

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019年更新版）に準拠して作成

神経障害性疼痛治療剤

処方箋医薬品

ミロガバリンベシル酸塩錠

タリージェ錠 2.5mg**タリージェ錠 5mg****タリージェ錠 10mg****タリージェ錠 15mg**

TARLIGE® TABLETS

剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	タリージェ錠 2.5mg : 1錠中にミロガバリンベシル酸塩 4.39mg （ミロガバリンとして 2.5mg）を含有 タリージェ錠 5mg : 1錠中にミロガバリンベシル酸塩 8.78mg （ミロガバリンとして 5mg）を含有 タリージェ錠 10mg : 1錠中にミロガバリンベシル酸塩 17.56mg （ミロガバリンとして 10mg）を含有 タリージェ錠 15mg : 1錠中にミロガバリンベシル酸塩 26.34mg （ミロガバリンとして 15mg）を含有
一般名	和名：ミロガバリンベシル酸塩（JAN） 洋名：Mirogabalin Besilate（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2019年1月8日 薬価基準収載年月日：2019年2月26日 販売開始年月日：2019年4月15日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：第一三共株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	第一三共株式会社 製品情報センター TEL：0120-189-132 FAX：03-6225-1922 医療関係者向けホームページ https://www.medicallibrary-dsc.info

本 IF は 2022 年 3 月改訂（第 2 版）の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。
専用アプリ「添文ナビ」で GS1 バーコードを読み取ることで、最新の電子添文等を閲覧できます。

(01)14987081108708

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューによ

り利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5.臨床成績」や「XII.参考資料」、「XIII.備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目	1	8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	7
1. 開発の経緯	1	9. 溶出性	8
2. 製品の治療学的特性	1	10. 容器・包装	8
3. 製品の製剤学的特性	2	(1) 注意が必要な容器・包装、 外観が特殊な容器・包装に関する情報	8
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	(2) 包 装	8
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	(3) 予備容量	8
(1) 承認条件	2	(4) 容器の材質	8
(2) 流通・使用上の制限事項	2	11. 別途提供される資材類	8
6. RMP の概要	3	12. その他	8
II. 名称に関する項目	4	V. 治療に関する項目	9
1. 販売名	4	1. 効能又は効果	9
(1) 和 名	4	2. 効能又は効果に関連する注意	9
(2) 洋 名	4	3. 用法及び用量	9
(3) 名称の由来	4	(1) 用法及び用量の解説	9
2. 一般名	4	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	9
(1) 和 名（命名法）	4	4. 用法及び用量に関連する注意	11
(2) 洋 名（命名法）	4	5. 臨床成績	13
(3) ステム	4	(1) 臨床データパッケージ	13
3. 構造式又は示性式	4	(2) 臨床薬理試験	15
4. 分子式及び分子量	4	(3) 用量反応探索試験	17
5. 化学名（命名法）又は本質	4	(4) 検証的試験	20
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	1) 有効性検証試験	20
III. 有効成分に関する項目	5	2) 安全性試験	49
1. 物理化学的性質	5	(5) 患者・病態別試験	63
(1) 外観・性状	5	(6) 治療的使用	66
(2) 溶解性	5	1) 使用成績調査（一般使用成績調査、 特定使用成績調査、使用成績比較調査）、 製造販売後データベース調査、 製造販売後臨床試験の内容	66
(3) 吸湿性	5	2) 承認条件として実施予定の内容 又は実施した調査・試験の概要	66
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点	5	(7) その他	66
(5) 酸塩基解離定数	5	VI. 薬効薬理に関する項目	67
(6) 分配係数	5	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	67
(7) その他の主な示性値	5	2. 薬理作用	67
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	(1) 作用部位・作用機序	67
3. 有効成分の確認試験法、定量法	5	(2) 薬効を裏付ける試験成績	68
IV. 製剤に関する項目	6	(3) 作用発現時間・持続時間	73
1. 剤 形	6	VII. 薬物動態に関する項目	74
(1) 剤形の区別	6	1. 血中濃度の推移	74
(2) 製剤の外観及び性状	6	(1) 治療上有効な血中濃度	74
(3) 識別コード	6	(2) 臨床試験で確認された血中濃度	74
(4) 製剤の物性	6	(3) 中毒域	76
(5) その他	6	(4) 食事・併用薬の影響	76
2. 製剤の組成	7	2. 薬物速度論的パラメータ	77
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤	7	(1) 解析方法	77
(2) 電解質等の濃度	7	(2) 吸収速度定数	77
(3) 熱 量	7	(3) 消失速度定数	77
3. 添付溶解液の組成及び容量	7		
4. 力 価	7		
5. 混入する可能性のある夾雑物	7		
6. 製剤の各種条件下における安定性	7		
7. 調製法及び溶解後の安定性	7		

(4) クリアランス	78	12. その他の注意	97
(5) 分布容積	78	(1) 臨床使用に基づく情報	97
(6) その他	78	(2) 非臨床試験に基づく情報	97
3. 母集団（ポピュレーション）解析	78	IX. 非臨床試験に関する項目	98
(1) 解析方法	78	1. 薬理試験	98
(2) パラメータ変動要因	78	(1) 薬効薬理試験	98
4. 吸 収	78	(2) 安全性薬理試験	98
5. 分 布	79	(3) その他の薬理試験	98
(1) 血液－脳関門通過性	79	2. 毒性試験	98
(2) 血液－胎盤関門通過性	79	(1) 単回投与毒性試験	98
(3) 乳汁への移行性	79	(2) 反復投与毒性試験	99
(4) 髄液への移行性	79	(3) 遺伝毒性試験	100
(5) その他の組織への移行性	79	(4) がん原性試験	100
(6) 血漿蛋白結合率	80	(5) 生殖発生毒性試験	100
6. 代 謝	81	(6) 局所刺激性試験	101
(1) 代謝部位及び代謝経路	81	(7) その他の特殊毒性	101
(2) 代謝に関与する酵素（CYP等） の分子種、寄与率	81	X. 管理的事項に関する項目	102
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	81	1. 規制区分	102
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	81	2. 有効期間	102
7. 排 泄	82	3. 包装状態での貯法	102
8. トランスポーターに関する情報	82	4. 取扱い上の注意	102
9. 透析等による除去率	82	5. 患者向け資材	102
10. 特定の背景を有する患者	82	6. 同一成分・同効薬	102
11. その他	84	7. 国際誕生年月日	102
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	85	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、 薬価基準収載年月日、販売開始年月日	102
1. 警告内容とその理由	85	9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の 年月日及びその内容	102
2. 禁忌内容とその理由	85	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	103
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	85	11. 再審査期間	103
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	85	12. 投薬期間制限に関する情報	103
5. 重要な基本的注意とその理由	85	13. 各種コード	103
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	88	14. 保険給付上の注意	103
(1) 合併症・既往歴等のある患者	88	XI. 文 献	104
(2) 腎機能障害患者	88	1. 引用文献	104
(3) 肝機能障害患者	88	2. その他の参考文献	105
(4) 生殖能を有する者	88	XII. 参考資料	106
(5) 妊婦	88	1. 主な外国での発売状況	106
(6) 授乳婦	88	2. 海外における臨床支援情報	106
(7) 小児等	88	XIII. 備 考	107
(8) 高齢者	89	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに あたっての参考情報	107
7. 相互作用	89	(1) 粉碎	107
(1) 併用禁忌とその理由	89	(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの 通過性	107
(2) 併用注意とその理由	90	2. その他の関連資料	107
8. 副作用	90		
(1) 重大な副作用と初期症状	90		
(2) その他の副作用	93		
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	96		
10. 過量投与	96		
11. 適用上の注意	97		

略語表

略語	英語 (省略なし)	日本語
ADSI	average dairy sleep-interference score	平均睡眠障害スコア
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
AUC _{inf}	area under the plasma concentration-time curve up to infinity	無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-12hr}	area under the plasma concentration-time curve up to 12 hours	投与後 12 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _{last}	area under the plasma concentration-time curve up to the last quantifiable time	定量可能な最終時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _{tau}	area under the plasma concentration-time curve during dosing interval	投与間隔ごとの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUPTC _{0-8hr}	area under the pain threshold curve up to 8 hours	投与後 8 時間までの疼痛閾値曲線下面積
AUPTC _{0-12hr}	area under the pain threshold curve up to 12 hours	投与後 12 時間までの疼痛閾値曲線下面積
BCRP	breast cancer resistance protein	乳がん耐性蛋白
BMI	body mass index	体格指数
BPI-SF	Brief Pain Inventory - Short Form	-
CL _{cr}	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CL/F	apparent total body clearance after oral administration	見かけの全身クリアランス
CL _r	renal clearance	腎クリアランス
C _{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CNeP	central neuropathic pain	中枢性神経障害性疼痛
DDI	drug-drug interaction	薬物相互作用
DPNP	pain associated with diabetic peripheral neuropathy	糖尿病性末梢神経障害性疼痛
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
GABA	γ-aminobutyric acid	γ-アミノ酪酸
HbA1c	hemoglobin A1c	ヘモグロビン A1c
hERG	human <i>ether-à-go-go</i> related gene	ヒト <i>ether-à-go-go</i> 関連遺伝子
IC ₅₀	half maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
MATE	multidrug and toxin extrusion	H ⁺ /有機カチオンアンチポーター
mITT	modified intent-to-treat	-
MMRM	mixed-effect model with repeated measures	反復測定データに対する線形混合効果モデル
NRS	numerical rating scale	数値評価尺度
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
PGIC	patient global impression of change	患者の全般的な状態の変化
P-gp	P-glycoprotein	P 糖蛋白
PHN	post-herpetic neuralgia	帯状疱疹後神経痛
PPS	per protocol set	治験実施計画書に適合した集団
QTc	corrected QT interval	心拍数により補正した QT 間隔
QTcF	corrected QT interval using Fridericia's formula	Fridericia 法により補正した QT 間隔
SF-MPQ	Short-Form McGill Pain Questionnaire	短縮版 McGill 疼痛質問票
Tlag	absorption lag time	吸収ラグタイム
T _{max}	time to reach maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
t _{1/2}	terminal elimination half-life	終末相の消失半減期
UDP	uridine 5'-diphosphate	ウリジン二リン酸
UGT	uridine 5'-diphosphate-glucuronosyltransferase	UDP グルクロン酸転移酵素
VAS	visual analog scale	視覚アナログ尺度
V _z /F	apparent volume of distribution based on the terminal phase	見かけの終末相分布容積

- : 該当する表記なし

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

タリージェ錠（一般名：ミロガバリンベシル酸塩）は、第一三共株式会社が創製した電位依存性カルシウムチャネル $\alpha_2\delta$ サブユニットに対するリガンドで、神経障害性疼痛治療剤である。 $\alpha_2\delta$ リガンドはシナプス前終末においてカルシウムイオンの流入を減少させ、興奮性神経伝達物質の放出を抑制することで痛みの緩和をもたらすと考えられている^{1)~3)}。本剤は、 $\alpha_2\delta$ サブユニットに特異的に結合することで鎮痛作用を発揮する。また、神経障害性疼痛モデル動物を用いた検討では、疼痛閾値の上昇作用が示された。

神経障害性疼痛は、国際疼痛学会により「体性感覚神経系の病変や疾患によって引き起こされる疼痛」と定義されており⁴⁾、原因となる神経の損傷部位の解剖学的な位置によって「末梢性神経障害性疼痛」と「中枢性神経障害性疼痛」に分類される⁵⁾。

末梢性神経障害性疼痛には、糖尿病性末梢神経障害性疼痛、帯状疱疹後神経痛や、その他神経根障害等の多くの疾患が含まれる。日本で糖尿病が強く疑われる人は約 1000 万人と推測されており⁶⁾、糖尿病患者のうち、糖尿病性末梢神経障害性疼痛を有する割合は約 9~22%と報告されている⁷⁾。また、日本における帯状疱疹の年間発症数は約 60 万人とされており⁸⁾、そのうち、帯状疱疹後神経痛を有する割合は 10~25%と報告されている⁹⁾。一方、中枢性神経障害性疼痛の代表的な疾患として脳卒中後疼痛及び脊髄損傷後神経痛などがある^{7,10)}。

日本での脳卒中患者数は約 110 万人、脊髄損傷患者数は約 10 万人と推定されており、脳卒中患者のうち、脳卒中後疼痛を有する割合は約 10%、脊髄損傷患者のうち、脊髄損傷後神経痛を有する割合は約 75%と報告されている^{11~13)}。さらに、中枢性神経障害性疼痛にはパーキンソン病による中枢性神経障害性疼痛等も含まれる。

日本のパーキンソン病患者数は約 16 万人と推定されており、そのうち、パーキンソン病による中枢性神経障害性疼痛を有する割合は約 15%と報告されている^{11,14)}。

このように、日本では多くの患者が神経障害性疼痛を有していると考えられる。

本剤は、第 I 相試験で良好な忍容性、経口吸収性が確認された後、日本を含むアジア地域での国際共同試験として、糖尿病性末梢神経障害性疼痛患者を対象とした第 II 相試験、糖尿病性末梢神経障害性疼痛患者及び帯状疱疹後神経痛患者をそれぞれ対象とした第 III 相試験を実施した。その結果、本剤の有効性が検証され、安全性が確認されたことから、製造販売承認申請を行い、2019 年 1 月に「末梢性神経障害性疼痛」を効能又は効果としてタリージェ錠 2.5mg、5mg、10mg、及び 15mg の承認を取得した。

また、日本を含むアジア地域での国際共同試験として、中枢性神経障害性疼痛患者を対象とした第 III 相試験を実施した。その結果、中枢性神経障害性疼痛患者に対する本剤の有効性が検証され、安全性が確認されたことから、効能又は効果を「神経障害性疼痛」へ変更する製造販売承認事項一部変更承認申請を行い、2022 年 3 月に承認を取得した。

2. 製品の治療学的特性

- (1) 本剤は、電位依存性カルシウムチャネル $\alpha_2\delta$ -1 サブユニットに結合し鎮痛効果を発揮する神経障害性疼痛治療剤である（「VI.薬効薬理に関する項目」参照）。
- (2) 日本人を含むアジア人の末梢性神経障害性疼痛患者を対象とした第 III 相臨床試験（二重盲検期）において、本剤 30mg/日群でプラセボ群に対し平均疼痛スコアの有意な改善が認められた（「V.治療に関する項目」参照）。
- (3) 末梢性神経障害性疼痛患者を対象とした第 III 相臨床試験（二重盲検期）において、本剤 30mg/日群では、投与 1 週目から 14 週目まで平均疼痛スコアが低下した（「V.治療に関する項目」参照）。

