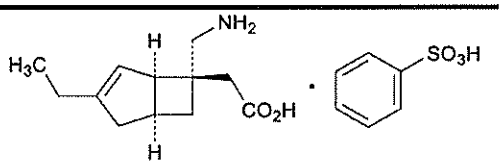
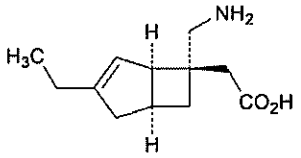
目次

1. 背景及び概観 3
2. 個々の試験結果の要約 3
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 3
4. 付録 3

化合物一覧

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

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

1. 背景及び概観

本申請の有効性・安全性評価に用いた、中枢性神経障害性疼痛患者を対象として日本を含むアジア地域で実施した第 III 相試験である日亜 CNeP P3 試験（治験実施計画書番号 DS5565-A-J314）の被験薬には、ミロガバリン錠 2.5 mg、5 mg、10 mg、及び 15 mg（いずれも初回承認時の製剤と同一処方のフィルムコーティング錠）並びにミロガバリン錠 7.5 mg（ミロガバリン錠 5 mg と同一の形状及び処方比率の製剤）を用いた。プラセボには有効成分を含有しない被験薬と識別不能な錠剤を用いた。

日亜 CNeP P3 試験で使用した製剤の一覧を表 2.7.1.1-1 に示す。

表 2.7.1.1-1　臨床試験に使用した製剤（錠剤）の一覧表

添付資料番号	試験略名	製剤	ロット番号
5.3.5.1-1	日亜 CNeP P3 試験（DB 期）	ミロガバリン錠 2.5 mg	CN18090S01
		ミロガバリン錠 5 mg	CN17253S03 CN18022S02
		ミロガバリン錠 7.5 mg	CN17253S04 CN18022S03
		ミロガバリン錠 10 mg	CN18106S01
		ミロガバリン錠 15 mg	CN16245S02
		ミロガバリン錠 2.5 mg に対応するプラセボ	CN17253S01
		ミロガバリン錠 5 及び 7.5 mg に対応するプラセボ	CN18022S01
		ミロガバリン錠 10 及び 15 mg に対応するプラセボ	CN16245S01
5.3.5.2-3	日亜 CNeP P3 試験（LT 期）	ミロガバリン錠 2.5 mg	CN18090S01
		ミロガバリン錠 5 mg	CN17253S03 CN18022S02
		ミロガバリン錠 7.5 mg	CN17253S04 CN18022S03
		ミロガバリン錠 10 mg	CN18106S01
		ミロガバリン錠 15 mg	CN16245S02 CN16245S03

DB 期: 二重盲検期、LT 期: 長期投与期

2. 個々の試験結果の要約

該当する試験は実施していない。

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

該当する内容はない。

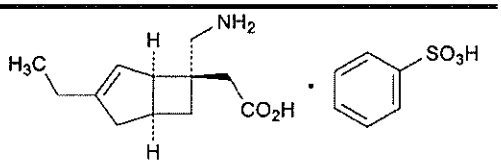
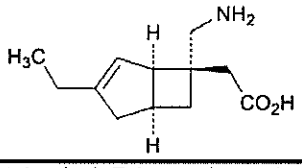
4. 付録

なし

目次

1. 背景及び概観 3
2. 個々の試験結果の要約 3
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 3
4. 特別な試験 3
5. 付録 3

化合物一覧

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

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

1. 背景及び概観

健康成人及び末梢性神経障害性疼痛患者を対象とした薬物動態の評価結果は初回申請時に提出済みである。中枢性神経障害性疼痛患者を対象として薬物動態を評価した臨床試験は実施しておらず、末梢性神経障害性疼痛の承認時以降、ミロガバリンの薬物動態に関する新たな知見はない。

2. 個々の試験結果の要約

該当する試験は実施していない。

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

該当する内容はない。

4. 特別な試験

該当する試験は実施していない。

5. 付録

なし

目次

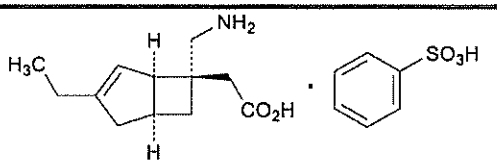
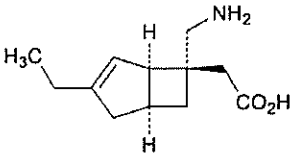
1. 背景及び概観 4
1.1 臨床試験の構成 4
1.2 対象被験者 6
1.3 試験デザイン 8
1.4 評価項目 9
1.5 Estimand 10
1.6 統計解析 10
1.6.1 解析対象集団 10
1.6.2 統計解析方法 10
1.6.3 目標被験者数 12
2. 個々の試験結果の要約 12
2.1 日亜 CNeP P3 試験（DB 期）（添付資料番号 5.3.5.1-1） 12
2.2 日亜 CNeP P3 試験（LT 期）（添付資料番号 5.3.5.2-3） 13
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 14
3.1 試験対象集団 14
3.1.1 被験者の内訳及び解析対象集団 14
3.1.2 曝露状況 16
3.1.3 被験者背景 18
3.2 全有効性試験の結果の比較検討 22
3.2.1 週平均疼痛スコアのベースラインからの変化量 22
3.2.2 週平均疼痛スコアレスポンダー率 24
3.2.3 短縮版 McGill 疼痛質問票（SF-MPQ）スコアのベースラインからの変化量 24
3.2.3.1 日亜 CNeP P3 試験（DB 期） 24
3.2.3.2 日亜 CNeP P3 試験（LT 期） 27
3.2.4 Neuropathic Pain Symptom Inventory のベースラインからの変化量 30
3.2.5 患者の全般的な状態の変化（PGIC） 33
3.2.6 平均睡眠障害スコア（ADSIS）のベースラインからの変化量 33
3.3 部分集団における結果の比較 34
4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 37
5. 効果の持続、耐薬性 38
6. 参考文献 40
7. 付録 41
7.1 付表 41
7.2 付図 59

略語一覧

略語	略していない表現（英）	略していない表現（日）
ADPS	average dairy pain score	平均疼痛スコア
ADSIS	Average Daily Sleep Interference Score	平均睡眠障害スコア
AE	adverse event	－
ANCOVA	analysis of covariance	共分散分析
AOR	any other reasons	－
ASIA	American Spinal Injury Association	アメリカ脊髄損傷協会
BOCF	baseline observation carried forward	－
CI	confidence interval	信頼区間
CLcr	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CNeP	central neuropathic pain	中枢性神経障害性疼痛
CNePPD	central neuropathic pain in Parkinson's disease	パーキンソン病による中枢性神経障害性疼痛
CNePSCI	central neuropathic pain after spinal cord injury	脊髄損傷後神経痛
COVID-19	coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症
CPSP	central post stroke pain	脳卒中後疼痛
CT	computed tomography	コンピュータ断層撮影法
DB 期	－	二重盲検期
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
HIV	human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
LOCF	last observation carried forward	－
LOE	lack of efficacy	－
LS	least square	最小二乗
LT 期	－	非盲検長期
mITT	modified intent-to-treat	－
MCMC	Markov Chain Monte Carlo	－
MRI	magnetic resonance imaging	核磁気共鳴画像法
NPSI	Neuropathic Pain Symptom Inventory	－
PGIC	Patient Global Impression of Change	患者の全般的な状態の変化
PNeP	peripheral neuropathic pain	末梢性神経障害性疼痛
PPS	per protocol set	治験実施計画書に適合した対象集団
REGPMM	Regression with Predictive Mean Matching	－
RSD	Residual standard deviation	残差標準偏差
SD	standard deviation	標準偏差
SE	standard error	標準誤差
SF-MPQ	Short-form McGill Pain Questionnaire	短縮版 McGill 疼痛質問票
ULN	upper limit of normal	基準値上限
VAS	visual analog scale	視覚アナログ尺度

－：該当する表記なし

化合物一覧

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

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

1. 背景及び概観

1.1 臨床試験の構成

本申請の有効性評価には、中枢性神経障害性疼痛（central neuropathic pain: CNeP）患者を対象として日本を含むアジア地域で実施した第 III 相試験である日亜 CNeP P3 試験（治験実施計画書番号 DS5565-A-J314）の成績を用いた。日亜 CNeP P3 試験の要約を表 2.7.3.1.1-1 に示す。有効性の主たる評価には、プラセボを対照とした二重盲検並行群間比較試験である日亜 CNeP P3 試験の二重盲検期（DB 期、以下同じ）の結果を、DB 期で対象としなかった原因疾患を有する CNeP 患者も含めた有効性、長期投与時の効果の持続、及び耐薬性の評価には日亜 CNeP P3 試験の非盲検長期（LT 期、以下同じ）の結果を用いた。

表 2.7.3.1.1-1　臨床的有効性及び安全性試験の要約

治験実施計画書番号 試験略名 添付資料番号	実施国	対象被験者	試験の目的	試験期間 登録目標数	デザイン 対照の種類	被験薬／比較対照薬 用法・用量[a]	登録・無作為化／完了被験者数	投与期間（中央値）	主な評価項目
DS5565-A-J314 日亜 CNeP P3 試験（DB 期） 5.3.5.1-1	日本、韓国、台湾	CNePSCI を有する CNeP 患者	有効性と安全性	2019 年 3 月～ 20[redacted] 年[redacted] 月 274	国際共同 多施設共同 無作為化 二重盲検 並行群間比較 プラセボ対照	ミロガバリン 5～15 mg 又は 2.5～7.5 mg プラセボ 1 日 2 回	300/269	99.0 日	14 週時の週平均疼痛スコアのベースラインからの変化量
DS5565-A-J314 日亜 CNeP P3 試験（LT 期） 5.3.5.2-3	日本、韓国、台湾	CNePSCI、CPSP、又は CNePPD を有する CNeP 患者	長期的な安全性と有効性	2019 年 3 月～ 2020 年 12 月 180	国際共同 多施設共同 非盲検 非対照	ミロガバリン 5～15 mg 又は 2.5～7.5 mg 1 日 2 回（漸減期 1 日 1 回）	210/170	364.0 日	SF-MPQ 有害事象

CNePSCI: central neuropathic pain after spinal cord injury（脊髄損傷後神経痛）、CPSP: central post stroke pain（脳卒中後疼痛）、CNePPD: central neuropathic pain in Parkinson's disease（パーキンソン病による中枢性神経障害性疼痛）、SF-MPQ: Short-form McGill Pain Questionnaire（短縮版 McGill 疼痛質問票）
a: 投与量調整の詳細は 2.7.3.1.3 に示す。

1.2 対象被験者

神経障害性疼痛は解剖学的に末梢性神経障害性疼痛（peripheral neuropathic pain: PNeP）とCNeP に大別される。CNeP の代表的な疾患として脊髄損傷後神経痛（central neuropathic pain after spinal cord injury: CNePSCI）や脳卒中後疼痛（central post stroke pain: CPSP）などがある。欧州医薬品庁が作成した疼痛治療薬の開発ガイドラインには、神経障害性疼痛の適応で承認を取得するためにはPNeP に加えて、CNeP の代表的な一疾患でも有効性を確認する必要があると記載されている[1]。国内では、わが国における神経障害性疼痛治療の現状と今後の展望（専門家によるコンセンサス会議からの提言）に上記ガイドラインと同様の内容が記載されている[2]。また、神経障害性疼痛治療薬の臨床評価に関するガイドラインには、神経障害性疼痛の全般に対する効果を説明する場合は、PNeP に分類される 2 種類以上の病態モデルで有効性を検証した上で、CNeP に分類される 1 種類以上の病態モデルで有効性を検証する等、PNeP 及び CNeP を含め計 3 種類以上の病態モデルでの有効性を検証する必要があると記載されている[3]。

日亜 CNeP P3 試験の主な選択基準は以下のとおりである。DB 期では、CNeP の代表的な疾患である CNePSCI の患者を対象とした。LT 期では、DB 期を完了した CNePSCI 患者に加えて、様々な CNeP 患者に対するミロガバリンの安全性及び有効性のデータを得るために、脊髄損傷以外の原因（脳卒中又はパーキンソン病）による CNeP 患者も組み入れた。DB 期と LT 期のいずれでも、治験薬の有効性を適切に評価するために、中等度以上の疼痛を有する患者のみを対象とした。また、安全性に配慮し、損傷高位が C3 以上の CNePSCI 患者は対象としなかった。

- 同意取得時の年齢が 20 歳以上の患者（DB 期、LT 期）
- 外傷による脊髄損傷（転落、転倒、交通事故、スポーツによる事故など）を有する患者（DB 期）
- 脊髄損傷が MRI 画像で確認されており、損傷高位が C4 から T12 までの患者（DB 期）
- アメリカ脊髄損傷協会機能障害尺度が A、B、C、又は D の患者（DB 期）
- コンピュータ断層撮影法（computed tomography: CT）又は MRI の所見から、脳卒中により体性感覚伝導路が損傷されていることが示されている患者（LT 期）
- 脳卒中による体性感覚伝導路の損傷部位と疼痛部位が神経学的に合致する患者（LT 期）
- Ford によるパーキンソン病に伴う痛みの病因分類のうち CNeP に該当する患者（LT 期）
- スクリーニング時に、脊髄損傷後（DB 期）、脳卒中の初発（LT 期）、又はパーキンソン病（LT 期）と診断されてから 6 ヵ月以上経過している患者（DB 期、LT 期）
- スクリーニング時（DB 期）、並びにスクリーニング時及び登録時（LT 期）の SF-MPQ の視覚アナログ尺度（visual analog scale: VAS）が 40 mm 以上の患者（DB 期、LT 期）

- 無作為化時に SF-MPQ の VAS が 40 mm 以上、かつ、直近 7 日間のうち 4 日以上疼痛スコア（0 から 10 の 11 段階）の記載があり平均疼痛スコアが 4 以上の患者（DB 期）

主な除外基準を表 2.7.3.1.2-1 に示す。疼痛評価への影響を避けるため、対象疾患に関連しない他の重度の疼痛又は神経疾患を有する患者、極端な痛みを報告する CNePSCI の患者を除外した。さらに、安全性への配慮も含めて、重度の脳卒中患者（modified Rankin Scale が Grade 5 以上）及び重度のパーキンソン病患者（Hoehn & Yahr の重症度分類で 5 度）を除外した。また、臨床的に重要で不安定な疾患（内分泌疾患、神経学的疾患、眼科学的疾患、肝胆道疾患、呼吸器疾患、血液学的疾患、心血管疾患）のある患者を安全性に配慮し除外した。

表 2.7.3.1.2-1　日亜 CNeP P3 試験の主な除外基準（1/2）

CNePSCI 患者（DB 期）
1)　観察期中に、1 回でも疼痛スコア 10 をつけた患者
2)　スクリーニング時又は無作為化時に、CNePSCI と関連のない他の重度の疼痛を有し、CNePSCI の評価に影響すると判断される患者
CNePSCI 患者（LT 期）
1)　DB 期での服薬率が 80%未満の患者
2)　DB 期で安全性に重大な問題が認められた患者
3)　DB 期 10 週時の CLcr（Cockcroft-Gault 式で算出）が 30 mL/min 未満の患者
CPSP 患者
1)　スクリーニング時に modified Rankin Scale が Grade 5 以上の患者
2)　スクリーニング時に何らかの出血が認められる患者
3)　スクリーニング時又は登録時に、CNeP ではない脳卒中後の痛みを有し、CPSP の評価に影響すると判断される患者
4)　スクリーニング時にミニメンタルステート検査が 23 点以下の患者
CNePPD 患者
1)　スクリーニング時に Hoehn & Yahr の重症度分類で 5 度の患者
2)　スクリーニング時又は登録時に、パーキンソン病による痛みと関連のない他の重度の疼痛を有し、パーキンソン病による痛みの評価に影響すると判断される患者
3)　スクリーニング時にミニメンタルステート検査が 23 点以下の患者
CNePSCI 患者（DB 期）、CPSP 患者、及び CNePPD 患者共通
1)　スクリーニング時、無作為化時、又は登録時に、CNePSCI、CPSP、又は CNePPD と関連のない他の神経疾患を有し、CNePSCI、CPSP、又は CNePPD の評価に影響すると判断される患者
2)　スクリーニング前 1 年以内に、重大な精神障害を有する患者
3)　スクリーニング時に、CLcr（Cockcroft-Gault 式で算出）が 30 mL/min 未満の患者
4)　スクリーニング前 2 年以内に、基底細胞がん以外の悪性腫瘍の病歴を有する患者
5)　スクリーニング時、無作為化時、又は登録時に臨床的に重要で不安定な内分泌疾患（糖尿病など）、神経学的疾患、眼科学的疾患、肝胆道疾患、呼吸器疾患、血液学的疾患、又は心血管疾患（コントロール不良の不整脈、心筋梗塞など）を有する患者
6)　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
7)　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
8)　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、試験期間中及び投与終了 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
9)　不法薬物又はアルコールの乱用歴のある患者

CLcr: creatinine clearance（クレアチニンクリアランス）

表 2.7.3.1.2-1　日亜 CNeP P3 試験の主な除外基準（2/2）

CNePSCI 患者（DB 期）、CPSP 患者、及び CNePPD 患者共通（つづき）
10) スクリーニング時、無作為化時、又は登録時にコロンビア自殺評価スケール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
11) スクリーニング時に、臨床検査値が以下の定められた基準に該当する患者
• 血小板数 <100,000/mm^3
• AST >2.0 × ULN
• ALT >2.0 × ULN
• ALP >1.5 × ULN
• 総ビリルビン >1.5 × ULN（抱合型ビリルビン及び非抱合型ビリルビンを測定し、ジルベール症候群と診断された場合のみエントリー可）

ULN: upper limit of normal（基準値上限）

1.3　試験デザイン

日亜 CNeP P3 試験（DB 期）は、プラセボを対照とした国際共同、多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験として実施した。無作為割付には、観察期平均疼痛スコアの値（6.0 未満又は 6.0 以上）及び地域（日本又はその他）を層別因子とした層別割付を用いて、プラセボとミロガバリンに 1:1 に無作為に割り付けた。日亜 CNeP P3 試験（LT 期）は、国際共同、多施設共同、非盲検、非対照長期投与試験として実施した。各試験での治験薬の投与量、投与方法、及び投与期間は以下のとおりである。

投与量、投与方法、及び投与期間

1)　日亜 CNeP P3 試験（DB 期）

治療期は 14 週間（漸増期 2 週間、維持用量期 12 週間）とした。

スクリーニング時にクレアチニンクリアランス（creatinine clearance: CLcr）が 60 mL/min 以上である被験者には、1 週時にミロガバリンを 5 mg 1 日 2 回の用量から開始し、2 週時に 10 mg 1 日 2 回に増量し投与した。安全性に問題がなければ、3 週時以降は、ミロガバリン 15 mg 1 日 2 回に増量した。以降、被験者の来院ごとに、安全性に応じて 10 mg 1 日 2 回又は 15 mg 1 日 2 回に増減した。

スクリーニング時に CLcr が 30 mL/min 以上 60 mL/min 未満である被験者には、CLcr が 60 mL/min 以上である被験者の半量のミロガバリンを投与した。すなわち、1 週時にミロガバリンを 2.5 mg 1 日 2 回の用量から開始し、2 週時に 5 mg 1 日 2 回に増量した。安全性に問題がなければ、3 週時以降は、ミロガバリン 7.5 mg 1 日 2 回に増量した。以降、被験者の来院ごとに、安全性に応じて 5 mg 1 日 2 回又は 7.5 mg 1 日 2 回に増減した。

プラセボ群の被験者には全期間にわたり、対応する用法・用量のプラセボを投与した。

2)　日亜 CNeP P3 試験（LT 期）

治療期は 52 週間（漸増期 4 週間、維持用量期 47 週間、及び漸減期 1 週間）とした。

DB 期 10 週時（CNePSCI）又はスクリーニング時（CPSP、パーキンソン病による中枢性神経障害性疼痛［central neuropathic pain in Parkinson's disease: CNePPD］）の CLcr が 60 mL/min 以上である被験者には、最初の 2 週間はミロガバリンを 5 mg 1 日 2 回投与し、

次の 2 週間は 10 mg 1 日 2 回に増量し投与した。安全性に問題がなければ、5 週時以降は、ミロガバリン 15 mg 1 日 2 回に増量した。以降、被験者の来院ごとに、安全性に応じて 10 mg 1 日 2 回又は 15 mg 1 日 2 回に増減した。漸減期では、漸減直前の用法・用量が 10 mg 1 日 2 回の場合は 10 mg 1 日 1 回、15 mg 1 日 2 回の場合は 15 mg 1 日 1 回に変更した。CLcr が 30 mL/min 以上 60 mL/min 未満である被験者には、CLcr が 60 mL/min 以上である被験者の半量の治験薬を投与した。

1.4　評価項目

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

日亜 CNeP P3 試験（DB 期）の副次評価項目と主な副次評価項目の定義は以下のとおりである。

1) 週平均疼痛スコアレスポンダー率
週平均疼痛スコアがベースラインから 14 週時までに 30%以上又は 50%以上減少した被験者の割合と定義した。
2) SF-MPQ の各サブスケール（i～iii）のベースラインからの変化量
   i) VAS: 疼痛強度を 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）の間で被験者が評価
   ii) 15 の痛み表現語: 11 項目の感覚表現語及び 4 項目の感情表現語を、0（全くない）から 3（強くある）の 4 段階で被験者が評価
   iii) 現在の疼痛強度: 疼痛強度を 0（まったく痛みなし）から 5（耐え難い痛み）の 6 段階で被験者が評価
3) Neuropathic Pain Symptom Inventory（NPSI）のベースラインからの変化量
4 要素（自発痛、発作痛、誘発痛、異常感覚）に分類した神経障害性疼痛の症状を 0（全くない）から 10（想像し得る最悪の感じ）の 11 段階で被験者が評価
4) 患者の全般的な状態の変化（Patient Global Impression of Change: PGIC）
下記の 7 段階（スコア 1～スコア 7）で被験者が評価したときの、「わずかに改善した」以上（スコアが 3 以下）又は「かなり改善した」以上（スコアが 2 以下）の被験者の割合と定義した。
1: 非常に改善した、2: かなり改善した、3: わずかに改善した、4: 変化なし、5: わずかに悪化した、6: かなり悪化した、7: 非常に悪化した
5) 平均睡眠障害スコア（Average Daily Sleep Interference Score: ADSIS）のベースラインからの変化量
朝の治験薬服用前に被験者が選択した、0（痛みにより睡眠は妨げられなかった）か

ら 10（痛みにより一睡もできなかった）までの 11 段階のうち過去 24 時間を振り返り最も当てはまる数字（睡眠障害スコア）の 1 週間の平均値を ADSIS と定義した。

6) Medical Outcomes Study 睡眠尺度（平均入眠時間、1 日の平均睡眠時間、及び睡眠障害に関する 5 段階評価）のベースラインからの変化量
7) 病院における不安と抑うつに関する質問票（Hospital Anxiety and Depression Scale）のベースラインからの変化量
8) EuroQoL 5 Dimensions 5 Levels のベースラインからの変化量
9) 脊髄障害自立度評価法でのベースラインからの変化量
10) アロディニアのベースラインからの変化

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

1.5 Estimand

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

1.6 統計解析

1.6.1 解析対象集団

日亜 CNeP P3 試験（DB 期）では、有効性の解析対象集団として、modified intent-to-treat（mITT）解析対象集団と治験実施計画書に適合した対象集団（per protocol set: PPS）を定義した。mITT 解析対象集団を主解析対象集団とし、PPS は補足的解析に用いた。

mITT 解析対象集団は、治験薬の投与を少なくとも 1 回は受け、無作為割付された全被験者を対象とした。PPS は、治験薬の投与を少なくとも 1 回は受け、無作為割付された全被験者のうち治験実施計画書を十分に遵守した全被験者を対象とした。

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

1.6.2 統計解析方法

日亜 CNeP P3 試験（DB 期）の主要評価項目の主解析では、投与 14 週時の週平均疼痛スコアのベースラインからの変化量をミロガバリンとプラセボで比較した。「投与中止」を中間事象とし、治験薬投与中止による週平均疼痛スコアの欠測値は、当該被験者が中止後に治験薬を投与せずに 14 週時まで試験を継続したと仮定して補完することとした。週平均疼痛スコアの欠測値は、missing not at random メカニズムの仮定の下、欠測パターン（中止理

由、中止時期）ごとに異なるシフトパラメータを付与する pattern mixture model を適用した多重代入法に基づき補完した。

多重代入法による補完では、投与群、年齢、及び性別を共変量とした Markov Chain Monte Carlo（MCMC）法に基づき、単調な欠測パターンデータを生成した。その後、この単調な欠測パターンデータに対して、MCMC 法と同じ共変量を用いた Regression with Predictive Mean Matching（REGPMM）法を適用し、週平均疼痛スコアの欠測値を補完した完全データセットを生成した（1000 セット作成）。REGPMM 法による補完では、最初の欠測週に中止理由により週平均疼痛スコアを下記の分だけ悪化の方向にシフトさせた。

有害事象による中止は、1.0*RSD*U(0.1)

効果不十分による中止は、1.0*RSD*U(0,1)

その他の理由による中止は、0.5*RSD*U(0,1)

ここで、(1.0, 1.0, 0.5) はシフトパラメータであり、中止理由に応じて異なるペナルティを課した。RSD は最初の欠測週での補完後の週平均疼痛スコアに対する残差標準偏差、U(0,1)は範囲 0～1 の一様分布からの確率変数である。週平均疼痛スコアの補完値が 10 を超えた場合、補完値を 10（週平均疼痛スコアの上限）に置き換えた。また、効果不十分による中止の場合、補完値が当該被験者のベースラインでの週平均疼痛スコアよりも小さい場合に、当該被験者のベースライン週平均疼痛スコアで置換した。

それぞれの完全データセットに対し、投与群を固定効果、ベースライン週平均疼痛スコアを共変量とした共分散分析（analysis of covariance: ANCOVA）を適用し、週平均疼痛スコアのベースラインから 14 週時までの変化量をミロガバリンとプラセボについて比較した。各完全データセットから得られた解析結果は Rubin の方法により併合した。

上記主解析に対する感度分析として、異なるシフトパラメータ（[0, 0, 0]、[3, 3, 1.5]、[5, 5, 2.5]）を設定した解析を実施した。

日亜 CNeP P3 試験（LT 期）では、すべての解析で modal dose（最長の投与期間での投与量）別の解析を実施した。投与期間が同じ投与量がある場合は、低い modal dose に該当するとし、また、投与中断の間はいずれの modal dose の投与期間にも含めないこととした。各 modal dose の定義は、ベースラインの CLcr 別に表 2.7.3.1.6-1 のとおりとし、各 modal dose で CLcr 別の結果を併合して解析した。日亜 CNeP P3 試験（DB 期）の曝露状況についても同様の modal dose 別の解析を実施した。

表 2.7.3.1.6-1　Modal Dose の定義

ベースライン CLcr	low modal dose	middle modal dose	high modal dose
≥60 mL/min	5 mg × 2／日	10 mg × 2／日	15 mg × 2／日
≥30 mL/min かつ<60 mL/min	2.5 mg × 2／日	5 mg × 2／日	7.5 mg × 2／日

1.6.3　目標被験者数

日亜 CNeP P3 試験（DB 期）の目標被験者は、両群で 274 名と設定した。主要評価項目について、プラセボ群とミロガバリン群共通の標準偏差による正規分布を仮定した。片側有意水準を 0.025 とする Student の t 検定を適用し、週平均疼痛スコアのベースラインから 14 週時までの変化量について、プラセボ群との差を 0.6、共通標準偏差を 1.75 と仮定したとき、80%の統計学的検出力を得るためには、計 270 名（各群 135 名）の被験者が必要となり、治験薬の初回投与までの脱落被験者を考慮して 274 名とした。なお、日本人の目標被験者数は、両群で 224 名とした。

日亜 CNeP P3 試験（LT 期）の目標被験者は、最大で約 180 名とした。この場合、ミロガバリンの 1 年間長期投与完了被験者数は、ICH E1 ガイドライン（最低 1 年間の曝露を 100 名）に準じる 100 名以上となる。なお、日本人の目標被験者数は 150 名とした。

2.　個々の試験結果の要約

有効性の主な結果を表 2.7.3.7.1-1 に示す。

2.1　日亜 CNeP P3 試験（DB 期）（添付資料番号 5.3.5.1-1）

日亜 CNeP P3 試験（DB 期）は、プラセボを対照とした国際共同、多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験として実施した。試験の主目的は、CNePSCI 患者にミロガバリンを投与したときの、週平均疼痛スコアのベースラインから 14 週時までの変化量のプラセボ投与との比較とした。治療期は 14 週間（漸増期 2 週間、維持用量期 12 週間）とし、スクリーニング時に CLcr が 60 mL/min 以上であるミロガバリン群の被験者には、1 週時にミロガバリンを 5 mg 1 日 2 回の用量から開始し、2 週時に 10 mg 1 日 2 回に増量し投与した。安全性に問題がなければ、3 週時以降は、ミロガバリン 15 mg 1 日 2 回に増量した。以降、被験者の来院ごとに、安全性に応じて 10 mg 1 日 2 回又は 15 mg 1 日 2 回に増減した。スクリーニング時に CLcr が 30 mL/min 以上 60 mL/min 未満であるミロガバリン群の被験者には、CLcr が 60 mL/min 以上である被験者の半量の治験薬を投与した。

mITT 解析対象集団の対象被験者数は、ミロガバリン群 150 名、プラセボ群 149 名であった。治験薬投与期間の中央値（範囲）は、ミロガバリン群 99.0（4～102）日、プラセボ群 99.0（8～110）日であった。

mITT 解析対象集団での 14 週時の週平均疼痛スコア及びベースラインからの変化量を表 2.7.3.2.1-1 に示す。主要評価項目である 14 週時の週平均疼痛スコアのベースラインからの変化量（補完後）の最小二乗平均値（標準誤差）は、ミロガバリン群−1.23（0.132）、プラセボ群−0.52（0.132）であった。プラセボ群に対するミロガバリン群の最小二乗平均値の差（95% CI）は−0.71（−1.08～−0.34）であり、プラセボ群と比較してミロガバリン群で統計学的に有意に週平均疼痛スコアが低下し（$P = 0.0001$）、ミロガバリン投与による疼痛改善効果が認められた。

表 2.7.3.2.1-1　14 週時の週平均疼痛スコア：日亜 CNeP P3 試験（DB 期）
（mITT 解析対象集団）

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

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

2.2　日亜 CNeP P3 試験（LT 期）（添付資料番号 5.3.5.2-3）

日亜 CNeP P3 試験（LT 期）は、国際共同、多施設共同、非盲検、非対照、長期投与試験として実施した。試験の目的は、CNePSCI、CPSP、又は CNePPD の患者にミロガバリンを長期投与した場合の安全性と有効性の検討とした。

治療期は 52 週間（漸増期 4 週間、維持用量期 47 週間、及び漸減期 1 週間）とし、DB 期 10 週時（CNePSCI 患者）又はスクリーニング時（CPSP 又は CNePPD の患者）の CLcr が 60 mL/min 以上である被験者には、最初の 2 週間はミロガバリンを 5 mg 1 日 2 回の用量から開始し、次の 2 週間は 10 mg 1 日 2 回に増量し投与した。安全性に問題がなければ、5 週時以降は、ミロガバリン 15 mg 1 日 2 回に増量した。以降、被験者の来院ごとに、安全性に応じて 10 mg 1 日 2 回又は 15 mg 1 日 2 回に増減した。漸減期では、漸減直前の用法・用量が 10 mg 1 日 2 回の場合は 10 mg 1 日 1 回、15 mg 1 日 2 回の場合は 15 mg 1 日 1 回に変更した。CLcr が 30 mL/min 以上 60 mL/min 未満である被験者には、CLcr が 60 mL/min 以上であ

る被験者の半量の治験薬を投与した。

有効性解析対象集団の対象被験者数は210名であった。治験薬投与期間の中央値（範囲）は、364.0（4～371）日であった。

SF-MPQのVASの平均値は、2週時以降治験薬投与期間を通してベースラインより低値で推移し、8週時から48週時まではほぼ一定に推移した。VASのベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は、48週時では−14.7（25.54） mmであった。52週時では−10.4（25.72） mm、−9.6（24.70） mm（LOCF法による補完後）、及び−8.4（23.49） mm（BOCF法による補完後）であった。

原疾患別（脊髄損傷／脳卒中／パーキンソン病）では、VASの平均値は、脊髄損傷では4週時以降、脳卒中及びパーキンソン病では2週時以降低下し、最終投与時までベースラインより低値で推移した。また、パーキンソン病を原疾患とする被験者数が少なく評価に限界があるものの、48週時のVASの平均値に原疾患別で顕著な差はなかった。

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1 試験対象集団

3.1.1 被験者の内訳及び解析対象集団

日亜CNeP P3試験（DB期）の被験者数の内訳を表 2.7.3.3.1-1に、解析対象集団の内訳を表 2.7.3.3.1-2に示す。

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

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

無作為化された被験者300名（ミロガバリン群150名、プラセボ群150名）のうち299名（ミロガバリン群150名、プラセボ群149名）をmITT解析対象集団とした。プラセボ群の1名が治験薬の投与がなかったため、mITT解析対象集団から除外された。

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

表 2.7.3.3.1-1　被験者数の内訳（中止理由）：日亜 CNeP P3 試験（DB 期）
（Enrolled Subjects）

	プラセボ群	ミロガバリン群	全体
無作為割付被験者数	N = 150	N = 150	N = 300
完了被験者数	136 (90.7)	133 (88.7)	269 (89.7)
中止被験者数	14 (9.3)	17 (11.3)	31 (10.3)
中止理由の内訳			
有害事象	4 (2.7)	6 (4.0)	10 (3.3)
死亡	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)
効果不十分	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
追跡不能	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験実施計画書からの逸脱	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
妊娠	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験依頼者による試験の中止	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
同意撤回	8 (5.3)	10 (6.7)	18 (6.0)
有害事象	4 (2.7)	8 (5.3)	12 (4.0)
効果不十分	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
その他	3 (2.0)	2 (1.3)	5 (1.7)
その他	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

n (%)、%は無作為化された被験者を分母として計算した
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.1-1

表 2.7.3.3.1-2　解析対象集団の内訳: 日亜 CNeP P3 試験（DB 期）
（Randomized Subjects）

	プラセボ群	ミロガバリン群	全体
	N = 150	N = 150	N = 300
mITT 解析対象集団	149 (99.3)	150 (100.0)	299 (99.7)
mITT 解析対象集団不採用	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
不採用理由の内訳			
無作為化なし	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験薬投与なし	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
同意取得違反	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
重大な GCP 違反	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
PPS	139 (92.7)	144 (96.0)	283 (94.3)
PPS 不採用	11 (7.3)	6 (4.0)	17 (5.7)
不採用理由の内訳			
無作為化なし	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験薬投与なし	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
同意取得違反	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
重大な GCP 違反	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
選択基準を満たさない又は除外基準に抵触	4 (2.7)	2 (1.3)	6 (2.0)
治験薬の用法・用量違反	2 (1.3)	3 (2.0)	5 (1.7)
併用禁止薬投与又は併用制限療法実施	2 (1.3)	1 (0.7)	3 (1.0)
試験手順違反	2 (1.3)	0 (0.0)	2 (0.7)

n (%)、%は無作為化された被験者を分母として計算した
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.1-4

日亜 CNeP P3 試験（LT 期）の被験者数の内訳を表 2.7.3.3.1-3 に示す。

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

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

表 2.7.3.3.1-3　被験者数の内訳（中止理由）：日亜 CNeP P3 試験（LT 期）
（Enrolled Subjects）

	Modal dose			ミロガバリン群全体
	Low	Middle	High	
登録被験者数	N = 12	N = 18	N = 180	N = 210
完了被験者数	0 (0.0)	14 (77.8)	156 (86.7)	170 (81.0)
中止被験者数	12 (100.0)	4 (22.2)	24 (13.3)	40 (19.0)
中止理由の内訳				
有害事象	11 (91.7)	3 (16.7)	10 (5.6)	24 (11.4)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
効果不十分	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
追跡不能	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験実施計画書からの逸脱	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
妊娠	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験依頼者による試験の中止	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
同意撤回	1 (8.3)	1 (5.6)	12 (6.7)	14 (6.7)
有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (2.2)	4 (1.9)
効果不十分	0 (0.0)	1 (5.6)	5 (2.8)	6 (2.9)
その他	1 (8.3)	0 (0.0)	3 (1.7)	4 (1.9)
その他	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)

n (%)、%は登録された被験者を分母として計算した
Source: 5.3.5.2-3 Table 14.1-1

表 2.7.3.3.1-4　解析対象集団の内訳：日亜 CNeP P3 試験（LT 期）（Enrolled Subjects）

	Modal dose			ミロガバリン群全体
	Low	Middle	High	
	N = 12	N = 18	N = 180	N = 210
有効性解析対象集団	12 (100.0)	18 (100.0)	180 (100.0)	210 (100.0)
有効性解析対象集団不採用	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

n (%)、%は登録された被験者を分母として計算した
Source: 5.3.5.2-3 Table 14.1-5

3.1.2　曝露状況

日亜 CNeP P3 試験（DB 期）での治験薬の曝露状況を表 2.7.3.3.1-5 に示す。

治験薬投与期間の中央値（範囲）は、ミロガバリン群 99.0（4～102）日、プラセボ群 99.0（8～110）日であり、投与群間で中央値は同じであった。治験薬を 14 週以上投与された被

験者の割合は、ミロガバリン群 78.8%（119/151）、プラセボ群 81.1%（120/148）であった。

ミロガバリン群（151 名）での modal dose（定義は表 2.7.3.1.6-1）は、low modal dose の被験者が 8 名、middle modal dose の被験者が 18 名、high modal dose の被験者が 125 名であり、試験期間を通して最高用量の 15 mg 又は 7.5 mg を投与された被験者が多かった。

表 2.7.3.3.1-5　曝露状況: 日亜 CNeP P3 試験（DB 期）（安全性解析対象集団）

	プラセボ群 N = 148 [a]	ミロガバリン群 N = 151 [a]
投与期間（日）		
n	148	151
平均値	93.0	91.7
標準偏差	20.59	22.10
最小値	8	4
中央値	99.0	99.0
最大値	110	102
投与期間（週）、n (%)		
≥2	145 (98.0)	147 (97.4)
≥4	140 (94.6)	142 (94.0)
≥6	140 (94.6)	139 (92.1)
≥8	138 (93.2)	138 (91.4)
≥10	137 (92.6)	137 (90.7)
≥12	134 (90.5)	135 (89.4)
≥14	120 (81.1)	119 (78.8)
Modal dose [b]、n (%)		
low modal dose	—	8 (5.3)
middle modal dose	—	18 (11.9)
high modal dose	—	125 (82.8)

a: プラセボ群の 1 名で Day 7～15 に誤ってミロガバリン（10 mg 1 日 2 回）が投与された。このため、当該被験者は、安全性解析対象集団の内訳でミロガバリン群に含められた。
b: 定義は表 2.7.3.1.6-1
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.1-32、Table 14.1-33

日亜 CNeP P3 試験（LT 期）での治験薬の曝露状況を表 2.7.3.3.1-6 に示す。

治験薬投与期間の中央値（範囲）は 364.0（4～371）日であった。治験薬を 48 週以上投与された被験者の割合は 81.4%（171/210）であった。

5 週時に最高用量の 15 mg 又は 7.5 mg に増量された被験者の割合は 87.6%（184/210）であった。治療期 52 週を完了し、かつ維持用量期の最終用量が 15 mg 又は 7.5 mg の被験者の割合は 74.8%（157/210）であった。Modal dose（定義は表 2.7.3.1.6-1）は、low modal dose の被験者が 12 名、middle modal dose の被験者が 18 名、high modal dose の被験者が 180 名であり、試験期間を通して 15 mg 又は 7.5 mg を投与された被験者が多かった。

表 2.7.3.3.1-6　曝露状況: 日亜 CNeP P3 試験（LT 期）（安全性解析対象集団）

	Modal dose			ミロガバリン群全体
	Low	Middle	High	
	N = 12	N = 18	N = 180	N = 210
投与期間（日）				
n	12	18	180	210
平均値	20.8	314.4	328.0	309.3
標準偏差	12.25	106.61	95.61	117.67
最小値	4	44	44	4
中央値	22.0	364.0	364.0	364.0
最大値	43	371	371	371
投与期間（週）、n (%)				
≥2	7 (58.3)	18 (100.0)	180 (100.0)	205 (97.6)
≥4	5 (41.7)	18 (100.0)	180 (100.0)	203 (96.7)
≥8	0 (0.0)	17 (94.4)	178 (98.9)	195 (92.9)
≥12	0 (0.0)	17 (94.4)	165 (91.7)	182 (86.7)
≥16	0 (0.0)	16 (88.9)	161 (89.4)	177 (84.3)
≥20	0 (0.0)	16 (88.9)	159 (88.3)	175 (83.3)
≥24	0 (0.0)	15 (83.3)	158 (87.8)	173 (82.4)
≥28	0 (0.0)	15 (83.3)	158 (87.8)	173 (82.4)
≥32	0 (0.0)	15 (83.3)	158 (87.8)	173 (82.4)
≥36	0 (0.0)	15 (83.3)	157 (87.2)	172 (81.9)
≥40	0 (0.0)	15 (83.3)	157 (87.2)	172 (81.9)
≥44	0 (0.0)	14 (77.8)	157 (87.2)	171 (81.4)
≥48	0 (0.0)	14 (77.8)	157 (87.2)	171 (81.4)
≥52	0 (0.0)	13 (72.2)	119 (66.1)	132 (62.9)
投与状況、n (%)				
5 週時に増量あり [a,b]	2 (1.0)	10 (4.8)	172 (81.9)	184 (87.6)
治療期 52 週を完了し、かつ維持用量期の最終用量が最高用量 [a,c]	0 (0.0)	2 (1.0)	155 (73.8)	157 (74.8)

a: %は全体被験者を分母として計算した
b: 初回投与量が 5 mg × 2／日の場合は 10 mg × 2／日から 15 mg × 2／日に、2.5 mg × 2／日の場合は 5 mg × 2／日から 7.5 mg × 2／日に増量
c: 初回投与量が 5 mg × 2／日の場合は 15 mg × 2／日、2.5 mg × 2／日の場合は 7.5 mg × 2／日
Source: 5.3.5.2-3 Table 14.1-20、Table 14.1-21

3.1.3　被験者背景

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

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

表 2.7.3.3.1-7　被験者背景: 日亜 CNeP P3 試験（DB 期）（mITT 解析対象集団）（1/2）

		プラセボ群 N = 149	ミロガバリン群 N = 150	全体 N = 299
年齢（歳）	平均値	59.6	57.3	58.5
	標準偏差	13.96	14.31	14.16
	最小値	23	20	20
	中央値	62.0	59.0	60.0
	最大値	82	81	82
年齢（歳）（n, %）	<18	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	≥18, <65	89 (59.7)	93 (62.0)	182 (60.9)
	≥65, <75	37 (24.8)	44 (29.3)	81 (27.1)
	≥75	23 (15.4)	13 (8.7)	36 (12.0)
性別（n, %）	男性	125 (83.9)	131 (87.3)	256 (85.6)
	女性	24 (16.1)	19 (12.7)	43 (14.4)
実施国（n, %）	日本	121 (81.2)	121 (80.7)	242 (80.9)
	韓国	16 (10.7)	19 (12.7)	35 (11.7)
	台湾	12 (8.1)	10 (6.7)	22 (7.4)
体重（kg）	平均値	65.84	65.76	65.80
	標準偏差	12.616	11.172	11.894
	最小値	38.9	41.3	38.9
	中央値	65.40	64.95	65.10
	最大値	108.2	119.2	119.2
CLcr（mL/min）	平均値	104.9	112.3	108.6
	標準偏差	46.96	46.31	46.71
	最小値	34	39	34
	中央値	99.2	101.4	100.0
	最大値	382	264	382
CLcr（mL/min）（n, %）	<30	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	≥30, <60	24 (16.1)	10 (6.7)	34 (11.4)
	≥60, <90	36 (24.2)	43 (28.7)	79 (26.4)
	≥90	89 (59.7)	97 (64.7)	186 (62.2)
週平均疼痛スコア [a]	平均値	6.09	6.04	6.06
	標準偏差	1.270	1.309	1.288
	最小値	4.0	4.0	4.0
	中央値	6.00	5.86	6.00
	最大値	9.0	9.0	9.0
週平均疼痛スコア [a]（n, %）	<6.0	73 (49.0)	76 (50.7)	149 (49.8)
	≥6.0	76 (51.0)	74 (49.3)	150 (50.2)
VAS（mm） （スクリーニング時）	n	149	148	297
	平均値	65.3	66.0	65.6
	標準偏差	13.50	13.10	13.28
	最小値	40	40	40
	中央値	66.0	66.0	66.0
	最大値	100	99	100

a: ベースラインの週平均疼痛スコアは、無作為化時以前の直近 7 日間に得られた 7 つ以下の疼痛スコアの平均とした。

表 2.7.3.3.1-7　被験者背景: 日亜 CNeP P3 試験（DB 期）（mITT 解析対象集団）（2/2）

		プラセボ群 N = 149	ミロガバリン群 N = 150	全体 N = 299
VAS（mm） （無作為化時）	n	149	149	298
	平均値	63.8	63.3	63.6
	標準偏差	13.08	12.36	12.71
	最小値	27	40	27
	中央値	64.0	63.0	63.0
	最大値	96	100	100
脊髄損傷の種類（n, %）	四肢麻痺	101 (67.8)	105 (70.0)	206 (68.9)
	対麻痺	48 (32.2)	45 (30.0)	93 (31.1)
脊髄損傷の罹患期間（月）	平均値	94.7	103.0	98.9
	標準偏差	115.45	113.00	114.11
	最小値	6	6	6
	中央値	56.0	62.0	58.0
	最大値	499	543	543
CNePSCI の罹患期間（月）	平均値	88.1	94.5	91.3
	標準偏差	106.17	98.29	102.18
	最小値	3	4	3
	中央値	53.0	60.0	57.0
	最大値	499	494	499

Source: 5.3.5.1-1 Table 14.1-7

日亜 CNeP P3 試験（LT 期）の有効性解析対象集団での被験者背景を表 2.7.3.3.1-8 及び表 2.7.3.3.1-9 に示す。

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

表 2.7.3.3.1-8　被験者背景: 日亜 CNeP P3 試験（LT 期）（有効性解析対象集団）

		Modal dose			ミロガバリン群
		Low	Middle	High	全体
		N = 12	N = 18	N = 180	N = 210
年齢（歳）	平均値	70.1	66.9	62.0	62.9
	標準偏差	13.94	12.86	12.59	12.82
	最小値	44	41	21	21
	中央値	73.5	70.0	64.0	65.5
	最大値	87	81	86	87
年齢（歳）（n, %）	<18	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	≥18, <65	4 (33.3)	5 (27.8)	92 (51.1)	101 (48.1)
	≥65, <75	2 (16.7)	7 (38.9)	62 (34.4)	71 (33.8)
	≥75	6 (50.0)	6 (33.3)	26 (14.4)	38 (18.1)
性別（n, %）	男性	5 (41.7)	13 (72.2)	145 (80.6)	163 (77.6)
	女性	7 (58.3)	5 (27.8)	35 (19.4)	47 (22.4)
実施国（n, %）	日本	12 (100.0)	18 (100.0)	170 (94.4)	200 (95.2)
	韓国	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (2.2)	4 (1.9)
	台湾	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (3.3)	6 (2.9)
体重（kg）	平均値	56.51	63.42	65.57	64.87
	標準偏差	14.091	12.592	12.771	12.948
	最小値	39.3	42.9	37.5	37.5
	中央値	55.45	64.45	63.90	63.75
	最大値	80.5	88.5	122.2	122.2
CLcr（mL/min）	平均値	78.1	95.8	92.2	91.7
	標準偏差	69.58	63.76	40.14	44.47
	最小値	32	33	32	32
	中央値	64.4	74.2	82.2	81.5
	最大値	290	316	249	316
CLcr（mL/min）（n, %）	<30	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	≥30, <60	5 (41.7)	5 (27.8)	38 (21.1)	48 (22.9)
	≥60, <90	5 (41.7)	6 (33.3)	64 (35.6)	75 (35.7)
	≥90	2 (16.7)	7 (38.9)	78 (43.3)	87 (41.4)
VAS（mm）	平均値	70.2	67.8	60.2	61.4
	標準偏差	18.59	21.37	20.29	20.42
	最小値	28	18	4	4
	中央値	68.0	71.0	60.5	63.0
	最大値	99	99	100	100
原疾患（n, %）	脊髄損傷	2 (16.7)	8 (44.4)	96 (53.3)	106 (50.5)
	脳卒中	8 (66.7)	8 (44.4)	78 (43.3)	94 (44.8)
	パーキンソン病	2 (16.7)	2 (11.1)	6 (3.3)	10 (4.8)

Source: 5.3.5.2-3 Table 14.1-10

表 2.7.3.3.1-9　原疾患別の被験者背景: 日亜 CNeP P3 試験（LT 期）
（有効性解析対象集団）

	原疾患	脊髄損傷 N = 106	脳卒中 N = 94	パーキンソン病 N = 10
CNeP の罹患期間（月）	平均値	79.6	76.0	38.9
	標準偏差	86.77	64.65	31.89
	最小値	4	5	3
	中央値	44.5	55.5	33.0
	最大値	444	320	82

