している者又はその既往歴がある者、もしくはベシル酸塩、ベンゼンスルホン酸、プレガバリン、ガバペンチン、モキシフロキサシン、キノロン系抗生物質、又はベンゾジアゼピン類に対し過敏症の既往歴がある者 17) 重症筋無力症、糖尿病、冠動脈性心疾患を有する者、又は精神疾患の既往歴がある者 18) 複数の錠剤を服薬することが困難な者 19) 妊娠中（検査結果に基づく）又は授乳中の女性 20) 適切な避妊法を使用しない者 21) Qualification Phase までの 4 週間以内に試験に参加し治験薬を投与された者 22) 治験責任医師又は治験分担医師により本試験に参加すべきではないと判断された者 23) 実施医療機関の被雇用者 24) 本試験の被験者の家族 25) スクリーニングまでの 60 日以内に 500 mL を超える献血又は失血があった者
試験デザイン	Qualification Phase 及び Assessment Phase の 2 つの相からなる無作為化、プラセボ及び陽性対照、クロスオーバー試験
被験者数	1) Qualification Phase 投与被験者: 79 名 中止被験者: 33 名 （中止理由: 中止基準に該当 16 名、同意撤回 10 名、依頼者による中止 4 名、有害事象 2 名、治験実施計画書逸脱 1 名） 完了被験者: 46 名 Assessment Phase 前に中止した被験者: 8 名 （中止理由: 有害事象 3 名、中止基準に該当 3 名、治験実施計画書逸脱 1 名、その他 1 名） 2) Assessment Phase 投与被験者: 38 名 完了被験者: 32 名 中止被験者: 6 名（中止理由: 同意撤回 5 名、有害事象 1 名） 解析対象被験者 薬物動態　: 38 名 完了被験者: 32 名 薬力学　　: 38 名 安全性　　: 38 名
治験薬	ミロガバリン 15 mg 錠（ロット番号 D5565F1H12T04） ミロガバリン 15 mg 錠に対応するプラセボ錠（ロット番号 D5565F1H12T01） ジアゼパム 5 mg 錠（ロット番号 720914A） ジアゼパム 5 mg 錠に対応するプラセボ錠（ロット番号 D4176F1H09T06）

表 2.7.6.18-1　試験方法の概略: 米国薬物乱用可能性試験（ジアゼパム陽性対照）（4/5）

用法・用量 投与期間	1) Qualification Phase（2 期クロスオーバー） 各投与期にジアゼパム 20 mg（4 錠）又はジアゼパムプラセボ（4 錠）を単回経口投与した。各投与期の間には 5 日間以上の休薬期間を設けた。また、Qualification Phase と Assessment Phase の間には、4 日間以上 10 日間以内の期間を設けた。 2) Assessment Phase（5 期クロスオーバー） 以下の 5 つの組み合わせで、同数の錠剤の治験薬を用いて、下表に従い単回経口投与した。各投与期の間には、5 日間以上の休薬期間を設けた。 A（ミロガバリン 15 mg）：ミロガバリン 15 mg 錠 1 錠、ミロガバリンプラセボ錠 5 錠、及びジアゼパムプラセボ錠 6 錠 B（ミロガバリン 45 mg）：ミロガバリン 15 mg 錠 3 錠、ミロガバリンプラセボ錠 3 錠、及びジアゼパムプラセボ錠 6 錠 C（ジアゼパム 15 mg）：ミロガバリンプラセボ錠 6 錠、ジアゼパム 5 mg 錠 3 錠、及びジアゼパムプラセボ錠 3 錠 D（ジアゼパム 30 mg）：ミロガバリンプラセボ錠 6 錠、ジアゼパム 5 mg 錠 6 錠 E（プラセボ）：ミロガバリンプラセボ錠 6 錠及びジアゼパムプラセボ錠 6 錠

投与順序	第 1 期	第 2 期	第 3 期	第 4 期	第 5 期	被験者数
1	A	B	E	C	D	4
2	B	C	A	D	E	4
3	C	D	B	E	A	4
4	D	E	C	A	B	4
5	E	A	D	B	C	4
6	D	C	E	B	A	3
7	E	D	A	C	B	4
8	A	E	B	D	C	3
9	B	A	C	E	D	4
10	C	B	D	A	E	4

評価項目	1) 薬力学（18.4 参照） 主要評価項目 • Drug Liking VAS の Emax 副次評価項目 • Positive Effects: i) 各投与期の Positive Effects High VAS の Emax ii) 各投与期の Good Drug Effects VAS の Emax • Negative Effects: i) 各投与期の Bad Drug Effects VAS の Emax 2) 薬物動態 ミロガバリン及びジアゼパムの薬物動態（Assessment Phase のみ） 3) 安全性 有害事象、身体所見、バイタルサイン、12 誘導心電図、臨床検査、及び C-SSRS
評価スケジュール	表 2.7.6.18-2 及び表 2.7.6.18-3 参照

表 2.7.6.18-1　試験方法の概略: 米国薬物乱用可能性試験（ジアゼパム陽性対照）（5/5）

統計解析手法	クロスオーバー試験で標準的な混合効果分散分析モデルを用い、薬力学の主要評価項目及び副次評価項目を評価した。Assessment Phase の評価では、投与順序、被験者（投与順序内）、投与期及び投与方法の因子を組み込んだモデルを用いた。主解析として完了被験者集団で評価し、感度分析として薬力学解析対象集団で評価した。第 2 期以降の各投与期の投与前の Drug Liking VAS について、第 1 期の投与前の値からの変化量を算出し、混合効果モデルを用いて持ち越し作用を評価した。有意水準が片側 2.5%で有意となった場合に、持ち越し作用をモデルに追加することとした。 ジアゼパムの 2 投与量の Drug Liking VAS の Emax が投与量に応じた値であり、ジアゼパムの投与量の少なくとも片方で、プラセボに対して統計学的な有意差がある場合、分析感度が確立されたとした。また、総合的な感度評価では、用量反応性、時間加重平均、及び VAS 評価時の時間経過を考慮した。

表 2.7.6.18-2　評価スケジュール（Qualification Phase）：米国薬物乱用可能性試験（ジアゼパム陽性対照）

時期	スクリーニング	入院（第 1 期）	第 1 期及び第 2 期[a]													退院(第 2 期の Day 2)又は早期中止時
Day	−28〜−2	−1	1												2	
項目／時間			0	0.5	1	1.5	2	2.5	3	4	6	8	10	12	24	
同意取得	X															
被験者背景	X															
既往歴、経歴、薬物使用歴	X															
選択・除外基準	X	X														
身体所見（体重、BMI、身長）[b]	X															X
尿中薬物及びアルコールスクリーニング	X	X														
ウイルス検査（HBs抗原、HCV抗体、HIV）	X															
血液生化学検査、血液学的検査、及び尿検査	X	X														X
血清妊娠検査（女性のみ）	X	X														
血清FSH（閉経後女性）	X															
心電図	X															X
バイタルサイン（仰臥位・立位）[c]	X	X	X		X				X			X		X	X	X[d]
口腔内体温	X															
C-SSRS	X															X
治験薬投与[e]			X													
Drug Liking VAS		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Positive Effects High VAS		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Good Drug Effects VAS		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Bad Drug Effects VAS		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
有害事象	←X→															
併用薬	←X→															
入院[f]		←X→														

a: 各投与期の間には 5 日間以上の休薬期間を設けた。
b: 身長と BMI はスクリーニング時のみ測定した。
c: 臥位 10 分間安静後、仰臥位バイタルサイン（心拍数、血圧、及び呼吸数）を測定し、その後 3 分間起立して立位バイタルサイン（心拍数、血圧、及び呼吸数）を測定した。
d: 第 2 期投与翌日（Day 2）に実施済みの場合は、再実施しなかった。
e: 投与方法 A: ジアゼパム 20 mg を単回経口投与、投与方法 B: ジアゼパムプラセボを単回経口投与
f: 退院前に、被験者に中枢神経系の持ち越し作用がないことを確認し、重機の操作について注意喚起した。中枢神経系作用が消失するまで、被験者は実施医療機関に 1 日延長で入院できることとした。

表 2.7.6.18-3　評価スケジュール（Assessment Phase）：米国薬物乱用可能性試験（ジアゼパム陽性対照）

時期	第1～5期[a]															退院（第5期のDay 3）	事後検査（退院7 ± 2日後）又は早期中止時
Day	−1[b]	1											2		3		
項目／時間		0	0.5	1	1.5	2	2.5	3	4	6	8	10	12	24	36	48		
選択・除外基準	X[c]																	
身体所見（体重を含む）	X[c]																X	X
尿中薬物及びアルコールスクリーニング	X[c]																	X
血液生化学検査、血液学的検査、及び尿検査	X[c]																X	X
血清妊娠検査	X[c]																	
心電図	X[c]	X															X	X
バイタルサイン（仰臥位・立位）[d]	X	X		X				X			X		X	X	X	X		X
口腔内体温																		X
ジェノタイピング検体		X[e]																
治験薬投与[f]		X																
C-SSRS																	X	X
Drug Liking VAS		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
Positive Effects High VAS		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
Good Drug Effects VAS		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
Bad Drug Effects VAS		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
ミロガバリンの薬物動態用検体[g]		X		X		X		X	X	X			X	X	X[h]	X[h]		
ジアゼパムの薬物動態用検体[g]		X		X		X		X	X	X			X	X	X	X		
有害事象	←X→																	
併用薬	←X→																	
入院[i]	←X→																	

a: 各投与期の間には 5 日間以上の休薬期間を設けた。
b: 第 1 期投与前日（Day −1）に入院した。
c: 第 1 期のみ実施した。
d: 臥位 10 分間安静後、仰臥位バイタルサイン（心拍数、血圧、及び呼吸数）を測定し、その後 3 分間起立して立位バイタルサイン（心拍数、血圧、及び呼吸数）を測定した。
e: 第 1 期の投与前のみ実施した。
f: 投与方法 A: ミロガバリン 15 mg、投与方法 B: ミロガバリン 45 mg、投与方法 C: ジアゼパム 15 mg、投与方法 D: ジアゼパム 30 mg、投与方法 E: プラセボ
g: 薬力学作用測定終了から少なくとも 10 分後にミロガバリン及びジアゼパムの薬物動態用血液検体を採取した。
h: 盲検性を維持するため、ミロガバリンの薬物動態用検体を投与 36 及び 48 時間後に採取したが、測定機関で定量しなかった。
i: 退院前に、被験者に中枢神経系の持ち越し作用がないことを確認し、重機の操作について注意喚起した。中枢神経系作用が消失するまで、被験者は実施医療機関に 1 日延長で入院できることとした。

18.1.1 被験者数の設定根拠

ジアゼパムとプラセボの Drug Liking VAS の差の標準偏差を 18.89 と推定し、両側有意水準を 5%とすると、80%以上の検出力で Drug Liking VAS の平均値の差（10）を検出するために必要な完了被験者数は 30 名と算出された。

脱落を考慮して、Assessment Phase に約 40 名を登録するには、Qualification Phase に 80 名を登録、スクリーニングに 160 名が必要と予測した。

18.1.2 用法・用量の設定根拠

本試験のミロガバリンの投与量は、15 及び 45 mg とした。ミロガバリン 15 mg は第 III 相試験で検討される予定の最大治療用量である。ミロガバリンの $T_{1/2}$ が比較的短い（3～5 時間）ことから、15 mg を単回投与したときの曝露量（Cmax 等）は、15 mg を 1 日 2 回投与したときの定常状態と同様であると予測された。また、米国 P1 単回投与試験（5.3.3.1-1）ではミロガバリン 3～30 mg を投与したときの忍容性は良好であり、50 mg 投与時には、浮動性めまい及び傾眠の重症度の悪化並びに発現率の増加が認められた。ミロガバリン 75 mg 投与時には、重度の浮動性めまい、傾眠、及び歩行障害が認められ、ミロガバリン 75 mg の忍容性はないと判断された。このため、米国 through QTc 試験（5.3.4.1-1）では 50 mg の投与量が用いられた。本試験では高用量として治療用量の 3 倍である 45 mg を選択した。

米国 P1 単回投与試験では、ミロガバリン 50 mg を投与後、鎮静症状（傾眠、意識レベルの低下、及び疲労）が認められたため、本試験の陽性対照として中枢神経抑制薬が適切な薬理学的分類と考えられた。

ジアゼパムは、規制物質法でスケジュール IV 薬物であり、ミロガバリンと同じ作用機序であるプレガバリンの薬物乱用の可能性を評価した臨床試験の陽性対照として用いられたことから、米国食品医薬品局（Food and Drug Administration: FDA）の助言に基づき、本試験でもジアゼパムを陽性対照として選択した。

Assessment Phase の期間中、陽性対照としてジアゼパムの 2 つの投与量（15 及び 30 mg）を被験者に投与することとした。プレガバリンを評価した試験を含め、過去の薬物乱用可能性試験に基づきジアゼパムの投与量を選択した。

18.2 被験者背景

Assessment Phase の無作為化集団の被験者背景を表 2.7.6.18-4 に示す。

38 名のうち、大多数の被験者は、性別が男性（84.2%）、民族が非ヒスパニック系又は非ラテン系（97.4%）、人種が黒人又はアフリカ系アメリカ人（68.4%）であった。年齢の平均値は 31.1 歳、BMI の平均値は 25.2 kg/m^2 であった。

ほとんどの被験者で大麻／THC（97.4%）又は大麻／THC とベンゾジアゼピン類（63.2%）の薬物乱用歴があった。

表 2.7.6.18-4　被験者背景: 米国薬物乱用可能性試験（ジアゼパム陽性対照）

項目（単位）		全被験者（n = 38）
年齢（歳）	平均値（SD）	31.1（6.99）
性別	男性	32（84.2）
	女性	6（15.8）
BMI（kg/m²）	平均値（SD）	25.17（3.512）
民族	非ヒスパニック系又は非ラテン系	37（97.4）
	ヒスパニック系又はラテン系	1（2.6）
人種	黒人又はアフリカ系アメリカ人	26（68.4）
	白人	10（26.3）
	アメリカインディアン又はアラスカ先住民	1（2.6）
	ハワイ人又は他の太平洋諸島人	1（2.6）

平均値（SD）又は該当被験者数（%）
Assessment Phase の無作為化集団
Source: 治験総括報告書（5.3.4.1-3）Table 14.1.3b

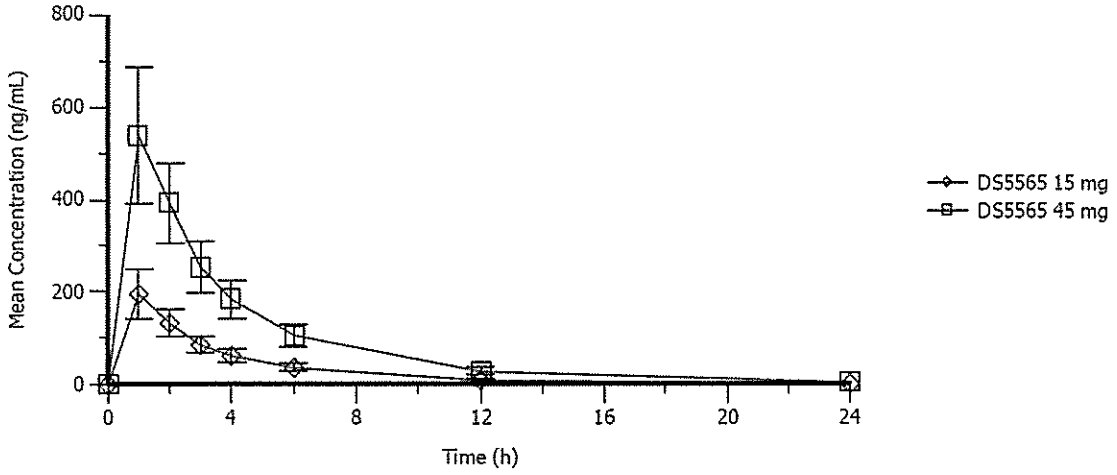
18.3 薬物動態の結果

18.3.1 ミロガバリンの薬物動態

ミロガバリンの平均血漿中濃度推移を図 2.7.6.18-1 に示す。また、ミロガバリンの血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.18-5 に示す。

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増加した。$T_{1/2}$ の算術平均値（標準偏差）は、ミロガバリン 15 mg 投与時で 3.3（0.7）時間及び 45 mg 投与時で 3.8（0.4）時間であり、同様であった。

図 2.7.6.18-1　血漿中ミロガバリン濃度推移: 米国薬物乱用可能性試験（ジアゼパム陽性対照）



Source: 治験総括報告書（5.3.4.1-3）Figure 9.1

表 2.7.6.18-5　ミロガバリンの血漿中薬物動態パラメータ：米国薬物乱用可能性試験（ジアゼパム陽性対照）

項目（単位）		ミロガバリン 15 mg (n = 35)	ミロガバリン 45 mg (n = 37)
Cmax（ng/mL）	算術平均値（SD）	198（51.6）	561（129）
Tmax（h）	中央値（最小値, 最大値）	1.00（1.00, 2.00）	1.00（1.00, 2.00）
AUClast（ng·h/mL）	算術平均値（SD）	683（130）	2047（351）
AUCinf（ng·h/mL）	算術平均値（SD）	700（131）	2072（357）
$T_{1/2}$（h）	算術平均値（SD）	3.3（0.7）	3.8（0.4）

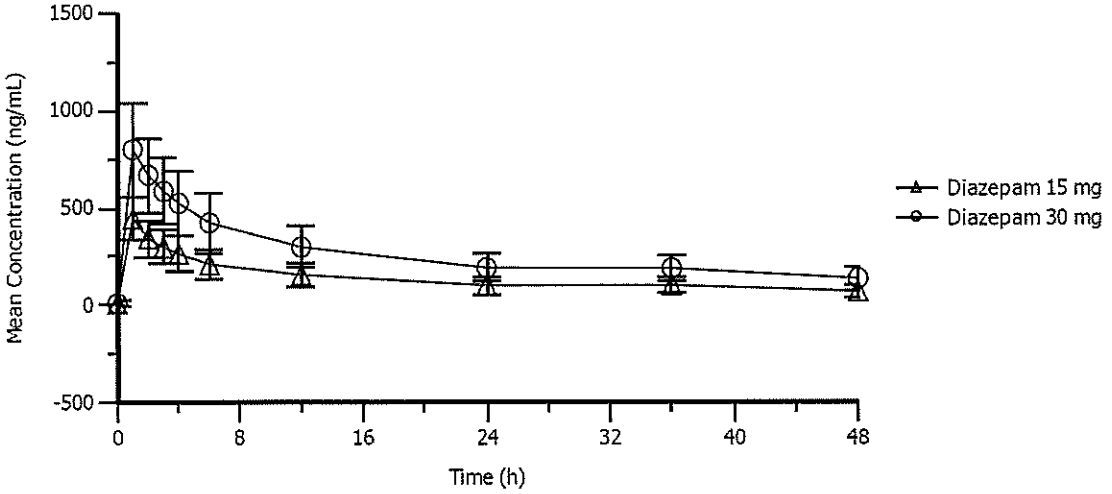
Source: 治験総括報告書（5.3.4.1-3）Table 9.3

18.3.2 ジアゼパムの薬物動態

ジアゼパムの平均血漿中濃度推移を図 2.7.6.18-2 に示す。また、ジアゼパムの血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.18-6 に示す。

ジアゼパム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増加した。ジアゼパムの $T_{1/2}$ は長いため、本試験の投与 48 時間後までの検体採取期間では、ほとんどの被験者で $T_{1/2}$ を算出できなかった。算出可能であった被験者では、ジアゼパム 15 mg 投与時（n = 6）の $T_{1/2}$ の算術平均値は、30 mg 投与時（n = 5）よりわずかに長かった。

図 2.7.6.18-2　血漿中ジアゼパム濃度推移：米国薬物乱用可能性試験（ジアゼパム陽性対照）



Source: 治験総括報告書（5.3.4.1-3）Figure 9.2

表 2.7.6.18-6　ジアゼパムの血漿中薬物動態パラメータ：米国薬物乱用可能性試験（ジアゼパム陽性対照）

項目（単位）		ジアゼパム 15 mg (n = 36)	ジアゼパム 30 mg (n = 35)
Cmax（ng/mL）	算術平均値（SD）	449（112）	833（226）
Tmax（h）	中央値（最小値, 最大値）	1.00（1.00, 2.02）	1.00（1.00, 4.00）
AUClast（ng·h/mL）	算術平均値（SD）	6385（2252）	12317（3845）
AUCinf（ng·h/mL）	算術平均値（SD）	8050（2784）[a]	15770（4843）[b]
$T_{1/2}$（h）	算術平均値（SD）	18.1（2.04）[a]	15.3（2.5）[b]

a: n = 6、b: n = 5
Source: 治験総括報告書（5.3.4.1-3）Table 9.4

18.4 薬力学の結果

ミロガバリンの薬物乱用の可能性をプラセボ及びジアゼパムと比較するため、下記の VAS を用いて評価した。

- Drug Liking（薬が非常に嫌い: 0、どちらでもない: 50、薬が非常に好き: 100）
- Positive Effect High（気分が全く高揚していない: 0、気分が非常に高揚している: 100）
- Good Drug Effects（良い薬物作用を全く感じない: 0、良い薬物作用を非常に感じる: 100）
- Bad Drug Effects（悪い薬物作用を全く感じない: 0、悪い薬物作用を非常に感じる: 100）

18.4.1 Qualification Phase

Qualification Phase では、19.0%（15/79）の被験者で Drug Liking VAS の Emax の差（ジアゼパム - プラセボ）が中止基準に該当する 10 未満となり、Assessment Phase への参加が不適格となった。

18.4.2 Assessment Phase

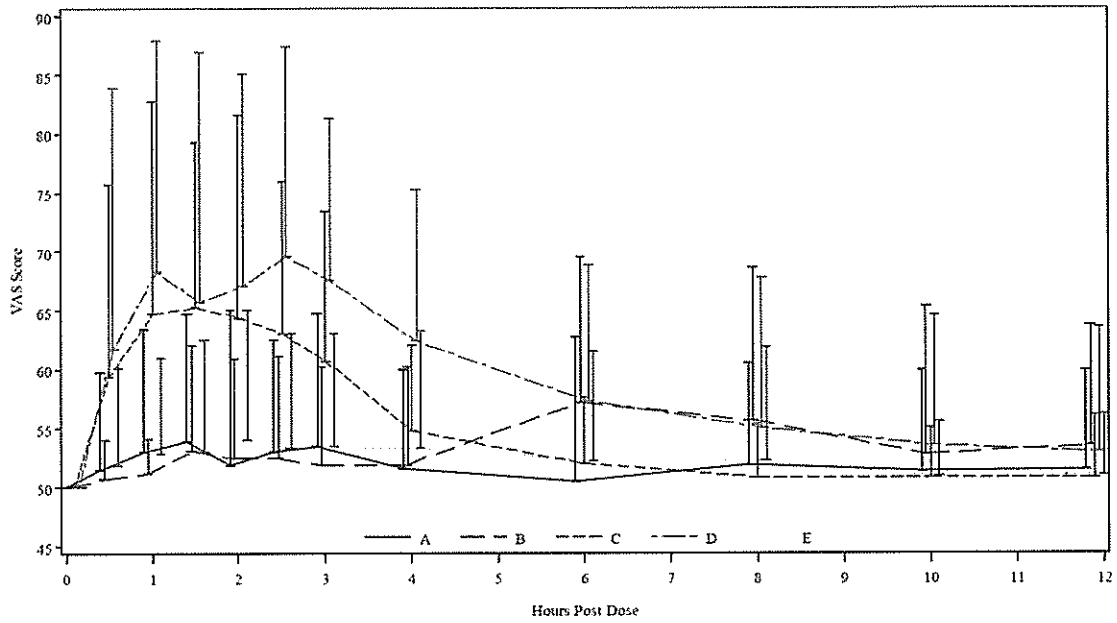
18.4.2.1 Drug Liking Visual Analog Scale

主要評価項目である Drug Liking VAS の Emax を用い、ミロガバリン及びジアゼパムの薬物乱用の可能性をプラセボと比較し評価した。薬力学解析対象集団の Drug Liking VAS の平均値の推移を図 2.7.6.18-3 に、Drug Liking VAS の薬力学パラメータを表 2.7.6.18-7 に示す。

プラセボ投与時の Drug Liking VAS の算術平均値は試験期間を通してほぼ 50（どちらでもない）であり、変動がなかったが、ジアゼパム 15 及び 30 mg 投与時の算術平均値は、プラセボ及びミロガバリン投与時と比べ非常に高かった。ジアゼパム 15 及び 30 mg 投与時で投与 0.5～8 時間後の算術平均値は 50.8～69.6 の範囲で 50 を超え、「好き」の範囲を維持し、その後 50 又は 50 をやや超えた値まで低下した。ミロガバリン 15 及び 45 mg 投与時の Drug Liking VAS の算術平均値は、投与 1～4 時間後でほぼ 50 であった。ミロガバリン 45 mg 投与時で投与 5～8 時間後の算術平均値はわずかに上昇（10 未満）したが、投与 10 時間後までにほぼ 50 に低下した。

プラセボ及びミロガバリン 15 mg 投与時で Drug Liking VAS の Emax の算術平均値はほぼ 50 であり、ミロガバリン 45 mg 投与時ではわずかに高かった。ジアゼパム投与時では、プラセボ及びミロガバリン投与時と比べ、Emax の算術平均値及び中央値は高かった。最小効果（minimum effect: Emin）の算術平均値及び中央値は、いずれの治験薬投与時も 50 又はわずかに 50 を下回った。ジアゼパム 15 及び 30 mg、並びにミロガバリン 45 mg 投与時の Emax 到達時間は投与約 1.5 時間後であったが、プラセボ及びミロガバリン 15 mg 投与時では投与約 0.5 時間後と短かった。

図 2.7.6.18-3　Drug Liking VAS の平均値の推移: 米国薬物乱用可能性試験（ジアゼパム陽性対照）



A = DS-5565 15 mg, B = DS-5565 45 mg, C = Diazepam 15 mg, D = Diazepam 30 mg, E = Placebo

Assessment Phase の薬力学解析対象集団
Source: 治験総括報告書（5.3.4.1-3）Figure 9.3

表 2.7.6.18-7　Drug Liking VAS の薬力学パラメータ：
米国薬物乱用可能性試験（ジアゼパム陽性対照）

項目		プラセボ (n = 35)	ジアゼパム 15 mg (n = 36)	ジアゼパム 30 mg (n = 35)	ミロガバリン 15 mg (n = 35)	ミロガバリン 45 mg (n = 37)
Emax	算術平均値（SD）	57.5（14.18）	73.6（16.47）	79.5（14.75）	55.5（12.03）	60.3（13.90）
	中央値 (最小値, 最大値)	50.0 (50, 100)	71.5 (50, 100)	81.0 (51, 100)	50.0 (50, 100)	52.0 (50, 100)
Emin	算術平均値（SD）	49.7（0.89）	48.4（8.15）	45.7（17.20）	47.0（11.42）	47.6（7.62）
	中央値 (最小値, 最大値)	50.0 (45, 50)	50.0 (1, 50)	50.0 (0, 100)	50.0 (1, 50)	50.0 (10, 50)
時間加重平均	算術平均値（SD）	50.94（3.362）	51.49（2.253）	54.15（9.562）	50.61（3.051）	51.34（3.577）
	中央値 (最小値, 最大値)	50.00 (49.7, 68.3)	50.97 (48.3, 60.1)	51.77 (49.8, 99.5)	50.00 (47.9, 67.8)	50.04 (48.2, 67.2)

Assessment Phase の薬力学解析対象集団
Source: 治験総括報告書（5.3.4.1-3）Table 9.5

主解析の解析対象集団である完了被験者集団の Drug Liking VAS の薬力学パラメータの解析結果を表 2.7.6.18-8 に示す。

ジアゼパム 15 及び 30 mg 投与時で Drug Liking VAS の Emax の最小二乗平均値は、プラセボ投与時と比較して統計学的に有意に高く（いずれも $P < 0.001$）、分析感度が確認された。

ミロガバリン 15 及び 45 mg 投与時で、Drug Liking VAS の Emax の最小二乗平均値は、プラセボ投与時と比較して有意な差は認められなかったが、ジアゼパム 15 及び 30 mg 投与時と比較して統計学的に有意に低かった（いずれも $P < 0.001$）。

Drug Liking VAS で、持ち越し作用は統計学的に有意ではなかった（$P = 0.179$）ため、統計解析モデルに追加しなかった。

表 2.7.6.18-8　Drug Liking VAS の薬力学パラメータの解析結果：米国薬物乱用可能性試験（ジアゼパム陽性対照）

対比較（A－B）	最小二乗平均値 A	最小二乗平均値 B	最小二乗平均値の差（A－B）	最小二乗平均値の差の 95% CI	P値
ジアゼパム－プラセボ					
ジアゼパム 15 mg－プラセボ[a]	74.15	58.26	15.89	9.87, 21.90	< 0.0001
ジアゼパム 30 mg－プラセボ[a]	80.50	58.26	22.24	16.24, 28.24	< 0.0001
ミロガバリン－プラセボ					
ミロガバリン 15 mg－プラセボ[b]	55.70	58.26	−2.56	−9.19, 無限大	0.9662
ミロガバリン 45 mg－プラセボ[b]	60.35	58.26	2.09	−4.51, 無限大	0.5141
ミロガバリン－ジアゼパム					
ミロガバリン 15 mg－ジアゼパム 15 mg	55.70	74.15	−18.44	−24.45, −12.44	< 0.0001
ミロガバリン 15 mg－ジアゼパム 30 mg	55.70	80.50	−24.79	−30.77, −18.82	< 0.0001
ミロガバリン 45 mg－ジアゼパム 15 mg	60.35	74.15	−13.80	−19.80, −7.80	< 0.0001
ミロガバリン 45 mg－ジアゼパム 30 mg	60.35	80.50	−20.15	−26.15, −14.15	< 0.0001

a: 分析感度を確認する比較
b: 片側 97.5% CI の Dunnett 補正法を用いた算出
Assessment Phase の完了被験者集団（n = 32）
Source: 治験総括報告書（5.3.4.1-3）Table 9.7

18.4.2.2　Positive Effects High Visual Analog Scale

Positive Effects High VAS の推移は、Drug Liking VAS と同様であった。プラセボ及びミロガバリン 15 mg 投与時の Positive Effects High VAS の算術平均値は、ほとんど 0 であり、変動はなかった。ミロガバリン 45 mg 投与時の算術平均値は投与 5 時間後までほとんど変動がなく、その後徐々に上昇し（15 未満）、投与 6～8 時間後に最高値となり、投与 12 時間後までにほぼ 0 に低下した。プラセボ及びミロガバリン投与時と比較し、ジアゼパム投与時の算術平均値は非常に高く、またジアゼパム 15 mg 投与時よりジアゼパム 30 mg 投与時で VAS が高かった。

Positive Effects High VAS の Emax の算術平均値（標準偏差）は、プラセボ投与時で 9.7（20.98）、ミロガバリン 15 mg 投与時で 8.3（16.31）、ミロガバリン 45 mg 投与時で 20.7（28.75）、ジアゼパム 15 mg 投与時で 48.5（34.67）、ジアゼパム 30 mg 投与時で 60.6（29.08）であり、ミロガバリン 15 mg 投与時とプラセボ投与時は同様、ジアゼパム 30 mg 投与時で最も高かった。また、ジアゼパム 15 及び 30 mg 投与時の Emax の算術平均値は、ミロガバリン 45 mg 投与時より約 2～3 倍高かった。

完了被験者集団の Positive Effects High VAS の薬力学パラメータの解析結果を表 2.7.6.18-9 に示す。

Positive Effects High VAS の Emax の最小二乗平均値は、プラセボ投与時と比較し、ジアゼパム 15 及び 30 mg 投与時で統計学的に有意に高かった（$P < 0.001$）。ミロガバリン 15 及び 45 mg 投与時では、プラセボ投与時との有意な差は認められなかったものの、ジアゼパム 15 及び 30 mg 投与時と比較し、有意に低かった（いずれも $P < 0.001$）。

表 2.7.6.18-9　Positive Effects High VAS の薬力学パラメータの解析結果：米国薬物乱用可能性試験（ジアゼパム陽性対照）

対比較（A－B）	最小二乗平均値 A	最小二乗平均値 B	最小二乗平均値の差（A－B）	最小二乗平均値の差の 95% CI	*P* 値
ジアゼパム－プラセボ					
ジアゼパム 15 mg－プラセボ	47.98	10.47	37.51	25.30, 49.71	< 0.0001
ジアゼパム 30 mg－プラセボ	60.08	10.47	49.61	37.39, 61.83	< 0.0001
ミロガバリン－プラセボ					
ミロガバリン 15 mg－プラセボ [a]	8.14	10.47	−2.33	−14.58, 9.93	0.7077
ミロガバリン 45 mg－プラセボ [a]	20.61	10.47	10.14	−2.06, 22.33	0.1024
ミロガバリン－ジアゼパム					
ミロガバリン 15 mg－ジアゼパム 15 mg	8.14	47.98	−39.83	−52.02, −27.64	< 0.0001
ミロガバリン 15 mg－ジアゼパム 30 mg	8.14	60.08	−51.94	−64.11, −39.76	< 0.0001
ミロガバリン 45 mg－ジアゼパム 15 mg	20.61	47.98	−27.37	−39.55, −15.19	< 0.0001
ミロガバリン 45 mg－ジアゼパム 30 mg	20.61	60.08	−39.47	−51.68, −27.26	< 0.0001

a: 片側 97.5% CI の Dunnett 補正法を用いた算出
Assessment Phase の完了被験者集団（n = 32）
Source: 治験総括報告書（5.3.4.1-3）Table 9.11

18.4.2.3　Good Drug Effects Visual Analog Scale

Good Drug Effects VAS の推移は、他の薬力学評価尺度と同様であった。プラセボ及びミロ

ガバリン 15 mg 投与時の Good Drug Effects VAS の算術平均値はほぼ 0 か、わずかに高値であった。ミロガバリン 45 mg 投与時の Good Drug Effects VAS の算術平均値は投与 4 時間後まではほとんど変化しなかったが、投与 4～8 時間後にわずかに上昇した。プラセボ及びミロガバリン投与時と比較し、ジアゼパム投与時の Good Drug Effects VAS の算術平均値は非常に高く、またジアゼパム 15 mg 投与時よりジアゼパム 30 mg 投与時でわずかに高かった。

Good Drug Effects VAS の Emax の算術平均値(標準偏差)は、プラセボ投与時で 10.3(21.91)、ミロガバリン 15 mg 投与時で 9.7（17.58)、ミロガバリン 45 mg 投与時で 22.2（29.94)、ジアゼパム 15 mg 投与時で 51.4（34.86)、ジアゼパム 30 mg 投与時で 62.5（30.28）であり、ミロガバリン 15 mg 投与時とプラセボ投与時は同様、ジアゼパム 30 mg 投与時で最も高かった。また、ジアゼパム 15 及び 30 mg 投与時の Emax の算術平均値は、ミロガバリン投与時より約 2～5 倍高かった。ミロガバリン投与時の Emax の中央値は、0 に近く、算術平均値より低かったことから、数名の被験者で VAS が大きく、効果にばらつきがあったことが示唆された。

完了被験者集団の Good Drug Effects VAS の薬力学パラメータの解析結果を表 2.7.6.18-10 に示す。

Good Drug Effects VAS の Emax の最小二乗平均値は、プラセボ投与時と比較し、ジアゼパム 15 及び 30 mg 投与時で統計学的に有意に高かった($P< 0.001$)。ミロガバリン 15 及び 45 mg 投与時では、プラセボ投与時との有意な差は認められなかったものの、ジアゼパム 15 及び 30 mg 投与時と比較し、有意に低かった（いずれも $P< 0.001$)。

表 2.7.6.18-10　Good Drug Effects VAS の薬力学パラメータの解析結果:
米国薬物乱用可能性試験（ジアゼパム陽性対照）

対比較（A－B）	最小二乗平均値 A	最小二乗平均値 B	最小二乗平均値の差（A－B）	最小二乗平均値の差の 95% CI	P値
ジアゼパム－プラセボ					
ジアゼパム 15 mg－プラセボ	48.89	10.78	38.11	25.49, 50.73	< 0.0001
ジアゼパム 30 mg－プラセボ	60.40	10.78	49.62	36.99, 62.26	< 0.0001
ミロガバリン－プラセボ					
ミロガバリン 15 mg－プラセボ[a]	10.02	10.78	−0.76	−13.55, 12.03	0.9066
ミロガバリン 45 mg－プラセボ[a]	21.87	10.78	11.09	−1.52, 23.70	0.0841
ミロガバリン－ジアゼパム					
ミロガバリン 15 mg－ジアゼパム 15 mg	10.02	48.89	−38.87	−51.59, −26.15	< 0.0001
ミロガバリン 15 mg－ジアゼパム 30 mg	10.02	60.40	−50.38	−63.09, −37.67	< 0.0001
ミロガバリン 45 mg－ジアゼパム 15 mg	21.87	48.89	−27.02	−39.61, −14.43	< 0.0001
ミロガバリン 45 mg－ジアゼパム 30 mg	21.87	60.40	−38.53	−51.16, −25.90	< 0.0001

a: 片側 97.5% CI の Dunnett 補正法を用いた算出
Assessment Phase の完了被験者集団（n = 32）
Source: 治験総括報告書（5.3.4.1-3）Table 9.15

18.4.2.4　Bad Drug Effects Visual Analog Scale

他の薬力学評価尺度と比較し Bad Drug Effects VAS の経時的変化はわずかであり、いずれの治験薬投与時でもスコアが低かった（スコア 5 未満)。

完了被験者集団の Bad Drug Effects VAS の薬力学パラメータの解析結果を表 2.7.6.18-11 に

示す。

ジアゼパム 30 mg 投与時及びミロガバリン 45 mg 投与時で Bad Drug Effects VAS の Emax の最小二乗平均値は、プラセボ投与時と比較し、統計学的に有意に高かった（それぞれ $P = 0.020$、$P = 0.042$）。また、ミロガバリン 15 mg 投与時はジアゼパム 30 mg 投与時と比較し、統計学的に有意に低かった（$P = 0.028$）。

表 2.7.6.18-11　Bad Drug Effects VAS の薬力学パラメータの解析結果: 米国薬物乱用可能性試験（ジアゼパム陽性対照）

対比較（A－B）	最小二乗平均値 A	最小二乗平均値 B	最小二乗平均値の差（A－B）	最小二乗平均値の差の 95% CI	P値
ジアゼパム－プラセボ					
ジアゼパム 15 mg－プラセボ	5.81	0.07	5.74	−1.54, 13.02	0.1210
ジアゼパム 30 mg－プラセボ	8.69	0.07	8.62	1.34, 15.91	0.0208
ミロガバリン－プラセボ					
ミロガバリン 15 mg－プラセボ[a]	0.55	0.07	0.48	−6.83, 7.78	0.8973
ミロガバリン 45 mg－プラセボ[a]	7.61	0.07	7.53	0.26, 14.80	0.0424
ミロガバリン－ジアゼパム					
ミロガバリン 15 mg－ジアゼパム 15 mg	0.55	5.81	−5.26	−12.53, 2.00	0.1542
ミロガバリン 15 mg－ジアゼパム 30 mg	0.55	8.69	−8.14	−15.40, -0.89	0.0281
ミロガバリン 45 mg－ジアゼパム 15 mg	7.61	5.81	1.79	−5.47, 9.05	0.6256
ミロガバリン 45 mg－ジアゼパム 30 mg	7.61	8.69	−1.09	−8.37, 6.19	0.7680

a: 片側 97.5% CI の Dunnett 補正法を用いた算出
Assessment Phase の完了被験者集団（n = 32）
Source: 治験総括報告書（5.3.4.1-3）Table 9.19

18.4.2.5　主要評価項目及び副次評価項目の感度分析

感度分析として薬力学解析対象集団で主解析（完了被験者集団が対象）と同じモデルを用いて主要評価項目及び副次評価項目を評価した。薬力学解析対象集団では、完了被験者集団と同様の結果であったが、ミロガバリン 45 mg 投与時で Bad Drug Effects VAS の Emax の最小二乗平均値は、プラセボと比較し有意差は認められなかった（$P = 0.051$）。

本試験完了後に受領した FDA の助言に基づき、すべての主要評価項目及び副次評価項目について以下の 2 つのサブグループでの解析を実施した。

1) 薬物使用歴感度分析: 完了被験者集団から中枢神経抑制薬使用歴の自己申告で、大麻／THC の繁用を報告した被験者 3 名を除外した解析（n = 29）
2) プラセボ反応被験者感度分析: 完了被験者集団から Qualification Phase でプラセボ投与時に Drug Liking VAS の Emin が 40 未満又は Emax が 60 超を示した被験者 1 名を除外した解析（n = 31）

これらの解析結果は、完了被験者集団及び薬力学解析対象集団と同じく、プラセボ投与時と比較してジアゼパム 15 及び 30 mg 投与時の Emax の最小二乗平均値は統計学的に有意に高く、分析感度が確認された。ミロガバリン 15 及び 45 mg 投与時ではプラセボ投与時との統計学的に有意な差は認められなかったものの、ジアゼパム 15 及び 30 mg 投与時と比較して統計学的に有意に低かった。

18.4.2.6　薬力学と薬物動態の相関関係

ジアゼパム 15 及び 30 mg 投与時のジアゼパムの血漿中濃度と Drug Liking VAS の Emax の散布図では、弱い線形関係が認められた。一方、ミロガバリン 15 及び 45 mg 投与時のミロガバリンの血漿中濃度と Drug Liking VAS の Emax の散布図では、相関が認められなかった。

18.5 安全性の結果

18.5.1 有害事象・副作用の分析

18.5.1.1　有害事象発現状況

18.5.1.1.1　有害事象発現率

Assessment Phase での有害事象発現状況を表 2.7.6.18-12 に示す。

Assessment Phase での有害事象の発現率は、ミロガバリン 15 mg 投与時で 8.6%（3/35）、ミロガバリン 45 mg 投与時で 27.0%（10/37）、ジアゼパム 15 mg 投与時で 69.4%（25/36）、ジアゼパム 30 mg 投与時で 80.0%（28/35）、及びプラセボ投与時で 28.6%（10/35）であった。

全体で最も発現率が高かった有害事象は鎮静であり、発現率は、ミロガバリン 15 mg 投与時で 0%、ミロガバリン 45 mg 投与時で 8.1%（3/37）、ジアゼパム 15 mg 投与時で 33.3%（12/36）、ジアゼパム 30 mg 投与時で 54.3%（19/35）、及びプラセボ投与時で 5.7%（2/35）であった。

表 2.7.6.18-12　有害事象発現状況: 米国薬物乱用可能性試験（ジアゼパム陽性対照）

対象集団		プラセボ	ジアゼパム		ミロガバリン		合計
			15 mg	30 mg	15 mg	45 mg	
評価被験者数		35	36	35	35	37	38
発現被験者数（%）		10 (28.6)	25 (69.4)	28 (80.0)	3 (8.6)	10 (27.0)	36 (94.7)
器官別大分類	基本語	発現被験者数（%）					
心臓障害	起立性頻脈症候群	2 (5.7)	3 (8.3)	2 (5.7)	2 (5.7)	2 (5.4)	9 (23.7)
眼障害	複視	0	0	1 (2.9)	0	0	1 (2.6)
	変視症	0	0	0	0	1 (2.7)	1 (2.6)
胃腸障害	腹痛	1 (2.9)	1 (2.8)	0	0	0	2 (5.3)
	便秘	0	1 (2.8)	0	0	0	1 (2.6)
	硬便	0	0	0	0	1 (2.7)	1 (2.6)
	放屁	1 (2.9)	0	0	0	1 (2.7)	2 (5.3)
	口腔嚢胞	0	0	0	0	1 (2.7)	1 (2.6)
	悪心	0	0	0	0	1 (2.7)	1 (2.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	異常感	0	1 (2.8)	0	0	1 (2.7)	2 (5.3)
	酩酊感	0	0	1 (2.9)	0	0	1 (2.6)
	ゆったり感	2 (5.7)	6 (16.7)	5 (14.3)	1 (2.9)	0	10 (26.3)
	易刺激性	0	0	0	0	2 (5.4)	2 (5.3)
	不活発	0	0	1 (2.9)	0	0	1 (2.6)
	血管穿刺部位疼痛	1 (2.9)	0	1 (2.9)	0	0	2 (5.3)
感染症および寄生虫症	蜂巣炎	0	0	1 (2.9)	0	0	1 (2.6)
傷害、中毒および処置合併症	節足動物咬傷	0	0	1 (2.9)	0	0	1 (2.6)
	裂傷	0	0	1 (2.9)	0	0	1 (2.6)
臨床検査	血圧上昇	0	0	0	0	1 (2.7)	1 (2.6)
筋骨格系および結合組織障害	背部痛	0	1 (2.8)	0	0	0	1 (2.6)
	頚部痛	1 (2.9)	0	0	0	0	1 (2.6)
神経系障害	健忘	0	0	1 (2.9)	0	0	1 (2.6)
	平衡障害	0	0	2 (5.7)	0	0	2 (5.3)
	浮動性めまい	0	2 (5.6)	2 (5.7)	0	0	4 (10.5)
	頭痛	1 (2.9)	1 (2.8)	0	0	1 (2.7)	2 (5.3)
	嗜眠	0	0	0	1 (2.9)	0	1 (2.6)
	運動機能障害	0	0	1 (2.9)	0	0	1 (2.6)
	鎮静	2 (5.7)	12 (33.3)	19 (54.3)	0	3 (8.1)	25 (65.8)
	傾眠	0	1 (2.8)	0	0	2 (5.4)	3 (7.9)
精神障害	不安	0	0	0	0	1 (2.7)	1 (2.6)
	高揚状態	0	0	6 (17.1)	0	0	6 (15.8)
	多幸気分	0	1 (2.8)	1 (2.9)	0	0	2 (5.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	鼻出血	0	0	1 (2.9)	0	0	1 (2.6)
	鼻閉	1 (2.9)	0	0	0	0	1 (2.6)
皮膚および皮下組織障害	皮膚炎	0	1 (2.8)	0	0	0	1 (2.6)
	多汗症	0	0	0	0	1 (2.7)	1 (2.6)

MedDRA/J V.17.1
Source: 治験総括報告書（5.3.4.1-3）Table 10.5

18.5.1.1.2　重症度別の有害事象発現率

Assessment Phase で認められた重度の有害事象は、ジアゼパム 30 mg 投与時に発現した鎮静（1名）であった。中等度の有害事象は、プラセボ及びミロガバリン 15 mg 投与時には認

められず、ミロガバリン 45 mg 投与時で 5.4%(2/37)、ジアゼパム 15 mg 投与時で 19.4%(7/36)、ジアゼパム 30 mg 投与時で 22.9%（8/35）に認められた。ミロガバリン 45 mg 投与時に発現した中等度の有害事象は、鎮静及び傾眠（各 1 名）であった。

18.5.1.2　副作用発現状況

18.5.1.2.1　副作用発現率

Assessment Phase での副作用発現状況を表 2.7.6.18-13 に示す。

Assessment Phase での副作用の発現率は、ミロガバリン 15 mg 投与時で 8.6%（3/35）、ミロガバリン 45 mg 投与時で 24.3%（9/37）、ジアゼパム 15 mg 投与時で 61.1%（22/36）、ジアゼパム 30 mg 投与時で 80.0%（28/35）、及びプラセボ投与時で 22.9%（8/35）であった。

表 2.7.6.18-13　副作用発現状況: 米国薬物乱用可能性試験（ジアゼパム陽性対照）

対象集団		プラセボ	ジアゼパム		ミロガバリン		合計
			15 mg	30 mg	15 mg	45 mg	
評価被験者数		35	36	35	35	37	38
発現被験者数（%）		8 (22.9)	22 (61.1)	28 (80.0)	3 (8.6)	9 (24.3)	36 (94.7)
器官別大分類	基本語	発現被験者数（%）					
心臓障害	起立性頻脈症候群	2 (5.7)	3 (8.3)	2 (5.7)	2 (5.7)	1 (2.7)	8 (21.1)
眼障害	複視	0	0	1 (2.9)	0	0	1 (2.6)
	変視症	0	0	0	0	1 (2.7)	1 (2.6)
胃腸障害	腹痛	0	1 (2.8)	0	0	0	1 (2.6)
	便秘	0	1 (2.8)	0	0	0	1 (2.6)
	放屁	1 (2.9)	0	0	0	1 (2.7)	2 (5.3)
	悪心	0	0	0	0	1 (2.7)	1 (2.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	異常感	0	1 (2.8)	0	0	1 (2.7)	2 (5.3)
	酩酊感	0	0	1 (2.9)	0	0	1 (2.6)
	ゆったり感	2 (5.7)	6 (16.7)	5 (14.3)	1 (2.9)	0	10 (26.3)
	易刺激性	0	0	0	0	2 (5.4)	2 (5.3)
	不活発	0	0	1 (2.9)	0	0	1 (2.6)
	血管穿刺部位疼痛	1 (2.9)	0	0	0	0	1 (2.6)
神経系障害	健忘	0	0	1 (2.9)	0	0	1 (2.6)
	平衡障害	0	0	2 (5.7)	0	0	2 (5.3)
	浮動性めまい	0	2 (5.6)	1 (2.9)	0	0	3 (7.9)
	頭痛	1 (2.9)	0	0	0	1 (2.7)	2 (5.3)
	嗜眠	0	0	0	1 (2.9)	0	1 (2.6)
	運動機能障害	0	0	1 (2.9)	0	0	1 (2.6)
	鎮静	2 (5.7)	12 (33.3)	19 (54.3)	0	3 (8.1)	25 (65.8)
	傾眠	0	1 (2.8)	0	0	2 (5.4)	3 (7.9)
精神障害	不安	0	0	0	0	1 (2.7)	1 (2.6)
	高揚状態	0	0	6 (17.1)	0	0	6 (15.8)
	多幸気分	0	1 (2.8)	1 (2.9)	0	0	2 (5.3)
皮膚および皮下組織障害	多汗症	0	0	0	0	1 (2.7)	1 (2.6)

MedDRA/J V.17.1
Source: 治験総括報告書（5.3.4.1-3）Table 14.3.1.3b

18.5.1.3　死亡

本試験で死亡は認められなかった。

18.5.1.4　重篤な有害事象

本試験で重篤な有害事象は認められなかった。

18.5.1.5　重要な有害事象

Assessment Phase で、第 1 期のジアゼパム 30 mg 投与時に、1 名の被験者が蜂巣炎（治験薬と関連なし）のため治験薬投与 1 日後（Day 2）に試験を中止した。

18.5.2 臨床検査値

Assessment Phase で臨床的に有意な異常は認められなかった。本試験で、有意なベースラインからの変化及び FDA の薬剤性肝障害（drug-induced liver injury: DILI）の基準に該当する肝酵素の異常はなかった。

18.5.3 バイタルサイン

Assessment Phase で、有害事象として起立性頻脈症候群が認められた以外、臨床的に有意な異常はなかった。

18.5.4 心電図

1 名の被験者で Bazett 法により補正した QT 間隔（corrected QT interval using Bazett's formula: QTcB）がベースライン以降に 9 回 450 ms 超 480 ms 以下となり、ベースラインから 30 ms 超 60 ms 以下の延長が 3 回認められた。Fridericia 法により補正した QT 間隔（corrected QT interval using Fridericia's formula: QTcF）が 450 ms 超又はベースラインから 30 ms 超の延長を認めた被験者はいなかった。本試験で臨床的に有意な心電図の変化は認められなかった。

18.5.5 Columbia-Suicide Severity Rating Scale

本試験で C-SSRS の質問に対し「はい」と回答した被験者はいなかった。

18.6 結論

- 薬力学の主要評価項目である Drug Liking VAS の Emax 及び副次評価項目は、プラセボ投与時と比較しジアゼパム投与時でいずれも有意な効果が認められ、試験の信頼性及び薬物乱用関連効果の分析感度が確認された。Drug Liking VAS の Emax 及びほとんどの副次評価項目は、ジアゼパム投与時と比較し、ミロガバリン投与時で有意に低かった。さらに、主要評価項目及びほとんどの副次評価項目は、プラセボ投与時と比較し、ミロガバリン投与時で有意な効果を示さなかったことから、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。

- ほとんどの被験者で薬物動態検体採取期間を通して、血漿中にミロガバリン及びジアゼパムの残存が認められた。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、投与量の増加に比例して増加した。また、ジアゼパムの血漿中濃度並びに Cmax、AUClast、及び AUCinf の算術平均値は投与量の増加に伴い、増加した。
- 過去に薬物を乱用した経験がある健康被験者にミロガバリン15及び45 mgを単回経口投与したときの忍容性は良好であった。死亡又は重篤な有害事象は認められず、Assesment Phase のジアゼパム 30 mg 投与時の 1 名で蜂巣炎により試験を中止した以外、ほとんどの有害事象は軽度であった。

19. DS-5565 第 I 相試験—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—

……資料番号 5.3.4.1-4

19.1 試験方法

表 2.7.6.19-1 に試験方法の概略を示す。

表 2.7.6.19-1　試験方法の概略: 米国薬物乱用可能性試験（プレガバリン陽性対照）(1/6)

試験の目的	主要目的: パート A: Dose Escalation Phase • 多剤使用者でのミロガバリンの最大耐用量又は投与可能な用量を検討する。 パート B: Qualification Phase 及び Assessment Phase • 多剤使用者でのミロガバリンの薬物乱用の可能性を、Bipolar Drug Liking Visual Analog Scale（VAS）を用いてプラセボ及びプレガバリンと比較する。 副次目的: 1) ミロガバリンの多剤使用者への影響を、各種 VAS (Bipolar Overall Drug Liking、Take Drug Again、High 及び Good Drug Effects、Bad Drug Effects、Alertness/Drowsiness 等）を用いてプラセボ及びプレガバリンと比較する。 2) 多剤使用者でのプレガバリンの薬物乱用の可能性を、Bipolar Drug Liking VAS を用いてプラセボと比較する。 3) ミロガバリンの多剤使用者への影響を数字符号置換検査（digit symbol substitution test: DSST）によりプラセボと比較する。 4) プレガバリンの多剤使用者への影響を DSST によりプラセボと比較する。 5) ミロガバリンの多剤使用者での安全性及び忍容性を評価する。 6) ミロガバリンの薬物動態を評価する。 7) プレガバリンの薬物動態を評価する。
治験責任医師名 実施医療機関	[redacted]
試験実施期間	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の登録日）～[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最終被験者の最終観察日）
選択基準・除外基準	1. 選択基準 1) 18 歳以上 55 歳以下の男女 2) 以下の項目をすべて満たす、娯楽を目的とした多剤使用者 i) 過去に 10 回以上、治療以外の目的（精神活性作用等）で中枢抑制薬（ベンゾジアゼピン系薬剤、バルビツール酸系薬剤、ゾルピデム、ゾピクロン、プロポフォール、フォスプロポフォール、及びγ-ヒドロキシ酪酸等）を使用 ii) 過去に上記以外の乱用薬物（オピオイド系薬剤、覚醒剤、解離性麻酔薬、幻覚剤等）を治療以外の目的で使用 iii) スクリーニングまでの 12 週間以内に中枢抑制薬を治療以外の目的で使用 3) スクリーニング時の体格指数(Body Mass Index: BMI)が 18 kg/m^2 以上 33 kg/m^2 以下の者

表 2.7.6.19-1　試験方法の概略: 米国薬物乱用可能性試験（プレガバリン陽性対照）(2/6)

選択基準・除外基準（つづき）	4) スクリーニング時並びに Dose Escalation Phase、Qualification Phase、及び Assessment Phase の入院時の既往歴、身体所見、バイタルサイン、心電図、及び臨床検査の結果に基づき、治験責任医師又は治験分担医師により健康と判断された者 5) Assessment Phase への参加基準として、以下の項目をすべて満たす者 i) プラセボ投与時と比較してプレガバリン 300 mg 投与時の Drug Liking VAS に基づく最大効果（maximum effect: Emax）が 15 以上高く、かつプレガバリン投与時の Emax が 65 以上の者 ii) Drug Liking VAS で、プラセボに対する反応が適切である（40～60）と評価された者 iii) 治験責任医師又は治験分担医師により、プレガバリン及びプラセボに対する主観的評価尺度の総合的な反応が適切であると判断された者 iv) 治験責任医師又は治験分担医師により、プレガバリン 300 mg が忍容可能と判断された者 v) 総合的な行動から、治験責任医師又は治験分担医師により本試験を完了できると判断された者 6) 本試験に関連するあらゆる手順の開始前に文書による試験参加への同意が得られた者。試験期間中の実施医療機関への入院、試験手順の遵守、及び事後検査来院等、すべての試験要件に従うことができると治験責任医師又は治験分担医師により判断された者 7) 女性の場合、以下のいずれかに該当する妊娠の可能性のない者 i) 不妊手術（初回投与 6 ヵ月以上前に卵管結紮術もしくは両側卵巣又は子宮摘出術）を実施 ii) 初回投与 24 ヵ月以上前に自然閉経（無月経）となり、スクリーニング時の卵胞刺激ホルモン（follicle stimulating hormone: FSH）が 40 mIU/mL 以上 8) 外科的不妊の男女又は閉経後の女性を除き、スクリーニングから治験薬投与後の規定の時点まで、医学的に信頼できる避妊法を講じることができる者 i) 女性の場合、スクリーニングから治験薬最終投与 30 日後まで医学的に信頼できる避妊法を講じることに同意した者。医学的に信頼できる避妊法は二重バリア法又はホルモン剤以外の子宮内避妊用具とした。 ii) 禁欲中の男女は、スクリーニングから治験薬最終投与の 90 日後（男性の場合）又は 30 日後（女性の場合）までに性的に活発となった時点で医学的に信頼できる避妊法を講じることに同意する場合、登録可能とした。 iii) 男性の場合、精管切除の実施は外科的不妊とみなしたが、女性の場合、パートナーの精管切除の実施は、医学的に信頼できる避妊法に該当しないとした。 9) 女性の場合、スクリーニング時並びに Dose Escalation Phase、Qualification Phase、及び Assessment Phase の入院時の血清妊娠検査が陰性の者 10) 男性の場合、最終投与 90 日後まで、性交時にコンドームと殺精子剤の使用に同意した者、又は精管切除した者 11) 男性の場合、試験期間中及び最終投与 90 日後まで、精子提供しないことに同意した者 12) 試験期間中から最終投与 4 週間後まで、血液、血漿、血小板、又はその他の血液成分を提供しないことに同意した者 2. 除外基準 1) 精神疾患の診断・統計マニュアル第 4 版テキスト改訂版（Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition text revision: DSM-IV-TR）に基づき、現在又はこれまでに物質依存障害（カフェイン及びニコチンを除く）を有する者（禁煙治療を除く薬物更生プログラムに参加したことのある者を含む） 2) 大麻又はカンナビノイドのみを使用する者 3) スクリーニングから事後検査までの期間、娯楽を目的とする薬剤の使用を控える意思のない者又は自制できない者

表 2.7.6.19-1　試験方法の概略: 米国薬物乱用可能性試験（プレガバリン陽性対照）(3/6)

選択基準・除外基準（つづき）	4)	スクリーニング時の B 型肝炎表面（hepatitis B surface: HBs）抗原、C 型肝炎ウイルス（hepatitis C virus: HCV）抗体、又は抗ヒト免疫不全ウイルス（human immunodeficiency virus: HIV）抗体に対する検査が陽性の者
	5)	臨床的に重要で不安定な肝疾患、腎疾患、肺疾患、心血管疾患、眼疾患、神経疾患、又は精神疾患を有する者、もしくは本試験の目的を妨げる又は被験者の安全性に影響を及ぼす可能性のある医学的な状態にあると治験責任医師又は治験分担医師が判断した者
	6)	コロンビア自殺評価スケール（Columbia-Suicide Severity Rating Scale: C-SSRS）もしくは治験責任医師又は治験分担医師の意見に基づき、自殺のリスクがあると認められた者
	7)	スクリーニング時もしくは Dose Escalation Phase、Qualification Phase、又は Assessment Phase の入院時の ALT（GPT）、AST（GOT）、又は総ビリルビンが基準値上限以上の者
	8)	初回投与までの 14 日以内に、処方された又は市販の全身治療薬又は局所治療薬、ビタミン剤、並びに栄養補助剤又は漢方サプリメントを使用した者
	9)	固定住所のない者、保護観察期間である者、又は執行猶予期間である者
	10)	1 日 600 mg 超のカフェインを日常的に摂取する者
	11)	治験薬投与 1 時間前から 4 時間後まで、喫煙を自制できない者
	12)	治験薬投与までの 1 ヵ月以内に禁煙補助薬（ニコチン代替製品、ブプロピオン等）を使用した者
	13)	Dose Escalation Phase、Qualification Phase、及び Assessment Phase の入院時の投与前薬物スクリーニング尿検査が陽性の者。ただしカンナビノイド類（テトラヒドロカンナビノール［delta-9-tetrahydrocannabinol : THC］）は消失半減期が長く、脂肪からの放出が遅いため除いた。THC が陽性の場合、Cannabis Intoxication Evaluation を実施し、認知障害又は中毒が発現していないことを確認することとした。Cannabis Intoxication Evaluation の後、治験責任医師又は治験分担医師の裁量により被験者を登録し、再検査を実施又は予定することとした。
	14)	中毒関連疾患の治療を要する者
	15)	臨床的に重要な浮動性めまい又は回転性めまいの既往歴、もしくは浮動性めまい又は回転性めまいに至る内耳障害の既往歴がある者
	16)	薬剤（ペニシリンを除く）に対する重度の副作用を発現している又はその既往歴がある者、もしくはベシル酸塩、ベンゼンスルホン酸、プレガバリン、ガバペンチン、モキシフロキサシン、キノロン系抗生物質、又はベンゾジアゼピン類に対し過敏症の既往歴がある者
	17)	重症筋無力症、糖尿病、冠動脈性心疾患を有する者、又は精神疾患の既往歴がある者
	18)	複数の錠剤を服薬することが困難な者
	19)	妊娠中（検査結果に基づく）又は授乳中の女性
	20)	適切な避妊法を使用しない者
	21)	他の試験に参加し、Dose Escalation Phase 又は Qualification Phase までの 4 週間以内に治験薬を投与された者
	22)	治験責任医師又は治験分担医師により本試験に参加すべきではないと判断された者
	23)	実施医療機関の被雇用者
	24)	本試験の被験者の家族
	25)	スクリーニングまでの 60 日以内に 500 mL を超える失血があった者、もしくは血液又は血漿を献血した者

表 2.7.6.19-1　試験方法の概略: 米国薬物乱用可能性試験（プレガバリン陽性対照）(4/6)

試験デザイン	パート A: Dose Escalation Phase（無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、用量漸増） パート B: Qualification Phase（無作為化、二重盲検、プラセボ対照、2 期クロスオーバー）及び Assessment Phase（無作為化、二重盲検、プラセボ及び陽性対照、6 期クロスオーバー）の 2 つの相からなる。

被験者数

1)　パート A: Dose Escalation Phase

		ミロガバリン		
	プラセボ群	60 mg 群	75 mg 群	105 mg 群
投与被験者	6	6	6	6
完了被験者	6	6	6	6
中止被験者	0	0	0	0
解析対象被験者				
安全性	6	6	6	6
薬力学	6	6	6	6
薬物動態	–	6	6	6

2)　パート B:

	Qualification Phase	Assessment Phase
投与被験者	126	56
完了被験者	56	41
中止被験者	70	15
中止基準に該当	57	0
医師による中止	3	0
同意撤回	2	9
有害事象	1	1
その他	7	5
解析対象被験者		
安全性	126	56[a]
完了被験者集団	43	43[a]
PPS	–	40
薬物動態	–	56[a]

–: 該当せず、PPS: 治験実施計画書に適合した集団（per protocol set）
a: 被験者番号 [redacted] は、第 2 期でプレガバリン 450 mg を投与する予定であったが、治験薬管理表の不整合があり、当該被験者の第 2 期の薬物動態データを確認したところ、ミロガバリンも同時に投与していたことが判明した。当該被験者のデータは、完了被験者集団解析及び第 2 期の薬物動態の要約統計量からは除外し、第 2 期の安全性データは、投与予定であったプレガバリン 450 mg のデータとして扱った。

治験薬	ミロガバリン 15 mg 錠（ロット番号 P150990-0007L001） ミロガバリン 15 mg 錠に対応するプラセボ錠（ロット番号 P150990-0008L001） プレガバリン 50 mg カプセル（ロット番号 P150990-0011L001） プレガバリン 100 mg カプセル（ロット番号 P150990-0010L001） プレガバリン製剤に対応するプラセボカプセル（ロット番号 P150990-0009L001）
用法・用量 投与期間	1)　パート A: Dose Escalation Phase ミロガバリン 60 mg を開始用量とし、コホート 1 の安全性、薬物動態、薬力学（Alertness/Drowsiness VAS）の結果から、コホート 2 の投与量を決定し、コホート 2 の結果からコホート 3 の投与量を以下の用量に決定した。各コホート 8 名のうち 6 名にミロガバリンを、2 名にプラセボを単回経口投与した。 コホート 1: ミロガバリン 60 mg 又はプラセボ コホート 2: ミロガバリン 75 mg 又はプラセボ コホート 3: ミロガバリン 105 mg 又はプラセボ

表 2.7.6.19-1　試験方法の概略: 米国薬物乱用可能性試験（プレガバリン陽性対照）(5/6)

用法・用量 投与期間（つづき）	2)　パート B: i)　Qualification Phase（2 期クロスオーバー）: 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た。各投与期の間には 48 時間以上の休薬期間を設けた。 ii)　Assessment Phase（6 期クロスオーバー）: 以下の 6 つの組み合わせで、同数の錠剤及びカプセルの治験薬を用いて、単回経口投与した。各投与期の間には、3 日間以上の休薬期間を設けた。 A（ミロガバリン 15 mg）：ミロガバリン 15 mg 錠 1 錠 + ミロガバリンプラセボ錠 + プレガバリンプラセボカプセル B（ミロガバリン 60 mg）：ミロガバリン 15 mg 錠 4 錠 + ミロガバリンプラセボ錠 + プレガバリンプラセボカプセル C（ミロガバリン 105 mg）：ミロガバリン 15 mg 錠 7 錠 + プレガバリンプラセボカプセル D（プレガバリン 200 mg）：ミロガバリンプラセボ錠 + プレガバリン 100 mg カプセル 2 個 + プレガバリンプラセボカプセル E（プレガバリン 450 mg）：ミロガバリンプラセボ錠 + プレガバリン 100 mg カプセル 4 個 + プレガバリン 50 mg カプセル 1 個 F（プラセボ）：ミロガバリンプラセボ錠 + プレガバリンプラセボカプセル
評価項目	1)　薬力学 <u>パート A: Dose Escalation Phase</u> • Alertness/Drowsiness VAS（最小効果［minimum effect: Emin］及び時間-効果曲線下平均面積［time-averaged area under the effect curve: TA_AUE］） <u>パート B: Qualification Phase 及び Assessment Phase</u> 主要評価項目 • Bipolar Drug Liking VAS の Emax 副次評価項目 • 作用のバランス i)　Bipolar Drug Liking VAS（Emin 及び TA_AUE） ii)　Bipolar Overall Drug Liking VAS（Emax、Emin、及び翌日の VAS） iii)　Take Drug Again VAS（Emax 及び翌日の VAS） • 好ましい作用 i)　High VAS（Emax 及び TA_AUE） ii)　Good Drug Effects VAS（Emax 及び TA_AUE） • 好ましくない作用 i)　Bad Drug Effects VAS（Emax 及び TA_AUE） • 鎮静作用及び他の作用 i)　Alertness/Drowsiness VAS（Emin 及び TA_AUE） ii)　Any Drug Effects VAS（Emax 及び TA_AUE） iii)　Drug Similarity VAS（12 時間後の VAS） • 客観的評価 i)　DSST（ベースラインからの変化及びエラー数） • Emax までの時間（time to Emax: TEmax） 2)　薬物動態: ミロガバリン及びプレガバリンの Cmax、Tmax、AUClast、Clast、$T_{1/2}$、AUCinf、CL/F、及び Vz/F（Dose Escalation Phase 及び Assessment Phase） 3)　安全性: 有害事象、肝酵素上昇／肝機能障害、身体所見、バイタルサイン、12 誘導心電図、血液学的検査、血液生化学検査、尿検査、及び C-SSRS
評価スケジュール	表 2.7.6.19-2、表 2.7.6.19-3、及び表 2.7.6.19-4 参照。

表 2.7.6.19-1　試験方法の概略: 米国薬物乱用可能性試験（プレガバリン陽性対照）(6/6)

統計解析手法	薬力学の主解析では完了被験者集団を対象とした。クロスオーバー試験用の混合効果モデルを用いて、薬力学の主要評価項目及び副次評価項目を投与条件間で比較した。投与条件、投与期、及び投与順序を固定効果、投与順序内でネストした被験者を変量効果とし、必要に応じてベースライン値を共変量とした。ミロガバリンとプラセボの比較では、最小二乗平均値の差の 95% CI の上限が 11 未満であったとき、乱用の可能性が否定されることとした。Shapiro-Wilk W 検定を用いて混合効果モデルの残差の正規性を検定した。*P*値が 0.05 以上の場合、パラメータは正規分布するものとして解析した。*P*値が 0.05 未満の場合、Friedman 検定を用いたノンパラメトリック法により、全体的な治療効果を解析した。 プレガバリンの 2 投与量の Bipolar Drug Liking VAS の Emax が、投与量に応じた値であり、プレガバリンの投与量の少なくとも片方で、プラセボに対して統計学的に有意な差がある場合、分析感度が確立されたとした。

表 2.7.6.19-2　評価スケジュール（Dose Escalation Phase）：米国薬物乱用可能性試験（プレガバリン陽性対照）

時期	スクリーニング	入院	投与期														Day 4 又は退院	早期中止時	事後検査（退院 7 ± 2 日後）
Day	−28〜−2	−1	1												2	3			
項目／時間			0	0.5	1	1.5	2	2.5	3	4	6	8	10	12	24	48	72		
同意取得	X																		
被験者背景	X																		
既往歴、経歴、娯楽的薬物使用歴	X																		
選択・除外基準	X	X																	
身体所見（体重、BMI、身長）	X[a]	X															X	X	X
尿中薬物及びアルコールスクリーニング	X	X																	
HBs 抗原、HCV 抗体、HIV 抗体	X																		
血液生化学検査、血液学的検査、尿検査	X	X															X	X	X
血清妊娠検査（女性のみ）	X	X																	
血清 FSH（自然閉経後の女性のみ）	X																		
12 誘導心電図[b]	X	X	X[c]												X	X	X	X	X
薬理遺伝学用検体			X[c]																
バイタルサイン[d]	X	X	X		X				X			X		X	X	X	X	X	X
口腔内体温	X																		
Alertness/Drowsiness VAS		X[e]	X[c]		X		X		X	X	X			X	X				
C-SSRS	X																X	X	X
無作為化			X																
治験薬投与[f]			X																
薬物動態用検体			X[c]		X		X		X	X	X			X	X				
有害事象[g]			←X→																
併用薬			←X→																
入院			←X→																

a: 身長と BMI はスクリーニング時のみ測定した。　b: 仰臥位で 10 分間以上安静後に測定した。　c: 投与前に実施した。
d: 仰臥位で 10 分間安静後、仰臥位バイタルサイン（脈拍数、血圧、及び呼吸数）を測定し、その後 3 分間起立して立位バイタルサイン（脈拍数、血圧、及び呼吸数）を測定した。
e: 投与前日（Day −1）に VAS 評価のトレーニングを実施した。
f: 投与方法 A: ミロガバリン 60 mg、75 mg、又は 105 mg を単回経口投与、投与方法 B: ミロガバリンプラセボを単回経口投与。投与の 10 時間以上前から投与後 4 時間以上絶食し、投与後 1 時間は水分摂取を制限した。
g: 退院前又は早期中止時に、被験者に中枢神経系の持ち越し作用がないことを確認し、重機の操作について注意喚起した。中枢神経系作用が消失するまで、被験者は実施医療機関への入院を延長可能とした。

表 2.7.6.19-3　評価スケジュール（Qualification Phase）：米国薬物乱用可能性試験（プレガバリン陽性対照）

時期	スクリーニング	入院（第 1 期）	第 1 期及び第 2 期[a]														退院（第 2 期の Day 3）又は早期中止時
Day	−28〜−2	−1	1												2	3	
項目／時間			0	0.5	1	1.5	2	2.5	3	4	6	8	10	12	24		
同意取得	X																
被験者背景	X																
既往歴、経歴、娯楽的薬物使用歴	X																
選択・除外基準	X	X															
身体所見（体重、BMI、身長）[b]	X																X
尿中薬物及びアルコールスクリーニング	X	X															
HBs 抗原、HCV 抗体、HIV 抗体	X																
血液生化学検査、血液学的検査、尿検査	X	X															X
血清妊娠検査（女性のみ）	X	X															
血清 FSH（自然閉経後の女性のみ）	X																
12 誘導心電図[c]	X	X	X[d]														X
薬理遺伝学用検体			X[e]														
バイタルサイン[f]	X	X	X[d]		X				X			X		X	X	X	X[g]
口腔内体温	X																
C-SSRS	X																X
無作為化			X[e]														
治験薬投与[h]			X														
Bipolar Drug Liking VAS		X[i]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
Alertness/Drowsiness VAS		X[i]	X[d]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
High VAS		X[i]	X[d]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
Good Drug Effects VAS		X[i]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
Bad Drug Effects VAS		X[i]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
Any Drug Effects VAS		X[i]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
Overall Drug Liking VAS		X[i]												X	X		
Take Drug Again VAS		X[i]												X	X		
有害事象[j]		←X→															
併用薬		←X→															
入院		←X→															

a: 各投与期の間には 48 時間以上の休薬期間を設けた。　b: 身長と BMI はスクリーニング時のみ測定した。　c: 仰臥位で 10 分間以上安静後に測定した。　d: 投与前に実施した。
e: 第 1 期のみ実施した。　f: 仰臥位で 10 分間安静後、仰臥位バイタルサイン（脈拍数、血圧、及び呼吸数）を測定し、その後 3 分間起立して立位バイタルサイン（脈拍数、血圧、及び呼吸数）を測定した。　g: 第 2 期投与翌日（Day 2）に実施済みの場合は、再実施しなかった。
h: 投与方法 A: プレガバリン 300 mg を単回経口投与、投与方法 B: プレガバリンプラセボを単回経口投与。投与の 10 時間以上前から投与後 4 時間以上絶食し、投与後 1 時間は水分摂取を制限した。　i: 第 1 期投与前日（Day −1）に VAS 評価のトレーニングを実施した。
j: 退院前又は早期中止時に、被験者に中枢神経系の持ち越し作用がないことを確認し、重機の操作について注意喚起した。中枢神経系作用が消失するまで、被験者は実施医療機関への入院を延長可能とした。

表 2.7.6.19-4　評価スケジュール（Assessment Phase）：米国薬物乱用可能性試験（プレガバリン陽性対照）

時期	第1～6期[a]																	退院（第6期のDay 3）	事後検査（退院7 ± 2日後）又は早期中止時
Day	−1[b]	1													2		3		
項目／時間		0	0.5	0.75	1	1.25	1.5	2	2.5	3	4	6	8	10	12	24	36	48		
選択・除外基準	X[c]																		
身体所見（体重を含む）	X[c]																	X	X
尿中薬物及びアルコールスクリーニング	X[c]																		X
血液生化学検査、血液学的検査、尿検査	X[c]																	X	X
血清妊娠検査（女性のみ）	X[c]																		
12 誘導心電図[d]	X[c]	X[e]																X	X
バイタルサイン[f]	X[c]	X			X			X		X	X		X		X	X	X	X		X
口腔内体温																				X
無作為化		X[g]																	
治験薬投与[h]		X																	
C-SSRS																		X	X
Bipolar Drug Liking VAS	X[i]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X		
High VAS	X[i]	X[j]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X		
Good Drug Effects VAS	X[i]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X		
Bad Drug Effects VAS	X[i]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X		
Alertness/Drowsiness VAS	X[i]	X[j]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X		
Bipolar Overall Drug Liking VAS	X[i]														X	X		X		
Take Drug Again VAS	X[i]														X	X		X		
Any Drug Effects VAS	X[i]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X		
Drug Similarity VAS	X[i]														X					
ミロガバリンの薬物動態用検体[k]		X[j]			X			X		X	X	X			X	X	X[l]	X[l]		
プレガバリンの薬物動態用検体[k]		X[j]			X			X		X	X	X			X	X	X	X		
DSST	X[m]	X						X					X		X					
有害事象[n]	←X→																			
併用薬	←X→																			
入院	←X→																			

a: 各投与期の間には 72 時間以上の休薬期間を設けた。　b: 第 1 期投与前日（Day −1）に入院した。　c: 第 1 期のみ実施した。
d: 仰臥位で 10 分間以上安静後に測定した。　e: 投与約 2 時間前に実施した。　f: 仰臥位で 10 分間安静後、仰臥位バイタルサイン（脈拍数、血圧、及び呼吸数）を測定し、その後 3 分間起立して立位バイタルサイン（脈拍数、血圧、及び呼吸数）を測定した。　g: 第 1 期のみ実施した。
h: 投与方法 A: ミロガバリン 15 mg、投与方法 B: ミロガバリン 60 mg、投与方法 C:ミロガバリン 105 mg、投与方法 D: プレガバリン 200 mg、投与方法 E: プレガバリン 450 mg、投与方法 F: プラセボ。投与の 10 時間以上前から投与後 4 時間以上絶食し、投与後 1 時間は水分摂取を制限した。
i: 第 1 期の Day −1 に VAS 評価のトレーニングを実施した。　j: 投与前に実施した。　k: 最終 VAS 評価終了から 10 分以内にミロガバリン又はプレガバリンの薬物動態用血液検体を採取した。l: 盲検性を維持するため、ミロガバリンの薬物動態用検体を投与 36 及び 48 時間後に採取したが、測定機関で定量しなかった。
m: 第 1 期の Day −1 に DSST のトレーニングを実施した。
n: 退院前又は早期中止時に、被験者に中枢神経系の持ち越し作用がないことを確認し、重機の操作について注意喚起した。中枢神経系作用が消失するまで、被験者は実施医療機関への入院を延長可能とした。

19.1.1 被験者数の設定根拠

Dose Escalation Phase の被験者数は、統計学的な考察に基づいて算出したものではない。先行試験の結果を踏まえ、各コホート 8 名（ミロガバリン 6 名、プラセボ 2 名）の被験者数は、Dose Escalation Phase の目的を達成するために十分と考えた。

ミロガバリン投与時とプラセボ投与時の Drug Liking VAS の Emax の平均値の差を 3、投与条件間の差の SD を 17（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] の結果より）と推定し、両側有意水準を 5%とすると、80%以上の検出力で差の 95% CI の上限が乱用の可能性がない範囲とした 11 を下回るために必要な完了被験者数は 38 名と算出された。脱落を考慮して、38 名以上の被験者が Assessment Phase を完了するためには、約 50 名の登録が必要と予測した。

Qualification Phase に登録した被験者のうち 50%の被験者が Assessment Phase の基準を満たすと仮定し、Qualification Phase に 100 名を登録、Qualification Phase のスクリーニングに 200 名が必要と予測した。

19.1.2 用法・用量の設定根拠

ミロガバリンの先行試験（米国 P1 単回投与試験 [5.3.3.1-1]）では、ミロガバリンの単回投与で 75 mg までの安全性及び忍容性を評価したが、多剤使用者での忍容性は確認されていないことから、Dose Escalation Phase では、コホート 1 の投与量を 60 mg とした。コホート 1 の安全性、薬物動態、及び薬力学の結果に基づき、コホート 2 の投与量（75 又は 90 mg）を決定することとした。コホート 2 と 3（投与量 75 mg 以上）では、ミロガバリン又はプラセボを各 1 名ずつに投与し、投与 24 時間後までの安全性を確認してから、残りの被験者に治験薬を投与することとした。コホート 2 の投与量及び安全性の結果に基づき、コホート 3 の投与量（90 又は 105 mg）及び移行可否を決定することとした。コホート 1 及び 2 の安全性の結果から、コホート 2 での投与量は 75 mg、コホート 3 では 105 mg を選択した。

Dose Escalation Phase の結果に基づき、Assessment Phase では、15、60、及び 105 mg を単回投与した。

ミロガバリン 15 mg は本試験開始時に想定した 1 回あたりの治療用量で、ミロガバリン 60 mg は治療用量の 4 倍、105 mg は治療用量の 7 倍であることから、治療用量を超える投与量としてそれぞれ選択した。また、ミロガバリンに対応したプラセボを投与した。

Assessment Phase では、陽性対照として治療用量域のプレガバリン 200 mg 及び治療用量の 3 倍である 450 mg を単回経口投与した。プレガバリンの投与量はプレガバリンの薬物乱用可能性試験の結果に基づき設定した。また、陰性対照として、ミロガバリン及びプレガバリンに対応したプラセボを投与した。Qualification Phase では Assessment Phase の中間用量であるプレガバリン 300 mg を単回経口投与した。

19.2 被験者背景

19.2.1 パート A: Dose Escalation Phase

Dose Escalation Phase の無作為化対象集団の被験者背景を表 2.7.6.19-5 に示す。

24 名のうち、大多数の被験者の性別は男性（91.7%）、人種は黒人又はアフリカ系アメリカ人（95.8%）であった。民族は、全員が非ヒスパニック系又は非ラテン系であった。年齢の平均値は 31.3 歳、BMI の平均値は 24.3 kg/m^2 であった。

表 2.7.6.19-5　被験者背景（Dose Escalation Phase）：
米国薬物乱用可能性試験（プレガバリン陽性対照）

項目（単位）		プラセボ (n = 6)	ミロガバリン 60 mg (n = 6)	ミロガバリン 75 mg (n = 6)	ミロガバリン 105 mg (n = 6)	合計 (n = 24)
年齢（歳）	平均値（SD）	32.0（4.94）	34.7（9.91）	31.2（4.26）	27.2（5.34）	31.3（6.66）
性別	男性	5（83.3）	5（83.3）	6（100.0）	6（100.0）	22（91.7）
	女性	1（16.7）	1（16.7）	0	0	2（8.3）
民族	非ヒスパニック系又は非ラテン系	6（100.0）	6（100.0）	6（100.0）	6（100.0）	24（100.0）
人種	黒人又はアフリカ系アメリカ人	6（100.0）	5（83.3）	6（100.0）	6（100.0）	23（95.8）
	白人	0	1（16.7）	0	0	1（4.2）
体重（kg）	平均値（SD）	73.7（12.53）	77.9（19.26）	69.6（5.84）	74.2（12.58）	73.8（12.87）
BMI（kg/m^2）	平均値（SD）	25.6（4.18）	26.3（3.94）	22.9（2.57）	22.6（2.48）	24.3（3.56）

平均値（SD）又は該当被験者数（%）
Dose Escalation Phase の無作為化対象集団
Source: 治験総括報告書（5.3.4.1-4）Table 7.3

19.2.2 パート B: Qualification Phase 及び Assessment Phase

Assessment Phase の無作為化対象集団の被験者背景を表 2.7.6.19-6 に示す。

56 名のうち、大多数の被験者の性別は男性（80.4%）、人種は黒人又はアフリカ系アメリカ人（71.4%）、民族は非ヒスパニック系又は非ラテン系（92.9%）であった。年齢の平均値は 30.4 歳、BMI の平均値は 25.2 kg/m^2 であった。

Qualification Phase で無作為化対象集団 126 名の薬物の使用歴は、抑制薬（100%）、カンナビノイド（99.2%）、オピオイド及びモルヒネ誘導体（90.5%）、覚醒剤（74.6%）、及びその他の薬物（7.1%）であった。幻覚剤の使用歴はみられなかった。

表 2.7.6.19-6　被験者背景：米国薬物乱用可能性試験（プレガバリン陽性対照）

項目（単位）		全被験者（n = 56）
年齢（歳）	平均値（SD）	30.4（8.65）
性別	男性	45（80.4）
	女性	11（19.6）
民族	非ヒスパニック系又は非ラテン系	52（92.9）
	ヒスパニック系又はラテン系	4（7.1）
人種	黒人又はアフリカ系アメリカ人	40（71.4）
	白人	13（23.2）
	アメリカインディアン又はアラスカ先住民	2（3.6）
	その他	1（1.8）
体重（kg）	平均値（SD）	75.7（13.13）
BMI（kg/m^2）	平均値（SD）	25.2（3.68）

平均値（SD）又は該当被験者数（%）
Assessment Phase の無作為化対象集団
Source: 治験総括報告書（5.3.4.1-4）Table 7.4

19.3 薬物動態の結果

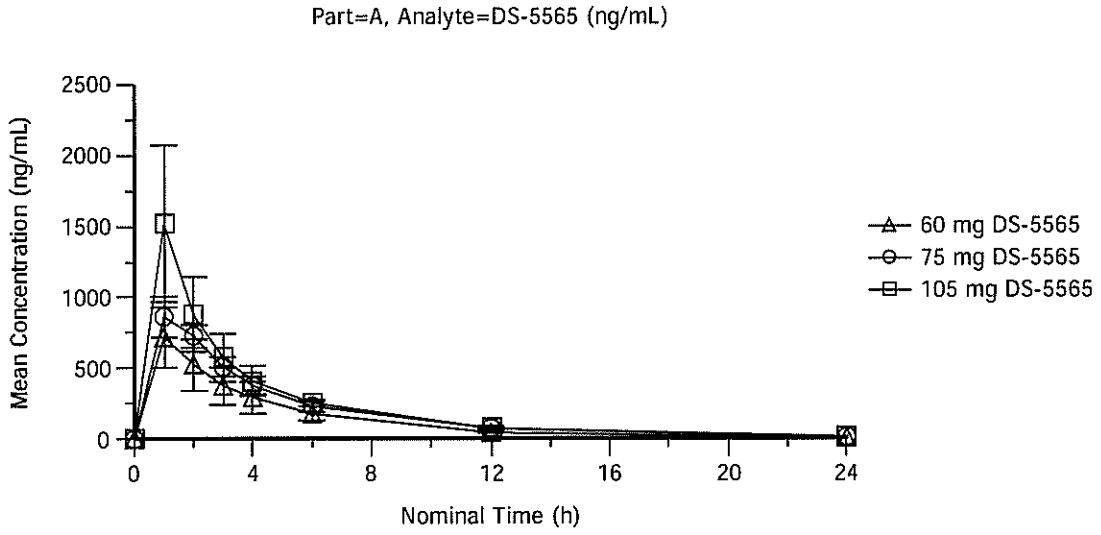
19.3.1 ミロガバリンの薬物動態

19.3.1.1 パート A: Dose Escalation Phase

Dose Escalation Phase のミロガバリンの平均血漿中濃度推移を図 2.7.6.19-1 に示す。また、ミロガバリンの血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.19-7 に示す。

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。Tmax の中央値は、いずれの投与群でも 1.08 時間であった。$T_{1/2}$ の算術平均値（SD）は、ミロガバリン 60 mg 群で 3.5（0.33）時間、75 mg 群で 4.1（0.42）時間、及び 105 mg 群で 4.2（0.68）時間であり、同様であった。

図 2.7.6.19-1　血漿中ミロガバリン濃度推移（Dose Escalation Phase）：
米国薬物乱用可能性試験（プレガバリン陽性対照）



Source: 治験総括報告書（5.3.4.1-4）Figure 9.1

表 2.7.6.19-7　ミロガバリンの血漿中薬物動態パラメータ（Dose Escalation Phase）：
米国薬物乱用可能性試験（プレガバリン陽性対照）

項目（単位）		ミロガバリン 60 mg (n = 6)	ミロガバリン 75 mg (n = 6)	ミロガバリン 105 mg (n = 6)
Cmax（ng/mL）	算術平均値（SD）	777.7（165.59）	881.5（120.75）	1518.3（550.87）
Tmax（h）	中央値（最小値, 最大値）	1.083（1.08, 2.08）	1.083（1.08, 2.08）	1.083（1.08, 1.08）
AUClast（ng·h/mL）	算術平均値（SD）	3029.6（715.58）	4140.2（386.88）	5112.7（838.90）
AUCinf（ng·h/mL）	算術平均値（SD）	3055.5（718.03）	4214.0（414.72）	5197.4（813.69）
$T_{1/2}$（h）	算術平均値（SD）	3.50（0.330）	4.11（0.424）	4.15（0.684）

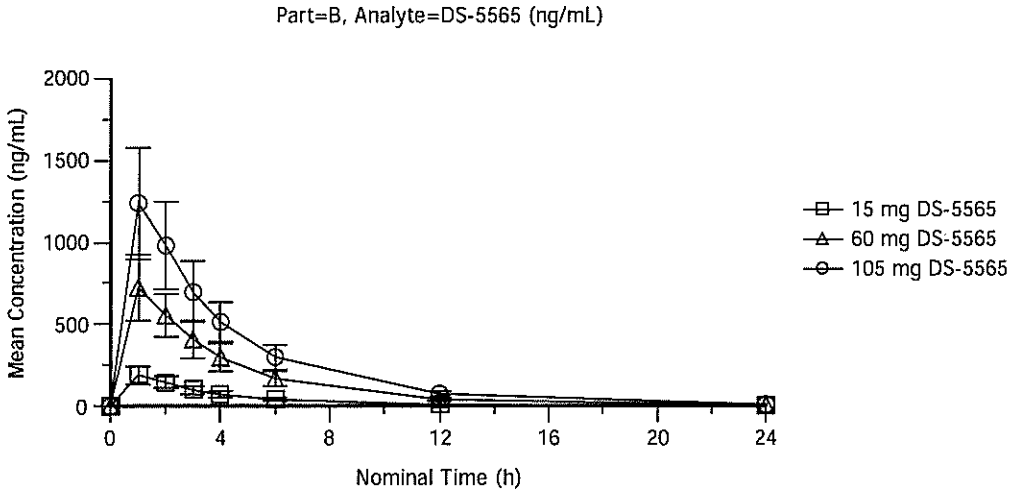
Source: 治験総括報告書（5.3.4.1-4）Table 14.4.9、Table 14.4.10、Table 14.4.11

19.3.1.2　パート B: Assessment Phase

Assessment Phase のミロガバリンの平均血漿中濃度推移を図 2.7.6.19-2 に示す。また、ミロガバリンの血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.19-8 に示す。

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。Tmax の中央値は、いずれも 1.08 時間であった。$T_{1/2}$ の算術平均値（SD）は、ミロガバリン 15 mg 投与時で 3.2（0.58）時間、60 mg 投与時で 3.5（0.40）時間、及び 105 mg 投与時で 3.5（0.45）時間であり、明らかな変化は認められなかった。

図 2.7.6.19-2　血漿中ミロガバリン濃度推移（Assessment Phase）：
米国薬物乱用可能性試験（プレガバリン陽性対照）



Source: 治験総括報告書（5.3.4.1-4）Figure 9.2

表 2.7.6.19-8　ミロガバリンの血漿中薬物動態パラメータ（Assessment Phase）：
米国薬物乱用可能性試験（プレガバリン陽性対照）

項目（単位）		ミロガバリン 15 mg (n = 50)	ミロガバリン 60 mg (n = 52)	ミロガバリン 105 mg (n = 50)
Cmax（ng/mL）	算術平均値（SD）	202.1（44.06）	755.9（175.68）	1272.4（319.84）
Tmax（h）	中央値（最小値, 最大値）	1.083（1.08, 2.08）	1.083（1.08, 3.08）	1.083（1.08, 3.08）
AUClast（ng·h/mL）	算術平均値（SD）	750.6（153.43）	3060.1（575.64）	5343.7（1137.71）
AUCinf（ng·h/mL）	算術平均値（SD）	768.2（152.55）[a]	3087.5（579.17）	5402.1（1136.97）
$T_{1/2}$（h）	算術平均値（SD）	3.23（0.583）[a]	3.54（0.403）	3.53（0.445）

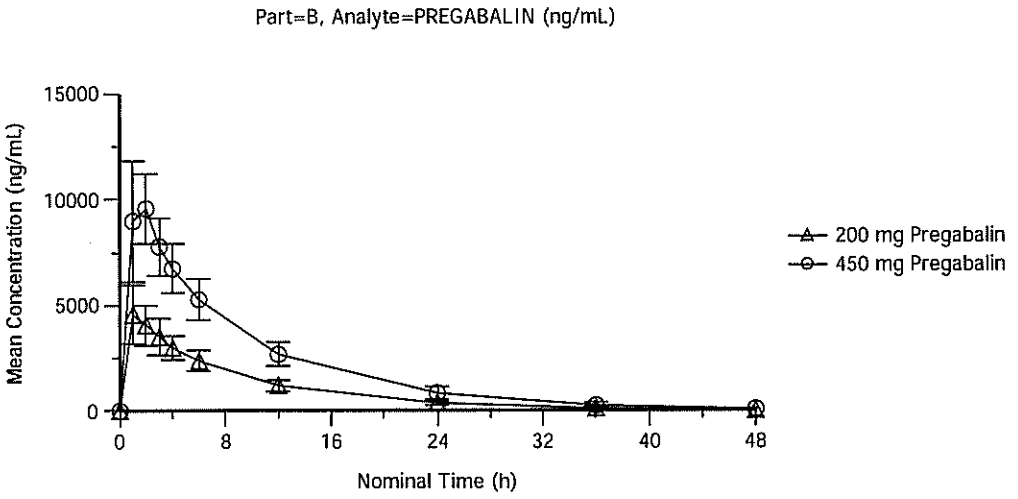
a: n = 49
Source: 治験総括報告書（5.3.4.1-4）Table 14.4.12、Table 14.4.13、Table 14.4.14

19.3.2 プレガバリンの薬物動態

Assessment Phase のプレガバリンの平均血漿中濃度推移を図 2.7.6.19-3 に示す。また、プレガバリンの血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.19-9 に示す。

プレガバリンの Cmax、AUClast、及び AUCinf の算術平均値は投与量の増加とともに増加した。Tmax の中央値は、プレガバリン 200 mg 投与時で 1.08 時間、450 mg 投与時で 2.08 時間であった。$T_{1/2}$ の算術平均値（SD）は、プレガバリン 200 mg 投与時で 6.7（0.92）時間、450 mg 投与時で 6.8（0.87）時間であり、明らかな変化は認められなかった。

図 2.7.6.19-3　血漿中プレガバリン濃度推移（Assessment Phase）：
米国薬物乱用可能性試験（プレガバリン陽性対照）



Source: 治験総括報告書（5.3.4.1-4）Figure 9.3

表 2.7.6.19-9　プレガバリンの血漿中薬物動態パラメータ（Assessment Phase）：
米国薬物乱用可能性試験（プレガバリン陽性対照）

項目（単位）		プレガバリン 200 mg (n = 51)	プレガバリン 450 mg (n = 50[a])
Cmax（ng/mL）	算術平均値（SD）	4981.4（1003.41）	10406.4（1973.47）
Tmax（h）	中央値（最小値, 最大値）	1.083（1.08, 3.08）	2.083（1.00, 2.12）
AUClast（ng·h/mL）	算術平均値（SD）	40440.4（8491.60）	90779.9（17746.79）
AUCinf（ng·h/mL）	算術平均値（SD）	41396.0（8502.07）	92140.9（17917.95）
$T_{1/2}$（h）	算術平均値（SD）	6.71（0.916）	6.80（0.873）

a: 被験者番号 [redacted] は、第 2 期でプレガバリン 450 mg を投与する予定であったが、治験薬管理表の不整合があり、当該被験者の第 2 期の薬物動態データを確認したところ、ミロガバリンも同時に投与していたことが判明した。当該被験者のデータは、第 2 期の薬物動態の要約統計量からは除外した。
Source: 治験総括報告書（5.3.4.1-4）Table 14.4.15、Table 14.4.16

19.4 薬力学の結果

ミロガバリンの薬物乱用の可能性をプラセボ及びプレガバリンと比較するため、DSST 及び下記の VAS を用いて評価した。

- Bipolar Drug Liking（薬が非常に嫌い: 0、どちらでもない: 50、薬が非常に好き: 100）
- Good Drug Effects（良い薬物作用を全く感じない: 0、良い薬物作用を非常に感じる: 100）
- Bad Drug Effects（悪い薬物作用を全く感じない: 0、悪い薬物作用を非常に感じる: 100）
- High（気分が全く高揚していない: 0、気分が非常に高揚している: 100）

- Alertness/Drowsiness（非常に眠い: 0、どちらでもない: 50、非常に覚醒している: 100）
- Overall Drug Liking（全体として薬が非常に嫌い: 0、どちらでもない: 50、全体として薬が非常に好き: 100）
- Take Drug Again（二度と服薬したくない: 0、もう一度服薬したい: 100）
- Any Drug Effects（薬物作用を全く感じない: 0、薬物作用を非常に感じる: 100）
- Drug Similarity（全く似ていない: 0、非常に似ている: 100）

19.4.1 パート A: Dose Escalation Phase

Dose Escalation Phase では、Alertness（覚醒）/Drowsiness（眠気）VAS を評価した。

ミロガバリン 60、75、及び 105 mg を投与後、Alterness/Drowsiness VAS が低下したことから、眠気が増加していることが示された。ミロガバリン投与後、徐々に VAS は低下し、投与約 3 時間後までに「眠気あり」の範囲（50 未満）となり、投与 24 時間後まで低値が持続した。プラセボ群では、VAS がほぼ 50（どちらでもない）で持続した。Alertness/Drowsiness VAS の Emin のミロガバリン群での算術平均値は、プラセボ群より 10～30 低かった。また、ミロガバリンの投与量にほぼ比例して VAS は低くなった。同様に、ミロガバリン群での TA_AUE もプラセボ群より低かったが、用量反応性は Emin ほど明確ではなかった。

19.4.2 パート B

19.4.2.1 Qualification Phase

Qualification Phase で、プレガバリン及びプラセボ投与時の Drug Liking VAS の Emax 等を評価し、Assessment Phase への参加基準に適合した 56 名を、Assessment Phase に登録した。

19.4.2.2 Assessment Phase

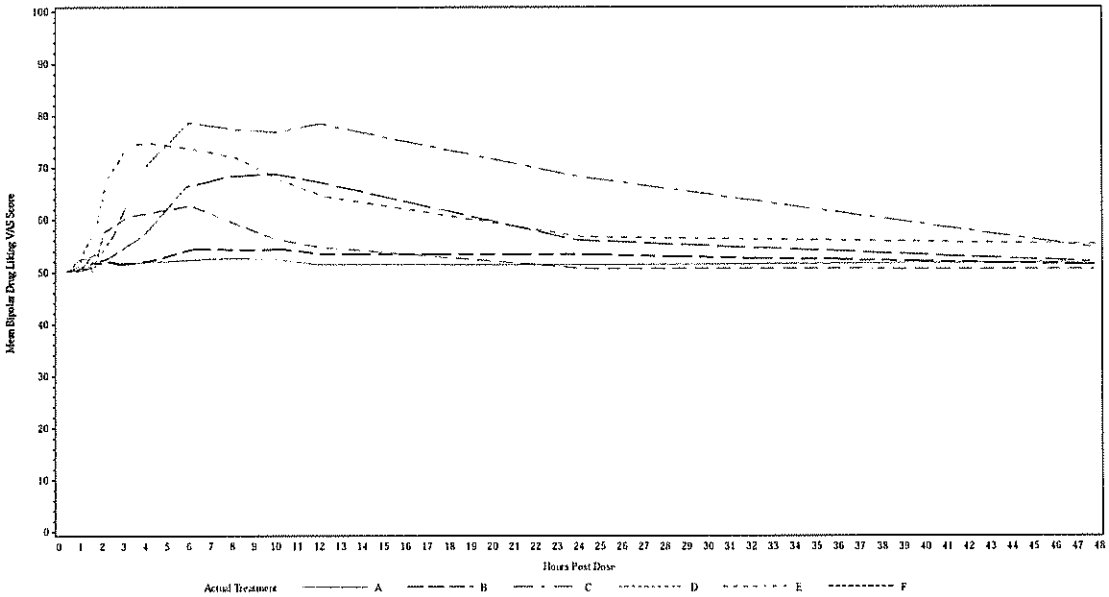
19.4.2.2.1 主要評価項目: Drug Liking Visual Analog Scale（VAS）の最大効果（Emax）

完了被験者集団の Drug Liking VAS の算術平均値の推移を図 2.7.6.19-4 に、Drug Liking VAS の薬力学パラメータを表 2.7.6.19-10 に示す。

主要評価項目である Drug Liking VAS の Emax の算術平均値は、プラセボ（40～60） = ミロガバリン 15 mg < プレガバリン 200 mg < ミロガバリン 60 mg < ミロガバリン 105 mg = プレガバリン 450 mg の順に高くなり、ミロガバリンとプレガバリンのいずれも投与量に応じて Emax は上昇した。

ミロガバリン 60 及び 105 mg 投与時の TEmax の中央値は、それぞれ投与 8 及び 6 時間後であり、プレガバリン投与時（投与 4 時間後）と比較して遅かった。

図 2.7.6.19-4　Drug Liking VAS の算術平均値の推移: 米国薬物乱用可能性試験（プレガバリン陽性対照）



Treatment A: ミロガバリン 15 mg、B: ミロガバリン 60 mg、C: ミロガバリン 105 mg、D: プレガバリン 200 mg、E: プレガバリン 450 mg、F: プラセボ
Source: 治験総括報告書（5.3.4.1-4）Figure 9.4

表 2.7.6.19-10　Drug Liking VAS の薬力学パラメータ: 米国薬物乱用可能性試験（プレガバリン陽性対照）

		プラセボ	プレガバリン		ミロガバリン		
		(n = 43)	200 mg (n = 43)	450 mg (n = 43)	15 mg (n = 43)	60 mg (n = 43)	105 mg (n = 43)
Emax	算術平均値（SD）	58.2（13.65）	66.7（16.07）	81.9（12.87）	55.4（10.94）	74.9（16.56）	84.5（13.10）
	中央値（最小値, 最大値）	51.0 (50, 100)	67.0 (50, 100)	83.0 (50, 100)	50.0 (50, 100)	78.0 (50, 100)	88.0 (51, 100)
Emin	算術平均値（SD）	49.5（1.96）	47.4（9.97）	49.2（6.06）	49.0（6.41）	47.8（7.29）	47.3（9.62）
	中央値（最小値, 最大値）	50.0 (38, 52)	50.0 (0, 50)	50.0 (11, 57)	50.0 (8, 52)	50.0 (7, 50)	50.0 (0, 50)
TEmax	中央値（最小値, 最大値）	1.003 (0.50, 12.00)	4.001 (0.50,48.00)	4.001 (0.50, 24.00)	0.501 (0.50, 48.00)	8.001 (0.50, 48.00)	6.007 (1.03, 48.00)
TA_AUE	算術平均値（SD）	52.81 (8.155)	53.01 (4.272)	60.41 (11.307)	51.70 (7.722)	57.97 (10.284)	66.82 (11.923)
	中央値（最小値, 最大値）	50.01 (50.0, 95.4)	51.10 (49.0, 67.1)	55.83 (50.0, 98.2)	50.00 (48.5, 99.6)	56.02 (35.7, 98.7)	64.71 (27.1, 97.9)

Assessment Phase の完了被験者集団
Source: 治験総括報告書（5.3.4.1-4）Table 14.4.27b

主要評価項目である完了被験者集団での Drug Liking VAS の Emax の解析結果を表 2.7.6.19-11 に示す。

ミロガバリン 15 mg 投与時では、プラセボ投与時と比較した Emax の最小二乗平均値の差（−3.12）の 95% CI の上限は 1.86 であり、乱用の可能性がない範囲とした 11 未満であった。

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統計学的に有意に高い VAS を示した（$P < 0.001$、95% CI の上限は 11 超）。

1回あたりの想定治療用量であるミロガバリン 15 mg 投与時では、プレガバリン 200 mg 投与時と比較して Emax は統計学的に有意に低かった（$P < 0.001$）。また、ミロガバリン 105 mg 投与時では、プレガバリン 450 mg 投与時と比較して統計学的に有意な差は認められなかった。

表 2.7.6.19-11　Drug Liking VAS の Emax の解析結果:
米国薬物乱用可能性試験（プレガバリン陽性対照）

対比較（A－B）	最小二乗平均値 A	最小二乗平均値 B	最小二乗平均値の差（A－B）[a]	最小二乗平均値の差の 95% CI	P値
プレガバリン－プラセボ					
プレガバリン 200 mg－プラセボ	66.75	58.52	8.22	3.24, 13.21	0.001
プレガバリン 450 mg－プラセボ	82.16	58.52	23.64	18.65, 28.62	< 0.001
ミロガバリン－プラセボ					
ミロガバリン 15 mg－プラセボ	55.40	58.52	−3.12	−8.11, 1.86	0.218
ミロガバリン 60 mg－プラセボ	75.17	58.52	16.64	11.66, 21.63	< 0.001
ミロガバリン 105 mg－プラセボ	84.87	58.52	26.35	21.38, 31.32	< 0.001
ミロガバリン－プレガバリン					
ミロガバリン 15 mg－プレガバリン 200 mg	55.40	66.75	−11.34	−16.32, −6.37	< 0.001
ミロガバリン 60 mg－プレガバリン 200 mg	75.17	66.75	8.42	3.44, 13.40	0.001
ミロガバリン 105 mg－プレガバリン 200 mg	84.87	66.75	18.13	13.14, 23.11	< 0.001
ミロガバリン 15 mg－プレガバリン 450 mg	55.40	82.16	−26.76	−31.74, −21.78	< 0.001
ミロガバリン 60 mg－プレガバリン 450 mg	75.17	82.16	−7.00	−11.97, −2.02	0.006
ミロガバリン 105 mg－プレガバリン 450 mg	84.87	82.16	2.71	−2.27, 7.70	0.284

a: 主要評価項目の残差が正規分布を示したため、投与条件、投与期、投与順序、及び持ち越し効果を固定効果、投与順序内でネストした被験者を変量効果とした線形混合効果モデルを用いて解析した。
Assessment Phase の完了被験者集団（n = 43）
Source: 治験総括報告書（5.3.4.1-4）Table 9.6、Table 14.4.35

19.4.2.2.2　副次評価項目

19.4.2.2.2.1　作用のバランス

1)　Drug Liking Visual Analog Scale（VAS）の最小効果（Emin）及び時間-効果曲線下平均面積（TA_AUE）

Drug Liking VAS の Emin の算術平均値は、すべての投与条件で「どちらでもない」の範囲であった（表 2.7.6.19-10）。

Drug Liking VAS の TA_AUE の算術平均値は、ミロガバリン 105 mg 及びプレガバリン 450 mg 投与時ではプラセボ投与時より高くなり、各評価時点の VAS で認められた作用時間の延長と一致した（表 2.7.6.19-10）。

完了被験者集団の Drug Liking VAS の TA_AUE の解析結果を表 2.7.6.19-12 に示す。

Drug Liking VAS の TA_AUE は、Emax と概ね同様の結果であった。

表 2.7.6.19-12　Drug Liking VAS の TA_AUE の解析結果:
米国薬物乱用可能性試験（プレガバリン陽性対照）

対比較（A－B）	最小二乗平均値 A	最小二乗平均値 B	最小二乗平均値の差（A－B）	最小二乗平均値の差の 95% CI	*P*値
プレガバリン－プラセボ					
プレガバリン 200 mg－プラセボ[a]	53.16	53.17	−0.01	−3.14, 3.11	0.887[b]
プレガバリン 450 mg－プラセボ[a]	60.64	53.17	7.47	4.34, 10.59	< 0.001
ミロガバリン－プラセボ					
ミロガバリン 15 mg－プラセボ[a]	51.88	53.17	−1.30	−4.42, 1.83	0.146
ミロガバリン 60 mg－プラセボ[a]	58.19	53.17	5.02	1.89, 8.14	< 0.001
ミロガバリン 105 mg－プラセボ	67.19	53.17	14.01	10.90, 17.13	< 0.001
ミロガバリン－プレガバリン					
ミロガバリン 15 mg－プレガバリン 450 mg[c]	50.00	55.83	−5.83		< 0.001
ミロガバリン 60 mg－プレガバリン 450 mg[a]	58.19	60.64	−2.45	−5.57, 0.67	0.164
ミロガバリン 105 mg－プレガバリン 450 mg[a]	67.19	60.64	6.54	3.42, 9.67	0.002

a: 評価項目の残差が正規分布を示したため、投与条件、投与期、投与順序、及び持ち越し効果を固定効果、投与順序内でネストした被験者を変量効果とした線形混合効果モデルを用いて解析した。
b: プレガバリン 200 mg 及びプラセボ投与時の TA_AUE の比較が統計学的に有意ではなかったため、ミロガバリンとプレガバリン 200 mg の比較は示さなかった。
c: サイン検定による投与条件間の差の *P*値及び差の中央値を示した。
Assessment Phase の完了被験者集団（n = 43）
Source: 治験総括報告書（5.3.4.1-4）Table 9.7、Table 14.4.36