本剤の用法及び用量：

通常、成人には、ミロガバリンとして初期用量 1 回 5mg を 1 日 2 回経口投与し、その後 1 回用量として 5mg ずつ 1 週間以上の間隔をあけて漸増し、1 回 15mg を 1 日 2 回経口投与する。なお、年齢、症状により 1 回 10mg から 15mg の範囲で適宜増減し、1 日 2 回投与する。

I. 概要に関する項目

- (4) 糖尿病性末梢神経障害性疼痛患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験（二重盲検期）において、本剤 30mg/日群では、患者の自覚症状に対する印象の「疼痛」、「しびれ」で有意な差が認められた（「V.治療に関する項目」参照）。
- (5) 日本人を含むアジア人の脊髄損傷後神経障害性疼痛患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験（二重盲検期）において、本剤群はプラセボ群に対し平均疼痛スコアの有意な改善が認められた（「V.治療に関する項目」参照）。
- (6) 日本人を含むアジア人を対象とした第Ⅲ相臨床試験（長期投与期）において、本剤群は試験期間を通し鎮痛効果の減弱は認められなかった（「V.治療に関する項目」参照）。
- (7) 重大な副作用として、めまい、傾眠、意識消失、肝機能障害があらわれることがある（「Ⅷ.安全性（使用上の注意等）」に関する項目」参照）。

3. 製品の製剤学的特性

該当しない

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先等
RMP	有	「I.6.RMPの概要」参照
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	有	・医療従事者向け資料：「タリージェ適正使用ガイド（安全性編）」 ・患者向け資料：「タリージェによる治療を受ける患者さんへ」（「XⅢ.2.その他の関連資料」参照）
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1)承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

(2)流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

1.1 安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
めまい	離脱症候群	腎機能低下者での安全性
傾眠	視覚障害	中枢性神経障害性疼痛患者での安全性
意識消失	耐糖能異常	
肝トランスアミナーゼ上昇、 薬剤性肝障害	自殺念慮、自殺企図	
体重増加	突然死	
	心不全、肺水腫	
	薬物乱用、依存性	
1.2 有効性に関する検討事項		
糖尿病性末梢神経障害性疼痛及び帯状疱疹後神経痛以外の末梢性神経障害性疼痛患者における有効性		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
特定使用成績調査（腎機能低下患者での安全性の検討）
特定使用成績調査（長期投与時における安全性の検討）
製造販売後データベース調査（心不全、肺水腫）
特定使用成績調査（中枢性神経障害性疼痛）
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
特定使用成績調査（末梢性神経障害性疼痛患者における有効性の検討）

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供
患者向け資材（タリージェによる治療を受ける患者さんへ）の作成と提供

※最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1)和名

タリージェ®錠 2.5mg

タリージェ®錠 5mg

タリージェ®錠 10mg

タリージェ®錠 15mg

(2)洋名

TARLIGE® TABLETS 2.5mg

TARLIGE® TABLETS 5mg

TARLIGE® TABLETS 10mg

TARLIGE® TABLETS 15mg

(3)名称の由来

Targeting を由来とした “Tar”、Ligand を由来とした “Lig” を組み合わせ、「タリージェ (Tarlige)」とした。

2. 一般名

(1)和名(命名法)

ミロガバリンベシル酸塩 (JAN)

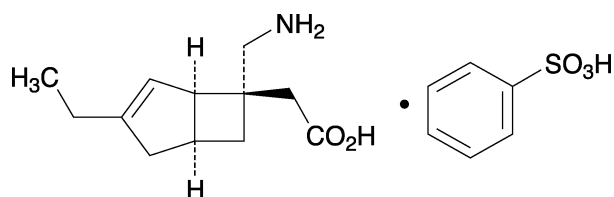
(2)洋名(命名法)

Mirogabalin Besilate (JAN)、mirogabalin (INN)

(3)ステム

GABA (γ-アミノ酪酸) 類似化合物：-gab-

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₁₂H₁₉NO₂・C₆H₆O₃S

分子量：367.46

5. 化学名(命名法)又は本質

[(1*R*,5*S*,6*S*)-6-(Aminomethyl)-3-ethylbicyclo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]acetic acid monobenzenesulfonate (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

DS-5565

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～微黄白色の粉末である。

(2) 溶解性

1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、メタノール、及びエタノール (99.5) に溶けやすく、水にやや溶けやすく、アセトンに溶けにくく、アセトニトリルに極めて溶けにくく、アニソール及びメチル *tert*-ブチルエーテルにほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

吸湿性を示さない。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：169℃

(5) 酸塩基解離定数

pKa₁：4.1（カルボキシ基）、pKa₂：11.0（アミノ基）（電位差滴定）

(6) 分配係数

1-オクタノール／Britton-Robinson 緩衝液（pH3.0）：-0.59

1-オクタノール／Britton-Robinson 緩衝液（pH7.5）：-0.05

1-オクタノール／Britton-Robinson 緩衝液（pH12.0）：-1.10

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果	
長期保存試験	5℃	36 ヶ月 (60 ヶ月)：継続中	ポリエチレン袋等/ アルミ袋	36 ヶ月まで変化なし	
加速試験	25℃/60%RH	6 ヶ月	ポリエチレン袋等/ アルミ袋	変化なし	
苛酷試験	温度	60℃	4 週間	シャーレ開放	2 週時点で類縁物質増加（規格外）、4 週時点で含量低下（規格外）
	温度・湿度	25℃/93%RH	4 週間	シャーレ開放	変化なし
	温度・湿度	40℃/75%RH	4 週間	シャーレ開放	4 週時点で類縁物質増加（規格外）
	光	2000lx (D65 ランプ)	120 万 lx・h	シャーレ開放	60 万 lx・h で類縁物質増加（規格外）、含量低下（規格外）

測定項目：性状、類縁物質、含量 等

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：日局一般試験法「赤外吸収スペクトル測定法（ATR 法）」による

定量法：日局一般試験法「液体クロマトグラフィー」による

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

- タリージェ錠 2.5mg : フィルムコーティング錠 (円形)
 タリージェ錠 5mg : フィルムコーティング錠 (楕円形・割線入)
 タリージェ錠 10mg : フィルムコーティング錠 (楕円形・割線入)
 タリージェ錠 15mg : フィルムコーティング錠 (楕円形・割線入)

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	色	外形		
		大きさ (mm)	厚さ (mm)	重さ (mg)
タリージェ錠 2.5mg	淡赤白色			
		6.7 (直径)	約 3.4	約 105
タリージェ錠 5mg	赤白色			
		10.8 (長径) 5.7 (短径)	約 3.8	約 208
タリージェ錠 10mg	淡赤白色			
		12.2 (長径) 6.5 (短径)	約 4.4	約 311
タリージェ錠 15mg	赤白色			
		12.2 (長径) 6.5 (短径)	約 4.4	約 311

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1)有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	有効成分	添加剤
タリージェ錠 2.5mg	1錠中 ミロガバリンベシル酸塩 4.39mg (ミロガバリンとして 2.5mg)	D-マンニトール、結晶セルロース、カルメロースカルシウム、トコフェロール、クエン酸水和物、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、タルク、黄色三酸化鉄、三二酸化鉄
タリージェ錠 5mg	1錠中 ミロガバリンベシル酸塩 8.78mg (ミロガバリンとして 5mg)	
タリージェ錠 10mg	1錠中 ミロガバリンベシル酸塩 17.56mg (ミロガバリンとして 10mg)	
タリージェ錠 15mg	1錠中 ミロガバリンベシル酸塩 26.34mg (ミロガバリンとして 15mg)	

(2)電解質等の濃度

該当しない

(3)熱 量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. カ 価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

製剤中に分解由来類縁物質が検出されている。

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存期間	包装形態	結果	
加速試験	40°C/75%RH	6 ヶ月	[PTP+乾燥剤] /アルミ袋	変化なし	
苛酷試験	湿度	25°C/75%RH	6 ヶ月	シャーレ開放	変化なし
	温度・湿度	40°C/75%RH	4 週間	シャーレ開放	2.5mg 錠、5mg 錠、10mg 錠： 4 週時点で類縁物質増加 (規格外)
	光	2000lx (D65 ランプ)、 25°C60%RH	120 万 lx・h ($\geq 200\text{W/h/m}^2$)	シャーレ開放	変化なし

試験項目：性状、類縁物質、溶出性、含量 等

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

9. 溶出性

日局一般試験法「溶出試験法（パドル法）」による

10. 容器・包装

(1)注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2)包 装

〈タリージェ錠 2.5mg〉

（PTP：乾燥剤入り）100錠（10錠×10）

〈タリージェ錠 5mg〉

（PTP：乾燥剤入り）100錠（10錠×10）

〈タリージェ錠 10mg〉

（PTP：乾燥剤入り）100錠（10錠×10）

〈タリージェ錠 15mg〉

（PTP：乾燥剤入り）100錠（10錠×10）

(3)予備容量

該当しない

(4)容器の材質

PTP：ポリプロピレン、アルミニウム箔

11.別途提供される資材類

該当しない

12.その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

神経障害性疼痛

〔解説〕

神経障害性疼痛は、その原因となる神経の損傷部位の解剖学的な位置により、末梢性神経障害性疼痛と中枢性神経障害性疼痛に分類される。

日本を含むアジア第Ⅲ相二重盲検試験において、末梢性神経障害性疼痛の代表的な疾患である糖尿病性末梢神経障害性疼痛及び帯状疱疹後神経痛の患者に対するミロガバリンの有効性及び安全性が確認された。また、日本を含むアジア第Ⅲ相非盲検長期投与試験において、長期投与時の効果の持続性及び安全性が確認された。

その後、中枢性神経障害性疼痛についても日本を含むアジア第Ⅲ相二重盲検試験において、代表的な疾患である脊髄損傷後神経痛の患者に対するミロガバリンの有効性及び安全性が確認された。また、日本を含むアジア第Ⅲ相非盲検長期投与試験において、脊髄損傷後神経痛、脳卒中後疼痛及びパーキンソン病による中枢性神経障害性疼痛の患者に対する長期投与時の効果の持続性及び安全性が確認された。

以上から、本剤の効能又は効果を「神経障害性疼痛」と設定した。

（「V.5.(4)検証的試験」参照）

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1)用法及び用量の解説

通常、成人には、ミロガバリンとして初期用量 1 回 5mg を 1 日 2 回経口投与し、その後 1 回用量として 5mg ずつ 1 週間以上の間隔をあけて漸増し、1 回 15mg を 1 日 2 回経口投与する。なお、年齢、症状により 1 回 10mg から 15mg の範囲で適宜増減し、1 日 2 回投与する。

(2)用法及び用量の設定経緯・根拠

1) 末梢性神経障害性疼痛（一部変更承認により「神経障害性疼痛」へ変更）

初期用量

糖尿病性神経障害性疼痛患者及び帯状疱疹後神経痛患者を対象とした日本を含むアジア第Ⅲ相二重盲検試験では、ミロガバリン投与開始初期の安全性に配慮し、固定用量期の前に 1 又は 2 週間の漸増期を設定した。解析の結果、1 週間の漸増期と比較し、2 週間の漸増期を設定した場合に、傾眠及び浮動性めまいの発現確率が低下すると考えられた。したがって、初期用量を 5mg 1 日 2 回とし、漸増期を設定した。

有効用量

糖尿病性神経障害性疼痛患者及び帯状疱疹後神経痛患者を対象とした日本を含むアジア第Ⅲ相二重盲検試験及び非盲検長期投与試験の結果、10mg 1 日 2 回及び 15mg 1 日 2 回の投与により、臨床的に意義のある疼痛改善が示された（「V.5.(4)検証的試験」参照）。また、安全性についても糖尿病性神経障害性疼痛患者及び帯状疱疹後神経痛患者を対象とした日本を含むアジア第Ⅲ相二重盲検試験及び非盲検長期投与試験ともに安全性及び忍容性に特筆すべき問題は認められなかった。以上の有効性及び安全性の検討結果よ

り、本剤の有効用量は1回10mgから15mgと設定した。

2) 神経障害性疼痛

中枢性神経障害性疼痛患者を対象とした日本を含むアジア第Ⅲ相二重盲検試験及び非盲検長期投与試験の結果、末梢性神経障害性疼痛に対する用法及び用量で投与したとき、臨床的に意義のある有効性を示した。また、安全性について試験期間を通して許容可能であった。以上より、中枢性神経障害性疼痛患者でも末梢性神経障害性疼痛患者と同様、通常、5mg1日2回の用量から開始し、有効用量として最大15mgを1日2回投与するとき、良好なベネフィット・リスクバランスを示すと考えられ、神経障害性疼痛に対する用法及び用量は、末梢性神経障害性疼痛に対する用法及び用量と同一に設定した。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

腎機能障害患者に投与する場合は、次の表に示すクレアチニンクリアランス値を参考として投与量及び投与間隔を調節すること。低用量から開始し、忍容性が確認され、効果不十分な場合は増量すること。[9.2、9.8.1、16.6.1、17.1.6 参照]

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

解説：

ミロガバリンは主に腎臓を介して排泄される。国内及び海外で実施した腎機能障害者を対象とした臨床薬理試験において、腎機能障害者で血漿中濃度が高くなったため設定した。（「Ⅷ.6.(2)腎機能障害患者」参照）

(1)腎機能障害患者における薬物動態

日本人正常腎機能者及び腎機能障害患者 30 例にミロガバリンとして 5mg を単回経口投与したとき、クレアチニンクリアランス (CLcr) 値の低下に伴い AUC_{last} の増加が認められた。血液透析を要する末期腎不全患者では、4 時間の血液透析により投与したミロガバリンの 15.3% が血液透析液中に回収された。

（「Ⅶ.10.(2)腎機能障害患者における薬物動態」参照）

(2)腎機能障害患者における用量調節

腎機能障害患者を対象にした臨床薬理試験において、ミロガバリンの AUC_{last} は正常腎機能者と比べ、中等度腎機能障害者及び重度腎機能障害者でそれぞれ 1.90 倍及び 3.64 倍であったことから、中等度腎機能障害患者及び重度腎機能障害患者では正常腎機能患者での 1 日投与量の 1/2 量及び 1/4 量を投与すれば、定常状態においてほぼ同程度の AUC_{0-24h,ss} が得られると考えられた。