Source: 5.3.5.2-3 Table 14.1-11、Table 14.1-12、Table 14.1-13

3.2　全有効性試験の結果の比較検討

3.2.1　週平均疼痛スコアのベースラインからの変化量

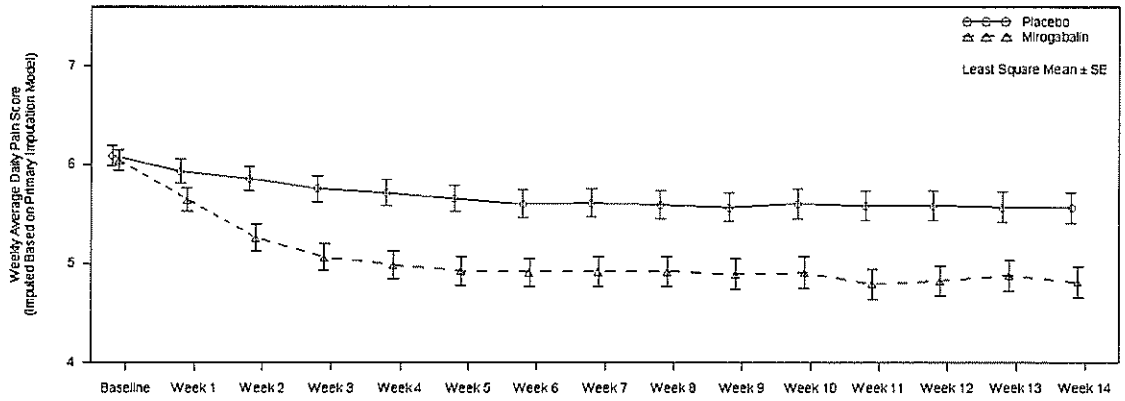
日亜 CNeP P3 試験（DB 期）の mITT 解析対象集団での 14 週時の週平均疼痛スコア及びベースラインからの変化量を表 2.7.3.2.1-1 に示す。感度分析の結果を表 2.7.3.7.1-2、表 2.7.3.7.1-3、及び表 2.7.3.7.1-4 に示す。週平均疼痛スコアの推移を図 2.7.3.3.2-1 に示す。

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

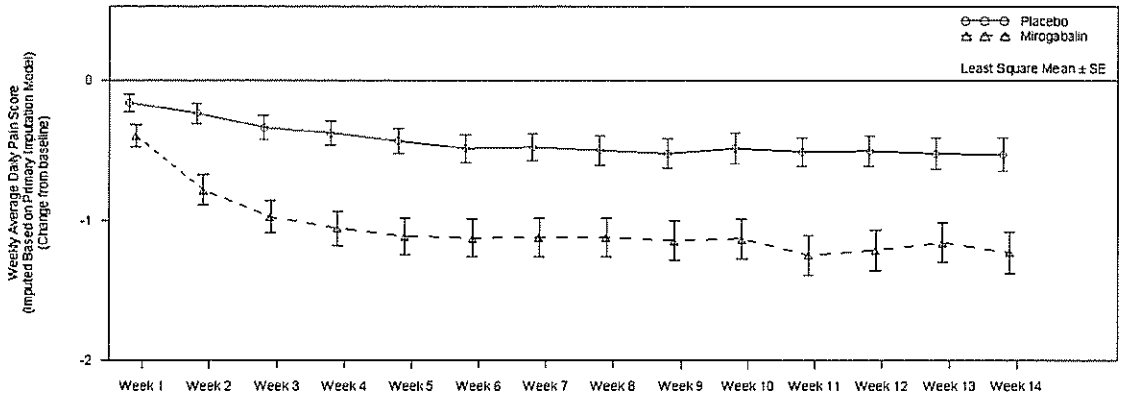
主要評価項目である 14 週時の週平均疼痛スコアのベースラインからの変化量（補完後）の最小二乗平均値（標準誤差）は、ミロガバリン群−1.23（0.132）、プラセボ群−0.52（0.132）であった。プラセボ群に対するミロガバリン群の最小二乗平均値の差（95% CI）は−0.71（−1.08～−0.34）であり、プラセボ群と比較してミロガバリン群で統計学的に有意に週平均疼痛スコアが低下し（$P = 0.0001$）、ミロガバリン投与による疼痛改善効果が認められた。異なるシフトパラメータを用いた感度分析の結果も同様であり、主解析の頑健性が確認された。

図 2.7.3.3.2-1　週平均疼痛スコアの推移: 日亜 CNeP P3 試験（DB 期）
（mITT 解析対象集団）

疼痛スコア



変化量



週平均疼痛スコアの欠測値は、missing not at random メカニズムの仮定の下、欠測パターンごとに異なるシフトパラメータを付与する pattern mixture model を適用した多重代入法に基づき補完した。シフトパラメータは、各中止理由（有害事象, 効果不十分, その他）で（1.0, 1.0, 0.5）と設定した。
Source: 5.3.5.1-1 Figure 14.2-3、Figure 14.2-4

3.2.2　週平均疼痛スコアレスポンダー率

日亜 CNeP P3 試験（DB 期）の mITT 解析対象集団での 14 週時の週平均疼痛スコアレスポンダー率を表 2.7.3.3.2-1 に示す。

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

表 2.7.3.3.2-1　14 週時の週平均疼痛スコアレスポンダー率: 日亜 CNeP P3 試験（DB 期）（mITT 解析対象集団）

	プラセボ群 N = 149	ミロガバリン群 N = 150
30%以上減少　n (%)	28 (18.8)	46 (30.7)
オッズ比	—	1.91
95% CI	—	(1.11, 3.27)
P 値	—	0.0192
50%以上減少　n (%)	9 (6.0)	21 (14.0)
オッズ比	—	2.52
95% CI	—	(1.11, 5.71)
P 値	—	0.0269

14 週時の週平均疼痛スコアが欠測の場合、試験完了被験者では LOCF 法により補完し、試験中止被験者はノンレスポンダーとした。
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.2-97

3.2.3　短縮版 McGill 疼痛質問票（SF-MPQ）スコアのベースラインからの変化量

3.2.3.1　日亜 CNeP P3 試験（DB 期）

日亜 CNeP P3 試験（DB 期）の mITT 解析対象集団での、SF-MPQ スコアの 14 週時の値及びベースラインからの変化量を表 2.7.3.3.2-2 及び表 2.7.3.7.1-5 に示す。

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

表 2.7.3.3.2-2　SF-MPQ スコア（14 週時）：日亜 CNeP P3 試験（DB 期）
（mITT 解析対象集団）（1/3）

	プラセボ群 N = 149	ミロガバリン群 N = 150
VAS（mm）		
ベースライン[a]		
n	149	149
平均値	63.8	63.3
標準偏差	13.08	12.36
最小値	27	40
中央値	64.0	63.0
最大値	96	100
14 週時（補完後）[b]		
n	149	150
平均値	56.4	48.9
標準偏差	20.97	20.39
最小値	4	0
中央値	57.0	50.0
最大値	97	98
14 週時のベースラインからの変化量（補完後）[b]		
n	149	149
平均値	−7.4	−14.1
標準偏差	18.22	19.06
最小値	−76	−69
中央値	−4.0	−12.0
最大値	40	25
プラセボに対する最小二乗平均値の差[c]	—	−6.8
標準誤差[c]	—	2.13
95% CI[c]	—	(−11.0, −2.6)
P 値	—	0.0015

a: ベースライン値は、無作為化時以前に得られた直近の測定値とした。
b: 14 週時の値が欠測の場合、LOCF 法により補完した。
c: 投与群を固定効果、ベースラインの値を共変量とした ANCOVA モデルに基づき解析した。

表 2.7.3.3.2-2　SF-MPQ スコア（14 週時）：日亜 CNeP P3 試験（DB 期）
（mITT 解析対象集団）（2/3）

	プラセボ群 N = 149	ミロガバリン群 N = 150
15 の痛み表現語に関する総スコア （感覚スコア＋感情スコア）		
ベースライン[a]		
n	149	150
平均値	13.3	13.3
標準偏差	8.58	8.62
最小値	0	0
中央値	12.0	13.0
最大値	40	38
14 週時（補完後）[b]		
n	149	150
平均値	10.9	8.5
標準偏差	8.88	7.49
最小値	0	0
中央値	8.0	6.0
最大値	41	45
14 週時のベースラインからの変化量（補完後）[b]		
n	149	150
平均値	−2.4	−4.8
標準偏差	5.88	7.39
最小値	−22	−31
中央値	−2.0	−3.0
最大値	13	11
プラセボに対する最小二乗平均値の差[c]	—	−2.4
標準誤差[c]	—	0.69
95% CI[c]	—	(−3.8, −1.0)
P 値	—	0.0006

a: ベースライン値は、無作為化時以前に得られた直近の測定値とした。
b: 14 週時の値が欠測の場合、LOCF 法により補完した。
c: 投与群を固定効果、ベースラインの値を共変量とした ANCOVA モデルに基づき解析した。

表 2.7.3.3.2-2　SF-MPQ スコア（14 週時）：日亜 CNeP P3 試験（DB 期）（mITT 解析対象集団）（3/3）

	プラセボ群 N = 149	ミロガバリン群 N = 150
現在の疼痛強度		
ベースライン[a]		
n	149	150
平均値	2.4	2.4
標準偏差	0.85	0.93
最小値	1	0
中央値	2.0	2.0
最大値	4	5
14 週時（補完後）[b]		
n	149	150
平均値	2.2	1.8
標準偏差	1.09	0.88
最小値	0	0
中央値	2.0	2.0
最大値	5	5
14 週時のベースラインからの変化量（補完後）[b]		
n	149	150
平均値	−0.3	−0.6
標準偏差	0.95	0.92
最小値	−3	−4
中央値	0.0	0.0
最大値	3	1
プラセボに対する最小二乗平均値の差[c]	—	−0.3
標準誤差[c]	—	0.10
95% CI[c]	—	(−0.5, −0.1)
P 値	—	0.0021

a: ベースライン値は、無作為化時以前に得られた直近の測定値とした。
b: 14 週時の値が欠測の場合、LOCF 法により補完した。
c: 投与群を固定効果、ベースラインの値を共変量とした ANCOVA モデルに基づき解析した。
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.2-108、Table 14.2-112、Table 14.2-116

3.2.3.2　日亜 CNeP P3 試験（LT 期）

日亜 CNeP P3 試験（LT 期）の有効性解析対象集団での、SF-MPQ スコアの 48 週時及び 52 週時の値並びにベースラインからの変化量を表 2.7.3.3.2-3 及び表 2.7.3.7.1-6 に示す。VAS の推移は 2.7.3.5 に記載した。

VAS のベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は、48 週時では−14.7（25.54） mm、52 週時では−10.4（25.72） mm、−9.6（24.70） mm（LOCF 法による補完後）、及び−8.4（23.49） mm（BOCF 法による補完後）であり、ベースライン値からの低下が認められた。他のサブスケールでも同様の結果であった。

表 2.7.3.3.2-3　SF-MPQ スコア（48 週時及び 52 週時）：日亜 CNeP P3 試験（LT 期）（有効性解析対象集団）（1/2）

	Modal dose			ミロガバリン群
	Low	Middle	High	全体
	N = 12	N = 18	N = 180	N = 210
VAS（mm）				
ベースライン				
n	12	18	180	210
平均値	70.2	67.8	60.2	61.4
標準偏差	18.59	21.37	20.29	20.42
最小値	28	18	4	4
中央値	68.0	71.0	60.5	63.0
最大値	99	99	100	100
48 週時				
n	0	14	153	167
平均値	—	50.9	44.7	45.2
標準偏差	—	28.52	25.51	25.74
最小値	—	2	0	0
中央値	—	56.5	45.0	47.0
最大値	—	94	100	100
52 週時				
n	0	14	156	170
平均値	—	53.9	49.4	49.7
標準偏差	—	31.64	25.29	25.79
最小値	—	4	0	0
中央値	—	64.0	52.0	53.0
最大値	—	99	100	100
52 週時（LOCF 法による補完後）				
n	12	18	180	210
平均値	64.7	57.6	50.4	51.8
標準偏差	19.13	28.74	25.85	25.93
最小値	23	4	1	1
中央値	69.0	64.5	53.0	55.0
最大値	88	91	100	100
52 週時（BOCF 法による補完後）				
n	12	18	180	210
平均値	70.2	57.2	51.4	53.0
標準偏差	18.59	28.62	24.84	25.18
最小値	28	4	0	0
中央値	68.0	65.5	54.0	56.5
最大値	99	99	100	100

表 2.7.3.3.2-3　SF-MPQ スコア（48 週時及び 52 週時）：日亜 CNeP P3 試験（LT 期）（有効性解析対象集団）（2/2）

	Modal dose			ミロガバリン群
	Low	Middle	High	全体
	N = 12	N = 18	N = 180	N = 210
VAS（mm）（つづき）				
48 週時のベースラインからの変化量				
n	0	14	153	167
平均値	—	−16.6	−14.5	−14.7
標準偏差	—	28.69	25.32	25.54
最小値	—	−97	−92	−97
中央値	—	−9.0	−10.0	−10.0
最大値	—	24	54	54
52 週時のベースラインからの変化量				
n	0	14	156	170
平均値	—	−13.6	−10.1	−10.4
標準偏差	—	37.80	24.50	25.72
最小値	—	−95	−90	−95
中央値	—	−3.5	−5.0	−5.0
最大値	—	62	47	62
52 週時のベースラインからの変化量（LOCF 法による補完後）				
n	12	18	180	210
平均値	−5.5	−10.2	−9.8	−9.6
標準偏差	18.51	34.62	24.01	24.70
最小値	−45	−95	−92	−95
中央値	−6.5	−6.0	−5.0	−5.5
最大値	20	62	54	62
52 週時のベースラインからの変化量（BOCF 法による補完後）				
n	12	18	180	210
平均値	0.0	−10.6	−8.8	−8.4
標準偏差	0.00	33.56	23.06	23.49
最小値	0	−95	−90	−95
中央値	0.0	−3.0	−2.0	−1.0
最大値	0	62	47	62

Source: 5.3.5.2-3 Table 14.2-4

3.2.4　Neuropathic Pain Symptom Inventory のベースラインからの変化量

日亜 CNeP P3 試験（DB 期）の mITT 解析対象集団での、NPSI の 14 週時の値及びベースラインからの変化量を表 2.7.3.3.2-4 に示す。

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

表 2.7.3.3.2-4　14 週時の Neuropathic Pain Symptom Inventory
：日亜 CNeP P3 試験（DB 期）（mITT 解析対象集団）（1/3）

	プラセボ群 N = 149	ミロガバリン群 N = 150
総スコア（自発痛＋発作痛＋誘発痛＋異常感覚）		
ベースライン		
n	149	150
平均値	39.2	38.5
標準偏差	18.10	18.42
14 週時（補完後）[a]		
n	149	150
平均値	34.8	26.5
標準偏差	20.62	18.14
14 週時のベースラインからの変化量（補完後）[a]		
n	149	150
平均値	−4.5	−12.0
標準偏差	15.90	15.47
プラセボに対する最小二乗平均値の差[b]	—	−7.7
標準誤差[b]	—	1.70
95% CI[b]	—	(−11.1, −4.4)
P 値	—	<0.0001

a: 14 週時の値が欠測の場合、LOCF 法により補完した。
b: 投与群を固定効果、ベースラインの値を共変量とした ANCOVA モデルに基づき解析した。

表 2.7.3.3.2-4　14 週時の Neuropathic Pain Symptom Inventory
：日亜 CNeP P3 試験（DB 期）（mITT 解析対象集団）（2/3）

	プラセボ群 N = 149	ミロガバリン群 N = 150
自発痛		
ベースライン		
n	149	150
平均値	11.6	11.3
標準偏差	6.94	6.68
14 週時（補完後）[a]		
n	149	150
平均値	10.1	7.2
標準偏差	7.66	6.21
14 週時のベースラインからの変化量（補完後）[a]		
n	149	150
平均値	−1.5	−4.2
標準偏差	6.17	5.66
プラセボに対する最小二乗平均値の差[b]	—	−2.8
標準誤差[b]	—	0.63
95% CI[b]	—	(−4.0, −1.6)
P 値	—	<0.0001
発作痛		
ベースライン		
n	149	150
平均値	5.9	6.0
標準偏差	4.86	4.66
14 週時（補完後）[a]		
n	149	150
平均値	5.1	3.5
標準偏差	5.05	4.28
14 週時のベースラインからの変化量（補完後）[a]		
n	149	150
平均値	−0.9	−2.5
標準偏差	4.78	4.40
プラセボに対する最小二乗平均値の差[b]	—	−1.6
標準誤差[b]	—	0.46
95% CI[b]	—	(−2.5, −0.7)
P 値	—	0.0006

a: 14 週時の値が欠測の場合、LOCF 法により補完した。
b: 投与群を固定効果、ベースラインの値を共変量とした ANCOVA モデルに基づき解析した。

表 2.7.3.3.2-4　14 週時の Neuropathic Pain Symptom Inventory
：日亜 CNeP P3 試験（DB 期）（mITT 解析対象集団）（3/3）

	プラセボ群 N = 149	ミロガバリン群 N = 150
誘発痛		
ベースライン		
n	149	150
平均値	11.2	10.7
標準偏差	7.52	7.91
14 週時（補完後）[a]		
n	149	150
平均値	10.2	8.1
標準偏差	7.95	7.15
14 週時のベースラインからの変化量（補完後）[a]		
n	149	150
平均値	−1.0	−2.6
標準偏差	6.52	5.80
プラセボに対する最小二乗平均値の差[b]	—	−1.8
標準誤差[b]	—	0.65
95% CI[b]	—	(−3.1, −0.5)
P 値	—	0.0059
異常感覚		
ベースライン		
n	149	150
平均値	10.5	10.5
標準偏差	4.43	4.62
14 週時（補完後）[a]		
n	149	150
平均値	9.3	7.8
標準偏差	4.84	4.78
14 週時のベースラインからの変化量（補完後）[a]		
n	149	150
平均値	−1.2	−2.7
標準偏差	3.67	4.29
プラセボに対する最小二乗平均値の差[b]	—	−1.5
標準誤差[b]	—	0.43
95% CI[b]	—	(−2.4, −0.7)
P 値	—	0.0004

a: 14 週時の値が欠測の場合、LOCF 法により補完した。
b: 投与群を固定効果、ベースラインの値を共変量とした ANCOVA モデルに基づき解析した。
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.2-190、Table 14.2-194、Table 14.2-198、Table 14.2-202、Table 14.2-206

3.2.5　患者の全般的な状態の変化（PGIC）

日亜 CNeP P3 試験（DB 期）の mITT 解析対象集団での 14 週時の PGIC を表 2.7.3.3.2-5 に示す。

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

表 2.7.3.3.2-5　14 週時の患者の全般的な状態の変化: 日亜 CNeP P3 試験（DB 期）（mITT 解析対象集団）

		プラセボ群 N = 149	ミロガバリン群 N = 150
スコア 2 以下（補完後）	n (%)	11 (7.4)	26 (17.3)
オッズ比		—	2.63
95% CI		—	(1.25, 5.54)
P 値		—	0.0110
スコア 3 以下（補完後）	n (%)	55 (36.9)	82 (54.7)
オッズ比		—	2.06
95% CI		—	(1.30, 3.27)
P 値		—	0.0022

14 週時のデータが欠測の場合、試験完了被験者では 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、投与群を因子としたロジスティック回帰分析を群間比較に適用した。
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.2-145

3.2.6　平均睡眠障害スコア（ADSIS）のベースラインからの変化量

日亜 CNeP P3 試験（DB 期）の mITT 解析対象集団での、14 週時の ADSIS 及びベースラインからの変化量を表 2.7.3.3.2-6 に示す。

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

表 2.7.3.3.2-6　14 週時の平均睡眠障害スコア
：日亜 CNeP P3 試験（DB 期）（mITT 解析対象集団）

	プラセボ群 N = 149	ミロガバリン群 N = 150
ベースライン[a]		
n	149	150
平均値	3.66	4.03
標準偏差	2.306	2.262
最小値	0.0	0.0
中央値	3.71	4.00
最大値	9.0	8.3
14 週時（補完後）[b]		
n	149	150
平均値	3.31	2.88
標準偏差	2.402	2.157
最小値	0.0	0.0
中央値	3.00	2.71
最大値	9.0	9.7
14 週時のベースラインからの変化量（補完後）[b]		
n	149	150
平均値	−0.35	−1.14
標準偏差	1.306	1.705
最小値	−4.3	−7.3
中央値	0.00	−0.86
最大値	3.4	3.9
プラセボに対する最小二乗平均値の差[c]	—	−0.71
標準誤差[c]	—	0.166
95% CI[c]	—	(−1.04, −0.38)
P 値	—	<0.0001

a: ベースライン値は、無作為化時以前の直近 7 日間に得られた 7 つ以下のスコアの平均とした。
b: 14 週時の値が欠測の場合、LOCF 法により補完した。
c: 投与群を固定効果、ベースラインの値を共変量とした ANCOVA モデルに基づき解析した。
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.2-148

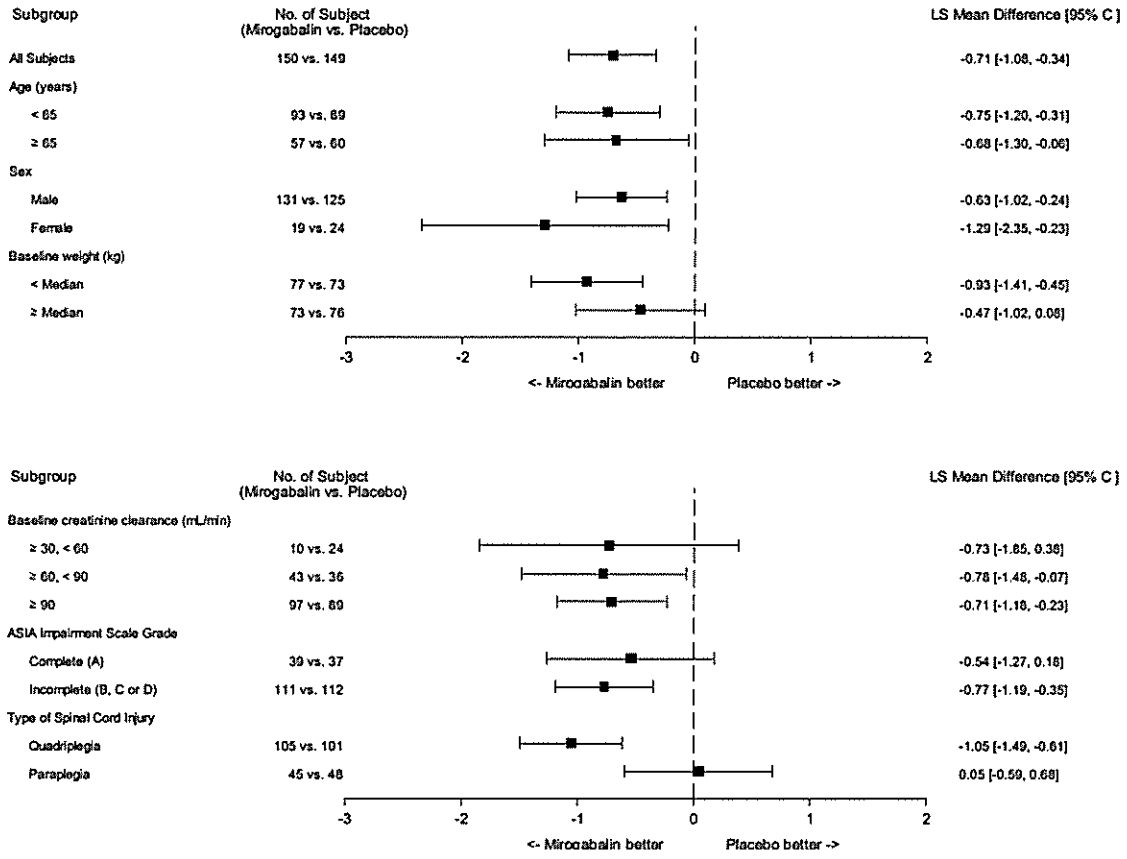
3.3　部分集団における結果の比較

日亜 CNeP P3 試験（DB 期）の主要評価項目である 14 週時の週平均疼痛スコアのベースラインからの変化量について、サブグループ別の結果を図 2.7.3.3.3-1（プラセボ群に対するミロガバリン群の最小二乗平均値の差）及び表 2.7.3.7.1-7（脊髄損傷の種類別）に示す。

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

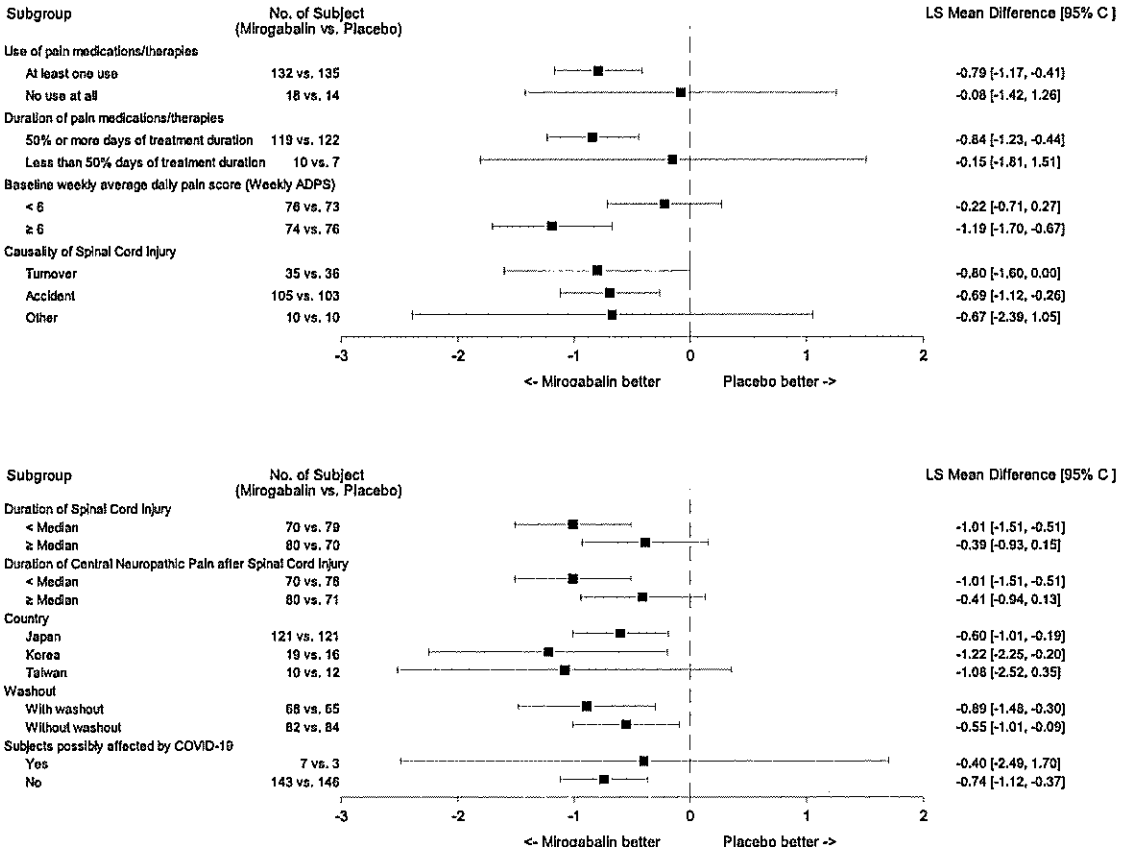
腎機能別の結果では、正常腎機能、軽度の腎機能障害、及び中等度の腎機能障害の被験者で、プラセボ群に対するミロガバリン群の最小二乗平均値の差に明らかな違いは認められなかった。

図 2.7.3.3.3-1　14 週時の週平均疼痛スコアのフォレストプロット
：日亜 CNeP P3 試験（DB 期）（mITT 解析対象集団）（1/2）



週平均疼痛スコアの欠測値は、missing not at random メカニズムの仮定の下、欠測パターンごとに異なるシフトパラメータを付与する pattern mixture model を適用した多重代入法に基づき補完した。シフトパラメータは、各中止理由（有害事象、効果不十分、その他）で（1.0, 1.0, 0.5）と設定した。

図 2.7.3.3.3-1　14 週時の週平均疼痛スコアのフォレストプロット
：日亜 CNeP P3 試験（DB 期）（mITT 解析対象集団）（2/2）



週平均疼痛スコアの欠測値は、missing not at random メカニズムの仮定の下、欠測パターンごとに異なるシフトパラメータを付与する pattern mixture model を適用した多重代入法に基づき補完した。シフトパラメータは、各中止理由（有害事象, 効果不十分, その他）で（1.0, 1.0, 0.5）と設定した。

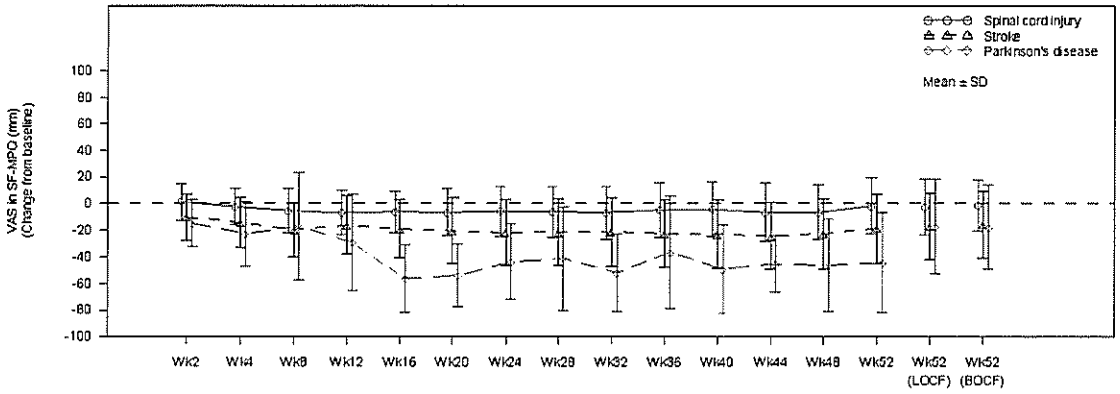
日亜 CNeP P3 試験（LT 期）での原疾患別（脊髄損傷／脳卒中／パーキンソン病）の VAS の結果について、ベースラインからの変化量の平均値の推移を図 2.7.3.3.3-2 に、48 週時及び 52 週時の値並びにベースラインからの変化量を表 2.7.3.7.1-8 に示す。

VAS のベースラインの平均値は、脊髄損傷（106 名）で 52.3 mm、脳卒中（94 名）で 71.0 mm、パーキンソン病（10 名）で 67.5 mm であり、DB 期からの継続である脊髄損傷の被験者で低かった。VAS の平均値は、脊髄損傷では 4 週時以降、脳卒中及びパーキンソン病では 2 週時以降低下し、最終投与時までベースラインより低値で推移した。このように、いずれの原疾患の被験者でも、治験薬投与期間を通してミロガバリン投与による疼痛改善効果が認められた。48 週時の VAS のベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は、脊髄損傷（86 名）で−6.2（20.75） mm、脳卒中（77 名）で−22.5（26.45） mm、パーキンソン病（4 名）で−46.3（34.63） mm であった。

48 週時の VAS の平均値（標準偏差）は、脊髄損傷で 44.1（23.93） mm、脳卒中で 47.4

（27.29） mm、パーキンソン病で 28.0（31.75） mm であり、パーキンソン病を原疾患とする被験者数が少なく評価に限界があるものの、48 週時の VAS の平均値に原疾患別で顕著な差はなかった。

図 2.7.3.3.3-2　VAS の変化量の推移（原疾患別）：日亜 CNeP P3 試験（LT 期）
（有効性解析対象集団）



Source: 5.3.5.2-3 Figure 14.2-7

4.　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

日亜 CNeP P3 試験の DB 期及び LT 期を合わせて、市販後にミロガバリンの投与が想定される多様な背景をもつ患者が登録された（2.7.3.3.1.3）。

日亜 CNeP P3 試験（DB 期）では、スクリーニング時に CLcr が 60 mL/min 以上であるミロガバリン群の被験者には、ミロガバリンを 5 mg 1 日 2 回の投与から開始し、安全性に応じて 10 mg 又は 15 mg（1 日 2 回）の間で増減して投与した。スクリーニング時に CLcr が 30 mL/min 以上 60 mL/min 未満であるミロガバリン群の被験者には、CLcr が 60 mL/min 以上である被験者の半量の治験薬を投与した。日亜 CNeP P3 試験（LT 期）でも DB 期と同じ維持用量でミロガバリンを投与した。日亜 CNeP P3 試験でのミロガバリンの用法・用量は、以下の理由から CNeP に対しても既承認の PNeP と同じ用法・用量で同様の疼痛改善効果が得られると考え設定した。

- 病因の異なる神経障害性疼痛である糖尿病性末梢神経障害性疼痛と帯状疱疹後神経痛で疼痛改善効果には同様の用量反応性があったこと（M1.13 の M2.5）。
- CNeP と PNeP は解剖学的に区別されるものの、神経障害性疼痛の発症機序の大部分は共通していると考えられること [2,4]。
- CNePSCI の代表的な実験モデルである脊髄損傷ラットを用いた非臨床試験で、ミロガバリンの単回投与により脊髄損傷ラットの機械的アロディニアは有意に改善されたこと。また、鎮痛作用の経時的推移及び有効用量は、PNeP ラットモデルでの試験結果と同程度であったこと（M1.13 の M2.6.2）。

日亜 CNeP P3 試験（DB 期）のミロガバリン群（151 名）では、high modal dose の被験者

が 125 名であり、試験期間を通して 15 mg 又は 7.5 mg を投与された被験者が多かった（2.7.3.3.1.2）。中止被験者は 31 名（ミロガバリン群 17 名、プラセボ群 14 名、以下同順）であり、主な中止理由は同意撤回 18 名（10 名、8 名）、有害事象発現 10 名（6 名、4 名）であった。効果不十分で中止となった被験者はプラセボ群の 1 名のみであり、ミロガバリン群では認められなかった（2.7.3.3.1.1）。このように、ミロガバリンを投与された被験者の多くで最高用量の 15 mg 又は 7.5 mg まで増量された。

日亜 CNeP P3 試験（DB 期）の主要評価項目は 14 週時の週平均疼痛スコアのベースラインからの変化量であり、プラセボ投与と比較してミロガバリン投与で統計学的に有意に週平均疼痛スコアが低下し（$P = 0.0001$）、ミロガバリン投与による疼痛改善効果が認められた（2.7.3.3.2.1）。日亜 CNeP P3 試験（DB 期）の主な副次評価項目の結果も、疼痛改善効果に関して上記を支持する結果であった。さらに、ミロガバリン投与により、患者の全般的な状態及び睡眠障害を改善する効果も認められた（2.7.3.3.2.2～2.7.3.3.2.6）。また、日亜 CNeP P3 試験（LT 期）の VAS の結果から、CNeP に対するミロガバリン投与による持続的な疼痛改善効果が示され、長期投与による効果の減弱を示唆する傾向は認められなかった（2.7.3.5）。

日亜 CNeP P3 試験（DB 期）の主要評価項目のサブグループ解析の結果及び日亜 CNeP P3 試験（LT 期）の原疾患別（脊髄損傷／脳卒中／パーキンソン病）の結果から、日亜 CNeP P3 試験で対象とした患者で明らかに疼痛改善効果がないと認められた集団はなかった。また、日亜 CNeP P3 試験（DB 期）の主要評価項目のサブグループ解析の結果から、正常腎機能、軽度の腎機能障害、及び中等度の腎機能障害の被験者で、疼痛改善効果に明らかな違いはなかった（2.7.3.3.3）。

5. 効果の持続、耐薬性

日亜 CNeP P3 試験（LT 期）の有効性解析対象集団での VAS の推移を図 2.7.3.5-1 及び図 2.7.3.7.2-1（modal dose 別）に示す。

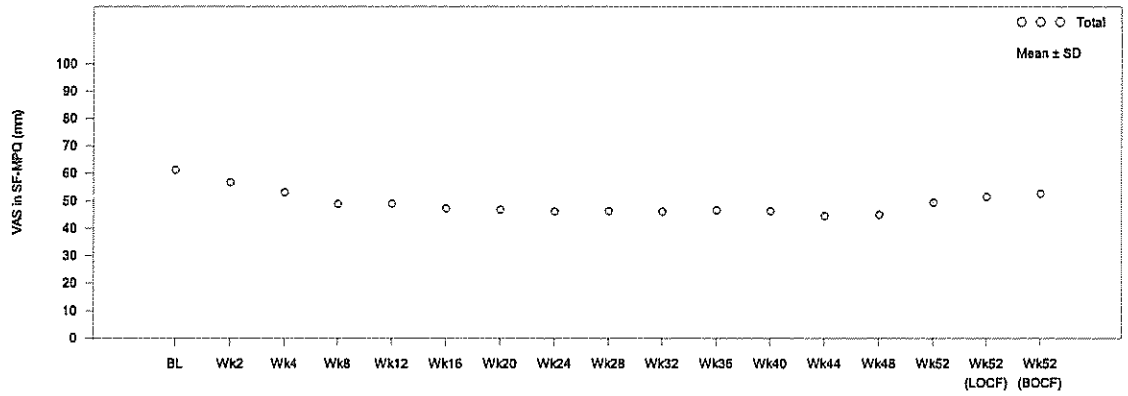
VAS の平均値は、2 週時以降治験薬投与期間を通してベースラインより低値で推移し、8 週時から 48 週時まではほぼ一定に推移した。また、維持用量を最も長い期間投与された、middle modal dose 及び high modal dose の被験者のいずれでも、治験薬投与後から最終投与時までベースラインより低値で推移した。

治験薬投与期間の中央値（範囲）は 364.0（4～371）日であった。治験薬を 48 週以上投与された被験者の割合は 81.4%（171/210）であった（2.7.3.3.1.2）。中止被験者 40 名のうち、効果不十分で中止となったのは 1 名と少なかった（2.7.3.3.1.1）。

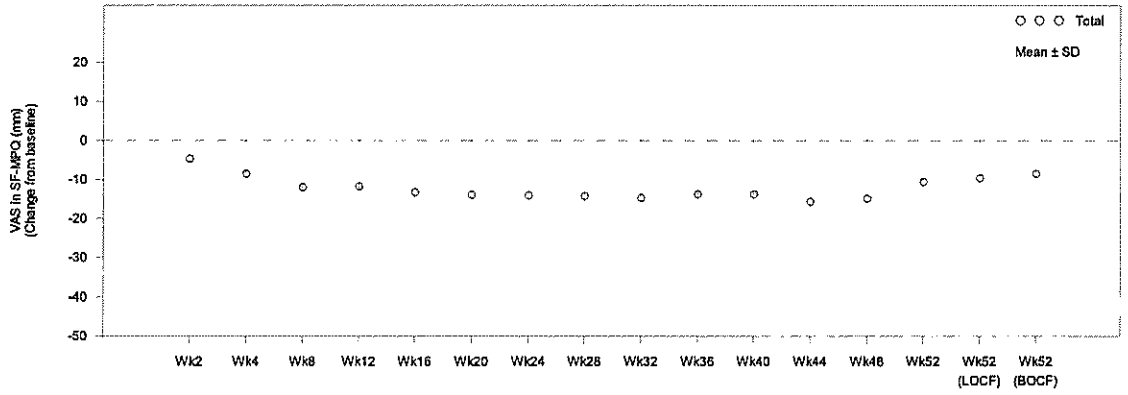
以上より、CNeP に対するミロガバリン投与による持続的な疼痛改善効果が示され、長期投与による効果の減弱を示唆する傾向は認められなかった。

図 2.7.3.5-1　VAS の推移: 日亜 CNeP P3 試験（LT 期）（有効性解析対象集団）

VAS



変化量



Source: 5.3.5.2-3 Figure 14.2-1、Figure 14.2-3

6. 参考文献

1 European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the clinical development of medicinal products intended for the treatment of pain. (December, 2016).

2 花岡一雄, 小川節郎, 堀田饒, 他. わが国における神経障害性疼痛治療の現状と今後の展望—専門家によるコンセンサス会議からの提言—. ペインクリニック. 2009;30(10):1395-408.

3 神経障害性疼痛治療薬の臨床評価に関するガイドライン, 薬生薬審発 1228 第 1 号 (令和 2 年 12 月 28 日).

4 I. 神経障害性疼痛の概論. 日本ペインクリニック学会 神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン版作成ワーキンググループ編. 2nd ed. 真興交易; 2016. [Internet]. Available from: https://www.jspc.gr.jp/Contents/public/pdf/shi-guide08_09.pdf

7. 付録

7.1 付表

表 2.7.3.7.1-1　有効性試験の結果

治験実施計画書番号 試験略名 添付資料番号 対象被験者	投与群	14 週時の週平均疼痛スコアの変化量 [a]				VAS の変化量 [b]			
		n	最小二乗 平均値 (標準誤差)	最小二乗 平均値の差 (95% CI)	*P* 値	n	平均値 (標準偏差) (mm)	最小二乗 平均値の差 (95% CI) (mm)	*P* 値
DS5565-A-J314 日亜 CNeP P3 試験 (DB 期) 5.3.5.1-1 CNePSCI を有する CNeP 患者	ミロガバリン群	150	−1.23 (0.132)	−0.71 (−1.08～−0.34)	0.0001	149	−14.1 (19.06)	−6.8 (−11.0～−2.6)	0.0015
	プラセボ群	149	−0.52 (0.132)	—	—	149	−7.4 (18.22)	—	—
DS5565-A-J314 日亜 CNeP P3 試験 (LT 期) 5.3.5.2-3 CNePSCI、CPSP、又 は CNePPD を有する CNeP 患者	ミロガバリン群	—	—	—	—	48 週　167	−14.7 (25.54)	—	—
						52 週　170	−10.4 (25.72)		
						52 週 (LOCF)　210	−9.6 (24.70)		
						52 週 (BOCF)　210	−8.4 (23.49)		

a: 欠測の場合、多重代入法により補完
b: DB 期は 14 週時（欠測の場合、LOCF 法により補完）、LT 期は 48 週時及び 52 週時（52 週時は、欠測の場合に LOCF 法又は BOCF 法により補完した値も算出）
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.2-1、Table 14.2-112、5.3.5.2-3 Table 14.2-4

表 2.7.3.7.1-2　14 週時の週平均疼痛スコア（シフトパラメータ [AE, LOE, AOR] = [0, 0, 0]）：日亜 CNeP P3 試験（DB 期）（mITT 解析対象集団）

	プラセボ群 N = 149	ミロガバリン群 N = 150
ベースライン		
n	149	150
平均値	6.09	6.04
標準偏差	1.270	1.309
最小値	4.0	4.0
中央値	6.00	5.86
最大値	9.0	9.0
14 週時（補完後）[a]		
n	149	150
最小二乗平均値	5.53	4.82
標準誤差	0.132	0.132
14 週時のベースラインからの変化量（補完後）[a]		
n	149	150
最小二乗平均値	−0.53	−1.24
標準誤差	0.132	0.132
プラセボに対する最小二乗平均値の差	—	−0.71
標準誤差	—	0.186
95% CI	—	(−1.07, −0.34)
P 値	—	0.0001

AE: adverse event、LOE: lack of efficacy、AOR: any other reasons
a: 多重代入法により補完。
　週平均疼痛スコアの欠測値は、missing not at random メカニズムの仮定の下、欠測パターンごとに異なるシフトパラメータを付与する pattern mixture model を適用した多重代入法に基づき補完した。
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.2-34

表 2.7.3.7.1-3　14 週時の週平均疼痛スコア（シフトパラメータ [AE, LOE, AOR] = [3, 3, 1.5]）：日亜 CNeP P3 試験（DB 期）（mITT 解析対象集団）

	プラセボ群 N = 149	ミロガバリン群 N = 150
ベースライン		
n	149	150
平均値	6.09	6.04
標準偏差	1.270	1.309
最小値	4.0	4.0
中央値	6.00	5.86
最大値	9.0	9.0
14 週時（補完後）[a]		
n	149	150
最小二乗平均値	5.56	4.85
標準誤差	0.133	0.133
14 週時のベースラインからの変化量（補完後）[a]		
n	149	150
最小二乗平均値	−0.50	−1.21
標準誤差	0.133	0.133
プラセボに対する最小二乗平均値の差	—	−0.71
標準誤差	—	0.188
95% CI	—	(−1.08, −0.34)
P 値	—	0.0002

AE: adverse event、LOE: lack of efficacy、AOR: any other reasons
a: 多重代入法により補完。
週平均疼痛スコアの欠測値は、missing not at random メカニズムの仮定の下、欠測パターンごとに異なるシフトパラメータを付与する pattern mixture model を適用した多重代入法に基づき補完した。
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.2-35

表 2.7.3.7.1-4　14 週時の週平均疼痛スコア（シフトパラメータ [AE, LOE, AOR] = [5, 5, 2.5]）：日亜 CNeP P3 試験（DB 期）（mITT 解析対象集団）

	プラセボ群 N = 149	ミロガバリン群 N = 150
ベースライン		
n	149	150
平均値	6.09	6.04
標準偏差	1.270	1.309
最小値	4.0	4.0
中央値	6.00	5.86
最大値	9.0	9.0
14 週時（補完後）[a]		
n	149	150
最小二乗平均値	5.58	4.87
標準誤差	0.134	0.134
14 週時のベースラインからの変化量（補完後）[a]		
n	149	150
最小二乗平均値	−0.48	−1.19
標準誤差	0.134	0.134
プラセボに対する最小二乗平均値の差	—	−0.71
標準誤差	—	0.189
95% CI	—	(−1.08, −0.34)
P 値	—	0.0002

AE: adverse event、LOE: lack of efficacy、AOR: any other reasons
a: 多重代入法により補完。
週平均疼痛スコアの欠測値は、missing not at random メカニズムの仮定の下、欠測パターンごとに異なるシフトパラメータを付与する pattern mixture model を適用した多重代入法に基づき補完した。
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.2-36

表 2.7.3.7.1-5　SF-MPQ スコア（14 週時）：日亜 CNeP P3 試験（DB 期）（mITT 解析対象集団）（1/2）

	プラセボ群 N = 149	ミロガバリン群 N = 150
感覚スコア		
ベースライン[a]		
n	149	150
平均値	10.6	10.3
標準偏差	6.51	6.26
最小値	0	0
中央値	10.0	9.0
最大値	30	28
14 週時（補完後）[b]		
n	149	150
平均値	8.7	6.9
標準偏差	6.73	5.63
最小値	0	0
中央値	7.0	5.0
最大値	31	33
14 週時のベースラインからの変化量（補完後）[b]		
n	149	150
平均値	−1.8	−3.4
標準偏差	4.47	5.62
最小値	−15	−22
中央値	−1.0	−2.0
最大値	10	9
プラセボに対する最小二乗平均値の差[c]	—	−1.7
標準誤差[c]	—	0.53
95% CI[c]	—	(−2.7, −0.6)
P 値	—	0.0019

a: ベースライン値は、無作為化時以前に得られた直近の測定値とした。
b: 14 週時の値が欠測の場合、LOCF 法により補完した。
c: 投与群を固定効果、ベースラインの値を共変量とした ANCOVA モデルに基づき解析した。

表 2.7.3.7.1-5　SF-MPQ スコア（14 週時）：日亜 CNeP P3 試験（DB 期）（mITT 解析対象集団）（2/2）

	プラセボ群 N = 149	ミロガバリン群 N = 150
感情スコア		
ベースライン[a]		
n	149	150
平均値	2.7	3.0
標準偏差	2.54	2.77
最小値	0	0
中央値	2.0	2.0
最大値	11	12
14 週時（補完後）[b]		
n	149	150
平均値	2.2	1.6
標準偏差	2.51	2.22
最小値	0	0
中央値	1.0	1.0
最大値	12	12
14 週時のベースラインからの変化量（補完後）[b]		
n	149	150
平均値	−0.6	−1.4
標準偏差	1.92	2.29
最小値	−7	−9
中央値	0.0	−1.0
最大値	3	4
プラセボに対する最小二乗平均値の差[c]	—	−0.7
標準誤差[c]	—	0.21
95% CI[c]	—	(−1.1, −0.3)
P 値	—	0.0006

a: ベースライン値は、無作為化時以前に得られた直近の測定値とした。
b: 14 週時の値が欠測の場合、LOCF 法により補完した。
c: 投与群を固定効果、ベースラインの値を共変量とした ANCOVA モデルに基づき解析した。
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.2-100、Table 14.2-104

表 2.7.3.7.1-6　SF-MPQ スコア（48 週時及び 52 週時）：日亜 CNeP P3 試験（LT 期）（有効性解析対象集団）（1/8）

	Modal dose			ミロガバリン群
	Low	Middle	High	全体
	N = 12	N = 18	N = 180	N = 210
15 の痛み表現語に関する総スコア（感覚スコア＋感情スコア）				
ベースライン				
n	12	18	180	210
平均値	16.1	14.1	10.9	11.5
標準偏差	13.71	9.94	7.83	8.52
最小値	1	3	0	0
中央値	11.0	12.0	10.0	10.0
最大値	45	35	33	45
48 週時				
n	0	14	153	167
平均値	—	8.6	7.4	7.5
標準偏差	—	7.63	7.93	7.89
最小値	—	1	0	0
中央値	—	4.5	4.0	4.0
最大値	—	25	40	40
52 週時				
n	0	14	156	170
平均値	—	11.1	8.5	8.7
標準偏差	—	11.76	8.59	8.88
最小値	—	1	0	0
中央値	—	6.5	5.0	5.0
最大値	—	40	43	43
52 週時（LOCF 法による補完後）				
n	12	18	180	210
平均値	11.3	10.8	8.9	9.2
標準偏差	10.49	10.46	8.50	8.79
最小値	0	1	0	0
中央値	8.5	7.0	6.5	7.0
最大値	33	40	43	43
52 週時（BOCF 法による補完後）				
n	12	18	180	210
平均値	16.1	10.3	9.0	9.5
標準偏差	13.71	10.55	8.50	9.14
最小値	1	1	0	0
中央値	11.0	6.5	6.0	6.0
最大値	45	40	43	45

表 2.7.3.7.1-6　SF-MPQ スコア（48 週時及び 52 週時）：日亜 CNeP P3 試験（LT 期）（有効性解析対象集団）（2/8）

	Modal dose			ミロガバリン群
	Low	Middle	High	全体
	N = 12	N = 18	N = 180	N = 210
15 の痛み表現語に関する総スコア（感覚スコア＋感情スコア）（つづき）				
48 週時のベースラインからの変化量				
n	0	14	153	167
平均値	—	−7.2	−3.3	−3.6
標準偏差	—	10.15	7.11	7.45
最小値	—	−34	−27	−34
中央値	—	−3.0	−2.0	−2.0
最大値	—	1	30	30
52 週時のベースラインからの変化量				
n	0	14	156	170
平均値	—	−4.8	−2.2	−2.4
標準偏差	—	13.42	7.33	7.97
最小値	—	−32	−25	−32
中央値	—	−3.5	−2.0	−2.0
最大値	—	23	33	33
52 週時のベースラインからの変化量（LOCF 法による補完後）				
n	12	18	180	210
平均値	−4.8	−3.2	−2.0	−2.3
標準偏差	8.31	13.27	7.01	7.78
最小値	−21	−32	−25	−32
中央値	−3.0	−1.5	−2.0	−2.0
最大値	8	23	33	33
52 週時のベースラインからの変化量（BOCF 法による補完後）				
n	12	18	180	210
平均値	0.0	−3.7	−1.9	−2.0
標準偏差	0.00	11.91	6.86	7.23
最小値	0	−32	−25	−32
中央値	0.0	−0.5	−1.0	0.0
最大値	0	23	33	33