2)　Overall Drug Liking Visual Analog Scale（VAS）及び Take Drug Again Visual Analog Scale（VAS）

Overall Drug Liking VAS 及び Take Drug Again VAS の Emax の算術平均値は、主要評価項目である Drug Liking VAS と同様の傾向を示した。

Overall Drug Liking VAS のミロガバリン 15 mg 及びプレガバリン 200 mg 投与時での Emax はプラセボ投与時と同様で、いずれも投与量に応じて Emax は上昇した。なお、Overall Drug Liking VAS で実薬投与時の Emin の算術平均値は、Emax より約 8～12 低く、ミロガバリン 15 mg 及びプレガバリン 200 mg 以外は「好き」の範囲であった。

Take Drug Again VAS のミロガバリン 15 mg 投与時での Emax はプラセボ投与時と同様で、ミロガバリンとプレガバリンのいずれも投与量に応じて Emax は上昇した。

完了被験者集団の Overall Drug Liking 及び Take Drug Again VAS の Emax の解析結果を表 2.7.6.19-13 に示す。

Overall Drug Liking VAS 及び Take Drug Again VAS の解析結果は、主要評価項目の結果とほぼ同様であった。

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統計学的に有意に高かった（いずれも $P< 0.001$）。また、ミロガバリン 60 mg 投与時では、プレガバリン 450 mg 投与時と比較して統計学的に有意に低かった（$P= 0.047$）が、ミロガバリン 105 mg 投与時では、プレガバリン 450 mg と比較して統計学的に有意な差は認められなかった。

なお、プレガバリンでは 450 mg のみがプラセボ投与時と比較して統計学的に有意に高かった（$P< 0.001$）。

表 2.7.6.19-13　Overall Drug Liking VAS 及び Take Drug Again VAS の Emax の解析結果: 米国薬物乱用可能性試験（プレガバリン陽性対照）

対比較（A－B）	Overall Drug Liking VAS の Emax 最小二乗平均値の差（A－B）[a]	最小二乗平均値の差の 95% CI	P値	Take Drug Again VAS の Emax 最小二乗平均値の差（A－B）[a]	最小二乗平均値の差の 95% CI	P値
プレガバリン－プラセボ						
プレガバリン 200 mg－プラセボ	2.38	−3.31, 8.07	0.410[b]	11.66	−0.59, 23.91	0.138[b]
プレガバリン 450 mg－プラセボ	19.26	13.57, 24.95	< 0.001	39.97	27.72, 52.22	< 0.001
ミロガバリン－プラセボ						
ミロガバリン 15 mg－プラセボ	−4.08	−9.77, 1.61	0.159	−9.77	−22.02, 2.48	0.177
ミロガバリン 60 mg－プラセボ	13.28	7.59, 18.97	< 0.001	30.56	18.31, 42.81	< 0.001
ミロガバリン 105 mg－プラセボ	21.33	15.65, 27.01	< 0.001	41.42	29.20, 53.64	< 0.001
ミロガバリン－プレガバリン						
ミロガバリン 15 mg－プレガバリン 450 mg	−23.34	−29.03, −17.65	< 0.001	−49.74	−61.99, −37.49	< 0.001
ミロガバリン 60 mg－プレガバリン 450 mg	−5.98	−11.66, −0.31	0.039	−9.41	−21.63, 2.81	0.047
ミロガバリン 105 mg－プレガバリン 450 mg	2.07	−3.62, 7.76	0.475	1.45	−10.80, 13.70	0.657

a: 主要評価項目の残差が正規分布を示したため、投与条件、投与期、投与順序、及び持ち越し効果を固定効果、投与順序内でネストした被験者を変量効果とした線形混合効果モデルを用いて解析した。
b: プレガバリン 200 mg 及びプラセボ投与時の Emax の比較が統計学的に有意ではなかったため、ミロガバリンとプレガバリン 200 mg の比較は示さなかった。
Assessment Phase の完了被験者集団（n = 43）
Source: 治験総括報告書（5.3.4.1-4）Table 9.9

Overall Drug Liking VAS の Emin は、ミロガバリンとプレガバリンのいずれの対比較でも統計学的に有意な差は認められなかった。

19.4.2.2.2.2　好ましい作用

1)　High Visual Analog Scale（VAS）及び Good Drug Effects Visual Analog Scale（VAS）

High VAS のミロガバリン 15 mg 投与時での Emax はプラセボ投与時と同程度で、ミロガバリンとプレガバリンの Emax はいずれも投与量に応じて上昇した。

Good Drug Effects VAS のミロガバリン 15 mg 投与時での Emax はプラセボ投与時と同程度で、ミロガバリンとプレガバリンの Emax はいずれも投与量に応じて上昇した。

High VAS の TA_AUE は、プラセボ投与時とミロガバリン 15 mg 投与時で同程度であり、ミロガバリンとプレガバリンの TA_AUE はいずれも投与量に応じて上昇した。

Good Drug Effects VAS の TA_AUE は、ミロガバリン 15 mg 及びプレガバリン 200 mg 投与時でプラセボ投与時と同程度であり、ミロガバリンとプレガバリンのいずれも投与量に応じて上昇した。ミロガバリン 105 mg 投与時の TA_AUE はプレガバリン 450 mg 投与時よりも高くなり、作用の持続が認められた。

ミロガバリン 60 及び 105 mg 投与時の High VAS 及び Good Drug Effects VAS の TEmax の中央値は 6～8 時間であり、プレガバリン投与時（3～4 時間）と比較して遅かった。

High VAS 及び Good Drug Effects VAS の Emax 及び TA_AUE の解析結果をそれぞれ表 2.7.6.19-14 及び表 2.7.6.19-15 に示す。

主要評価項目である Drug Liking VAS と同様に、ミロガバリン 60 及び 105 mg 投与時の High VAS 及び Good Drug Effects VAS の Emax 及び TA_AUE は、プラセボ投与時と比較して統計学的に有意に高かった（いずれも $P < 0.001$）。

ミロガバリン 15 mg 投与時の High VAS 及び Good Drug Effects VAS の Emax はプレガバリン 200 mg 投与時より統計学的に有意に低かった（いずれも $P< 0.001$）。ミロガバリン 60 mg 投与時の Emax は、プレガバリン 450 mg 投与時と比較して統計学的に有意に低かった（それぞれ $P= 0.018$ 及び $P= 0.028$）が、TA_AUE では統計学的に有意な差は認められなかった。ミロガバリン 105 mg 投与時の Emax 及び TA_AUE は、プレガバリン 450 mg 投与時と比較して統計学的に有意に高かった（$P< 0.001$～$P= 0.007$）。

なお、プレガバリン投与時の High VAS 及び Good Drug Effects VAS の Emax はプラセボ投与時に対し統計学的に有意な差が認められた（$P< 0.001$～$P= 0.001$）が、TA_AUE では、450 mg 投与時のみプラセボ投与時に対し統計学的に有意な差が認められた（$P< 0.001$）。

表 2.7.6.19-14　High VAS の Emax 及び TA_AUE の解析結果:
米国薬物乱用可能性試験（プレガバリン陽性対照）

対比較（A－B）	Emax			TA_AUE		
	最小二乗平均値の差（A－B）[a]	最小二乗平均値の差の 95% CI	*P* 値	最小二乗平均値の差（A－B）[a]	最小二乗平均値の差の 95% CI	*P* 値
プレガバリン－プラセボ						
プレガバリン 200 mg－プラセボ	15.30	6.09, 24.51	0.001	1.39	−2.02, 4.80	0.182[b]
プレガバリン 450 mg－プラセボ	44.69	35.48, 53.89	< 0.001	8.78	5.37, 12.19	< 0.001
ミロガバリン－プラセボ						
ミロガバリン 15 mg－プラセボ	−3.03	−12.31, 6.24	0.520	0.26	−3.17, 3.70	0.780
ミロガバリン 60 mg－プラセボ	33.59	24.38, 42.79	< 0.001	7.38	3.97, 10.79	< 0.001
ミロガバリン 105 mg－プラセボ	60.87	51.68, 70.05	< 0.001	20.75	17.35, 24.15	< 0.001
ミロガバリン－プレガバリン						
ミロガバリン 15 mg－プレガバリン 200 mg	−18.33	−27.58, −9.09	< 0.001	–	–	–
ミロガバリン 60 mg－プレガバリン 200 mg	18.29	9.08, 27.49	< 0.001	–	–	–
ミロガバリン 105 mg－プレガバリン 200 mg	45.57	36.36, 54.77	< 0.001	–	–	–
ミロガバリン 15 mg－プレガバリン 450 mg	−47.72	−57.00, −38.44	< 0.001	−8.52	−11.95, −5.08	< 0.001
ミロガバリン 60 mg－プレガバリン 450 mg	−11.10	−20.28, −1.92	0.018	−1.41	−4.81, 2.00	0.427
ミロガバリン 105 mg－プレガバリン 450 mg	16.18	6.97, 25.39	< 0.001	11.96	8.55, 15.37	< 0.001

a: 評価項目の残差が正規分布を示したため、投与条件、投与期、投与順序、及び持ち越し効果を固定効果、投与順序内でネストした被験者を変量効果とした線形混合効果モデルを用いて解析した。
b: プレガバリン 200 mg 及びプラセボ投与時の TA_AUE の比較が統計学的に有意ではなかったため、ミロガバリンとプレガバリン 200 mg の比較は示さなかった。
Assessment Phase の完了被験者集団（n = 43）
Source: 治験総括報告書（5.3.4.1-4）Table 9.11

表 2.7.6.19-15　Good Drug Effects VAS の Emax 及び TA_AUE の解析結果:
米国薬物乱用可能性試験（プレガバリン陽性対照）

対比較（A－B）	Emax			TA_AUE		
	最小二乗平均値の差（A－B）[a]	最小二乗平均値の差の95% CI	*P*値	最小二乗平均値の差（A－B）[a]	最小二乗平均値の差の95% CI	*P*値
プレガバリン－プラセボ						
プレガバリン 200 mg－プラセボ	17.30	7.81, 26.79	< 0.001	2.02	−1.52, 5.57	0.063[b]
プレガバリン 450 mg－プラセボ	44.72	35.23, 54.20	< 0.001	9.96	6.42, 13.51	< 0.001
ミロガバリン－プラセボ						
ミロガバリン 15 mg－プラセボ	−0.59	−10.07, 8.90	0.903	0.62	−2.92, 4.17	0.546
ミロガバリン 60 mg－プラセボ	34.07	24.58, 43.55	< 0.001	8.12	4.57, 11.66	< 0.001
ミロガバリン 105 mg－プラセボ	57.83	48.37, 67.29	< 0.001	21.22	17.69, 24.76	< 0.001
ミロガバリン－プレガバリン						
ミロガバリン 15 mg－プレガバリン 200 mg	−17.89	−27.35, −8.42	< 0.001	–	–	–
ミロガバリン 60 mg－プレガバリン 200 mg	16.77	7.28, 26.25	< 0.001	–	–	–
ミロガバリン 105 mg－プレガバリン 200 mg	40.53	31.04, 50.02	< 0.001	–	–	–
ミロガバリン 15 mg－プレガバリン 450 mg	−45.30	−54.79, −35.82	< 0.001	−9.34	−12.89, −5.80	< 0.001
ミロガバリン 60 mg－プレガバリン 450 mg	−10.65	−20.11, −1.19	0.028	−1.85	−5.39, 1.69	0.368
ミロガバリン 105 mg－プレガバリン 450 mg	13.11	3.63, 22.60	0.007	11.26	7.71, 14.80	< 0.001

a: 評価項目の残差が正規分布を示したため、投与条件、投与期、投与順序、及び持ち越し効果を固定効果、投与順序内でネストした被験者を変量効果とした線形混合効果モデルを用いて解析した。
b: プレガバリン 200 mg 及びプラセボ投与時の TA_AUE の比較が統計学的に有意ではなかったため、ミロガバリンとプレガバリン 200 mg の比較は示さなかった。
Assessment Phase の完了被験者集団（n = 43）
Source: 治験総括報告書（5.3.4.1-4）Table 9.12

19.4.2.2.2.3　好ましくない作用

1)　Bad Drug Effects Visual Analog Scale（VAS）

Bad Drug Effects VAS は投与条件によらず変動が少なく、すべての評価時点及び投与条件で変動が 10 未満であることから、大多数の被験者でいずれの投与条件でも好ましくない作用は少ないことが示唆された。

Emax 及び TA_AUE の算術平均値は、投与条件によらず低かった（11 未満）。さらに、Emax 及び TA_AUE の中央値はいずれの投与条件でも 0.0 であった。TEmax は投与条件間で同程度であった。

Bad Drug Effects VAS の Emax の解析結果を表 2.7.6.19-16 に示す。

好ましい作用（High VAS 及び Good Drug Effects VAS）と比較すると、好ましくない作用である Bad Drug Effects VAS の変動はわずかであった。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統計学的に有意な差が認められた（P< 0.001）が、最小二乗平均値の差の中央値は 0 であった。ミロガバリン投与時とプレガバリン投与時に、統計学的に有意な差は認められなかった。なお、プラセボ投与時とプレガバリン 450 mg 投与時の Emax に統計学的に有意な差が認められた（P= 0.035）。TA_AUE の解析結果は、Emax と同様の傾向を示した。

表 2.7.6.19-16　Bad Drug Effects VAS の Emax の解析結果:
米国薬物乱用可能性試験（プレガバリン陽性対照）

対比較（A－B）	最小二乗平均値の差（A－B）[a]	最小二乗平均値の差の 95% CI	*P*値
プレガバリン－プラセボ			
プレガバリン 200 mg－プラセボ	1.65	−3.47, 6.78	0.341[b]
プレガバリン 450 mg－プラセボ[c]	0		0.035
ミロガバリン－プラセボ			
ミロガバリン 15 mg－プラセボ	2.07	−3.06, 7.19	0.307
ミロガバリン 60 mg－プラセボ[c]	0		< 0.001
ミロガバリン 105 mg－プラセボ[c]	0		< 0.001
ミロガバリン－プレガバリン			
ミロガバリン 15 mg－プレガバリン 450 mg	−2.03	−7.16, 3.10	0.205
ミロガバリン 60 mg－プレガバリン 450 mg	1.45	−3.67, 6.56	0.618
ミロガバリン 105 mg－プレガバリン 450 mg	5.18	0.05, 10.31	0.129

a: 評価項目の残差が正規分布を示したため、投与条件、投与期、投与順序、及び持ち越し効果を固定効果、投与順序内でネストした被験者を変量効果とした線形混合効果モデルを用いて解析した。
b: プレガバリン 200 mg 及びプラセボ投与時の Emax の比較が統計学的に有意ではなかったため、ミロガバリンとプレガバリン 200 mg の比較は示さなかった。
c: サイン検定による投与条件間の差の *P*値及び差の中央値を示した。
Assessment Phase の完了被験者集団（n = 43）
Source: 治験総括報告書（5.3.4.1-4）Table 9.14

19.4.2.2.2.4　**鎮静作用及び他の作用**

1)　Alertness/Drowsiness Visual Analog Scale（VAS）及び Any Drug Effects Visual Analog Scale（VAS）

Alterness/Drawsiness VAS のプラセボ及びミロガバリン 15 mg 投与時の Emin（最大の眠気）は「どちらでもない」であり、Emin はミロガバリンの投与量に応じて低下した。なお、プレガバリン 200 及び 450 mg 投与時の Emin の算術平均値は、プラセボ投与時より約 8～13 低かった。

Alterness/Drawsiness VAS の TA_AUE は、すべての投与条件でおおよそ「どちらでもない」であった。TEmin の中央値は、ミロガバリン 60 及び 105 mg 投与時で投与 8 時間後であり、プレガバリン 200 及び 450 mg 投与時（それぞれ投与 3 時間及び 4 時間後）と比較して遅かった。

Any Drug Effects VAS の Emax は、Good Drug Effects VAS と同様の傾向を示した。ミロガバリン 15 mg 投与時の Emax は、プラセボ投与時と同程度で、ミロガバリンとプレガバリンのいずれも投与量に応じて上昇した。

Any Drug Effects VAS の TA_AUE は、プラセボ、ミロガバリン 15 mg、及びプレガバリン 200 mg 投与時で同程度であり、「どちらでもない」であった。ミロガバリン 105 mg 投与時に最も大きく、作用時間が長いことがその理由と考えられた。ミロガバリン 60 及び 105 mg 投与時では、TEmax の中央値は投与 8 時間後であり、プレガバリン 200 及び 450 mg 投与時の TEmax である投与 4 時間後と比較して遅かった。

Alertness/Drowsiness VAS の Emin 並びに Any Drug Effects VAS の Emax 及び TA-AUE の解析結果をそれぞれ表 2.7.6.19-17 及び表 2.7.6.19-18 に示す。

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 Alterness/Drowsiness VAS の Emin は統計学的に有意に低かった（$P < 0.001$）。

ミロガバリン 15 mg 投与時の Emin は、プレガバリン 200 及び 450 mg 投与時と比較して統計学的に有意に高かった（それぞれ $P = 0.005$ 及び $P < 0.001$）。

ミロガバリン 60 及び 105 mg 投与時の Emin は、プレガバリン 200 mg 投与時と比較していずれも統計学的に有意に低かった（それぞれ $P = 0.015$ 及び $P < 0.001$）。プレガバリン 450 mg 投与時との比較では、ミロガバリン 60 mg 投与時では統計学的に有意な差は認められなかったが、ミロガバリン 105 mg 投与時の Emin は、統計学的に有意に低かった（$P = 0.003$）。

なお、プレガバリン 200 及び 450 mg 投与時の Alterness/Drowsiness VAS の Emin はプラセボ投与時と比較して統計学的に有意に低かった（それぞれ $P = 0.026$ 及び $P < 0.001$）。

主要評価項目である Drug Liking VAS と同様にミロガバリン 60 及び 105 mg 投与時では、プラセボ投与時と比較して Any Drug Effects VAS の Emax 及び TA_AUE は統計学的に有意に高かった（$P < 0.001$）。

ミロガバリン 15 mg 投与時では、Any Drug Effects VAS 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（$P < 0.001$）。ミロガバリン 60 mg 投与時の Emax はプレガバリン 450 mg 投与時と比較して統計学的に有意に低く（$P = 0.012$）、ミロガバリン 105 mg 投与時では、プレガバリン 450 mg 投与時と比較して統計学的に有意に高かった（$P = 0.004$）。なお、プレガバリン 200 及び 450 mg 投与時の Any Drug Effects VAS の Emax はプラセボ投与時と比較して統計学的に有意な差が認められた（$P < 0.001$）が、TA_AUE では、プレガバリン 450 mg 投与時のみ統計学的に有意な差が認められた（$P < 0.001$）。

表 2.7.6.19-17　Alertness/Drowsiness VAS の Emin の解析結果:
米国薬物乱用可能性試験（プレガバリン陽性対照）

対比較（A－B）	最小二乗平均値の差（A－B）[a]	最小二乗平均値の差の 95% CI	*P*値
プレガバリン－プラセボ			
プレガバリン 200 mg－プラセボ	−7.93	−13.64, −2.22	0.026
プレガバリン 450 mg－プラセボ	−14.11	−19.83, −8.39	< 0.001
ミロガバリン－プラセボ			
ミロガバリン 15 mg－プラセボ	0.03	−5.69, 5.76	0.592
ミロガバリン 60 mg－プラセボ	−14.32	−20.03, −8.61	< 0.001
ミロガバリン 105 mg－プラセボ	−24.07	−29.76, −18.37	< 0.001
ミロガバリン－プレガバリン			
ミロガバリン 15 mg－プレガバリン 200 mg	7.96	2.25, 13.66	0.005
ミロガバリン 60 mg－プレガバリン 200 mg	−6.40	−12.11, −0.69	0.015
ミロガバリン 105 mg－プレガバリン 200 mg	−16.14	−21.85, −10.43	< 0.001
ミロガバリン 15 mg－プレガバリン 450 mg	14.14	8.43, 19.85	< 0.001
ミロガバリン 60 mg－プレガバリン 450 mg	−0.21	−5.92, 5.50	0.633
ミロガバリン 105 mg－プレガバリン 450 mg	−9.96	−15.67, −4.24	0.003

a: 評価項目の残差が正規分布を示したため、投与条件、投与期、投与順序、及び持ち越し効果を固定効果、投与順序内でネストした被験者を変量効果とした線形混合効果モデルを用いて解析した。
Assessment Phase の完了被験者集団（n = 43）
Source: 治験総括報告書（5.3.4.1-4）Table 9.16

表 2.7.6.19-18　Any Drug Effects VAS の Emax 及び TA_AUE の解析結果:
米国薬物乱用可能性試験（プレガバリン陽性対照）

対比較（A－B）	Emax			TA_AUE		
	最小二乗平均値の差（A－B）[a]	最小二乗平均値の差の 95% CI	*P* 値	最小二乗平均値の差（A－B）[a]	最小二乗平均値の差の 95% CI	*P* 値
プレガバリン－プラセボ						
プレガバリン 200 mg－プラセボ	19.19	10.09, 28.29	< 0.001	1.97	−1.33, 5.26	0.078[b]
プレガバリン 450 mg－プラセボ	47.35	38.25, 56.45	< 0.001	9.65	6.36, 12.95	< 0.001
ミロガバリン－プラセボ						
ミロガバリン 15 mg－プラセボ	−2.87	−11.97, 6.23	0.535	−0.64	−3.94, 2.65	0.410
ミロガバリン 60 mg－プラセボ	35.61	26.51, 44.71	< 0.001	8.26	4.96, 11.56	< 0.001
ミロガバリン 105 mg－プラセボ	60.83	51.75, 69.91	< 0.001	20.00	17.71, 24.29	< 0.001
ミロガバリン－プレガバリン						
ミロガバリン 15 mg－プレガバリン 200 mg	−22.06	−31.13, −12.98	< 0.001	–	–	–
ミロガバリン 60 mg－プレガバリン 200 mg	16.43	7.32, 25.53	< 0.001	–	–	–
ミロガバリン 105 mg－プレガバリン 200 mg	41.64	33.54, 50.74	< 0.001	–	–	–
ミロガバリン 15 mg－プレガバリン 450 mg	−50.22	−59.32, −41.12	< 0.001	−10.29	−13.59, −7.00	< 0.001
ミロガバリン 60 mg－プレガバリン 450 mg	−11.74	−20.82, −2.66	0.012	−1.39	−4.68, 1.90	0.476
ミロガバリン 105 mg－プレガバリン 450 mg	13.48	4.38, 22.58	0.004	11.35	8.05, 14.65	< 0.001

a: 評価項目の残差が正規分布を示したため、投与条件、投与期、投与順序、及び持ち越し効果を固定効果、投与順序内でネストした被験者を変量効果とした線形混合効果モデルを用いて解析した。
b: プレガバリン 200 mg 及びプラセボ投与時の TA_AUE の比較が統計学的に有意ではなかったため、ミロガバリンとプレガバリン 200 mg の比較は示さなかった。
Assessment Phase の完了被験者集団（n = 43）
Source: 治験総括報告書（5.3.4.1-4）Table 9.17

2)　Drug Similarity Visual Analog Scale（VAS）

完了被験者集団の Drug Similarity VAS の結果の要約を表 2.7.6.19-19 に示す。

Drug Similarity VAS の中央値は、プラセボ及びミロガバリン 15 mg 投与時ですべての薬剤に対し 0.0（全く同様でない）であった。ミロガバリン 60 及び 105 mg 投与時では、ベンゾジアゼピンで高く（それぞれ 62.0 及び 78.0）、オピオイド、エクスタシー、及び THC でも弱い Drug Similarity がみられた。ミロガバリン 105 mg 投与時では、60 mg 投与時と同じ薬剤に対し Drug Similarity を示したが VAS は高かった。ミロガバリン及びプレガバリンのいずれもベンゾジアゼピンとの Drug Similarity が高く、ミロガバリン 60 mg < プレガバリン 450 mg < ミロガバリン 105 mg の順に VAS は高くなった。

なお、プレガバリン 200 mg 投与時のすべての Drug Similarity VAS の中央値は比較的低かった（15.0 以下）が、プレガバリン 450 mg 投与時では、プラセボ及びプレガバリン 200 mg 投与時と比較してベンゾジアゼピン（66.0）及びオピオイド（34.0）の VAS が高かった。

表 2.7.6.19-19　Drug Similarity VAS の要約:
米国薬物乱用可能性試験（プレガバリン陽性対照）

対象薬／薬分類		プラセボ (n = 43)	プレガバリン 200 mg (n = 43)	プレガバリン 450 mg (n = 43)	ミロガバリン 15 mg (n = 43)	ミロガバリン 60 mg (n = 43)	ミロガバリン 105 mg (n = 43)
カフェイン	評価被験者数	30	30	30	30	30	30
	中央値	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	（最小値, 最大値）	(0, 49)	(0, 75)	(0, 82)	(0, 50)	(0, 18)	(0, 100)
コカイン	評価被験者数	26	26	26	26	26	26
	中央値	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	（最小値, 最大値）	(0, 51)	(0, 21)	(0, 68)	(0, 62)	(0, 73)	(0, 82)
エクスタシー	評価被験者数	14	14	14	14	14	14
	中央値	0.0	1.5	4.5	0.0	5.0	14.5
	（最小値, 最大値）	(0, 50)	(0, 79)	(0, 92)	(0, 51)	(0, 74)	(0, 82)
ベンゾジアゼピン系薬 [a]	評価被験者数	43	43	43	43	43	43
	中央値	0.0	15.0	66.0	0.0	62.0	78.0
	（最小値, 最大値）	(0, 100)	(0, 100)	(0, 100)	(0, 100)	(0, 100)	(0, 100)
オピオイド [b]	評価被験者数	36	36	36	36	36	36
	中央値	0.0	2.5	34.0	0.0	21.5	48.5
	（最小値, 最大値）	(0, 100)	(0, 100)	(0, 100)	(0, 80)	(0, 100)	(0, 100)
アンフェタミン類 [c]	評価被験者数	5	5	5	5	5	5
	中央値	0.0	0.0	1.0	0.0	0.0	2.0
	（最小値, 最大値）	(0, 5)	(0, 1)	(0, 80)	(0, 67)	(0, 83)	(0, 73)
ニコチン	評価被験者数	35	35	35	35	35	35
	中央値	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	（最小値, 最大値）	(0, 70)	(0, 49)	(0, 98)	(0, 49)	(0, 100)	(0, 54)
THC [d]	評価被験者数	43	43	43	43	43	43
	中央値	0.0	0.0	11.0	0.0	19.0	21.0
	（最小値, 最大値）	(0, 67)	(0, 100)	(0, 100)	(0, 77)	(0, 100)	(0, 100)

a: トリアゾラム、アルプラゾラム、又はジアゼパム
b: ヒドロモルフォン
c: メタンフェタミン
d: マリファナ、大麻、hash
注: コデイン、lysergic acid diethylamide（LSD）、ケタミン、及びフェンサイクリジンの結果は、被験者数が 5 名未満であったため、示さなかった。
Assessment Phase の完了被験者集団
Source: 治験総括報告書（5.3.4.1-4）Table 9.18、Table 14.4.25

19.4.2.2.2.5　客観的評価

1)　Digital Symbol Substitution Test（DSST）

注意に関連する客観的神経心理検査である DSST（スコアが低下するほど注意力が低い）を実施し、90 秒間の検査時間での正解数の合計を評価した。

エラー数にミロガバリン及びプレガバリン投与の影響は認められず、各評価時点のエラー数は評価期間を通してほとんど変動しなかった。ミロガバリン 105 mg 投与時のみ、正解数に影響が認められ、投与 8 時間後にベースラインからの変化量の平均値は-7.4 であった。他の実薬投与時では、すべての評価時点でベースラインからの変化量は 3 ポイント未満であり、プラセボと同様に作用はわずかであった。

19.4.2.2.2.6　薬力学と薬物動態の相関関係

治療用量を超えるミロガバリン 60 及び 105 mg 投与時では、血漿中濃度の低下時に Drug Liking VAS の「好き」のピークが認められ、血漿中濃度のピークから遅れて Drug Liking VAS

が高くなる傾向が認められた。治療用量であるミロガバリン 15 mg 投与時では、Drug Liking VAS は「どちらでもない」を維持したため、血漿中濃度と Drug Liking VAS との間に関連性は認められなかった。プレガバリン投与時では、Drug Liking VAS は血漿中濃度とほぼ平行して上昇したが、「好き」のピークは血漿中濃度の低下時に認められた。

19.5 安全性の結果

19.5.1 有害事象・副作用の分析

19.5.1.1 有害事象発現状況

19.5.1.1.1 有害事象発現率

Dose Escalation Phase での有害事象発現状況を表 2.7.6.19-20 に示す。

Dose Escalation Phase での有害事象の発現率は、プラセボ群で 16.7%（1/6）、ミロガバリン 60 mg 群で 100%（6/6）、75 mg 群で 100%（6/6）、105 mg 群で 83.3%（5/6）であった。

ミロガバリン群で発現率が高かった有害事象は、浮動性めまい、傾眠、多幸気分、及び頭痛であった。これらの有害事象は、プラセボ群では発現しなかった。

表 2.7.6.19-20 有害事象発現状況（Dose Escalation Phase）：
米国薬物乱用可能性試験（プレガバリン陽性対照）

対象集団		プラセボ群	ミロガバリン			合計
			60 mg 群	75 mg 群	105 mg	
評価被験者数		6	6	6	6	24
発現被験者数（%）		1（16.7）	6（100.0）	6（100.0）	5（83.3）	18（75.0）
器官別大分類	基本語	発現被験者数（%）				
心臓障害	起立性頻脈症候群	0	0	0	1（16.7）	1（4.2）
眼障害	霧視	0	1（16.7）	1（16.7）	0	2（8.3）
	変視症	0	0	0	1（16.7）	1（4.2）
胃腸障害	腹痛	0	0	1（16.7）	0	1（4.2）
	口内乾燥	0	1（16.7）	0	0	1（4.2）
	悪心	0	1（16.7）	0	0	1（4.2）
	嘔吐	0	0	0	1（16.7）	1（4.2）
一般・全身障害および投与部位の状態	異常感	1（16.7）	1（16.7）	0	0	2（8.3）
	熱感	1（16.7）	1（16.7）	0	0	2（8.3）
	酩酊感	0	0	1（16.7）	0	1（4.2）
	ゆったり感	0	0	1（16.7）	0	1（4.2）
	血管穿刺部位疼痛	0	0	1（16.7）	0	1（4.2）
傷害、中毒および処置合併症	足骨折	0	1（16.7）	0	0	1（4.2）
	熱傷	0	1（16.7）	0	0	1（4.2）
神経系障害	浮動性めまい	0	4（66.7）	1（16.7）	4（66.7）	9（37.5）
	傾眠	0	0	4（66.7）	1（16.7）	5（20.8）
	頭痛	0	2（33.3）	2（33.3）	0	4（16.7）
精神障害	多幸気分	0	2（33.3）	0	3（50.0）	5（20.8）
	不眠症	0	0	1（16.7）	0	1（4.2）

MedDRA/J V.17.1
Source: 治験総括報告書（5.3.4.1-4）Table 14.3.1.2a

Assessment Phase での有害事象発現状況を表 2.7.6.19-21 に示す。

Assessment Phase での有害事象の発現率は、プラセボ投与時で 36.5%（19/52）、ミロガバリン 15 mg 投与時で 36.0%（18/50）、ミロガバリン 60 mg 投与時で 67.3%（35/52）、ミロガバリン 105 mg 投与時で 90.0%（45/50）、プレガバリン 200 mg 投与時で 47.1%（24/51）、及びプレガバリン 450 mg 投与時で 82.4%（42/51）であった。

ミロガバリン投与時では、多幸気分、傾眠、及び浮動性めまい等の乱用関連事象が多くみられた。ミロガバリン投与時で最も発現率が高かった有害事象は多幸気分であり、発現率は、プラセボ投与時で 9.6%（5/52）、ミロガバリン 15 mg 投与時で 10.0%（5/50）、ミロガバリン 60 mg 投与時で 53.8%（28/52）、ミロガバリン 105 mg 投与時で 68.0%（34/50）、プレガバリン 200 mg 投与時で 23.5%（12/51）、及びプレガバリン 450 mg 投与時で 58.8%（30/51）であった。多幸気分、傾眠、及び浮動性めまいの発現率は、ミロガバリンの投与量に応じて上昇した。乱用関連事象以外では、ミロガバリン投与時に起立性頻脈症候群及び頭痛の発現率が高かった。

表 2.7.6.19-21　有害事象発現状況（Assessment Phase）：
米国薬物乱用可能性試験（プレガバリン陽性対照）（1/3）

対象集団		プラセボ	プレガバリン		ミロガバリン			合計
			200 mg	450 mg[a]	15 mg	60 mg	105 mg	
評価被験者数		52	51	51	50	52	50	56
発現被験者数（%）		19（36.5）	24（47.1）	42（82.4）	18（36.0）	35（67.3）	45（90.0）	54（96.4）
器官別大分類	基本語	発現被験者数（%）						
心臓障害	起立性頻脈症候群	3（5.8）	2（3.9）	6（11.8）	5（10.0）	5（9.6）	11（22.0）	20（35.7）
	頻脈	0	0	0	1（2.0）	0	0	1（1.8）
眼障害	霧視	0	0	1（2.0）	0	0	1（2.0）	2（3.6）
	複視	0	0	0	0	0	1（2.0）	1（1.8）
	眼充血	0	1（2.0）	0	0	0	0	1（1.8）
	視力障害	0	0	0	0	0	1（2.0）	1（1.8）
胃腸障害	口内乾燥	0	2（3.9）	0	1（2.0）	0	1（2.0）	3（5.4）
	便秘	0	0	1（2.0）	1（2.0）	0	0	2（3.6）
	消化不良	2（3.8）	0	0	0	0	0	2（3.6）
	腹部不快感	0	1（2.0）	0	0	0	0	1（1.8）
	腹部膨満	0	0	0	0	1（1.9）	0	1（1.8）
	腹痛	0	0	0	0	0	1（2.0）	1（1.8）
	おくび	0	0	0	0	1（1.9）	0	1（1.8）
	悪心	0	1（2.0）	0	0	0	0	1（1.8）

MedDRA/J V.17.1

a: 被験者番号 [redacted] は、第 2 期でプレガバリン 450 mg を投与する予定であったが、治験薬管理表の不整合があり、当該被験者の第 2 期の薬物動態データを確認したところ、ミロガバリンも同時に投与していたことが判明した。当該被験者の第 2 期の安全性データは、投与予定であったプレガバリン 450 mg のデータとして扱った。

Source: 治験総括報告書（5.3.4.1-4）Table 14.3.1.2c

表 2.7.6.19-21　有害事象発現状況（Assessment Phase）：
米国薬物乱用可能性試験（プレガバリン陽性対照）（2/3）

対象集団		プラセボ	プレガバリン		ミロガバリン			合計
			200 mg	450 mg[a]	15 mg	60 mg	105 mg	
評価被験者数		52	51	51	50	52	50	56
発現被験者数（%）		19（36.5）	24（47.1）	42（82.4）	18（36.0）	35（67.3）	45（90.0）	54（96.4）
器官別大分類	基本語	発現被験者数（%）						
一般・全身障害および投与部位の状態	異常感	0	1（2.0）	0	0	0	3（6.0）	4（7.1）
	ゆったり感	1（1.9）	1（2.0）	0	0	0	0	2（3.6）
	無力症	0	0	0	0	0	1（2.0）	1（1.8）
	胸部不快感	0	1（2.0）	0	0	0	0	1（1.8）
	悪寒	0	0	0	0	0	1（2.0）	1（1.8）
	熱感	0	0	1（2.0）	0	0	0	1（1.8）
	びくびく感	0	0	1（2.0）	0	0	0	1（1.8）
	歩行障害	0	0	0	0	0	1（2.0）	1（1.8）
	疼痛	0	0	1（2.0）	0	0	0	1（1.8）
	異物感	0	0	0	1（2.0）	0	0	1（1.8）
	血管穿刺部位疼痛	0	0	0	0	1（1.9）	0	1（1.8）
感染症および寄生虫症	上気道感染	1（1.9）	0	1（2.0）	0	0	1（2.0）	3（5.4）
	結膜炎	0	1（2.0）	0	0	0	0	1（1.8）
	胃腸炎	0	0	1（2.0）	0	0	0	1（1.8）
	ヘルペスウイルス感染	0	1（2.0）	0	0	0	0	1（1.8）
	ウイルス性気道感染	0	0	0	1（2.0）	0	0	1（1.8）
臨床検査	拡張期血圧上昇	0	0	0	0	1（1.9）	0	1（1.8）
	血圧上昇	0	0	0	0	0	1（2.0）	1（1.8）
	起立血圧上昇	0	0	0	0	0	1（2.0）	1（1.8）
筋骨格系および結合組織障害	筋痙縮	2（3.8）	1（2.0）	0	0	0	1（2.0）	3（5.4）
	筋攣縮	0	0	0	0	0	2（4.0）	2（3.6）
	四肢痛	0	0	0	1（2.0）	0	1（2.0）	2（3.6）
	筋骨格痛	0	0	0	0	0	1（2.0）	1（1.8）
神経系障害	傾眠	3（5.8）	6（11.8）	13（25.5）	2（4.0）	11（21.2）	15（30.0）	32（57.1）
	頭痛	3（5.8）	2（3.9）	1（2.0）	1（2.0）	3（5.8）	5（10.0）	13（23.2）
	浮動性めまい	0	2（3.9）	2（3.9）	1（2.0）	3（5.8）	4（8.0）	7（12.5）
	錯感覚	0	1（2.0）	0	1（2.0）	0	0	2（3.6）
	平衡障害	0	0	1（2.0）	0	0	0	1（1.8）
	不随意性筋収縮	0	1（2.0）	0	0	0	0	1（1.8）
	失神寸前の状態	0	1（2.0）	0	0	0	0	1（1.8）
	精神運動亢進	0	0	0	0	0	1（2.0）	1（1.8）
	振戦	1（1.9）	0	0	0	0	0	1（1.8）

MedDRA/J V.17.1

[a]: 被験者番号 [redacted] は、第 2 期でプレガバリン 450 mg を投与する予定であったが、治験薬管理表の不整合があり、当該被験者の第 2 期の薬物動態データを確認したところ、ミロガバリンも同時に投与していたことが判明した。当該被験者の第 2 期の安全性データは、投与予定であったプレガバリン 450 mg のデータとして扱った。

Source: 治験総括報告書（5.3.4.1-4）Table 14.3.1.2c

表 2.7.6.19-21　有害事象発現状況（Assessment Phase）：
米国薬物乱用可能性試験（プレガバリン陽性対照）（3/3）

対象集団		プラセボ	プレガバリン			ミロガバリン			合計
			200 mg	450 mg[a]		15 mg	60 mg	105 mg	
評価被験者数		52	51	51		50	52	50	56
発現被験者数（%）		19（36.5）	24（47.1）	42（82.4）		18（36.0）	35（67.3）	45（90.0）	54（96.4）
器官別大分類	基本語	発現被験者数（%）							
精神障害	多幸気分	5（9.6）	12（23.5）	30（58.8）		5（10.0）	28（53.8）	34（68.0）	49（87.5）
	不眠症	0	0	1（2.0）		1（2.0）	0	0	2（3.6）
	気分変化	0	1（2.0）	0		0	0	1（2.0）	2（3.6）
	感情不安定	0	0	1（2.0）		0	0	0	1（1.8）
	激越	0	0	0		1（2.0）	0	0	1（1.8）
	抑うつ気分	0	1（2.0）	0		0	0	0	1（1.8）
	落ち着きのなさ	0	1（2.0）	0		0	0	0	1（1.8）
生殖系および乳房障害	月経困難症	0	0	0		1（2.0）	0	0	1（1.8）
呼吸器、胸郭および縦隔障害	労作性呼吸困難	0	0	0		0	0	1（2.0）	1（1.8）
	鼻閉	0	0	0		0	0	1（2.0）	1（1.8）
皮膚および皮下組織障害	接触性皮膚炎	0	0	0		0	0	1（2.0）	1（1.8）
	そう痒症	0	0	1（2.0）		0	0	0	1（1.8）
	発疹	0	0	1（2.0）		0	0	0	1（1.8）
血管障害	ほてり	0	0	0		0	0	1（2.0）	1（1.8）

MedDRA/J V.17.1
[a]: 被験者番号 [redacted] は、第 2 期でプレガバリン 450 mg を投与する予定であったが、治験薬管理表の不整合があり、当該被験者の第 2 期の薬物動態データを確認したところ、ミロガバリンも同時に投与していたことが判明した。当該被験者の第 2 期の安全性データは、投与予定であったプレガバリン 450 mg のデータとして扱った。
Source: 治験総括報告書（5.3.4.1-4）Table 14.3.1.2c

19.5.1.1.2　重症度別の有害事象発現率

重度の有害事象は認められなかった。

Dose Escalation Phase では、ミロガバリン 60 mg 群の 3 名に中等度の有害事象（足骨折、熱傷、及び頭痛）が発現した。その他の有害事象はいずれも軽度であった。

Assessment Phase では、中等度の有害事象がプラセボ投与時に 1 名（頭痛）、ミロガバリン 15 mg 投与時に 1 名（便秘）、60 mg 投与時に 3 名（浮動性めまい及び傾眠）、105 mg 投与時に 3 名（傾眠）、及びプレガバリン 450 mg 投与時に 2 名（そう痒症、発疹、胃腸炎、上気道感染）発現した。その他の有害事象はいずれも軽度であった。

19.5.1.2　副作用発現状況

19.5.1.2.1　副作用発現率

Dose Escalation Phase での副作用発現状況を表 2.7.6.19-22 に示す。

Dose Escalation Phase（各群 6 名）での副作用は、プラセボ群で 1 名、ミロガバリン 60 mg 群で 6 名全員、75 mg 群で 5 名、105 mg 群で 5 名に認められた。

表 2.7.6.19-22　副作用発現状況（Dose Escalation Phase）：
米国薬物乱用可能性試験（プレガバリン陽性対照）

対象集団		プラセボ	ミロガバリン			合計
			60 mg 群	75 mg 群	105 mg	
評価被験者数		6	6	6	6	24
発現被験者数（%）		1（16.7）	6（100.0）	5（83.3）	5（83.3）	17（70.8）
器官別大分類	基本語	発現被験者数（%）				
心臓障害	起立性頻脈症候群	0	0	0	1（16.7）	1（4.2）
眼障害	霧視	0	1（16.7）	1（16.7）	0	2（8.3）
胃腸障害	腹痛	0	0	1（16.7）	0	1（4.2）
	口内乾燥	0	1（16.7）	0	0	1（4.2）
	悪心	0	1（16.7）	0	0	1（4.2）
	嘔吐	0	0	0	1（16.7）	1（4.2）
一般・全身障害および投与部位の状態	異常感	1（16.7）	1（16.7）	0	0	2（8.3）
	熱感	1（16.7）	1（16.7）	0	0	2（8.3）
	酩酊感	0	0	1（16.7）	0	1（4.2）
	ゆったり感	0	0	1（16.7）	0	1（4.2）
神経系障害	浮動性めまい	0	4（66.7）	1（16.7）	4（66.7）	9（37.5）
	傾眠	0	0	4（66.7）	1（16.7）	5（20.8）
	頭痛	0	2（33.3）	2（33.3）	0	4（16.7）
精神障害	多幸気分	0	2（33.3）	0	3（50.0）	5（20.8）
	不眠症	0	0	1（16.7）	0	1（4.2）

MedDRA/J V.17.1
Source: 治験総括報告書（5.3.4.1-4）Table 14.3.1.3a

Assessment Phase での副作用発現状況を表 2.7.6.19-23 に示す。

Assessment Phase での副作用の発現率は、プラセボ投与時で 34.6%（18/52）、ミロガバリン 15 mg 投与時で 32.0%（16/50）、ミロガバリン 60 mg 投与時で 67.3%（35/52）、ミロガバリン 105 mg 投与時で 88.0%（44/50）、プレガバリン 200 mg 投与時で 41.2%（21/51）、及びプレガバリン 450 mg 投与時で 80.4%（41/51）であった。

表 2.7.6.19-23　副作用発現状況（Assessment Phase）：
米国薬物乱用可能性試験（プレガバリン陽性対照）（1/2）

対象集団		プラセボ	プレガバリン		ミロガバリン			合計
			200 mg	450 mg[a]	15 mg	60 mg	105 mg	
評価被験者数		52	51	51	50	52	50	56
発現被験者数（%）		18（34.6）	21（41.2）	41（80.4）	16（32.0）	35（67.3）	44（88.0）	54（96.4）
器官別大分類	基本語	発現被験者数（%）						
心臓障害	起立性頻脈症候群	3（5.8）	2（3.9）	5（9.8）	5（10.0）	5（9.6）	11（22.0）	19（33.9）
	頻脈	0	0	0	1（2.0）	0	0	1（1.8）
眼障害	霧視	0	0	1（2.0）	0	0	1（2.0）	2（3.6）
	複視	0	0	0	0	0	1（2.0）	1（1.8）
	視力障害	0	0	0	0	0	1（2.0）	1（1.8）
胃腸障害	口内乾燥	0	2（3.9）	0	1（2.0）	0	1（2.0）	3（5.4）
	便秘	0	0	1（2.0）	0	0	0	1（1.8）
	消化不良	2（3.8）	0	0	0	0	0	2（3.6）
	腹部不快感	0	1（2.0）	0	0	0	0	1（1.8）
	腹部膨満	0	0	0	0	1（1.9）	0	1（1.8）
	おくび	0	0	0	0	1（1.9）	0	1（1.8）
一般・全身障害および投与部位の状態	異常感	0	1（2.0）	0	0	0	3（6.0）	4（7.1）
	ゆったり感	1（1.9）	1（2.0）	0	0	0	0	2（3.6）
	無力症	0	0	0	0	0	1（2.0）	1（1.8）
	胸部不快感	0	1（2.0）	0	0	0	0	1（1.8）
	悪寒	0	0	0	0	0	1（2.0）	1（1.8）
	熱感	0	0	1（2.0）	0	0	0	1（1.8）
	びくびく感	0	0	1（2.0）	0	0	0	1（1.8）
	歩行障害	0	0	0	0	0	1（2.0）	1（1.8）
	疼痛	0	0	1（2.0）	0	0	0	1（1.8）
	異物感	0	0	0	1（2.0）	0	0	1（1.8）
臨床検査	拡張期血圧上昇	0	0	0	0	1（1.9）	0	1（1.8）
	血圧上昇	0	0	0	0	0	1（2.0）	1（1.8）
	起立血圧上昇	0	0	0	0	0	1（2.0）	1（1.8）
筋骨格系および結合組織障害	筋痙縮	2（3.8）	1（2.0）	0	0	0	1（2.0）	3（5.4）
	筋攣縮	0	0	0	0	0	2（4.0）	2（3.6）
	筋骨格痛	0	0	0	0	0	1（2.0）	1（1.8）
神経系障害	傾眠	3（5.8）	6（11.8）	13（25.5）	2（4.0）	11（21.2）	15（30.0）	32（57.1）
	頭痛	3（5.8）	1（2.0）	1（2.0）	1（2.0）	3（5.8）	5（10.0）	13（23.2）
	浮動性めまい	0	2（3.9）	2（3.9）	1（2.0）	3（5.8）	4（8.0）	7（12.5）
	錯感覚	0	1（2.0）	0	0	0	0	1（1.8）
	平衡障害	0	0	1（2.0）	0	0	0	1（1.8）
	不随意性筋収縮	0	1（2.0）	0	0	0	0	1（1.8）
	失神寸前の状態	0	1（2.0）	0	0	0	0	1（1.8）
	精神運動亢進	0	0	0	0	0	1（2.0）	1（1.8）
	振戦	1（1.9）	0	0	0	0	0	1（1.8）

MedDRA/J V.17.1

a: 被験者番号 [redacted] は、第2期でプレガバリン450 mgを投与する予定であったが、治験薬管理表の不整合があり、当該被験者の第2期の薬物動態データを確認したところ、ミロガバリンも同時に投与していたことが判明した。当該被験者の第2期の安全性データは、投与予定であったプレガバリン450 mgのデータとして扱った。

Source: 治験総括報告書（5.3.4.1-4）Table 14.3.1.3c

表 2.7.6.19-23　副作用発現状況（Assessment Phase）：
米国薬物乱用可能性試験（プレガバリン陽性対照）（2/2）

対象集団		プラセボ	プレガバリン		ミロガバリン			合計
			200 mg	450 mg[a]	15 mg	60 mg	105 mg	
評価被験者数		52	51	51	50	52	50	56
発現被験者数（%）		18（34.6）	21（41.2）	41（80.4）	16（32.0）	35（67.3）	44（88.0）	54（96.4）
器官別大分類	基本語	発現被験者数（%）						
精神障害	多幸気分	5（9.6）	12（23.5）	30（58.8）	5（10.0）	28（53.8）	34（68.0）	49（87.5）
	不眠症	0	0	0	1（2.0）	0	0	1（1.8）
	気分変化	0	1（2.0）	0	0	0	1（2.0）	2（3.6）
	感情不安定	0	0	1（2.0）	0	0	0	1（1.8）
	激越	0	0	0	1（2.0）	0	0	1（1.8）
	抑うつ気分	0	1（2.0）	0	0	0	0	1（1.8）
	落ち着きのなさ	0	1（2.0）	0	0	0	0	1（1.8）
生殖系および乳房障害	月経困難症	0	0	0	1（2.0）	0	0	1（1.8）
皮膚および皮下組織障害	そう痒症	0	0	1（2.0）	0	0	0	1（1.8）
	発疹	0	0	1（2.0）	0	0	0	1（1.8）
血管障害	ほてり	0	0	0	0	0	1（2.0）	1（1.8）

MedDRA/J V.17.1
a: 被験者番号 [redacted] は、第 2 期でプレガバリン 450 mg を投与する予定であったが、治験薬管理表の不整合があり、当該被験者の第 2 期の薬物動態データを確認したところ、ミロガバリンも同時にを投与していたことが判明した。当該被験者の第 2 期の安全性データは、投与予定であったプレガバリン 450 mg のデータとして扱った。
Source: 治験総括報告書（5.3.4.1-4）Table 14.3.1.3c

19.5.1.3　死亡

本試験で死亡は認められなかった。

19.5.1.4　重篤な有害事象

本試験で重篤な有害事象は認められなかった。

19.5.1.5　重要な有害事象

Dose Escalation Phase で中止した被験者はいなかった。

Assessment Phase で、プレガバリン 450 mg 投与時に 1 名が起立性頻脈症候群のため、試験を中止した。

乱用関連事象として多幸気分、精神運動亢進、傾眠、気分変化、浮動性めまい、無力症、ゆったり感、異常感、落ち着きのなさ、びくびく感、激越、錯感覚、抑うつ気分、及び感情不安定が発現した。発現率が高かった乱用関連事象は、多幸気分、傾眠、浮動性めまい、及び異常感であった（19.5.1.1.1 参照）。

19.5.2 臨床検査値

本試験で臨床的に有意な臨床検査値異常は認められなかった。臨床検査値の平均値に投与条件や評価時点による臨床的に有意な傾向は認められなかった。

ALT（GOT）又はAST（GPT）が基準値上限の3倍以上、もしくはALT（GOT）又はAST（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倍以上となった被験者はいなかった。

19.5.3 バイタルサイン

Dose Escalation Phaseで、ミロガバリン105 mg群の1名に起立性頻脈症候群が認められた。

Assessment Phaseでは、起立性頻脈症候群が全体で20名の被験者に認められ、発現率は、プラセボ投与時で5.8%（3/52）、ミロガバリン15 mg投与時で10.0%（5/50）、ミロガバリン60 mg投与時で9.6%（5/52）、ミロガバリン105 mg投与時で22.0%（11/50）、プレガバリン200 mg投与時で3.9%（2/51）、及びプレガバリン450 mg投与時で11.8%（6/51）であった。また、ミロガバリン60 mg投与時に拡張期血圧上昇が1名に認められ、ミロガバリン105 mg投与時に血圧上昇及び起立血圧上昇が各1名に認められた。プレガバリン450 mg投与時に1名が起立性頻脈症候群のため、試験を中止した。

19.5.4 心電図

本試験で、心電図パラメータのベースラインからの変化の平均値に、投与に関連する傾向は認められなかった。また臨床的に有意な異常値は認められなかった。

19.5.5 Columbia-Suicide Severity Rating Scale（C-SSRS）

C-SSRSでは自殺念慮及び自殺行為は認められなかった。

19.6 結論

- 主要評価項目であるDrug Liking VASのEmaxは、本試験開始時に想定した1回あたりの治療用量であるミロガバリン15 mgを単回投与したときとプラセボと同程度であり、乱用の可能性は示されなかった。娯楽目的の多剤使用者を対象とした感受性の高い被験者集団で、ミロガバリンの治療用量を超える投与量（60及び105 mg）を単回投与したとき、プラセボよりも乱用の可能性が高かったが、相当する投与量のプレガバリン450 mg投与時と比較し、乱用の可能性は同程度以下であった。他の副次評価項目も主要評価項目の結果を支持した。
- Dose Escalation Phaseでミロガバリン60、75、及び105 mgを、Assessment Phaseでミロガバリン15、60、及び105 mgを投与したとき、ミロガバリンの投与量に応じてCmax及びAUCは上昇した。Dose Escalation Phaseでミロガバリン60 mgを投与したときの薬物動態は、Assessment Phaseで同量のミロガバリンを投与したときと同様であった。ミロガバリンの$T_{1/2}$の平均値は、各投与量で同様であり、またDose Escalation Phase及びAssessment Phaseでも同様であった。
- 娯楽目的での多剤使用歴のある被験者で、ミロガバリンの忍容性は良好であった。死亡及び重篤な有害事象は認められず、ほとんどの有害事象は軽度であった。Dose

Escalation Phase で認められた頭痛及び Assessment Phase で認められた起立性頻脈症候群を除き、発現率が高かった有害事象のほとんどが、乱用関連事象であり、特に発現率が高かった乱用関連事象は、多幸気分及び傾眠であった。

20. DS-5565 第II相試験—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—

……資料番号 5.3.5.1-1

20.1 試験方法

表 2.7.6.20-1 に試験方法の概略を示す。

表 2.7.6.20-1　試験方法の概略: 日亜 DPNP P2 試験（1/4）

試験の目的	主要目的: • 糖尿病性末梢神経障害性疼痛を有する患者にミロガバリンを投与したときの第7週の平均疼痛スコアのベースラインからの変化量をプラセボ群と比較する（平均疼痛スコアのベースラインからの変化がプラセボ群での変化より 1.0 以上低い場合を臨床的に意味のある鎮痛効果とする）。 副次目的: 1) 平均疼痛スコアのベースラインからの変化量に対するミロガバリンの用量反応性を評価する。 2) 平均疼痛スコア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（30%及び 50%レスポンダー率）を投与群別に評価する。 3) 短縮版 McGill 疼痛質問票（Short-form McGill Pain Questionnaire: SF-MPQ、視覚的アナログ尺度［visual analog scale: VAS］を含む）及び modified Brief Pain Inventory（Short Form）（BPI-SF）等の疼痛質問票を用いてミロガバリンの効果を評価する。 4) 有害事象の発現率、有害事象による投与中止、身体所見の変化等の結果に基づいて、ミロガバリンの安全性及び忍容性を評価する。 5) Medical Outcomes Study 36-item short form health survey（SF-36）を用いて生活の質（quality of life: QOL）に対するミロガバリンの効果を評価する。 6) 平均睡眠障害スコア、Medical Outcomes Study-Sleep Scale（MOS-Sleep Scale）、及び Hospital Anxiety and Depression Scale（HADS）を用いて睡眠及び気分に対するミロガバリンの効果を評価する。 7) 患者の全般的な状態の変化（patient global impression of change:PGIC）に対するミロガバリンの効果を評価する。 8) 患者の自覚症状に対する印象についてミロガバリンの効果を評価する。 探索的目的: • 平均疼痛スコアがベースラインから 75%以上減少した被験者の割合（75%レスポンダー率）を投与群別に評価する。
治験責任医師名 実施医療機関	日本: [redacted]、他 49 施設 韓国: [redacted]、他 24 施設 台湾: [redacted]、他 6 施設
試験実施期間	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の同意取得日）～[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最終被験者の最終観察日）
選択基準・除外基準	1. 選択基準 1) 同意取得時の年齢が 20 歳以上の患者 2) 試験参加に対して同意が得られ、本試験の手順を理解できる患者 3) スクリーニング時に 1 型又は 2 型糖尿病である患者 4) スクリーニング時に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患者 5) スクリーニング時に SF-MPQ の VAS が 40 mm 以上の患者 6) 無作為化時に SF-MPQ の VAS が 40 mm 以上、かつ、患者日記の疼痛スコアが直近 7 日間のうち 4 日以上記載があり平均疼痛スコアが 4 以上の患者

表 2.7.6.20-1　試験方法の概略: 日亜 DPNP P2 試験（2/4）

選択基準・除外基準（つづき）

2. 除外基準

1) スクリーニング時に HbA1c が 9.0%を超える患者
2) スクリーニング時又は無作為化時に血糖コントロールが安定しておらず、試験期間中、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
3) スクリーニング時又は無作為化時に糖尿病性末梢神経障害に関連しない他の重度の疼痛を有し、糖尿病性末梢神経障害性疼痛の評価に影響すると判断される患者
4) スクリーニング時又は無作為化時に糖尿病性末梢神経障害に関連しない神経疾患を有し、糖尿病性末梢神経障害性疼痛の評価に影響すると判断される患者、又はスクリーニング時又は無作為化時に重大な精神障害を有する患者
5) スクリーニング前又は無作為化前に足指以外の部位を切断した患者
6) スクリーニングまでの 7 日以内に併用禁止薬を使用した患者、又はスクリーニングまでの 30 日以内に併用制限薬を変更した患者
7) 感覚に影響すると判断される皮膚状態を有する患者
8) 過去にプレガバリン又はガバペンチンを使用し、無効もしくは忍容できない有害事象を理由に投与を中止した患者
9) スクリーニング時にクレアチニンクリアランス（Cockcroft-Gault 式にて算出）が 60 mL/min 未満の患者
10) 過去 2 年以内に、基底細胞癌以外の悪性腫瘍の既往歴を有する患者
11) 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（スクリーニングまでの 3 ヵ月以内の心筋梗塞を含む）、又は症候性末梢血管疾患を有する患者
12) スクリーニング時の心電図に臨床的に重要な所見が認められた患者
13) 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、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、又はヒト免疫不全ウイルス（human immunodeficiency virus: HIV）感染症を有する患者
14) 妊娠中又は妊娠している可能性のある患者、授乳中の患者、試験期間中又は投与終了 4 週間後までに医学的に信頼できる手段で避妊を講じることができない患者
15) プレガバリン又はガバペンチンに対して過敏症を有する患者
16) 現在他の試験に参加している患者、又は同意取得までの 30 日以内に他の試験に参加した患者
17) 過去 1 年以内に、不法薬物又はアルコールの乱用歴がある患者
18) コロンビア自殺評価スケール（Columbia-Suicide Severity Rating Scale: C-SSRS）のいずれかの項目で「はい」と評価された患者
19) 非可逆的な網膜変性を起こす可能性のある薬剤の服薬歴のある患者
20) スクリーニング時に、臨床検査値が定められた基準に該当する患者（下表）

血液学的検査	ヘモグロビン	< 10 g/dL（女性） < 12 g/dL（男性）
	ヘマトクリット	< 32%（女性） < 35%（男性）
	血小板数	< 100,000/mm^3
	白血球数	< 2,500/mm^3
	好中球数	< 1,500/mm^3
血液生化学検査	AST（GOT）	> 2.0 × 基準値上限
	ALT（GPT）	> 2.0 × 基準値上限
	ALP	> 1.5 × 基準値上限
	総ビリルビン	> 1.5 × 基準値上限
	BUN	> 1.5 × 基準値上限
	クレアチンキナーゼ	> 3.0 × 基準値上限
	クレアチニン	> 1.6 mg/dL（> 141.4 mol/L）

表 2.7.6.20-1　試験方法の概略: 日亜 DPNP P2 試験（3/4）

試験デザイン	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

被験者数

	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	合計
無作為化した被験者	89	87	90	94	90	450
完了被験者	84	75	86	75	77	397
中止被験者	5	12	4	19	13	53
有害事象	1	8	1	7	10	27
死亡	0	0	0	1	0	1
効果不十分	0	0	1	0	1	2
追跡不能	0	2	0	0	0	2
同意の撤回	2	1	1	5	1	10
その他	2	1	1	6	1	11
解析対象被験者						
安全性	88	86	90	93	90	447
FAS	88	85	90	93	90	446
PPS	74	69	79	68	73	363
薬物動態	—	—	90	93	90	273

—: 該当せず、FAS: 最大の解析対象集団（full analysis set）、PPS: 治験実施計画書に適合した集団（per protocol set）

治験薬	ミロガバリン 5 mg 錠（ロット番号 D5565F1S11T02） ミロガバリン 10 mg 錠（ロット番号 D5565F2S11T04） ミロガバリン製剤に対応するプラセボ錠（ロット番号 D5565F1H11T01） プレガバリン 75 mg カプセル（ロット番号 68481E0） プレガバリン 150 mg カプセル（ロット番号 68481F0） プレガバリン製剤に対応するプラセボカプセル（ロット番号 68481D0）
用法・用量 投与期間	投与期間は 7 週間とし、漸増期 1 週間及び固定用量期 6 週間とした。漸増期は固定用量期の半量を投与した。下表のとおり、漸増期は投与 1 日目（Day 1）の就寝前から投与 8 日目（Day 8）の朝まで、固定用量期は投与 8 日目の就寝前から投与 50 日目（Day 50）の朝までとした。 ミロガバリンの固定用量期の投与量を 1 日 10 mg（5 mg 1 日 2 回）、20 mg（10 mg 1 日 2 回）、及び 30 mg（15 mg 1 日 2 回）とし、5 mg 錠、10 mg 錠、これらの組み合わせ、又は対応するプラセボ錠を、朝食後及び就寝前に経口投与した。漸増期では、固定用量の半量を 1 日 1 回就寝前のみ経口投与した。 プレガバリンの固定用量期の投与量を 1 日 300 mg(150 mg 1 日 2 回)とし、150 mg カプセル又は対応するプラセボカプセルを経口投与した。漸増期では、1 日 150 mg（75 mg 1 日 2 回）を経口投与した。

投与群		漸増期 Day 1 朝食後	漸増期 Day 1 就寝前	漸増期 Day 2～Day 7 朝食後	漸増期 Day 2～Day 7 就寝前	固定用量期 Day 8 朝食後	固定用量期 Day 8 就寝前	固定用量期 Day 9～Day 49 朝食後	固定用量期 Day 9～Day 49 就寝前	固定用量期 Day 50 朝食後	固定用量期 Day 50 就寝前
ミロガバリン	5 mg × 2／日群（10 mg／日）	—	5 mg	0	5 mg	0	5 mg	5 mg	5 mg	5 mg	—
ミロガバリン	10 mg × 2／日群（20 mg／日）	—	10 mg	0	10 mg	0	10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	—
ミロガバリン	15 mg × 2／日群（30 mg／日）	—	15 mg	0	15 mg	0	15 mg	15 mg	15 mg	15 mg	—
プラセボ群		—	0	0	0	0	0	0	0	0	—
プレガバリン群		—	75 mg	75 mg	75 mg	75 mg	150 mg	150 mg	150 mg	150 mg	—

表 2.7.6.20-1　試験方法の概略: 日亜 DPNP P2 試験（4/4）

評価項目	1)　有効性 i)　主要評価項目 • 第 7 週の平均疼痛スコア（0 から 10 の 11 段階の疼痛スコアの 7 日間の平均値）のベースラインからの変化量 ii)　副次評価項目 • 30%及び 50%レスポンダー率 • VAS を含む SF-MPQ • Modified BPI-SF(疼痛重症度及び機能障害を 0 から 10 の 11 段階で評価)のスコアのベースラインからの変化量 • PGIC • 平均睡眠障害スコア（0 から 10 の 11 段階の睡眠障害スコアの 7 日間の平均値）のベースラインからの変化量 • MOS-Sleep Scale のベースラインからの変化量 • HADS のベースラインからの変化量 • SF-36 のベースラインからの変化量 • 患者の自覚症状に対する印象の評価 iii)　探索的評価項目 • 75%レスポンダー率 2)　薬物動態 • 血漿中ミロガバリン濃度（ミロガバリン群のみ） 3)　安全性 • 有害事象、臨床検査、バイタルサイン、12 誘導心電図、神経学的検査
評価スケジュール	表 2.7.6.20-2 参照
統計解析手法	主解析として FAS を用い、ミロガバリンの各投与群の第 7 週の平均疼痛スコアのベースラインからの平均変化量を、プレガバリンを含む投与群を固定効果、ベースライン時の平均疼痛スコアを共変量とする共分散分析モデルを用いてプラセボ群と比較した。欠測値は最終観察値による欠測値の補完（last observation carried forward: LOCF）法で補完し、Dunnett 法でミロガバリンとの多重比較の調整を行った。 感度分析として、PPS を用いた解析及び欠測値を baseline observation carried forward（BOCF）法で補完した共分散分析を実施した。 副解析として、第 7 週の平均疼痛スコアの観察データ（補完なし）について、投与群、週、及び投与群と週との交互作用を固定効果、ベースライン時の平均疼痛スコアを共変量、被験者を変量効果とした反復測定データに対する線形混合効果モデル（mixed effect model for repeated measurement: MMRM）による解析を実施した。 30%及び 50%レスポンダー率を、投与群ごと、週ごとに求め、カイ二乗検定により投与群間で比較した。Continuous responder 解析を用いて、平均疼痛スコアのベースラインからの低下の累積分布を示した。HADS を、ベースラインのスコアで層別した Cochran-Mantel-Haenszel 法を用いて投与群間で比較した。 レスポンダー率及び HADS 以外の副次有効性評価項目を、ベースライン測定値を共変量とした共分散分析モデル、又は分散分析モデルにより、投与群間で比較した。 すべての仮説検定の有意水準を両側 0.05 とした。

表 2.7.6.20-2　評価スケジュール: 日亜 DPNP P2 試験

試験期	スクリーニング	無作為化	漸増期終了	固定用量期		投与終了／早期中止	事後検査
Visit	1	2	3	4	5	6	7
Week	−1	0	1	3	5	7	8
Day	−7 以前	1	8	22	36	50	投与終了 7 日後
許容範囲（日）	−7〜−14	−	6〜10	20〜24	33〜39	47〜53	投与終了 5〜14 日後
同意取得	X[a]						
選択／除外基準	X	X					
被験者背景	X						
既往歴／手術歴	X						
有効性評価							
疼痛スコア	←	―	―	―	―	→	
睡眠障害スコア	←	―	―	―	―	→	
SF-MPQ	X	X	X	X	X	X	
Modified BPI-SF		X				X	
PGIC						X	
MOS 睡眠尺度		X				X	
HADS		X				X	
SF-36		X				X	
患者の自覚症状に対する印象						X	
身長・体重	X	X[b]	X[b]	X[b]	X[b]	X[b]	X[b]
身体所見	X	X	X	X	X	X	X
浮腫の評価	X					X	
詳細な神経学的検査	X					X	
簡易神経学的評価		X	X	X	X		X
眼科検査	X					X	
バイタルサイン	X	X	X	X	X	X	X
12 誘導心電図	X					X	
臨床検査	X	X	X	X	X	X	X
HbA1c	X					X	
空腹時血糖		X					X
C-SSRS	X	X	X	X	X	X	X
HADS	X[c]	X[d]	X[c]	X[c]	X[c]	X[d]	X[c]
妊娠検査	X					X	
有害事象	←	―	―	―	―	―	→
前治療薬／併用薬	X	X	X	X	X	X	X
治験薬の交付		X	X	X	X		
服薬遵守の確認			X	X	X	X	
薬物動態用検体採取			X	X	X	X	

a: 同意取得後、併用禁止薬を投与されている被験者には 7 日間以上の休薬期間を設けた。
b: 体重のみ実施した。
c: 不安と抑うつのそれぞれの合計スコアのみ症例報告書へ記入した。
d: 有効性評価で HADS のデータを収集した。

20.1.1 被験者数の設定根拠

平均疼痛スコアの変化量の標準偏差をミロガバリンのすべての投与群で 2.1 と仮定し、分散分析を利用した Dunnett 型の多重比較検定（有意水準片側 0.025）に基づき検出力を計算した結果、ミロガバリンの各投与群とプラセボ群の平均疼痛スコアのベースラインからの変化量を比較した場合に、83%の検出力で 1.1 の差を検出可能である被験者数は 400 名であった。

本試験では、目標被験者数を約 400 名とし、5 つの投与群にそれぞれ約 80 名を無作為化することとした。

20.1.2 用法・用量の設定根拠

ラットを用いた von-Frey 試験でミロガバリンの ED_{50} は、プレガバリンの 1/65 であった。プレガバリン（150 mg 1 日 2 回）の臨床的有効性を示す AUCtau は 37.5 μg·hr/mL と報告されており、米国 P1 高齢者反復投与試験（5.3.3.3-3）で健康高齢者にミロガバリン 10 mg を 1 日 2 回投与したときの AUCtau の平均値は 0.857 μg·hr/mL であった。AUCtau を投与量で補正し、ラットのプレガバリンとミロガバリンとの間の曝露-応答関係をヒトに外挿した結果、プレガバリン 150 mg 1 日 2 回（300 mg／日）に相当するミロガバリンの臨床有効用量は 6.73 mg 1 日 2 回（13.5 mg／日）であると考えられた。また、英国 P1 民族差 PK 試験（5.3.3.3-1）で、ミロガバリンは 1 日 2 回（30 mg／日）1 週間反復投与まで忍容性が確認された。

以上から、固定用量期のミロガバリンの 1 日投与量は、10 mg、20 mg、及び 30 mg を選択し、1 日 2 回投与した。

本試験では、投与開始初期の安全性を考慮して漸増期を設定し、最初の 1 週間は固定用量の半量を投与し、その後 6 週間は固定用量を投与することとした。

20.2 被験者背景

FAS の被験者背景を表 2.7.6.20-3 に示す。

FAS の被験者背景に投与群間で特筆すべき差はなかった。年齢の平均値は 59.8 歳で、男性の割合（64.6%）が女性（35.4%）より高かった。体重の平均値は 67.7 kg で、クレアチニンクリアランスの平均値は 91.3 mL/min であった。2 型糖尿病患者の割合は 97.1%で、罹病期間の中央値は 11.0 年であった。糖尿病性末梢神経障害罹病期間の中央値は 46.0 ヵ月で、糖尿病性末梢神経障害性疼痛罹病期間の中央値は 36.0 ヵ月であった。

FAS、安全性解析対象集団、PPS、及び薬物動態解析対象集団の間で、被験者背景に特筆すべき差は認められなかった。

表 2.7.6.20-3　被験者背景（FAS）：日亜 DPNP P2 試験

項目（単位）		プラセボ群 (n = 88)	プレガバリン群 (n = 85)	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 = 93)	ミロガバリン 15 mg × 2／日群 (n = 90)	合計 (n = 446)
年齢（歳）	平均値 (SD)	58.4 (9.85)	60.2 (8.78)	60.5 (9.77)	60.7 (9.25)	59.0 (10.06)	59.8 (9.56)
性別	男性	62（70.5）	60（70.6）	59（65.6）	58（62.4）	49（54.4）	288（64.6）
	女性	26（29.5）	25（29.4）	31（34.4）	35（37.6）	41（45.6）	158（35.4）
ベースラインの体重（kg）	平均値 (SD)	68.42 (13.242)	68.95 (12.479)	67.96 (10.082)	66.11 (10.811)	66.95 (14.806)	67.65 (12.372)
スクリーニング時のクレアチニンクリアランス（mL/min）	平均値 (SD)	91.34 (23.482)	91.61 (30.028)	91.28 (31.227)	90.18 (27.900)	92.35 (31.698)	91.34 (28.904)
ベースラインの平均疼痛スコア	平均値 (SD)	6.01 (1.201)	6.07 (1.468)	5.78 (1.235)	5.85 (1.354)	5.91 (1.278)	5.92 (1.308)
糖尿病型	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）	84（98.8）	89（98.9）	90（96.8）	85（94.4）	433（97.1）
糖尿病罹病期間（年）	中央値（最小値，最大値）	10.0 (1, 40)	12.0 (0, 40)	10.0 (0, 39)	13.0 (0, 33)	10.0 (0, 38)	11.0 (0, 40)
糖尿病性末梢神経障害罹病期間（月）	中央値（最小値，最大値）	34.0 (6, 209)	43.0 (6, 233)	48.0 (6, 221)	60.0 6, 332	41.5 6, 411	46.0 6, 411
糖尿病性末梢神経障害性疼痛罹病期間（月）	中央値（最小値，最大値）	32.0 (6, 209)	32.0 (6, 152)	36.0 (6, 165)	41.0 (6, 332)	36.0 (6, 411)	36.0 (6, 411)

平均値（SD）、中央値（最小値，最大値）、又は該当被験者数（%）
平均疼痛スコアのベースライン値は直近 7 日間又は無作為化前までに 7 回測定した疼痛スコアの平均値とした。クレアチニンクリアランスはスクリーニング時の年齢、体重、及び血清クレアチニン値を用いて Cockcroft-Gault 式により算出した。
Source: 治験総括報告書（5.3.5.1-1）Table 11-1

20.3 有効性の結果

20.3.1 主要評価項目：平均疼痛スコア

1 日 1 回起床後、朝の治験薬服薬前に、過去 24 時間を振り返って被験者自身が疼痛を評価し、11 段階（0［痛みなし］から 10［想像できる最悪の痛み］）の疼痛スコアから該当する疼痛スコアを選択し、電子患者日誌に記録した。毎日測定された疼痛スコアの 1 週間の平均値を平均疼痛スコアとした。

20.3.1.1　主解析

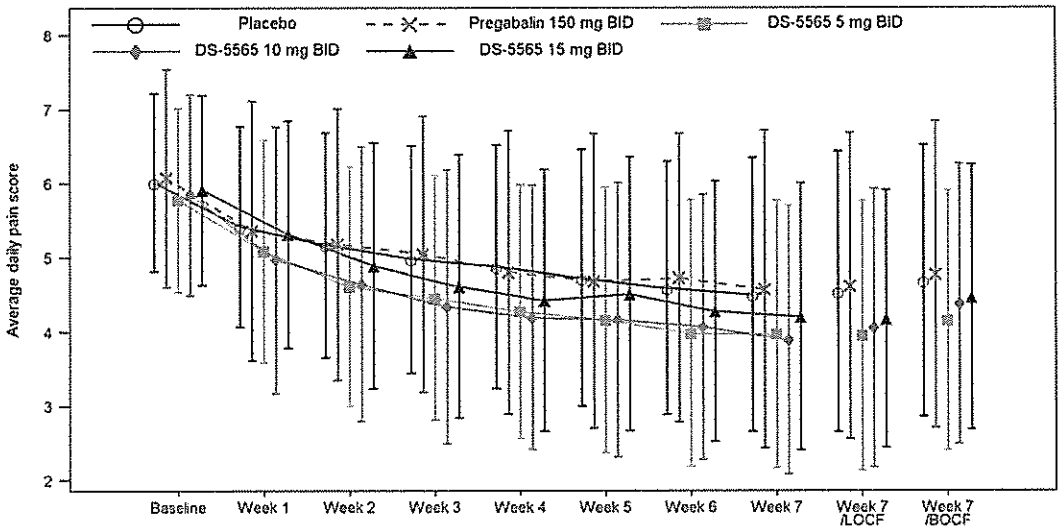
FAS の平均疼痛スコアの推移を図 2.7.6.20-1 に、第 7 週（LOCF）の平均疼痛スコアとベースラインからの変化量を表 2.7.6.20-4 に示す。

FAS の被験者全体では、ベースラインの平均疼痛スコアの算術平均値は 5.91 であった。第 7 週（LOCF）の平均疼痛スコア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−1.45（0.172）、ミロガバリン 5 mg × 2／日群−1.87（0.170）、10 mg × 2／日群−1.81（0.167）、及び 15 mg × 2／日群−1.74（0.170）と、いずれのミロガバリン群でもプラセボ群より低下の程度が大きかったが、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 150 mg × 2／日群の変化量の最小二乗平均値（標準誤差）は−1.41（0.175）であり、プラセボ群と同程度であった。

なお、線形 MMRM による副解析の結果は、LOCF 法による主解析の結果と同様であった。

図 2.7.6.20-1　平均疼痛スコアの推移（FAS）：日亜 DPNP P2 試験



算術平均値（SD）
ベースラインの平均疼痛スコアは直近 7 日間又は無作為化前までに 7 回測定した疼痛スコアの平均値とした。
第 7 週（LOCF）の値は、投与期間中の最終 7 回分の疼痛スコアの平均値とした。
第 7 週（BOCF）の値は、被験者が試験全期間を完了し、最終週の 7 日間すべての疼痛スコアを有する場合、最終週の患者日記の疼痛スコアの平均値と定義した。被験者が試験全期間を完了したが、最終週の疼痛スコアが欠測している場合、欠測値を当該被験者のベースラインの平均疼痛スコアで補完した。最終週の前に被験者が脱落した場合、当該被験者のベースラインの平均疼痛スコアを第 7 週（BOCF）の値とした。
Source: 治験総括報告書（5.3.5.1-1）Figure 11-1

表 2.7.6.20-4　第 7 週（LOCF）の平均疼痛スコアとベースラインからの変化量（FAS）：日亜 DPNP P2 試験

項目	プラセボ群 (n = 88)	プレガバリン群 (n = 85)	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 = 93)	ミロガバリン 15 mg × 2／日群 (n = 90)
ベースライン					
算術平均値（SD）	6.01（1.201）	6.07（1.468）	5.78（1.235）	5.85（1.354）	5.91（1.278）
第 7 週（LOCF）					
算術平均値（SD）	4.54（1.890）	4.62（2.063）	3.95（1.817）	4.05（1.877）	4.17（1.737）
ベースラインからの変化量					
最小二乗平均値（SE）	−1.45（0.172）	−1.41（0.175）	−1.87（0.170）	−1.81（0.167）	−1.74（0.170）
プラセボ群との比較 [a]					
最小二乗平均値の差	—	0.03	−0.42	−0.37	−0.30
95% CI	—	−0.45, 0.52	−0.99, 0.15	−0.93, 0.20	−0.87, 0.27
P 値 [a]	—	0.8911	0.1995	0.2886	0.4704
プレガバリン群との比較 [b]					
最小二乗平均値の差	—	—	−0.45	−0.40	−0.33
95% CI	—	—	−0.94, 0.03	−0.88, 0.07	−0.81, 0.15
P 値 [b]	—	—	0.0641	0.0981	0.1784

—: 実施せず
ベースラインの平均疼痛スコアは直近 7 日間又は無作為化前までに 7 回測定した疼痛スコアの平均値とした。
第 7 週（LOCF）の値は、投与期間中の最終 7 回分の疼痛スコアの平均値とした。
a: 投与群を固定効果、ベースラインの平均疼痛スコアを共変量とした共分散分析モデルを用いて、Dunnett 法による多重性の調整を行ってミロガバリンの各投与群とプラセボ群を比較した。また、多重性を調整せずにプレガバリン群とプラセボ群の比較も行った。
b: 投与群を固定効果、ベースラインの平均疼痛スコアを共変量とした共分散分析モデルを用いて、多重性を調整せずにミロガバリンの各投与群とプレガバリン群を比較した。
Source: 治験総括報告書（5.3.5.1-1）Table 11-3

20.3.1.2　感度分析

PPS での第 7 週（LOCF）の平均疼痛スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値は、いずれのミロガバリン群でもプラセボ群より低下の程度が大きかったが、統計学的に有意な差は認められず、また、プレガバリン群の変化量は、プラセボ群と同程度であった。PPS での解析結果は FAS と同様であった。

FAS での第 7 週（BOCF）の平均疼痛スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値は、いずれのミロガバリン群でもプラセボ群より低下の程度が大きかったが、統計学的に有意な差は認められず、また、プレガバリン群の変化量は、プラセボ群と同程度であった。ミロガバリンの各投与群で、第 7 週（BOCF）の平均疼痛スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値のプラセボ群との差は、LOCF での変化量の差より小さかった。

20.3.1.3　サブグループ解析

日本と韓国では、ミロガバリンの各投与群の第 7 週（LOCF）の平均疼痛スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値は、全体の結果と同様であり、プラセボ群と比較して低下の程度が大きかった。台湾では、変化量の最小二乗平均値は、プラセボ群と比較して、

ミロガバリン 10 mg × 2／日群及び 15 mg × 2／日群で低下の程度が小さかったが、台湾での被験者数は FAS で 37 名と少ないことから、結論を導くことはできなかった。ミロガバリンの各投与群の最小二乗平均値は、いずれの国でもプラセボ群に対し統計学的に有意な差は認められなかった。

ミロガバリンの各投与群で第 7 週（LOCF）の平均疼痛スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値は、アセトアミノフェンを併用している被験者で、併用していない被験者より低下の程度が大きかった。アセトアミノフェンを併用している被験者では、変化量の最小二乗平均値はプラセボ群に対し、ミロガバリン 15 mg × 2／日群で統計学的に有意な差が認められた（−1.32、$P = 0.022$）が、ミロガバリンの他の投与群では統計学的に有意な差は認められなかった。

20.3.2 副次評価項目

PPS の被験者数（n = 363）は、FAS（n = 446）の 80%以上の被験者数であったため、副次評価項目の解析は、FAS でのみ実施した。

20.3.2.1 レスポンダー率

平均疼痛スコア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。

第 7 週（LOCF）の平均疼痛スコアのレスポンダー率を表 2.7.6.20-5 に示す。

ミロガバリンの各投与群で、第 7 週（LOCF）の 30%レスポンダー率は、プラセボ群より高かったが、いずれも統計学的に有意な差は認められなかった。また、ミロガバリンの各投与群で第 7 週（LOCF）の 50%レスポンダー率は、プラセボ群より高かったが、いずれも統計学的に有意な差は認められなかった。

また、探索的評価項目である 75%レスポンダー率は、第 7 週（LOCF）でミロガバリン 5 mg × 2／日群 6.7%、10 mg × 2／日群 7.5%、15 mg × 2／日群 6.7%であり、プラセボ群（5.7%）より高かったが、プラセボ群に対し、いずれも統計学的に有意な差は認められなかった。

日本でのレスポンダー率は、全体の結果と同様であった。韓国及び台湾でのレスポンダー率は、被験者数が少ないため、全体の結果との差の有無の結論には至らなかった。アセトアミノフェンの併用の有無で、レスポンダー率に特筆すべき差は認められなかった。

表 2.7.6.20-5　第 7 週（LOCF）の 30%及び 50%レスポンダー率（FAS）：日亜 DPNP P2 試験

項目	プラセボ群 (n = 88)	プレガバリン群 (n = 85)	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 = 93)	ミロガバリン 15 mg × 2／日群 (n = 90)
30%レスポンダー率					
被験者数（%）	37（42.0）	38（44.7）	43（47.8）	45（48.4）	46（51.1）
プラセボ群との比較 [a]					
レスポンダー率の差	—	2.7%	5.7%	6.3%	9.1%
95% CI	—	−11.9, 17.1	−8.7, 19.9	−8.0, 20.3	−5.5, 23.1
*P*値 [a]	—	0.7241	0.4421	0.3916	0.2254
プレガバリン群との比較 [b]					
レスポンダー率の差	—	—	3.1%	3.7%	6.4%
95% CI	—	—	−11.5, 17.4	−10.8, 17.9	−8.3, 20.7
*P*値 [b]	—	—	0.6838	0.6229	0.3966
50%レスポンダー率					
被験者数（%）	16（18.2）	16（18.8）	22（24.4）	26（28.0）	19（21.1）
プラセボ群との比較 [a]					
レスポンダー率の差	—	0.6%	6.3%	9.8%	2.9%
95% CI	—	−11.0, 12.3	−5.8, 18.1	−2.6, 21.7	−8.8, 14.6
*P*値 [a]	—	0.9135	0.3080	0.1194	0.6230
プレガバリン群との比較 [b]					
レスポンダー率の差	—	—	5.6%	9.1%	2.3%
95% CI	—	—	−6.7, 17.6	−3.4, 21.2	−9.7, 14.0
*P*値 [b]	—	—	0.3674	0.1517	0.7053

—: 実施せず
ベースラインの平均疼痛スコアは直近 7 日間又は無作為化前までに 7 回測定した疼痛スコアの平均値とした。
a: ミロガバリンの各投与群とプラセボ群の比較、プレガバリン群とプラセボ群の比較には、連続補正しないカイ二乗検定を用いた。
b: ミロガバリンの各投与群とプレガバリン群との比較には、連続補正しないカイ二乗検定を用いた。
95% CI は、連続補正しない Newcombe-Wilson スコア法を用いて、算出した。
Source: 治験総括報告書（5.3.5.1-1）Table 11-5

20.3.2.2　短縮版 McGill 疼痛質問票（SF-MPQ）

SF-MPQ は以下の 3 つのパートから構成され、スコア（高いほど痛みが強い）を被験者自身が評価した。

- 15 の痛み表現語（11 項目の感覚表現語及び 4 項目の感情表現語について 0［まったくない］から 3［強くある］の 4 段階で評価）
- VAS(疼痛強度について 100 mm 長の水平線上で 0 mm[まったく痛みなし]から 100 mm［これ以上の痛みはないくらい痛い］の間で評価)
- 現在の疼痛強度（疼痛強度について 0［まったく痛みなし］から 5［耐え難い痛み］の 6 段階で評価）

第 7 週（LOCF）の SF-MPQ とベースラインからの変化量を表 2.7.6.20-6 に示す。

SF-MPQ 感覚表現語スコアで、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は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。

SF-MPQ 総スコア（感覚表現語と感情表現語の合計スコア）で、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は、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。

SF-MPQ VAS で、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は、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かった。

SF-MPQ 感情表現語スコア及び SF-MPQ 現在の疼痛強度スコアでは、プラセボ群とミロガバリンの各投与群で明らかな違いは認められなかった。

なお、プラセボ群とプレガバリン群で SF-MPQ の各スコアに明らかな違いは認められなかった。

表 2.7.6.20-6　第 7 週（LOCF）の SF-MPQ（FAS）：日亜 DPNP P2 試験（1/3）

項目	プラセボ群 (n = 88)	プレガバリン群 (n = 85)	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 = 93)	ミロガバリン 15 mg × 2／日群 (n = 90)
感覚表現語スコア					
ベースライン					
算術平均値（SD）	9.2（4.82）	10.0（6.07）	9.3（5.85）	9.2（6.03）	9.8（7.24）
第 7 週（LOCF）					
算術平均値（SD）	6.5（5.48）	7.3（6.73）	5.7（5.11）	5.2（5.18）	5.5（5.83）
ベースラインからの変化量					
最小二乗平均値（SE）	−2.7（0.47）	−2.5（0.48）	−3.7（0.46）	−4.1（0.45）	−4.1（0.46）
プラセボ群との比較[a]					
最小二乗平均値の差	—	0.3	−0.9	−1.4	−1.4
95% CI	—	−1.1, 1.6	−2.2, 0.3	−2.7, −0.1	−2.6, −0.1
P 値[a]	—	0.6966	0.1493	0.0353	0.0396
プレガバリン群との比較[b]					
最小二乗平均値の差	—	—	−1.2	−1.6	−1.6
95% CI	—	—	−2.5, 0.1	−2.9, −0.3	−2.9, −0.3
P 値[b]	—	—	0.0689	0.0133	0.0151
感情表現語スコア					
ベースライン					
算術平均値（SD）	2.3（2.29）	2.5（2.60）	2.3（2.33）	2.3（2.54）	2.6（3.01）
第 7 週（LOCF）					
算術平均値（SD）	1.5（2.33）	1.8（2.64）	1.3（2.06）	1.3（2.02）	1.1（1.90）
ベースラインからの変化量					
最小二乗平均値（SE）	−0.8（0.19）	−0.7（0.19）	−1.0（0.19）	−1.1（0.18）	−1.4（0.19）
プラセボ群との比較[a]					
最小二乗平均値の差	—	0.2	−0.2	−0.2	−0.5
95% CI	—	−0.4, 0.7	−0.7, 0.3	−0.7, 0.3	−1.0, 0.0
P 値[a]	—	0.5522	0.4396	0.3913	0.0528
プレガバリン群との比較[b]					
最小二乗平均値の差	—	—	−0.4	−0.4	−0.7
95% CI	—	—	−0.9, 0.2	−0.9, 0.1	−1.2, −0.2
P 値[b]	—	—	0.1730	0.1470	0.0119

表 2.7.6.20-6　第 7 週（LOCF）の SF-MPQ（FAS）：日亜 DPNP P2 試験（2/3）

項目	プラセボ群 (n = 88)	プレガバリン群 (n = 85)	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 = 93)	ミロガバリン 15 mg × 2／日群 (n = 90)
総スコア					
ベースライン					
算術平均値（SD）	11.4（6.69）	12.5（8.20）	11.7（7.76）	11.5（8.08）	12.3（9.92）
第 7 週（LOCF）					
算術平均値（SD）	8.0（7.46）	9.0（9.07）	7.0（6.78）	6.5（6.92）	6.7（7.50）
ベースラインからの変化量					
最小二乗平均値（SE）	−3.6（0.62）	−3.2（0.63）	−4.7（0.62）	−5.2（0.61）	−5.5（0.62）
プラセボ群との比較[a]					
最小二乗平均値の差	—	0.4	−1.2	−1.6	−1.9
95% CI	—	−1.3, 2.2	−2.9, 0.6	−3.3, 0.1	−3.6, −0.2
*P*値[a]	—	0.6431	0.1866	0.0662	0.0313
プレガバリン群との比較[b]					
最小二乗平均値の差	—	—	−1.6	−2.0	−2.3
95% CI	—	—	−3.3, 0.2	−3.7, −0.3	−4.0, −0.6
*P*値[b]	—	—	0.0763	0.0223	0.0094
VAS					
ベースライン					
算術平均値（SD）	61.5（12.13）	63.1（14.34）	60.4（12.03）	61.2（12.22）	62.4（13.47）
第 7 週（LOCF）					
算術平均値（SD）	44.9（20.62）	45.5（22.85）	38.9（21.30）	39.2（18.99）	38.0（21.01）
ベースラインからの変化量					
最小二乗平均値（SE）	−16.7（2.03）	−17.2（2.06）	−21.9（2.01）	−22.1（1.97）	−24.2（2.00）
プラセボ群との比較[a]					
最小二乗平均値の差	—	−0.5	−5.2	−5.4	−7.4
95% CI	—	−6.2, 5.2	−10.8, 0.4	−10.9, 0.2	−13.0, −1.8
*P*値[a]	—	0.8651	0.0691	0.0577	0.0093
プレガバリン群との比較[b]					
最小二乗平均値の差	—	—	−4.7	−4.9	−7.0
95% CI	—	—	−10.4, 1.0	−10.5, 0.7	−12.6, −1.3
*P*値[b]	—	—	0.1033	0.0877	0.0159

表 2.7.6.20-6　第 7 週（LOCF）の SF-MPQ（FAS）：日亜 DPNP P2 試験（3/3）

項目	プラセボ群 (n = 88)	プレガバリン群 (n = 85)	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 = 93)	ミロガバリン 15 mg ×2／日群 (n = 90)
現在の疼痛強度スコア					
ベースライン					
算術平均値（SD）	2.1（0.95）	2.3（0.85）	2.0（0.80）	2.1（0.82）	2.0（0.98）
第 7 週（LOCF）					
算術平均値（SD）	1.5（0.84）	1.6（0.84）	1.4（0.81）	1.5（0.85）	1.4（0.73）
ベースラインからの変化量					
最小二乗平均値（SE）	−0.5（0.08）	−0.5（0.08）	−0.6（0.08）	−0.6（0.08）	−0.7（0.08）
プラセボ群との比較[a]					
最小二乗平均値の差	—	0.0	−0.1	−0.1	−0.1
95% CI	—	−0.2, 0.3	−0.3, 0.1	−0.3, 0.1	−0.3, 0.1
P 値[a]	—	0.8516	0.3624	0.4129	0.2981
プレガバリン群との比較[b]					
最小二乗平均値の差	—	—	−0.1	−0.1	−0.1
95% CI	—	—	−0.4, 0.1	−0.3, 0.1	−0.4, 0.1
P 値[b]	—	—	0.2768	0.3175	0.2240

—: 実施せず
ベースラインのスコアは欠測のない直近のスコア又は無作為化前のスコアとした。
a: 投与群を固定効果、ベースラインのスコアを共変量とした共分散分析モデルを用いて、多重性を調整せずにミロガバリンの各投与群とプラセボ群及びプレガバリン群とプラセボ群の比較を行った。
b: 投与群を固定効果、ベースラインのスコアを共変量とした上記と同様の共分散分析モデルを用いて、多重性を調整せずにミロガバリンの各投与群とプレガバリン群を比較した。
Source: 治験総括報告書（5.3.5.1-1）Table 11-6

20.3.2.3　Modified Brief Pain Inventory（Short Form）（Modified BPI-SF）

Modified BPI-SF は疼痛重症度（24 時間以内の最も強い疼痛、最も弱い疼痛、及び平均の疼痛、並びに現在の疼痛）と機能障害の程度から構成され、疼痛重症度は 11 段階（0［痛くない］から 10［これ以上の痛みは考えられない］）、機能障害の程度は 11 段階（0［支障なし］から 10［完全な支障となった］）で被験者自身が評価した。

第 7 週（LOCF）の modified BPI-SF とベースラインからの変化量を表 2.7.6.20-7 に示す。

第 7 週（LOCF）の modified BPI-SF の各スコアのベースラインからの変化量の平均値は、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。

表 2.7.6.20-7　第 7 週（LOCF）の modified BPI-SF（FAS）：日亜 DPNP P2 試験（1/2）

項目	プラセボ群	プレガバリン群	ミロガバリン		
			5 mg ×2／日群	10 mg ×2／日群	15 mg ×2／日群
	(n = 88)	(n = 85)	(n = 90)	(n = 93)	(n = 90)
24 時間以内の最も強い疼痛スコア					
ベースライン					
算術平均値（SD）	6.4（1.52）	6.6（1.49）	6.2（1.52）	6.3（1.62）	6.5（1.72）
第 7 週（LOCF）					
算術平均値（SD）	4.8（2.11）	5.0（2.25）	4.3（2.11）	4.5（2.18）	4.5（2.06）
ベースラインからの変化量					
最小二乗平均値（SE）	−1.6（0.21）	−1.5（0.21）	−2.0（0.20）	−1.8（0.20）	−1.9（0.20）
プラセボ群との比較[a]					
最小二乗平均値の差	—	0.0	−0.4	−0.3	−0.4
95% CI	—	−0.6, 0.6	−1.0, 0.1	−0.9, 0.3	−1.0, 0.2
P 値[a]	—	0.9506	0.1383	0.3072	0.1875
プレガバリン群との比較[b]					
最小二乗平均値の差	—	—	−0.4	−0.3	−0.4
95% CI	—	—	−1.0, 0.1	−0.9, 0.3	−1.0, 0.2
P 値[b]	—	—	0.1268	0.2837	0.1713
24 時間以内の最も弱い疼痛スコア					
ベースライン					
算術平均値（SD）	3.6（1.80）	3.9（1.86）	3.8（1.80）	3.5（1.73）	3.6（1.98）
第 7 週（LOCF）					
算術平均値（SD）	2.8（2.00）	3.2（2.07）	2.6（2.02）	2.6（1.84）	2.6（1.75）
ベースラインからの変化量					
最小二乗平均値（SE）	−0.8（0.18）	−0.6（0.19）	−1.2（0.18）	−1.0（0.18）	−1.0（0.18）
プラセボ群との比較[a]					
最小二乗平均値の差	—	0.2	−0.4	−0.2	−0.2
95% CI	—	−0.3, 0.7	−0.9, 0.1	−0.7, 0.3	−0.7, 0.3
P 値[a]	—	0.4419	0.1446	0.3811	0.4131
プレガバリン群との比較[b]					
最小二乗平均値の差	—	—	−0.6	−0.4	−0.4
95% CI	—	—	−1.1, −0.1	−0.9, 0.1	−0.9, 0.1
P 値[b]	—	—	0.0266	0.1005	0.1138
24 時間以内の平均の疼痛スコア					
ベースライン					
算術平均値（SD）	5.5（1.34）	5.7（1.35）	5.5（1.40）	5.3（1.57）	5.6（1.31）
第 7 週（LOCF）					
算術平均値（SD）	4.2（1.82）	4.4（1.92）	3.7（1.84）	3.9（1.94）	4.0（1.73）
ベースラインからの変化量					
最小二乗平均値（SE）	−1.3（0.17）	−1.2（0.18）	−1.8（0.17）	−1.5（0.17）	−1.5（0.17）
プラセボ群との比較[a]					
最小二乗平均値の差	—	0.1	−0.5	−0.2	−0.3
95% CI	—	−0.4, 0.6	−1.0, 0.0	−0.7, 0.3	−0.7, 0.2
P 値[a]	—	0.7121	0.0349	0.3748	0.2959
プレガバリン群との比較[b]					
最小二乗平均値の差	—	—	−0.6	−0.3	−0.3
95% CI	—	—	−1.1, −0.1	−0.8, 0.2	−0.8, 0.1
P 値[b]	—	—	0.0140	0.2116	0.1597

表 2.7.6.20-7　第 7 週（LOCF）の modified BPI-SF（FAS）：日亜 DPNP P2 試験（2/2）

項目	プラセボ群	プレガバリン群	ミロガバリン		
			5 mg × 2／日群	10 mg × 2／日群	15 mg × 2／日群
	(n = 88)	(n = 85)	(n = 90)	(n = 93)	(n = 90)
現在の疼痛スコア					
ベースライン					
算術平均値（SD）	5.1（1.61）	5.3（1.72）	5.1（1.74）	5.1（2.03）	5.1（1.93）
第 7 週（LOCF）					
算術平均値（SD）	3.7（2.12）	4.1（2.12）	3.5（2.02）	3.4（2.14）	3.4（2.02）
ベースラインからの変化量					
最小二乗平均値（SE）	−1.4（0.20）	−1.1（0.20）	−1.7（0.20）	−1.7（0.20）	−1.7（0.20）
プラセボ群との比較[a]					
最小二乗平均値の差	—	0.3	−0.2	−0.3	−0.3
95% CI	—	−0.3, 0.9	−0.8, 0.3	−0.8, 0.3	−0.9, 0.2
P 値[a]	—	0.3043	0.3807	0.3042	0.2663
プレガバリン群との比較[b]					
最小二乗平均値の差	—	—	−0.5	−0.6	−0.6
95% CI	—	—	−1.1, 0.0	−1.1, 0.0	−1.2, 0.0
P 値[b]	—	—	0.0576	0.0399	0.0332
疼痛による機能障害スコア					
ベースライン					
算術平均値（SD）	4.05（2.128）	4.16（1.810）	3.46（2.216）	3.44（2.407）	3.80（2.513）
第 7 週（LOCF）					
算術平均値（SD）	2.86（2.347）	2.80（2.006）	2.41（1.923）	2.33（2.201）	2.37（2.055）
ベースラインからの変化量					
最小二乗平均値（SE）	−1.09（0.164）	−1.23（0.167）	−1.16（0.162）	−1.23（0.159）	−1.41（0.163）
プラセボ群との比較[a]					
最小二乗平均値の差	—	−0.14	−0.07	−0.13	−0.32
95% CI	—	−0.59, 0.32	−0.52, 0.39	−0.58, 0.32	−0.77, 0.14
P 値[a]	—	0.5612	0.7675	0.5578	0.1683
プレガバリン群との比較[b]					
最小二乗平均値の差	—	—	0.07	0.00	−0.18
95% CI	—	—	−0.39, 0.53	−0.45, 0.46	−0.64, 0.27
P 値[b]	—	—	0.7727	0.9955	0.4332

—: 実施せず
ベースラインのスコアは欠測のない無作為化時のスコアとした。
a: 投与群を固定効果、ベースラインのスコアを共変量とした共分散分析モデルを用いて、多重性を調整せずにミロガバリンの各投与群とプラセボ群及びプレガバリン群とプラセボ群の比較を行った。
b: 投与群を固定効果、ベースラインのスコアを共変量とした共分散分析モデルを用いて、多重性を調整せずにミロガバリンの各投与群とプレガバリン群を比較した。
Source: 治験総括報告書（5.3.5.1-1）Table 11-7

20.3.2.4　患者の全般的な状態の変化（PGIC）

PGIC は 7 段階（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］）のスコアで、投与終了（第 7 週）／早期中止時に、被験者自身が無作為化前と比較して評価した。

投与終了／早期中止時で「非常に改善した」又は「かなり改善した」を示した被験者の割合は、プラセボ群 25.0%、ミロガバリン 5 mg × 2／日群 32.6%、10 mg × 2／日群 33.0%、15 mg × 2／日群 36.0%、プレガバリン群 23.5%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高かったが、いずれの投与群も統計学的に有意な差は認められなかった。

投与終了／早期中止時で「非常に改善した」、「かなり改善した」、又は「わずかに改善した」を示した被験者の割合は、プラセボ群 67.0%、ミロガバリン 5 mg × 2／日群 80.9%、10 mg × 2／日群 71.4%、15 mg × 2／日群 74.2%、プレガバリン群 72.9%であった。

20.3.2.5　平均睡眠障害スコア

1 日 1 回起床後、朝の治験薬服薬前に、過去 24 時間を振り返って被験者自身が睡眠障害を評価し、11 段階（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］）の睡眠障害スコア（高いほど睡眠障害が重い）から該当する睡眠障害スコアを選択し、電子患者日誌に記録した。毎日測定された睡眠障害スコアの 1 週間の平均値を平均睡眠障害スコアとした。

FAS の第 7 週（LOCF）の平均睡眠障害スコアとベースラインからの変化量を表 2.7.6.20-8 に示す。

第 7 週（LOCF）の平均睡眠障害スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値は、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。また、プラセボ群に対し、15 mg × 2／日群で統計学的に有意な差が認められた（−0.85、$P < 0.001$）。

なお、線形 MMRM による副解析の結果は、LOCF の解析結果と同様であった。

表 2.7.6.20-8　第 7 週（LOCF）の平均睡眠障害スコアとベースラインからの変化量（FAS）：日亜 DPNP P2 試験

項目	プラセボ群 (n = 88)	プレガバリン群 (n = 85)	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 = 93)	ミロガバリン 15 mg × 2／日群 (n = 90)
ベースライン					
算術平均値（SD）	4.25（2.309）	4.15（2.604）	4.02（2.379）	3.93（2.623）	3.99（2.643）
第 7 週（LOCF）					
算術平均値（SD）	3.28（2.251）	3.00（2.383）	2.90（2.060）	2.66（2.274）	2.26（2.118）
ベースラインからの変化量					
最小二乗平均値（SE）	−0.91（0.161）	−1.12（0.164）	−1.14（0.160）	−1.32（0.157）	−1.76（0.160）
プラセボ群との比較 [a]					
最小二乗平均値の差	—	−0.22	−0.23	−0.42	−0.85
95% CI	—	−0.67, 0.24	−0.68, 0.22	−0.86, 0.02	−1.30, −0.41
P値 [a]	—	0.3491	0.3115	0.0632	0.0002
プレガバリン群との比較 [b]					
最小二乗平均値の差	—	—	−0.01	−0.20	−0.64
95% CI	—	—	−0.46, 0.44	−0.65, 0.24	−1.09, −0.19
P値 [b]	—	—	0.9505	0.3701	0.0055

—: 実施せず
ベースラインの平均睡眠障害スコアは直近又は無作為化前までに 7 回測定した疼痛スコアの平均値とした。
a: 投与群を固定効果、ベースラインの平均睡眠障害スコアを共変量とした共分散分析モデルを用いて、多重性を調整せず、ミロガバリンの各投与群とプラセボ群及びプレガバリン群とプラセボ群の比較を行った。
b: 投与群を固定効果、ベースラインの平均睡眠障害スコアを共変量とした共分散分析モデルを用いて、多重性を調整せず、ミロガバリンの各投与群とプレガバリン群を比較した。
Source: 治験総括報告書（5.3.5.1-1）Table 11-9

20.3.2.6　Medical Outcomes Study-Sleep Scale（MOS-Sleep Scale）

MOS-Sleep Scale は、過去 4 週間の睡眠の質に関する以下の 3 つのパート、12 の質問項目から構成されるスコア（0～100）で、被験者自身が評価した。

- 平均入眠時間（1［0～15 分］、2［16～30 分］、3［31～45 分］、4［46～60 分］、5［60 分超］）
- 1 日あたりの平均睡眠時間
- 睡眠障害、いびき、息切れ又は頭痛による途中覚醒、睡眠の充足度、日中の眠気、睡眠問題、及び最適な睡眠について、5 段階（1［いつも］から 5［ぜんぜんない］）で 10 の質問項目

第 7 週（LOCF）の睡眠障害スコアのベースラインからの上昇量の最小二乗平均値（標準誤差）は、プラセボ群 10.562（1.7714）、ミロガバリン 5 mg × 2／日群 9.764（1.7525）、10 mg × 2／日群 13.375（1.7247）、15 mg × 2／日群 19.337（1.7516）、プレガバリン群 11.193（1.8036）であった。睡眠障害スコアの上昇量の最小二乗平均値は、プラセボ群と比較して、ミロガバリン 10 mg × 2／日群及び 15 mg × 2／日群で高く、数値的な改善が認められ、15 mg × 2／日群で統計学的に有意な差が認められた（8.775、$P < 0.001$）。

睡眠の充足度スコアでは、第 7 週（LOCF）のベースラインからの上昇量の最小二乗平均値（標準誤差）は、プラセボ群 5.409（2.3079）、ミロガバリン 5 mg × 2／日群 6.078（2.2840）、10 mg × 2／日群 11.161（2.2462）、15 mg × 2／日群 12.030（2.2823）、プレガバリン群 8.898（2.3480）であった。睡眠の充足度スコアの上昇量の最小二乗平均値は、プラセボ群と比較して、ミロガバリンの各投与群で高く、15 mg × 2／日群で統計学的に有意な差が認められた（6.621、$P = 0.042$）。

日中の眠気スコアでは、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 6.760（1.8702）、ミロガバリン 5 mg × 2／日群 0.772（1.8492）、10 mg × 2／日群 3.547（1.8190）、15 mg × 2／日群−1.298（1.8491）、プレガバリン群−2.578（1.9032）であった。日中の眠気スコアの変化量の最小二乗平均値は、プラセボ群と比較して、ミロガバリンの各投与群で低く、数値的な改善が認められた。

他の MOS-Sleep Scale スコア（いびき、息切れ又は頭痛による途中覚醒、9 項目の睡眠障害指数）について、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は、プラセボ群といずれの投与群で明らかな違いは認められなかった。

睡眠時間スコアは、過去 4 週間の 1 日あたりの平均睡眠時間から 2 段階（0［1 日の睡眠時間が 7 時間未満又は 9 時間超］、1［1 日の睡眠時間が 7 時間以上 9 時間以下］）で評価した。第 7 週（LOCF）で、スコアが 1 の被験者の割合は、プラセボ群 39.8%、ミロガバリン 5 mg × 2／日群 30.0%、10 mg × 2／日群 35.5%、15 mg × 2／日群 37.8%、プレガバリン群 43.5%であり、プラセボ群といずれの投与群で明らかな違いは認められなかった。

20.3.2.7　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 段階でスコアが上昇するほど症状が強い）から構成され、被験者自身が評価した。

抑うつスコアでは、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−0.2（0.29）、ミロガバリン 5 mg × 2／日群−0.5（0.29）、10 mg × 2／日群−0.6（0.28）、15 mg × 2／日群−1.0（0.29）、プレガバリン群−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が、いずれの投与群でも統計学的に有意な差は認められなかった。

不安スコアでは、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 0.0（0.29）、ミロガバリン 5 mg × 2／日群−1.0（0.28）、10 mg × 2／日群−0.8（0.28）、15 mg × 2／日群−1.7（0.28）、プレガバリン群−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。変化量の最小二乗平均値は、プラセボ群に対し、ミロガバリンの各投与群で統計学的に有意な差が認められた（5 mg × 2／日群［−1.0、$P = 0.015$］、10 mg × 2／日群［−0.9、$P = 0.031$］、15 mg × 2／日群［−1.7、$P < 0.001$］）。

20.3.2.8　36-item Short-Form Health Survey（SF-36）

SF-36 は、被験者の QOL を評価する質問票で、8 つの下位尺度（身体機能［10 項目 3 段階］、日常役割機能［身体］［4 項目 5 段階］、体の痛み［1 項目 6 段階及び 1 項目 5 段階］、全体的健康感［5 項目 5 段階］、活力［4 項目 5 段階］、社会生活機能［2 項目 5 段階］、日常役割機能［精神］［3 項目 5 段階］、心の健康［5 項目 5 段階］）で構成され、被験者自身が評価した。