腎機能障害安全性試験で、正常腎機能患者に 1 日投与量 30mg (15mg 1 日 2 回) を投与したときと同一の AUC_{0-24h,ss} になると想定される用法及び用量として、中等度腎機能障害患者では 15mg (7.5mg 1 日 2 回)、重度腎機能障害患者では 7.5mg (7.5mg 1 日 1 回) を固定用量期 (12 週間) の用法及び用量とした。漸増期は、中等度腎機能障害患者では 2.5mg 1 日 2 回で 1 週間投与した後、5mg 1 日 2 回投与、重度腎機能障害患者では 2.5mg 1 日 1 回で 1 週間投与した後、5mg 1 日 1 回投与とした。その結果、忍容性は良好で、腎機能障害の程度によらず有効性が認められた。

したがって、末梢性神経障害性疼痛患者のうち、中等度の腎機能低下を伴う患者には 2.5mg 1 日 2 回から投与を開始し、推奨用量は 7.5mg 1 日 2 回に、重度の腎機能低下を伴う患者には 2.5mg 1 日 1 回から投与を開始し、推奨用量は 7.5mg 1 日 1 回に設定した。

中枢性神経障害性疼痛患者を対象とした日本を含むアジア第Ⅲ相二重盲検試験において、末梢性神経障害性疼痛での用量調節と同様に腎機能の程度に応じてミロガバリンを用量調節して投与した結果、正常腎機能、軽度腎機能障害、及び中等度腎機能障害の患者で同程度の疼痛改善効果が確認された。また、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。

重度腎機能障害患者についても同様に用量調節を行うことにより、正常腎機能又は軽度腎機能障害を有する

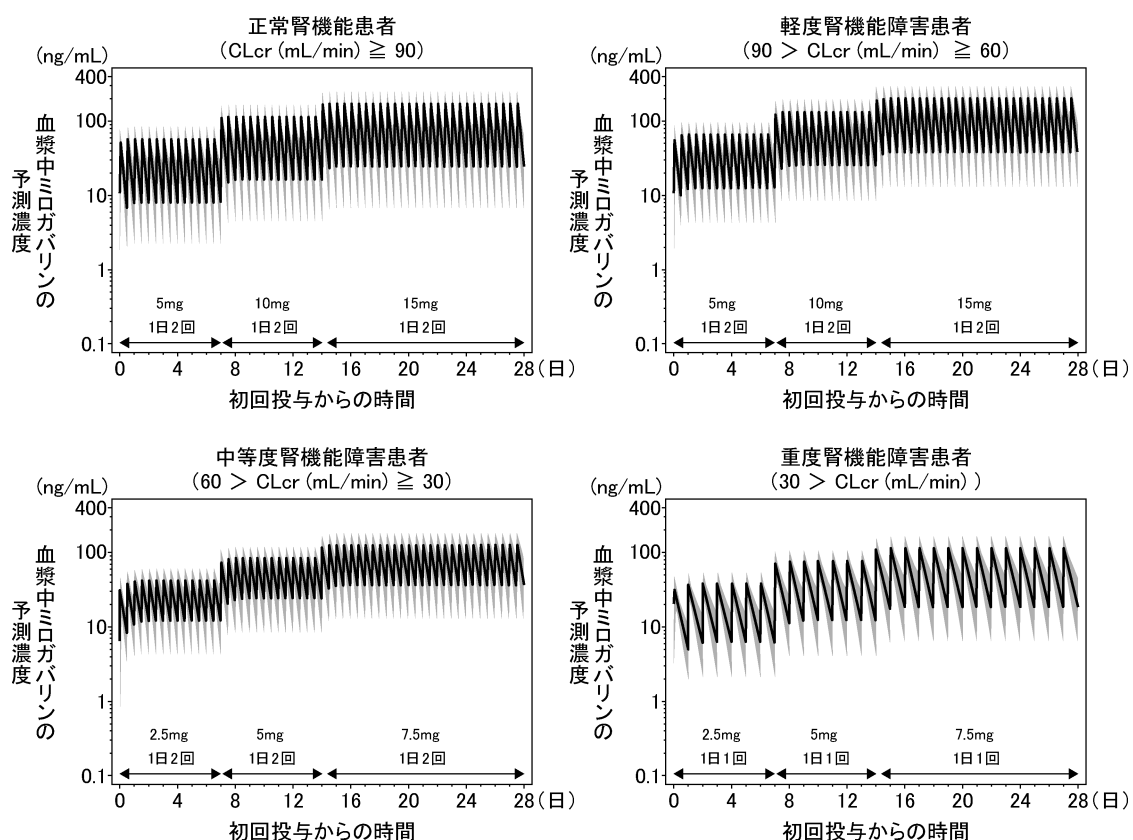
中枢性神経障害性疼痛患者と同程度の曝露量となると考えられた。

したがって、神経障害性疼痛に対する用法及び用量に関連する注意は、本剤が末梢性神経障害性疼痛の効能又は効果で承認取得した際の「用法及び用量に関連する注意」と同一に設定することが妥当と考えた。

＜参考＞腎機能が異なる末梢性神経障害性疼痛患者でのミロガバリンの薬物動態シミュレーション

腎機能が異なる末梢性神経障害性疼痛患者でのミロガバリンの薬物動態シミュレーションによる予測血漿中ミロガバリン濃度の経時推移を示す。

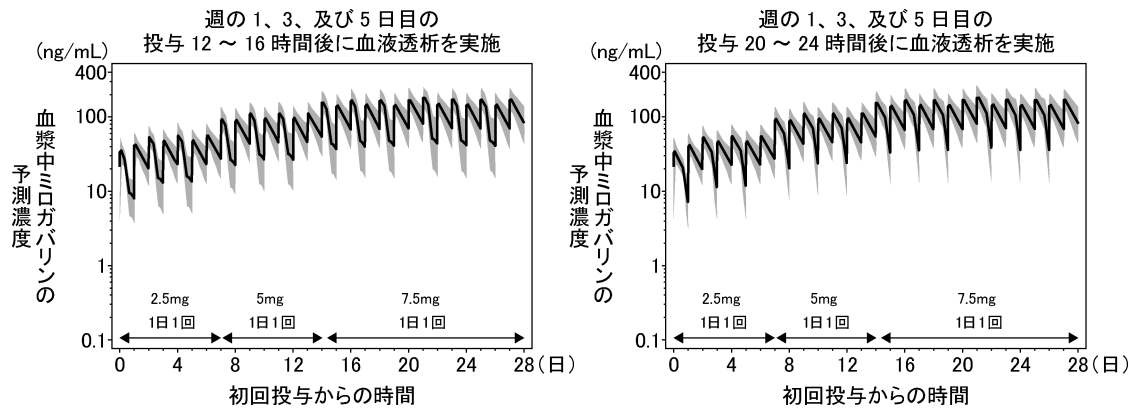
用量調節を行ったときの腎機能が異なる末梢性神経障害性疼痛患者
(正常腎機能患者～重度腎機能障害患者)での予測血漿中ミロガバリン濃度の推移 a),b)



a) 正常腎機能患者及び軽度腎機能障害患者にミロガバリン 5mg を 1 日 2 回 7 日間、続いて 10mg を 1 日 2 回 7 日間、その後 15mg を 1 日 2 回 14 日間、中等度腎機能障害患者にミロガバリン 2.5mg を 1 日 2 回 7 日間、続いて 5mg を 1 日 2 回 7 日間、その後 7.5mg を 1 日 2 回 14 日間、重度腎機能障害患者にミロガバリン 2.5mg を 1 日 1 回 7 日間、続いて 5mg を 1 日 1 回 7 日間、その後 7.5mg を 1 日 1 回 14 日間それぞれ投与したときのシミュレーション結果 (各 500 例)

b) 実線は中央値、網掛け領域は 5% 点及び 95% 点を示す。

血液透析を要する末期腎不全を有する末梢性神経障害性疼痛患者での予測血漿中ミロガバリン濃度の経時推移^{c),d)}



- c) ミロガバリン 2.5mg を 1 日 1 回 7 日間、続いて 5mg を 1 日 1 回 7 日間、その後 7.5mg を 1 日 1 回 14 日間投与したときのシミュレーション結果 (各 500 例)
- d) 実線は中央値、網掛け領域は 5% 点及び 95% 点を示す。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

開発相	試験番号 試験略名	実施 国	対象被験者 (症例数)	試験概要	資料 区分
第 I 相 臨床薬理	DS5565-A-U101 米国 P1 単回投与試験	米国	健康被験者 (48 例)	健康被験者にミロガバリンを単回経口投与したときの安全性、忍容性、及び薬物動態の検討	参考
	DS5565-A-E103 英国 P1 民族差 PK 試験	英国	健康被験者 (53 例、うち日本人: 30 例)	日本人、韓国人、中国人、及び白人健康被験者にミロガバリンを単回経口投与及び反復経口投与したときの安全性、忍容性、及び薬物動態の検討	評価
	DS5565-A-U116 米国市販予定製剤食事の影響試験	米国	健康被験者 (30 例)	健康被験者にミロガバリン市販予定製剤 (15mg 錠) を単回経口投与したときの、薬物動態に及ぼす食事の影響の検討	参考
	DS5565-A-U104 米国 P1 高齢者反復投与試験	米国	健康高齢被験者 (48 例)	健康高齢被験者にミロガバリンを反復経口投与したときの安全性、忍容性、及び薬物動態の検討	参考
	DS5565-A-J115 日本腎機能障害 PK 試験	日本	正常腎機能被験者及び腎機能障害患者 (6 例及び 24 例、計 30 例)	日本人腎機能障害患者にミロガバリンを単回経口投与したときの薬物動態及び安全性の検討	評価
	DS5565-A-U120 米国肝機能障害 PK 試験	米国	健康被験者及び肝機能障害患者 (16 例及び 16 例)	軽度及び中等度肝機能障害患者にミロガバリンを単回経口投与したときの薬物動態、健康被験者を対照とした比較検討	参考
	DS5565-A-U110 米国マスバランス試験	米国	健康被験者 (6 例)	健康被験者に ¹⁴ C 標識ミロガバリンを単回経口投与したときのマスバランスの評価	参考
	DS5565-A-U117 米国プロベネシド/シメチジン DDI 試験	米国	健康被験者 (30 例)	健康被験者でのミロガバリンの薬物動態に及ぼすプロベネシド及びシメチジンの影響の検討	参考
	DS5565-A-E107 オランダエタノール DDI 試験	オランダ	健康被験者 (16 例)	健康被験者でのエタノールの薬物動態に及ぼすミロガバリンの影響の検討、並びにミロガバリンとエタノールを併用投与したときの安全性及び忍容性の検討	参考
	DS5565-A-E108 英国ロラゼパム DDI 試験	英国	健康被験者 (20 例)	健康被験者でのミロガバリンとロラゼパムを併用投与したときの安全性及び忍容性の検討、並びにミロガバリンの薬物動態に及ぼすロラゼパムの影響及びロラゼパムの薬物動態に及ぼすミロガバリンの影響の検討	参考

V. 治療に関する項目

開発相	試験番号 試験略名	実施 国	対象被験者 (症例数)	試験概要	資料 区分
第 I 相 臨床薬理	DS5565-A-U111 米国トラマドール DDI 試験	米国	健康被験者 (32 例)	健康被験者でのミロガバリンとトラマドールを併用投与したときの安全性及び忍容性の検討、並びにミロガバリンの薬物動態に及ぼすトラマドールの影響及びトラマドールの薬物動態に及ぼすミロガバリンの影響の検討	参考
	DS5565-A-U112 米国 Thorough QTc 試験	米国	健康被験者 (56 例)	健康被験者にミロガバリンの 15mg (治療域用量) 及び 50mg (治療域を超える用量) を単回経口投与したときの、QTc に及ぼす治療域及び治療域を超える血漿中曝露量の影響の検討	評価
第 II 相	DS5565-A-J202 日亜 DPNP P2 試験	アジア ^{b)}	糖尿病性末梢神経障害性疼痛患者 (450 例、うち日本人: 264 例)	アジア (日本を含む) における糖尿病性末梢神経障害性疼痛患者を対象としたミロガバリンのプラセボ及びプレガバリン対照無作為化二重盲検用量設定試験	評価
第 III 相 長期投与 ^{a)}	DS5565-A-J303 日亜 DPNP P3 試験	アジア ^{c)}	糖尿病性末梢神経障害性疼痛患者 (二重盲検比較試験: 834 例、 うち日本人: 603 例 長期投与試験: 214 例、うち 日本人: 165 例)	アジア (日本を含む) における糖尿病性末梢神経障害性疼痛患者を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験 (14 週間) 及び非盲検長期投与試験 (52 週間)	評価
	DS5565-A-J304 日亜 PHN P3 試験	アジア ^{d)}	帯状疱疹後神経痛患者 (二重盲検比較試験: 765 例、 うち日本人: 612 例 長期投与試験: 239 例、うち 日本人: 188 例)	アジア (日本を含む) における帯状疱疹後神経痛患者を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験 (14 週間) 及び非盲検長期投与試験 (52 週間)	評価
	DS5565-A-J314 日亜 CNeP P3 試験	アジア ^{b)}	中枢性神経障害性疼痛患者 (二重盲検比較試験: 300 例、 うち日本人: 242 例 長期投与試験: 210 例、うち 日本人: 200 例)	アジア (日本を含む) における脊髄損傷後神経痛患者を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験 (14 週間)、脊髄損傷後神経痛患者、脳卒中後疼痛患者及びパーキンソン病による中枢性神経障害性疼痛患者を対象とした非盲検長期投与試験 (52 週間)	評価
第 III 相	DS5565-A-J313 日本 DPNP/PHN 腎機能障害安全性試験	日本	腎機能障害患者 (35 例)	日本における中等度から重度の腎機能低下を有する糖尿病性末梢神経障害性疼痛患者及び帯状疱疹後神経痛患者を対象としたミロガバリンの安全性、忍容性、及び有効性の検討	評価

a) 日亜 DPNP P3 試験、日亜 PHN P3 試験は二重盲検比較試験として実施後、一部の被験者を対象に安全性の確認を主目的とした長期投与試験に移行した。日亜 CNeP P3 試験は二重盲検比較試験として実施後、試験を完了した脊髄損傷後神経痛患者に加えて、脳卒中後疼痛患者及びパーキンソン病による中枢性神経障害性疼痛患者を新規に組み入れ長期投与試験を実施した。

b) 日本、韓国、台湾

c) 日本、韓国、台湾、マレーシア (ただし、長期投与試験の実施国は日本、韓国、台湾)

d) 日本、韓国、台湾、シンガポール、マレーシア、タイ

(2)臨床薬理試験

1) 単回投与 (DS5565-A-U101) (外国人データ)