表 2.7.3.7.1-6　SF-MPQ スコア（48 週時及び 52 週時）：日亜 CNeP P3 試験（LT 期）（有効性解析対象集団）（3/8）

	Modal dose			ミロガバリン群
	Low	Middle	High	全体
	N = 12	N = 18	N = 180	N = 210
現在の疼痛強度				
ベースライン				
n	12	18	180	210
平均値	2.9	2.8	2.4	2.4
標準偏差	1.51	1.44	1.09	1.15
最小値	1	0	0	0
中央値	3.0	2.5	2.0	2.0
最大値	5	5	5	5
48 週時				
n	0	14	153	167
平均値	—	1.9	1.8	1.8
標準偏差	—	0.92	0.99	0.98
最小値	—	1	0	0
中央値	—	2.0	2.0	2.0
最大値	—	4	5	5
52 週時				
n	0	14	156	170
平均値	—	2.2	1.9	1.9
標準偏差	—	1.48	1.05	1.09
最小値	—	1	0	0
中央値	—	1.5	2.0	2.0
最大値	—	5	5	5
52 週時（LOCF 法による補完後）				
n	12	18	180	210
平均値	2.3	2.1	2.0	2.0
標準偏差	1.36	1.11	1.11	1.12
最小値	1	1	0	0
中央値	2.0	2.0	2.0	2.0
最大値	5	4	5	5
52 週時（BOCF 法による補完後）				
n	12	18	180	210
平均値	2.9	2.3	2.0	2.0
標準偏差	1.51	1.36	1.06	1.13
最小値	1	1	0	0
中央値	3.0	2.0	2.0	2.0
最大値	5	5	5	5

表 2.7.3.7.1-6　SF-MPQ スコア（48 週時及び 52 週時）：日亜 CNeP P3 試験（LT 期）（有効性解析対象集団）（4/8）

	Modal dose			ミロガバリン群
	Low	Middle	High	全体
	N = 12	N = 18	N = 180	N = 210
現在の疼痛強度（つづき）				
48 週時のベースラインからの変化量				
n	0	14	153	167
平均値	—	−0.9	−0.6	−0.6
標準偏差	—	1.07	1.13	1.12
最小値	—	−3	−4	−4
中央値	—	−1.0	0.0	0.0
最大値	—	1	2	2
52 週時のベースラインからの変化量				
n	0	14	156	170
平均値	—	−0.6	−0.5	−0.5
標準偏差	—	1.45	0.97	1.01
最小値	—	−4	−4	−4
中央値	—	0.0	0.0	0.0
最大値	—	2	2	2
52 週時のベースラインからの変化量（LOCF 法による補完後）				
n	12	18	180	210
平均値	−0.7	−0.7	−0.4	−0.4
標準偏差	0.78	1.36	1.04	1.06
最小値	−2	−4	−4	−4
中央値	−0.5	−1.0	0.0	0.0
最大値	0	2	3	3
52 週時のベースラインからの変化量（BOCF 法による補完後）				
n	12	18	180	210
平均値	0.0	−0.5	−0.4	−0.4
標準偏差	0.00	1.29	0.92	0.93
最小値	0	−4	−4	−4
中央値	0.0	0.0	0.0	0.0
最大値	0	2	2	2

表 2.7.3.7.1-6　SF-MPQ スコア（48 週時及び 52 週時）：日亜 CNeP P3 試験（LT 期）（有効性解析対象集団）（5/8）

	Modal dose			ミロガバリン群
	Low	Middle	High	全体
	N = 12	N = 18	N = 180	N = 210
感覚スコア				
ベースライン				
n	12	18	180	210
平均値	11.2	10.6	8.6	9.0
標準偏差	9.57	7.21	5.91	6.29
最小値	1	3	0	0
中央値	8.5	8.0	7.0	7.0
最大値	33	25	25	33
48 週時				
n	0	14	153	167
平均値	—	7.5	6.1	6.2
標準偏差	—	6.35	6.20	6.21
最小値	—	1	0	0
中央値	—	4.5	4.0	4.0
最大値	—	21	30	30
52 週時				
n	0	14	156	170
平均値	—	8.7	7.0	7.1
標準偏差	—	9.42	6.67	6.92
最小値	—	0	0	0
中央値	—	5.0	5.0	5.0
最大値	—	32	33	33
52 週時（LOCF 法による補完後）				
n	12	18	180	210
平均値	8.3	8.7	7.3	7.5
標準偏差	7.32	8.53	6.62	6.82
最小値	0	0	0	0
中央値	7.0	5.5	5.5	6.0
最大値	24	32	33	33
52 週時（BOCF 法による補完後）				
n	12	18	180	210
平均値	11.2	8.2	7.2	7.5
標準偏差	9.57	8.39	6.52	6.92
最小値	1	0	0	0
中央値	8.5	5.0	5.0	5.0
最大値	33	32	33	33

表 2.7.3.7.1-6　SF-MPQ スコア（48 週時及び 52 週時）：日亜 CNeP P3 試験（LT 期）（有効性解析対象集団）（6/8）

	Modal dose			ミロガバリン群
	Low	Middle	High	全体
	N = 12	N = 18	N = 180	N = 210
感覚スコア（つづき）				
48 週時のベースラインからの変化量				
n	0	14	153	167
平均値	—	−4.4	−2.4	−2.6
標準偏差	—	7.37	5.31	5.51
最小値	—	−24	−17	−24
中央値	—	−1.0	−2.0	−2.0
最大値	—	2	22	22
52 週時のベースラインからの変化量				
n	0	14	156	170
平均値	—	−3.1	−1.6	−1.8
標準偏差	—	9.71	5.65	6.06
最小値	—	−22	−17	−22
中央値	—	−2.5	−1.0	−1.0
最大値	—	18	25	25
52 週時のベースラインからの変化量（LOCF 法による補完後）				
n	12	18	180	210
平均値	−2.8	−1.9	−1.4	−1.5
標準偏差	5.89	9.48	5.47	5.90
最小値	−13	−22	−17	−22
中央値	−2.0	−1.0	−1.5	−1.0
最大値	7	18	25	25
52 週時のベースラインからの変化量（BOCF 法による補完後）				
n	12	18	180	210
平均値	0.0	−2.4	−1.4	−1.4
標準偏差	0.00	8.60	5.29	5.50
最小値	0	−22	−17	−22
中央値	0.0	−0.5	−1.0	0.0
最大値	0	18	25	25

表 2.7.3.7.1-6　SF-MPQ スコア（48 週時及び 52 週時）：日亜 CNeP P3 試験（LT 期）（有効性解析対象集団）（7/8）

	Modal dose			ミロガバリン群
	Low	Middle	High	全体
	N = 12	N = 18	N = 180	N = 210
感情スコア				
ベースライン				
n	12	18	180	210
平均値	4.9	3.4	2.3	2.5
標準偏差	4.64	3.05	2.43	2.72
最小値	0	0	0	0
中央値	4.0	3.5	2.0	2.0
最大値	12	10	10	12
48 週時				
n	0	14	153	167
平均値	—	1.1	1.3	1.3
標準偏差	—	1.51	1.99	1.95
最小値	—	0	0	0
中央値	—	0.0	0.0	0.0
最大値	—	4	10	10
52 週時				
n	0	14	156	170
平均値	—	2.4	1.5	1.6
標準偏差	—	3.08	2.27	2.35
最小値	—	0	0	0
中央値	—	1.0	1.0	1.0
最大値	—	9	11	11
52 週時（LOCF 法による補完後）				
n	12	18	180	210
平均値	3.0	2.1	1.7	1.8
標準偏差	3.67	2.54	2.27	2.40
最小値	0	0	0	0
中央値	1.5	1.0	1.0	1.0
最大値	9	8	12	12
52 週時（BOCF 法による補完後）				
n	12	18	180	210
平均値	4.9	2.2	1.8	2.0
標準偏差	4.64	2.81	2.40	2.69
最小値	0	0	0	0
中央値	4.0	1.0	1.0	1.0
最大値	12	9	11	12

表 2.7.3.7.1-6　SF-MPQ スコア（48 週時及び 52 週時）：日亜 CNeP P3 試験（LT 期）（有効性解析対象集団）（8/8）

	Modal dose			ミロガバリン群全体
	Low	Middle	High	
	N = 12	N = 18	N = 180	N = 210
感情スコア（つづき）				
48 週時のベースラインからの変化量				
n	0	14	153	167
平均値	—	−2.9	−0.9	−1.0
標準偏差	—	3.03	2.14	2.28
最小値	—	−10	−10	−10
中央値	—	−2.0	0.0	0.0
最大値	—	0	8	8
52 週時のベースラインからの変化量				
n	0	14	156	170
平均値	—	−1.6	−0.6	−0.7
標準偏差	—	4.22	2.15	2.39
最小値	—	−10	−10	−10
中央値	—	−1.5	0.0	0.0
最大値	—	5	8	8
52 週時のベースラインからの変化量（LOCF 法による補完後）				
n	12	18	180	210
平均値	−1.9	−1.3	−0.6	−0.8
標準偏差	2.71	4.17	2.06	2.36
最小値	−8	−10	−10	−10
中央値	−1.5	−1.0	0.0	0.0
最大値	1	6	8	8
52 週時のベースラインからの変化量（BOCF 法による補完後）				
n	12	18	180	210
平均値	0.0	−1.3	−0.5	−0.5
標準偏差	0.00	3.75	2.01	2.16
最小値	0	−10	−10	−10
中央値	0.0	0.0	0.0	0.0
最大値	0	5	8	8

Source: 5.3.5.2-3 Table 14.2-1、Table 14.2-2、Table 14.2-3、Table 14.2-5

表 2.7.3.7.1-7　14 週時の週平均疼痛スコア（脊髄損傷の種類別）：日亜 CNeP P3 試験（DB 期）（mITT 解析対象集団）

	四肢麻痺		対麻痺		全体	
	プラセボ群	ミロガバリン群	プラセボ群	ミロガバリン群	プラセボ群	ミロガバリン群
	N＝101	N＝105	N＝48	N＝45	N＝149	N＝150
ベースライン						
n	101	105	48	45	149	150
平均値	6.16	6.05	5.92	6.02	6.09	6.04
標準誤差	0.131	0.134	0.169	0.173	1.270 [b]	1.309 [b]
14 週時（補完後）[a]						
n	101	105	48	45	149	150
最小二乗平均値	5.75	4.60	5.16	5.29	5.54	4.83
標準誤差	0.185	0.194	0.293	0.250	0.132	0.132
14 週時のベースラインからの変化量（補完後）[a]						
n	101	105	48	45	149	150
最小二乗平均値	−0.41	−1.44	−0.77	−0.73	−0.52	−1.23
標準誤差	0.136	0.181	0.218	0.241	0.132	0.132

a: 多重代入法により補完。
週平均疼痛スコアの欠測値は、missing not at random メカニズムの仮定の下、欠測パターンごとに異なるシフトパラメータを付与する pattern mixture model を適用した多重代入法に基づき補完した。シフトパラメータは、各中止理由（有害事象, 効果不十分, その他）で（1.0, 1.0, 0.5）と設定した。多重代入法による補完モデルでは、年齢（65 歳未満、65 歳以上）及び性別を共変量とした REGPMM 法を用いて欠測値を補完した。補完した 1000 個のデータセットに対し、投与群を固定効果、ベースライン週平均疼痛スコアを共変量とした ANCOVA を適用し、得られた結果を Rubin の方法により併合した。
b: 標準偏差
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.2-1、Table 14.2-25

表 2.7.3.7.1-8　原疾患別の VAS（48 週時及び 52 週時）：日亜 CNeP P3 試験（LT 期）（有効性解析対象集団）（1/2）

	原疾患	脊髄損傷 N＝106	脳卒中 N＝94	パーキンソン病 N＝10	全体 N＝210
VAS（mm）					
ベースライン					
n		106	94	10	210
平均値		52.3	71.0	67.5	61.4
標準偏差		20.78	15.05	18.19	20.42
最小値		4	43	49	4
中央値		54.0	71.0	62.5	63.0
最大値		91	100	99	100
48 週時					
n		86	77	4	167
平均値		44.1	47.4	28.0	45.2
標準偏差		23.93	27.29	31.75	25.74
最小値		3	0	2	0
中央値		45.0	48.0	18.0	47.0
最大値		96	100	74	100
52 週時					
n		87	79	4	170
平均値		48.8	51.7	30.3	49.7
標準偏差		23.24	27.79	35.65	25.79
最小値		3	0	2	0
中央値		51.0	55.0	20.5	53.0
最大値		97	100	78	100
52 週時（LOCF 法による補完後）					
n		106	94	10	210
平均値		50.0	54.0	50.4	51.8
標準偏差		23.92	27.50	32.14	25.93
最小値		3	1	2	1
中央値		52.5	59.5	53.5	55.0
最大値		96	100	94	100
52 週時（BOCF 法による補完後）					
n		106	94	10	210
平均値		51.0	55.5	49.9	53.0
標準偏差		22.80	27.38	28.03	25.18
最小値		3	0	2	0
中央値		54.0	62.5	57.5	56.5
最大値		97	100	83	100

表 2.7.3.7.1-8　原疾患別の VAS（48 週時及び 52 週時）：日亜 CNeP P3 試験（LT 期）（有効性解析対象集団）（2/2）

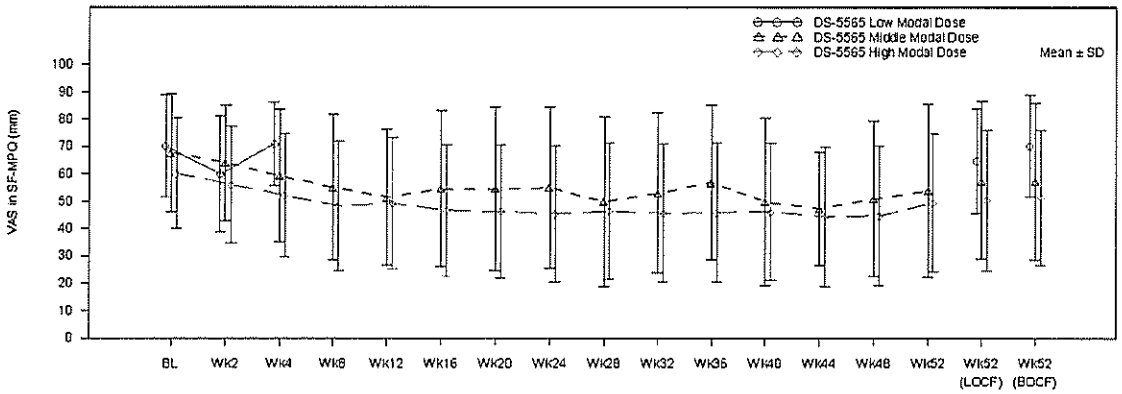
原疾患	脊髄損傷 N = 106	脳卒中 N = 94	パーキンソン病 N = 10	全体 N = 210
VAS（mm）（つづき）				
48 週時のベースラインからの変化量				
n	86	77	4	167
平均値	−6.2	−22.5	−46.3	−14.7
標準偏差	20.75	26.45	34.63	25.54
最小値	−63	−92	−97	−97
中央値	−4.5	−16.0	−34.0	−10.0
最大値	54	47	−20	54
52 週時のベースラインからの変化量				
n	87	79	4	170
平均値	−1.6	−18.4	−44.0	−10.4
標準偏差	21.10	26.05	37.69	25.72
最小値	−64	−90	−95	−95
中央値	−1.0	−14.0	−33.0	−5.0
最大値	62	47	−15	62
52 週時のベースラインからの変化量（LOCF 法による補完後）				
n	106	94	10	210
平均値	−2.3	−17.0	−17.1	−9.6
標準偏差	21.13	24.99	35.32	24.70
最小値	−64	−92	−95	−95
中央値	−1.5	−14.0	−9.0	−5.5
最大値	62	47	34	62
52 週時のベースラインからの変化量（BOCF 法による補完後）				
n	106	94	10	210
平均値	−1.3	−15.5	−17.6	−8.4
標準偏差	19.10	24.80	31.46	23.49
最小値	−64	−90	−95	−95
中央値	0.0	−8.0	0.0	−1.0
最大値	62	47	0	62

Source: 5.3.5.2-3 Table 14.2-4、Table 14.2-7

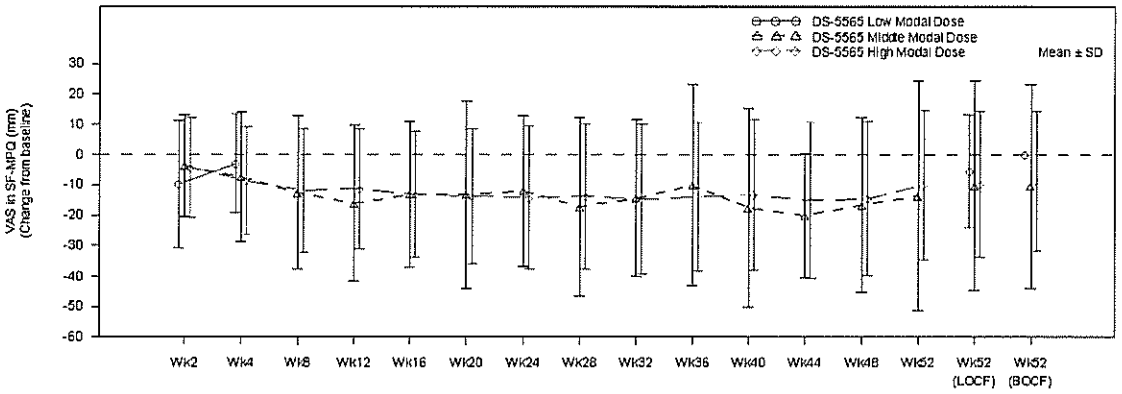
7.2 付図

図 2.7.3.7.2-1 Modal Dose 別の VAS の推移: 日亜 CNeP P3 試験（LT 期）
（有効性解析対象集団）

VAS



変化量



Source: 5.3.5.2-3 Figure 14.2-2、Figure 14.2-4

目次

1. 医薬品への曝露 5
1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 5
1.1.1 安全性評価に用いた臨床試験の概要 5
1.1.2 有害事象の定義及び収集方法 7
1.1.3 有害事象評価項目の判定基準 7
1.1.4 注目すべき有害事象及びその他の検討を要する有害事象の評価 8
1.1.5 臨床検査、バイタルサイン、及びその他の安全性評価項目 9
1.1.6 統計解析 10
1.1.6.1 安全性解析対象集団の定義 10
1.1.6.2 データの取り扱い及び提示方法 10
1.2 全般的な曝露状況 10
1.2.1 安全性解析対象集団の内訳 10
1.2.2 曝露状況 12
1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 14
2. 有害事象 19
2.1 有害事象の解析 19
2.1.1 比較的よくみられる有害事象 19
2.1.1.1 有害事象 19
2.1.1.2 重症度別の有害事象 24
2.1.1.3 副作用 24
2.1.1.4 比較的よくみられる有害事象のその他の評価 26
2.1.2 死亡 26
2.1.3 重篤な有害事象 27
2.1.4 治験薬の投与中止に至った有害事象 30
2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析 32
2.1.5.1 中枢神経系の有害事象 33
2.1.5.2 体重増加に関連する有害事象 41
2.1.5.3 浮腫に関連する有害事象 44
2.1.5.4 肝機能障害に関連する有害事象 46
2.1.5.5 自殺に関連する有害事象 50
2.1.5.6 心血管系の有害事象 54
2.1.5.7 視覚障害に関連する有害事象 57
2.1.5.8 耐糖能異常に関連する有害事象 59
2.2 個別有害事象の文章による説明 61
3. 臨床検査値の評価 61

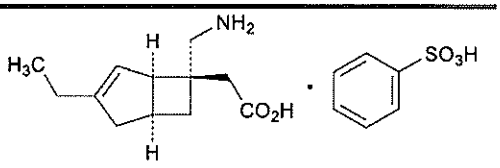
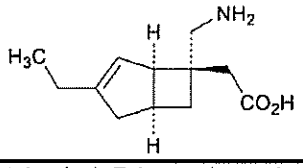
4. バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 61
5. 特別な患者集団及び状況下における安全性 62
5.1 内因性要因 62
5.1.1 年齢 62
5.1.2 性別 63
5.1.3 体重 64
5.1.4 腎機能 64
5.1.5 原疾患 65
5.2 外因性要因 75
5.2.1 試験実施国 75
5.3 薬物相互作用 76
5.4 妊娠及び授乳時の使用 76
5.5 過量投与 76
5.6 薬物乱用 76
5.7 離脱症状及び反跳現象 78
5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 81
6. 市販後データ 86
6.1 曝露状況 86
6.2 副作用の発現状況 86
6.3 死亡に至った副作用の発現状況 87
6.4 重篤な副作用の発現状況 87
6.5 全般的な安全性評価 87

略語一覧

略語	略していない表現（英）	略していない表現（日）
ALP	alkaline phosphatase	アルカリフォスファターゼ
ALT	L-alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	L-aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BMI	body mass index	体格指数
CLcr	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CNeP	central neuropathic pain	中枢性神経障害性疼痛
CNePPD	central neuropathic pain in Parkinson's disease	パーキンソン病による中枢性神経障害性疼痛
CNePSCI	central neuropathic pain after spinal cord injury	脊髄損傷後神経痛
CPSP	central post stroke pain	脳卒中後疼痛
C-SSRS	Columbia-Suicide Severity Rating Scale	コロンビア自殺評価スケール
DB 期	－	二重盲検期
DPNP	pain associated with diabetic peripheral neuropathy	糖尿病性末梢神経障害性疼痛
eDISH	evaluation of drug-induced serious hepatotoxicity	重篤な薬剤性肝毒性評価
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale	病院における不安と抑うつに関する質問票
HbA1c	hemoglobin A_{1c}	ヘモグロビン A_{1c}
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
LOCF	last observation carried forward	－
LT 期	－	非盲検長期
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MRI	magnetic resonance imaging	核磁気共鳴画像法
PHN	post-herpetic neuralgia	帯状疱疹後神経痛
PNeP	peripheral neuropathic pain	末梢性神経障害性疼痛
SMQ	standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
ULN	upper limit of normal	基準値上限

－：該当する表記なし

化合物一覧

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

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

1. 医薬品への曝露

1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

1.1.1 安全性評価に用いた臨床試験の概要

本申請の安全性評価には、中枢性神経障害性疼痛（central neuropathic pain: CNeP）患者を対象として日本を含むアジア地域で実施した第 III 相試験である日亜 CNeP P3 試験（治験実施計画書番号 DS5565-A-J314）の成績を用いた。日亜 CNeP P3 試験の要約を表 2.7.4.1-1 に示す。安全性の主たる評価には、日亜 CNeP P3 試験の二重盲検期（DB 期、以下同じ）の結果を、DB 期で対象としなかった原因疾患を有する CNeP 患者も含めた安全性及び長期投与時の安全性の評価には、日亜 CNeP P3 試験の非盲検長期（LT 期、以下同じ）の結果を用いた。

日亜 CNeP P3 試験（DB 期）は、プラセボを対照とした国際共同、多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験であり、CNeP の代表的な疾患である脊髄損傷後神経痛（central neuropathic pain after spinal cord injury: CNePSCI）の患者を組み入れた。治験薬投与期間は 14 週間（漸増期 2 週間及び維持用量期 12 週間）であり、表 2.7.4.1-1 に示す用法・用量でミロガバリン又は対応するプラセボ 1 錠を 1 日 2 回、朝及び就寝前に経口投与した。

日亜 CNeP P3 試験（LT 期）は、国際共同、多施設共同、非盲検、非対照長期投与試験であり、日亜 CNeP P3 試験（DB 期）を完了した被験者（CNePSCI 患者）に加えて、脳卒中後疼痛（central post stroke pain: CPSP）患者及びパーキンソン病による中枢性神経障害性疼痛（central neuropathic pain in Parkinson's disease: CNePPD）患者を新規に組み入れた。治験薬投与期間は 52 週間（漸増期 4 週間、維持用量期 47 週間、及び漸減期 1 週間）であり、表 2.7.4.1-1 に示す用法・用量でミロガバリン 1 錠を 1 日 2 回、朝及び就寝前（漸減期には 1 錠を 1 日 1 回、就寝前）に経口投与した。

なお、日本人におけるミロガバリンの安全性は、試験実施国が「日本」である被験者を日本人とみなして評価した。

表 2.7.4.1-1　臨床的安全性試験の要約

治験実施計画書番号 試験略名 添付資料番号（資料区分）	DS5565-A-J314 日亜 CNeP P3 試験（DB 期） 5.3.5.1-1（評価）	DS5565-A-J314 日亜 CNeP P3 試験（LT 期） 5.3.5.2-3（評価）
試験の目的	主要目的: CNePSCI 患者にミロガバリンを投与したときの週平均疼痛スコアのベースラインから 14 週時までの変化量をプラセボと比較する	CNePSCI 患者、CPSP 患者、及び CNePPD 患者にミロガバリンを長期（52 週間まで）投与した場合の安全性及び有効性を検討する
実施国	日本、韓国、及び台湾	日本、韓国、及び台湾
試験デザイン	国際共同、多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間比較、プラセボ対照	国際共同、多施設共同、非盲検、非対照
用法・用量／投与期間	投与期間は 14 週間とし、漸増期 2 週間及び維持用量期 12 週間とした。 ミロガバリン又は対応するプラセボ 1 錠を 1 日 2 回、朝及び就寝前に経口投与した。 ミロガバリン群でスクリーニング時に CLcr が 60 mL/min 以上である被験者には、1 週時にミロガバリンを 5 mg 1 日 2 回の投与から開始し、2 週時に 10 mg 1 日 2 回に増量し投与した。安全性に問題がなければ、3 週時以降はミロガバリン 15 mg 1 日 2 回に増量した。以降、被験者の来院ごとに、安全性に応じて 10 mg 1 日 2 回又は 15 mg 1 日 2 回に増減した。 ミロガバリン群でスクリーニング時に CLcr が 30 mL/min 以上 60 mL/min 未満である被験者には、CLcr が 60 mL/min 以上である被験者の半量のミロガバリンを投与した。 プラセボ群の被験者には、全投与期間にわたり、対応する用法・用量のプラセボを投与した。	投与期間は 52 週間とし、漸増期 4 週間、維持用量期 47 週間、及び漸減期 1 週間とした。 ミロガバリン 1 錠を 1 日 2 回、朝及び就寝前に経口投与した。なお、漸減期には、ミロガバリン 1 錠を 1 日 1 回、就寝前に経口投与した。 DB 期 10 週時（CNePSCI 患者）又は LT 期スクリーニング時（CPSP 患者又は CNePPD 患者）の CLcr が 60 mL/min 以上である被験者には、最初の 2 週間はミロガバリンを 5 mg 1 日 2 回の投与から開始し、次の 2 週間は 10 mg 1 日 2 回に増量し投与した。安全性に問題がなければ、5 週時以降はミロガバリン 15 mg 1 日 2 回に増量した。以降、被験者の来院ごとに、安全性に応じて 10 mg 1 日 2 回又は 15 mg 1 日 2 回に増減した。漸減期では、漸減直前の用法・用量が 10 mg 1 日 2 回の場合は 10 mg 1 日 1 回、15 mg 1 日 2 回の場合は 15 mg 1 日 1 回に変更した。 DB 期 10 週時（CNePSCI 患者）又は LT 期スクリーニング時（CPSP 患者又は CNePPD 患者）の CLcr が 30 mL/min 以上 60 mL/min 未満である被験者には、CLcr が 60 mL/min 以上である被験者の半量のミロガバリンを投与した。
対象被験者	CNePSCI 患者	CNePSCI 患者、CPSP 患者、又は CNePPD 患者
安全性評価項目	有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図、体重、問診・診察、C-SSRS、HADS、浮腫	
安全性解析対象集団被験者数	ミロガバリン群: 151 名 プラセボ群: 148 名	210 名

CLcr: creatinine clearance（クレアチニンクリアランス）、C-SSRS: Columbia-Suicide Severity Rating Scale（コロンビア自殺評価スケール）、HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale（病院における不安と抑うつに関する質問票）

1.1.2　有害事象の定義及び収集方法

日亜 CNeP P3 試験での有害事象は、治験薬投与開始後から治験薬投与終了後に規定された投与後観察時点までに起こるあらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候（臨床検査値、バイタルサイン、その他の検査での異常を含む）、症状、又は疾病のことと定義し、治験薬との因果関係の有無は問わなかった。治験薬投与前より発現していた症状や疾病は、有害事象としなかった。ただし、治験薬投与開始後に合併症が悪化した場合は有害事象として取り扱った。

治験責任医師又は治験分担医師が CNeP（DB 期では CNePSCI、LT 期では CNePSCI、CPSP、又は CNePPD）と関連する症状と判断した事象は、有効性の評価項目として検討されるため有害事象として取り扱わなかった。ただし、それらの事象と治験薬との因果関係が否定できない場合は、有害事象として取り扱った。

有害事象の収集期間は、重篤な有害事象では、被験者が同意文書に署名してから後観察期終了日まで（治験薬の最終投与後 7 日間［許容範囲: 5～14 日間］）、非重篤な有害事象では、治験薬投与開始時から後観察期終了日まで（治験薬の最終投与後 7 日間［許容範囲: 5～14 日間］）とした。ただし、治験責任医師又は治験分担医師による治験薬との因果関係判定が「関連あり」の重篤な有害事象については、後観察期間後の発現であっても収集することとした。なお、日亜 CNeP P3 試験（DB 期）に引き続き日亜 CNeP P3 試験（LT 期）に参加した CNePSCI 患者では、日亜 CNeP P3 試験（DB 期）で後観察期を設定しなかった。日亜 CNeP P3 試験（DB 期）からの移行後に発現又は悪化した有害事象は、日亜 CNeP P3 試験（LT 期）での有害事象として扱った。

有害事象を収集するにあたり、症状を特定した質問は行わなかった。

有害事象の読み替えには、ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities: MedDRA）（MedDRA/J）version 23.0 を用いた。

1.1.3　有害事象評価項目の判定基準

有害事象の重症度は、表 2.7.4.1-2 に示す基準に従って、治験責任医師又は治験分担医師が判定した。

表 2.7.4.1-2　有害事象の重症度判定基準

重症度区分	判定基準
軽度	徴候又は症状の自覚はあるものの、容易に耐えられる。すなわち、被験者の日常の機能を妨げない。
中等度	日常活動に支障がある。
重度	機能を顕著に損ない、仕事や日常活動ができなくなる。すなわち、被験者の日常の機能を大幅に妨げる。

有害事象と治験薬との因果関係は、表 2.7.4.1-3 に示す基準に従って、治験責任医師又は治験分担医師が判定した。因果関係判定が「関連あり」の有害事象を副作用とした。

表 2.7.4.1-3　有害事象の因果関係判定基準

因果関係区分	判定基準
関連あり	• 治験薬投与と有害事象発現の時間的経緯が合理的であり、被験者の臨床状態や他の要因（例: 試験の対象疾患、併存疾患、併用薬）から有害事象の発現を合理的に説明できない。 • 治験薬投与と有害事象発現の時間的経緯が合理的であり、試験で検討している薬剤又はその化学物質群に対する既知の反応であるか、既知の薬理作用で予測される。
関連なし	• 治験薬投与と有害事象発現の時間的経緯が合理的でないか、被験者の臨床状態や他の要因（例: 試験の対象疾患、併存疾患、併用薬）から有害事象の発現が合理的に説明できる。

有害事象の転帰は、表 2.7.4.1-4 に示す基準に従って、治験責任医師又は治験分担医師が判定した。

表 2.7.4.1-4　有害事象の転帰判定基準

転帰区分	判定基準
回復	被験者は有害事象から完全に回復し、作用の残存は認められない。
軽快	有害事象は改善したが、完全には消失していない。
未回復	有害事象自体がまだ存在し、確認できる。
回復したが後遺症あり	有害事象の残存作用が認められる。 後遺症又は残存作用がある。
死亡	死亡が有害事象の直接の転帰である場合
不明	–

1.1.4　注目すべき有害事象及びその他の検討を要する有害事象の評価

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

注目すべき有害事象、並びにその他の検討を要する有害事象のうち、中枢神経系、体重増加、浮腫、心血管系、視覚障害、及び耐糖能異常に関連する有害事象の結果は 2.7.4.2.1.5 に、乱用・依存性、離脱症状、及び転倒・外傷に関連する有害事象の結果はそれぞれ 2.7.4.5.6～2.7.4.5.8 に示した。

表 2.7.4.1-5　注目すべき有害事象及びその他の検討を要する有害事象の定義

分類	定義（MedDRA［MedDRA/J］用語）
注目すべき有害事象	
肝機能障害に関連する有害事象	高位グループ語「肝および肝胆道系障害」又は「肝胆道系検査」に含まれる事象、基本語「肝移植」に該当する事象、又は SMQ「薬剤に関連する肝障害－包括的検索（広域）」に含まれる事象
自殺に関連する有害事象	SMQ「自殺／自傷（広域）」に含まれる事象
その他の検討を要する有害事象	
中枢神経系有害事象	器官別大分類「神経系障害」又は「精神障害」に含まれる事象
傾眠に関連する有害事象	基本語「傾眠」、「疲労」、「昏迷」、「過眠症」、「鎮静」、「嗜眠」、「無感情」、「無力症」、「倦怠感」、「活動性低下」、「気力低下」、又は「不活発」に該当する事象
めまいに関連する有害事象	基本語「浮動性めまい」、「労作性めまい」、「体位性めまい」、「回転性めまい」、「迷路性回転性めまい」、又は「頭位性回転性めまい」に該当する事象
意識消失に関連する有害事象	高位語「意識障害 NEC」に含まれる事象から、基本語「傾眠」、「昏迷」、「嗜眠」、及び「鎮静」を除いた事象
体重増加に関連する有害事象	基本語「体重増加」、「異常体重増加」、「過体重」、「ボディ・マス・インデックス増加」、「肥満」、又は「ウエスト周囲径増加」に該当する事象
浮腫に関連する有害事象	高位語「浮腫 NEC」に含まれる事象
心血管系有害事象	器官別大分類「心臓障害」又は「血管障害」に含まれる事象、又は高位グループ語「心血管系検査（酵素検査を除く）」に含まれる事象
心不全・肺水腫に関連する有害事象	SMQ「心不全（狭域）」に含まれる事象
視覚障害に関連する有害事象	器官別大分類「眼障害」に含まれる事象、又は高位語「眼機能診断法」又は「眼球病理組織学的および画像検査」に含まれる事象
耐糖能異常に関連する有害事象	SMQ「高血糖／糖尿病の発症（狭域）」に含まれる事象
乱用・依存性に関連する有害事象	SMQ「薬物乱用および依存（広域）」に含まれる事象、及び基本語「多幸気分」、「気分変化」、「酩酊感」、「異常感」、「不相応な情動」、「軽躁」、又は「躁病」に該当する事象
離脱症状に関連する有害事象	SMQ「薬剤離脱（広域）」に含まれる事象
転倒・外傷に関連する有害事象	SMQ「事故および損傷（広域）」に含まれる事象

SMQ: standardised MedDRA queries（MedDRA 標準検索式）

1.1.5　臨床検査、バイタルサイン、及びその他の安全性評価項目

臨床検査として、血液学的検査、血液生化学検査、及び尿検査を実施した。バイタルサインの測定項目は脈拍数及び血圧とし、原則、仰臥位で測定した。12 誘導心電図検査を実施し、異常所見の有無を評価した。自殺に関連する有害事象の評価では、2.7.4.1.1.4 に示した MedDRA を用いた評価に加え、補足的な評価として、自殺行動及び自殺念慮を系統的に評価、追跡するためのツールである C-SSRS を用いた評価や、抑うつ又は不安の症状の有無を確認するための HADS を用いた評価も実施した。

身長及び体重の測定、問診・診察、浮腫の評価を実施した。浮腫の評価では、問診・診察及び圧痕の有無に基づき、浮腫の有無及び部位を評価した。

1.1.6　統計解析

1.1.6.1　安全性解析対象集団の定義

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

1.1.6.2　データの取り扱い及び提示方法

安全性解析では、脱落又は欠測値は補完しなかった。

有害事象の重症度別の集計では、同一被験者に同一有害事象が複数発現した場合は、重症度の重い方を優先した。

各安全性評価項目について、日亜 CNeP P3 試験（DB 期）では投与群別に集計した。日亜 CNeP P3 試験（LT 期）ではミロガバリン群全体での集計に加え、modal dose（最長の投与期間での投与量）別に集計した。投与期間が同じ投与量がある場合は、低い modal dose に該当するとし、また、投与中断の間はいずれの modal dose の投与期間にも含めないこととした。なお、各 modal dose の定義は、ベースラインの CLcr 別に表 2.7.4.1-6 のとおりとし、各 modal dose で CLcr 別の結果を併合して集計した。日亜 CNeP P3 試験（DB 期）の曝露状況についても同様の modal dose 別の集計を実施した。

表 2.7.4.1-6　Modal Dose の定義

ベースライン CLcr	Low modal dose	Middle modal dose	High modal dose
≥60 mL/min	5 mg 1 日 2 回	10 mg 1 日 2 回	15 mg 1 日 2 回
≥30 mL/min かつ<60 mL/min	2.5 mg 1 日 2 回	5 mg 1 日 2 回	7.5 mg 1 日 2 回

1.2　全般的な曝露状況

1.2.1　安全性解析対象集団の内訳

1)　日亜 CNeP P3 試験（DB 期）での安全性解析対象集団の内訳

日亜 CNeP P3 試験（DB 期）での被験者の内訳を表 2.7.4.1-7 に示す。

無作為化された被験者は 300 名であり、その内訳はミロガバリン群 150 名、プラセボ群 150 名であった。このうち、治験薬が投与されなかった 1 名を除いた 299 名が安全性解析対象集団に採用された。

安全性解析対象集団に採用された 299 名のうち、プラセボ群の 1 名で誤って Day 7～15 にミロガバリン（10 mg 1 日 2 回）が投与された。当該被験者は安全性解析対象集団の内訳でミロガバリン群に含められたため、安全性解析対象集団の内訳はミロガバリン群 151 名、プラセボ群 148 名となった。

安全性解析対象集団のうち、試験を完了した被験者は、ミロガバリン群 133 名（88.7%）、プラセボ群 136 名（90.7%）であった。

試験を中止した被験者は、ミロガバリン群 17 名（11.3%）、プラセボ群 14 名（9.3%）であり、投与群間で明らかな差はなかった。中止理由のうち、最も多く認められたものは、同

意撤回（ミロガバリン群 10 名、プラセボ群 8 名、以下同順）であり、次いで多かったのは有害事象（6 名、4 名）であった。同意撤回の理由は、有害事象が最も多く（8 名、4 名）、次いでその他（2 名、3 名）であった。効果不十分による中止は、プラセボ群で 1 名（0.7%）のみに認められた。

表 2.7.4.1-7　被験者の内訳: 日亜 CNeP P3 試験（DB 期）

無作為割付被験者数	プラセボ群 N = 150	ミロガバリン群 N = 150	全体 N = 300
安全性解析対象集団 [a]	148	151	299 (99.7)
完了被験者数	136 (90.7)	133 (88.7)	269 (89.7)
中止被験者数	14 (9.3)	17 (11.3)	31 (10.3)
中止理由の内訳			
有害事象	4 (2.7)	6 (4.0)	10 (3.3)
死亡	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)
効果不十分	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
追跡不能	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験実施計画書からの逸脱	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
妊娠	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験依頼者による試験の中止	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
同意撤回	8 (5.3)	10 (6.7)	18 (6.0)
有害事象	4 (2.7)	8 (5.3)	12 (4.0)
効果不十分	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
その他	3 (2.0)	2 (1.3)	5 (1.7)
その他	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

n (%)
%は無作為割付被験者数を分母として算出した。
a: 安全性解析対象集団に採用された 299 名のうち、プラセボ群の 1 名で誤って Day 7～15 にミロガバリン（10 mg 1 日 2 回）が投与された。当該被験者は安全性解析対象集団の内訳でミロガバリン群に含められたため、安全性解析対象集団の内訳はミロガバリン群 151 名、プラセボ群 148 名となった。
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.1-1、Table 14.1-4

2)　日亜 CNeP P3 試験（LT 期）での安全性解析対象集団の内訳

日亜 CNeP P3 試験（LT 期）での被験者の内訳を表 2.7.4.1-8 に示す。

組み入れられた被験者は 210 名であった。組み入れられた被験者全員が安全性解析対象集団に採用された。

試験を完了した被験者は、170 名（81.0%）であった。試験を中止した被験者は、40 名（19.0%）であった。中止理由のうち、多く認められたものは、有害事象（24 名）及び同意撤回（14 名）であった。同意撤回の理由は、効果不十分が 6 名、有害事象及びその他が各 4 名であった。

表 2.7.4.1-8　被験者の内訳: 日亜 CNeP P3 試験（LT 期）

	Modal dose			ミロガバリン群
登録被験者数	Low N = 12	Middle N = 18	High N = 180	全体 N = 210
安全性解析対象集団	12 (100.0)	18 (100.0)	180 (100.0)	210 (100.0)
完了被験者数	0 (0.0)	14 (77.8)	156 (86.7)	170 (81.0)
中止被験者数	12 (100.0)	4 (22.2)	24 (13.3)	40 (19.0)
中止理由の内訳				
有害事象	11 (91.7)	3 (16.7)	10 (5.6)	24 (11.4)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
効果不十分	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
追跡不能	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験実施計画書からの逸脱	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
妊娠	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験依頼者による試験の中止	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
同意撤回	1 (8.3)	1 (5.6)	12 (6.7)	14 (6.7)
有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (2.2)	4 (1.9)
効果不十分	0 (0.0)	1 (5.6)	5 (2.8)	6 (2.9)
その他	1 (8.3)	0 (0.0)	3 (1.7)	4 (1.9)
その他	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)

n (%)
%は登録被験者数を分母として算出した。
Source: 5.3.5.2-3 Table 14.1-1、Table 14.1-5

1.2.2　曝露状況

1)　日亜 CNeP P3 試験（DB 期）での曝露状況

日亜 CNeP P3 試験（DB 期）での曝露状況を表 2.7.4.1-9 に示す。

治験薬投与期間の中央値（範囲）は、ミロガバリン群 99.0（4～102）日、プラセボ群 99.0（8～110）日であり、投与群間で中央値は同じであった。治験薬を 14 週以上投与された被験者の割合は、ミロガバリン群 78.8%（119/151）、プラセボ群 81.1%（120/148）であった。

ミロガバリン群での modal dose（定義は表 2.7.4.1-6）は、low modal dose の被験者が 8 名、middle modal dose の被験者が 18 名、high modal dose の被験者が 125 名であり、試験期間を通して最高用量の 15 mg 又は 7.5 mg を投与された被験者が多かった。

表 2.7.4.1-9　曝露状況: 日亜 CNeP P3 試験（DB 期）（安全性解析対象集団）

	プラセボ群 N = 148	ミロガバリン群 N = 151
投与期間 (日)		
平均値 (標準偏差)	93.0 (20.59)	91.7 (22.10)
中央値	99.0	99.0
最小値, 最大値	8, 110	4, 102
投与期間 (週) (n [%])		
≥2	145 (98.0)	147 (97.4)
≥4	140 (94.6)	142 (94.0)
≥6	140 (94.6)	139 (92.1)
≥8	138 (93.2)	138 (91.4)
≥10	137 (92.6)	137 (90.7)
≥12	134 (90.5)	135 (89.4)
≥14	120 (81.1)	119 (78.8)
Modal dose (n [%])		
Low modal dose	—	8 (5.3)
Middle modal dose	—	18 (11.9)
High modal dose	—	125 (82.8)

%は安全性解析対象集団の被験者数を分母として算出した。
投与期間 (日) = 最終投与日 − 初回投与日 + 1
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.1-32、Table 14.1-33

2)　日亜 CNeP P3 試験（LT 期）での曝露状況

日亜 CNeP P3 試験（LT 期）での曝露状況を表 2.7.4.1-10 に示す。

治験薬投与期間の中央値（範囲）は、364.0（4～371）日であった。治験薬を 48 週以上投与された被験者の割合は 81.4%（171/210）であった。

5 週時に最高用量の 15 mg 又は 7.5 mg に増量された被験者の割合は 87.6%（184/210）であった。治療期 52 週を完了し、かつ維持用量期の最終用量が 15 mg 又は 7.5 mg の被験者の割合は 74.8%（157/210）であった。Modal dose は、low modal dose の被験者が 12 名、middle modal dose の被験者が 18 名、high modal dose の被験者が 180 名であり、試験期間を通して 15 mg 又は 7.5 mg を投与された被験者が多かった。

表 2.7.4.1-10　曝露状況: 日亜 CNeP P3 試験（LT 期）（安全性解析対象集団）

	Modal dose			ミロガバリン群
	Low N = 12	Middle N = 18	High N = 180	全体 N = 210
投与期間 (日)				
平均値 (標準偏差)	20.8 (12.25)	314.4 (106.61)	328.0 (95.61)	309.3 (117.67)
中央値	22.0	364.0	364.0	364.0
最小値, 最大値	4, 43	44, 371	44, 371	4, 371
投与期間 (週) (n [%] [a])				
≥2	7 (58.3)	18 (100.0)	180 (100.0)	205 (97.6)
≥4	5 (41.7)	18 (100.0)	180 (100.0)	203 (96.7)
≥8	0 (0.0)	17 (94.4)	178 (98.9)	195 (92.9)
≥12	0 (0.0)	17 (94.4)	165 (91.7)	182 (86.7)
≥16	0 (0.0)	16 (88.9)	161 (89.4)	177 (84.3)
≥20	0 (0.0)	16 (88.9)	159 (88.3)	175 (83.3)
≥24	0 (0.0)	15 (83.3)	158 (87.8)	173 (82.4)
≥28	0 (0.0)	15 (83.3)	158 (87.8)	173 (82.4)
≥32	0 (0.0)	15 (83.3)	158 (87.8)	173 (82.4)
≥36	0 (0.0)	15 (83.3)	157 (87.2)	172 (81.9)
≥40	0 (0.0)	15 (83.3)	157 (87.2)	172 (81.9)
≥44	0 (0.0)	14 (77.8)	157 (87.2)	171 (81.4)
≥48	0 (0.0)	14 (77.8)	157 (87.2)	171 (81.4)
≥52	0 (0.0)	13 (72.2)	119 (66.1)	132 (62.9)
5 週時に 10 mg 又は 5 mg から 15 mg 又は 7.5 mg に増量[b]された被験者[c]	2 (1.0)	10 (4.8)	172 (81.9)	184 (87.6)
治療期 52 週を完了し、かつ維持用量期の最終用量が 15 mg[d] 又は 7.5 mg[e] の被験者[c]	0 (0.0)	2 (1.0)	155 (73.8)	157 (74.8)

投与期間 (日) = 最終投与日 − 初回投与日 + 1
a: %は安全性解析対象集団（各 Modal dose 又はミロガバリン群全体）の被験者数を分母として算出した。
b: ベースライン CLcr が 60 mL/min 以上の被験者では 10 mg から 15 mg に増量、ベースライン CLcr が 30 mL/min 以上 60 mL/min 未満の被験者では 5 mg から 7.5 mg に増量
c: %は安全性解析対象集団（ミロガバリン群全体）の被験者数を分母として算出した。
d: ベースライン CLcr が 60 mL/min 以上の被験者
e: ベースライン CLcr が 30 mL/min 以上 60 mL/min 未満の被験者
Source: 5.3.5.2-3 Table 14.1-20、Table 14.1-21

1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

1)　日亜 CNeP P3 試験（DB 期）での被験者背景

日亜 CNeP P3 試験（DB 期）での被験者背景を表 2.7.4.1-11 に示す。主な被験者背景に投与群間の明らかな不均衡は認められなかった。

年齢の中央値（範囲）は 60.0（20～82）歳で、65 歳以上が 39.1%であった。男性の割合は 85.6%であった。平均体重は 65.80 kg、Cockcroft-Gault 式により算出したベースラインの CLcr の平均値は 108.6 mL/min であった。試験実施国は、日本が 242 名（80.9%）、韓国が 35 名（11.7%）、台湾が 22 名（7.4%）であった。CNePSCI の罹病期間の中央値（範囲）は 57.0（3～499）ヵ月であった。

なお、日亜 CNeP P3 試験（DB 期）では、ベースラインの CLcr が 30 mL/min 未満である被験者は対象から除外した。

表 2.7.4.1-11　被験者背景: 日亜 CNeP P3 試験（DB 期）（安全性解析対象集団）（1/2）

	プラセボ群 N = 148	ミロガバリン群 N = 151	全体 N = 299
年齢 (歳)			
中央値	62.0	59.0	60.0
最小値, 最大値	23, 82	20, 81	20, 82
年齢 (歳) (n [%])			
≥18, <65	88 (59.5)	94 (62.3)	182 (60.9)
≥65, <75	37 (25.0)	44 (29.1)	81 (27.1)
≥75	23 (15.5)	13 (8.6)	36 (12.0)
性別 (n [%])			
男性	124 (83.8)	132 (87.4)	256 (85.6)
女性	24 (16.2)	19 (12.6)	43 (14.4)
試験実施国 (n [%])			
日本	121 (81.8)	121 (80.1)	242 (80.9)
韓国	15 (10.1)	20 (13.2)	35 (11.7)
台湾	12 (8.1)	10 (6.6)	22 (7.4)
体重 (kg)			
平均値 (標準偏差)	65.86 (12.657)	65.74 (11.137)	65.80 (11.894)
BMI (kg/m^2)			
平均値 (標準偏差)	23.72 (3.694)	23.77 (3.763)	23.74 (3.723)
CLcr [a] (mL/min)			
平均値 (標準偏差)	104.7 (47.06)	112.5 (46.19)	108.6 (46.71)
CLcr [a] (mL/min) (n [%])			
≥30, <60	24 (16.2)	10 (6.6)	34 (11.4)
≥60, <90	36 (24.3)	43 (28.5)	79 (26.4)
≥90	88 (59.5)	98 (64.9)	186 (62.2)
アメリカ脊髄損傷協会機能障害尺度 (n [%])			
A	36 (24.3)	40 (26.5)	76 (25.4)
B	8 (5.4)	9 (6.0)	17 (5.7)
C	14 (9.5)	12 (7.9)	26 (8.7)
D	90 (60.8)	90 (59.6)	180 (60.2)
E	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
完全 (A)	36 (24.3)	40 (26.5)	76 (25.4)
不完全 (B、C、又は D)	112 (75.7)	111 (73.5)	223 (74.6)
脊髄損傷の原因 (n [%])			
転落	36 (24.3)	35 (23.2)	71 (23.7)
転倒	47 (31.8)	48 (31.8)	95 (31.8)
交通事故	49 (33.1)	49 (32.5)	98 (32.8)
スポーツによる事故	6 (4.1)	9 (6.0)	15 (5.0)
その他	10 (6.8)	10 (6.6)	20 (6.7)
脊髄損傷の種類 (n [%])			
四肢麻痺	100 (67.6)	106 (70.2)	206 (68.9)
対麻痺	48 (32.4)	45 (29.8)	93 (31.1)
脊髄損傷の罹病期間 (月)			
中央値	55.0	63.0	58.0
最小値, 最大値	6, 499	6, 543	6, 543
CNePSCI の罹病期間 (月)			
中央値	53.0	61.0	57.0
最小値, 最大値	3, 499	4, 494	3, 499
神経障害性疼痛部位 (n [%])			
受傷レベル	32 (21.6)	34 (22.5)	66 (22.1)
受傷レベルよりも下位	116 (78.4)	117 (77.5)	233 (77.9)