日常役割機能（身体）スコアでは、第 7 週（LOCF）のベースラインからの上昇量の最小二乗平均値は、プラセボ群 2.3（1.95）、ミロガバリン 5 mg × 2／日群 7.1（1.92）、10 mg × 2／日群 3.2（1.89）、15 mg × 2／日群 9.6（1.92）、プレガバリン群 2.5（1.98）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高く、数値的な改善が認められた。上昇量の最小二乗平均値は、プラセボ群に対し、ミロガバリン 15 mg × 2／日群で統計学的に有意な差が認められた（7.3、$P = 0.008$）。

活力スコアでは、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 2.2（1.30）、ミロガバリン 5 mg × 2／日群−2.1（1.29）、10 mg × 2／日群 0.9（1.27）、15 mg × 2／日群 0.9（1.29）、プレガバリン群 0.2（1.33）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く、プラセボ群で数値的な改善が認められた。

社会生活機能スコアでは、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 1.1（1.09）、ミロガバリン 5 mg × 2／日群−2.4（1.07）、10 mg × 2／日群 1.5（1.06）、15 mg × 2／日群 0.7（1.07）、プレガバリン群 0.2（1.10）であり、プラセボ群と比較して、ミロガバリン 5 mg × 2／日群及び 15 mg × 2／日群で低く、10 mg × 2／日群で高かった。これらの数値は、ミロガバリン 5 mg × 2／日群及び 15 mg × 2／日群と比較して、プラセボ群で数値的な改善が認められ、またプラセボ群と比較して、ミロガバリン 10 mg × 2

／日群で数値的な改善が認められたことを示した。

日常役割機能（精神）スコアでは、第7週（LOCF）のベースラインからの上昇量の最小二乗平均値（標準誤差）は、プラセボ群 1.5（1.92）、ミロガバリン 5 mg × 2／日群 5.2（1.90）、10 mg × 2／日群 2.4（1.87）、15 mg × 2／日群 6.8（1.90）、プレガバリン群 5.5（1.96）であり、プラセボ群と比較して、ミロガバリン各投与群で高く、数値的な改善が認められた。上昇量の最小二乗平均値は、プラセボ群に対し、ミロガバリン 15 mg × 2／日群で統計学的に有意な差が認められた（5.3、P= 0.049）。

心の健康スコアでは、第7週（LOCF）のベースラインからの上昇量の最小二乗平均値（標準誤差）は、プラセボ群 0.6（1.17）、ミロガバリン 5 mg × 2／日群 0.3（1.15）、10 mg × 2／日群 4.1（1.14）、15 mg × 2／日群 2.3（1.16）、プレガバリン群 1.9（1.19）であり、プラセボ群と比較し、ミロガバリン 10 mg × 2／日群及び 15 mg × 2／日群で高く、数値的な改善が認められた。

SF-36 の他のパラメータ（身体機能、体の痛み、及び全体的健康感）はすべて、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は、プラセボ群に対し、いずれの投与群でも統計学的に有意な差は認められなかった。

20.3.2.9　自覚症状に対する印象

自覚症状は、足の「疼痛」、「しびれ」、及び「異常感覚」について4段階（1［改善した］、2［変化なし］、3［悪化した］、4［症状なし］）で、無作為化前と比較し、被験者自身が評価した。

投与終了／早期中止時の疼痛（しびれを除く）が「改善した」と評価した被験者の割合は、プラセボ群 44.3%、ミロガバリン 5 mg × 2／日群 52.8%、10 mg × 2／日群 58.2%、15 mg × 2／日群 52.8%、プレガバリン群 49.4%であった。

しびれでは、「改善した」と評価した被験者の割合は、プラセボ群 50.0%、ミロガバリン 5 mg × 2／日群 59.6%、10 mg × 2／日群 57.1%、15 mg × 2／日群 57.3%、プレガバリン群 48.2%であった。

異常感覚では、「改善した」と評価した被験者の割合は、プラセボ群 34.1%、ミロガバリン 5 mg × 2／日群 42.7%、10 mg × 2／日群 37.4%、15 mg × 2／日群 36.0%、プレガバリン群 38.8%であった。

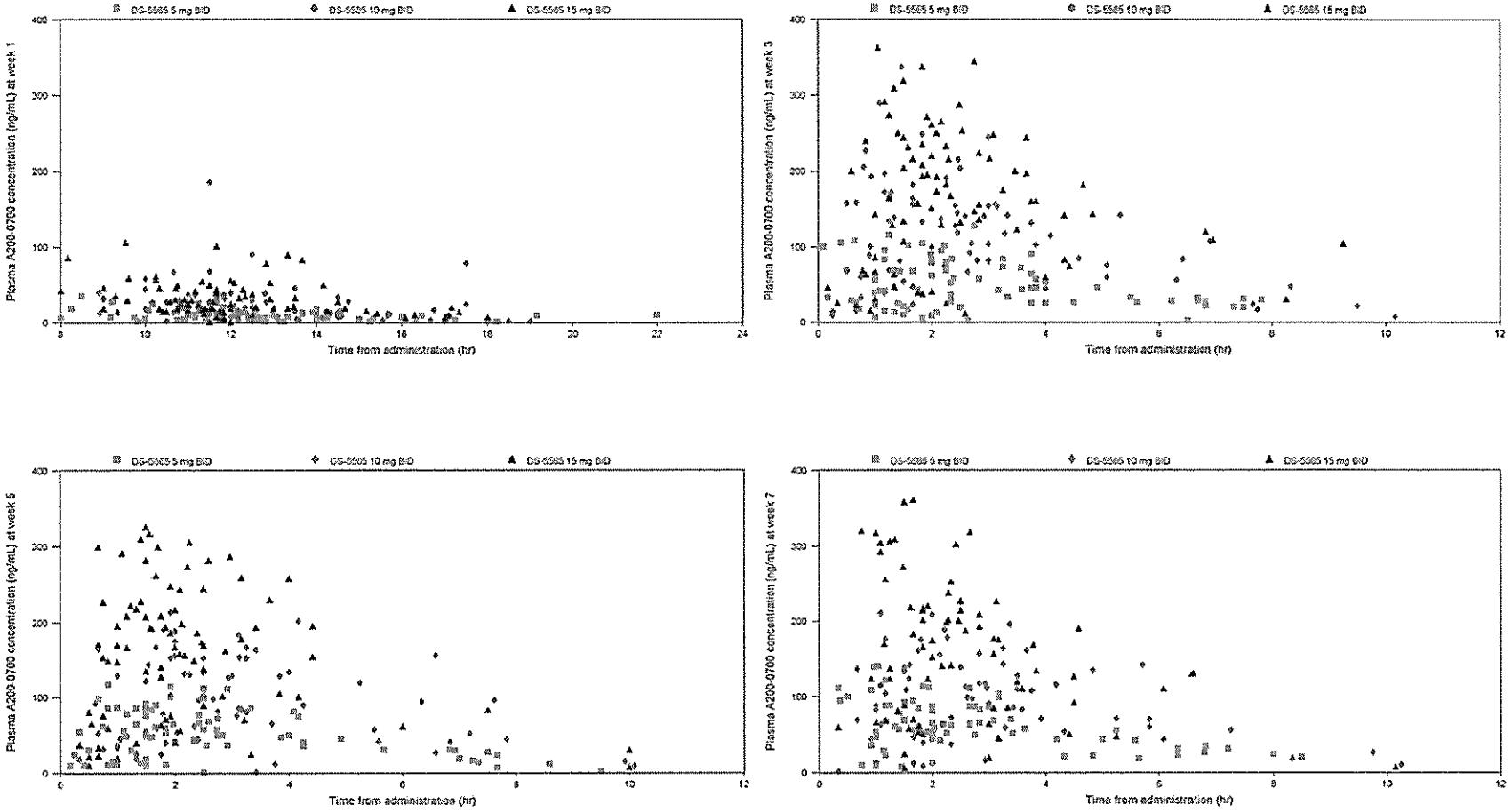
これらの自覚症状に対する印象で、改善した被験者の割合は、プラセボ群に対し、いずれの投与群でも統計学的に有意な差は認められなかった。

20.4 薬物動態の結果

血漿中ミロガバリン濃度の要約を図 2.7.6.20-2 に示す。

すべてのミロガバリン群で、血漿中ミロガバリン濃度は第1週（漸増期終了時）から第3週（固定用量期）まで上昇し、その後ほとんど一定濃度で推移した。各週で、血漿中ミロガバリン濃度は投与量の増加に伴い上昇した。

図 2.7.6.20-2　第 1、3、5、及び 7 週の血漿中ミロガバリン濃度: 日亜 DPNP P2 試験



Source: 治験総括報告書（5.3.5.1-1）Figure 15.2-37

20.5 安全性の結果

20.5.1 有害事象・副作用の分析

20.5.1.1 有害事象発現状況

20.5.1.1.1 有害事象発現率

いずれかの投与群で発現率が 5%以上の有害事象の発現状況を表 2.7.6.20-9 に示す。

有害事象の発現率は、プラセボ群 53.4%(47/88)、ミロガバリン 5 mg × 2／日群 48.9%(44/90)、10 mg × 2／日群 63.4%(59/93)、15 mg × 2／日群 73.3%(66/90)、プレガバリン群 58.1%(50/86)であった。ミロガバリンの投与量の増加に伴い、有害事象の発現率は上昇した。

ミロガバリンのいずれかの投与群で 5%以上の発現率を示した有害事象のうち、傾眠、浮動性めまい、及び体重増加は、ミロガバリンの投与量の増加に伴い、発現率が上昇した。

表 2.7.6.20-9 有害事象発現状況（いずれかの投与群で発現率 5%以上）：
日亜 DPNP P2 試験

対象集団		プラセボ群	プレガバリン群	ミロガバリン		
				5 mg × 2／日群	10 mg × 2／日群	15 mg × 2／日群
評価被験者数		88	86	90	93	90
発現被験者数（%）		47（53.4）	50（58.1）	44（48.9）	59（63.4）	66（73.3）
器官別大分類	基本語	発現被験者数（%）				
感染症および寄生虫症	鼻咽頭炎	3（3.4）	2（2.3）	7（7.8）	13（14.0）	3（3.3）
神経系障害	傾眠	5（5.7）	12（14.0）	8（8.9）	13（14.0）	19（21.1）
	浮動性めまい	3（3.4）	9（10.5）	5（5.6）	10（10.8）	15（16.7）
	頭痛	2（2.3）	5（5.8）	2（2.2）	4（4.3）	3（3.3）
胃腸障害	嘔吐	1（1.1）	5（5.8）	1（1.1）	3（3.2）	2（2.2）
一般・全身障害および投与部位の状態	末梢性浮腫	1（1.1）	5（5.8）	3（3.3）	3（3.2）	7（7.8）
	歩行障害	1（1.1）	4（4.7）	1（1.1）	7（7.5）	2（2.2）
臨床検査	体重増加	0	2（2.3）	1（1.1）	2（2.2）	5（5.6）

同一被験者に同一事象が複数回発現した場合は、1 とカウントした。
MedDRA/J V16.0
Source: 治験総括報告書（5.3.5.1-1）Table 12-3

20.5.1.1.2 重症度別の有害事象発現率

ほとんどの有害事象は、軽度又は中等度であった。重度の有害事象の発現率は、プラセボ群 1.1%（1/88）、ミロガバリン 10 mg × 2／日群 4.3%（4/93）、プレガバリン群 1.2%（1/86）であり、ミロガバリン 5 mg × 2／日群及び 15 mg × 2／日群では、重度の有害事象は認められなかった。

ミロガバリン 10 mg × 2／日群では、重度の有害事象として、糖尿病、自殺既遂、浮動性めまい、回転性めまい、及び嘔吐が、それぞれ 1 名で認められた。

20.5.1.2 副作用発現状況

20.5.1.2.1 副作用発現率

いずれかの投与群で発現率が 5%以上の副作用の発現状況を表 2.7.6.20-10 に示す。

副作用の発現率は、プラセボ群 15.9%(14/88)、ミロガバリン 5 mg × 2／日群 17.8%(16/90)、10 mg × 2／日群 30.1%(28/93)、15 mg × 2／日群 47.8%(43/90)、プレガバリン群 36.0%(31/86)であった。ミロガバリンの投与量の増加に伴い、副作用の発現率は上昇した。

ミロガバリンのいずれかの投与群で 5%以上の発現率を示した副作用のうち、傾眠及び浮動性めまいは、ミロガバリンの投与量の増加に伴い、発現率が上昇した。

表 2.7.6.20-10　副作用発現状況（いずれかの投与群で発現率 5%以上）：
日亜 DPNP P2 試験

対象集団		プラセボ群	プレガバリン群	ミロガバリン		
				5 mg × 2／日群	10 mg × 2／日群	15 mg × 2／日群
評価被験者数		88	86	90	93	90
発現被験者数（%）		14（15.9）	31（36.0）	16（17.8）	28（30.1）	43（47.8）
器官別大分類	基本語	発現被験者数（%）				
神経系障害	傾眠	5（5.7）	12（14.0）	8（8.9）	12（12.9）	19（21.1）
	浮動性めまい	2（2.3）	9（10.5）	4（4.4）	10（10.8）	15（16.7）
一般・全身障害および投与部位の状態	歩行障害	0	3（3.5）	1（1.1）	7（7.5）	2（2.2）
	末梢性浮腫	0	2（2.3）	2（2.2）	2（2.2）	5（5.6）

同一被験者に同一事象が複数回発現した場合は、1 とカウントした。
MedDRA/J V16.0
Source: 治験総括報告書（5.3.5.1-1）Table 15.3.1-15

20.5.1.2.2　重症度別の副作用発現率

重度の副作用はミロガバリン 10 mg × 2／日群の 2 名に発現し、浮動性めまいが 1 名に、回転性めまい及び嘔吐が同一の 1 名に認められた。

20.5.1.3　死亡

本試験に参加した被験者のうち 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 名で最終投与日の翌日に、ミロガバリン 5 mg × 2／日群の 1 名で後観察期終了後（治験薬投与終了 18 日後）に認められた。いずれも治験薬と関連なしと判定された。後観察期終了後の自殺既遂は有害事象として扱わなかった。

試験期間中に発現したミロガバリン 10 mg × 2／日群の 1 名の死亡の詳細は 2.7.6-別添に示す。

20.5.1.4　重篤な有害事象

すべての重篤な有害事象一覧を表 2.7.6.20-11 に示す。ミロガバリン群で発現した重篤な有害事象の詳細は 2.7.6-別添に示す。

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）、プレガバリン群 2.3%（2/86）であった。重篤な有害事象のうち、ミロガバリン 15 mg × 2／日群の認知障害は、治験薬と関連ありと判定された。その他の重篤な有害事象は治験薬と関連なしと判定された。

表 2.7.6.20-11　重篤な有害事象一覧: 日亜 DPNP P2 試験

投与群	被験者番号	年齢／性別	基本語	発現日／消失日（Day）	重症度	治験薬の処置	他の処置	因果関係	転帰
プラセボ群	[redacted]	75 歳／男性	尿路感染	38／42	中等度	中断	入院又は入院延長	関連なし	回復
	[redacted]	57 歳／男性	熱傷[a]	6／49	中等度	なし	治療を要する	関連なし	未回復
			熱傷[a]	49／–	軽度	なし	なし	関連なし	未回復
	[redacted]	71 歳／男性	リンパ節転移	52／–	重度	なし	治療を要する	関連なし	未回復
プレガバリン群	[redacted]	78 歳／男性	肺炎	6／22	中等度	なし	入院又は入院延長	関連なし	回復
			脳幹梗塞	30／93	中等度	なし	入院又は入院延長	関連なし	回復
	[redacted]	47 歳／男性	骨髄炎	49／–	重度	なし	入院又は入院延長	関連なし	未回復
ミロガバリン 5 mg × 2／日群[b]	[redacted]	56 歳／男性	硝子体出血	55／59	中等度	なし	入院又は入院延長	関連なし	回復
ミロガバリン 10 mg × 2／日群	[redacted]	62 歳／女性	胃腸炎	58／66	中等度	なし	治療を要する	関連なし	回復
	[redacted]	45 歳／男性	糖尿病網膜症	9／36	中等度	試験中止	なし	関連なし	回復
	006*	53 歳／男性	自殺既遂	37／–	重度	なし	なし	関連なし	死亡
	[redacted]	73 歳／女性	肺炎	19／26	中等度	なし	入院又は入院延長	関連なし	回復
ミロガバリン 15 mg × 2／日群	[redacted]	80 歳／男性	認知障害	61／92	中等度	なし	なし	関連あり	回復
	[redacted]	72 歳／女性	気管支炎	57／66	中等度	なし	入院又は入院延長	関連なし	回復

a: 被験者番号 [redacted] は、投与 6 日目（Day 6）～投与 49 日目（Day 49）の期間、熱傷を発現した。本事象は重症度が変更となったため、件数としては 2 件となった。
b: ミロガバリン 5 mg × 2／日群の被験者番号 007*（61 歳男性）は、治験薬投与終了 18 日後に自殺既遂のため死亡した。本事象は試験期間中の事象ではないため、本表には含まれず、治験薬と関連なしと判定された。
MedDRA/J V.16.0
Source: 治験総括報告書（5.3.5.1-1）Table 12-4

20.5.1.5　重要な有害事象

中止に至った有害事象の詳細は 5.3.5.1-1 の 15.3.3 項に示す。

中止に至った有害事象の発現率は、プラセボ群 1.1%（1/88）、ミロガバリン 5 mg × 2／日群 1.1%（1/90）、10 mg × 2／日群 8.6%（8/93）、15 mg × 2／日群 12.2%（11/90）、プレガバリン群 8.1%（7/86）であった。ミロガバリン群で 2 名以上の被験者に発現した中止に至った有害事象は、浮動性めまい、傾眠、及び歩行障害であった。

本試験では、めまい関連事象（浮動性めまい、起立性めまい、及び回転性めまい）、傾眠、及び浮腫関連事象（顔面浮腫、全身浮腫、浮腫、及び末梢性浮腫）を他の重要な有害事象とした。

他の重要な有害事象の発現率は、プラセボ群 10.2%（9/88）、ミロガバリン 5 mg × 2／日群 11.1%（10/90）、10 mg × 2／日群 24.7%（23/93）、15 mg × 2／日群 44.4%（40/90）、プレガバリン群 25.6%（22/86）であった。ミロガバリンの投与量の増加に伴い、他の重要な有害事象

＊新薬承認情報提供時に置換

の発現率は上昇した。他の重要な有害事象はいずれも非重篤であった。

めまい関連事象の発現率は、プラセボ群 3.4%（3/88）、ミロガバリン 5 mg × 2／日群 5.6%（5/90）、10 mg × 2／日群 11.8%（11/93）、15 mg × 2／日群 20.0%（18/90）、プレガバリン群 11.6%（10/86）であった。

傾眠の発現率は、プラセボ群 5.7%（5/88）、ミロガバリン 5 mg × 2／日群 8.9%（8/90）、10 mg × 2／日群 14.0%（13/93）、15 mg × 2／日群 21.1%（19/90）、プレガバリン群 14.0%（12/86）であった。

浮腫関連事象の発現率は、プラセボ群 1.1%（1/88）、ミロガバリン 5 mg × 2／日群 3.3%（3/90）、10 mg × 2／日群 5.4%（5/93）、15 mg × 2／日群 10.0%（9/90）、プレガバリン群 7.0%（6/86）であった。

20.5.2 臨床検査値

血液学的検査値及び血液生化学検査値の推移、並びに尿検査の異常値に投与群間で特筆すべき差は認められなかった。

20.5.3 バイタルサイン

仰臥位血圧、立位血圧、及び脈拍数に投与群間で特筆すべき差はなかった。

20.5.4 心電図

ミロガバリン 15 mg × 2／日群の 1 名で、治験薬投与終了時に軽度で一過性の心房細動が臨床的に有意な異常として認められた。当該事象は異常が認められた翌日に消失した。

20.5.5 身体所見

ミロガバリン群及びプレガバリン群で、治験薬投与終了時の体重にベースラインからの増加が認められた。ベースラインからの体重の変化量の平均値は、プラセボ群 0.21 kg、ミロガバリン 5 mg × 2／日群 0.90 kg、10 mg × 2／日群 1.41 kg、15 mg × 2／日群 1.91 kg、プレガバリン群 1.36 kg であり、ミロガバリン群及びプレガバリン群の体重の増加量はプラセボ群より大きかった。

20.5.6 浮腫

投与終了／早期終了時に、ミロガバリン群及びプレガバリン群で、下肢浮腫の発現率がプラセボ群より高かった。下肢以外の部位の浮腫に特筆すべき差は認められなかった。ベースライン時には下肢に浮腫が認められなかったものの、投与終了／早期終了時に下肢に浮腫が認められた被験者は、ミロガバリン 5 mg × 2／日群の 3 名、10 mg × 2／日群の 4 名、15 mg × 2／日群の 7 名、及びプレガバリン群の 5 名であった。

20.5.7 Columbia-Suicide Severity Rating Scale

投与終了／早期終了時に、ミロガバリン 10 mg × 2／日群の 2 名及びプレガバリン群の 1 名で C-SSRS の自殺念慮の質問に対する回答が 1 つ以上「はい」となった。自殺既遂が認められた 2 名では、スクリーニング時の C-SSRS の質問に対する回答はいずれも「いいえ」であった。

20.5.8 神経学的検査及び眼科検査

神経学的検査又は眼科検査で、いずれの投与群でも投与終了／早期終了時にベースラインからの特筆すべき違いは認められなかった。

20.6 結論

- 糖尿病性末梢神経障害性疼痛を有する患者にミロガバリン 1 回 5 mg、10 mg、又は 15 mg を 1 日 2 回 7 週間（1 週間の漸増期を含む）投与したとき、統計学的に有意ではなかったものの、平均疼痛スコアはプラセボ群より改善した。ミロガバリンの投与群間で平均疼痛スコアの改善に特筆すべき差は認められなかった。
- 副次評価項目である SF-MPQ 感覚表現語スコア及び VAS、並びに睡眠障害スコアで、プラセボ群と比較し、ミロガバリンの投与量に応じた効果が示唆された。
- 糖尿病性末梢神経障害性疼痛を有する患者にミロガバリン 1 回 5 mg、10 mg、又は 15 mg を 1 日 2 回投与したときの忍容性は良好であった。

21. DS-5565 第 III 相試験—アジアにおける糖尿病性末梢神経障害性疼痛患者を対象にした 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（二重盲検期）—

……資料番号 5.3.5.1-2

21.1 試験方法

表 2.7.6.21-1 に二重盲検期の試験方法の概略を示す。

表 2.7.6.21-1　試験方法の概略: 日亜 DPNP P3 試験（DB 期）(1/5)

試験の目的	主要目的: • 糖尿病性末梢神経障害性疼痛を有するアジア人患者にミロガバリン 10 又は 15 mg を 1 日 2 回投与したときの第 14 週の平均疼痛スコアのベースラインからの変化量をプラセボ群と比較する。 副次目的: 1) 糖尿病性末梢神経障害性疼痛を有するアジア人患者にミロガバリン 15 mg を 1 日 1 回投与したときの第 14 週の平均疼痛スコアのベースラインからの変化量をプラセボ群と比較する。 2) 第 14 週の平均疼痛スコア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（30%及び 50%レスポンダー率）を投与群別にプラセボ群と比較する。 3) 短縮版 McGill 疼痛質問票（Short-form McGill Pain Questionnaire: SF-MPQ）（感覚表現語、感情表現語からなる下位尺度、視覚的アナログ尺度［visual analog scale: VAS］、現在の疼痛強度を含む）及び modified Brief Pain Inventory (Short Form)（BPI-SF）（疼痛重症度と機能障害の程度を含む）等の疼痛質問票を用いてミロガバリンの効果を評価する。 4) 生活の質（quality of life: QOL）、気分、睡眠、患者の疼痛に対する印象、及び症状に対するミロガバリンの効果を評価する。 5) 血漿中ミロガバリン濃度を評価する。 6) 有害事象の発現率、有害事象による投与中止、身体所見の変化等に基づいて、ミロガバリンの安全性及び忍容性を評価する。
治験責任医師名 実施医療機関	日本: [redacted]、他 154 施設 韓国: [redacted]、他 34 施設 台湾: [redacted]、他 15 施設 マレーシア: [redacted]、他 6 施設
試験実施期間	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の登録日）～[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最終被験者の最終観察日）
選択基準・除外基準	1. 選択基準 1) 同意取得時の年齢が 20 歳以上の患者 2) 試験参加に対して文書同意が得られ、本試験の手順を理解でき、電子患者日記及び質問票を適切にすべて回答できる患者 3) スクリーニング時に 1 型又は 2 型糖尿病である患者 4) スクリーニング時に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患者 5) スクリーニング時に SF-MPQ の VAS が 40 mm 以上の患者 6) 無作為化時に SF-MPQ の VAS が 40 mm 以上、かつ、電子患者日記の疼痛スコアが直近 7 日間のうち 4 日以上記載があり平均疼痛スコアが 4 以上の患者

表 2.7.6.21-1　試験方法の概略: 日亜 DPNP P3 試験（DB 期）（2/5）

選択基準・除外基準（つづき）	2. 除外基準 1) スクリーニング時に SF-MPQ の VAS が 90 mm 以上の患者 2) 無作為化時に 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 3) スクリーニング時に HbA1c が 10.0%を超える患者 4) スクリーニング時又は無作為化時に血糖コントロールが安定しておらず、試験期間中、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 5) スクリーニング時又は無作為化時に糖尿病性末梢神経障害に関連しない他の重度の疼痛を有し、糖尿病性末梢神経障害性疼痛の評価に影響すると判断される患者 6) スクリーニング時又は無作為化時に糖尿病性末梢神経障害に関連しない神経疾患を有し、糖尿病性末梢神経障害性疼痛の評価に影響すると判断される患者 7) スクリーニング時又は無作為化時に重大な精神障害を有する患者 8) スクリーニング前又は無作為化前に足指以外の下肢の部位を切断した患者 9) スクリーニングまでの 7 日以内に併用禁止薬を使用した患者又はスクリーニングまでの 30 日以内に併用制限薬を変更した患者 10) 糖尿病性末梢神経障害性疼痛の評価に影響すると判断される皮膚状態を有する患者 11) 過去にプレガバリン 300 mg／日以上又はガバペンチン 1200 mg／日以上を投与し、無効と判定された患者 12) スクリーニング時にクレアチニンクリアランス（Cockcroft-Gault 式を用いる）が 60 mL/min 未満の患者 13) スクリーニングまでの 2 年以内に、基底細胞癌以外の悪性腫瘍の既往歴を有する患者 14) スクリーニングまでの 12 ヵ月以内に臨床的に重要で不安定な神経学的疾患、眼疾患、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（重度の低血圧、コントロール不良の心不整脈、心筋梗塞等）を有する患者 15) スクリーニング時の心電図で臨床的に重要な所見が認められた患者 16) 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、又はヒト免疫不全ウイルス（human immunodeficiency virus: HIV）感染症を有する患者 17) B 型肝炎表面（hepatitis B surface: HBs）抗原又は C 型肝炎ウイルス（hepatitis C virus: HCV）抗体が陽性と判定されたことがある患者 18) 妊娠中又は妊娠している可能性のある患者、授乳中の患者、試験期間中又は投与終了 4 週間後まで医学的に信頼できる手段で避妊を講じることができない患者 19) プレガバリン又はガバペンチンに対して過敏症を有する患者 20) 現在、他の試験に参加している患者又は同意取得までの 30 日以内に他の試験に参加した患者 21) 過去にミロガバリンの試験に参加し、治験薬の投与を受けた患者 22) スクリーニングまでの 1 年以内に、不法薬物又はアルコールの乱用歴のある患者 23) スクリーニング又は無作為化時にコロンビア自殺評価スケール（Columbia-Suicide Severity Rating Scale: C-SSRS）のいずれかの項目で、過去 12 ヵ月以内の事象について「はい」と回答した患者 24) 非可逆的な網膜変性を起こす可能性のある薬剤の服薬歴のある患者

表 2.7.6.21-1　試験方法の概略: 日亜 DPNP P3 試験（DB 期）（3/5）

選択基準・除外基準（つづき）	25) スクリーニング時に、臨床検査値が定められた基準に該当する患者（下表）		
	血液学的検査	ヘモグロビン	< 10 g/dL（女性） < 12 g/dL（男性）
		ヘマトクリット	< 32%（女性） < 35%（男性）
		血小板数	< 100,000/mm^3
		白血球数	< 2500/mm^3
		好中球数	< 1500/mm^3
	血液生化学検査	AST（GOT）	> 2.0 × 基準値上限
		ALT（GPT）	> 2.0 × 基準値上限
		ALP	> 1.5 × 基準値上限
		総ビリルビン	> 1.2[a] × 基準値上限
		BUN	> 1.5 × 基準値上限
		CK（CPK）	> 3.0 × 基準値上限
		クレアチニン	> 1.6 mg/dL (> 141.4 mol/L)
	a: 総ビリルビンが基準値上限の1.2倍を超える患者は、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登録可とした。		
	26) その他、治験責任医師又は治験分担医師が試験対象として不適当と判断した患者		
	27) スクリーニング時に精神疾患簡易構造化面接法（Mini-international Neuropsychiatric Interview: 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」と回答した患者、又は Module B の B1b、B3 から B11c、B13、B14 に 1 つでも「はい」と回答した患者		
試験デザイン	国際共同、プラセボ対照、無作為化、二重盲検、並行群間試験		

被験者数

	プラセボ群	ミロガバリン		
		15 mg × 1／日群	10 mg × 2／日群	15 mg × 2／日群
無作為化した被験者	334	166	168	166
完了被験者	309	154	150	142
中止被験者	25	12	18	24
有害事象	7	4	3	10
死亡	0	0	2	0
追跡不能	1	0	0	0
実施計画書不遵守	4	2	4	3
同意撤回	9	5	7	10
その他	4	1	2	1
解析対象被験者				
無作為化	334	166	168	166
安全性	330	164	165	165
mITT	330	164	165	165
PPS	297	149	146	140
薬物動態	—	161	162	161

mITT: modified intent-to-treat、PPS: 治験実施計画書に適合した集団（per protocol set）
韓国の 1 施設で登録された 20 名の被験者は同意取得に関する GCP 違反のため、すべての解析対象集団から除外し、本表には含まれない。

治験薬	ミロガバリン 5 mg 錠（ロット番号 D5565F2H14T01） ミロガバリン 10 mg 錠（ロット番号 D5565F3H13T01、CN15018S02） ミロガバリン 15 mg 錠（ロット番号 D5565F1H14T03、D5565F1H14T04） ミロガバリン 5 mg 錠に対応するプラセボ錠（ロット番号 D5565F1H13T09） ミロガバリン 10 mg 錠及び 15 mg 錠に対応するプラセボ錠（ロット番号 D5565F1H13T08、D5565F1H13T15）

表 2.7.6.21-1　試験方法の概略: 日亜 DPNP P3 試験（DB 期）（4/5）

用法・用量 投与期間	投与期間は 14 週間とし、漸増期 1～2 週間及び固定用量期 12～13 週間とした。 固定用量期の 1 日用量は、15 mg（15 mg 1 日 1 回）、20 mg（10 mg 1 日 2 回）、又は 30 mg（15 mg 1 日 2 回）とし、10 mg 錠、15 mg 錠、又は対応するプラセボ錠を 1 日 2 回、朝と就寝前に経口投与した。 漸増期での用法・用量は以下のとおりとした。 • 15 mg × 1／日群: 最初の 1 週間は 5 mg（5 mg 1 日 1 回）、次の 1 週間は 10 mg（10 mg 1 日 1 回）を投与 • 10 mg × 2／日群: 最初の 1 週間は 10 mg（5 mg 1 日 2 回）を投与 • 15 mg × 2／日群: 最初の 1 週間は 10 mg（5 mg 1 日 2 回）、次の 1 週間は 20 mg（10 mg 1 日 2 回）を投与

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
プラセボ群	—	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	—
ミロガバリン														
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	—

単位: mg

評価項目	1)　有効性 i) 主要評価項目: • 電子患者日記に記載された疼痛スコアから算出する 7 日間の平均疼痛スコアのベースラインから第 14 週までの変化量 ii) 副次評価項目: • 30%及び 50%レスポンダー率 • SF-MPQ のベースラインからの変化量 • Modified BPI-SF（疼痛重症度及び機能障害）のスコアのベースラインからの変化量 • 患者の全般的な状態の変化（patient global impression of change: PGIC） • 平均睡眠障害スコアのベースラインからの変化量 • Medical Outcomes Study-Sleep Scale（MOS-Sleep Scale）のベースラインからの変化量 • Hospital Anxiety and Depression Scale（HADS）のベースラインからの変化量 • 36-item short form health survey（SF-36）を用いた QOL のベースラインからの変化量 • 患者の自覚症状に対する印象 2)　薬物動態 • 血漿中ミロガバリン濃度 3)　安全性 • 有害事象、臨床検査、バイタルサイン、12 誘導心電図、身体所見（体重、浮腫）、神経学的検査、C-SSRS、HADS、眼科検査
評価スケジュール	表 2.7.6.21-2 参照

表 2.7.6.21-1　試験方法の概略: 日亜 DPNP P3 試験（DB 期）（5/5）

統計解析手法	1)	有効性の主解析 mITT 解析対象集団を対象に、第 14 週の平均疼痛スコアのベースラインからの平均変化量について、多重代入（multiple imputation: MI）法と反復測定データに対する線形混合モデル（mixed effect model for repeated measurement: MMRM）を用いて、ミロガバリンの各投与群とプラセボ群を比較した。 平均疼痛スコア及びベースラインからの変化量について、投与群ごと、週ごとに要約統計量を求めた。主解析の週ごとの平均疼痛スコアの欠測値は、missing not at random（MNAR）メカニズムの仮定の下、シフトパラメータを伴う pattern mixture 法を用いた nonfuture dependence モデルに基づき欠測値を補完した。補完後の完全データセットを MMRM で解析し、Rubin の方法により解析結果を併合した。Pattern mixture model（PMM）では、中止理由が有害事象、効果不十分、その他によってそれぞれ 1.0、1.0、0.5 のシフトパラメータを設定した。 有効性の主解析の多重比較では、gate-keeping 法により第一種の過誤を 0.05 以下に調整した。
	2)	有効性の感度解析 • 異なるシフトパラメータに基づく上記解析 • プラセボ MI 法 • 観察データのみを用いた MMRM • 共分散分析（baseline observation carried forward［BOCF 法］） • 共分散分析（最終観察値による欠測値の補完［last observation carried forward: LOCF］法） • PPS を用いたシフトパラメータを（1.0, 1.0, 0.5）とする上記の主解析
	3)	30%及び 50%レスポンダー率（有効性の副次評価項目）の解析 ロジスティック回帰分析を用いてミロガバリンの各投与群とプラセボ群とを比較した。Continuous responder 解析として、平均疼痛スコアのベースラインからの低下に関する累積分布を示した。

表 2.7.6.21-2　評価スケジュール: 日亜 DPNP P3 試験（DB 期）

	スクリーニング	無作為化	治療期							投与終了	後観察[a]	早期中止
Visit	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	
Week	−1	0	1	2	4	6	8	10	12	14	15	
Day	−7以前	1	8	15	29	43	57	71	85	99	投与終了7日後	
許容範囲（日）	−14～−7	−	6～10	13～17	26～32	40～46	54～60	68～74	82～88	96～102	投与終了5～14日後	
同意取得	X[b]											
選択／除外基準	X	X										
被験者背景	X											
既往歴／手術歴	X											
有効性評価												
疼痛スコア	←									→		
睡眠障害スコア	←									→		
SF-MPQ	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X
Modified BPI-SF		X								X		X
PGIC										X		X
MOS-Sleep Scale		X								X		X
HADS		X								X		X
SF-36		X								X		X
患者の自覚症状に対する印象										X		X
身長・体重	X	X[c]	X[c]	X[c]	X[c]	X[c]	X[c]	X[c]	X[c]	X[c]	X[c]	X[c]
身体所見	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
浮腫の評価	X									X		X
詳細な神経学的検査	X									X		X
簡易神経学的検査		X	X	X	X	X	X	X	X		X	
眼科検査	X[d]									X		X
バイタルサイン	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
12誘導心電図	X									X		X
臨床検査	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
HbA1c	X					X				X		X
空腹時血糖	X[d]					X				X		X
C-SSRS	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
HADS	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
妊娠検査	X									X		X
有害事象	←											→
前治療薬／併用薬	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
治験薬の交付		X	X	X	X	X	X	X	X			
治験薬服薬タイミングの選択		X										
服薬遵守の確認			X	X	X	X	X	X	X	X		X
薬物動態用検体			X	X		X		X		X		X
MINI（Module AとBのみ）[e]	X											

a: 非盲検長期投与試験に参加する被験者は、後観察を実施しなかった。　b: 同意取得後、併用禁止薬を投与されている被験者には7日間以上のウォッシュアウト期間を設けた。　c: 体重のみ実施した。
d: Visit 1からVisit 2の間に実施した。　e: 試験終盤で追加した項目のため、一部の被験者でのみ実施した。

21.1.1 被験者数の設定根拠

ミロガバリンのすべての投与群とプラセボ群の平均疼痛スコアのベースラインからの変化量の差を 0.6、平均疼痛スコアの変化量の SD をすべての投与群で 1.8 と仮定した場合に、検出力（ミロガバリン 10 mg × 2／日群又は 15 mg × 2／日群がプラセボ群に対し優越性を示す確率）が約 90%となるように 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）に無作為に割り付けることとした。検出力は、分散分析に基づき、gate-keeping 法により第一種の過誤が 0.05 未満となるように計算された。

21.1.2 用法・用量の設定根拠

日亜 DPNP P2 試験（5.3.5.1-1）では、ミロガバリン 5 mg × 2／日群、10 mg × 2／日群、及び 15 mg × 2／日群で、プラセボ群に対し統計学的に有意な差は認められなかったものの、平均疼痛スコアの改善が認められた。有効性の副次評価項目では、用量依存的なミロガバリンの治療効果が示唆された。また、安全性解析では、ミロガバリンの今後実施する試験で観察すべきいくつかの有害事象が確認されたものの、5 mg × 2／日群、10 mg × 2／日群、及び 15 mg × 2／日群で忍容性が認められた。

米国 DPNP P2 試験（5.3.5.1-4）では、ミロガバリン 15 mg × 1／日群、10 mg × 2／日群、及び 15 mg × 2／日群で、プラセボ群に対し統計学的に有意な平均疼痛スコアの改善が認められた。

日亜 DPNP P2 試験の結果、10 mg 1 日 2 回投与が、有効性と安全性のバランスが良好であることが予想された。また、15 mg 1 日 2 回投与は、10 mg 1 日 2 回投与と比較し、より良好な有効性プロファイルを示すことが予測されるが、副作用の発現率が高まる可能性が考えられた。日亜 DPNP P2 試験では、15 mg × 1／日群を設定しなかったが、米国 DPNP P2 試験の結果から 15 mg 1 日 1 回投与が最小有効用量であると考えられた。

市販後でのミロガバリンの用法・用量は患者の症状に応じて増減による調整が行われることが想定される。そこで複数の臨床用量を設定するため、本試験では、上記の第 II 相試験の結果をもとに、10 mg 1 日 2 回投与及び 15 mg 1 日 2 回投与を主要用量、15 mg 1 日 1 回投与を副次用量として選択した。

被験者の安全性を考慮して、固定用量期の前に 1～2 週間の漸増期を設けた。

21.2 被験者背景

無作為化対象集団の被験者背景を表 2.7.6.21-3 に示す。

全体の年齢の平均値（SD）は 61.4（9.78）歳で、男女の割合は、男性が 72.5%（605/834）、女性が 27.5%（229/834）であった。体重の平均値（SD）は 69.08（13.119）kg、体格指数（body mass index: BMI）は 25.28（4.096）kg/m^2 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、ベースラインでの平均疼痛スコアの平均値（SD）は 5.59（0.964）であった。SF-MPQ VAS の平均値（SD）は、スクリーニング時

（Visit 1）で 58.5（10.81）mm、無作為化時（Visit 2）で 58.3（9.91）mm であった。日本で登録された被験者の割合は全体の 72.3%であり、各投与群で同様であった。

被験者背景に投与群間で大きな違いは認められなかった。

無作為化対象集団、安全性解析対象集団、mITT 解析対象集団、PPS、及び薬物動態解析対象集団の間で、被験者背景に大きな違いは認められなかった。

表 2.7.6.21-3　被験者背景（無作為化対象集団）：日亜 DPNP P3 試験（DB 期）

項目（単位）		プラセボ群 (n＝334)	ミロガバリン 15 mg ×1／日群 (n＝166)	ミロガバリン 10 mg ×2／日群 (n＝168)	ミロガバリン 15 mg ×2／日群 (n＝166)	合計 (n＝834)
年齢（歳）	平均値（SD）	61.0（10.46）	61.9（8.40）	61.2（10.06）	61.8（9.37）	61.4（9.78）
年齢（歳）	18 歳以上 65 歳未満	198（59.3）	99（59.6）	102（60.7）	98（59.0）	497（59.6）
	65 歳以上 75 歳未満	110（32.9）	57（34.3）	51（30.4）	54（32.5）	272（32.6）
	75 歳以上	26（7.8）	10（6.0）	15（8.9）	14（8.4）	65（7.8）
性別	男性	241（72.2）	113（68.1）	121（72.0）	130（78.3）	605（72.5）
	女性	93（27.8）	53（31.9）	47（28.0）	36（21.7）	229（27.5）
国	日本	242（72.5）	119（71.7）	121（72.0）	121（72.9）	603（72.3）
	韓国	47（14.1）	25（15.1）	29（17.3）	29（17.5）	130（15.6）
	台湾	36（10.8）	15（9.0）	11（6.5）	11（6.6）	73（8.8）
	マレーシア	9（2.7）	7（4.2）	7（4.2）	5（3.0）	28（3.4）
体重（kg）	平均値（SD）	69.38 (13.074)	67.98 (12.171)	67.88 (13.556)	70.78 (13.566)	69.08 (13.119)
BMI（kg/m²）	平均値（SD）	25.47 (4.079)	25.02 (3.781)	24.94 (4.042)	25.49 (4.470)	25.28 (4.096)
ベースラインのクレアチニンクリアランス（mL/min）	平均値（SD）	100.9 (35.70)	97.3 (27.21)	100.6 (30.52)	99.3 (31.21)	99.8 (32.21)
ベースラインの平均疼痛スコア	平均値（SD）	5.60 (1.014) [a]	5.60 (0.931)	5.57 (0.894)	5.56 (0.970)	5.59 (0.964) [b]
スクリーニング時（Visit 1）の SF-MPQ VAS（mm）	平均値（SD）	58.7 (11.13) [a]	59.6 (11.14)	56.5 (9.59)	58.9 (10.83) [c]	58.5 (10.81) [d]
無作為化時（Visit 2）の SF-MPQ VAS（mm）	平均値（SD）	58.6 (10.65) [a]	58.1 (9.76)	57.4 (9.05)	58.9 (9.37)	58.3 (9.91) [b]
糖尿病の型	1 型	12（3.6）	6（3.6）	6（3.6）	7（4.2）	31（3.7）
	2 型	322（96.4）	160（96.4）	162（96.4）	159（95.8）	803（96.3）
糖尿病罹病期間（年）	中央値（最小値，最大値）	11.0（0，41）	11.0（0，40）	11.0（0，46）	11.0（0，40）	11.0（0，46）
糖尿病性末梢神経障害罹病期間（月）	中央値（最小値，最大値）	43.0（5，252）	36.0（2，187）	48.0（1，240）	44.0（6，300）	43.0（1，300）
糖尿病性末梢神経障害性疼痛罹病期間（月）	中央値（最小値，最大値）	36.0（6，252）	36.0（6，182）	41.5（6，240）	36.0（6，300）	36.0（6，300）
HbA1c（%）	平均値（SD）	7.57（0.990）	7.45（0.967）	7.51（0.988）	7.42（1.001）	7.50（0.988）
肝胆道系障害の既往歴	あり	84（25.1）	40（24.1）	43（25.6）	49（29.5）	216（25.9）
	なし	250（74.9）	126（75.9）	125（74.4）	117（70.5）	618（74.1）
精神疾患の既往歴	あり	2（0.6）	2（1.2）	3（1.8）	2（1.2）	9（1.1）
	なし	332（99.4）	164（98.8）	165（98.2）	164（98.8）	825（98.9）
既往歴及び手術歴	あり	332（99.4）	164（98.8）	165（98.2）	164（98.8）	825（98.9）
	なし	2（0.6）	2（1.2）	3（1.8）	2（1.2）	9（1.1）
事前に選択した服薬時の食事の摂取状態	空腹時	178（53.5） [a]	77（46.4）	88（52.4）	89（53.6）	432（51.9） [b]
	食後	155（46.5） [a]	89（53.6）	80（47.6）	77（46.4）	401（48.1） [b]
	不明	1	0	0	0	1

平均値（SD）又は該当被験者数（%）、a: n＝333、b: n＝833、c＝165、d＝832
クレアチニンクリアランスは Cockcroft-Gault の式により算出した。
ベースラインの平均疼痛スコアは、無作為化当日を含む前 7 日間の疼痛スコアの平均値とした。
Source: 治験総括報告書（5.3.5.1-2） Table 7.2

21.3 有効性の結果

21.3.1 主要評価項目: 平均疼痛スコア

1 日 1 回起床後、朝の治験薬服薬前に、過去 24 時間を振り返って被験者自身が疼痛を評価し、11 段階（0 [痛みなし] から 10 [想像できる最悪の痛み]）の疼痛スコアから該当する疼痛スコアを選択し、電子患者日記に記録した。毎日測定された疼痛スコアの 1 週間の平均値を平均疼痛スコアとした。

21.3.1.1 主解析

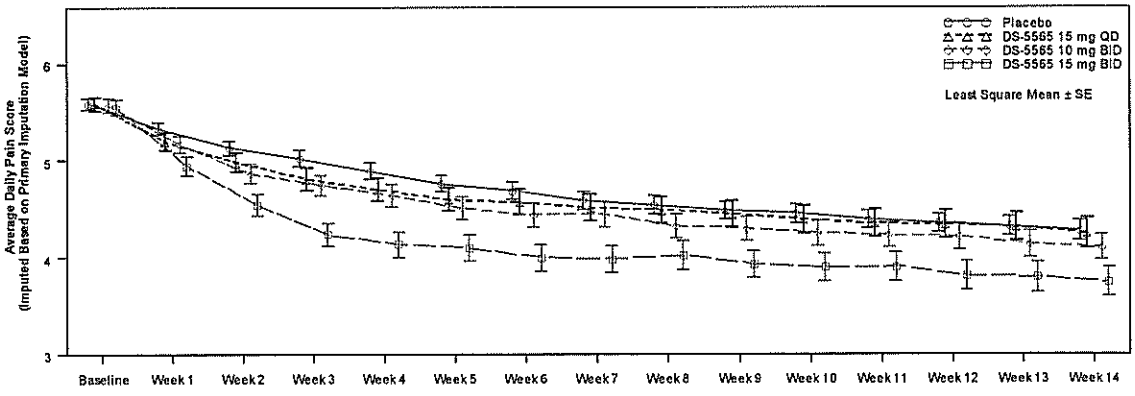
mITT 解析対象集団の平均疼痛スコア（補完後）の推移を図 2.7.6.21-1 に、平均疼痛スコアのベースライン値及び第 14 週のベースラインからの変化量(補完後)を表 2.7.6.21-4 に示す。

平均疼痛スコアの最小二乗平均値は、いずれの投与群でも第 1 週から第 14 週まで緩やかに低下した。期間を通していずれの時点でもミロガバリン 15 mg × 2／日群で他の投与群と比較して低下の程度が最も大きく、次に 10 mg × 2／日群で大きかった。

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（補完後）の最小二乗平均値（標準誤差）は、プラセボ群−1.31 (0.095)、ミロガバリン 15 mg × 1／日群−1.34 (0.136)、10 mg × 2／日群−1.47 (0.135)、及び 15 mg × 2／日群−1.81 (0.136) であり、ミロガバリンの 1 日投与量が多いほどベースラインからの低下の程度が大きかった。

平均疼痛スコアのベースラインからの変化量をプラセボ群と比較した結果、最小二乗平均値の差 (95% CI) は、ミロガバリン 15 mg × 1／日群−0.03 (−0.35～0.30) ($P = 0.877$)、10 mg × 2／日群−0.15 (−0.48～0.17) ($P = 0.349$)、及び 15 mg × 2／日群−0.50 (−0.82～−0.17) ($P = 0.002$) であり、多重性を考慮した上で、ミロガバリン 15 mg × 2／日群でプラセボ群に対して統計学的に有意な差が認められた。

図 2.7.6.21-1 平均疼痛スコア（補完後）の推移（mITT 解析対象集団）：
日亜 DPNP P3 試験（DB 期）



ベースラインの平均疼痛スコアは、無作為化当日を含む前 7 日間の疼痛スコアの平均値とした。
Source: 治験総括報告書（5.3.5.1-2）Figure 8.1

表 2.7.6.21-4　平均疼痛スコアのベースライン値及び第 14 週のベースラインからの変化量（補完後）（mITT 解析対象集団）：日亜 DPNP P3 試験（DB 期）

		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				
算術平均値（SD）	5.59（1.012）	5.59（0.929）	5.57（0.899）	5.55（0.967）
第 14 週のベースラインからの変化量（補完後）				
MI 法による推定の最小二乗平均値[a]	−1.31	−1.34	−1.47	−1.81
プラセボ群との比較				
推定の最小二乗平均値の差[a]	—	−0.03	−0.15	−0.50
95% CI[a]	—	(−0.35, 0.30)	(−0.48, 0.17)	(−0.82, −0.17)
P 値[a, b]	—	0.8773	0.3494	0.0027

—: 実施せず

a: 週ごとの平均疼痛スコアデータの欠測値は、MNAR メカニズムを仮定した nonfuture dependence モデルに基づく MI 法を用いて補完された。補完後データセットは、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、ベースラインの平均疼痛スコアを共変量とした MMRM により解析され、Rubin の方法により結合された。

b: 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（5.3.5.1-2）Table 8.1

21.3.1.2　感度解析

主解析の感度分析として、解析対象集団を PPS とした解析、異なるシフトパラメータを用いた解析、modified MNAR モデルを用いた解析、プラセボ MI 法を用いた MMRM 解析、BOCF 法及び LOCF 法を用いた共分散分析モデルの解析、観測データのみを用いた MMRM 解析を実施した結果、主解析と概ね同様であり、結果の頑健性が示された。

21.3.1.3　サブグループ解析

サブグループ間で差が認められたサブグループ解析の結果を表 2.7.6.21-5 に示す。

ミロガバリン 15 mg × 2／日群とプラセボ群との第 14 週の平均疼痛スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値の差は、ベースラインの平均疼痛スコアが 6 以上の方が 6 未満の被験者よりも低下の程度が大きかった。

年齢、性別、体重（中央値未満、中央値以上）、ベースラインのクレアチニンクリアランス（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の有無、糖尿病の罹病期間（中央値未満、中央値以上）、糖尿病性末梢神経障害の罹病期間（中央値未満、中央値以上）、糖尿病性末梢神経障害性疼痛の罹病期間（中央値未満、中央値以上）、実施国別（日本、韓国、台湾、マレーシア）、及び食事の摂取状態（空腹時、食後）のサブグループ解析では、サブグループ間で特筆すべき差は認められなかった。いずれのサブグループでも、平均疼痛スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値は、一貫してプラセボ

群よりミロガバリン 15 mg × 2／日群で低下の程度が大きかった。

表 2.7.6.21-5　プラセボ群と比較した第 14 週での平均疼痛スコアのベースラインからの変化量（補完後）の差のサブグループ解析（mITT 解析対象集団）：日亜 DPNP P3 試験（DB 期）

サブグループ			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
ベースラインの平均疼痛スコア	6 未満	被験者数 [a]	103 vs. 207	100 vs. 207	104 vs. 207
		最小二乗平均値の差（95% CI）[b]	−0.07 (−0.45, 0.32)	0.10 (−0.29, 0.48)	−0.13 (−0.52, 0.25)
	6 以上	被験者数 [a]	61 vs. 123	65 vs. 123	61 vs. 123
		最小二乗平均値の差（95% CI）[b]	0.02 (−0.55, 0.59)	−0.57 (−1.13, −0.01)	−1.14 (−1.71, −0.57)

サブグループ間で差が認められたサブグループのみ記載した。
a: ミロガバリン群 vs.プラセボ群
b: プラセボ群に対するミロガバリン群の差
Source: 治験総括報告書（5.3.5.1-2）Figure 14.2-23

21.3.2 副次評価項目

21.3.2.1 レスポンダー率

第 14 週の平均疼痛スコア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。

第 14 週の平均疼痛スコアのレスポンダー率を表 2.7.6.21-6 に示す。第 14 週での平均疼痛スコアのベースラインからの低下に関するレスポンダーの累積分布を図 2.7.6.21-2 に示す。

30%レスポンダー率（補完後）は、プラセボ群（36.7%）と比較して、ミロガバリン 15 mg × 2／日群（44.8%）で高く、ミロガバリン 15 mg × 1／日群（39.0%）及び 10 mg × 2／日群（35.8%）はプラセボ群と同様であった。

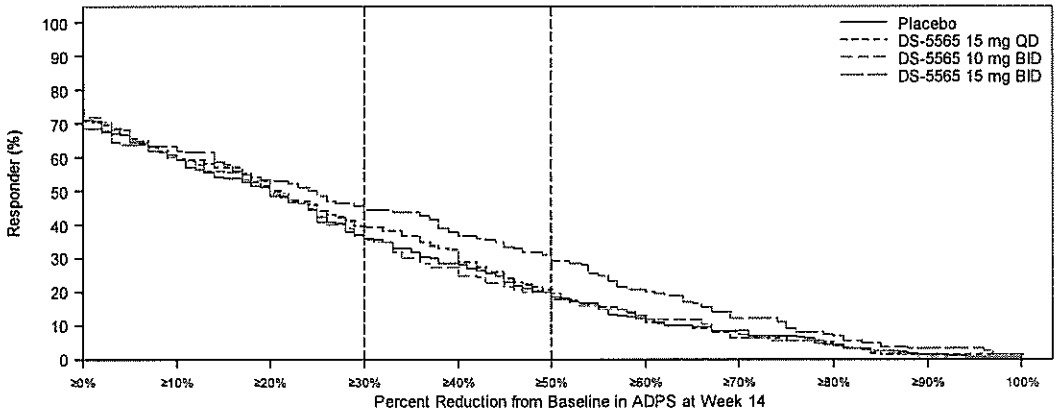
50%レスポンダー率（補完後）は、プラセボ群（19.4%）と比較して、ミロガバリン 15 mg × 2／日群（30.9%）で高く、統計学的に有意な差が認められた。ミロガバリン 15 mg × 1／日群（20.7%）及び 10 mg × 2／日群（20.0%）はプラセボ群と同様であった。

表 2.7.6.21-6　第 14 週の 30%及び 50%レスポンダー率（補完後）（mITT 解析対象集団）：日亜 DPNP P3 試験（DB 期）

	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（補完後）				
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（補完後）				
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

—: 実施せず
試験完了被験者で第 14 週の平均疼痛スコアが欠測の場合、LOCF 法を用いて補完した。一方、試験を中止した被験者はノンレスポンダーとみなした。
Source: 治験総括報告書（5.3.5.1-2）Table 8.3

図 2.7.6.21-2　第 14 週での平均疼痛スコアのベースラインからの低下に関するレスポンダーの累積分布（mITT 解析対象集団）：日亜 DPNP P3 試験（DB 期）



試験完了被験者で第 14 週の平均疼痛スコアが欠測の場合、LOCF 法を用いて補完した。一方、試験を中止した被験者はノンレスポンダーとみなした。
ベースラインの平均疼痛スコアは、無作為化当日を含む前 7 日間の疼痛スコアの平均値とした。
Source: 治験総括報告書（5.3.5.1-2）Figure 8.3

21.3.2.2　平均疼痛スコアが改善するまでの時間

被験者の 25%の平均疼痛スコアがベースラインから 30%低下するまでの時間は、プラセボ群で 5.0 週間、ミロガバリン 15 mg × 1／日群及び 10 mg × 2／日群で 4.0 週間、並びに 15 mg × 2／日群で 2.0 週間であり、プラセボ群よりミロガバリンの各投与群で数値的に小さかった。

被験者の 25%の平均疼痛スコアがベースラインから 50%低下するまでの時間は、プラセボ群及びミロガバリン 10 mg × 2／日群（いずれも 14.0 週間）より、ミロガバリン 15 mg × 1／日群（12.0 週間）及び 15 mg × 2／日群（4.0 週間）で数値的に小さかった。

21.3.2.3　短縮版 McGill 疼痛質問票（SF-MPQ）

SF-MPQ は以下の 3 つのパート（値が大きいほど痛みが強い）から構成され、被験者自身が評価した。

- 15 の痛み表現語（11 項目の感覚表現語及び 4 項目の感情表現語について 0［全くない］から 3［強くある］の 4 段階で評価）。
- VAS（疼痛強度について 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［まったく痛みなし］から 5［耐え難い痛み］の 6 段階で評価）

SF-MPQ のベースライン値及び第 14 週のベースラインからの変化量（補完後）を表 2.7.6.21-7 に示す。

ミロガバリン 15 mg × 1／日群では、SF-MPQ のすべてのサブスケール（感覚スコア、感情スコア、総スコア［感覚と感情の合計スコア］、VAS、及び現在の疼痛強度スコア）で、第 14 週のベースラインからの変化量（補完後）の最小二乗平均値は、プラセボ群と比較して低下の程度が大きく、総スコアで統計学的に有意な差が認められた。

ミロガバリン 10 mg × 2／日群では、現在の疼痛強度を除く SF-MPQ のすべてのサブスケールで、第 14 週のベースラインからの変化量（補完後）の最小二乗平均値は、プラセボ群と比較して低下の程度が大きく、感覚スコア、感情スコア、及び総スコアで統計学的に有意な差が認められた。

ミロガバリン 15 mg × 2／日群では、SF-MPQ のすべてのサブスケールで第 14 週のベースラインからの変化量（補完後）の最小二乗平均値は、プラセボ群と比較して低下の程度が大きく、いずれも統計学的に有意な差が認められた。

表 2.7.6.21-7　SF-MPQ のベースライン値及び第 14 週のベースラインからの変化量（補完後）（mITT 解析対象集団）：日亜 DPNP P3 試験（DB 期）

	プラセボ群	ミロガバリン		
		15 mg × 1／日群	10 mg × 2／日群	15 mg × 2／日群
	(n = 330)	(n = 164)	(n = 165)	(n = 165)
感覚スコア				
ベースラインの算術平均値	7.8	8.6	9.0	8.4
変化量のプラセボ群との比較 [a]				
最小二乗平均値の差 [b]	—	−0.7	−1.4	−1.6
95% CI [b]	—	(−1.5, −0.0)	(−2.2, −0.7)	(−2.3, −0.8)
P 値 [b]	—	0.0566	0.0002	< 0.0001
感情スコア				
ベースラインの算術平均値	1.6	2.0	1.8	1.6
変化量のプラセボ群との比較 [a]				
最小二乗平均値の差 [b]	—	−0.2	−0.3	−0.3
95% CI [b]	—	(−0.4, 0.1)	(−0.6, 0.0)	(−0.6, 0.0)
P 値 [b]	—	0.1698	0.0243	0.0205
総スコア				
ベースラインの算術平均値	9.4	10.5	10.7	10.0
変化量のプラセボ群との比較 [a]				
最小二乗平均値の差 [b]	—	−1.0	−1.7	−1.9
95% CI [b]	—	(−1.9, 0.0)	(−2.7, −0.8)	(−2.8, −0.9)
P 値 [b]	—	0.0493	0.0003	0.0001
VAS（mm）				
ベースラインの算術平均値	58.5	58.0	57.3	58.7
変化量のプラセボ群との比較 [a]				
最小二乗平均値の差 [b]	—	−0.4	−1.9	−5.9
95% CI [b]	—	(−4.1, 3.3)	(−5.6, 1.7)	(−9.5, −2.2)
P 値 [b]	—	0.8307	0.2980	0.0018
現在の疼痛強度スコア				
ベースラインの算術平均値	2.0	2.0	2.0	2.0
変化量のプラセボ群との比較 [a]				
最小二乗平均値の差 [b]	—	−0.1	0.0	−0.2
95% CI [b]	—	(−0.2, 0.1)	(−0.2, 0.1)	(−0.3, 0.0)
P 値 [b]	—	0.3900	0.5075	0.0174

—: 実施せず
a: 第 14 週のベースラインからの変化量（補完後）を用いて比較した。
b: 第 14 週の値が欠測の場合、LOCF 法により補完し、投与群を固定効果、ベースライン値を共変量とした共分散分析モデルを用いて解析した。
Source: 治験総括報告書（5.3.5.1-2）Table 8.5

21.3.2.4　Modified Brief Pain Inventory（Short Form）（Modified BPI-SF）

Modified BPI-SF は疼痛重症度（「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」、及び「今感じている痛み」）と機能障害の程度から構成され、疼痛重症度は 11 段階（0［痛くない］から 10［これ以上の痛みは考えられない］）、機能障害の程度は 11 段階（0［支障なし］から 10［完全な支障となった］）で被験者自身が評価した。

Modified BPI-SF のベースライン値及び第 14 週のベースラインからの変化量（補完後）を表 2.7.6.21-8 に示す。

第 14 週の modified BPI-SF のサブスケールのベースラインからの変化量（補完後）の最小

二乗平均値は、プラセボ群と比較して、ミロガバリン 15 mg × 2／日群で低下の程度が大きかった。いずれの疼痛スコアのサブスケールでも、投与量に応じた統計学的に有意な差は認められなかったが、ミロガバリン 15 mg × 1／日群では、「この 24 時間に感じた最も軽い痛み」、「今感じている痛み」、及び疼痛による機能障害で、10 mg × 2／日群では、「この 24 時間に感じた最も強い痛み」、「この 24 時間の平均の痛み」、「今感じている痛み」、及び疼痛による機能障害で、15 mg × 2／日群では、すべてのサブスケールで低下の程度が大きかった。

表 2.7.6.21-8　Modified BPI-SF のベースライン値及び第 14 週のベースラインからの変化量（補完後）（mITT 解析対象集団）：日亜 DPNP P3 試験（DB 期）

	プラセボ群	ミロガバリン		
		15 mg × 1／日群	10 mg × 2／日群	15 mg × 2／日群
	(n = 330)	(n = 164)	(n = 165)	(n = 165)
「この 24 時間に感じた最も強い痛み」のスコア				
ベースラインの算術平均値	5.9	5.9	5.8	5.9
変化量のプラセボ群との比較[a]				
最小二乗平均値の差[b]	—	0.0	−0.1	−0.4
95% CI[b]	—	(−0.4, 0.4)	(−0.5, 0.2)	(−0.7, 0.0)
P 値[b]	—	0.9736	0.5290	0.0542
「この 24 時間に感じた最も軽い痛み」のスコア				
ベースラインの算術平均値	3.6	3.7	3.5	3.5
変化量のプラセボ群との比較[a]				
最小二乗平均値の差[b]	—	−0.2	0.0	−0.2
95% CI[b]	—	(−0.5, 0.1)	(−0.4, 0.3)	(−0.5, 0.2)
P 値[b]	—	0.2743	0.7582	0.3283
「この 24 時間の平均の痛み」のスコア				
ベースラインの算術平均値	5.1	5.2	5.1	5.1
変化量のプラセボ群との比較[a]				
最小二乗平均値の差[b]	—	0.0	−0.1	−0.2
95% CI[b]	—	(−0.3, 0.3)	(−0.4, 0.2)	(−0.5, 0.1)
P 値[b]	—	0.9700	0.4307	0.1702
「今感じている痛み」のスコア				
ベースラインの算術平均値	4.9	4.9	4.9	4.8
変化量のプラセボ群との比較[a]				
最小二乗平均値の差[b]	—	−0.2	−0.2	−0.3
95% CI[b]	—	(−0.5, 0.2)	(−0.6, 0.1)	(−0.7, 0.0)
P 値[b]	—	0.3791	0.2434	0.0614
疼痛による機能障害スコア				
ベースラインの算術平均値	2.88	3.08	3.02	2.81
変化量のプラセボ群との比較[a]				
最小二乗平均値の差[b]	—	−0.15	−0.31	−0.12
95% CI[b]	—	(−0.42, 0.12)	(−0.57, −0.04)	(−0.39, 0.15)
P 値[b]	—	0.2727	0.0226	0.3773

—: 実施せず
a: 第 14 週のベースラインからの変化量（補完後）を用いて比較した。
b: 第 14 週の値が欠測の場合、LOCF 法により補完し、投与群を固定効果、ベースライン値を共変量とした共分散分析モデルを用いて解析した。
Source: 治験総括報告書（5.3.5.1-2）Table 8.6

21.3.2.5　患者の全般的な状態の変化（PGIC）

PGIC は 7 段階（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]) のスコアで、投与終了 (第 14 週) ／早期中止時に、被験者自身が無作為化時点と比較して評価した。

第 14 週での PGIC (補完後) を表 2.7.6.21-9 に示す。

第 14 週 (補完後) で「非常に改善した」又は「かなり改善した」を示した被験者の割合は、プラセボ群と比較してミロガバリンの各投与群で高く、15 mg × 2／日群で統計学的に有意な差が認められた。

第 14 週 (補完後) で「非常に改善した」、「かなり改善した」、又は「わずかに改善した」を示した被験者の割合は、プラセボ群と比較してミロガバリンの各投与群で高く、15 mg × 2／日群で統計学的に有意な差が認められた。

表 2.7.6.21-9　第 14 週 (補完後) での PGIC (mITT 解析対象集団) : 日亜 DPNP P3 試験 (DB 期)

	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)
「かなり改善した」以上の改善 (スコア 2 以下)				
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」以上の改善 (スコア 3 以下)				
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

—: 実施せず
a: 第 14 週の PGIC スコアが欠測の場合、ノンレスポンダーとみなし、投与群を因子としたロジスティック回帰分析を用いて、ミロガバリンの各投与群とプラセボ群とを比較した。
Source: 治験総括報告書 (5.3.5.1-2) Table 14.2-245

21.3.2.6　平均睡眠障害スコア

1 日 1 回起床後、朝の治験薬服薬前に、過去 24 時間を振り返って被験者自身が睡眠障害を評価し、11 段階 (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]) の睡眠障害スコア (高いほど睡眠障害が重い) から該当する睡眠障害スコアを選択し、電子患者日記に記録した。毎日測定された睡眠障害スコアの 1 週間の平均値を平均睡眠障害スコアとした。

MMRM により解析した結果、第 14 週の平均睡眠障害スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値は、ミロガバリンの各投与群でプラセボ群と比較して低下の程度が大きかった。変化量の最小二乗平均値のプラセボ群との差 (95% CI) は、ミロガバリン 15 mg × 1／日群−0.16 (−0.46～0.13)、10 mg × 2／日群−0.18 (−0.48～0.12)、及び 15 mg × 2／日群−0.60 (−0.90～−0.30) であり、ミロガバリン 15 mg × 2／日群で統計学的に有意な差が認められた。

21.3.2.7　Medical Outcomes Study-Sleep Scale（MOS-Sleep Scale）

MOS-Sleep Scale は、過去 4 週間の睡眠の質に関する以下の 3 つのパート、12 の質問項目から構成されるスコア（0～100: 正の変化は症状の改善を示す）で、被験者自身が評価した。

- 平均入眠時間（1［0～15 分］、2［16～30 分］、3［31～45 分］、4［46～60 分］、5［61 分以上］）
- 1 日あたりの平均睡眠時間
- 睡眠障害、いびき、息切れ又は頭痛による途中覚醒、睡眠の充足度、日中の眠気、9 項目の睡眠障害指数、睡眠時間（もしくは睡眠の量）、及び最適な睡眠について、5 段階（1［いつも］から 5［ぜんぜんない］）で 10 の質問項目

第 14 週の睡眠障害のベースラインからの変化量（補完後）の最小二乗平均値をプラセボ群と比較したところ、ミロガバリン群の各投与群で統計学的に有意な差が認められた。
MOS-Sleep Scale の他のスコア（いびき、息切れ又は頭痛による途中覚醒、睡眠の充足度、日中の眠気、9 項目の睡眠障害指数、睡眠時間、及び最適な睡眠）とミロガバリンの投与量との間に明らかな関連性は認められなかった。

21.3.2.8　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 段階でスコアが上昇するほど症状が強い）から構成され、被験者自身が評価した。

抑うつスコアでは、第 14 週のベースラインからの変化量（補完後）の最小二乗平均値は、プラセボ群と比較し、ミロガバリン 15 mg × 2／日群で低下の程度が大きかった。不安スコアでは、変化量の最小二乗平均値は、プラセボ群と比較しミロガバリン 10 mg × 2／日群及び 15 mg × 2／日群で、統計学的に有意な改善が認められた。

21.3.2.9　36-item Short Form Health Survey（SF-36）

SF-36 は、被験者の QOL を評価する質問票で、8 つの下位尺度（身体機能［10 項目 3 段階］、日常役割機能［身体］［4 項目 5 段階］、体の痛み［1 項目 6 段階及び 1 項目 5 段階］、全体的健康感［5 項目 5 段階］、活力［4 項目 5 段階］、社会生活機能［2 項目 5 段階］、日常役割機能［精神］［3 項目 5 段階］、心の健康［5 項目 5 段階］）で構成され、被験者自身が評価した。

第 14 週の SF-36 のスコアのベースラインからの変化量（補完後）の最小二乗平均値は、プラセボ群と比較して、ミロガバリン 10 mg × 2／日群では、身体機能、日常役割機能（身体）、及び社会生活機能で、15 mg × 2／日群では、社会生活機能及び心の健康で、統計学的に有意に低下し、改善が認められた。

21.3.2.10　**自覚症状に対する印象**

投与前と比較した結果を第 14 週に被験者が評価した。自覚症状は、足の「疼痛」、「しびれ」、及び「異常感覚」について、4 段階（1［良くなった］、2［変わらなかった］、3［悪くなった］、4［Visit 2 から症状なし］）で、被験者自身が評価した。

第 14 週で「疼痛」が改善した被験者の割合は、プラセボ群 31.2%、ミロガバリン 15 mg × 1／日群 38.4%、10 mg × 2／日群 36.4%、及び 15 mg × 2／日群 44.8%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高く、15 mg × 2／日群で最も高かった。

「しびれ」が改善した被験者の割合は、プラセボ群 43.3%、ミロガバリン 15 mg × 1／日群 54.9%、10 mg × 2／日群 52.1%、及び 15 mg × 2／日群 57.6%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高く、15 mg × 2／日群で最も高かった。

「異常感覚」が改善した被験者の割合は、プラセボ群 20.3%、ミロガバリン 15 mg × 1／日群 25.6%、10 mg × 2／日群 23.0%、及び 15 mg × 2／日群 25.5%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高かった。

21.4 安全性の結果

21.4.1 有害事象・副作用の分析

治験薬投与開始後に発現した事象又は治験薬投与開始前から認められていた症状が治験薬投与開始後に悪化した事象を二重盲検期の有害事象とした。二重盲検期の有害事象は、長期投与期に移行しなかった被験者では後観察の Visit 11 又は最終投与 14 日後のいずれか早い方までに発現した事象、長期投与期に移行した被験者では二重盲検期の最終投与 14 日後又は長期投与期の初回投与のいずれか早い方までに発現した事象を集計した。

21.4.1.1 有害事象発現状況

21.4.1.1.1 有害事象発現率

すべての有害事象の発現状況を表 2.7.4.7-3 に示す。また、ミロガバリンのいずれかの投与群で発現率が 2%以上の有害事象の発現状況を表 2.7.6.21-10 に示す。

有害事象の発現率は、プラセボ群 61.2%（202/330）、ミロガバリン 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、プラセボ群と比較してミロガバリンの各投与群で高く、15 mg × 2／日群で最も高かった。

ミロガバリンのいずれかの投与群で発現率が 5%以上の有害事象は、鼻咽頭炎、傾眠、浮動性めまい、末梢性浮腫、体重増加、及び挫傷であった。これらの有害事象のうち、末梢性浮腫以外は、ミロガバリンの 1 日投与量の増加に伴い、発現率が上昇した。傾眠、浮動性めまい、末梢性浮腫、及び体重増加のほとんどは、無処置で回復した。

サブグループ解析の結果を以下に示す。

年齢別では、15 mg × 1／日群（65 歳未満で 73.2% [71/97]、65 歳以上で 61.2% [41/67]）で非高齢者での有害事象の発現率が高かった。

性別では、15 mg × 1／日群（女性で 73.6% [39/53]、男性で 65.8% [73/111]）及び 10 mg × 2／日群（女性で 75.6% [34/45]、男性で 65.8% [79/120]）で女性での有害事象の発現率が高かった。

ベースラインのクレアチニンクリアランス別では、15 mg × 1／日群（60 mL/min 以上 90 mL/min 未満で 70.5% [55/78]、90 mL/min 以上で 66.3% [57/86]）及び 10 mg × 2／日群

（60 mL/min 以上 90 mL/min 未満で 73.3% ［55/75］、90 mL/min 以上で 64.4% ［58/90］）でベースラインのクレアチニンクリアランスが低い被験者での有害事象の発現率が高かった。

また、実施国別の全体の有害事象の発現率は、日本 68.0% (406/597)、韓国 60.2% (77/128)、台湾 71.2% (52/73)、及びマレーシア 76.9% (20/26) であり、日本、台湾、及びマレーシアで高かった。マレーシアで、日本、韓国、及び台湾と比較して有害事象の発現率が高かったが、マレーシアの被験者数は少ないため、このデータでの正確な比較は難しい。

その他のサブグループ間では、特筆すべき差は認められなかった。

表 2.7.6.21-10　有害事象発現状況（ミロガバリンのいずれかの投与群で発現率 2%以上）：日亜 DPNP P3 試験（DB 期）

対象集団		プラセボ群	ミロガバリン		
			15 mg × 1／日群	10 mg × 2／日群	15 mg × 2／日群
評価被験者数		330	164	165	165
発現被験者数（%）		202（61.2）	112（68.3）	113（68.5）	128（77.6）
器官別大分類	基本語	発現被験者数（%）			
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）
	上気道感染	2（0.6）	4（2.4）	2（1.2）	2（1.2）
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）
	糖尿病	3（0.9）	1（0.6）	1（0.6）	4（2.4）
神経系障害	傾眠	13（3.9）	14（8.5）	20（12.1）	24（14.5）
	浮動性めまい	7（2.1）	8（4.9）	14（8.5）	18（10.9）
	糖尿病性ニューロパチー	10（3.0）	7（4.3）	5（3.0）	8（4.8）
	頭痛	5（1.5）	4（2.4）	2（1.2）	3（1.8）
眼障害	糖尿病網膜症	16（4.8）	8（4.9）	3（1.8）	6（3.6）
	眼精疲労	0	2（1.2）	4（2.4）	1（0.6）
耳および迷路障害	回転性めまい	0	3（1.8）	0	5（3.0）
血管障害	高血圧	5（1.5）	5（3.0）	5（3.0）	3（1.8）
胃腸障害	便秘	8（2.4）	3（1.8）	3（1.8）	5（3.0）
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）
	関節痛	4（1.2）	7（4.3）	2（1.2）	5（3.0）
	四肢痛	4（1.2）	4（2.4）	1（0.6）	3（1.8）
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）
臨床検査	体重増加	2（0.6）	4（2.4）	5（3.0）	11（6.7）
	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）
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）
	皮膚擦過傷	1（0.3）	1（0.6）	0	4（2.4）

同一被験者に同一事象が複数回発現した場合は、1 回とカウントした。
MedDRA/J V17.1
Source: 治験総括報告書（5.3.5.1-2）Table 14.3.1-12

21.4.1.1.2　重症度別の有害事象発現率

ほとんどの有害事象は、軽度又は中等度であった。重度の有害事象の発現率は、プラセボ群 2.1%（7/330）、ミロガバリン 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）であり、プラセボ群と比較してミロガバリンの各投与群で高く、15 mg × 1／日群で最も高かった。2 名以上に発現した重度の有害事象は認められなかった。

有害事象の発現率が高かった傾眠、体重増加、浮動性めまい、及び末梢性浮腫のうち、傾眠と体重増加はすべて軽度又は中等度であり、無処置で消失したが、重度の浮動性めまい及び末梢性浮腫が 15 mg × 1／日群の各 1 名で認められ、いずれも無処置で消失した。

21.4.1.2　副作用発現状況

21.4.1.2.1　副作用発現率

すべての副作用の発現状況を表 2.7.4.7-7 に示す。また、ミロガバリンのいずれかの投与群で発現率が 2%以上の副作用の発現状況を表 2.7.6.21-11 に示す。

副作用の発現率は、プラセボ群 10.3%（34/330）、ミロガバリン 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。

ミロガバリンのいずれかの投与群で発現率が 2%以上の副作用のうち、傾眠、浮動性めまい、及び体重増加はミロガバリンの 1 日投与量の増加に伴い発現率が上昇した。

表 2.7.6.21-11　副作用発現状況（ミロガバリンのいずれかの投与群で発現率 2%以上）：日亜 DPNP P3 試験（DB 期）

対象集団		プラセボ群	ミロガバリン		
			15 mg × 1／日群	10 mg × 2／日群	15 mg × 2／日群
評価被験者数		330	164	165	165
発現被験者数（%）		34（10.3）	38（23.2）	31（18.8）	60（36.4）
器官別大分類	基本語	発現被験者数（%）			
神経系障害	傾眠	13（3.9）	13（7.9）	16（9.7）	24（14.5）
	浮動性めまい	3（0.9）	7（4.3）	13（7.9）	15（9.1）
耳および迷路障害	回転性めまい	0	0	0	4（2.4）
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）
臨床検査	体重増加	0	2（1.2）	3（1.8）	9（5.5）

同一被験者に同一事象が複数回発現した場合は、1 回とカウントした。
MedDRA/J V17.1
Source: 治験総括報告書（5.3.5.1-2）Table 14.3.1-26

21.4.1.2.2　重症度別の副作用発現率

ほとんどの副作用は、軽度又は中等度であった。重度の副作用は、プラセボ群のうつ病、ミロガバリン 15 mg × 1／日群の浮動性めまい、末梢性浮腫、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、及び肝酵素上昇、10 mg × 2／日群の嗜眠及び意識消失であり、いずれも各 1 名に認められた。

21.4.1.3　死亡

ミロガバリン 10 mg × 2／日群の 2 名に死亡（基本語: 溺死及び死亡）が認められ、いずれも治験薬との因果関係なしと判定された。死亡の詳細は、2.7.6-別添に示す。

21.4.1.4　重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現状況を表 2.7.6.21-12 に示す。ミロガバリン群で発現した重篤な有害事象の詳細は、2.7.6-別添に示す。

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）、15 mg × 2／日群 6.7%（11/165）であった。いずれ

かの投与群で2名以上に認められた重篤な有害事象はなかった。

重篤な副作用は、プラセボ群の胆管炎、ミロガバリン 10 mg × 2／日群の意識消失及び浮腫、15 mg × 2／日群の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（同一被験者）、並びに複視であった。意識消失は重度であった。

表 2.7.6.21-12　重篤な有害事象発現状況：日亜 DPNP P3 試験（DB 期）

対象集団		プラセボ群	ミロガバリン		
			15 mg ×1／日群	10 mg ×2／日群	15 mg ×2／日群
評価被験者数		330	164	165	165
発現被験者数（%）		11（3.3）	4（2.4）	8（4.8）	11（6.7）
器官別大分類	基本語	発現被験者数（%）			
感染症および寄生虫症	気管支炎	0	0	1（0.6）	0
	腎周囲膿瘍	1（0.3）	0	0	0
	急性腎盂腎炎	0	0	0	1（0.6）
	皮下組織膿瘍	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）	肝細胞癌	1（0.3）	0	0	0
	肺の悪性新生物	0	0	0	1（0.6）
代謝および栄養障害	糖尿病	0	0	0	1（0.6）
神経系障害	脳梗塞	1（0.3）	0	0	0
	ラクナ梗塞	0	0	0	1（0.6）
	意識消失	0	0	1（0.6）	0
	くも膜下出血	0	0	0	1（0.6）
眼障害	複視	0	0	1（0.6）	1（0.6）
	白内障	1（0.3）	0	0	0
	糖尿病網膜症	0	1（0.6）	0	0
	緑内障	0	1（0.6）	0	0
	硝子体出血	0	1（0.6）	0	0
心臓障害	急性心筋梗塞	1（0.3）	0	0	0
	狭心症	1（0.3）	0	0	0
	第二度房室ブロック	0	0	0	1（0.6）
呼吸器、胸郭および縦隔障害	肺障害	1（0.3）	0	0	0
	気胸	0	0	1（0.6）	0
胃腸障害	穿孔性十二指腸潰瘍	1（0.3）	0	0	0
肝胆道系障害	胆管炎	1（0.3）	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	糖尿病性足病変	1（0.3）	0	0	0
生殖系および乳房障害	良性前立腺肥大症	0	0	1（0.6）	0
一般・全身障害および投与部位の状態	死亡	0	0	1（0.6）	0
	溺死	0	0	1（0.6）	0
	浮腫	0	0	1（0.6）	0
臨床検査	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	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	1（0.6）
傷害、中毒および処置合併症	第 3 度熱傷	0	0	0	1（0.6）
	粉砕骨折	1（0.3）	0	0	0
	手骨折	0	0	0	1（0.6）
	上腕骨骨折	0	1（0.6）	0	0

同一被験者に同一事象が複数回発現した場合は、1 回とカウントした。
MedDRA/J V17.1
Source: 治験総括報告書（5.3.5.1-2） Table 14.3.2-19

21.4.1.5　重要な有害事象

21.4.1.5.1　中止に至った有害事象

中止に至った有害事象の詳細は、5.3.5.1-2 の 14.3.3 項に示す。

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、他の投与群と比較してミロガバリン 15 mg × 2／日群で高かった。

ミロガバリンのいずれかの投与群で発現率が 2%以上の中止に至った有害事象は、浮動性めまい（プラセボ群 0%、ミロガバリン 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。いずれも軽度又は中等度であり、ほとんどは無処置で軽快又は回復した。

21.4.1.5.2　治験実施計画書で定義した注目すべき有害事象

治験実施計画書では、肝酵素上昇／肝機能障害並びに自殺企図及び自殺念慮を注目すべき有害事象と定義した。ミロガバリン群で発現した、治験実施計画書で定義した注目すべき有害事象の詳細は、2.7.6-別添に示す。

治験実施計画書で定義した肝酵素上昇／肝機能障害の基準に 11 名が該当した（21.4.2 参照）。プラセボ群の 2 名では、有害事象（肝細胞癌及び胆管炎）のため治療を行ったが、その他の被験者では無処置で回復した。Hy's Law の基準に合致する被験者はいなかった。

治験実施計画書で定義した自殺企図及び自殺念慮の基準にプラセボ群の 1 名が該当した（21.4.6 参照）。この被験者は後観察時に軽度の自殺念慮が発現したが、治験薬と関連なしと判定された。

21.4.1.5.3　統計解析計画書で定義した注目すべき有害事象

統計解析計画書では、肝機能に関連する有害事象（MedDRA の high level group term［HLGT］で「肝および肝胆道系障害」及び「肝胆道系検査」、基本語で「肝移植」に分類される事象、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」で検索される事象）及び自殺関連事象（SMQ の「自殺／自傷」で検索される事象）を注目すべき有害事象と定義した。ミロガバリン群で発現した注目すべき有害事象の詳細は、2.7.6-別添に示す。

肝機能に関連する有害事象の発現率は、プラセボ群 1.5%（5/330）、ミロガバリン 15 mg × 1／日群 3.7%（6/164）、10 mg × 2／日群 2.4%（4/165）、15 mg × 2／日群 5.5%（9/165）であった。肝機能に関連する有害事象の発現率は、プラセボ群と比較してミロガバリンの各投与群でやや高かった。ほとんどの肝機能に関連する有害事象は軽度又は中等度で、無処置で回復し、治験薬と関連なしと判定された。

自殺関連事象は、プラセボ群の 1 名で認められた（治験実施計画書で定義した自殺企図及び自殺念慮に該当した被験者と同一）。

21.4.1.5.4　グループ化した特定の有害事象

乱用の可能性、薬剤離脱、新生物、末梢性浮腫関連事象、浮動性めまい関連事象、傾眠関連事象、眼関連事象（視覚障害）、「転倒、事故、及び損傷」、心臓関連事象、及び中枢神経系

関連事象を、グループ化した特定の有害事象と定義した。グループ化した特定の有害事象の発現状況を表 2.7.6.21-13 に示す。

浮動性めまい関連事象、傾眠関連事象、末梢性浮腫関連事象、眼関連事象（視覚障害）、「転倒、事故、及び損傷」の発現率は、プラセボ群と比較してミロガバリンの各投与群で高かった。

表 2.7.6.21-13　グループ化した特定の有害事象の発現状況: 日亜 DPNP P3 試験（DB 期）

対象集団	プラセボ群	ミロガバリン		
		15 mg × 1／日群	10 mg × 2／日群	15 mg × 2／日群
評価被験者数	330	164	165	165
発現被験者数（%）	42（12.7）	39（23.8）	43（26.1）	60（36.4）
有害事象のグループ	発現被験者数（%）			
浮動性めまい関連事象	7（2.1）	9（5.5）	14（8.5）	19（11.5）
傾眠関連事象	15（4.5）	14（8.5）	20（12.1）	25（15.2）
末梢性浮腫関連事象	4（1.2）	10（6.1）	7（4.2）	16（9.7）
転倒、事故、及び損傷	16（4.8）	10（6.1）	10（6.1）	15（9.1）
心臓関連事象	1（0.3）	0	1（0.6）	0
中枢神経系関連事象	1（0.3）	0	0	3（1.8）
眼関連事象（視覚障害）	0	3（1.8）	2（1.2）	3（1.8）
乱用の可能性	0	0	0	1（0.6）
薬剤離脱	0	0	0	0
新生物	2（0.6）	0	0	2（1.2）

Source: 治験総括報告書（5.3.5.1-2）Table 14.3.2-65

21.4.1.5.5　他の重要な有害事象

本試験では、めまい関連事象（浮動性めまい、体位性めまい、及び労作性めまい）、傾眠関連事象（傾眠、疲労、昏迷、及び過眠症）、浮腫関連事象（全身性浮腫、浮腫、末梢性浮腫、重力性浮腫、及び末梢腫脹）、及び体重増加を他の重要な有害事象と定義した。

他の重要な有害事象の発現状況を表 2.7.6.21-14 に示す。

他の重要な有害事象の発現率は、プラセボ群 8.2%（27/330）、ミロガバリン 15 mg × 1／日群 19.5%（32/164）、10 mg × 2／日群 22.4%（37/165）、15 mg × 2／日群 32.7%（54/165）であった。ミロガバリンの 1 日投与量の増加に伴い、他の重要な有害事象の発現率が上昇した。

他の重要な有害事象のカテゴリ別の発現率は、いずれもプラセボ群と比較してミロガバリンの各投与群で高く、浮腫関連事象を除いてミロガバリンの 1 日投与量の増加に伴い上昇した。浮腫関連事象の発現率は、用量依存的な上昇は示さなかったが、15 mg × 2／日群で最も高かった。

表 2.7.6.21-14　他の重要な有害事象の発現状況: 日亜 DPNP P3 試験（DB 期）

対象集団	プラセボ群	ミロガバリン		
		15 mg × 1／日群	10 mg × 2／日群	15 mg × 2／日群
評価被験者数	330	164	165	165
発現被験者数（%）	27（8.2）	32（19.5）	37（22.4）	54（32.7）
他の重要な有害事象の分類	発現被験者数（%）			
めまい関連事象	7（2.1）	9（5.5）	14（8.5）	19（11.5）
傾眠関連事象	15（4.5）	14（8.5）	20（12.1）	25（15.2）
浮腫関連事象	4（1.2）	10（6.1）	7（4.2）	16（9.7）
体重増加	2（0.6）	4（2.4）	5（3.0）	11（6.7）

Source: 治験総括報告書（5.3.5.1-2） Table 14.3.2-61

21.4.2 臨床検査値

血液学的検査値及び血液生化学検査値の変化量の平均値の推移、並びに尿検査の異常値の発現率に、投与群間で特筆すべき差は認められなかった。

治験実施計画書で定義した注目すべき有害事象の「肝酵素上昇／肝機能障害」の基準に 11 名が該当した。

プラセボ群の 1 名で、「重篤、重度、又は中止に至った肝機能に関連する有害事象」に該当する重篤で重度の肝細胞癌が認められ、試験を中止した。また、プラセボ群の 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上限の 2 倍超」に該当する重篤で中等度の胆管炎が認められ、試験を中止した。さらに、「ALT（GPT）又は AST（GOT）が基準値上限の 3 倍以上」がプラセボ群の 1 名、ミロガバリン 15 mg × 1／日群の 2 名、10 mg × 2／日群の 1 名、及び 15 mg × 2／日群の 5 名に該当したが、自覚症状及び他覚所見はなかった。このうち、ミロガバリン 15 mg × 1／日群の 1 名は「ALT（GPT）又は AST（GOT）が基準値上限の 5 倍以上」に該当する重度のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が認められたが、無処置で回復した。本事象は副作用と判定された。10 mg × 2／日群の 1 名は、「肝障害の疑いがある、ALT（GPT）又は AST（GOT）が基準値上限の 3 倍以上」に該当したが、無処置で回復した。本事象は治験薬と関連なしと判定された。15 mg × 2／日群の 1 名は、「ALT（GPT）又は AST（GOT）が基準値上限の 5 倍以上」に該当する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（いずれも重篤で中等度）が認められ、治験薬の投与を中止した。本事象は無処置で消失し、副作用と判定された。

これらの事象以外には、いずれの投与群でも ALT（GPT）、AST（GOT）、総ビリルビン、及び ALP の特筆すべき異常は認められなかった。また、Hy's Law の基準に合致した被験者はいなかった。

その他の臨床検査値では、個々の被験者での変化に投与群間で特筆すべき差はなかった。

21.4.3 バイタルサイン

血圧及び脈拍数に投与群間で特筆すべき差はなかった。

21.4.4 心電図

ミロガバリン 15 mg × 1／日群の 1 名で、軽度の心電図 ST 部分上昇が認められた。本事象は無処置で回復し、治験薬と関連なしと判定された。この被験者以外は、全投与群のいずれの評価時点でも、臨床的に有意な心電図の異常は認められなかった。

21.4.5 身体所見

21.4.5.1 体重

投与終了／早期中止時の体重は、ミロガバリンのいずれの投与群でもベースラインから増加した。体重の変化量の平均値は、プラセボ群 0.04 kg、ミロガバリン 15 mg × 1／日群 1.23 kg、10 mg × 2／日群 1.59 kg、15 mg × 2／日群 1.73 kg であり、いずれの投与群でも体重増加の平均値は 2.0 kg 以内であった。

21.4.5.2 浮腫の評価

ベースライン時に下肢に浮腫が認められた被験者数は、プラセボ群 327 名中 29 名、ミロガバリン 15 mg × 1／日群 164 名中 6 名、10 mg × 2／日群 161 名中 19 名、15 mg × 2／日群 163 名中 16 名であった。投与終了／早期中止時に下肢に浮腫が認められた被験者数は、プラセボ群 327 名中 23 名、ミロガバリン 15 mg × 1／日群 164 名中 13 名、10 mg × 2／日群 161 名中 19 名、15 mg × 2／日群 163 名中 19 名であった。投与終了／早期中止時に下肢に浮腫が認められた被験者の割合はミロガバリンのいずれの投与群でも、プラセボ群より高かった。

ベースライン時に顔面又は眼窩周囲に浮腫が認められた被験者はいなかった。投与終了／早期中止時に顔面又は眼窩周囲に浮腫が認められたのは、ミロガバリン 15 mg × 1／日群の 1 名及び 15 mg × 2／日群の 2 名であった。

ベースライン時又は投与終了／早期中止時に全身又は腹部に浮腫が認められた被験者はいなかった。

21.4.6 Columbia-Suicide Severity Rating Scale（C-SSRS）

プラセボ群の 1 名が、後観察期に C-SSRS の質問 1 に対して「はい」と回答した。当該被験者では、注目すべき有害事象に該当する軽度の自殺念慮が認められ、試験を中止した。本事象は無処置で消失し、治験薬と関連なしと判定された。

ミロガバリン群で C-SSRS のいずれかの質問に対して「はい」と回答した被験者はいなかった。

21.4.7 眼科検査

いずれの投与群でも投与終了／早期中止時に特筆すべき変化は認められなかった。

21.4.8 神経学的検査

いずれの投与群でも治療期及び後観察期に特筆すべき変化は認められなかった。

21.5 結論

- 糖尿病性末梢神経障害性疼痛を有するアジア人患者にミロガバリン 15 mg を 1 日 1 回、もしくは 10 又は 15 mg を 1 日 2 回、14 週間（1～2 週間の漸増期を含む）投与したとき、第 14 週の平均疼痛スコアのベースラインからの低下の程度（変化量）はミロガバリンの 1 日投与量に応じて増加し、ミロガバリン 15 mg × 2／日群でプラセボ群に対し統計学的に有意な差が認められた。
- 副次評価項目の結果は、主要評価項目の結果と一致した傾向を示し、SF-MPQ の感覚、感情、及び総スコア、MOS-Sleep Scale の睡眠障害、HADS の不安スコア、並びに SF-36 の社会生活機能スコアでは、ミロガバリン 15 mg × 2／日群のみでなく 10 mg × 2／日群でもプラセボ群に対し統計学的に有意な改善が認められ、ミロガバリンの 1 日投与量に応じた効果が示唆された。
- ミロガバリンのいずれかの投与群で発現率が 5%以上の有害事象のうち、鼻咽頭炎、傾眠、浮動性めまい、及び体重増加の発現率はミロガバリンの 1 日投与量の増加に伴い上昇し、そのほとんどは軽度であった。中止に至った有害事象の発現率は低かった。2 名に死亡が認められたが、治験薬と関連なしと判定された。死亡以外の重篤な有害事象及びその他の安全性評価でも特に問題は認められなかった。以上から、糖尿病性末梢神経障害性疼痛を有する患者にミロガバリン 15 mg を 1 日 1 回投与、もしくは 10 又は 15 mg を 1 日 2 回投与したときの安全性と忍容性は良好であった。

22. DS-5565 第 III 相試験—アジアにおける帯状疱疹後神経痛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（二重盲検期）—

……資料番号 5.3.5.1-3

22.1 試験方法

表 2.7.6.22-1 に二重盲検期の試験方法の概略を示す。

表 2.7.6.22-1　試験方法の概略: 日亜 PHN P3 試験（DB 期）(1/5)

試験の目的	主要目的: • 帯状疱疹後神経痛を有するアジア人患者にミロガバリン 10 又は 15 mg を 1 日 2 回投与したときの第 14 週の平均疼痛スコアのベースラインからの変化量をプラセボ群と比較する。 副次目的: 1) 帯状疱疹後神経痛を有するアジア人患者にミロガバリン 15 mg を 1 日 1 回投与したときの第 14 週の平均疼痛スコアのベースラインからの変化量をプラセボ群と比較する。 2) 第 14 週の平均疼痛スコア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（30%及び 50%レスポンダー率）を投与群別にプラセボ群と比較する。 3) 短縮版 McGill 疼痛質問票（Short-form McGill Pain Questionnaire: SF-MPQ）（感覚表現語、感情表現語からなる下位尺度、視覚的アナログ尺度［visual analog scale: VAS］、現在の疼痛強度を含む）及び Brief Pain Inventory（Short Form）（BPI-SF）（疼痛重症度と機能障害の程度を含む）等の疼痛質問票を用いてミロガバリンの効果を評価する。 4) 生活の質（quality of life: QOL）、気分、睡眠、患者の疼痛に対する印象、アロディニア、及び痛覚過敏に対するミロガバリンの効果を評価する。 5) 血漿中ミロガバリン濃度を評価する。 6) 有害事象の発現率、有害事象による投与中止、身体所見の変化等に基づいて、ミロガバリンの安全性及び忍容性を評価する。
治験責任医師名 実施医療機関	日本: [redacted]、他 123 施設 韓国: [redacted]、他 24 施設 台湾: [redacted]、他 12 施設 シンガポール: [redacted]、他 3 施設 マレーシア: [redacted]、他 4 施設 タイ: [redacted]他 4 施設
試験実施期間	2015 年 1 月 23 日（最初の被験者の登録日）～2017 年 1 月 9 日（最終被験者の最終観察日）
選択基準・除外基準	1. 選択基準 1) 同意取得時の年齢が 20 歳以上の患者 2) 試験参加に対して同意が得られ、本試験の手順を理解でき、電子患者日記及び質問票を適切にすべて回答できる患者 3) スクリーニング時に帯状疱疹発症後 3 ヵ月以上経過しても疼痛が残存する患者 4) スクリーニング時に SF-MPQ の VAS が 40 mm 以上の患者 5) 無作為化時に SF-MPQ の VAS が 40 mm 以上、かつ、電子患者日記の疼痛スコアが直近 7 日間のうち 4 日以上記載があり平均疼痛スコアが 4 以上の患者

表 2.7.6.22-1　試験方法の概略: 日亜 PHN P3 試験（DB 期）(2/5)

選択基準・除外基準（つづき）	2. 除外基準 1) スクリーニング時に SF-MPQ の VAS が 90 mm 以上の患者 2) 無作為化時に 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 3) 帯状疱疹後神経痛に対して神経破壊（フェノール、エタノールを用いた薬剤による神経破壊、ラジオ波熱凝固法等）又は神経外科的な治療を施行した患者 4) スクリーニング時又は無作為化時に帯状疱疹後神経痛に関連しない他の重度の疼痛を有し、帯状疱疹後神経痛の評価に影響すると判断される患者 5) スクリーニング時又は無作為化時に帯状疱疹後神経痛に関連しない神経疾患を有し、帯状疱疹後神経痛の評価に影響すると判断される患者 6) スクリーニング時又は無作為化時に重大な精神障害を有する患者 7) スクリーニングまでの 7 日以内に併用禁止薬を使用した患者又は併用禁止療法を受けている患者、もしくはスクリーニングまでの 14 日以内に併用制限薬を変更した患者 8) 帯状疱疹の罹患部位に痛みの評価に影響するような他の皮膚状態を有する患者 9) 過去にプレガバリン 300 mg／日以上又はガバペンチン 1200 mg／日以上を投与し、無効と判定された患者 10) スクリーニング時にクレアチニンクリアランス（Cockcroft-Gault 式を用いる）が 60 mL/min 未満の患者 11) スクリーニングまでの 2 年以内に、基底細胞癌以外の悪性腫瘍の既往歴を有する患者 12) スクリーニングまでの 12 ヵ月以内に臨床的に重要で不安定な神経学的疾患、眼疾患、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（重篤な低血圧、コントロール不良の心不整脈、心筋梗塞等）を有する患者 13) スクリーニング時の心電図で臨床的に重要な所見が認められた患者 14) 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、又はヒト免疫不全ウイルス（human immunodeficiency virus: HIV）感染症を有する患者 15) B 型肝炎表面（hepatitis B surface: HBs）抗原又は C 型肝炎ウイルス（hepatitis C virus: HCV）抗体が陽性と判定されたことがある患者 16) 免疫不全（全身エリテマトーデス、後天性免疫不全症候群、自己免疫疾患により免疫抑制療法を受けている等）を有する患者 17) 妊娠中又は妊娠している可能性のある患者、授乳中の患者、試験期間中又は投与終了 4 週間後まで医学的に信頼できる手段で避妊を講じることができない患者 18) プレガバリン又はガバペンチンに対して過敏症を有する患者 19) 現在、他の試験に参加している患者又は同意取得までの 30 日以内に他の試験に参加した患者 20) 過去にミロガバリンの試験に参加し、治験薬の投与を受けた患者 21) スクリーニングまでの 1 年以内に、不法薬物又はアルコールの乱用歴のある患者 22) スクリーニング時又は無作為化時にコロンビア自殺評価スケール（Columbia-Suicide Severity Rating Scale: C-SSRS）のいずれかの項目で、過去 12 ヵ月以内の事象について「はい」と回答した患者 23) 非可逆的な網膜変性を起こす可能性のある薬剤の服薬歴のある患者

表 2.7.6.22-1　試験方法の概略: 日亜 PHN P3 試験（DB 期）（3/5）

選択基準・除外基準（つづき）

24) スクリーニング時に、臨床検査値が定められた基準に該当する患者（下表）

血液学的検査	ヘモグロビン	< 10 g/dL（女性） < 12 g/dL（男性）
	ヘマトクリット	< 32%（女性） < 35%（男性）
	血小板数	< 100,000/mm^3
	白血球数	< 2500/mm^3
	好中球数	< 1500/mm^3
血液生化学検査	AST（GOT）	> 2.0 × 基準値上限
	ALT（GPT）	> 2.0 × 基準値上限
	ALP	> 1.5 × 基準値上限
	総ビリルビン	> 1.2[a] × 基準値上限
	BUN	> 1.5 × 基準値上限
	CK（CPK）	> 3.0 × 基準値上限
	クレアチニン	> 1.6 mg/dL（> 141.4 mol/L）

a: 総ビリルビンが基準値上限の1.2倍を超える患者は、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登録可とした。

25) その他、治験責任医師又は治験分担医師が試験対象として不適当と判断した患者

26) スクリーニング時に精神疾患簡易構造化面接法（Mini-international Neuropsychiatric Interview: 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」と回答した患者、又は Module B の B1b、B3 から B11c、B13、B14 に 1 つでも「はい」と回答した患者

試験デザイン

国際共同、プラセボ対照、無作為化、二重盲検、並行群間試験

被験者数

	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
無作為化した被験者	304	153	153	155
完了被験者	266	137	128	140
中止被験者	38	16	25	15
有害事象	7	6	12	4
効果不十分	5	0	1	1
実施計画書不遵守	0	1	3	0
同意の撤回	25	7	9	10
その他	1	2	0	0
解析対象被験者				
無作為化	304	153	153	155
安全性	303	152	153	155
mITT	303	152	153	155
PPS	260	138	128	137
薬物動態	–	152	151	154

mITT: modified intent-to-treat、PPS: 治験実施計画書に適合した集団（per protocol set）

治験薬

ミロガバリン 5 mg 錠（ロット番号 D5565F2H14T01）
ミロガバリン 10 mg 錠（ロット番号 D5565F3H13T01、CN15018S02）
ミロガバリン 15 mg 錠（ロット番号 D5565F1H14T03、D5565F1H14T04）
ミロガバリン 5 mg 錠に対応するプラセボ錠（ロット番号 D5565F1H13T09）
ミロガバリン 10 mg 錠及び 15 mg 錠に対応するプラセボ錠（ロット番号 D5565F1H13T08、D5565F1H13T15）

表 2.7.6.22-1　試験方法の概略: 日亜 PHN P3 試験（DB 期）（4/5）

用法・用量 投与期間	投与期間は 14 週間とし、漸増期 1～2 週間及び固定用量期 12～13 週間とした。 固定用量期の 1 日用量は、15 mg（15 mg 1 日 1 回）、20 mg（10 mg 1 日 2 回）、又は 30 mg（15 mg 1 日 2 回）とし、10 mg 錠、15 mg 錠、又は対応するプラセボ錠を 1 日 2 回、朝と就寝前に経口投与した。 漸増期での用法・用量は以下のとおりとした。 • 15 mg × 1／日群: 最初の 1 週間は 5 mg（5 mg 1 日 1 回）、次の 1 週間は 10 mg（10 mg 1 日 1 回）を投与 • 10 mg × 2／日群: 最初の 1 週間は 10 mg（5 mg 1 日 2 回）を投与 • 15 mg × 2／日群: 最初の 1 週間は 10 mg（5 mg 1 日 2 回）、次の 1 週間は 20 mg（10 mg 1 日 2 回）を投与

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
プラセボ群	—	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	—
ミロガバリン 15 mg × 1／日群	—	5	0	5	0	10	0	10	0	15	0	15	0	—
ミロガバリン 10 mg × 2／日群	—	5	5	5	5	10	10	10	10	10	10	10	10	—
ミロガバリン 15 mg × 2／日群	—	5	5	5	5	10	10	10	10	15	15	15	15	—

単位: mg

評価項目	1)　有効性 i) 主要評価項目: • 電子患者日記に記載された疼痛スコアから算出する 7 日間の平均疼痛スコアのベースラインから第 14 週までの変化量 ii) 副次評価項目: • 30%及び 50%レスポンダー率 • SF-MPQ のベースラインからの変化量 • BPI-SF（疼痛重症度及び機能障害）のスコアのベースラインからの変化量 • 患者の全般的な状態の変化（patient global impression of change: PGIC） • 平均睡眠障害スコアのベースラインからの変化量 • Medical Outcomes Study-Sleep Scale（MOS-Sleep Scale）のベースラインからの変化量 • Hospital Anxiety and Depression Scale（HADS）のベースラインからの変化量 • 36-item short form health survey（SF-36）を用いた QOL のベースラインからの変化量 • アロディニア、痛覚過敏のベースラインからの変化 2)　薬物動態 • 血漿中ミロガバリン濃度 3)　安全性 • 有害事象、臨床検査、バイタルサイン、12 誘導心電図、身体所見（体重、浮腫）、神経学的検査、C-SSRS、HADS、眼科検査
評価スケジュール	表 2.7.6.22-2 参照

表 2.7.6.22-1　試験方法の概略: 日亜 PHN P3 試験（DB 期）（5/5）

統計解析手法	1)	有効性の主解析 mITT 解析対象集団を対象に、第 14 週の平均疼痛スコアのベースラインからの平均変化量について、多重代入（multiple imputation: MI）法と反復測定データに対する線形混合モデル（mixed effect model for repeated measurement: MMRM）を用いて、ミロガバリンの各投与群とプラセボ群を比較した。 平均疼痛スコア及びベースラインからの変化量について、投与群ごと、週ごとに要約統計量を求めた。主解析の週ごとの平均疼痛スコアの欠測値は、missing not at random（MNAR）メカニズムの仮定の下、シフトパラメータを伴う pattern mixture 法を用いた nonfuture dependence モデルに基づき欠測値を補完した。補完後の完全データセットを MMRM で解析し、Rubin の方法により解析結果を併合した。Pattern mixture model（PMM）では、中止理由が有害事象、効果不十分、その他によってそれぞれ 1.0、1.0、0.5 のシフトパラメータを設定した。 有効性の主解析の多重比較では、gate-keeping 法により第一種の過誤を 0.05 以下に調整した。
	2)	有効性の主解析の感度分析 • 異なるシフトパラメータに基づく上記解析 • プラセボ MI 法 • 観察データのみを用いた MMRM • 共分散分析（baseline observation carried forward［BOCF］法） • 共分散分析（最終観察値による欠測値の補完［last observation carried forward: LOCF］法） • PPS を用いたシフトパラメータを（1.0, 1.0, 0.5）とする上記の主解析
	3)	30%及び 50%レスポンダー率（有効性の副次評価項目）の解析 ロジスティック回帰分析を用いて、ミロガバリンの各投与群とプラセボ群とを比較した。Continuous responder 解析として、平均疼痛スコアのベースラインからの低下に関する累積分布を示した。

表 2.7.6.22-2　評価スケジュール: 日亜 PHN P3 試験（DB 期）

	スクリーニング	無作為化	治療期							投与終了	後観察[a]	早期中止
Visit	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	
Week	−1	0	1	2	4	6	8	10	12	14	15	
Day	−7以前	1	8	15	29	43	57	71	85	99	投与終了7日後	
許容範囲（日）	−14～−7	−	6～10	13～17	26～32	40～46	54～60	68～74	82～88	96～102	投与終了5～14日後	
同意取得	X[b]											
選択／除外基準	X	X										
被験者背景	X											
既往歴／手術歴	X											
有効性評価												
疼痛スコア	←									→		
睡眠障害スコア	←									→		
SF-MPQ	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X
BPI-SF		X								X		X
PGIC										X		X
MOS-Sleep Scale		X								X		X
HADS		X								X		X
SF-36		X								X		X
アロディニア・痛覚過敏の評価		X								X		X
身長・体重	X	X[c]	X[c]	X[c]	X[c]	X[c]	X[c]	X[c]	X[c]	X[c]	X[c]	X[c]
身体所見	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
浮腫の評価	X									X		X
詳細な神経学的検査		X								X		X
簡易神経学的検査		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
眼科検査	X[d]									X		X
バイタルサイン	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
12誘導心電図	X									X		X
臨床検査	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
C-SSRS	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
HADS	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
妊娠検査	X									X		X
有害事象	←											→
前治療薬／併用薬	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
治験薬の交付		X	X	X	X	X	X	X	X			
治験薬服薬タイミングの選択		X										
服薬遵守の確認			X	X	X	X	X	X	X	X		X
薬物動態用検体			X	X		X		X		X		X
MINI（Module AとBのみ）[e]	X											

a: 非盲検長期投与試験に参加する被験者は、後観察を実施しなかった。
b: 同意取得後、併用禁止薬を投与されている又は併用禁止療法を受けている被験者には7日間以上のウォッシュアウト期間を設けた。　c: 体重のみ実施した。　d: Visit 1からVisit 2の間に実施した。
e: 試験終盤で追加した項目のため、一部の被験者でのみ実施した。