健康成人にミロガバリンとして 3mg、5mg、10mg、及び 30mg (各投与量 6 例) をプラセボを対照に単回経口投与した際の安全性、忍容性、及び薬物動態を検討した。ミロガバリン 3~30mg を単回経口投与したときの忍容性は良好であった。主な有害事象はミロガバリンの作用機序に基づくものと考えられ、発現率が高かった有害事象は浮動性めまい及び傾眠であった。薬物動態の成績は、「VII.1.(2)臨床試験で確認された血中濃度」参照。

2) 単回投与 (DS5565-A-E103) (日本人データ)¹⁵⁾

健康成人にミロガバリンとして 10mg (6 例) 及び 20mg (5 例) をプラセボを対照に単回経口投与した際の安全性、忍容性、及び薬物動態を検討した。ミロガバリン 10mg 及び 20mg を単回経口投与したときの忍容性は良好であった。薬物動態の成績は、「VII.1.(2)臨床試験で確認された血中濃度」参照。

3) 反復投与 (DS5565-A-E103) (日本人データ)¹⁵⁾

健康成人にミロガバリンとして 1 回 10mg 及び 15mg (各投与量 6 例) を 1 日 2 回 7 日間反復経口投与した際の安全性、忍容性、及び薬物動態を検討した。ミロガバリン 10mg 及び 15mg を 1 日 2 回反復経口投与したときの忍容性は良好であったものの、15mg 群では神経系障害に係る有害事象の発現件数の増加が認められた。治験薬の投与中止に至った有害事象及び重篤な有害事象は認められなかった。薬物動態の成績は、「VII.1.(2)臨床試験で確認された血中濃度」参照。

4) 食事の影響 (DS5565-A-U116) (外国人データ)

健康成人 30 例にミロガバリンとして 15mg を 2 群 2 期クロスオーバー法にて空腹時又は食後に単回経口投与した際の薬物動態に対する食事の影響及び安全性を検討した。空腹時又は食後にミロガバリン 15mg を単回経口投与したときの忍容性は良好であった。治験薬の投与中止に至った有害事象及び重篤な有害事象は認められなかった。薬物動態の成績は、「VII.1.(4)食事・併用薬の影響」参照。

5) 高齢者における薬物動態 (DS5565-A-U104) (外国人データ)¹⁶⁾

55~75 歳の健康高齢者にミロガバリンとして 1 回 5、10、及び 15mg (各投与量 6 例) を 1 日 2 回 14 日間反復経口投与した際の安全性、忍容性、及び薬物動態を検討した。10mg 投与の 1 例で、有害事象 (肝酵素上昇) の発現によって試験を中止したものの、この事象は軽度であった。ミロガバリン 5mg、10mg、及び 15mg を 1 日 2 回反復投与したときの忍容性は良好であった。15mg 投与では、傾眠及び浮動性めまいの発現率が高かったものの、治験薬の投与中止に至った有害事象及び重篤な有害事象は認められなかった。薬物動態の成績は、「VII.10.(1)高齢者における薬物動態」参照。

6) 腎機能障害患者における薬物動態 (DS5565-A-J115) (日本人データ)^{17,18)}

日本人正常腎機能者及び腎機能障害患者 30 例にミロガバリンとして 5mg を単回経口投与した際の薬物動態及び安全性を検討した。日本人正常腎機能、軽度腎機能障害、中等度腎機能障害、及び重度腎機能障害被験者でのミロガバリン 5mg 単回経口投与時の忍容性は良好であった。血液透析を受けている末期腎不全患者でも忍容ではあったものの、有害事象の発現率がやや高い傾向がみられた。末期腎不全患者で 2 名以上に認められた有害事象は、浮動性めまい、傾眠、及び嘔吐であった。薬物動態の成績は、「VII.10.(2)腎機能障害患者における薬物動態」参照。

7) 肝機能障害患者における薬物動態 (DS5565-A-U120) (外国人データ)

軽度及び中等度の肝機能障害患者 16 例にミロガバリンとして 15mg を単回経口投与した際の薬物動態及び安全性を検討した。軽度肝機能障害患者 2 名に傾眠の副作用が認められたが、いずれも軽度であり無処置で当日中に消失した。死亡又は重篤な有害事象は認められなかった。薬物動態の成績は、「VII.10.(3)肝機能障害患者における薬物動態」参照。

8) 他剤との相互作用 (外国人データ)

① プロベネシド/シメチジン (DS5565-A-U117) ¹⁹⁾

健康成人 30 例を対象に、6 群 3 期クロスオーバー法にてプロベネシド 500mg 又はシメチジン 400mg の反復投与下でのミロガバリン 15mg を単回経口投与した際の薬物動態に及ぼすプロベネシド及びシメチジンの影響、安全性を検討した。ミロガバリンをプロベネシド又はシメチジンと併用したときの忍容性は良好で、死亡、重篤な有害事象、及び中止に至った有害事象は認められず、すべての有害事象の重症度は軽度又は中等度であった。薬物動態については、ミロガバリンの C_{max} 及び AUC_{last} はそれぞれ、プロベネシドと併用したときに 29%及び 76%、シメチジンと併用したときに 17%及び 44%上昇した。(「VII.1.(4)食事・併用薬の影響」参照)

② エタノール/ロラゼパム (DS5565-A-E107、DS5565-A-E108) ^{20,21)}

健康成人を対象に 4 群 4 期クロスオーバー法にて、ミロガバリンとエタノールを併用投与 (16 例) 及びミロガバリンとロラゼパムを併用投与 (20 例) した際の薬物動態及び薬力学に及ぼすエタノール及びロラゼパムの影響、並びに安全性及び忍容性を検討した。ミロガバリンとエタノールの併用投与及びミロガバリンとロラゼパムの併用投与時の副作用発現率は、単独投与時と比較してわずかに上昇したものの、死亡、重篤な有害事象、及び中止に至った有害事象は認められず、また、すべての有害事象の重症度は軽度又は中等度であった。薬力学については、併用による一貫した有意な影響は認められなかったものの、併用した場合には相互に中枢神経抑制作用を増強し、注意力及び平衡機能の低下を強める恐れがあると考えられた。薬物動態の成績は、「VII.1.(4)食事・併用薬の影響」参照。

③ ترامadol (DS5565-A-U111)

健康成人 32 例を対象に、4 群 4 期クロスオーバー法にてミロガバリンと ترامadol を併用投与した際の薬物動態に及ぼす ترامadol の影響、並びに安全性及び忍容性を検討した。ミロガバリンと ترامadol の併用投与時の副作用発現率は単独投与時と大きな違いはなく、死亡、重篤な有害事象、及び中止に至った有害事象は認められなかった。薬物動態の成績は、「VII.1.(4)食事・併用薬の影響」参照。

9) Thorough QTc 試験 (DS5565-A-U112) (外国人データ)

健康被験者 56 例にミロガバリンとして 15mg (治療域用量) 及び 50mg (治療域を超える量) を単回経口投与した際の安全性 (QTc に及ぼすミロガバリン血漿中曝露量の影響を含む) 及び薬物動態を検討した。Fridericia 法により補正した QT 間隔 (QTcF) に及ぼす血漿中ミロガバリン濃度に依存した影響は認められず、ミロガバリンに QTcF 延長作用はなかった。発現した有害事象はいずれも軽度又は中等度で、50mg 投与時で中枢神経系関連有害事象の発現率が高かったが、全体的に良好な忍容性が確認された。ミロガバリンの血漿中濃度は投与約 1~1.5 時間後に最大となり、曝露量は投与量の増加に比例して増加した。

注) 本剤の承認用量はミロガバリンとして初期用量 1 回 5mg 1 日 2 回、有効用量 1 回 10mg 又は 1 回 15mg 1 日 2 回である。

(3)用量反応探索試験

糖尿病性末梢神経障害性疼痛患者を対象としたプラセボ及びプレガバリン対照無作為化二重盲検用量設定試験（日亜 DPNP P2 試験）（DS5565-A-J202）

1) 方法

試験デザイン	国際共同（アジア）、多施設共同、プラセボ及び実薬対照、無作為化、二重盲検、並行群間、用量設定試験
目的	糖尿病性末梢神経障害性疼痛を有する患者にミロガバリンを投与したときの第7週の平均疼痛スコアのベースラインからの変化量をプラセボ群と比較する。また、平均疼痛スコアのベースラインからの変化量に対するミロガバリンの用量反応性を評価する。
対象	糖尿病性末梢神経障害性疼痛患者 [無作為化例数] 450 例（日本人 264 例を含む） [有効性解析対象（FAS）] 446 例（日本人 264 例を含む） [安全性解析対象] 447 例（日本人 264 例を含む） 【主な選択基準】 ・スクリーニング時に末梢性対称性多発神経障害に伴う疼痛を有し、疼痛の発現が6ヵ月以上前であると判断できる患者 ・スクリーニング時に短縮版 McGill 疼痛質問票（SF-MPQ）の視覚的アナログ尺度（VAS）が40mm以上の患者 ・無作為化時に SF-MPQ の VAS が40mm以上、かつ、患者日記の疼痛スコアが直近7日間のうち4日以上記載があり平均疼痛スコアが4以上の患者
方法	患者をミロガバリン群3群（10mg/日群、20mg/日群、30mg/日群）、プラセボ群、及びプレガバリン群に無作為化し、7週間（漸増期1週間（投与1日目の就寝前から投与8日目朝まで）、固定用量期6週間（投与8日目の就寝前から投与50日目朝まで））投与した。 漸増期：ミロガバリンの各投与群及びプレガバリン群で固定用量期の半量を経口投与した（ミロガバリン各投与群：1日1回投与、プレガバリン群：1日2回投与） 固定用量期：ミロガバリンの各投与群では5mg、10mg、又は15mgを1日2回経口投与した（それぞれ10mg/日群、20mg/日群、30mg/日群）。プレガバリン群では150mgを1日2回経口投与した（300mg/日）
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> スクリーニング時に HbA1c が9.0%を超える患者 スクリーニング時又は無作為化時に血糖コントロールが安定しておらず、試験期間中、糖尿病に対する治療方法（インスリン製剤を除く薬物療法、運動療法、食事療法）の変更の可能性があると判断される患者 感覚に影響すると判断される皮膚状態を有する患者 スクリーニング時に CLcr（Cockcroft-Gault 式にて算出）が60mL/min未満の患者 コロンビア自殺評価スケールのいずれかの項目で「はい」と評価された患者
評価項目	【主要評価項目】 ・第7週の平均疼痛スコア（0から10の11段階の疼痛スコアの7日間の平均値）のベースラインからの変化量 【副次評価項目】 ・平均疼痛スコアの30%及び50%レスポonder率 ・VASを含むSF-MPQ ・Modified BPI-SF（疼痛重症度及び機能障害）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（PGIC） ・平均睡眠障害スコア（ADSIS）のベースラインからの変化量 ・患者の自覚症状に対する印象の変化など
解析計画	主解析として最大の解析対象集団（FAS）を用い、ミロガバリンの各投与群の第7週の平均疼痛スコアのベースラインからの平均変化量を、プレガバリンを含む投与群を固定効果、ベースライン時の平均疼痛スコアを共変量とする共分散分析モデルを用いてプラセボ群と比較した。欠測値は最終観察値による欠測値の補完（last observation carried forward : LOCF）法で補完し、Dunnett法でミロガバリンとの多重比較の調整を行った。 感度分析として、治験実施計画書に適合した集団（PPS）を用いた解析及び欠測値をbaseline observation carried forward（BOCF）法で補完した共分散分析を実施した。 副解析として、第7週の平均疼痛スコアの観察データ（補完なし）について、投与群、週、及び投与群と週との交互作用を固定効果、ベースライン時の平均疼痛スコアを共変量、被験者を変量効果とした反復測定データに対する線形混合効果モデル（mixed effect model for repeated measurement : MMRM）による解析を実施した。

注）本剤の承認用量はミロガバリンとして初期用量1回5mg 1日2回、有効用量1回10mg又は1回15mg 1日2回である。

2) 患者背景

項目 (単位)		プラセボ群 (n=88)	プレガバリン群 (n=85)	ミロガバリン			合計 (n=446)
				10mg/日群 (n=90)	20mg/日群 (n=93)	30mg/日群 (n=90)	
年齢 (歳)	mean (SD)	58.4 (9.85)	60.2 (8.78)	60.5 (9.77)	60.7 (9.25)	59.0 (10.06)	59.8 (9.56)
性別	男性	62 (70.5)	60 (70.6)	59 (65.6)	58 (62.4)	49 (54.4)	288 (64.6)
	女性	26 (29.5)	25 (29.4)	31 (34.4)	35 (37.6)	41 (45.6)	158 (35.4)
ベースラインの体重 (kg)	mean (SD)	68.42 (13.242)	68.95 (12.479)	67.96 (10.082)	66.11 (10.811)	66.95 (14.806)	67.65 (12.372)
スクリーニング時のCLcr (mL/min)	mean (SD)	91.34 (23.482)	91.61 (30.028)	91.28 (31.227)	90.18 (27.900)	92.35 (31.698)	91.34 (28.904)
ベースラインの平均疼痛スコア	mean (SD)	6.01 (1.201)	6.07 (1.468)	5.78 (1.235)	5.85 (1.354)	5.91 (1.278)	5.92 (1.308)
糖尿病型	1型	3 (3.4)	1 (1.2)	1 (1.1)	3 (3.2)	5 (5.6)	13 (2.9)
	2型	85 (96.6)	84 (98.8)	89 (98.9)	90 (96.8)	85 (94.4)	433 (97.1)
糖尿病罹病期間 (年)	中央値 (最小値, 最大値)	10.0 (1, 40)	12.0 (0, 40)	10.0 (0, 39)	13.0 (0, 33)	10.0 (0, 38)	11.0 (0, 40)
糖尿病性末梢神経障害罹病期間 (月)	中央値 (最小値, 最大値)	34.0 (6, 209)	43.0 (6, 233)	48.0 (6, 221)	60.0 (6, 332)	41.5 (6, 411)	46.0 (6, 411)
糖尿病性末梢神経障害性疼痛罹病期間 (月)	中央値 (最小値, 最大値)	32.0 (6, 209)	32.0 (6, 152)	36.0 (6, 165)	41.0 (6, 332)	36.0 (6, 411)	36.0 (6, 411)

mean (SD)、中央値 (最小値, 最大値)、又は例数 (%)