表 2.7.4.1-11　被験者背景: 日亜 CNeP P3 試験（DB 期）（安全性解析対象集団）（2/2）

	プラセボ群 N = 148	ミロガバリン群 N = 151	全体 N = 299
肝胆道疾患の既往 (n [%])			
あり	19 (12.8)	27 (17.9)	46 (15.4)
なし	129 (87.2)	124 (82.1)	253 (84.6)
精神疾患の既往 (n [%])			
あり	4 (2.7)	7 (4.6)	11 (3.7)
なし	144 (97.3)	144 (95.4)	288 (96.3)

BMI: body mass index（体格指数）
%は安全性解析対象集団の被験者数を分母として算出した。
a: Cockcroft-Gault 式により算出したベースライン値
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.1-6

2)　日亜 CNeP P3 試験（LT 期）での被験者背景

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

年齢の中央値（範囲）は 65.5（21～87）歳で、65 歳以上が 51.9%であった。男性の割合は 77.6%であった。平均体重は 64.87 kg、Cockcroft-Gault 式により算出したベースラインの CLcr の平均値は 91.7 mL/min であった。試験実施国は、日本が 200 名（95.2%）、韓国が 4 名（1.9%）、台湾が 6 名（2.9%）であった。原疾患は、脊髄損傷が 106 名（50.5%）、脳卒中が 94 名（44.8%）、パーキンソン病が 10 名（4.8%）であった。CNeP の罹病期間の中央値（範囲）は、原疾患が脊髄損傷の被験者で 44.5（4～444）ヵ月、脳卒中の被験者で 55.5（5～320）ヵ月、パーキンソン病の被験者で 33.0（3～82）ヵ月であった。

なお、日亜 CNeP P3 試験（LT 期）では、ベースラインの CLcr が 30 mL/min 未満である被験者は対象から除外した。

表 2.7.4.1-12　被験者背景: 日亜 CNeP P3 試験（LT 期）（安全性解析対象集団）

	Modal dose			ミロガバリン群
	Low	Middle	High	全体
	N = 12	N = 18	N = 180	N = 210
年齢 (歳)				
中央値	73.5	70.0	64.0	65.5
最小値, 最大値	44, 87	41, 81	21, 86	21, 87
年齢 (歳) (n [%])				
≥18, <65	4 (33.3)	5 (27.8)	92 (51.1)	101 (48.1)
≥65, <75	2 (16.7)	7 (38.9)	62 (34.4)	71 (33.8)
≥75	6 (50.0)	6 (33.3)	26 (14.4)	38 (18.1)
性別 (n [%])				
男性	5 (41.7)	13 (72.2)	145 (80.6)	163 (77.6)
女性	7 (58.3)	5 (27.8)	35 (19.4)	47 (22.4)
試験実施国 (n [%])				
日本	12 (100.0)	18 (100.0)	170 (94.4)	200 (95.2)
韓国	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (2.2)	4 (1.9)
台湾	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (3.3)	6 (2.9)
体重 (kg)				
平均値 (標準偏差)	56.51 (14.091)	63.42 (12.592)	65.57 (12.771)	64.87 (12.948)
BMI (kg/m^2)				
平均値 (標準偏差)	23.05 (3.626)	24.50 (3.454)	24.09 (3.834)	24.07 (3.786)
CLcr [a] (mL/min)				
平均値 (標準偏差)	78.1 (69.58)	95.8 (63.76)	92.2 (40.14)	91.7 (44.47)
CLcr [a] (mL/min) (n [%])				
≥30, <60	5 (41.7)	5 (27.8)	38 (21.1)	48 (22.9)
≥60, <90	5 (41.7)	6 (33.3)	64 (35.6)	75 (35.7)
≥90	2 (16.7)	7 (38.9)	78 (43.3)	87 (41.4)
原疾患 (n [%])				
脊髄損傷	2 (16.7)	8 (44.4)	96 (53.3)	106 (50.5)
脳卒中	8 (66.7)	8 (44.4)	78 (43.3)	94 (44.8)
パーキンソン病	2 (16.7)	2 (11.1)	6 (3.3)	10 (4.8)
肝胆道疾患の既往 (n [%])				
あり	1 (8.3)	5 (27.8)	30 (16.7)	36 (17.1)
なし	11 (91.7)	13 (72.2)	150 (83.3)	174 (82.9)
精神疾患の既往 (n [%])				
あり	4 (33.3)	1 (5.6)	6 (3.3)	11 (5.2)
なし	8 (66.7)	17 (94.4)	174 (96.7)	199 (94.8)

%は安全性解析対象集団の被験者数を分母として算出した。
a: Cockcroft-Gault 式により算出したベースライン値
Source: 5.3.5.2-3 Table 14.1-10

表 2.7.4.1-13　脊髄損傷後神経痛患者の被験者背景：日亜 CNeP P3 試験（LT 期）
（安全性解析対象集団）

	Modal dose			ミロガバリン群
	Low N = 2	Middle N = 8	High N = 96	全体 N = 106
脊髄損傷の原因 (n [%])				
転落	1 (50.0)	2 (25.0)	26 (27.1)	29 (27.4)
転倒	0 (0.0)	3 (37.5)	34 (35.4)	37 (34.9)
交通事故	0 (0.0)	3 (37.5)	29 (30.2)	32 (30.2)
スポーツによる事故	1 (50.0)	0 (0.0)	2 (2.1)	3 (2.8)
その他	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (5.2)	5 (4.7)
脊髄損傷の種類 (n [%])				
四肢麻痺	2 (100.0)	7 (87.5)	62 (64.6)	71 (67.0)
対麻痺	0 (0.0)	1 (12.5)	34 (35.4)	35 (33.0)
脊髄損傷の罹病期間 (月)				
中央値	54.0	154.5	43.0	46.0
最小値, 最大値	6, 102	8, 477	6, 543	6, 543
CNeP の罹病期間 (月)				
中央値	52.5	124.0	42.0	44.5
最小値, 最大値	6, 99	8, 335	4, 444	4, 444
神経障害性疼痛部位 (n [%])				
受傷レベル	0 (0.0)	0 (0.0)	22 (22.9)	22 (20.8)
受傷レベルよりも下位	2 (100.0)	8 (100.0)	74 (77.1)	84 (79.2)

%は安全性解析対象集団の被験者数を分母として算出した。
Source: 5.3.5.2-3 Table 14.1-11

表 2.7.4.1-14　脳卒中後疼痛患者の被験者背景：日亜 CNeP P3 試験（LT 期）
（安全性解析対象集団）

	Modal dose			ミロガバリン群
	Low N = 8	Middle N = 8	High N = 78	全体 N = 94
脳卒中の罹病期間 (月)				
中央値	40.5	90.0	59.0	59.0
最小値, 最大値	20, 205	25, 287	6, 320	6, 320
CNeP の罹病期間 (月)				
中央値	39.5	79.5	55.5	55.5
最小値, 最大値	20, 205	10, 286	5, 320	5, 320
脳卒中の原因 (n [%])				
出血	5 (62.5)	4 (50.0)	39 (50.0)	48 (51.1)
梗塞	3 (37.5)	4 (50.0)	39 (50.0)	46 (48.9)
麻痺の有無 (n [%])				
あり	5 (62.5)	3 (37.5)	44 (56.4)	52 (55.3)
なし	3 (37.5)	5 (62.5)	34 (43.6)	42 (44.7)
脳卒中の部位 (n [%])				
大脳基底核	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.1)
視床	2 (25.0)	7 (87.5)	34 (43.6)	43 (45.7)
被殻	1 (12.5)	0 (0.0)	19 (24.4)	20 (21.3)
脳幹	3 (37.5)	0 (0.0)	13 (16.7)	16 (17.0)
その他	2 (25.0)	1 (12.5)	11 (14.1)	14 (14.9)

%は安全性解析対象集団の被験者数を分母として算出した。
Source: 5.3.5.2-3 Table 14.1-12

表 2.7.4.1-15　パーキンソン病による中枢性神経障害性疼痛患者の被験者背景:
日亜 CNeP P3 試験（LT 期）（安全性解析対象集団）

	Modal dose			ミロガバリン群
	Low N = 2	Middle N = 2	High N = 6	全体 N = 10
パーキンソン病の罹病期間 (月)				
中央値	124.5	92.0	84.0	88.5
最小値, 最大値	90, 159	87, 97	36, 103	36, 159
CNeP の罹病期間 (月)				
中央値	5.0	40.5	45.0	33.0
最小値, 最大値	4, 6	3, 78	18, 82	3, 82
ウェアリング・オフ現象の有無 (n [%])				
あり	1 (50.0)	0 (0.0)	4 (66.7)	5 (50.0)
なし	1 (50.0)	2 (100.0)	2 (33.3)	5 (50.0)
ドーパ誘発性ジスキネジアの有無 (n [%])				
あり	2 (100.0)	0 (0.0)	2 (33.3)	4 (40.0)
なし	0 (0.0)	2 (100.0)	4 (66.7)	6 (60.0)
ジストニアの有無 (n [%])				
あり	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (50.0)	3 (30.0)
なし	2 (100.0)	2 (100.0)	3 (50.0)	7 (70.0)

%は安全性解析対象集団の被験者数を分母として算出した。
Source: 5.3.5.2-3 Table 14.1-13

2.　有害事象

2.1　有害事象の解析

2.1.1　比較的よくみられる有害事象

2.1.1.1　有害事象

1)　日亜 CNeP P3 試験（DB 期）での有害事象

日亜 CNeP P3 試験（DB 期）で報告された有害事象のうち、いずれかの投与群で発現割合が 2%以上であった有害事象を表 2.7.4.2-1 に、日亜 CNeP P3 試験（DB 期）での有害事象発現割合を表 2.7.4.7-1 に示す。

有害事象発現割合はミロガバリン群 78.1%（118/151）、プラセボ群 55.4%（82/148）であり、プラセボ群と比較してミロガバリン群で高かった。

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

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

表 2.7.4.2-1　有害事象発現割合（いずれかの投与群で発現割合が 2%以上）：
日亜 CNeP P3 試験（DB 期）（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 N = 148	ミロガバリン群 N = 151
有害事象発現被験者	82 (55.4)	118 (78.1)
感染症および寄生虫症	27 (18.2)	28 (18.5)
上咽頭炎	8 (5.4)	12 (7.9)
尿路感染	5 (3.4)	5 (3.3)
上気道感染	3 (2.0)	4 (2.6)
膀胱炎	1 (0.7)	3 (2.0)
精神障害	6 (4.1)	7 (4.6)
自殺念慮	3 (2.0)	2 (1.3)
神経系障害	23 (15.5)	57 (37.7)
傾眠	8 (5.4)	45 (29.8)
浮動性めまい	5 (3.4)	13 (8.6)
頭痛	5 (3.4)	3 (2.0)
血管障害	5 (3.4)	5 (3.3)
高血圧	3 (2.0)	1 (0.7)
胃腸障害	16 (10.8)	30 (19.9)
便秘	2 (1.4)	9 (6.0)
悪心	3 (2.0)	5 (3.3)
下痢	3 (2.0)	4 (2.6)
口内乾燥	0 (0.0)	3 (2.0)
皮膚および皮下組織障害	12 (8.1)	11 (7.3)
褥瘡性潰瘍	4 (2.7)	5 (3.3)
筋骨格系および結合組織障害	10 (6.8)	15 (9.9)
背部痛	3 (2.0)	3 (2.0)
筋骨格痛	3 (2.0)	2 (1.3)
関節痛	0 (0.0)	4 (2.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (4.1)	28 (18.5)
末梢性浮腫	2 (1.4)	9 (6.0)
発熱	3 (2.0)	3 (2.0)
浮腫	0 (0.0)	5 (3.3)
倦怠感	0 (0.0)	3 (2.0)
臨床検査	5 (3.4)	19 (12.6)
体重増加	1 (0.7)	11 (7.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.7)	5 (3.3)
傷害、中毒および処置合併症	14 (9.5)	16 (10.6)
転倒	2 (1.4)	5 (3.3)
挫傷	3 (2.0)	3 (2.0)

n (%)
%は安全性解析対象集団の被験者数を分母として算出した。
同一被験者に同一器官別大分類／基本語の有害事象が複数発現した場合は、当該被験者は当該器官別大分類／基本語に 1 回のみ計上した。
MedDRA/J version 23.0
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.3.1-11

日亜 CNeP P3 試験（DB 期）では、ミロガバリンの投与開始初期の安全性に配慮し、維持用量期の前に 2 週間の漸増期を設定した（表 2.7.4.1-1）。日亜 CNeP P3 試験（DB 期）での、漸増期を含む治験薬投与開始初期の発現時期別（Day 1～8、9～15、16～22）の有害事象発現割合の要約を表 2.7.4.2-2 に示す。

ミロガバリン群の有害事象発現割合は Day 1～8 で最も高く、その後低下した。

ミロガバリン群で投与開始初期に比較的よくみられた有害事象は傾眠及び浮動性めまいであり、これらの事象はいずれも軽度又は中等度であった。

表 2.7.4.2-2　治験薬投与開始初期の有害事象発現割合の要約:
日亜 CNeP P3 試験（DB 期）（安全性解析対象集団）

	プラセボ群 N = 148			ミロガバリン群 N = 151		
発現時期（Day）	1～8	9～15	16～22	1～8	9～15	16～22
すべての有害事象	16 (10.8)	21 (14.2)	5 (3.4)	42 (27.8)	35 (23.2)	24 (15.9)
死亡に至った有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な有害事象	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験薬の投与中止に至った有害事象	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	2 (1.3)	2 (1.3)	3 (2.0)
有害事象の内訳（基本語）[a]						
傾眠	4 (2.7)	2 (1.4)	0 (0.0)	19 (12.6)	18 (11.9)	5 (3.3)
浮動性めまい	1 (0.7)	1 (0.7)	0 (0.0)	5 (3.3)	2 (1.3)	3 (2.0)
便秘	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (3.3)	1 (0.7)	0 (0.0)
末梢性浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.0)

n (%)
%は安全性解析対象集団の被験者数を分母とし、当該期間で 1 つ以上の有害事象を発現した被験者の割合として算出した。
同一被験者に当該期間に同一基本語の有害事象が複数発現した場合は、当該被験者は当該基本語に 1 回のみ計上した。
MedDRA/J version 23.0
a: いずれかの投与群、かついずれかの集計期間で発現割合が 2%以上の有害事象
Source: 5.3.5.1-2 Table 14.3.1-1、Table 14.3.1-2

2)　日亜 CNeP P3 試験（LT 期）での有害事象

日亜 CNeP P3 試験（LT 期）で報告された有害事象のうち、ミロガバリン群全体で発現割合が 2%以上であった有害事象を表 2.7.4.2-3 に、日亜 CNeP P3 試験（LT 期）での有害事象発現割合を表 2.7.4.7-2 に示す。

有害事象発現割合はミロガバリン群全体で 84.8%（178/210）であった。

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

表 2.7.4.2-3　有害事象発現割合（ミロガバリン群全体で発現割合が 2%以上）：
日亜 CNeP P3 試験（LT 期）（安全性解析対象集団）（1/2）

器官別大分類 基本語	Modal dose Low N = 12	 Middle N = 18	 High N = 180	ミロガバリン群 全体 N = 210
有害事象発現被験者	9 (75.0)	18 (100.0)	151 (83.9)	178 (84.8)
感染症および寄生虫症	0 (0.0)	5 (27.8)	64 (35.6)	69 (32.9)
上咽頭炎	0 (0.0)	2 (11.1)	21 (11.7)	23 (11.0)
尿路感染	0 (0.0)	0 (0.0)	12 (6.7)	12 (5.7)
膀胱炎	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (3.9)	7 (3.3)
歯周炎	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (3.3)	6 (2.9)
蜂巣炎	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (2.8)	5 (2.4)
腎盂腎炎	0 (0.0)	1 (5.6)	4 (2.2)	5 (2.4)
代謝および栄養障害	0 (0.0)	1 (5.6)	21 (11.7)	22 (10.5)
糖尿病	0 (0.0)	0 (0.0)	11 (6.1)	11 (5.2)
精神障害	1 (8.3)	2 (11.1)	11 (6.1)	14 (6.7)
不眠症	0 (0.0)	1 (5.6)	4 (2.2)	5 (2.4)
神経系障害	7 (58.3)	7 (38.9)	51 (28.3)	65 (31.0)
傾眠	3 (25.0)	6 (33.3)	26 (14.4)	35 (16.7)
浮動性めまい	3 (25.0)	2 (11.1)	11 (6.1)	16 (7.6)
頭痛	1 (8.3)	0 (0.0)	5 (2.8)	6 (2.9)
血管障害	0 (0.0)	1 (5.6)	8 (4.4)	9 (4.3)
高血圧	0 (0.0)	1 (5.6)	5 (2.8)	6 (2.9)
胃腸障害	2 (16.7)	5 (27.8)	48 (26.7)	55 (26.2)
便秘	0 (0.0)	2 (11.1)	11 (6.1)	13 (6.2)
齲歯	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (4.4)	8 (3.8)
下痢	1 (8.3)	0 (0.0)	7 (3.9)	8 (3.8)
口内炎	0 (0.0)	2 (11.1)	4 (2.2)	6 (2.9)
上腹部痛	0 (0.0)	1 (5.6)	4 (2.2)	5 (2.4)
悪心	1 (8.3)	0 (0.0)	4 (2.2)	5 (2.4)
皮膚および皮下組織障害	1 (8.3)	5 (27.8)	30 (16.7)	36 (17.1)
褥瘡性潰瘍	0 (0.0)	2 (11.1)	5 (2.8)	7 (3.3)
接触皮膚炎	0 (0.0)	1 (5.6)	5 (2.8)	6 (2.9)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	7 (38.9)	37 (20.6)	44 (21.0)
背部痛	0 (0.0)	1 (5.6)	10 (5.6)	11 (5.2)
関節痛	0 (0.0)	3 (16.7)	5 (2.8)	8 (3.8)
筋骨格痛	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (4.4)	8 (3.8)
筋痙縮	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (2.8)	5 (2.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (25.0)	12 (66.7)	54 (30.0)	69 (32.9)
末梢性浮腫	1 (8.3)	4 (22.2)	21 (11.7)	26 (12.4)
浮腫	0 (0.0)	7 (38.9)	17 (9.4)	24 (11.4)
発熱	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (5.0)	9 (4.3)
倦怠感	1 (8.3)	2 (11.1)	4 (2.2)	7 (3.3)
臨床検査	1 (8.3)	4 (22.2)	29 (16.1)	34 (16.2)
体重増加	0 (0.0)	3 (16.7)	12 (6.7)	15 (7.1)
Ｃ－反応性蛋白増加	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (4.4)	8 (3.8)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (8.3)	0 (0.0)	5 (2.8)	6 (2.9)

表 2.7.4.2-3　有害事象発現割合（ミロガバリン群全体で発現割合が 2%以上）：
日亜 CNeP P3 試験（LT 期）（安全性解析対象集団）（2/2）

器官別大分類 基本語	Modal dose Low N = 12	 Middle N = 18	 High N = 180	ミロガバリン群 全体 N = 210
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0)	5 (27.8)	51 (28.3)	56 (26.7)
挫傷	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (5.0)	9 (4.3)
転倒	0 (0.0)	1 (5.6)	8 (4.4)	9 (4.3)
熱傷	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (4.4)	8 (3.8)

n (%)
%は安全性解析対象集団の被験者数を分母として算出した。
同一被験者に同一器官別大分類／基本語の有害事象が複数発現した場合は、当該被験者は当該器官別大分類／基本語に 1 回のみ計上した。
MedDRA/J version 23.0
Source: 5.3.5.2-3 Table 14.3.1-5

日亜 CNeP P3 試験（LT 期）での期間別の有害事象発現割合の要約を表 2.7.4.2-4 に示す。

ミロガバリン群全体での有害事象発現割合は 3 ヵ月未満で最も高く、その後低下した。

長期投与により顕著に発現割合が高まる事象、新たに発現（ミロガバリン群全体で発現割合が 2%以上）が認められる事象はなかった。

表 2.7.4.2-4　期間別の有害事象発現割合の要約: 日亜 CNeP P3 試験（LT 期）
（安全性解析対象集団）

	ミロガバリン群全体 N = 210				
発現時期（月）	<3	≥3, <6	≥6, <9	≥9, <12	≥12
すべての有害事象	142 (67.6)	90 (42.9)	78 (37.1)	78 (37.1)	18 (8.6)
死亡に至った有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な有害事象	10 (4.8)	10 (4.8)	8 (3.8)	5 (2.4)	0 (0.0)
治験薬の投与中止に至った有害事象	20 (9.5)	2 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)
有害事象の内訳（基本語）[a]					
傾眠	30 (14.3)	3 (1.4)	2 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
浮腫	15 (7.1)	6 (2.9)	5 (2.4)	8 (3.8)	0 (0.0)
末梢性浮腫	17 (8.1)	6 (2.9)	5 (2.4)	3 (1.4)	0 (0.0)
上咽頭炎	13 (6.2)	7 (3.3)	6 (2.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
尿路感染	7 (3.3)	8 (3.8)	4 (1.9)	1 (0.5)	1 (0.5)
浮動性めまい	14 (6.7)	0 (0.0)	2 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
体重増加	3 (1.4)	3 (1.4)	6 (2.9)	3 (1.4)	0 (0.0)
便秘	5 (2.4)	5 (2.4)	3 (1.4)	1 (0.5)	0 (0.0)
糖尿病	2 (1.0)	7 (3.3)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)
挫傷	2 (1.0)	2 (1.0)	0 (0.0)	5 (2.4)	1 (0.5)
転倒	3 (1.4)	1 (0.5)	0 (0.0)	5 (2.4)	0 (0.0)
齲歯	2 (1.0)	2 (1.0)	5 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
口内炎	2 (1.0)	1 (0.5)	5 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	6 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

n (%)
%は安全性解析対象集団の被験者数を分母とし、当該期間で 1 つ以上の有害事象を発現した被験者の割合として算出した。
同一被験者に当該期間に同一基本語の有害事象が複数発現した場合は、当該被験者は当該基本語に 1 回のみ計上した。
MedDRA/J version 23.0
a: ミロガバリン群全体、かついずれかの集計期間で発現割合が 2%以上の有害事象
Source: 5.3.5.2-4 Table 14.3.1-1、Table 14.3.1-2

2.1.1.2　重症度別の有害事象

1)　日亜 CNeP P3 試験（DB 期）での重症度別の有害事象

日亜 CNeP P3 試験（DB 期）での重症度別の有害事象発現割合を表 2.7.4.7-3 に示す。

ミロガバリン群で認められた有害事象の多くは軽度又は中等度であった。重度の有害事象発現割合はミロガバリン群 4.0%（6/151）、プラセボ群 0.7%（1/148）であった。

ミロガバリン群で認められた重度の有害事象の内訳は、蜂巣炎、虫垂炎、意識変容状態、心臓死、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、交通事故、及び頚椎部脊髄損傷が各 1 名（うち、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加は同一被験者、交通事故及び頚椎部脊髄損傷は同一被験者）であり、いずれも副作用とは判定されなかった。

プラセボ群の 1 名に認められた重度の有害事象はがま腫であり、副作用とは判定されなかった。

ミロガバリン群で明らかに発現割合が高い重度の有害事象はなかった。

2)　日亜 CNeP P3 試験（LT 期）での重症度別の有害事象

日亜 CNeP P3 試験（LT 期）での重症度別の有害事象発現割合を表 2.7.4.7-4 に示す。

ミロガバリン群全体で認められた有害事象の多くは軽度又は中等度であった。重度の有害事象発現割合はミロガバリン群全体で 6.2%（13/210）であった。

ミロガバリン群全体で認められた重度の有害事象の内訳は、脳出血が 2 名、並びに腎盂腎炎、肺炎、インフルエンザ性肺炎、穿刺部位感染、ブドウ球菌性菌血症、高血糖性高浸透圧性非ケトン性症候群、高トリグリセリド血症、高カリウム血症、脳梗塞、意識変容状態、胃潰瘍、急性胆嚢炎、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、脊椎圧迫骨折、及び大腿骨骨折が各 1 名（うち、肺炎及びブドウ球菌性菌血症は同一被験者、穿刺部位感染、意識変容状態、及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加は同一被験者、高血糖性高浸透圧性非ケトン性症候群及び高トリグリセリド血症は同一被験者）であり、このうち、高血糖性高浸透圧性非ケトン性症候群及び高トリグリセリド血症（同一被験者）は副作用と判定された。

日亜 CNeP P3 試験（DB 期）のミロガバリン群での結果と比較して、重度の有害事象の発現割合や内容に、長期投与による明らかな影響は認められなかった。

2.1.1.3　副作用

1)　日亜 CNeP P3 試験（DB 期）での副作用

日亜 CNeP P3 試験（DB 期）で報告された副作用のうち、いずれかの投与群で発現割合が 2%以上であった副作用を表 2.7.4.2-5 に、日亜 CNeP P3 試験（DB 期）での副作用発現割合を表 2.7.4.7-5 に示す。

副作用発現割合はミロガバリン群 41.1%（62/151）、プラセボ群 12.8%（19/148）であり、プラセボ群と比較してミロガバリン群で高かった。ミロガバリン群で認められた副作用はい

ずれも軽度又は中等度であった。

比較的よくみられた副作用（いずれかの投与群で発現割合が 2%以上）は、傾眠（ミロガバリン群 25.8%、プラセボ群 4.7%、以下同順）、浮動性めまい（6.6%、0.7%）、体重増加（4.6%、0.7%）、便秘（4.0%、0.7%）、末梢性浮腫（2.6%、0.0%）、悪心（2.0%、2.0%）、及び口内乾燥（2.0%、0.0%）であった。

ミロガバリン群で、プラセボ群と比較して発現割合が 2%以上高かった副作用は、傾眠（25.8% vs. 4.7%）、浮動性めまい（6.6% vs. 0.7%）、体重増加（4.6% vs. 0.7%）、便秘（4.0% vs. 0.7%）、末梢性浮腫（2.6% vs. 0.0%）、及び口内乾燥（2.0%、0.0%）であり、その多くは、中枢神経系の副作用、並びに体重増加及び浮腫に関連する副作用であった。

表 2.7.4.2-5　副作用発現割合（いずれかの投与群で発現割合が 2%以上）：日亜 CNeP P3 試験（DB 期）（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 N = 148	ミロガバリン群 N = 151
副作用発現被験者	19 (12.8)	62 (41.1)
神経系障害	10 (6.8)	47 (31.1)
傾眠	7 (4.7)	39 (25.8)
浮動性めまい	1 (0.7)	10 (6.6)
胃腸障害	6 (4.1)	12 (7.9)
便秘	1 (0.7)	6 (4.0)
悪心	3 (2.0)	3 (2.0)
口内乾燥	0 (0.0)	3 (2.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.7)	11 (7.3)
末梢性浮腫	0 (0.0)	4 (2.6)
臨床検査	3 (2.0)	10 (6.6)
体重増加	1 (0.7)	7 (4.6)

n (%)
%は安全性解析対象集団の被験者数を分母として算出した。
同一被験者に同一器官別大分類／基本語の副作用が複数発現した場合は、当該被験者は当該器官別大分類／基本語に 1 回のみ計上した。
MedDRA/J version 23.0
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.3.1-27

2)　日亜 CNeP P3 試験（LT 期）での副作用

日亜 CNeP P3 試験（LT 期）で報告された副作用のうち、ミロガバリン群全体で発現割合が 2%以上であった副作用を表 2.7.4.2-6 に、日亜 CNeP P3 試験（LT 期）での副作用発現割合を表 2.7.4.7-6 に示す。

副作用発現割合はミロガバリン群全体で 40.0%（84/210）であった。1 名（0.5%、同一被験者）に認められた重度の高血糖性高浸透圧性非ケトン性症候群及び高トリグリセリド血症を除き、認められた副作用は軽度又は中等度であった。

比較的よくみられた副作用（ミロガバリン群全体で発現割合が 2%以上）は、傾眠（15.2%）、末梢性浮腫（9.0%）、浮動性めまい（7.1%）、体重増加（5.2%）、及び浮腫（3.8%）であり、いずれも中枢神経系の副作用、並びに体重増加及び浮腫に関連する副作用であった。浮腫に関連する副作用の発現割合は、日亜 CNeP P3 試験（DB 期）のミロガバ

リン群での結果と比較して高かったが（末梢性浮腫: DB 期 2.6% vs. LT 期 9.0%、以下同順、浮腫: 0.7% vs. 3.8%）、その他に、比較的よくみられた副作用の発現割合や内容に、長期投与による明らかな影響は認められなかった。

表 2.7.4.2-6　副作用発現割合（ミロガバリン群全体で発現割合が 2%以上）：
日亜 CNeP P3 試験（LT 期）（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	Modal dose Low N = 12	 Middle N = 18	 High N = 180	ミロガバリン群 全体 N = 210
副作用発現被験者	8 (66.7)	17 (94.4)	59 (32.8)	84 (40.0)
神経系障害	6 (50.0)	7 (38.9)	32 (17.8)	45 (21.4)
傾眠	3 (25.0)	6 (33.3)	23 (12.8)	32 (15.2)
浮動性めまい	3 (25.0)	2 (11.1)	10 (5.6)	15 (7.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (25.0)	7 (38.9)	22 (12.2)	32 (15.2)
末梢性浮腫	1 (8.3)	3 (16.7)	15 (8.3)	19 (9.0)
浮腫	0 (0.0)	3 (16.7)	5 (2.8)	8 (3.8)
臨床検査	1 (8.3)	4 (22.2)	11 (6.1)	16 (7.6)
体重増加	0 (0.0)	3 (16.7)	8 (4.4)	11 (5.2)

n (%)
%は安全性解析対象集団の被験者数を分母として算出した。
同一被験者に同一器官別大分類／基本語の副作用が複数発現した場合は、当該被験者は当該器官別大分類／基本語に 1 回のみ計上した。
MedDRA/J version 23.0
Source: 5.3.5.2-3 Table 14.3.1-11

2.1.1.4　比較的よくみられる有害事象のその他の評価

日亜 CNeP P3 試験、並びに先に実施した臨床試験（糖尿病性末梢神経障害性疼痛［pain associated with diabetic peripheral neuropathy: DPNP］患者を対象として日本を含むアジア地域で実施した日亜 DPNP P2 試験［治験実施計画書番号 DS5565-A-J202］及び日亜 DPNP P3 試験［治験実施計画書番号 DS5565-A-J303］、並びに帯状疱疹後神経痛［post-herpetic neuralgia: PHN］患者を対象として日本を含むアジア地域で実施した日亜 PHN P3 試験［治験実施計画書番号 DS5565-A-J304］）を併合したときの副作用発現割合を 5.3.5.3-2 に示した。

2.1.2　死亡

1)　日亜 CNeP P3 試験（DB 期）での死亡

日亜 CNeP P3 試験（DB 期）での死亡に至った有害事象発現被験者の一覧を表 2.7.4.2-7 に示す。

死亡に至った有害事象は、ミロガバリン群の 1 名（0.7%）（心臓死）のみに認められた。

当該被験者には、胆管炎の既往歴、及び肥大型心筋症、高血圧、浮腫、不眠症、尿路感染等の合併症があった。Day 4（治験薬最終投与日）に倦怠感、血痰、38.5°C の発熱が認められ、Day 5 の朝、体温は 36°C 台まで改善したが、血圧は測定不能であった。妻の呼びかけに応えず、他院に救急搬送され、1 時間後に死亡した。救急車内で脈は確認されたものの、瞳孔の散大が認められた。死後に行われた MRI 検査で肺炎所見が認められたが、当該所見

は新型コロナウイルス感染症によるものではなく、死因でもないと判断された。剖検は行われなかった。当該被験者は肥大型心筋症を合併していたため、搬送先医師は心機能の低下に伴う心臓死と判断した。治験責任医師は、搬送先医師の評価を踏まえ、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。

表 2.7.4.2-7　死亡に至った有害事象発現被験者の一覧: 日亜 CNeP P3 試験（DB 期）

投与群 被験者番号 年齢、性別、試験実施国	有害事象名 （基本語）	発現日[a]	重症度、重篤性 治験薬投与に対する処置 その他の処置	転帰（転帰確認日[a]） 治験薬との因果関係 因果関係の判定理由
ミロガバリン群 001* [redacted]歳、男性、日本	心臓死	Day 5	重度、重篤 投与中止 なし	死亡（Day 5） 関連なし 搬送先医師の評価（心機能の低下に伴う心臓死）を踏まえ、判定した。

a: DB 期治験薬投与開始日を Day 1 とし、投与開始からの日数
MedDRA/J version 23.0
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.3.2-2、Appendix 16.2.4-1

2)　日亜 CNeP P3 試験（LT 期）での死亡

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

2.1.3　重篤な有害事象

1)　日亜 CNeP P3 試験（DB 期）での重篤な有害事象

日亜 CNeP P3 試験（DB 期）で報告された重篤な有害事象を表 2.7.4.2-8 に、重篤な有害事象発現被験者の一覧を表 2.7.4.7-7 に示す。

重篤な有害事象の発現割合はミロガバリン群 6.0%（9/151）、プラセボ群 4.7%（7/148）であり、投与群間で明らかな差はなかった。ミロガバリン群で 2 名以上に発現した重篤な有害事象は蜂巣炎（ミロガバリン群 2 名［1.3%］、プラセボ群 0 名［0.0%］）であった。ミロガバリン群で明らかに発現割合が高い事象はなかった。1 名に認められた心臓死（2.7.4.2.1.2 1））を除き、ミロガバリン群で認められた事象は治療により消失又は軽快した。

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

＊新薬承認情報提供時に置換

表 2.7.4.2-8　重篤な有害事象の発現割合: 日亜 CNeP P3 試験（DB 期）
（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 N = 148	ミロガバリン群 N = 151
重篤な有害事象発現被験者	7 (4.7)	9 (6.0)
感染症および寄生虫症	2 (1.4)	4 (2.6)
蜂巣炎	0 (0.0)	2 (1.3)
肺炎	1 (0.7)	1 (0.7)
虫垂炎	0 (0.0)	1 (0.7)
創傷感染	1 (0.7)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	1 (0.7)	1 (0.7)
脱水	1 (0.7)	1 (0.7)
神経系障害	0 (0.0)	2 (1.3)
意識変容状態	0 (0.0)	1 (0.7)
失神	0 (0.0)	1 (0.7)
胃腸障害	2 (1.4)	0 (0.0)
悪心	1 (0.7)	0 (0.0)
がま腫	1 (0.7)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.7)	0 (0.0)
褥瘡性潰瘍	1 (0.7)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	1 (0.7)
心臓死	0 (0.0)	1 (0.7)
傷害、中毒および処置合併症	2 (1.4)	1 (0.7)
腓骨骨折	1 (0.7)	0 (0.0)
創部炎症	1 (0.7)	0 (0.0)
頚椎部脊髄損傷	0 (0.0)	1 (0.7)
脛骨骨折	1 (0.7)	0 (0.0)

n (%)
%は安全性解析対象集団の被験者数を分母として算出した。
同一被験者に同一器官別大分類／基本語の重篤な有害事象が複数発現した場合は、当該被験者は当該器官別大分類／基本語に 1 回のみ計上した。
MedDRA/J version 23.0
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.3.2-12

2)　日亜 CNeP P3 試験（LT 期）での重篤な有害事象

日亜 CNeP P3 試験（LT 期）で報告された重篤な有害事象を表 2.7.4.2-9 に、重篤な有害事象発現被験者の一覧を表 2.7.4.7-7 に示す。

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

重篤な副作用の発現割合は 1.0%（2/210）であった。内訳は、1 名が高血糖性高浸透圧性非ケトン性症候群及び高トリグリセリド血症、他の 1 名が運動失調であった。

高血糖性高浸透圧性非ケトン性症候群及び高トリグリセリド血症を発現した被験者は、高血圧、高脂血症、高尿酸血症、慢性腎臓病、下肢浮腫等を合併した CNePSCI 患者（DB 期ではプラセボ群）であった。Day 121（LT 期治験薬投与開始からの日数）に重度の高血糖性高浸透圧性非ケトン性症候群及び重度の高トリグリセリド血症（報告事象名: 高トリグリセ

リド血症の悪化）が発現した。治験薬の投与中断（Day 121～141）、入院、及び薬剤治療により、高血糖性高浸透圧性非ケトン性症候群は Day 130 に消失し、高トリグリセリド血症は Day 135 に軽快した。治験責任医師は、いずれの事象も治験薬との因果関係を「関連あり」と判定した。

運動失調を発現した被験者は、陳旧性脳梗塞、高血圧、高脂血症、不眠症等を合併した CNePPD 患者であり、歩行障害のため Day −13 から Day 21 まで入院していた。Day 42 に中等度の運動失調（歩行時及び座位時の体のふらつき）が発現し、治験薬の投与は中止された（治験薬最終投与日は Day 49）。当該事象は、入院及びリハビリテーション療法により Day 59（治験薬最終投与 10 日後）に消失した。治験責任医師は、治験薬投与中止後、短期間で症状が改善したこと、運動失調の発現期間中にパーキンソン病に対する新たな治療は行っておらず、パーキンソン病の悪化に起因したものではないと考えたことから、治験薬との因果関係を「関連あり」と判定した。

表 2.7.4.2-9　重篤な有害事象の発現割合：日亜 CNeP P3 試験（LT 期）
（安全性解析対象集団）（1/2）

器官別大分類 基本語	Modal dose Low N = 12	 Middle N = 18	 High N = 180	ミロガバリン群 全体 N = 210
重篤な有害事象発現被験者	1 (8.3)	4 (22.2)	23 (12.8)	28 (13.3)
感染症および寄生虫症	0 (0.0)	1 (5.6)	8 (4.4)	9 (4.3)
蜂巣炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (1.0)
乳房蜂巣炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
インフルエンザ性肺炎	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
穿刺部位感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
腎盂腎炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
ブドウ球菌性菌血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
尿路感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
創傷感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
乳癌	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
代謝および栄養障害	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.7)	3 (1.4)
糖尿病	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
高血糖性高浸透圧性非ケトン性症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
高カリウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
高トリグリセリド血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
神経系障害	1 (8.3)	0 (0.0)	4 (2.2)	5 (2.4)
脳出血	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	2 (1.0)
意識変容状態	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
運動失調	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
脳梗塞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
眼障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
糖尿病網膜症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
心臓障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
上室性頻脈	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)

表 2.7.4.2-9　重篤な有害事象の発現割合: 日亜 CNeP P3 試験（LT 期）
（安全性解析対象集団）（2/2）

器官別大分類 基本語	Modal dose Low N = 12	 Middle N = 18	 High N = 180	ミロガバリン群 全体 N = 210
胃腸障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
胃潰瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
肝胆道系障害	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
急性胆嚢炎	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
腎および尿路障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
神経因性膀胱	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
生殖系および乳房障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
前立腺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (1.0)
廃用症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
脱出症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0)	2 (11.1)	2 (1.1)	4 (1.9)
大腿骨頚部骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
大腿骨骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
橈骨骨折	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
脊椎圧迫骨折	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
硬膜下血腫	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
尺骨骨折	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
外科および内科処置	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
白内障手術	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)

n (%)
%は安全性解析対象集団の被験者数を分母として算出した。
同一被験者に同一器官別大分類／基本語の重篤な有害事象が複数発現した場合は、当該被験者は当該器官別大分類／基本語に 1 回のみ計上した。
MedDRA/J version 23.0
Source: 5.3.5.2-3 Table 14.3.2-9

2.1.4　治験薬の投与中止に至った有害事象

1)　日亜 CNeP P3 試験（DB 期）での治験薬の投与中止に至った有害事象

日亜 CNeP P3 試験（DB 期）で報告された治験薬の投与中止に至った有害事象を表 2.7.4.2-10 に示す。

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

治験薬の投与中止に至った副作用の発現割合はミロガバリン群 5.3%（8/151）、プラセボ群 1.4%（2/148）であった。内訳は、傾眠（6 名［4.0%］、0 名［0.0%］）、咽喉乾燥（1 名［0.7%］、0 名［0.0%］）、口腔咽頭不快感（1 名［0.7%］、0 名［0.0%］）、自殺念慮（0 名［0.0%］、1 名［0.7%］）、及び感覚鈍麻（0 名［0.0%］、1 名［0.7%］）であった。

表 2.7.4.2-10　治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合:
日亜 CNeP P3 試験（DB 期）（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 N = 148	ミロガバリン群 N = 151
治験薬の投与中止に至った有害事象発現被験者	6 (4.1)	14 (9.3)
感染症および寄生虫症	1 (0.7)	1 (0.7)
肺炎	1 (0.7)	1 (0.7)
精神障害	3 (2.0)	2 (1.3)
自殺念慮	3 (2.0)	2 (1.3)
神経系障害	1 (0.7)	7 (4.6)
傾眠	0 (0.0)	6 (4.0)
感覚鈍麻	1 (0.7)	0 (0.0)
失神	0 (0.0)	1 (0.7)
血管障害	1 (0.7)	0 (0.0)
高血圧	1 (0.7)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	2 (1.3)
咽喉乾燥	0 (0.0)	1 (0.7)
口腔咽頭不快感	0 (0.0)	1 (0.7)
腎および尿路障害	0 (0.0)	1 (0.7)
頻尿	0 (0.0)	1 (0.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	1 (0.7)
心臓死	0 (0.0)	1 (0.7)
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0)	1 (0.7)
頚椎部脊髄損傷	0 (0.0)	1 (0.7)

n (%)
%は安全性解析対象集団の被験者数を分母として算出した。
同一被験者に同一器官別大分類／基本語の治験薬の投与中止に至った有害事象が複数発現した場合は、当該被験者は当該器官別大分類／基本語に 1 回のみ計上した。
MedDRA/J version 23.0
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.3.2-16

2)　日亜 CNeP P3 試験（LT 期）での治験薬の投与中止に至った有害事象

日亜 CNeP P3 試験（LT 期）で報告された治験薬の投与中止に至った有害事象を表 2.7.4.2-11 に示す。

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

治験薬の投与中止に至った副作用の発現割合は 6.7%（14/210）であった。ミロガバリン群全体で 2 名以上に発現した治験薬の投与中止に至った副作用は、浮動性めまい及び傾眠（各 3 名［1.4%］）、並びに末梢性浮腫（2 名［1.0%］）であった。

表 2.7.4.2-11　治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合:
日亜 CNeP P3 試験（LT 期）（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	Modal dose Low N = 12	 Middle N = 18	 High N = 180	ミロガバリン群 全体 N = 210
治験薬の投与中止に至った有害事象発現被験者	9 (75.0)	3 (16.7)	12 (6.7)	24 (11.4)
感染症および寄生虫症	0 (0.0)	1 (5.6)	2 (1.1)	3 (1.4)
インフルエンザ性肺炎	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
腎盂腎炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
ブドウ球菌性菌血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
精神障害	1 (8.3)	1 (5.6)	1 (0.6)	3 (1.4)
不安障害	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
抑うつ気分	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
自殺念慮	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
神経系障害	5 (41.7)	1 (5.6)	3 (1.7)	9 (4.3)
浮動性めまい	2 (16.7)	0 (0.0)	1 (0.6)	3 (1.4)
傾眠	3 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.4)
パーキンソン病	1 (8.3)	1 (5.6)	0 (0.0)	2 (1.0)
運動失調	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
脳出血	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
眼障害	2 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.0)
霧視	2 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.0)
眼瞼浮腫	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
耳および迷路障害	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
回転性めまい	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
呼吸障害	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
胃腸障害	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
下痢	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
筋力低下	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
腎および尿路障害	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
排尿困難	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (8.3)	1 (5.6)	4 (2.2)	6 (2.9)
末梢性浮腫	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	2 (1.0)
疲労	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
倦怠感	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
発熱	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
臨床検査	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
リパーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
大腿骨頸部骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)

n (%)
%は安全性解析対象集団の被験者数を分母として算出した。
同一被験者に同一器官別大分類／基本語の治験薬の投与中止に至った有害事象が複数発現した場合は、当該被験者は当該器官別大分類／基本語に 1 回のみ計上した。
MedDRA/J version 23.0
Source: 5.3.5.2-3 Table 14.3.2-13

2.1.5　器官別又は症候群別有害事象の解析

本項では、表 2.7.4.1-5 で定義を示した注目すべき有害事象（肝機能障害及び自殺に関連

する有害事象)、並びにその他の検討を要する有害事象のうち、中枢神経系（傾眠、めまい、意識消失を含む)、体重増加、浮腫、心血管系（心不全・肺水腫を含む)、視覚障害、及び耐糖能異常に関連する有害事象を評価した。乱用・依存性、離脱症状、及び転倒・外傷に関連する有害事象の評価は、それぞれ 2.7.4.5.6～2.7.4.5.8 に記載した。

2.1.5.1　中枢神経系の有害事象

1)　日亜 CNeP P3 試験（DB 期）での中枢神経系の有害事象

日亜 CNeP P3 試験（DB 期）での中枢神経系の有害事象（表 2.7.4.1-5 で定義した中枢神経系有害事象、並びに傾眠、めまい、及び意識消失に関連する有害事象）の発現割合とその内訳の要約を表 2.7.4.2-12 に示す。

中枢神経系有害事象

中枢神経系有害事象の発現割合はミロガバリン群 40.4%（61/151)、プラセボ群 18.2%（27/148）であり、プラセボ群と比較してミロガバリン群で高かった。

ミロガバリン群の 1 名（0.7%）に認められた重度の意識変容状態を除き、認められた事象はいずれも軽度又は中等度であり、多くは無治療で消失又は軽快した。

重篤な事象はミロガバリン群の 2 名（1.3%）に認められ、プラセボ群では認められなかった。ミロガバリン群で認められた事象の内訳は、意識変容状態及び失神が各 1 名であった。

意識変容状態を発現した被験者は、睡眠時無呼吸症候群、2 型糖尿病、頭痛、不眠症、貧血、熱傷等の合併症があった。Day 37 に抑鬱状態となり、Day 44 に重度の意識変容状態が発現した。治験薬の投与中断（Day 44～67)、入院、及び酸素投与により、当該事象は Day 68 に消失した。治験責任医師は、発現前から頻繁に認められていた他の有害事象（いずれも治験薬との関連なし）やその他のストレスによって精神的負担が重なったことに起因した事象と考え、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。

失神を発現した被験者は、糖尿病、右頸動脈狭窄、高脂血症、高血圧等の合併症があった。Day 66 に歩行中に中等度の失神が発現し、転倒した。Day 99 にも食事中に一過性の失神が認められ、治験薬の投与は中止された（治験薬最終投与日は Day 108)。Day 113 に精密検査のため入院となり、不整脈、並びに冠動脈バイパス移植後のバイパス血管の閉塞及び狭窄が確認された。Day 147 には心室細動及び房室ブロックが認められたため、心臓ペースメーカー植え込み術が行われ、Day 225（治験薬最終投与 117 日後）に当該事象は消失した（その他、薬剤治療もあり)。治験責任医師は、心臓疾患に起因した事象と考え、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。

治験薬の投与中止に至った事象はミロガバリン群の 8 名（5.3%)、プラセボ群の 4 名（2.7%）に認められた。ミロガバリン群で認められた事象の内訳は、上述した失神の 1 名に加えて、傾眠が 6 名、自殺念慮が 2 名であった（うち、傾眠の 1 名及び自殺念慮の 1 名は同一被験者)。傾眠及び自殺念慮について、以下に示す。

6名に認められた傾眠はDay 3～38に発現し、いずれも治験薬との因果関係は「関連あり」、重症度は中等度と判定され、無治療で治験薬投与中止後に消失した。

2名に認められた自殺念慮はDay 38又は71に発現し、治験薬との因果関係は「関連なし」、重症度は軽度と判定され、無治療で治験薬投与中止後に消失した（2.7.4.2.1.5.5 1)）。

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

傾眠に関連する有害事象

傾眠に関連する有害事象の発現割合はミロガバリン群31.1%（47/151）、プラセボ群6.1%（9/148）であり、プラセボ群と比較してミロガバリン群で高かった。

認められた事象はいずれも軽度又は中等度であり、無治療で、多くは消失又は軽快した。重篤な事象は認められなかった。

治験薬の投与中止に至った事象はミロガバリン群の6名（4.0%）に認められ、プラセボ群では認められなかった。ミロガバリン群で認められた事象はいずれも傾眠であり、中枢神経系有害事象の項に示したとおり、Day 3～38に発現し、治験薬との因果関係は「関連あり」、重症度は中等度と判定され、無治療で治験薬投与中止後に消失した。

ミロガバリン群で認められた事象の転帰は、38名が回復、5名が軽快、4名が未回復であった。初回発現までの期間の中央値（範囲）は9.0（1～43）日（n＝47）、持続期間の中央値（範囲）は85.0（3～469）日（n＝47）であった。

めまいに関連する有害事象

めまいに関連する有害事象の発現割合はミロガバリン群9.3%（14/151）、プラセボ群4.1%（6/148）であり、プラセボ群と比較してミロガバリン群で高かった。

認められた事象はいずれも軽度又は中等度であり、無治療で消失した。重篤な事象及び治験薬の投与中止に至った事象は認められなかった。

ミロガバリン群で認められた事象の初回発現までの期間の中央値（範囲）は11.5（2～43）日（n＝14）、持続期間の中央値（範囲）は9.5（1～112）日（n＝14）であった。