22.1.1 被験者数の設定根拠

ミロガバリンのすべての投与群とプラセボ群の平均疼痛スコアのベースラインからの変化量の差を 0.6、平均疼痛スコアの変化量の SD をすべての投与群で 1.8 と仮定した場合に、検出力（ミロガバリン 10 mg × 2／日群又は 15 mg × 2／日群がプラセボ群に対し優越性を示す確率）が約 90%となるように 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）に無作為に割り付けることとした。検出力は、分散分析に基づき、gate-keeping 法により第一種の過誤が 0.05 未満となるように計算された。

22.1.2 用法・用量の設定根拠

本試験の対象疾患である帯状疱疹後神経痛では第 II 相試験は実施しておらず、本試験の用法・用量は、同じ末梢神経障害性疼痛である糖尿病性末梢神経障害性疼痛を対象とした第 II 相試験の結果をもとに設定した。以下に詳細を示す。

$\alpha_2\delta$ リガンドは、電位依存性カルシウムチャネルを介したカルシウムイオンの流入を抑制することが報告されており、脊髄後角のシナプス前膜からの神経伝達物質の放出を抑制し、一次ニューロンから二次ニューロンへの疼痛の情報伝達を抑制する。したがって、$\alpha_2\delta$ リガンドであるミロガバリンは、末梢性神経障害性疼痛に有効であると考えられる。

本試験の対象疾患である帯状疱疹後神経痛は末梢性神経障害性疼痛に分類されており、糖尿病性末梢神経障害性疼痛とともに末梢性神経障害性疼痛の代表的な疾患として位置づけられている。糖尿病性末梢神経障害性疼痛と帯状疱疹後神経痛では神経障害の原因は異なるが、いずれも末梢神経系の機能的変化によって侵害刺激がなくても異所性インパルスの発生や過剰な興奮、興奮伝達の促進が起こり、結果として生じる疼痛や知覚異常は臨床的に同様な性質をもつ。両疾患の臨床症状は、刺激に依存しない自発痛と、刺激により惹起される刺激依存性疼痛が特徴的である。

ミロガバリンの類薬であるプレガバリンは、糖尿病性末梢神経障害性疼痛と帯状疱疹後神経痛のいずれの患者でも、有効性・安全性で同様の結果を示した。プレガバリンの日本における主要臨床試験では、糖尿病性末梢神経障害性疼痛及び帯状疱疹後神経痛で類似した結果が得られている。有効性に関しては、最終評価時のベースラインからの変化がほぼ同程度であり、プレガバリンの 1 日 300 mg 以上の投与量でプラセボと比較して有意差が得られている。また、安全性に関しては、主要な副作用である浮動性めまい、傾眠、末梢の浮腫、及び体重増加の発現率は用量依存的に増加しており、糖尿病性末梢神経障害性疼痛と帯状疱疹後神経痛の試験間で発現率に大きな差異は認められていない。したがって、プレガバリンでは糖尿病性末梢神経障害性疼痛患者と帯状疱疹後神経痛患者で同様の結果を示していることから、ミロガバリンでも両患者で同様の結果を示す可能性が高い。

以上から、ミロガバリンでは帯状疱疹後神経痛患者を対象とした試験は実施していないものの、糖尿病性神経障害性疼痛を有する患者を対象とした 2 つの第 II 相試験の結果を用いて、本試験でのミロガバリンの用法・用量を設定することとした。

日亜 DPNP P2 試験（5.3.5.1-1）では、ミロガバリン 5 mg × 2／日群、10 mg × 2／日群、及び 15 mg × 2／日群で、プラセボ群に対し統計学的に有意な差は認められなかったものの、平均疼痛スコアの改善が認められた。有効性の副次評価項目では、用量依存的なミロガバリンの治療効果が示唆された。また、安全性解析では、ミロガバリンの今後実施する試験で観察すべきいくつかの有害事象が確認されたものの、5 mg × 2／日群、10 mg × 2／日群、及び 15 mg × 2／日群で忍容性が認められた。

米国 DPNP P2 試験（5.3.5.1-4）では、ミロガバリン 15 mg × 1／日群、10 mg × 2／日群、及び 15 mg × 2／日群で、プラセボ群に対し統計学的に有意な平均疼痛スコアの改善が認められた。

日亜 DPNP P2 試験の結果、10 mg 1 日 2 回投与が、有効性と安全性のバランスが良好であることが予想された。また、15 mg 1 日 2 回投与は、10 mg 1 日 2 回投与に比較し、より良好な有効性プロファイルを示すことが予測されるが、副作用の発現率が高まる可能性が考えられた。日亜 DPNP P2 試験では、15 mg × 1／日群を設定しなかったが、米国 DPNP P2 試験の結果から 15 mg 1 日 1 回投与が最小有効用量であると考えられた。

市販後でのミロガバリンの用法・用量は、患者の症状に応じて増減による調整が行われることが想定される。そこで複数の臨床用量を設定するため、本試験では、上記の第 II 相試験の結果をもとに、10 mg 1 日 2 回投与及び 15 mg 1 日 2 回投与を主要用量、15 mg 1 日 1 回投与を副次用量として選択した。

被験者の安全性を考慮して、固定用量期の前に 1～2 週間の漸増期を設けた。

22.2 被験者背景

無作為化対象集団の被験者背景を表 2.7.6.22-3 に示す。

全体の年齢の平均値（SD）は 66.5（9.94）歳で、男女の割合は、男性が 60.3%（461/765）、女性が 39.7%（304/765）であった。体重の平均値（SD）は 62.26（10.384）kg、体格指数（body mass index: BMI）は 23.87（3.051）kg/m^2 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、ベースラインでの平均疼痛スコアの平均値（SD）は 5.71（1.068）であった。SF-MPQ VAS の平均値（SD）は、スクリーニング時（Visit 1）で 58.6（11.48）mm、無作為化時（Visit 2）で 59.1（10.50）mm であった。日本で登録された被験者の割合は全体の 80.0%であり、各投与群で同様であった。

75 歳以上の被験者の割合がミロガバリン 10 mg × 2／日群でやや高かった（10 mg × 2／日群で 27.5%、その他の投与群で 15.7%～16.1%）以外に、被験者背景に投与群間で大きな違いは認められなかった。

無作為化対象集団、安全性解析対象集団、mITT 解析対象集団、PPS、及び薬物動態解析対象集団の間で、被験者背景に大きな違いは認められなかった。

表 2.7.6.22-3　被験者背景（無作為化対象集団）：日亜 PHN P3 試験（DB 期）

項目（単位）		プラセボ群 (n = 304)	ミロガバリン 15 mg × 1／日群 (n = 153)	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)	合計 (n = 765)
年齢（歳）	平均値（SD）	66.2 (10.13)	66.6 (8.97)	68.9 (9.19)	64.5 (10.74)	66.5 (9.94)
年齢（歳）	18 歳以上 65 歳未満	102 (33.6)	47 (30.7)	39 (25.5)	64 (41.3)	252 (32.9)
	65 歳以上 75 歳未満	153 (50.3)	82 (53.6)	72 (47.1)	66 (42.6)	373 (48.8)
	75 歳以上	49 (16.1)	24 (15.7)	42 (27.5)	25 (16.1)	140 (18.3)
性別	男性	177 (58.2)	97 (63.4)	91 (59.5)	96 (61.9)	461 (60.3)
	女性	127 (41.8)	56 (36.6)	62 (40.5)	59 (38.1)	304 (39.7)
国	日本	245 (80.6)	122 (79.7)	121 (79.1)	124 (80.0)	612 (80.0)
	韓国	41 (13.5)	24 (15.7)	22 (14.4)	21 (13.5)	108 (14.1)
	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	7 (0.9)
	シンガポール	2 (0.7)	0	0	1 (0.6)	3 (0.4)
体重（kg）	平均値（SD）	62.14 (10.563)	62.76 (10.449)	62.04 (9.893)	62.23 (10.522)	62.26 (10.384)
BMI（kg/m^2）	平均値（SD）	23.85 (3.084)	23.93 (3.108)	23.86 (2.783)	23.86 (3.208)	23.87 (3.051)
ベースラインのクレアチニンクリアランス（mL/min）	平均値（SD）	85.4 (22.29)	83.0 (18.65)	80.3 (18.11)	85.8 (21.00)	84.0 (20.61)
ベースラインの平均疼痛スコア	平均値（SD）	5.75 (1.129)	5.69 (1.044)	5.70 (1.015)	5.65 (1.025)	5.71 (1.068)
スクリーニング時（Visit 1）の SF-MPQ VAS（mm）	平均値（SD）	58.4 (11.65)	59.1 (11.08)	58.9 (11.08)	58.5 (11.98)	58.6 (11.48)
無作為化時（Visit 2）の SF-MPQ VAS（mm）	平均値（SD）	59.4 (10.64)	58.4 (10.76)	59.3 (9.80)	59.0 (10.73)	59.1 (10.50)
帯状疱疹後神経痛罹病期間（月）	中央値（最小値, 最大値）	15.0 (0, 437)	18.0 (1, 215)	22.0 (1, 244)	21.0 (0, 264)	18.0 (0, 437)
帯状疱疹後神経痛罹病部位	三叉神経節領域	71 (23.4)	24 (15.7)	46 (30.1)	52 (33.5)	193 (25.2)
	頸神経節領域	50 (16.4)	26 (17.0)	16 (10.5)	26 (16.8)	118 (15.4)
	胸神経節領域	141 (46.4)	75 (49.0)	69 (45.1)	66 (42.6)	351 (45.9)
	腰神経節領域	43 (14.1)	22 (14.4)	22 (14.4)	16 (10.3)	103 (13.5)
	仙骨神経領域	12 (3.9)	9 (5.9)	3 (2.0)	4 (2.6)	28 (3.7)
肝胆道系障害の既往歴	あり	15 (4.9)	7 (4.6)	5 (3.3)	3 (1.9)	30 (3.9)
	なし	289 (95.1)	146 (95.4)	148 (96.7)	152 (98.1)	735 (96.1)
精神疾患の既往歴	あり	2 (0.7)	2 (1.3)	0	0	4 (0.5)
	なし	302 (99.3)	151 (98.7)	153 (100.0)	155 (100.0)	761 (99.5)
既往歴及び手術歴	あり	273 (89.8)	140 (91.5)	134 (87.6)	142 (91.6)	689 (90.1)
	なし	31 (10.2)	13 (8.5)	19 (12.4)	13 (8.4)	76 (9.9)
事前に選択した服薬時の食事の摂取状態	空腹時	71 (23.4)	41 (26.8)	28 (18.3)	33 (21.3)	173 (22.6)
	食後	233 (76.6)	112 (73.2)	125 (81.7)	122 (78.7)	592 (77.4)

平均値（SD）、中央値（最小値, 最大値）、又は該当被験者数（%）
クレアチニンクリアランスは Cockcroft-Gault の式により算出した。
ベースラインの平均疼痛スコアは、無作為化当日を含む前 7 日間の疼痛スコアの平均値とした。
Source: 治験総括報告書（5.3.5.1-3）Table 7.2

22.3 有効性の結果

22.3.1 主要評価項目: 平均疼痛スコア

1 日 1 回起床後、朝の治験薬服薬前に、過去 24 時間を振り返って被験者自身が疼痛を評価し、11 段階（0 [痛みなし] から 10 [想像できる最悪の痛み]）の疼痛スコアから該当する疼痛スコアを選択し、電子患者日記に記録した。毎日測定された疼痛スコアの 1 週間の平均値を平均疼痛スコアとした。

22.3.1.1 主解析

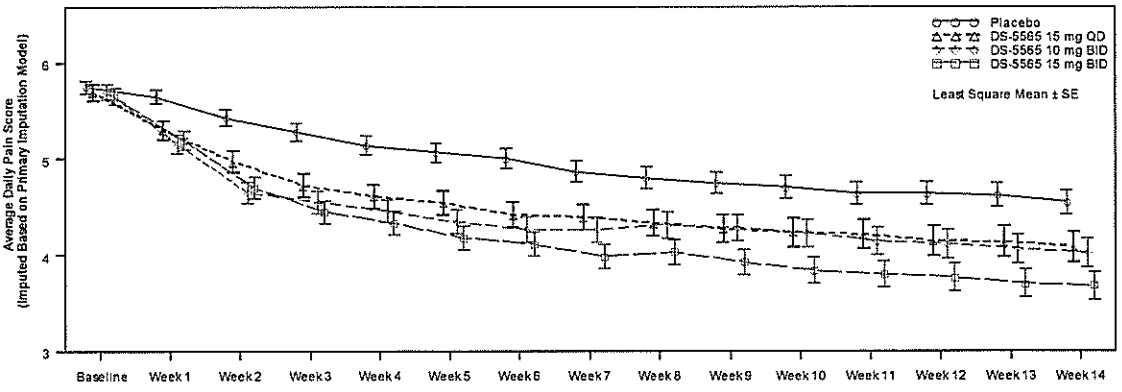
mITT 解析対象集団の平均疼痛スコア（補完後）の推移を図 2.7.6.22-1 に、平均疼痛スコアのベースライン値及び第 14 週のベースラインからの変化量(補完後)を表 2.7.6.22-4 に示す。

平均疼痛スコアの最小二乗平均値は、いずれの投与群でも第 14 週まで緩やかに低下した。第 1 週から、ミロガバリンの各投与群ではプラセボ群と比較して低下の程度が大きく、期間を通してほとんどの時点で 15 mg × 2／日群で低下の程度が最も大きかった。

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（補完後）の最小二乗平均値（標準誤差）は、プラセボ群−1.20 (0.099)、ミロガバリン 15 mg × 1／日群−1.61 (0.138)、10 mg × 2／日群−1.68 (0.141)、及び 15 mg × 2／日群−1.97 (0.137) であり、ミロガバリンの 1 日投与量が多いほどベースラインからの低下の程度が大きかった。

平均疼痛スコアのベースラインからの変化量をプラセボ群と比較した結果、最小二乗平均値の差 (95% CI) は、ミロガバリン 15 mg × 1／日群−0.41 (−0.74～−0.07) ($P = 0.017$)、10 mg × 2／日群−0.47 (−0.81～−0.14) ($P = 0.005$)、及び 15 mg × 2／日群−0.77 (−1.10～−0.44) ($P < 0.001$) であり、多重性を考慮した上で、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。

図 2.7.6.22-1 平均疼痛スコア（補完後）の推移（mITT 解析対象集団）：
日亜 PHN P3 試験（DB 期）



ベースラインの平均疼痛スコアは、無作為化当日を含む前 7 日間の疼痛スコアの平均値とした。
Source: 治験総括報告書（5.3.5.1-3）Figure 8.1

表 2.7.6.22-4　平均疼痛スコアのベースライン値及び第 14 週のベースラインからの変化量（補完後）（mITT 解析対象集団）：日亜 PHN P3 試験（DB 期）

	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				
算術平均値（SD）	5.75（1.130）	5.69（1.044）	5.70（1.015）	5.65（1.025）
第 14 週のベースラインからの変化量（補完後）				
MI 法による推定の最小二乗平均値 [a]	−1.20	−1.61	−1.68	−1.97
プラセボ群との比較				
推定の最小二乗平均値の差 [a]	—	−0.41	−0.47	−0.77
95% CI [a]	—	(−0.74, −0.07)	(−0.81, −0.14)	(−1.10, −0.44)
P 値 [a, b]	—	0.0170	0.0058	< 0.0001

—: 実施せず

a: 週ごとの平均疼痛スコアデータの欠測値は、MNAR メカニズムを仮定した nonfuture dependence モデルに基づく MI 法を用いて補完された。補完後データセットは、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、ベースラインの平均疼痛スコアを共変量とした MMRM により解析され、Rubin の方法により結合された。

b: 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（5.3.5.1-3）Table 8.1

22.3.1.2　感度分析

主解析の感度分析として、解析対象集団を PPS とした解析、異なるシフトパラメータを用いた解析、modified MNAR モデルを用いた解析、プラセボ MI 法を用いた MMRM 解析、BOCF 法及び LOCF 法を用いた共分散分析モデルの解析、観測データのみを用いた MMRM 解析を実施した結果、主解析と概ね同様であり、結果の頑健性が示された。

22.3.1.3　サブグループ解析

サブグループ間で差が認められたサブグループ解析の結果を表 2.7.6.22-5 に示す。

ミロガバリンの各投与群とプラセボ群との第 14 週の平均疼痛スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値の差は、ベースラインの平均疼痛スコアが 6 以上の方が 6 未満の被験者よりも低下の程度が大きく、同様に、鎮痛目的の併用薬及び併用療法（レスキュー薬、併用禁止又は併用制限薬／療法）の併用期間が投与期間の 50%以上の方が、帯状疱疹後神経痛の罹病期間が中央値（18 ヵ月）未満の方がそれぞれ低下の程度が大きかった。いずれのサブグループでも、平均疼痛スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値は、一貫してプラセボ群よりミロガバリンの各投与群で低下の程度が大きかった。

年齢、性別、体重（中央値未満、中央値以上）、ベースラインのクレアチニンクリアランス（60 mL/min 以上 90 mL/min 未満、90 mL/min 以上）、実施国別（日本、韓国、台湾）、及び食事の摂取状態（空腹時、食後）のサブグループ解析では、サブグループ間で特筆すべき差は

認められなかった。

表 2.7.6.22-5　プラセボ群と比較した第 14 週での平均疼痛スコアのベースラインからの変化量（補完後）の差のサブグループ解析（mITT 解析対象集団）：日亜 PHN P3 試験（DB 期）

サブグループ			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
ベースラインの平均疼痛スコア	6 未満	被験者数 [a]	83 vs. 167	82 vs. 167	86 vs. 167
		最小二乗平均値の差（95% CI）[b]	−0.09 (−0.53, 0.35)	−0.09 (−0.53, 0.36)	−0.55 (−0.98, −0.11)
	6 以上	被験者数 [a]	69 vs. 136	71 vs. 136	69 vs. 136
		最小二乗平均値の差（95% CI）[b]	−0.78 (−1.28, −0.27)	−0.92 (−1.43, −0.41)	−1.03 (−1.53, −0.52)
疼痛に対する治療薬又は治療の併用期間	投与期間の 50%以上	被験者数 [a]	74 vs.166	81 vs. 166	76 vs. 166
		最小二乗平均値の差（95% CI）[b]	−0.56 (−1.01, −0.11)	−0.68 (−1.12, −0.24)	−0.88 (−1.33, −0.44)
	投与期間の 50%未満	被験者数 [a]	43 vs.73	43 vs. 72	42 vs. 72
		最小二乗平均値の差（95% CI）[b]	−0.07 (−0.72, 0.58)	−0.04 (−0.70, 0.62)	−0.59 (−1.25, 0.07)
帯状疱疹後神経痛の罹病期間	中央値未満	被験者数 [a]	70 vs.166	72 vs. 166	71 vs. 166
		最小二乗平均値の差（95% CI）[b]	−0.62 (−1.09, −0.15)	−0.70 (−1.18, −0.23)	−0.99 (−1.46, −0.52)
	中央値以上	被験者数 [a]	82 vs.137	81 vs. 137	84 vs. 137
		最小二乗平均値の差（95% CI）[b]	−0.22 (−0.69, 0.25)	−0.27 (−0.75, 0.21)	−0.58 (−1.05, −0.11)

サブグループ間で差が認められたサブグループのみ記載した。
a: ミロガバリン群 vs. プラセボ群
b: プラセボ群に対するミロガバリン群の差
Source: 治験総括報告書（5.3.5.1-3）Figure 14.2-23

22.3.2 副次評価項目

22.3.2.1　レスポンダー率

第 14 週の平均疼痛スコア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。

第 14 週の平均疼痛スコアのレスポンダー率を表 2.7.6.22-6 に示す。第 14 週での平均疼痛スコアのベースラインからの低下に関するレスポンダーの累積分布を図 2.7.6.22-2 に示す。

ミロガバリンの各投与群で、第 14 週の 30%及び 50%レスポンダー率（補完後）はプラセボ群より高く、15 mg × 2／日群で最も高かった。

30%レスポンダー率（補完後）は、プラセボ群（35.0%）と比較して、ミロガバリン 15 mg × 1／日群（45.4%）、10 mg × 2／日群（45.1%）、及び 15 mg × 2／日群（49.7%）で高く、ミロガバリンの各投与群でプラセボ群に対し統計学的に有意な差が認められた。

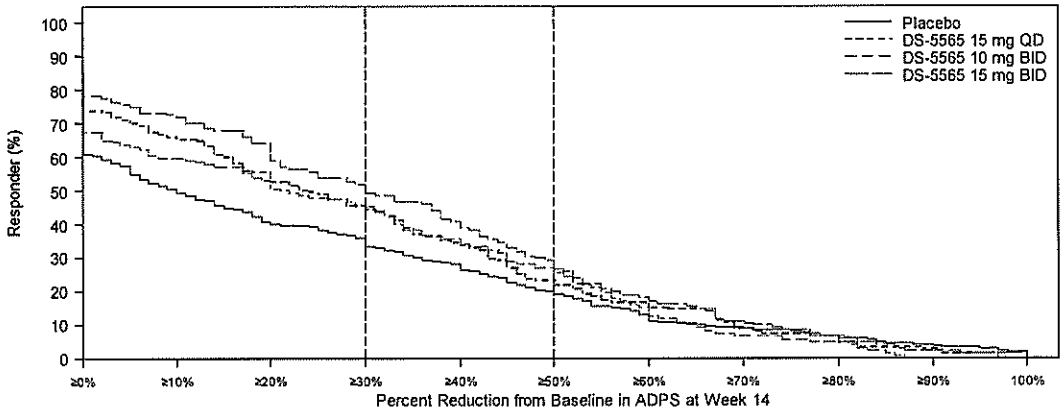
50%レスポンダー率（補完後）は、プラセボ群（19.8%）と比較して、ミロガバリン 15 mg × 1／日群（23.0%）、10 mg × 2／日群（26.8%）、及び 15 mg × 2／日群（29.0%）で高く、15 mg × 2／日群でプラセボ群に対し統計学的に有意な差が認められた。

表 2.7.6.22-6　第 14 週の 30%及び 50%レスポンダー率（補完後）（mITT 解析対象集団）：日亜 PHN P3 試験（DB 期）

	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（補完後）				
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（補完後）				
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

—: 実施せず
試験完了被験者で第 14 週の平均疼痛スコアが欠測の場合、LOCF 法を用いて補完した。一方、試験を中止した被験者はノンレスポンダーとみなした。
Source: 治験総括報告書（5.3.5.1-3）Table 8.3

図 2.7.6.22-2　第 14 週での平均疼痛スコアのベースラインからの低下に関するレスポンダーの累積分布（mITT 解析対象集団）：日亜 PHN P3 試験（DB 期）



試験中止被験者又は第 14 週の平均疼痛スコアが欠測の場合はノンレスポンダー（ベースラインからの変化率 = 0）として扱った。
ベースラインの平均疼痛スコアは、無作為化当日を含む前 7 日間の疼痛スコアの平均値とした。
Source: 治験総括報告書（5.3.5.1-3）Figure 8.3

22.3.2.2　平均疼痛スコアが改善するまでの時間

被験者の 25%の平均疼痛スコアがベースラインから 30%低下するまでの時間は、プラセボ群（5.0 週間）よりミロガバリンの各投与群（いずれも 3.0 週間）で数値的に小さかった。被験者の 50%の平均疼痛スコアがベースラインから 30%低下するまでの時間は、ミロガバリン 15 mg × 1／日群（9.0 週間）より 10 mg × 2／日群及び 15 mg × 2／日群（いずれも 6.0 週間）で数値的に小さかった。プラセボ群では、平均疼痛スコアがベースラインから 30%低下した被験者の割合は 39.9%であり、被験者の 50%の平均疼痛スコアがベースラインから 30%低下

するまでの時間は算出できなかった。

被験者の 25%の平均疼痛スコアがベースラインから 50%低下するまでの時間は、プラセボ群（14.0 週間）よりミロガバリンの各投与群で数値的に小さく、ミロガバリン 15 mg × 1／日群（11.0 週間）より 10 mg × 2／日群及び 15 mg × 2／日群（いずれも 8.0 週間）で数値的に小さかった。

22.3.2.3　短縮版 McGill 疼痛質問票（SF-MPQ）

SF-MPQ は以下の 3 つのパート（値が大きいほど痛みが強い）から構成され、被験者自身が評価した。

- 15 の痛み表現語（11 項目の感覚表現語及び 4 項目の感情表現語について 0［全くない］から 3［強くある］の 4 段階で評価）。
- VAS（疼痛強度について 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［まったく痛みなし］から 5［耐え難い痛み］の 6 段階で評価）

SF-MPQ のベースライン値及び第 14 週のベースラインからの変化量（補完後）を表 2.7.6.22-7 に示す。

SF-MPQ のすべてのサブスケール（感覚スコア、感情スコア、総スコア［感覚と感情の合計スコア］、VAS、及び現在の疼痛強度スコア）で、第 14 週のベースラインからの変化量（補完後）の最小二乗平均値は、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、いずれも統計学的に有意な差が認められた。

表 2.7.6.22-7　SF-MPQ のベースライン値及び第 14 週のベースラインからの変化量（補完後）（mITT 解析対象集団）：日亜 PHN P3 試験（DB 期）

	プラセボ群	ミロガバリン		
		15 mg × 1／日群	10 mg × 2／日群	15 mg × 2／日群
	(n = 303)	(n = 152)	(n = 153)	(n = 155)
感覚スコア				
ベースラインの算術平均値	10.3	11.0	10.2	11.3
変化量のプラセボ群との比較[a]				
最小二乗平均値の差[b]	—	−1.3	−1.5	−1.8
95% CI[b]	—	(−2.2, −0.4)	(−2.4, −0.6)	(−2.7, −0.9)
P 値[b]	—	0.0058	0.0008	< 0.0001
感情スコア				
ベースラインの算術平均値	2.2	2.4	2.3	2.5
変化量のプラセボ群との比較[a]				
最小二乗平均値の差[b]	—	−0.6	−0.6	−0.6
95% CI[b]	—	(−0.9, −0.3	(−0.9, −0.2)	(−0.9, −0.3)
P 値[b]	—	0.0001	0.0006	0.0004
総スコア				
ベースラインの算術平均値	12.5	13.4	12.5	13.7
変化量のプラセボ群との比較[a]				
最小二乗平均値の差[b]	—	−1.9	−2.1	−2.4
95% CI[b]	—	(−3.0, −0.8)	(−3.2, −1.0)	(−3.6, −1.3)
P 値[b]	—	0.0011	0.0003	< 0.0001
VAS（mm）				
ベースラインの算術平均値	59.4	58.5	59.3	59.0
変化量のプラセボ群との比較[a]				
最小二乗平均値の差[b]	—	−5.1	−5.7	−7.8
95% CI[b]	—	(−8.8, −1.4)	(−9.4, −1.9)	(−11.5, −4.1)
P 値[b]	—	0.0076	0.0030	< 0.0001
現在の疼痛強度スコア				
ベースラインの算術平均値	2.3	2.4	2.3	2.4
変化量のプラセボ群との比較[a]				
最小二乗平均値の差[b]	—	−0.2	−0.2	−0.3
95% CI[b]	—	(−0.3, 0.0)	(−0.4, 0.0)	(−0.4, −0.1)
P 値[b]	—	0.0381	0.0147	0.0008

—: 実施せず
a: 第 14 週のベースラインからの変化量（補完後）を用いて比較した。
b: 第 14 週の値が欠測の場合、LOCF 法により補完し、投与群を固定効果、ベースライン値を共変量とした共分散分析モデルを用いて解析した。
Source: 治験総括報告書（5.3.5.1-3）Table 8.5

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

BPI-SF は疼痛重症度（「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」、及び「今感じている痛み」）と機能障害の程度から構成され、疼痛重症度は 11 段階（0［痛くない］から 10［これ以上の痛みは考えられない］）、機能障害の程度は 11 段階（0［支障なし］から 10［完全な支障となった］）で被験者自身が評価した。

BPI-SF のベースライン値及び第 14 週のベースラインからの変化量（補完後）を表 2.7.6.22-8 に示す。

第 14 週の BPI-SF のサブスケールのベースラインからの変化量（補完後）の最小二乗平均

値は、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かった。「この24時間に感じた最も強い痛み」、「この24時間の平均の痛み」、及び「今感じている痛み」ではミロガバリンの各投与群で、プラセボ群に対し統計学的に有意な差が認められ、15 mg × 2／日群で最も低下の程度が大きかった。疼痛による機能障害では10 mg × 2／日群及び15 mg × 2／日群で、プラセボ群に対し統計学的に有意な差が認められた。

表 2.7.6.22-8　BPI-SF のベースライン値及び第14週のベースラインからの変化量（補完後）（mITT 解析対象集団）：日亜 PHN P3 試験（DB 期）

	プラセボ群	ミロガバリン		
		15 mg × 1／日群	10 mg × 2／日群	15 mg × 2／日群
	(n = 303) [a]	(n = 152)	(n = 153)	(n = 155)
「この24時間に感じた最も強い痛み」のスコア				
ベースラインの算術平均値	6.2	6.2	6.2	6.2
変化量のプラセボ群との比較 [b]				
最小二乗平均値の差 [c]	—	−0.5	−0.5	−0.7
95% CI [c]	—	(−0.9, −0.2)	(−0.8, −0.1)	(−1.1, −0.3)
P 値 [c]	—	0.0052	0.0136	0.0001
「この24時間に感じた最も軽い痛み」のスコア				
ベースラインの算術平均値	3.3	3.1	3.0	3.3
変化量のプラセボ群との比較 [b]				
最小二乗平均値の差 [c]	—	−0.2	−0.2	−0.2
95% CI [c]	—	(−0.5, 0.1)	(−0.5, 0.1)	(−0.5, 0.1)
P 値 [c]	—	0.2516	0.1516	0.1486
「この24時間の平均の痛み」のスコア				
ベースラインの算術平均値	5.4	5.2	5.3	5.3
変化量のプラセボ群との比較 [b]				
最小二乗平均値の差 [c]	—	−0.5	−0.4	−0.6
95% CI [c]	—	(−0.8, −0.2)	(−0.8, −0.1)	(−0.9, −0.3)
P 値 [c]	—	0.0023	0.0062	0.0002
「今感じている痛み」のスコア				
ベースラインの算術平均値	5.0	4.9	4.7	5.0
変化量のプラセボ群との比較 [b]				
最小二乗平均値の差 [c]	—	−0.4	−0.4	−0.5
95% CI [c]	—	(−0.7, 0.00)	(−0.8, −0.1)	(−0.8, −0.1)
P 値 [c]	—	0.0489	0.0255	0.0082
疼痛による機能障害スコア				
ベースラインの算術平均値	3.00	3.02	3.13	3.15
変化量のプラセボ群との比較 [b]				
最小二乗平均値の差 [c]	—	−0.28	−0.56	−0.41
95% CI [c]	—	(−0.58, 0.02)	(−0.86, −0.26)	(−0.71, −0.12)
P 値 [c]	—	0.0646	0.0002	0.0060

—: 実施せず
a: プラセボ群のベースライン値では、n = 302
b: 第14週のベースラインからの変化量（補完後）を用いて比較した。
c: 第14週の値が欠測の場合、LOCF 法により補完し、投与群を固定効果、ベースライン値を共変量とした共分散分析モデルを用いて解析した。
Source: 治験総括報告書（5.3.5.1-3）Table 8.6

22.3.2.5　患者の全般的な状態の変化（PGIC）

PGIC は7段階（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]) のスコアで、投与終了 (第 14 週) ／早期中止時に、被験者自身が無作為化時点と比較して評価した。

第 14 週での PGIC (補完後) を表 2.7.6.22-9 に示す。

第 14 週 (補完後) で「非常に改善した」又は「かなり改善した」を示した被験者の割合は、プラセボ群と比較してミロガバリンの各投与群で数値的に高かった。

第 14 週 (補完後) で「非常に改善した」、「かなり改善した」、又は「わずかに改善した」を示した被験者の割合は、プラセボ群と比較してミロガバリンの各投与群で高く、10 mg × 2 ／日群及び 15 mg × 2／日群で統計学的に有意な差が認められた。

表 2.7.6.22-9　第 14 週 (補完後) での PGIC (mITT 解析対象集団) :
日亜 PHN P3 試験 (DB 期)

	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」以上の改善 (スコア 2 以下)				
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」以上の改善 (スコア 3 以下)				
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

—: 実施せず
a: 第 14 週の PGIC スコアが欠測の場合、ノンレスポンダーとみなし、投与群を因子としたロジスティック回帰分析を用いて、ミロガバリンの各投与群とプラセボ群とを比較した。
Source: 治験総括報告書 (5.3.5.1-3) Table 14.2-211

22.3.2.6　平均睡眠障害スコア

1 日 1 回起床後、朝の治験薬服薬前に、過去 24 時間を振り返って被験者自身が睡眠障害を評価し、11 段階 (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]) の睡眠障害スコア (高いほど睡眠障害が重い) から該当する睡眠障害スコアを選択し、電子患者日記に記録した。毎日測定された睡眠障害スコアの 1 週間の平均値を平均睡眠障害スコアとした。

MMRM により解析した結果、第 14 週の平均睡眠障害スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値は、ミロガバリンの各投与群でプラセボ群と比較して低下の程度が大きかった。変化量の最小二乗平均値のプラセボ群との差 (95% CI) は、ミロガバリン 15 mg × 1 ／日群−0.50 (−0.81〜−0.19)、10 mg × 2／日群−0.48 (−0.79〜−0.17)、及び 15 mg × 2／日群−0.76 (−1.07〜−0.45) であり、いずれのミロガバリン群でもプラセボ群に対し、統計学的に有意な差が認められた。

22.3.2.7　Medical Outcomes Study-Sleep Scale（MOS-Sleep Scale）

MOS-Sleep Scale は、過去 4 週間の睡眠の質に関する以下の 3 つのパート、12 の質問項目から構成されるスコア（0～100: 正の変化は症状の改善を示す）で、被験者自身が評価した。

- 平均入眠時間（1［0～15 分］、2［16～30 分］、3［31～45 分］、4［46～60 分］、5［61 分以上］）
- 1 日あたりの平均睡眠時間
- 睡眠障害、いびき、息切れ又は頭痛による途中覚醒、睡眠の充足度、日中の眠気、9 項目の睡眠障害指数、睡眠時間（もしくは睡眠の量）、及び最適な睡眠について、5 段階（1［いつも］から 5［ぜんぜんない］）で 10 の質問項目

第 14 週の睡眠障害のベースラインからの変化量（補完後）の最小二乗平均値をプラセボ群と比較したところ、ミロガバリン群の各投与群で統計学的に有意な改善が認められ、その程度はミロガバリンの 1 日投与量が多いほど大きかった。MOS-Sleep Scale の他のスコア（いびき、息切れ又は頭痛による途中覚醒、睡眠の充足度、日中の眠気、9 項目の睡眠障害指数、睡眠時間、及び最適な睡眠）とミロガバリンの投与量との間に明らかな関連性は認められなかった。

22.3.2.8　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 段階でスコアが上昇するほど症状が強い）から構成され、被験者自身が評価した。

抑うつスコア及び不安スコアでは、第 14 週のベースラインからの変化量（補完後）の最小二乗平均値は、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かった。不安スコアでは、変化量の最小二乗平均値は、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、統計学的に有意な改善が認められた。

22.3.2.9　36-item Short Form Health Survey（SF-36）

SF-36 は、被験者の QOL を評価する質問票で、8 つの下位尺度（身体機能［10 項目 3 段階］、日常役割機能［身体］［4 項目 5 段階］、体の痛み［1 項目 6 段階及び 1 項目 5 段階］、全体的健康感［5 項目 5 段階］、活力［4 項目 5 段階］、社会生活機能［2 項目 5 段階］、日常役割機能［精神］［3 項目 5 段階］、心の健康［5 項目 5 段階］）で構成され、被験者自身が評価した。

SF-36 のすべての下位尺度にて、スコア（補完後）は第 14 週でプラセボ群と比較して、ミロガバリンの各投与群で高く、改善が認められた。

22.3.2.10　**アロディニア及び痛覚過敏**

アロディニア及び痛覚過敏について 2 段階（あり、なし）で評価した。

第 14 週で帯状疱疹後神経痛の部位にアロディニアを有する被験者の割合は、プラセボ群 40.7%（107/263）、ミロガバリン 15 mg × 1／日群 35.6%（47/132）、10 mg × 2／日群 44.2%（57/129）、及び 15 mg × 2／日群 42.0%（58/138）であり、投与群間で明らかな違いは認めら

れなかった。

第 14 週で帯状疱疹後神経痛の部位に痛覚過敏を有する被験者の割合は、プラセボ群 35.4%（93/263）、ミロガバリン 15 mg × 1／日群 40.9%（54/132）、10 mg × 2／日群 41.1%（53/129）、及び 15 mg × 2／日群 33.3%（46/138）であり、投与群間で明らかな違いは認められなかった。

22.4 安全性の結果

22.4.1 有害事象・副作用の分析

治験薬投与開始後に発現した事象又は治験薬投与開始前から認められていた症状が治験薬投与開始後に悪化した事象を二重盲検期の有害事象とした。二重盲検期の有害事象は、長期投与期に移行しなかった被験者では後観察の Visit 11 又は最終投与 14 日後のいずれか早い方までに発現した事象、長期投与期に移行した被験者では二重盲検期の最終投与 14 日後又は長期投与期の初回投与のいずれか早い方までに発現した事象を集計した。

22.4.1.1 有害事象発現状況

22.4.1.1.1 有害事象発現率

すべての有害事象の発現状況を表 2.7.4.7-4 に示す。また、ミロガバリンのいずれかの投与群で発現率が 2%以上の有害事象の発現状況を表 2.7.6.22-10 に示す。

有害事象の発現率は、プラセボ群 51.8%（157/303）、ミロガバリン 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）であった。ミロガバリンの 1 日投与量の増加に伴い、有害事象の発現率は上昇した。

ミロガバリンのいずれかの投与群で発現率が 5%以上の有害事象は、鼻咽頭炎、傾眠、浮動性めまい、浮腫、及び体重増加であった。これらの有害事象のうち、傾眠、浮動性めまい、及び浮腫は、ミロガバリンの 1 日投与量の増加に伴い、発現率が上昇した。傾眠、浮動性めまい、体重増加、及び浮腫のほとんどは、無処置で回復した。

サブグループ解析の結果を以下に示す。15 mg × 2／日群では、高齢者（65 歳未満で 68.8%［44/64］、65 歳以上で 75.8%［69/91］）、女性（男性で 66.7%［64/96］）、女性で 83.1%［49/59］）、及び低体重（中央値［61.90 kg］以上で 65.4%［51/78］、中央値未満で 80.5%［62/77］）で有害事象の発現率が高かった。また、15 mg × 1／日群では、ベースラインのクレアチニンクリアランスが高い被験者（60 mL/min 以上 90 mL/min 未満で 55.6%［60/108］、90 mL/min 以上で 74.4%［32/43］）で有害事象の発現率が高かった。全体として、日本（62.8%［384/611］）では韓国（43.9%［47/107］）より有害事象の発現率が高かった。台湾（88.0%［22/25］）では日本及び韓国より有害事象の発現率が高かったが、台湾の被験者数は少ないため、このデータでの正確な比較は難しい。その他のサブグループ間では、特筆すべき差は認められなかった。

表 2.7.6.22-10　有害事象発現状況（ミロガバリンのいずれかの投与群で発現率 2%以上）：日亜 PHN P3 試験（DB 期）

対象集団		プラセボ群	ミロガバリン		
			15 mg × 1／日群	10 mg × 2／日群	15 mg × 2／日群
評価被験者数		303	152	153	155
発現被験者数（%）		157（51.8）	92（60.5）	102（66.7）	113（72.9）
器官別大分類	基本語	発現被験者数（%）			
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）
	上気道感染	3（1.0）	2（1.3）	3（2.0）	2（1.3）
	尿路感染	0	0	3（2.0）	0
神経系障害	傾眠	11（3.6）	20（13.2）	26（17.0）	37（23.9）
	浮動性めまい	10（3.3）	10（6.6）	15（9.8）	24（15.5）
	頭痛	9（3.0）	1（0.7）	2（1.3）	4（2.6）
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	2（1.3）
胃腸障害	下痢	7（2.3）	3（2.0）	6（3.9）	2（1.3）
	便秘	2（0.7）	3（2.0）	2（1.3）	7（4.5）
	胃食道逆流性疾患	0	1（0.7）	3（2.0）	2（1.3）
	口内乾燥	1（0.3）	0	3（2.0）	1（0.6）
	消化不良	0	3（2.0）	0	1（0.6）
皮膚および皮下組織障害	湿疹	5（1.7）	4（2.6）	1（0.7）	2（1.3）
	接触性皮膚炎	1（0.3）	3（2.0）	0	0
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）
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）
	末梢性浮腫	1（0.3）	3（2.0）	6（3.9）	4（2.6）
	歩行障害	0	2（1.3）	5（3.3）	3（1.9）
臨床検査	体重増加	1（0.3）	7（4.6）	8（5.2）	8（5.2）
	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）
	肝酵素上昇	1（0.3）	0	3（2.0）	3（1.9）
	血中トリグリセリド増加	1（0.3）	2（1.3）	3（2.0）	0
	血中尿酸増加	2（0.7）	3（2.0）	0	0

同一被験者に同一事象が複数回発現した場合は、1 回とカウントした。
MedDRA/J V17.1
Source: 治験総括報告書（5.3.5.1-3）Table 14.3.1-12

22.4.1.1.2　重症度別の有害事象発現率

ほとんどの有害事象は、軽度又は中等度であった。重度の有害事象の発現率は、プラセボ群 1.3%（4/303）、ミロガバリン 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。有害事象の発現率が高かった傾眠、浮動性めまい、体重増加、及び浮腫では重度の事象は認められず、ほとんどは軽度であった。

2 名以上に認められた重度の有害事象は、血中クレアチンホスホキナーゼ増加（プラセボ群 1 名及びミロガバリン 15 mg × 2／日群 2 名）であった。1 名に認められた重度の有害事象は、プラセボ群のメニエール病、急性心筋梗塞、及び橈骨骨折、ミロガバリン 15 mg × 1／日群の肺炎、肋骨骨折、及び大腿骨骨折、10 mg × 2／日群の勃起不全、骨折、及び上肢骨折、

15 mg × 2／日群の記憶障害、意識変容状態、耳垢栓塞、及び心電図変化であった。

22.4.1.2　副作用発現状況

22.4.1.2.1　副作用発現率

すべての副作用の発現状況を表 2.7.4.7-8 に示す。また、ミロガバリンのいずれかの投与群で発現率が 2%以上の副作用の発現状況を表 2.7.6.22-11 に示す。

副作用の発現率は、プラセボ群 12.9%（39/303）、ミロガバリン 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。ミロガバリンの 1 日投与量の増加に伴い、副作用の発現率は上昇した。

ミロガバリンのいずれかの投与群で発現率が 2%以上の副作用のうち、傾眠、浮動性めまい、及び浮腫は、ミロガバリンの 1 日投与量の増加に伴い、発現率が上昇した。

表 2.7.6.22-11　副作用発現状況（ミロガバリンのいずれかの投与群で発現率 2%以上）：日亜 PHN P3 試験（DB 期）

対象集団		プラセボ群	ミロガバリン		
			15 mg × 1／日群	10 mg × 2／日群	15 mg × 2／日群
評価被験者数		303	152	153	155
発現被験者数（%）		39（12.9）	43（28.3）	54（35.3）	69（44.5）
器官別大分類	基本語	発現被験者数（%）			
神経系障害	傾眠	10（3.3）	18（11.8）	26（17.0）	35（22.6）
	浮動性めまい	9（3.0）	9（5.9）	13（8.5）	22（14.2）
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）
	末梢性浮腫	0	3（2.0）	5（3.3）	4（2.6）
	歩行障害	0	2（1.3）	5（3.3）	2（1.3）
臨床検査	体重増加	1（0.3）	7（4.6）	7（4.6）	7（4.5）

同一被験者に同一事象が複数回発現した場合は、1 回とカウントした。
MedDRA/J V17.1
Source: 治験総括報告書（5.3.5.1-3）Table 14.3.1-26

22.4.1.2.2　重症度別の副作用発現率

ほとんどの副作用は、軽度又は中等度であった。重度の副作用は、勃起不全（ミロガバリン 10 mg × 2／日群 1 名）及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加（15 mg × 2／日群 1 名）であった。

22.4.1.3　死亡

死亡は認められなかった。

22.4.1.4　重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現状況を表 2.7.6.22-12 に示す。ミロガバリン群で発現した重篤な有害事象の詳細は、2.7.6-別添に示す。

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）、15 mg × 2／日群 1.9%（3/155）であった。重篤な有害事象の発現率は低く、投与群間で違いは認められなかった。

いずれの重篤な有害事象も 1 名のみに認められた。重篤な有害事象はいずれも治験薬と関連なしと判断された。

表 2.7.6.22-12　重篤な有害事象発現状況: 日亜 PHN P3 試験（DB 期）

対象集団		プラセボ群	ミロガバリン		
			15 mg × 1／日群	10 mg × 2／日群	15 mg × 2／日群
評価被験者数		303	152	153	155
発現被験者数（%）		5（1.7）	5（3.3）	2（1.3）	3（1.9）
器官別大分類	基本語	発現被験者数（%）			
感染症および寄生虫症	蜂巣炎	0	1（0.7）	0	0
	インフルエンザ	0	0	1（0.7）	0
	肺炎	0	1（0.7）	0	0
	尿路感染	0	0	1（0.7）	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）	胃腸管腺腫	1（0.3）	0	0	0
	前立腺癌	1（0.3）	0	0	0
神経系障害	意識変容状態	0	0	0	1（0.6）
耳および迷路障害	メニエール病	1（0.3）	0	0	0
心臓障害	急性心筋梗塞	1（0.3）	0	0	0
胃腸障害	鼠径ヘルニア	0	0	0	1（0.6）
一般・全身障害および投与部位の状態	発熱	0	0	1（0.7）	0
臨床検査	心電図変化	0	0	0	1（0.6）
傷害、中毒および処置合併症	大腿骨骨折	0	1（0.7）	0	0
	骨折	0	0	1（0.7）	0
	靭帯捻挫	0	1（0.7）	0	0
	橈骨骨折	1（0.3）	0	0	0
	肋骨骨折	0	1（0.7）	0	0

同一被験者に同一事象が複数回発現した場合は、1 回とカウントした。
MedDRA/J V17.1
Source: 治験総括報告書（5.3.5.1-3）Table 14.3.2-19

22.4.1.5　重要な有害事象

22.4.1.5.1　中止に至った有害事象

中止に至った有害事象の詳細は、5.3.5.1-3 の 10.4.3 項に示す。

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）であった。中止に至った有害事象の発現率は、プラセボ群と比較してミロガバリンの各投与群で高かった。

ミロガバリンのいずれかの投与群で発現率が 2%以上の中止に至った有害事象は、傾眠（プラセボ群 0%、ミロガバリン 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%、2.0%、1.9%）、浮腫（0%、0.7%、2.0%、1.3%）、及び末梢性浮腫（0%、0%、2.0%、0.6%）であった。いずれも副作用であり、無処置で軽快

又は回復した。

22.4.1.5.2　治験実施計画書で定義した注目すべき有害事象

治験実施計画書では、肝酵素上昇／肝機能障害並びに自殺企図及び自殺念慮を注目すべき有害事象と定義した。ミロガバリン群で発現した、治験実施計画書で定義した注目すべき有害事象の詳細は、2.7.6-別添に示す。

治験実施計画書で定義した肝酵素上昇／肝機能障害の基準に2名が該当した(22.4.2参照)。いずれも自覚症状及び他覚所見はなく、無処置で回復した。Hy's Lawの基準に合致する被験者はいなかった。

治験実施計画書で定義した自殺企図及び自殺念慮の基準に該当する被験者はいなかった。

22.4.1.5.3　統計解析計画書で定義した注目すべき有害事象

統計解析計画書では、肝機能に関連する有害事象(MedDRAのhigh level group term[HLGT]で「肝および肝胆道系障害」及び「肝胆道系検査」、基本語で「肝移植」に分類される事象、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」で検索される事象）及び自殺関連事象（SMQの「自殺／自傷」で検索される事象）を注目すべき有害事象と定義した。ミロガバリン群で発現した注目すべき有害事象の詳細は、2.7.6-別添に示す。

肝機能に関連する有害事象の発現率は、プラセボ群1.0%（3/303）、ミロガバリン15 mg × 1／日群0%（0/152）、10 mg × 2／日群3.9%（6/153）、15 mg × 2／日群5.8%（9/155）であった。肝機能に関連する有害事象の発現率は、プラセボ群と比較してミロガバリン10 mg × 2／日群及び15 mg × 2／日群で高かった。肝機能に関連する有害事象はいずれも軽度であった。ほとんどが無処置で回復し、治験薬と関連なしと判定された。

自殺関連事象は認められなかった。

22.4.1.5.4　グループ化した特定の有害事象

乱用の可能性、薬剤離脱、新生物、末梢性浮腫関連事象、浮動性めまい関連事象、傾眠関連事象、眼関連事象（視覚障害）、「転倒、事故、及び損傷」、心臓関連事象、及び中枢神経系関連事象を、グループ化した特定の有害事象と定義した。グループ化した特定の有害事象の発現状況を表 2.7.6.22-13 に示す。

プラセボ群より発現率が高く、かつミロガバリン群で用量依存的に発現率が高くなったグループ化した特定の有害事象は、浮動性めまい、傾眠、末梢性浮腫、及び眼関連事象（視覚障害）であった。

表 2.7.6.22-13　グループ化した特定の有害事象の発現状況: 日亜 PHN P3 試験（DB 期）

対象集団	プラセボ群	ミロガバリン		
		15 mg × 1／日群	10 mg × 2／日群	15 mg × 2／日群
評価被験者数	303	152	153	155
発現被験者数（%）	33（10.9）	36（23.7）	44（28.8）	63（40.6）
有害事象のグループ	発現被験者数（%）			
浮動性めまい関連事象	10（3.3）	11（7.2）	15（9.8）	24（15.5）
傾眠関連事象	11（3.6）	20（13.2）	26（17.0）	38（24.5）
末梢性浮腫関連事象	3（1.0）	5（3.3）	12（7.8）	16（10.3）
転倒、事故、及び損傷	8（2.6）	5（3.3）	4（2.6）	7（4.5）
心臓関連事象	0	0	0	0
中枢神経系関連事象	1（0.3）	0	2（1.3）	0
眼関連事象（視覚障害）	1（0.3）	1（0.7）	3（2.0）	4（2.6）
乱用の可能性	1（0.3）	1（0.7）	1（0.7）	1（0.6）
薬剤離脱	0	0	0	0
新生物	4（1.3）	0	0	1（0.6）

Source: 治験総括報告書（5.3.5.1-3） Table 14.3.2-65

22.4.1.5.5　他の重要な有害事象

本試験では、めまい関連事象（浮動性めまい、体位性めまい、及び労作性めまい）、傾眠関連事象（傾眠、疲労、昏迷、及び過眠症）、浮腫関連事象（全身性浮腫、浮腫、末梢性浮腫、重力性浮腫、及び末梢腫脹）、及び体重増加を他の重要な有害事象と定義した。

他の重要な有害事象の発現状況を表 2.7.6.22-14 に示す。

他の重要な有害事象の発現率は、プラセボ群 7.3%（22/303）、ミロガバリン 15 mg × 1／日群 22.4%（34/152）、10 mg × 2／日群 28.8%（44/153）、15 mg × 2／日群 40.6%（63/155）であった。ミロガバリンの 1 日投与量の増加に伴い、他の重要な有害事象の発現率は上昇した。

他の重要な有害事象のカテゴリ別の発現率は、いずれもプラセボ群と比較してミロガバリンの各投与群で高く、15 mg × 1／日群と比較して 10 mg × 2／日群及び 15 mg × 2／日群で高かった。

表 2.7.6.22-14　他の重要な有害事象の発現状況: 日亜 PHN P3 試験（DB 期）

対象集団	プラセボ群	ミロガバリン		
		15 mg × 1／日群	10 mg × 2／日群	15 mg × 2／日群
評価被験者数	303	152	153	155
発現被験者数（%）	22（7.3）	34（22.4）	44（28.8）	63（40.6）
他の重要な有害事象の分類	発現被験者数（%）			
めまい関連事象	10（3.3）	11（7.2）	15（9.8）	24（15.5）
傾眠関連事象	11（3.6）	20（13.2）	26（17.0）	38（24.5）
浮腫関連事象	3（1.0）	5（3.3）	12（7.8）	16（10.3）
体重増加	1（0.3）	7（4.6）	8（5.2）	8（5.2）

Source: 治験総括報告書（5.3.5.1-3） Table 14.3.2-61

めまい関連事象の初回発現の多くが投与 21 日目までに認められ、傾眠関連事象の初回発現の多くが投与 28 日目までに認められた。浮腫関連事象及び体重増加の発現時期に特定の傾向は認められなかった。

22.4.2 臨床検査値

血液学的検査値及び血液生化学検査値の変化量の平均値の推移、並びに尿検査の異常値の発現率に、投与群間で特筆すべき差は認められなかった。

治験実施計画書で定義した注目すべき有害事象の「肝酵素上昇／肝機能障害」の基準に2名が該当した。ミロガバリン 10 mg × 2／日群の1名は「ALT（GPT）又はAST（GOT）が基準値上限の5倍以上」に該当したが、自覚症状及び他覚所見はなかった。本被験者は、軽度の肝酵素上昇を発現し、治験薬の投与を中止した後、無処置で回復した。本事象は副作用と判定された。ミロガバリン 15 mg × 2／日群の1名は「ALT（GPT）又はAST（GOT）が基準値上限の3倍以上（肝障害が疑われる臨床所見なし）」に該当したが、自覚症状及び他覚所見はなかった。本被験者は、軽度の肝機能検査異常を発現し、無処置で回復した。本事象は治験薬と関連なしと判定された。

これらの事象以外には、いずれの投与群でもALT（GPT）、AST（GOT）、総ビリルビン、及びALPの特筆すべき異常は認められなかった。また、Hy's Lawの基準に合致した被験者はいなかった。

その他の臨床検査値では、個々の被験者での変化に投与群間で特筆すべき差はなかった。

22.4.3 バイタルサイン

血圧及び脈拍数に投与群間で特筆すべき差はなかった。

22.4.4 心電図

ミロガバリン 15 mg × 2／日群の1名以外では、全投与群のいずれの評価時点でも、臨床的に有意な心電図の異常は認められなかった。

ミロガバリン 15 mg × 2／日群の1名では、重篤な有害事象である心電図変化が発現した。Day 102で、心電図に心筋疾患疑いの所見がみられ、心臓カテーテルを実施したが、有意な狭窄は認められず、入院中に心電図の変化を含め異常所見はなかった。本事象は治験薬と関連なしと判定された。

22.4.5 身体所見

22.4.5.1 体重

投与終了／早期中止時の体重は、プラセボ群ではベースラインからわずかに減少し、ミロガバリンの各投与群ではベースラインから増加した。体重の変化量の平均値は、プラセボ群 −0.10 kg、ミロガバリン 15 mg × 1／日群 1.29 kg、10 mg × 2／日群 1.53 kg、15 mg × 2／日群 1.50 kgであり、ミロガバリンのいずれの投与群でも体重増加の平均値は2.0 kg以内であった。

22.4.5.2 浮腫の評価

全身、腹部、顔面、又は眼窩周囲に浮腫が認められた被験者数は最も多く観測された投与群でも3名であり、非常に少なかった。

ベースライン時に下肢に浮腫が認められた被験者数は、プラセボ群 299 名中 12 名、ミロガバリン 15 mg × 1／日群 150 名中 4 名、10 mg × 2／日群 152 名中 9 名、15 mg × 2／日群 154 名中 2 名であった。投与終了／早期中止時に下肢に浮腫が認められた被験者数は、プラセボ群 299 名中 9 名、ミロガバリン 15 mg × 1／日群 150 名中 6 名、10 mg × 2／日群 152 名中 14 名、15 mg × 2／日群 154 名中 16 名であった。下肢に浮腫が認められた被験者数は、ベースラインと比較して投与終了／中止時で、プラセボ群では減少し、ミロガバリンの各投与群では増加した。

22.4.6 神経学的検査

いずれの投与群でも治療期及び後観察期に特筆すべき変化は認められなかった。

22.4.7 眼科検査

いずれの投与群でも投与終了／早期中止時に特筆すべき変化は認められなかった。

22.4.8 Columbia-Suicide Severity Rating Scale（C-SSRS）

C-SSRS のいずれかの質問に対して「はい」と回答した被験者はいなかった。治験実施計画書で定義した注目すべき有害事象の「自殺企図及び自殺念慮」の基準に該当した被験者はいなかった（22.4.1.5.2 参照）。

22.5 結論

- 帯状疱疹後神経痛を有するアジア人患者にミロガバリン 15 mg を 1 日 1 回、もしくは 10 又は 15 mg を 1 日 2 回、14 週間（1～2 週間の漸増期を含む）投与したとき、第 14 週の平均疼痛スコアのベースラインからの低下の程度（変化量）は十分に大きく、ミロガバリン 15 mg × 1／日群、10 mg × 2／日群、及び 15 mg × 2／日群のいずれでもプラセボ群に対し統計学的に有意な差が認められ、ミロガバリンの 1 日投与量に応じた効果が認められた。
- 副次評価項目の結果は、主要評価項目の結果と一致した傾向を示し、ミロガバリンの 1 日投与量に応じた効果が示唆された。
- ミロガバリンのいずれかの投与群で発現率が 5%以上の有害事象のうち、傾眠、浮動性めまい、及び浮腫の発現率はミロガバリンの 1 日投与量の増加に伴い上昇し、そのほとんどは軽度であった。中止に至った有害事象の発現率は低かった。死亡は認められず、死亡以外の重篤な有害事象及びその他の安全性評価でも特に問題は認められなかった。以上から、帯状疱疹後神経痛を有する患者にミロガバリン 15 mg を 1 日 1 回投与、並びに 10 及び 15 mg を 1 日 2 回投与したときの安全性及び忍容性は良好であった。

23. DS-5565 第 II 相試験—A randomized, double-blind, placebo and active comparator-controlled study of DS-5565 for treatment of neuropathic pain associated with diabetic peripheral neuropathy—

……資料番号 5.3.5.1-4

23.1 試験方法

表 2.7.6.23-1 に試験方法の概略を示す。

表 2.7.6.23-1　試験方法の概略: 米国 DPNP P2 試験（1/5）

試験の目的	主要目的: • 糖尿病性末梢神経障害性疼痛を有する患者にミロガバリンを投与したときの第 5 週の平均疼痛スコアのベースラインからの変化量をプラセボ群と比較する（平均疼痛スコアのベースラインからの変化がプラセボ群での変化より 1.0 以上低い場合を臨床的に意味のある鎮痛効果とする）。 副次目的: 1) 平均疼痛スコアのベースラインからの変化量に対するミロガバリンの用量反応性を評価する。 2) 平均疼痛スコア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（30%及び 50%レスポンダー率）を投与群別に評価する。 3) ミロガバリン群の平均疼痛スコアのベースラインからの変化量及びレスポンダー率をプレガバリン群（300 mg／日まで漸増）と比較する。 4) 短縮版 McGill 疼痛質問票（Short-form McGill Pain Questionnaire: SF-MPQ）及び modified Brief Pain Inventory（Short Form）（BPI-SF）を用いて疼痛強度、重症度、及び障害に対するミロガバリンの効果を評価する。 5) 標準化された方法を用いて、患者の全般的な状態の変化（patient global impression of change: PGIC）、疼痛に関連した睡眠障害、不安及び抑うつ、並びに生活の質（quality of life: QOL）に対するミロガバリンの効果を評価する。 6) 有害事象の発現率、注目すべき有害事象、中止に至った有害事象、身体所見、心電図、及びその他の安全性所見に基づいて、ミロガバリンの安全性及び忍容性を評価する。 7) 平均疼痛スコアのベースラインからの変化量と注目すべき有害事象（例: 浮動性めまい及び傾眠）に対するミロガバリンの曝露-応答関係を評価する。 探索的目的: 1) 鎮痛効果が認められるまでの時間（主要評価項目である平均疼痛スコアについてベースラインから 30%以上低下した被験者で、無作為化以降最初にベースラインから 30%以上低下した日までと定義する）を評価する。鎮痛効果が認められるまでの時間を、平均疼痛スコアがベースラインから 50%以上低下した場合も評価する。 2) 平均疼痛スコアがベースラインから 75%以上低下した被験者の割合（75%レスポンダー率）を、30%レスポンダー率及び 50%レスポンダー率と同様の方法を用いて、各実薬群とプラセボ群で比較する。 3) 数値評価尺度（numerical rating scale: NRS）により得られた疼痛スコア（患者日記から評価）と前週に実施医療機関で評価した SF-MPQ の 100 mm の視覚的アナログ尺度（visual analog scale: VAS）を比較する。
治験責任医師名 実施医療機関	[redacted]、他 82 名 [redacted] 他 82 施設
試験実施期間	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の登録日）～[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最終被験者の最終観察日）

表 2.7.6.23-1　試験方法の概略: 米国 DPNP P2 試験（2/5）

選択基準・除外基準	1. 選択基準 1) 年齢が 18 歳以上の患者 2) 試験参加に対して同意が得られ、規定された来院、投与計画、臨床検査、及びその他の試験手順を遵守する意志がある患者 3) スクリーニング時の HbA1c が 10%以下の 1 型又は 2 型糖尿病であり、スクリーニング 30 日前から、糖尿病治療薬の用法・用量に変更がない（インスリン療法は許容）患者 4) 神経学的な既往歴又は神経学的検査に基づき（診断には両足首の深部腱反射の消失又は低下を含める）、末梢性対称性感覚運動多発神経障害に伴う疼痛（American Society of Pain Educators guidelines による）を有し、疼痛の発現が 6 ヵ月以上前であると判断できる患者 5) スクリーニング時に SF-MPQ の VAS が 40 mm 以上の患者 6) 無作為化時に SF-MPQ の VAS が 40 mm 以上、かつ患者日記の疼痛スコアが直近 7 日間のうち 4 日以上記載があり平均疼痛スコアが 4 以上の患者 7) クレアチニンクリアランスが 60 mL/min 以上（Cockcroft-Gault 式により算出）の患者 8) 他の薬剤の用法・用量が試験期間中、一定であることが想定される患者 9) 妊娠可能な女性の場合、試験期間中及び試験終了 4 週後まで、治験実施計画書に記載される適切な避妊法を用いることに同意した患者 2. 除外基準 1) 単神経障害と診断された患者 2) 有効性又は安全性の評価に影響を及ぼす併用薬を使用した患者 3) 重大な精神障害を有する患者 4) 過去 2 年以内に、基底細胞癌以外の悪性腫瘍の既往歴を有する患者 5) スクリーニング時の白血球数が 2500/mm^3 未満、好中球数が 1500/mm^3 未満、又は血小板数が 100×10^3/mm^3 未満の患者 6) 臨床的に重要で不安定な糖尿病、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（スクリーニングまでの 3 ヵ月以内の心筋梗塞を含む）、又は症候性末梢血管疾患を有する患者 7) スクリーニング時の心電図に臨床的に重要な所見が認められた患者 8) 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、肝炎（罹病期間及び診断時期にかかわらず）を有する患者、又はヒト免疫不全ウイルス（human immunodeficiency virus: HIV）感染症を有する患者 9) 糖尿病性血管障害により体の一部を切断した患者 10) 過去にプレガバリン又はガバペンチンを使用し、有効用量（プレガバリンでは 300 mg／日）まで十分に漸増後に、無効であった患者又は忍容性がなく治療が有効でなかった患者。 11) プレガバリン又はガバペンチンに対して過敏症を有する患者 12) 抗痙攣薬及び抗うつ薬（一定用量の選択的セロトニン再取り込み阻害薬は除く）の併用が必要な患者 13) 糖尿病性末梢神経障害に関連しない神経疾患を有し、糖尿病性末梢神経障害性疼痛の評価に影響すると判断される患者 14) 感覚に影響すると判断される皮膚状態を有する患者 15) その他の原因による疼痛を有し、糖尿病性末梢神経障害性疼痛の評価又は自己評価に影響すると判断される患者 16) 過去 1 年以内に処方薬、不法薬物、又はアルコールの乱用歴（アルコール依存症を含む）がある患者 17) 現在他の試験に参加している患者、過去 30 日以内に他の試験に参加した患者、又は現在もしくは最近他の治験薬を使用した患者 18) 妊娠中（臨床検査結果に基づく）又は授乳中の患者

表 2.7.6.23-1　試験方法の概略: 米国 DPNP P2 試験（3/5）

選択基準・除外基準（つづき）	19) 臨床検査値が定められた基準に該当する患者（下表）		
	血液学的検査	ヘモグロビン	< 10 g/dL（女性） < 12 g/dL（男性）
		ヘマトクリット	< 32%（女性） < 35%（男性）
		血小板数	< 100,000/mm^3
		好中球数	< 1,500/mm^3
	血液生化学検査	AST（GOT）	> 2.0 × 基準値上限
		ALT（GPT）	> 2.0 × 基準値上限
		ALP	> 1.5 × 基準値上限
		総ビリルビン	> 1.5 × 基準値上限
		BUN	> 1.5 × 基準値上限
		クレアチンキナーゼ	> 3.0 × 基準値上限
		血清クレアチニン	> 1.6 mg/dL (> 141.4 μmol/L)
		クレアチニンクリアランス	< 60 mL/min
	クレアチニンクリアランスは、Cockcroft-Gault 式を用いて中央検査の血清クレアチニン値により算出した。		
試験デザイン	多施設共同、プラセボ及び実薬対照、無作為化、二重盲検、アダプティブ試験		
被験者数			

			ミロガバリン				
	プラセボ群	プレガバリン群	5 mg ×1／日群	10 mg ×1／日群	15 mg ×1／日群	10 mg ×2／日群	15 mg ×2／日群
無作為化した被験者	112	56	57	57	57	56	57
完了被験者	97	41	51	53	44	46	51
中止被験者	15	15	6	4	13	10	6
有害事象	2	3	3	2	5	6	4
実施計画書不遵守	2	1	1	0	0	1	0
効果不十分	1	0	0	0	0	1	0
追跡不能	0	1	0	0	2	0	0
同意の撤回	6	6	0	1	3	2	1
その他	4	4	2	1	3	0	1
解析対象被験者							
安全性	108	50	55	56	53	56	57
FAS	108	50	55	56	51	56	57
PPS	90	39	48	47	43	44	50
薬物動態	—	—	55	56	53	56	57

—: 該当せず、FAS: 最大の解析対象集団（full analysis set）、PPS: 治験実施計画書に適合した集団（per protocol set）
プラセボ群の被験者番号 [redacted] は、別の被験者番号 [redacted] でミロガバリン 10 mg × 1／日群で完了した後、他の施設で誤って再度登録され完了したため、被験者背景及び有効性解析から除外した。

治験薬	ミロガバリン 5 mg 錠（ロット番号 D5565F1S11T03） ミロガバリン 10 mg 錠（ロット番号 D5565F2S11T05） ミロガバリン製剤に対応するプラセボ錠（ロット番号 D5565F1H11T01） プレガバリン 75 mg カプセル（ロット番号 V110434） プレガバリン 150 mg カプセル（ロット番号 V110468） プレガバリン製剤に対応するプラセボカプセル（ロット番号 P211822782）
用法・用量 投与期間	治験薬 2 錠（ミロガバリン 5 mg、10 mg、又はプラセボ錠）及び 1 カプセル（プレガバリン 75 mg、150 mg、又はプラセボカプセル）を朝及び就寝前の 1 日 2 回 5 週間経口投与した。 各実薬群のミロガバリン及びプレガバリンの用法・用量は以下のとおりとした。 • ミロガバリン 5 mg × 1／日群 : 就寝前にミロガバリン 5 mg を経口投与 • ミロガバリン 10 mg × 1／日群: 就寝前にミロガバリン 10 mg を経口投与 • ミロガバリン 15 mg × 1／日群: 就寝前にミロガバリン 15 mg を経口投与 • ミロガバリン 10 mg × 2／日群: 朝及び就寝前にミロガバリン 10 mg を経口投与

表 2.7.6.23-1　試験方法の概略: 米国 DPNP P2 試験（4/5）

用法・用量 投与期間（つづき）	• ミロガバリン 15 mg × 2／日群: 朝及び就寝前にミロガバリン 15 mg を経口投与。なお、最初の 1 週間はミロガバリン 15 mg を 1 日 1 回就寝前にのみ経口投与し、その後の 4 週間はミロガバリン 15 mg 1 日 2 回投与（30 mg／日）に漸増した。 • プレガバリン群: 朝及び就寝前にプレガバリン 150 mg を経口投与した。なお、最初の 1 週間はプレガバリン 75 mg を 1 日 2 回経口投与し（150 mg／日）、その後の 4 週間はプレガバリン 150 mg 1 日 2 回投与（300 mg／日）に漸増した。
評価項目	1) 有効性 i) 主要評価項目 • 第 5 週の平均疼痛スコア（0 から 10 の 11 段階の疼痛スコアの 7 日間の平均値）のベースラインからの変化量 ii) 副次評価項目 • 30%及び 50%レスポンダー率 • SF-MPQ スコア（感覚表現語スコア、感情表現語スコア、総スコア、VAS、及び現在の疼痛強度スコア）のベースラインからの変化量 • Modified BPI-SF スコア（疼痛重症度及び機能障害を 0 から 10 の 11 段階で評価）のベースラインからの変化量 • 7 段階のスケール（「非常に悪化した」から「非常に改善した」）で評価する PGIC • 平均睡眠障害スコア（0 から 10 の 11 段階の睡眠障害スコアの 7 日間の平均値）のベースラインからの変化量 • Medical Outcomes Study-Sleep Scale（MOS-Sleep Scale）、Hospital Anxiety and Depression Scale（HADS）、及び EuroQoL Instrument 5 Dimensions（EQ-5D）のベースラインからの変化量 iii) 探索的評価項目 • 平均疼痛スコアがベースラインから 30%以上低下して鎮痛効果が認められるまでの期間 • 平均疼痛スコアがベースラインから 50%以上低下して鎮痛効果が認められるまでの期間 • 75%レスポンダー率 2) 薬物動態 • 血漿中ミロガバリン濃度（ミロガバリン群のみ） 3) 安全性 • 有害事象、重篤な有害事象、注目すべき有害事象（不整脈、浮動性めまい、傾眠、浮腫、浮腫関連事象、体重増加、視覚障害関連事象、乱用の可能性、肝毒性関連事象）、臨床検査、バイタルサイン、心電図、身体所見、神経学的検査
評価スケジュール	表 2.7.6.23-2 参照
統計解析手法	特に記載がない場合、主要評価項目及び副次評価項目の解析では、最終観察値による欠測値の補完（last observation carried forward: LOCF）法で、欠測値を補完した。主要評価項目の感度分析として、欠測値の補完に baseline observation carried forward（BOCF）法を用いた。特に記載がない場合、非ベイズ解析は両側とし、有意水準を 0.05 とした。 主要評価項目の解析は主として最大の解析対象集団（full analysis set: FAS）を対象とし、治験実施計画書に適合した対象集団（per protocol set: PPS）を対象とした解析は FAS での結果を支持するためのものとした。

表 2.7.6.23-1　試験方法の概略: 米国 DPNP P2 試験（5/5）

統計解析手法（つづき）	主解析として、第 5 週の平均疼痛スコアのベースラインからの変化量を、投与群を因子、ベースラインの平均疼痛スコアを共変量とした共分散分析を用いて、ミロガバリンの各投与群とプラセボ群、ミロガバリンの各投与群とプレガバリン群、プレガバリン群とプラセボ群で比較した。また、投与群を因子、ベースラインの平均疼痛スコアを共変量として、ミロガバリン群全体とプラセボ群の比較を行った。主要評価項目の感度分析として、FAS を対象にベースラインの平均疼痛スコアを共変量とし、弱情報又は無情報事前分布によるベイズ推定のフレームワーク内の二次一般化動的線形モデルを用いて解析した。 副解析には、無作為化後の各週での平均疼痛スコアに対して反復測定データに対する線形混合効果モデル（mixed effect model for repeated measurement: MMRM）を用いた。 副次評価項目では FAS を対象として、定量データに対しては前述した共分散分析を実施し、カテゴリカルデータに対してはカイ二乗検定を実施した。レスポンダー率は、FAS を対象にカイ二乗検定を用いた。

表 2.7.6.23-2　評価スケジュール: 米国 DPNP P2 試験

試験期	スクリーニング	ベースライン	無作為化	投与期				投与終了／早期中止	事後検査
				第 1 週	第 2 週	第 3 週	第 4 週		
Visit	1		2	3	4	5	6	7	8
Day	−21	−6〜−1	1	8	15	22	29	36	43
許容範囲（日）	最大 21			±2	±2	±2	±2	±2	±3
同意取得(薬理遺伝学への同意も含む)	X								
選択／除外基準	X		X						
被験者背景	X								
既往歴／手術歴	X								
有効性評価									
疼痛スコア		←	—	—	—	—	—	→	
睡眠障害スコア		←	—	—	—	—	—	→	
SF-MPQ（選択・除外基準確認用にも実施）	X		X	X	X	X	X	X	
Modified BPI-SF			X	X	X	X	X	X	
PGIC								X	
MOS 睡眠尺度			X					X	
HADS			X					X	
EQ-5D			X					X	
患者日記の確認			X	X	X	X	X	X	
身体所見	X							X	
神経学的検査[a]	X		X	X	X	X	X	X	
バイタルサイン[b]	X		X	X	X	X	X	X	X
12 誘導心電図	X							X	
血液生化学検査、血液学的検査、尿検査	X		X	X	X	X	X	X	
HbA1c	X							X	
薬物動態用検体採取				X	X	X	X	X	
妊娠検査[c]	X		X	X	X	X	X	X	X
薬理遺伝学用検体採取（同意した被験者のみ）			X						
有害事象			X	X	X	X	X	X	X
前治療薬／併用薬	X		X	X	X	X	X	X	X
服薬遵守の確認				X	X	X	X	X	
IWRS への連絡	X		X	X	X	X	X	X	X
治験薬の交付			X	X	X	X	X		

IWRS: 双方向ウェブ応答システム（interactive web response system）
a: 神経学的検査のうち、歩行／位置覚評価は無作為化時及び各来院日に実施した。
b: バイタルサインは、体温、心拍数、仰臥位血圧及び起立時血圧とした。体重はすべての来院時に測定した。身長はスクリーニング時のみ測定した。
c: 血清妊娠検査は、スクリーニング時及び事後検査時に実施した。すべての妊娠可能な女性被験者は、事後検査時を含むその他のすべての来院時に尿妊娠検査を実施した。

23.1.1 被験者数の設定根拠

平均疼痛スコアの変化量の標準偏差を 2.1、第一種の過誤を 0.05 と仮定し、ミロガバリンの各投与群とプラセボ群の平均疼痛スコアのベースラインからの変化量を比較した場合に、77%の検出力で 1.0 の差（第 5 週［LOCF］のベースラインからの変化量の比較）を検出可能な被験者数は 400 名であった。中間解析でミロガバリン群の 1 群で忍容性が確認できず、事前に定義した治験実施計画書の基準に基づき中止となった場合に、400 名の被験者数であれ

ば、80%以上の検出力でミロガバリン群の少なくとも1群でプラセボ群に対し有意差を検出可能と考えられた。いずれかの中間解析でミロガバリンの2つの高用量群（10 mg × 2／日群及び15 mg × 2／日群）が中止となった場合、検出力は84%に増加すると考えられた。以上から、本試験への登録被験者数は400名とし、7つの投与群に無作為化することとした。

23.1.2 用法・用量の設定根拠

本試験での用法・用量は、第I相単回・反復投与試験の結果に基づき設定した。

ミロガバリン群の最小用量（5 mg／日）は、神経障害性疼痛に対して無効用量と想定された。最大用量は、第I相試験で30 mg／日を超える投与量により用量依存的な副作用（主に浮動性めまい及び傾眠）が認められたため、30 mg／日を選択した。中枢神経系関連副作用のリスクを軽減させるため、高用量群（20 mg／日及び30 mg／日）は、1日投与量を2回に分けて投与した。さらに、副作用のリスクを軽減するため、ミロガバリン15 mg × 2／日群（30 mg／日）では、最初の1週間は15 mgを1日1回投与し、その後の4週間は15 mgの1日2回投与に漸増した。

プレガバリン群は、推奨されている開始用量（150 mg／日：75 mgを1日2回投与）から開始し、1週間投与後に推奨されている最大用量である300 mg／日（150 mgを1日2回投与）に漸増した。

プレガバリンの無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験で、投与期間が5～13週間の7試験の結果を分析した結果、5週間投与で最大に近い有効性を達成できると考えられ、投与期間を5週間と設定した。

23.2 被験者背景

無作為化集団の被験者背景を表 2.7.6.23-3 に示す。

全体の年齢の平均値（標準偏差）は60.1（9.26）歳で、男性の割合は53.5%（242/452）、女性の割合は46.5%（210/452）であった。身長、体重、及びBMIは、一般的な成人集団と同程度であった。全体の75%が白人であり、その他のほとんどが黒人又はアフリカ系アメリカ人であった。黒人又はアフリカ系アメリカ人の割合は、プレガバリン群で30.4%（17/56）と最も高く、ミロガバリン15 mg × 2／日群で14.0%（8/57）と最も低かった。民族は、84.1%が非ヒスパニック系又は非ラテン系であった。また、被験者の91.8%が2型糖尿病患者であり、糖尿病性末梢神経障害の平均罹病期間は5.8年であった。被験者背景に投与群間で大きな違いは認められなかった。

表 2.7.6.23-3　被験者背景（無作為化集団）：米国 DPNP P2 試験

項目（単位）		プラセボ群 (n = 112)	プレガバリン群 (n = 56)	ミロガバリン 5 mg ×1／日群 (n = 57)	ミロガバリン 10 mg ×1／日群 (n = 57)	ミロガバリン 15 mg ×1／日群 (n = 57)	ミロガバリン 10 mg ×2／日群 (n = 56)	ミロガバリン 15 mg ×2／日群 (n = 57)	全体 (n = 452)
年齢（歳）	平均値 (SD)	60.2 (9.57)	59.5 (9.40)	58.9 (9.85)	60.9 (9.92)	61.4 (8.70)	60.4 (8.59)	59.3 (8.54)	60.1 (9.26)
性別	男性	56 (50.0)	32 (57.1)	27 (47.4)	29 (50.9)	34 (59.6)	32 (57.1)	32 (56.1)	242 (53.5)
	女性	56 (50.0)	24 (42.9)	30 (52.6)	28 (49.1)	23 (40.4)	24 (42.9)	25 (43.9)	210 (46.5)
身長（cm）	平均値 (SD)	169.7 (9.89)	171.6 (10.01)	169.3 (10.79)	170.7 (10.25)	173.0 (9.47)	170.5 (10.03)	171.2 (9.60)	170.7 (10.00)
体重（kg）	平均値 (SD)	96.2 (19.87)	98.9 (24.87)	97.3 (23.85)	101.9 (22.46)	106.6 (21.70)	103.4 (21.27)	101.5 (20.13)	100.2 (21.96)
BMI (kg/m^2)	平均値 (SD)	33.4 (6.94)	33.5 (7.62)	33.9 (7.68)	34.9 (6.85)	35.8 (7.67)	35.5 (6.87)	34.7 (6.82)	34.4 (7.19)
民族	ヒスパニック系又はラテン系	18 (16.1)	4 (7.1)	12 (21.1)	12 (21.1)	6 (10.5)	10 (17.9)	10 (17.5)	72 (15.9)
	非ヒスパニック系又は非ラテン系	94 (83.9)	52 (92.9)	45 (78.9)	45 (78.9)	51 (89.5)	46 (82.1)	47 (82.5)	380 (84.1)
人種	アメリカインディアン又はアラスカ先住民	1 (0.9)	0	0	1 (1.8)	0	0	0	2 (0.4)
	黒人又はアフリカ系アメリカ人	27 (24.1)	17 (30.4)	11 (19.3)	9 (15.8)	12 (21.1)	10 (17.9)	8 (14.0)	94 (20.8)
	ハワイ人又は他の太平洋諸島人	0	2 (3.6)	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)	4 (0.9)
	アジア人	3 (2.7)	1 (1.8)	0	4 (7.0)	1 (1.8)	1 (1.8)	1 (1.8)	11 (2.4)
	白人	81 (72.3)	36 (64.3)	45 (78.9)	43 (75.4)	44 (77.2)	44 (78.6)	46 (80.7)	339 (75.0)
	その他	0	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (1.8)	2 (0.4)
HbA1c（%）	平均値 (SD)	7.3 (1.25)	7.5 (1.46)	7.1 (1.23)	7.4 (1.20)	7.5 (1.07)	7.4 (1.19)	7.6 (1.21)	7.4 (1.24)
糖尿病型	1 型	13 (11.6)	1 (1.8)	4 (7.0)	6 (10.5)	6 (10.5)	2 (3.6)	5 (8.8)	37 (8.2)
	2 型	99 (88.4)	55 (98.2)	53 (93.0)	51 (89.5)	51 (89.5)	54 (96.4)	52 (91.2)	415 (91.8)
糖尿病性末梢神経障害罹病期間（年）	平均値 (SD)	5.9 (4.61)	5.7 (5.00)	4.8 (4.05)	4.9 (4.40)	7.7 (6.40)	5.3 (4.39)	6.1 (5.26)	5.8 (4.93)

平均値（SD）又は該当被験者数（%）
割合は、各投与群で評価された被験者数に基づき算出した。ベースライン値は、無作為化した投与開始日（治験薬投与前）の値又は無作為化時に測定しなかった場合はスクリーニング時の値とした。糖尿病性末梢神経障害の罹病期間は、（投与開始日 − 糖尿病性末梢神経障害発症日 + 1）／365.25 で算出した。被験者番号 [redacted] の被験者は誤って無作為化されたため、本要約表には含まなかった。
Source: 治験総括報告書（5.3.5.1-4）Table 7.1

23.3 有効性の結果

23.3.1 主要評価項目: 平均疼痛スコア

被験者は 1 日 1 回、朝の治験薬服薬前に、過去 24 時間を振り返って被験者自身が疼痛を評価し、11 段階（0 [痛みなし] から 10 [想像できる最悪の痛み]）の疼痛スコアから該当する疼痛スコアを選択し、電子患者日誌に記録した。毎日測定された疼痛スコアの 1 週間の平均値を平均疼痛スコアとした。

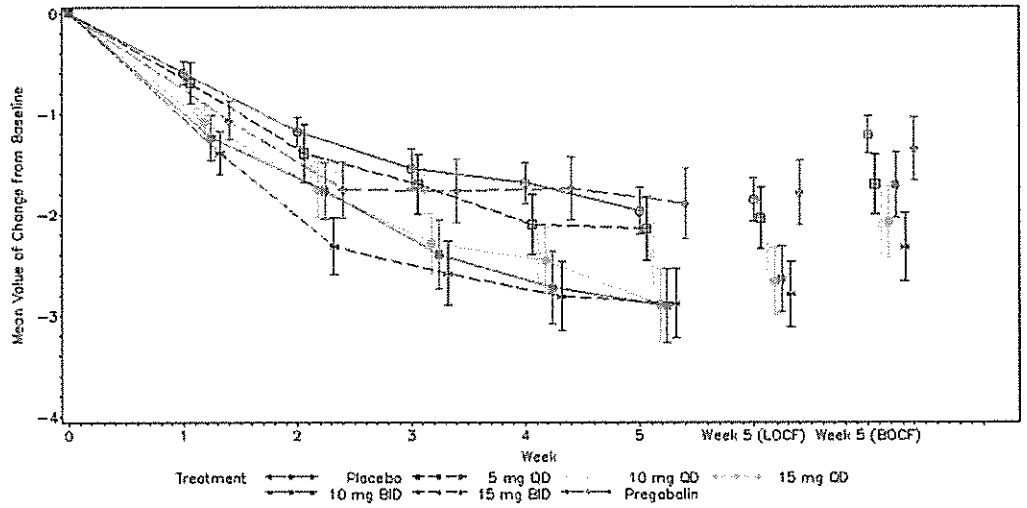
23.3.1.1 主解析

FAS の平均疼痛スコアの推移を図 2.7.6.23-1 に、第 5 週（LOCF）の平均疼痛スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.23-4 に示す。

第 5 週（LOCF）の平均疼痛スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値のプラセボ群との差は、ミロガバリン 5 mg × 1／日群−0.22、10 mg × 1／日群−0.53、15 mg × 1／日群−0.94、10 mg × 2／日群−0.88、及び 15 mg × 2／日群−1.01 であり、プラセボ群に対し、ミロガバリン 15 mg × 1／日群、10 mg × 2／日群、及び 15 mg × 2／日群で統計学的に有意な差が認められた（$P < 0.05$）。なお、プレガバリン 150 mg × 2／日群の変化量の最小二乗平均値のプラセボ群との差は−0.05 であり、統計学的に有意な差は認められなかった。

また、PPS での解析結果は、FAS と同様であった。

図 2.7.6.23-1　平均疼痛スコアのベースラインからの変化量の推移（FAS）：米国 DPNP P2 試験



最小二乗平均値（SE）
Source: 治験総括報告書（5.3.5.1-4）Figure 8.1

表 2.7.6.23-4　第 5 週（LOCF）の平均疼痛スコアのベースラインからの変化量（FAS）：米国 DPNP P2 試験

項目	プラセボ群 (n = 108)	プレガバリン群 (n = 50)	ミロガバリン 5 mg × 1／日群 (n = 55)	ミロガバリン 10 mg × 1／日群 (n = 56)	ミロガバリン 15 mg × 1／日群 (n = 51)	ミロガバリン 10 mg × 2／日群 (n = 56)	ミロガバリン 15 mg × 2／日群 (n = 57)
ベースライン							
算術平均値（SD）	7.00 (1.591)	6.63 (1.354)	6.88 (1.173)	6.79 (1.664)	6.56 (1.654)	6.69 (1.556)	6.75 (1.430)
第 5 週（LOCF）のベースラインからの変化量							
算術平均値（SD）	−1.86 (2.183)	−1.79 (2.270)	−2.04 (2.218)	−2.32 (2.170)	−2.66 (2.369)	−2.64 (2.453)	−2.79 (2.430)
最小二乗平均値（SE）	−1.79 (0.216)	−1.84 (0.317)	−2.01 (0.302)	−2.32 (0.299)	−2.73 (0.314)	−2.67 (0.299)	−2.80 (0.296)
プラセボ群との比較							
最小二乗平均値の差[a]	—	−0.05	−0.22	−0.53	−0.94	−0.88	−1.01
95% CI[a]	—	−0.81, 0.70	−0.95, 0.51	−1.25, 0.20	−1.69, −0.19	−1.61, −0.16	−1.74, −0.29
*P*値[a]	—	0.8916	0.5569	0.1544	0.0137	0.0171	0.0060
プレガバリン群との比較							
最小二乗平均値の差[b]	—	—	−0.17	−0.47	−0.89	−0.83	−0.96
95% CI[b]	—	—	−1.03, 0.69	−1.33, 0.38	−1.77, −0.02	−1.69, 0.02	−1.81, −0.11
*P*値[b]	—	—	0.7051	0.2772	0.0458	0.0569	0.0271

—: 実施せず
注: 平均疼痛スコアは、患者日記をもとに電子症例報告書に入力された毎日のスコアから算出した。
a: ベースライン時の平均疼痛スコアを共変量、投与群を固定効果とした共分散分析モデルを用いて、各来院時点の各実薬投与群とプラセボ群との比較による最小二乗平均値、標準誤差、95% CI、及び *P*値（多重性の調整なし）を示した。
b: ミロガバリンの各投与群とプレガバリン群との比較による *P*値（多重性の調整なし）を示した。
Source: 治験総括報告書（5.3.5.1-4）Table 8.1

23.3.1.2　感度分析

23.3.1.2.1　欠測値を Baseline Observation Carried Forward で補完した共分散分析

FAS での第 5 週（BOCF）の平均疼痛スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値のプラセボ群との差は、ミロガバリン 5 mg × 1／日群−0.53、10 mg × 1／日群−0.93、15 mg × 1／日群−0.98、10 mg × 2／日群−0.58、及び 15 mg × 2／日群−1.18 であり、プラセボ群に対し、ミロガバリン 10 mg × 1／日群（*P*= 0.012）、15 mg × 1／日群（*P*= 0.010）、及び 15 mg × 2／日群（*P*= 0.001）で、統計学的に有意な差が認められた。なお、プレガバリン群の変化量の最小二乗平均値のプラセボ群との差は−0.24 であり、統計学的に有意な差は認められなかった。

以上から、欠測値を BOCF 法で補完した共分散分析では、プラセボ群に対し、ミロガバリン 10 mg × 1／日群で統計学的に有意な差が認められ、10 mg × 2／日群では統計学的に有意な差は認められなかったが、概して主解析の結果と同様であった。

23.3.1.2.2　標準化動的線形モデル

ベイズ解析に基づき、平均疼痛スコアがプラセボ群に対して優越であるとする事後確率は、ミロガバリン 10 mg × 1／日群、15 mg × 1／日群、10 mg × 2／日群、及び 15 mg × 2／日群で、

それぞれ 96.5%、99.5%、99.9%、及び 100%であり、ミロガバリン 5 mg × 1／日群及びプレガバリン群で、それぞれ 84.9%及び 70.2%であった。

23.3.1.3　副解析

FAS での第 1 週から第 5 週の平均疼痛スコアについて、線形 MMRM による解析を実施した。

プラセボ群と比較して、ミロガバリン 15 mg × 1／日群、10 mg × 2／日群、及び 15 mg × 2／日群では第 1 週から第 5 週まで継続して統計学的に有意な改善が認められた（P< 0.05）。

23.3.2 副次評価項目

23.3.2.1　レスポンダー率

平均疼痛スコア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。

第 5 週（LOCF）の 30%及び 50%レスポンダー率を表 2.7.6.23-5 に示す。

第 5 週（LOCF）の 30%レスポンダー率は、プラセボ群（41.7%）と比較して、ミロガバリン 10 mg × 1／日群（57.1%）、15 mg × 1／日群（66.7%）、10 mg × 2／日群（60.7%）、及び 15 mg × 2／日群（56.1%）で高かった。

第 5 週（LOCF）の 50%レスポンダー率は、プラセボ群（24.1%）と比較して、ミロガバリン 10 mg × 1／日群（28.6%）、15 mg × 1／日群（39.2%）、10 mg × 2／日群（42.9%）、及び 15 mg × 2／日群（43.9%）で高く、プラセボ群に対し、ミロガバリン 15 mg × 1／日群、10 mg × 2／日群、及び 15 mg × 2／日群で統計学的に有意な差が認められた（P< 0.05）。

プレガバリン群の 30%及び 50%レスポンダー率は、それぞれ 38.0%及び 28.0%であり、プラセボ群との間に明らかな違いは認められなかった。

表 2.7.6.23-5　第 5 週（LOCF）の 30%及び 50%レスポンダー率（FAS）：米国 DPNP P2 試験

項目	プラセボ群 (n = 108)	プレガバリン群 (n = 50)	ミロガバリン 5 mg × 1／日群 (n = 55)	ミロガバリン 10 mg × 1／日群 (n = 56)	ミロガバリン 15 mg × 1／日群 (n = 51)	ミロガバリン 10 mg × 2／日群 (n = 56)	ミロガバリン 15 mg × 2／日群 (n = 57)
30%レスポンダー率							
被験者数（%）	45（41.7）	19（38.0）	22（40.0）	32（57.1）	34（66.7）	34（60.7）	32（56.1）
プラセボ群との差	—	3.7	1.7	−15.5	−25.0	−19.0	−14.5
95% CI	—	−12.8, 19.0	−14.2, 16.8	−30.5, 0.6	−39.4, −8.4	−33.7, −2.9	−29.5, 1.5
*P*値[a]	—	0.6624	0.8380	0.0597	0.0033	0.0206	0.0764
プレガバリン群との差	—	—	−2.0	−19.1	−28.7	−22.7	−18.1
95% CI	—	—	−19.9, 16.2	−36.3, −0.1	−45.3, −9.2	−39.6, −3.7	−35.3, 0.8
*P*値[b]	—	—	0.8338	0.0489	0.0039	0.0196	0.0609
50%レスポンダー率							
被験者数（%）	26（24.1）	14（28.0）	11（20.0）	16（28.6）	20（39.2）	24（42.9）	25（43.9）
プラセボ群との差	—	−3.9	4.1	−4.5	−15.1	−18.8	−19.8
95% CI	—	−19.3, 9.8	−10.2, 16.3	−19.2, 9.0	−30.6, −0.1	−33.6, −3.8	−34.5, −4.8
*P*値[a]	—	0.5976	0.5571	0.5315	0.0494	0.0132	0.0089
プレガバリン群との差	—	—	8.0	−0.6	−11.2	−14.9	−15.9
95% CI	—	—	−8.2, 24.1	−17.2, 16.5	−28.5, 7.1	−31.6, 3.4	−32.5, 2.4
*P*値[b]	—	—	0.3364	0.9480	0.2330	0.1113	0.0890

—: 実施せず
注: 平均疼痛スコアは、患者日記をもとに電子症例報告書に入力された毎日のスコアから算出した。割合は、各投与群のデータが利用可能な被験者数で算出した。各投与群間の 95% CI は Wilson 法を用いて算出した。差は、レスポンダー率の差を示した。治験薬投与期間中の最終投与日の直近 7 日間の平均値を第 5 週（LOCF）の平均疼痛スコアとし、ベースライン値と比較した。
a: カイ二乗検定（各実薬投与群とプラセボ群との比較）
b: カイ二乗検定（ミロガバリンの各投与群とプレガバリン群との比較）
Source: 治験総括報告書（5.3.5.1-4）Table 8.3

23.3.2.2　平均睡眠障害スコア

1 日 1 回起床後、朝の治験薬服薬前に、過去 24 時間を振り返って被験者自身が睡眠障害を評価し、11 段階（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］）の睡眠障害スコア（高いほど睡眠障害が重い）から該当する睡眠障害スコアを選択し、電子患者日記に記録した。毎日測定された睡眠障害スコアの 1 週間の平均値を平均睡眠障害スコアとした。

FAS の第 5 週（LOCF）の平均睡眠障害スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.23-6 に示す。

第 5 週（LOCF）の平均睡眠障害スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値のプラセボ群との差は、5 mg × 1／日群−0.29、10 mg × 1／日群−0.44、15 mg × 1／日群−1.10、10 mg × 2／日群−0.75、及び 15 mg × 2／日群−0.92 であり、プラセボ群に対し、ミロガバリン 15 mg × 1／日群、10 mg × 2／日群、及び 15 mg × 2／日群で統計学的に有意な差が認められた（$P < 0.05$）。なお、プレガバリン群の変化量の最小二乗平均値のプラセボ群との差は−0.15 であり、プラセボ群に対し明らかな違いは認められなかった。

各週の平均睡眠障害スコアの共分散分析では、プラセボ群に対し、ミロガバリン 15 mg × 1／日群及び 15 mg × 2／日群では、第 1 週から、10 mg × 2／日群では第 2 週から第 5 週まで継

続的に統計学的に有意な改善が認められた（$P < 0.05$）。副解析である線形 MMRM による解析結果は、主解析の結果と同様であった。

表 2.7.6.23-6　第 5 週（LOCF）の平均睡眠障害スコアのベースラインからの変化量（FAS）：米国 DPNP P2 試験

項目	プラセボ群 (n = 108)	プレガバリン群 (n = 50)	ミロガバリン 5 mg ×1／日群 (n = 55)	ミロガバリン 10 mg ×1／日群 (n = 56)	ミロガバリン 15 mg ×1／日群 (n = 51)	ミロガバリン 10 mg ×2／日群 (n = 56)	ミロガバリン 15 mg ×2／日群 (n = 57)
ベースライン							
評価被験者数	108	50	55	56	50	56	57
算術平均値	6.26	5.75	6.04	6.07	5.96	5.68	5.71
（SD）	(2.361)	(2.145)	(2.217)	(2.438)	(2.467)	(2.483)	(2.455)
最小値, 最大値	0.0, 10.0	0.4, 10.0	0.0, 10.0	0.0, 9.9	0.1, 10.0	0.0, 10.0	0.0, 10.0
第 5 週（LOCF）のベースラインからの変化量							
評価被験者数	108	50	55	56	50	56	57
算術平均値	−1.98	−1.94	−2.19	−2.35	−2.97	−2.52	−2.69
（SD）	(2.382)	(2.080)	(2.347)	(2.311)	(2.565)	(2.890)	(2.429)
最小値, 最大値	−10.0, 1.9	−8.1, 2.1	−10.0, 0.9	−8.1, 1.7	−10.0, 3.7	−10.0, 3.6	−10.0, 2.1
最小二乗平均値	−1.87	−2.02	−2.16	−2.31	−2.97	−2.62	−2.79
（SE）	(0.219)	(0.321)	(0.306)	(0.303)	(0.321)	(0.303)	(0.300)
プラセボ群との比較							
最小二乗平均値の差[a]	—	−0.15	−0.29	−0.44	−1.10	−0.75	−0.92
95% CI[a]	—	−0.92, 0.61	−1.03, 0.44	−1.18, 0.29	−1.86, −0.33	−1.49, −0.02	−1.65, −0.19
P 値[a]	—	0.6937	0.4351	0.2373	0.0049	0.0447	0.0139
プレガバリン群との比較							
最小二乗平均値の差[b]	—	—	−0.14	−0.29	−0.94	−0.60	−0.77
95% CI[b]	—	—	−1.01, 0.73	−1.16, 0.58	−1.83, −0.05	−1.47, 0.27	−1.63, 0.10
P 値[b]	—	—	0.7515	0.5132	0.038	0.1741	0.0820

—: 実施せず
注: 平均睡眠障害スコアは、患者日記をもとに電子症例報告書に入力された 1 日のスコアから算出した。
a: ベースラインの平均睡眠障害スコアを共変量、投与群を固定効果とした共分散分析モデルを用いて、各来院時点の各実薬投与群とプラセボ群との比較による最小二乗平均値、標準誤差、95% CI、及び *P* 値（多重性の調整なし）を示した。
b: ミロガバリンの各投与群とプレガバリン群との比較による *P* 値（多重性の調整なし）を示した。
Source: 治験総括報告書（5.3.5.1-4）Table 8.4

23.3.2.3　短縮版 McGill 疼痛質問票（SF-MPQ）

SF-MPQ は以下の 3 つのパートから構成され、スコア（高いほど痛みが強い）を被験者自身が評価した。

- 15 の痛み表現語（11 項目の感覚表現語及び 4 項目の感情表現語について 0［まったくない］から 3［強くある］の 4 段階で評価）
- VAS（疼痛強度について 100 mm 長の水平線上で 0 mm［まったく痛みなし］から 100 mm［これ以上の痛みはないくらい痛い］の間で評価）
- 現在の疼痛強度（疼痛強度について 0［まったく痛みなし］から 5［耐え難い痛み］の 6 段階で評価）

第 5 週（LOCF）の SF-MPQ のベースラインからの変化量を表 2.7.6.23-7 に示す。

SF-MPQ 感覚表現語スコアで、第 5 週（LOCF）のベースラインからの変化量の最小二乗平均値はプラセボ群と比較してミロガバリンの各投与群で低値であり、プラセボ群に対する SF-MPQ 感覚表現語スコアの差は、ミロガバリン 10 mg × 1／日群（P= 0.004）及び 15 mg × 2／日群（P= 0.013）では統計学的に有意であった。

SF-MPQ 総スコア（感覚表現語と感情表現語の合計スコア）で、第 5 週（LOCF）のベースラインからの変化量の最小二乗平均値はプラセボ群と比較してミロガバリンの各投与群で低値であり、プラセボ群に対する SF-MPQ 総スコアの差は、ミロガバリン 10 mg × 1／日群（P= 0.014）及び 15 mg × 2／日群（P= 0.037）で統計学的に有意であった。

SF-MPQ VAS で、第 5 週（LOCF）のベースラインからの変化量の最小二乗平均値はプラセボ群と比較してミロガバリンの各投与群で低値であり、プラセボ群に対する SF-MPQ VAS の差は、ミロガバリン 10 mg × 1／日群（P= 0.037）、15 mg × 1／日群（P= 0.034）、及び 15 mg × 2／日群（P= 0.002）で統計学的に有意であった。

SF-MPQ 感情表現語スコア及び SF-MPQ 現在の疼痛強度スコアでは、プラセボ群とミロガバリンの各投与群で明らかな違いは認められなかった。

なお、プラセボ群とプレガバリン群で SF-MPQ の各スコアに明らかな違いは認められなかった。

表 2.7.6.23-7　第 5 週（LOCF）の SF-MPQ のベースラインからの変化量（FAS）：米国 DPNP P2 試験（1/2）

項目	プラセボ群 (n = 108)	プレガバリン群 (n = 50)	ミロガバリン 5 mg ×1／日群 (n = 55)	ミロガバリン 10 mg ×1／日群 (n = 56)	ミロガバリン 15 mg ×1／日群 (n = 51)	ミロガバリン 10 mg ×2／日群 (n = 56)	ミロガバリン 15 mg ×2／日群 (n = 57)
感覚表現語スコア							
評価被験者数	108	50	55	55	51	55	56
算術平均値 (SD)	−6.29 (6.770)	−5.94 (7.316)	−8.02 (6.618)	−8.73 (6.701)	−6.86 (6.771)	−6.56 (7.418)	−8.55 (6.838)
最小二乗平均値 (SE)	−5.96 (0.587)	−6.42 (0.863)	−7.63 (0.823)	−8.84 (0.822)	−7.20 (0.854)	−6.84 (0.822)	−8.45 (0.815)
プラセボ群との比較							
最小二乗平均値の差[a]	—	−0.46	−1.67	−2.88	−1.24	−0.88	−2.50
95% CI[a]	—	−2.52, 1.59	−3.66, 0.31	−4.87, −0.90	−3.28, 0.80	−2.87, 1.11	−4.47, −0.52
*P*値[a]	—	0.6582	0.0987	0.0046	0.2340	0.3848	0.0133
プレガバリン群との比較							
最小二乗平均値の差[b]	—	—	−1.21	−2.42	−0.77	−0.42	−2.03
95% CI[b]	—	—	−3.56, 1.14	−4.76, −0.08	−3.16, 1.61	−2.76, 1.92	−4.37, 0.30
*P*値[b]	—	—	0.3120	0.0430	0.5240	0.7265	0.0876
感情表現語スコア							
評価被験者数	108	50	55	55	51	55	56
算術平均値 (SD)	−2.1 (2.929)	−1.98 (3.191)	−2.35 (2.804)	−2.44 (3.066)	−1.84 (2.284)	−1.40 (3.189)	−2.23 (2.744)
最小二乗平均値 (SE)	−2.03 (0.224)	−2.15 (0.330)	−2.18 (0.314)	−2.37 (0.314)	−1.99 (0.327)	−1.45 (0.314)	−2.26 (0.311)
プラセボ群との比較							
最小二乗平均値の差[a]	—	−0.12	−0.15	−0.33	0.05	0.58	−0.23
95% CI[a]	—	−0.91, 0.66	−0.91, 0.61	−1.09, 0.43	−0.73, 0.83	−0.18, 1.34	−0.98, 0.53
*P*値[a]	—	0.7606	0.7048	0.3889	0.9048	0.1346	0.5563
プレガバリン群との比較							
最小二乗平均値の差[b]	—	—	−0.02	−0.21	0.17	0.70	−0.10
95% CI[b]	—	—	−0.92, 0.87	−1.11, 0.68	−0.74, 1.08	−0.19, 1.60	−1.00, 0.79
*P*値[b]	—	—	0.9568	0.6431	0.7157	0.1248	0.8181
総スコア							
評価被験者数	108	50	55	55	51	55	56
算術平均値 (SD)	−8.39 (8.906)	−7.92 (9.891)	−10.36 (8.538)	−11.16 (9.287)	−8.71 (8.105)	−7.96 (9.771)	−10.79 (8.944)
最小二乗平均値 (SE)	−8.00 (0.760)	−8.55 (1.117)	−9.84 (1.065)	−11.21 (1.064)	−9.16 (1.105)	−8.28 (1.064)	−10.71 (1.054)
プラセボ群との比較							
最小二乗平均値の差[a]	—	−0.54	−1.83	−3.21	−1.15	−0.28	−2.71
95% CI[a]	—	−3.20, 2.11	−4.40, 0.74	−5.78, −0.64	−3.79, 1.48	−2.85, 2.29	−5.26, −0.15
*P*値[a]	—	0.6881	0.1619	0.0145	0.3904	0.8321	0.0378
プレガバリン群との比較							
最小二乗平均値の差[b]	—	—	−1.29	−2.67	−0.61	0.27	−2.16
95% CI[b]	—	—	−4.32, 1.75	−5.70, 0.37	−3.70, 2.47	−2.76, 3.30	−5.18, 0.86
*P*値[b]	—	—	0.4049	0.0846	0.6975	0.8632	0.1597

表 2.7.6.23-7　第 5 週（LOCF）の SF-MPQ のベースラインからの変化量（FAS）：米国 DPNP P2 試験（2/2）

項目	プラセボ群 (n = 108)	プレガバリン群 (n = 50)	ミロガバリン 5 mg ×1／日群 (n = 55)	ミロガバリン 10 mg ×1／日群 (n = 56)	ミロガバリン 15 mg ×1／日群 (n = 51)	ミロガバリン 10 mg ×2／日群 (n = 56)	ミロガバリン 15 mg ×2／日群 (n = 57)
VAS							
評価被験者数	108	50	55	55	51	55	56
算術平均値	−20.84	−19.28	−27.4	−28.56	−28.73	−25.45	−32.82
(SD)	(25.120)	(24.266)	(22.517)	(23.672)	(26.733)	(25.460)	(26.966)
最小二乗平均値	−20.34	−20.12	−26.31	−28.80	−29.19	−26.47	−32.46
(SE)	(2.357)	(3.465)	(3.308)	(3.300)	(3.428)	(3.307)	(3.271)
プラセボ群との比較							
最小二乗平均値の差[a]	—	0.22	−5.97	−8.46	−8.85	−6.13	−12.12
95% CI[a]	—	−8.02, 8.47	−13.94, 2.00	−16.43, −0.49	−17.04, −0.67	−14.13, 1.86	−20.04, −4.20
*P*値[a]	—	0.9576	0.1419	0.0376	0.0340	0.1324	0.0028
プレガバリン群との比較							
最小二乗平均値の差[b]	—	—	−6.19	−8.68	−9.08	−6.35	−12.35
95% CI[b]	—	—	−15.63, 3.24	−18.09, 0.72	−18.65, 0.50	−15.75, 3.04	−21.72, −2.97
*P*値[b]	—	—	0.1979	0.0701	0.0631	0.1846	0.0099
現在の疼痛強度スコア							
評価被験者数	108	50	55	55	51	55	56
算術平均値	−0.85	−0.84	−1.00	−1.04	−0.90	−0.73	−1.02
(SD)	(1.214)	(0.955)	(0.861)	(1.232)	(1.025)	(1.340)	(1.152)
最小二乗平均値	−0.80	−0.95	−0.89	−1.01	−0.97	−0.82	−1.00
(SE)	(0.092)	(0.135)	(0.129)	(0.129)	(0.134)	(0.129)	(0.128)
プラセボ群との比較							
最小二乗平均値の差[a]	—	−0.15	−0.09	−0.21	−0.17	−0.02	−0.2
95% CI[a]	—	−0.47, 0.17	−0.40, 0.22	−0.52, 0.11	−0.49, 0.14	−0.33, 0.29	−0.51, 0.11
*P*値[a]	—	0.3690	0.5656	0.1939	0.2830	0.8999	0.1990
プレガバリン群との比較							
最小二乗平均値の差[b]	—	—	0.06	−0.06	−0.03	0.13	−0.06
95% CI[b]	—	—	−0.31, 0.42	−0.43, 0.31	−0.40, 0.35	−0.24, 0.49	−0.42, 0.31
*P*値[b]	—	—	0.7639	0.7542	0.8854	0.4954	0.7675