平均疼痛スコアのベースライン値は、直近7日間又は無作為化前までに7回測定した疼痛スコアの平均値とした。

CLcrはスクリーニング時の年齢、体重、及び血清クレアチニン値を用いてCockcroft-Gault式により算出した。

3) 結果

① 有効性

主要評価項目であるFASにおける平均疼痛スコアの第7週 (LOCF)でのベースラインからの変化量の最小二乗平均値 (SE)は、プラセボ群-1.45 (0.172)、ミロガバリン 10mg/日群 -1.87 (0.170)、20mg/日群 -1.81 (0.167)、及び30mg/日群 -1.74 (0.170)と、いずれのミロガバリン群でもプラセボ群より低下の程度が大きかったが、統計学的に有意な差は認められなかった。

第7週の平均疼痛スコアとベースラインからの変化量

項目	プラセボ群 (n=88)	プレガバリン 群 (n=85)	ミロガバリン		
			10mg/日群 (n=90)	20mg/日群 (n=93)	30mg/日群 (n=90)
ベースライン mean (SD)	6.01 (1.201)	6.07 (1.468)	5.78 (1.235)	5.85 (1.354)	5.91 (1.278)
第7週 (LOCF) mean (SD)	4.54 (1.890)	4.62 (2.063)	3.95 (1.817)	4.05 (1.877)	4.17 (1.737)
ベースラインからの変化量 最小二乗平均値 (SE)	-1.45 (0.172)	-1.41 (0.175)	-1.87 (0.170)	-1.81 (0.167)	-1.74 (0.170)
プラセボ群との比較 ^{a)} 最小二乗平均値の差	—	0.03	-0.42	-0.37	-0.30
95%CI	—	-0.45, 0.52	-0.99, 0.15	-0.93, 0.20	-0.87, 0.27
P値 ^{a)}	—	0.8911	0.1995	0.2886	0.4704
プレガバリン群との比較 ^{b)} 最小二乗平均値の差	—	—	-0.45	-0.40	-0.33
95%CI	—	—	-0.94, 0.03	-0.88, 0.07	-0.81, 0.15
P値 ^{b)}	—	—	0.0641	0.0981	0.1784

— : 実施せず

ベースラインの平均疼痛スコアは、直近7日間又は無作為化前までに7回測定した疼痛スコアの平均値とした。

第7週 (LOCF) の値は、投与期間中の最終7回分の疼痛スコアの平均値とした。

- a) 投与群を固定効果、ベースラインの平均疼痛スコアを共変量とした共分散分析モデルを用いて、Dunnett法による多重性の調整を行ってミロガバリンの各投与群とプラセボ群を比較した。また、多重性を調整せずにプレガバリン群とプラセボ群の比較も行った。
- b) 投与群を固定効果、ベースラインの平均疼痛スコアを共変量とした共分散分析モデルを用いて、多重性を調整せずにミロガバリンの各投与群とプレガバリン群を比較した。

副次評価項目であるSF-MPQ感覚表現語スコア及びVAS、並びに睡眠障害スコアで、プラセボ群と比較し、ミロガバリンの投与量に応じた効果が示唆された。

平均疼痛スコア

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

② 安全性

副作用の発現率は、ミロガバリン10mg/日群17.8% (16/90例)、20mg/日群30.1% (28/93例)、30mg/日群47.8% (43/90例)、プラセボ群15.9% (14/88例)、プレガバリン群36.0% (31/86例)であった。ミロガバリンの投与量の増加に伴い、副作用の発現率は上昇した。

死亡はミロガバリン20mg/日群の1例(自殺)に認められたが、ミロガバリンと関連なしと判定された。重篤な副作用はミロガバリン30mg/日群に1例(認知障害)認められた。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

① 糖尿病性末梢神経障害性疼痛患者を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験（日亜 DPNP P3 試験（二重盲検期））（DS5565-A-J303）²²⁾

a. 方法

試験デザイン	国際共同（アジア）、多施設共同、プラセボ対照、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験
目的	糖尿病性末梢神経障害性疼痛を有するアジア人患者にミロガバリン 10mg 又は 15mg を 1 日 2 回投与したときの第 14 週の平均疼痛スコアのベースラインからの変化量をプラセボ群と比較する。
対象	<p>糖尿病性末梢神経障害性疼痛患者</p> <p>[無作為化例数] 834 例（日本人 603 例を含む） [有効性解析対象（mITT*）] 824 例（日本人 597 例を含む） [安全性解析対象] 824 例（日本人 597 例を含む）</p> <p>【主な選択基準】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・短縮版 McGill 疼痛質問票（SF-MPQ）の視覚的アナログ尺度（VAS）が 40mm 以上（スクリーニング時及び無作為化時） ・電子患者日記の疼痛スコアが直近 7 日間のうち 4 日以上記載があり、平均疼痛スコアが 11 段階の数値評価尺度（NRS）で 4 以上（無作為化時） ・末梢性対称性多発神経障害に伴う疼痛を有し、疼痛の発現が 6 ヶ月以上前であると判断できる（スクリーニング時）
方法	<p>患者をプラセボ群及びミロガバリン群 3 群（15mg/日群、20mg/日群、30mg/日群）に 2 : 1 : 1 : 1 の割合で無作為化し、14 週間（漸増期 1~2 週間、固定用量期 12~13 週間）投与した。</p> <p>漸増期：15mg/日群では最初の 1 週間は 5mg/日（5mg1 日 1 回）、次の 1 週間は 10mg/日（10mg1 日 1 回）を経口投与</p> <p>20mg/日群では最初の 1 週間は 10mg/日（5mg1 日 2 回）を経口投与</p> <p>30mg/日群では最初の 1 週間は 10mg/日（5mg1 日 2 回）、次の 1 週間は 20mg/日（10mg1 日 2 回）を経口投与</p> <p>固定用量期：15mg を 1 日 1 回（15mg/日）、10mg を 1 日 2 回（20mg/日）、15mg を 1 日 2 回（30mg/日）、もしくはプラセボを経口投与</p> <p>注 1) 1 日目は就寝前に 5mg 投与、8 日目は朝に 5mg、就寝前に 10mg 投与 注 2) 15 日目は朝に 10mg、就寝前に 15mg 投与</p>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・スクリーニング時に SF-MPQ の VAS が 90mm 以上の患者 ・無作為化時に SF-MPQ の VAS が 90mm 以上又は観察期に疼痛スコアが 1 日でも 9 以上ある患者 ・スクリーニング時に HbA1c が 10.0% を超える患者 ・スクリーニング時又は無作為化時に血糖コントロールが安定しておらず、試験期間中、糖尿病に対する治療方法（インスリン製剤を除く薬物療法、運動療法、食事療法）の変更の可能性があると判断される患者 ・糖尿病性末梢神経障害性疼痛の評価に影響すると判断される皮膚状態を有する患者 ・スクリーニング時に CLcr（Cockcroft-Gault 式にて算出）が 60mL/min 未満の患者 ・スクリーニング時又は無作為化時にコロンビア自殺評価スケールのいずれかの項目で、過去 12 ヶ月以内の事象について「はい」と回答した患者

評価項目	<p>【主要評価項目】</p> <ul style="list-style-type: none"> 第 14 週の平均疼痛スコア（電子患者日記に記載された疼痛スコアから算出する 7 日間の平均値）のベースラインからの変化量 <p>【副次評価項目】</p> <ul style="list-style-type: none"> 平均疼痛スコアの 30%及び 50%レスポンス率 SF-MPQ のベースラインからの変化量 Modified BPI-SF（疼痛重症度及び機能障害）スコアのベースラインからの変化量 平均睡眠障害スコア（ADSIS）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（PGIC） 自覚症状に対する印象など
解析計画	<p>有効性評価項目は mITT*解析対象集団を対象に解析した。</p> <p>主要評価項目の主解析では、試験中止などにより発生した各週の平均疼痛スコアの欠測値を補完し、第 14 週の平均疼痛スコアのベースラインからの変化量をミロガバリン各投与群とプラセボ群で比較した。欠測値は、欠測メカニズムに missing not at random を仮定し、欠測パターン（中止理由、中止時期）ごとに異なるシフトパラメータを付与する pattern mixture model を適用した多重代入法により補完した。補完後データセットは、投与群、週、投与群と週の交互作用を固定効果、週を反復効果、ベースライン平均疼痛スコアを共変量とした線形混合効果モデル（mixed effect model for repeated measurement : MMRM）により解析し、Rubin の方法により結合した。</p> <p>ミロガバリン各投与群とプラセボ群との比較における多重性は gate-keeping 法で調整した。ミロガバリン 20mg/日群及び 30mg/日群とプラセボ群をそれぞれ有意水準 0.025（両側）で比較した。両群ともに有意差が認められた場合、ミロガバリン 15mg/日群とプラセボ群を有意水準 0.05（両側）で比較することとした。両群ともに有意ではなかった場合、ミロガバリン 15mg/日群とプラセボ群は比較しないこととした。ミロガバリン 20mg/日群、30mg/日群どちらかが有意であった場合、ミロガバリン 15mg/日群とプラセボ群を有意水準 0.025（両側）で比較することとした。副次評価項目では多重性を調整しなかった。</p>

*mITT（modified intent-to-treat）：無作為化された患者のうち、治験薬が 1 回以上投与された患者集団

注 1) 本剤の承認用量はミロガバリンとして初期用量 1 回 5mg 1 日 2 回、有効用量 1 回 10mg 又は 1 回 15mg 1 日 2 回である。

注 2) 本成績は承認を受けた用法及び用量のみ記載している。

b. 患者背景

項目 (単位)		プラセボ群 (n=334)	ミロガバリン	
			20mg/日群 (n=168)	30mg/日群 (n=166)
年齢 (歳)	mean (SD)	61.0 (10.46)	61.2 (10.06)	61.8 (9.37)
年齢 (歳)	18 歳以上 65 歳未満	198 (59.3)	102 (60.7)	98 (59.0)
	65 歳以上 75 歳未満	110 (32.9)	51 (30.4)	54 (32.5)
	75 歳以上	26 (7.8)	15 (8.9)	14 (8.4)
性別	男性	241 (72.2)	121 (72.0)	130 (78.3)
	女性	93 (27.8)	47 (28.0)	36 (21.7)
国・地域	日本	242 (72.5)	121 (72.0)	121 (72.9)
	韓国	47 (14.1)	29 (17.3)	29 (17.5)
	台湾	36 (10.8)	11 (6.5)	11 (6.6)
	マレーシア	9 (2.7)	7 (4.2)	5 (3.0)
体重 (kg)	mean (SD)	69.38 (13.074)	67.88 (13.556)	70.78 (13.566)
BMI (kg/m ²)	mean (SD)	25.47 (4.079)	24.94 (4.042)	25.49 (4.470)
ベースラインの CLcr (mL/min)	mean (SD)	100.9 (35.70)	100.6 (30.52)	99.3 (31.21)
ベースラインの平均疼痛 スコア	mean (SD)	5.60 (1.014) ^{a)}	5.57 (0.894)	5.56 (0.970)
スクリーニング時の SF-MPQ VAS (mm)	mean (SD)	58.7 (11.13) ^{a)}	56.5 (9.59)	58.9 (10.83) ^{b)}
無作為化時の SF-MPQ VAS (mm)	mean (SD)	58.6 (10.65) ^{a)}	57.4 (9.05)	58.9 (9.37)
糖尿病の型	1 型	12 (3.6)	6 (3.6)	7 (4.2)
	2 型	322 (96.4)	162 (96.4)	159 (95.8)
糖尿病罹病期間 (年)	中央値 (最小値, 最大値)	11.0 (0, 41)	11.0 (0, 46)	11.0 (0, 40)
糖尿病性末梢神経障害 罹病期間 (月)	中央値 (最小値, 最大値)	43.0 (5, 252)	48.0 (1, 240)	44.0 (6, 300)
糖尿病性末梢神経障害性疼痛 罹病期間 (月)	中央値 (最小値, 最大値)	36.0 (6, 252)	41.5 (6, 240)	36.0 (6, 300)
HbA1c (%)	mean (SD)	7.57 (0.990)	7.51 (0.988)	7.42 (1.001)
肝胆道系障害の既往歴	あり	84 (25.1)	43 (25.6)	49 (29.5)
	なし	250 (74.9)	125 (74.4)	117 (70.5)
精神疾患の既往歴	あり	2 (0.6)	3 (1.8)	2 (1.2)
	なし	332 (99.4)	165 (98.2)	164 (98.8)
既往歴及び手術歴	あり	332 (99.4)	165 (98.2)	164 (98.8)
	なし	2 (0.6)	3 (1.8)	2 (1.2)
事前に選択した服薬時の 食事の摂取状態	空腹時	178 (53.5) ^{a)}	88 (52.4)	89 (53.6)
	食後	155 (46.5) ^{a)}	80 (47.6)	77 (46.4)
	不明	1	0	0