意識消失に関連する有害事象

意識消失に関連する有害事象の発現割合はミロガバリン群1.3%（2/151）、プラセボ群0.0%（0/148）であった。

ミロガバリン群で認められた事象は、1名が中等度の失神、他の1名が重度の意識変容状態であり、いずれも重篤（2名［1.3%］）と判定された。いずれも中枢神経系有害事象の項に示したとおり、治験薬の投与中止（失神）又は中断（意識変容状態）、入院、並びに治療により消失し、治験薬との因果関係は「関連なし」と判定された。初回発現までの期間は1名（失神）が66日、他の1名（意識変容状態）が44日であった。

表 2.7.4.2-12　中枢神経系の有害事象の発現割合：日亜 CNeP P3 試験（DB 期）（安全性解析対象集団）（1/2）

	プラセボ群 N = 148	ミロガバリン群 N = 151
中枢神経系有害事象 [a]		
すべての有害事象	27 (18.2)	61 (40.4)
重度の有害事象	0 (0.0)	1 (0.7)
重篤な有害事象	0 (0.0)	2 (1.3)
治験薬の投与中止に至った有害事象	4 (2.7)	8 (5.3)
有害事象の内訳（基本語）		
傾眠	8 (5.4)	45 (29.8)
浮動性めまい	5 (3.4)	13 (8.6)
頭痛	5 (3.4)	3 (2.0)
自殺念慮	3 (2.0)	2 (1.3)
感覚鈍麻	1 (0.7)	1 (0.7)
麻痺	1 (0.7)	1 (0.7)
感情障害	0 (0.0)	1 (0.7)
意識変容状態	0 (0.0)	1 (0.7)
平衡障害	0 (0.0)	1 (0.7)
運動緩慢	0 (0.0)	1 (0.7)
譫妄	0 (0.0)	1 (0.7)
抑うつ気分	1 (0.7)	0 (0.0)
うつ病	0 (0.0)	1 (0.7)
注意力障害	0 (0.0)	1 (0.7)
短時間睡眠	0 (0.0)	1 (0.7)
不眠症	1 (0.7)	0 (0.0)
肋間神経痛	1 (0.7)	0 (0.0)
易刺激性	1 (0.7)	0 (0.0)
精神障害	0 (0.0)	1 (0.7)
片頭痛	1 (0.7)	0 (0.0)
失神寸前の状態	1 (0.7)	0 (0.0)
坐骨神経痛	1 (0.7)	0 (0.0)
失神	0 (0.0)	1 (0.7)
傾眠に関連する有害事象 [a]		
すべての有害事象	9 (6.1)	47 (31.1)
重度の有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)
治験薬の投与中止に至った有害事象	0 (0.0)	6 (4.0)
有害事象の内訳（基本語）		
傾眠	8 (5.4)	45 (29.8)
倦怠感	0 (0.0)	3 (2.0)
無力症	0 (0.0)	1 (0.7)
疲労	1 (0.7)	0 (0.0)
めまいに関連する有害事象 [a]		
すべての有害事象	6 (4.1)	14 (9.3)
重度の有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)
治験薬の投与中止に至った有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)
有害事象の内訳（基本語）		
浮動性めまい	5 (3.4)	13 (8.6)
回転性めまい	1 (0.7)	1 (0.7)

表 2.7.4.2-12　中枢神経系の有害事象の発現割合: 日亜 CNeP P3 試験（DB 期）（安全性解析対象集団）（2/2）

	プラセボ群 N = 148	ミロガバリン群 N = 151
意識消失に関連する有害事象 [a]		
すべての有害事象	0 (0.0)	2 (1.3)
重度の有害事象	0 (0.0)	1 (0.7)
重篤な有害事象	0 (0.0)	2 (1.3)
治験薬の投与中止に至った有害事象	0 (0.0)	1 (0.7)
有害事象の内訳（基本語）		
意識変容状態	0 (0.0)	1 (0.7)
失神	0 (0.0)	1 (0.7)

n (%)
%は安全性解析対象集団の被験者数を分母として算出した。
a: その他の検討を要する有害事象（表 2.7.4.1-5）として集計した。同一被験者に当該事象が複数発現した場合は、当該被験者は 1 回のみ計上した。
MedDRA/J version 23.0
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.3.2-18、Table 14.3.2-19、Table 14.3.2-20、5.3.5.1-2 Table 14.3.2-1、Table 14.3.2-2、Table 14.3.2-3

2)　日亜 CNeP P3 試験（LT 期）での中枢神経系の有害事象

日亜 CNeP P3 試験（LT 期）での中枢神経系の有害事象（表 2.7.4.1-5 で定義した中枢神経系有害事象、並びに傾眠、めまい、及び意識消失に関連する有害事象）の発現割合とその内訳の要約を表 2.7.4.2-13 に示す。

中枢神経系有害事象

中枢神経系有害事象の発現割合はミロガバリン群全体で 35.7%（75/210）であった。認められた事象の多くは、軽度又は中等度であり、無治療で消失又は軽快した。重度の事象は 4 名（1.9%）に認められた。

重篤な事象は 5 名（2.4%）に認められ、内訳は脳出血が 2 名、並びに意識変容状態、脳梗塞、及び運動失調が各 1 名であった。

脳出血を発現した被験者はいずれも CPSP 患者であった。1 名（low modal dose）は高血圧、浮腫等の合併症があり、Day 31（治験薬最終投与日）に重度の脳出血を発現した。治験薬の投与中止、入院、及びその他の処置により、転帰は Day 72（治験薬最終投与 41 日後）時点で「回復したが後遺症あり」、治験薬との因果関係は「関連なし」と判定された。他の 1 名（high modal dose）は高血圧及び高尿酸血症の合併症があり、Day 200 に重度の脳出血を発現した。治験薬の投与中断（Day 200～303）、入院、血腫除去のための開頭手術、及び高次脳機能障害に対するリハビリテーション療法により、転帰は Day 304 時点で「回復したが後遺症あり」、治験薬との因果関係は「関連なし」と判定された。

意識変容状態を発現した被験者は、2 型糖尿病、高脂血症、高血圧、不眠症、疲労等を合併した CNePSCI 患者（DB 期ではプラセボ群）であった。Day 65（LT 期治験薬投与開始からの日数）に重度の意識変容状態が発現し、当該被験者は入院となった。人工呼吸及び気管挿管が行われた。当該事象以外の理由により治験薬の投与は中止され（治験薬最終投与日は Day 68）、Day 92（治験薬最終投与 24 日後）に当該被験者は回復した。治験責任医師は、

アルコールの過剰摂取が原因となったと考え、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。

脳梗塞を発現した被験者は、高コレステロール血症、高血圧、及び高尿酸血症を合併したCPSP患者であった。Day 255に中等度の脳梗塞が発現し、入院、薬剤治療、理学療法、及び作業療法によりDay 270に消失した（治験薬投与に対する処置なし）。治験責任医師は、過去に罹患した脳梗塞の後遺症と考え、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。

運動失調を発現した被験者は、2.7.4.2.1.3 2)に示したとおり、陳旧性脳梗塞、高血圧、高脂血症、不眠症等を合併したCNePPD患者で、Day 42に中等度の運動失調（歩行時及び座位時の体のふらつき）を発現し、治験薬の投与中止、入院、及びリハビリテーション療法によりDay 59（治験薬最終投与10日後）に回復した。治験薬との因果関係は「関連あり」と判定された。

治験薬の投与中止に至った事象は12名（5.7%）に認められた。内訳は傾眠及び浮動性めまいが各3名、パーキンソン病が2名、並びに脳出血、不安障害、抑うつ気分、自殺念慮、頭痛、及び運動失調が各1名（うち、傾眠の1名及び浮動性めまいの1名は同一被験者、傾眠の1名及びパーキンソン病の1名は同一被験者）であった。このうち、脳出血及び運動失調は上述した重篤な脳出血（low modal doseの1名に発現）及び運動失調と同一事象であり、その他の傾眠、浮動性めまい、パーキンソン病、不安障害、抑うつ気分、自殺念慮、及び頭痛について、以下に示す。

3名（CPSP患者が2名、CNePPD患者が1名）に認められた傾眠はDay 1～19に発現し、いずれも治験薬との因果関係は「関連あり」、重症度は軽度又は中等度と判定され、無治療で治験薬投与中止後に消失した。

3名（CPSP患者）に認められた浮動性めまいはDay 3～60に発現し、いずれも治験薬との因果関係は「関連あり」、重症度は軽度又は中等度と判定され、多くは無治療で治験薬投与中止後に消失した。

2名（CNePPD患者）に認められたパーキンソン病は、いずれもパーキンソン病の悪化として報告された。このうち、1名はDay 1に当該事象を発現し、治験薬との因果関係は「関連あり」、重症度は中等度と判定され、無治療で治験薬投与中止後に回復した。他の1名はDay 85に当該事象を発現し、治験薬との因果関係は「関連なし」、重症度は中等度と判定され、薬剤治療により治験薬投与中止後に軽快した。

不安障害は、不安神経症等を合併したCPSP患者にDay 18に発現し、治験薬との因果関係は「関連なし」、重症度は中等度と判定され、無治療で治験薬投与中止後に消失した。

抑うつ気分は、CNePSCI患者（DB期ではミロガバリン群）にDay 331（DB期治験薬投与開始からの日数）に発現し、治験薬との因果関係は「関連あり」、重症度は中等度と判定され、無治療で治験薬投与中止後に軽快した。

自殺念慮は、CNePSCI患者（DB期ではプラセボ群）にDay 63（LT期治験薬投与開始からの日数）に発現し、治験薬との因果関係は「関連なし」、重症度は軽度と判定され、無治療で治験薬投与中止後に消失した（2.7.4.2.1.5.5 2)）。

頭痛は、CNePSCI 患者（DB 期ではミロガバリン群）に Day 148（DB 期治験薬投与開始からの日数）に発現し、治験薬との因果関係は「関連なし」、重症度は中等度と判定され、無治療で治験薬投与中止後に消失した。

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

傾眠に関連する有害事象

傾眠に関連する有害事象の発現割合はミロガバリン群全体で 19.0%（40/210）であった。認められた事象はいずれも軽度又は中等度であり、多くは無治療で消失又は軽快した。重篤な事象は認められなかった。

治験薬の投与中止に至った事象は 5 名（2.4%）に認められ、内訳は傾眠が 3 名、並びに倦怠感及び疲労が各 1 名であった。

傾眠は、いずれも中枢神経系有害事象の項に示したとおり、CPSP 患者又は CNePPD 患者に Day 1～19 に発現し、治験薬との因果関係は「関連あり」、重症度は軽度又は中等度と判定され、無治療で治験薬投与中止後に消失した。

倦怠感は、CNePSCI 患者（DB 期ではミロガバリン群）に Day 331（DB 期治験薬投与開始からの日数）に発現し、治験薬との因果関係は「関連あり」、重症度は中等度と判定され、無治療で治験薬投与中止後に軽快した。

疲労は、CPSP 患者に Day 66 に発現し、治験薬との因果関係は「関連あり」、重症度は中等度と判定され、薬剤治療により治験薬投与中止後に消失した。

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

めまいに関連する有害事象

めまいに関連する有害事象の発現割合はミロガバリン群全体で 9.5%（20/210）であった。認められた事象はいずれも軽度又は中等度であった。多くは無治療で、いずれも消失又は軽快した。重篤な事象は認められなかった。

治験薬の投与中止に至った事象は 4 名（1.9%）に認められ、内訳は浮動性めまいが 3 名及び回転性めまいが 1 名であった。

浮動性めまいは、いずれも中枢神経系有害事象の項に示したとおり、CPSP 患者に Day 3～60 に発現し、治験薬との因果関係は「関連あり」、重症度は軽度又は中等度と判定され、多くは無治療で治験薬投与中止後に消失した。

回転性めまいは、CPSP 患者に Day 20 に発現し、治験薬との因果関係は「関連あり」、重症度は軽度と判定され、無治療で治験薬投与中止後に消失した。

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

意識消失に関連する有害事象

意識消失に関連する有害事象の発現割合はミロガバリン群全体で 1.4%（3/210）であった。認められた事象は中等度が 1 名（0.5%）、重度が 2 名（1.0%）であった。

重篤な事象は 2 名（1.0%）に認められ、内訳は意識変容状態及び高血糖性高浸透圧性非ケトン性症候群が各 1 名であった。

意識変容状態は、中枢神経系有害事象の項に示したとおり、2 型糖尿病、高脂血症、高血圧、不眠症、疲労等を合併した CNePSCI 患者（DB 期ではプラセボ群）に Day 65（LT 期治験薬投与開始からの日数）に発現し、治験薬との因果関係は「関連なし」、重症度は重度と判定され、入院及びその他の処置（Day 65 に人工呼吸及び気管挿管を実施）により Day 92 に消失した。

高血糖性高浸透圧性非ケトン性症候群は、2.7.4.2.1.3 2) に示したとおり、高血圧、高脂血症、高尿酸血症、慢性腎臓病、下肢浮腫等を合併した CNePSCI 患者（DB 期ではプラセボ群）に Day 121（LT 期治験薬投与開始からの日数）に発現し、治験薬との因果関係は「関連あり」、重症度は重度と判定され、治験薬の投与中断、入院、及び薬剤治療により Day 130 に消失した。

治験薬の投与中止に至った事象は認められなかった。

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

日亜 CNeP P3 試験（DB 期）のミロガバリン群での結果と比較して、中枢神経系の有害事象（すべての事象、並びに重度、重篤、及び治験薬の投与中止に至った事象）の発現割合に、長期投与による明らかな影響は認められなかった。

表 2.7.4.2-13　中枢神経系の有害事象の発現割合：日亜 CNeP P3 試験（LT 期）（安全性解析対象集団）（1/2）

	Modal dose			ミロガバリン群
	Low N = 12	Middle N = 18	High N = 180	全体 N = 210
中枢神経系有害事象 [a]				
すべての有害事象	8 (66.7)	9 (50.0)	58 (32.2)	75 (35.7)
重度の有害事象	1 (8.3)	0 (0.0)	3 (1.7)	4 (1.9)
重篤な有害事象	1 (8.3)	0 (0.0)	4 (2.2)	5 (2.4)
治験薬の投与中止に至った有害事象	6 (50.0)	2 (11.1)	4 (2.2)	12 (5.7)
有害事象の内訳（基本語）				
傾眠	3 (25.0)	6 (33.3)	26 (14.4)	35 (16.7)
浮動性めまい	3 (25.0)	2 (11.1)	11 (6.1)	16 (7.6)
頭痛	1 (8.3)	0 (0.0)	5 (2.8)	6 (2.9)
不眠症	0 (0.0)	1 (5.6)	4 (2.2)	5 (2.4)
振戦	1 (8.3)	2 (11.1)	0 (0.0)	3 (1.4)
不安障害	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	2 (1.0)
脳出血	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	2 (1.0)
脳梗塞	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (1.0)
異常感覚	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (1.0)
感覚鈍麻	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	2 (1.0)
筋痙直	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (1.0)
パーキンソン病	1 (8.3)	1 (5.6)	0 (0.0)	2 (1.0)
意識変容状態	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
不安	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
運動失調	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
平衡障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
手根管症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
中枢痛症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
抑うつ気分	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
前頭側頭型認知症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
幻覚	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
幻視	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
頭部不快感	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
頭蓋内動脈瘤	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
意識消失	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
精神障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
神経圧迫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
神経痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
悪夢	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
腓骨神経麻痺	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
レム睡眠行動障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
睡眠不足	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
自殺念慮	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
緊張性頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
傾眠に関連する有害事象 [a]				
すべての有害事象	3 (25.0)	8 (44.4)	29 (16.1)	40 (19.0)
重度の有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験薬の投与中止に至った有害事象	3 (25.0)	1 (5.6)	1 (0.6)	5 (2.4)
有害事象の内訳（基本語）				
傾眠	3 (25.0)	6 (33.3)	26 (14.4)	35 (16.7)
倦怠感	1 (8.3)	2 (11.1)	4 (2.2)	7 (3.3)
疲労	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.7)	3 (1.4)
無力症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)

表 2.7.4.2-13　中枢神経系の有害事象の発現割合：日亜 CNeP P3 試験（LT 期）（安全性解析対象集団）（2/2）

	Modal dose			ミロガバリン群
	Low N＝12	Middle N＝18	High N＝180	全体 N＝210
めまいに関連する有害事象 [a]				
すべての有害事象	4 (33.3)	3 (16.7)	13 (7.2)	20 (9.5)
重度の有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験薬の投与中止に至った有害事象	3 (25.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	4 (1.9)
有害事象の内訳（基本語）				
浮動性めまい	3 (25.0)	2 (11.1)	11 (6.1)	16 (7.6)
回転性めまい	1 (8.3)	1 (5.6)	1 (0.6)	3 (1.4)
頭位性回転性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
意識消失に関連する有害事象 [a]				
すべての有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.7)	3 (1.4)
重度の有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (1.0)
重篤な有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (1.0)
治験薬の投与中止に至った有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
有害事象の内訳（基本語）				
意識変容状態	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
高血糖性高浸透圧性非ケトン性症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
意識消失	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)

n (%)
%は安全性解析対象集団の被験者数を分母として算出した。
a: その他の検討を要する有害事象（表 2.7.4.1-5）として集計した。同一被験者に当該事象が複数発現した場合は、当該被験者は 1 回のみ計上した。
MedDRA/J version 23.0
Source: 5.3.5.2-3 Table 14.3.2-15、Table 14.3.2-16、Table 14.3.2-17、5.3.5.2-4 Table 14.3.2-1、Table 14.3.2-2、Table 14.3.2-3

2.1.5.2　体重増加に関連する有害事象

1)　日亜 CNeP P3 試験（DB 期）での体重増加に関連する有害事象

日亜 CNeP P3 試験（DB 期）での体重増加に関連する有害事象（表 2.7.4.1-5 参照）の発現割合とその内訳の要約を表 2.7.4.2-14 に示す。

体重増加に関連する有害事象の発現割合はミロガバリン群 7.3%（11/151）、プラセボ群 0.7%（1/148）であり、プラセボ群と比較してミロガバリン群で高かった。

認められた事象はいずれも軽度又は中等度であり、無治療で消失又は軽快した。重篤な事象及び治験薬の投与中止に至った事象は認められなかった。

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

表 2.7.4.2-14　体重増加に関連する有害事象の発現割合：日亜 CNeP P3 試験（DB 期）
（安全性解析対象集団）

	プラセボ群 N = 148	ミロガバリン群 N = 151
体重増加に関連する有害事象 [a]		
すべての有害事象	1 (0.7)	11 (7.3)
重度の有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)
治験薬の投与中止に至った有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)
有害事象の内訳（基本語）		
体重増加	1 (0.7)	11 (7.3)

n (%)
%は安全性解析対象集団の被験者数を分母として算出した。
a: その他の検討を要する有害事象（表 2.7.4.1-5）として集計した。同一被験者に体重増加に関連する有害事象が複数発現した場合は、当該被験者は 1 回のみ計上した。
MedDRA/J version 23.0
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.3.2-18、Table 14.3.2-19、Table 14.3.2-20

日亜 CNeP P3 試験（DB 期）での体重の要約統計量の変化を表 2.7.4.2-15 に示す。

治験薬投与終了／中止時におけるベースラインからの体重の変化量の平均値（標準偏差）は、ミロガバリン群 1.64（2.169）kg、プラセボ群 0.02（1.763）kg であった。

治験薬投与終了／中止時にベースラインから 7%以上体重が増加した被験者の割合は、ミロガバリン群 7.3%（11/151）、プラセボ群 1.4%（2/148）であり、プラセボ群と比較してミロガバリン群で高かった。

ミロガバリン群でベースラインからの体重増加が認められたが、多くはベースラインから 7%未満の増加であった。

表 2.7.4.2-15　体重の要約統計量の変化：日亜 CNeP P3 試験（DB 期）
（安全性解析対象集団）

	プラセボ群 N = 148	ミロガバリン群 N = 151
ベースライン (kg)		
平均値 (標準偏差)	65.86 (12.657)	65.74 (11.137)
投与終了／中止時のベースラインからの変化量 (kg)		
n	145	150
平均値 (標準偏差)	0.02 (1.763)	1.64 (2.169)
投与終了／中止時のベースラインからの変化量 (n [%])[a]		
≤−7%	1 (0.7)	0 (0.0)
>−7%, <0%	69 (46.6)	34 (22.5)
>0%, <7%	63 (42.6)	103 (68.2)
≥7%	2 (1.4)	11 (7.3)

a: %は安全性解析対象集団の被験者数を分母として算出した。
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.3.5-3、5.3.5.1-2 Table 14.3.4-1

2)　日亜 CNeP P3 試験（LT 期）での体重増加に関連する有害事象

日亜 CNeP P3 試験（LT 期）での体重増加に関連する有害事象（表 2.7.4.1-5 参照）の発現割合とその内訳の要約を表 2.7.4.2-16 に示す。

体重増加に関連する有害事象の発現割合はミロガバリン群全体で 7.6%（16/210）であっ

た。認められた事象はいずれも軽度又は中等度であり、1名に認められた肥満を除き、治療を必要としなかった。重篤な事象及び治験薬の投与中止に至った事象は認められなかった。

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

表 2.7.4.2-16　体重増加に関連する有害事象の発現割合：日亜 CNeP P3 試験（LT 期）（安全性解析対象集団）

	Modal dose			ミロガバリン群
	Low N＝12	Middle N＝18	High N＝180	全体 N＝210
体重増加に関連する有害事象[a]				
すべての有害事象	0 (0.0)	4 (22.2)	12 (6.7)	16 (7.6)
重度の有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験薬の投与中止に至った有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
有害事象の内訳（基本語）				
体重増加	0 (0.0)	3 (16.7)	12 (6.7)	15 (7.1)
肥満	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (0.5)

n (%)
%は安全性解析対象集団の被験者数を分母として算出した。
a: その他の検討を要する有害事象（表 2.7.4.1-5）として集計した。同一被験者に体重増加に関連する有害事象が複数発現した場合は、当該被験者は1回のみ計上した。
MedDRA/J version 23.0
Source: 5.3.5.2-3 Table 14.3.2-15、Table 14.3.2-16、Table 14.3.2-17

日亜 CNeP P3 試験（LT 期）での体重の要約統計量の変化を表 2.7.4.2-17 に示す。

ベースラインからの体重の変化量の平均値（標準偏差）は、ミロガバリン群全体で48週時に2.24（2.834）kg、52週時に1.76（2.869）kgであった。

ベースラインから7%以上体重が増加した被験者の割合は、ミロガバリン群全体で48週時に16.7%（35/210）、52週時に11.0%（23/210）であった。

ベースラインからの体重増加が認められたが、多くはベースラインから7%未満の増加であった。

表 2.7.4.2-17　体重の要約統計量の変化: 日亜 CNeP P3 試験（LT 期）
（安全性解析対象集団）

	Modal dose			ミロガバリン群
	Low N = 12	Middle N = 18	High N = 180	全体 N = 210
ベースライン (kg)				
平均値 (標準偏差)	56.51 (14.091)	63.42 (12.592)	65.57 (12.771)	64.87 (12.948)
48 週時のベースラインからの変化量 (kg)				
n	0	14	153	167
平均値 (標準偏差)	–	3.38 (2.736)	2.14 (2.829)	2.24 (2.834)
48 週時のベースラインからの変化量 (n [%])[a]				
≤−7%	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
>−7%, <0%	0 (0.0)	3 (16.7)	25 (13.9)	28 (13.3)
>0%, <7%	0 (0.0)	4 (22.2)	99 (55.0)	103 (49.0)
≥7%	0 (0.0)	7 (38.9)	28 (15.6)	35 (16.7)
52 週時のベースラインからの変化量 (kg)				
n	0	14	156	170
平均値 (標準偏差)	–	2.66 (3.015)	1.68 (2.852)	1.76 (2.869)
52 週時のベースラインからの変化量 (n [%])[a]				
≤−7%	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
>−7%, <0%	0 (0.0)	4 (22.2)	36 (20.0)	40 (19.0)
>0%, <7%	0 (0.0)	6 (33.3)	100 (55.6)	106 (50.5)
≥7%	0 (0.0)	4 (22.2)	19 (10.6)	23 (11.0)
投与終了／中止時のベースラインからの変化量 (kg)				
n	10	18	178	206
平均値 (標準偏差)	0.44 (0.895)	1.79 (4.001)	1.72 (2.824)	1.67 (2.886)
投与終了／中止時のベースラインからの変化量 (n [%])[a]				
≤−7%	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
>−7%, <0%	4 (33.3)	4 (22.2)	44 (24.4)	52 (24.8)
>0%, <7%	5 (41.7)	9 (50.0)	108 (60.0)	122 (58.1)
≥7%	0 (0.0)	4 (22.2)	26 (14.4)	30 (14.3)

a: %は安全性解析対象集団の被験者数を分母として算出した。
Source: 5.3.5.2-3 Table 14.3.5-3、5.3.5.2-4 Table 14.3.4-1

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

2.1.5.3　浮腫に関連する有害事象

1)　日亜 CNeP P3 試験（DB 期）での浮腫に関連する有害事象

日亜 CNeP P3 試験（DB 期）での浮腫に関連する有害事象（表 2.7.4.1-5 参照）の発現割合とその内訳の要約を表 2.7.4.2-18 に示す。

浮腫に関連する有害事象の発現割合はミロガバリン群 9.9%（15/151）、プラセボ群 1.4%（2/148）であり、プラセボ群と比較してミロガバリン群で高かった。

認められた事象はいずれも軽度又は中等度であり、多くは無治療で消失又は軽快した。重篤な事象及び治験薬の投与中止に至った事象は認められなかった。

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

表 2.7.4.2-18　浮腫に関連する有害事象の発現割合：日亜 CNeP P3 試験（DB 期）（安全性解析対象集団）

	プラセボ群 N＝148	ミロガバリン群 N＝151
浮腫に関連する有害事象 [a]		
すべての有害事象	2 (1.4)	15 (9.9)
重度の有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)
治験薬の投与中止に至った有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)
有害事象の内訳（基本語）		
末梢性浮腫	2 (1.4)	9 (6.0)
浮腫	0 (0.0)	5 (3.3)
全身性浮腫	0 (0.0)	1 (0.7)

n (%)
%は安全性解析対象集団の被験者数を分母として算出した。
a: その他の検討を要する有害事象（表 2.7.4.1-5）として集計した。同一被験者に浮腫に関連する有害事象が複数発現した場合は、当該被験者は 1 回のみ計上した。
MedDRA/J version 23.0
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.3.2-18、Table 14.3.2-19、Table 14.3.2-20

2)　日亜 CNeP P3 試験（LT 期）での浮腫に関連する有害事象

日亜 CNeP P3 試験（LT 期）での浮腫に関連する有害事象（表 2.7.4.1-5 参照）の発現割合とその内訳の要約を表 2.7.4.2-19 に示す。

浮腫に関連する有害事象の発現割合はミロガバリン群全体で 23.3%（49/210）であった。認められた事象はいずれも軽度又は中等度であり、多くは無治療で消失又は軽快した。重篤な事象は認められなかった。

治験薬の投与中止に至った事象は 3 名（1.4%）に認められ、内訳は末梢性浮腫が 2 名、浮腫が 1 名であった。いずれの事象も CPSP 患者に発現し、治験薬との因果関係は「関連あり」、重症度は軽度又は中等度と判定され、無治療で治験薬投与中止後に消失又は軽快した。

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

浮腫に関連する有害事象の発現割合は、日亜 CNeP P3 試験（DB 期）のミロガバリン群での結果と比較して高かった（DB 期 9.9% vs. LT 期 23.3%）。しかし、日亜 CNeP P3 試験（LT 期）で認められた浮腫に関連する有害事象は、上述したとおりいずれも軽度又は中等度であ

り、重篤な事象はなかった。また、治験薬の投与中止に至った事象は限られており、いずれも無治療で治験薬投与中止後に消失又は軽快した。長期投与により浮腫に関連する有害事象が重症化する傾向は認められなかった。

表 2.7.4.2-19　浮腫に関連する有害事象の発現割合：日亜 CNeP P3 試験（LT 期）
（安全性解析対象集団）

	Modal dose			ミロガバリン群
	Low N = 12	Middle N = 18	High N = 180	全体 N = 210
浮腫に関連する有害事象 [a]				
すべての有害事象	1 (8.3)	11 (61.1)	37 (20.6)	49 (23.3)
重度の有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験薬の投与中止に至った有害事象	1 (8.3)	0 (0.0)	2 (1.1)	3 (1.4)
有害事象の内訳（基本語）				
末梢性浮腫	1 (8.3)	4 (22.2)	21 (11.7)	26 (12.4)
浮腫	0 (0.0)	7 (38.9)	17 (9.4)	24 (11.4)

n (%)
%は安全性解析対象集団の被験者数を分母として算出した。
a: その他の検討を要する有害事象（表 2.7.4.1-5）として集計した。同一被験者に浮腫に関連する有害事象が複数発現した場合は、当該被験者は 1 回のみ計上した。
MedDRA/J version 23.0
Source: 5.3.5.2-3 Table 14.3.2-15、Table 14.3.2-16、Table 14.3.2-17

2.1.5.4　肝機能障害に関連する有害事象

1)　日亜 CNeP P3 試験（DB 期）での肝機能障害に関連する有害事象

日亜 CNeP P3 試験（DB 期）での肝機能障害に関連する有害事象（表 2.7.4.1-5 参照）の発現割合とその内訳の要約を表 2.7.4.2-20 に示す。

肝機能障害に関連する有害事象の発現割合はミロガバリン群 4.0%（6/151）、プラセボ群 2.0%（3/148）であり、プラセボ群と比較してミロガバリン群で高かった。

ミロガバリン群の 1 名（0.7%、同一被験者）に認められた重度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を除き、認められた事象はいずれも軽度であり、多くは無治療で消失又は軽快した。重篤な事象及び治験薬の投与中止に至った事象は認められなかった。

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

表 2.7.4.2-20　肝機能障害に関連する有害事象の発現割合：日亜 CNeP P3 試験（DB 期）（安全性解析対象集団）

	プラセボ群 N = 148	ミロガバリン群 N = 151
肝機能障害に関連する有害事象[a]		
すべての有害事象	3 (2.0)	6 (4.0)
重度の有害事象	0 (0.0)	1 (0.7)
重篤な有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)
治験薬の投与中止に至った有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)
有害事象の内訳（基本語）		
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.7)	1 (0.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (0.7)
アルコール性肝疾患	1 (0.7)	0 (0.0)
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 (0.7)
血中アルカリホスファターゼ増加	0 (0.0)	1 (0.7)
血中ビリルビン増加	0 (0.0)	1 (0.7)
肝酵素上昇	1 (0.7)	0 (0.0)
肝機能異常	0 (0.0)	1 (0.7)
脂肪肝	0 (0.0)	1 (0.7)
肝障害	0 (0.0)	1 (0.7)
肝損傷	0 (0.0)	1 (0.7)

n (%)
%は安全性解析対象集団の被験者数を分母として算出した。
a: 注目すべき有害事象（表 2.7.4.1-5）として集計した。同一被験者に肝機能障害に関連する有害事象が複数発現した場合は、当該被験者は 1 回のみ計上した。
MedDRA/J version 23.0
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.3.2-23、Table 14.3.2-24、Table 14.3.2-25、Table 14.3.2-26、Table 14.3.2-27

日亜 CNeP P3 試験（DB 期）での肝機能検査値異常の発現割合を表 2.7.4.2-21 に、重篤な薬剤性肝毒性評価（evaluation of drug-induced serious hepatotoxicity: eDISH）プロットを図 2.7.4.7-1 及び図 2.7.4.7-2 に示す。

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

表 2.7.4.2-21　肝機能検査値異常の発現割合：日亜 CNeP P3 試験（DB 期）
（安全性解析対象集団）

	プラセボ群 N = 148	ミロガバリン群 N = 151
ALT 又は AST		
≥3 × ULN	1 (0.7)	1 (0.7)
≥5 × ULN	1 (0.7)	1 (0.7)
≥8 × ULN	0 (0.0)	1 (0.7)
≥10 × ULN	0 (0.0)	0 (0.0)
総ビリルビン		
≥1.5 × ULN	2 (1.4)	3 (2.0)
≥2 × ULN	1 (0.7)	1 (0.7)
ALP		
≥1.5 × ULN	1 (0.7)	2 (1.3)
ALT かつ総ビリルビン		
同時期（30 日以内）に ALT が≥3 × ULN、かつ総ビリルビンが≥2 × ULN	0 (0.0)	0 (0.0)
AST かつ総ビリルビン		
同時期（30 日以内）に AST が≥3 × ULN、かつ総ビリルビンが≥2 × ULN	0 (0.0)	0 (0.0)
ALT 又は AST、総ビリルビン、かつ ALP		
同時期（30 日以内）に ALT 又は AST が≥3 × ULN、総ビリルビンが≥2 × ULN、かつ ALP が<2 × ULN	0 (0.0)	0 (0.0)

n (%)
%は安全性解析対象集団の被験者数を分母として算出した。
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.3.4-10

2)　日亜 CNeP P3 試験（LT 期）での肝機能障害に関連する有害事象

日亜 CNeP P3 試験（LT 期）での肝機能障害に関連する有害事象（表 2.7.4.1-5 参照）の発現割合とその内訳の要約を表 2.7.4.2-22 に示す。

肝機能障害に関連する有害事象の発現割合はミロガバリン群全体で 5.7%（12/210）であった。1 名（0.5%）に認められた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除き、認められた事象はいずれも軽度であった。他の 1 名に認められたアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加を除き、いずれも無治療で、多くは消失又は軽快した。重篤な事象及び治験薬の投与中止に至った事象は認められなかった。

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

表 2.7.4.2-22　肝機能障害に関連する有害事象の発現割合: 日亜 CNeP P3 試験（LT 期）（安全性解析対象集団）

	Modal dose			ミロガバリン群
	Low N = 12	Middle N = 18	High N = 180	全体 N = 210
肝機能障害に関連する有害事象[a]				
すべての有害事象	1 (8.3)	1 (5.6)	10 (5.6)	12 (5.7)
重度の有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
重篤な有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験薬の投与中止に至った有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
有害事象の内訳（基本語）				
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (8.3)	0 (0.0)	3 (1.7)	4 (1.9)
脂肪肝	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.7)	3 (1.4)
肝機能異常	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (1.0)
肝機能検査値上昇	0 (0.0)	1 (5.6)	1 (0.6)	2 (1.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
血中ビリルビン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
肝機能検査異常	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)

n (%)
%は安全性解析対象集団の被験者数を分母として算出した。
a: 注目すべき有害事象（表 2.7.4.1-5）として集計した。同一被験者に肝機能障害に関連する有害事象が複数発現した場合は、当該被験者は 1 回のみ計上した。
MedDRA/J version 23.0
Source: 5.3.5.2-3 Table 14.3.2-21、Table 14.3.2-22、Table 14.3.2-23、Table 14.3.2-24

日亜 CNeP P3 試験（LT 期）での肝機能検査値異常の発現割合を表 2.7.4.2-23 に、eDISH プロットを図 2.7.4.7-3 及び図 2.7.4.7-4 に示す。

1 名で AST が基準値上限の 3 倍以上、かつ同時期（30 日以内）に総ビリルビンが基準値上限の 2 倍以上を示した。当該被験者は、脂肪肝、膵嚢胞、高血圧、浮腫等を合併した CNePSCI 患者（DB 期ではミロガバリン群）であり、Day 137（DB 期治験薬投与開始からの日数）にインフルエンザ性肺炎が発現し、重度かつ重篤な有害事象として報告された。食欲不振、発熱、黄疸の症状が認められ、脱水、急性腎不全、横紋筋融解症、及び肝障害を来たし、Day 144 及び 147 に AST が基準値上限の 3 倍以上（Day 144: 293.0 U/L、Day 147: 103.0 U/L）、Day 150 に総ビリルビンが基準値上限の 2 倍以上（85.5 μmol/L）となった。ALP は正常範囲内であった。治験責任医師は、インフルエンザ性肺炎によって脱水を来たし、さらに急性腎不全、横紋筋融解症、及び肝障害が引き起こされたと判断した。治験薬の投与は中止され（治験薬最終投与日は Day 134）、入院、薬剤治療、尿道カテーテル留置、及びリハビリテーション療法により、Day 197（治験薬最終投与 63 日後）にインフルエンザ性肺炎は消失し、AST 及び総ビリルビンも正常範囲内となった（AST 30.0 U/L、総ビリルビン 10.3 μmol/L）。治験責任医師は、インフルエンザ性肺炎を偶発的な事象と考え、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。当該被験者は他の原因（インフルエンザ性肺炎）が存在したため、Hy's law に合致するとは判断されなかった。

表 2.7.4.2-23　肝機能検査値異常の発現割合：日亜 CNeP P3 試験（LT 期）
（安全性解析対象集団）

	Modal dose			ミロガバリン群
	Low N = 12	Middle N = 18	High N = 180	全体 N = 210
ALT 又は AST				
≥3 × ULN	0 (0.0)	2 (11.1)	1 (0.6)	3 (1.4)
≥5 × ULN	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
総ビリルビン				
≥1.5 × ULN	0 (0.0)	1 (5.6)	11 (6.1)	12 (5.7)
≥2 × ULN	0 (0.0)	1 (5.6)	2 (1.1)	3 (1.4)
ALP				
≥1.5 × ULN	0 (0.0)	1 (5.6)	3 (1.7)	4 (1.9)
ALT かつ総ビリルビン				
同時期（30 日以内）に ALT が≥3 × ULN、かつ総ビリルビンが≥2 × ULN	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
AST かつ総ビリルビン				
同時期（30 日以内）に AST が≥3 × ULN、かつ総ビリルビンが≥2 × ULN	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
ALT 又は AST、総ビリルビン、かつ ALP				
同時期（30 日以内）に ALT 又は AST が≥3 × ULN、総ビリルビンが≥2 × ULN、かつ ALP が<2 × ULN	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (0.5)

n (%)
%は安全性解析対象集団の被験者数を分母として算出した。
Source: 5.3.5.2-3 Table 14.3.4-10

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

2.1.5.5　自殺に関連する有害事象

1)　日亜 CNeP P3 試験（DB 期）での自殺に関連する有害事象

日亜 CNeP P3 試験（DB 期）での自殺に関連する有害事象（表 2.7.4.1-5 参照）の発現割合とその内訳の要約を表 2.7.4.2-24 に、自殺に関連する有害事象発現被験者の一覧を表 2.7.4.2-25 に示す。

自殺に関連する有害事象の発現割合はミロガバリン群 1.3%（2/151）、プラセボ群 2.0%（3/148）であり、投与群間で同程度であった。

認められた事象はいずれも軽度、非重篤の自殺念慮であった。自殺念慮を発現した被験者は、いずれも治験薬投与開始後に C-SSRS の自殺念慮に関する質問に「はい」と回答したため、治験実施計画書に規定した中止基準に基づき、治験薬の投与が中止された。

ミロガバリン群で自殺に関連する有害事象を発現した被験者のうち、1 名は Day 71（他の有害事象［脱水］のため、治験薬の投与を中断中［治験薬最終投与日は Day 65］）に自殺念慮を発現し、無治療で Day 78（治験薬最終投与 13 日後）に回復した。当該被験者は原疾患に加えて、脳幹梗塞、糖尿病、高血圧、慢性甲状腺炎等の様々な疾患を合併しており、治験責任医師は、体調不良が長期間続いていたことを考慮し、治験薬との因果関係を「関連な

し」と判定した。他の1名は、Day 38に自殺念慮が発現し、無治療でDay 43（治験薬最終投与4日後）に回復した。治験責任医師は、自殺念慮について治験薬との直接的な因果関係を否定したものの、Day 17に発現し、Day 42に消失した傾眠（中等度、非重篤、治験薬との関連あり）に関連した事象と判断した。

表 2.7.4.2-24　自殺に関連する有害事象の発現割合：日亜 CNeP P3 試験（DB 期）（安全性解析対象集団）

	プラセボ群 N = 148	ミロガバリン群 N = 151
自殺に関連する有害事象[a]		
すべての有害事象	3 (2.0)	2 (1.3)
重度の有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)
治験薬の投与中止に至った有害事象	3 (2.0)	2 (1.3)
有害事象の内訳（基本語）		
自殺念慮	3 (2.0)	2 (1.3)

n (%)
%は安全性解析対象集団の被験者数を分母として算出した。
a: 注目すべき有害事象（表 2.7.4.1-5）として集計した。同一被験者に自殺に関連する有害事象が複数発現した場合は、当該被験者は1回のみ計上した。
MedDRA/J version 23.0
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.3.2-23、Table 14.3.2-24、Table 14.3.2-25、Table 14.3.2-26、Table 14.3.2-27

表 2.7.4.2-25　自殺に関連する有害事象発現被験者の一覧：日亜 CNeP P3 試験（DB 期）

投与群、 被験者番号、 年齢、性別、試験実施国	有害事象名 （基本語）	発現日[a]	重症度、重篤性 治験薬投与に対する処置 その他の処置	転帰（転帰確認日[a]） 治験薬との因果関係 因果関係の判定理由
ミロガバリン群、 002*　、 [redacted]歳、男性、日本	自殺念慮	Day 71	軽度、非重篤 投与中止 なし	回復（Day 78） 関連なし 体調不良が長期間続いていたため。
ミロガバリン群、 003*　、 [redacted]歳、女性、日本	自殺念慮	Day 38	軽度、非重篤 投与中止 なし	回復（Day 43） 関連なし 有害事象（傾眠）に関連した事象であるため。
プラセボ群、 004*　、 [redacted]歳、男性、日本	自殺念慮	Day 38	軽度、非重篤 投与中止 なし	回復（Day 50） 関連なし 不安定な天候が続き、原疾患（CNePSCI）が悪化したことによる事象であるため。
プラセボ群、 005*　、 [redacted]歳、男性、日本	自殺念慮	Day 15	軽度、非重篤 投与中止 なし	回復（Day 43） 関連なし 慢性的な痛み（CNePSCI）に起因した事象であるため。
プラセボ群、 006*　、 [redacted]歳、男性、日本	自殺念慮	Day 54	軽度、非重篤 投与中止 なし	回復（Day 84） 関連あり 治験薬投与後に発現しており、有害事象（傾眠）に起因した事象であるため。

a: DB 期治験薬投与開始日を Day 1 とし、投与開始からの日数
MedDRA/J version 23.0
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.3.2-7、Appendix 16.2.4-1、Appendix 16.2.7-3

日亜 CNeP P3 試験（DB 期）での C-SSRS の自殺行動及び自殺念慮に関する結果を表

＊新薬承認情報提供時に置換

2.7.4.7-8 に示す。

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

日亜 CNeP P3 試験（DB 期）での HADS の抑うつ及び不安に関する結果を表 2.7.4.7-9 及び表 2.7.4.7-10 に示す。

14 週時（欠測の場合、last observation carried forward［LOCF］法により補完）の抑うつスコアのベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は、ミロガバリン群で−0.8（3.17）、プラセボ群で−0.7（2.86）であり、不安スコアのベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は、ミロガバリン群で−1.0（3.19）、プラセボ群で−0.8（2.86）であった。抑うつスコア、不安スコアともに、ミロガバリン群でベースラインからスコアが悪化する傾向は認められなかった。

2)　**日亜 CNeP P3 試験（LT 期）での自殺に関連する有害事象**

日亜 CNeP P3 試験（LT 期）での自殺に関連する有害事象（表 2.7.4.1-5 参照）の発現割合とその内訳の要約を表 2.7.4.2-26 に、自殺に関連する有害事象発現被験者の一覧を表 2.7.4.2-27 に示す。

自殺に関連する有害事象の発現割合はミロガバリン群全体で 0.5%（1/210）であった。

認められた事象は軽度、非重篤の自殺念慮であった。当該事象は CNePSCI 患者（DB 期ではプラセボ群）に Day 63（LT 期治験薬投与開始からの日数）に発現し、Day 65（治験薬最終投与翌日）に無治療で消失した。うつ病の既往歴や不眠症等の合併症のある被験者であり、過去に自殺念慮の愁訴があった（ただし、自殺行動など、その他の自殺に関連した症状はなし）。当該被験者は、試験期間中に C-SSRS のいずれの項目に対しても「いいえ」と回答したが、治験責任医師は C-SSRS の自殺念慮に関する項目（1 又は 2）に該当すると判断し、治験実施計画書に規定された中止基準に基づき、治験薬の投与が中止された。治験責任医師は、過去に自殺念慮の愁訴があったことを考慮し、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。

表 2.7.4.2-26　自殺に関連する有害事象の発現割合：日亜 CNeP P3 試験（LT 期）
（安全性解析対象集団）

	Modal dose			ミロガバリン群
	Low N = 12	Middle N = 18	High N = 180	全体 N = 210
自殺に関連する有害事象 [a]				
すべての有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
重度の有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験薬の投与中止に至った有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
有害事象の内訳（基本語）				
自殺念慮	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)

n (%)
%は安全性解析対象集団の被験者数を分母として算出した。
a: 注目すべき有害事象（表 2.7.4.1-5）として集計した。同一被験者に自殺に関連する有害事象が複数発現した場合は、当該被験者は 1 回のみ計上した。
MedDRA/J version 23.0
Source: 5.3.5.2-3 Table 14.3.2-21、Table 14.3.2-22、Table 14.3.2-23、Table 14.3.2-24

表 2.7.4.2-27　自殺に関連する有害事象発現被験者の一覧：日亜 CNeP P3 試験（LT 期）

Modal dose、 被験者番号、 年齢、性別、試験実施国	有害事象名 （基本語）	発現日 [a]	重症度、重篤性 治験薬投与に対する処置 その他の処置	転帰（転帰確認日 [a]） 治験薬との因果関係 因果関係の判定理由
High modal dose、 007*　、 [redacted]歳、男性、日本	自殺念慮	Day 63	軽度、非重篤 投与中止 なし	回復（Day 65） 関連なし 過去に自殺念慮の愁訴があったため（自殺行動はなし）。

MedDRA/J version 23.0
a: LT 期治験薬投与開始日を Day 1 とし、投与開始からの日数
Source: 5.3.5.2-3 Table 14.3.2-4、Appendix 16.2.4-1、Appendix 16.2.7-3

日亜 CNeP P3 試験（LT 期）での C-SSRS の自殺行動及び自殺念慮に関する結果を表 2.7.4.7-11 に示す。

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

日亜 CNeP P3 試験（LT 期）での HADS の抑うつ及び不安に関する結果を表 2.7.4.7-12 及び表 2.7.4.7-13 に示す。

ミロガバリン群全体で、抑うつスコアのベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は 48 週時に−0.9（2.95）、52 週時に−0.5（3.46）であり、不安スコアのベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は 48 週時に−1.0（3.30）、52 週時に−0.3（3.92）であった。抑うつスコア、不安スコアともに、ベースラインからスコアが悪化する傾向は認められなかった。

日亜 CNeP P3 試験（DB 期）のミロガバリン群での結果と比較して、自殺に関連する有害

＊新薬承認情報提供時に置換

事象（すべての事象、並びに重度、重篤、及び治験薬の投与中止に至った事象）の発現割合、並びに C-SSRS 及び HADS の結果に、長期投与による明らかな影響は認められなかった。

2.1.5.6　心血管系の有害事象

1)　日亜 CNeP P3 試験（DB 期）での心血管系の有害事象

日亜 CNeP P3 試験（DB 期）での心血管系の有害事象（表 2.7.4.1-5 で定義した心血管系有害事象、及び心不全・肺水腫に関連する有害事象）の発現割合とその内訳の要約を表 2.7.4.2-28 に示す。

心血管系有害事象の発現割合はミロガバリン群 4.0%（6/151）、プラセボ群 3.4%（5/148）であり、投与群間で同程度であった。

認められた事象はいずれも軽度であり、多くは無治療で消失又は軽快した。重篤な事象は認められなかった。治験薬の投与中止に至った事象はプラセボ群の 1 名（0.7%）のみに認められた。

ミロガバリン群で認められた事象の転帰は、3 名が回復、2 名が軽快、1 名が未回復であった。初回発現までの期間の中央値（範囲）は 28.5（15～61）日（n＝6）、持続期間の中央値（範囲）は 85.5（29～130）日（n＝6）であった。

心不全・肺水腫に関連する有害事象は認められなかった。

表 2.7.4.2-28　心血管系の有害事象の発現割合: 日亜 CNeP P3 試験（DB 期）
（安全性解析対象集団）

	プラセボ群 N＝148	ミロガバリン群 N＝151
心血管系有害事象 [a]		
すべての有害事象	5 (3.4)	6 (4.0)
重度の有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)
治験薬の投与中止に至った有害事象	1 (0.7)	0 (0.0)
有害事象の内訳（基本語）		
高血圧	3 (2.0)	1 (0.7)
低血圧	1 (0.7)	0 (0.0)
間欠性跛行	0 (0.0)	1 (0.7)
内出血	1 (0.7)	0 (0.0)
起立性低血圧	0 (0.0)	1 (0.7)
頻脈	0 (0.0)	1 (0.7)
血栓性静脈炎	0 (0.0)	1 (0.7)
静脈血栓症	0 (0.0)	1 (0.7)
心不全・肺水腫に関連する有害事象 [a]		
すべての有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)

n (%)
%は安全性解析対象集団の被験者数を分母として算出した。
a: その他の検討を要する有害事象（表 2.7.4.1-5）として集計した。同一被験者に当該事象が複数発現した場合は、当該被験者は 1 回のみ計上した。
MedDRA/J version 23.0
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.3.2-18、Table 14.3.2-19、Table 14.3.2-20

日亜 CNeP P3 試験（DB 期）での脈拍数及び血圧の要約統計量の変化を表 2.7.4.7-14 に、脈拍数及び血圧の異常変動の頻度集計を表 2.7.4.2-29 に示す。

プラセボ群と比較して、ミロガバリン群で脈拍数及び血圧の異常変動が認められた被験者の割合が明らかに高くなる傾向は認められなかった。

表 2.7.4.2-29　脈拍数及び血圧の異常変動の頻度集計: 日亜 CNeP P3 試験（DB 期）（安全性解析対象集団）

	プラセボ群 N = 148	ミロガバリン群 N = 151
脈拍数増加 [a]	10 (6.8)	16 (10.6)
脈拍数減少 [b]	13 (8.8)	4 (2.6)
血圧上昇 [c]	30 (20.3)	37 (24.5)
血圧低下 [d]	36 (24.3)	48 (31.8)

n (%)
%は安全性解析対象集団の被験者数を分母として算出した。
a: ベースライン値から 20 回／分以上増加
b: ベースライン値から 20 回／分以上減少
c: 収縮時血圧がベースライン値から 20 mmHg 以上上昇又は拡張期血圧がベースライン値から 20 mmHg 以上上昇
d: 収縮時血圧がベースライン値から 20 mmHg 以上低下又は拡張期血圧がベースライン値から 20 mmHg 以上低下
Source: 5.3.5.1-2 Table 14.3.4-4