—: 実施せず
a: ベースライン時の SF-MPQ スコアを共変量、投与群を固定効果とした共分散分析モデルを用いて、各来院時点の各実薬投与群とプラセボ群との比較による最小二乗平均値、標準誤差、95% CI、及び *P*値（多重性の調整なし）を示した。
b: ミロガバリンの各投与群とプレガバリン群との比較による *P*値（多重性の調整なし）を示した。
Source: 治験総括報告書（5.3.5.1-4）Table 8.5

23.3.2.4　Modified Brief Pain Inventory（Short Form）（Modified BPI-SF）

Modified BPI-SF は疼痛重症度（24 時間以内の最も強い疼痛、最も弱い疼痛、及び平均の疼痛、並びに現在の疼痛）、鎮痛効果、及び機能障害の程度から構成され、疼痛重症度は 11 段階（0［痛くない］から 10［これ以上の痛みは考えられない］）、鎮痛は 0%～100%（高いほど鎮痛効果が高い）、機能障害の程度は 11 段階（0［支障なし］から 10［完全な支障となった］）で被験者自身が評価した。

第 5 週（LOCF）の Modified BPI-SF のベースラインからの変化量を表 2.7.6.23-8 に示す。

Modified BPI-SF の 4 つの下位尺度（日常の機能障害、最も強い疼痛、最も弱い疼痛、及び平均の疼痛）では、第 5 週（LOCF）のベースラインからの変化量の最小二乗平均値は、ミロガバリン群の 2 投与群以上とプラセボ群の間に統計学的に有意な差が認められた。

日常の機能障害スコアで、第 5 週（LOCF）のベースラインからの変化量の最小二乗平均値は、プラセボ群に対し、ミロガバリン 10 mg × 1／日群（P= 0.014）、15 mg × 1／日群（P= 0.019）、及び 15 mg × 2／日群（P= 0.002）で統計学的に有意な差が認められた。

最も強い疼痛スコアで、第 5 週（LOCF）のベースラインからの変化量の最小二乗平均値は、プラセボ群に対し、ミロガバリン 15 mg × 1／日群（P= 0.030）及び 15 mg × 2／日群（P= 0.013）で統計学的に有意な差が認められた。

最も弱い疼痛スコアで、第 5 週（LOCF）のベースラインからの変化量の最小二乗平均値は、プラセボ群に対し、ミロガバリン 15 mg × 1／日群（P= 0.027）及び 15 mg × 2／日群（P= 0.032）で統計学的に有意な差が認められた。

平均の疼痛スコアで、第 5 週（LOCF）のベースラインからの変化量の最小二乗平均値は、プラセボ群に対し、ミロガバリン 10 mg × 1／日群（P= 0.033）及び 15 mg × 2／日群（P= 0.033）で統計学的に有意な差が認められた。

下位尺度のうち、現在の疼痛及び鎮痛のベースラインからの変化量は、ミロガバリンの各投与群とプラセボ群との間に統計学的に有意な差は認められなかった。

プラセボ群とプレガバリン群の比較では、いずれの下位尺度でも統計学的に有意な差は認められなかった。

表 2.7.6.23-8　第 5 週（LOCF）の Modified BPI-SF のベースラインからの変化量（FAS）：米国 DPNP P2 試験（1/3）

項目	プラセボ群 (n = 108)	プレガバリン群 (n = 50)	ミロガバリン 5 mg ×1／日群 (n = 55)	ミロガバリン 10 mg ×1／日群 (n = 56)	ミロガバリン 15 mg ×1／日群 (n = 51)	ミロガバリン 10 mg ×2／日群 (n = 56)	ミロガバリン 15 mg ×2／日群 (n = 57)
日常の機能障害スコア							
評価被験者数	107	50	55	55	51	55	57
算術平均値	−1.5	−1.7	−1.6	−2.5	−2.4	−2.1	−2.6
(SD)	(2.11)	(1.83)	(1.97)	(2.11)	(2.35)	(2.51)	(2.34)
最小二乗平均値	−1.58	−1.83	−1.68	−2.40	−2.38	−2.03	−2.58
(SE)	(0.194)	(0.284)	(0.271)	(0.271)	(0.281)	(0.271)	(0.266)
プラセボ群との比較							
最小二乗平均値の差[a]	—	−0.25	−0.10	−0.82	−0.8	−0.45	−1.00
95% CI[a]	—	−0.93, 0.42	−0.76, 0.55	−1.47, −0.16	−1.47, −0.13	−1.10, 0.21	−1.64, −0.35
*P*値[a]	—	0.4626	0.7635	0.0149	0.0198	0.1806	0.0027
プレガバリン群との比較							
最小二乗平均値の差[b]	—	—	0.15	−0.56	−0.55	−0.19	−0.74
95% CI[b]	—	—	−0.62, 0.92	−1.34, 0.21	−1.33, 0.24	−0.97, 0.58	−1.51, 0.02
*P*値[b]	—	—	0.6976	0.1529	0.1722	0.6212	0.0571
24 時間以内の最も強い疼痛スコア							
評価被験者数	107	50	55	55	51	55	57
算術平均値	−2.1	−1.9	−2.0	−2.6	−2.7	−2.3	−3.0
(SD)	(2.53)	(2.61)	(2.26)	(2.53)	(2.71)	(3.06)	(3.09)
最小二乗平均値	−1.93	−2.13	−1.91	−2.67	−2.87	−2.47	−2.96
(SE)	(0.246)	(0.359)	(0.342)	(0.342)	(0.355)	(0.342)	(0.336)
プラセボ群との比較							
最小二乗平均値の差[a]	—	−0.20	0.02	−0.74	−0.94	−0.54	−1.03
95% CI[a]	—	−1.06, 0.66	−0.81, 0.85	−1.57, 0.09	−1.79, −0.09	−1.37, 0.29	−1.85, −0.21
*P*値[a]	—	0.6525	0.965	0.0786	0.0304	0.2040	0.0137
プレガバリン群との比較							
最小二乗平均値の差[b]	—	—	0.22	−0.55	−0.74	−0.34	−0.83
95% CI[b]	—	—	−0.76, 1.19	−1.52, 0.43	−1.74, 0.25	−1.31, 0.63	−1.80, 0.13
*P*値[b]	—	—	0.6650	0.2708	0.1405	0.4917	0.0913
24 時間以内の最も弱い疼痛スコア							
評価被験者数	107	50	55	55	51	55	57
算術平均値	−1.3	−0.9	−1.6	−1.7	−2.0	−1.0	−1.9
(SD)	(2.37)	(1.98)	(2.55)	(2.69)	(2.31)	(2.58)	(2.20)
最小二乗平均値	−1.19	−1.13	−1.38	−1.77	−2.01	−1.13	−1.95
(SE)	(0.211)	(0.308)	(0.294)	(0.293)	(0.305)	(0.294)	(0.288)
プラセボ群との比較							
最小二乗平均値の差[a]	—	0.06	−0.19	−0.58	−0.82	0.06	−0.77
95% CI[a]	—	−0.67, 0.80	−0.90, 0.52	−1.29, 0.13	−1.55, −0.09	−0.65, 0.78	−1.47, −0.06
*P*値[a]	—	0.8664	0.599	0.1071	0.0270	0.8592	0.0328
プレガバリン群との比較							
最小二乗平均値の差[b]	—	—	−0.25	−0.65	−0.89	0.00	−0.83
95% CI[b]	—	—	−1.09, 0.59	−1.48, 0.19	−1.74, −0.03	−0.83, 0.84	−1.66, 0.00
*P*値[b]	—	—	0.554	0.1289	0.0416	0.9977	0.0501

表 2.7.6.23-8　第 5 週（LOCF）の Modified BPI-SF のベースラインからの変化量（FAS）：米国 DPNP P2 試験（2/3）

項目	プラセボ群	プレガバリン群	ミロガバリン				
			5 mg ×1／日群	10 mg ×1／日群	15 mg ×1／日群	10 mg ×2／日群	15 mg ×2／日群
	(n = 108)	(n = 50)	(n = 55)	(n = 56)	(n = 51)	(n = 56)	(n = 57)
24 時間以内の平均の疼痛スコア							
評価被験者数	107	50	55	55	51	55	57
算術平均値 (SD)	−1.7 (2.16)	−1.5 (1.95)	−1.7 (2.18)	−2.3 (2.31)	−2.0 (2.34)	−1.8 (2.72)	−2.3 (2.22)
最小二乗平均値 (SE)	−1.55 (0.212)	−1.58 (0.309)	−1.66 (0.294)	−2.33 (0.294)	−2.12 (0.306)	−1.87 (0.294)	−2.32 (0.289)
プラセボ群との比較							
最小二乗平均値の差[a]	—	−0.03	−0.11	−0.78	−0.57	−0.32	−0.77
95% CI[a]	—	−0.77, 0.71	−0.82, 0.60	−1.49, −0.06	−1.30, 0.16	−1.04, 0.39	−1.47, −0.06
*P*値[a]	—	0.9403	0.7612	0.0332	0.1275	0.3726	0.0331
プレガバリン群との比較							
最小二乗平均値の差[b]	—	—	−0.08	−0.75	−0.54	−0.30	−0.74
95% CI[b]	—	—	−0.92, 0.76	−1.59, 0.09	−1.39, 0.31	−1.13, 0.54	−1.57, 0.09
*P*値[b]	—	—	0.8481	0.0802	0.2135	0.4875	0.0818
現在の疼痛スコア							
評価被験者数	107	50	55	55	51	55	57
算術平均値 (SD)	−2.0 (2.35)	−1.8 (1.94)	−2.0 (2.13)	−2.5 (2.44)	−2.5 (2.36)	−2.0 (3.09)	−2.5 (2.75)
最小二乗平均値 (SE)	−1.88 (0.220)	−1.94 (0.323)	−1.87 (0.308)	−2.52 (0.307)	−2.64 (0.319)	−2.04 (0.307)	−2.52 (0.302)
プラセボ群との比較							
最小二乗平均値の差[a]	—	−0.06	0.01	−0.64	−0.76	−0.17	−0.65
95% CI[a]	—	−0.83, 0.71	−0.73, 0.76	−1.39, 0.10	−1.52, 0.01	−0.91, 0.58	−1.38, 0.09
*P*値[a]	—	0.8792	0.9738	0.0893	0.0519	0.6615	0.0843
プレガバリン群との比較							
最小二乗平均値の差[b]	—	—	−0.07	−0.58	−0.70	−0.11	−0.59
95% CI[b]	—	—	−0.81, 0.95	−1.46, 0.29	−1.59, 0.19	−0.98, 0.77	−1.45, 0.28
*P*値[b]	—	—	0.8722	0.1904	0.1246	0.8115	0.1846

表 2.7.6.23-8　第 5 週（LOCF）の Modified BPI-SF のベースラインからの変化量（FAS）：米国 DPNP P2 試験（3/3）

項目	プラセボ群 (n = 108)	プレガバリン群 (n = 50)	ミロガバリン 5 mg ×1／日群 (n = 55)	ミロガバリン 10 mg ×1／日群 (n = 56)	ミロガバリン 15 mg ×1／日群 (n = 51)	ミロガバリン 10 mg ×2／日群 (n = 56)	ミロガバリン 15 mg ×2／日群 (n = 57)
鎮痛スコア							
評価被験者数	96	47	52	51	44	51	56
算術平均値 (SD)	26.4 (37.67)	20.4 (31.06)	31.5 (34.72)	32.0 (36.33)	23.0 (37.39)	35.3 (33.13)	33.0 (43.52)
最小二乗平均値 (SE)	26.19 (3.215)	22.97 (4.600)	31.68 (4.368)	32.48 (4.411)	22.98 (4.749)	31.26 (4.424)	34.22 (4.210)
プラセボ群との比較							
最小二乗平均値の差[a]	—	−3.22	5.49	6.29	−3.21	5.07	8.03
95% CI[a]	—	−14.26, 7.81	−5.18, 16.15	−4.44, 17.02	−14.49, 8.06	−5.68, 15.82	−2.39, 18.44
*P*値[a]	—	0.5660	0.3125	0.2500	0.5759	0.3543	0.1305
プレガバリン群との比較							
最小二乗平均値の差[b]	—	—	8.71	9.51	0.01	8.30	11.25
95% CI[b]	—	—	−3.76, 21.18	−3.01, 22.04	−12.98, 13.01	−4.27, 20.86	−1.00, 23.50
*P*値[b]	—	—	0.1705	0.1363	0.9983	0.1952	0.0718

—: 実施せず
a: ベースライン時の Modified BPI-SF スコアを共変量、投与群を固定効果とした共分散分析モデルを用いて、各来院時点の各実薬投与群とプラセボ群との比較による最小二乗平均値、標準誤差、95% CI、及び *P* 値（多重性の調整なし）を示した。
b: ミロガバリンの各投与群とプレガバリン群との比較による *P*値（多重性の調整なし）を示した。
Source: 治験総括報告書（5.3.5.1-4）Table 8.6

23.3.2.5　患者の全般的な状態の変化（PGIC）

PGIC は 7 段階（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］）のスコアで、投与終了（第 5 週）／早期中止時に、被験者自身が無作為化時と比較して評価した。

投与終了／早期中止時の PGIC を表 2.7.6.23-9 に示す。

投与終了／早期中止時で「非常に改善した」又は「かなり改善した」を示した被験者の割合は、プラセボ群 31.1%、ミロガバリン 5 mg × 1／日群 49.1%、10 mg × 1／日群 54.5%、15 mg × 1／日群 48.0%、10 mg × 2／日群 48.1%、15 mg × 2／日群 50.0%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統計学的に有意に高かった（それぞれ $P = 0.025$、$P = 0.003$、$P = 0.041$、$P = 0.037$、及び $P = 0.018$）。

投与終了／早期中止時で「非常に改善した」、「かなり改善した」、又は「わずかに改善した」を示した被験者の割合は、プラセボ群 62.3%、ミロガバリン 5 mg × 1／日群 81.8%、10 mg × 1／日群 83.6%、15 mg × 1／日群 74.0%、10 mg × 2／日群 73.1%、15 mg × 2／日群 78.6%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高かった。プラセボ群に対し、ミロガバリン 5 mg × 1／日群（$P = 0.011$）、10 mg × 1／日群（$P = 0.005$）、及び 15 mg × 2／日群（$P = 0.034$）で統計学的に有意な差が認められた。

プレガバリン群では、投与終了／早期中止時で「非常に改善した」又は「かなり改善した」

を示した被験者の割合は 38.0%、「非常に改善した」、「かなり改善した」、又は「わずかに改善した」を示した被験者の割合は 66.0%であり、いずれもプラセボ群に対し明らかな違いは認められなかった。

表 2.7.6.23-9　投与終了（第 5 週）／早期中止時の PGIC（FAS）：米国 DPNP P2 試験

			ミロガバリン				
	プラセボ群 (n = 108)	プレガバリン群 (n = 50)	5 mg ×1／日群 (n = 55)	10 mg ×1／日群 (n = 56)	15 mg ×1／日群 (n = 51)	10 mg ×2／日群 (n = 56)	15 mg ×2／日群 (n = 57)
「非常に改善した」又は「かなり改善した」を示した被験者の割合							
評価被験者数	106	50	55	55	50	52	56
該当被験者数（%）	33（31.1）	19（38.0）	27（49.1）	30（54.5）	24（48.0）	25（48.1）	28（50.0）
プラセボ群との差							
95% CI[a]	—	−22.9, 8.4	−33.1, −2.2	−38.2, −7.4	−32.6, −0.7	−32.4, −1.0	−33.9, −3.1
*P*値[b]	—	0.3958	0.0254	0.0039	0.0412	0.0379	0.0184
プレガバリン群との差							
95% CI[a]	—	—	−28.8, 7.7	−33.9, 2.5	−28.1, 9.1	−28.0, 8.9	−29.5, 6.8
*P*値[c]	—	—	0.2526	0.0896	0.3125	0.3043	0.2144
「非常に改善した」、「かなり改善した」、又は「わずかに改善した」を示した被験者の割合							
評価被験者数	106	50	55	55	50	52	56
該当被験者数（%）	66（62.3）	33（66.0）	45（81.8）	46（83.6）	37（74.0）	38（73.1）	44（78.6）
プラセボ群との差							
95% CI[a]	—	−18.7, 12.6	−32.0, −4.6	−33.5, −6.7	−25.6, 4.3	−24.7, 5.1	−29.2, −1.2
*P*値[b]	—	0.6511	0.0110	0.0052	0.1487	0.1781	0.0345
プレガバリン群との差							
95% CI[a]	—	—	−31.8, 1.0	−33.4, −1.0	−25.2, 9.8	−24.2, 10.6	−28.9, 4.4
*P*値[c]	—	—	0.0640	0.0365	0.3827	0.4373	0.1472

—: 実施せず
割合は、各投与群のデータが利用可能な被験者数をもとに算出した。
a: 各投与群間の差の 95% CI は Wilson 法を用いて算出した。
b: カイ二乗検定（各実薬投与群とプラセボ群との比較）
c: カイ二乗検定（ミロガバリンの各投与群とプレガバリン群との比較）
Source: 治験総括報告書（5.3.5.1-4）Table 8.7

23.3.2.6　EuroQoL Instrument 5 Dimensions（EQ-5D）

EQ-5D は 5 つのドメイン（移動の程度、身の回りの管理、普段の活動、痛み／不快感、不安／ふさぎ込み）の 5 段階スコア、並びに VAS 及び Health Utility Index による健康関連 QOL 尺度で、被験者自身が評価した数字をスコアに換算した。

ED-5D の移動の程度、身の回りの管理、普段の活動、痛み／不快感、不安／ふさぎ込みのドメイン、Health Utility Index、及び VAS で、第 5 週（LOCF）のベースラインからの変化量には、プラセボ群に対し、ミロガバリンの各投与群で明らかな違いは認められなかった。

プレガバリン群では、不安／ふさぎ込みのドメインで、第 5 週（LOCF）のベースラインからの変化量の最小二乗平均値（−0.46）はプラセボ群（−0.21）に対し統計学的に有意な差が認められた（*P*= 0.030）。その他の項目でのベースラインからの変化量には、プレガバリン群でプラセボ群に対し明らかな違いは認められなかった。

23.3.2.7　Medical Outcomes Study-Sleep Scale（MOS-Sleep Scale）

MOS-Sleep Scale は、過去 4 週間の睡眠の質に関する以下の 3 つのパート、12 の質問項目から構成されるスコア（0～100）で、被験者自身が評価した。

- 平均入眠時間（1［0～15 分］、2［16～30 分］、3［31～45 分］、4［46～60 分］、5［61 分以上］）
- 1 日あたりの平均睡眠時間
- 睡眠障害、いびき、息切れ又は頭痛による途中覚醒、睡眠の充足度、日中の眠気、9 項目の睡眠障害指数、睡眠時間（もしくは睡眠の量）、及び最適な睡眠について、5 段階（1［いつも］から 5［ぜんぜんない］）で 10 の質問項目

MOS-Sleep Scale の質問項目のうち、睡眠量の第 5 週（LOCF）のベースラインからの変化量の最小二乗平均値は、ミロガバリン 10 mg × 2／日群（0.94）及び 15 mg × 2／日群（1.08）で、プラセボ群（0.44）に対し統計学的に有意な差が認められた（それぞれ $P = 0.041$ 及び $P = 0.012$）。その他の項目に関して、ミロガバリンの各投与群とプラセボ群の間に明らかな違いは認められなかった。

プレガバリン群では、いずれの項目でもプラセボ群に対し明らかな違いは認められなかった。

23.3.2.8　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 段階でスコアが上昇するほど症状が強い）から構成され、被験者自身が評価した。

第 5 週（LOCF）の HADS の不安及び抑うつスコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値は、プラセボ群に対し、ミロガバリンの各投与群又はプレガバリン群で明らかな違いは認められなかった。

23.3.3 探索的評価項目

23.3.3.1　ベースラインから 30%又は 50%以上の鎮痛効果が認められるまでの期間

最終評価時に平均疼痛スコアがベースラインから 30%以上低下した被験者で、無作為化以降最初にベースラインから 30%以上低下した日までの期間の中央値は、プラセボ群 36 日、ミロガバリン 10 mg × 1／日群 30 日、15 mg × 1／日群 16 日、10 mg × 2／日群 20 日、15 mg × 2／日群 16 日であった。ミロガバリン 5 mg × 1／日群及びプレガバリン 150 mg × 2／日群では算出できなかった。ログランク検定の結果、鎮痛効果が認められるまでの期間は、プラセボ群と比較してミロガバリン 10 mg × 1／日群（$P = 0.042$）、15 mg × 1／日群（$P = 0.002$）、10 mg × 2／日群（$P = 0.005$）、及び 15 mg × 2／日群（$P = 0.013$）で統計学的に有意に短かった。

また、無作為化以降最初にベースラインから 50%以上低下した日までの期間は、プラセボ群と比較してミロガバリン 15 mg × 1／日群（$P = 0.019$）、10 mg × 2／日群（$P = 0.011$）、及び 15 mg × 2／日群（$P = 0.009$）で統計学的に有意に短かった。

23.4 薬物動態の結果

トラフ時の血漿中ミロガバリン濃度を表 2.7.6.23-10 に示す。

トラフ時の血漿中ミロガバリン濃度は投与量の増加に伴い上昇した。5 週間の投与期間を通して、ミロガバリンの各投与群でトラフ時の平均血漿中濃度は概して一定であり、蓄積は認められなかった。

表 2.7.6.23-10　トラフ時の血漿中ミロガバリン濃度: 米国 DPNP P2 試験

	ミロガバリン				
	5 mg × 1／日群 (N = 55)	10 mg × 1／日群 (N = 56)	15 mg × 1／日群 (N = 53)	10 mg × 2／日群 (N = 56)	15 mg × 2／日群 (N = 57)
第 1 週					
n	54	54	47	52	56
算術平均値 (SD)	6.73 (10.660)	16.53 (25.110)	26.24 (37.326)	71.35 (57.217)	14.45 (13.649)
最小値, 最大値	0.0, 58.0	0.0, 120.0	0.0, 185.0	0.0, 194.0	0.0, 72.3
第 2 週					
n	52	54	44	48	52
算術平均値 (SD)	12.69 (22.657)	20.54 (27.344)	17.65 (16.979)	78.74 (56.221)	128.24 (93.166)
最小値, 最大値	0.0, 124.0	0.0, 142.0	0.0, 65.1	0.0, 226.0	0.0, 426.0
第 3 週					
n	52	54	43	47	53
算術平均値 (SD)	10.69 (32.460)	24.15 (38.340)	28.81 (42.063)	88.86 (63.761)	123.07 (80.384)
最小値, 最大値	0.0, 236.0	0.0, 239.0	0.0, 241.0	0.0, 278.0	0.0, 288.0
第 4 週					
n	51	54	44	46	50
算術平均値 (SD)	13.01 (32.800)	19.35 (24.136)	31.23 (41.923)	85.55 (63.774)	119.21 (84.069)
最小値, 最大値	0.0, 225.0	0.0, 94.5	0.0, 184.0	0.0, 236.0	0.0, 347.0
投与終了／早期中止時					
n	55	55	49	54	56
算術平均値 (SD)	8.01 (14.454)	14.41 (22.033)	17.95 (27.741)	28.37 (44.794)	47.09 (53.894)
最小値, 最大値	0.0, 73.0	0.0, 100.0	0.0, 168.0	0.0, 189.0	0.0, 190.0

定量下限未満値は 0 として取り扱った。
15 mg × 2／日群は、15 mg を 1 日 1 回 1 週間投与後に漸増した。
Source: 治験総括報告書 (5.3.5.1-4) Table 9.1

23.5 安全性の結果

23.5.1 有害事象・副作用の分析

23.5.1.1 有害事象発現状況

23.5.1.1.1 有害事象発現率

いずれかの投与群で発現率が 5%以上の有害事象発現状況を表 2.7.6.23-11 に示す。

有害事象の発現率は、プラセボ群 44.4% (48/108)、ミロガバリン 5 mg × 1／日群 52.7% (29/55)、10 mg × 1／日群 50.0% (28/56)、15 mg × 1／日群 56.6% (30/53)、10 mg × 2／日群 58.9% (33/56)、15 mg × 2／日群 63.2% (36/57)、プレガバリン群 60.0% (30/50) であった。

ミロガバリンのいずれかの投与群で発現率が 10%以上の有害事象は、傾眠、浮動性めまい、及び頭痛であった。また、ミロガバリンのいずれかの投与群で発現率が 5%以上、かつ投与

量と相関がみられた有害事象は傾眠のみであった。

表 2.7.6.23-11　有害事象発現状況（いずれかの投与群で発現率 5%以上）：米国 DPNP P2 試験

対象集団		プラセボ群	プレガバリン群	ミロガバリン 5 mg × 1／日群	ミロガバリン 10 mg × 1／日群	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
評価被験者数		108	50	55	56	53	56	57
発現被験者数（%）		48（44.4）	30（60.0）	29（52.7）	28（50.0）	30（56.6）	33（58.9）	36（63.2）
器官別大分類	基本語	発現被験者数（%）						
神経系障害	浮動性めまい	2（1.9）	3（6.0）	0	7（12.5）	6（11.3）	4（7.1）	9（15.8）
	頭痛	4（3.7）	2（4.0）	6（10.9）	4（7.1）	1（1.9）	5（8.9）	1（1.8）
	傾眠	1（0.9）	4（8.0）	1（1.8）	1（1.8）	3（5.7）	5（8.9）	7（12.3）
	平衡障害	0	2（4.0）	0	0	1（1.9）	3（5.4）	3（5.3）
胃腸障害	便秘	2（1.9）	1（2.0）	1（1.8）	5（8.9）	2（3.8）	1（1.8）	3（5.3）
	悪心	2（1.9）	1（2.0）	2（3.6）	4（7.1）	2（3.8）	2（3.6）	1（1.8）
	下痢	3（2.8）	0	3（5.5）	3（5.4）	1（1.9）	1（1.8）	0
	嘔吐	4（3.7）	0	1（1.8）	3（5.4）	2（3.8）	1（1.8）	1（1.8）
一般・全身障害および投与部位の状態	末梢性浮腫	1（0.9）	4（8.0）	2（3.6）	4（7.1）	2（3.8）	3（5.4）	2（3.5）
	疲労	2（1.9）	2（4.0）	0	2（3.6）	4（7.5）	2（3.6）	2（3.5）
臨床検査	体重増加	1（0.9）	0	0	1（1.8）	0	3（5.4）	1（1.8）
感染症および寄生虫症	尿路感染	5（4.6）	4（8.0）	2（3.6）	2（3.6）	0	4（7.1）	0
代謝および栄養障害	高血糖	1（0.9）	0	0	3（5.4）	2（3.8）	0	1（1.8）
傷害、中毒および処置合併症	転倒	1（0.9）	1（2.0）	1（1.8）	3（5.4）	0	0	0

同一被験者に同一事象が複数回発現した場合は、1 とカウントした。割合は各投与群の被験者数に基づき算出した。治験薬投与開始前から所見があり、治験薬投与開始後に状態が悪化した事象又は治験薬投与後に新たに発現した事象を有害事象とした。プラセボ群の被験者番号 [redacted] の被験者に発現した有害事象は、最初に被験者番号 [redacted] として試験に参加した時のミロガバリン 10 mg × 1／日群に発現した有害事象として要約した。
MedDRA/J V.14.1
Source: 治験総括報告書（5.3.5.1-4）Table 10.1、Table 10.2

23.5.1.1.2　重症度別の有害事象発現率

いずれの投与群でもほとんどの有害事象は軽度であった。2 名以上に認められた重度の有害事象は頭痛（ミロガバリン 5 mg × 1／日群 1 名及び 10 mg × 2／日群 1 名）であった。

23.5.1.2　副作用発現状況

23.5.1.2.1　副作用発現率

いずれかの投与群で 2 名以上の被験者に発現した副作用発現状況を表 2.7.6.23-12 に示す。

副作用の発現率は、プラセボ群 18.5%(20/108)、ミロガバリン 5 mg × 1／日群 23.6%(13/55)、10 mg × 1／日群 21.4%(12/56)、15 mg × 1／日群 32.1%(17/53)、10 mg × 2／日群 32.1%(18/56)、15 mg × 2／日群 33.3%（19/57)、プレガバリン群 28.0%（14/50）であった。

ミロガバリン群で浮動性めまい及び傾眠の副作用の発現率が高かったものの、いずれも発

現率に用量依存性は認められなかった。

表 2.7.6.23-12　副作用発現状況（いずれかの投与群で 2 名以上）：米国 DPNP P2 試験

対象集団		プラセボ群	プレガバリン群	ミロガバリン 5 mg × 1／日群	ミロガバリン 10 mg × 1／日群	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
評価被験者数		108	50	55	56	53	56	57
発現被験者数	(%)	20 (18.5)	14 (28.0)	13 (23.6)	12 (21.4)	17 (32.1)	18 (32.1)	19 (33.3)
器官別大分類	基本語	発現被験者数 (%)						
神経系障害	浮動性めまい	1 (0.9)	1 (2.0)	0	5 (8.9)	5 (9.4)	4 (7.1)	7 (12.3)
	傾眠	1 (0.9)	4 (8.0)	1 (1.8)	1 (1.8)	3 (5.7)	5 (8.9)	4 (7.0)
	頭痛	1 (0.9)	0	3 (5.5)	3 (5.4)	0	2 (3.6)	1 (1.8)
	平衡障害	0	2 (4.0)	0	0	1 (1.9)	3 (5.4)	2 (3.5)
	健忘	0	0	0	0	0	0	2 (3.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	疲労	1 (0.9)	2 (4.0)	0	1 (1.8)	2 (3.8)	2 (3.6)	2 (3.5)
	末梢性浮腫	0	2 (4.0)	2 (3.6)	0	1 (1.9)	2 (3.6)	1 (1.8)
胃腸障害	悪心	1 (0.9)	0	2 (3.6)	1 (1.8)	1 (1.9)	2 (3.6)	1 (1.8)
	便秘	1 (0.9)	0	0	2 (3.6)	1 (1.9)	0	2 (3.5)
	口内乾燥	0	1 (2.0)	1 (1.8)	0	2 (3.8)	0	0
精神障害	不眠症	1 (0.9)	1 (2.0)	0	0	2 (3.8)	0	1 (1.8)
臨床検査	体重増加	1 (0.9)	0	0	1 (1.8)	0	2 (3.6)	1 (1.8)
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (1.9)	1 (2.0)	1 (1.8)	0	0	0	0
眼障害	霧視	2 (1.9)	1 (2.0)	1 (1.8)	0	2 (3.8)	0	2 (3.5)
生殖系および乳房障害	勃起不全	0	0	0	0	2 (3.8)	1 (1.8)	1 (1.8)

同一被験者に同一事象が複数回発現した場合は、1 とカウントした。割合は各投与群の被験者数に基づき算出した。治験薬投与開始前から所見があり、治験薬投与開始後に状態が悪化した事象又は治験薬投与後に新たに発現した事象を有害事象とした。プラセボ群の被験者番号 [redacted] の被験者に発現した副作用は、最初に被験者番号 [redacted] として試験に参加した時のミロガバリン 10 mg × 1／日群に発現した副作用として要約した。
MedDRA/J V.14.1
Source: 治験総括報告書（5.3.5.1-4）Table 10.4

23.5.1.3　死亡

死亡は認められなかった。

23.5.1.4　重篤な有害事象

重篤な有害事象の詳細は 5.3.5.1-4 の 10.4.5 項に示す。重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.23-13 に示す。

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）であり、15 mg × 2／日群及びプレガバリン群では重篤な有害事象は認められなかった。重篤な副作用は、ミロガバリン 15 mg × 1／日群の肝機能検査異常の 1 件のみであった。

表 2.7.6.23-13　重篤な有害事象の一覧: 米国 DPNP P2 試験

投与群	年齢／性別	基本語 [a]	発現日／消失日 [b]	重症度	因果関係	転帰
プラセボ群	48 歳／女性	急性腎不全	35/44	重度	なし	回復
		尿路感染	38/48	中等度	なし	回復
ミロガバリン 5 mg × 1／日群	66 歳／男性	ジスキネジー	44/48	重度	なし	回復
		精神状態変化	44/48	重度	なし	回復
	59 歳／女性	低血圧	11/12	中等度	なし	回復
ミロガバリン 10 mg × 1／日群	39 歳／男性	急性心筋梗塞	6/9	重度	なし	回復
	59 歳／男性	蜂巣炎	35/37	軽度	なし	回復
	67 歳／女性	肝硬変	36/－	重度	なし	未回復
ミロガバリン 15 mg × 1／日群	64 歳／男性	尿閉	19/20	中等度	なし	回復
		心室性頻脈	20/20	中等度	なし	回復
		冠動脈疾患	24/25	中等度	なし	回復
		尿閉	40/43	中等度	なし	回復
	73 歳／男性	肝機能検査異常	36/50	重度	あり	回復
ミロガバリン 10 mg × 2／日群	54 歳／女性	蜂巣炎	6/10	重度	なし	回復

－: 欠測又は該当せず
a: MedDRA/J V.14.1
b: 有害事象の発現日／終了日はそれぞれ（有害事象の発現日 − 初回治験薬投与日 + 1）及び（有害事象の消失日 − 初回治験薬投与日 + 1）とした。
Source: 治験総括報告書（5.3.5.1-4）Table 10.5

23.5.1.5　重要な有害事象

23.5.1.5.1　中止に至った有害事象

中止に至った有害事象の詳細は 5.3.5.1-4 の 10.4.5 項に示す。

中止に至った有害事象の発現率は、プラセボ群 1.9%（2/108）、ミロガバリン 5 mg × 1／日群 5.5%（3/55）、10 mg × 1／日群 3.6%（2/56）、15 mg × 1／日群 9.4%（5/53）、10 mg × 2／日群 10.7%（6/56）、15 mg × 2／日群 7.0%（4/57）、プレガバリン群 4.0%（2/50）であった。

ミロガバリンの各投与群での中止に至った有害事象の発現率は低かった。発現した中止に至った有害事象のうち、ミロガバリン群全体（277 名）で発現率の高かった事象は、浮動性めまい（1.8% [5 名]）、傾眠（1.4% [4 名]）、及び悪心（1.4% [4 名]）で、いずれの事象も明らかな用量依存性は認められなかった。

23.5.1.5.2　注目すべき有害事象

本試験では、ミロガバリンと同じ $\alpha_2\delta$ リガンドであるプレガバリンの安全性情報をもとに、中枢神経系関連事象（浮動性めまい及び傾眠）、浮腫及び浮腫関連事象、体重増加、視覚障害関連事象、並びに乱用の可能性に関連する事象を、また、ミロガバリンの第 I 相試験の結果をもとに肝臓関連事象（MedDRA 標準検索式 [standardised MedDRA queries: SMQ] は「肝臓関連臨床検査、徴候および症状」、「肝不全、肝線維症、肝硬変およびその他の肝細胞障害」、及び「肝臓に起因する胆汁うっ滞及び黄疸」）、さらにプレガバリンの安全性情報及びミロガバリンの PR 間隔延長の可能性をもとに、心臓関連事象（SMQ は「不整脈に関連する臨床検査、徴候および症状」、「伝導障害」、「心室性頻脈性不整脈」、及び「上室性頻脈性不整脈」）を注目すべき有害事象と定義し、詳細は 5.3.5.1-4 の 14.3.3 項に示す。

注目すべき有害事象の発現率は、プラセボ群 7.4%（8/108）、ミロガバリン 5 mg × 1／日群 10.9%（6/55）、10 mg × 1／日群 19.6%（11/56）、15 mg × 1／日群 26.4%（14/53）、10 mg × 2／日群 19.6%（11/56）、15 mg 群 × 2／日群 28.1%（16/57）、プレガバリン群 28.0%（14/50）であった。

23.5.1.5.2.1　**中枢神経系関連事象**

中枢神経系関連事象の発現率は、プラセボ群 2.8%（3/108）、ミロガバリン 5 mg × 1／日群 1.8%（1/55）、10 mg × 1／日群 12.5%（7/56）、15 mg × 1／日群 17.0%（9/53）、10 mg × 2／日群 14.3%（8/56）、15 mg × 2／日群 24.6%（14/57）、プレガバリン群 12.0%（6/50）であった。発現率が高かった中枢神経系関連事象は、浮動性めまい及び傾眠であった。浮動性めまいが認められた被験者数は、プラセボ群 2 名、ミロガバリン 10 mg × 1／日群 7 名、15 mg × 1／日群 6 名、10 mg × 2／日群 4 名、15 mg × 2／日群 9 名、プレガバリン 150 mg × 2／日群 3 名であった。また、傾眠が認められた被験者数は、プラセボ群 1 名、ミロガバリン 5 mg × 1／日群 1 名、10 mg × 1／日群 1 名、15 mg × 1／日群 3 名、10 mg × 2／日群 5 名、15 mg × 2／日群 7 名、プレガバリン群 4 名であった。

ほとんどの中枢神経系関連事象は軽度であった。

ミロガバリン 10 mg × 1／日群の 1 名の浮動性めまい、1 名の浮動性めまい及び傾眠、15 mg × 1／日群の 1 名の体位性めまい、15 mg × 2／日群の 1 名の傾眠を除き、いずれの中枢神経系関連事象も試験終了時までに消失した。

浮動性めまい及び傾眠が発現するまでに要した時間の平均値は、ミロガバリン 10 mg × 1／日群で最も長く、それぞれ 10.1 日及び 16.0 日であった。また、浮動性めまい及び傾眠の持続期間は、ミロガバリン 10 mg × 2／日群及び 15 mg × 2／日群で長かった。発現するまでの時間及び持続時間はミロガバリンの投与群間でばらついており、特筆すべき傾向は認められなかった。

23.5.1.5.2.2　**浮腫関連事象**

浮腫関連事象の発現率は、プラセボ群 0.9%（1/108）、5 mg × 1／日群 3.6%（2/55）、10 mg × 1／日群 7.1%（4/56）、15 mg × 1／日群 3.8%（2/53）、10 mg × 2／日群 5.4%（3/56）、15 mg × 2／日群 5.3%（3/57）、プレガバリン群 10.0%（5/50）であった。

ミロガバリン群全体で発現率の高かった浮腫関連事象は末梢性浮腫であり、ミロガバリン 5 mg × 1／日群 3.6%（2/55）、10 mg × 1／日群 7.1%（4/56）、15 mg × 1／日群 3.8%（2/53）、10 mg × 2／日群 5.4%（3/56）、15 mg × 2／日群 3.5%（2/57）であった。末梢性浮腫の発現率に用量依存性は認められなかった。10 mg × 1／日群の 1 名で両手の末梢性浮腫と同時に持続性の呼吸困難を発現したが、これらの事象は治験薬と関連なしと判断された。末梢性浮腫のほとんどは軽度であった。

ミロガバリン 10 mg × 2／日群の 1 名で中等度の全身性浮腫、15 mg × 2／日群の 1 名で軽度の全身性浮腫が認められた。

ミロガバリン 10 mg × 1／日群の 2 名、10 mg × 2／日群の 1 名、15 mg × 2／日群の 1 名、及びプレガバリン 150 mg × 2／日群の 1 名で発現した浮腫関連事象を除き、いずれも試験終了時までに消失した。

副作用と判断された末梢性浮腫の発現率は、ミロガバリン 5 mg × 1／日群 3.6%（2/55）、15 mg × 1／日群 1.9%（1/53）、10 mg × 2／日群 3.6%（2/56）、15 mg × 2／日群 1.8%（1/57）、及びプレガバリン群 4.0%（2/50）であった。また、ミロガバリン 15 mg × 2／日群の 1 名に発現した全身性浮腫も副作用と判断された。

いずれの投与群でも、浮腫に関連したうっ血性心不全は認められなかった。

23.5.1.5.2.3　**体重増加**

23.5.5 に示すように、第 5 週（LOCF）の体重のベースラインからの変化量の算術平均値は、プラセボ群で 0.31 kg 低下したのに対し、ミロガバリンの各投与群では 0.25～1.12 kg 増加したものの、1.18 kg 増加したプレガバリン群よりも増加の程度は小さかった。また、第 5 週（LOCF）でベースラインからの 5%超の体重増加が、プラセボ群 0 名、ミロガバリン 5 mg × 1／日群 0 名、10 mg × 1／日群 1 名、15 mg × 1／日群 0 名、10 mg × 2／日群 1 名、15 mg × 2／日群 3 名、及びプレガバリン群 1 名に認められた。

23.5.1.5.2.4　**視覚障害関連事象**

視覚障害関連事象の発現率は、プラセボ群 1.9%（2/108）、ミロガバリン 5 mg × 1／日群 3.6%（2/55）、15 mg × 1／日群 5.7%（3/53）、10 mg × 2／日群 3.6%（2/56）、15 mg × 2／日群 5.3%（3/57）、プレガバリン群 4.0%（2/50）であり、ミロガバリン 10 mg × 1／日群で視覚障害関連事象は認められなかった。

ミロガバリン群全体で発現率の高かった視覚障害関連事象は霧視であり、ミロガバリン 5 mg × 1／日群 1.8%（1/55）、15 mg × 1／日群 3.8%（2/53）、15 mg × 2／日群 3.5%（2/57）であった。霧視の発現率に、用量依存性は認められなかった。

ミロガバリン 5 mg × 1／日群の 1 名に発現した霧視を除き、いずれの視覚障害関連事象も、試験終了時までに消失した。

霧視はすべて軽度であり、副作用と判断された霧視の発現率は、プラセボ群 1.9%（2/108）、ミロガバリン群 1.8%（5/277）、及びプレガバリン群 2.0%（1/50）であった。

23.5.1.5.2.5　**乱用の可能性に関連する事象**

乱用の可能性に関連する事象は、ミロガバリン 15 mg × 2／日群の 1 名で発現した中等度の多幸気分のみであり、試験終了時までに消失し、副作用と判断された。

23.5.1.5.2.6　**肝臓関連事象**

1)　**肝臓関連臨床検査、徴候および症状（SMQ）**

「肝臓関連臨床検査、徴候および症状」（SMQ）に分類される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 1.8%(1/55)、10 mg × 1／日群 1.8%(1/56)、15 mg × 1／日群 3.8% (2/53)、プレガバリン群 2.0% (1/50) であり、ミロガバリン 10 mg × 2／日群及び 15 mg × 2／日群でこれらの事象は認められなかった。ミロガバリン群で発現した有害事象は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 (5 mg × 1／日群)、肝酵素上昇 (10 mg × 1／日群)、並びに血中ビリルビン増加、肝機能検査異常、及びトランスアミナーゼ上昇 (15 mg × 1／日群) であり、いずれも発現被験者数は 1 名のみであり、特筆すべき発現傾向はみられなかった。

重症度は、ミロガバリン 15 mg × 1／日群の血中ビリルビン増加 1 名、肝機能検査異常 1 名が重度、ミロガバリン 15 mg × 1／日群のトランスアミナーゼ上昇 1 名、プレガバリン 150 mg × 2／日群の肝機能検査異常 1 名が中等度であり、その他はいずれも軽度であった。

これらの有害事象は、いずれも試験終了時までに消失した。

2)　**肝不全、肝線維症、肝硬変およびその他の肝細胞障害** (SMQ)

「肝不全、肝線維症、肝硬変およびその他の肝細胞障害」(SMQ) に分類される有害事象は、ミロガバリン 10 mg × 1／日群の 1 名で発現した重度の肝硬変 (重篤) のみであり、治験薬と関連なしと判断された。当該被験者は、試験終了時点では未回復であった (23.5.1.4 参照)。

3)　**肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸** (SMQ)

「肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸」(SMQ) に分類される有害事象は、プラセボ群の高ビリルビン血症 1 名のみであった。

また、ALT (GPT) が基準値上限の 3 倍を超え、かつ総ビリルビンが基準値上限の 2 倍を超えた被験者がミロガバリン 15 mg × 1／日群の 1 名で認められたものの (23.5.2 参照)、投与群間で特筆すべき変動は認められなかった。

23.5.1.5.2.7　**心臓関連事象**

1)　**不整脈に関連する臨床検査、徴候および症状** (SMQ)

「不整脈に関連する臨床検査、徴候および症状」(SMQ) に分類される有害事象の発現率は、ミロガバリン 15 mg × 1／日群 1.9% (1/53)、15 mg × 2／日群 1.8% (1/57)、及びプレガバリン群 2.0% (1/50) であり、プラセボ群、ミロガバリン 5 mg × 1／日群、10 mg × 1／日群、及び 10 mg × 2／日群ではこれらの事象は認められなかった。ミロガバリン群で発現した有害事象は、心拍数増加 (15 mg × 1／日群)、並びに徐脈及び失神 (15 mg × 2／日群) であり、いずれも軽度で 1 名のみに発現し、試験終了時までに消失した。

2)　**伝導障害** (SMQ)

「伝導障害」(SMQ) に分類される有害事象の発現率は、プラセボ群 0.9% (1/108)、ミロガバリン 15 mg × 1／日群 1.9% (1/53) であり、ミロガバリン 5 mg × 1／日群、10 mg × 1／日

群、10 mg × 2／日群、15 mg × 2／日群、及びプレガバリン群ではこれらの事象は認められなかった。

ミロガバリン 15 mg × 1／日群の 1 名で認められた右脚ブロックは軽度であり、治験薬と関連なしと判断された。当該被験者は、試験終了時点では未回復であった。

3)　心室性頻脈性不整脈（SMQ）

「心室性頻脈性不整脈」（SMQ）に分類される有害事象は、ミロガバリン 15 mg × 1／日群の 1 名に認められた中等度の心室性頻脈のみであり、治験薬と関連なしと判断された。当該事象は、右脚ブロック（上記の「伝導障害」の項参照）発現 5 日前に発現し、試験終了時までに消失した。

4)　上室性頻脈性不整脈（SMQ）

「上室性頻脈性不整脈」（SMQ）に分類される有害事象は、プレガバリン 150 mg × 2／日群の 1 名に認められた心房細動のみであった。

23.5.2 臨床検査値

ミロガバリン 15 mg × 1／日群の 2 名で AST（GOT）及び ALT（GPT）の上昇が認められた。1 名では AST（GOT）が基準値上限の 3.1 倍、ALT（GPT）が基準値上限の 3.9 倍となった。その他の 1 名では AST（GOT）が基準値上限の 14.2 倍、ALT（GPT）が基準値上限の 18.5 倍、総ビリルビンが基準値上限の 2.8 倍となり、重篤な有害事象（肝機能検査異常）と判断された（23.5.1.4 参照）。

血液学的検査及び血液生化学検査のベースラインからの変化に、投与群間での傾向は認められなかった。

23.5.3 バイタルサイン

血圧、脈拍数、及び体温のベースラインからの変化量の平均値は小さく、用量依存性は認められなかった。

23.5.4 心電図

第 5 週の心電図所見で「臨床的に有意な異常」と判断された被験者はプラセボ群の 1 名のみであった。

心電図に投与群間で明らかな違いは認められなかった。

23.5.5 身体所見

第 5 週（LOCF）の体重のベースラインからの変化量の算術平均値は、プラセボ群−0.31 kg、ミロガバリン 5 mg × 1／日群 0.41 kg、10 mg × 1／日群 0.25 kg、15 mg × 1／日群 0.38 kg、10 mg × 2／日群 0.81 kg、15 mg × 2／日群 1.12 kg、及びプレガバリン群 1.18 kg であった。プ

ラセボ群では体重の減少が認められたのに対し、ミロガバリンの各投与群では体重の増加が認められたものの、プレガバリン群と比較して増加の程度は小さかった。また、第5週(LOCF)でベースラインからの5%超の体重増加が、プラセボ群0名、ミロガバリン5 mg×1／日群0名、10 mg×1／日群1名、15 mg×1／日群0名、10 mg×2／日群1名、15 mg×2／日群3名、及びプレガバリン群1名に認められた。5%超の増加が認められた被験者での増加量は、ミロガバリン10 mg×1／日群10.70 kg、10 mg×2／日群14.00 kg、15 mg×2／日群平均（最小値～最大値）5.47（5.0～6.4）kg、及びプレガバリン群6.00 kgであった。

23.5.6 神経学的検査

スクリーニング時及び投与終了時の神経学的検査の結果、正常と判断された被験者の割合は各投与群で同程度であり、臨床的に有意な悪化傾向は認められなかった。

23.6 結論

- 糖尿病性末梢神経障害性疼痛を有する患者にミロガバリンを投与したとき、平均疼痛スコアは低下した。ベースラインから投与終了時までの平均疼痛スコアの変化量は、プラセボ群と比較してミロガバリンの各投与群で大きかった。ミロガバリン15 mg×1／日群、10 mg×2／日群、及び15 mg×2／日群で、プラセボ群に対し統計学的に有意な差が認められた。
- 副次評価項目のいずれの評価項目でも、実薬対照であるプレガバリン群とプラセボ群の間に明らかな違いは認められなかった。
- 糖尿病性末梢神経障害性疼痛を有する患者にミロガバリン5 mg、10 mg、及び15 mgを1日1回投与、並びに10及び15 mgを1日2回投与したときの安全性及び忍容性は良好であった。

24. DS-5565 第 III 相試験—アジアにおける糖尿病性末梢神経障害性疼痛患者を対象にした 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（長期投与期）—

……資料番号 5.3.5.2-1

24.1 試験方法

表 2.7.6.24-1 に長期投与期の試験方法の概略を示す。

表 2.7.6.24-1　試験方法の概略: 日亜 DPNP P3 試験（LT 期）(1/2)

試験の目的	糖尿病性末梢神経障害性疼痛を有する患者に対するミロガバリン 10 mg 1 日 2 回投与又は 15 mg 1 日 2 回投与（被験者の状態に応じて変更可）の長期投与時の安全性と有効性を検討する。
治験責任医師名 実施医療機関	日本: [redacted]、他 154 施設 韓国: [redacted]、他 32 施設 台湾: [redacted]、他 15 施設
試験実施期間	[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最初の被験者の登録日）～[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最終被験者の最終観察日）
選択基準・除外基準	1. 選択基準 1) 二重盲検期の 14 週間の治験薬投与を完了した患者 2) 試験参加に対して文書同意が得られ、本試験の手順を理解でき、質問票を適切にすべて回答できる患者 2. 除外基準 1) 二重盲検期で、服薬遵守率 80%未満であった患者 2) 二重盲検期の Visit 9 で、クレアチニンクリアランス（Cockcroft-Gault 式を用いる）が 60 mL/min 未満の患者 3) 二重盲検期で安全性に重大な問題が認められた患者 4) B 型肝炎表面（hepatitis B surface: HBs）抗原又は C 型肝炎ウイルス（hepatitis C virus: HCV）抗体が陽性と判定されたことがある患者 5) 非可逆的な網膜変性を起こす可能性のある薬剤の服薬歴のある患者 6) 妊娠中又は妊娠している可能性のある患者、授乳中の患者、試験期間中又は投与終了 4 週間後まで医学的に信頼できる手段で避妊を講じることができない患者 7) その他、治験責任医師又は治験分担医師が試験対象として不適当と判断した患者
試験デザイン	国際共同（アジア）、非盲検長期投与試験

表 2.7.6.24-1　試験方法の概略: 日亜 DPNP P3 試験（LT 期）（2/2）

被験者数	試験参加に対して文書同意が得られ、登録された 214 名に、いずれも治験薬が投与された。 投与期間中に最も多く投与された用量に応じ、5 mg × 2／日 Modal、10 mg × 2／日 Modal、及び 15 mg × 2／日 Modal に分類した。

	全体	5 mg × 2 ／日 Modal	10 mg × 2 ／日 Modal	15 mg × 2 ／日 Modal
登録被験者	214	4	35	175
完了被験者	172	0	23	149
中止被験者	42	4	12	26
有害事象	21	2	6	13
死亡	1	0	0	1
効果不十分	1	0	0	1
同意撤回	19	2	6	11
解析対象被験者				
登録	214	4	35	175
安全性	214	4	35	175
有効性	214	4	35	175

	韓国の1施設で登録されたすべての被験者（6名）は同意取得に関するGCP違反のため、すべての解析対象集団から除外し、本表には含まれない。
治験薬	ミロガバリン 5 mg 錠（ロット番号 D5565F2H14T01） ミロガバリン 10 mg 錠（ロット番号 D5565F3H13T01、D5565F3H13T02） ミロガバリン 15 mg 錠（ロット番号 D5565F1H14T05）
用法・用量 投与期間	投与期間は 52 週間とし、漸増期 4 週間及び用量調整期 48 週間とした。 ミロガバリンを 1 日 2 回、朝と就寝前に経口投与した（朝の投与は、二重盲検期と同じタイミングとした）。漸増期の最初の 2 週間は 5 mg を 1 日 2 回投与し、次の 2 週間は 10 mg を 1 日 2 回投与した。安全性に懸念がなければ、第 5 週から、治験責任医師又は治験分担医師の判断で、15 mg 1 日 2 回投与に増量した。以降、被験者の来院ごとに、安全性に応じて 10 mg 1 日 2 回投与又は 15 mg 1 日 2 回投与に増減した。
評価項目	1)　安全性 有害事象、臨床検査、バイタルサイン、12 誘導心電図、身体所見（体重、浮腫）、神経学的検査、眼科検査、コロンビア自殺評価スケール（Columbia-Suicide Severity Rating Scale: C-SSRS）、Hospital Anxiety and Depression Scale（HADS） 2)　有効性 短縮版 McGill 疼痛質問票（Short-form McGill Pain Questionnaire: SF-MPQ）
評価スケジュール	表 2.7.6.24-2 参照
統計解析手法	安全性及び有効性評価項目は、それぞれ安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団を対象に解析した。 定量データについては要約統計量を示し、カテゴリカルデータについては頻度表を作成した。

表 2.7.6.24-2　評価スケジュール: 日亜 DPNP P3 試験（LT 期）

	漸増期		用量調整期		投与終了／中止	後観察
Visit	10	11	12	13～23	24	25
Week	14	16	18	4週ごと	66	67
Day	99	113	127	155～435	463	470
許容範囲（日）	—	±3	±3	±7	±7	最終投与5～14日後
選択／除外基準	X					
体重	X[a]	X	X	X	X	X
同意取得	X					
身体所見	X[a]			X[b]	X	X
浮腫の評価	X[a]	X	X	X	X	
神経学的検査		X	X	X[b]	X	X
眼科検査	X[a]			X[b]	X	
バイタルサイン	X[a]	X	X	X	X	X
12誘導心電図	X[a]				X	
臨床検査	X[a]	X	X	X	X	X
HbA1c	X[a]		X	X[b]	X	
空腹時血糖	X[a]		X	X[b]	X	
C-SSRS	X[a]	X	X	X	X	X
HADS	X[a]	X	X	X	X	X
SF-MPQ	X[a]	X	X	X	X	
妊娠検査	X[a]				X	
有害事象	←	—	—	—	—	→
前治療薬／併用薬	X[a]	X	X	X	X	X
治験薬の交付	X	X	X	X		
服薬遵守の確認		X	X	X	X	

a: 本検査結果は、二重盲検期のVisit 10の検査結果を採用した。
b: Visit 14、Visit 16、Visit 18、Visit 20、Visit 22のみ実施した。

24.1.1 被験者数の設定根拠

1年間の長期投与完了が150名以上となるように、長期投与期には約400名の被験者を登録することとした。これは、日米EU医薬品規制調和国際会議（International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use: ICH）E1ガイドライン（最低1年間の曝露を100名）に一般的に準じるものである。

24.1.2 用法・用量の設定根拠

市販後でのミロガバリンの用量は、患者の症状によって増減による調整が行われることが想定されるため、二重盲検期で中間用量及び高用量である10 mg 1日2回及び15 mg 1日2回を選択し、長期投与期では、ミロガバリンの用量を調整できるようにした。第II相試験（米国DPNP P2試験[5.3.5.1-4]及び日亜DPNP P2試験[5.3.5.1-1]）では、ミロガバリン10 mg × 2／日群と15 mg × 2／日群で概ね良好な忍容性が認められたため、二重盲検期の最低用量（15 mg 1日1回投与）は選択しなかった。被験者の安全性に配慮して、長期投与期の最初の2週間は5 mg 1日2回投与、その後の2週間は10 mg 1日2回投与と漸増した。

24.2 被験者背景

登録対象集団の被験者背景を表 2.7.6.24-3に示す。

全体の年齢の平均値（SD）は 58.9（9.85）歳で、男女の割合は、男性が 72.0%（154/214）、女性が 28.0%（60/214）であった。体重の平均値（SD）は 69.32（13.343）kg、体格指数（body mass index: BMI）の平均値（SD）は 25.47（4.155）kg/m^{2}であった。二重盲検期の無作為化時での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。ベースライン（Visit 10）の SF-MPQ 視覚的アナログ尺度（visual analog scale: VAS）の平均値（SD）は、42.1（20.41） mm であった。日本で登録された被験者の割合は、77.1%であった。

表 2.7.6.24-3　被験者背景（登録対象集団）：日亜 DPNP P3 試験（LT 期）

項目（単位）		全体 (n = 214)	5 mg × 2／日 Modal (n = 4)	10 mg × 2／日 Modal (n = 35)	15 mg × 2／日 Modal (n = 175)
年齢（歳）	平均値（SD）	58.9（9.85）	69.3（7.46）	61.3（9.97）	58.2（9.70）
年齢（歳）	18 歳以上 65 歳未満	146（68.2）	1（25.0）	22（62.9）	123（70.3）
	65 歳以上 75 歳未満	58（27.1）	2（50.0）	9（25.7）	47（26.9）
	75 歳以上	10（4.7）	1（25.0）	4（11.4）	5（2.9）
性別	男性	154（72.0）	1（25.0）	23（65.7）	130（74.3）
	女性	60（28.0）	3（75.0）	12（34.3）	45（25.7）
国	日本	165（77.1）	2（50.0）	27（77.1）	136（77.7）
	韓国	27（12.6）	1（25.0）	4（11.4）	22（12.6）
	台湾	22（10.6）	1（25.0）	4（11.4）	17（9.7）
体重（kg）	平均値（SD）	69.32（13.343）	66.33（8.133）	69.86（11.911）	69.28（13.741）
BMI（kg/m^2）	平均値（SD）	25.47（4.155）	27.86（2.323）	26.01（4.316）	25.31（4.145）
ベースラインのクレアチニンクリアランス（mL/min）	平均値（SD）	105.2（32.73）	90.0（16.25）	102.1（27.42）	106.2（33.93）
ベースラインの SF-MPQ VAS（mm）	平均値（SD）	42.1（20.41）	57.3（28.08）	43.5（20.46）	41.5（20.22）
糖尿病の型	1 型	12（5.6）	0	1（2.9）	11（6.3）
	2 型	202（94.4）	4（100.0）	34（97.1）	164（93.7）
糖尿病罹病期間（年）[a]	中央値（最小値, 最大値）	10.0（0, 46）	10.5（9, 13）	13.0（2, 29）	10.0（0, 46）
糖尿病性末梢神経障害罹病期間（月）[a]	中央値（最小値, 最大値）	45.0（7, 225）	68.5（8, 117）	65.0（9, 225）	41.0（7, 189）
糖尿病性末梢神経障害性疼痛罹病期間（月）[a]	中央値（最小値, 最大値）	35.5（6, 225）	46.0（8, 84）	59.0（9, 225）	33.0（6, 174）
HbA1c（%）	平均値（SD）	7.43（1.006）	7.73（1.305）	7.53（1.092）	7.40（0.986）
肝胆道系障害の既往歴	あり	75（35.0）	1（25.0）	13（37.1）	61（34.9）
	なし	139（65.0）	3（75.0）	22（62.9）	114（65.1）
精神疾患の既往歴	あり	2（0.9）	0	0	2（1.1）
	なし	212（99.1）	4（100.0）	35（100.0）	173（98.9）
既往歴及び手術歴	あり	214（100.0）	4（100.0）	35（100.0）	175（100.0）
	なし	0	0	0	0

平均値（SD）、中央値（最小値, 最大値）、又は該当被験者数（%）
クレアチニンクリアランスは Cockcroft-Gault の式により算出した。
a: 二重盲検期の無作為化時での期間を示した。
Source: 治験総括報告書（5.3.5.2-1）Table 7.2

24.3 安全性の結果

24.3.1 有害事象・副作用の分析

長期投与期の投与開始時（Visit 10）から治験薬の最終投与の 7 日後（Visit 25）までに発現した事象又は悪化した事象を有害事象とした。

24.3.1.1 有害事象発現状況

24.3.1.1.1 有害事象発現率

10 又は 15 mg × 2／日 Modal のいずれかで発現率が 5%以上の有害事象の発現状況を表 2.7.6.24-4 に示す。

有害事象の発現率は、全体で 91.1%（195/214）であった。全体で発現率が 5%以上の有害事象は、鼻咽頭炎、糖尿病網膜症、末梢性浮腫、傾眠、下痢、体重増加、浮動性めまい、浮腫、糖尿病、低血糖症、便秘、及び背部痛であった。発現率が高かった有害事象のうち、傾眠、浮動性めまい、体重増加、及び浮腫のほとんどは、無処置で回復した。

サブグループ解析の結果を以下に示す。全体での有害事象の発現率に、年齢、性別、ベースラインの体重、及び実施国別のサブグループ間では、特筆すべき差は認められなかった。サブグループ間で特定の有害事象の発現率に、一定の傾向は認められなかった。

表 2.7.6.24-4　有害事象発現状況（10 又は 15 mg × 2／日 Modal のいずれかで発現率 5%以上）：日亜 DPNP P3 試験（LT 期）

対象集団		全体	5 mg × 2／日 Modal	10 mg × 2／日 Modal	15 mg × 2／日 Modal
評価被験者数		214	4	35	175
発現被験者数（%）		195（91.1）	3（75.0）	35（100.0）	157（89.7）
器官別大分類	基本語	発現被験者数（%）			
感染症および寄生虫症	鼻咽頭炎	58（27.1）	0	16（45.7）	42（24.0）
	インフルエンザ	9（4.2）	0	2（5.7）	7（4.0）
	気管支炎	6（2.8）	0	3（8.6）	3（1.7）
	胃腸炎	5（2.3）	0	2（5.7）	3（1.7）
代謝および栄養障害	糖尿病	12（5.6）	0	2（5.7）	10（5.7）
	低血糖症	12（5.6）	1（25.0）	3（8.6）	8（4.6）
	食欲減退	4（1.9）	0	2（5.7）	2（1.1）
精神障害	不眠症	10（4.7）	0	1（2.9）	9（5.1）
神経系障害	傾眠	20（9.3）	0	13（37.1）	7（4.0）
	浮動性めまい	16（7.5）	1（25.0）	9（25.7）	6（3.4）
眼障害	糖尿病網膜症	25（11.7）	0	3（8.6）	22（12.6）
	白内障	5（2.3）	0	2（5.7）	3（1.7）
血管障害	高血圧	10（4.7）	0	4（11.4）	6（3.4）
胃腸障害	下痢	18（8.4）	0	3（8.6）	15（8.6）
	便秘	12（5.6）	1（25.0）	3（8.6）	8（4.6）
	胃食道逆流性疾患	9（4.2）	0	2（5.7）	7（4.0）
	嘔吐	6（2.8）	0	2（5.7）	4（2.3）
皮膚および皮下組織障害	蕁麻疹	3（1.4）	0	2（5.7）	1（0.6）
筋骨格系および結合組織障害	背部痛	11（5.1）	0	2（5.7）	9（5.1）
	関節痛	9（4.2）	0	0	9（5.1）
	筋痙縮	6（2.8）	0	2（5.7）	4（2.3）
	変形性脊椎症	6（2.8）	0	2（5.7）	4（2.3）
	関節周囲炎	4（1.9）	0	2（5.7）	2（1.1）
一般・全身障害および投与部位の状態	末梢性浮腫	24（11.2）	1（25.0）	7（20.0）	16（9.1）
	浮腫	13（6.1）	0	3（8.6）	10（5.7）
	顔面浮腫	5（2.3）	0	3（8.6）	2（1.1）
	胸痛	4（1.9）	0	2（5.7）	2（1.1）
	異常感	3（1.4）	0	3（8.6）	0
	歩行障害	3（1.4）	0	2（5.7）	1（0.6）
臨床検査	体重増加	17（7.9）	0	5（14.3）	12（6.9）
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	6（2.8）	0	2（5.7）	4（2.3）
傷害、中毒および処置合併症	挫傷	9（4.2）	0	2（5.7）	7（4.0）
	靭帯捻挫	9（4.2）	0	3（8.6）	6（3.4）

同一被験者に同一事象が複数回発現した場合は、1 回とカウントした。
MedDRA/J V17.1
Source: 治験総括報告書（5.3.5.2-1）Table 10.3

24.3.1.1.2　重症度別の有害事象発現率

有害事象のほとんどは軽度又は中等度であった。全体での発現率が 5%以上であった傾眠、浮動性めまい、体重増加、及び浮腫のほとんどは、軽度であり、無処置で回復した。重度の有害事象の発現率は、全体で 7.5%（16/214）であった。

重度の有害事象は、糖尿病網膜症及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が各 2 名、並びに傾眠、尿路感染、網膜剥離、冠動脈疾患、心筋梗塞、末梢動脈閉塞性疾患、胃

食道逆流性疾患、出血性腸憩室、急性膵炎、溺死、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、下肢骨折、靭帯断裂、大腿骨頚部骨折、及び尺骨神経損傷が各1名に認められた。

24.3.1.2　副作用発現状況

24.3.1.2.1　副作用発現率

10又は15 mg × 2／日 Modalのいずれかで発現率が5%以上の副作用の発現状況を表2.7.6.24-5に示す。

副作用の発現率は、全体で27.6%（59/214）であった。全体で発現率が2%以上の副作用は、傾眠、浮動性めまい、末梢性浮腫、浮腫、及び体重増加であった。

表 2.7.6.24-5　副作用発現状況（10又は15 mg × 2／日 Modalのいずれかで発現率5%以上）：日亜 DPNP P3試験（LT期）

対象集団		全体	5 mg × 2／日 Modal	10 mg × 2／日 Modal	15 mg × 2／日 Modal
評価被験者数		214	4	35	175
発現被験者数（%）		59（27.6）	2（50.0）	28（80.0）	29（16.6）
器官別大分類	基本語	発現被験者数（%）			
神経系障害	傾眠	17（7.9）	0	12（34.3）	5（2.9）
	浮動性めまい	13（6.1）	1（25.0）	8（22.9）	4（2.3）
一般・全身障害および投与部位の状態	末梢性浮腫	10（4.7）	1（25.0）	3（8.6）	6（3.4）
	浮腫	8（3.7）	0	3（8.6）	5（2.9）
	顔面浮腫	2（0.9）	0	2（5.7）	0
	異常感	2（0.9）	0	2（5.7）	0
臨床検査	体重増加	6（2.8）	0	4（11.4）	2（1.1）

同一被験者に同一事象が複数回発現した場合は、1回とカウントした。
MedDRA/J V17.1
Source: 治験総括報告書（5.3.5.2-1）Table 10.4

24.3.1.2.2　重症度別の副作用発現率

副作用のほとんどは、軽度又は中等度であった。重度の副作用は4名（傾眠、心筋梗塞、溺死、及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が各1名）に認められた。

24.3.1.3　死亡

15 mg × 2／日 Modalの1名（68歳女性）に溺死が認められ、副作用と判定された。死亡の詳細は、2.7.6-別添に示す。

24.3.1.4　重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現状況を表2.7.6.24-6に示す。重篤な有害事象の詳細は2.7.6-別添に示す。

重篤な有害事象の発現率は、全体で11.2%（24/214）であった。2名に認められた重篤な卵巣嚢胞を除き、重篤な有害事象はいずれも1名のみに認められた。重篤な有害事象のうち、心筋梗塞、溺死、及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加は、副作用と判定され

た。

表 2.7.6.24-6　重篤な有害事象発現状況: 日亜 DPNP P3 試験（LT 期）

対象集団		全体	5 mg × 2／日 Modal	10 mg × 2／日 Modal	15 mg × 2／日 Modal
評価被験者数		214	4	35	175
発現被験者数（%）		24（11.2）	1（25.0）	4（11.4）	19（10.9）
器官別大分類	基本語	発現被験者数（%）			
感染症および寄生虫症	尿路感染	1（0.5）	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）	結腸癌	1（0.5）	0	0	1（0.6）
	膵癌	1（0.5）	0	0	1（0.6）
代謝および栄養障害	糖尿病性ケトアシドーシス	1（0.5）	0	0	1（0.6）
神経系障害	第７脳神経麻痺	1（0.5）	0	0	1（0.6）
眼障害	白内障	1（0.5）	0	0	1（0.6）
	緑内障	1（0.5）	0	0	1（0.6）
	黄斑浮腫	1（0.5）	0	0	1（0.6）
	網膜剥離	1（0.5）	0	0	1（0.6）
心臓障害	冠動脈疾患	1（0.5）	0	0	1（0.6）
	心筋梗塞	1（0.5）	0	0	1（0.6）
血管障害	末梢動脈閉塞性疾患	1（0.5）	0	0	1（0.6）
胃腸障害	出血性腸憩室	1（0.5）	0	0	1（0.6）
	胃食道逆流性疾患	1（0.5）	0	0	1（0.6）
	急性膵炎	1（0.5）	0	0	1（0.6）
生殖系および乳房障害	卵巣嚢胞	2（0.9）	0	1（2.9）	1（0.6）
一般・全身障害および投与部位の状態	溺死	1（0.5）	0	0	1（0.6）
臨床検査	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1（0.5）	0	0	1（0.6）
傷害、中毒および処置合併症	鎖骨骨折	1（0.5）	0	1（2.9）	0
	大腿骨頸部骨折	1（0.5）	0	0	1（0.6）
	仙骨骨折	1（0.5）	0	1（2.9）	0
	手骨折	1（0.5）	0	0	1（0.6）
	靭帯断裂	1（0.5）	1（25.0）	0	0
	下肢骨折	1（0.5）	0	1（2.9）	0
	肋骨骨折	1（0.5）	0	0	1（0.6）
	交通事故	1（0.5）	0	0	1（0.6）
	尺骨神経損傷	1（0.5）	1（25.0）	0	0

同一被験者に同一事象が複数回発現した場合は、1回とカウントした。
MedDRA/J V17.1
Source: 治験総括報告書（5.3.5.2-1）Table 10.5

24.3.1.5　重要な有害事象

24.3.1.5.1　中止に至った有害事象

中止に至った有害事象の詳細は、5.3.5.2-1 の 14.3.3 項に示す。

中止に至った有害事象の発現率は、全体で 13.1%（28/214）であった。全体で 2 名以上に認められた中止に至った有害事象は、浮腫（4 名）、傾眠、顔面浮腫、末梢性浮腫、及び自殺念慮（各 2 名）であった。

中止に至った副作用の発現率は、全体で 6.1%（13/214）であった。全体で 2 名以上に認められた中止に至った副作用は、浮腫（4 名）、傾眠、顔面浮腫、及び末梢性浮腫（各 2 名）であった。

24.3.1.5.2　治験実施計画書で定義した注目すべき有害事象

治験実施計画書では、肝酵素上昇／肝機能障害並びに自殺企図及び自殺念慮を注目すべき有害事象と定義した。治験実施計画書で定義した注目すべき有害事象の詳細は、2.7.6-別添に示す。

治験実施計画書で定義した肝酵素上昇／肝機能障害の基準に 4 名 5 件が該当した（24.3.2 参照）。いずれも自覚症状及び他覚所見はなく、Hy's Law の基準に合致しなかった。2 名で重度のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が認められた。このうち 1 名（15 mg × 2 ／日 Modal）で副作用と判定され、転帰は未回復であった。もう 1 名（10 mg × 2／日 Modal）では、治験薬と関連なしと判定され、無処置で回復した。軽度又は中等度の肝酵素上昇／肝機能障害に該当する有害事象は 3 名（重度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 1 名を含む）で認められ、いずれも自覚症状及び他覚所見はなく、無処置で回復又は軽快した。このうち軽度のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加は副作用と判定された。

治験実施計画書で定義した自殺企図及び自殺念慮の基準に該当する自殺念慮が 2 名に認められた（24.3.8 参照）。いずれも治験薬と関連なしと判定され、無処置で回復した。

24.3.1.5.3　統計解析計画書で定義した注目すべき有害事象

統計解析計画書では、肝機能に関連する有害事象（MedDRA の high level group term［HLGT］で「肝および肝胆道系障害」並びに「肝胆道系検査」、基本語で「肝移植」に分類される事象、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」で検索される事象）並びに自殺関連事象（SMQ の「自殺／自傷」で検索される事象）を注目すべき有害事象と定義した。統計解析計画書で定義した注目すべき有害事象の詳細は、2.7.6-別添に示す。

肝機能に関連する有害事象の発現率は、全体で 5.1%（11/214）であった。いずれも自覚症状及び他覚所見はなかった。このうち 2 名で 3 件の重度の肝機能に関連する有害事象が認められた。1 名で重篤な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、副作用と判定された。当該事象は無処置で未回復であった。もう 1 名で γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が発現し、治験薬と関連なしと判定された。γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加は無処置で未回復であり、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加は無処置で回復した。他の肝機能に関連する有害事象は軽度又は中等度であった。

自殺関連事象は 2 名に認められ、治験実施計画書で定義した自殺企図及び自殺念慮に該当した被験者と同一であった。

24.3.1.5.4　グループ化した特定の有害事象

乱用の可能性、薬剤離脱、新生物、末梢性浮腫関連事象、浮動性めまい関連事象、傾眠関連事象、眼関連事象（視覚障害）、「転倒、事故、及び損傷」、心臓関連事象、及び中枢神経系関連事象を、グループ化した特定の有害事象と定義した。グループ化した特定の有害事象の発現状況を表 2.7.6.24-7 に示す。

全体で発現率が 10%以上のグループ化した特定の有害事象は、「転倒、事故、及び損傷」及び末梢性浮腫関連事象であった。

乱用の可能性は全体で 1.4%、薬剤離脱の発現率は全体で 0.5%であった。

表 2.7.6.24-7　グループ化した特定の有害事象の発現状況: 日亜 DPNP P3 試験（LT 期）

対象集団	全体	5 mg × 2／日 Modal	10 mg × 2／日 Modal	15 mg × 2／日 Modal
評価被験者数	214	4	35	175
発現被験者数（%）	102（47.7）	2（50.0）	31（88.6）	69（39.4）
有害事象のグループ	発現被験者数（%）			
浮動性めまい関連事象	19（8.9）	1（25.0）	9（25.7）	9（5.1）
傾眠関連事象	20（9.3）	0	13（37.1）	7（4.0）
末梢性浮腫関連事象	37（17.3）	1（25.0）	10（28.6）	26（14.9）
転倒、事故、及び損傷	44（20.6）	1（25.0）	9（25.7）	34（19.4）
心臓関連事象	0	0	0	0
中枢神経系関連事象	2（0.9）	0	0	2（1.1）
眼関連事象（視覚障害）	2（0.9）	0	1（2.9）	1（0.6）
乱用の可能性	3（1.4）	0	3（8.6）	0
薬剤離脱	1（0.5）	0	0	1（0.6）
新生物	5（2.3）	0	0	5（2.9）

Source: 治験総括報告書（5.3.5.2-1）Table 10.7

24.3.1.5.5　他の重要な有害事象

本試験では、めまい関連事象（浮動性めまい、体位性めまい、及び労作性めまい）、傾眠関連事象（傾眠、疲労、昏迷、及び過眠症）、浮腫関連事象（全身性浮腫、浮腫、末梢性浮腫、重力性浮腫、及び末梢腫脹）、及び体重増加を他の重要な有害事象と定義した。

他の重要な有害事象の発現率は、全体で 32.2%（69/214）であった。他の重要な有害事象のカテゴリ別の発現率は、めまい関連事象が 8.9%（19/214）、傾眠関連事象が 9.3%（20/214）、浮腫関連事象が 17.3%（37/214）、及び体重増加が 7.9%（17/214）であった。

24.3.2 臨床検査値

血液学的検査値及び血液生化学検査値の変化量の平均値の推移、並びに尿検査の異常値の発現率に、特筆すべき変化は認められなかった。

治験実施計画書で定義した注目すべき有害事象の「肝酵素上昇／肝機能障害」の基準に 4 名 5 件が該当した。5 mg × 2／日 Modal の 1 名は「中止に至った肝機能に関連する有害事象」に該当する、軽度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が、自覚症状

及び他覚所見はなかった。治験薬の投与を中止した後、無処置で軽快し、副作用と判定された。10 mg × 2／日 Modal の 1 名は「ALT（GPT）又は AST（GOT）が基準値上限の 5 倍以上」及び「ALT（GPT）又は AST（GOT）が基準値上限の 3 倍以上（肝障害が疑われる臨床所見なし）」に該当する、それぞれ重度（AST［GOT］が基準値上限の 5 倍以上）及び中等度（AST［GOT］が基準値上限の 3 倍以上）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（重度の事象は治験薬投与終了後に発現）したが、自覚症状及び他覚所見はなく、無処置で回復した。いずれの事象も治験薬と関連なしと判定された。15 mg × 2／日 Modal の 1 名は「ALT（GPT）又は AST（GOT）が基準値上限の 3 倍以上（肝障害が疑われる臨床所見なし）」に該当する軽度の肝酵素上昇を発現したが、自覚症状及び他覚所見はなく、無処置で回復した。本事象は治験薬と関連なしと判定された。15 mg × 2／日 Modal の 1 名は「ALT（GPT）又は AST（GOT）が基準値上限の 5 倍以上」に該当する重度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（他の有害事象［肋骨骨折］のため治験薬の投与を中止した後に発現）したが、自覚症状及び他覚所見はなく、無処置で、転帰は未回復であった。本事象は副作用と判定された。

これらの事象以外には、ALT（GPT）、AST（GOT）、総ビリルビン、及び ALP の特筆すべき異常は認められなかった。また、Hy's Law の基準に合致した被験者はいなかった。

その他の臨床検査値では、個々の被験者に特筆すべき変化はなかった。

24.3.3 バイタルサイン

試験期間中に血圧及び脈拍数に異常な変化は認められなかった。

24.3.4 心電図

いずれの評価時点でも、臨床的に有意な心電図の異常は認められなかった。

24.3.5 身体所見

24.3.5.1 体重

投与終了／早期中止時の体重は、いずれの Modal でもベースラインからわずかに増加した。体重増加の平均値は、いずれの Modal でも 1.4 kg 未満であった。全体で、体重の変化量の平均値に臨床的に有意な変化は認められなかった。

24.3.5.2 浮腫の評価

ベースライン及び投与終了／早期中止時に全身又は腹部に浮腫が認められた被験者はいなかった。顔面又は眼窩周囲に浮腫が認められた被験者は、ベースライン時にはいなかったが、投与終了／早期中止時に 2 名で認められた。下肢に浮腫が認められた被験者数は、ベースライン時に 22 名、投与終了／早期中止時には 15 名であった。

24.3.6 神経学的検査

ベースライン時に13名で右筋肉強度の異常所見、13名で左筋肉強度の異常所見、10名で歩行の異常所見、及び8名で姿勢の異常所見を認めた。投与終了／早期中止時には、5名で右筋肉強度の異常所見、5名で左筋肉強度の異常所見、3名で歩行の異常所見、及び6名で姿勢の異常所見を認めた。ベースライン時の神経学的検査で異常が認められなかった被験者のうち、1名で第34週から事後検査まで姿勢の異常所見を認め、1名で第58週から事後検査まで歩行と姿勢の異常所見を認めた。

24.3.7 眼科検査

投与終了／早期中止時に特筆すべきベースラインからの変化は認められなかった。

24.3.8 Columbia-Suicide Severity Rating Scale（C-SSRS）

治験実施計画書で定義した注目すべき有害事象の「自殺企図及び自殺念慮」の基準に該当した自殺念慮が2名に認められたが、いずれもベースラインのC-SSRSでは自殺傾向は認められなかった。

15 mg × 2／日 Modalの1名は、投与終了／早期中止時のC-SSRSの質問に対して「はい」と回答した。被験者は、投与126日目に軽度の幻聴を発現し、同日回復した。投与183日目には、軽度のうつ病を発現し、投与209日目に回復した。投与324日目に軽度の自殺念慮を発現し、治験薬の投与を中止した。自殺念慮は無処置で回復し、治験薬と関連なしと判定された。

15 mg × 2／日 Modalの1名は、第54週にC-SSRSの質問に対して「はい」と回答したが、精神疾患の既往又は合併は認められなかった。投与373日目に中等度の自殺念慮を発現し、治験薬の投与を中止した。自殺念慮は無処置で回復し、治験薬と関連なしと判定された。

他の被験者では、いずれの時点でも自殺企図及び自殺念慮に関するC-SSRSの質問に対して「はい」と回答した被験者はいなかった。

24.3.9 Hospital Anxiety and Depression Scale（HADS）

抑うつスコア及び不安スコアのいずれも、第66週で臨床的に有意なベースラインからの変化は認められなかった。

24.4 有効性の結果

24.4.1 短縮版 McGill 疼痛質問票

SF-MPQは以下の3つのパート（値が大きいほど痛みが強い）から構成され、被験者自身が評価した。

- 15の痛み表現語（11項目の感覚表現語及び4項目の感情表現語について0［全くない］から3［強くある］の4段階で評価）。
- VAS（疼痛強度について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［まったく痛みなし］から 5［耐え難い痛み］の 6 段階で評価）

有効性解析対象集団の SF-MPQ のベースライン値及び第 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 2.7.6.24-8 に、SF-MPQ の VAS の推移及び変化量の推移をそれぞれ図 2.7.6.24-1 及び図 2.7.6.24-2 に示す。

SF-MPQ の VAS の第 66 週のベースラインからの変化量（補完後）は、全体での算術平均値（SD）が最終観察値による欠測値の補完（last observation carried forward: LOCF）法で−9.8（14.06）mm、baseline observation carried forward（BOCF）法で−8.5（13.14）mm であった。その他のサブスケール（感覚スコア、感情スコア、総スコア［感覚と感情の合計スコア］、及び現在の疼痛強度スコア）についても、第 66 週のベースラインからの変化量（補完後）の算術平均値で、概ね低下が認められた。

VAS の全体での算術平均値は、第 22 週（長期投与期の第 8 週）まで緩やかに低下し、この低下は試験期間を通して維持された。VAS の算術平均値は、10 mg × 2／日 Modal 及び 15 mg × 2／日 Modal で第 66 週までベースラインより低下した。

VAS の第 66 週のベースラインからの変化量（補完後）の全体での算術平均値について、年齢（65 歳未満、65 歳以上）、性別、ベースラインの体重（中央値未満、中央値以上）、ベースラインのクレアチニンクリランス値（60 mL/min 以上 90 mL/min 未満、90 mL/min 以上）、及び実施国別（日本、韓国、及び台湾）のサブグループ解析を実施した結果、いずれのサブグループでも低下が認められた。

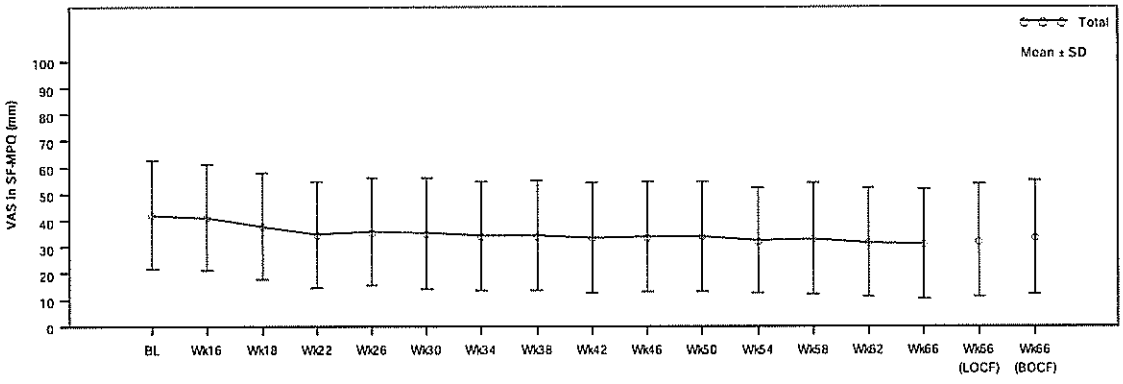
年齢が 65 歳未満の被験者（LOCF 法で−12.2 mm、BOCF 法で−10.5 mm）では、65 歳以上の被験者（LOCF 法で−4.7 mm、BOCF 法で−4.2 mm）より、低下の程度が大きかった。また、ベースラインのクレアチニンクリアランスが高い被験者（90 mL/min 以上、LOCF 法で −11.5 mm、BOCF 法で−10.0 mm）では、クレアチニンクリアランスが低い被験者（60 mL/min 以上 90 mL/min 未満、LOCF 法で−6.8 mm、BOCF 法で−5.9 mm）より、低下の程度が大きかった。性別、ベースラインの体重、及び実施国別のサブグループ間では、特筆すべき差は認められなかった。

表 2.7.6.24-8　SF-MPQ のベースライン値及び第 66 週のベースラインからの変化量（補完後）（有効性解析対象集団）：日亜 DPNP P3 試験（LT 期）

	全体 (n = 214)	5 mg × 2／日 Modal (n = 4)	10 mg × 2／日 Modal (n = 35)	15 mg × 2／日 Modal (n = 175)
感覚スコア				
ベースラインの算術平均値（SD）	5.0（5.49）	5.5（5.07）	4.9（5.19）	5.0（5.59）
変化量（補完後）の算術平均値（SD）[a]				
LOCF 法	−1.2（3.29）	−1.3（0.50）	−0.9（4.59）	−1.3（3.02）
BOCF 法	−1.0（2.80）	0.0（0.00）	−0.8（3.69）	−1.1（2.63）
感情スコア				
ベースラインの算術平均値（SD）	0.9（1.78）	0.5（1.00）	1.1（1.73）	0.9（1.81）
変化量（補完後）の算術平均値（SD）[a]				
LOCF 法	−0.3（1.30）	−0.5（1.00）	−0.4（1.65）	−0.2（1.23）
BOCF 法	−0.2（1.10）	0.0（0.00）	−0.4（1.29）	−0.2（1.08）
総スコア				
ベースラインの算術平均値（SD）	5.9（6.94）	6.0（4.97）	5.9（6.75）	5.9（7.04）
変化量（補完後）の算術平均値（SD）[a]				
LOCF 法	−1.5（4.31）	−1.8（0.96）	−1.3（6.00）	−1.5（3.95）
BOCF 法	−1.2（3.54）	0.0（0.00）	−1.2（4.76）	−1.3（3.30）
VAS（mm）				
ベースラインの算術平均値（SD）	42.1（20.41）	57.3（28.08）	43.5（20.46）	41.5（20.22）
変化量（補完後）の算術平均値（SD）[a]				
LOCF 法	−9.8（14.06）	−8.5（4.12）	−8.4（14.13）	−10.1（14.22）
BOCF 法	−8.5（13.14）	0.0（0.00）	−8.6（13.02）	−8.7（13.29）
現在の疼痛強度スコア				
ベースラインの算術平均値（SD）	1.5（0.83）	1.8（0.96）	1.3（0.73）	1.5（0.85）
変化量（補完後）の算術平均値（SD）[a]				
LOCF 法	−0.2（0.69）	0.3（0.50）	0.0（0.77）	−0.3（0.67）
BOCF 法	−0.3（0.65）	0.0（0.00）	−0.1（0.61）	−0.3（0.66）

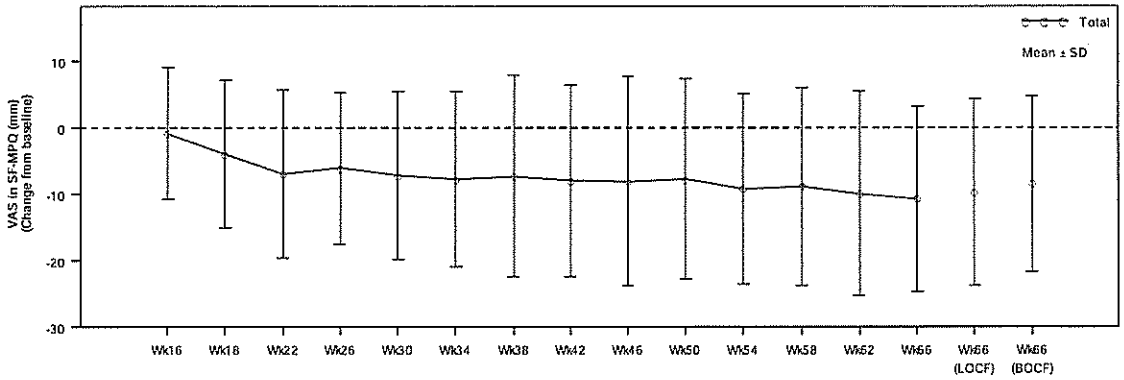
ベースラインは、長期投与期の投与開始前に得られた直近の値とした。
a: 第 66 週のベースラインからの変化量（補完後）。欠測値は、LOCF 法又は BOCF 法により補完した。
Source: 治験総括報告書（5.3.5.2-1）Table 8.1

図 2.7.6.24-1　SF-MPQ の VAS の推移（有効性解析対象集団）：日亜 DPNP P3 試験（LT 期）



ベースラインは、長期投与期の投与開始前に得られた直近の値とした。
Source: 治験総括報告書（5.3.5.2-1）Figure 8.1

図 2.7.6.24-2　SF-MPQ の VAS の変化量の推移（有効性解析対象集団）：
日亜 DPNP P3 試験（LT 期）



ベースラインは、長期投与期の投与開始前に得られた直近の値とした。
Source: 治験総括報告書（5.3.5.2-1）Figure 8.2

24.5 結論

- 糖尿病性末梢神経障害性疼痛を有するアジア人患者にミロガバリン 10 又は 15 mg（被験者の状態に応じて変更可）を 1 日 2 回、52 週間（漸増期を含む）投与したとき、中止に至った有害事象の発現率は低かった。発現率が高かった有害事象は、二重盲検期で認められたものと同様であり、ミロガバリンの長期投与によるリスクの増加は認められなかった。また、二重盲検期と比較して、重篤又は重度の有害事象の発現率に有意な上昇は認められなかった。登録された被験者の 80.4%が長期投与を完了し、完了した 172 名中、149 名（87%）が最高用量を期間中に最も多く投与された。以上から、糖尿病性末梢神経障害性疼痛を有する患者にミロガバリン 10 又は 15 mg（被験者の状態に応じて変更可）を 1 日 2 回、52 週間（漸増期を含む）投与したときの安全性及び忍容性は良好であった。
- SF-MPQ の VAS 及びその他のサブスケール（感覚スコア、感情スコア、総スコア、及び現在の疼痛強度スコア）は投与期間を通してベースラインからの改善が認められた。以上から、糖尿病性末梢神経障害性疼痛を有する患者にミロガバリン 10 又は 15 mg（被験者の状態に応じて変更可）を 1 日 2 回、52 週間（漸増期を含む）投与したときの長期の疼痛改善効果が示された。

25. DS-5565 第 III 相試験—アジアにおける帯状疱疹後神経痛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（長期投与期）—

……資料番号 5.3.5.2-2

25.1 試験方法

表 2.7.6.25-1 に長期投与期の試験方法の概略を示す。

表 2.7.6.25-1　試験方法の概略: 日亜 PHN P3 試験（LT 期）（1/2）

試験の目的	帯状疱疹後神経痛を有する患者に対するミロガバリン 10 mg 1 日 2 回投与又は 15 mg 1 日 2 回投与（被験者の状態に応じて変更可）の長期投与時の安全性と有効性を検討する。
治験責任医師名 実施医療機関	日本: [redacted]、他 122 施設 韓国: [redacted]、他 24 施設 台湾: [redacted]、他 12 施設 シンガポール: [redacted]、他 3 施設 マレーシア: [redacted]、他 4 施設 タイ: [redacted]、他 4 施設
試験実施期間	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の登録日）～[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最終被験者の最終観察日）
選択基準・除外基準	1. 選択基準 1) 二重盲検期の 14 週間の治験薬投与を完了した患者 2) 試験参加に対して文書同意が得られ、本試験の手順を理解でき、質問票を適切にすべて回答できる患者 2. 除外基準 1) 二重盲検期で、服薬遵守率 80%未満であった患者 2) 二重盲検期の Visit 9 で、クレアチニンクリアランス（Cockcroft-Gault 式を用いる）が 60 mL/min 未満の患者 3) 二重盲検期で安全性に重大な問題が認められた患者 4) B 型肝炎表面（hepatitis B surface: HBs）抗原又は C 型肝炎ウイルス（hepatitis C virus: HCV）抗体が陽性と判定されたことがある患者 5) 非可逆的な網膜変性を起こす可能性のある薬剤の服薬歴のある患者 6) 妊娠中又は妊娠している可能性のある患者、授乳中の患者、試験期間中又は投与終了 4 週間後まで医学的に信頼できる手段で避妊を講じることができない患者 7) その他、治験責任医師又は治験分担医師が試験対象として不適当と判断した患者
試験デザイン	国際共同（アジア）、非盲検長期投与試験

表 2.7.6.25-1　試験方法の概略: 日亜 PHN P3 試験（LT 期）(2/2)

被験者数	試験参加に対して文書同意が得られ、登録された被験者は 239 名であり、そのうち 237 名に治験薬が投与された。 投与期間中に最も多く投与された用量に応じ、5 mg × 2／日 Modal、10 mg × 2／日 Modal、及び 15 mg × 2／日 Modal に分類した。

	全体	5 mg × 2 ／日 Modal	10 mg × 2 ／日 Modal	15 mg × 2 ／日 Modal
登録被験者	239	–	–	–
投与被験者	237	10	42	185
完了被験者	184	0	26	158
中止被験者	55	10	16	27
有害事象	15	3	7	4
死亡	1	0	0	1
効果不十分	1	0	0	1
同意撤回	31	7	7	17
その他	7	0	2	4
解析対象被験者				
登録	239	10	42	185
安全性	237	10	42	185
有効性	237	10	42	185

長期投与期への参加に対して文書同意が得られ登録されたが、治験薬が投与されなかった被験者 2 名は、登録被験者の全体には含まれるが、各 Modal には含まれない。

治験薬	ミロガバリン 5 mg 錠（ロット番号 D5565F2H14T01） ミロガバリン 10 mg 錠（ロット番号 D5565F3H13T02） ミロガバリン 15 mg 錠（ロット番号 D5565F1H14T05）
用法・用量 投与期間	投与期間は 52 週間とし、漸増期 4 週間及び用量調整期 48 週間とした。 ミロガバリンを 1 日 2 回、朝と就寝前に経口投与した（朝の投与は、二重盲検期と同様のタイミングとした）。漸増期の最初の 2 週間は 5 mg を 1 日 2 回投与し、次の 2 週間は 10 mg を 1 日 2 回投与した。安全性に懸念がなければ、第 5 週から、治験責任医師又は治験分担医師の判断で、15 mg 1 日 2 回投与に増量した。以降、被験者の来院ごとに、安全性に応じて 10 mg 1 日 2 回投与又は 15 mg 1 日 2 回投与に増減した。
評価項目	1)　安全性 有害事象、臨床検査、バイタルサイン、12 誘導心電図、身体所見（体重、浮腫）、神経学的検査、眼科検査、コロンビア自殺評価スケール（Columbia-Suicide Severity Rating Scale: C-SSRS）、Hospital Anxiety and Depression Scale（HADS） 2)　有効性 短縮版 McGill 疼痛質問票（Short-form McGill Pain Questionnaire: SF-MPQ）、アロディニア、痛覚過敏のベースラインからの変化
評価スケジュール	表 2.7.6.25-2 参照
統計解析手法	安全性及び有効性評価項目は、それぞれ安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団を対象に解析した。 定量データについては要約統計量を示し、カテゴリカルデータについては頻度表を作成した。

表 2.7.6.25-2　評価スケジュール: 日亜 PHN P3 試験（LT 期）

	漸増期		用量調整期		投与終了／中止	後観察
Visit	10	11	12	13～23	24	25
Week	14	16	18	4週ごと	66	67
Day	99	113	127	155～435	463	470
許容範囲（日）	—	±3	±3	±7	±7	最終投与5～14日後
選択／除外基準	X					
体重	X[a]	X	X	X	X	X
同意取得	X					
身体所見	X[a]			X[b]	X	X
浮腫の評価	X[a]	X	X	X	X	
神経学的検査	X[a]	X	X	X[b]	X	X
眼科検査	X[a]			X[b]	X	
バイタルサイン	X[a]	X	X	X	X	X
12誘導心電図	X[a]				X	
臨床検査	X[a]	X	X	X	X	X
C-SSRS	X[a]	X	X	X	X	X
HADS	X[a]	X	X	X	X	X
SF-MPQ	X[a]	X	X	X	X	
アロディニア、痛覚過敏の評価	X[a]			X[c]	X	
妊娠検査	X[a]				X	
有害事象	←					→
前治療薬／併用薬	X[a]	X	X	X	X	X
治験薬の交付	X	X	X	X		
服薬遵守の確認		X	X	X	X	

a: 本検査結果は、二重盲検期のVisit 10の検査結果を採用した。
b: Visit 14、Visit 16、Visit 18、Visit 20、Visit 22のみ実施した。
c: Visit 18のみ実施した。

25.1.1 被験者数の設定根拠

1年間の長期投与完了が150名以上となるように、長期投与期には約400名の被験者を登録することとした。これは、日米EU医薬品規制調和国際会議（International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use: ICH）E1ガイドライン（最低1年間の曝露を100名）に一般的に準じるものである。

25.1.2 用法・用量の設定根拠

市販後でのミロガバリンの用量は、患者の症状によって増減による調整が行われることが想定されるため、二重盲検期で中間用量及び高用量である10 mg 1日2回及び15 mg 1日2回を選択し、長期投与期では、ミロガバリンの用量を調整できるようにした。第II相試験（米国DPNP P2試験[5.3.5.1-4]及び日亜DPNP P2試験[5.3.5.1-1]）では、ミロガバリン10 mg × 2／日群と15 mg × 2／日群で概ね良好な忍容性が認められたため、二重盲検期の最低用量（15 mg 1日1回投与）は選択しなかった。被験者の安全性に配慮して、長期投与期の最初の2週間は5 mg 1日2回投与、その後の2週間は10 mg 1日2回投与と漸増した。

25.2 被験者背景

登録対象集団の被験者背景を表 2.7.6.25-3 に示す。

全体の年齢の平均値（SD）は 66.5（9.18）歳で、男女の割合は、男性が 62.8%（150/239）、女性が 37.2%（89/239）であった。体重の平均値（SD）は 63.78（10.552）kg、体格指数（body mass index: BMI）の平均値（SD）は 24.26（3.067）kg/m^2 であった。二重盲検期の無作為化時での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。ベースライン（Visit 10）の SF-MPQ 視覚的アナログ尺度（visual analog scale: VAS）の平均値（SD）は、43.5（21.38）mm であった。日本で登録された被験者の割合は全体の 78.7%であった。

表 2.7.6.25-3　被験者背景（登録対象集団）：日亜 PHN P3 試験（LT 期）

項目（単位）		全体 (n = 239)	5 mg × 2／日 Modal (n = 10)	10 mg × 2／日 Modal (n = 42)	15 mg × 2／日 Modal (n = 185)
年齢（歳）	平均値（SD）	66.5（9.18）	68.8（5.47）	67.9（7.49）	66.1（9.66）
年齢（歳）	18 歳以上 65 歳未満	90（37.7）	1（10.0）	15（35.7）	73（39.5）
	65 歳以上 75 歳未満	104（43.5）	8（80.0）	19（45.2）	76（41.1）
	75 歳以上	45（18.8）	1（10.0）	8（19.0）	36（19.5）
性別	男性	150（62.8）	6（60.0）	22（52.4）	120（64.9）
	女性	89（37.2）	4（40.0）	20（47.6）	65（35.1）
国	日本	188（78.7）	9（90.0）	33（78.6）	145（78.4）
	韓国	33（13.8）	0	7（16.7）	26（14.1）
	台湾	12（5.0）	0	1（2.4）	11（5.9）
	マレーシア	4（1.7）	0	0	3（1.6）
	シンガポール	1（0.4）	1（10.0）	0	0
	タイ	1（0.4）	0	1（2.4）	0
体重（kg）	平均値（SD）	63.78（10.552）[a]	62.08（8.418）	62.95（11.179）	64.06（10.541）
BMI（kg/m²）	平均値（SD）	24.26（3.067）[a]	23.95（3.493）	24.13（3.224）	24.30（3.023）
ベースラインのクレアチニンクリアランス（mL/min）	平均値（SD）	84.6（18.69）[a]	83.9（14.39）	81.5（15.70）	85.4（19.49）
ベースラインの SF-MPQ VAS（mm）	平均値（SD）	43.5（21.38）[a]	44.5（23.78）	40.6（21.64）	44.2（21.25）
帯状疱疹後神経痛罹病期間（月）[b]	中央値（最小値, 最大値）	13.0（0, 164）	9.0（3, 41）	10.0（1, 106）	14.0（0, 164）
帯状疱疹後神経痛罹病部位	三叉神経部領域	63（26.4）	1（10.0）	9（21.4）	53（28.6）
	頚部領域	33（13.8）	1（10.0）	8（19.0）	23（12.4）
	胸部領域	114（47.7）	4（40.0）	21（50.0）	88（47.6）
	腰部領域	29（12.1）	4（40.0）	4（9.5）	21（11.4）
	仙骨部領域	8（3.3）	0	1（2.4）	7（3.8）
肝胆道系障害の既往歴	あり	7（2.9）	1（10.0）	1（2.4）	5（2.7）
	なし	232（97.1）	9（90.0）	41（97.6）	180（97.3）
精神疾患の既往歴	あり	1（0.4）	0	1（2.4）	0
	なし	238（99.6）	10（100.0）	41（97.6）	185（100.0）
既往歴及び手術歴	あり	218（91.2）	10（100.0）	41（97.6）	165（89.2）
	なし	21（8.8）	0	1（2.4）	20（10.8）

平均値（SD）、中央値（最小値, 最大値）、又は該当被験者数（%）
クレアチニンクリアランスは Cockcroft-Gault の式により算出した。
長期投与期への参加に対して文書同意が得られ登録されたが、治験薬が投与されなかった被験者 2 名は、登録被験者の全体には含まれるが、各 Modal には含まれない。
a: n = 237（有効性及び安全性解析対象集団）
b: 二重盲検期の無作為化時での期間を示した。
Source: 治験総括報告書（5.3.5.2-2）Table 7.2

25.3 安全性の結果

25.3.1 有害事象・副作用の分析

長期投与期の投与開始時（Visit 10）から治験薬の最終投与の 7 日後（Visit 25）までに発現した事象又は悪化した事象を有害事象とした。

25.3.1.1　**有害事象発現状況**

25.3.1.1.1　**有害事象発現率**

10 又は 15 mg × 2／日 Modal のいずれかで発現率が 5%以上の有害事象の発現状況を表 2.7.6.25-4 に示す。

有害事象の発現率は、全体で 85.7%（203/237）であった。全体で発現率が 5%以上の有害事象は、鼻咽頭炎、傾眠、浮動性めまい、体重増加、及び浮腫であり、ほとんどが無処置で回復又は軽快した。

サブグループ解析の結果を以下に示す。全体での有害事象の発現率に、年齢、性別、ベースラインの体重のサブグループ間では、特記すべき差は認められなかった。ベースラインのクレアチニンクリアランスが 60 mL/min 以上 90 mL/min 未満の被験者（89.9% [151/168]）では、90 mL/min 以上の被験者（75.4% [52/69]）より有害事象の発現率が高かった。実施国別の有害事象の発現率は、台湾及びその他の国の被験者数は少ないため、正確な比較は難しいものの、日本と韓国の間で特記すべき差は認められなかった。

表 2.7.6.25-4　有害事象発現状況（10 又は 15 mg × 2／日 Modal のいずれかで発現率 5%以上）：日亜 PHN P3 試験（LT 期）

対象集団		全体	5 mg × 2／日 Modal	10 mg × 2／日 Modal	15 mg × 2／日 Modal
評価被験者数		237	10	42	185
発現被験者数（%）		203（85.7）	6（60.0）	41（97.6）	156（84.3）
器官別大分類	基本語	発現被験者数（%）			
感染症および寄生虫症	鼻咽頭炎	39（16.5）	0	7（16.7）	32（17.3）
神経系障害	傾眠	36（15.2）	1（10.0）	17（40.5）	18（9.7）
	浮動性めまい	26（11.0）	1（10.0）	9（21.4）	16（8.6）
胃腸障害	便秘	11（4.6）	0	1（2.4）	10（5.4）
筋骨格系および結合組織障害	変形性関節症	6（2.5）	0	3（7.1）	3（1.6）
一般・全身障害および投与部位の状態	浮腫	14（5.9）	1（10.0）	5（11.9）	8（4.3）
	末梢性浮腫	11（4.6）	0	4（9.5）	7（3.8）
臨床検査	体重増加	22（9.3）	0	4（9.5）	18（9.7）

同一被験者に同一事象が複数回発現した場合は、1 回とカウントした。
MedDRA/J V17.1
Source: 治験総括報告書（5.3.5.2-2）Table 10.3

25.3.1.1.2　**重症度別の有害事象発現率**

有害事象のほとんどは軽度又は中等度であった。全体での発現率が 5%以上であった傾眠、浮動性めまい、体重増加、及び浮腫のほとんどは、軽度であり、無処置で回復した。重度の有害事象の発現率は、全体で 4.2%（10/237）であった。

重度の有害事象は各 1 名に計 10 件認められ、内訳は、肺炎、乳癌、高血糖、浮動性めまい、急性心筋梗塞、出血性胃潰瘍、血中トリグリセリド増加、大腿骨骨折、裂傷、及び交通事故であった。重度の有害事象は、浮動性めまい及び血中トリグリセリド増加を除き、いずれも重篤な有害事象であった。

25.3.1.2　副作用発現状況

25.3.1.2.1　副作用発現率

10 又は 15 mg × 2／日 Modal のいずれかで発現率が 5%以上の副作用の発現状況を表 2.7.6.25-5 に示す。

副作用の発現率は、全体で 39.7% (94/237) であった。全体で発現率が 2%以上の副作用は、傾眠、浮動性めまい、体重増加、浮腫、及び末梢性浮腫であった。

表 2.7.6.25-5　副作用発現状況（10 又は 15 mg × 2／日 Modal のいずれかで発現率 5%以上）：日亜 PHN P3 試験（LT 期）

対象集団		全体	5 mg × 2／日 Modal	10 mg × 2／日 Modal	15 mg × 2／日 Modal
評価被験者数		237	10	42	185
発現被験者数（%）		94（39.7）	4（40.0）	30（71.4）	60（32.4）
器官別大分類	基本語	発現被験者数（%）			
神経系障害	傾眠	32（13.5）	1（10.0）	16（38.1）	15（8.1）
	浮動性めまい	24（10.1）	1（10.0）	8（19.0）	15（8.1）
一般・全身障害および投与部位の状態	浮腫	10（4.2）	1（10.0）	3（7.1）	6（3.2）
	末梢性浮腫	6（2.5）	0	3（7.1）	3（1.6）
臨床検査	体重増加	17（7.2）	0	3（7.1）	14（7.6）

同一被験者に同一事象が複数回発現した場合は、1 回とカウントした。
MedDRA/J V17.1
Source: 治験総括報告書（5.3.5.2-2）Table 10.4

25.3.1.2.2　重症度別の副作用発現率

重度の副作用として、浮動性めまいが 1 名に認められた以外は、副作用はいずれも軽度又は中等度であった。

25.3.1.3　死亡

15 mg × 2／日 Modal の 1 名に死亡が認められた。本被験者は、75 歳の男性で、治験薬の最終投与（15 mg × 2／日）の 42 日後に自殺し、治験薬と関連なしと判定された。有害事象の評価期間の終了後に発現したため、有害事象として取り扱わなかった。

25.3.1.4　重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現状況を表 2.7.6.25-6 に示す。重篤な有害事象の詳細は 2.7.6-別添に示す。

重篤な有害事象の発現率は、全体で 8.4%（20/237）であった。いずれの重篤な有害事象も 1 名のみに認められた。重篤な有害事象はいずれも治験薬と関連なしと判定された。