無作為化対象集団

mean (SD)、又は例数 (%)、a) n=333、b) n=165

CLcr は Cockcroft-Gault の式により算出した。

ベースラインの平均疼痛スコアは、無作為化当日を含む前 7 日間の疼痛スコアの平均値とした。

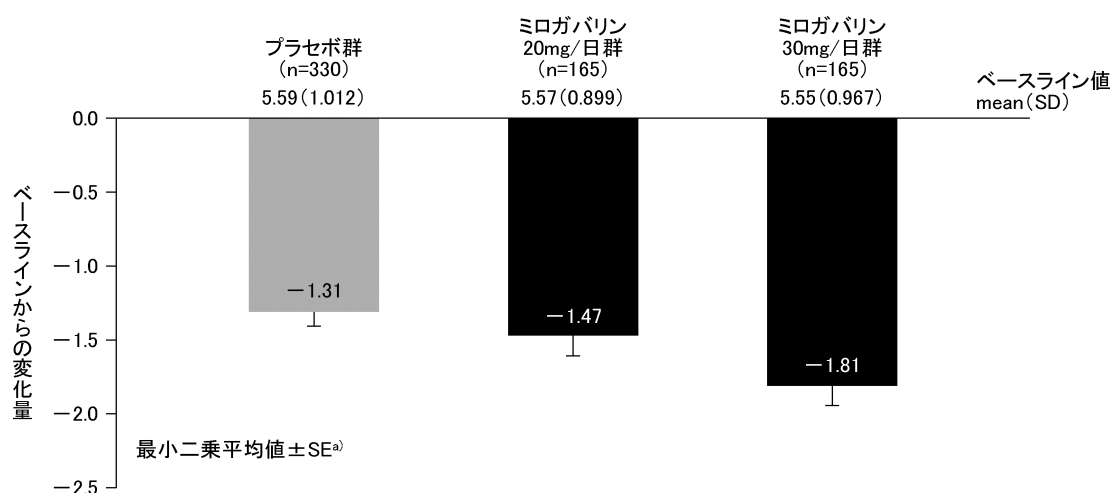
c. 結果

i) 有効性

平均疼痛スコアの変化量（主要評価項目）

第14週の平均疼痛スコアは、いずれの投与群もベースラインから低下した。平均疼痛スコアのベースラインからの変化量のミロガバリン群とプラセボ群の群間差（最小二乗平均値の差 [95%信頼区間]）は、ミロガバリン 20mg/日群 -0.15 ($-0.48, 0.17$) ($p=0.3494$) *、30mg/日群 -0.50 ($-0.82, -0.17$) ($p=0.0027$) *であり、30mg/日群でプラセボ群に対して統計学的に有意な差が認められた。（* MMRMによる解析）

第14週の平均疼痛スコアのベースラインからの変化量（補完後）

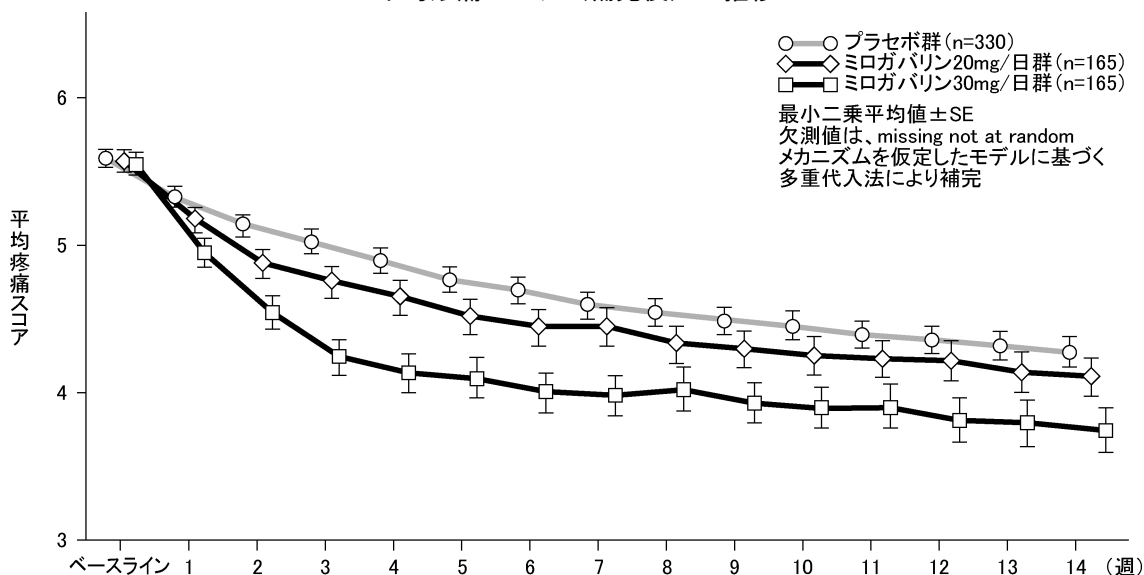


	プラセボ群 (n=330)	ミロガバリン 20mg/日群 (n=165)	ミロガバリン 30mg/日群 (n=165)
第14週の平均疼痛スコア mean ± SD (評価例数)	4.22 ± 1.820 (n=310)	4.14 ± 1.685 (n=151)	3.73 ± 1.845 (n=142)
プラセボ群との最小二乗平均値 の差 a)	—	-0.15	-0.50
95%信頼区間 a)	—	[-0.48, 0.17]	[-0.82, -0.17]
p 値 (プラセボ群との比較) a, b)	—	0.3494	0.0027

- a) 欠測値は、missing not at random メカニズムを仮定したモデルに基づく多重代入法により補完した。補完後データセットは投与群、週、投与群と週の交互作用を固定効果、週を反復効果、ベースラインの平均疼痛スコアを共変量とした MMRM により解析し、Rubin の方法により結合した。
- b) ① ミロガバリン 20mg/日群及び 30mg/日群とプラセボ群をそれぞれ有意水準 0.025（両側）で比較
 ② ミロガバリン両群とも有意であった場合：15mg/日群とプラセボ群を有意水準 0.05（両側）で比較
 どちらかの群が有意であった場合：15mg/日群とプラセボ群を有意水準 0.025（両側）で比較
 両群とも有意ではなかった場合：15mg/日群とプラセボ群の差は検定しない。

平均疼痛スコアの最小二乗平均値の推移は、ミロガバリン 30mg/日群で最も低く、次いで 20mg/日群で低かった。また、プラセボ群に対するミロガバリン 30mg/日群の低下の程度（変化量）は、漸増期である第1週より統計学的に有意な差が認められた（第1週： $p < 0.0001$ 、MMRMによる解析）。

平均疼痛スコア（補完後）の推移



平均疼痛スコア

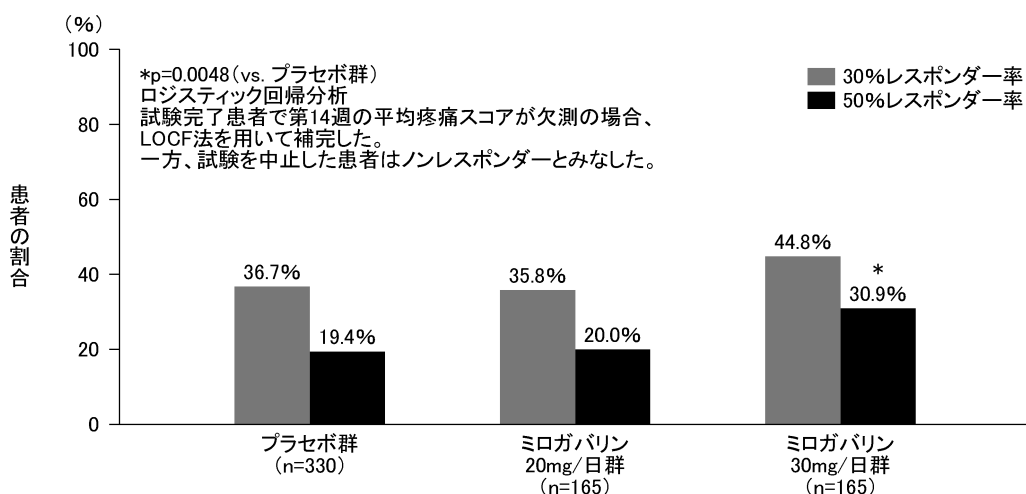
1日1回起床後、朝の治験薬服薬前に、過去24時間を振り返って患者自身が疼痛を評価し、11段階（0 [痛みなし] から 10 [想像できる最悪の痛み]）の疼痛スコアから該当する疼痛スコアを選択し、電子患者日記に記録した。毎日測定された疼痛スコアの1週間の平均値を平均疼痛スコアとした。

平均疼痛スコアの30%及び50%レスポンド率（副次評価項目）

第14週の30%レスポンド率（補完後）は、プラセボ群36.7%、ミロガバリン20mg/日群35.8%、30mg/日群44.8%であった。

第14週の50%レスポンド率（補完後）は、プラセボ群（19.4%）と比較してミロガバリン30mg/日群（30.9%）が高く、統計学的に有意な差が認められた（ $p=0.0048$ 、ロジスティック回帰分析）。ミロガバリン20mg/日群では20.0%であった。

第14週の平均疼痛スコアの30%及び50%レスポンド率（補完後）



平均疼痛スコアのレスポンド率

第14週の平均疼痛スコアがベースラインから30%以上及び50%以上低下した患者の割合を30%及び50%レスポンド率と定義した。

なお、試験完了患者で第14週の平均疼痛スコアが欠測の場合、LOCF法を用いて補完した。一方、試験を中止した患者はノンレスポンド率とみなした。

SF-MPQ のベースラインからの変化量（副次評価項目）

第 14 週の総スコア（感覚と感情の合計スコア）は、いずれの投与群もベースラインから低下し、ミロガバリン 20mg/日群及び 30mg/日群でプラセボ群に対して統計学的に有意な低下が認められた（20mg/日群：p=0.0003、30mg/日群：p=0.0001、共分散分析）。

総スコアの構成項目である感覚スコアと感情スコアでは、いずれの投与群もベースラインから低下し、プラセボ群に対してミロガバリン 20mg/日群及び 30mg/日群で統計学的に有意な低下が認められた（20mg/日群：p=0.0002 及び p=0.0243、30mg/日群：p<0.0001 及び p=0.0205、共分散分析）。

第 14 週の VAS スコア（痛みの強度 [mm]）及び現在の疼痛強度スコアは、いずれの投与群もベースラインから低下し、ミロガバリン 30mg/日群でプラセボ群に対して統計学的に有意な低下が認められた（p=0.0018 及び p=0.0174、共分散分析）。

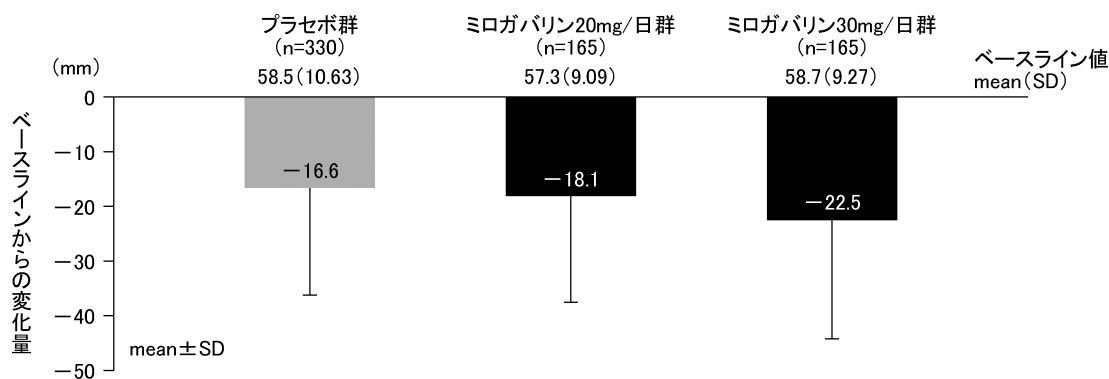
第 14 週の SF-MPQ 総スコア（感覚と感情の合計スコア）／現在の疼痛強度スコアのベースラインからの変化量（補完後）

	プラセボ群 (n=330)	ミロガバリン 20mg/日群 (n=165)	ミロガバリン 30mg/日群 (n=165)
感覚スコア			
ベースライン値 mean (SD)	7.8 (5.50)	9.0 (5.71)	8.4 (5.67)
ベースラインからの変化量 mean (SD)	-2.7 (4.21)	-4.7 (4.86)	-4.6 (4.90)
プラセボ群との最小二乗平均 値の差 ^{a)} [95%信頼区間]	—	-1.4 [-2.2, -0.7]	-1.6 [-2.3, -0.8]
p 値 (プラセボ群との比較) ^{a)}	—	0.0002	<0.0001
感情スコア			
ベースライン値 mean (SD)	1.6 (2.18)	1.8 (2.16)	1.6 (1.97)
ベースラインからの変化量 mean (SD)	-0.7 (1.76)	-1.1 (1.96)	-1.0 (1.86)
プラセボ群との最小二乗平均 値の差 ^{a)} [95%信頼区間]	—	-0.3 [-0.6, 0.0]	-0.3 [-0.6, 0.0]
p 値 (プラセボ群との比較) ^{a)}	—	0.0243	0.0205
総スコア			
ベースライン値 mean (SD)	9.4 (7.30)	10.7 (7.31)	10.0 (7.25)
ベースラインからの変化量 mean (SD)	-3.4 (5.52)	-5.8 (6.14)	-5.6 (6.32)
プラセボ群との最小二乗平均 値の差 ^{a)} [95%信頼区間]	—	-1.7 [-2.7, -0.8]	-1.9 [-2.8, -0.9]
p 値 (プラセボ群との比較) ^{a)}	—	0.0003	0.0001
現在の疼痛強度スコア			
ベースライン値 mean (SD)	2.0 (0.83)	2.0 (0.76)	2.0 (0.77)
ベースラインからの変化量 mean (SD)	-0.5 (0.84)	-0.6 (0.83)	-0.7 (0.87)
プラセボ群との最小二乗平均 値の差 ^{a)} [95%信頼区間]	—	0.0 [-0.2, 0.1]	-0.2 [-0.3, 0.0]
p 値 (プラセボ群との比較) ^{a)}	—	0.5075	0.0174

a) 投与群を固定効果、ベースライン値を共変量とした共分散分析 (vs. プラセボ群、多重性調整なし)

欠測値は LOCF 法を用いて補完

第 14 週の SF-MPQ VAS スコアのベースラインからの変化量（補完後）



	ミロガバリン 20mg/日群	ミロガバリン 30mg/日群
プラセボ群との最小二乗平均値の差	-1.9	-5.9
95%信頼区間	[-5.6, 1.7]	[-9.5, -2.2]
p 値 (プラセボ群との比較)	0.2980	0.0018

投与群を固定効果、ベースライン値を共変量とした共分散分析 (vs. プラセボ群、多重性調整なし)
 欠測値は LOCF 法を用いて補完

短縮版 McGill 疼痛質問票 (SF-MPQ)