2)　日亜 CNeP P3 試験（LT 期）での心血管系の有害事象

日亜 CNeP P3 試験（LT 期）での心血管系の有害事象（表 2.7.4.1-5 で定義した心血管系有害事象、及び心不全・肺水腫に関連する有害事象）の発現割合とその内訳の要約を表 2.7.4.2-30 に示す。

心血管系有害事象の発現割合はミロガバリン群全体で 5.2%（11/210）であった。認められた事象はいずれも軽度又は中等度であり、多くは必要に応じて治療を行うことにより消失又は軽快した。

重篤な事象は 1 名（0.5%）に認められた上室性頻脈であった。当該被験者は、発作性上室性頻脈、高血圧等を合併した CNePSCI 患者（DB 期ではミロガバリン群）であった。Day 171（DB 期治験薬投与開始からの日数）に中等度の上室性頻脈（報告事象名: 発作性上室性頻脈の悪化）が発現し、入院、薬剤治療、及びアブレーション治療により Day 211 に消失した（治験薬投与に対する処置なし）。治験責任医師は、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。

治験薬の投与中止に至った事象は認められなかった。

認められた事象の転帰は、7 名が回復、1 名が軽快、3 名が未回復であった。初回発現までの期間の中央値（範囲）は 178（75～428）日（n = 11）、持続期間の中央値（範囲）は 41（1～325）日（n = 11）であった。

心不全・肺水腫に関連する有害事象は認められなかった。

表 2.7.4.2-30　心血管系の有害事象の発現割合: 日亜 CNeP P3 試験（LT 期）
（安全性解析対象集団）

	Modal dose			ミロガバリン群
	Low N = 12	Middle N = 18	High N = 180	全体 N = 210
心血管系有害事象 [a]				
すべての有害事象	0 (0.0)	2 (11.1)	9 (5.0)	11 (5.2)
重度の有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
治験薬の投与中止に至った有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
有害事象の内訳（基本語）				
高血圧	0 (0.0)	1 (5.6)	5 (2.8)	6 (2.9)
徐脈性不整脈	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
本態性高血圧症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
低血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
起立性低血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
上室性頻脈	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
頻脈	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
心不全・肺水腫に関連する有害事象 [a]				
すべての有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

n (%)
%は安全性解析対象集団の被験者数を分母として算出した。
a: その他の検討を要する有害事象（表 2.7.4.1-5）として集計した。同一被験者に当該事象が複数発現した場合は、当該被験者は 1 回のみ計上した。
MedDRA/J version 23.0
Source: 5.3.5.2-3 Table 14.3.2-15、Table 14.3.2-16、Table 14.3.2-17

日亜 CNeP P3 試験（LT 期）での脈拍数及び血圧の要約統計量の変化を表 2.7.4.7-15 に、脈拍数及び血圧の異常変動の頻度集計を表 2.7.4.2-31 に示す。

脈拍数の増加及び減少が認められた被験者の割合、並びに血圧の上昇及び低下が認められた被験者の割合は、それぞれ同程度であった。また、日亜 CNeP P3 試験（DB 期）のミロガバリン群での結果と比較し、脈拍数及び血圧の異常変動が認められた被験者の割合が明らかに高くなる傾向は認められなかった。

表 2.7.4.2-31　脈拍数及び血圧の異常変動の頻度集計: 日亜 CNeP P3 試験（LT 期）
（安全性解析対象集団）

	Modal dose			ミロガバリン群
	Low N = 12	Middle N = 18	High N = 180	全体 N = 210
脈拍数増加 [a]	2 (16.7)	3 (16.7)	28 (15.6)	33 (15.7)
脈拍数減少 [b]	0 (0.0)	3 (16.7)	21 (11.7)	24 (11.4)
血圧上昇 [c]	2 (16.7)	10 (55.6)	73 (40.6)	85 (40.5)
血圧低下 [d]	1 (8.3)	5 (27.8)	65 (36.1)	71 (33.8)

n (%)
%は安全性解析対象集団の被験者数を分母として算出した。
a: ベースライン値から 20 回／分以上増加
b: ベースライン値から 20 回／分以上減少
c: 収縮時血圧がベースライン値から 20 mmHg 以上上昇又は拡張期血圧がベースライン値から 20 mmHg 以上上昇
d: 収縮時血圧がベースライン値から 20 mmHg 以上低下又は拡張期血圧がベースライン値から 20 mmHg 以上低下
Source: 5.3.5.2-4 Table 14.3.4-4

日亜 CNeP P3 試験（DB 期）のミロガバリン群での結果と比較して、心血管系の有害事象（すべての事象、並びに重度、重篤、及び治験薬の投与中止に至った事象）の発現割合、並びに脈拍数及び血圧の異常変動が認められた被験者の割合に、長期投与による明らかな影響は認められなかった。

2.1.5.7　視覚障害に関連する有害事象

1)　日亜 CNeP P3 試験（DB 期）での視覚障害に関連する有害事象

日亜 CNeP P3 試験（DB 期）での視覚障害に関連する有害事象（表 2.7.4.1-5 参照）の発現割合とその内訳の要約を表 2.7.4.2-32 に示す。

視覚障害に関連する有害事象の発現割合はミロガバリン群 1.3%（2/151）、プラセボ群 0.7%（1/148）であり、投与群間で同程度であった。

認められた事象はいずれも軽度であった。重篤な事象及び治験薬の投与中止に至った事象は認められなかった。

ミロガバリン群で認められた事象の転帰は、いずれも未回復であった。初回発現までの期間は 1 名が 71 日、他の 1 名が 77 日であった。

表 2.7.4.2-32　視覚障害に関連する有害事象の発現割合：日亜 CNeP P3 試験（DB 期）（安全性解析対象集団）

	プラセボ群 N = 148	ミロガバリン群 N = 151
視覚障害に関連する有害事象 [a]		
すべての有害事象	1 (0.7)	2 (1.3)
重度の有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)
治験薬の投与中止に至った有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)
有害事象の内訳（基本語）		
ドライアイ	1 (0.7)	1 (0.7)
硝子体浮遊物	0 (0.0)	1 (0.7)

n (%)
%は安全性解析対象集団の被験者数を分母として算出した。
a: その他の検討を要する有害事象（表 2.7.4.1-5）として集計した。同一被験者に視覚障害に関連する有害事象が複数発現した場合は、当該被験者は 1 回のみ計上した。
MedDRA/J version 23.0
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.3.2-18、Table 14.3.2-19、Table 14.3.2-20

2)　日亜 CNeP P3 試験（LT 期）での視覚障害に関連する有害事象

日亜 CNeP P3 試験（LT 期）での視覚障害に関連する有害事象（表 2.7.4.1-5 参照）の発現割合とその内訳の要約を表 2.7.4.2-33 に示す。

視覚障害に関連する有害事象の発現割合はミロガバリン群全体で 7.6%（16/210）であった。認められた事象はいずれも軽度又は中等度であった。

重篤な事象は 1 名（0.5%）に認められた糖尿病網膜症であった。当該被験者は、2 型糖尿病、糖尿病性白内障等を合併した CPSP 患者であった。Day 43 に左目に不快感があり、眼科医の診察を受けたところ、糖尿病網膜症と診断され、入院及び硝子体手術により Day 372 に

軽快した（治験薬投与に対する処置なし）。重症度は中等度と判定された。治験責任医師は、合併症の2型糖尿病に起因した事象と考え、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。

治験薬の投与中止に至った事象は2名（1.0%）に認められ、内訳は1名が霧視及び眼瞼浮腫、他の1名が霧視であった。

霧視及び眼瞼浮腫を発現した被験者は、初発老人性白内障（両眼）の既往歴があり、眼瞼痙攣、ドライアイ等を合併したCPSP患者であった。Day 17に中等度の霧視及び軽度の眼瞼浮腫が発現し、治験薬の投与は中止された（治験薬最終投与日はDay 22）。治療を必要とせず、霧視は未消失、眼瞼浮腫はDay 24（治験薬最終投与2日後）に消失した。治験責任医師は、いずれの事象も治験薬との因果関係を「関連あり」と判定した。

他の霧視を発現した被験者は、非破裂性脳動脈瘤等を合併したCNePPD患者であった。Day 2に軽度の霧視が発現し、治験薬の投与は中止され（治験薬最終投与日はDay 8）、Day 50（治験薬最終投与42日後）に無治療で軽快した。治験責任医師は、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。

認められた事象の転帰は、5名が回復、3名が軽快、8名が未回復であった。初回発現までの期間の中央値（範囲）は67.5（2～377）日（n = 16）、持続期間の中央値（範囲）は129（2～330）日（n = 16）であった。

視覚障害に関連する有害事象の発現割合は、日亜CNeP P3試験（DB期）のミロガバリン群での結果と比較して高かった（DB期1.3% vs. LT期7.6%）。しかし、日亜CNeP P3試験（LT期）で認められた視覚障害に関連する有害事象は、上述したとおり、いずれも軽度又は中等度であり、重篤な事象や治験薬の投与中止に至った事象は限られていた。長期投与により視覚障害に関連する有害事象が重症化する傾向は認められなかった。

表 2.7.4.2-33　視覚障害に関連する有害事象の発現割合: 日亜 CNeP P3 試験（LT 期）
（安全性解析対象集団）

	Modal dose			ミロガバリン群
	Low N = 12	Middle N = 18	High N = 180	全体 N = 210
視覚障害に関連する有害事象 [a]				
すべての有害事象	3 (25.0)	1 (5.6)	12 (6.7)	16 (7.6)
重度の有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
治験薬の投与中止に至った有害事象	2 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.0)
有害事象の内訳（基本語）				
アレルギー性結膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.7)	3 (1.4)
ドライアイ	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.7)	3 (1.4)
霧視	3 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.4)
糖尿病網膜症	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (1.0)
眼の異常感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
眼精疲労	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
乱視	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
眼瞼炎	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
白内障	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
眼瞼浮腫	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
眼瞼下垂	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
斜視	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
眼瞼腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)

n (%)
%は安全性解析対象集団の被験者数を分母として算出した。
a: その他の検討を要する有害事象（表 2.7.4.1-5）として集計した。同一被験者に視覚障害に関連する有害事象が複数発現した場合は、当該被験者は 1 回のみ計上した。
MedDRA/J version 23.0
Source: 5.3.5.2-3 Table 14.3.2-15、Table 14.3.2-16、Table 14.3.2-17

2.1.5.8　耐糖能異常に関連する有害事象

1)　日亜 CNeP P3 試験（DB 期）での耐糖能異常に関連する有害事象

日亜 CNeP P3 試験（DB 期）では、耐糖能異常に関連する有害事象（表 2.7.4.1-5 参照）は認められなかった。

HbA1c についてベースライン値から 1.5%以上の上昇を異常変動と定義し、当該異常変動が認められた被験者の割合（ただし、治験薬投与後の測定値が 6.5%未満である被験者は除く）を評価した。

HbA1c の異常変動が認められた被験者の割合は、ミロガバリン群 1.3%（2/151）、プラセボ群 0.0%（0/148）であった。

2)　日亜 CNeP P3 試験（LT 期）での耐糖能異常に関連する有害事象

日亜 CNeP P3 試験（LT 期）での耐糖能異常に関連する有害事象（表 2.7.4.1-5 参照）の発現割合とその内訳の要約を表 2.7.4.2-34 に示す。

耐糖能異常に関連する有害事象の発現割合はミロガバリン群全体で 5.7%（12/210）であった。1 名（0.5%）に認められた重度の高血糖性高浸透圧性非ケトン性症候群を除き、認められた事象はいずれも軽度であった。多くは、必要に応じて治療を行うことにより消失又は

軽快した。

重篤な事象は2名（1.0%）に認められ、内訳は糖尿病及び高血糖性高浸透圧性非ケトン性症候群が各1名であった。

糖尿病（報告事象名: 糖尿病の悪化）を発現した被験者は、糖尿病、脂質異常症、高血圧、虚血性心疾患、慢性腎臓病等を合併したCPSP患者であった。Day 288に当該事象が発現し、重症度は軽度と判定された。同日、治験薬は減量され、入院及び薬剤治療によりDay 308に血糖コントロールは改善し、退院となった。その後、治験薬は増量され、当該事象はDay 372に消失した。過去に血糖コントロールの不良を指摘されていた被験者であったことから、治験責任医師は、不健康な食習慣に起因して当該事象が発現した可能性が高いと考え、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。

高血糖性高浸透圧性非ケトン性症候群は、2.7.4.2.1.3 2)に示したとおり、高血圧、高脂血症、高尿酸血症、慢性腎臓病、下肢浮腫等を合併したCNePSCI患者（DB期ではプラセボ群）にDay 121（LT期治験薬投与開始からの日数）に発現し、治験薬との因果関係は「関連あり」、重症度は重度と判定され、治験薬の投与中断、入院、及び薬剤治療によりDay 130に消失した。

治験薬の投与中止に至った事象は認められなかった。

認められた事象の転帰は、4名が回復、4名が軽快、4名が未回復であった。初回発現までの期間の中央値（範囲）は188.5（15～463）日（n = 12）、持続期間の中央値（範囲）は219.5（8～358）日（n = 12）であった。

表 2.7.4.2-34　耐糖能異常に関連する有害事象の発現割合: 日亜 CNeP P3 試験（LT 期）（安全性解析対象集団）

	Modal dose			ミロガバリン群
	Low N = 12	Middle N = 18	High N = 180	全体 N = 210
耐糖能異常に関連する有害事象 [a]				
すべての有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	12 (6.7)	12 (5.7)
重度の有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
重篤な有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (1.0)
治験薬の投与中止に至った有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
有害事象の内訳（基本語）				
糖尿病	0 (0.0)	0 (0.0)	11 (6.1)	11 (5.2)
コントロール不良の糖尿病	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
高血糖性高浸透圧性非ケトン性症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)

n (%)
%は安全性解析対象集団の被験者数を分母として算出した。
a: その他の検討を要する有害事象（表 2.7.4.1-5）として集計した。同一被験者に耐糖能異常に関連する有害事象が複数発現した場合は、当該被験者は1回のみ計上した。
MedDRA/J version 23.0
Source: 5.3.5.2-3 Table 14.3.2-15、Table 14.3.2-16、Table 14.3.2-17

HbA1cの異常変動（ベースライン値から1.5%以上の上昇と定義、ただし、治験薬投与後の測定値が6.5%未満である被験者は除く）が認められた被験者の割合は、ミロガバリン群

全体で 5.2%（11/210）であった。

耐糖能異常に関連する有害事象は日亜 CNeP P3 試験（DB 期）では認められず、日亜 CNeP P3 試験（LT 期）のみに認められた（DB 期 0.0% vs. LT 期 5.7%）。HbA1c の異常変動が認められた被験者の割合も、日亜 CNeP P3 試験（DB 期）のミロガバリン群での結果と比較して、CNeP P3 試験（LT 期）で高かった（DB 期 1.3% vs. LT 期 5.2%）。しかし、長期投与により、耐糖能異常に関連する有害事象の発現割合や HbA1c の異常変動が認められた被験者の割合が顕著に高まる傾向は認められなかった。また、日亜 CNeP P3 試験（LT 期）で認められた耐糖能異常に関連する有害事象の多くは軽度であり、治験薬の投与中止に至った被験者は認められなかった。重篤な事象も限られており、このうち、副作用と判定された事象は治療により消失した。長期投与により耐糖能異常に関連する有害事象が重症化する傾向は認められなかった。

2.2　個別有害事象の文章による説明

重篤な有害事象の叙述に関する総括報告書中の記載箇所を表 2.7.4.2-35 に示す。

表 2.7.4.2-35　死亡及びその他の重篤な有害事象の叙述に関する総括報告書中の記載箇所

試験略名	添付資料番号	総括報告書中の記載箇所
日亜 CNeP P3 試験（DB 期）	5.3.5.1-1	14.3.3 項
日亜 CNeP P3 試験（LT 期）	5.3.5.2-3	14.3.3 項

3.　臨床検査値の評価

本項では、日亜 CNeP P3 試験（DB 期）での血液学的検査、肝機能検査を除く血液生化学検査、及び尿検査の結果について検討した。肝機能検査の結果は、2.7.4.2.1.5.4 で検討した。

日亜 CNeP P3 試験（DB 期）での血液学的検査の要約統計量の変化を表 2.7.4.7-16 に、血液生化学検査の要約統計量の変化を表 2.7.4.7-17 に、尿検査の要約統計量の変化を表 2.7.4.7-18 に、尿検査（定性値）のシフトテーブルを表 2.7.4.7-19 に示す。

治験薬投与前後で、血液学的検査、血液生化学検査（肝機能検査を除く）、及び尿検査の結果に臨床的に重要な変化は認められなかった。

4.　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

本項では、日亜 CNeP P3 試験（DB 期）での 12 誘導心電図検査の結果について検討した。体重は 2.7.4.2.1.5.2、バイタルサイン（脈拍数及び血圧）は 2.7.4.2.1.5.6 で検討した。

日亜 CNeP P3 試験（DB 期）での 12 誘導心電図検査のシフトテーブルを表 2.7.4.7-20 に示す。

治験薬投与前後で、12 誘導心電図検査の結果に臨床的に重要な変化は認められなかっ

た。

5. 特別な患者集団及び状況下における安全性

5.1 内因性要因

本項では、申請効能・効果、申請用法・用量におけるミロガバリンの安全性に及ぼす内因性要因の影響を評価するため、以下の検討を行った。

- 年齢、性別、体重、及び腎機能の影響: 日亜 CNeP P3 試験（DB 期）での有害事象の発現状況を年齢、性別、体重、腎機能別に比較した。
- 原疾患の影響: 日亜 CNeP P3 試験（LT 期）での有害事象の発現状況を原疾患別に比較した。また、日亜 CNeP P3 試験（DB 期）と、先に実施した日亜 DPNP P3 試験（DB 期）及び日亜 PHN P3 試験（DB 期）の結果を用いて有害事象の発現状況を比較した。

5.1.1 年齢

日亜 CNeP P3 試験（DB 期）での年齢別の有害事象の要約を表 2.7.4.7-21 に、年齢別の有害事象発現割合とその内訳の要約を表 2.7.4.7-22 に示す。

有害事象発現割合は、ミロガバリン群では 65 歳以上で 75.4%（43/57）、65 歳未満で 79.8%（75/94）、プラセボ群では 65 歳以上で 56.7%（34/60）、65 歳未満で 54.5%（48/88）であり、いずれの投与群でも年齢による明らかな差は認められなかった。重篤な有害事象の発現割合は、ミロガバリン群では 65 歳以上で 8.8%（5/57）、65 歳未満で 4.3%（4/94）、プラセボ群では 65 歳以上で 5.0%（3/60）、65 歳未満で 4.5%（4/88）であり、ミロガバリン群では 65 歳以上で高かった。また、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、ミロガバリン群では 65 歳以上で 14.0%（8/57）、65 歳未満で 6.4%（6/94）、プラセボ群では 65 歳以上で 10.0%（6/60）、65 歳未満で 0.0%（0/88）であり、いずれの投与群でも 65 歳以上で高かった。しかし、ミロガバリン群では、いずれのサブグループでも重篤な副作用は認められず、治験薬の投与中止に至った副作用の発現割合（いずれも 5.3%）に年齢による差はなかった。ミロガバリン群での重度の有害事象及びその他の検討を要する有害事象の発現割合に、年齢による明らかな差は認められなかった。

その他の検討を要する有害事象のうち、傾眠に関連する有害事象の発現割合は、ミロガバリン群では 65 歳以上で 28.1%（16/57）、65 歳未満で 33.0%（31/94）、プラセボ群では 65 歳以上で 1.7%（1/60）、65 歳未満で 9.1%（8/88）であった。また、めまいに関連する有害事象の発現割合は、ミロガバリン群では 65 歳以上で 7.0%（4/57）、65 歳未満で 10.6%（10/94）、プラセボ群では 65 歳以上で 6.7%（4/60）、65 歳未満で 2.3%（2/88）であった。ミロガバリン群での傾眠及びめまいに関連する有害事象の発現割合に、年齢による明らかな差は認められなかった。

以上より、日亜 CNeP P3 試験（DB 期）での有害事象の発現状況を年齢別に比較したところ、ミロガバリン群で重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合に

年齢による差が認められた。しかし、ミロガバリン群でいずれのサブグループでも重篤な副作用は認められず、また、治験薬の投与中止に至った副作用の発現割合に年齢による差は認められなかった。

5.1.2　性別

日亜 CNeP P3 試験（DB 期）での男女別の有害事象の要約を表 2.7.4.7-23 に、男女別の有害事象発現割合とその内訳の要約を表 2.7.4.7-24 に示す。

有害事象発現割合は、ミロガバリン群では男性で 77.3%（102/132）、女性で 84.2%（16/19）、プラセボ群では男性で 54.0%（67/124）、女性で 62.5%（15/24）であり、いずれの投与群でも女性で高かった。一方、重度の有害事象の発現割合は、ミロガバリン群では男性で 4.5%（6/132）、女性で 0.0%（0/19）、プラセボ群では男性で 0.8%（1/124）、女性で 0.0%（0/24）であった。また、重篤な有害事象の発現割合は、ミロガバリン群では男性で 6.8%（9/132）、女性で 0.0%（0/19）、プラセボ群では男性で 4.8%（6/124）、女性で 4.2%（1/24）であった。ミロガバリン群での重度の有害事象及び重篤な有害事象は男性のみに認められたが、このうち、副作用と判定された被験者はいなかった。また、ミロガバリン群での治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合に、性別による明らかな差は認められなかった。その他の検討を要する有害事象の発現割合は、ミロガバリン群では男性で 47.0%（62/132）、女性で 68.4%（13/19）、プラセボ群では男性で 13.7%（17/124）、女性で 20.8%（5/24）であり、いずれの投与群でも女性で高かった。しかし、ミロガバリン群でのその他の検討を要する有害事象のうち、重篤な事象及び治験薬の投与中止に至った事象は少なく、その発現割合に性別による明らかな差はなかった（重篤: 1.5% vs. 0.0%、治験薬の投与中止: 4.5% vs. 5.3%）。

その他の検討を要する有害事象のうち、傾眠に関連する有害事象の発現割合は、ミロガバリン群では男性で 28.0%（37/132）、女性で 52.6%（10/19）、プラセボ群では男性で 5.6%（7/124）、女性で 8.3%（2/24）であった。また、めまいに関連する有害事象の発現割合は、ミロガバリン群では男性で 7.6%（10/132）、女性で 21.1%（4/19）、プラセボ群では男性で 3.2%（4/124）、女性で 8.3%（2/24）であった。ミロガバリン群での傾眠及びめまいに関連する有害事象の発現割合はいずれも女性で高く、上述したミロガバリン群でのすべての有害事象及びその他の検討を要する有害事象の発現割合の差の主な要因となったと考える。しかし、ミロガバリン群で傾眠及びめまいに関連する有害事象を発現した被験者のうち、重度の事象及び重篤な事象を発現した被験者はいずれのサブグループでも認められず、また、治験薬の投与中止に至った被験者は少数であり（すべて傾眠に関連する有害事象による中止: 5 名 vs. 1 名）、かついずれも無治療で治験薬投与中止後に回復した（2.7.4.2.1.5.1 1））。

以上より、日亜 CNeP P3 試験（DB 期）での有害事象の発現状況を男女別に比較したところ、ミロガバリン群で上記の発現状況の違いが認められたが、これらの発現状況の違いに一貫した傾向は認められなかった。サブグループ間の被験者数に偏りがあるため（男性 132 名、女性 19 名）、これらの発現状況の違いは偶発的な結果である可能性も考えられる。

5.1.3　体重

日亜 CNeP P3 試験（DB 期）での体重別の有害事象の要約を表 2.7.4.7-25 に、体重別の有害事象発現割合とその内訳の要約を表 2.7.4.7-26 に示す。

有害事象発現割合は、ミロガバリン群では中央値（65.20 kg、以下同じ）未満で 76.9%（60/78）、中央値以上で 79.5%（58/73）、プラセボ群では中央値未満で 52.8%（38/72）、中央値以上で 57.9%（44/76）であり、いずれの投与群でも体重による明らかな差は認められなかった。重度の有害事象の発現割合は、ミロガバリン群では中央値未満で 2.6%（2/78）、中央値以上で 5.5%（4/73）、プラセボ群では中央値未満で 1.4%（1/72）、中央値以上で 0.0%（0/76）であり、ミロガバリン群では中央値未満で高い傾向はなかった。また、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、ミロガバリン群では中央値未満で 6.4%（5/78）、中央値以上で 12.3%（9/73）、プラセボ群では中央値未満で 2.8%（2/72）、中央値以上で 5.3%（4/76）であり、いずれの投与群でも中央値未満で高い傾向はなかった。ミロガバリン群では、重度の有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合が中央値未満と比較して中央値以上で高かったが、いずれのサブグループでも重度の副作用は認められず、特定の治験薬の投与中止に至った有害事象が中央値以上で多く認められる傾向はなかった。ミロガバリン群での重篤な有害事象及びその他の検討を要する有害事象の発現割合に、体重による明らかな差はなかった。

その他の検討を要する有害事象のうち、傾眠に関連する有害事象の発現割合は、ミロガバリン群では中央値未満で 33.3%（26/78）、中央値以上で 28.8%（21/73）、プラセボ群では中央値未満で 5.6%（4/72）、中央値以上で 6.6%（5/76）であり、いずれの投与群でも体重による明らかな差は認められなかった。また、めまいに関連する有害事象の発現割合は、ミロガバリン群では中央値未満で 6.4%（5/78）、中央値以上で 12.3%（9/73）、プラセボ群では中央値未満で 5.6%（4/72）、中央値以上で 2.6%（2/76）であり、ミロガバリン群では中央値以上で高かった。しかし、ミロガバリン群でめまいに関連する有害事象を発現した被験者のうち、重度の事象、重篤な事象、及び治験薬の投与中止に至った事象を発現した被験者はいずれのサブグループでも認められなかった（2.7.4.2.1.5.1 1））。

以上より、日亜 CNeP P3 試験（DB 期）での有害事象の発現状況を体重別に比較したところ、低体重者で有害事象の発現割合が高い又は重症化する傾向は認められなかった。

5.1.4　腎機能

日亜 CNeP P3 試験（DB 期）での腎機能別の有害事象の要約を表 2.7.4.7-27 に、腎機能別の有害事象発現割合とその内訳の要約を表 2.7.4.7-28 に示す。なお、日亜 CNeP P3 試験（DB 期）では、ベースラインの CLcr（Cockcroft-Gault 式により算出）が 30 mL/min 未満である被験者を除外基準として設定したため、ベースラインの CLcr が 90 mL/min 以上である被験者（正常腎機能被験者、以下同じ）、60 mL/min 以上 90 mL/min 未満である被験者（軽度腎機能障害被験者、以下同じ）、及び 30 mL/min 以上 60 mL/min 未満である被験者（中等度腎機能障害被験者、以下同じ）のサブグループ間で有害事象の発現状況を評価した。

有害事象発現割合は、ミロガバリン群では正常腎機能被験者で 79.6%（78/98）、軽度腎機能障害被験者で 76.7%（33/43）、中等度腎機能障害被験者で 70.0%（7/10）、プラセボ群では正常腎機能被験者で 58.0%（51/88）、軽度腎機能障害被験者で 58.3%（21/36）、中等度腎機能障害被験者で 41.7%（10/24）であった。ミロガバリン群での有害事象発現割合に、腎機能の程度による明らかな差は認められなかった。また、ミロガバリン群での重度の有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、及びその他の検討を要する有害事象の発現割合にも、腎機能の程度による明らかな差は認められなかった。

その他の検討を要する有害事象のうち、傾眠に関連する有害事象の発現割合は、ミロガバリン群では正常腎機能被験者で 31.6%（31/98）、軽度腎機能障害被験者で 30.2%（13/43）、中等度腎機能障害被験者で 30.0%（3/10）、プラセボ群では正常腎機能被験者で 9.1%（8/88）、軽度腎機能障害被験者で 2.8%（1/36）、中等度腎機能障害被験者で 0.0%（0/24）であった。ミロガバリン群では、傾眠に関連する有害事象の発現割合に、腎機能の程度による明らかな差は認められなかった。また、めまいに関連する有害事象の発現割合は、ミロガバリン群では正常腎機能被験者で 11.2%（11/98）、軽度腎機能障害被験者で 7.0%（3/43）、中等度腎機能障害被験者で 0.0%（0/10）、プラセボ群では正常腎機能被験者で 2.3%（2/88）、軽度腎機能障害被験者で 5.6%（2/36）、中等度腎機能障害被験者で 8.3%（2/24）であった。ミロガバリン群では、めまいに関連する有害事象は正常腎機能被験者及び軽度腎機能障害被験者に認められたが、正常腎機能被験者と軽度腎機能障害被験者での発現割合に明らかな差は認められなかった。また、ミロガバリン群でめまいに関連する有害事象を発現した被験者のうち、重度の事象、重篤な事象、及び治験薬の投与中止に至った事象を発現した被験者はいずれのサブグループでも認められなかった（2.7.4.2.1.5.1 1））。

以上より、日亜 CNeP P3 試験（DB 期）での有害事象の発現状況を腎機能別に比較したところ、サブグループ間の被験者数に偏りがあり（正常 98 名、軽度 43 名、中等度 10 名）、評価に限界があるものの、ミロガバリン群での有害事象の発現状況に腎機能の程度による明らかな違いは認められなかった。

5.1.5　原疾患

日亜 CNeP P3 試験（LT 期）では、CNePSCI 患者に加えて、CPSP 患者及び CNePPD 患者を新規に組み入れたため、ミロガバリン群全体での有害事象の発現状況を原疾患別（脊髄損傷／脳卒中／パーキンソン病）に比較した。日亜 CNeP P3 試験（LT 期）で報告された有害事象のうち、いずれかの原疾患で発現割合が 5%以上であった有害事象を表 2.7.4.5-1 に、原疾患別の有害事象の要約を表 2.7.4.7-29、原疾患別の有害事象発現割合とその内訳の要約を表 2.7.4.7-30 に示す。

有害事象発現割合は、原疾患が脊髄損傷の被験者で 81.1%（86/106）、脳卒中の被験者で 87.2%（82/94）、パーキンソン病の被験者で 100.0%（10/10）であった。パーキンソン病の被験者ではすべての被験者に有害事象が発現したが、パーキンソン病の被験者でのみ発現割合の高い特定の副作用は認められなかった。脊髄損傷の被験者と脳卒中の被験者では、有害事

象発現割合に明らかな差は認められなかった。重度の有害事象及び重篤な有害事象の発現割合には、原疾患による明らかな差は認められなかった。脊髄損傷の被験者と比較して、脳卒中の被験者及びパーキンソン病の被験者では、治験薬の投与中止に至った有害事象（6.6% vs. 13.8% vs. 40.0%）及びその他の検討を要する有害事象（44.3% vs. 59.6% vs. 70.0%）の発現割合が高かった。

事象別での有害事象の発現状況を原疾患別に比較したところ、脊髄損傷の被験者と比較して、脳卒中の被験者では傾眠（すべての有害事象: 6.6% vs. 26.6%、治験薬の投与中止: 0.0% vs. 2.1%）及び浮動性めまい（すべての有害事象: 4.7% vs. 11.7%、治験薬の投与中止: 0.0% vs. 3.2%）の発現割合が高かった。したがって、これらの事象の発現状況の違いが、上述した脊髄損傷の被験者と脳卒中の被験者での、治験薬の投与中止に至った有害事象及びその他の検討を要する有害事象の発現割合の差の主な要因となった可能性が考えられる。しかし、日亜 CNeP P3 試験（LT 期）で傾眠及びめまいに関連する有害事象を発現した被験者のうち、重度の事象及び重篤な事象を発現した被験者は認められず、治験薬の投与中止に至った被験者の多くは無治療で治験薬投与中止後に回復した（2.7.4.2.1.5.1 2)）。

傾眠及び浮動性めまいは投与開始初期に認められることの多い有害事象（2.7.4.2.1.1.1 1)）である。上述したとおり、日亜 CNeP P3 試験（LT 期）では、脳卒中の被験者及びパーキンソン病の被験者を新規被験者として組み入れた。また、脊髄損傷の被験者の約半数は日亜 CNeP P3 試験（DB 期）から継続してミロガバリンを投与されていた。日亜 CNeP P3 試験（LT 期）では、脊髄損傷の被験者のうち、傾眠又は浮動性めまいにより治験薬の投与中止に至った被験者は認められなかったものの、日亜 CNeP P3 試験（DB 期）の脊髄損傷の被験者では傾眠により治験薬の投与中止に至った被験者が認められた（2.7.4.2.1.5.1 1)）。これらを考慮すると、ミロガバリンの投与開始時期の違いが上述した日亜 CNeP P3 試験（LT 期）で認められた脊髄損傷の被験者と脳卒中の被験者での発現状況の違いの一因となった可能性が考えられる。一方、日亜 CNeP P3 試験（LT 期）で同じく新規被験者として組み入れたパーキンソン病の被験者は 10 名と被験者数が少なく、評価に限界があるものの、傾眠の発現割合は、脊髄損傷の被験者と比較してパーキンソン病の被験者で高く（すべての有害事象: 6.6% vs. 30.0%、治験薬の投与中止: 0.0% vs. 10.0%）、脊髄損傷の被験者と脳卒中の被験者で認められた発現状況の違いと同様の傾向が認められた。

以上より、ミロガバリンの投与開始時期の違いが上述した治験薬の投与中止に至った有害事象及びその他の検討を要する有害事象に認められた発現状況の違いの一因となった可能性が考えられ、有害事象の発現割合は原疾患により大きく変わらないと考える。また、特定の原疾患により有害事象が重症化する傾向は認められなかった。

表 2.7.4.5-1　原疾患別の有害事象発現割合（いずれかの原疾患で発現割合が 5%以上）
（安全性解析対象集団）（1/2）

器官別大分類 基本語	脊髄損傷 N = 106	脳卒中 N = 94	パーキンソン病 N = 10
有害事象発現被験者	86 (81.1)	82 (87.2)	10 (100.0)
感染症および寄生虫症	40 (37.7)	29 (30.9)	0 (0.0)
上咽頭炎	11 (10.4)	12 (12.8)	0 (0.0)
尿路感染	10 (9.4)	2 (2.1)	0 (0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (1.9)	2 (2.1)	1 (10.0)
乳癌	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)
代謝および栄養障害	13 (12.3)	9 (9.6)	0 (0.0)
糖尿病	4 (3.8)	7 (7.4)	0 (0.0)
精神障害	8 (7.5)	4 (4.3)	2 (20.0)
幻覚	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)
幻視	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)
レム睡眠行動障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)
神経系障害	17 (16.0)	42 (44.7)	6 (60.0)
傾眠	7 (6.6)	25 (26.6)	3 (30.0)
浮動性めまい	5 (4.7)	11 (11.7)	0 (0.0)
頭痛	3 (2.8)	2 (2.1)	1 (10.0)
パーキンソン病	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (20.0)
運動失調	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)
平衡障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)
頭部不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)
眼障害	4 (3.8)	10 (10.6)	2 (20.0)
ドライアイ	0 (0.0)	2 (2.1)	1 (10.0)
霧視	0 (0.0)	2 (2.1)	1 (10.0)
斜視	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)
血管障害	7 (6.6)	1 (1.1)	1 (10.0)
高血圧	6 (5.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
起立性低血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)
胃腸障害	30 (28.3)	23 (24.5)	2 (20.0)
便秘	7 (6.6)	6 (6.4)	0 (0.0)
齲歯	3 (2.8)	5 (5.3)	0 (0.0)
下痢	2 (1.9)	5 (5.3)	1 (10.0)
歯の脱落	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)
皮膚および皮下組織障害	20 (18.9)	16 (17.0)	0 (0.0)
褥瘡性潰瘍	7 (6.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	19 (17.9)	25 (26.6)	0 (0.0)
背部痛	4 (3.8)	7 (7.4)	0 (0.0)
腎および尿路障害	7 (6.6)	5 (5.3)	1 (10.0)
排尿困難	1 (0.9)	2 (2.1)	1 (10.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	33 (31.1)	33 (35.1)	3 (30.0)
浮腫	15 (14.2)	6 (6.4)	3 (30.0)
末梢性浮腫	9 (8.5)	17 (18.1)	0 (0.0)
発熱	4 (3.8)	5 (5.3)	0 (0.0)
臨床検査	21 (19.8)	11 (11.7)	2 (20.0)
体重増加	7 (6.6)	7 (7.4)	1 (10.0)
Ｃ－反応性蛋白増加	6 (5.7)	2 (2.1)	0 (0.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3 (2.8)	2 (2.1)	1 (10.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (2.8)	0 (0.0)	1 (10.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)

表 2.7.4.5-1　原疾患別の有害事象発現割合（いずれかの原疾患で発現割合が 5%以上）
（安全性解析対象集団）（2/2）

器官別大分類 基本語	脊髄損傷 N = 106	脳卒中 N = 94	パーキンソン病 N = 10
傷害、中毒および処置合併症	31 (29.2)	24 (25.5)	1 (10.0)
熱傷	6 (5.7)	2 (2.1)	0 (0.0)
挫傷	4 (3.8)	5 (5.3)	0 (0.0)
転倒	4 (3.8)	4 (4.3)	1 (10.0)
顎の骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)
外科および内科処置	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)
白内障手術	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)

n (%)
%は安全性解析対象集団の被験者数を分母として算出した。
MedDRA/J version 23.0
Source: 5.3.5.2-3 Table 14.3.1-7

さらに、CNeP 患者に投与したときの安全性と、既承認の適応症である末梢性神経障害性疼痛（peripheral neuropathic pain: PNeP）を有する患者に投与したときの安全性を比較するため、日亜 CNeP P3 試験（DB 期）のミロガバリン群（CNeP 患者、維持用量期の用法・用量が、ベースライン CLcr が 60 mL/min 以上の被験者で 10 mg 又は 15 mg を 1 日 2 回、ベースライン CLcr が 30 mL/min 以上 60 mL/min 未満の被験者でその半量を 1 日 2 回）の結果と、先に実施した日亜 DPNP P3 試験（DB 期）及び日亜 PHN P3 試験（DB 期）の 10 mg × 2／日群及び 15 mg × 2／日群（ベースライン CLcr が 60 mL/min 以上の PNeP 患者、固定用量期の用法・用量がそれぞれ 10 mg 及び 15 mg を 1 日 2 回）の結果を用いて有害事象の発現状況を比較した。比較対象とした日亜 DPNP P3 試験（DB 期）及び日亜 PHN P3 試験（DB 期）の結果は、主に、2 試験の併合である日亜 DPNP/PHN P3 試験（DB 期）の結果を用い、注目すべき有害事象及びその他の検討を要する有害事象の評価では試験ごとの結果を用いた。

日亜 CNeP P3 試験（DB 期）と、日亜 DPNP P3 試験（DB 期）及び日亜 PHN P3 試験（DB 期）では対象疾患が異なり、日亜 CNeP P3 試験（DB 期）では CLcr が 30 mL/min 以上 60 mL/min 未満の被験者も組み入れたが、その他に試験間で被験者背景に大きな違いは認められなかった。

また、漸増期の後、ミロガバリンを固定用量で投与した日亜 DPNP P3 試験（DB 期）及び日亜 PHN P3 試験（DB 期）の 10 mg × 2／日群及び 15 mg × 2／日群に対して、日亜 CNeP P3 試験（DB 期）のミロガバリン群では、漸増期の後、維持用量期に安全性に応じてミロガバリンを用量調節できるデザインとしたが、被験者の多くで最高用量（ベースライン CLcr が 60 mL/min 以上の被験者で 15 mg、ベースライン CLcr が 30 mL/min 以上 60 mL/min 未満の被験者で 7.5 mg）まで増量された（2.7.4.1.2.2 1)）。

日亜 CNeP P3 試験（DB 期）及び日亜 DPNP/PHN P3 試験（DB 期）での有害事象発現割合とその内訳の要約を表 2.7.4.5-2 に示す。

有害事象発現割合は、日亜 CNeP P3 試験（DB 期）のミロガバリン群で 78.1%（118/151）、日亜 DPNP/PHN P3 試験（DB 期）の 10 mg × 2／日群で 67.6%（215/318）、

15 mg × 2／日群で 75.3%（241/320）であり、CNeP 患者と PNeP 患者で明らかな差は認められなかった。

日亜 CNeP P3 試験（DB 期）のミロガバリン群で、日亜 DPNP/PHN P3 試験（DB 期）の 10 mg × 2／日群又は 15 mg × 2／日群と比較して発現割合が 10%以上高かった有害事象は、傾眠（ミロガバリン群 29.8% vs. 10 mg × 2／日群 14.5% vs. 15 mg × 2／日群 19.1%）であった。しかし、日亜 CNeP P3 試験（DB 期）のミロガバリン群で傾眠に関連する有害事象を発現した被験者のうち、重度の事象及び重篤な事象を発現した被験者は認められず、また、治験薬の投与中止に至った被験者は限られており、いずれも無治療で治験薬投与中止後に回復した（2.7.4.2.1.5.1 1)）。

比較的よくみられた有害事象（いずれかの投与群で発現割合が 5%以上）について、PNeP 患者で認められず、CNeP 患者のみに認められた事象はなかった（2.7.4.2.1.1.1 1) 及び表 2.7.4.5-2）。

死亡に至った副作用は、日亜 CNeP P3 試験（DB 期）及び日亜 DPNP/PHN P3 試験（DB 期）のいずれでも認められなかった。

重篤な副作用は、日亜 DPNP/PHN P3 試験（DB 期）で 10 mg × 2／日群（意識消失及び浮腫［各 0.3%］）及び 15 mg × 2／日群（複視、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加［各 0.3%］）のいずれの投与群でも認められたが、日亜 CNeP P3 試験（DB 期）では認められなかった。

日亜 CNeP P3 試験（DB 期）、日亜 DPNP P3 試験（DB 期）、及び日亜 PHN P3 試験（DB 期）での注目すべき有害事象及びその他の検討を要する有害事象の発現割合を表 2.7.4.5-3 に示す。

注目すべき有害事象、並びに傾眠及び視覚障害に関連する有害事象を除くその他の検討を要する有害事象の発現割合及び重症度に、CNeP 患者と PNeP 患者で明らかな違いは認められなかった。PNeP 患者と比較して、CNeP 患者では、傾眠に関連する有害事象の発現割合がやや高く、視覚障害に関連する有害事象の発現割合が低い傾向が認められたものの、CNeP 患者で認められた傾眠及び視覚障害に関連する有害事象はいずれも軽度又は中等度であり、これらの事象の重症度に CNeP 患者と PNeP 患者で明らかな違いはなかった。

表 2.7.4.5-2　有害事象発現割合（いずれかの投与群で発現割合が 2%以上）：
日亜 CNeP P3 試験（DB 期）及び日亜 DPNP/PHN P3 試験（DB 期）（安全性解析対象集団）（1/2）

器官別大分類 基本語	日亜 CNeP P3 試験 (DB 期)[a]		日亜 DPNP/PHN P3 試験 (DB 期)[b,c]			
	プラセボ群	ミロガバリン群	プラセボ群	ミロガバリン群		
				15 mg × 1/日群	10 mg × 2/日群	15 mg × 2/日群
	N = 148	N = 151	N = 633	N = 316	N = 318	N = 320
有害事象発現被験者	82 (55.4)	118 (78.1)	359 (56.7)	204 (64.6)	215 (67.6)	241 (75.3)
感染症および寄生虫症	27 (18.2)	28 (18.5)	119 (18.8)	70 (22.2)	73 (23.0)	74 (23.1)
上咽頭炎／鼻咽頭炎[d]	8 (5.4)	12 (7.9)	68 (10.7)	35 (11.1)	40 (12.6)	47 (14.7)
尿路感染	5 (3.4)	5 (3.3)	1 (0.2)	2 (0.6)	4 (1.3)	0 (0.0)
上気道感染	3 (2.0)	4 (2.6)	5 (0.8)	6 (1.9)	5 (1.6)	4 (1.3)
膀胱炎	1 (0.7)	3 (2.0)	6 (0.9)	1 (0.3)	2 (0.6)	2 (0.6)
精神障害	6 (4.1)	7 (4.6)	11 (1.7)	4 (1.3)	3 (0.9)	5 (1.6)
自殺念慮	3 (2.0)	2 (1.3)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	23 (15.5)	57 (37.7)	75 (11.8)	68 (21.5)	72 (22.6)	111 (34.7)
傾眠	8 (5.4)	45 (29.8)	24 (3.8)	34 (10.8)	46 (14.5)	61 (19.1)
浮動性めまい	5 (3.4)	13 (8.6)	17 (2.7)	18 (5.7)	29 (9.1)	42 (13.1)
頭痛	5 (3.4)	3 (2.0)	14 (2.2)	5 (1.6)	4 (1.3)	7 (2.2)
糖尿病性ニューロパチー	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (1.6)	7 (2.2)	5 (1.6)	9 (2.8)
眼障害	1 (0.7)	2 (1.3)	40 (6.3)	23 (7.3)	30 (9.4)	30 (9.4)
糖尿病網膜症	0 (0.0)	0 (0.0)	16 (2.5)	8 (2.5)	3 (0.9)	6 (1.9)
耳および迷路障害	2 (1.4)	3 (2.0)	3 (0.5)	4 (1.3)	2 (0.6)	11 (3.4)
回転性めまい	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.2)	3 (0.9)	1 (0.3)	7 (2.2)
血管障害	5 (3.4)	5 (3.3)	15 (2.4)	8 (2.5)	10 (3.1)	10 (3.1)
高血圧	3 (2.0)	1 (0.7)	11 (1.7)	5 (1.6)	5 (1.6)	5 (1.6)
胃腸障害	16 (10.8)	30 (19.9)	63 (10.0)	34 (10.8)	33 (10.4)	38 (11.9)
便秘	2 (1.4)	9 (6.0)	10 (1.6)	6 (1.9)	5 (1.6)	12 (3.8)
悪心	3 (2.0)	5 (3.3)	8 (1.3)	1 (0.3)	2 (0.6)	1 (0.3)
下痢	3 (2.0)	4 (2.6)	13 (2.1)	5 (1.6)	8 (2.5)	3 (0.9)
口内乾燥	0 (0.0)	3 (2.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.9)	2 (0.6)
皮膚および皮下組織障害	12 (8.1)	11 (7.3)	53 (8.4)	18 (5.7)	14 (4.4)	28 (8.8)
褥瘡性潰瘍	4 (2.7)	5 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
そう痒症	0 (0.0)	1 (0.7)	13 (2.1)	2 (0.6)	3 (0.9)	5 (1.6)

表 2.7.4.5-2　有害事象発現割合（いずれかの投与群で発現割合が 2%以上）：
日亜 CNeP P3 試験（DB 期）及び日亜 DPNP/PHN P3 試験（DB 期）（安全性解析対象集団）（2/2）

器官別大分類 基本語	日亜 CNeP P3 試験 (DB 期)[a]		日亜 DPNP/PHN P3 試験 (DB 期)[b,c]			
	プラセボ群	ミロガバリン群	プラセボ群	ミロガバリン群		
				15 mg × 1/日群	10 mg × 2/日群	15 mg × 2/日群
	N = 148	N = 151	N = 633	N = 316	N = 318	N = 320
筋骨格系および結合組織障害	10 (6.8)	15 (9.9)	49 (7.7)	33 (10.4)	28 (8.8)	24 (7.5)
背部痛	3 (2.0)	3 (2.0)	9 (1.4)	5 (1.6)	10 (3.1)	6 (1.9)
筋骨格痛	3 (2.0)	2 (1.3)	2 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.6)	2 (0.6)
関節痛	0 (0.0)	4 (2.6)	6 (0.9)	9 (2.8)	3 (0.9)	8 (2.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (4.1)	28 (18.5)	22 (3.5)	33 (10.4)	39 (12.3)	52 (16.3)
末梢性浮腫	2 (1.4)	9 (6.0)	5 (0.8)	11 (3.5)	10 (3.1)	18 (5.6)
発熱	3 (2.0)	3 (2.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.9)	3 (0.9)
浮腫	0 (0.0)	5 (3.3)	2 (0.3)	4 (1.3)	8 (2.5)	13 (4.1)
倦怠感	0 (0.0)	3 (2.0)	3 (0.5)	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.6)
歩行障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.9)	7 (2.2)	6 (1.9)
臨床検査	5 (3.4)	19 (12.6)	38 (6.0)	30 (9.5)	38 (11.9)	44 (13.8)
体重増加	1 (0.7)	11 (7.3)	3 (0.5)	11 (3.5)	13 (4.1)	19 (5.9)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.7)	5 (3.3)	10 (1.6)	4 (1.3)	6 (1.9)	9 (2.8)
傷害、中毒および処置合併症	14 (9.5)	16 (10.6)	30 (4.7)	21 (6.6)	19 (6.0)	31 (9.7)
転倒	2 (1.4)	5 (3.3)	6 (0.9)	3 (0.9)	2 (0.6)	3 (0.9)
挫傷	3 (2.0)	3 (2.0)	6 (0.9)	3 (0.9)	4 (1.3)	11 (3.4)

n (%)
%は安全性解析対象集団の被験者数を分母として算出した。
同一被験者に同一器官別大分類／基本語の有害事象が複数発現した場合は、当該被験者は当該器官別大分類／基本語に 1 回のみ計上した。
a: MedDRA/J version 23.0
b: MedDRA/J version 17.1
c: 投与期間は 14 週間（漸増期 1～2 週間及び固定用量期 12～13 週間）。ミロガバリン群の用法・用量は、以下のとおり。
- 15 mg × 1/日群: 1 週時にミロガバリンを 5 mg 1 日 1 回の投与から開始し、2 週時に 10 mg 1 日 1 回に増量し投与。3 週時以降は 15 mg 1 日 1 回を投与
- 10 mg × 2/日群: 1 週時にミロガバリンを 5 mg 1 日 2 回の投与から開始し、2 週時以降は 10 mg 1 日 2 回を投与
- 15 mg × 2/日群: 1 週時にミロガバリンを 5 mg 1 日 2 回の投与から開始し、2 週時に 10 mg 1 日 2 回に増量し投与。3 週時以降は 15 mg 1 日 2 回を投与

d: MedDRA/J version 23.0 では上咽頭炎、MedDRA/J version 17.1 では鼻咽頭炎
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.3.1-11、1.13.1.2