重度の重篤な有害事象は各 1 名に計 8 件認められ、内訳は、肺炎、乳癌、高血糖、急性心筋梗塞、出血性胃潰瘍、大腿骨骨折、裂傷、及び交通事故であった。

表 2.7.6.25-6　重篤な有害事象発現状況: 日亜 PHN P3 試験（LT 期）

対象集団		全体	5 mg × 2／日 Modal	10 mg × 2／日 Modal	15 mg × 2／日 Modal
評価被験者数		237	10	42	185
発現被験者数（%）		20（8.4）	1（10.0）	7（16.7）	12（6.5）
器官別大分類	基本語	発現被験者数（%）			
感染症および寄生虫症	蜂巣炎	1（0.4）	0	0	1（0.5）
	肺炎	1（0.4）	0	1（2.4）	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）	乳癌	1（0.4）	0	0	1（0.5）
	胃癌	1（0.4）	0	1（2.4）	0
	肝細胞癌	1（0.4）	1（10.0）	0	0
代謝および栄養障害	高血糖	1（0.4）	0	1（2.4）	0
精神障害	解離性障害	1（0.4）	0	0	1（0.5）
神経系障害	一過性脳虚血発作	1（0.4）	0	0	1（0.5）
心臓障害	急性心筋梗塞	1（0.4）	0	1（2.4）	0
	心房細動	1（0.4）	0	1（2.4）	0
	心筋虚血	1（0.4）	0	0	1（0.5）
胃腸障害	便秘	1（0.4）	0	0	1（0.5）
	出血性胃潰瘍	1（0.4）	0	1（2.4）	0
生殖系および乳房障害	子宮線維症	1（0.4）	0	0	1（0.5）
傷害、中毒および処置合併症	大腿骨骨折	1（0.4）	0	0	1（0.5）
	裂傷	1（0.4）	0	1（2.4）	0
	下肢骨折	1（0.4）	0	0	1（0.5）
	交通事故	1（0.4）	0	0	1（0.5）
外科および内科処置	大腸ポリープ切除	1（0.4）	0	0	1（0.5）
	鼻ポリープ切除	1（0.4）	0	0	1（0.5）

同一被験者に同一事象が複数回発現した場合は、1回とカウントした。
MedDRA/J V17.1
Source: 治験総括報告書（5.3.5.2-2）Table 10.5

25.3.1.5　重要な有害事象

25.3.1.5.1　中止に至った有害事象

中止に至った有害事象の詳細は、5.3.5.2-2 の 14.3.3 項に示す。

中止に至った有害事象の発現率は、全体で 8.4%（20/237）であった。全体で 3 名以上に認められた中止に至った有害事象は、浮動性めまい、傾眠、及び歩行障害（各 3 名）であった。これらの事象のほとんどは、軽度又は中等度であり、無処置で回復又は軽快した。

中止に至った副作用の発現率は、全体で 5.1%（12/237）であった。全体で 3 名以上に認められた中止に至った副作用は、浮動性めまい、傾眠、及び歩行障害（各 3 名）であった。

25.3.1.5.2　治験実施計画書で定義した注目すべき有害事象

治験実施計画書では、肝酵素上昇／肝機能障害並びに自殺企図及び自殺念慮を注目すべき有害事象と定義した。治験実施計画書で定義した注目すべき有害事象の詳細は、2.7.6-別添に示す。

治験実施計画書で定義した肝酵素上昇／肝機能障害の基準に 2 名が該当した(25.3.2 参照)。いずれも自覚症状及び他覚所見はなく、1 名の事象（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加）は無処置で回復し、もう 1 名の事象（肝細胞癌）は投与中止に至った。Hy's Law の基準

に合致する被験者はいなかった。

治験実施計画書で定義した自殺企図及び自殺念慮の基準に該当する被験者はいなかった。

25.3.1.5.3　統計解析計画書で定義した注目すべき有害事象

統計解析計画書では、肝機能に関連する有害事象（MedDRA の high level group term［HLGT］で「肝および肝胆道系障害」並びに「肝胆道系検査」、基本語で「肝移植」に分類される事象、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」で検索される事象）並びに自殺関連事象（SMQ の「自殺／自傷」で検索される事象）を注目すべき有害事象と定義した。統計解析計画書で定義した注目すべき有害事象の詳細は、2.7.6-別添に示す。

肝機能に関連する有害事象の発現率は、全体で 7.6%（18/237）であった。肝機能に関連する有害事象はいずれも軽度又は中等度で、ほとんどが治験薬と関連なしと判定された。肝機能に関連する有害事象は、ほとんどが無処置で回復した。

自殺関連事象は認められなかった。

25.3.1.5.4　グループ化した特定の有害事象

乱用の可能性、薬剤離脱、新生物、末梢性浮腫関連事象、浮動性めまい関連事象、傾眠関連事象、眼関連事象（視覚障害）、「転倒、事故、及び損傷」、心臓関連事象、及び中枢神経系関連事象を、グループ化した特定の有害事象と定義した。グループ化した特定の有害事象の発現状況を表 2.7.6.25-7 に示す。

全体で発現率が 10%以上のグループ化した特定の有害事象は、傾眠関連事象、浮動性めまい関連事象、及び末梢性浮腫関連事象であった。

乱用の可能性は全体で 1.7%、薬剤離脱の発現率は全体で 0.4%であった。

表 2.7.6.25-7　グループ化した特定の有害事象の発現状況: 日亜 PHN P3 試験（LT 期）

対象集団	全体	5 mg × 2／日 Modal	10 mg × 2／日 Modal	15 mg × 2／日 Modal
評価被験者数	237	10	42	185
発現被験者数（%）	96（40.5）	3（30.0）	29（69.0）	64（34.6）
有害事象のグループ	発現被験者数（%）			
浮動性めまい関連事象	28（11.8）	1（10.0）	10（23.8）	17（9.2）
傾眠関連事象	36（15.2）	1（10.0）	17（40.5）	18（9.7）
末梢性浮腫関連事象	24（10.1）	1（10.0）	9（21.4）	14（7.6）
転倒、事故、及び損傷	20（8.4）	0	3（7.1）	17（9.2）
心臓関連事象	0	0	0	0
中枢神経系関連事象	0	0	0	0
眼関連事象（視覚障害）	6（2.5）	0	1（2.4）	5（2.7）
乱用の可能性	4（1.7）	0	2（4.8）	2（1.1）
薬剤離脱	1（0.4）	0	0	1（0.5）
新生物	6（2.5）	1（10.0）	3（7.1）	2（1.1）

Source: 治験総括報告書（5.3.5.2-2） Table 10.7

25.3.1.5.5　他の重要な有害事象

本試験では、めまい関連事象（浮動性めまい、体位性めまい、及び労作性めまい）、傾眠関連事象（傾眠、疲労、昏迷、及び過眠症）、浮腫関連事象（全身性浮腫、浮腫、末梢性浮腫、重力性浮腫、及び末梢腫脹）、及び体重増加を他の重要な有害事象と定義した。

他の重要な有害事象の発現率は、全体で 35.4%（84/237）であった。他の重要な有害事象のカテゴリ別の発現率は、めまい関連事象が 11.8%(28/237)、傾眠関連事象が 15.2%(36/237)、浮腫関連事象が 10.1%（24/237）、及び体重増加が 9.3%（22/237）であった。

25.3.2 臨床検査値

血液学的検査値及び血液生化学検査値の変化量の平均値の推移、並びに尿検査の異常値の発現率に、特筆すべき変化は認められなかった。

治験実施計画書で定義した注目すべき有害事象の「肝酵素上昇／肝機能障害」の基準に 2 名が該当した。5 mg × 2／日 Modal の 1 名は「中止に至った重篤な肝機能に関連する有害事象」に該当する重篤な肝細胞癌を発現したが、自覚症状はなかった。治験薬の投与を中止し、本事象のため入院した後、軽快した。本事象は治験薬と関連なしと判定された。15 mg × 2／日 Modal の 1 名は「ALT（GPT）が基準値上限の 3 倍以上（肝障害が疑われる臨床所見なし）」に該当する、軽度のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加を発現したが、自覚症状及び他覚所見はなく、無処置で回復した。本事象は治験薬と関連なしと判定された。

その他、10 mg × 2／日 Modal の 1 名で AST（GOT）が基準値上限の 3 倍以上となった。本被験者は、軽度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、治験薬投与に対して無処置で軽快した。本事象は治験薬と関連なしと判定された。

これらの事象以外には、ALT（GPT）、AST（GOT）、総ビリルビン、及び ALP の特筆すべき異常は認められなかった。また、Hy's Law の基準に合致した被験者はいなかった。

その他の臨床検査値では、個々の被験者に特筆すべき変化はなかった。

25.3.3 バイタルサイン

試験期間中に血圧及び脈拍数に異常な変化は認められなかった。

25.3.4 心電図

臨床的に有意な心電図の異常は、ベースラインでは認められなかった。また、第 66 週では 2 名にそれぞれ心房粗動又は急性心筋梗塞による心電図の異常が認められた。

25.3.5 身体所見

25.3.5.1　体重

投与終了／早期中止時の体重は、いずれの Modal でもベースラインからわずかに増加した。体重増加の平均値は 1.2 kg 以内であった。

25.3.5.2　浮腫の評価

投与終了／早期中止時に1名で顔面又は眼窩周囲に浮腫が認められた以外は、全身、腹部、もしくは顔面又は眼窩周囲に浮腫が認められた被験者は、ベースライン時及び投与終了／早期中止時ともにいなかった。

下肢に浮腫が認められた被験者数は、ベースライン時に231名中11名、投与終了／早期中止時に231名中8名であった。

25.3.6 神経学的検査

治療期及び後観察期に特筆すべき変化は認められなかった。

25.3.7 眼科検査

投与終了／早期中止時に特筆すべきベースラインからの変化は認められなかった。

25.3.8 Columbia-Suicide Severity Rating Scale（C-SSRS）

C-SSRSのいずれかの質問に対して「はい」と回答した被験者はいなかった。治験実施計画書で定義した注目すべき有害事象の「自殺企図及び自殺念慮」の基準に該当した被験者はいなかった（25.3.1.5.2参照）。

25.3.9 Hospital Anxiety and Depression Scale（HADS）

抑うつスコア及び不安スコアのいずれも、第66週のベースラインからの変化量で、改善が認められた。

25.4 有効性の結果

25.4.1 短縮版 McGill 疼痛質問票（SF-MPQ）

SF-MPQは以下の3つのパート（値が大きいほど痛みが強い）から構成され、被験者自身が評価した。

- 15の痛み表現語（11項目の感覚表現語及び4項目の感情表現語について0［全くない］から3［強くある］の4段階で評価）。
- VAS（疼痛強度について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［まったく痛みなし］から5［耐え難い痛み］の6段階で評価）

有効性解析対象集団のSF-MPQのベースライン値及び第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 2.7.6.25-8に、SF-MPQのVASの推移及び変化量の推移をそれぞれ図 2.7.6.25-1及び図 2.7.6.25-2に示す。

SF-MPQのVASの第66週のベースラインからの変化量（補完後）は、全体での算術平均値（SD）が最終観察値による欠測値の補完（last observation carried forward: LOCF）法で−12.4

（16.13）mm、baseline observation carried forward（BOCF）法で−11.4（14.77）mm であった。その他のサブスケール（感覚スコア、感情スコア、総スコア［感覚と感情の合計スコア］、及び現在の疼痛強度スコア）についても、第 66 週のベースラインからの変化量（補完後）の算術平均値で、概ね低下が認められた。

VAS の全体での算術平均値は、第 22 週（長期投与期の第 8 週）まで緩やかに低下し、この低下は試験期間を通して維持された。VAS の算術平均値は 10 mg × 2／日 Modal 及び 15 mg × 2／日 Modal で第 66 週までベースラインより低下した。

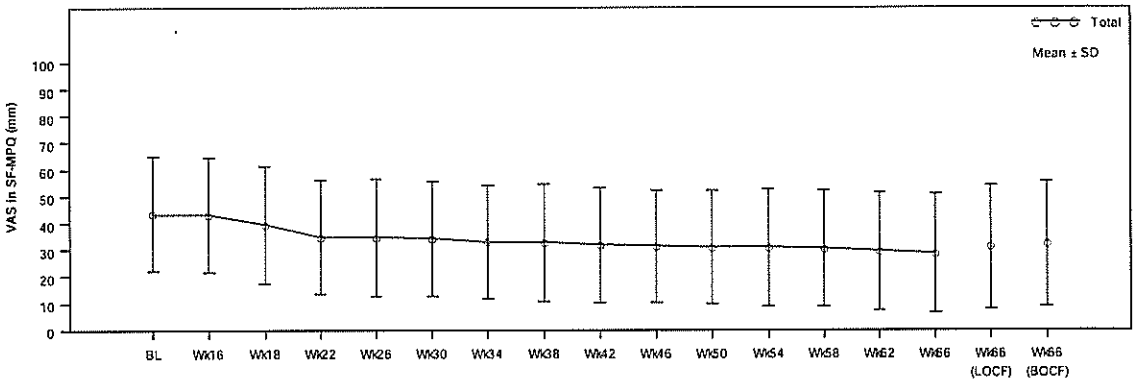
VAS の第 66 週のベースラインからの変化量（補完後）の全体での算術平均値について、年齢（65 歳未満、65 歳以上）、性別、ベースラインの体重（中央値未満、中央値以上）、ベースラインのクレアチニンクリアランス（60 mL/min 以上 90 mL/min 未満、90 mL/min 以上）、及び実施国別（日本、韓国、台湾、その他の国）のサブグループ解析を実施した結果、いずれのサブグループでも低下が認められた。年齢が 65 歳未満の被験者（LOCF 法で−14.8 mm、BOCF 法で−12.4 mm）では、65 歳以上の被験者（LOCF 法で−10.9 mm、BOCF 法で−10.8 mm）より、低下の程度が大きかった。性別、ベースラインの体重、及びベースラインのクレアチニンクリアランスのサブブループ間では、特筆すべき差は認められなかった。実施国別のサブグループ解析では、台湾及びその他の国の被験者数は少ないため、正確な比較は難しいものの、日本と韓国の間で特記すべき差は認められなかった。

表 2.7.6.25-8　SF-MPQ のベースライン値及び第 66 週のベースラインからの変化量（補完後）（有効性解析対象集団）：日亜 PHN P3 試験（LT 期）

	全体 (n = 237)	5 mg × 2／日 Modal (n = 10)	10 mg × 2／日 Modal (n = 42)	15 mg × 2／日 Modal (n = 185)
感覚スコア				
ベースラインの算術平均値（SD）	7.2（5.76）	6.2（5.83）	6.3（5.13）	7.4（5.90）
変化量（補完後）の算術平均値（SD）[a]				
LOCF 法	−1.5（3.51）	−0.2（3.77）	−0.8（2.94）	−1.7（3.59）
BOCF 法	−1.3（3.16）	0.0（0.00）	−0.7（2.60）	−1.6（3.32）
感情スコア				
ベースラインの算術平均値（SD）	1.3（2.17）	0.5（0.71）	1.1（1.67）	1.4（2.31）
変化量（補完後）の算術平均値（SD）[a]				
LOCF 法	−0.3（1.48）	0.1（0.88）	−0.1（1.13）	−0.4（1.57）
BOCF 法	−0.3（1.33）	0.0（0.00）	−0.1（1.09）	−0.3（1.41）
総スコア				
ベースラインの算術平均値（SD）	8.5（7.61）	6.7（6.40）	7.4（6.52）	8.8（7.89）
変化量（補完後）の算術平均値（SD）[a]				
LOCF 法	−1.8（4.47）	−0.1（4.53）	−0.9（3.67）	−2.2（4.59）
BOCF 法	−1.6（4.05）	0.0（0.00）	−0.8（3.50）	−1.9（4.23）
VAS（mm）				
ベースラインの算術平均値（SD）	43.5（21.38）	44.5（23.78）	40.6（21.64）	44.2（21.25）
変化量（補完後）の算術平均値（SD）[a]				
LOCF 法	−12.4（16.13）	−0.1（9.67）	−12.7（14.78）	−13.0（16.49）
BOCF 法	−11.4（14.77）	0.0（0.00）	−9.1（14.37）	−12.5（14.98）
現在の疼痛強度スコア				
ベースラインの算術平均値（SD）	1.8（0.89）	2.0（0.82）	1.7（0.80）	1.8（0.91）
変化量（補完後）の算術平均値（SD）[a]				
LOCF 法	−0.3（0.73）	−0.2（0.79）	−0.3（0.64）	−0.3（0.75）
BOCF 法	−0.2（0.71）	0.0（0.00）	−0.1（0.58）	−0.3（0.75）

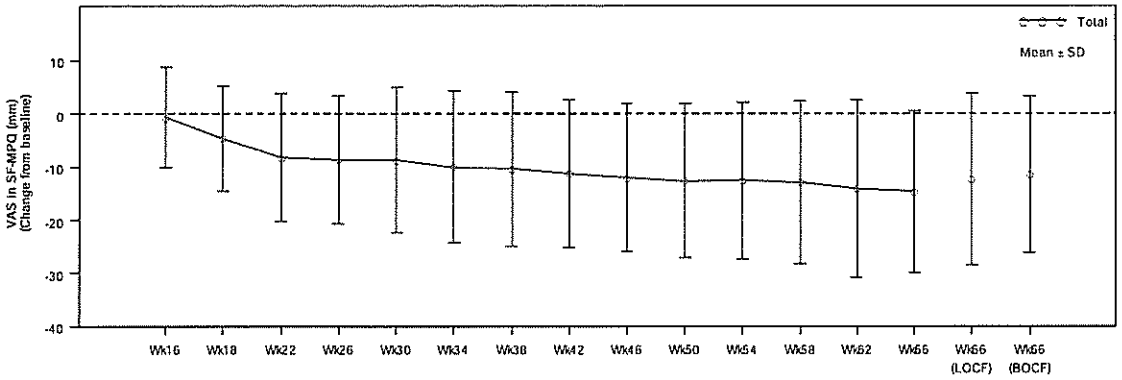
ベースラインは、長期投与期の投与開始前に得られた直近の値とした。
a: 第 66 週のベースラインからの変化量（補完後）。欠測値は、LOCF 法又は BOCF 法により補完した。
Source: 治験総括報告書（5.3.5.2-2）Table 8.1

図 2.7.6.25-1　SF-MPQ の VAS の推移（有効性解析対象集団）：日亜 PHN P3 試験（LT 期）



ベースラインは、長期投与期の投与開始前に得られた直近の値とした。
Source: 治験総括報告書（5.3.5.2-2）Figure 8.1

図 2.7.6.25-2　SF-MPQ の VAS の変化量の推移（有効性解析対象集団）：
日亜 PHN P3 試験（LT 期）



ベースラインは、長期投与期の投与開始前に得られた直近の値とした。
Source: 治験総括報告書（5.3.5.2-2）Figure 8.2

25.4.2 アロディニア及び痛覚過敏

アロディニア及び痛覚過敏について 2 段階（あり、なし）で評価した。

帯状疱疹後神経痛の部位にアロディニアを有する被験者の割合は、ベースラインで 43.9%（104/237）、第 42 週で 38.0%（76/200）、第 66 週で 30.4%（56/184）であった。

帯状疱疹後神経痛の部位に痛覚過敏を有する被験者の割合は、ベースラインで 41.4%（98/237）、第 42 週で 35.0%（70/200）、第 66 週で 31.5%（58/184）であった。

アロディニア及び痛覚過敏を有する被験者の割合は、ベースラインから経時的に低くなった。

25.5 結論

- 帯状疱疹後神経痛を有するアジア人患者にミロガバリン 10 又は 15 mg（被験者の状態に応じて変更可）を 1 日 2 回、52 週間（漸増期を含む）投与したとき、有害事象及び副作用は、傾眠、浮動性めまい、体重増加、浮腫、及び注目すべき有害事象を含め、ほとんどが軽度又は中等度であった。中止に至った有害事象の発現率は低かった。その他の安全性評価でも特に問題は認められなかった。長期投与期での有害事象のプロファイルは、ミロガバリンを 14 週間投与した二重盲検期と同様であった。発現率が高かった有害事象は二重盲検期と同様であり、重篤又は重度の有害事象の発現率は二重盲検期と比較して著しい増加は認められなかった。また、登録された被験者の 77.0%が長期投与を完了し、完了した被験者の 85.9%が最高用量を期間中に最も多く投与された。以上から、帯状疱疹後神経痛を有する患者にミロガバリン 10 又は 15 mg（被験者の状態に応じて変更可）を 1 日 2 回、52 週間投与したときの安全性及び忍容性は良好であり、安全性のプロファイルは二重盲検期と同様であった。
- SF-MPQ の VAS 及びその他のサブスケール（感覚スコア、感情スコア、総スコア、及び現在の疼痛強度スコア）は、第 66 週（長期投与期の第 52 週）を含む投与期間を通

してベースラインから改善し、アロディニア及び痛覚過敏を有する被験者の割合はベースラインから経時的に低くなった。以上から、帯状疱疹後神経痛を有する患者にミロガバリン 10 又は 15 mg（被験者の状態に応じて変更可）を 1 日 2 回、52 週間（漸増期を含む）投与したときの、長期の疼痛改善効果が示された。

26. 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患者もしくは腎機能低下を伴う帯状疱疹後神経痛患者を対象とした 14 週間の非盲検試験—

……資料番号 5.3.5.2-3

26.1 試験方法

表 2.7.6.26-1 に試験方法の概略を示す。

表 2.7.6.26-1　試験方法の概略: 日本 DPNP/PHN 腎機能障害安全性試験（1/5）

試験の目的	主要目的: • 中等度から重度の腎機能低下を有する糖尿病性末梢神経障害性疼痛患者及び帯状疱疹後神経痛患者を対象とし、ミロガバリンの安全性及び忍容性を検討する。 副次目的: 1) 平均疼痛スコアに対するミロガバリンの効果を評価する。 2) 第 14 週の平均疼痛スコア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（30%及び 50%レスポンダー率）を評価する。 3) 短縮版 McGill 疼痛質問票（Short-form McGill Pain Questionnaire : SF-MPQ）（感覚表現語、感情表現語からなる下位尺度、視覚的アナログ尺度［visual analog scale: VAS］、現在の疼痛強度を含む）を用いてミロガバリンの効果を評価する。 4) 睡眠及び患者の疼痛に対する印象についてミロガバリンの効果を評価する。 5) ミロガバリンの薬物動態を評価する。
治験責任医師名 実施医療機関	[redacted]、[redacted]、他 31 施設
試験実施期間	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の登録日）～[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最終被験者の最終観察日）
選択基準・除外基準	1. 選択基準 糖尿病性末梢神経障害性疼痛を有する患者及び帯状疱疹後神経痛を有する患者共通 1) 同意取得時の年齢が 20 歳以上の患者 2) 試験参加に対して同意が得られ、本試験の手順を理解でき、電子患者日記及び質問票を適切にすべて回答できる患者 3) クレアチニンクリアランス（creatinine clearance: CLcr）（Cockcroft-Gault 式を用いる）がスクリーニング時に 15～59 mL/min の患者 4) スクリーニング時に SF-MPQ の VAS が 40 mm 以上の患者 5) 治験薬投与開始時に SF-MPQ の VAS が 40 mm 以上、かつ、電子患者日記の疼痛スコアが直近 7 日間のうち 4 日以上記載があり、平均疼痛スコアが 11 段階の数値評価尺度（numerical rating scale: NRS）で 4 以上の患者 糖尿病性末梢神経障害性疼痛を有する患者のみ 6) スクリーニング時に 1 型又は 2 型糖尿病である患者 7) スクリーニング時に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患者 帯状疱疹後神経痛を有する患者のみ 8) スクリーニング時に帯状疱疹発症後 3 ヵ月以上経過しても疼痛が残存する患者

表 2.7.6.26-1　試験方法の概略: 日本 DPNP/PHN 腎機能障害安全性試験（2/5）

選択基準・除外基準（つづき）

2. 除外基準

糖尿病性末梢神経障害性疼痛を有する患者及び帯状疱疹後神経痛を有する患者共通

1) スクリーニング時に SF-MPQ の VAS が 90 mm 以上の患者
2) 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
3) スクリーニング時又は治験薬投与開始時に重大な精神障害を有する患者
4) スクリーニングまでの 7 日以内に併用禁止薬を使用した患者
5) 血液透析を行っている患者、スクリーニング時に血液透析が必要な患者、急性腎不全又は腎移植の治療歴がある患者
6) 過去にプレガバリン投与歴があり、中等度の腎機能障害患者（CLcr: 30～59 mL/min）では 150 mg／日以上、重度の腎機能障害患者（CLcr: 15～29 mL/min）では 75 mg／日以上で、無効と判定された患者
7) 過去にガバペンチン投与歴があり、中等度の腎機能障害患者（CLcr: 30～59 mL/min）では 600 mg／日以上、重度の腎機能障害患者（CLcr: 15～29 mL/min）では 300 mg／日以上で、無効と判定された患者
8) スクリーニングまでの 2 年以内に、基底細胞癌以外の悪性腫瘍の既往歴を有する患者
9) スクリーニングまでの 12 ヵ月以内に臨床的に重要で不安定な神経学的疾患、眼疾患、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（重篤な低血圧、コントロール不良の心不整脈、心筋梗塞等）を有する患者
10) スクリーニング時の心電図で臨床的に重要な所見が認められた患者
11) 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、又はヒト免疫不全ウイルス（human immunodeficiency virus: HIV）感染症を有する患者
12) B 型肝炎表面（hepatitis B surface: HBs）抗原又は C 型肝炎ウイルス（hepatitis C virus: HCV）抗体が陽性と判定されたことがある患者
13) 妊娠中又は妊娠している可能性のある患者、授乳中の患者、試験期間中又は投与終了 4 週間後までに医学的に信頼できる手段で避妊を講じることができない患者
14) プレガバリン又はガバペンチンに対して過敏症を有する患者
15) 現在、他の試験に参加している患者又は同意取得までの 30 日以内に他の試験に参加した患者
16) 過去にミロガバリンの試験に参加し、治験薬の投与を受けた患者
17) スクリーニングまでの 1 年以内に、不法薬物又はアルコールの乱用歴のある患者
18) スクリーニング時又は治験薬投与開始時にコロンビア自殺評価スケール（Columbia-Suicide Severity Rating Scale: C-SSRS）のいずれかの項目で、過去 12 ヵ月以内の事象について「はい」と回答した患者
19) 非可逆的な網膜変性を起こす可能性のある薬剤の服薬歴のある患者
20) スクリーニング時に、臨床検査値が定められた基準に該当する患者（下表）

血液学的検査	ヘモグロビン	< 8 g/dL
	血小板数	< 100,000/mm^3
	好中球数	< 1500/mm^3
血液生化学検査	AST（GOT）	> 2.0 × 基準値上限
	ALT（GPT）	> 2.0 × 基準値上限
	ALP	> 1.5 × 基準値上限
	総ビリルビン	> 1.2[a] × 基準値上限
	CK（CPK）	> 3.0 × 基準値上限

a: 総ビリルビンが基準値上限の 1.2 倍を超える患者は、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登録可とした。

21) 治験責任医師又は治験分担医師が試験対象として不適当と判断した患者

表 2.7.6.26-1　試験方法の概略: 日本 DPNP/PHN 腎機能障害安全性試験（3/5）

選択基準・除外基準（つづき）	糖尿病性末梢神経障害性疼痛のみを有する患者 22) スクリーニング時に、HbA1c が 10.0%を超える患者 23) スクリーニング時又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、試験期間中、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 24) スクリーニング時又は治験薬投与開始時に、糖尿病性末梢神経障害と関連しないその他の重度の疼痛があり、糖尿病性末梢神経障害性疼痛の評価に影響すると判断される患者 25) スクリーニング時又は治験薬投与開始時に、糖尿病性末梢神経障害と関連しない神経障害を有しており、糖尿病性末梢神経障害性疼痛の評価に影響すると判断される患者 26) 糖尿病性末梢神経障害性疼痛の評価に影響すると判断される皮膚状態を有する患者 27) スクリーニング又は治験薬投与開始前に、足指を除く下肢の部位を切断している患者 28) スクリーニングまでの 30 日以内に、糖尿病性末梢神経障害性疼痛治療に対する併用制限薬を変更した患者 帯状疱疹後神経痛のみを有する患者 29) 現在の帯状疱疹後神経痛に対して、過去に神経破壊ブロック（例、フェノール又はエチルアルコールによる化学的神経破壊ブロック、高周波熱凝固法）又は神経外科療法を行った患者 30) スクリーニング時又は治験薬投与開始時に、帯状疱疹後神経痛と関連しないその他の重度の疼痛があり、帯状疱疹後神経痛の評価に影響すると判断される患者 31) スクリーニング時又は治験薬投与開始時に、帯状疱疹後神経痛と関連しない神経障害を有しており、帯状疱疹後神経痛の評価に影響すると判断される患者 32) 帯状疱疹後神経痛の評価に影響すると判断される皮膚状態を有する患者 33) スクリーニングまでの 14 日以内に、帯状疱疹後神経痛治療に対する併用制限薬を変更した患者 34) スクリーニングまでの 7 日以内に、併用禁止療法を受けた患者 35) 既知の免疫不全状態（例、全身性エリテマトーデス、後天性免疫不全症候群、自己免疫障害により免疫抑制剤を投与されている患者）にある患者 糖尿病性末梢神経障害性疼痛を有する患者及び帯状疱疹後神経痛を有する患者共通 36) スクリーニング時に精神疾患簡易構造化面接法（Mini-international Neuropsychiatric Interview: 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」と回答した患者、又は Module B の B1b、B3 から B11c、B13、B14 に 1 つでも「はい」と回答した患者
試験デザイン	多施設共同、非盲検試験

表 2.7.6.26-1　試験方法の概略: 日本 DPNP/PHN 腎機能障害安全性試験（4/5）

被験者数

	中等度腎機能障害群	重度腎機能障害群
投与被験者	30	5
完了被験者	26	4
中止被験者	4	1
有害事象	4	0
CLcr が 15 mL/min 未満に低下	0	1
解析対象被験者		
安全性	30	5
有効性	30	5
薬物動態	30	4

治験薬

ミロガバリン 2.5 mg 錠（ロット番号 CN15228S01）
ミロガバリン 5 mg 錠（ロット番号 D5565F2H14T01）

用法・用量
投与期間

投与期間は 14 週間とし、漸増期 2 週間及び固定用量期 12 週間とした。
用法・用量は以下のとおりとした。

- 中等度腎機能障害群（CLcr: 30～59 mL/min）
  固定用量期の 1 日用量は 15 mg（7.5 mg 1 日 2 回）とし、2.5 mg 錠及び 5 mg 錠を 1 日 2 回、朝と就寝前に経口投与した。
  漸増期では、最初の 1 週間は 5 mg(2.5 mg 1 日 2 回)、次の 1 週間は 10 mg(5 mg 1 日 2 回）を投与した。
- 重度腎機能障害群（CLcr: 15～29 mL/min）
  固定用量期の 1 日用量は 7.5 mg（7.5 mg 1 日 1 回）とし、2.5 mg 錠及び 5 mg 錠を 1 日 1 回就寝前に経口投与した。
  漸増期では、最初の 1 週間は 2.5 mg（2.5 mg 1 日 1 回）、次の 1 週間は 5 mg（5 mg 1 日 1 回）を投与した。

	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
中等度腎機能障害群 (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	—
重度腎機能障害群 (CLcr: 15～29 mL/min)	—	2.5	—	2.5	—	5	—	5	—	7.5	—	7.5	—	—

単位: mg

評価項目

1) 安全性
   - 有害事象、臨床検査、バイタルサイン、12 誘導心電図、身体所見（体重、浮腫）、神経学的検査、眼科検査、C-SSRS、Hospital Anxiety and Depression Scale（HADS）
2) 有効性
   - 第 14 週の平均疼痛スコアのベースラインからの変化量
   - 30%及び 50%レスポンダー率
   - SF-MPQ（15 の痛み表現語［4 段階で評価］、現在の疼痛強度［6 段階で評価］、及び VAS［100 mm スケール］）のベースラインからの変化量
   - 患者の全般的な状態の変化（patient global impression of change: PGIC）（7 段階で評価）
   - 平均睡眠障害スコアのベースラインからの変化量
3) 薬物動態
   - 血漿中ミロガバリン濃度

評価スケジュール　表 2.7.6.26-2 参照

表 2.7.6.26-1　試験方法の概略: 日本 DPNP/PHN 腎機能障害安全性試験（5/5）

統計解析手法	安全性及び有効性評価項目は、それぞれ安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団を対象に解析した。 安全性の定量データについては要約統計量を示し、カテゴリカルデータについては頻度表を作成した。 有効性の解析として、週ごとの平均疼痛スコア及びベースラインからの変化量を、腎機能障害群別に集計した。週ごとの平均疼痛スコアの欠測値は、missing not at random（MNAR）メカニズムの仮定の下、シフトパラメータを伴う pattern mixture 法により特定された nonfuture dependence モデルを用いた多重代入（multiple imputation: MI）法に基づき補完した。補完後の完全データセットを反復測定データに対する線形混合モデル（mixed effect model for repeated measurement: MMRM）で解析し、Rubin の方法により解析結果を併合した。

表 2.7.6.26-2　評価スケジュール: 日本 DPNP/PHN 腎機能障害安全性試験

	スクリーニング	投与開始	治療期							投与終了	後観察	早期中止
Visit	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	
Week	−1	0	1	2	4	6	8	10	12	14	15	
Day	−7以前	1	8	15	29	43	57	71	85	99	投与終了7日後	
許容範囲（日）	−14～−7	−	6～10	13～17	26～32	40～46	54～60	68～74	82～88	96～102	投与終了5～14日後	
同意取得	X[a]											
選択／除外基準	X	X										
被験者背景	X											
既往歴／手術歴	X											
有効性評価												
疼痛スコア	←	―	―	―	―	―	―	―	―	→		
睡眠障害スコア	←									→		
SF-MPQ	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X
PGIC										X		X
身長・体重	X	X[b]	X[b]	X[b]	X[b]	X[b]	X[b]	X[b]	X[b]	X[b]	X[b]	X[b]
身体所見	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
浮腫の評価	X									X		X
詳細な神経学的検査	X[c]	X[d]								X		X
簡易的な神経学的検査		X	X	X	X	X	X	X	X	X[d]	X	X[d]
眼科検査	X[e]									X[f]		X
バイタルサイン	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
12誘導心電図	X									X		X
臨床検査	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
HbA1c[c]	X					X				X		X
空腹時血糖[c]	X[e]					X				X		X
C-SSRS	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
HADS	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
妊娠検査	X									X		X
有害事象	←	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	→
前治療薬／併用薬	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
治験薬の交付		X	X	X	X	X	X	X	X			
治験薬服薬タイミングの選択		X										
服薬遵守の確認			X	X	X	X	X	X	X	X		X
薬物動態用検体			X	X	X	X						
MINI（Module AとBのみ）	X											

a: 糖尿病性末梢神経障害性疼痛を有する患者: 同意取得後、併用禁止薬が適用されている被験者は、7日間以上のウォッシュアウト期間を設けた。
帯状疱疹後神経痛を有する患者: 同意取得後、併用禁止薬又は併用禁止療法が適用されている被験者は、7日間以上のウォッシュアウト期間を設けた。
b: 体重のみ実施した。
c: 糖尿病性末梢神経障害性疼痛を有する患者のみに実施した。
d: 帯状疱疹後神経痛を有する患者のみに実施した。
e: Visit 1 からVisit 2の間に実施した。
f: Visit 10から4日後までに実施した。

26.1.1 被験者数の設定根拠

日亜 DPNP P2 試験（5.3.5.1-1）で観察された中等度・重度の浮動性めまい及び傾眠の発現率の約 2 倍となる 10%のイベント率を想定した場合、中等度・重度の浮動性めまい及び傾眠のイベントが 95%の確率で、少なくとも 1 名に認められるには 30 名が必要と算出された。中等度及び重度の腎機能障害を有する被験者約 35 名を本試験に登録することとした。

26.1.2 用法・用量の設定根拠

日本腎機能障害 PK 試験（5.3.3.3-2）の結果、正常腎機能群、軽度腎機能障害群、及び中等度腎機能障害群の間で、Cmax に顕著な違いは認められなかったが、重度腎機能障害群では、Cmax の幾何最小二乗平均値は、正常腎機能群の 1.5 倍であった。AUClast は腎機能障害の程度が重いほど増加し、正常腎機能群に比べ、軽度腎機能障害群で 1.3 倍、中等度腎機能障害群で 1.9 倍、重度腎機能障害群で 3.6 倍であった。これらの結果は、欧州腎機能障害 PK 試験（5.3.3.3-4）の結果と類似していた。ミロガバリンへの曝露に対する CLcr の影響を評価するため、欧州腎機能障害 PK 試験の母集団薬物動態（population pharmacokinetics: PPK）解析を行った。投与群に対し、CLcr 正常群（90 mL/min 以上）、軽度の CLcr 低下群（60～89 mL/min）、中等度の CLcr 低下群（30～59 mL/min）、重度の CLcr 低下群（15～29 mL/min）別に解析を行った。腎機能が正常な被験者と比較して、腎機能障害の重症度が軽度、中等度、重度の被験者では、ミロガバリンの総クリアランス率がそれぞれ約 11%、56%、73%低いことが予測された。これらの結果に基づくと、腎機能が正常な被験者での投与量に対し、中等度の腎機能障害被験者では半分、重度の腎機能障害被験者では 4 分の 1 の投与量とすることで同一の曝露量となると予想された。

日亜 DPNP P3 試験（5.3.5.1-2）及び日亜 PHN P3 試験（5.3.5.1-3）では 15 mg 1 日 2 回を最大用量としたことから、7.5 mg 1 日 2 回及び 7.5 mg 1 日 1 回をそれぞれ中等度及び重度の腎機能障害被験者に適用することで、腎機能が正常な被験者での 15 mg 1 日 2 回と同一の曝露量となると予想した。

26.2 被験者背景

被験者背景を表 2.7.6.26-3 に示す。

組み入れられた全被験者 35 名では、年齢の平均値（SD）は 73.4（7.31）歳で、男女の割合は、男性が 80.0%（28/35）、女性が 20.0%（7/35）であった。体重の平均値（SD）は 59.85（9.730）kg、体格指数（body mass index: BMI）は 23.01（3.112）kg/m^2 であった。ベースラインでの CLcr の平均値（SD）は、中等度腎機能障害群で 51.8（9.55）mL/min、重度腎機能障害群で 22.0（6.16）mL/min であった。ベースラインでの平均疼痛スコアの平均値（SD）は 5.70（1.069）であった。SF-MPQ VAS の平均値（SD）は、スクリーニング時（Visit 1）で 58.2（9.36）mm、治験薬投与開始時（Visit 2）で 59.6（9.63）mm であった。糖尿病性末梢神経障害性疼痛を有する患者が 82.9%（29/35）、帯状疱疹後神経痛を有する患者が 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、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。中等度腎機能障害群で事前に選択した服薬時の食事の摂取状態は、空腹時及び食後ともに 50.0%（15/30）ずつであった。

表 2.7.6.26-3　被験者背景: 日本 DPNP/PHN 腎機能障害安全性試験

項目（単位）		中等度腎機能障害群 (n = 30)	重度腎機能障害群 (n = 5)	合計 (n = 35)
年齢（歳）	平均値（SD）	73.8（7.69）	71.0（4.06）	73.4（7.31）
年齢	18 歳以上 65 歳未満	3（10.0）	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	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（SD）	59.40（9.773）	62.56（10.079）	59.85（9.730）
BMI（kg/m^2）	平均値（SD）	22.91（2.952）	23.65（4.308）	23.01（3.112）
ベースラインのクレアチニンクリアランス（mL/min）	平均値（SD）	51.8（9.55）	22.0（6.16）	47.5（13.94）
ベースラインの平均疼痛スコア	平均値（SD）	5.65（1.049）	5.97（1.275）	5.70（1.069）
スクリーニング時（Visit 1）の SF-MPQ VAS（mm）	平均値（SD）	58.5（9.39）	56.6（10.06）	58.2（9.36）
治験薬投与開始時（Visit 2）の SF-MPQ VAS（mm）	平均値（SD）	59.1（9.06）	62.8（13.37）	59.6（9.63）
原疾患	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	6（17.1）
糖尿病性末梢神経障害性疼痛罹病期間（月）[a]	中央値（最小値, 最大値）	49.5（9, 139）	60.0（12, 156）	51.0（9, 156）
帯状疱疹後神経痛罹病期間（月）[b]	中央値（最小値, 最大値）	14.5（10, 87）	－	14.5（10, 87）
事前に選択した服薬時の食事の摂取状態[c]	空腹時	15（50.0）	－	15（42.9）
	食後	15（50.0）	－	15（42.9）

平均値（SD）、中央値（最小値, 最大値）、又は該当被験者数（%）
－: 該当せず
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。
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。
c: 重度腎機能障害群は 1 日 1 回就寝前投与のみとしたため、食事の摂取状態は事前選択しなかった。
クレアチニンクリアランスは Cockcroft-Gault の式により算出した。
ベースラインの平均疼痛スコアは、治験薬投与開始当日を含む前 7 日間の疼痛スコアの平均値とした。
Source: 治験総括報告書（5.3.5.2-3）Table 7.3

26.3 安全性の結果

26.3.1 有害事象・副作用の分析

26.3.1.1 有害事象発現状況

26.3.1.1.1 有害事象発現率

中等度腎機能障害群で2名以上又は重度腎機能障害群に発現した有害事象の発現状況を表2.7.6.26-4に示す。

有害事象発現率は、中等度腎機能障害群83.3%（25/30）、重度腎機能障害群80.0%（4/5）であった。

全体で3名以上に認められた有害事象は、鼻咽頭炎、傾眠、及び末梢性浮腫であった。

表 2.7.6.26-4 有害事象発現状況（中等度腎機能障害群で2名以上又は重度腎機能障害群に発現）：日本 DPNP/PHN 腎機能障害安全性試験

対象集団		中等度腎機能障害群	重度腎機能障害群	合計
評価被験者数		30	5	35
発現被験者数（%）		25（83.3）	4（80.0）	29（82.9）
器官別大分類	基本語	発現被験者数（%）		
感染症および寄生虫症	鼻咽頭炎	6（20.0）	2（40.0）	8（22.9）
	胃腸炎	0	1（20.0）	1（2.9）
	インフルエンザ	0	1（20.0）	1（2.9）
代謝および栄養障害	高カリウム血症	0	1（20.0）	1（2.9）
神経系障害	傾眠	4（13.3）	0	4（11.4）
	浮動性めまい	2（6.7）	0	2（5.7）
	感覚障害	2（6.7）	0	2（5.7）
眼障害	白内障	0	1（20.0）	1（2.9）
	糖尿病網膜症	0	1（20.0）	1（2.9）
胃腸障害	下痢	2（6.7）	0	2（5.7）
	悪心	2（6.7）	0	2（5.7）
肝胆道系障害	肝障害	0	1（20.0）	1（2.9）
皮膚および皮下組織障害	皮脂欠乏症	0	1（20.0）	1（2.9）
筋骨格系および結合組織障害	背部痛	2（6.7）	0	2（5.7）
一般・全身障害および投与部位の状態	末梢性浮腫	2（6.7）	1（20.0）	3（8.6）
傷害、中毒および処置合併症	挫傷	0	1（20.0）	1（2.9）

同一被験者に同一事象が複数回発現した場合は、1回とカウントした。
MedDRA/J V.17.1
Source: 治験総括報告書（5.3.5.2-3） Table 10.3

26.3.1.1.2 重症度別の有害事象発現率

中等度腎機能障害群の1名に重度の狭心症が発現した以外は、いずれの有害事象も軽度又は中等度であった。狭心症は外科的処置により消失し、治験薬と関連なしと判定された。

26.3.1.2　副作用発現状況

26.3.1.2.1　副作用発現率

副作用の発現状況を表 2.7.6.26-5 に示す。

副作用発現率は、中等度腎機能障害群 30.0%（9/30）であり、重度腎機能障害群では副作用は認められなかった。

中等度腎機能障害群で 2 名以上に認められた副作用は、傾眠及び浮動性めまいであった。

表 2.7.6.26-5　副作用発現状況: 日本 DPNP/PHN 腎機能障害安全性試験

対象集団		中等度腎機能障害群	重度腎機能障害群	合計
評価被験者数		30	5	35
発現被験者数（%）		9（30.0）	0	9（25.7）
器官別大分類	基本語	発現被験者数（%）		
神経系障害	傾眠	4（13.3）	0	4（11.4）
	浮動性めまい	2（6.7）	0	2（5.7）
耳および迷路障害	回転性めまい	1（3.3）	0	1（2.9）
胃腸障害	便秘	1（3.3）	0	1（2.9）
	悪心	1（3.3）	0	1（2.9）
一般・全身障害および投与部位の状態	滲出液	1（3.3）	0	1（2.9）
	末梢性浮腫	1（3.3）	0	1（2.9）
臨床検査	C-反応性蛋白増加	1（3.3）	0	1（2.9）
	体重増加	1（3.3）	0	1（2.9）

同一被験者に同一事象が複数回発現した場合は、1 回とカウントした。
MedDRA/J V.17.1
Source: 治験総括報告書（5.3.5.2-3）Table 10.4

26.3.1.3　死亡

死亡は認められなかった。

26.3.1.4　重篤な有害事象

重篤な有害事象一覧を表 2.7.6.26-6 に示す。重篤な有害事象の詳細は、2.7.6-別添に示す。

中等度腎機能障害群の 1 名に重篤な狭心症が発現した。本事象は、治験薬の投与を中止後に実施したオフポンプ冠動脈バイパス術により消失し、治験薬と関連なしと判定された。

表 2.7.6.26-6　重篤な有害事象一覧: 日本 DPNP/PHN 腎機能障害安全性試験

腎機能障害群	被験者番号	年齢／性別	基本語	発現日／転帰日（Day）	重症度	治験薬の処置	他の処置	因果関係	転帰
中等度腎機能障害群	[redacted]	74 歳／男性	狭心症	76／98	重度	投与中止	その他（外科的処置）、薬物治療、入院又は入院延長	関連なし	回復

MedDRA/J V.17.1
Source: 治験総括報告書（5.3.5.2-3）Table 14.3.2-1、Appendix 16.2.4-1

26.3.1.5　**重要な有害事象**

26.3.1.5.1　**中止に至った有害事象**

中止に至った有害事象の詳細は、5.3.5.2-3 の 10.4.3 項に示す。

中等度腎機能障害群では 4 名に中止に至った有害事象が発現した。内訳は、狭心症、傾眠、E 型肝炎、及び脊髄炎（各 1 名）であった。中止に至った有害事象はいずれも消失又は軽快した。傾眠のみが副作用と判定されたが、無処置で消失した。

重度腎機能障害群では中止に至った有害事象は認められなかった。

26.3.1.5.2　**治験実施計画書で定義した注目すべき有害事象**

治験実施計画書では、肝酵素上昇／肝機能障害並びに自殺企図及び自殺念慮を注目すべき有害事象と定義した。治験実施計画書で定義した注目すべき有害事象の詳細は、2.7.6-別添に示す。

治験実施計画書で定義した肝酵素上昇／肝機能障害の基準に 2 名が該当した。いずれも無処置で回復した。Hy's Law の基準に合致する被験者はいなかった。

治験実施計画書で定義した自殺企図及び自殺念慮の基準に該当する被験者はいなかった。

26.3.1.5.3　**統計解析計画書で定義した注目すべき有害事象**

統計解析計画書では、肝機能に関連する有害事象（MedDRA の high level group term［HLGT］で「肝および肝胆道系障害」及び「肝胆道系検査」、基本語で「肝移植」に分類される事象、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」で検索される事象）及び自殺関連事象（SMQ の「自殺／自傷」で検索される事象）を注目すべき有害事象と定義した。統計解析計画書で定義した注目すべき有害事象の詳細は、2.7.6-別添に示す。

重度腎機能障害群の 1 名に軽度の肝機能に関連する有害事象が認められた。本事象は無処置で消失し、治験薬と関連なしと判定された。

自殺関連事象は認められなかった。

26.3.1.5.4　**グループ化した特定の有害事象**

乱用の可能性、薬剤離脱、新生物、末梢性浮腫関連事象、浮動性めまい関連事象、傾眠関連事象、眼関連事象（視覚障害）、「転倒、事故、及び損傷」、心臓関連事象、及び中枢神経系関連事象を、グループ化した特定の有害事象と定義した。グループ化した特定の有害事象の発現状況を表 2.7.6.26-7 に示す。

中等度腎機能障害群で 2 名以上に認められたグループ化した特定の有害事象は、傾眠関連事象、浮動性めまい関連事象、及び末梢性浮腫関連事象であった。重度腎機能障害群では、末梢性浮腫関連事象及び「転倒、事故、及び損傷」が各 1 名に認められた。

表 2.7.6.26-7　グループ化した特定の有害事象の発現状況:
日本 DPNP/PHN 腎機能障害安全性試験

対象集団	中等度腎機能障害群	重度腎機能障害群	合計
評価被験者数	30	5	35
発現被験者数（%）	8（26.7）	2（40.0）	10（28.6）
有害事象のグループ	発現被験者数（%）		
浮動性めまい関連事象	2（6.7）	0	2（5.7）
傾眠関連事象	4（13.3）	0	4（11.4）
末梢性浮腫関連事象	2（6.7）	1（20.0）	3（8.6）
転倒、事故、及び損傷	1（3.3）	1（20.0）	2（5.7）
心臓関連事象	0	0	0
中枢神経系関連事象	0	0	0
眼関連事象（視覚障害）	0	0	0
乱用の可能性	1（3.3）	0	1（2.9）
薬剤離脱	0	0	0
新生物	0	0	0

Source: 治験総括報告書（5.3.5.2-3） Table 10.5

26.3.1.5.5　他の重要な有害事象

本試験では、めまい関連事象（浮動性めまい、体位性めまい、及び労作性めまい）、傾眠関連事象（傾眠、疲労、昏迷、及び過眠症）、浮腫関連事象（全身性浮腫、浮腫、末梢性浮腫、重力性浮腫、及び末梢腫脹）、及び体重増加（体重増加）を他の重要な有害事象と定義した。

他の重要な有害事象の発現状況を表 2.7.6.26-8 に示す。

他の重要な有害事象の発現率は、中等度腎機能障害群 20.0%（6/30）、重度腎機能障害群 20.0%（1/5）であった。

他の重要な有害事象が発現した7名のうち、5名に軽度、2名に中等度の事象が認められた。中等度の他の重要な有害事象は、中等度腎機能障害群の1名に発現した傾眠関連事象（傾眠）及び中等度腎機能障害群の1名に発現した浮腫関連事象（末梢性浮腫）であった。重度の他の重要な有害事象は認められなかった。

他の重要な有害事象のほとんどは、無処置で消失した。

表 2.7.6.26-8　他の重要な有害事象の発現状況: 日本 DPNP/PHN 腎機能障害安全性試験

対象集団	中等度腎機能障害群	重度腎機能障害群	合計
評価被験者数	30	5	35
発現被験者数（%）	6（20.0）	1（20.0）	7（20.0）
他の重要な有害事象の分類	発現被験者数（%）		
めまい関連事象	2（6.7）	0	2（5.7）
傾眠関連事象	4（13.3）	0	4（11.4）
浮腫関連事象	2（6.7）	1（20.0）	3（8.6）
体重増加	1（3.3）	0	1（2.9）

Source: 治験総括報告書（5.3.5.2-3） Table 14.3.2-25

26.3.2 臨床検査値

臨床検査値の平均値の推移に臨床的に有意な変化又は傾向は認められなかった。

有害事象として報告された臨床検査値の異常が中等度腎機能障害群の2名に認められた。1

名は中等度の血中クレアチンホスホキナーゼ増加が発現し、無処置で消失した。本事象は治験薬と関連なしと判定された。もう1名には軽度のC-反応性蛋白増加が発現し、無処置で消失した。本事象は副作用と判定された。

治験実施計画書で定義した注目すべき有害事象の「肝酵素上昇／肝機能障害」の基準である「ALT（GPT）又はAST（GOT）が基準値上限の5倍以上」に2名が該当した（26.3.1.5.2参照）。中等度腎機能障害群の1名に症状はなかった。本被験者には、軽度の有害事象としてE型肝炎が発現し、治験薬の投与を中止した後、他の処置なしで回復した。本事象は治験薬と関連なしと判定された。重度腎機能障害群の1名には食欲減退及び悪心が認められた。本被験者には、軽度の有害事象として肝障害が発現し、無処置で回復した。本事象は治験薬と関連なしと判定された。

上記以外には、臨床的に有意な臨床検査値の異常は認められなかった。

26.3.3 バイタルサイン

バイタルサイン（仰臥位脈拍数、仰臥位及び立位血圧）の平均値の推移に臨床的に有意な変化又は傾向は認められなかった。臨床的に有意なバイタルサインの異常は認められなかった。

26.3.4 心電図

心電図評価に臨床的に有意な変化又は傾向は認められなかった。臨床的に有意な心電図の異常は認められなかった。

26.3.5 身体所見

26.3.5.1 体重

第14週の体重の平均値は、中等度腎機能障害群、重度腎機能障害群ともにベースラインから増加した。体重のベースラインからの変化量の平均値（SD）は、中等度腎機能障害群1.64（1.117）kg、重度腎機能障害群1.43（1.559）kgであった。体重の平均値の推移に臨床的に有意な変化又は傾向は認められなかった。

26.3.5.2 浮腫の評価

ベースライン時に浮腫が認められず、投与終了／早期中止時に下肢に浮腫が認められた被験者は、中等度腎機能障害群の1名であった。認められた事象は中等度で、無処置で消失した。

ベースライン時に浮腫が認められず、投与終了／早期中止時に全身、腹部、顔面、又は眼窩周囲に浮腫が発現した被験者はいなかった。

26.3.6 Columbia-Suicide Severity Rating Scale（C-SSRS）

C-SSRSのいずれかの質問に対して「はい」と回答した被験者はいなかった。治験実施計

画書で定義した注目すべき有害事象の「自殺企図及び自殺念慮」の基準に該当した被験者はいなかった（26.3.1.5.2 参照）。

26.3.7 神経学的検査

神経学的検査所見に臨床的に有意な変化又は傾向は認められなかった。

26.3.8 眼科検査

ベースライン時に眼底検査所見が正常であり、投与終了／早期中止時に臨床的に有意な異常が認められた被験者はいなかった。

26.3.9 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 段階でスコアが上昇するほど症状が強い）から構成され、被験者自身が評価した。

第 14 週の各サブスケール（抑うつ及び不安）のスコアに、臨床的に有意なベースラインからの変化は認められなかった。

26.4 有効性の結果

26.4.1 平均疼痛スコア

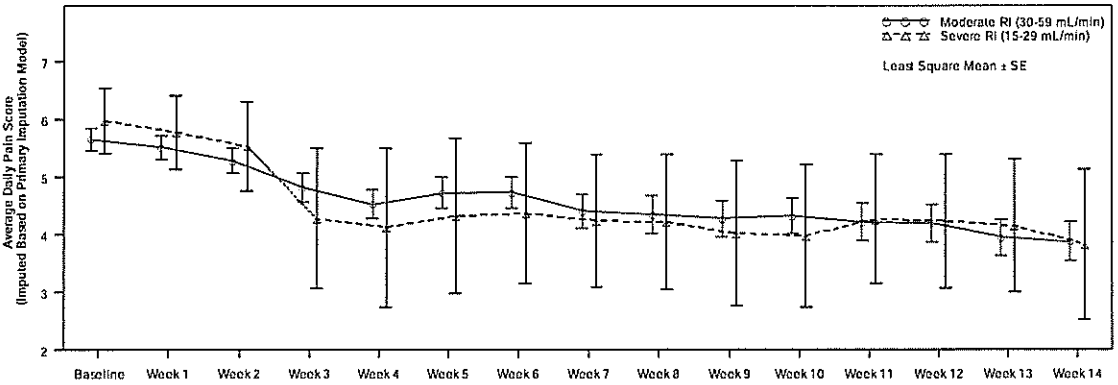
1 日 1 回起床後、朝の治験薬服薬前に、過去 24 時間を振り返って被験者自身が疼痛を評価し、11 段階（0 [痛みなし] から 10 [想像できる最悪の痛み]）の疼痛スコアから該当する疼痛スコアを選択し、電子患者日記に記録した。毎日測定された疼痛スコアの 1 週間の平均値を平均疼痛スコアとした。

平均疼痛スコア（補完後）の推移を図 2.7.6.26-1 に、平均疼痛スコアのベースライン値及び第 14 週のベースラインからの変化量（補完後）を表 2.7.6.26-9 に示す。

ベースラインでの平均疼痛スコアの算術平均値は、中等度腎機能障害群 5.65、重度腎機能障害群 5.97 であった。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（補完後）の最小二乗平均値（95% CI）は、中等度腎機能障害群−1.79（−2.45～−1.14）、重度腎機能障害群−2.07（−3.77～−0.36）であった。中等度腎機能障害群、重度腎機能障害群のいずれでも、第 14 週の平均疼痛スコアは、ベースラインから大きく低下した。

中等度腎機能障害群では 4 名が有害事象による中止のために、重度腎機能障害群では 1 名がその他の理由による中止のために平均疼痛スコアが欠測となった。なお、中止時期には特に傾向は認められなかった。

図 2.7.6.26-1　平均疼痛スコア（補完後）の推移: 日本 DPNP/PHN 腎機能障害安全性試験



ベースラインの平均疼痛スコアは、治験薬投与開始当日を含む前 7 日間の疼痛スコアの平均値とした。
Source: 治験総括報告書（5.3.5.2-3）Figure 8.1

表 2.7.6.26-9　平均疼痛スコアのベースライン値及び第 14 週のベースラインからの変化量（補完後）：日本 DPNP/PHN 腎機能障害安全性試験

	中等度腎機能障害群 (n = 30)	重度腎機能障害群 (n = 5)	合計 (n = 35)
ベースライン			
算術平均値（SD）	5.65（1.049）	5.97（1.275）	5.70（1.069）
第 14 週のベースラインからの変化量（補完後）			
MI 法による推定の最小二乗平均値[a]	−1.79	−2.07	−1.93
95% CI[a]	(−2.45, −1.14)	(−3.77, −0.36)	(−2.84, −1.01)

a: 週ごとの平均疼痛スコアの欠測値は、MNAR メカニズムを仮定した nonfuture dependence モデルに基づく MI 法を用いて補完された。MI モデルでは、年齢、性別、及び腎機能障害群を共変量とした。補完後データセットは、腎機能障害群、週、及び腎機能障害群と週の交互作用を固定効果、週を反復効果、ベースラインの平均疼痛スコアを共変量とした MMRM により解析され、Rubin の方法により結合された。MMRM では、分散・共分散構造として Unstructured を用いて Satterthwaite 法を用いて自由度を調整した。
Source: 治験総括報告書（5.3.5.2-3）Table 8.1

26.4.2 レスポンダー率

第 14 週の平均疼痛スコア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。

第 14 週の平均疼痛スコアのレスポンダー率（補完後）を表 2.7.6.26-10 に示す。第 14 週での平均疼痛スコアのベースラインからの低下に関するレスポンダーの累積分布を図 2.7.6.26-2 に示す。

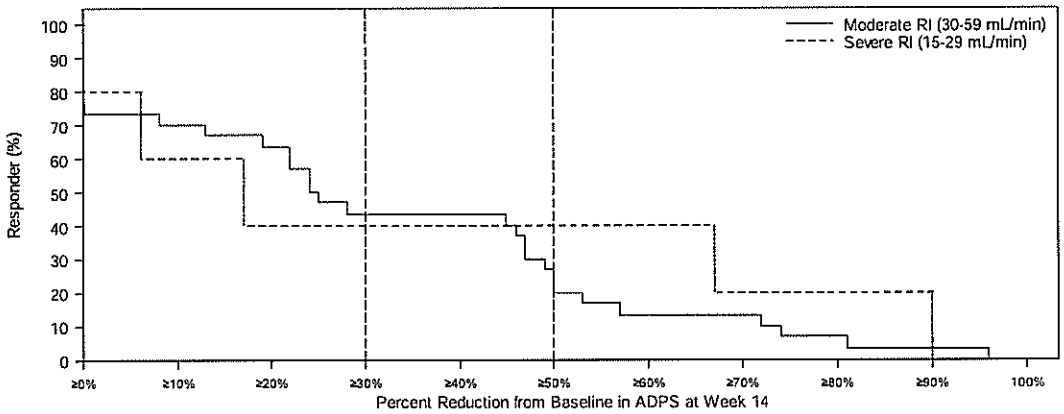
第 14 週の 30%レスポンダー率（補完後）は、中等度腎機能障害群 43.3%（13/30）、重度腎機能障害群 40.0%（2/5）であった。また、第 14 週の 50%レスポンダー率（補完後）は、中等度腎機能障害群 26.7%（8/30）、重度腎機能障害群 40.0%（2/5）であった。

表 2.7.6.26-10　第 14 週の 30%及び 50%レスポンダー率（補完後）：
日本 DPNP/PHN 腎機能障害安全性試験

	中等度腎機能障害群 (n = 30)	重度腎機能障害群 (n = 5)	合計 (n = 35)
30%レスポンダー率（補完後）			
被験者数（%）	13（43.3）	2（40.0）	15（42.9）
95% CI	(27.4, 60.8)	(11.8, 76.9)	(28.0, 59.1)
50%レスポンダー率（補完後）			
被験者数（%）	8（26.7）	2（40.0）	10（28.6）
95% CI	(14.2, 44.4)	(11.8, 76.9)	(16.3, 45.1)

試験完了被験者で第 14 週の平均疼痛スコアが欠測の場合、LOCF 法により補完した。試験中止被験者はノンレスポンダーとして扱った。95% CI は、Wilson のスコア法（連続補正なし）を用いて算出した。
レスポンダー率（%）= 100 ×（第 14 週の平均疼痛スコア − ベースラインの平均疼痛スコア）／ベースラインの平均疼痛スコア
ベースラインの平均疼痛スコアは、治験薬投与開始当日を含む前 7 日間の疼痛スコアの平均値とした。
Source: 治験総括報告書（5.3.5.2-3）Table 8.2

図 2.7.6.26-2　第 14 週での平均疼痛スコアのベースラインからの低下に関するレスポンダーの累積分布: 日本 DPNP/PHN 腎機能障害安全性試験



試験中止被験者又は第 14 週の平均疼痛スコアが欠測の場合はノンレスポンダー（ベースラインからの変化率 = 0）として扱った。
ベースラインの平均疼痛スコアは、治験薬投与開始当日を含む前 7 日間の疼痛スコアの平均値とした。
Source: 治験総括報告書（5.3.5.2-3）Figure 8.2

26.4.3 短縮版 McGill 疼痛質問票（SF-MPQ）

SF-MPQ は以下の 3 つのパート（値が大きいほど痛みが強い）から構成され、被験者自身が評価した。

- 15 の痛み表現語（11 項目の感覚表現語及び 4 項目の感情表現語について 0［全くない］から 3［強くある］の 4 段階で評価）。
- VAS（疼痛強度について 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［まったく痛みなし］から 5［耐え難い痛み］の 6 段階で評価）

SF-MPQ のベースライン値及び第 14 週のベースラインからの変化量（補完後）を表 2.7.6.26-11 に示す。

VAS では、第 14 週のベースラインからの変化量（補完後）の算術平均値（SD）は、中等度腎機能障害群−20.8（17.67）mm、重度腎機能障害群−26.0（22.77）mm であった。

総スコアでは、第 14 週のベースラインからの変化量（補完後）の算術平均値（SD）は、中等度腎機能障害群−6.1（5.39）、重度腎機能障害群−2.6（2.70）、感覚スコアでは、中等度腎機能障害群−5.1（4.37）、重度腎機能障害群−1.8（2.49）であり、主にこの感覚スコアの低下により総スコアが低下した。感覚スコアに、中等度腎機能障害群と重度腎機能障害群の間で大きな差は認められなかった。

表 2.7.6.26-11　SF-MPQ のベースライン値及び第 14 週のベースラインからの変化量（補完後）：日本 DPNP/PHN 腎機能障害安全性試験

	中等度腎機能障害群 (n = 30)	重度腎機能障害群 (n = 5)	合計 (n = 35)
感覚スコア			
ベースライン			
算術平均値	7.7	8.6	7.8
第 14 週のベースラインからの変化量（補完後）			
算術平均値（SD）	−5.1（4.37）	−1.8（2.49）	−4.6（4.29）
感情スコア			
ベースライン			
算術平均値	1.3	2.6	1.5
第 14 週のベースラインからの変化量（補完後）			
算術平均値（SD）	−1.0（1.64）	−0.8（0.45）	−1.0（1.52）
総スコア			
ベースライン			
算術平均値	9.0	11.2	9.3
第 14 週のベースラインからの変化量（補完後）			
算術平均値（SD）	−6.1（5.39）	−2.6（2.70）	−5.6（5.21）
VAS（mm）			
ベースライン			
算術平均値	59.1	62.8	59.6
第 14 週のベースラインからの変化量（補完後）			
算術平均値	−20.8（17.67）	−26.0（22.77）	−21.5（18.19）
現在の疼痛強度スコア			
ベースライン			
算術平均値	1.9	2.0	1.9
第 14 週のベースラインからの変化量（補完後）			
算術平均値（SD）	−0.8（0.76）	−0.2（0.84）	−0.7（0.79）

ベースライン値は、治験薬投与開始時までの最終の測定値と定義した。
第 14 週の値が欠測の場合、LOCF 法により補完した。
Source: 治験総括報告書（5.3.5.2-3）Table 8.3

26.4.4 患者の全般的な状態の変化（PGIC）

PGIC は 7 段階（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］）のスコアで、

投与終了（第 14 週）／早期中止時に、被験者自身が治験薬投与開始時（Visit 2）と比較して評価した。

第 14 週での PGIC（補完後）を表 2.7.6.26-12 に示す。

第 14 週（補完後）で「非常に改善した」又は「かなり改善した」を示した被験者の割合は、中等度腎機能障害群 36.7%（11/30）、重度腎機能障害群 20.0%（1/5）であった。

第 14 週（補完後）で「非常に改善した」、「かなり改善した」、又は「わずかに改善した」を示した被験者の割合は、中等度腎機能障害群 76.7%（23/30）、重度腎機能障害群 80.0%（4/5）であった。

表 2.7.6.26-12　第 14 週での PGIC（補完後）：日本 DPNP/PHN 腎機能障害安全性試験

	中等度腎機能障害群 (n = 30)	重度腎機能障害群 (n = 5)	合計 (n = 35)
「かなり改善した」以上の改善（スコア 2 以下）			
被験者数（%）[a]	11（36.7）	1（20.0）	12（34.3）
95% CI[a]	(21.9, 54.5)	(3.6, 62.4)	(20.8, 50.8)
「わずかに改善した」以上の改善（スコア 3 以下）			
被験者数（%）[a]	23（76.7）	4（80.0）	27（77.1）
95% CI[a]	(59.1, 88.2)	(37.6, 96.4)	(61.0, 87.9)

a: 第 14 週の PGIC スコアが欠測の場合、ノンレスポンダーとして扱った。95% CI は、Wilson のスコア法（連続補正なし）を用いて算出した。
Source: 治験総括報告書（5.3.5.2-3）Table 8.4

26.4.5 平均睡眠障害スコア

1 日 1 回起床後、朝の治験薬服薬前に、過去 24 時間を振り返って被験者自身が睡眠障害を評価し、11 段階（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］）の睡眠障害スコア（高いほど睡眠障害が重い）から該当する睡眠障害スコアを選択し、電子患者日記に記録した。毎日測定された睡眠障害スコアの 1 週間の平均値を平均睡眠障害スコアとした。

第 14 週の平均睡眠障害スコアのベースラインからの変化量（LOCF による補完後）の算術平均値（SD）は、中等度腎機能障害群−1.39（1.604）、重度腎機能障害群−0.49（0.733）であった。

26.5 薬物動態の結果

血漿中ミロガバリン濃度は第 1 週（漸増期）から第 4 週（固定用量期 2 週目）まで上昇し、その後ほとんど一定濃度で推移した。

26.6 結論

- 腎機能低下を有する糖尿病性末梢神経障害性疼痛患者及び帯状疱疹後神経痛患者に、ミロガバリン 7.5 mg を中等度腎機能障害の場合は 1 日 2 回、重度腎機能障害の場合は 1 日 1 回 14 週間（2 週間は漸増期）投与したときの安全性及び忍容性は良好であった。
- 中等度又は重度の腎機能低下を有する糖尿病性末梢神経障害性疼痛患者及び帯状疱疹

後神経痛患者にミロガバリンを投与したとき、第 14 週で患者の疼痛はベースラインから軽減した。

27. DS-5565 第 III 相試験—A randomized, double-blind, placebo- and active-controlled study of DS-5565 in subjects with pain associated with fibromyalgia（DS5565-A-E309）—

……資料番号 5.3.5.4-1

27.1 試験方法

表 2.7.6.27-1 に試験方法の概略を示す。

表 2.7.6.27-1　試験方法の概略: 欧米 FM P3_1 試験（1/5）

試験の目的	主要目的: • 線維筋痛症に伴う疼痛を有する患者にミロガバリン 15 mg を 1 日 1 又は 2 回投与したときの第 13 週の平均疼痛スコアのベースラインからの変化量をプラセボ群と比較する。 重要な副次目的: 1) 第 13 週の平均疼痛スコアのベースラインからの変化量をミロガバリンの投与群別にプレガバリン群と比較する。 2) 第 13 週の平均疼痛スコアがベースラインから 30%以上低下した被験者の割合（30%レスポンダー率）をミロガバリンの投与群別にプラセボ群と比較する。 3) 第 13 週の平均疼痛スコアがベースラインから 50%以上低下した被験者の割合（50%レスポンダー率）をミロガバリンの投与群別にプラセボ群と比較する。 4) 第 13 週の患者の全般的な状態の変化（patient global impression of change: PGIC）に対するミロガバリンの各投与量の効果をプラセボ群と比較して評価する。 5) 第 13 週の線維筋痛症質問票（Fibromyalgia Impact Questionnaire: FIQ）総スコアのベースラインからの変化量をミロガバリンの投与群別にプラセボ群と比較して評価する。 他の副次目的: 1) Multidimensional Fatigue Inventory（MFI-20）を用いて疲労に対するミロガバリンの各投与量の効果をプラセボ群と比較して評価する。 2) Hospital Anxiety and Depression Scale（HADS）を用いて抑うつ及び不安に対するミロガバリンの各投与量の効果をプラセボ群と比較して評価する。 3) 36-item short form health survey（SF-36）を用いて被験者の全般的な健康状態に対するミロガバリンの各投与量の効果をプラセボ群と比較して評価する。 4) EuroQoL Instrument 5 Dimensions（EQ-5D）を用いて生活の質（quality of life: QOL）に対するミロガバリンの各投与量の効果をプラセボ群と比較して評価する。 5) 平均睡眠障害スコア及び Medical Outcomes Study-Sleep Scale（MOS-Sleep Scale）を用いて疼痛関連の睡眠障害に対するミロガバリンの各投与量の効果をプラセボ群と比較して評価する。 6) Modified Brief Pain Inventory（Short Form）（BPI-SF）を用いて疼痛に対するミロガバリンの各投与量の効果をプラセボ群と比較して評価する。 7) 線維筋痛症に伴う疼痛に対するレスキュー薬の使用率を評価する。 8) 有害事象、臨床検査、身体所見、心電図、コロンビア自殺評価スケール（Columbia-Suicide Severity Rating Scale : C-SSRS）、及び Physician Withdrawal Checklist（PWC）の結果に基づいて、ミロガバリンの安全性及び忍容性を評価する。

表 2.7.6.27-1　試験方法の概略: 欧米 FM P3_1 試験（2/5）

試験の目的（つづき）	探索的目的: 1) 有効性のパラメータ（平均疼痛スコアを除く）をミロガバリンの投与群別にプレガバリン群と比較する。 2) 平均疼痛スコアがベースラインから 75%以上低下した被験者の割合（75%レスポンダー率）をミロガバリンの投与群別にプラセボ群と比較する。 3) 線維筋痛症及び治療に関連する医療資源の利用（health care resource utilization: HCRU）を評価する。 4) 疼痛スコア（平均疼痛スコア）と不安／抑うつ及び睡眠（HADS 及び MOS-Sleep Scale を用いる）の変化量との関連を評価する。 5) 母集団薬物動態（population pharmacokinetics: PPK）及び対象患者集団のミロガバリンの曝露-応答関係の可能性を評価する。 6) 漸減期の平均疼痛スコアにより測定するリバウンド効果の可能性を評価する。 7) アロディニアに対するミロガバリンの効果を評価する。
治験責任医師名 実施医療機関	[redacted]、[redacted]、他 157 施設
試験実施期間	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の登録日）～[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最終被験者の最終観察日）
選択基準・除外基準	1. 選択基準 1) 年齢が 18 歳以上の患者 2) 試験参加に対して文書同意が得られる患者 3) 被験者が記入する質問票をすべて回答できると治験責任医師又は治験分担医師に判断された患者 4) スクリーニング時に 1990 年の米国リウマチ学会（American College of Rheumatology: ACR）線維筋痛症分類基準（3 ヵ月以上の広範囲の疼痛及び 18 ヵ所の圧痛点のうち 11 ヵ所以上に疼痛を認める）に該当する患者。さらに、以下の 2010 年の ACR 線維筋痛症分類基準にも該当する患者。 • 広範囲疼痛指数（widespread pain index: WPI）が 7 以上あり、かつ症状重症度尺度（symptom severity scale: SSS）スコアが 5 以上あること、又は WPI が 3～6 であり、かつ SSS スコアが 9 以上であること • 臨床兆候が同じレベルで少なくとも 3 ヵ月間持続していること • 疼痛を説明できる他の疾患がないこと 5) 無作為化前の 7 日間の平均疼痛スコアが数値評価尺度（numerical rating scale: NRS）で 11 段階のうち 4 以上の患者（電子患者日記の疼痛スコアが無作為化前のベースライン期間の 7 日間のうち 4 日以上記載があること） 6) スクリーニングまでの 12 ヵ月以内又はスクリーニング時の眼底検査（瞳孔散大後）の診断又は走査型レーザー眼底検査の結果を有する患者 7) 妊娠可能な女性の場合、試験期間中及び試験終了 4 週間後まで適切な避妊法を用いることに同意した患者 2. 除外基準 1) スクリーニングまでの 12 ヵ月以内に、治験責任医師又は治験分担医師により試験参加又は安全性と忍容性の評価の妨げとなると判断された臨床的に重要で不安定な神経学的疾患、精神疾患、眼疾患、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（重度の低血圧、コントロール不良の不整脈、心筋梗塞等）、又は他の合併症を有する患者 2) 有効性又は安全性の評価の妨げとなる、通常の日常活動の開始又は重要な変更の予定がある患者もしくは併用薬又は薬物療法以外の疼痛療法の継続的な使用が必要な患者 3) 併用禁止薬を試験前に休薬できない患者

表 2.7.6.27-1　試験方法の概略: 欧米 FM P3_1 試験（3/5）

選択基準・除外基準（つづき）	4)	C-SSRS の回答内容もしくは治験責任医師又は治験分担医師の意見に基づき、自殺のリスクがあると認められた者
	5)	スクリーニング時に精神疾患簡易構造化面接法（Mini-international Neuropsychiatric Interview: MINI）（Version 6.0）により重度又はコントロール不良な大うつ病又は不安障害を合併していると評価された患者。ただし軽度から中等度の大うつ病又は不安障害を有する患者は、治験責任医師又は治験分担医師が臨床的に安定しており試験参加に適していると判断した場合、登録可とした。
	6)	これまでに双極性障害又は精神障害と診断された患者
	7)	治験責任医師又は治験分担医師により線維筋痛症に伴う疼痛の評価又は自己評価の妨げとなる他の状態（糖尿病性末梢神経障害性疼痛又は帯状疱疹後神経痛等）による疼痛を有すると判断された患者
	8)	広範囲の炎症性筋骨格障害（関節リウマチ、ループス等）又は線維筋痛症以外の広範囲のリウマチ性疾患による疼痛を有する患者
	9)	過去 1 年以内に処方薬、不法薬物、又はアルコールの乱用歴又は依存歴のある患者
	10)	過去 5 年以内に、基底細胞癌以外の悪性腫瘍の既往歴を有する患者
	11)	未治療の睡眠時無呼吸と診断された患者又は過去 3 ヵ月以内に治療を開始した睡眠時無呼吸を有する患者
	12)	$\alpha_2\delta$ リガンド又は治験薬の他の成分に対し過敏症を有する患者 注: ミロガバリンに対する過敏症が認められない限り、過去にミロガバリンを投与した患者は登録可とした。
	13)	妊娠中又は授乳中、もしくは試験期間中に妊娠を希望する患者
	14)	過去 30 日以内に他の医療機器又は治験薬の試験に参加していた患者もしくは現在参加している患者、あるいは他の治験薬を投与している患者
	15)	実施医療機関の被雇用者又はその家族、もしくは治験依頼者又は本試験の業務を行う委託機関の被雇用者の家族（家族とは血縁関係又は法律上認められた、配偶者、親、子、又は兄弟）
	16)	試験手順に従わない可能性のある者（非協力的な態度、規定の来院ができない等）もしくは治験責任医師又は治験分担医師により試験を完了しない可能性があると考えられる患者
	17)	スクリーニング時に検査（心電図等）結果又は臨床検査値が治験責任医師又は治験分担医師により臨床的に重要と判断された者。特に下記に該当する者 • 中央検査機関での検査値により Cockcroft-Gault 式を用いて算出したクレアチニンクリアランスが 60 mL/min 未満、BUN が基準値上限の 1.5 倍を超える、血清クレアチニンが 1.6 mg/dL（141.4 μmol/L）を超える腎機能異常の患者 • AST（GOT）又は ALT（GPT）が基準値上限の 2 倍を超える、ALP が基準値上限の 1.5 倍を超える、総ビリルビンが基準値上限の 1.2 倍を超える肝機能異常の患者。総ビリルビンが基準値上限の 1.2 倍を超える患者は、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登録可とした。 • CK（CPK）が基準値上限の 3 倍を超える患者
試験デザイン	多施設共同、プラセボ及び実薬対照、無作為化、二重盲検、ダブルダミー試験	

表 2.7.6.27-1　試験方法の概略: 欧米 FM P3_1 試験（4/5）

被験者数		プラセボ群	プレガバリン群	ミロガバリン	
				15 mg × 1／日群	15 mg × 2／日群
	無作為化した被験者	323	323	324	323
	完了被験者*	256	236	242	224
	中止被験者*	67	87	82	99
	有害事象	20	40	32	49
	同意撤回	27	29	30	34
	効果不十分	13	11	8	5
	実施計画書不遵守	5	4	8	6
	その他	2	2	4	4
	不明	0	1	0	1
	解析対象被験者				
	安全性	318	318	320	320
	mITT	318	317	319	319
	PPS	245	235	235	227
	薬物動態	–	–	285	273
	–: 該当せず、mITT: modified intent-to-treat、PPS: 治験実施計画書に適合した集団（per protocol set）				
	*: 二重盲検期を完了又は中止した被験者数とした。				
治験薬	ミロガバリン 15 mg 錠（ロット番号 D5565F1H12T04、D5565F1H12T07、D5565F1H13T03、D5565F1H14T06） ミロガバリン 15 mg 錠に対応するプラセボ錠（ロット番号 D5565F1H12T01、D5565F1H12T02、D5565F1H12T03、D5565F1H13T05、D5565F1H13T06、D5565F1H13T07） プレガバリン 75 mg カプセル（ロット番号 H40439D、H83744D、H18047D、J26611、J14037、L33600、M60080、N49099） プレガバリン 150 mg カプセル（ロット番号 H37514D、H29561D、H55457D、H83860D、H90375D、L28998、M07924） プレガバリン製剤に対応するプラセボカプセル（ロット番号 P113047-0009E001、P113047-0057E001、P113047-0057E002、P113047-0097E001、P113047-0142E001、P113047-0174E001、P113047-0195E001）				
用法・用量 投与期間	二重盲検期: 漸増期 1 週間及び固定用量期 12 週間とした。下記の投与群に被験者を 1:1:1:1 の比率で無作為に割り付けた。ダブルダミーでミロガバリン錠又はプラセボ錠 1 錠とプレガバリンカプセル又はプラセボカプセル 1 カプセルを、朝及び就寝前に投与した。 • ミロガバリン 15 mg × 1／日群: ミロガバリン 15 mg を 1 日 1 回就寝前に 13 週間投与 • ミロガバリン 15 mg × 2／日群: 最初の 1 週間はミロガバリン 15 mg を 1 日 1 回就寝前に投与し、その後 15 mg を 1 日 2 回（朝及び就寝前）12 週間投与 • プレガバリン群: 最初の 1 週間はプレガバリン 75 mg を 1 日 2 回（朝及び就寝前）投与し、その後プレガバリン 150 mg を 1 日 2 回（朝及び就寝前）12 週間投与 • プラセボ群: プラセボを 1 日 2 回（朝及び就寝前）13 週間投与 13 週間の投与後に漸減期を 1 週間設けた。 漸減期には、プレガバリン群ではプレガバリンを減量し、他の群ではプラセボを投与した。				

表 2.7.6.27-1　試験方法の概略: 欧米 FM P3_1 試験（5/5）

評価項目	1)　有効性 i) 主要評価項目: • ミロガバリンの各投与群の第 13 週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差 ii) 重要な副次評価項目: • ミロガバリンの各投与群の第 13 週の平均疼痛スコアのベースラインからの変化量のプレガバリン群との差 • 30%レスポンダー率（以下、断りのない限り、第 13 週のミロガバリンの各投与群とプラセボ群との差とした） • 50%レスポンダー率 • PGIC に対する効果 • FIQ 総スコアのベースラインからの変化量 iii) 他の副次評価項目: • MFI-20 パラメータのベースラインからの変化量 • HADS のベースラインからの変化量 • SF-36 パラメータのベースラインからの変化量 • EQ-5D パラメータのベースラインからの変化量 • MOS-Sleep Scale 及び平均睡眠障害スコアのベースラインからの変化量 • Modified BPI-SF パラメータのベースラインからの変化量 • レスキュー薬の使用率（レスキュー薬を使用した日数を試験総日数で除した割合） iv) 探索的評価項目: • 有効性のパラメータ（平均疼痛スコアを除く）のプレガバリン群との差 • 75%レスポンダー率 • 線維筋痛症及び治療に関連する HCRU • 平均疼痛スコアと不安／抑うつ及び睡眠（HADS 及び MOS-Sleep Scale を用いる）の変化量との関連性 • PPK 及び曝露-応答関係パラメータ • 漸減期の平均疼痛スコアにより測定するリバウンド効果 • アロディニアの変化量 2)　安全性 • 有害事象、臨床検査、身体所見、心電図、C-SSRS、及び PWC
評価スケジュール	表 2.7.6.27-2 参照
統計解析手法	有効性の主解析: mITT 解析対象集団を対象とした。 週ごとの平均疼痛データの欠測値は多重代入（multiple imputation: MI）法を用いて補完した。補完した第 13 週の平均疼痛スコアのデータを主解析に用いた。主解析では、missing not at random（MNAR）メカニズムの仮定の下、シフトパラメータを伴う pattern mixture 法を用いた nonfuture dependence モデルに基づき欠測値を補完した。Pattern mixture model（PMM）では、中止理由が有害事象、効果不十分、その他によってそれぞれ 1.0、1.0、0.5 のシフトパラメータを設定した。 有効性の主解析の多重比較では、graphical approach 法により、ミロガバリンの 2 用量とプラセボの比較のファミリーワイズエラー（第一種の過誤）を調整した。有意水準を 0.05 とし、有意であった場合、ミロガバリンの 2 用量とプレガバリンの比較を行うこととした。 主解析の感度分析: • PPS を対象とした解析 • 異なるシフトパラメータ（1.0, 1.0, 1.0）及び（0.75, 1.0, 0.5）に基づく上記解析 • プラセボ MI 法 • Baseline observation carried forward（BOCF）法で補完した共分散分析

表 2.7.6.27-2　評価スケジュール: 欧米 FM P3_1 試験

試験期	スクリーニング／ベースライン[a]			無作為化	二重盲検期						投与終了／早期中止時[b]	漸減期[c]		後観察[d]	
Visit	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
電話連絡	—	X	—	—	—	—	—	—	—	—	—	X	—	—	X
Week	−3	−2	−1	0	1	3	5	7	9	11	13	13.5	14	15	18
許容範囲（日）	—	—	—	—	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±1	±3	±3	±7
同意取得	X														
選択／除外基準	X			X											
被験者背景	X														
既往歴／手術歴	X														
WPI/SSS スコア	X														
MINI	X														
併用薬の休薬指示		X													
有害事象		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
前治療薬／併用薬	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
バイタルサイン	X			X	X	X	X	X	X	X	X		X	X	
身長	X														
体重	X			X	X	X	X	X	X	X	X		X	X	
患者日記の配布			X												
患者日記の確認				X	X	X	X	X	X	X	X		X		
身体所見[e]	X[e]			X	X	X	X	X	X	X	X				
眼底検査[e]	X							X			X				
アロディニア				X							X				
C-SSRS	X			X	X	X	X	X	X	X	X		X	X	
12 誘導心電図	X										X				
臨床検査	X			X	X	X	X	X	X	X	X		X		
妊娠検査[f]	X			X	X	X	X	X	X	X	X		X	X[f]	
薬物動態用検体採取[g]						X		X		X					
PWC												X		X	
服薬遵守の確認					X	X	X	X	X	X	X		X		
IWRS への連絡	X			X	X	X	X	X	X	X	X		X		
治験薬の交付				X	X	X	X	X	X	X	X				
疼痛スコア[h]			←	—	—	—	—	—	—	—	—	—	→		
睡眠障害スコア[h]			←	—	—	—	—	—	—	—	—	—	→		
鎮痛薬の記録確認				X	X	X	X	X	X	X	X		X		
FIQ				X							X				
PGIC											X				
MFI-20				X							X				
HADS				X							X				
MOS-Sleep Scale				X							X				
SF-36 及び EQ-5D				X							X				
Modified BPI-SF				X							X				
HCRU				X	X	X	X	X	X	X	X				

IWRS: 双方向ウェブ応答システム（interactive web response system）

a: スクリーニング期は、初回来院（Visit 1）、電話連絡（Visit 2）、及びベースライン期開始時来院（Visit 3）とし、Visit 3 に疼痛スコア及び睡眠障害スコアを記録する電子患者日記を配布した。

b: 第 13 週の投与終了時来院（Visit 11）より前に中止した被験者は漸減期及び後観察期来院（Visit 12〜15、第 13.5〜18 週）を実施することとした。

c: 漸減期は、Visit 11 の 3 日後の電話連絡（Visit 12）及び Visit 11 の 1 週間後の漸減期終了時来院（Visit 13）とした。

d: 後観察期は、Visit 13 の 1 週間後の来院（Visit 14）及び Visit 13 の 4 週間後の電話連絡（Visit 15）とした。長期投与試験（欧米 FM 長期安全性試験［5.3.5.4-4］）に登録しなかった被験者のみ、後観察期の来院を実施した。長期投与試験に登録した被験者は本試験の Visit 13（第 14 週）と同日に長期投与試験の Visit 1 を実施した。

e: 詳細な身体所見を Visit 1 及び Visit 11 に実施した。簡易身体所見を Visit 4〜10 に実施した。Visit 1 と Visit 11 に瞳孔散大下、眼底検査又は走査型レーザー眼底検査を実施した。Visit 8 は瞳孔散大させずに眼底検査又は走査型レーザー眼底検査を実施した。

f: スクリーニング時の血清妊娠検査の結果、陰性であった女性を登録し、Visit 13 までのすべての来院時に血清妊娠検査を実施した。Visit 14 に、すべての妊娠可能な女性に尿妊娠検査を実施した。

g: 薬物動態用検体は、朝の治験薬投与前及び投与 1 時間後（± 0.5 時間）に採取した。

h: Visit 3〜13（第 14 週）に被験者は疼痛スコア及び睡眠障害スコアを患者日記に毎日記録した。

27.1.1 被験者数の設定根拠

第13週の平均疼痛スコアのベースラインからの変化量をミロガバリン群とプラセボ群で比較した場合に、0.8以上の差を90%以上の検出力で検出可能な被験者数を算出した。検出力は、多重比較（ミロガバリン高用量及び低用量とプラセボとの比較）をBonferroni-Holm法で調整し、有意水準を両側0.025、すべての投与群で平均疼痛スコアのベースラインからの変化量のSDを2.7と仮定した場合の*t*検定に基づいて算出した。また、無作為化された被験者のうち5%の被験者は一度も治験薬が投与されず、mITT解析対象集団に含まれないことを想定し、約1200名（各投与群300名）を無作為に割り付けることとした。

27.1.2 用法・用量の設定根拠

米国DPNP P2試験（5.3.5.1-4）の結果をもとに、投与量の最適化モデルとシミュレーションにより用法・用量を選択した。糖尿病性末梢神経障害性疼痛患者を対象とした米国DPNP P2試験では、15 mg 1日1又は2回の投与で有効性が認められたことから、線維筋痛症患者での有効性を確認するために、これらの投与量を選択した。

米国DPNP P2試験では、15 mg 1日2回の投与量は、15 mg 1日1回の投与量と比較して、有効性が同等か数値的に良好であり、15 mg 1日1回の投与量が最小有効用量であると考えられた。投与終了時（第5週）の平均疼痛スコアのベースラインからの変化量は、プラセボ群と比較して、ミロガバリンの各投与群（特に高用量）で低下の程度が大きく、プラセボ群に対し、15 mg × 1／日群、10 mg × 2／日群、及び15 mg × 2／日群で統計学的に有意な差が認められた（$P < 0.05$）。

15 mg 1日1及び2回の投与量の安全性プロファイルは、同クラスの$\alpha_2\delta$リガンド薬剤と同様であり、有害事象は概して軽度から中等度であった。15 mg × 2／日群（1日投与量30 mg）では、副作用のリスクを軽減するため、15 mgを1日1回1週間投与後に15 mg 1日2回に漸増し12週間投与することとした。軽度の腎機能障害被験者（クレアチニンクリアランスが50～80 mL/min/1.73m^2）では、AUC（1.4倍）及びCmax（24%）の上昇はわずかであったことから、軽度の腎機能障害被験者で投与量の調整は行わないこととした。

米国DPNP P2試験のデータを投与量の最適化モデルに導入した。有効性の評価項目は週ごとの平均疼痛スコアとし、連続なbounded outcome score法を用いた。安全性の評価項目を浮動性めまい及び傾眠とし、モデルに組み込んだ。有害事象発現条件下で、初回有害事象発現までの時間及び有害事象の重症度をモデル（ハザードモデル）に導入した。これらの評価項目は独立してモデルに適合した。このモデルでは、ミロガバリン群で平均疼痛スコアの変化量がプラセボ群より1以上低いスコアとなるには、20 mg／日を超える投与量が必要と予測された。このモデルでは、30 mg／日（15 mg 1日2回）投与にて平均疼痛スコアで−1の真の差を得られる可能性は、0.501（約50%）と予測された。15 mg × 1／日群は、安全性上の利点（浮動性めまい等の有害事象のリスクが低い）を考慮して設定した。

日亜DPNP P2試験（5.3.5.1-1）では、有効性の主要評価項目である投与終了時（第7週）の平均疼痛スコアのベースラインからの平均変化量は、プラセボ群に対し、ミロガバリンの

各投与群（5 mg、10 mg、及び 15 mg 1 日 2 回）で統計学的に有意な差は認められなかったが、平均疼痛スコアの 30%及び 50%レスポンダー率は、ミロガバリン群で高い傾向が認められた。有害事象の発現率は、用量依存的に高くなる傾向を示したが、安全性に大きな問題は認められなかった。

以上から、本試験ではミロガバリン 15 mg を 1 日 1 又は 2 回投与することとした。

27.2 被験者背景

無作為化対象集団の被験者背景を表 2.7.6.27-3 に示す。

全体の年齢の平均値（SD）は 49.5（11.49）歳であった。男女の割合は、男性が 9.7%、女性が 90.3%であった。人種の割合は、白人が全体の 90.0%を占め、その他はほとんどが黒人又はアフリカ系アメリカ人（8.4%）であった。民族の割合は、ヒスパニック系又はラテン系が 10.6%、非ヒスパニック系又は非ラテン系が 44.4%、不明が 45.0%であった。被験者背景に投与群間で大きな違いは認められなかった。

無作為化対象集団、安全性解析対象集団、mITT 解析対象集団、PPS、及び薬物動態解析対象集団の間で、被験者背景に大きな違いは認められなかった。

表 2.7.6.27-3　被験者背景（無作為化対象集団）：欧米 FM P3_1 試験

項目（単位）		プラセボ群 (n = 323)	プレガバリン群 (n = 323)	ミロガバリン 15 mg ×1／日群 (n = 324)	ミロガバリン 15 mg ×2／日群 (n = 323)	ミロガバリン 合計 (n = 647)	合計 (n = 1293)
年齢（歳）	平均値（SD）	48.6 (11.76)	49.5 (11.53)	50.3 (10.88)	49.5 (11.77)	49.9 (11.33)	49.5 (11.49)
性別	男性	24 (7.4)	31 (9.6)	38 (11.7)	32 (9.9)	70 (10.8)	125 (9.7)
	女性	299 (92.6)	292 (90.4)	286 (88.3)	291 (90.1)	577 (89.2)	1168 (90.3)
身長（cm）	平均値（SD）	164.9 (7.62)	165.1 (8.01)	164.4 (8.61)	165.4 (8.27)	164.9 (8.45)	164.9 (8.13)
体重（kg）	平均値（SD）	83.48 (19.069)	84.64 (20.581)	82.83 (19.596)	85.08 (22.104)	83.95 (20.902)	84.00 (20.368)
民族	ヒスパニック系又はラテン系	27 (8.4)	33 (10.2)	46 (14.2)	31 (9.6)	77 (11.9)	137 (10.6)
	非ヒスパニック系又は非ラテン系	154 (47.7)	141 (43.7)	135 (41.7)	144 (44.6)	279 (43.1)	574 (44.4)
	不明	142 (44.0)	149 (46.1)	143 (44.1)	148 (45.8)	291 (45.0)	582 (45.0)
人種	白人	286 (88.5)	292 (90.4)	292 (90.1)	294 (91.0)	586 (90.6)	1164 (90.0)
	黒人又はアフリカ系アメリカ人	31 (9.6)	27 (8.4)	25 (7.7)	26 (8.0)	51 (7.9)	109 (8.4)
	アジア人	3 (0.9)	2 (0.6)	2 (0.6)	2 (0.6)	4 (0.6)	9 (0.7)
	アメリカインディアン又はアラスカ先住民	3 (0.9)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)	6 (0.5)
	ハワイ人又は他の太平洋諸島人	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	1 (0.1)
	その他	0	1 (0.3)	3 (0.9)	0	3 (0.5)	4 (0.3)
ベースラインの平均疼痛スコア	平均値（SD）	7.20 (1.298)	7.00 (1.321)	7.13 (1.376)	7.19 (1.291)	7.16 (1.333)	7.13 (1.323)
線維筋痛症罹病期間（年）	平均値（SD）	6.58 (7.582)	6.01 (7.137)	5.62 (6.831)	6.80 (7.794)	6.21 (7.346)	6.25 (7.352)
ベースラインの HADS 不安スコア	不安障害なし（0～7）	134 (41.5)	157 (48.6)	157 (48.5)	149 (46.1)	306 (47.3)	597 (46.2)
	境界域（8～10）	89 (27.6)	85 (26.3)	79 (24.4)	81 (25.1)	160 (24.7)	334 (25.8)
	不安障害あり（≥11）	92 (28.5)	76 (23.5)	81 (25.0)	89 (27.6)	170 (26.3)	338 (26.1)
	欠測	8 (2.5)	5 (1.5)	7 (2.2)	4 (1.2)	11 (1.7)	24 (1.9)
ベースラインの HADS 抑うつスコア	抑うつ性障害なし（0～7）	168 (52.0)	167 (51.7)	166 (51.2)	168 (52.0)	334 (51.6)	669 (51.7)
	境界域（8～10）	70 (21.7)	76 (23.5)	71 (21.9)	83 (25.7)	154 (23.8)	300 (23.2)
	抑うつ性障害あり（≥11）	77 (23.8)	75 (23.2)	80 (24.7)	68 (21.1)	148 (22.9)	300 (23.2)
	欠測	8 (2.5)	5 (1.5)	7 (2.2)	4 (1.2)	11 (1.7)	24 (1.9)
精神障害又はうつ病の既往歴	あり	130 (40.2)	116 (35.9)	117 (36.1)	128 (39.6)	245 (37.9)	491 (38.0)
	なし	193 (59.8)	207 (64.1)	207 (63.9)	195 (60.4)	402 (62.1)	802 (62.0)

平均値（SD）又は該当被験者数（%）
割合は、各投与群に割り付けられた被験者数に基づき算出した。ベースラインのスコアは、無作為化時（初回投与前）に収集したデータに基づき算出した。無作為化時にデータが収集されなかった場合は、スクリーニング時の値とした。線維筋痛症の罹病期間（年）は、（同意取得日－線維筋痛症の診断日）／365.25 で算出した。
Source: 治験総括報告書（5.3.5.4-1）Table 7.2、Table 14.1.3.1.1

27.3 有効性の結果

27.3.1 主要評価項目: 平均疼痛スコア

1日1回起床後、朝の治験薬服薬前に、過去24時間を振り返って被験者自身が疼痛を評価し、11段階（0［痛みなし］から10［想像できる最悪の痛み］）の疼痛スコアから該当する疼痛スコア（最悪値）を選択し、電子患者日記に記録した。毎日測定された疼痛スコアの1週間の平均値を平均疼痛スコアとした。

27.3.1.1 主解析

主解析はmITT解析対象集団を対象とした。

第13週の最悪値での平均疼痛スコアのベースラインからの変化量（補完後）の最小二乗平均値のプラセボ群との差（95% CI）は、ミロガバリン15 mg × 1／日群−0.31（−0.67〜0.05）、15 mg × 2／日群−0.28（−0.64〜0.09）であり、ミロガバリンのいずれの投与群でも統計学的に有意な差は認められなかった（それぞれ $P = 0.094$ 及び $P = 0.139$）。

27.3.1.2 感度分析

主解析の感度分析として、解析対象集団をPPSとした解析、異なるシフトパラメータを用いたMNARモデルによる解析、プラセボMI法を用いた解析、及び欠測値をBOCF法で補完した共分散分析を実施した結果、主解析と同様であり、結果の頑健性が示された。

27.4 安全性の結果

27.4.1 有害事象・副作用の分析

27.4.1.1 有害事象発現状況

27.4.1.1.1 有害事象発現率

いずれかの投与群で発現率が5%以上の有害事象の発現状況を表 2.7.6.27-4 に示す。

有害事象の発現率は、プラセボ群65.7%（209/318）、ミロガバリン15 mg × 1／日群71.6%（229/320）、15 mg × 2／日群78.4%（251/320）、プレガバリン群77.7%（247/318）であった。

ミロガバリンのいずれかの投与群で発現率が10%以上の有害事象は、浮動性めまい、頭痛、傾眠、悪心、疲労、及び体重増加であり、いずれも15 mg × 1／日群に比べて15 mg × 2／日群で発現率がやや高かった。

表 2.7.6.27-4　有害事象発現状況（いずれかの投与群で発現率 5%以上）：
欧米 FM P3_1 試験

対象集団		プラセボ群	プレガバリン群	ミロガバリン	
				15 mg × 1／日群	15 mg × 2／日群
評価被験者数		318	318	320	320
発現被験者数（%）		209（65.7）	247（77.7）	229（71.6）	251（78.4）
器官別大分類	基本語	発現被験者数（%）			
神経系障害	浮動性めまい	20（6.3）	65（20.4）	53（16.6）	71（22.2）
	頭痛	36（11.3）	48（15.1）	45（14.1）	55（17.2）
	傾眠	7（2.2）	37（11.6）	25（7.8）	39（12.2）
胃腸障害	悪心	19（6.0）	27（8.5）	27（8.4）	36（11.3）
	口内乾燥	5（1.6）	21（6.6）	15（4.7）	18（5.6）
	下痢	14（4.4）	10（3.1）	10（3.1）	16（5.0）
感染症および寄生虫症	鼻咽頭炎	24（7.5）	21（6.6）	22（6.9）	21（6.6）
一般・全身障害および投与部位の状態	疲労	10（3.1）	23（7.2）	23（7.2）	36（11.3）
	末梢性浮腫	11（3.5）	19（6.0）	14（4.4）	11（3.4）
精神障害	不眠症	7（2.2）	13（4.1）	16（5.0）	22（6.9）
臨床検査	体重増加	16（5.0）	36（11.3）	21（6.6）	36（11.3）

同一被験者に同一事象が複数回発現した場合は、1 回とカウントした。割合は安全性解析対象集団の各投与群の被験者数に基づき算出した。二重盲検期の治験薬投与開始後から二重盲検期の最終投与 4 週間後までに新たに発現した事象又は二重盲検期の治験薬投与開始後に悪化した事象を集計した。
MedDRA/J V.17.1
Source: 治験総括報告書（5.3.5.4-1）Table 10.3

27.4.1.1.2　重症度別の有害事象発現率

ほとんどの有害事象は、軽度又は中等度であった。重度の有害事象の発現率は、プラセボ群 7.9%(25/318)、ミロガバリン 15 mg × 1／日群 5.3%(17/320)、15 mg × 2／日群 10.9%(35/320)、プレガバリン群 5.3%（17/318）であった。ミロガバリン群全体で 3 名以上に認められた重度の有害事象は、浮動性めまい、頭痛、傾眠、悪心、及び不眠症であった。

27.4.1.2　副作用発現状況

27.4.1.2.1　副作用発現率

いずれかの投与群で発現率が 5%以上の副作用の発現状況を表 2.7.6.27-5 に示す。

副作用の発現率は、プラセボ群 32.4%（103/318）、ミロガバリン 15 mg × 1／日群 45.3%（145/320）、15 mg × 2／日群 56.6%（181/320）、プレガバリン群 56.9%（181/318）であった。

ミロガバリンのいずれかの投与群で発現率が 10%以上の副作用は、浮動性めまい及び傾眠であった。ミロガバリンのいずれかの投与群で発現率が 5%以上の副作用のうち、15 mg × 1／日群に比べて 15 mg × 2／日群で発現率が 2 倍近くに上昇した事象はなかった。

表 2.7.6.27-5　副作用発現状況（いずれかの投与群で発現率 5%以上）：欧米 FM P3_1 試験

対象集団		プラセボ群	プレガバリン群	ミロガバリン	
				15 mg × 1／日群	15 mg × 2／日群
評価被験者数		318	318	320	320
発現被験者数（%）		103（32.4）	181（56.9）	145（45.3）	181（56.6）
器官別大分類	基本語	発現被験者数（%）			
神経系障害	浮動性めまい	12（3.8）	59（18.6）	48（15.0）	63（19.7）
	傾眠	6（1.9）	34（10.7）	24（7.5）	37（11.6）
	頭痛	16（5.0）	20（6.3）	19（5.9）	27（8.4）
胃腸障害	悪心	8（2.5）	20（6.3）	19（5.9）	27（8.4）
	口内乾燥	5（1.6）	17（5.3）	14（4.4）	16（5.0）
一般・全身障害および投与部位の状態	疲労	6（1.9）	20（6.3）	19（5.9）	28（8.8）
臨床検査	体重増加	14（4.4）	35（11.0）	18（5.6）	30（9.4）

同一被験者に同一事象が複数回発現した場合は、1 回とカウントした。割合は安全性解析対象集団の各投与群の被験者数に基づき算出した。二重盲検期の治験薬投与開始後から二重盲検期の最終投与 4 週間後までに新たに発現した事象又は二重盲検期の治験薬投与開始後に悪化した事象を集計した。
MedDRA/J V.17.1
Source: 治験総括報告書（5.3.5.4-1）Table 10.4

27.4.1.3　死亡

死亡は認められなかった。

27.4.1.4　重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現状況を表 2.7.6.27-6 に示す。重篤な有害事象の詳細は、5.3.5.4-1 の 14.3.3 項に示す。

重篤な有害事象の発現率は、プラセボ群 3.5%（11/318）、ミロガバリン 15 mg × 1／日群 1.6%（5/320）、15 mg × 2／日群 2.5%（8/320）、プレガバリン群 0.6%（2/318）であった。重篤な有害事象で副作用と判定された事象は、プラセボ群の自殺念慮（1 名）、ミロガバリン 15 mg × 1／日群の大腸炎（1 名）、15 mg × 2／日群の自殺企図及び離脱症候群（各 1 名）、プレガバリン群の離脱症候群（1 名）であった。

表 2.7.6.27-6　重篤な有害事象の発現状況: 欧米 FM P3_1 試験

対象集団		プラセボ群	プレガバリン群	ミロガバリン	
				15 mg × 1／日群	15 mg × 2／日群
評価被験者数		318	318	320	320
発現被験者数（%）		11（3.5）	2（0.6）	5（1.6）	8（2.5）
器官別大分類	基本語	発現被験者数（%）			
感染症および寄生虫症	虫垂炎	0	0	0	1（0.3）
	気管支炎	0	0	1（0.3）	0
	感染性大腸炎	0	0	0	1（0.3）
	ブドウ球菌感染	0	0	1（0.3）	0
	蜂巣炎	1（0.3）	0	0	0
	胃腸炎	1（0.3）	0	0	0
	敗血症	1（0.3）	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	非心臓性胸痛	0	0	0	2（0.6）
	カテーテル留置部位出血	0	0	1（0.3）	0
	発熱	1（0.3）	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	背部障害	0	0	0	1（0.3）
	背部痛	0	0	0	1（0.3）
	変形性脊椎症	1（0.3）	0	0	0
精神障害	自殺企図	0	0	0	1（0.3）
	離脱症候群	0	1（0.3）	0	1（0.3）
	自殺念慮	1（0.3）	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	喘息	1（0.3）	0	1（0.3）	0
	慢性閉塞性肺疾患	0	0	1（0.3）	0
	気管支痙攣	1（0.3）	0	0	0
胃腸障害	大腸炎	0	0	1（0.3）	0
	唾液腺結石	1（0.3）	0	0	0
心臓障害	狭心症	1（0.3）	0	0	0
臨床検査	トランスアミナーゼ上昇	1（0.3）	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）	B 細胞性リンパ腫	0	1（0.3）	0	0
腎および尿路障害	尿管結石	1（0.3）	0	0	0
生殖系および乳房障害	閉経後出血	0	1（0.3）	0	0

同一被験者に同一事象が複数回発現した場合は、1 回とカウントした。割合は安全性解析対象集団の各投与群の被験者数に基づき算出した。二重盲検期の治験薬投与開始後から二重盲検期の最終投与 4 週間後までに新たに発現した事象又は二重盲検期の治験薬投与開始後に悪化した事象を集計した。
MedDRA/J V.17.1
Source: 治験総括報告書（5.3.5.4-1）Table 10.5、Table 14.3.1.9

27.4.1.5　重要な有害事象

27.4.1.5.1　中止に至った有害事象

中止に至った有害事象の詳細は、5.3.5.4-1 の 14.3.3 項に示す。

中止に至った有害事象の発現率は、プラセボ群 6.3%（20/318）、ミロガバリン 15 mg × 1／日群 10.0%（32/320）、15 mg × 2／日群 15.0%（48/320）、プレガバリン群 12.3%（39/318）で

あった。

ミロガバリンのいずれかの投与群で3名以上に認められた中止に至った有害事象は、浮動性めまい（プラセボ群0名、ミロガバリン15 mg×1／日群7名、15 mg×2／日群6名、プレガバリン群4名、以下同順）、傾眠（0名、3名、7名、6名）、疲労（1名、0名、4名、2名）、及び回転性めまい（0名、4名、3名、1名）であった。

27.4.1.5.2　注目すべき有害事象

治験実施計画書で規定した注目すべき有害事象を、肝酵素上昇／肝機能障害（肝機能に関連する有害事象）並びに自殺企図及び自殺念慮（自殺関連事象）と定義した。

治験実施計画書で規定した注目すべき有害事象の発現状況を表 2.7.6.27-7 に示す。注目すべき有害事象の詳細は 5.3.5.4-1 の 14.3.3 項に示す。

表 2.7.6.27-7　治験実施計画書で規定した注目すべき有害事象の発現状況:
欧米 FM P3_1 試験

対象集団		プラセボ群	プレガバリン群	ミロガバリン	
				15 mg×1／日群	15 mg×2／日群
評価被験者数		318	318	320	320
注目すべき有害事象	基本語	発現被験者数（%）			
肝機能に関連する有害事象		2（0.6）	4（1.3）	1（0.3）	3（0.9）
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1（0.3）	3（0.9）	1（0.3）	1（0.3）
	肝酵素上昇	0	1（0.3）	0	2（0.6）
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	2（0.6）	0	1（0.3）
	トランスアミナーゼ上昇	1（0.3）	0	0	0
自殺関連事象		1（0.3）	3（0.9）	1（0.3）	2（0.6）
	うつ病	0	1（0.3）	1（0.3）	0
	自殺念慮	1（0.3）	1（0.3）	0	1（0.3）
	自殺企図	0	0	0	1（0.3）
	離脱症候群	0	1（0.3）	0	0

同一被験者に同一事象が複数回発現した場合は、1回とカウントした。割合は安全性解析対象集団の各投与群の被験者数に基づき算出した。二重盲検期の治験薬投与開始後から二重盲検期の最終投与4週間後までに新たに発現した事象又は二重盲検期の治験薬投与開始後に悪化した事象を集計した。
MedDRA/J V.17.1
Source: 治験総括報告書（5.3.5.4-1）Table 10.7