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

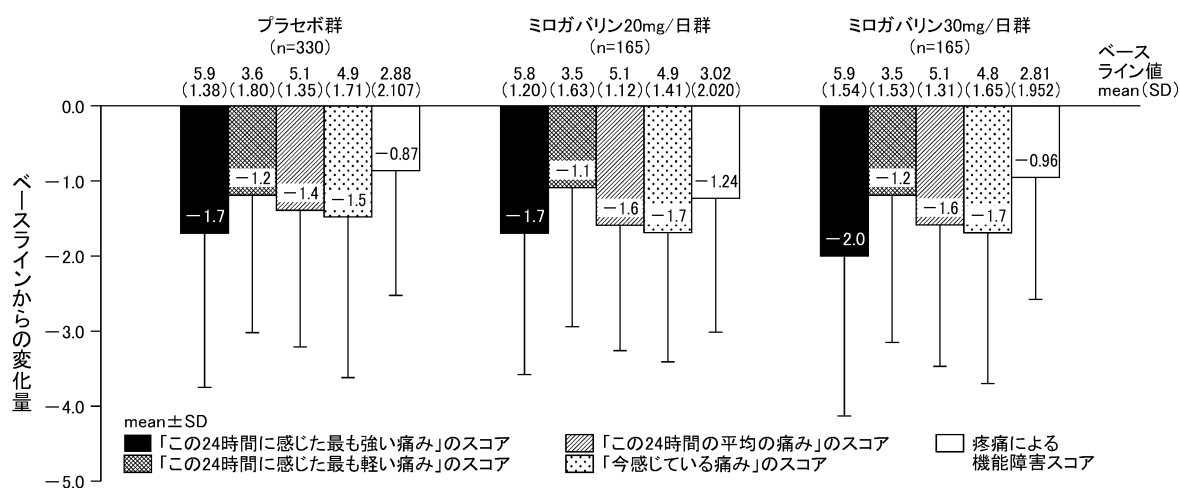
- ・ 15 の痛み表現語：11 項目の感覚表現語及び 4 項目の感情表現語について 0 (まったくない) から 3 (強くある) の 4 段階で評価
- ・ VAS：疼痛強度について 100mm 長の水平線上で 0mm (痛みはない) から 100mm (これ以上の痛みはないくらい強い) の間で評価
- ・ 現在の疼痛強度：疼痛強度について 0 (まったく痛みなし) から 5 (耐え難い痛み) の 6 段階で評価

Modified BPI-SF スコアのベースラインからの変化量 (副次評価項目)

第 14 週の Modified BPI-SF スコアのベースラインからの変化量は次のとおりであった。

疼痛による機能障害スコアは、ミロガバリン 20mg/日群でプラセボ群に対して統計学的に有意な低下が認められた (p=0.0226、共分散分析)。

第 14 週の Modified BPI-SF スコアのベースラインからの変化量 (補完後)



	ミロガバリン 20mg/日群	ミロガバリン 30mg/日群
「この 24 時間に感じた最も強い痛み」のスコア		
プラセボ群との最小二乗平均値の差[95%信頼区間]	-0.1 [-0.5, 0.2]	-0.4 [-0.7, 0.0]
p 値 (プラセボ群との比較)	0.5290	0.0542
「この 24 時間に感じた最も軽い痛み」のスコア		
プラセボ群との最小二乗平均値の差[95%信頼区間]	0.0 [-0.4, 0.3]	-0.2 [-0.5, 0.2]
p 値 (プラセボ群との比較)	0.7582	0.3283
「この 24 時間の平均の痛み」のスコア		
プラセボ群との最小二乗平均値の差[95%信頼区間]	-0.1 [-0.4, 0.2]	-0.2 [-0.5, 0.1]
p 値 (プラセボ群との比較)	0.4307	0.1702
「今感じている痛み」のスコア		
プラセボ群との最小二乗平均値の差[95%信頼区間]	-0.2 [-0.6, 0.1]	-0.3 [-0.7, 0.0]
p 値 (プラセボ群との比較)	0.2434	0.0614
疼痛による機能障害スコア		
プラセボ群との最小二乗平均値の差[95%信頼区間]	-0.31 [-0.57, -0.04]	-0.12 [-0.39, 0.15]
p 値 (プラセボ群との比較)	0.0226	0.3773

投与群を固定効果、ベースライン値を共変量とした共分散分析 (vs. プラセボ群、多重性調整なし)

欠測値は LOCF 法を用いて補完

Modified Brief Pain Inventory (Short Form) (Modified BPI-SF) スコア

Modified BPI-SF は疼痛重症度（「この 24 時間に感じた最も強い痛み」、「この 24 時間に感じた最も軽い痛み」、「この 24 時間の平均の痛み」、及び「今感じている痛み」）と機能障害の程度から構成され、疼痛重症度は 11 段階（0 [痛くない] から 10 [これ以上の痛みは考えられない]）、機能障害の程度は 11 段階（0 [支障なし] から 10 [完全な支障となった]）で患者自身が評価した。

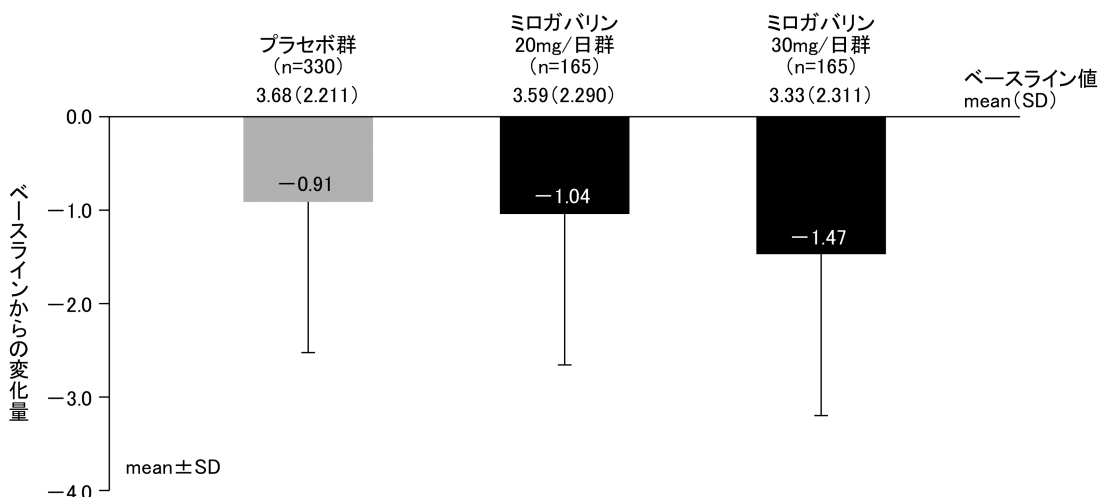
平均睡眠障害スコア (ADSIS) のベースラインからの変化量 (副次評価項目)

第 14 週の平均睡眠障害スコアのベースラインからの変化量は次のとおりであった。

変化量のミロガバリン群とプラセボ群の群間差（最小二乗平均値の差 [95%信頼区間]）は、ミロガバリン 20mg/日群で -0.18 (-0.48, 0.12) (p=0.2338)*、30mg/日群で -0.60 (-0.90, -0.30) (p=0.0001)

*であり、30mg/日群ではプラセボ群に対して統計学的に有意な低下が認められた。（*MMRM による解析）

第 14 週の平均睡眠障害スコア (ADSIS) のベースラインからの変化量



	ミロガバリン 20mg/日群	ミロガバリン 30mg/日群
プラセボ群との最小二乗平均値の差	-0.18	-0.60
95%信頼区間	[-0.48, 0.12]	[-0.90, -0.30]
p 値 (プラセボ群との比較)	0.2338	0.0001

投与群、週、投与群と週の交互作用を固定効果、週を反復効果、ベースラインの ADSIS を共変量とした MMRM で解析 (vs. プラセボ群、多重性調整なし)

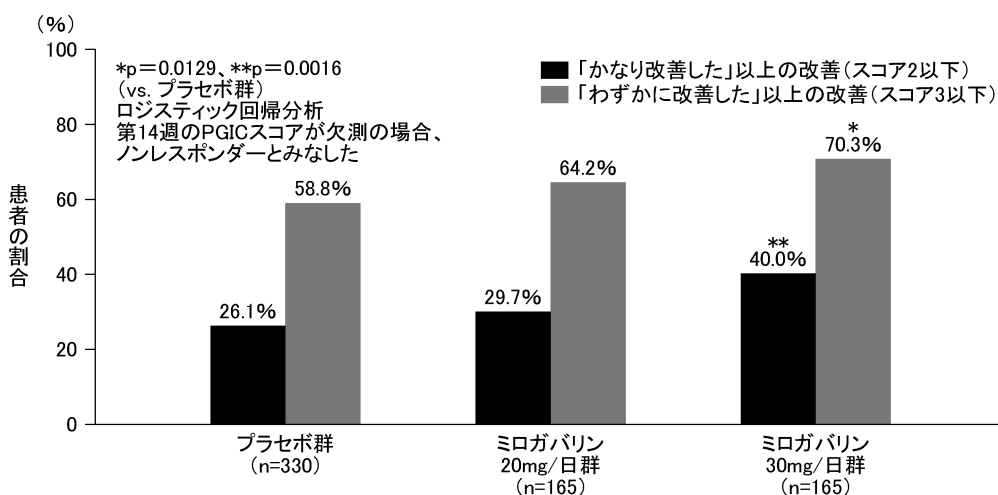
平均睡眠障害スコア (ADSIS)

1 日 1 回起床後、朝の治験薬服薬前に、過去 24 時間を振り返って患者自身が睡眠障害を評価し、11 段階 (0 [痛みにより睡眠は妨げられなかった] から 10 [痛みにより一睡もできなかった]) の睡眠障害スコア (高いほど睡眠障害が重い) から該当する睡眠障害スコアを選択し、電子患者日記に記録した。毎日測定された睡眠障害スコアの 1 週間の平均値を平均睡眠障害スコアとした。

患者の全般的な状態の変化 (PGIC) (副次評価項目)

第 14 週のスコア 2 以下 (「非常に改善した」又は「かなり改善した」) を示した患者の割合及びスコア 3 以下 (「非常に改善した」、「かなり改善した」、又は「わずかに改善した」) を示した患者の割合は、プラセボ群と比較してミロガバリン 30mg/日群で統計学的に有意な差が認められた (p=0.0016 及び p=0.0129、ロジスティック回帰分析)。

第 14 週の患者の全般的な状態の変化 (PGIC) (補完後)



患者の全般的な状態の変化 (PGIC)

PGICは患者の全般的な変化を7段階(1 [非常に改善した]、2 [かなり改善した]、3 [わずかに改善した]、4 [変化なし]、5 [わずかに悪化した]、6 [かなり悪化した]、7 [非常に悪化した])のスコアで、投与終了(第14週) / 早期中止時に、患者自身が無作為化時点と比較して評価した。

自覚症状に対する印象 (副次評価項目)

第14週で「疼痛」が改善した患者の割合は、プラセボ群 31.2%、ミロガバリン 20mg/日群 36.4%、及び 30mg/日群 44.8%であり、プラセボ群と比較してミロガバリン 30mg/日群では有意な差が認められた ($p=0.0030$ 、ロジスティック回帰分析)。

「しびれ」が改善した患者の割合は、プラセボ群 43.3%、ミロガバリン 20mg/日群 52.1%、及び 30mg/日群 57.6%であり、プラセボ群と比較してミロガバリン 30mg/日群で有意な差が認められた ($p=0.0029$ 、ロジスティック回帰分析)。

「異常感覚」が改善した患者の割合は、プラセボ群 20.3%、ミロガバリン 20mg/日群 23.0%、及び 30mg/日群 25.5%であった。

自覚症状に対する印象

自覚症状は、足の「疼痛」、「しびれ」、及び「異常感覚」について、4段階(1 [良くなった]、2 [変わらなかった]、3 [悪くなった]、4 [Visit2 (無作為化時) から症状なし])で、投与前と比較した結果を第14週に患者自身が評価した。

ii) 安全性

副作用の発現率は、プラセボ群で 10.3% (34/330 例)、ミロガバリン 20mg/日群で 18.8% (31/165 例)、30mg/日群で 36.4% (60/165 例) であった。

主な副作用(ミロガバリンのいずれかの群で発現率 2%以上)は、傾眠(プラセボ群で 3.9% [13/330 例]、ミロガバリン 20mg/日群で 9.7% [16/165 例]、30mg/日群で 14.5% [24/165 例]、以下同順)、浮動性めまい(0.9% [3/330 例]、7.9% [13/165 例]、9.1% [15/165 例])、回転性めまい(0 例、0 例、2.4% [4/165 例])、末梢性浮腫(0.6% [2/330 例]、1.8% [3/165 例]、5.5% [9/165 例])、及び体重増加(0 例、1.8% [3/165 例]、5.5% [9/165 例]) であった。

死亡は、ミロガバリン 20mg/日群で 2 例認められたが、ミロガバリンとの因果関係はなしと判定された。

重篤な副作用の発現率は、プラセボ群で 0.3% (1/330 例 [胆管炎])、ミロガバリン 20mg/日群で 1.2% (2/165 例 [意識消失及び浮腫])、30mg/日群で 1.2% (2/165 例 [アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加(同一例)、並びに複視]) であった。

投与中止に至った副作用の発現率は、プラセボ群で 1.2% (4/330 例)、ミロガバリン 20mg/日群で 1.8% (3/165 例)、30mg/日群で 7.9% (13/165 例) であった。主な投与中止に至った副作用(ミロガバリンのいずれかの群で 2 例以上に発現)は、浮動性めまい(4 例: ミロガバリン 20mg/日群で 1 例、30mg/日群で 3 例) 及び傾眠(4 例: プラセボ群で 1 例、ミロガバリン 20mg/日群で 1 例、30mg/日群で 2 例) であった。