表 2.7.4.5-3　注目すべき有害事象及びその他の検討を要する有害事象の発現割合:
日亜 CNeP P3 試験（DB 期）、日亜 DPNP P3 試験（DB 期）、及び日亜 PHN P3 試験（DB 期）（安全性解析対象集団）（1/3）

	日亜 CNeP P3 試験 (DB 期)[a]		日亜 DPNP P3 試験 (DB 期)[b,c]				日亜 PHN P3 試験 (DB 期)[b,c]			
				ミロガバリン群				ミロガバリン群		
重症度	プラセボ群 N = 148	ミロガバリン群 N = 151	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	プラセボ群 N = 303	15 mg × 1/日 群 N = 152	10 mg × 2/日 群 N = 153	15 mg × 2/日 群 N = 155
有害事象発現被験者	82 (55.4)	118 (78.1)	202 (61.2)	112 (68.3)	113 (68.5)	128 (77.6)	157 (51.8)	92 (60.5)	102 (66.7)	113 (72.9)
中枢神経系有害事象[d]	27 (18.2)	61 (40.4)	49 (14.8)	38 (23.2)	35 (21.2)	54 (32.7)	35 (11.6)	31 (20.4)	37 (24.2)	58 (37.4)
軽度	20 (13.5)	47 (31.1)	43 (13.0)	36 (22.0)	30 (18.2)	43 (26.1)	32 (10.6)	30 (19.7)	30 (19.6)	50 (32.3)
中等度	7 (4.7)	13 (8.6)	5 (1.5)	1 (0.6)	3 (1.8)	9 (5.5)	3 (1.0)	1 (0.7)	7 (4.6)	6 (3.9)
重度	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)	1 (0.6)	2 (1.2)	2 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)
傾眠に関連する有害事象[d]	9 (6.1)	47 (31.1)	15 (4.5)	15 (9.1)	21 (12.7)	25 (15.2)	13 (4.3)	20 (13.2)	27 (17.6)	39 (25.2)
軽度	7 (4.7)	35 (23.2)	14 (4.2)	14 (8.5)	19 (11.5)	24 (14.5)	12 (4.0)	20 (13.2)	22 (14.4)	35 (22.6)
中等度	2 (1.4)	12 (7.9)	1 (0.3)	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.3)	0 (0.0)	5 (3.3)	4 (2.6)
重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
めまいに関連する有害事象[d]	6 (4.1)	14 (9.3)	7 (2.1)	12 (7.3)	14 (8.5)	23 (13.9)	11 (3.6)	11 (7.2)	16 (10.5)	26 (16.8)
軽度	5 (3.4)	12 (7.9)	5 (1.5)	11 (6.7)	13 (7.9)	19 (11.5)	10 (3.3)	11 (7.2)	13 (8.5)	24 (15.5)
中等度	1 (0.7)	2 (1.3)	2 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.6)	4 (2.4)	1 (0.3)	0 (0.0)	3 (2.0)	2 (1.3)
重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
意識消失に関連する有害事象[d]	0 (0.0)	2 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)
軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
中等度	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
重度	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
体重増加に関連する有害事象[d]	1 (0.7)	11 (7.3)	2 (0.6)	4 (2.4)	5 (3.0)	11 (6.7)	1 (0.3)	7 (4.6)	8 (5.2)	8 (5.2)
軽度	1 (0.7)	8 (5.3)	2 (0.6)	4 (2.4)	5 (3.0)	10 (6.1)	1 (0.3)	7 (4.6)	8 (5.2)	8 (5.2)
中等度	0 (0.0)	3 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
浮腫に関連する有害事象[d]	2 (1.4)	15 (9.9)	4 (1.2)	10 (6.1)	6 (3.6)	16 (9.7)	3 (1.0)	8 (5.3)	13 (8.5)	16 (10.3)
軽度	2 (1.4)	14 (9.3)	4 (1.2)	9 (5.5)	5 (3.0)	16 (9.7)	3 (1.0)	8 (5.3)	10 (6.5)	15 (9.7)
中等度	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.0)	1 (0.6)
重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心血管系有害事象[d]	5 (3.4)	6 (4.0)	15 (4.5)	10 (6.1)	11 (6.7)	8 (4.8)	11 (3.6)	2 (1.3)	2 (1.3)	5 (3.2)
軽度	5 (3.4)	6 (4.0)	11 (3.3)	9 (5.5)	10 (6.1)	6 (3.6)	9 (3.0)	2 (1.3)	1 (0.7)	3 (1.9)
中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
重度	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)

表 2.7.4.5-3　注目すべき有害事象及びその他の検討を要する有害事象の発現割合:
日亜 CNeP P3 試験（DB 期）、日亜 DPNP P3 試験（DB 期）、及び日亜 PHN P3 試験（DB 期）（安全性解析対象集団）（2/3）

	日亜 CNeP P3 試験 (DB 期)[a]		日亜 DPNP P3 試験 (DB 期)[b,c]				日亜 PHN P3 試験 (DB 期)[b,c]			
				ミロガバリン群				ミロガバリン群		
重症度	プラセボ群 N = 148	ミロガバリン群 N = 151	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	プラセボ群 N = 303	15 mg × 1/日 群 N = 152	10 mg × 2/日 群 N = 153	15 mg × 2/日 群 N = 155
心不全・肺水腫に関連する有害事象[d]	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
重度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
視覚障害に関連する有害事象[d]	1 (0.7)	2 (1.3)	23 (7.0)	18 (11.0)	19 (11.5)	19 (11.5)	17 (5.6)	5 (3.3)	12 (7.8)	12 (7.7)
軽度	1 (0.7)	2 (1.3)	20 (6.1)	14 (8.5)	16 (9.7)	12 (7.3)	16 (5.3)	5 (3.3)	12 (7.8)	11 (7.1)
中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.9)	2 (1.2)	3 (1.8)	7 (4.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耐糖能異常に関連する有害事象[d]	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (2.7)	6 (3.7)	2 (1.2)	5 (3.0)	2 (0.7)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.6)
軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (2.1)	4 (2.4)	1 (0.6)	3 (1.8)	2 (0.7)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.6)
中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)	2 (1.2)	1 (0.6)	2 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
乱用・依存性に関連する有害事象[d]	0 (0.0)	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.6)
軽度	0 (0.0)	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.6)
中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
離脱症状に関連する有害事象[d]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
転倒・外傷に関連する有害事象[d]	9 (6.1)	16 (10.6)	18 (5.5)	13 (7.9)	12 (7.3)	21 (12.7)	9 (3.0)	6 (3.9)	6 (3.9)	8 (5.2)
軽度	7 (4.7)	12 (7.9)	13 (3.9)	9 (5.5)	8 (4.8)	19 (11.5)	5 (1.7)	4 (2.6)	4 (2.6)	7 (4.5)
中等度	2 (1.4)	3 (2.0)	4 (1.2)	3 (1.8)	3 (1.8)	2 (1.2)	3 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
重度	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (1.3)	2 (1.3)	0 (0.0)

表 2.7.4.5-3　注目すべき有害事象及びその他の検討を要する有害事象の発現割合:
日亜 CNeP P3 試験（DB 期）、日亜 DPNP P3 試験（DB 期）、及び日亜 PHN P3 試験（DB 期）（安全性解析対象集団）（3/3）

	日亜 CNeP P3 試験 (DB 期)[a]		日亜 DPNP P3 試験 (DB 期)[b,c]				日亜 PHN P3 試験 (DB 期)[b,c]			
	プラセボ群	ミロガバリン群	プラセボ群	ミロガバリン群			プラセボ群	ミロガバリン群		
重症度				15 mg × 1/日群	10 mg × 2/日群	15 mg × 2/日群		15 mg × 1/日群	10 mg × 2/日群	15 mg × 2/日群
	N = 148	N = 151	N = 330	N = 164	N = 165	N = 165	N = 303	N = 152	N = 153	N = 155
肝機能障害に関連する有害事象[d]	3 (2.0)	6 (4.0)	5 (1.5)	6 (3.7)	4 (2.4)	9 (5.5)	3 (1.0)	0 (0.0)	6 (3.9)	9 (5.8)
軽度	3 (2.0)	5 (3.3)	4 (1.2)	4 (2.4)	3 (1.8)	6 (3.6)	3 (1.0)	0 (0.0)	6 (3.9)	9 (5.8)
中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.6)	3 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
重度	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
自殺に関連する有害事象[d]	3 (2.0)	2 (1.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
軽度	3 (2.0)	2 (1.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

n (%)
%は安全性解析対象集団の被験者数を分母として算出した。
a: MedDRA/J version 23.0
b: MedDRA/J version 17.1
c: 投与期間は 14 週間（漸増期 1～2 週間及び固定用量期 12～13 週間）。ミロガバリン群の用法・用量は、以下のとおり。
- 15 mg × 1/日群: 1 週時にミロガバリンを 5 mg 1 日 1 回の投与から開始し、2 週時に 10 mg 1 日 1 回に増量し投与。3 週時以降は 15 mg 1 日 1 回を投与
- 10 mg × 2/日群: 1 週時にミロガバリンを 5 mg 1 日 2 回の投与から開始し、2 週時以降は 10 mg 1 日 2 回を投与
- 15 mg × 2/日群: 1 週時にミロガバリンを 5 mg 1 日 2 回の投与から開始し、2 週時に 10 mg 1 日 2 回に増量し投与。3 週時以降は 15 mg 1 日 2 回を投与

d: 注目すべき有害事象又はその他の検討を要する有害事象（表 2.7.4.1-5）として集計した。同一被験者に当該事象が複数発現した場合は、当該被験者は 1 回のみ計上した。
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.3.1-3、Table 14.3.2-18、Table 14.3.2-20、Table 14.3.2-23、Table 14.3.2-25、5.3.5.1-2 Table 14.3.2-1、Table 14.3.2-2、初回申請時照会事項回答

5.2　外因性要因

本項では、申請効能・効果、申請用法・用量におけるミロガバリンの安全性に及ぼす外因性要因の影響を評価するため、日亜 CNeP P3 試験（DB 期）での有害事象の発現状況を試験実施国別に比較した。

5.2.1　試験実施国

日亜 CNeP P3 試験（DB 期）での試験実施国別の有害事象の要約を表 2.7.4.7-31 に、試験実施国別の有害事象発現割合とその内訳の要約を表 2.7.4.7-32 に示す。

有害事象発現割合は、ミロガバリン群では日本で 80.2%（97/121）、韓国で 65.0%（13/20）、台湾で 80.0%（8/10）、プラセボ群では日本で 54.5%（66/121）、韓国で 66.7%（10/15）、台湾で 50.0%（6/12）であり、ミロガバリン群では日本及び台湾で高かった。重篤な有害事象の発現割合は、ミロガバリン群では日本で 7.4%（9/121）、韓国で 0.0%（0/20）、台湾で 0.0%（0/10）、プラセボ群では日本で 3.3%（4/121）、韓国で 6.7%（1/15）、台湾で 16.7%（2/12）であった。ミロガバリン群では、重篤な有害事象は日本（人）のみに認められたが、その多くは治療により消失又は軽快し、また、このうち、副作用と判定された被験者はいなかった（2.7.4.2.1.3 1)）。ミロガバリン群での重度の有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は低く（2.7.4.2.1.1.2 1）、2.7.4.2.1.4 1））、試験実施国による明らかな差はなかった。その他の検討を要する有害事象の発現割合は、ミロガバリン群では日本で 54.5%（66/121）、韓国で 25.0%（5/20）、台湾で 40.0%（4/10）、プラセボ群では日本で 14.0%（17/121）、韓国で 13.3%（2/15）、台湾で 25.0%（3/12）であり、ミロガバリン群では日本で最も高く、次いで台湾で高かった。

その他の検討を要する有害事象のうち、傾眠に関連する有害事象の発現割合は、ミロガバリン群では日本で 33.9%（41/121）、韓国で 20.0%（4/20）、台湾で 20.0%（2/10）、プラセボ群では日本で 6.6%（8/121）、韓国で 0.0%（0/15）、台湾で 8.3%（1/12）であり、ミロガバリン群では日本で高かった。めまいに関連する有害事象の発現割合は、ミロガバリン群では日本で 9.9%（12/121）、韓国で 0.0%（0/20）、台湾で 20.0%（2/10）、プラセボ群では日本で 2.5%（3/121）、韓国で 6.7%（1/15）、台湾で 16.7%（2/12）であり、いずれの投与群でも台湾で最も高かった。しかし、ミロガバリン群で傾眠及びめまいに関連する有害事象を発現した被験者のうち、重度の事象及び重篤な事象を発現した被験者はいずれのサブグループでも認められず、また、治験薬の投与中止に至った被験者は少数であり（6 名、すべて日本［人］、傾眠に関連する有害事象による中止）、かついずれも無治療で治験薬投与中止後に回復した（2.7.4.2.1.5.1 1)）。

以上より、日亜 CNeP P3 試験（DB 期）での有害事象の発現状況を試験実施国別に比較したところ、ミロガバリン群で上記の発現状況の違いが認められた。重篤な有害事象は日本（人）のみに認められたものの、その多くは治療により消失又は軽快し、このうち、副作用と判定された被験者はいなかった。また、ミロガバリン群での重度の有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合に、試験実施国による明らかな差はなく、日本（人）

のみで特に注意を要する有害事象の発現はなかった。

5.3　薬物相互作用

初回申請時から追加で実施した薬物相互作用試験はない。

5.4　妊娠及び授乳時の使用

動物実験（ラット）で胎盤通過性及び乳汁中への移行が報告されている。

これまで妊娠中又は授乳中の女性を対象とした臨床試験は実施しておらず、妊娠及び授乳中の投与に関する安全性は確立されていない。

初回申請時以降、ミロガバリンを投与された患者での妊娠は報告されていない。

5.5　過量投与

初回申請時に提出のとおり、線維筋痛症患者を対象とした海外臨床試験で、1 日 60 mg までの過量投与に関する有害事象が報告されている。

日亜 CNeP P3 試験では、過量投与に関する有害事象の報告はなかった。

5.6　薬物乱用

類薬であるプレガバリンは、身体依存及び精神依存を示すことが知られている。また、初回申請時に提出のとおり、米国薬物乱用可能性試験（プレガバリン陽性対照）で、ミロガバリン 60 及び 105 mg、並びにプレガバリン 200 及び 450 mg を単回経口投与したとき、プラセボと比較して薬物嗜好性が認められている。

日亜 CNeP P3 試験では、その他の検討を要する有害事象として乱用・依存性に関連する有害事象を定義し（表 2.7.4.1-5 参照）、当該事象の発現状況を評価した。

1)　日亜 CNeP P3 試験（DB 期）での乱用・依存性に関連する有害事象

日亜 CNeP P3 試験（DB 期）での乱用・依存性に関連する有害事象の発現割合とその内訳の要約を表 2.7.4.5-4 に示す。

乱用・依存性に関連する有害事象の発現割合はミロガバリン群 1.3%（2/151）、プラセボ群 0.0%（0/148）であった。

ミロガバリン群の 2 名に認められた事象はいずれも軽度、非重篤の異常感（報告事象名: 浮遊感）であり、治験薬との因果関係は「関連あり」と判定された。このうち、1 名は Day 2 に異常感を発現し、Day 457 に無治療で回復した（治験薬投与に対する処置なし）。他の 1 名は Day 9 に異常感を発現し、Day 85 に無治療で回復した（治験薬減量の処置あり）。

表 2.7.4.5-4　乱用・依存性に関連する有害事象の発現割合: 日亜 CNeP P3 試験（DB 期）（安全性解析対象集団）

	プラセボ群 N = 148	ミロガバリン群 N = 151
乱用・依存性に関連する有害事象 [a]		
すべての有害事象	0 (0.0)	2 (1.3)
重度の有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)
治験薬の投与中止に至った有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)
有害事象の内訳（基本語）		
異常感	0 (0.0)	2 (1.3)

n (%)
%は安全性解析対象集団の被験者数を分母として算出した。
a: その他の検討を要する有害事象（表 2.7.4.1-5）として集計した。同一被験者に乱用・依存性に関連する有害事象が複数発現した場合は、当該被験者は 1 回のみ計上した。
MedDRA/J version 23.0
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.3.2-18、Table 14.3.2-19、Table 14.3.2-20

2)　日亜 CNeP P3 試験（LT 期）での乱用・依存性に関連する有害事象

日亜 CNeP P3 試験（LT 期）での乱用・依存性に関連する有害事象の発現割合とその内訳の要約を表 2.7.4.5-5 に示す。

乱用・依存性に関連する有害事象の発現割合はミロガバリン群全体で 0.5%（1/210）であった。1 名に認められた事象は軽度、非重篤の異常感（報告事象名: 浮遊感）であり、CPSP 患者に Day 22 に発現し、同日に無治療で消失した（治験薬投与に対する処置なし）。治験薬との因果関係は「関連あり」と判定された。

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

表 2.7.4.5-5　乱用・依存性に関連する有害事象の発現割合: 日亜 CNeP P3 試験（LT 期）（安全性解析対象集団）

	Modal dose			ミロガバリン群
	Low N = 12	Middle N = 18	High N = 180	全体 N = 210
乱用・依存性に関連する有害事象 [a]				
すべての有害事象	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
重度の有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験薬の投与中止に至った有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
有害事象の内訳（基本語）				
異常感	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)

n (%)
%は安全性解析対象集団の被験者数を分母として算出した。
a: その他の検討を要する有害事象（表 2.7.4.1-5）として集計した。同一被験者に乱用・依存性に関連する有害事象が複数発現した場合は、当該被験者は 1 回のみ計上した。
MedDRA/J version 23.0
Source: 5.3.5.2-3 Table 14.3.2-15、Table 14.3.2-16、Table 14.3.2-17

5.7　離脱症状及び反跳現象

中枢神経系に作用する薬剤の投与終了時には、特定の有害事象を引き起こす可能性があることが知られている。日亜 CNeP P3 試験では、その他の検討を要する有害事象として離脱症状に関連する有害事象を定義し（表 2.7.4.1-5 参照）、当該事象の発現状況を評価するとともに、後観察期での有害事象の発現状況を評価した。なお、日亜 CNeP P3 試験（DB 期）ではミロガバリンの漸減期を設定しなかったが、日亜 CNeP P3 試験（LT 期）では非盲検下で 1 週間の漸減期を経て投与を終了することとした（表 2.7.4.1-1）。

1)　日亜 CNeP P3 試験（DB 期）での離脱症状に関連する有害事象

日亜 CNeP P3 試験（DB 期）では、離脱症状に関連する有害事象は認められなかった。

2)　日亜 CNeP P3 試験（LT 期）での離脱症状に関連する有害事象

日亜 CNeP P3 試験（LT 期）での離脱症状に関連する有害事象の発現割合とその内訳の要約を表 2.7.4.5-6 に示す。

離脱症状に関連する有害事象の発現割合はミロガバリン群全体で 0.5%（1/210）であった。1 名に認められた事象は中等度、非重篤の薬剤離脱症候群であり、CPSP 患者に Day 363（治験薬最終投与 2 日後）に発現し、Day 384 に無治療で消失した（治験薬投与に対する処置なし）。治験薬との因果関係は「関連あり」と判定された。

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

表 2.7.4.5-6　離脱症状に関連する有害事象の発現割合：日亜 CNeP P3 試験（LT 期）
（安全性解析対象集団）

	Modal dose			ミロガバリン群
	Low N = 12	Middle N = 18	High N = 180	全体 N = 210
離脱症状に関連する有害事象 [a]				
すべての有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
重度の有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験薬の投与中止に至った有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
有害事象の内訳（基本語）				
薬剤離脱症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)

n (%)
%は安全性解析対象集団の被験者数を分母として算出した。
a: その他の検討を要する有害事象（表 2.7.4.1-5）として集計した。同一被験者に離脱症状に関連する有害事象が複数発現した場合は、当該被験者は 1 回のみ計上した。
MedDRA/J version 23.0
Source: 5.3.5.2-3 Table 14.3.2-15、Table 14.3.2-16、Table 14.3.2-17

3)　日亜 CNeP P3 試験（DB 期）での後観察期の有害事象

日亜 CNeP P3 試験（DB 期）の後観察期に認められた有害事象の発現割合とその内訳の要

約を表 2.7.4.5-7 に示す。

後観察期に認められた有害事象の発現割合はミロガバリン群 9.3%（14/151）、プラセボ群 4.1%（6/148）であり、プラセボ群と比較してミロガバリン群で高かった。

ミロガバリン群で 2 名以上に発現した有害事象は上咽頭炎（ミロガバリン群 2 名［1.3%］、プラセボ群 1 名［0.7%］）であった。ミロガバリン群では、離脱症状の典型的な症状である不眠症、悪心、下痢、食欲減退の発現は認められなかった。また、有害事象として薬剤離脱症候群が報告された被験者は、いずれの投与群でもいなかった。

ミロガバリン群の 3 名（2.0%）に認められた重度の事象（1 名は心臓死、1 名は頚椎部脊髄損傷及び交通事故、1 名は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）を除き、認められた事象はいずれも軽度又は中等度であり、多くは無治療で消失又は軽快した。

重篤な事象はミロガバリン群の 2 名（1.3%）（心臓死及び頚椎部脊髄損傷が各 1 名）に認められ、プラセボ群では認められなかった。

治験薬の投与中止に至った事象はミロガバリン群の 3 名（2.0%）（心臓死、頚椎部脊髄損傷、及び自殺念慮が各 1 名）に認められ、プラセボ群では認められなかった。

ミロガバリン群で認められた重篤な事象又は治験薬の投与中止に至った事象である、心臓死、頚椎部脊髄損傷、及び自殺念慮は、2.7.4.2.1.2 1)（心臓死）、2.7.4.5.8 1)（頚椎部脊髄損傷）、及び 2.7.4.2.1.5.5 1)（自殺念慮、被験者番号　002*　）に示したとおり、いずれも治験責任医師により治験薬との因果関係は「関連なし」と判定された。

ミロガバリン群で認められた事象の転帰は、8 名が回復、2 名が軽快、3 名が未回復、1 名が死亡（心臓死）であった。

表 2.7.4.5-7　後観察期の有害事象の発現割合：日亜 CNeP P3 試験（DB 期）（安全性解析対象集団）（1/2）

	プラセボ群 N = 148	ミロガバリン群 N = 151
後観察期の有害事象[a]		
すべての有害事象	6 (4.1)	14 (9.3)
重度の有害事象	0 (0.0)	3 (2.0)
重篤な有害事象	0 (0.0)	2 (1.3)
治験薬の投与中止に至った有害事象	0 (0.0)	3 (2.0)
有害事象の内訳（基本語）		
上咽頭炎	1 (0.7)	2 (1.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.7)	1 (0.7)
膀胱炎	0 (0.0)	1 (0.7)
譫妄	0 (0.0)	1 (0.7)
自殺念慮	0 (0.0)	1 (0.7)
麻痺	0 (0.0)	1 (0.7)
腹痛	0 (0.0)	1 (0.7)
そう痒症	0 (0.0)	1 (0.7)
背部痛	0 (0.0)	1 (0.7)
心臓死	0 (0.0)	1 (0.7)
体温調節障害	0 (0.0)	1 (0.7)

＊新薬承認情報提供時に置換

表 2.7.4.5-7　後観察期の有害事象の発現割合：日亜 CNeP P3 試験（DB 期）（安全性解析対象集団）（2/2）

	プラセボ群 N = 148	ミロガバリン群 N = 151
有害事象の内訳（基本語）（続き）		
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (0.7)
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 (0.7)
体重増加	0 (0.0)	1 (0.7)
靱帯捻挫	0 (0.0)	1 (0.7)
交通事故	0 (0.0)	1 (0.7)
頚椎部脊髄損傷	0 (0.0)	1 (0.7)
不眠症	1 (0.7)	0 (0.0)
高血圧	1 (0.7)	0 (0.0)
中毒性皮疹	1 (0.7)	0 (0.0)
血中重炭酸塩増加	1 (0.7)	0 (0.0)

n (%)
%は安全性解析対象集団の被験者数を分母として算出した。
a: 同一被験者に当該有害事象が複数発現した場合は、当該被験者は 1 回のみ計上した。
MedDRA/J version 23.0
Source: 5.3.5.1-2 Table 14.3.2-15、Table 14.3.2-16、Table 14.3.2-17

4)　日亜 CNeP P3 試験（LT 期）での後観察期の有害事象

日亜 CNeP P3 試験（LT 期）の後観察期に認められた有害事象の発現割合とその内訳の要約を表 2.7.4.5-8 に示す。

後観察期に認められた有害事象の発現割合はミロガバリン群全体で 14.3%（30/210）であった。

ミロガバリン群全体で 2 名以上に発現した有害事象は、悪心（1.4% [3/210]）、並びに尿路感染、下痢、及び脊椎圧迫骨折（各 1.0% [2/210]）であった。離脱症状の典型的な症状である不眠症、悪心、下痢、食欲減退の発現は少なく、有害事象として薬剤離脱症候群が報告された被験者は 1 名のみであった。

認められた事象はいずれも軽度又は中等度であり、重篤な事象及び治験薬の投与中止に至った事象は認められなかった。

認められた事象の転帰は、13 名が回復、4 名が軽快、13 名が未回復であった。

日亜 CNeP P3 試験（DB 期）のミロガバリン群での結果と比較して、後観察期に認められた有害事象（すべての事象、並びに重度、重篤、及び治験薬の投与中止に至った事象）の発現割合に、長期投与による明らかな影響は認められなかった。

表 2.7.4.5-8　後観察期の有害事象の発現割合：日亜 CNeP P3 試験（LT 期）
（安全性解析対象集団）

	Modal dose			ミロガバリン群
	Low N = 12	Middle N = 18	High N = 180	全体 N = 210
後観察期の有害事象 [a]				
すべての有害事象	2 (16.7)	2 (11.1)	26 (14.4)	30 (14.3)
重度の有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験薬の投与中止に至った有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
有害事象の内訳（基本語）				
悪心	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.7)	3 (1.4)
尿路感染	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (1.0)
下痢	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (1.0)
脊椎圧迫骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (1.0)
胃腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
歯膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
胃腺癌	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
唾液腺の良性新生物	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
脱水	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
コントロール不良の糖尿病	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
幻視	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
不眠症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
精神障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
中枢痛症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
霧視	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
徐脈性不整脈	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
腹部不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
上腹部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
心窩部不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
胃炎	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
胃食道逆流性疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
口腔粘膜のあれ	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
筋力低下	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
排尿困難	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
薬剤離脱症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
口渇	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
血中ビリルビン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
挫傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
肋骨骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)

n (%)
%は安全性解析対象集団の被験者数を分母として算出した。
a: 同一被験者に当該有害事象が複数発現した場合は、当該被験者は 1 回のみ計上した。
MedDRA/J version 23.0
Source: 5.3.5.2-4 Table 14.3.2-15、Table 14.3.2-16、Table 14.3.2-17

5.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

ミロガバリンは中枢神経系に作用する薬剤である。ミロガバリン投与により傾眠、めまい等の症状が発現した場合には転倒や自動車運転等の機械操作中の事故につながる可能性もあることから、日亜 CNeP P3 試験では、その他の検討を要する有害事象として転倒・外傷に

関連する有害事象を定義し（表 2.7.4.1-5 参照）、当該事象の発現状況を評価した。

1)　日亜 CNeP P3 試験（DB 期）での転倒・外傷に関連する有害事象

日亜 CNeP P3 試験（DB 期）での転倒・外傷に関連する有害事象の発現割合とその内訳の要約を表 2.7.4.5-9 に示す。

転倒・外傷に関連する有害事象の発現割合はミロガバリン群 10.6%（16/151）、プラセボ群 6.1%（9/148）であり、プラセボ群と比較してミロガバリン群で高かった。

ミロガバリン群の 1 名（0.7%、同一被験者）に認められた重度の交通事故及び頚椎部脊髄損傷を除き、認められた事象は軽度又は中等度であり、必要に応じて処置を行うことにより消失又は軽快した。

重篤な事象はミロガバリン群及びプラセボ群の各 1 名（0.7%）に認められた。ミロガバリン群の 1 名に認められた事象は頚椎部脊髄損傷であった。当該事象（原疾患とは異なる部位の脊髄損傷）は、Day 42 に交通事故（自動車運転中のトラックとの衝突事故）により発現した。治験薬の投与が中止され（治験薬最終投与日は Day 41）、入院、薬剤治療、及び理学療法により Day 79（治験薬最終投与 38 日後）に軽快した。治験責任医師は、雨で自動車がスリップしたことにより事故が起きたこと、事故発生前及び発生時に浮動性めまい、頭部ふらつき感、意識消失等の症状は認められていなかったこと、事故当日の朝、治験薬を服用していなかったことを考慮し、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。

治験薬の投与中止に至った事象は、上述したミロガバリン群の 1 名に認められた頚椎部脊髄損傷のみであった。

ミロガバリン群で認められた事象の転帰は、15 名が回復、1 名が軽快であった。初回発現までの期間の中央値（範囲）は 22.0（3～99）日（n = 16）、持続期間の中央値（範囲）は 20.0（1～108）日（n = 16）であった。

傾眠又はめまいに関連する有害事象（表 2.7.4.1-5 参照）が発現している期間内に転倒・外傷に関連する有害事象が認められた被験者の割合は、ミロガバリン群 2.0%（3/151）、プラセボ群 1.4%（2/148）であった。このうち、転倒・外傷に関連する有害事象について、副作用と判定された被験者はいなかった。

転倒・外傷に関連する有害事象を発現した被験者のうち、ミロガバリン投与後に自動車事故が認められた被験者は、上述した頚椎部脊髄損傷を発現した 1 名のみであった。

表 2.7.4.5-9　転倒・外傷に関連する有害事象の発現割合: 日亜 CNeP P3 試験（DB 期）（安全性解析対象集団）

	プラセボ群 N = 148	ミロガバリン群 N = 151
転倒・外傷に関連する有害事象[a]		
すべての有害事象	9 (6.1)	16 (10.6)
重度の有害事象	0 (0.0)	1 (0.7)
重篤な有害事象	1 (0.7)	1 (0.7)
治験薬の投与中止に至った有害事象	0 (0.0)	1 (0.7)
有害事象の内訳（基本語）		
転倒	2 (1.4)	5 (3.3)
挫傷	3 (2.0)	3 (2.0)
靱帯捻挫	1 (0.7)	2 (1.3)
熱傷	1 (0.7)	1 (0.7)
脛骨骨折	1 (0.7)	1 (0.7)
腓骨骨折	1 (0.7)	0 (0.0)
靱帯損傷	0 (0.0)	1 (0.7)
肝損傷	0 (0.0)	1 (0.7)
交通事故	0 (0.0)	1 (0.7)
皮膚擦過傷	0 (0.0)	1 (0.7)
頚椎部脊髄損傷	0 (0.0)	1 (0.7)
刺創	0 (0.0)	1 (0.7)
尺骨骨折	0 (0.0)	1 (0.7)
尿道損傷	1 (0.7)	0 (0.0)

n (%)
%は安全性解析対象集団の被験者数を分母として算出した。
a: その他の検討を要する有害事象（表 2.7.4.1-5）として集計した。同一被験者に転倒・外傷に関連する有害事象が複数発現した場合は、当該被験者は 1 回のみ計上した。
MedDRA/J version 23.0
Source: 5.3.5.1-2 Table 14.3.2-1、Table 14.3.2-2、Table 14.3.2-3

2)　日亜 CNeP P3 試験（LT 期）での転倒・外傷に関連する有害事象

日亜 CNeP P3 試験（LT 期）での転倒・外傷に関連する有害事象の発現割合とその内訳の要約を表 2.7.4.5-10 に示す。

転倒・外傷に関連する有害事象の発現割合はミロガバリン群全体で 25.7%（54/210）であった。認められた事象の多くは、軽度又は中等度であり、必要に応じて処置を行うことにより消失又は軽快した。重度の事象は 2 名（1.0%）に認められた。

重篤な事象は 4 名（1.9%）に認められ、内訳は脊椎圧迫骨折、硬膜下血腫、橈骨骨折、尺骨骨折、大腿骨骨折、大腿骨頚部骨折が各 1 名（うち、脊椎圧迫骨折及び硬膜下血腫は同一被験者、橈骨骨折及び尺骨骨折は同一被験者）であった。

脊椎圧迫骨折及び硬膜下血腫を発現した被験者は、陳旧性心筋梗塞及び冠攣縮性狭心症の既往歴があり、腹部大動脈瘤、高コレステロール血症、不眠症等を合併した CPSP 患者であった。Day 47 に重度の脊椎圧迫骨折が発現し（転倒による受傷）、入院、薬剤治療、コルセット装着、作業療法、及び理学療法により Day 141 に消失した（治験薬投与に対する処置なし）。また、Day 210 に中等度の硬膜下血腫が発現し、治験薬の投与中断（Day 218～222）、入院、薬剤治療、及び血腫ドレナージにより Day 365 に消失した。治験責任医師は、いずれの事象も治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。また、脊椎圧迫骨折に関しては、

その判定理由として発現時に浮動性めまい、頭部ふらつき感、又は傾眠傾向が認められなかったことを挙げた。

橈骨骨折及び尺骨骨折を発現した被験者は、骨粗鬆症、高血圧、脂質異常症、甲状腺機能亢進症等を合併したCPSP患者であった。Day 169に中等度の橈骨骨折及び尺骨骨折が発現し、入院、薬剤治療、ギプス包帯の使用、関節内骨折に対する関節鏡下手術、スプリント固定、リハビリテーション療法、及び抜爪手術によりDay 403に消失した（治験薬投与に対する処置なし）。治験責任医師は、発現時に浮動性めまい等の症状は認められず、いずれの事象も不注意による転倒が原因となったと考え、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。

大腿骨骨折を発現した被験者は、うっ血性心不全、拡張型心筋症、永続性心房細動、脂質異常症等を合併したCNePSCI患者（DB期ではミロガバリン群）であった。Day 405（DB期治験薬投与開始からの日数）に重度の大腿骨骨折が発現し、入院、薬剤治療、骨格牽引、髄内釘挿入、及び理学療法によりDay 473に軽快した（治験薬投与に対する処置なし）。治験責任医師は、発現時に浮動性めまいや傾眠の症状は認められなかったこと、また、当該被験者が家族の体をつかもうとしてバランスを崩し、車椅子から転落したことが原因となったと考えたことから、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。

大腿骨頚部骨折を発現した被験者は、神経因性膀胱を合併したCNePSCI患者（DB期ではミロガバリン群）であった。Day 430（DB期治験薬投与開始からの日数）に中等度の大腿骨頚部骨折が発現し、治験薬の投与中止、入院、薬剤治療、及び半関節形成術によりDay 438（治験薬最終投与3日後）に軽快した。治験責任医師は、発現時に浮動性めまいや傾眠の症状が認められなかったこと、また、当該被験者は原疾患によって日常生活動作が困難であり、そのために自らの足につまずき、階段から転落したことが原因となったと考えたことから、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。

治験薬の投与中止に至った事象は、上述した1名に認められた大腿骨頚部骨折のみであった。

認められた事象の転帰は、40名が回復、10名が軽快、4名が未回復であった。初回発現までの期間の中央値（範囲）は229.0（17～440）日（n＝54）、持続期間の中央値（範囲）は46.5（1～276）日（n＝54）であった。

傾眠又はめまいに関連する有害事象（表 2.7.4.1-5参照）が発現している期間内に転倒・外傷に関連する有害事象が認められた被験者の割合は、ミロガバリン群全体で4.3%（9/210）であった。このうち、転倒・外傷に関連する有害事象について、副作用と判定された被験者はいなかった。

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

転倒・外傷に関連する有害事象の発現割合は、日亜CNeP P3試験（DB期）のミロガバリ

ン群での結果と比較して高かった（DB 期 10.6% vs. LT 期 25.7%）。傾眠又はめまいに関連する有害事象が発現している期間内に転倒・外傷に関連する有害事象が認められた被験者の割合も、日亜 CNeP P3 試験（DB 期）のミロガバリン群での結果と比較して高かった（DB 期 2.0% vs. LT 期 4.3%）。しかし、上述したとおり、日亜 CNeP P3 試験（LT 期）で認められた転倒・外傷に関連する有害事象の多くは軽度又は中等度であった。また、日亜 CNeP P3 試験（LT 期）で認められた転倒・外傷に関連する有害事象のうち、副作用と判定された事象はなく、治験薬の投与中止に至った被験者は 1 名のみで、重篤な事象も限られていた。長期投与により転倒・外傷に関連する有害事象が重症化する傾向は認められなかった。

表 2.7.4.5-10　転倒・外傷に関連する有害事象の発現割合：日亜 CNeP P3 試験（LT 期）（安全性解析対象集団）（1/2）

	Modal dose			ミロガバリン群
	Low N = 12	Middle N = 18	High N = 180	全体 N = 210
転倒・外傷に関連する有害事象[a]				
すべての有害事象	0 (0.0)	5 (27.8)	49 (27.2)	54 (25.7)
重度の有害事象	0 (0.0)	1 (5.6)	1 (0.6)	2 (1.0)
重篤な有害事象	0 (0.0)	2 (11.1)	2 (1.1)	4 (1.9)
治験薬の投与中止に至った有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
有害事象の内訳（基本語）				
挫傷	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (5.0)	9 (4.3)
転倒	0 (0.0)	1 (5.6)	8 (4.4)	9 (4.3)
熱傷	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (4.4)	8 (3.8)
皮膚擦過傷	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (2.2)	4 (1.9)
皮膚裂傷	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (2.2)	4 (1.9)
脊椎圧迫骨折	0 (0.0)	1 (5.6)	3 (1.7)	4 (1.9)
創傷	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (2.2)	4 (1.9)
靭帯捻挫	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.7)	3 (1.4)
肋骨骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.7)	3 (1.4)
骨挫傷	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (1.0)
足骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (1.0)
損傷	0 (0.0)	1 (5.6)	1 (0.6)	2 (1.0)
動物咬傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
剥離骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
第 2 度熱傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
眼瞼損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
大腿骨頚部骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
大腿骨骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
消化管内異物	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
顎の骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
関節損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
筋挫傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
肉離れ	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
神経圧迫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
外傷後疼痛	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
橈骨骨折	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
硬膜下血腫	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
腱断裂	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)

表 2.7.4.5-10　転倒・外傷に関連する有害事象の発現割合：日亜 CNeP P3 試験（LT 期）（安全性解析対象集団）（2/2）

	Modal dose			ミロガバリン群
	Low N = 12	Middle N = 18	High N = 180	全体 N = 210
有害事象の内訳（基本語）（続き）				
脛骨骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
歯牙破折	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
尺骨骨折	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (0.5)

n (%)
%は安全性解析対象集団の被験者数を分母として算出した。
a: その他の検討を要する有害事象（表 2.7.4.1-5）として集計した。同一被験者に転倒・外傷に関連する有害事象が複数発現した場合は、当該被験者は 1 回のみ計上した。
MedDRA/J version 23.0
Source: 5.3.5.2-4 Table 14.3.2-1、Table 14.3.2-2、Table 14.3.2-3

6.　市販後データ

ミロガバリンは日本国内で、PNeP を効能・効果とし、2019 年 1 月 8 日にタリージェ®錠として承認され、同年 4 月 15 日から販売されている。その他、韓国で 2020 年 1 月 23 日に PNeP を効能・効果として、台湾で 2020 年 5 月 6 日に DPNP 及び PHN を効能・効果として承認されている。2021 年 8 月時点で、販売が開始されている国は日本のみである。

本項では、第 1 回～第 3 回の安全性定期報告書（5.3.6）をもとに、タリージェ®錠の販売開始から 2020 年 7 月 7 日までの間に、文献情報を含む自発報告から得られた副作用のデータを示す。なお、特定使用成績調査及び製造販売後データベース調査は実施中又は今後実施予定であり、2020 年 7 月 7 日までに完了した調査はない。

6.1　曝露状況

すべての患者が 5 mg 1 日 2 回の用量で投与を開始し、8 日目から 10 mg 1 日 2 回、15 日目から 15 mg 1 日 2 回に増量後、22 日目から 10 mg 1 日 2 回の用量で 21 日間投与されたと仮定して、タリージェ®錠の販売開始から 2020 年 7 月 7 日までの出荷数量をもとにミロガバリンが投与された患者数を計算した。その結果、[redacted]名にミロガバリンが投与されたと推定された。

6.2　副作用の発現状況

副作用は 6927 件報告された。報告頻度が高い副作用を表 2.7.4.6-1 に示す。

最も報告頻度の高かった副作用は傾眠（1896 件）であり、次いで浮動性めまい（1865 件）、体重増加（297 件）、悪心（241 件）、浮腫（230 件）の順に報告が多かった。

表 2.7.4.6-1　報告頻度が高い副作用: 市販後データ

基本語	重篤	非重篤	合計
傾眠	4	1892	1896
浮動性めまい	14	1851	1865
体重増加	0	297	297
悪心	1	240	241
浮腫	1	229	230
末梢性浮腫	2	153	155
霧視	0	118	118
便秘	0	86	86
倦怠感	0	75	75
転倒	5	69	74
異常感	0	74	74

MedDRA/J version 23.0
データロックポイント: 2020 年 7 月 7 日

6.3　死亡に至った副作用の発現状況

死亡に至った副作用は 10 件報告された。死亡に至った副作用の内訳は、心不全及び胸水が各 2 件、並びに突然死、死亡、溺死、血中クレアチニン増加、急性腎障害、及び誤嚥性肺炎が各 1 件であった（うち、心不全及び胸水の各 1 件は同一患者、心不全、胸水、血中クレアチニン増加、及び急性腎障害の各 1 件は他の同一患者）。

6.4　重篤な副作用の発現状況

重篤な副作用は 137 件報告された。報告頻度が高かった重篤な副作用は、浮動性めまい（14 件）、意識変容状態（9 件）、急性腎障害及び転倒（各 5 件）、並びに傾眠、心不全、肝機能異常、及び横紋筋融解症（各 4 件）であった。

6.5　全般的な安全性評価

これまでに得られている市販後安全性データは、ミロガバリンの既知の安全性プロファイルと整合しており、新たな安全性上の懸念は特定されていない。なお、市販直後調査及び第 3 回安全性定期報告時点での副作用の集積状況を踏まえ、2020 年 3 月 2 日及び 2021 年 1 月 26 日に添付文書の「使用上の注意」の「その他の副作用」の項を自主改訂した。

目次

2.7.1 で引用した参考文献.....2
2.7.2 で引用した参考文献.....2
2.7.3 で引用した参考文献.....2
2.7.4 で引用した参考文献.....2

2.7.1 で引用した参考文献

該当なし

2.7.2 で引用した参考文献

該当なし

2.7.3 で引用した参考文献

2.7.3.6 参考文献 参照

2.7.4 で引用した参考文献

該当なし

目次

1. AMELA Study—アジアにおける中枢性神経障害性疼痛を有する患者を対象にしたミロガバリンの 14 週間の多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照試験及び 52 週間の非盲検長期投与試験（DB 期）— 5
1.1 試験方法 5
1.1.1 被験者数の設定根拠 11
1.1.2 用法・用量の設定根拠 11
1.2 被験者背景 11
1.3 有効性の結果 12
1.3.1 主要評価項目: 14 週時の週平均疼痛スコアのベースラインからの変化量 12
1.3.2 副次評価項目 13
1.3.2.1 週平均疼痛スコアレスポンダー率 13
1.3.2.2 短縮版 McGill 疼痛質問票（SF-MPQ）スコアのベースラインからの変化量 13
1.3.2.3 患者の全般的な状態の変化（PGIC） 14
1.3.2.4 平均睡眠障害スコア（ADSIS）のベースラインからの変化量 14
1.4 安全性の結果 14
1.4.1 有害事象の発現状況 14
1.4.1.1 有害事象 14
1.4.1.2 副作用 15
1.4.1.3 死亡 15
1.4.1.4 その他の重篤な有害事象 15
1.4.1.5 重要な有害事象 15
1.4.2 臨床検査値 17
1.4.3 バイタルサイン及び心電図 17
1.4.4 Columbia-Suicide Severity Rating Scale 17
1.5 結論 17
2. AMELA Study—アジアにおける中枢性神経障害性疼痛を有する患者を対象にしたミロガバリンの 14 週間の多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照試験及び 52 週間の非盲検長期投与試験（LT 期）— 18
2.1 試験方法 18
2.1.1 被験者数の設定根拠 24
2.1.2 用法・用量の設定根拠 24
2.2 被験者背景 24
2.3 有効性の結果 24
2.4 安全性の結果 25
2.4.1 有害事象の発現状況 25

2.4.1.1　有害事象 25
2.4.1.2　副作用 26
2.4.1.3　死亡 26
2.4.1.4　その他の重篤な有害事象 26
2.4.1.5　重要な有害事象 26
2.4.2　臨床検査値 27
2.4.3　バイタルサイン及び心電図 28
2.4.4　Columbia-Suicide Severity Rating Scale 28
2.5　結論 28

略語一覧

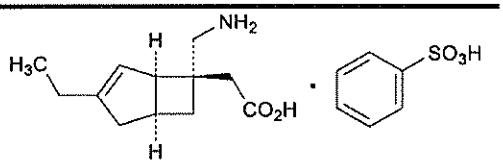
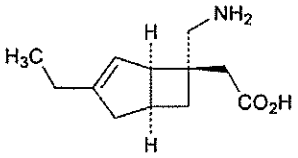
略語	略していない表現（英）	略していない表現（日）
ADSIS	Average Daily Sleep Interference Score	平均睡眠障害スコア
ALP	alkaline phosphatase	アルカリフォスファターゼ
ALT	L-alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANCOVA	analysis of covariance	共分散分析
ASIA	American Spinal Injury Association	アメリカ脊髄損傷協会
AST	L-aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BOCF	baseline observation carried forward	－
CLcr	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CNeP	central neuropathic pain	中枢性神経障害性疼痛
CNePPD	central neuropathic pain in Parkinson's disease	パーキンソン病による中枢性神経障害性疼痛
CNePSCI	central neuropathic pain after spinal cord injury	脊髄損傷後神経痛
CPSP	central post stroke pain	脳卒中後疼痛
C-SSRS	Columbia-Suicide Severity Rating Scale	コロンビア自殺評価スケール
CT	computed tomography	コンピュータ断層撮影法
DB 期	－	二重盲検期
EQ-5D-5L	EuroQoL 5 Dimensions 5 Levels	－
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale	病院における不安と抑うつに関する質問票
HIV	human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
LOCF	last observation carried forward	－
LT 期	－	非盲検長期
mITT	modified intent-to-treat	－
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MOS	Medical Outcomes Study	－
MRI	magnetic resonance imaging	核磁気共鳴画像法
NPSI	Neuropathic Pain Symptom Inventory	－
OAB-SS	overactive bladder symptom score	過活動膀胱症状質問票
PGIC	Patient Global Impression of Change	患者の全般的な状態の変化
PNeP	peripheral neuropathic pain	末梢性神経障害性疼痛
PPS	per protocol set	治験実施計画書に適合した対象集団
SCIM	Spinal Cord Independence Measure	脊髄障害自立度評価法
SD	standard deviation	標準偏差
SF-MPQ	Short-form McGill Pain Questionnaire	短縮版 McGill 疼痛質問票
ULN	upper limit of normal	基準値上限
VAS	visual analog scale	視覚アナログ尺度

－：該当する表記なし

2.7.6 個々の試験のまとめ

ミロガバリンベシル酸塩　　タリージェ錠 2.5 mg、5 mg、10 mg、15 mg

化合物一覧

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

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

1. AMELA Study—アジアにおける中枢性神経障害性疼痛を有する患者を対象にしたミロガバリンの 14 週間の多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照試験及び 52 週間の非盲検長期投与試験（DB 期）—

……添付資料番号: 5.3.5.1-1

1.1 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.1-1 に示す。

表 2.7.6.1-1 試験方法の概略: 日亜 CNeP P3 試験（DB 期）（1/4）

試験の目的	主目的: 脊髄損傷後神経痛（central neuropathic pain after spinal cord injury: CNePSCI）患者にミロガバリンを投与したときの週平均疼痛スコアのベースラインから 14 週時までの変化量をプラセボと比較する。 副次目的: • 14 週時のレスポンダー率（週平均疼痛スコアがベースラインから 14 週時までに 30%以上又は 50%以上減少した被験者の割合）をミロガバリンとプラセボで比較する。 • 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サブスケール、視覚アナログ尺度［visual analog scale : VAS］、現在の疼痛強度を含む）及び Neuropathic Pain Symptom Inventory（NPSI）などの疼痛質問票を用いてミロガバリンの効果を評価する。 • 生活の質、日常生活動作、気分、睡眠、患者の疼痛に対する印象、及びアロディニアに対するミロガバリンの効果を評価する。 • 体重増加、有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図、問診・診察、コロンビア自殺評価スケール（Columbia-Suicide Severity Rating Scale: C-SSRS）、病院における不安と抑うつに関する質問票（Hospital Anxiety and Depression Scale: HADS）、及び浮腫に基づいて、ミロガバリンの安全性及び忍容性を評価する。 探索的目的: 過活動膀胱に対するミロガバリンの効果を評価する。
試験実施期間	2019 年 3 月 [redacted] 日（最初の被験者の登録日）～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最終観察日）
対象（選択基準・除外基準）	1. 選択基準 以下の基準をすべて満たす被験者を対象とした。 1) 同意取得時の年齢が 20 歳以上の患者 2) 試験参加に同意し、本試験の手順を理解でき、質問票に適切に回答できる患者 3) 外傷による脊髄損傷（転落、転倒、交通事故、スポーツによる事故など）を有する患者 4) 脊髄損傷が MRI 画像で確認されており、損傷高位が C4 から T12 までの患者 5) アメリカ脊髄損傷協会（American Spinal Injury Association: ASIA）機能障害尺度が A、B、C、又は D の患者 6) 神経障害性疼痛部位が受傷レベル又は受傷レベルよりも下位にある患者 7) スクリーニング時に脊髄損傷後 6 ヵ月以上経過している患者 8) スクリーニング時に CNePSCI が 3 ヵ月以上継続している患者 9) スクリーニング時の SF-MPQ の VAS が 40 mm 以上の患者 10) 無作為化時に SF-MPQ の VAS が 40 mm 以上、かつ、直近 7 日間のうち 4 日以上疼痛スコア（0 から 10 の 11 段階）の記載があり平均疼痛スコアが 4 以上の患者