27.4.1.5.2.1　肝機能に関連する有害事象

肝機能に関連する有害事象の発現率は、プラセボ群 0.6%（2/318）、ミロガバリン 15 mg×1／日群 0.3%（1/320）、15 mg×2／日群 0.9%（3/320）、プレガバリン群 1.3%（4/318）であった。

なお、肝機能に関連する検査値異常は 27.4.2 に示す。

27.4.1.5.2.2　**自殺関連事象**

自殺関連事象の発現率は、プラセボ群 0.3%（1/318）、ミロガバリン 15 mg × 1／日群 0.3%（1/320）、15 mg × 2／日群 0.6%（2/320）、プレガバリン群 0.9%（3/318）であった。

重度の自殺関連事象は、4 名（いずれの投与群でも各 1 名）に認められた。

自殺関連事象が認められた被験者 7 名のうち、4 名（ミロガバリン 15 mg × 2／日群の 1 名、プレガバリン群の 3 名）はベースライン時にうつ病を有しておらず、1 名（ミロガバリン 15 mg × 2／日群）は軽度のうつ病、2 名（プラセボ群の 1 名、ミロガバリン 15 mg × 1／日群の 1 名）は中等度のうつ病を有していた。

C-SSRS の結果は 27.4.6 に示す。

投与期間中に、C-SSRS により判定された、中断された自殺企図は認められなかった。中断した自殺企図及び自殺する意図を伴わない自傷行為はミロガバリン 15 mg × 2／日群の各 1 名に認められた。

27.4.1.5.3　**他の重要な有害事象**

他の重要な有害事象として、ミロガバリンと同じ $\alpha_2\delta$ リガンドであるプレガバリンの安全性情報をもとに、浮動性めまい関連事象、傾眠関連事象、末梢性浮腫関連事象、中枢神経系関連事象、視覚障害関連事象、心臓関連事象、離脱症候群、薬物乱用及び依存、体重増加、肝機能に関連する有害事象、自殺関連事象、「転倒、事故、及び損傷」、並びに新生物を定義した。

27.4.1.5.3.1　**浮動性めまい関連事象**

浮動性めまい関連事象の発現率は、プラセボ群 6.3%（20/318）、ミロガバリン 15 mg × 1／日群 16.6%（53/320）、15 mg × 2／日群 22.5%（72/320）、プレガバリン群 20.4%（65/318）であり、プラセボ群と比較してミロガバリンの各投与群及びプレガバリン群で高かった。

浮動性めまい関連事象のほとんどは軽度であった。

27.4.1.5.3.2　**傾眠関連事象**

傾眠関連事象の発現率は、プラセボ群 5.3%（17/318）、ミロガバリン 15 mg × 1／日群 15.0%（48/320）、15 mg × 2／日群 22.2%（71/320）、プレガバリン群 19.2%（61/318）であり、プラセボ群と比較してミロガバリンの各投与群及びプレガバリン群で高かった。

傾眠関連事象のほとんどは軽度であった。

27.4.1.5.3.3　**末梢性浮腫関連事象**

末梢性浮腫関連事象の発現率は、プラセボ群 4.4%（14/318）、ミロガバリン 15 mg × 1／日群 5.6%（18/320）、15 mg × 2／日群 7.2%（23/320）、プレガバリン群 7.5%（24/318）であり、プラセボ群及びミロガバリン 15 mg × 1／日群と比較して、ミロガバリン 15 mg × 2／日群及

びプレガバリン群で高かった。

末梢性浮腫関連事象のほとんどは軽度であった。

27.4.1.5.3.4　**中枢神経系関連事象**

中枢神経系関連事象のうち神経精神障害の有害事象発現率は、プラセボ群 2.2%（7/318）、ミロガバリン 15 mg × 1／日群 1.3%（4/320）、15 mg × 2／日群 2.8%（9/320）、プレガバリン群 1.6%（5/318）（以下同順）、精神状態の有害事象発現率は、0%、0.3%（1/320）、0.9%（3/320）、0.3%（1/318）、運動機能の有害事象発現率は、0%、0%、0.6%（2/320）、0.6%（2/318）であり、中枢神経系関連事象全体では、プラセボ群及びミロガバリン 15 mg × 1／日群と比較して、ミロガバリン 15 mg × 2／日群及びプレガバリン群で高かった。神経精神障害の有害事象及び運動機能の有害事象（運動失調）のほとんどは軽度であったが、精神状態の有害事象は軽度又は中等度であった。

ミロガバリン 15 mg × 1／日群の 1 名で痙攣、15 mg × 2／日群の 1 名でミオクローヌスが認められた。

27.4.1.5.3.5　**視覚障害関連事象**

視覚障害関連事象の発現率は、プラセボ群 2.8%（9/318）、ミロガバリン 15 mg × 1／日群 4.1%（13/320）、15 mg × 2／日群 5.0%（16/320）、プレガバリン群 5.0%（16/318）であり、プラセボ群と比較してミロガバリンの各投与群及びプレガバリン群で高かった。視覚障害関連事象の多くは霧視であった。

視覚障害関連事象のほとんどは軽度であった。

投与中に眼底検査で臨床的に有意な所見が認められた被験者の割合は、投与群間で同様（各投与群 2 名以下）であった。

27.4.1.5.3.6　**心臓関連事象**

心臓関連事象の発現率は、プラセボ群 2.5%（8/318）、ミロガバリン 15 mg × 1／日群 1.6%（5/320）、15 mg × 2／日群 2.2%（7/320）、プレガバリン群 0.3%（1/318）であり、プレガバリン群と比較してミロガバリンの各投与群及びプラセボ群で高かった。

プラセボ群の 1 名で、重篤な心臓関連事象（狭心症）が認められた。

27.4.1.5.3.7　**離脱症候群**

治験薬の投与中止に至った症状を、ベンゾジアゼピン、抗うつ薬、プレガバリン等の向精神薬の中止の評価に広く用いられている 20 項目から構成される PWC を用いて評価した。第 13.5 週（漸減期）及び第 15 週（後観察）に評価を実施した。

第 13.5 週（投与中止約 10 日後）には、20 項目のうち 5 項目で、いずれの投与群も、発現率は同様であった。3 項目（不安・神経過敏、協調性の不足、及び浮動性めまい）では、ミロガバリン 15 mg × 2／日群で発現率が他の投与群と比較して高かった。また 12 項目では実

薬群でプラセボ群と比較して発現率が高く、このうち3項目（落ち着きのなさ、頭痛、及び脱力感）では差が小さかったが、9項目（食欲減退、悪心・嘔吐、下痢、易刺激性、不快気分・うつ病、不眠症、疲労・嗜眠・エネルギー不足、感覚過敏、集中力低下）では、差が大きかった。第15週（後観察）には、ほとんどの項目で実薬群とプラセボ群との発現率の差は減少又は消失した。

27.4.1.5.3.8　**薬物乱用及び依存**

薬物乱用及び依存に関連する有害事象の発現率は、プラセボ群0.3%（1/318）、ミロガバリン15 mg × 1／日群1.3%（4/320）、15 mg × 2／日群1.6%（5/320）、プレガバリン群1.9%（6/318）であった。最も多く認められた薬物乱用及び依存に関連する有害事象は、異常感であった（プラセボ群0名、ミロガバリン15 mg × 1／日群4名、15 mg × 2／日群2名、プレガバリン群1名）。

27.4.1.5.3.9　**体重増加**

27.4.5を参照。

27.4.1.5.3.10　**肝機能に関連する有害事象**

27.4.1.5.2.1を参照。

27.4.1.5.3.11　**自殺関連事象**

27.4.1.5.2.2を参照。

27.4.1.5.3.12　**転倒、事故、及び損傷**

「転倒、事故、及び損傷」に関連する事象の発現率は、プラセボ群5.3%（17/318）、ミロガバリン15 mg × 1／日群5.6%（18/320）、15 mg × 2／日群6.9%（22/320）、プレガバリン群5.3%（17/318）であり、投与群間で差は認められなかった。

27.4.1.5.3.13　**新生物**

器官別大分類が「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）」である有害事象は、3名（ミロガバリン15 mg × 1／日群、15 mg × 2／日群、及びプレガバリン群の各1名）に認められた。

27.4.2 臨床検査値

第13週／中止時のヘモグロビンのベースラインからの変化量は、プラセボ群（−0.8 g/L）と比較して実薬投与群（−1.9〜−2.3 g/L）で大きかった。ヘモグロビンの減少により、臨床的に有意な問題が発現したことを示す重大な出血又は骨髄機能不全は認められなかった。

第13週／中止時の血小板数のベースラインからの変化量は、プラセボ群（−3.8 GI/L）、ミ

ロガバリン 15 mg × 1／日群（−7.7 GI/L）、及び 15 mg × 2／日群（−6.5 GI/L）と比較して、プレガバリン群（−19.0 GI/L）で大きかった。血小板数は概ね減少したが、関連する臨床的に有意な事象は認められなかった。

第 13 週／中止時の尿酸のベースラインからの変化量は、プラセボ群（3.1 μmol/L）、ミロガバリン 15 mg × 1／日群（6.9 μmol/L）、及びプレガバリン群（−1.1 μmol/L）と比較してミロガバリン 15 mg × 2／日群（11.8 μmol/L）で大きかったが、臨床的に有意な変化ではないと考えられた。

尿検査の結果は、実薬投与群とプラセボ群で同様であり、安全性上の問題は認められなかった。

CK（CPK）が基準値上限の 3 倍以上になった被験者の割合は、プラセボ群 1.9%（6/318）、ミロガバリン 15 mg × 1／日群 5.1%（16/320）、15 mg × 2／日群 2.5%（8/320）、プレガバリン群 4.8%（15/318）であり、プラセボ群と比較して、ミロガバリン群及びプレガバリン群で高かった。CK（CPK）の増加はミロガバリン 15 mg × 1／日群で最も大きく、基準値上限の 10 倍以上になった被験者が 3 名（0.9%）認められ、そのうち 2 名（0.6%）は基準値上限の 20 倍以上になった。

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上限の 2 倍超の Hy's Law の基準に合致する被験者はいなかった。2 週間を超えて継続して、ALT（GPT）又は AST（GOT）が基準値上限の 3 倍以上になった被験者は、プレガバリン群で 2 名、プラセボ群で 1 名認められた。ALT（GPT）が基準値上限の 5 倍以上になった被験者は、プラセボ群で 1 名、ミロガバリン 15 mg × 2／日群で 1 名、プレガバリン群で 3 名認められた。AST（GOT）が基準値上限の 5 倍以上になった被験者は、プラセボ群で 1 名認められた。

27.4.3 バイタルサイン

血圧、脈拍数、及び体温のベースラインからの変化量の平均値は概ね小さく、用量依存性は認められなかった。

27.4.4 心電図

ミロガバリン 15 mg × 1／日群、15 mg × 2／日群、及びプレガバリン群では、試験期間中に PR 延長は認められなかった。スクリーニング時及び第 13 週／中止時に、臨床的に有意な心電図の異常所見は、いずれの投与群でも認められなかった。

27.4.5 身体所見

第 13 週／中止時でベースラインから 5%以上の体重増加が認められた被験者の割合は、プラセボ群 5.7%（17/297）、ミロガバリン 15 mg × 1／日群 8.9%（27/304）、15 mg × 2／日群 15.5%（46/296）、プレガバリン群 11.5%（35/305）であり、ミロガバリン 15 mg × 1／日群と比較して、ミロガバリン 15 mg × 2／日群及びプレガバリン群で高かった。

第 13 週／中止時の体重のベースラインからの変化率の平均値は、プラセボ群 0.52%、ミロ

ガバリン 15 mg × 1／日群 1.07%、15 mg × 2／日群 1.48%、プレガバリン群 1.41%であった。

体重増加にはミロガバリン群にて用量依存性が認められた。プラセボ群でも体重増加が認められたが、実薬投与群より増加の程度は小さかった。

27.4.6 Columbia-Suicide Severity Rating Scale（C-SSRS）

ベースライン後に C-SSRS のいずれかの質問に対して「はい」と回答した被験者の割合は、プラセボ群 0.6%（2/318）、ミロガバリン 15 mg × 1／日群 0.3%（1/320）、15 mg × 2／日群 1.3%（4/320）、プレガバリン群 1.6%（5/318）であり、プラセボ群及びミロガバリン 15 mg × 1／日群と比較して、15 mg × 2／日群及びプレガバリン群で高かった。ベースライン後に C-SSRS の質問 3～5 又は自殺企図の質問のいずれかに対して「はい」と回答した被験者は、ミロガバリン 15 mg × 2／日群の 1 名であった。

27.5 結論

- 線維筋痛症に伴う疼痛を有する患者にミロガバリン 15 mg を 1 日 1 又は 2 回投与したときの最悪値での平均疼痛スコアのベースラインからの変化量は、プラセボと比較して統計学的に有意な差を示さず、いずれの投与量でもミロガバリンが線維筋痛症に伴う疼痛を減少すると結論付けることはできなかった。
- ミロガバリンの安全性プロファイルは、他の $\alpha_2\delta$ アゴニストであるプレガバリンと臨床的に同様であった。
- ミロガバリンの重大な副作用のリスクは、同種の薬剤で特に懸念されている副作用（肝毒性及び自殺傾向等）を含め、プレガバリンと比較して高くなかった。

28. DS-5565 第 III 相試験—A randomized, double-blind, placebo- and active-controlled study of DS-5565 in subjects with pain associated with fibromyalgia（DS5565-A-E310）—

……資料番号 5.3.5.4-2

28.1 試験方法

表 2.7.6.28-1 に試験方法の概略を示す。

表 2.7.6.28-1　試験方法の概略: 欧米 FM P3_2 試験（1/5）

試験の目的	主要目的: • 線維筋痛症に伴う疼痛を有する患者にミロガバリン 15 mg を 1 日 1 又は 2 回投与したときの第 13 週の平均疼痛スコアのベースラインからの変化量をプラセボ群と比較する。 重要な副次目的: 1) 第 13 週の平均疼痛スコアのベースラインからの変化量をミロガバリンの投与群別にプレガバリン群と比較する。 2) 第 13 週の平均疼痛スコアがベースラインから 30%以上低下した被験者の割合（30%レスポンダー率）をミロガバリンの投与群別にプラセボ群と比較する。 3) 第 13 週の平均疼痛スコアがベースラインから 50%以上低下した被験者の割合（50%レスポンダー率）をミロガバリンの投与群別にプラセボ群と比較する。 4) 第 13 週の患者の全般的な状態の変化（patient global impression of change: PGIC）で「非常に改善した」又は「かなり改善した」と回答した被験者の割合をミロガバリンの投与群別にプラセボ群と比較して評価する。 5) 第 13 週の線維筋痛症質問票（Fibromyalgia Impact Questionnaire: FIQ）総スコアのベースラインからの変化量をミロガバリンの投与群別にプラセボ群と比較して評価する。 他の副次目的: 1) Multidimensional Fatigue Inventory（MFI-20）を用いて疲労に対するミロガバリンの各投与量の効果をプラセボ群と比較して評価する。 2) Hospital Anxiety and Depression Scale（HADS）を用いて抑うつ及び不安に対するミロガバリンの各投与量の効果をプラセボ群と比較して評価する。 3) 36-item short form health survey（SF-36）を用いて被験者の全般的な健康状態に対するミロガバリンの各投与量の効果をプラセボ群と比較して評価する。 4) EuroQoL Instrument 5 Dimensions（EQ-5D）を用いて生活の質（quality of life: QOL）に対するミロガバリンの各投与量の効果をプラセボ群と比較して評価する。 5) 平均睡眠障害スコア及び Medical Outcomes Study-Sleep Scale（MOS-Sleep Scale）を用いて疼痛関連の睡眠障害に対するミロガバリンの各投与量の効果をプラセボ群と比較して評価する。 6) Modified Brief Pain Inventory（Short Form）（BPI-SF）を用いて疼痛に対するミロガバリンの各投与量の効果をプラセボ群と比較して評価する。 7) 線維筋痛症に伴う疼痛に対するレスキュー薬の使用率を評価する。 8) 有害事象、臨床検査、身体所見、心電図、コロンビア自殺評価スケール（Columbia-Suicide Severity Rating Scale: C-SSRS）、及び Physician Withdrawal Checklist（PWC）の結果に基づいて、ミロガバリンの安全性及び忍容性を評価する。

表 2.7.6.28-1　試験方法の概略: 欧米 FM P3_2 試験（2/5）

試験の目的（つづき）	探索的目的: 1) 有効性のパラメータ（平均疼痛スコアを除く）をミロガバリンの投与群別にプレガバリン群と比較する。 2) 平均疼痛スコアがベースラインから 75%以上低下した被験者の割合（75%レスポンダー率）をミロガバリンの投与群別にプラセボ群と比較する。 3) 線維筋痛症及び治療に関連する医療資源の利用（health care resource utilization: HCRU）を評価する。 4) 疼痛スコア（平均疼痛スコア）と不安／抑うつ及び睡眠（HADS 及び MOS-Sleep Scale を用いる）の変化量との関連を評価する。 5) 母集団薬物動態（population pharmacokinetics: PPK）及び対象患者集団のミロガバリンの曝露-応答関係の可能性を評価する。 6) 漸減期の平均疼痛スコアにより測定するリバウンド効果の可能性を評価する。 7) アロディニアに対するミロガバリンの効果を評価する。
治験責任医師名 実施医療機関	[redacted]、[redacted]、他 181 施設
試験実施期間	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の登録日）～[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最終被験者の最終観察日）
選択基準・除外基準	1. 選択基準 1) 年齢が 18 歳以上の患者 2) 試験参加に対して文書同意が得られる患者 3) 被験者が記入する質問票をすべて回答できると治験責任医師又は治験分担医師に判断された患者 4) スクリーニング時に 1990 年の米国リウマチ学会（American College of Rheumatology: ACR）線維筋痛症分類基準（3 ヵ月以上の広範囲の疼痛及び 18 ヵ所の圧痛点のうち 11 ヵ所以上に疼痛を認める）に該当する患者。さらに、以下の 2010 年の ACR 線維筋痛症分類基準にも該当する患者。 • 広範囲疼痛指数（widespread pain index: WPI）が 7 以上あり、かつ症状重症度尺度（symptom severity scale: SSS）スコアが 5 以上あること、又は WPI が 3～6 であり、かつ SSS スコアが 9 以上であること • 臨床兆候が同じレベルで少なくとも 3 ヵ月間持続していること • 疼痛を説明できる他の疾患がないこと 5) 無作為化前の 7 日間の平均疼痛スコアが数値評価尺度（numerical rating scale: NRS）で 11 段階のうち 4 以上の患者（電子患者日記の疼痛スコアが無作為化前のベースライン期間の 7 日間のうち 4 日以上記載があること） 6) スクリーニングまでの 12 ヵ月以内又はスクリーニング時の眼底検査（瞳孔散大後）の診断又は走査型レーザー眼底検査の結果を有する患者 7) 妊娠可能な女性の場合、試験期間中及び試験終了 4 週間後まで適切な避妊法を用いることに同意した患者 2. 除外基準 1) スクリーニングまでの 12 ヵ月以内に、治験責任医師又は治験分担医師により試験参加又は安全性と忍容性の評価の妨げとなると判断された臨床的に重要で不安定な神経学的疾患、精神疾患、眼疾患、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（重度の低血圧、コントロール不良の不整脈、心筋梗塞等）、又は他の合併症を有する患者 2) 有効性又は安全性の評価の妨げとなる、通常の日常活動の開始又は重要な変更の予定がある患者もしくは併用薬又は薬物療法以外の疼痛療法の継続的な使用が必要な患者 3) 併用禁止薬を試験前に休薬できない患者

表 2.7.6.28-1　試験方法の概略: 欧米 FM P3_2 試験（3/5）

選択基準・除外基準（つづき）	4)	C-SSRS の回答内容もしくは治験責任医師又は治験分担医師の意見に基づき、自殺のリスクがあると認められた者
	5)	スクリーニング時に精神疾患簡易構造化面接法（Mini-international Neuropsychiatric Interview: MINI）（Version 6.0）により重度又はコントロール不良な大うつ病又は不安障害を合併していると評価された患者。ただし軽度から中等度の大うつ病又は不安障害を有する患者は、治験責任医師又は治験分担医師が臨床的に安定しており試験参加に適していると判断した場合、登録可とした。
	6)	これまでに双極性障害又は精神障害と診断された患者
	7)	治験責任医師又は治験分担医師により線維筋痛症に伴う疼痛の評価又は自己評価の妨げとなる他の状態（糖尿病性末梢神経障害性疼痛又は帯状疱疹後神経痛等）による疼痛を有すると判断された患者
	8)	広範囲の炎症性筋骨格障害（関節リウマチ、ループス等）又は線維筋痛症以外の広範囲のリウマチ性疾患による疼痛を有する患者
	9)	過去 1 年以内に処方薬、不法薬物、又はアルコールの乱用歴又は依存歴のある患者
	10)	過去 5 年以内に、基底細胞癌以外の悪性腫瘍の既往歴を有する患者
	11)	未治療の睡眠時無呼吸と診断された患者又は過去 3 ヵ月以内に治療を開始した睡眠時無呼吸を有する患者
	12)	$\alpha_2\delta$ リガンド又は治験薬の他の成分に対し過敏症を有する患者 注: ミロガバリンに対する過敏症が認められない限り、過去にミロガバリンを投与した患者は登録可とした。
	13)	妊娠中又は授乳中、もしくは試験期間中に妊娠を希望する患者
	14)	過去 30 日以内に他の医療機器又は治験薬の試験に参加していた患者もしくは現在参加している患者、あるいは他の治験薬を投与している患者
	15)	実施医療機関の被雇用者又はその家族、もしくは治験依頼者又は本試験の業務を行う委託機関の被雇用者の家族（家族とは血縁関係又は法律上認められた、配偶者、親、子、又は兄弟）
	16)	試験手順に従わない可能性のある者（非協力的な態度、規定の来院ができない等）もしくは治験責任医師又は治験分担医師により試験を完了しない可能性があると考えられる患者
	17)	スクリーニング時に検査（心電図等）結果又は臨床検査値が治験責任医師又は治験分担医師により臨床的に重要と判断された者。特に下記に該当する者 • 中央検査機関での検査値により Cockcroft-Gault 式を用いて算出したクレアチニンクリアランスが 60 mL/min 未満、BUN が基準値上限の 1.5 倍を超える、血清クレアチニンが 1.6 mg/dL（141.4 μmol/L）を超える腎機能異常の患者 • AST（GOT）又は ALT（GPT）が基準値上限の 2 倍を超える、ALP が基準値上限の 1.5 倍を超える、総ビリルビンが基準値上限の 1.2 倍を超える肝機能異常の患者。総ビリルビンが基準値上限の 1.2 倍を超える患者は、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登録可とした。 • CK（CPK）が基準値上限の 3 倍を超える患者
試験デザイン	多施設共同、プラセボ及び実薬対照、無作為化、二重盲検、ダブルダミー試験	

表 2.7.6.28-1　試験方法の概略: 欧米 FM P3_2 試験（4/5）

被験者数		プラセボ群	プレガバリン群	ミロガバリン	
				15 mg ×1／日群	15 mg ×2／日群
	無作為化した被験者	325	324	326	326
	完了被験者*	249	242	240	246
	中止被験者*	76	82	86	80
	有害事象	24	34	44	36
	同意撤回	23	29	22	24
	効果不十分	18	9	13	11
	実施計画書不遵守	4	5	4	4
	その他	7	5	3	4
	不明	0	0	0	1
	解析対象被験者				
	安全性	324	319	324	323
	mITT	324	319	324	323
	PPS	241	255	232	241
	薬物動態	–	–	276	291
	–: 該当せず、mITT: modified intent-to-treat、PPS: 治験実施計画書に適合した集団（per protocol set） *: 二重盲検期を完了又は中止した被験者数とした。				
治験薬	ミロガバリン 15 mg 錠（ロット番号 D5565F1H12T04、D5565F1H12T07、D5565F1H13T03、D5565F1H14T06） ミロガバリン 15 mg 錠に対応するプラセボ錠（ロット番号 D5565F1H12T01、D5565F1H12T02、D5565F1H12T03、D5565F1H13T05、D5565F1H13T06、D5565F1H13T07） プレガバリン 75 mg カプセル（ロット番号 H40439D、H83744D、H18047D、J26611、J14037、L33600、M60080、N49099）） プレガバリン 150 mg カプセル（ロット番号 H37514D、H29561D、H55457D、H83860D、H90375D、L28998、M07924）） プレガバリン製剤に対応するプラセボカプセル（ロット番号 P113047-0009E001、P113047-0057E001、P113047-0057E002、P113047-0097E001、P113047-0142E001、P113047-0174E001、P113047-0195E001）				
用法・用量 投与期間	二重盲検期: 漸増期 1 週間及び固定用量期 12 週間とした。下記の投与群に被験者を 1:1:1:1 の比率で無作為に割り付けた。ダブルダミーでミロガバリン錠又はプラセボ錠 1 錠とプレガバリンカプセル又はプラセボカプセル 1 カプセルを、朝及び就寝前に投与した。 • ミロガバリン 15 mg × 1／日群: ミロガバリン 15 mg を 1 日 1 回就寝前に 13 週間投与 • ミロガバリン 15 mg × 2／日群: 最初の 1 週間はミロガバリン 15 mg を 1 日 1 回就寝前に投与し、その後 15 mg を 1 日 2 回（朝及び就寝前）12 週間投与 • プレガバリン群: 最初の 1 週間はプレガバリン 75 mg を 1 日 2 回（朝及び就寝前）投与し、その後プレガバリン 150 mg を 1 日 2 回（朝及び就寝前）12 週間投与 • プラセボ群: プラセボを 1 日 2 回（朝及び就寝前）13 週間投与 13 週間の投与後に漸減期を 1 週間設けた。 漸減期には、プレガバリン群ではプレガバリンを減量し、他の群ではプラセボを投与した。				

表 2.7.6.28-1　試験方法の概略: 欧米 FM P3_2 試験（5/5）

評価項目	1)　有効性 i) 主要評価項目: • ミロガバリンの各投与群の第 13 週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差 ii) 重要な副次評価項目: • ミロガバリンの各投与群の第 13 週の平均疼痛スコアのベースラインからの変化量のプレガバリン群との差 • 30%レスポンダー率（以下、断りのない限り、第 13 週のミロガバリンの各投与群とプラセボ群との差とした） • 50%レスポンダー率 • PGIC に対する効果 • FIQ 総スコアのベースラインからの変化量 iii) 他の副次評価項目: • MFI-20 パラメータのベースラインからの変化量 • HADS のベースラインからの変化量 • SF-36 パラメータのベースラインからの変化量 • EQ-5D パラメータのベースラインからの変化量 • MOS-Sleep Scale 及び平均睡眠障害スコアのベースラインからの変化量 • Modified BPI-SF パラメータのベースラインからの変化量 • レスキュー薬の使用率（レスキュー薬を使用した日数を試験総日数で除した割合） iv) 探索的評価項目: • 有効性のパラメータ（平均疼痛スコアを除く）のプレガバリン群との差 • 75%レスポンダー率 • 線維筋痛症及び治療に関連する HCRU • 平均疼痛スコアと不安／抑うつ及び睡眠（HADS 及び MOS-Sleep Scale を用いる）の変化量との関連性 • PPK 及び曝露-応答関係パラメータ • 漸減期の平均疼痛スコアにより測定するリバウンド効果 • アロディニアの変化量 2)　安全性 • 有害事象、臨床検査、身体所見、心電図、C-SSRS、及び PWC
評価スケジュール	表 2.7.6.28-2 参照
統計解析手法	有効性の主解析: mITT 解析対象集団を対象とした。 週ごとの平均疼痛データの欠測値は多重代入（multiple imputation: MI）法を用いて補完した。補完した第 13 週の平均疼痛スコアのデータを主解析に用いた。主解析では、missing not at random（MNAR）メカニズムの仮定の下、シフトパラメータを伴う pattern mixture 法を用いた nonfuture dependence モデルに基づき欠測値を補完した。Pattern mixture model（PMM）では、中止理由が有害事象、効果不十分、その他によってそれぞれ 1.0、1.0、0.5 のシフトパラメータを設定した。 有効性の主解析の多重比較では、graphical approach 法により、ミロガバリンの 2 用量とプラセボの比較のファミリーワイズエラー（第一種の過誤）を調整した。有意水準を 0.05 とし、有意であった場合、ミロガバリンの 2 用量とプレガバリンの比較を行うこととした。 主解析の感度分析: • PPS を対象とした解析 • 異なるシフトパラメータ（1.0, 1.0, 1.0）及び（0.75, 1.0, 0.5）に基づく上記解析 • プラセボ MI 法 • Baseline observation carried forward（BOCF）法で補完した共分散分析

表 2.7.6.28-2　評価スケジュール: 欧米 FM P3_2 試験

試験期	スクリーニング／ベースライン[a]			無作為化	二重盲検期						投与終了／早期中止時[b]	漸減期[c]		後観察[d]	
Visit	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
電話連絡	—	X	—	—	—	—	—	—	—	—	—	X	—	—	X
Week	−3	−2	−1	0	1	3	5	7	9	11	13	13.5	14	15	18
許容範囲（日）	—	—	—	—	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±1	±3	±3	±7
同意取得	X														
選択／除外基準	X			X											
被験者背景	X														
既往歴／手術歴	X														
WPI/SSS スコア	X														
MINI	X														
併用薬の休薬指示		X													
有害事象		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
前治療薬／併用薬	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
バイタルサイン	X			X	X	X	X	X	X	X	X		X	X	
身長	X														
体重	X			X	X	X	X	X	X	X	X		X	X	
患者日記の配布			X												
患者日記の確認				X	X	X	X	X	X	X	X		X		
身体所見[e]	X[e]			X	X	X	X	X	X	X	X				
眼底検査[e]	X							X			X				
アロディニア				X							X				
C-SSRS	X			X	X	X	X	X	X	X	X		X	X	
12 誘導心電図	X										X				
臨床検査	X			X	X	X	X	X	X	X	X		X		
妊娠検査[f]	X			X	X	X	X	X	X	X	X		X	X[f]	
薬物動態用検体採取[g]						X		X		X					
PWC												X		X	
服薬遵守の確認					X	X	X	X	X	X	X		X		
IWRS への連絡	X			X	X	X	X	X	X	X	X		X		
治験薬の交付				X	X	X	X	X	X	X	X				
疼痛スコア[h]			←											→	
睡眠障害スコア[h]			←											→	
鎮痛薬の記録確認				X	X	X	X	X	X	X	X		X		
FIQ				X							X				
PGIC											X				
MFI-20				X							X				
HADS				X							X				
MOS-Sleep Scale				X							X				
SF-36 及び EQ-5D				X							X				
Modified BPI-SF				X							X				
HCRU				X	X	X	X	X	X	X	X				

IWRS: 双方向ウェブ応答システム（interactive web response system）

a: スクリーニング期は、初回来院（Visit 1）、電話連絡（Visit 2）、及びベースライン期開始時来院（Visit 3）とし、Visit 3 に疼痛スコア及び睡眠障害スコアを記録する電子患者日記を配布した。

b: 第 13 週の投与終了時来院（Visit 11）より前に中止した被験者は漸減期及び後観察期来院（Visit 12～15、第 13.5～18 週）を実施することとした。

c: 漸減期は、Visit 11 の 3 日後の電話連絡（Visit 12）及び Visit 11 の 1 週間後の漸減期終了時来院（Visit 13）とした。

d: 後観察期は、Visit 13 の 1 週間後の来院（Visit 14）及び Visit 13 の 4 週間後の電話連絡（Visit 15）とした。長期投与試験（欧米 FM 長期安全性試験［5.3.5.4-4］）に登録しなかった被験者のみ、後観察期の来院を実施した。長期投与試験に登録した被験者は本試験の Visit 13（第 14 週）と同日に長期投与試験の Visit 1 を実施した。

e: 詳細な身体所見を Visit 1 及び Visit 11 に実施した。簡易身体所見を Visit 4～10 に実施した。Visit 1 と Visit 11 に瞳孔散大下、眼底検査又は走査型レーザー眼底検査を実施した。Visit 8 は瞳孔散大させずに眼底検査又は走査型レーザー眼底検査を実施した。

f: スクリーニング時の血清妊娠検査の結果、陰性であった女性を登録し、Visit 13 までのすべての来院時に血清妊娠検査を実施した。Visit 14 に、すべての妊娠可能な女性に尿妊娠検査を実施した。

g: 薬物動態用検体は、朝の治験薬投与前及び投与 1 時間後（± 0.5 時間）に採取した。

h: Visit 3～13（第 14 週）に被験者は疼痛スコア及び睡眠障害スコアを患者日記に毎日記録した。

28.1.1 被験者数の設定根拠

第 13 週の平均疼痛スコアのベースラインからの変化量をミロガバリン群とプラセボ群で比較した場合に、0.8 以上の差を 90%以上の検出力で検出可能な被験者数を算出した。検出力は、多重比較（ミロガバリン高用量及び低用量とプラセボとの比較）を Bonferroni-Holm 法で調整し、有意水準を両側 0.025、すべての投与群で平均疼痛スコアのベースラインからの変化量の SD を 2.7 と仮定した場合の t 検定に基づいて算出した。また、無作為化された被験者のうち 5%の被験者は一度も治験薬が投与されず、mITT 解析対象集団に含まれないことを想定し、約 1200 名（各投与群 300 名）を無作為に割り付けることとした。

28.1.2 用法・用量の設定根拠

米国 DPNP P2 試験（5.3.5.1-4）の結果をもとに、投与量の最適化モデルとシミュレーションにより用法・用量を選択した。糖尿病性末梢神経障害性疼痛患者を対象とした米国 DPNP P2 試験では、15 mg 1 日 1 又は 2 回の投与で有効性が認められたことから、線維筋痛症患者での有効性を確認するために、これらの投与量を選択した。

米国 DPNP P2 試験では、15 mg 1 日 2 回の投与量は、15 mg 1 日 1 回の投与量と比較して、有効性が同等か数値的に良好であり、15 mg 1 日 1 回の投与量が最小有効用量であると考えられた。投与終了時（第 5 週）の平均疼痛スコアのベースラインからの変化量は、プラセボ群と比較して、ミロガバリンの各投与群（特に高用量）で低下の程度が大きく、プラセボ群に対し、15 mg × 1／日群、10 mg × 2／日群、及び 15 mg × 2／日群で統計学的に有意な差が認められた（$P < 0.05$）。

15 mg 1 日 1 及び 2 回の投与量の安全性プロファイルは、同クラスの $\alpha_2\delta$ リガンド薬剤と同様であり、有害事象は概して軽度から中等度であった。15 mg × 2／日群（1 日投与量 30 mg）では、副作用のリスクを軽減するため、15 mg を 1 日 1 回 1 週間投与後に 15 mg 1 日 2 回に漸増し 12 週間投与することとした。軽度の腎機能障害被験者（クレアチニンクリアランスが 50～80 mL/min/1.73 m^2）では、AUC（1.4 倍）及び Cmax（24%）の上昇はわずかであったことから、軽度の腎機能障害被験者で投与量の調整は行わないこととした。

米国 DPNP P2 試験のデータを投与量の最適化モデルに導入した。有効性の評価項目は週ごとの平均疼痛スコアとし、連続な bounded outcome score 法を用いた。安全性の評価項目を浮動性めまい及び傾眠とし、モデルに組み込んだ。有害事象発現条件下で、初回有害事象発現までの時間及び有害事象の重症度をモデル（ハザードモデル）に導入した。これらの評価項目は独立してモデルに適合した。このモデルでは、ミロガバリン群で平均疼痛スコアの変化量がプラセボ群より 1 以上低いスコアとなるには、20 mg／日を超える投与量が必要と予測された。このモデルでは、30 mg／日（15 mg 1 日 2 回）投与にて平均疼痛スコアで−1 の真の差を得られる可能性は、0.501（約 50%）と予測された。15 mg × 1／日群は、安全性上の利点（浮動性めまい等の有害事象のリスクが低い）を考慮して設定した。

日亜 DPNP P2 試験（5.3.5.1-1）では、有効性の主要評価項目である投与終了時（第 7 週）の平均疼痛スコアのベースラインからの平均変化量は、プラセボ群に対し、ミロガバリンの

各投与群（5 mg、10 mg、及び 15 mg 1 日 2 回）で統計学的に有意な差は認められなかったが、平均疼痛スコアの 30%及び 50%レスポンダー率は、ミロガバリン群で高い傾向が認められた。有害事象の発現率は、用量依存的に高くなる傾向を示したが、安全性に大きな問題は認められなかった。

以上から、本試験ではミロガバリン 15 mg を 1 日 1 又は 2 回投与することとした。

28.2 被験者背景

無作為化対象集団の被験者背景を表 2.7.6.28-3 に示す。

全体の年齢の平均値（SD）は 49.5（11.62）歳であった。男女の割合は、男性が 7.5%、女性が 92.5%であった。人種の割合は、白人が全体の 85.7%を占め、その他は主に黒人又はアフリカ系アメリカ人（9.6%）であった。民族の割合は、ヒスパニック系又はラテン系が 12.8%、非ヒスパニック系又は非ラテン系が 45.7%、不明が 41.6%であった。被験者背景に投与群間で大きな違いは認められなかった。

無作為化対象集団、安全性解析対象集団、mITT 解析対象集団、PPS、及び薬物動態解析対象集団の間で、被験者背景に大きな違いは認められなかった。

表 2.7.6.28-3　被験者背景（無作為化対象集団）：欧米 FM P3_2 試験

項目（単位）		プラセボ群 (n = 325)	プレガバリン群 (n = 324)	ミロガバリン 15 mg × 1／日群 (n = 326)	ミロガバリン 15 mg × 2／日群 (n = 326)	ミロガバリン 合計 (n = 652)	合計 (n = 1301)
年齢（歳）	平均値（SD）	48.9 (11.16)	49.9 (12.02)	50.1 (11.22)	49.0 (12.03)	49.5 (11.64)	49.5 (11.62)
性別	男性	22 (6.8)	22 (6.8)	24 (7.4)	30 (9.2)	54 (8.3)	98 (7.5)
	女性	303 (93.2)	302 (93.2)	302 (92.6)	296 (90.8)	598 (91.7)	1203 (92.5)
身長（cm）	平均値（SD）	162.9 (8.20)	163.2 (7.55)	163.4 (7.92)	163.3 (8.37)	163.4 (8.14)	163.2 (8.01)
体重（kg）	平均値（SD）	80.99 (21.243)	82.16 (20.708)	80.68 (18.447)	82.23 (19.781)	81.45 (19.125)	81.51 (20.057)
民族	ヒスパニック系又はラテン系	39 (12.0)	37 (11.4)	47 (14.4)	43 (13.2)	90 (13.8)	166 (12.8)
	非ヒスパニック系又は非ラテン系	151 (46.5)	153 (47.2)	143 (43.9)	147 (45.1)	290 (44.5)	594 (45.7)
	不明	135 (41.5)	134 (41.4)	136 (41.7)	136 (41.7)	272 (41.7)	541 (41.6)
人種	白人	279 (85.8)	277 (85.5)	278 (85.3)	281 (86.2)	559 (85.7)	1115 (85.7)
	黒人又はアフリカ系アメリカ人	30 (9.2)	35 (10.8)	32 (9.8)	28 (8.6)	60 (9.2)	125 (9.6)
	アジア人	3 (0.9)	6 (1.9)	5 (1.5)	3 (0.9)	8 (1.2)	17 (1.3)
	アメリカインディアン又はアラスカ先住民	3 (0.9)	0	0	2 (0.6)	2 (0.3)	5 (0.4)
	ハワイ人又は他の太平洋諸島人	0	0	0	0	0	0
	その他	10 (3.1)	6 (1.9)	11 (3.4)	12 (3.7)	23 (3.5)	39 (3.0)
ベースラインの平均疼痛スコア	平均値（SD）	7.20 (1.395)	7.21 (1.326)	7.24 (1.353)	7.24 (1.432)	7.24 (1.392)	7.22 (1.376)
線維筋痛症罹病期間（年）	平均値（SD）	4.73 (6.439)	4.77 (6.472)	4.70 (6.762)	4.41 (6.569)	4.56 (6.663)	4.65 (6.556)
ベースラインの HADS 不安スコア	不安障害なし（0～7）	125 (38.5)	173 (53.4)	155 (47.5)	164 (50.3)	319 (48.9)	617 (47.4)
	境界域（8～10）	87 (26.8)	63 (19.4)	75 (23.0)	65 (19.9)	140 (21.5)	290 (22.3)
	不安障害あり（≥ 11）	110 (33.8)	83 (25.6)	95 (29.1)	91 (27.9)	186 (28.5)	379 (29.1)
	欠測	3 (0.9)	5 (1.5)	1 (0.3)	6 (1.8)	7 (1.1)	15 (1.2)
ベースラインの HADS 抑うつスコア	抑うつ性障害なし（0～7）	171 (52.6)	168 (51.9)	173 (53.1)	173 (53.1)	346 (53.1)	685 (52.7)
	境界域（8～10）	65 (20.0)	78 (24.1)	78 (23.9)	84 (25.8)	162 (24.8)	305 (23.4)
	抑うつ性障害あり（≥ 11）	86 (26.5)	73 (22.5)	74 (22.7)	63 (19.3)	137 (21.0)	296 (22.8)
	欠測	3 (0.9)	5 (1.5)	1 (0.3)	6 (1.8)	7 (1.1)	15 (1.2)
精神障害又はうつ病の既往歴	あり	111 (34.2)	96 (29.6)	105 (32.2)	106 (32.5)	211 (32.4)	418 (32.1)
	なし	214 (65.8)	228 (70.4)	221 (67.8)	220 (67.5)	441 (67.6)	883 (67.9)

平均値（SD）又は該当被験者数（%）
割合は、各投与群に割り付けられた被験者数に基づき算出した。ベースラインのスコアは、無作為化時（初回投与前）に収集したデータに基づき算出した。無作為化時にデータが収集されなかった場合は、スクリーニング時の値とした。線維筋痛症の罹病期間（年）は、（同意取得日－線維筋痛症の診断日）／365.25 で算出した。
Source: 治験総括報告書（5.3.5.4-2）Table 7.2

28.3 有効性の結果

28.3.1 主要評価項目: 平均疼痛スコア

1日1回起床後、朝の治験薬服薬前に、過去24時間を振り返って被験者自身が疼痛を評価し、11段階（0［痛みなし］から10［想像できる最悪の痛み］）の疼痛スコアから該当する疼痛スコア（最悪値）を選択し、電子患者日記に記録した。毎日測定された疼痛スコアの1週間の平均値を平均疼痛スコアとした。

28.3.1.1 主解析

主解析はmITT解析対象集団を対象とした。

ミロガバリン15 mg×1／日群では、第13週の最悪値での平均疼痛スコアのベースラインからの変化量（補完後）の最小二乗平均値のプラセボ群との差（95% CI）は−0.14（−0.52〜0.23）であり、統計学的に有意な差は認められなかった（P= 0.460）。

ミロガバリン15 mg×2／日群では、変化量の最小二乗平均値のプラセボ群との差（95% CI）は−0.40（−0.77〜−0.03）であった。P= 0.035であり、ミロガバリンの2つの投与群のプラセボ群に対する同時比較の場合は有意水準を0.025としたため、統計学的に有意な差は認められなかった。

28.3.1.2 感度分析

主解析の感度分析として、解析対象集団をPPSとした解析、異なるシフトパラメータを用いたMNARモデルによる解析、プラセボMI法を用いた解析、及び欠測値をBOCF法で補完した共分散分析を実施した結果、主解析と同様であり、結果の頑健性が示された。

28.4 安全性の結果

28.4.1 有害事象・副作用の分析

28.4.1.1 有害事象発現状況

28.4.1.1.1 有害事象発現率

いずれかの投与群で発現率が5%以上の有害事象の発現状況を表 2.7.6.28-4に示す。

有害事象の発現率は、プラセボ群66.4%（215/324）、ミロガバリン15 mg×1／日群76.9%（249/324）、15 mg×2／日群70.3%（227/323）、プレガバリン群76.2%（243/319）であった。

ミロガバリンのいずれかの投与群で発現率が10%以上の有害事象は、頭痛、浮動性めまい、傾眠、及び体重増加であり、傾眠及び体重増加は15 mg×1／日群に比べて15 mg×2／日群で発現率がやや高かった。

表 2.7.6.28-4　有害事象発現状況（いずれかの投与群で発現率 5%以上）：
欧米 FM P3_2 試験

対象集団		プラセボ群	プレガバリン群	ミロガバリン	
				15 mg × 1／日群	15 mg × 2／日群
評価被験者数		324	319	324	323
発現被験者数（%）		215（66.4）	243（76.2）	249（76.9）	227（70.3）
器官別大分類	基本語	発現被験者数（%）			
神経系障害	頭痛	50（15.4）	41（12.9）	39（12.0）	31（9.6）
	浮動性めまい	17（5.2）	56（17.6）	47（14.5）	36（11.1）
	傾眠	9（2.8）	40（12.5）	29（9.0）	39（12.1）
感染症および寄生虫症	尿路感染	14（4.3）	10（3.1）	20（6.2）	16（5.0）
	鼻咽頭炎	13（4.0）	19（6.0）	13（4.0）	14（4.3）
一般・全身障害および投与部位の状態	薬剤離脱症候群[a]	10（3.1）	12（3.8）	15（4.6）	21（6.5）
	末梢性浮腫	4（1.2）	18（5.6）	11（3.4）	15（4.6）
胃腸障害	悪心	11（3.4）	18（5.6）	25（7.7）	20（6.2）
臨床検査	体重増加	22（6.8）	49（15.4）	26（8.0）	34（10.5）
筋骨格系および結合組織障害	背部痛	11（3.4）	11（3.4）	18（5.6）	7（2.2）

同一被験者に同一事象が複数回発現した場合は、1回とカウントした。割合は安全性解析対象集団の各投与群の被験者数に基づき算出した。二重盲検期の治験薬投与開始後から二重盲検期の最終投与 4 週間後までに新たに発現した事象又は二重盲検期の治験薬投与開始後に悪化した事象を集計した。
a: 薬剤離脱症候群は PWC に対する被験者の肯定回答をもとに治験責任医師又は治験分担医師が報告した事象を有害事象とした。一方、多くの治験責任医師又は治験分担医師が、有害事象としての報告をしなかったため、PWC に対する被験者の肯定回答数のすべて（医師報告有無を問わず）は、本表には示さない。
MedDRA/J V.17.1
Source: 治験総括報告書（5.3.5.4-2） Table 10.3

28.4.1.1.2　重症度別の有害事象発現率

ほとんどの有害事象は、軽度又は中等度であった。重度の有害事象の発現率は、プラセボ群 5.9%(19/324)、ミロガバリン 15 mg × 1／日群 7.1%(23/324)、15 mg × 2／日群 5.0%(16/323)、プレガバリン群 5.6%（18/319）であった。ミロガバリン群全体で 3 名以上に認められた重度の有害事象は、頭痛、薬剤離脱症候群、上腹部痛、悪心、及び嘔吐であった。

28.4.1.2　副作用発現状況

28.4.1.2.1　副作用発現率

いずれかの投与群で発現率が 5%以上の副作用の発現状況を表 2.7.6.28-5 に示す。

副作用の発現率は、プラセボ群 34.9%（113/324）、ミロガバリン 15 mg × 1／日群 47.8%（155/324）、15 mg × 2／日群 49.5%（160/323）、プレガバリン群 50.8%（162/319）であった。

ミロガバリンのいずれかの投与群で発現率が 10%以上の副作用は、浮動性めまい及び傾眠であった。ミロガバリンのいずれかの投与群で発現率が 5%以上の副作用のうち、15 mg × 1／日群に比べて 15 mg × 2／日群で発現率が 2 倍近くに上昇した事象はなかった。

表 2.7.6.28-5　副作用発現状況（いずれかの投与群で発現率 5%以上）：欧米 FM P3_2 試験

対象集団		プラセボ群	プレガバリン群	ミロガバリン	
				15 mg × 1／日群	15 mg × 2／日群
評価被験者数		324	319	324	323
発現被験者数（%）		113（34.9）	162（50.8）	155（47.8）	160（49.5）
器官別大分類	基本語	発現被験者数（%）			
神経系障害	浮動性めまい	14（4.3）	49（15.4）	43（13.3）	35（10.8）
	傾眠	8（2.5）	38（11.9）	28（8.6）	38（11.8）
	頭痛	20（6.2）	16（5.0）	12（3.7）	16（5.0）
一般・全身障害および投与部位の状態	薬剤離脱症候群	9（2.8）	12（3.8）	15（4.6）	21（6.5）
胃腸障害	悪心	9（2.8）	10（3.1）	17（5.2）	15（4.6）
臨床検査	体重増加	17（5.2）	38（11.9）	21（6.5）	27（8.4）

同一被験者に同一事象が複数回発現した場合は、1 回とカウントした。割合は安全性解析対象集団の各投与群の被験者数に基づき算出した。二重盲検期の治験薬投与開始後から二重盲検期の最終投与 4 週間後までに新たに発現した事象又は二重盲検期の治験薬投与開始後に悪化した事象を集計した。
MedDRA/J V.17.1
Source: 治験総括報告書（5.3.5.4-2）Table 10.4

28.4.1.3　死亡

死亡は認められなかった。

28.4.1.4　重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現状況を表 2.7.6.28-6 に示す。重篤な有害事象の詳細は 5.3.5.4-2 の 14.3.3 項に示す。

重篤な有害事象の発現率は、プラセボ群 2.8%（9/324）、ミロガバリン 15 mg × 1／日群 1.5%（5/324）、15 mg × 2／日群 1.5%（5/323）、プレガバリン群 0.6%（2/319）であった。重篤な有害事象で副作用と判定された事象は、プラセボ群の上腹部痛及び腎結石症、ミロガバリン 15 mg × 1／日群の自殺念慮、ミロガバリン 15 mg × 2／日群の肝酵素上昇、尿毒症性脳症、及び腎不全（各 1 名、尿毒症性脳症及び腎不全は同一被験者に発現）であった。

表 2.7.6.28-6　重篤な有害事象の発現状況: 欧米 FM P3_2 試験

対象集団		プラセボ群	プレガバリン群	ミロガバリン	
				15 mg × 1／日群	15 mg × 2／日群
評価被験者数		324	319	324	323
発現被験者数（%）		9（2.8）	2（0.6）	5（1.5）	5（1.5）
器官別大分類	基本語	発現被験者数（%）			
感染症および寄生虫症	急性腎盂腎炎	0	0	0	1（0.3）
	尿路感染	0	0	0	1（0.3）
	ブドウ球菌性創感染	0	0	1（0.3）	0
	腹壁膿瘍	1（0.3）	0	0	0
	胃腸炎	1（0.3）	0	0	0
	肺炎	1（0.3）	0	0	0
胃腸障害	上腹部痛	1（0.3）	0	1（0.3）	0
	出血性胃潰瘍	0	0	0	1（0.3）
一般・全身障害および投与部位の状態	胸痛	0	0	1（0.3）	0
臨床検査	肝酵素上昇	0	0	0	1（0.3）
筋骨格系および結合組織障害	筋骨格痛	0	0	1（0.3）	0
	腰部脊柱管狭窄症	1（0.3）	0	0	0
神経系障害	尿毒症性脳症	0	0	0	1（0.3）
	痙攣	1（0.3）	0	0	0
	発作様現象	0	1（0.3）	0	0
	一過性脳虚血発作	0	1（0.3）	0	0
精神障害	自殺念慮	0	0	1（0.3）	0
腎および尿路障害	腎不全	0	0	0	1（0.3）
	腎結石症	1（0.3）	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	動物咬傷	1（0.3）	0	0	0
生殖系および乳房障害	子宮頚部上皮異形成	1（0.3）	0	0	0

同一被験者に同一事象が複数回発現した場合は、1回とカウントした。割合は安全性解析対象集団の各投与群の被験者数に基づき算出した。二重盲検期の治験薬投与開始後から二重盲検期の最終投与4週間後までに新たに発現した事象又は二重盲検期の治験薬投与開始後に悪化した事象を集計した。
MedDRA/J V.17.1
Source: 治験総括報告書（5.3.5.4-2）Table 10.5

28.4.1.5　重要な有害事象

28.4.1.5.1　中止に至った有害事象

中止に至った有害事象の詳細は5.3.5.4-2の14.3.3項に示す。

中止に至った有害事象の発現率は、プラセボ群7.7%（25/324）、ミロガバリン15 mg × 1／日群13.3%（43/324）、15 mg × 2／日群11.1%（36/323）、プレガバリン群10.7%（34/319）であった。

ミロガバリンのいずれかの投与群で3名以上に認められた中止に至った有害事象は、浮動性めまい（プラセボ群2名、ミロガバリン15 mg × 1／日群8名、15 mg × 2／日群2名、プレガバリン群3名、以下同順）、疲労（0名、3名、1名、2名）、及び嘔吐（0名、3名、0名、

2名）であった。

28.4.1.5.2　**注目すべき有害事象**

治験実施計画書で規定した注目すべき有害事象を、肝酵素上昇／肝機能障害（肝機能に関連する有害事象）並びに自殺企図及び自殺念慮（自殺関連事象）と定義した。

治験実施計画書で規定した注目すべき有害事象の発現状況を表 2.7.6.28-7 に示す。注目すべき有害事象の詳細は 5.3.5.4-2 の 14.3.3 項に示す。

表 2.7.6.28-7　治験実施計画書で規定した注目すべき有害事象の発現状況:
欧米 FM P3_2 試験

対象集団		プラセボ群	プレガバリン群	ミロガバリン	
				15 mg × 1／日群	15 mg × 2／日群
評価被験者数		324	319	324	323
発現被験者数（%）		5（1.5）	6（1.9）	3（0.9）	6（1.9）
注目すべき有害事象	基本語	発現被験者数（%）			
肝機能に関連する有害事象		4（1.2）	4（1.3）	1（0.3）	5（1.5）
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1（0.3）	4（1.3）	1（0.3）	2（0.6）
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2（0.6）	0	1（0.3）	1（0.3）
	肝酵素上昇	1（0.3）	0	0	2（0.6）
	肝機能検査異常	1（0.3）	0	0	0
自殺関連事象		1（0.3）	2（0.6）	2（0.6）	1（0.3）
	自殺念慮	1（0.3）	2（0.6）	1（0.3）	1（0.3）
	希死念慮を有するうつ病	0	0	1（0.3）	0

同一被験者に同一事象が複数回発現した場合は、1回とカウントした。割合は安全性解析対象集団の各投与群の被験者数に基づき算出した。二重盲検期の治験薬投与開始後から二重盲検期の最終投与 4 週間後までに新たに発現した事象又は二重盲検期の治験薬投与開始後に悪化した事象を集計した。
MedDRA/J V.17.1
Source: 治験総括報告書（5.3.5.4-2） Table 10.7

28.4.1.5.2.1　**肝機能に関連する有害事象**

肝機能に関連する有害事象の発現率は、プラセボ群 1.2%（4/324）、ミロガバリン 15 mg × 1／日群 0.3%（1/324）、15 mg × 2／日群 1.5%（5/323）、プレガバリン群 1.3%（4/319）であった。

重度の肝機能に関連する有害事象は、プラセボ群の 1 名、ミロガバリン 15 mg × 2／日群の 1 名に認められた。

なお、肝機能に関連する検査値異常は 28.4.2 に示す。

28.4.1.5.2.2　**自殺関連事象**

自殺関連事象の発現率は、プラセボ群 0.3%（1/324）、ミロガバリン 15 mg × 1／日群 0.6%（2/324）、15 mg × 2／日群 0.3%（1/323）、プレガバリン群 0.6%（2/319）であった。

重度の自殺関連事象は、ミロガバリン 15 mg × 1／日群の 1 名、15 mg × 2／日群の 1 名に認められた。

自殺関連事象が認められた被験者 6 名のうち、2 名（プラセボ群の 1 名、ミロガバリン 15 mg × 1／日群の 1 名）はベースライン時にうつ病を有しておらず、2 名（ミロガバリン 15 mg × 2／日群の 1 名、プレガバリン群の 1 名）は軽度のうつ病、2 名（ミロガバリン 15 mg × 1／日群の 1 名、プレガバリン群の 1 名）は中等度のうつ病を有していた。

C-SSRS の結果は 28.4.6 に示す。

投与期間中に、C-SSRS により判定された実際の自殺企図、中断された自殺企図、中断した自殺企図、自殺行為、又は自殺する意図を伴わない自傷行為は認められなかった。自殺の予備行動はミロガバリン 15 mg × 1／日群及び 15 mg × 2／日群の各 1 名に認められた。

28.4.1.5.3　**他の重要な有害事象**

他の重要な有害事象として、ミロガバリンと同じ $\alpha_2\delta$ リガンドであるプレガバリンの安全性情報をもとに、浮動性めまい関連事象、傾眠関連事象、末梢性浮腫関連事象、中枢神経系関連事象、視覚障害関連事象、心臓関連事象、離脱症候群、薬物乱用及び依存、体重増加、肝機能に関連する有害事象、自殺関連事象、「転倒、事故、及び損傷」、並びに新生物を定義した。

28.4.1.5.3.1　**浮動性めまい関連事象**

浮動性めまい関連事象の発現率は、プラセボ群 5.2%（17/324）、ミロガバリン 15 mg × 1／日群 14.5%（47/324）、15 mg × 2／日群 11.1%（36/323）、プレガバリン群 17.6%（56/319）であり、ミロガバリンの各投与群でプラセボ群と比較して高かったが、プレガバリン群より低かった。

浮動性めまい関連事象のほとんどは軽度であった。

28.4.1.5.3.2　**傾眠関連事象**

傾眠関連事象の発現率は、プラセボ群 5.2%（17/324）、ミロガバリン 15 mg × 1／日群 13.3%（43/324）、15 mg × 2／日群 15.8%（51/323）、プレガバリン群 17.2%（55/319）であり、ミロガバリンの各投与群でプラセボ群と比較して高かったが、プレガバリン群より低かった。

傾眠関連事象のほとんどは軽度であった。

28.4.1.5.3.3　**末梢性浮腫関連事象**

末梢性浮腫関連事象の発現率は、プラセボ群 2.2%（7/324）、ミロガバリン 15 mg × 1／日群 5.6%（18/324）、15 mg × 2／日群 8.0%（26/323）、プレガバリン群 8.5%（27/319）であり、ミ

ロガバリンの各投与群でプラセボ群と比較して高かったが、プレガバリン群と比較して低かった。

末梢性浮腫関連事象のほとんどは軽度であった。

28.4.1.5.3.4　**中枢神経系関連事象**

中枢神経系関連事象のうち神経精神障害の有害事象発現率は、プラセボ群 0.3%（1/324）、ミロガバリン 15 mg × 1／日群 0.9%（3/324）、15 mg × 2／日群 0.9%（3/323）、プレガバリン群 0.3%（1/319）（以下同順）、精神状態の有害事象発現率は、0%、0.3%（1/324）、0.3%（1/323）、0.3%（1/319）、運動機能の有害事象発現率は、0%、0.6%（2/324）、0.3%（1/323）、0.3%（1/319）であり、中枢神経系関連事象全体では、ミロガバリンの各投与群で、プラセボ群及びプレガバリン群と比較して高かった。

最も多く認められた中枢神経系関連事象はうつ病（神経精神障害の有害事象）であり、次いで健忘（精神状態の有害事象）が多かった。

運動機能の有害事象のすべて、並びに神経精神障害及び精神状態の有害事象の多くは、中等度であった。

プラセボ群で 1 名の被験者に重度の痙攣が認められた以外、発作（痙攣、攣縮、及びミオクローヌス）は認められなかった。

28.4.1.5.3.5　**視覚障害関連事象**

視覚障害関連事象の発現率は、プラセボ群 0.6%（2/324）、ミロガバリン 15 mg × 1／日群 2.5%（8/324）、15 mg × 2／日群 4.0%（13/323）、プレガバリン群 4.7%（15/319）であり、プラセボ群と比較してミロガバリンの各投与群及びプレガバリン群で高かった。視覚障害関連事象の多くは霧視であった。

視覚障害関連事象のほとんどは軽度であった。

投与中に眼底検査で臨床的に有意な所見が認められた被験者の割合は、投与群間で同様（各投与群 2 名以下）であった。

28.4.1.5.3.6　**心臓関連事象**

心臓関連事象の発現率は、プラセボ群 1.2%（4/324）、ミロガバリン 15 mg × 1／日群 0.3%（1/324）、15 mg × 2／日群 0.3%（1/323）、プレガバリン群 1.6%（5/319）であり、ミロガバリンの各投与群でプラセボ群及びプレガバリン群と比較して低かった。

28.4.1.5.3.7　**離脱症候群**

治験薬の投与中止に至った症状を、ベンゾジアゼピン、抗うつ薬、プレガバリン等の向精神薬の中止の評価に広く用いられている 20 項目から構成される PWC を用いて評価した。第 13.5 週（漸減期）及び第 15 週（後観察）に評価を実施した。

第 13.5 週には、20 項目のうち 15 項目で、いずれの投与群も、発現率は同様であった。4

項目（悪心・嘔吐、下痢、不眠症、及び落ち着きのなさ・激越）では、ミロガバリン群（特に 15 mg × 2／日群）で発現率が高かった。残り 1 項目（浮動性めまい・ふらつき）ではプラセボ群より実薬群で発現率が高かったが、ミロガバリン群とプレガバリン群の発現率は同様であった。第 15 週（後観察）には、いずれの症状でも大きな差は認められなかった。

28.4.1.5.3.8　**薬物乱用及び依存**

薬物乱用及び依存に関連する有害事象の発現率は、プラセボ群 0.9%（3/324）、ミロガバリン 15 mg × 1／日群 2.2%（7/324）、15 mg × 2／日群 2.5%（8/323）、プレガバリン群 2.8%（9/319）であった。最も多く認められた薬物乱用及び依存に関連する有害事象は、異常感であった（プラセボ群 1 名、ミロガバリン 15 mg × 1／日群 3 名、15 mg × 2／日群 4 名、プレガバリン群 3 名）。

薬物乱用及び依存に関連する有害事象が発現した被験者のうち 8 名では治験薬の投与中止に至った。内訳は、プラセボ群の 1 名（酩酊感）、ミロガバリン 15 mg × 1／日群の 3 名（多幸気分、異常感、及び酩酊感）、15 mg × 2／日群の 1 名（気分変化）、及びプレガバリン群の 3 名（酩酊感 2 名及び異常感 1 名）であった。

28.4.1.5.3.9　**体重増加**

28.4.5 を参照。

28.4.1.5.3.10　**肝機能に関連する有害事象**

28.4.1.5.2.1 を参照。

28.4.1.5.3.11　**自殺関連事象**

28.4.1.5.2.2 を参照。

28.4.1.5.3.12　**転倒、事故、及び損傷**

「転倒、事故、及び損傷」に関連する事象の発現率は、プラセボ群 6.8%（22/324）、ミロガバリン 15 mg × 1／日群 5.2%（17/324）、15 mg × 2／日群 8.0%（26/323）、プレガバリン群 4.1%（13/319）であり、投与群間で差は認められなかった。

28.4.1.5.3.13　**新生物**

器官別大分類が「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）」である有害事象は、15 mg × 2／日群の 1 名（脂肪腫）、プレガバリン群の 1 名（甲状腺の良性新生物）に発現した。

28.4.2 臨床検査値

第 13 週／中止時のヘモグロビンのベースラインからの変化量は、プラセボ群（−1.1 g/L）

と比較してミロガバリン 15 mg × 2／日群（−2.4 g/L）及びプレガバリン群（−1.6 g/L）で大きかったが、ミロガバリン 15 mg × 1／日群（−0.2 g/L）で小さかった。ヘモグロビンの減少により、臨床的に有意な問題が発現したことを示す重大な出血又は骨髄機能不全は認められなかった。

第 13 週／中止時の血小板数のベースラインからの変化量は、プラセボ群（1.0 GI/L）及びミロガバリン 15 mg × 2／日群（−0.5 GI/L）と比較して、プレガバリン群（−8.8 GI/L）で減少の程度が大きく、ミロガバリン 15 mg × 1／日群（4.5 GI/L）では増加の程度が大きかった。血小板数の変化に関連する臨床的に有意な事象は認められなかった。

CK（CPK）が基準値上限の 3 倍以上になった被験者の割合は、プラセボ群 3.7%（12/324）、ミロガバリン 15 mg × 1／日群 4.4%（14/324）、ミロガバリン 15 mg × 2／日群 4.1%（13/323）、及びプレガバリン群 2.5%（8/319）であった。プラセボ群の 3 名及びミロガバリン 15 mg × 2／日群の 1 名で CK(CPK)が基準値上限の 20 倍以上になった。ミロガバリン群での CK(CPK)の上昇はプラセボ群と同程度であり、臨床的に有意な変化ではなかった。

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上限の 2 倍超の Hy's Law の基準に合致する被験者はいなかった。2 週間を超えて継続して、ALT（GPT）又は AST（GOT）が基準値上限の 3 倍以上になった被験者は、プラセボ群で 2 名、ミロガバリン 15 mg × 1／日群で 2 名、15 mg × 2／日群で 1 名、プレガバリン群で 3 名認められた。ALT（GPT）又は AST（GOT）が基準値上限の 5 倍以上になった被験者は、プラセボ群で 3 名、ミロガバリン 15 mg × 1／日群で 1 名、15 mg × 2／日群で 1 名認められ、プレガバリン群では認められなかった。

28.4.3 バイタルサイン

第 13 週／中止時に起立性低血圧が認められた被験者の割合は、プラセボ群 1.9%（6/309）、ミロガバリン 15 mg × 1／日群 1.0%（3/304）、15 mg × 2／日群 2.9%（9/308）、プレガバリン群 3.3%（10/302）であった。

28.4.4 心電図

プラセボ群では、1 名で第 13 週／中止時に臨床的に有意な心電図の異常所見が認められたが、ミロガバリン 15 mg × 1／日群、15 mg × 2／日群、及びプレガバリン群では、スクリーニング時及び第 13 週／中止時に、臨床的に有意な心電図の異常所見は認められなかった。

28.4.5 身体所見

第 13 週／中止時でベースラインから 5%以上の体重増加が認められた被験者の割合は、プラセボ群 5.8%（18/309）、ミロガバリン 15 mg × 1／日群 7.2%（22/304）、15 mg × 2／日群 14.0%（43/308）、プレガバリン群 19.9%（60/302）であった。

第 13 週／中止時の体重のベースラインからの変化率の平均値は、プラセボ群 0.39%、ミロガバリン 15 mg × 1／日群 1.16%、15 mg × 2／日群 1.55%、プレガバリン群 2.00%であり、ミ

ロガバリン群にて用量依存性が認められた。

28.4.6 Columbia-Suicide Severity Rating Scale（C-SSRS）

ベースライン後に C-SSRS のいずれかの質問に対して「はい」と回答した被験者の割合は、プラセボ群 1.2%（4/324）、ミロガバリン 15 mg × 1／日群 1.2%（4/324）、15 mg × 2／日群 0.6%（2/323）、プレガバリン群 0.9%（3/319）であった。ベースライン後に C-SSRS の質問 3～5 のいずれかに対して「はい」と回答した被験者は、ミロガバリン 15 mg × 1／日群の 1 名、15 mg × 2／日群の 1 名であった。

ベースライン後に C-SSRS の質問 3～5 又は自殺企図の質問のいずれかに対して「はい」と回答した被験者は、ミロガバリン 15 mg × 1／日群の 2 名、15 mg × 2／日群の 1 名であった。

28.5 結論

- 線維筋痛症に伴う疼痛を有する患者にミロガバリン 15 mg を 1 日 1 又は 2 回投与したときの最悪値での平均疼痛スコアのベースラインからの変化量は、プラセボと比較して統計学的に有意な差を示さず、いずれの投与量でもミロガバリンが線維筋痛症に伴う疼痛を減少すると結論付けることはできなかった。
- ミロガバリンの安全性プロファイルは、他の $\alpha_2\delta$ アゴニストであるプレガバリンと臨床的に同様であった。
- ミロガバリンの重大な副作用のリスクは、同種の薬剤で特に懸念されている副作用（肝毒性及び自殺傾向等）を含め、プレガバリンと比較して高くなかった。

29. DS-5565 第 III 相試験—A randomized, double-blind, placebo- and active-controlled study of DS-5565 in subjects with pain associated with fibromyalgia（DS5565-A-E311）—

……資料番号 5.3.5.4-3

29.1 試験方法

表 2.7.6.29-1 に試験方法の概略を示す。

表 2.7.6.29-1　試験方法の概略: 欧米 FM P3_3 試験（1/5）

試験の目的	主要目的: • 線維筋痛症に伴う疼痛を有する患者にミロガバリン 15 mg を 1 日 1 又は 2 回投与したときの第 13 週の平均疼痛スコアのベースラインからの変化量をプラセボ群と比較する。 重要な副次目的: 1) 第 13 週の平均疼痛スコアのベースラインからの変化量をミロガバリンの投与群別にプレガバリン群と比較する。 2) 第 13 週の平均疼痛スコアがベースラインから 30%以上低下した被験者の割合（30%レスポンダー率）をミロガバリンの投与群別にプラセボ群と比較する。 3) 第 13 週の平均疼痛スコアがベースラインから 50%以上低下した被験者の割合（50%レスポンダー率）をミロガバリンの投与群別にプラセボ群と比較する。 4) 第 13 週の患者の全般的な状態の変化（patient global impression of change: PGIC）に対するミロガバリンの各投与量の効果をプラセボ群と比較して評価する。 5) 第 13 週の線維筋痛症質問票（Fibromyalgia Impact Questionnaire: FIQ）総スコアのベースラインからの変化量をミロガバリンの投与群別にプラセボ群と比較して評価する。 他の副次目的: 1) Multidimensional Fatigue Inventory（MFI-20）を用いて疲労に対するミロガバリンの各投与量の効果をプラセボ群と比較して評価する。 2) Hospital Anxiety and Depression Scale（HADS）を用いて抑うつ及び不安に対するミロガバリンの各投与量の効果をプラセボ群と比較して評価する。 3) 36-item short form health survey（SF-36）を用いて被験者の全般的な健康状態に対するミロガバリンの各投与量の効果をプラセボ群と比較して評価する。 4) EuroQoL Instrument 5 Dimensions（EQ-5D）を用いて生活の質（quality of life: QOL）に対するミロガバリンの各投与量の効果をプラセボ群と比較して評価する。 5) 平均睡眠障害スコア及び Medical Outcomes Study-Sleep Scale（MOS-Sleep Scale）を用いて疼痛関連の睡眠障害に対するミロガバリンの各投与量の効果をプラセボ群と比較して評価する。 6) Modified Brief Pain Inventory（Short Form）（BPI-SF）を用いて疼痛に対するミロガバリンの各投与量の効果をプラセボ群と比較して評価する。 7) 線維筋痛症に伴う疼痛に対するレスキュー薬の使用率を評価する。 8) 有害事象、臨床検査、身体所見、心電図、コロンビア自殺評価スケール（Columbia-Suicide Severity Rating Scale: C-SSRS）、及び Physician Withdrawal Checklist（PWC）の結果に基づいて、ミロガバリンの安全性及び忍容性を評価する。

表 2.7.6.29-1　試験方法の概略: 欧米 FM P3_3 試験（2/5）

試験の目的（つづき）	探索的目的: 1) 有効性のパラメータ（平均疼痛スコアを除く）をミロガバリンの投与群別にプレガバリン群と比較する。 2) 平均疼痛スコアがベースラインから 75%以上低下した被験者の割合（75%レスポンダー率）をミロガバリンの投与群別にプラセボ群と比較する。 3) 線維筋痛症及び治療に関連する医療資源の利用（health care resource utilization: HCRU）を評価する。 4) 疼痛スコア（平均疼痛スコア）と不安／抑うつ及び睡眠（HADS 及び MOS-Sleep Scale を用いる）の変化量との関連を評価する。 5) 母集団薬物動態（population pharmacokinetics: PPK）及び対象患者集団のミロガバリンの曝露-応答関係の可能性を評価する。 6) 漸減期の平均疼痛スコアにより測定するリバウンド効果の可能性を評価する。 7) アロディニアに対するミロガバリンの効果を評価する。
治験責任医師名 実施医療機関	[redacted]、[redacted]、他 177 施設
試験実施期間	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の登録日）～[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最終被験者の最終観察日）
選択基準・除外基準	1. 選択基準 1) 年齢が 18 歳以上の患者 2) 試験参加に対して文書同意が得られる患者 3) 被験者が記入する質問票をすべて回答できると治験責任医師又は治験分担医師に判断された患者 4) スクリーニング時に 1990 年の米国リウマチ学会（American College of Rheumatology: ACR）線維筋痛症分類基準（3 ヵ月以上の広範囲の疼痛及び 18 ヵ所の圧痛点のうち 11 ヵ所以上に疼痛を認める）に該当する患者。さらに、以下の 2010 年の ACR 線維筋痛症分類基準にも該当する患者。 • 広範囲疼痛指数（widespread pain index: WPI）が 7 以上あり、かつ症状重症度尺度（symptom severity scale: SSS）スコアが 5 以上あること、又は WPI が 3～6 であり、かつ SSS スコアが 9 以上であること • 臨床兆候が同じレベルで少なくとも 3 ヵ月間持続していること • 疼痛を説明できる他の疾患がないこと 5) 無作為化前の 7 日間の平均疼痛スコアが数値評価尺度（numerical rating scale: NRS）で 11 段階のうち 4 以上の患者（電子患者日記の疼痛スコアが無作為化前のベースライン期間の 7 日間のうち 4 日以上記載があること） 6) スクリーニングまでの 12 ヵ月以内又はスクリーニング時の眼底検査（瞳孔散大後）の診断又は走査型レーザー眼底検査の結果を有する患者 7) 妊娠可能な女性の場合、試験期間中及び試験終了 4 週間後まで適切な避妊法を用いることに同意した患者 2. 除外基準 1) スクリーニングまでの 12 ヵ月以内に、治験責任医師又は治験分担医師により試験参加又は安全性と忍容性の評価の妨げとなると判断された臨床的に重要で不安定な神経学的疾患、精神疾患、眼疾患、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（重度の低血圧、コントロール不良の不整脈、心筋梗塞等）、又は他の合併症を有する患者 2) 有効性又は安全性の評価の妨げとなる、通常の日常活動の開始又は重要な変更の予定がある患者もしくは併用薬又は薬物療法以外の疼痛療法の継続的な使用が必要な患者 3) 併用禁止薬を試験前に休薬できない患者

表 2.7.6.29-1　試験方法の概略: 欧米 FM P3_3 試験（3/5）

選択基準・除外基準（つづき）	4)	C-SSRS の回答内容もしくは治験責任医師又は治験分担医師の意見に基づき、自殺のリスクがあると認められた者
	5)	スクリーニング時に精神疾患簡易構造化面接法（Mini-international Neuropsychiatric Interview: MINI）（Version 6.0）により重度又はコントロール不良な大うつ病又は不安障害を合併していると評価された患者。ただし軽度から中等度の大うつ病又は不安障害を有する患者は、治験責任医師又は治験分担医師が臨床的に安定しており試験参加に適していると判断した場合、登録可とした。
	6)	これまでに双極性障害又は精神障害と診断された患者
	7)	治験責任医師又は治験分担医師により線維筋痛症に伴う疼痛の評価又は自己評価の妨げとなる他の状態（糖尿病性末梢神経障害性疼痛又は帯状疱疹後神経痛等）による疼痛を有すると判断された患者
	8)	広範囲の炎症性筋骨格障害（関節リウマチ、ループス等）又は線維筋痛症以外の広範囲のリウマチ性疾患による疼痛を有する患者
	9)	過去 1 年以内に処方薬、不法薬物、又はアルコールの乱用歴又は依存歴のある患者
	10)	過去 5 年以内に、基底細胞癌以外の悪性腫瘍の既往歴を有する患者
	11)	未治療の睡眠時無呼吸と診断された患者又は過去 3 ヵ月以内に治療を開始した睡眠時無呼吸を有する患者
	12)	$\alpha_2\delta$ リガンド又は治験薬の他の成分に対し過敏症を有する患者 注: ミロガバリンに対する過敏症が認められない限り、過去にミロガバリンを投与した患者は登録可とした。
	13)	妊娠中又は授乳中、もしくは試験期間中に妊娠を希望する患者
	14)	過去 30 日以内に他の医療機器又は治験薬の試験に参加していた患者もしくは現在参加している患者、あるいは他の治験薬を投与している患者
	15)	実施医療機関の被雇用者又はその家族、もしくは治験依頼者又は本試験の業務を行う委託機関の被雇用者の家族（家族とは血縁関係又は法律上認められた、配偶者、親、子、又は兄弟）
	16)	試験手順に従わない可能性のある者（非協力的な態度、規定の来院ができない等）もしくは治験責任医師又は治験分担医師により試験を完了しない可能性があると考えられる患者
	17)	スクリーニング時に検査（心電図等）結果又は臨床検査値が治験責任医師又は治験分担医師により臨床的に重要と判断された者。特に下記に該当する者 • 中央検査機関での検査値により Cockcroft-Gault 式を用いて算出したクレアチニンクリアランスが 60 mL/min 未満、BUN が基準値上限の 1.5 倍を超える、血清クレアチニンが 1.6 mg/dL（141.4 μmol/L）を超える腎機能異常の患者 • AST（GOT）又は ALT（GPT）が基準値上限の 2 倍を超える、ALP が基準値上限の 1.5 倍を超える、総ビリルビンが基準値上限の 1.2 倍を超える肝機能異常の患者。総ビリルビンが基準値上限の 1.2 倍を超える患者は、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登録可とした。 • CK（CPK）が基準値上限の 3 倍を超える患者
試験デザイン	多施設共同、プラセボ及び実薬対照、無作為化、二重盲検、ダブルダミー試験	

表 2.7.6.29-1　試験方法の概略: 欧米 FM P3_3 試験（4/5）

被験者数				ミロガバリン	
		プラセボ群	プレガバリン群	15 mg ×1／日群	15 mg ×2／日群
	無作為化した被験者	318	317	318	317
	完了被験者*	249	238	241	221
	中止被験者*	69	79	77	96
	有害事象	28	33	42	50
	同意撤回	24	28	25	26
	効果不十分	10	5	4	7
	実施計画書不遵守	4	6	3	4
	その他	3	7	3	9
	解□対象被験者				
	安全性	315	312	315	313
	mITT	315	312	315	313
	PPS	232	238	231	232
	薬物動態	–	–	278	274
	–: 該当せず、mITT: modified intent-to-treat、PPS: 治験実施計画書に適合した集団（per protocol set） *: 二重盲検期を完了又は中止した被験者数とした。				
治験薬	ミロガバリン 15 mg 錠（ロット番号 D5565F1H12T04、D5565F1H12T07、D5565F1H13T03、D5565F1H14T06） ミロガバリン 15 mg 錠に対応するプラセボ錠（ロット番号 D5565F1H12T01、D5565F1H12T02、D5565F1H12T03、D5565F1H13T05、D5565F1H13T06、D5565F1H13T07） プレガバリン 75 mg カプセル（ロット番号 H40439D、H83744D、H18047D、J26611、J14037、L33600、M60080、N49099） プレガバリン 150 mg カプセル（ロット番号 H37514D、H29561D、H55457D、H83860D、H90375D、L28998、M07924） プレガバリン製剤に対応するプラセボカプセル（ロット番号 P113047-0009E001、P113047-0057E001、P113047-0057E002、P113047-0097E001、P113047-0142E001、P113047-0174E001、P113047-0195E001）				
用法・用量 投与期間	二重盲検期: 漸増期 1 週間及び固定用量期 12 週間とした。下記の投与群に被験者を 1:1:1:1 の比率で無作為に割り付けた。ダブルダミーでミロガバリン錠又はプラセボ錠 1 錠とプレガバリンカプセル又はプラセボカプセル 1 カプセルを、朝及び就寝前に投与した。 • ミロガバリン 15 mg × 1／日群: ミロガバリン 15 mg を 1 日 1 回就寝前に 13 週間投与 • ミロガバリン 15 mg × 2／日群: 最初の 1 週間はミロガバリン 15 mg を 1 日 1 回就寝前に投与し、その後 15 mg を 1 日 2 回（朝及び就寝前）12 週間投与 • プレガバリン群: 最初の 1 週間はプレガバリン 75 mg を 1 日 2 回（朝及び就寝前）投与し、その後プレガバリン 150 mg を 1 日 2 回（朝及び就寝前）12 週間投与 • プラセボ群: プラセボを 1 日 2 回（朝及び就寝前）13 週間投与 13 週間の投与後に漸減期を 1 週間設けた。 漸減期には、プレガバリン群ではプレガバリンを減量し、他の群ではプラセボを投与した。				

表 2.7.6.29-1　試験方法の概略: 欧米 FM P3_3 試験（5/5）

評価項目	1)　有効性 i) 主要評価項目: • ミロガバリンの各投与群の第 13 週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差 ii) 重要な副次評価項目: • ミロガバリンの各投与群の第 13 週の平均疼痛スコアのベースラインからの変化量のプレガバリン群との差 • 30%レスポンダー率（以下、断りのない限り、第 13 週のミロガバリンの各投与群とプラセボ群との差とした） • 50%レスポンダー率 • PGIC に対する効果 • FIQ 総スコアのベースラインからの変化量 iii) 他の副次評価項目: • MFI-20 パラメータのベースラインからの変化量 • HADS のベースラインからの変化量 • SF-36 パラメータのベースラインからの変化量 • EQ-5D パラメータのベースラインからの変化量 • MOS-Sleep Scale 及び平均睡眠障害スコアのベースラインからの変化量 • Modified BPI-SF パラメータのベースラインからの変化量 • レスキュー薬の使用率（レスキュー薬を使用した日数を試験総日数で除した割合） iv) 探索的評価項目: • 有効性のパラメータ（平均疼痛スコアを除く）のプレガバリン群との差 • 75%レスポンダー率 • 線維筋痛症及び治療に関連する HCRU • 平均疼痛スコアと不安／抑うつ及び睡眠（HADS 及び MOS-Sleep Scale を用いる）の変化量との関連性 • PPK 及び曝露-応答関係パラメータ • 漸減期の平均疼痛スコアにより測定するリバウンド効果 • アロディニアの変化量 2)　安全性 • 有害事象、臨床検査、身体所見、心電図、C-SSRS、及び PWC
評価スケジュール	表 2.7.6.29-2 参照
統計解析手法	有効性の主解析: mITT 解析対象集団を対象とした。 週ごとの平均疼痛データの欠測値は多重代入（multiple imputation: MI）法を用いて補完した。補完した第 13 週の平均疼痛スコアのデータを主解析に用いた。主解析では、missing not at random（MNAR）メカニズムの仮定の下、シフトパラメータを伴う pattern mixture 法を用いた nonfuture dependence モデルに基づき欠測値を補完した。Pattern mixture model（PMM）では、中止理由が有害事象、効果不十分、その他によってそれぞれ 1.0、1.0、0.5 のシフトパラメータを設定した。 有効性の主解析の多重比較では、graphical approach 法により、ミロガバリンの 2 用量とプラセボの比較のファミリーワイズエラー（第一種の過誤）を調整した。有意水準を 0.05 とし、有意であった場合、ミロガバリンの 2 用量とプレガバリンの比較を行うこととした。 主解析の感度分析: • PPS を対象とした解析 • 異なるシフトパラメータ（1.0, 1.0, 1.0）及び（0.75, 1.0, 0.5）に基づく上記解析 • プラセボ MI 法 • Baseline observation carried forward（BOCF）法で補完した共分散分析

表 2.7.6.29-2　評価スケジュール: 欧米 FM P3_3 試験

試験期	スクリーニング／ベースライン[a]			無作為化	二重盲検期						投与終了／早期中止時[b]	漸減期[c]		後観察[d]	
Visit	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
電話連絡	—	X	—	—	—	—	—	—	—	—	—	X	—	—	X
Week	−3	−2	−1	0	1	3	5	7	9	11	13	13.5	14	15	18
許容範囲（日）	—	—	—	—	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±1	±3	±3	±7
同意取得	X														
選択／除外基準	X			X											
被験者背景	X														
既往歴／手術歴	X														
WPI/SSS スコア	X														
MINI	X														
併用薬の休薬指示		X													
有害事象		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
前治療薬／併用薬	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
バイタルサイン	X			X	X	X	X	X	X	X	X		X	X	
身長	X														
体重	X			X	X	X	X	X	X	X	X		X	X	
患者日記の配布			X												
患者日記の確認				X	X	X	X	X	X	X	X		X		
身体所見[e]	X[e]			X	X	X	X	X	X	X	X				
眼底検査[e]	X							X			X				
アロディニア				X							X				
C-SSRS	X			X	X	X	X	X	X	X	X		X	X	
12 誘導心電図	X										X				
臨床検査	X			X	X	X	X	X	X	X	X		X		
妊娠検査[f]	X			X	X	X	X	X	X	X	X		X	X[f]	
薬物動態用検体採取[g]						X		X		X					
PWC												X		X	
服薬遵守の確認					X	X	X	X	X	X	X		X		
IWRS への連絡	X			X	X	X	X	X	X	X	X		X		
治験薬の交付				X	X	X	X	X	X	X	X				
疼痛スコア[h]			←	—	—	—	—	—	—	—	—	—	→		
睡眠障害スコア[h]			←	—	—	—	—	—	—	—	—	—	→		
鎮痛薬の記録確認				X	X	X	X	X	X	X	X		X		
FIQ				X							X				
PGIC											X				
MFI-20				X							X				
HADS				X							X				
MOS-Sleep Scale				X							X				
SF-36 及び EQ-5D				X							X				
Modified BPI-SF				X							X				
HCRU				X	X	X	X	X	X	X	X				

IWRS: 双方向ウェブ応答システム（interactive web response system）

a: スクリーニング期は、初回来院（Visit 1）、電話連絡（Visit 2）、及びベースライン期開始時来院（Visit 3）とし、Visit 3 に疼痛スコア及び睡眠障害スコアを記録する電子患者日記を配布した。

b: 第 13 週の投与終了時来院（Visit 11）より前に中止した被験者は漸減期及び後観察期来院（Visit 12～15、第 13.5～18 週）を実施することとした。

c: 漸減期は、Visit 11 の 3 日後の電話連絡（Visit 12）及び Visit 11 の 1 週間後の漸減期終了時来院（Visit 13）とした。

d: 後観察期は、Visit 13 の 1 週間後の来院（Visit 14）及び Visit 13 の 4 週間後の電話連絡（Visit 15）とした。長期投与試験（欧米 FM 長期安全性試験［5.3.5.4-4］）に登録しなかった被験者のみ、後観察期の来院を実施した。長期投与試験に登録した被験者は本試験の Visit 13（第 14 週）と同日に長期投与試験の Visit 1 を実施した。

e: 詳細な身体所見を Visit 1 及び Visit 11 に実施した。簡易身体所見を Visit 4～10 に実施した。Visit 1 と Visit 11 に瞳孔散大下、眼底検査又は走査型レーザー眼底検査を実施した。Visit 8 は瞳孔散大させずに眼底検査又は走査型レーザー眼底検査を実施した。

f: スクリーニング時の血清妊娠検査の結果、陰性であった女性を登録し、Visit 13 までのすべての来院時に血清妊娠検査を実施した。Visit 14 に、すべての妊娠可能な女性に尿妊娠検査を実施した。

g: 薬物動態用検体は、朝の治験薬投与前及び投与 1 時間後（± 0.5 時間）に採取した。

h: Visit 3～13（第 14 週）に被験者は疼痛スコア及び睡眠障害スコアを患者日記に毎日記録した。

29.1.1 被験者数の設定根拠

第13週の平均疼痛スコアのベースラインからの変化量をミロガバリン群とプラセボ群で比較した場合に、0.8以上の差を90%以上の検出力で検出可能な被験者数を算出した。検出力は、多重比較（ミロガバリン高用量及び低用量とプラセボとの比較）をBonferroni-Holm法で調整し、有意水準を両側0.025、すべての投与群で平均疼痛スコアのベースラインからの変化量のSDを2.7と仮定した場合の*t*検定に基づいて算出した。また、無作為化された被験者のうち5%の被験者は一度も治験薬が投与されず、mITT解析対象集団に含まれないことを想定し、約1200名（各投与群300名）を無作為に割り付けることとした。

29.1.2 用法・用量の設定根拠

米国DPNP P2試験（5.3.5.1-4）の結果をもとに、投与量の最適化モデルとシミュレーションにより用法・用量を選択した。糖尿病性末梢神経障害性疼痛患者を対象とした米国DPNP P2試験では、15 mg 1日1又は2回の投与で有効性が認められたことから、線維筋痛症患者での有効性を確認するために、これらの投与量を選択した。

米国DPNP P2試験では、15 mg 1日2回の投与量は、15 mg 1日1回の投与量と比較して、有効性が同等か数値的に良好であり、15 mg 1日1回の投与量が最小有効用量であると考えられた。投与終了時（第5週）の平均疼痛スコアのベースラインからの変化量は、プラセボ群と比較して、ミロガバリンの各投与群（特に高用量）で低下の程度が大きく、プラセボ群に対し、15 mg × 1／日群、10 mg × 2／日群、及び15 mg × 2／日群で統計学的に有意な差が認められた（$P < 0.05$）。

15 mg 1日1及び2回の投与量の安全性プロファイルは、同クラスの$\alpha_2\delta$リガンド薬剤と同様であり、有害事象は概して軽度から中等度であった。15 mg × 2／日群（1日投与量30 mg）では、副作用のリスクを軽減するため、15 mgを1日1回1週間投与後に15 mg 1日2回に漸増し12週間投与することとした。軽度の腎機能障害被験者（クレアチニンクリアランスが50～80 mL/min/1.73 m^2）では、AUC（1.4倍）及びCmax（24%）の上昇はわずかであったことから、軽度の腎機能障害被験者で投与量の調整は行わないこととした。

米国DPNP P2試験のデータを投与量の最適化モデルに導入した。有効性の評価項目は週ごとの平均疼痛スコアとし、連続なbounded outcome score法を用いた。安全性の評価項目を浮動性めまい及び傾眠とし、モデルに組み込んだ。有害事象発現条件下で、初回有害事象発現までの時間及び有害事象の重症度をモデル（ハザードモデル）に導入した。これらの評価項目は独立してモデルに適合した。このモデルでは、ミロガバリン群で平均疼痛スコアの変化量がプラセボ群より1以上低いスコアとなるには、20 mg／日を超える投与量が必要と予測された。このモデルでは、30 mg／日（15 mg 1日2回）投与にて平均疼痛スコアで−1の真の差を得られる可能性は、0.501（約50%）と予測された。15 mg × 1／日群は、安全性上の利点（浮動性めまい等の有害事象のリスクが低い）を考慮して設定した。

日亜DPNP P2試験（5.3.5.1-1）では、有効性の主要評価項目である投与終了時（第7週）の平均疼痛スコアのベースラインからの平均変化量は、プラセボ群に対し、ミロガバリンの

各投与群（5 mg、10 mg、及び 15 mg 1 日 2 回）で統計学的に有意な差は認められなかったが、平均疼痛スコアの 30%及び 50%レスポンダー率は、ミロガバリン群で高い傾向が認められた。有害事象の発現率は、用量依存的に高くなる傾向を示したが、安全性に大きな問題は認められなかった。

以上から、本試験ではミロガバリン 15 mg を 1 日 1 又は 2 回投与することとした。

29.2 被験者背景

無作為化対象集団の被験者背景を表 2.7.6.29-3 に示す。

全体の年齢の平均値（SD）は 50.5（11.57）歳であった。男女の割合は、男性が 8.7%、女性が 91.3%であった。人種の割合は、白人が全体の 84.6%を占め、その他は主に黒人又はアフリカ系アメリカ人（9.2%）もしくはアジア人（3.9%）であった。民族の割合は、ヒスパニック系又はラテン系が 11.2%、非ヒスパニック系又は非ラテン系が 48.0%、不明が 40.8%であった。被験者背景に投与群間で大きな違いは認められなかった。

無作為化対象集団、安全性解析対象集団、mITT 解析対象集団、PPS、及び薬物動態解析対象集団の間で、被験者背景に大きな違いは認められなかった。

表 2.7.6.29-3　被験者背景（無作為化対象集団）：欧米 FM P3_3 試験

項目（単位）		プラセボ群 (n = 318)	プレガバリン群 (n = 317)	ミロガバリン 15 mg × 1／日群 (n = 318)	ミロガバリン 15 mg × 2／日群 (n = 317)	ミロガバリン 合計 (n = 635)	合計 (n = 1270)
年齢（歳）	平均値（SD）	50.2 (11.43)	50.9 (11.58)	50.2 (11.85)	50.6 (11.46)	50.4 (11.65)	50.5 (11.57)
性別	男性	28 (8.8)	29 (9.1)	23 (7.2)	30 (9.5)	53 (8.3)	110 (8.7)
	女性	290 (91.2)	288 (90.9)	295 (92.8)	287 (90.5)	582 (91.7)	1160 (91.3)
身長（cm）	平均値（SD）	164.1 (7.87)	163.3 (7.15)	163.8 (7.33)	163.6 (7.57)	163.7 (7.44)	163.7 (7.48)
体重（kg）	平均値（SD）	85.59 (22.354)	84.02 (20.137)	84.52 (19.337)	84.54 (20.797)	84.53 (20.063)	84.67 (20.671)
民族	ヒスパニック系又はラテン系	42 (13.2)	39 (12.3)	24 (7.5)	37 (11.7)	61 (9.6)	142 (11.2)
	非ヒスパニック系又は非ラテン系	146 (45.9)	149 (47.0)	164 (51.6)	151 (47.6)	315 (49.6)	610 (48.0)
	不明	130 (40.9)	129 (40.7)	130 (40.9)	129 (40.7)	259 (40.8)	518 (40.8)
人種	白人	261 (82.1)	268 (84.5)	273 (85.8)	272 (85.8)	545 (85.8)	1074 (84.6)
	黒人又はアフリカ系アメリカ人	36 (11.3)	31 (9.8)	27 (8.5)	23 (7.3)	50 (7.9)	117 (9.2)
	アジア人	13 (4.1)	13 (4.1)	13 (4.1)	11 (3.5)	24 (3.8)	50 (3.9)
	アメリカインディアン又はアラスカ先住民	1 (0.3)	2 (0.6)	1 (0.3)	3 (0.9)	4 (0.6)	7 (0.6)
	ハワイ人又は他の太平洋諸島人	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.1)
	その他	6 (1.9)	3 (0.9)	4 (1.3)	8 (2.5)	12 (1.9)	21 (1.7)
ベースラインの平均疼痛スコア	平均値（SD）	7.03 (1.283)	7.01 (1.403)	7.06 (1.224)	7.13 (1.296)	7.10 (1.260)	7.06 (1.302)
線維筋痛症罹病期間（年）	平均値（SD）	3.70 (5.046)	5.12 (7.005)	4.54 (6.460)	4.61 (6.273)	4.58 (6.363)	4.49 (6.250)
ベースラインの HADS 不安スコア	不安障害なし（0～7）	150 (47.2)	154 (48.6)	156 (49.1)	155 (48.9)	311 (49.0)	615 (48.4)
	境界域（8～10）	85 (26.7)	83 (26.2)	76 (23.9)	81 (25.6)	157 (24.7)	325 (25.6)
	不安障害あり（≥11）	79 (24.8)	78 (24.6)	82 (25.8)	78 (24.6)	160 (25.2)	317 (25.0)
	欠測	4 (1.3)	2 (0.6)	4 (1.3)	3 (0.9)	7 (1.1)	13 (1.0)
ベースラインの HADS 抑うつスコア	抑うつ性障害なし（0～7）	161 (50.6)	168 (53.0)	167 (52.5)	178 (56.2)	345 (54.3)	674 (53.1)
	境界域（8～10）	78 (24.5)	70 (22.1)	61 (19.2)	64 (20.2)	125 (19.7)	273 (21.5)
	抑うつ性障害あり（≥11）	75 (23.6)	77 (24.3)	86 (27.0)	72 (22.7)	158 (24.9)	310 (24.4)
	欠測	4 (1.3)	2 (0.6)	4 (1.3)	3 (0.9)	7 (1.1)	13 (1.0)
精神障害又はうつ病の既往歴	あり	116 (36.5)	105 (33.1)	118 (37.1)	111 (35.0)	229 (36.1)	450 (35.4)
	なし	202 (63.5)	212 (66.9)	200 (62.9)	206 (65.0)	406 (63.9)	820 (64.6)

平均値（SD）又は該当被験者数（%）
割合は、各投与群に割り付けられた被験者数に基づき算出した。ベースラインのスコアは、無作為化時（初回投与前）に収集したデータに基づき算出した。無作為化時にデータが収集されなかった場合は、スクリーニング時の値とした。線維筋痛症の罹病期間（年）は、（同意取得日－線維筋痛症の診断日）／365.25 で算出した。
Source: 治験総括報告書（5.3.5.4-3）Table 7.2

29.3 有効性の結果

29.3.1 主要評価項目: 平均疼痛スコア

1日1回起床後、朝の治験薬服薬前に、過去24時間を振り返って被験者自身が疼痛を評価し、11段階（0［痛みなし］から10［想像できる最悪の痛み］）の疼痛スコアから該当する疼痛スコア（最悪値）を選択し、電子患者日記に記録した。毎日測定された疼痛スコアの1週間の平均値を平均疼痛スコアとした。

29.3.1.1 主解析

主解析はmITT解析対象集団を対象とした。

ミロガバリン15 mg × 1／日群では、第13週の最悪値での平均疼痛スコアのベースラインからの変化量（補完後）の最小二乗平均値のプラセボ群との差（95% CI）は−0.38（−0.74〜−0.02）であった。P= 0.039であり、ミロガバリンの2つの投与群のプラセボ群に対する同時比較の場合は有意水準を0.025としたため、統計学的に有意な差は認められなかった。

ミロガバリン15 mg × 2／日群では、変化量の最小二乗平均値のプラセボ群との差（95% CI）は−0.23（−0.58〜0.13）であり、統計学的に有意な差は認められなかった（P= 0.219）。

29.3.1.2 感度分析

主解析の感度分析として、解析対象集団をPPSとした解析、異なるシフトパラメータを用いたMNARモデルによる解析、プラセボMI法を用いた解析、及び欠測値をBOCF法で補完した共分散分析を実施した結果、主解析と同様であり、結果の頑健性が示された。

29.4 安全性の結果

29.4.1 有害事象・副作用の分析

29.4.1.1 有害事象発現状況

29.4.1.1.1 有害事象発現率

いずれかの投与群で発現率が5%以上の有害事象の発現状況を表 2.7.6.29-4に示す。

有害事象の発現率は、プラセボ群67.3%（212/315）、ミロガバリン15 mg × 1／日群74.3%（234/315）、15 mg × 2／日群77.3%（242/313）、プレガバリン群71.2%（222/312）であった。

ミロガバリンのいずれかの投与群で発現率が10%以上の有害事象は、頭痛、浮動性めまい、薬剤離脱症候群、及び体重増加であった。ミロガバリンのいずれかの投与群で発現率が5%以上の有害事象のうち、体重増加、傾眠、悪心、及び末梢性浮腫は、15 mg × 1／日群に比べて15 mg × 2／日群で発現率が2%以上高かった。

表 2.7.6.29-4　有害事象発現状況（いずれかの投与群で発現率 5%以上）：
欧米 FM P3_3 試験

対象集団		プラセボ群	プレガバリン群	ミロガバリン	
				15 mg × 1／日群	15 mg × 2／日群
評価被験者数		315	312	315	313
発現被験者数（%）		212（67.3）	222（71.2）	234（74.3）	242（77.3）
器官別大分類	基本語	発現被験者数（%）			
神経系障害	頭痛	40（12.7）	37（11.9）	44（14.0）	45（14.4）
	浮動性めまい	23（7.3）	47（15.1）	44（14.0）	41（13.1）
	傾眠	10（3.2）	29（9.3）	23（7.3）	29（9.3）
感染症および寄生虫症	鼻咽頭炎	17（5.4）	19（6.1）	17（5.4）	20（6.4）
	尿路感染	6（1.9）	13（4.2）	11（3.5）	17（5.4）
一般・全身障害および投与部位の状態	薬剤離脱症候群	20（6.3）	32（10.3）	32（10.2）	28（8.9）
	疲労	9（2.9）	11（3.5）	17（5.4）	11（3.5）
	末梢性浮腫	4（1.3）	10（3.2）	9（2.9）	16（5.1）
胃腸障害	悪心	14（4.4）	10（3.2）	18（5.7）	28（8.9）
	下痢	15（4.8）	15（4.8）	20（6.3）	14（4.5）
筋骨格系および結合組織障害	線維筋痛	17（5.4）	15（4.8）	10（3.2）	16（5.1）
	背部痛	17（5.4）	8（2.6）	12（3.8）	11（3.5）
臨床検査	体重増加	9（2.9）	39（12.5）	17（5.4）	33（10.5）
眼障害	霧視	5（1.6）	14（4.5）	16（5.1）	13（4.2）

同一被験者に同一事象が複数回発現した場合は、1 回とカウントした。割合は安全性解析対象集団の各投与群の被験者数に基づき算出した。二重盲検期の治験薬投与開始後から二重盲検期の最終投与 4 週間後までに新たに発現した事象又は二重盲検期の治験薬投与開始後に悪化した事象を集計した。
MedDRA/J V.17.1
Source: 治験総括報告書（5.3.5.4-3）Table 10.3

29.4.1.1.2　**重症度別の有害事象発現率**

ほとんどの有害事象は、軽度又は中等度であった。重度の有害事象の発現率は、プラセボ群 4.4%(14/315)、ミロガバリン 15 mg × 1／日群 7.3%(23/315)、15 mg × 2／日群 8.9%(28/313)、プレガバリン群 6.4%（20/312）であった。ミロガバリン群全体で 3 名以上に認められた重度の有害事象は、線維筋痛、浮動性めまい、薬剤離脱症候群、及び頭痛であった。

29.4.1.2　**副作用発現状況**

29.4.1.2.1　**副作用発現率**

いずれかの投与群で発現率が 5%以上の副作用の発現状況を表 2.7.6.29-5 に示す。

副作用の発現率は、プラセボ群 32.7%（103/315）、ミロガバリン 15 mg × 1／日群 50.2%（158/315）、15 mg × 2／日群 54.6%（171/313）、プレガバリン群 47.8%（149/312）であった。

ミロガバリンのいずれかの投与群で発現率が 10%以上の副作用は、浮動性めまいであった。ミロガバリンのいずれかの投与群で発現率が 5%以上の副作用のうち、体重増加は 15 mg × 1／日群に比べて 15 mg × 2／日群で発現率が 2 倍近くに上昇した。

表 2.7.6.29-5　副作用発現状況（いずれかの投与群で発現率 5%以上）：欧米 FM P3_3 試験

対象集団		プラセボ群	プレガバリン群	ミロガバリン	
				15 mg × 1／日群	15 mg × 2／日群
評価被験者数		315	312	315	313
発現被験者数（%）		103（32.7）	149（47.8）	158（50.2）	171（54.6）
器官別大分類	基本語	発現被験者数（%）			
神経系障害	浮動性めまい	16（5.1）	41（13.1）	39（12.4）	36（11.5）
	傾眠	10（3.2）	27（8.7）	23（7.3）	24（7.7）
	頭痛	10（3.2）	15（4.8）	20（6.3）	20（6.4）
一般・全身障害および投与部位の状態	薬剤離脱症候群	19（6.0）	28（9.0）	30（9.5）	26（8.3）
臨床検査	体重増加	6（1.9）	32（10.3）	16（5.1）	29（9.3）

同一被験者に同一事象が複数回発現した場合は、1回とカウントした。割合は安全性解析対象集団の各投与群の被験者数に基づき算出した。二重盲検期の治験薬投与開始後から二重盲検期の最終投与 4 週間後までに新たに発現した事象又は二重盲検期の治験薬投与開始後に悪化した事象を集計した。
MedDRA/J V.17.1
Source: 治験総括報告書（5.3.5.4-3）Table 10.4

29.4.1.3　死亡

死亡例の一覧を表 2.7.6.29-6 に示す。

ミロガバリン 15 mg × 1／日群の 1 名が心拡大により Day 36（最終投与 3 日後）に死亡した。治験薬と関連なしと判定された。詳細は 5.3.5.4-3 の 14.3.3 項に示す。

表 2.7.6.29-6　死亡例一覧：欧米 FM P3_3 試験

投与群	被験者番号	年齢／性別／人種	死因（基本語）	死亡日（Day）（初回投与／最終投与からの日数）[a]	因果関係
ミロガバリン 15 mg × 1／日群	008*	53 歳／男性／白人	心拡大	36／3	関連なし

a: 初回又は最終投与からの日数は、「死亡日 − 初回又は最終投与日 + 1」で計算した。
MedDRA/J V.17.1
Source: 治験総括報告書（5.3.5.4-3）Table 14.3.2.1

29.4.1.4　重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現状況を表 2.7.6.29-7 に示す。重篤な有害事象の詳細は 5.3.5.4-3 の 14.3.3 項に示す。

重篤な有害事象の発現率は、プラセボ群 1.9%（6/315）、ミロガバリン 15 mg × 1／日群 2.2%（7/315）、15 mg × 2／日群 3.5%（11/313）、プレガバリン群 1.6%（5/312）であった。重篤な有害事象で副作用と判定された事象は、ミロガバリン 15 mg × 2／日群の肝機能検査異常、自殺念慮、及び血腫、並びにプレガバリン群のトランスアミナーゼ上昇及び視神経乳頭浮腫（各 1 名）であった。

＊新薬承認情報提供時に置換

表 2.7.6.29-7　重篤な有害事象の発現状況: 欧米 FM P3_3 試験

対象集団		プラセボ群	プレガバリン群	ミロガバリン	
				15 mg × 1／日群	15 mg × 2／日群
評価被験者数		315	312	315	313
発現被験者数（%）		6（1.9）	5（1.6）	7（2.2）	11（3.5）
器官別大分類	基本語	発現被験者数（%）			
精神障害	自殺念慮	0	0	1（0.3）	2（0.6）
	躁病	0	0	0	1（0.3）
	自殺企図	0	0	0	1（0.3）
臨床検査	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1（0.3）	0
	肝機能検査異常	0	0	0	1（0.3）
	トランスアミナーゼ上昇	0	1（0.3）	0	0
代謝および栄養障害	糖尿病	0	0	1（0.3）	0
	高血糖	0	0	1（0.3）	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	喘息	0	0	1（0.3）	0
	喀血	0	0	0	1（0.3）
	アレルギー性胞隔炎	1（0.3）	0	0	0
心臓障害	心拡大	0	0	1（0.3）	0
	上室性頻脈	0	1（0.3）	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	非心臓性胸痛	0	0	0	1（0.3）
肝胆道系障害	胆道仙痛	0	0	1（0.3）	0
	肝損傷	0	1（0.3）	0	0
傷害、中毒および処置合併症	上肢骨折	0	0	0	1（0.3）
	足関節部骨折	0	1（0.3）	0	0
筋骨格系および結合組織障害	変形性関節症	1（0.3）	0	0	1（0.3）
	線維筋痛	1（0.3）	0	0	0
妊娠、産褥および周産期の状態	異所性妊娠	0	0	0	1（0.3）
血管障害	血腫	0	0	0	1（0.3）
眼障害	視神経乳頭浮腫	0	1（0.3）	0	0
胃腸障害	腹部ヘルニア	1（0.3）	0	0	0
感染症および寄生虫症	肺炎	0	1（0.3）	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）	口唇扁平上皮癌	1（0.3）	0	0	0
神経系障害	頭痛	1（0.3）	0	0	0

同一被験者に同一事象が複数回発現した場合は、1回とカウントした。割合は安全性解析対象集団の各投与群の被験者数に基づき算出した。二重盲検期の治験薬投与開始後から二重盲検期の最終投与4週間後までに新たに発現した事象又は二重盲検期の治験薬投与開始後に悪化した事象を集計した。
MedDRA/J V.17.1
Source: 治験総括報告書（5.3.5.4-3） Table 10.6

29.4.1.5　**重要な有害事象**

29.4.1.5.1　**中止に至った有害事象**

中止に至った有害事象の詳細は 5.3.5.4-3 の 14.3.3 項に示す。

中止に至った有害事象の発現率は、プラセボ群 8.9%（28/315）、ミロガバリン 15 mg × 1／日群 13.3%（42/315）、15 mg × 2／日群 15.7%（49/313）、プレガバリン群 9.9%（31/312）であった。

ミロガバリンのいずれかの投与群で 3 名以上に認められた中止に至った有害事象は、浮動性めまい（プラセボ群 2 名、ミロガバリン 15 mg × 1／日群 6 名、15 mg × 2／日群 5 名、プレガバリン群 5 名、以下同順）、傾眠（0 名、2 名、3 名、1 名）、及びうつ病（1 名、0 名、3 名、0 名）であった。

29.4.1.5.2　**注目すべき有害事象**

治験実施計画書で規定した注目すべき有害事象を、肝酵素上昇／肝機能障害（肝機能に関連する有害事象）並びに自殺企図及び自殺念慮（自殺関連事象）と定義した。

治験実施計画書で規定した注目すべき有害事象の発現状況を表 2.7.6.29-8 に示す。注目すべき有害事象の詳細は 5.3.5.4-3 の 14.3.3 項に示す。

表 2.7.6.29-8　治験実施計画書で規定した注目すべき有害事象の発現状況:
欧米 FM P3_3 試験

対象集団		プラセボ群	プレガバリン群	ミロガバリン	
				15 mg × 1／日群	15 mg × 2／日群
評価被験者数		315	312	315	313
発現被験者数（%）		4（1.3）	7（2.2）	9（2.9）	8（2.6）
注目すべき有害事象	基本語	発現被験者数（%）			
肝機能に関連する有害事象		2（0.6）	4（1.3）	6（1.9）	3（1.0）
	肝酵素上昇	0	0	3	1
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1	0	1
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	0	1	0
	肝機能検査異常	0	0	0	1
	トランスアミナーゼ上昇	1	3	1	0
	胆道仙痛	0	0	1	0
	肝損傷	0	1	0	0
自殺関連事象		2（0.6）	3（1.0）	3（1.0）	5（1.6）
	自殺念慮	2	2	3	3
	易刺激性	0	0	0	1
	自殺企図	0	0	0	1
	抑うつ気分	0	1	0	0

同一被験者に同一事象が複数回発現した場合は、1回とカウントした。割合は安全性解析対象集団の各投与群の被験者数に基づき算出した。二重盲検期の治験薬投与開始後から二重盲検期の最終投与4週間後までに新たに発現した事象又は二重盲検期の治験薬投与開始後に悪化した事象を集計した。
MedDRA/J V.17.1
Source: 治験総括報告書（5.3.5.4-3）Table 10.8

29.4.1.5.2.1　肝機能に関連する有害事象

肝機能に関連する有害事象の発現率は、プラセボ群 0.6%（2/315）、ミロガバリン 15 mg × 1／日群 1.9%（6/315）、15 mg × 2／日群 1.0%（3/313）、プレガバリン群 1.3%（4/312）であった。

重度の肝機能に関連する有害事象は、ミロガバリン 15 mg × 1／日群の3名、プレガバリン群の1名に認められた。

なお、肝機能に関連する検査値異常は 29.4.2 に示す。

29.4.1.5.2.2　自殺関連事象

自殺関連事象の発現率は、プラセボ群 0.6%（2/315）、ミロガバリン 15 mg × 1／日群 1.0%（3/315）、15 mg × 2／日群 1.6%（5/313）、プレガバリン群 1.0%（3/312）であった。

重度の自殺関連事象は、ミロガバリン 15 mg × 1／日群の1名、15 mg × 2／日群の2名に認められた。

自殺関連事象が認められた被験者 13 名のうち、5名（プラセボ群の1名、ミロガバリン

15 mg × 2／日群の 1 名、プレガバリン群の 3 名）はベースライン時にうつ病を有しておらず、2 名（いずれもミロガバリン 15 mg × 2／日群）は軽度のうつ病、6 名（プラセボ群の 1 名、ミロガバリン 15 mg × 1／日群の 3 名、15 mg × 2／日群の 2 名）は中等度のうつ病を有していた。

C-SSRS の結果は 29.4.6 に示す。

投与期間中に、C-SSRS により判定された実際の自殺企図、中断された自殺企図、中断した自殺企図、自殺する意図を伴わない自傷行為、又は自殺行為は認められなかった。自殺の予備行動はミロガバリン 15 mg × 2／日群の 1 名に認められた。

29.4.1.5.3　他の重要な有害事象

他の重要な有害事象として、ミロガバリンと同じ $\alpha_2\delta$ リガンドであるプレガバリンの安全性情報をもとに、浮動性めまい関連事象、傾眠関連事象、末梢性浮腫関連事象、中枢神経系関連事象、視覚障害関連事象、心臓関連事象、離脱症候群、薬物乱用及び依存、体重増加、肝機能に関連する有害事象、自殺関連事象、「転倒、事故、及び損傷」、並びに新生物を定義した。

29.4.1.5.3.1　浮動性めまい関連事象

浮動性めまい関連事象の発現率は、プラセボ群 7.3%（23/315）、ミロガバリン 15 mg × 1／日群 14.0%（44/315）、15 mg × 2／日群 13.1%（41/313）、プレガバリン群 15.4%（48/312）であり、プラセボ群と比較してミロガバリンの各投与群及びプレガバリン群で高かった。

浮動性めまい関連事象の多くは、治験薬投与開始後最初の 2 週間に発現した。ほとんどの事象は軽度であった。

29.4.1.5.3.2　傾眠関連事象

傾眠関連事象の発現率は、プラセボ群 5.4%（17/315）、ミロガバリン 15 mg × 1／日群 11.7%（37/315）、15 mg × 2／日群 12.8%（40/313）、プレガバリン群 12.5%（39/312）であり、プラセボ群と比較してミロガバリンの各投与群及びプレガバリン群で高かった。

傾眠関連事象の多くは、治験薬投与開始後最初の 2 週間に発現した。ほとんどの事象は軽度であった。

29.4.1.5.3.3　末梢性浮腫関連事象

末梢性浮腫関連事象の発現率は、プラセボ群 2.9%（9/315）、ミロガバリン 15 mg × 1／日群 5.4%（17/315）、15 mg × 2／日群 8.9%（28/313）、プレガバリン群 7.1%（22/312）であり、プラセボ群と比較してミロガバリンの各投与群及びプレガバリン群で高かった。

末梢性浮腫関連事象のほとんどは軽度であった。

29.4.1.5.3.4　**中枢神経系関連事象**

中枢神経系関連事象のうち神経精神障害の有害事象発現率は、プラセボ群 1.9%（6/315）、ミロガバリン 15 mg × 1／日群 1.0%（3/315）、15 mg × 2／日群 2.2%（7/313）、プレガバリン群 0.6%（2/312）（以下同順）、精神状態の有害事象発現率は、0.6%（2/315）、0.3%（1/315）、0.3%（1/313）、0%、運動機能の有害事象発現率は、いずれの投与群でも 0%であり、中枢神経系関連事象全体では、プラセボ群及びミロガバリン 15 mg × 2／日群で、15 mg × 1／日群及びプレガバリン群と比較して高かった。最も多く認められた中枢神経系関連事象はうつ病及び激越（いずれも神経精神障害の有害事象）であり、次いで健忘（精神状態の有害事象）が多かった。

神経精神障害の有害事象のほとんどは中等度であったが、精神状態の有害事象のほとんどは軽度又は中等度であった。

発作（痙攣、攣縮、及びミオクローヌス）は認められなかった。

29.4.1.5.3.5　**視覚障害関連事象**

視覚障害関連事象の発現率は、プラセボ群 2.5%（8/315）、ミロガバリン 15 mg × 1／日群 6.3%（20/315）、15 mg × 2／日群 4.5%（14/313）、プレガバリン群 5.4%（17/312）であり、プラセボ群と比較してミロガバリンの各投与群及びプレガバリン群で高かった。視覚障害関連事象の多くは霧視であった。

視覚障害関連事象のほとんどは軽度であった。

投与中に眼底検査で臨床的に有意な所見が認められた被験者の割合は、投与群間で同様（各投与群 2 名以下）であった。

29.4.1.5.3.6　**心臓関連事象**

心臓関連事象の発現率は、プラセボ群 1.6%（5/315）、ミロガバリン 15 mg × 1／日群 2.9%（9/315）、15 mg × 2／日群 2.6%（8/313）、プレガバリン群 1.9%（6/312）であり、プラセボ群及びプレガバリン群と比較してミロガバリンの各投与群で高かった。重篤な心臓関連事象が 2 名に認められた。このうちミロガバリン 15 mg × 1／日群の 1 名では心拡大が発現し、死亡に至った。プレガバリン群の 1 名では上室性頻脈が発現した。

29.4.1.5.3.7　**離脱症候群**

治験薬の投与中止に至った症状を、ベンゾジアゼピン、抗うつ薬、プレガバリン等の向精神薬の中止の評価に広く用いられている 20 項目から構成される PWC を用いて評価した。第 13.5 週（漸減期）及び第 15 週（後観察）に評価を実施した。

第 13.5 週（投与中止約 10 日後）には、プレガバリン群とプラセボ群では 20 項目のいずれも、発現率及び重症度は同様であった。ミロガバリン群とプラセボ群では、いくつかの項目の発現率にわずかな差があり、特にミロガバリン 15 mg × 2／日群では差が大きく、易刺激性、不眠症、不快気分、食欲減退、悪心、協調性の不足、落ち着きのなさ、発汗、脱力感、集中

力の低下の各項目ではプラセボ群と比べて 1.5～2 倍の発現率であった。一方、その他の 10 項目（不安、振戦、頭痛等）では、プラセボ群との発現率の差は大きくなかった。第 15 週（後観察）には、不眠症を除き、いずれの症状でも大きな差は認められなかった。

29.4.1.5.3.8　**薬物乱用及び依存**

薬物乱用及び依存に関連する有害事象の発現率は、プラセボ群 1.0%（3/315）、ミロガバリン 15 mg × 1／日群 1.3%（4/315）、15 mg × 2／日群 2.2%（7/313）、プレガバリン群 2.2%（7/312）であった。最も多く認められた薬物乱用及び依存に関連する有害事象は、異常感であった（各投与群 2 名）。

薬物乱用及び依存に関連する有害事象が発現した被験者のうち 4 名では治験薬の投与中止に至った。内訳は、ミロガバリン 15 mg × 1／日群の 2 名（異常感及び酩酊感）及び 15 mg × 2／日群の 2 名（多幸気分及び躁病）であった。

29.4.1.5.3.9　**体重増加**

29.4.5 を参照。

29.4.1.5.3.10　**肝機能に関連する有害事象**

29.4.1.5.2.1 を参照。

29.4.1.5.3.11　**自殺関連事象**

29.4.1.5.2.2 を参照。

29.4.1.5.3.12　**転倒、事故、及び損傷**

「転倒、事故、及び損傷」に関連する事象の発現率は、プラセボ群 5.7%（18/315）、ミロガバリン 15 mg × 1／日群 6.7%（21/315）、15 mg × 2／日群 7.7%（24/313）、プレガバリン群 6.7%（21/312）であり、投与群間で差は認められなかった。

29.4.1.5.3.13　**新生物**

器官別大分類が「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）」である有害事象は、7 名（プラセボ群の 2 名、ミロガバリン 15 mg × 1／日群の 3 名、及び 15 mg × 2／日群の 2 名）に認められた。

29.4.2 臨床検査値

第 13 週／中止時のヘモグロビンのベースラインからの変化量は、プラセボ群（−1.0 g/L）と比較して実薬投与群（−1.7～−2.1 g/L）で大きかった。ヘモグロビンの減少により、臨床的に有意な問題が発現したことを示す重大な出血又は骨髄機能不全は認められなかった。

第 13 週／中止時の血小板数のベースラインからの変化量は、プラセボ群（−2.5 GI/L）、ミ

ロガバリン 15 mg × 1／日群（−7.8 GI/L）、及び 15 mg × 2／日群（−3.4 GI/L）と比較して、プレガバリン群（−13.4 GI/L）で大きかった。血小板数は概ね減少したが、関連する臨床的に有意な事象は認められなかった。

第 13 週／中止時の尿酸のベースラインからの変化量は、プラセボ群（0.1 μmol/L）、実薬投与群（7.0〜8.1 μmol/L）であったが、尿酸の基準値上限は 480 μmol/L であることから、臨床的に有意な変化ではないと考えられた。

尿検査の結果は、実薬投与群とプラセボ群で同様であり、安全性上の問題は認められなかった。

CK（CPK）が基準値上限の 3 倍以上になった被験者の割合は、プラセボ群 1.0%（3/315）、ミロガバリン 15 mg × 1／日群 3.9%（12/315）、15 mg × 2／日群 1.3%（4/313）、プレガバリン群 2.9%（9/312）であり、プラセボ群と比較してミロガバリン群及びプレガバリン群で高かった。ミロガバリン 15 mg × 1／日群では、CK（CPK）が基準値上限の 8 倍以上になった被験者が 4 名認められ、そのうち 2 名は基準値上限の 20 倍以上になった。

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上限の 2 倍超の Hy's Law の基準に合致する被験者はいなかった。2 週間を超えて継続して、ALT（GPT）又は AST（GOT）が基準値上限の 3 倍以上になった被験者は、各投与群で 1 名認められた。ALT（GPT）が基準値上限の 5 倍以上になった被験者は、ミロガバリン 15 mg × 1／日群で 3 名、15 mg × 2／日群で 1 名、プレガバリン群で 3 名認められ、プラセボ群では認められなかった。AST(GOT)が基準値上限の 5 倍以上になった被験者は、ミロガバリン 15 mg × 1／日群で 1 名、プレガバリン群で 1 名認められ、プラセボ群及びミロガバリン 15 mg × 2／日群では認められなかった。

29.4.3 バイタルサイン

血圧、脈拍数、及び体温のベースラインからの変化量の平均値は概ね小さく、用量依存性は認められなかった。

29.4.4 心電図

ミロガバリン 15 mg × 1／日群、15 mg × 2／日群、及びプレガバリン群では、試験期間中に PR 延長は認められなかった。

29.4.5 身体所見

第 13 週でベースラインから 5%超の体重増加が認められた被験者の割合は、プラセボ群 4.0%(10/315)、ミロガバリン 15 mg × 1／日群 9.6%(23/315)、15 mg × 2／日群 14.5%(32/313)、プレガバリン群 22.0%（52/312）であり、ミロガバリン 15 mg × 1／日群と比較して 15 mg × 2／日群で割合が高かったが、プレガバリン群で割合が最も高かった。

第 13 週／中止時の体重のベースラインからの変化率の平均値は、プラセボ群 0.50%、ミロガバリン 15 mg × 1／日群 1.41%、15 mg × 2／日群 1.61%、プレガバリン群 2.10%であった。

体重増加にはミロガバリン群にて用量依存性が認められた。プラセボ群でも体重増加が認められたが、実薬投与群より増加の程度は小さかった。

29.4.6 Columbia-Suicide Severity Rating Scale（C-SSRS）

ベースライン後に C-SSRS のいずれかの質問に対して「はい」と回答した被験者の割合は、プラセボ群 1.0%（3/315）、ミロガバリン 15 mg × 1／日群 1.3%（4/315）、15 mg × 2／日群 2.6%（8/313）、プレガバリン群 1.0%（3/312）であり、ミロガバリン 15 mg × 2／日群で高かった。ベースライン後に C-SSRS の質問 3～5 に対して「はい」と回答した被験者は、ミロガバリン 15 mg × 1／日群の 1 名、15 mg × 2／日群の 3 名であった。ベースライン後に C-SSRS の質問 3～5 又は自殺企図の質問のいずれかに対して「はい」と回答した被験者は、ミロガバリン 15 mg × 1／日群の 1 名及び 15 mg × 2／日群の 3 名であった。

29.5 結論

- 線維筋痛症に伴う疼痛を有する患者にミロガバリン 15 mg を 1 日 1 又は 2 回投与したときの最悪値での平均疼痛スコアのベースラインからの変化量は、プラセボと比較して統計学的に有意な差を示さず、いずれの投与量でもミロガバリンが線維筋痛症に伴う疼痛を減少すると結論付けることはできなかった。
- ミロガバリンの安全性プロファイルは、他の $\alpha_2\delta$ アゴニストであるプレガバリンと臨床的に同様であった。
- ミロガバリンの重大な副作用のリスクは、同種の薬剤で特に懸念されている副作用（肝毒性及び自殺傾向等）を含め、プレガバリンと比較して高くなかった。

30. DS-5565 第 III 相試験—An open-label extension study of DS-5565 for 52 weeks in pain associated with fibromyalgia—

……資料番号 5.3.5.4-4

30.1 試験方法

表 2.7.6.30-1 に試験方法の概略を示す。

表 2.7.6.30-1　試験方法の概略: 欧米 FM 長期安全性試験（1/4）

試験の目的	主要目的: • 線維筋痛症を有する患者に対するミロガバリンの長期投与時の安全性を評価する。 副次目的: 1) 平均疼痛スコア及び疼痛に関連した平均睡眠障害スコアに対するミロガバリンの効果を評価する。 2) 患者の全般的な状態の変化（patient global impression of change: PGIC）に対するミロガバリンの効果を評価する。 3) Hospital Anxiety and Depression Scale（HADS）を用いて抑うつ及び不安に対するミロガバリンの効果を評価する。 4) EuroQoL Instrument 5 Dimensions（EQ-5D）及び 36-item short form health survey（SF-36）を用いて被験者の生活の質（quality of life: QOL）に対するミロガバリンの効果を評価する。
治験責任医師名 実施医療機関	[redacted]、[redacted]、他 405 施設
試験実施期間	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の登録日）～[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最終被験者の完了日）
選択基準・除外基準	1. 選択基準 先に実施された線維筋痛症を対象とした第 III 相の二重盲検試験（欧米 FM P3_1 試験［5.3.5.4-1］、欧米 FM P3_2 試験［5.3.5.4-2］、又は欧米 FM P3_3 試験［5.3.5.4-3］）を完了した患者 1) 試験参加に対して文書同意が得られる患者 2) 先に実施された二重盲検試験を完了（漸減期の最終来院を完了）した患者 3) 妊娠可能な女性の場合、試験期間中及び試験終了 4 週間後まで適切な避妊法を用いることに同意した患者 4) 先に実施された二重盲検試験で臨床的に重要な安全性上の問題がなく、長期投与試験に参加することで、健康状態に悪影響がないと治験責任医師又は治験分担医師に判断された患者 新規患者 1) 18 歳以上の患者 2) 試験参加に対して文書同意が得られる患者 3) 被験者が記入する質問票をすべて回答できると治験責任医師又は治験分担医師に判断された患者 4) スクリーニング時に 1990 年の米国リウマチ学会（American College of Rheumatology: ACR）線維筋痛症分類基準（3 ヵ月以上の広範囲の疼痛及び 18 ヵ所の圧痛点のうち 11 ヵ所以上に疼痛を認める）に該当する患者。さらに、以下の 2010 年の ACR 線維筋痛症分類基準にも該当する患者。 • 広範囲疼痛指数（widespread pain index: WPI）が 7 以上あり、かつ症状重症度尺度（symptom severity scale: SSS）スコアが 5 以上あること、又は WPI が 3～6 であり、かつ SSS スコアが 9 以上であること • 臨床兆候が同じレベルで少なくとも 3 ヵ月間持続していること • 疼痛を説明できる他の疾患がないこと

表 2.7.6.30-1　試験方法の概略: 欧米 FM 長期安全性試験（2/4）

選択基準・除外基準（つづき）	• 投与開始前の 7 日間の平均疼痛スコアが数値評価尺度（numerical rating scale: NRS）で 11 段階のうち 4 以上の患者（電子患者日記の疼痛スコアがベースライン期間の 7 日間のうち 4 日以上記載があること） 5) スクリーニングまでの 12 ヵ月以内又はスクリーニング時の眼底検査（瞳孔散大後）の診断又は走査型レーザー眼底検査の結果を有する患者 6) 妊娠可能な女性の場合、試験期間中及び試験終了 4 週間後まで適切な避妊法を用いることに同意した患者 2. 除外基準 すべての患者 1) 二重盲検試験からの継続患者では先に実施された二重盲検試験の期間中に、新規患者ではスクリーニングまでの 12 ヵ月以内に、治験責任医師又は治験分担医師により試験参加又は安全性と忍容性の評価の妨げとなると判断された臨床的に重要で不安定な神経学的疾患、精神疾患、眼疾患、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（重度の低血圧、コントロール不良の不整脈、心筋梗塞等）、又は他の合併症を有する患者 2) コロンビア自殺評価スケール（Columbia-Suicide Severity Rating Scale: C-SSRS）の回答内容もしくは治験責任医師又は治験分担医師の意見に基づき、自殺のリスクがあると認められた者。 3) 試験手順に従わない可能性のある者（非協力的な態度、規定の来院ができない等）もしくは治験責任医師又は治験分担医師により試験を完了しない可能性があると考えられる患者 4) 重度又はコントロール不良なうつ病を有し、治験責任医師又は治験分担医師により試験への参加が不適切と判断された患者 5) 治験責任医師又は治験分担医師により線維筋痛症に伴う疼痛の評価又は自己評価の妨げとなる他の状態（糖尿病性末梢神経障害性疼痛又は帯状疱疹後神経痛等）による疼痛を有すると判断された患者 6) 広範囲の炎症性筋骨格障害（関節リウマチ、ループス等）又は線維筋痛症以外の広範囲のリウマチ性疾患による疼痛を有する患者 7) 過去 1 年以内に処方薬、不法薬物、又はアルコールの乱用歴又は依存歴のある患者 8) 過去 5 年以内に、基底細胞癌以外の悪性腫瘍の既往歴を有する患者 9) 未治療の睡眠時無呼吸と診断された患者又は過去 3 ヵ月以内に治療を開始した睡眠時無呼吸を有する患者 10) $\alpha_2\delta$ リガンド又は治験薬の他の成分に対し過敏症を有する患者 11) 妊娠中又は授乳中、もしくは試験期間中に妊娠を希望する患者 12) 継続患者では先に実施された二重盲検試験の投与終了の来院時（Visit 11、第 13 週）に、新規患者ではスクリーニング時に、検査（心電図等）結果又は臨床検査値が治験責任医師又は治験分担医師により臨床的に重要と判断された者。特に下記に該当する者 • 中央検査機関での検査値により Cockcroft-Gault 式を用いて算出したクレアチニンクリアランスが 60 mL/min 未満、BUN が基準値上限の 1.5 倍を超える、血清クレアチニンが 1.6 mg/dL（141.4 μmol/L）を超える腎機能異常の患者 • AST（GOT）又は ALT（GPT）が基準値上限の 2 倍を超える、ALP が基準値上限の 1.5 倍を超える、総ビリルビンが基準値上限の 1.2 倍を超える肝機能異常の患者。総ビリルビンが基準値上限の 1.2 倍を超える患者は、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登録可とした。 • CK（CPK）が基準値上限の 3 倍を超える患者

表 2.7.6.30-1　試験方法の概略: 欧米 FM 長期安全性試験（3/4）

選択基準・除外基準（つづき）	新規患者 1) 併用禁止薬を試験前に休薬できない患者 2) スクリーニング時に精神疾患簡易構造化面接法（Mini-international Neuropsychiatric Interview: MINI）（Version 6.0）により重度又はコントロール不良な大うつ病又は不安障害を合併していると評価された患者。ただし軽度から中等度の大うつ病又は不安障害を有する患者は、治験責任医師又は治験分担医師が臨床的に安定しており試験参加に適していると判断した場合、登録可とした。 3) これまでに双極性障害又は精神障害と診断された患者 4) 過去 30 日以内に他の医療機器又は治験薬の試験に参加していた患者もしくは現在参加している患者、あるいは他の治験薬を投与している患者 5) 実施医療機関の被雇用者又はその家族、もしくは治験依頼者又は本試験の業務を行う委託機関の被雇用者の家族（家族とは血縁関係又は法律上認められた、配偶者、親、子、又は兄弟）
試験デザイン	多施設共同、非盲検長期投与試験
被験者数	投与被験者は全体で 2088 名であり、このうち継続被験者（二重盲検試験を完了後、本試験に登録された被験者）は 1540 名、新規被験者（新規に本試験に登録された被験者）は 548 名であった。 15 mg 1 日 1 又は 2 回投与のうち、投与期間中に 15 mg 1 日 1 回投与をより多く受けた被験者を 15 mg × 1／日 Modal に、15 mg 1 日 2 回投与をより多く受けた被験者を 15 mg × 2／日 Modal に分類した。

	全体	15 mg × 1 ／日 Modal	15 mg × 2 ／日 Modal	継続被験者合計	新規被験者合計
投与被験者	2088	847	1241	1540	548
完了被験者	1119	434	685	853	266
中止被験者	969	413	556	687	282
有害事象	328	172	156	232	96
同意撤回	266	109	157	187	79
効果不十分	161	58	103	132	29
実施計画書不遵守	77	35	42	51	26
追跡不能	1	0	1	1	0
その他	136	39	97	84	52
解析対象被験者					
安全性*	2088	847	1241	1540	548

*: 継続被験者の Modal 別の内訳は、15 mg × 1／日 Modal 578 名、15 mg × 2／日 Modal 962 名、新規被験者の Modal 別の内訳は、15 mg × 1／日 Modal 269 名、15 mg × 2／日 Modal 279 名であった。

治験薬	ミロガバリン 15 mg 錠（ロット番号 D5565F1H12T04、D5565F1H12T05、D5565F1H12T06、D5565F1H12T08、D5565F1H13T03、D5565F1H13T04、D5565F1H14T03）

表 2.7.6.30-1　試験方法の概略: 欧米 FM 長期安全性試験（4/4）

用法・用量 投与期間	投与期間は 52 週間とした。最初の 3 週間はミロガバリン 15 mg を 1 日 1 回投与し、その後、疼痛コントロールの状態及び臨床的に意義のある有害事象の発現有無による増量基準（下表）をもとに、15 mg 1 日 2 回投与に増量可能とした。

疼痛コントロール[a]	臨床的に意義のある有害事象[b]	投与量増量[c]
不適切	なし	可
	あり	不可
最適ではないが適切	なし	可
	あり	不可
最適	なし	不可
	あり	不可

a: 治験責任医師又は治験分担医師の判断による
b: 前回の来院以降に発現した中等度又は重度の浮動性めまい又は傾眠、浮腫又は臨床的に重要な体重増加、もしくはその他の臨床的に意義のある（治験責任医師又は治験分担医師の判断による）有害事象
c: ミロガバリン 15 mg 1 日 2 回への増量

15 mg 1 日 2 回に増量後、疼痛コントロールが適切であり、中等度又は重度の浮動性めまい又は傾眠、浮腫又は臨床的に重要な体重増加、もしくはその他の臨床的に意義のある（治験責任医師又は治験分担医師の判断による）有害事象が発現しない限り、15 mg 1 日 2 回で継続投与した。臨床的に意義のある有害事象が発現した場合、下記の基準で中止又は減量した。

- 以前に 15 mg 1 日 1 回投与で疼痛コントロールが不適切だった場合、試験を中止することとした。
- 以前に 15 mg 1 日 1 回投与で適切な疼痛コントロールができていた場合、15 mg 1 日 1 回に減量することとした。

評価項目	1) 安全性 • 有害事象、臨床検査、身体所見、心電図、C-SSRS、Physician Withdrawal Checklist（PWC） 2) 有効性 • 平均疼痛スコア及び平均睡眠障害スコアのベースラインからの変化量 • 第 52 週の PGIC により評価した全般的な状態が改善した被験者の割合 • 第 52 週の HADS の抑うつ及び不安スコアのベースラインからの変化量 • 第 52 週の EQ-5D 及び SF-36 パラメータのベースラインからの変化量
評価スケジュール	表 2.7.6.30-2 参照
統計解析手法	安全性評価項目及び有効性評価項目の定量データについては要約統計量を示し、カテゴリカルデータについては頻度表を作成した。

表 2.7.6.30-2　評価スケジュール: 欧米 FM 長期安全性試験

試験期	スクリーニング／ベースライン（新規被験者のみ）			投与開始	投与期				投与終了／早期中止時	後観察[a]		
Visit	1	2	3	4	5	6～11	12	13～20	21	22	23	24
電話連絡	—	X	—	—	—	—	—	—	—	X	—	X
Week	−3	−2	−1	0	1	3、5、7、9、11、13	16	20、24、28、32、36、40、44、48	52	52.5	54	56
許容範囲（日）	—	—	—	—	±3	±3	±3	±7	±7	±1	±3	±7
同意取得	X			X[b]								
選択／除外基準	X			X								
被験者背景	X			X[b]								
既往歴／手術歴	X			X[b]								
有害事象		X	X	X[c]	X	X	X	X	X	X	X	X
併用薬の休薬指示		X										
併用薬	X	X	X	X[c]	X	X	X	X	X	X	X	X
バイタルサイン	X			X[d]	X	X	X	X	X		X	
身長	X			X[b]								
体重	X			X[d]	X	X	X	X	X		X	
身体所見[e]	X			X	X	X	X	X	X			
眼底検査[e]	X							DN（Visit 14）	DN			
C-SSRS	X			X[d]	X	X	X	X	X		X	
WPI/SSS スコア	X											
MINI	X											
12 誘導心電図	X			X					X			
臨床検査	X			X[d]	X	X	X	X	X			
妊娠検査[f]	X			X[d]	X	X	X	X	X		X	
PWC										X	X	
服薬遵守の確認					X	X	X	X	X			
IWRS への連絡	X			X	X	X	X	X	X			
治験薬の交付[g]				X	X	X	X	X[h]				
PGIC									X			
HADS				X					X			
SF-36 及び EQ-5D				X					X			
患者日記の配布			X									
患者日記の確認[i]				X		X		X	X			
疼痛スコア[i]				X		X		X	X			
睡眠障害スコア[i]				X		X		X	X			

IWRS: 双方向ウェブ応答システム（interactive web response system）、DN: 新規被験者のみ

a: 後観察の実施時期は、最終投与の 3 日後の電話連絡、最終投与の 2 週間後の来院（完了被験者の場合、第 54 週）、及び最終投与の 4 週間後の電話連絡（完了被験者の場合、第 56 週）とした。

b: 継続被験者では、先に参加した試験での漸減期の最終来院の前に同意を取得し、被験者背景、身長、及び既往歴は先に参加した試験のデータを用いた。新規被験者では、Visit 4 の評価は実施しなかった。

c: 継続被験者では、継続中の有害事象及び併用薬は先に参加した試験から記録を継続した。

d: 継続被験者では、バイタルサイン、体重、C-SSRS、臨床検査値、及び妊娠検査は、先に参加した試験の漸減期の最終来院のデータを用いた。

e: 詳細な身体所見を Visit 1（新規被験者）又は Visit 4（継続被験者）、及び Visit 21（すべての被験者）に実施した。簡易身体所見を Visit 5～20 に実施した。新規被験者のみで、Visit 1 と Visit 21 に瞳孔散大下、眼底検査又は走査型レーザー眼底検査を実施し、Visit 14 に瞳孔散大させずに眼底検査又は走査型レーザー眼底検査を実施した。

f: 投与終了／早期中止時の来院（Visit 21）までのすべての来院時（継続被験者での Visit 4 を除く）にすべての女性で、血清妊娠検査を実施した。後観察期の来院時にすべての妊娠可能な女性で、尿妊娠検査を実施した。

g: 15 mg 1 日 1 回投与を受ける被験者には、1 ヵ月分を交付した。15 mg 1 日 2 回投与を受ける被験者には、2 週間分又は 1 ヵ月分を交付した。

h: Visit 20（第 48 週）に、投与終了／早期中止時の来院（Visit 21、第 52 週）までスケジュールに従って、すべての治験薬を服薬（Visit 21 の朝は服薬なし、前日の夕方に服薬完了）するよう指導した。

i: 継続被験者では、ベースラインの疼痛スコア及び睡眠障害スコアは、先に参加した二重盲検試験での漸減期の最終来院のデータを用いた。新規被験者では、Visit 4（投与開始）の前の 7 日間に疼痛スコア及び睡眠障害スコアを記録した。すべての被験者で、Visit 11（第 13 週）、Visit 14（第 24 週）、Visit 17（第 36 週）、Visit 20（第 48 週）、及び Visit 21（第 52 週）の前の 7 日間に疼痛スコア及び睡眠障害スコアを記録した。各 Visit 前の 7 日間の毎日起床後、服薬前に、過去 24 時間で最悪の疼痛スコアを記録し、睡眠障害の質問に回答した。

30.1.1 被験者数の設定根拠

本試験の目的は、線維筋痛症患者を対象としてミロガバリンを少なくとも 500 名に 26 週間投与したとき、及び少なくとも 200 名に 52 週間以上投与したときの長期安全性のデータを収集することである。線維筋痛症患者を対象としたミロガバリンの第 III 相の二重盲検試験（欧米 FM P3_1 試験、欧米 FM P3_2 試験、又は欧米 FM P3_3 試験）を完了した被験者は、本試験に継続して参加可能とした（継続被験者）。二重盲検試験を完了する被験者数は不明だが、本試験に移行する被験者数は 2100～2500 名と予測した。また、二重盲検試験に参加していない被験者（新規被験者）も、治験依頼者の判断により登録可能とした。新規被験者の登録は治験依頼者の判断により 2015 年 12 月 18 日に終了し、継続被験者の登録は 2016 年 5 月 16 日（最終被験者が二重盲検試験の最終来院を完了し、本試験に継続して参加した日）に終了となった。

30.1.2 用法・用量の設定根拠

米国 DPNP P2 試験（5.3.5.1-4）の結果をもとに、投与量の最適化モデルとシミュレーションにより用法・用量を選択した。糖尿病性末梢神経障害性疼痛患者を対象とした米国 DPNP P2 試験では、15 mg 1 日 1 又は 2 回の投与で有効性が認められ、安全性に大きな問題は認められなかった。線維筋痛症患者でいずれの投与法が優れているかを確認するために、先に実施した第 III 相試験（欧米 FM P3_1 試験、欧米 FM P3_2 試験、又は欧米 FM P3_3 試験）では、これらの投与量を選択した。

米国 DPNP P2 試験のデータを投与量の最適化モデルに導入した。有効性の評価項目は週ごとの平均疼痛スコアとし、連続な bounded outcome score 法を用いた。安全性の評価項目を浮動性めまい及び傾眠とし、モデルに組み込んだ。有害事象発現条件下で、初回有害事象発現までの時間及び有害事象の重症度をモデル（ハザードモデル）に導入した。これらの評価項目は独立してモデルに適合した。このモデルでは、ミロガバリン群で平均疼痛スコアの変化量がプラセボ群より 1 以上低いスコアとなるには、20 mg／日を超える投与量が必要と予測された。このモデルでは、30 mg／日（15 mg 1 日 2 回）投与にて平均疼痛スコアで-1 の真の差を得られる可能性は、0.501（約 50%）と予測された。15 mg 1 日 1 回投与は、安全性上の利点（浮動性めまい等の有害事象のリスクが低い）を考慮して設定した。

以上から、本試験ではミロガバリン 15 mg を 1 日 1 又は 2 回投与することとした。

30.2 被験者背景

安全性解析対象集団の被験者背景を表 2.7.6.30-3 に示す。

被験者背景に全体と各 Modal で大きな違いは認められず、全体、継続被験者、及び新規被験者の間でも大きな違いは認められなかった。

組み入れられた全被験者 2088 名では、年齢の平均値（SD）は 50.2（11.68）歳で、男女の割合は、男性が 9.0%（188/2088）、女性が 91.0%（1900/2088）であった。人種は白人が 88.2%（1841/2088）で多く、民族は非ヒスパニック系又は非ラテン系が 55.5%（1158/2088）が多か

った。ベースラインでの平均疼痛スコアの平均値（SD）は 5.79（2.239）であった。ベースラインでの HADS の不安及び抑うつスコアが 0～7（障害なし）であった被験者の割合は、それぞれ 57.1%及び 62.8%であり、精神障害又はうつ病の既往歴がない被験者の割合は 63.5%であった。

表 2.7.6.30-3　被験者背景（安全性解析対象集団）：欧米 FM 長期安全性試験

項目（単位）		全体 (n = 2088)	15 mg × 1／日 Modal (n = 847)	15 mg × 2／日 Modal (n = 1241)	継続被験者合計 (n = 1540)	新規被験者合計 (n = 548)
年齢（歳）	平均値（SD）	50.2（11.68）	51.4（11.18）	49.3（11.94）	50.4（11.51）	49.7（12.13）
性別	男性	188（9.0）	77（9.1）	111（8.9）	126（8.2）	62（11.3）
	女性	1900（91.0）	770（90.9）	1130（91.1）	1414（91.8）	486（88.7）
体重（kg）	被験者数	2086	845	1241	1538	548
	平均値（SD）	85.57（20.771）	82.57（18.880）	87.62（21.737）	86.20（20.941）	83.81（20.202）
身長（cm）	被験者数	2068	839	1229	1520	548
	平均値（SD）	164.2（7.81）	164.0（7.80）	164.4（7.82）	164.3（7.60）	164.1（8.40）
民族	ヒスパニック系又はラテン系	324（15.5）	158（18.7）	166（13.4）	213（13.8）	111（20.3）
	非ヒスパニック系又は非ラテン系	1158（55.5）	411（48.5）	747（60.2）	872（56.6）	286（52.2）
人種	白人	1841（88.2）	740（87.4）	1101（88.7）	1375（89.3）	466（85.0）
	黒人又はアフリカ系アメリカ人	195（9.3）	82（9.7）	113（9.1）	140（9.1）	55（10.0）
	アジア人	7（0.3）	2（0.2）	5（0.4）	7（0.5）	0
	アメリカインディアン又はアラスカ先住民	8（0.4）	4（0.5）	4（0.3）	6（0.4）	2（0.4）
	その他	37（1.8）	19（2.2）	18（1.5）	12（0.8）	25（4.6）
ベースラインの平均疼痛スコア	被験者数	2040	826	1214	1502	538
	平均値（SD）	5.79（2.239）	5.51（2.275）	5.99（2.194）	5.28（2.259）	7.24（1.393）
ベースラインの HADS 不安スコア	不安障害なし（0～7）	1192（57.1）	526（62.1）	666（53.7）	885（57.5）	307（56.0）
	境界域（8～10）	420（20.1）	160（18.9）	260（21.0）	294（19.1）	126（23.0）
	不安障害あり（≥ 11）	339（16.2）	100（11.8）	239（19.3）	235（15.3）	104（19.0）
	欠測	137（6.6）	61（7.2）	76（6.1）	126（8.2）	11（2.0）
ベースラインの HADS 抑うつスコア	抑うつ性障害なし（0～7）	1312（62.8）	555（65.5）	757（61.0）	941（61.1）	371（67.7）
	境界域（8～10）	341（16.3）	130（15.3）	211（17.0）	248（16.1）	93（17.0）
	抑うつ性障害あり（≥ 11）	298（14.3）	101（11.9）	197（15.9）	225（14.6）	73（13.3）
	欠測	137（6.6）	61（7.2）	76（6.1）	126（8.2）	11（2.0）
精神障害又はうつ病の既往歴	あり	763（36.5）	271（32.0）	492（39.6）	568（36.9）	195（35.6）
	なし	1325（63.5）	576（68.0）	749（60.4）	972（63.1）	353（64.4）

平均値（SD）又は該当被験者数（%）
ベースラインの平均疼痛スコアは、継続被験者では先に参加した試験での漸減期の最終来院のデータ、新規被験者では投与開始前 1 週間に収集したデータに基づき算出した。
Source: 治験総括報告書（5.3.5.4-4）Table 7.1

30.3 安全性の結果

30.3.1 有害事象・副作用の分析

30.3.1.1 有害事象発現状況

30.3.1.1.1 有害事象発現率

いずれかの Modal で発現率が 5%以上の有害事象の発現状況を表 2.7.6.30-4 に示す。

有害事象の発現率は、全体で 82.6%（1725/2088）であった。有害事象の発現率は、Modal 間（15 mg × 1／日 Modal 79.0%、15 mg × 2／日 Modal 85.1%）及び継続被験者と新規被験者の間（継続被験者 83.7%、新規被験者 79.6%）で大きな差は認められなかった。全体で発現率が 10%以上の有害事象は、体重増加、浮動性めまい、頭痛、及び傾眠であった。

各有害事象の発現率に、Modal 間で概して臨床的に有意な差は認められなかったが、体重増加の発現率は 15 mg × 1／日 Modal（9.8%）と比較して 15 mg × 2／日 Modal（16.7%）で高く、傾眠の発現率は 15 mg × 2／日 Modal（8.2%）と比較して 15 mg × 1／日 Modal（15.3%）で高かった。また、各有害事象の発現率に、継続被験者と新規被験者の間で概して臨床的に有意な差は認められなかったが、傾眠及び浮動性めまいの発現率は継続被験者（それぞれ 8.6%及び 11.6%）と比較して新規被験者（それぞれ 18.2%及び 19.0%）で高く、薬剤離脱症候群の発現率は新規被験者（2.9%）と比較して継続被験者（11.7%）で高かった。

表 2.7.6.30-4　有害事象発現状況（いずれかの Modal で発現率 5%以上）：
欧米 FM 長期安全性試験

対象集団		全体	15 mg × 1／日 Modal	15 mg × 2／日 Modal	継続被験者 合計	新規被験者 合計
評価被験者数		2088	847	1241	1540	548
発現被験者数（%）		1725 (82.6)	669 (79.0)	1056 (85.1)	1289 (83.7)	436 (79.6)
器官別大分類	基本語	発現被験者数（%）				
感染症および寄生虫症	上気道感染	177 (8.5)	43 (5.1)	134 (10.8)	137 (8.9)	40 (7.3)
	尿路感染	158 (7.6)	51 (6.0)	107 (8.6)	122 (7.9)	36 (6.6)
	鼻咽頭炎	157 (7.5)	47 (5.5)	110 (8.9)	143 (9.3)	14 (2.6)
	副鼻腔炎	125 (6.0)	36 (4.3)	89 (7.2)	97 (6.3)	28 (5.1)
神経系障害	浮動性めまい	282 (13.5)	134 (15.8)	148 (11.9)	178 (11.6)	104 (19.0)
	頭痛	281 (13.5)	123 (14.5)	158 (12.7)	203 (13.2)	78 (14.2)
	傾眠	232 (11.1)	130 (15.3)	102 (8.2)	132 (8.6)	100 (18.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	薬剤離脱症候群	196 (9.4)	61 (7.2)	135 (10.9)	180 (11.7)	16 (2.9)
	疲労	159 (7.6)	76 (9.0)	83 (6.7)	112 (7.3)	47 (8.6)
	末梢性浮腫	134 (6.4)	52 (6.1)	82 (6.6)	89 (5.8)	45 (8.2)
筋骨格系および結合組織障害	背部痛	124 (5.9)	35 (4.1)	89 (7.2)	94 (6.1)	30 (5.5)
	関節痛	120 (5.7)	32 (3.8)	88 (7.1)	98 (6.4)	22 (4.0)
	四肢痛	91 (4.4)	27 (3.2)	64 (5.2)	73 (4.7)	18 (3.3)
	線維筋痛	88 (4.2)	26 (3.1)	62 (5.0)	67 (4.4)	21 (3.8)
胃腸障害	悪心	174 (8.3)	61 (7.2)	113 (9.1)	131 (8.5)	43 (7.8)
	下痢	137 (6.6)	40 (4.7)	97 (7.8)	110 (7.1)	27 (4.9)
臨床検査	体重増加	290 (13.9)	83 (9.8)	207 (16.7)	207 (13.4)	83 (15.1)
精神障害	不眠症	97 (4.6)	34 (4.0)	63 (5.1)	71 (4.6)	26 (4.7)

同一被験者に同一事象が複数回発現した場合は、1 回とカウントした。本試験の治験薬投与開始後から投与終了 4 週間後までに新たに発現した事象又は本試験の治験薬投与開始後に悪化した事象を集計した。
MedDRA/J V.17.1
Source: 治験総括報告書（5.3.5.4-4）Table 10.3

30.3.1.1.2　重症度別の有害事象発現率

有害事象の多くは軽度又は中等度であった。重度の有害事象の発現率は、全体で 10.2%（212/2088）であった。15 mg × 1／日 Modal（8.4% [71/847]）と比較して 15 mg × 2／日 Modal（11.4% [141/1241]）で高かったが、継続被験者（10.2% [157/1540]）と新規被験者（10.0% [55/548]）では同様であった。全体で 7 名以上に認められた重度の有害事象は、薬剤離脱症候群、傾眠、疲労、頭痛、及び浮動性めまいであった。重度の薬剤離脱症候群は 15 名に認められ、このうち 15 mg × 2／日 Modal（14 名）での発現が多かった。

30.3.1.2　副作用発現状況

30.3.1.2.1　副作用発現率

いずれかの Modal で発現率が 5%以上の副作用の発現状況を表 2.7.6.30-5 に示す。

副作用の発現率は、全体で 51.2%（1069/2088）であった。副作用の発現率は、Modal 間（15 mg × 1／日 Modal 52.8%、15 mg × 2／日 Modal 50.1%）及び継続被験者と新規被験者の間（継続被験者 51.0%、新規被験者 51.6%）で大きな差は認められなかった。全体で発現率が 10%以上の副作用は、浮動性めまい、体重増加、及び傾眠であった。

表 2.7.6.30-5　副作用発現状況（いずれかの Modal で発現率 5%以上）：
欧米 FM 長期安全性試験

対象集団		全体	15 mg × 1／日 Modal	15 mg × 2／日 Modal	継続被験者 合計	新規被験者 合計
評価被験者数		2088	847	1241	1540	548
発現被験者数（%）		1069 (51.2)	447 (52.8)	622 (50.1)	786 (51.0)	283 (51.6)
器官別大分類	基本語	発現被験者数（%）				
神経系障害	浮動性めまい	225（10.8）	113（13.3）	112（9.0）	137（8.9）	88（16.1）
	傾眠	217（10.4）	128（15.1）	89（7.2）	122（7.9）	95（17.3）
	頭痛	86（4.1）	47（5.5）	39（3.1）	61（4.0）	25（4.6）
一般・全身障害および投与部位の状態	薬剤離脱症候群	173（8.3）	54（6.4）	119（9.6）	157（10.2）	16（2.9）
	疲労	98（4.7）	54（6.4）	44（3.5）	68（4.4）	30（5.5）
臨床検査	体重増加	226（10.8）	65（7.7）	161（13.0）	162（10.5）	64（11.7）

同一被験者に同一事象が複数回発現した場合は、1 回とカウントした。本試験の治験薬投与開始後から投与終了 4 週間後までに新たに発現した事象又は本試験の治験薬投与開始後に悪化した事象を集計した。
MedDRA/J V.17.1
Source: 治験総括報告書（5.3.5.4-4）Table 10.4

30.3.1.3　死亡

死亡例の一覧を表 2.7.6.30-6 に示す。詳細は 5.3.5.4-4 の 14.3.3 項に示す。

試験中に 5 名（15 mg × 1／日 Modal の 3 名及び 15 mg × 2／日 Modal の 2 名）が死亡した。5 名のうち 3 名の死因は、心血管系事象であった。その他の 2 名も含め、いずれも治験薬と関連なしと判定された。

表 2.7.6.30-6　死亡例一覧: 欧米 FM 長期安全性試験

Modal（先に参加した試験での投与群）	被験者番号	年齢／性別／人種	死因	死亡日（Day）（初回投与／最終投与からの日数）[a]	因果関係
15 mg × 1／日 Modal（プラセボ群）	009*	62 歳／女性／白人	肺動脈の鞍状塞栓症	32/2	関連なし
15 mg × 1／日 Modal（新規被験者）	010*	70 歳／男性／白人	うっ血性心不全	56/7	関連なし
15 mg × 1／日 Modal（新規被験者）	011*	57 歳／男性／白人	心筋梗塞	358/23	関連なし
15 mg × 2／日 Modal（15 mg × 1／日群）	012*	57 歳／男性／白人	不明	321/19	関連なし[b]
15 mg × 2／日 Modal（15 mg × 1／日群）	013*	56 歳／男性／白人	第 3 度熱傷	48/14	関連なし

a: 初回又は最終投与からの日数は、「死亡日 − 本試験での初回又は最終投与日 + 1」で計算した。
b: 最終投与から 19 日後の死亡であったため、治験薬と関連なしと判定された。
Source: 治験総括報告書（5.3.5.4-4）Table 10.5

30.3.1.4　重篤な有害事象

全体で 2 名以上に認められた重篤な有害事象の発現状況を表 2.7.6.30-7 に示す。すべての重篤な有害事象の詳細は 5.3.5.4-4 の 14.3.3 項に示す。

＊新薬承認情報提供時に置換

重篤な有害事象の発現率は、全体で 6.5%（135/2088）であった。15 mg × 1／日 Modal（4.8%［41/847］）と比較して 15 mg × 2／日 Modal（7.6%［94/1241］）でやや高かったが、継続被験者（6.5%［100/1540］）と新規被験者（6.4%［35/548］）では大きな違いは認められなかった。

全体で 3 名以上に認められた重篤な有害事象は、自殺念慮（6 名）、非心臓性胸痛（5 名）、虫垂炎（4 名）、浸潤性乳管癌、痙攣、自殺企図、肝酵素上昇、及び喘息（各 3 名）であった。

重篤な副作用の発現率は、全体で 0.9%（19/2088）であった。

15 mg × 1／日 Modal では、重篤な副作用が 11 名（1.3%）に認められ、内訳は、浮動性めまい及び自殺企図（各 2 名）、頭痛、意識消失、失神、自殺念慮、血中クレアチンホスホキナーゼ異常、肝酵素上昇、及び回転性めまい（各 1 名）であった。また、15 mg × 2／日 Modal では、重篤な副作用が 8 名（0.6%）に認められ、内訳は、末梢性浮腫（2 名）、頭痛、構語障害、自殺念慮、無力症、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、過量投与、2 型糖尿病、線維筋痛、及び腎細胞癌（各 1 名）であった。

継続被験者では、重篤な副作用が 15 名（1.0%）に認められ、内訳は、頭痛、自殺念慮、及び末梢性浮腫（各 2 名）、浮動性めまい、構語障害、失神、自殺企図、無力症、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、肝酵素上昇、回転性めまい、過量投与、2 型糖尿病、線維筋痛、及び腎細胞癌（各 1 名）であった。また、新規被験者のうち 15 mg × 1／日 Modal では、重篤な副作用が 4 名（1.5%）に認められ、内訳は、浮動性めまい、意識消失、自殺企図、及び血中クレアチンホスホキナーゼ異常（各 1 名）であった。

表 2.7.6.30-7　重篤な有害事象の発現状況（全体で 2 名以上に発現）：
欧米 FM 長期安全性試験

対象集団		全体	15 mg × 1／日 Modal	15 mg × 2／日 Modal	継続被験者 合計	新規被験者 合計
評価被験者数		2088	847	1241	1540	548
発現被験者数（%）		135（6.5）	41（4.8）	94（7.6）	100（6.5）	35（6.4）
器官別大分類	基本語	発現被験者数（%）				
感染症および寄生虫症	虫垂炎	4（0.2）	3（0.4）	1（0.1）	2（0.1）	2（0.4）
	胃腸炎	2（0.1）	0	2（0.2）	2（0.1）	0
	肺炎	2（0.1）	1（0.1）	1（0.1）	2（0.1）	0
	尿路感染	2（0.1）	0	2（0.2）	2（0.1）	0
傷害、中毒および処置合併症	大腿骨骨折	2（0.1）	1（0.1）	1（0.1）	0	2（0.4）
	交通事故	2（0.1）	0	2（0.2）	2（0.1）	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）	浸潤性乳管癌	3（0.1）	2（0.2）	1（0.1）	2（0.1）	1（0.2）
	乳癌	2（0.1）	0	2（0.2）	2（0.1）	0
	腎細胞癌	2（0.1）	0	2（0.2）	2（0.1）	0
神経系障害	痙攣	3（0.1）	0	3（0.2）	3（0.2）	0
	浮動性めまい	2（0.1）	2（0.2）	0	1（0.1）	1（0.2）
	頭痛	2（0.1）	1（0.1）	1（0.1）	2（0.1）	0
	失神	2（0.1）	1（0.1）	1（0.1）	1（0.1）	1（0.2）
一般・全身障害および投与部位の状態	非心臓性胸痛	5（0.2）	1（0.1）	4（0.3）	5（0.3）	0
	末梢性浮腫	2（0.1）	0	2（0.2）	2（0.1）	0
筋骨格系および結合組織障害	関節痛	2（0.1）	0	2（0.2）	1（0.1）	1（0.2）
	背部痛	2（0.1）	0	2（0.2）	1（0.1）	1（0.2）
	側腹部痛	2（0.1）	2（0.2）	0	0	2（0.4）
精神障害	自殺念慮	6（0.3）	3（0.4）	3（0.2）	4（0.3）	2（0.4）
	自殺企図	3（0.1）	3（0.4）	0	2（0.1）	1（0.2）
	うつ病	2（0.1）	1（0.1）	1（0.1）	0	2（0.4）
心臓障害	うっ血性心不全	2（0.1）	1（0.1）	1（0.1）	0	2（0.4）
	冠動脈疾患	2（0.1）	0	2（0.2）	2（0.1）	0
胃腸障害	胃炎	2（0.1）	0	2（0.2）	2（0.1）	0
肝胆道系障害	胆嚢炎	2（0.1）	1（0.1）	1（0.1）	2（0.1）	0
臨床検査	肝酵素上昇	3（0.1）	2（0.2）	1（0.1）	3（0.2）	0
代謝および栄養障害	2 型糖尿病	2（0.1）	0	2（0.2）	2（0.1）	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	喘息	3（0.1）	2（0.2）	1（0.1）	3（0.2）	0
血管障害	高血圧	2（0.1）	1（0.1）	1（0.1）	2（0.1）	0
腎および尿路障害	急性腎不全	2（0.1）	0	2（0.2）	1（0.1）	1（0.2）
生殖系および乳房障害	卵巣嚢胞	2（0.1）	0	2（0.2）	1（0.1）	1（0.2）
耳および迷路障害	回転性めまい	2（0.1）	1（0.1）	1（0.1）	2（0.1）	0

同一被験者に同一事象が複数回発現した場合は、1 回とカウントした。本試験の治験薬投与開始後から投与終了 4 週間後までに新たに発現した事象又は本試験の治験薬投与開始後に悪化した事象を集計した。
MedDRA/J V.17.1
Source: 治験総括報告書（5.3.5.4-4）Table 10.6

30.3.1.5　重要な有害事象

30.3.1.5.1　中止に至った有害事象

中止に至った有害事象の詳細は、5.3.5.4-4 の 14.3.3 項に示す。

中止に至った有害事象の発現率は、全体で 15.2%（318/2088）であった。中止に至った有

害事象の発現率は、15 mg × 1／日 Modal（19.6%[166/847]）の方が 15 mg × 2／日 Modal（12.2% [152/1241]）よりやや高く、新規被験者（17.3% [95/548]）の方が継続被験者（14.5% [223/1540]）よりやや高かった。

いずれかの Modal で発現率が 1%以上の中止に至った有害事象は、体重増加（15 mg × 1／日 Modal 0.9%、15 mg × 2／日 Modal 1.4%、以下同順）、傾眠（1.5%、0.6%）、浮動性めまい（1.4%、0.1%）、及び末梢性浮腫（1.2%、0.5%）であった。体重増加は 15 mg × 2／日 Modal で発現率が高く、傾眠、浮動性めまい、及び末梢性浮腫は 15 mg × 1／日 Modal で発現率が高かった。また、これらの有害事象のうち浮動性めまいの発現率は、継続被験者（0.3%）と比較して新規被験者（1.5%）で高かったが、その他の有害事象は継続被験者と新規被験者の間で大きな差は認められなかった。

30.3.1.5.2　**注目すべき有害事象**

治験実施計画書で規定した注目すべき有害事象を、肝酵素上昇／肝機能障害（肝臓関連事象）並びに自殺企図及び自殺念慮（自殺関連事象）と定義した。

治験実施計画書で規定した注目すべき有害事象の発現状況を表 2.7.6.30-8 に示す。注目すべき有害事象の詳細は、5.3.5.4-4 の 14.3.3 項に示す。

表 2.7.6.30-8　治験実施計画書で規定した注目すべき有害事象の発現状況:
欧米 FM 長期安全性試験

対象集団		全体	15 mg × 1／日 Modal	15 mg × 2／日 Modal	継続被験者 合計	新規被験者 合計
評価被験者数		2088	847	1241	1540	548
注目すべき有害事象	基本語	発現被験者数（%）				
肝臓関連事象		66（3.2）	28（3.3）	38（3.1）	45（2.9）	21（3.8）
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	26（1.2）	12（1.4）	14（1.1）	19（1.2）	7（1.3）
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	18（0.9）	5（0.6）	13（1.0）	12（0.8）	6（1.1）
	肝酵素上昇	18（0.9）	7（0.8）	11（0.9）	14（0.9）	4（0.7）
	肝機能検査異常	7（0.3）	4（0.5）	3（0.2）	3（0.2）	4（0.7）
	トランスアミナーゼ上昇	2（0.1）	2（0.2）	0	1（0.1）	1（0.2）
	アラニンアミノトランスフェラーゼ異常	1（0.0）	1（0.1）	0	0	1（0.2）
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ異常	1（0.0）	1（0.1）	0	0	1（0.2）
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1（0.0）	0	1（0.1）	1（0.1）	0
	肝機能異常	1（0.0）	0	1（0.1）	0	1（0.2）
	肝障害	1（0.0）	0	1（0.1）	1（0.1）	0
自殺関連事象		21（1.0）	9（1.1）	12（1.0）	15（1.0）	6（1.1）
	自殺念慮	16（0.8）	5（0.6）	11（0.9）	12（0.8）	4（0.7）
	自殺企図	3（0.1）	3（0.4）	0	2（0.1）	1（0.2）
	意識消失	1（0.0）	1（0.1）	0	0	1（0.2）
	自殺行為	1（0.0）	0	1（0.1）	1（0.1）	0
	うつ病	1（0.0）	1（0.1）	0	0	1（0.2）

同一被験者に同一事象が複数回発現した場合は、1回とカウントした。本試験の治験薬投与開始後から投与終了4週間後までに新たに発現した事象又は本試験の治験薬投与開始後に悪化した事象を集計した。
MedDRA/J V.17.1
Source: 治験総括報告書（5.3.5.4-4）Table 14.3.1.6.1、Table 14.3.1.7.1

30.3.1.5.2.1　肝臓関連事象

肝臓関連事象の発現率は全体で 3.2%（66/2088）であった。Modal 間（15 mg × 1／日 Modal 3.3% [28/847]、15 mg × 2／日 Modal 3.1% [38/1241]）及び継続被験者と新規被験者の間（継続被験者 2.9% [45/1540]、新規被験者 3.8% [21/548]）で発現率に大きな差は認められなかった。

いずれかの Modal で発現率が 0.5%以上の肝臓関連事象は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、肝酵素上昇、及び肝機能検査異常であった。なお、肝機能に関連する検査値異常は 30.3.2 に示す。

30.3.1.5.2.2　自殺関連事象

自殺関連事象の発現率は全体で 1.0%（21/2088）であった。Modal 間（15 mg × 1／日 Modal

1.1% [9/847]、15 mg × 2／日 Modal 1.0% [12/1241]) 及び継続被験者と新規被験者の間（継続被験者 1.0% [15/1540]、新規被験者 1.1% [6/548]) で発現率に大きな差は認められなかった。

いずれかの Modal で発現率が 0.5%以上の自殺関連事象は、自殺念慮であった。自殺企図は全体で 3 名（いずれも 15 mg × 1／日 Modal で、継続被験者 2 名及び新規被験者 1 名）に認められた。

重度の自殺関連事象は、15 mg × 1／日 Modal の 6 名、15 mg × 2／日 Modal の 2 名に認められた。

自殺関連事象が認められた被験者 21 名のうち、12 名（15 mg × 1／日 Modal の 5 名、15 mg × 2／日 Modal の 7 名）はベースライン時にうつ病を有しておらず、6 名（15 mg × 1／日 Modal の 3 名、15 mg × 2／日 Modal の 3 名）は軽度のうつ病、3 名（15 mg × 1／日 Modal の 1 名、15 mg × 2／日 Modal の 2 名）は中等度のうつ病を有していた。

C-SSRS の結果は 30.3.6 に示す。投与期間中に、C-SSRS により判定された中断された自殺企図は認められなかった。自殺企図は 3 名に、自殺する意図を伴わない自傷行為は 2 名に、中断した自殺企図は 1 名に、自殺の予備行動は 1 名に認められた。

30.3.1.5.3　他の重要な有害事象

他の重要な有害事象として、ミロガバリンと同じ $\alpha_2\delta$ リガンドであるプレガバリンの安全性情報をもとに、浮動性めまい関連事象、傾眠関連事象、末梢性浮腫関連事象、中枢神経系関連事象、視覚障害関連事象、心臓関連事象、離脱症候群、薬物乱用及び依存、体重増加、肝臓関連事象、自殺関連事象、「転倒、事故、及び損傷」、並びに新生物を定義した。

他の重要な有害事象の発現状況を表 2.7.6.30-9 に示す。

他の重要な有害事象の発現率は、全体で 48.1% (1004/2088) であった。Modal 間 (15 mg × 1／日 Modal 48.2% [408/847]、15 mg × 2／日 Modal 48.0% [596/1241]) で発現率に大きな差は認められなかった。

表 2.7.6.30-9　他の重要な有害事象の発現状況: 欧米 FM 長期安全性試験

対象集団	全体	15 mg × 1／日 Modal	15 mg × 2／日 Modal	継続被験者 合計	新規被験者 合計
評価被験者数	2088	847	1241	1540	548
発現被験者数（%）	1004（48.1）	408（48.2）	596（48.0）	727（47.2）	277（50.5）
他の重要な有害事象の分類	発現被験者数（%）				
浮動性めまい関連事象	283（13.6）	134（15.8）	149（12.0）	179（11.6）	104（19.0）
傾眠関連事象	378（18.1）	197（23.3）	181（14.6）	238（15.5）	140（25.5）
末梢性浮腫関連事象	189（9.1）	77（9.1）	112（9.0）	128（8.3）	61（11.1）
中枢神経系関連事象					
神経精神障害	75（3.6）	28（3.3）	47（3.8）	48（3.1）	27（4.9）
精神状態	10（0.5）	4（0.5）	6（0.5）	7（0.5）	3（0.5）
運動機能	5（0.2）	2（0.2）	3（0.2）	3（0.2）	2（0.4）
発作	4（0.2）	0	4（0.3）	4（0.3）	0
視覚障害関連事象	96（4.6）	29（3.4）	67（5.4）	65（4.2）	31（5.7）
心臓関連事象	3（0.1）	1（0.1）	2（0.2）	1（0.1）	2（0.4）
離脱症候群	222（10.6）	71（8.4）	151（12.2）	205（13.3）	17（3.1）
薬物乱用及び依存	37（1.8）	19（2.2）	18（1.5）	22（1.4）	15（2.7）
転倒、事故、及び損傷	249（11.9）	71（8.4）	178（14.3）	192（12.5）	57（10.4）
新生物	36（1.7）	11（1.3）	25（2.0）	28（1.8）	8（1.5）

同一被験者に同一事象が複数回発現した場合は、1回とカウントした。本試験の治験薬投与開始後から投与終了4週間後までに新たに発現した事象又は本試験の治験薬投与開始後に悪化した事象を集計した。
Source: 治験総括報告書（5.3.5.4-4）Table 14.3.1.9.3

30.3.1.5.3.1　浮動性めまい関連事象

浮動性めまい関連事象は、全体で283名（13.6%）に認められ、Modal間で発現率に大きな差はなかった。浮動性めまい関連事象のほとんどは軽度であった。

30.3.1.5.3.2　傾眠関連事象

傾眠関連事象は、全体で378名（18.1%）に認められ、15 mg × 2／日 Modal（14.6%）と比較して15 mg × 1／日 Modal（23.3%）で発現率が高かった。傾眠関連事象は軽度又は中等度であった。

30.3.1.5.3.3　末梢性浮腫関連事象

末梢性浮腫関連事象は、全体で189名（9.1%）に認められ、Modal間で発現率は同様であった。末梢性浮腫関連事象のほとんどは軽度又は中等度であった。

30.3.1.5.3.4　中枢神経系関連事象

中枢神経系関連事象は、Modal間で発現率は同様であった。発作が15 mg × 2／日 Modalの4名に認められた。最も多く認められた中枢神経系関連事象はうつ病（神経精神障害の有害事象）であった。中枢神経系関連事象のほとんどは軽度又は中等度であった。

30.3.1.5.3.5　視覚障害関連事象

視覚障害関連事象は、全体で96名（4.6%）に認められ、15 mg × 1／日 Modal（3.4%）と

比較して 15 mg × 2／日 Modal（5.4%）で発現率が高かった。最も多く認められた視覚障害関連事象は霧視であった。視覚障害関連事象のほとんどは軽度であった。

30.3.1.5.3.6　**心臓関連事象**

心臓関連事象は全体で 3 名（0.1%）のみに認められた。このうち 15 mg × 1／日 Modal の 1 名では重度のうっ血性心不全が発現した。

30.3.1.5.3.7　**離脱症候群**

治験薬の投与中止に至った症状を、ベンゾジアゼピン、抗うつ薬、プレガバリン等の向精神薬の中止の評価に広く用いられている 20 項目から構成される PWC を用いて、後観察期の第 52.5 週及び第 54 週に評価した。

第 52.5 週には、20 項目のうち 14 項目（食欲減退、悪心・嘔吐、不安・神経過敏、易刺激性、不快気分・うつ病、不眠症、疲労・嗜眠・エネルギー不足、落ち着きのなさ・激越、浮動性めまい・浮遊感、頭痛、筋肉痛・筋肉硬直、脱力感、感覚過敏、集中力の低下）で発現率が全体で 10%以上であり、15 mg × 2／日 Modal では 15 mg × 1／日 Modal より発現率が高かった。

第 54 週では、いずれの項目でも Modal 間で発現率に大きな差は認められなかった。

新規被験者では、いずれの項目でも継続被験者より発現率が高い傾向が認められた。

30.3.1.5.3.8　**薬物乱用及び依存**

薬物乱用及び依存に関連する有害事象のうち、全体で異常感が 9 名（0.4%）に、酩酊感が 4 名（0.2%）に認められた。

30.3.1.5.3.9　**体重増加**

30.3.5 を参照。

30.3.1.5.3.10　**肝臓関連事象**

30.3.1.5.2.1 を参照。

30.3.1.5.3.11　**自殺関連事象**

30.3.1.5.2.2 を参照。

30.3.1.5.3.12　**転倒、事故、及び損傷**

「転倒、事故、及び損傷」に関連する事象は、全体で 249 名（11.9%）に認められ、15 mg × 1／日 Modal（8.4%）と比較して 15 mg × 2／日 Modal（14.3%）で発現率が高かった。

30.3.1.5.3.13　新生物

器官別大分類が「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）」である有害事象は、全体で 36 名（1.7%）に認められた。15 mg × 1／日 Modal（1.3%）と比較して 15 mg × 2／日 Modal（2.0%）で発現率がやや高かった。

30.3.2 臨床検査値

試験期間を通して、血液学的検査、血液生化学検査、及び尿検査の検査値及びシフトテーブルに、Modal 間、及び継続被験者と新規被験者の間で臨床的に有意な差は認められなかった。また、いずれのパラメータでも、ベースライン値と比較して臨床的に有意な変化は認められなかった。

ALT（GPT）の上昇が認められた被験者の全体での割合は、基準値上限の 3 倍以上が 2.8%、5 倍以上が 0.9%であり、いずれの場合も上昇が認められた被験者の割合は Modal 間で同様であった。また、全体で、基準値上限の 10 倍以上が 4 名、20 倍以上が 2 名に認められた。

AST（GOT）の上昇が認められた被験者の全体での割合は、基準値上限の 3 倍以上が 1.8%、5 倍以上が 0.6%であり、いずれの場合も上昇が認められた被験者の割合は Modal 間で同様であった。また、全体で、基準値上限の 10 倍以上が 5 名、20 倍以上が 1 名に認められた。

2 週間を超えて継続して、ALT（GPT）又は AST（GOT）が基準値上限の 3 倍以上になった被験者の全体での割合は 0.9%であった。52 週間の投与期間中に、ALT（GPT）又は AST（GOT）の平均値が経時的に上昇する傾向は認められなかった。

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上限の 2 倍超の Hy's Law の基準に合致する被験者はいなかった。

CK（CPK）の上昇が認められた被験者の全体での割合は、基準値上限の 3 倍超が 5.1%、5 倍超が 2.4%、8 倍超が 1.2%、10 倍超が 1.0%、20 倍超が 0.3%であった。いずれも横紋筋融解症等の臨床症状は伴っていなかった。CK（CPK）の上昇が認められた被験者の割合は、Modal 間で大きな差は認められなかった。

血小板数の最低値が、ベースライン後に 100,000/mm^3 未満であった被験者が、15 mg × 2／日 Modal で 8 名（0.7%）、15 mg × 1／日 Modal で 3 名（0.4%）に認められたが、紫斑を含め出血を伴う臨床的に有意な事象は認められなかった。

30.3.3 バイタルサイン

全体での血圧、脈拍数、及び体温に、明らかな経時的変化はなく、ベースラインからの変化量の平均値は概ね小さかった。起立性低血圧の全体での発現率は、ベースライン時で 2.8%、ベースライン後で 1.6%～3.4%（第 52 週／中止時で 2.3%）であった。

30.3.4 心電図

試験期間中に臨床的に有意な心電図の異常は認められなかった。

30.3.5 身体所見

ベースラインの体重の全体での中央値は 82.6 kg（15 mg × 1／日 Modal 80.0 kg、15 mg × 2／日 Modal 84.5 kg）であった。

ベースラインから 5%以上の体重増加が認められた被験者の全体での割合は、第 24 週で 16.2%、第 52 週／中止時で 19.1%であった。第 52 週／中止時にベースラインから 5%以上の体重増加が認められた被験者の割合は、15 mg × 1／日 Modal（12.9%）に比較して 15 mg × 2／日 Modal（23.4%）で 1.5 倍超高かった。

ベースラインから 10%以上の体重増加が認められた被験者の全体での割合は、第 24 週で 2.8%、第 52 週／中止時で 4.4%であった。第 52 週／中止時にベースラインから 10%以上の体重増加が認められた被験者の割合は、15 mg × 1／日 Modal（2.6%）に比較して 15 mg × 2／日 Modal（5.7%）で高かった。

30.3.6 Columbia-Suicide Severity Rating Scale（C-SSRS）

ベースライン後に C-SSRS の自殺念慮のいずれかの質問に対して「はい」と回答した被験者は全体で 30 名（1.4%）であり、15 mg × 1／日 Modal（6 名、0.7%）と比較して 15 mg × 2／日 Modal（24 名、1.9%）で多かった。ベースライン後に C-SSRS の質問 3～5（積極的な自殺念慮の質問）のいずれかに対して「はい」と回答した被験者は、全体で 8 名（0.4%）であり、Modal 間で同様であった。

注目すべき有害事象の自殺関連有害事象は全体で 21 名（1.0%）に認められ、自殺関連有害事象の発現率は Modal 間で同様であった（30.3.1.5.2.2 参照）。

30.4 有効性の結果

30.4.1 主要評価項目：平均疼痛スコア

1 日 1 回起床後、朝の治験薬服薬前に、過去 24 時間を振り返って被験者自身が疼痛を評価し、11 段階（0［痛みなし］から 10［想像できる最悪の痛み］）の疼痛スコアから該当する疼痛スコア（最悪値）を選択し、電子患者日記に記録した。毎日測定された疼痛スコアの 1 週間の平均値を平均疼痛スコアとした。

本試験開始時の平均疼痛スコアの算術平均値（SD）は、継続被験者では 15 mg × 1／日 Modal 4.77（2.232）、15 mg × 2／日 Modal 5.58（2.222）、新規被験者では 15 mg × 1／日 Modal 7.08（1.404）、15 mg × 2／日 Modal 7.38（1.368）であった。継続被験者では新規被験者よりスコアが低く、疼痛が軽減されていた。

第 13 週の平均疼痛スコアの算術平均値（SD）は、継続被験者では 15 mg × 1／日 Modal 3.47（2.106）、15 mg × 2／日 Modal 4.36（2.324）、新規被験者では 15 mg × 1／日 Modal 3.21（2.200）、15 mg × 2／日 Modal 4.06（2.366）であった。新規被験者と継続被験者で同等の疼痛の軽減が認められた。

第 52 週の平均疼痛スコアの算術平均値（SD）は、継続被験者では 15 mg × 1／日 Modal 3.20（2.179）、15 mg × 2／日 Modal 4.26（2.417）、新規被験者では 15 mg × 1／日 Modal 2.31（1.936）、

15 mg × 2／日 Modal 3.80（2.703）であった。新規被験者のスコアの方が継続被験者よりやや低かった。

以上の結果より、ミロガバリン 15 mg を 1 日 1 又は 2 回 1 年間投与したとき、1 日 1 回投与と 2 回投与で低下の程度にほとんど差がなかったが、平均疼痛スコアの数値的な低下が認められた。

30.5 結論

- 線維筋痛症に伴う疼痛を有する患者にミロガバリン 15 mg を 1 日 1 又は 2 回 1 年間投与したとき、長期投与に伴う安全性上の問題は認められなかった。
- プラセボ対照試験ではないため、ミロガバリンが線維筋痛症に伴う疼痛を減少すると結論付けることはできないが、本試験では平均疼痛スコアの低下が認められた。

31. DS-5565 第 III 相試験—A randomized, double-blind, placebo-controlled safety study of DS-5565 for treatment of pain due to fibromyalgia in subjects with chronic kidney disease—

……資料番号 5.3.5.4-5

31.1 試験方法

表 2.7.6.31-1 に試験方法の概略を示す。

表 2.7.6.31-1　試験方法の概略: 欧米 FM 腎機能障害安全性試験（1/4）

試験の目的	主要目的: • 中等度から重度の腎機能低下を有する線維筋痛症患者に、ミロガバリンを腎機能障害の程度に応じた投与量で 13 週間投与したときの安全性及び忍容性をプラセボ群と比較して検討する。 副次目的: 1) 第 13 週／中止時の平均疼痛スコアに対するミロガバリンの効果をプラセボ群と比較する。 2) 第 13 週／中止時の患者の全般的な状態の変化（patient global impression of change: PGIC）に対するミロガバリンの効果を評価する。
治験責任医師名 実施医療機関	[redacted]、[redacted]、他 45 施設
試験実施期間	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の登録日）～[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最終被験者の最終観察日）
選択基準・除外基準	1. 選択基準 1) 18 歳以上の患者 2) 試験参加に対して文書同意が得られる患者 3) 被験者が記入する質問票をすべて回答できると治験責任医師又は治験分担医師に判断された患者 4) 中央検査機関での血清クレアチニン値により Cockcroft-Gault 式を用いて算出したクレアチニンクリアランス（creatinine clearance: CLcr）が 15～59 mL/min の患者 5) 米国リウマチ学会（American College of Rheumatology: ACR）線維筋痛症分類基準に該当する線維筋痛症を有する患者 • 広範囲疼痛指数（widespread pain index: WPI）が 7 以上あり、かつ症状重症度尺度（symptom severity scale: SSS）スコアが 5 以上あること、又は WPI が 3～6 であり、かつ SSS スコアが 9 以上であること • 18 ヵ所の圧痛点のうち 11 ヵ所以上に疼痛を認めること • 臨床兆候が同じレベルで少なくとも 3 ヵ月間持続していること • 疼痛を説明できる他の疾患がないこと 6) 無作為化前の 7 日間の平均疼痛スコアが数値評価尺度（numerical rating scale: NRS）で 11 段階のうち 4 以上の患者（電子患者日記の疼痛スコアが無作為化前のベースライン期間の 7 日間のうち 4 日以上記載があること） 7) 妊娠可能な女性の場合、試験期間中及び試験終了 4 週間後まで適切な避妊法を用いることに同意した患者 2. 除外基準 1) 有効性又は安全性の評価の妨げとなる慢性疼痛治療薬の継続もしくは過去 1 年以内に薬物療法以外の疼痛療法（神経破壊療法・手術、髄液ポンプ、脊髄刺激、精神療法等）の開始が必要であった患者。ベースライン期までの 6 ヵ月以内にカプサイシンを局所投与、又は 3 ヵ月以内にコルチコステロイドを全身投与した患者 2) 併用禁止薬をベースライン期の痛みの評価を開始する前に休薬できない患者

表 2.7.6.31-1　試験方法の概略: 欧米 FM 腎機能障害安全性試験（2/4）

選択基準・除外基準（つづき）	3)	スクリーニングまでの 1 年以内にアルコールの乱用歴又は不法薬物の使用歴のある患者
	4)	選択的セロトニン再取り込み阻害薬を使用している患者（スクリーニングまでの 90 日間以上安定した投与量であり、試験期間中投与量の調整が必要ないと判断された場合を除く）
	5)	重度又はコントロール不良なうつ病を有し、治験責任医師又は治験分担医師により試験参加に不適と判断された患者
	6)	神経障害に伴う疼痛とは関連のない重大な神経学的又は精神的障害を有する患者
	7)	神経障害に伴う疼痛の評価を妨げる他の重度の疼痛（坐骨神経痛、関節性リウマチ等）を有する患者
	8)	中央検査機関での血清クレアチニン値により Cockcroft-Gault 式を用いて算出した CLcr が 60 mL/min 以上の患者
	9)	血液透析を行っている又は後観察の検査前に血液透析が必要な患者、もしくは急性腎不全を有する又は腎移植の治療歴がある患者
	10)	過去 5 年以内に、基底細胞癌以外の悪性腫瘍の既往歴を有する患者
	11)	スクリーニングまでの 12 ヵ月以内に臨床的に重要で不安定な神経学的疾患、眼疾患、肝胆道疾患、呼吸器疾患、血液学的疾患、又は不安定な心血管系疾患（重度の低血圧、コントロール不良の心不整脈、心筋梗塞等）を有する患者
	12)	妊娠中又は授乳中の患者、試験期間中に妊娠を希望する患者
	13)	$\alpha_2\delta$ リガンド又は治験薬の他の成分に対し過敏症を有する患者 注: ミロガバリンに対する過敏症が認められない限り、過去にミロガバリンを投与した患者は登録可とした。
	14)	スクリーニング時の心電図で臨床的に重要な異常が認められた患者
	15)	コロンビア自殺評価スケール（Columbia-Suicide Severity Rating Scale: C-SSRS）の回答内容もしくは治験責任医師又は治験分担医師の意見に基づき、自殺のリスクがあると認められた者
	16)	スクリーニング時に精神疾患簡易構造化面接法（Mini-international Neuropsychiatric Interview: MINI）（Version 6.0）により重度又はコントロール不良な大うつ病又は不安障害を合併していると評価された患者、もしくは大うつ病の症状発現の項（Module A）の自殺関連の質問（過去又は現在）又は自殺傾向の項（Module B）で「はい」と回答した患者。ただし軽度から中等度の大うつ病又は不安障害を有する患者は、治験責任医師又は治験分担医師が臨床的に安定しており試験参加に適していると判断した場合、登録可とした。
	17)	試験手順に従わない可能性のある者（非協力的な態度、規定の来院ができない等）もしくは治験責任医師又は治験分担医師により試験を完了しない可能性があると考えられる患者
	18)	過去 30 日以内に他の医療機器又は治験薬の試験に参加していた患者もしくは現在参加している患者、あるいは他の治験薬を投与している患者
	19)	実施医療機関、治験依頼者、又は本試験の業務を行う委託機関の被雇用者又はその家族
	20)	スクリーニング時に、臨床検査値が定められた基準に該当する患者（下表）

血液学的検査	ヘモグロビン	< 8 g/dL
	血小板数	< 100,000/mm^3
	好中球数	< 1500/mm^3
血液生化学検査	AST（GOT）	> 2.0 × 基準値上限
	ALT（GPT）	> 2.0 × 基準値上限
	ALP	> 1.5 × 基準値上限
	総ビリルビン	> 1.2[a] × 基準値上限
	CK（CPK）	> 3.0 × 基準値上限
	CLcr	60 mL/min 以上又は 14 mL/min 以下

a: 総ビリルビンが基準値上限を超える患者は、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登録可とした。

表 2.7.6.31-1　試験方法の概略: 欧米 FM 腎機能障害安全性試験（3/4）

試験デザイン	多施設共同、層別、無作為化、プラセボ対照、二重盲検試験
被験者数	

	中等度腎機能障害患者		重度腎機能障害患者	
	プラセボ群	ミロガバリン群	プラセボ群	ミロガバリン群
無作為化した被験者	17	34	1	4
投与被験者	17	34	1	4
完了被験者	16	27	1	3
中止被験者	1	7	0	1
有害事象	0	2	0	0
効果不十分	0	3	0	0
同意撤回	1	2	0	0
その他	0	0	0	1
解析対象被験者				
安全性	17	34	1	4
mITT	17	34	1	4
PPS	13	33	1	3
薬物動態	–	33	–	4

–: 該当せず、mITT: modified intent-to-treat、PPS: 治験実施計画書に適合した集団（per protocol set）

治験薬	ミロガバリン 7.5 mg 錠（ロット番号 D5565F1H14T02） ミロガバリン 7.5 mg 錠に対応するプラセボ錠（ロット番号 D5565F1H13T09）
用法・用量 投与期間	投与期間は 13 週間とした。 用法・用量は以下のとおりとした。腎機能障害の程度別に被験者をミロガバリン群又はプラセボ群に 2:1 の比率で無作為に割り付けた。 CLcr は Cockcroft-Gault 式を用いて算出し、整数に四捨五入した。 1) ミロガバリン群 • 中等度腎機能障害患者（CLcr: 30～59 mL/min） ミロガバリン 7.5 mg を 1 日 2 回、朝と就寝前に経口投与した。 • 重度腎機能障害患者（CLcr: 15～29 mL/min） ミロガバリン 7.5 mg 1 日 1 回とし、朝に 7.5 mg 錠及び就寝前にプラセボ錠を経口投与した。 2) プラセボ群（中等度及び重度腎機能障害患者共通） プラセボ錠を 1 日 2 回、朝と就寝前に経口投与した。
評価項目	1) 安全性 • 有害事象、臨床検査、バイタルサイン、12 誘導心電図、身体所見（体重）、神経学的検査、C-SSRS、及び Physician Withdrawal Checklist（PWC） 2) 有効性 • 第 13 週／中止時の平均疼痛スコアのベースラインからの変化量 • 第 13 週／中止時の PGIC 3) 薬物動態 • 血漿中ミロガバリン濃度
評価スケジュール	表 2.7.6.31-2 参照

表 2.7.6.31-1　試験方法の概略: 欧米 FM 腎機能障害安全性試験（4/4）

統計解析手法	安全性及び有効性評価項目は、それぞれ安全性解析対象集団及び mITT を対象に解析した。安全性の定量データについては要約統計量を示し、カテゴリカルデータについては頻度表を作成した。 有効性の解析として、第 13 週／中止時の平均疼痛スコアのベースラインからの変化量を、腎機能障害の程度ごとに投与群別に集計した。第 13 週／中止時の PGIC で「わずかに改善した」以上の改善（スコア 3 以下）であった被験者及び「かなり改善した」以上の改善（スコア 2 以下）であった被験者の割合を、腎機能障害の程度ごとに投与群別に集計した。有効性の評価項目は、ミロガバリン群とプラセボ群との差を腎機能障害の程度ごとに集計し、Newcombe-Wilson 法により 95% CI を算出した。

表 2.7.6.31-2　評価スケジュール: 欧米 FM 腎機能障害安全性試験

試験期	スクリーニング／ベースライン[a]			無作為化	治療期		投与終了／早期中止	3 日後観察	2 週間後観察	4 週間後観察
Visit	1	2	3	4	5	6～10	11	12	13	14
Week	−4 以前	−3～−1	−1	0	1	2 週間ごと	13	13.5	15	17
許容範囲（日）	−	−	−	−	±2	±2	±2	±1	±3	±7
電話連絡		X[b]						X		X
同意取得	X									
選択／除外基準	X			X						
被験者背景	X									
既往歴／手術歴	X									
電子患者日記配布			X							
電子患者日記確認				X	X	X	X			
身体所見	X			X			X			
神経学的検査	X			X	X	X	X			
バイタルサイン[c]	X			X	X	X	X		X	
12 誘導心電図	X						X			
臨床検査[d]	X			X	X	X	X		X	
PWC[e]								X	X	X
C-SSRS	X			X	X	X	X		X	
MINI（version 6.0）	X									
WPI/SSS	X									
薬物動態用検体採取					X[f]	X[f]				
妊娠検査	X			X[g]	X[g]	X[g]	X		X[g]	
有害事象	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
前治療薬／併用薬	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
治験薬の交付				X[h]	X	X				
服薬遵守の確認					X	X	X			
IWRS への連絡	X			X	X	X	X			
PGIC							X			

IWRS: 双方向ウェブ応答システム（interactive web response system）
a: スクリーニング期は、初回来院（Visit 1）、電話連絡（Visit 2）、及びベースライン期開始時来院（Visit 3）とし、Visit 3 に疼痛スコアを記録する電子患者日記を配布した。
b: 禁止薬を使用している登録可能な被験者には、現在の疼痛治療薬の休薬及びその期間を指導した。
c: バイタルサイン（体温、脈拍数、仰臥位及び起立時血圧）及び体重を Visit 3 を除く来院時に測定した。身長はスクリーニング時のみ測定した。
d: 血液及び尿検体を標準的な安全性の臨床検査（血液生化学検査、血液学的検査、及び尿検査）のため、採取した。
e: 後観察期にすべての被験者で PWC を記録した。Visit 11（Week 13）時又はそれ以前に試験を中止した被験者に対して投与終了 3 日後の観察を Visit 12 の電話連絡で開始した。
f: Week 1、3、7、及び 11 に薬物動態用検体を採取した。
g: 妊娠可能な女性に対して妊娠尿検査を実施した。尿検査で陽性であった場合、血清検査を実施した。スクリーニング時及び投与終了／早期中止時に尿及び血清検査を実施した。
h: 治験薬を交付し、被験者と服薬指示書を確認した。治験薬の初回投与は、無作為化時の来院と同日の就寝前とした。投与開始日の午前中に治験薬を服薬しないよう指導した。

31.1.1 被験者数の設定根拠

約 60 名を無作為化し、25%が脱落すると想定した場合、約 45 名が試験を完了すると考えられた。この被験者数は、本試験の目的を達成するために十分と考えられた。中等度から重度の腎機能障害を有する被験者を妥当な割合で登録する計画とした。

31.1.2 用法・用量の設定根拠

用法・用量は、健康成人を対象とした複数の単回投与試験の結果をもとに、投与量最適化モデル及びシミュレーションにより設定した。

ミロガバリンへの曝露に対するCLcrの影響を評価するため、欧州腎機能障害PK試験（5.3.3.3-4）の母集団薬物動態（population pharmacokinetics: PPK）解析を行った。投与群に対し、正常腎機能群（CLcr: 90 mL/min以上）、軽度腎機能障害群（CLcr: 60～89 mL/min）、中等度腎機能障害群（CLcr: 30～59 mL/min）、重度腎機能障害群（CLcr: 15～29 mL/min）別に解析を行った。腎機能が正常な被験者と比較して、腎機能障害の重症度が軽度、中等度、重度の被験者では、ミロガバリンの総クリアランス率がそれぞれ約11%、56%、73%低いことが予測された。これらの結果に基づくと、腎機能が正常な被験者での投与量に対し、軽度の腎機能障害被験者では投与量調整の必要はなく、中等度の腎機能障害被験者では半分、重度の腎機能障害被験者では4分の1の投与量とすることで同一の曝露量となると予想された。

ミロガバリン7.5 mg 1日2回及び7.5 mg 1日1回をそれぞれ中等度及び重度の腎機能障害被験者に適用することで、腎機能が正常な被験者での15 mg 1日2回と同一の曝露量となると予想した。対照薬としてプラセボを投与した。

31.2 被験者背景

無作為化対象集団の被験者背景を表 2.7.6.31-3に示す。

全体の年齢の平均値（SD）は67.3（13.14）歳で、男女の割合は、男性が19.6%（11/56）、女性が80.4%（45/56）であった。体重の平均値（SD）は70.63（13.377）kg、体格指数（body mass index: BMI）は27.27（4.985）kg/m^{2}であった。人種は、白人が80.4%（45/56）、黒人又はアフリカ系アメリカ人が10.7%（6/56）、アジア人が8.9%（5/56）であった。民族は、ヒスパニック系又はラテン系が35.7%（20/56）、非ヒスパニック系又は非ラテン系が48.2%（27/56）であった。ベースラインでのCLcrの平均値（SD）は、中等度腎機能障害患者でプラセボ群53.29（12.251）mL/min及びミロガバリン群55.20（20.230）mL/min、重度腎機能障害患者でプラセボ群26.70及びミロガバリン群21.75（3.014）mL/minであった。ベースラインでの平均疼痛スコアの平均値（SD）は全体で7.07（1.092）であった。罹病期間の中央値（最小値～最大値）は全体で3.35（0.0～28.3）ヵ月であった。被験者背景は投与群間で概ね類似していた。

表 2.7.6.31-3　被験者背景（無作為化対象集団）：欧米 FM 腎機能障害安全性試験

項目（単位）		中等度腎機能障害患者		重度腎機能障害患者		合計
		プラセボ群 (n = 17)	ミロガバリン群 (n = 34)	プラセボ群 (n = 1)	ミロガバリン群 (n = 4)	(n = 56)
年齢（歳）	平均値（SD）	64.4 (11.39)	68.4 (13.92)	53.0	74.0 (12.25)	67.3 (13.14)
性別	男性	1 (5.9)	6 (17.6)	0	4 (100.0)	11 (19.6)
	女性	16 (94.1)	28 (82.4)	1 (100.0)	0	45 (80.4)
体重（kg）	平均値 (SD)	66.56 (8.297)	70.38 (14.345)	86.50	86.13 (12.288)	70.63 (13.377)
BMI（kg/m²）	平均値（SD）	26.58 (4.582)	27.04 (5.119)	32.56	30.78 (5.130)	27.27 (4.985)
民族	ヒスパニック系又はラテン系	6 (35.3)	12 (35.3)	0	2 (50.0)	20 (35.7)
	非ヒスパニック系又は非ラテン系	10 (58.8)	14 (41.2)	1 (100.0)	2 (50.0)	27 (48.2)
	不明	1 (5.9)	8 (23.5)	0	0	9 (16.1)
人種	白人	14 (82.4)	29 (85.3)	0	2 (50.0)	45 (80.4)
	黒人又はアフリカ系アメリカ人	1 (5.9)	3 (8.8)	1 (100.0)	1 (25.0)	6 (10.7)
	アジア人	2 (11.8)	2 (5.9)	0	1 (25.0)	5 (8.9)
ベースラインの平均疼痛スコア	平均値（SD）	6.99 (1.353)	7.21 (0.962)	5.70	6.53 (0.822)	7.07 (1.092)
線維筋痛症罹病期間（年）	中央値（最小値, 最大値）	4.40 (0.0, 28.3)	3.25 (0.0, 22.5)	0.00	3.45 (0.4, 9.6)	3.35 (0.0, 28.3)
ベースラインの CLcr（mL/min）[a]	平均値（SD）	53.29 (12.251)	55.20 (20.230)	26.70	21.75 (3.014)	51.72 (19.356)
精神障害又はうつ病の既往歴	あり	6 (35.3)	7 (20.6)	0	0	13 (23.2)
	なし	11 (64.7)	27 (79.4)	1 (100.0)	4 (100.0)	43 (76.8)

平均値（SD）、中央値（最小値, 最大値）、又は該当被験者数（%）
割合は、各投与群に割り付けられた被験者数に基づき算出した。
線維筋痛症の罹病期間（年）は、（投与開始日 − 線維筋痛症の診断日）／365.25 で算出した。
a: ベースラインの CLcr は中央測定機関で、Cockcroft-Gault 式を用いて算出した。
Source: 治験総括報告書（5.3.5.4-5）Table 7.2、Table 14.1.3.1.1

31.3 安全性の結果

31.3.1 有害事象・副作用の分析

31.3.1.1 有害事象発現状況

31.3.1.1.1 有害事象発現率

いずれかの投与群で発現率が 5%以上の有害事象の発現状況を表 2.7.6.31-4 に示す。

有害事象の発現率は、中等度腎機能障害患者で、プラセボ群 47.1%（8/17）及びミロガバリン群 47.1%(16/34)、重度腎機能障害患者で、プラセボ群 0%及びミロガバリン群 75.0%(3/4)であった。

中等度腎機能障害患者で、ミロガバリン群の 2 名以上に認められた有害事象は、鼻咽頭炎、浮動性めまい、頭痛、薬剤離脱症候群、末梢性浮腫、体重増加、及び痛風であった。重度腎機能障害患者で、ミロガバリン群に認められた有害事象は、鼻咽頭炎、頭痛、及び腎クレアチニン・クリアランス減少（各 1 名）であった。

表 2.7.6.31-4　有害事象発現状況（いずれかの投与群で発現率 5%以上）：
欧米 FM 腎機能障害安全性試験

対象集団		中等度腎機能障害患者		重度腎機能障害患者	
		プラセボ群	ミロガバリン群	プラセボ群	ミロガバリン群
評価被験者数		17	34	1	4
発現被験者数（%）		8（47.1）	16（47.1）	0	3（75.0）
器官別大分類	基本語	発現被験者数（%）			
感染症および寄生虫症	鼻咽頭炎	1（5.9）	3（8.8）	0	1（25.0）
	上気道感染	1（5.9）	1（2.9）	0	0
	尿路感染	1（5.9）	1（2.9）	0	0
神経系障害	浮動性めまい	0	3（8.8）	0	0
	頭痛	0	2（5.9）	0	1（25.0）
一般・全身障害および投与部位の状態	薬剤離脱症候群	0	2（5.9）	0	0
	末梢性浮腫	0	2（5.9）	0	0
胃腸障害	胃食道逆流性疾患	1（5.9）	1（2.9）	0	0
	悪心	1（5.9）	0	0	0
臨床検査	体重増加	0	2（5.9）	0	0
	腎クレアチニン・クリアランス減少	0	0	0	1（25.0）
代謝および栄養障害	痛風	0	2（5.9）	0	0
	高尿酸血症	3（17.6）	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	皮膚病変	1（5.9）	0	0	0
眼障害	眼乾燥	1（5.9）	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	靱帯捻挫	1（5.9）	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	背部痛	2（11.8）	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	喘息	1（5.9）	0	0	0
血液およびリンパ系障害	鉄欠乏性貧血	1（5.9）	0	0	0
	好中球増加症	1（5.9）	0	0	0

薬剤離脱症候群は PWC に対する被験者の肯定回答をもとに治験責任医師又は治験分担医師が報告した事象を有害事象とした。一方、多くの治験責任医師又は治験分担医師が、有害事象としての報告をしなかったため、PWC に対する被験者の肯定回答数のすべて（医師報告有無を問わず）は、本表には示さない。
同一被験者に同一事象が複数回発現した場合は、1 回とカウントした。割合は安全性解析対象集団の各投与群の被験者数に基づき算出した。二重盲検期の治験薬投与開始後から二重盲検期の最終投与 4 週間後までに新たに発現した事象又は二重盲検期の治験薬投与開始後に悪化した事象を集計した。
MedDRA/J V.17.1
Source: 治験総括報告書（5.3.5.4-5）Table 10.3

31.3.1.1.2　重症度別の有害事象発現率

いずれの有害事象も軽度又は中等度であった。

31.3.1.2　副作用発現状況

31.3.1.2.1　副作用発現率

副作用の発現状況を表 2.7.6.31-5 に示す。

副作用発現率は、中等度腎機能障害患者で、プラセボ群 5.9%（1/17）及びミロガバリン群 26.5%（9/34）であり、重度腎機能障害患者では副作用は認められなかった。

中等度腎機能障害患者で、ミロガバリン群の 2 名以上に認められた副作用は、浮動性めま

い、薬剤離脱症候群、末梢性浮腫、及び体重増加であった。

表 2.7.6.31-5　副作用発現状況: 欧米 FM 腎機能障害安全性試験

対象集団		中等度腎機能障害患者		重度腎機能障害患者	
		プラセボ群	ミロガバリン群	プラセボ群	ミロガバリン群
評価被験者数		17	34	1	4
発現被験者数（%）		1（5.9）	9（26.5）	0	0
器官別大分類	基本語	発現被験者数（%）			
一般・全身障害および投与部位の状態	薬剤離脱症候群	0	2（5.9）	0	0
	末梢性浮腫	0	2（5.9）	0	0
	胸痛	0	1（2.9）	0	0
神経系障害	浮動性めまい	0	3（8.8）	0	0
	感覚鈍麻	0	1（2.9）	0	0
臨床検査	体重増加	0	2（5.9）	0	0
	肝酵素上昇	0	1（2.9）	0	0
胃腸障害	腹部膨満	0	1（2.9）	0	0
	口内乾燥	0	1（2.9）	0	0
	悪心	1（5.9）	0	0	0
眼障害	霧視	0	1（2.9）	0	0
筋骨格系および結合組織障害	筋痙縮	0	1（2.9）	0	0
精神障害	神経過敏	0	1（2.9）	0	0
皮膚および皮下組織障害	斑状出血	0	1（2.9）	0	0

同一被験者に同一事象が複数回発現した場合は、1回とカウントした。割合は安全性解析対象集団の各投与群の被験者数に基づき算出した。二重盲検期の治験薬投与開始後から二重盲検期の最終投与 4 週間後までに新たに発現した事象又は二重盲検期の治験薬投与開始後に悪化した事象を集計した。
MedDRA/J V.17.1
Source: 治験総括報告書（5.3.5.4-5）Table 14.3.1.4

31.3.1.3　死亡

死亡は認められなかった。

31.3.1.4　重篤な有害事象

重篤な有害事象の詳細は、5.3.5.4-5 の 14.3.3 項に示す。

中等度腎機能障害患者で、ミロガバリン群の 1 名に重篤な一過性脳虚血発作が発現し、治験薬の投与を中止した。本事象は、発現翌日に消失し、治験薬と関連なしと判定された。

31.3.1.5　重要な有害事象

31.3.1.5.1　中止に至った有害事象

中止に至った有害事象の詳細は、5.3.5.4-5 の 14.3.3 項に示す。

中等度腎機能障害患者で、ミロガバリン群の 2 名に中止に至った有害事象が発現した。内訳は、一過性脳虚血発作（重篤な有害事象と同一）及び大葉性肺炎であった。大葉性肺炎の転帰は未回復で、本事象は治験薬と関連なしと判定された。

重度腎機能障害患者では中止に至った有害事象は認められなかった。

31.3.1.5.2　注目すべき有害事象

肝酵素上昇／肝機能障害（肝機能に関連する有害事象）並びに自殺企図及び自殺念慮（自殺関連事象）を注目すべき有害事象と定義した。

注目すべき有害事象の詳細は、5.3.5.4-5 の 10.4.4 項に示す。

治験実施計画書で定義した肝酵素上昇／肝機能障害の基準に該当する被験者はいなかったが、治験依頼者が注目すべき有害事象と判定した肝酵素上昇がミロガバリン群の 1 名（中等度腎機能障害患者）に認められた。なお、肝機能に関連する検査値異常は 31.3.2 に示す。

自殺企図及び自殺念慮の基準に該当する被験者はいなかった。C-SSRS の結果は 31.3.7 に示す。

31.3.1.5.3　他の重要な有害事象

他の重要な有害事象として、ミロガバリンと同じ $\alpha_2\delta$ リガンドであるプレガバリンの安全性情報をもとに、浮動性めまい関連事象、傾眠関連事象、末梢性浮腫関連事象、中枢神経系関連事象、視覚障害関連事象、心臓関連事象、離脱症候群、薬物乱用及び依存、体重増加、肝機能に関連する有害事象、自殺関連事象、「転倒、事故、及び損傷」、並びに新生物を定義した。

他の重要な有害事象の発現状況を表 2.7.6.31-6 に示す。

中等度腎機能障害患者でミロガバリン群の 2 名以上に認められた他の重要な有害事象は、浮動性めまい関連事象、離脱症候群、及び末梢性浮腫関連事象であった。重度腎機能障害患者では、他の重要な有害事象は認められなかった。

表 2.7.6.31-6　他の重要な有害事象の発現状況: 欧米 FM 腎機能障害安全性試験

対象集団	中等度腎機能障害患者		重度腎機能障害患者	
	プラセボ群	ミロガバリン群	プラセボ群	ミロガバリン群
評価被験者数	17	34	1	4
発現被験者数（%）	1（5.9）	8（23.5）	0	0
他の重要な有害事象の分類	発現被験者数（%）			
浮動性めまい関連事象	0	3（8.8）	0	0
離脱症候群	0	2（5.9）	0	0
末梢性浮腫関連事象	0	2（5.9）	0	0
転倒、事故、及び損傷	1（5.9）	1（2.9）	0	0
傾眠関連事象	0	1（2.9）	0	0
視覚障害関連事象	0	1（2.9）	0	0

Source: 治験総括報告書（5.3.5.4-5）Table 10.6

31.3.1.5.3.1　浮動性めまい関連事象

中等度腎機能障害患者で、ミロガバリン群の 3 名に浮動性めまいが認められた。いずれの事象も軽度で、副作用と判定された。2 名は回復し、1 名は試験終了時に未回復であった。回復した 2 名の浮動性めまいは、投与 2 日後に発現し、それぞれ 24 及び 62 日間持続した。未回復であった浮動性めまいは、投与 22 日後に発現した。

31.3.1.5.3.2　**傾眠関連事象**

中等度腎機能障害患者で、ミロガバリン群の 1 名に傾眠が認められた。本事象は軽度で、2 日後に回復し、治験薬と関連なしと判定された。

31.3.1.5.3.3　**末梢性浮腫関連事象**

中等度腎機能障害患者で、ミロガバリン群の 2 名に末梢性浮腫が認められた。1 名は下肢と足首の浮腫を伴う両側性浮腫で、重症度は中等度であり、副作用と判定された。1 名は足首の浮腫で、重症度が軽度から中等度に悪化したが、軽度の事象は治験薬と関連なしと判定され、中等度の事象は副作用と判定された。いずれの被験者も回復した。

31.3.1.5.3.4　**中枢神経系関連事象**

中枢神経系関連事象は認められなかった。

31.3.1.5.3.5　**視覚障害関連事象**

中等度腎機能障害患者で、ミロガバリン群の 1 名に霧視が認められた。本事象は中等度で、副作用と判定された。当該被験者では軽度の浮動性めまいが霧視と同時に発現した。被験者は試験終了時に未回復であった。

31.3.1.5.3.6　**心臓関連事象**

心臓関連事象は認められなかった。

31.3.1.5.3.7　**離脱症候群**

治験薬の投与中止に関連する症状を、ベンゾジアゼピン、抗うつ薬、プレガバリン等の向精神薬の中止の評価に広く用いられている 20 項目から構成される PWC を用いて評価した。後観察として第 13.5 週（投与終了 3 日後）、第 15 週、及び第 17 週に評価を実施した。

中等度腎機能障害患者で、ミロガバリン群の 2 名に離脱症候群が認められた。重症度はそれぞれ軽度及び中等度で、いずれも副作用と判定された。いずれの被験者も回復した。1 名は、軽度から中等度の不眠症、中等度の疲労・嗜眠・エネルギー不足、及び軽度の浮動性めまい・ふらつきの症状を発現した。1 名は、軽度の食欲減退、不安・神経過敏、不眠症、疲労・嗜眠・エネルギー不足、協調性の不足、浮動性めまい・ふらつき、筋肉痛又はこわばり、及び衰弱、並びに中等度の頭痛の症状を発現した。

各後観察評価時点で、症状の発現率及び重症度は投与群間で同様であった。中等度腎機能障害患者で、重度の疲労・嗜眠・エネルギー不足がプラセボ群及びミロガバリン群の各 1 名に認められた。

31.3.1.5.3.8　**薬物乱用及び依存**

薬物乱用及び依存に関連する有害事象は認められなかった。

31.3.1.5.3.9　**体重増加**

31.3.5.1 を参照。

31.3.1.5.3.10　**肝機能に関連する有害事象**

31.3.1.5.2 を参照。

31.3.1.5.3.11　**自殺関連事象**

31.3.1.5.2 を参照。

31.3.1.5.3.12　**転倒、事故、及び損傷**

中等度腎機能障害患者で、プラセボ群の 1 名に靭帯捻挫及びミロガバリン群の 1 名に転倒が認められた。いずれの事象も中等度で、治験薬と関連なしと判定され、浮動性めまいと同時に発現した事象はなかった。いずれの被験者も回復した。

31.3.1.5.3.13　**新生物**

新生物は認められなかった。

31.3.2 臨床検査値

第 13 週／中止時のヘモグロビン値のベースラインからの変化量がプラセボ群全体（−0.5 g/L）と比較し、ミロガバリン群の中等度腎機能障害患者（−2.8 g/L）及び重度腎機能障害患者（−4.3 g/L）で大きかった。ヘモグロビンの減少により、臨床的に有意な問題が発現したことを示す重大な出血又は骨髄機能不全は認められなかった。

いずれの投与群でも第 13 週／中止時に血小板数の減少が認められたが、重度腎機能障害患者では、血小板数の変化量は、プラセボ群（−13.0 GI/L）と比較して、ミロガバリン群（−32.3 GI/L）で大きかった。中等度腎機能障害患者では、血小板数の変化量は、プラセボ群で−6.4 GI/L、ミロガバリン群で−1.2 GI/L であった。血小板数の減少に伴う臨床的に有意な所見は認められなかった。中等度腎機能障害患者で、プラセボ群の 1 名でベースラインの血小板数 150,000/mm^3 以上の範囲からベースライン後 50,000～100,000/mm^3 の範囲にシフトしたが、出血に関連する事象は認められなかった。

血液生化学検査では、ベースラインからの変化量の平均値に臨床的に有意な変化は認められなかった。CK（CPK）が基準値上限以上となった被験者の割合は、中等度腎機能障害患者ではミロガバリン群とプラセボ群で同じ（17.6%）であり、基準値上限の 3 倍以上であった被験者はいなかった。重度腎機能障害患者では、CK（CPK）の異常は認められなかった。横紋筋融解症は認められなかった。

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上限の 2 倍超の基準に合致する被験者はいなかった。

尿検査の結果は、いずれの腎機能障害の程度でもミロガバリン群とプラセボ群で同様であり、安全性上の問題は認められなかった。

31.3.3 バイタルサイン

血圧、脈拍数、及び体温のベースラインからの変化量の平均値は概ね小さく、いずれの腎機能障害の程度でもミロガバリン群とプラセボ群で差は認められなかった。

31.3.4 心電図

心電図に臨床的に有意な変化は認められなかった。

31.3.5 身体所見

31.3.5.1 体重

第 13 週／中止時の体重のベースラインからの変化量の平均値（SD）は、プラセボ群全体で 0.37（1.949）kg、ミロガバリン群全体で 0.92（2.258）kg であった。

第 13 週／中止時でベースラインから 5%以上の体重増加が認められた被験者の割合は、プラセボ群全体で 5.6%（1 名）及びミロガバリン群全体で 11.8%（4 名）であり、体重が 10%以上増加した被験者はプラセボ群では認められず、ミロガバリン群で 1 名に認められた。

31.3.6 神経学的検査

神経学的検査所見に臨床的に有意な変化は認められなかった。

31.3.7 Columbia-Suicide Severity Rating Scale（C-SSRS）

ベースライン後に C-SSRS のいずれかの質問に対して「はい」と回答した被験者はいなかった。

31.4 有効性の結果

31.4.1 平均疼痛スコア

1 日 1 回起床後、朝の治験薬服薬前に、過去 24 時間を振り返って被験者自身が疼痛を評価し、11 段階（0［痛みなし］から 10［想像できる最悪の痛み］）の疼痛スコアから該当する疼痛スコア（最悪値）を選択し、電子患者日記に記録した。毎日測定された疼痛スコアの 1 週間の平均値を平均疼痛スコアとした。

mITT 解析対象集団のベースラインでの平均疼痛スコアの算術平均値（SD）は、中等度腎機能障害患者で、プラセボ群 6.99（1.353）及びミロガバリン群 7.21（0.962）、重度腎機能障害患者で、プラセボ群 5.70 及びミロガバリン群 6.53（0.822）であった。

中等度腎機能障害患者で、第 13 週／中止時での平均疼痛スコアのベースラインからの変化量の算術平均値（SD）は、プラセボ群−2.32（2.142）及びミロガバリン群−2.27（1.997）、プラセボ群との差（95% CI）は 0.05（−1.17～1.27）であり、プラセボ群とミロガバリン群で同

様であった。

重度腎機能障害患者で、第 13 週／中止時での平均疼痛スコアのベースラインからの変化量の算術平均値（SD）は、プラセボ群−4.70 及びミロガバリン群 0.33（2.424）であり、プラセボ群で低下したのに対し、ミロガバリン群でわずかに上昇し、プラセボ群との差（95% CI）は 5.03（−3.60〜13.65）であったが、各投与群の被験者数が少なく、比較することは困難であった。

31.5 結論

- 中等度の腎機能低下を有する線維筋痛症患者にミロガバリン 7.5 mg を 1 日 2 回、重度の腎機能低下を有する患者には 1 日 1 回、13 週間投与したときの安全性及び忍容性は良好であり、安全性に関する特筆すべき懸念は認められなかった。
- 中等度又は重度の腎機能低下を有する線維筋痛症患者にミロガバリンを投与したとき、疼痛の改善は認められないか、わずかであった。