表 2.7.6.1-1　試験方法の概略: 日亜 CNeP P3 試験（DB 期）(2/4)

対象（選択基準・除外基準）（つづき）	2. 除外基準 以下の基準のいずれかに該当する者は除外した。 1) 観察期中に 1 回でも疼痛スコア 10 をつけた患者 2) スクリーニング時又は無作為化時に、CNePSCI と関連のない他の重度の疼痛を有し、CNePSCI の評価に影響す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、CNePSCI と関連のない他の神経疾患を有し、CNePSCI の評価に影響すると判断される患者 4) スクリーニング前 1 年以内に、重大な精神障害を有する患者 5) スクリーニング時又は無作為化時に、CNePSCI であることの疾病利得（係争中、示談交渉中など）を有する患者 6) 自殺企図により脊髄を損傷した患者 7) 脊髄損傷が他者により引き起こされたと強く感じている患者 8) 過去にプレガバリン 300 mg／日以上（クレアチニンクリアランス［creatinine clearance: CLcr］が 60 mL/min 以上の患者）又は 150 mg／日以上（CLcr が 30 mL/min 以上 60 mL/min 未満の患者）を少なくとも 4 週間投与され、効果が得られなかった患者 9) 過去にガバペンチン 1200 mg／日以上（CLcr が 60 mL/min 以上の患者）又は 600 mg／日以上（CLcr が 30 mL/min 以上 60 mL/min 未満の患者）を少なくとも 4 週間投与され、効果が得られなかった患者 10) スクリーニング前 28 日以内に、ミロガバリン、プレガバリン、又はガバペンチンを投与された患者 11) スクリーニング前 3 ヵ月以内に、CNePSCI の鎮痛目的で強オピオイドを投与された患者 12) スクリーニング時に CLcr が 30 mL/min 未満の患者 13) スクリーニング前 2 年以内に、基底細胞がん以外の悪性腫瘍の病歴を有する患者 14) スクリーニング時又は無作為化時に、臨床的に重要で不安定な内分泌疾患（糖尿病など）、神経学的疾患、眼科学的疾患、肝胆道疾患、呼吸器疾患、血液学的疾患、又は心血管疾患（コントロール不良の不整脈、心筋梗塞など）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) 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、試験期間中及び投与終了 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) ミロガバリン、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) 他の試験に参加している患者、又は同意取得前 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) 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 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) スクリーニング時に、臨床検査値が以下の定められた基準に該当する患者 • 血小板数 <100,000/mm^3 • AST >2.0 × 基準値上限（upper limit of normal: ULN） • ALT >2.0 × ULN • ALP >1.5 × ULN • 総ビリルビン >1.5 × ULN（抱合型ビリルビン及び非抱合型ビリルビンを測定し、ジルベール症候群と診断された場合のみエントリー可） 24) 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

表 2.7.6.1-1　試験方法の概略: 日亜 CNeP P3 試験（DB 期）(3/4)

試験デザイン	国際共同、多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験
試験期間	観察期 1 週間、治療期 14 週間、後観察期 1 週間
投与方法	ミロガバリン群: • スクリーニング時に CLcr が 60 mL/min 以上である被験者には、1 週時にミロガバリンを 5 mg 1 日 2 回の用量から開始し、2 週時に 10 mg 1 日 2 回に増量し投与した。安全性に問題がなければ、3 週時以降は、ミロガバリン 15 mg 1 日 2 回に増量した。以降、被験者の来院ごとに、安全性に応じて 10 mg 1 日 2 回又は 15 mg 1 日 2 回に増減した。 • スクリーニング時に CLcr が 30 mL/min 以上 60 mL/min 未満である被験者には、CLcr が 60 mL/min 以上である被験者の半量のミロガバリンを投与した。すなわち、1 週時にミロガバリンを 2.5 mg 1 日 2 回の用量から開始し、2 週時に 5 mg 1 日 2 回に増量した。安全性に問題がなければ、3 週時以降は、ミロガバリン 7.5 mg 1 日 2 回に増量した。以降、被験者の来院ごとに、安全性に応じて 5 mg 1 日 2 回又は 7.5 mg 1 日 2 回に増減した。 プラセボ群: 対応する用法・用量のプラセボを投与した。
治験薬	ミロガバリン 2.5 mg 錠、5 mg 錠、7.5 mg 錠、10 mg 錠、及び 15 mg 錠 上記に対応するプラセボ錠
被験者数	

無作為割付被験者	プラセボ群 N = 150	ミロガバリン群 N = 150	全体 N = 300
完了被験者	136 (90.7)	133 (88.7)	269 (89.7)
中止被験者	14 (9.3)	17 (11.3)	31 (10.3)
有害事象	4 (2.7)	6 (4.0)	10 (3.3)
死亡	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)
効果不十分	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
追跡不能	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験実施計画書からの逸脱	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
妊娠	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験依頼者による試験の中止	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
同意撤回	8 (5.3)	10 (6.7)	18 (6.0)
その他	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
安全性解析対象集団	148[a]	151[a]	299 (99.7)
mITT 解析対象集団	149 (99.3)	150 (100.0)	299 (99.7)
PPS	139 (92.7)	144 (96.0)	283 (94.3)

n (%)、%は無作為化された被験者を分母として計算した
a: プラセボ群の 1 名で Day 7～15 に誤ってミロガバリン（10 mg 1 日 2 回）が投与された。このため、当該被験者は、安全性解析対象集団の内訳でミロガバリン群に含められた。
mITT: modified intent-to-treat、PPS: per protocol set（治験実施計画書に適合した対象集団）

表 2.7.6.1-1　試験方法の概略: 日亜 CNeP P3 試験（DB 期）(4/4)

評価項目	1. 有効性 1.1 主要評価項目: 14 週時の週平均疼痛スコアのベースラインからの変化量 1.2 副次評価項目: • 週平均疼痛スコアがベースラインから 14 週時までに 30%以上又は 50%以上減少した被験者の割合（レスポンダー率） • SF-MPQ 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（Average Daily Sleep Interference Score: ADSIS）のベースラインからの変化量 • NPSI のベースラインからの変化量 • Medical Outcomes Study（MOS）睡眠尺度（平均入眠時間、1 日の平均睡眠時間、及び睡眠障害に関する 5 段階評価）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 • EuroQoL 5 Dimensions 5 Levels（EQ-5D-5L）のベースラインからの変化量 • 脊髄障害自立度評価法（Spinal Cord Independence Measure: SCIM）III でのベースラインからの変化量 • アロディニアのベースラインからの変化 1.3 探索的評価項目: • 1 日平均排尿回数のベースラインからの変化量 • 1 日平均失禁回数のベースラインからの変化量 • 過活動膀胱症状質問票（overactive bladder symptom score: OAB-SS）を用いて評価したパラメータのベースラインからの変化量 2. 安全性 有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、体重、12 誘導心電図、浮腫、C-SSRS、及び HADS
評価スケジュール	表 2.7.6.1-2 参照
統計解析手法	主要評価項目の主解析では、投与 14 週時の週平均疼痛スコアのベースラインからの変化量をミロガバリンとプラセボで比較した。「投与中止」を中間事象とし、治験薬投与中止による週平均疼痛スコアの欠測値は、当該被験者が中止後に治験薬を投与せずに 14 週時まで試験を継続したと仮定して補完することとした。週平均疼痛スコアの欠測値は、欠測パターン（中止理由、中止時期）ごとに異なるシフトパラメータを付与する pattern mixture model を適用した多重代入法に基づき補完した。補完された完全データセットに対し、投与群を固定効果、ベースライン週平均疼痛スコアを共変量とした共分散分析（analysis of covariance: ANCOVA）を適用し、ミロガバリンとプラセボについて比較した。 有効性の主解析対象集団は mITT 解析対象集団とした。

表 2.7.6.1-2　評価スケジュール: 日亜 CNeP P3 試験（DB 期）（1/2）

	スクリーニング	無作為化	治療期				投与終了	投与終了後の追跡調査[a]	中止
Visit	1	2	3	4	5	6	7	8	
Week	−1	0	1	2	6	10	14	15	
Day	≤−7	1	8	15	43	71	99	最終投与後 7 日	
許容範囲（日）	−7〜−14	−	6〜10	13〜17	40〜46	68〜74	96〜102	最終投与後 5〜14	
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								
ASIA 機能障害の評価	X						X		X
有効性評価一次表を参照	X	X	X	X	X	X	X		X
身長、体重	X	X[c]	X[c]	X[c]	X[c]	X[c]	X[c]	X[c]	X[c]
問診・診察[d]	X	X	X	X	X	X	X	X	X
浮腫の評価	X						X		X
バイタルサイン[e]	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
C-SSRS	X	X	X	X	X	X	X	X	X
HADS	X	X	X	X	X	X	X	X	X
妊娠検査	X						X		X
有害事象報告									
非重篤な有害事象		←							→
重篤な有害事象		←							→
前治療薬及び併用薬	X	X	X	X	X	X	X	X	X
治験薬の交付		X	X	X	X	X			
服薬遵守の確認			X	X	X	X	X		X

a: 非盲検長期投与試験に参加する被験者の投与後観察は実施しなかった。
b: 同意取得後、併用禁止薬を投与されている被験者には 28 日間以上のウォッシュアウト期間を設けた。
c: 体重測定のみ実施。
d: 被験者の問診及び臨床所見に応じて診察した。
e 血圧測定は原則仰臥位で実施。

表 2.7.6.1-2　評価スケジュール: 日亜 CNeP P3 試験（DB 期）(2/2)

	スクリーニング	無作為化	治療期				投与終了	投与終了後の追跡調査	中止
Visit	1	2	3	4	5	6	7	8	
Week	−1	0	1	2	6	10	14	15	
Day	≤−7	1	8	15	43	71	99	最終投与後 7 日	
許容範囲（日）	−7～−14	−	6～10	13～17	40～46	68～74	96～102	最終投与後 5～14	
疼痛日誌	←						→		
睡眠障害日誌	←						→		
SF-MPQ	X	X	X	X	X	X	X		X
MOS 睡眠尺度		X					X		X
患者の全般的な状態の変化							X		X
NPSI		X					X		X
EQ-5D-5L		X					X		X
HADS		X					X		X
SCIM III		X					X		X
アロディニアの評価		X					X		X
排尿日誌[a]	← →					← →			
OAB-SS[a]	X						X		X

a: 過活動膀胱の評価を実施することに同意し、自排尿が可能で、Visit 1 の OAB-SS で過活動膀胱の診断基準に合致した日本の被験者のみ実施。

1.1.1　被験者数の設定根拠

目標被験者は両群で 274 名と設定した。主要評価項目について、プラセボ群とミロガバリン群共通の標準偏差による正規分布を仮定した。片側有意水準を 0.025 とする Student の t 検定を適用し、週平均疼痛スコアのベースラインから 14 週時までの変化量について、プラセボ群との差を 0.6、共通標準偏差を 1.75 と仮定したとき、80%の統計学的検出力を得るためには、計 270 名（各群 135 名）の被験者が必要となり、治験薬の初回投与までの脱落被験者を考慮して 274 名とした。

1.1.2　用法・用量の設定根拠

日亜 CNeP P3 試験でのミロガバリンの用法・用量は、以下の理由から中枢性神経障害性疼痛（central neuropathic pain: CNeP）に対しても既承認の末梢性神経障害性疼痛（peripheral neuropathic pain: PNeP）と同じ用法・用量で同程度の疼痛改善効果が得られると考え設定した。

- 病因の異なる神経障害性疼痛である糖尿病性末梢神経障害性疼痛と帯状疱疹後神経痛で疼痛改善効果には同様の用量反応性があったこと。
- CNeP と PNeP は解剖学的に区別されるものの、神経障害性疼痛の発症機序の大部分は共通していると考えられること。
- 初回申請時に健康成人、糖尿病性末梢神経障害性疼痛患者、帯状疱疹後神経痛患者で薬物動態に差は認められず、また、これまでの臨床試験成績及び公表文献の情報等を考慮すると、PNeP 患者と CNeP 患者でミロガバリンの薬物動態が異なる可能性は低いと考えられることから、CNeP 患者でも PNeP 患者と同様の薬物動態を示すと考えられること。
- CNePSCI の代表的な実験モデルである脊髄損傷ラットを用いた非臨床試験で、ミロガバリンの単回投与により脊髄損傷ラットの機械的アロディニアは有意に改善されたこと。また、鎮痛作用の経時的推移及び有効用量は、PNeP ラットモデルでの試験結果と同程度であったこと。

1.2　被験者背景

mITT 解析対象集団での主な被験者背景に投与群間の明らかな不均衡は認められなかった。年齢の中央値（範囲）は 60.0（20～82）歳で、65 歳以上が 39.1%であった。男性は 85.6%、CLcr の平均値は 108.6 mL/min であった。試験実施国は、日本が 242 名（80.9%）、韓国が 35 名（11.7%）、台湾が 22 名（7.4%）であった。CNePSCI の罹患期間の中央値（範囲）は 57.0（3～499）ヵ月であった。ベースラインの週平均疼痛スコアの平均値は 6.06、ベースライン（無作為化時）の VAS の平均値は 63.6 mm であった。

1.3　有効性の結果

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

mITT 解析対象集団での 14 週時の週平均疼痛スコア及びベースラインからの変化量を表 2.7.6.1-3 に示す。

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

主要評価項目である 14 週時の週平均疼痛スコアのベースラインからの変化量（補完後）の最小二乗平均値（標準誤差）は、ミロガバリン群−1.23（0.132）、プラセボ群−0.52（0.132）であった。プラセボ群に対するミロガバリン群の最小二乗平均値の差（95% CI）は−0.71（−1.08～−0.34）であり、プラセボ群と比較してミロガバリン群で統計学的に有意に週平均疼痛スコアが低下し（$P = 0.0001$）、ミロガバリン投与による疼痛改善効果が認められた。

表 2.7.6.1-3　14 週時の週平均疼痛スコア: 日亜 CNeP P3 試験（DB 期）
（mITT 解析対象集団）

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

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

1.3.2　副次評価項目

1.3.2.1　週平均疼痛スコアレスポンダー率

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

1.3.2.2　短縮版 McGill 疼痛質問票（SF-MPQ）スコアのベースラインからの変化量

14 週時の VAS のベースラインからの変化量（補完後）の平均値（標準偏差）は、ミロガバリン群−14.1（19.06） mm、プラセボ群−7.4（18.22） mm であった。プラセボ群に対する

ミロガバリン群の最小二乗平均値の差（95% CI）は−6.8（−11.0～−2.6） mm であり、プラセボ群と比較してミロガバリン群で統計学的に有意にスコアが低下し（$P = 0.0015$）、ミロガバリン投与による疼痛改善効果が認められた。他のサブスケールでも同様の結果であった。

1.3.2.3　患者の全般的な状態の変化（PGIC）

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

1.3.2.4　平均睡眠障害スコア（ADSIS）のベースラインからの変化量

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

1.4　安全性の結果

1.4.1　有害事象の発現状況

1.4.1.1　有害事象

報告されたすべての有害事象の発現割合を付録表 2.7.6.1-1 に示す。

有害事象発現割合は、ミロガバリン群 78.1%（118/151）、プラセボ群 55.4%（82/148）であり、プラセボ群と比較してミロガバリン群で高かった。比較的よくみられた有害事象（いずれかの投与群で発現割合が 5%以上）は、傾眠（ミロガバリン群 29.8%、プラセボ群 5.4%、以下同順）、浮動性めまい（8.6%、3.4%）、上咽頭炎（7.9%、5.4%）、体重増加（7.3%、0.7%）、便秘（6.0%、1.4%）、及び末梢性浮腫（6.0%、1.4%）であった。

重度の有害事象発現割合は、ミロガバリン群 4.0%（6/151）、プラセボ群 0.7%（1/148）であった。ミロガバリン群で認められた重度の有害事象の内訳は、蜂巣炎、虫垂炎、意識変容状態、心臓死、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、交通事故、及び頚椎部脊髄損傷が各 1 名であった（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加は同一被験者、交通事故及び頚椎部脊髄損傷は同一被験者）。プラセボ群で認められた重度の有害事象の内訳は、がま腫が 1 名であった。

1.4.1.2　副作用

報告されたすべての副作用の発現割合を付録表 2.7.6.1-2 に示す。

副作用発現割合は、ミロガバリン群 41.1%（62/151）、プラセボ群 12.8%（19/148）であり、プラセボ群と比較してミロガバリン群で高かった。比較的よくみられた副作用（いずれかの投与群で発現割合が 2%以上）は、傾眠（ミロガバリン群 25.8%、プラセボ群 4.7%、以下同順）、浮動性めまい（6.6%、0.7%）、体重増加（4.6%、0.7%）、便秘（4.0%、0.7%）、末梢性浮腫（2.6%、0.0%）、悪心（2.0%、2.0%）、及び口内乾燥（2.0%、0.0%）であった。

ミロガバリン群で認められた副作用はいずれも軽度又は中等度であった。

1.4.1.3　死亡

ミロガバリン群の 1 名（0.7%）に死亡に至った有害事象が認められた。事象名は心臓死であり、治験薬との因果関係は「関連なし」と判定された。当該被験者は、Day 4（治験薬最終投与日）に倦怠感、血痰、38.5°C の発熱が認められた。Day 5 の朝、体温は 36°C 台まで改善したが、血圧は測定不能であった。妻の呼びかけに応えず、他院に救急搬送され、1 時間後に死亡した。死後に行われた MRI 検査で肺炎所見が認められたが、当該所見は新型コロナウイルス感染症によるものではなく、死因でもないと判断された。当該被験者は肥大型心筋症を合併していたため、搬送先医師は心機能の低下に伴う心臓死と判断した。治験責任医師は、搬送先医師の評価を踏まえ、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した

プラセボ群では死亡に至った有害事象は認められなかった。

死亡に至った有害事象の叙述を付録叙述 2.7.6.1.1 に示す。

1.4.1.4　その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現割合は、ミロガバリン群 6.0%（9/151）、プラセボ群 4.7%（7/148）であり、投与群間で明らかな違いはなかった。また、ミロガバリン群で明らかに発現割合が高い事象はなかった。ミロガバリン群では重篤な副作用は認められなかった。プラセボ群で 1 名に発現した悪心が、治験薬との因果関係は「関連あり」と判定された。

ミロガバリン群で認められた死亡以外の重篤な有害事象は、いずれも治療により消失又は軽快した。

死亡以外の重篤な有害事象の叙述を付録叙述 2.7.6.2.1 に示す。

1.4.1.5　重要な有害事象

1.4.1.5.1　中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、ミロガバリン群 9.3%（14/151）、プラセボ群 4.1%（6/148）であり、プラセボ群と比較してミロガバリン群で高かった。ミロガバリン群で 2 名以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は、傾眠（ミロガバリン群 6 名［4.0%］、プラセボ群 0 名［0.0%］、以下同順）及び自殺念慮（2 名［1.3%］、3 名［2.0%］）であった。

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

ミロガバリン群で認められた事象の多くは、軽度又は中等度であり、治験薬の投与中止後に無治療で消失した。

1.4.1.5.2　その他の重要な有害事象

中枢神経系、体重増加、浮腫、肝機能障害、及び自殺に関連する有害事象の発現割合を表 2.7.6.1-4 に示す。

自殺に関連する有害事象以外のいずれの有害事象でも、発現割合はプラセボ群と比較してミロガバリン群で高かった。しかし、自殺に関連する有害事象も含め、ミロガバリン群で認められた事象の多くは軽度又は中等度であり、無治療で消失又は軽快した。

表 2.7.6.1-4　その他の重要な有害事象の発現割合：日亜 CNeP P3 試験（DB 期）
（安全性解析対象集団）

	プラセボ群 N = 148	ミロガバリン群 N = 151
中枢神経系有害事象	27 (18.2)	61 (40.4)
軽度	20 (13.5)	47 (31.1)
中等度	7 (4.7)	13 (8.6)
重度	0 (0.0)	1 (0.7)
体重増加に関連する有害事象	1 (0.7)	11 (7.3)
軽度	1 (0.7)	8 (5.3)
中等度	0 (0.0)	3 (2.0)
重度	0 (0.0)	0 (0.0)
浮腫に関連する有害事象	2 (1.4)	15 (9.9)
軽度	2 (1.4)	14 (9.3)
中等度	0 (0.0)	1 (0.7)
重度	0 (0.0)	0 (0.0)
肝機能障害に関連する有害事象	3 (2.0)	6 (4.0)
軽度	3 (2.0)	5 (3.3)
中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
重度	0 (0.0)	1 (0.7)
自殺に関連する有害事象	3 (2.0)	2 (1.3)
軽度	3 (2.0)	2 (1.3)
中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
重度	0 (0.0)	0 (0.0)

n (%)
MedDRA/J version 23.0
各有害事象の定義は表 2.7.4.1-5 に示す。同一被験者に当該事象が複数発現した場合は、当該被験者は 1 回のみ計上した。
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.3.2-18、Table 14.3.2-20、Table 14.3.2-23、Table 14.3.2-25
5.3.5.1-2 Table 14.3.2-1、Table 14.3.2-2

1.4.2　臨床検査値

いずれの投与群でも、血液学的検査、血液生化学検査（肝機能検査を除く）、及び尿検査の結果に、治験薬投与前後で臨床的に重要な変化は認められなかった。

いずれの投与群でも、ALT 又は AST が基準値上限の 3 倍以上、かつ同時期（30 日以内）に総ビリルビンが基準値上限の 2 倍以上を示した被験者はいなかった。

1.4.3　バイタルサイン及び心電図

脈拍数又は血圧の平均値の推移に、プラセボ群とミロガバリン群で明らかな違いはなかった。

いずれの投与群でも、12 誘導心電図検査の結果に治験薬投与前後で臨床的に重要な変化は認められなかった。

1.4.4　Columbia-Suicide Severity Rating Scale

いずれの投与群でも、スクリーニング時に、C-SSRS の自殺行動及び自殺念慮に関するいずれかの質問に対し、1 つ以上「はい」と回答した被験者はいなかった。治験薬投与後に、いずれかの質問に対し、1 つ以上「はい」と回答した被験者の割合は、ミロガバリン群 1.3%（2/151）、プラセボ群 2.0%（3/148）であった。当該被験者はいずれも、自殺念慮に関する質問に「はい」と回答した。自殺行動に関する質問に「はい」と回答した被験者はいなかった。

1.5　結論

CNePSCI 患者にミロガバリンを 14 週間（漸増期 2 週間を含む）、スクリーニング時に CLcr が 60 mL/min 以上の場合は最高用量 30 mg／日、30 mL/min 以上 60 mL/min 未満の場合は最高用量 15 mg／日まで投与したとき、プラセボ投与と比較して統計学的に有意な週平均疼痛スコアの改善が認められ、CNePSCI 患者へのミロガバリン投与のプラセボ投与に対する優越性が検証された。さらに、副次評価項目でも主要評価項目を支持する結果が得られた。

プラセボ投与と比較してミロガバリン投与で発現割合が高く、かつ比較的よく認められた有害事象は、中枢神経系、体重増加、及び浮腫に関連する有害事象であり、いずれも類薬でも認められる事象であった。ミロガバリン投与で認められた事象の多くは、軽度又は中等度であり、治験薬の投与中止に至った有害事象は限られていた。また、過去のミロガバリンの臨床試験と比較して、注目すべき有害事象である肝機能障害及び自殺に関連する有害事象等の発現リスクが高まる傾向は認められなかった。このように、ミロガバリン投与による忍容性は良好であり、安全性に特筆すべき問題は認められなかった。

以上より、CNeP の代表的な疾患である CNePSCI を有する患者にミロガバリンを漸増投与したとき、疼痛改善効果が認められ、忍容性は良好であった。

2. AMELA Study—アジアにおける中枢性神経障害性疼痛を有する患者を対象にしたミロガバリンの 14 週間の多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照試験及び 52 週間の非盲検長期投与試験（LT 期）—

……添付資料番号: 5.3.5.2-3

2.1 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.2-1 に示す。

表 2.7.6.2-1 試験方法の概略: 日亜 CNeP P3 試験（LT 期）（1/4）

試験の目的	CNePSCI、脳卒中後疼痛（central post stroke pain: CPSP）、又はパーキンソン病による中枢性神経障害性疼痛（central neuropathic pain in Parkinson's disease: CNePPD）を有する患者を対象に、ミロガバリンを長期（52 週間まで）投与した場合の安全性と有効性を検討する。
試験実施期間	2019 年 3 月 ■ 日（最初の被験者の登録日）～2020 年 12 月 ■ 日（最終観察日）
対象（選択基準・除外基準）	1. 選択基準 以下の基準をすべて満たす被験者を対象とした。 1.1 CNePSCI を有する患者 1) 14 週間の DB 期を完了した患者 2) 試験参加に同意し、本試験の手順を理解でき、質問票に適切に回答できる患者 1.2 CPSP を有する患者 3) 同意取得時の年齢が 20 歳以上の患者 4) 試験参加に同意し、本試験の手順を理解でき、質問票に適切に回答できる患者 5) スクリーニング時に脳卒中の初発から 6 ヵ月以上経過している患者 6) コンピュータ断層撮影法（computed tomography: CT）又は MRI の所見から、脳卒中による体性感覚伝導路の損傷が示されている患者 7) 脳卒中による体性感覚伝導路の損傷部位と疼痛部位が神経学的に合致する患者 8) スクリーニング時に CPSP が 3 ヵ月以上継続している患者 9) スクリーニング時及び登録時に SF-MPQ の VAS が 40 mm 以上の患者 1.3 CNePPD を有する患者 10) 同意取得時の年齢が 20 歳以上の患者 11) 試験参加に同意し、本試験の手順を理解でき、質問票に適切に回答できる患者 12) スクリーニング時に、パーキンソン病と診断されてから 6 ヵ月以上経過している患者（Movement Disorder Society によるパーキンソン病の臨床診断基準に定義された clinically established Parkinson's disease 又は clinically probable Parkinson's disease の基準を満たす） 13) Ford によるパーキンソン病に伴う痛みの病因分類のうち CNeP に該当する患者 14) スクリーニング時に CNePPD が 3 ヵ月以上継続している患者 15) スクリーニング時及び登録時に SF-MPQ の VAS が 40 mm 以上の患者 2. 除外基準 以下の基準のいずれかに該当する者は除外した。 2.1 CNePSCI を有する患者 1) DB 期の服薬率が 80%未満の患者 2) DB 期 Visit 6 の CLcr が 30 mL/min 未満の患者 3) DB 期で安全性に重大な問題が認められた患者

表 2.7.6.2-1　試験方法の概略: 日亜 CNeP P3 試験（LT 期）(2/4)

対象（選択基準・除外基準）（つづき）	4) 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、試験期間中及び投与終了 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 5) 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 2.2 CPSP を有する患者 6) スクリーニング時に modified Rankin Scale が Grade 5 以上の患者 7) スクリーニング時に何らかの出血が認められる患者 8) スクリーニング時又は登録時に、CNeP ではない脳卒中後の痛みを有し、CPSP の評価に影響すると判断される患者 9) スクリーニング時又は登録時に、CPSP と関連のない他の神経疾患を有し、CPSP の評価に影響すると判断される患者 10) スクリーニング前 1 年以内に、重大な精神障害を有する患者 11) スクリーニング時にミニメンタルステート検査が 23 点以下の患者 12) 過去にプレガバリン 300 mg／日以上（CLcr が 60 mL/min 以上の患者）又は 150 mg／日以上（CLcr が 30 mL/min 以上 60 mL/min 未満の患者）を少なくとも 4 週間投与され、効果が得られなかった患者 13) 過去にガバペンチン 1200 mg／日以上（CLcr が 60 mL/min 以上の患者）又は 600 mg／日以上（CLcr が 30 mL/min 以上 60 mL/min 未満の患者）を少なくとも 4 週間投与され、効果が得られなかった患者 14) スクリーニング前 28 日以内に、ミロガバリン、プレガバリン、又はガバペンチンを投与された患者 15) スクリーニング前 3 ヵ月以内に、CPSP の鎮痛目的で強オピオイドを投与された患者 16) スクリーニング時に CLcr が 30 mL/min 未満の患者 17) スクリーニング前 2 年以内に、基底細胞がん以外の悪性腫瘍の病歴を有する患者 18) スクリーニング時又は登録時に、臨床的に重要で不安定な内分泌疾患（糖尿病など）、神経学的疾患、眼科学的疾患、肝胆道疾患、呼吸器疾患、血液学的疾患、又は心血管疾患（コントロール不良の不整脈、心筋梗塞など）を有する患者 19) 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 20) 悪性貧血の既往歴を有する患者、未治療の甲状腺機能低下症を有する患者、又は HIV 感染症を有する患者 21) 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、試験期間中及び投与終了 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 22) ミロガバリン、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 23) 他の試験に参加している患者、又は同意取得前 30 日以内に他の試験に参加した患者 24) 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 25) 不法薬物又はアルコールの乱用歴のある患者 26) スクリーニング時又は登録時に、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 27) スクリーニング時に、臨床検査値が以下の定められた基準に該当する患者 • 血小板数 <100,000/mm^3 • AST >2.0 × ULN • ALT >2.0 × ULN • ALP >1.5 × ULN • 総ビリルビン >1.5 × ULN（抱合型ビリルビン及び非抱合型ビリルビンを測定し、ジルベール症候群と診断された場合のみエントリー可） 28) 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

表 2.7.6.2-1　試験方法の概略: 日亜 CNeP P3 試験（LT 期）（3/4）

対象（選択基準・除外基準）（つづき）	2.3 CNePPD を有する患者 29) スクリーニング時に Hoehn & Yahr の重症度分類で 5 度の患者 30) スクリーニング時又は登録時に、パーキンソン病による痛みと関連のない他の重度の疼痛を有し、パーキンソン病による痛み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登録時に、パーキンソン病による痛みと関連のない他の神経疾患を有し、パーキンソン病による痛みの評価に影響すると判断される患者 32) スクリーニング前 1 年以内に、重大な精神障害を有する患者 33) スクリーニング時にミニメンタルステート検査が 23 点以下の患者 34) 過去にプレガバリン 300 mg／日以上（CLcr が 60 mL/min 以上の患者）又は 150 mg／日以上（CLcr が 30 mL/min 以上 60 mL/min 未満の患者）を少なくとも 4 週間投与され、効果が得られなかった患者 35) 過去にガバペンチン 1200 mg／日以上（CLcr が 60 mL/min 以上の患者）又は 600 mg／日以上（CLcr が 30 mL/min 以上 60 mL/min 未満の患者）を少なくとも 4 週間投与され、効果が得られなかった患者 36) スクリーニング前 28 日以内に、ミロガバリン、プレガバリン、又はガバペンチンを投与された患者 37) スクリーニング前 3 ヵ月以内に、CNePPD の鎮痛目的で強オピオイドを投与された患者 38) スクリーニング時に CLcr が 30 mL/min 未満の患者 39) スクリーニング前 2 年以内に、基底細胞がん以外の悪性腫瘍の病歴を有する患者 40) スクリーニング時又は登録時に、臨床的に重要で不安定な内分泌疾患（糖尿病など）、神経学的疾患、眼科学的疾患、肝胆道疾患、呼吸器疾患、血液学的疾患、又は心血管疾患（コントロール不良の不整脈、心筋梗塞など）を有する患者 41) 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 42) 悪性貧血の既往歴を有する患者、未治療の甲状腺機能低下症を有する患者、又は HIV 感染症を有する患者 43) 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、試験期間中及び投与終了 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 44) ミロガバリン、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 45) 他の試験に参加している患者、又は同意取得前 30 日以内に他の試験に参加した患者 46) 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 47) 不法薬物又はアルコールの乱用歴のある患者 48) スクリーニング時又は登録時に、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 49) スクリーニング時に、臨床検査値が以下の定められた基準に該当する患者 • 血小板数 <100,000/mm^3 • AST >2.0 × ULN • ALT >2.0 × ULN • ALP >1.5 × ULN • 総ビリルビン >1.5 × ULN（抱合型ビリルビン及び非抱合型ビリルビンを測定し、ジルベール症候群と診断された場合のみエントリー可） 50) 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、多施設共同、非盲検、非対照長期投与試験
試験期間	観察期 1 週間（CPSP 又は CNePPD を有する患者）、治療期 52 週間、 後観察期 1 週間

表 2.7.6.2-1　試験方法の概略: 日亜 CNeP P3 試験（LT 期）(4/4)

投与方法	DB 期 Visit 6（CNePSCI）又はスクリーニング時（CPSP、CNePPD）の CLcr が 60 mL/min 以上である被験者には、最初の 2 週間はミロガバリンを 5 mg 1 日 2 回投与し、次の 2 週間は 10 mg 1 日 2 回に増量し投与した。安全性に問題がなければ、5 週時以降は、ミロガバリン 15 mg 1 日 2 回に増量した。以降、被験者の来院ごとに、安全性に応じて 10 mg 1 日 2 回又は 15 mg 1 日 2 回に増減した。漸減期では、漸減直前の用法・用量が 10 mg 1 日 2 回の場合は 10 mg 1 日 1 回、15 mg 1 日 2 回の場合は 15 mg 1 日 1 回に変更した。 CLcr が 30 mL/min 以上 60 mL/min 未満である被験者には、CLcr が 60 mL/min 以上である被験者の半量の治験薬を投与した。
治験薬	ミロガバリン 2.5 mg 錠、5 mg 錠、7.5 mg 錠、10 mg 錠、及び 15 mg 錠
被験者数	

	ミロガバリン群
登録被験者	N = 210
完了被験者	170 (81.0)
中止被験者	40 (19.0)
有害事象	24 (11.4)
死亡	0 (0.0)
効果不十分	1 (0.5)
追跡不能	0 (0.0)
治験実施計画書からの逸脱	0 (0.0)
妊娠	0 (0.0)
治験依頼者による試験の中止	0 (0.0)
同意撤回	14 (6.7)
その他	1 (0.5)
安全性解析対象集団	210 (100.0)
有効性解析対象集団	210 (100.0)

n (%)、%は登録された被験者を分母として計算した

評価項目	1. 有効性 SF-MPQ 2. 安全性 有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、体重、12 誘導心電図、浮腫、C-SSRS、及び HADS
評価スケジュール	表 2.7.6.2-2 参照

表 2.7.6.2-2　評価スケジュール: 日亜 CNeP P3 試験（LT 期）（1/2）

CNePSCI を有する患者の試験来院日

	スクリーニング及び登録	治療期			投与終了	投与後観察	投与中止
Visit	7	8	9	10～20	21	22	
Week	LT_0	LT_2	LT_4	4 週ごと	LT_52	LT_53	
Day	LT_1	LT_15	LT_29	LT_57～LT_337	LT_365	LT_372	
許容範囲（日）	―	±3	±3	±7	±7	最終投与後 5～14	
選択／除外基準	X						
体重	X[a]	X	X	X	X	X	X
同意取得	X						
問診[b]	X[a]	X	X	X	X	X	X
浮腫の評価	X[a]	X	X	X	X		X
バイタルサイン	X[a]	X	X	X	X	X	X
12 誘導心電図	X[a]				X		X
臨床検査	X[a]	X	X	X	X	X	X
C-SSRS	X[a]	X	X	X	X	X	X
HADS	X[a]	X	X	X	X	X	X
SF-MPQ	X[a]	X	X	X	X		X
妊娠検査	X[a]				X		X
有害事象報告							
非重篤な有害事象	◀―	―	―	―	―	―	―▶
重篤な有害事象	◀―	―	―	―	―	―	―▶
前治療薬及び併用薬	X[a]	X	X	X	X	X	X
治験薬の交付	X	X	X	X[c]			
服薬遵守の確認		X	X	X	X		X

a: 本検査結果は、日亜 CNeP P3 試験（DB 期）の Visit 7 の検査結果を採用。
b: 被験者の問診及び臨床所見に応じて診察した。
c: Visit 20 から Visit 21 の最後の 1 週間は、治験薬の投与量を減量した。

表 2.7.6.2-2　評価スケジュール: 日亜 CNeP P3 試験（LT 期）(2/2)

CPSP を有する患者及び CNePPD を有する患者の試験来院日

	スクリーニング	登録	治療期			投与終了	投与後観察	投与中止
Visit	1	7	8	9	10～20	21	22	
Week	LT_−1	LT_0	LT_2	LT_4	4 週ごと	LT_52	LT_53	
Day	LT_<−7	LT_1	LT_15	LT_29	LT_57～LT_337	LT_365	LT_372	
許容範囲（日）	−7～−14	−	±3	±3	±7	±7	最終投与後 5～14	
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							
身長、体重	X	X[a]	X[a]	X[a]	X[a]	X[a]	X[a]	X[a]
問診[b]	X	X	X	X	X	X	X	X
浮腫の評価	X		X	X	X	X		X
バイタルサイン	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
C-SSRS	X	X	X	X	X	X	X	X
HADS	X	X	X	X	X	X	X	X
SF-MPQ	X	X	X	X	X	X		X
妊娠検査	X					X		X
有害事象報告								
非重篤な有害事象		←						→
重篤な有害事象	←							→
前治療薬及び併用薬	X	X	X	X	X	X	X	X
治験薬の交付		X	X	X	X[c]			
服薬遵守の確認			X	X	X	X		X

a: 体重測定のみ実施。
b: 被験者の問診及び臨床所見に応じて診察した。
c: Visit 20 から Visit 21 の最後の 1 週間は、治験薬の投与量を減量した。

2.1.1　被験者数の設定根拠

目標被験者は最大で約 180 名とした。この場合、ミロガバリンの 1 年間長期投与完了被験者数は、ICH E1 ガイドライン（最低 1 年間の曝露を 100 名）に準じる 100 名以上となる。

2.1.2　用法・用量の設定根拠

2.7.6.1.1.2 に記載した。

2.2　被験者背景

安全性解析対象集団での年齢の中央値（範囲）は 65.5（21～87）歳で、65 歳以上が 51.9%であった。男性の割合は 77.6%であった。平均体重は 64.87 kg、CLcr の平均値は 91.7 mL/min であった。試験実施国は、日本が 200 名（95.2%）、韓国が 4 名（1.9%）、台湾が 6 名（2.9%）であった。原疾患は、脊髄損傷が 106 名（50.5%）、脳卒中が 94 名（44.8%）、パーキンソン病が 10 名（4.8%）であった。CNeP の罹患期間の中央値（範囲）は、原疾患が脊髄損傷の被験者で 44.5（4～444）ヵ月、脳卒中の被験者で 55.5（5～320）ヵ月、パーキンソン病の被験者で 33.0（3～82）ヵ月であった。ベースラインの VAS の平均値は 61.4 mm であった。

2.3　有効性の結果

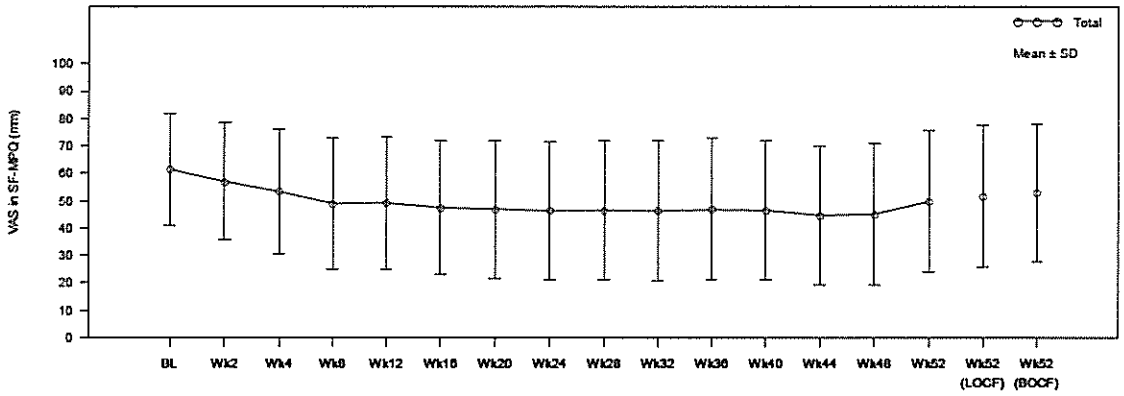
日亜 CNeP P3 試験（LT 期）の有効性解析対象集団での SF-MPQ の VAS の推移を図 2.7.6.2-1 に示す。

VAS の平均値は、2 週時以降治験薬投与期間を通してベースラインより低値で推移し、8 週時から 48 週時まではほぼ一定に推移した。VAS のベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は、48 週時では−14.7（25.54） mm、52 週時では−10.4（25.72） mm、−9.6（24.70） mm（LOCF 法による補完後）、及び−8.4（23.49） mm（BOCF 法による補完後）であり、ベースライン値からの低下が認められた。SF-MPQ の他のサブスケールでも同様の結果であった。

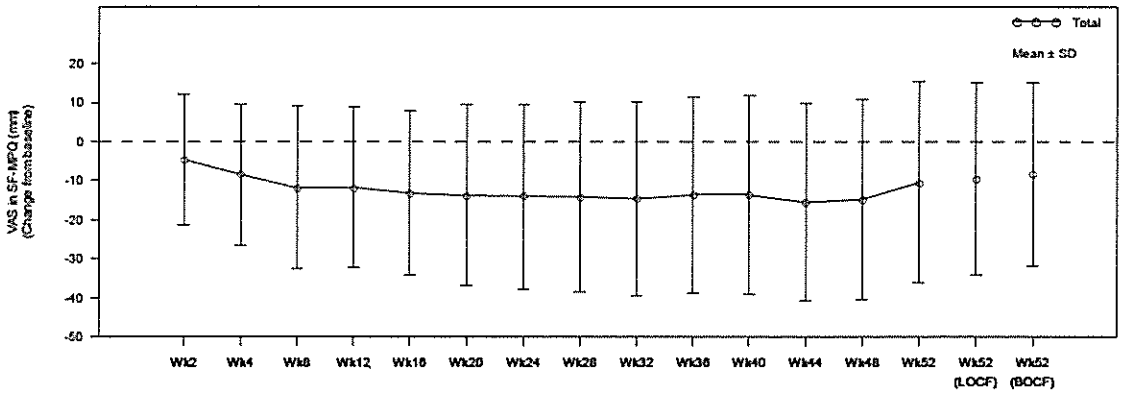
VAS の平均値は、原疾患が脊髄損傷、脳卒中、及びパーキンソン病のいずれでも 4 週時以降低下し、最終投与時までベースラインより低値で推移した。

図 2.7.6.2-1　VAS の推移: 日亜 CNeP P3 試験（LT 期）（有効性解析対象集団）

VAS



変化量



Source: 5.3.5.2-3 Figure 14.2-1、Figure 14.2-3

2.4　安全性の結果

2.4.1　有害事象の発現状況

2.4.1.1　有害事象

報告されたすべての有害事象の発現割合を付録表 2.7.6.2-1 に示す。

有害事象発現割合は 84.8%（178/210）であった。比較的よくみられた有害事象（発現割合が 5%以上）は、傾眠（16.7%）、末梢性浮腫（12.4%）、浮腫（11.4%）、上咽頭炎（11.0%）、浮動性めまい（7.6%）、体重増加（7.1%）、便秘（6.2%）、尿路感染（5.7%）、並びに糖尿病及び背部痛（各 5.2%）であった。

重度の有害事象発現割合は 6.2%（13/210）であった。その内訳は、脳出血が 2 名、腎盂腎炎、肺炎、インフルエンザ性肺炎、穿刺部位感染、ブドウ球菌性菌血症、高血糖性高浸透圧性非ケトン性症候群、高トリグリセリド血症、高カリウム血症、脳梗塞、意識変容状態、胃潰瘍、急性胆嚢炎、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、脊椎圧迫骨折、及び大腿骨骨折が各 1 名であった（肺炎及びブドウ球菌性菌血症は同一被験者、穿刺部位感染、意識変容状態、及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加は同一被験者、高血糖性

高浸透圧性非ケトン性症候群及び高トリグリセリド血症は同一被験者)。

2.4.1.2　副作用

報告されたすべての副作用の発現割合を付録表 2.7.6.2-2 に示す。

副作用発現割合は 40.0%（84/210）であった。比較的よくみられた副作用（発現割合が 2%以上）は、傾眠（15.2%)、末梢性浮腫（9.0%)、浮動性めまい（7.1%)、体重増加（5.2%)、及び浮腫（3.8%）であった。

認められた副作用の多くは軽度又は中等度であった。

2.4.1.3　死亡

死亡に至った有害事象は認められなかった。

2.4.1.4　その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現割合は 13.3%（28/210）であった。認められた重篤な有害事象の多くは、治療により消失又は軽快した。

重篤な副作用の発現割合は 1.0%（2/210）であった。重篤な副作用の内訳は、高血糖性高浸透圧性非ケトン性症候群及び高トリグリセリド血症が 1 名（同一被験者)、運動失調が 1 名であった。

高血糖性高浸透圧性非ケトン性症候群及び高トリグリセリド血症を発現した被験者は、高血圧、高脂血症、高尿酸血症、慢性腎臓病、下肢浮腫等を合併した CNePSCI 患者（DB 期ではプラセボ群）であった。Day 121（LT 期の治験薬投与開始からの日数）に重度の高血糖性高浸透圧性非ケトン性症候群及び重度の高トリグリセリド血症（報告事象名: 高トリグリセリド血症の悪化）が発現した。治験薬の投与中断（Day 121～141)、入院、及び薬剤治療により、高血糖性高浸透圧性非ケトン性症候群は Day 130 に消失し、高トリグリセリド血症は Day 135 に軽快した。

運動失調を発現した被験者は、陳旧性脳梗塞、高血圧、高脂血症、不眠症等を合併した CNePPD 患者であり、歩行障害のため Day −13 から Day 21 まで入院していた。Day 42 に中等度の運動失調（歩行時及び座位時の体のふらつき）が発現し、治験薬の投与は中止された（治験薬の最終投与日は Day 49)。当該事象は、入院及びリハビリテーション療法により Day 59（治験薬の最終投与から 10 日後）に消失した。

重篤な有害事象の叙述を付録叙述 2.7.6.2.2 に示す。

2.4.1.5　重要な有害事象

2.4.1.5.1　中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は 11.4%（24/210)、治験薬の投与中止に至った副作用の発現割合は 6.7%（14/210）であった。治験薬の投与中止に至った副作用の内訳は、浮動性めまい及び傾眠が各 3 名、末梢性浮腫が 2 名、並びに抑うつ気分、運動失

調、パーキンソン病、眼瞼浮腫、霧視、回転性めまい、呼吸障害、下痢、筋力低下、排尿困難、疲労、倦怠感、浮腫、及びリパーゼ増加が各 1 名であった。

認められた事象の多くは、軽度又は中等度であり、治験薬の投与中止後に無治療で消失又は軽快した。

2.4.1.5.2　その他の重要な有害事象

中枢神経系、体重増加、浮腫、肝機能障害、及び自殺に関連する有害事象の発現割合を表 2.7.6.2-3 に示す。

いずれの有害事象でも、認められた事象の多くは軽度又は中等度であった。体重増加に関連する有害事象を除き、多くは無治療で消失又は軽快した。

表 2.7.6.2-3　その他の重要な有害事象の発現割合: 日亜 CNeP P3 試験（LT 期）（安全性解析対象集団）

	ミロガバリン群 N = 210
中枢神経系有害事象	75 (35.7)
軽度	52 (24.8)
中等度	19 (9.0)
重度	4 (1.9)
体重増加に関連する有害事象	16 (7.6)
軽度	15 (7.1)
中等度	1 (0.5)
重度	0 (0.0)
浮腫に関連する有害事象	49 (23.3)
軽度	46 (21.9)
中等度	3 (1.4)
重度	0 (0.0)
肝機能障害に関連する有害事象	12 (5.7)
軽度	11 (5.2)
中等度	0 (0.0)
重度	1 (0.5)
自殺に関連する有害事象	1 (0.5)
軽度	1 (0.5)
中等度	0 (0.0)
重度	0 (0.0)

n (%)
MedDRA/J version 23.0
各有害事象の定義は表 2.7.4.1-5 に示す。同一被験者に当該事象が複数発現した場合は、当該被験者は 1 回のみ計上した。
Source: 5.3.5.2-3 Table 14.3.2-15、Table 14.3.2-17、Table 14.3.2-20、Table 14.3.2-22
5.3.5.2-4 Table 14.3.2-1、Table 14.3.2-2

2.4.2　臨床検査値

治験薬投与前後で、血液学的検査、血液生化学検査（肝機能検査を除く）、及び尿検査の

結果に明らかな変化は認められなかった。

ALT 又は AST が基準値上限の 3 倍以上、かつ同時期（30 日以内）に総ビリルビンが基準値上限の 2 倍以上を示した被験者が 1 名報告された。当該被験者の ALP は正常範囲内であった。また、Hy's law criteria には合致しないと治験責任医師により判断された。

2.4.3　バイタルサイン及び心電図

脈拍数及び血圧の平均値の推移、並びに 12 誘導心電図検査の結果に、治験薬投与前後で臨床的に重要な変化は認められなかった。

2.4.4　Columbia-Suicide Severity Rating Scale

試験期間中に C-SSRS の自殺行動及び自殺念慮に関するいずれかの質問に対し、1 つ以上「はい」と回答した被験者はいなかった。被験者は「はい」と回答しなかったが、治験責任医師により、自殺念慮の有害事象を発現した被験者 1 名は自殺念慮に関する項目（1 又は 2）に該当すると判断された。

2.5　結論

CNePSCI、CPSP、又は CNePPD を有する患者を対象に、ミロガバリンを用量調整下 52 週間まで長期投与したとき、登録された被験者の多くが試験を完了し、最高用量である 30 mg／日又は 15 mg／日を投与された期間が最も長かった。

比較的よくみられた有害事象の多くは、中枢神経系、体重増加、及び浮腫に関連する有害事象であり、いずれも類薬でも認められる事象であった。ミロガバリン投与で認められた事象の多くは、軽度又は中等度であり、治験薬の投与中止に至った有害事象は限られていた。また、日亜 CNeP P3 試験の DB 期と比較して、有害事象の発現リスクが高まる傾向は認められなかった。このように、ミロガバリン投与による忍容性は良好であり、安全性に特筆すべき問題は認められなかった。

有効性では、VAS の平均値は治療期間を通してベースラインより低値で推移し、持続的な疼痛改善効果が認められた。また、原疾患別（脊髄損傷／脳卒中／パーキンソン病）のいずれのサブグループでも、VAS のベースラインからの改善が認められた。

以上より、様々な原因疾患を有する CNeP 患者にミロガバリンを長期投与したとき、忍容性は良好であり、安全性に特筆すべき問題は認められなかった。また、持続的な疼痛改善効果が示された。