② 帯状疱疹後神経痛患者を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験（日亜 PHN P3 試験（二重盲検期））（DS5565-A-J304）²³⁾

a. 方法

試験デザイン	国際共同（アジア）、多施設共同、プラセボ対照、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験						
目的	帯状疱疹後神経痛を有するアジア人患者にミロガバリン 10mg1 日 2 回投与又は 15mg1 日 2 回投与したときの第 14 週の平均疼痛スコアのベースラインからの変化量をプラセボ群と比較する。						
対象	<p>帯状疱疹後神経痛患者 [無作為化例数] 765 例（日本人 612 例を含む） [有効性解析対象（mITT*）] 763 例（日本人 611 例を含む） [安全性解析対象] 763 例（日本人 611 例を含む）</p> <p>【主な選択基準】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・短縮版 McGill 疼痛質問票（SF-MPQ）の視覚的アナログ尺度（VAS）が 40mm 以上（スクリーニング時及び無作為化時） ・電子患者日記の疼痛スコアが直近 7 日間のうち 4 日以上記載があり、平均疼痛スコアが 11 段階の数値評価尺度（NRS）で 4 以上（無作為化時） ・帯状疱疹発症後 3 ヶ月以上経過しても疼痛が残存する（スクリーニング時） 						
方法	<p>患者をプラセボ群及びミロガバリン群 3 群（15mg/日群、20mg/日群、30mg/日群）に 2 : 1 : 1 : 1 の割合で無作為化し、14 週間（漸増期 1~2 週間、固定用量期 12~13 週間）投与した。</p> <p>漸増期：15mg/日群では最初の 1 週間は 5mg/日（5mg1 日 1 回）、次の 1 週間は 10mg/日（10mg1 日 1 回）を経口投与 20mg/日群では最初の 1 週間は 10mg/日（5mg1 日 2 回）を経口投与 30mg/日群では最初の 1 週間は 10mg/日（5mg1 日 2 回）、次の 1 週間は 20mg/日（10mg1 日 2 回）を経口投与</p> <p>固定用量期：15mg を 1 日 1 回（15mg/日）、10mg を 1 日 2 回（20mg/日）、15mg を 1 日 2 回（30mg/日）、もしくはプラセボを経口投与</p> <div style="text-align: center;"> <table border="1" style="margin: auto;"> <tr> <td style="width: 25%;">観察期(1週間)</td> <td style="width: 50%;">投与期間(14週間)</td> <td style="width: 25%;">後観察期(1週間)</td> </tr> <tr> <td></td> <td style="text-align: center;">漸増期(1~2週間)</td> <td style="text-align: center;">固定用量期(12~13週間)</td> </tr> </table> <p style="text-align: center;">[-1週] [0週] day1 [1週] [2週] // [14週] [15週]</p> <p style="text-align: right;">* 無作為化例数</p> </div> <p>注 1) 1 日目は就寝前に 5mg 投与、8 日目は朝に 5mg、就寝前に 10mg 投与 注 2) 15 日目は朝に 10mg、就寝前に 15mg 投与</p>	観察期(1週間)	投与期間(14週間)	後観察期(1週間)		漸増期(1~2週間)	固定用量期(12~13週間)
観察期(1週間)	投与期間(14週間)	後観察期(1週間)					
	漸増期(1~2週間)	固定用量期(12~13週間)					
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・スクリーニング時に SF-MPQ の VAS が 90mm 以上の患者 ・無作為化時に SF-MPQ の VAS が 90mm 以上又は観察期に疼痛スコアが 1 日でも 9 以上ある患者 ・帯状疱疹後神経痛に対して神経破壊（フェノール、エタノールを用いた薬剤による神経破壊、ラジオ波熱凝固法等）又は神経外科的な治療を施行した患者 ・帯状疱疹の罹患部位に痛みの評価に影響するような他の皮膚状態を有する患者 ・スクリーニング時に CLcr（Cockcroft-Gault 式にて算出）が 60mL/min 未満の患者 ・スクリーニング時又は無作為化時にコロンビア自殺評価スケールのいずれかの項目で、過去 12 ヶ月以内の事象について「はい」と回答した患者 						
評価項目	<p>【主要評価項目】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・第 14 週の平均疼痛スコア（電子患者日記に記載された疼痛スコアから算出する 7 日間の平均値）のベースラインからの変化量 <p>【副次評価項目】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・平均疼痛スコアの 30%及び 50%レスポンス率 ・SF-MPQ のベースラインからの変化量 ・BPI-SF（疼痛重症度及び機能障害）スコアのベースラインからの変化量 ・平均睡眠障害スコア（ADSIS）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（PGIC） など 						

解析計画	<p>有効性評価項目は mITT*解析対象集団を対象に解析した。</p> <p>主要評価項目の主解析では、試験中止などにより発生した各週の平均疼痛スコアの欠測値を補完し、第14週の平均疼痛スコアのベースラインからの変化量をミロガバリン各投与群とプラセボ群で比較した。欠測値は、欠測メカニズムに missing not at random を仮定し、欠測パターン（中止理由、中止時期）ごとに異なるシフトパラメータを付与する pattern mixture model を適用した多重代入法により補完した。補完後データセットは、投与群、週、投与群と週の交互作用を固定効果、週を反復効果、ベースライン平均疼痛スコアを共変量とした線形混合効果モデル（MMRM）により解析し、Rubin の方法により結合した。</p> <p>ミロガバリン各投与群とプラセボ群との比較における多重性は gate-keeping 法で調整した。ミロガバリン 20mg/日群 及び 30mg/日群 とプラセボ群をそれぞれ有意水準 0.025（両側）で比較した。両群ともに有意差が認められた場合、ミロガバリン 15mg/日群 とプラセボ群を有意水準 0.05（両側）で比較することとした。両群ともに有意ではなかった場合、ミロガバリン 15mg/日群 とプラセボ群は比較しないこととした。ミロガバリン 20mg/日群、30mg/日群 どちらかが有意であった場合、ミロガバリン 15mg/日群 とプラセボ群を有意水準 0.025（両側）で比較することとした。副次評価項目では多重性を調整しなかった。</p>
------	--

*mITT：無作為化された患者のうち、治験薬が1回以上投与された患者集団

注1) 本剤の承認用量はミロガバリンとして初期用量1回5mg 1日2回、有効用量1回10mg 又は1回15mg 1日2回である。

注2) 本成績は承認を受けた用法及び用量のみ記載している。

b. 患者背景

項目 (単位)		プラセボ群 (n=304)	ミロガバリン	
			20mg/日群 (n=153)	30mg/日群 (n=155)
年齢 (歳)	mean (SD)	66.2 (10.13)	68.9 (9.19)	64.5 (10.74)
年齢 (歳)	18 歳以上 65 歳未満	102 (33.6)	39 (25.5)	64 (41.3)
	65 歳以上 75 歳未満	153 (50.3)	72 (47.1)	66 (42.6)
	75 歳以上	49 (16.1)	42 (27.5)	25 (16.1)
性別	男性	177 (58.2)	91 (59.5)	96 (61.9)
	女性	127 (41.8)	62 (40.5)	59 (38.1)
国・地域	日本	245 (80.6)	121 (79.1)	124 (80.0)
	韓国	41 (13.5)	22 (14.4)	21 (13.5)
	台湾	11 (3.6)	5 (3.3)	5 (3.2)
	マレーシア	2 (0.7)	3 (2.0)	4 (2.6)
	タイ	3 (1.0)	2 (1.3)	0
	シンガポール	2 (0.7)	0	1 (0.6)
体重 (kg)	mean (SD)	62.14 (10.563)	62.04 (9.893)	62.23 (10.522)
BMI (kg/m ²)	mean (SD)	23.85 (3.084)	23.86 (2.783)	23.86 (3.208)
ベースラインの CLcr (mL/min)	mean (SD)	85.4 (22.29)	80.3 (18.11)	85.8 (21.00)
ベースラインの平均疼痛 スコア	mean (SD)	5.75 (1.129)	5.70 (1.015)	5.65 (1.025)
スクリーニング時の SF-MPQ VAS (mm)	mean (SD)	58.4 (11.65)	58.9 (11.08)	58.5 (11.98)
無作為化時の SF-MPQ VAS (mm)	mean (SD)	59.4 (10.64)	59.3 (9.80)	59.0 (10.73)
帯状疱疹後神経痛罹病期間 (月)	中央値 (最小値, 最大値)	15.0 (0, 437)	22.0 (1, 244)	21.0 (0, 264)
帯状疱疹後神経痛罹病部位	三叉神経節領域	71 (23.4)	46 (30.1)	52 (33.5)
	頸神経節領域	50 (16.4)	16 (10.5)	26 (16.8)
	胸神経節領域	141 (46.4)	69 (45.1)	66 (42.6)
	腰神経節領域	43 (14.1)	22 (14.4)	16 (10.3)
	仙骨神経節領域	12 (3.9)	3 (2.0)	4 (2.6)
肝胆道系障害の既往歴	あり	15 (4.9)	5 (3.3)	3 (1.9)
	なし	289 (95.1)	148 (96.7)	152 (98.1)
精神疾患の既往歴	あり	2 (0.7)	0	0
	なし	302 (99.3)	153 (100.0)	155 (100.0)
既往歴及び手術歴	あり	273 (89.8)	134 (87.6)	142 (91.6)
	なし	31 (10.2)	19 (12.4)	13 (8.4)
事前に選択した服薬時の食事 の摂取状態	空腹時	71 (23.4)	28 (18.3)	33 (21.3)
	食後	233 (76.6)	125 (81.7)	122 (78.7)

無作為化対象集団

mean (SD)、中央値 (最小値, 最大値)、又は例数 (%)

CLcr は Cockcroft-Gault の式により算出した。

ベースラインの平均疼痛スコアは、無作為化当日を含む前 7 日間の疼痛スコアの平均値とした。

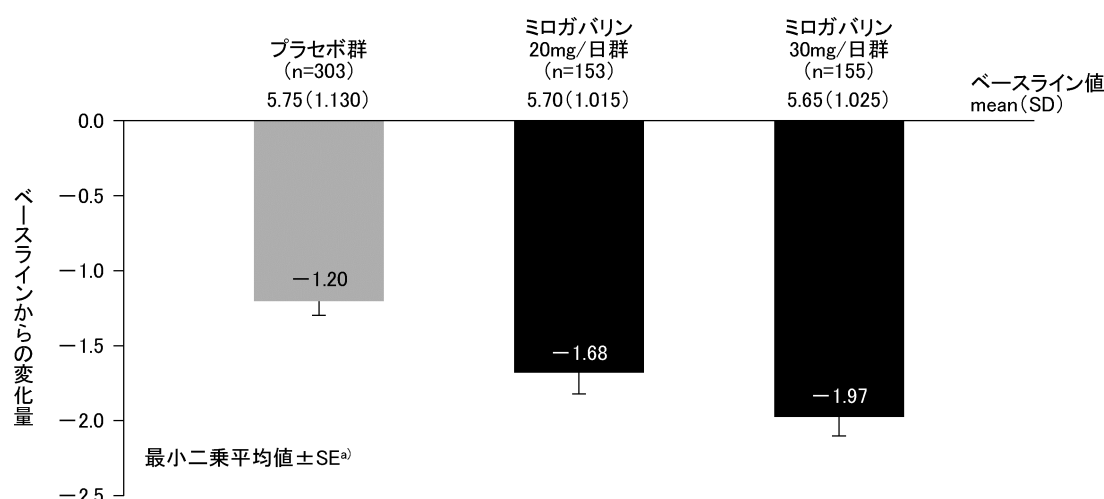
c. 結果

i) 有効性

平均疼痛スコアの変化量（主要評価項目）

第 14 週の平均疼痛スコアは、いずれの投与群もベースラインから低下した。平均疼痛スコアのベースラインからの変化量のミロガバリン群とプラセボ群の群間差（最小二乗平均値の差 [95%信頼区間]）は、ミロガバリン 20mg/日群 -0.47 ($-0.81, -0.14$) ($p=0.0058$) *、30mg/日群 -0.77 ($-1.10, -0.44$) ($p<0.0001$) *であり、ミロガバリン群でプラセボ群に対して統計学的に有意な差が認められた。（*MMRM による解析）

第 14 週の平均疼痛スコアのベースラインからの変化量（補完後）

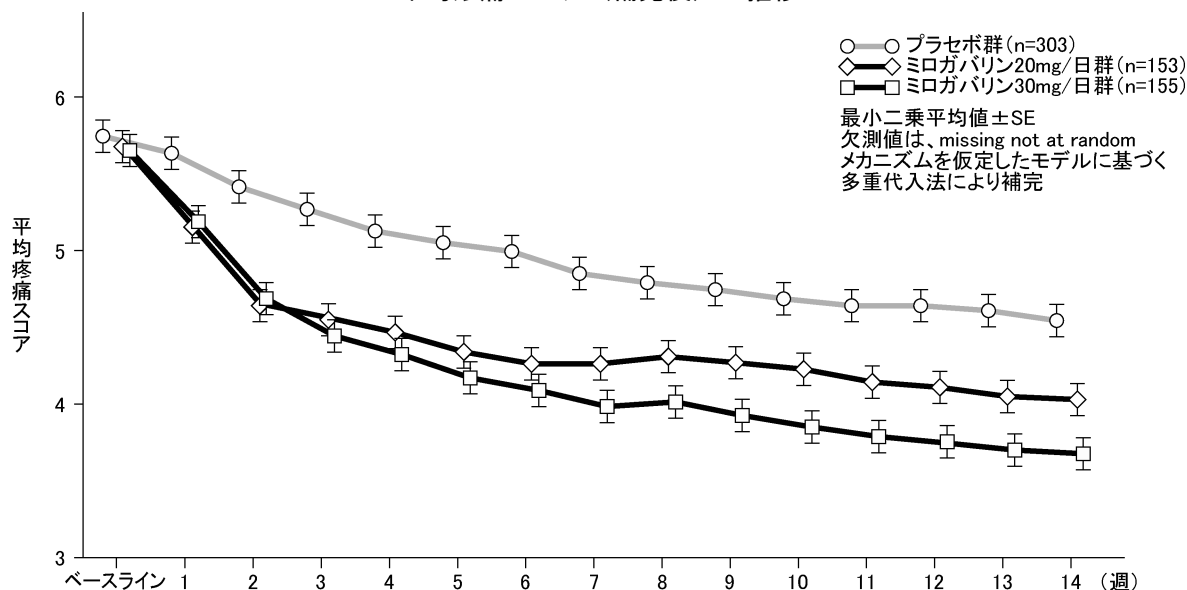


	プラセボ群 (n=303)	ミロガバリン 20mg/日群 (n=153)	ミロガバリン 30mg/日群 (n=155)
第 14 週の平均疼痛スコア mean ± SD (評価例数)	4.40 ± 2.115 (n=263)	3.99 ± 1.839 (n=129)	3.71 ± 1.797 (n=139)
プラセボ群との最小二乗平均値 の差 a)	—	-0.47	-0.77
95%信頼区間 a)	—	[-0.81, -0.14]	[-1.10, -0.44]
p 値 (プラセボ群との比較) a, b)	—	0.0058	<0.0001

- a) 欠測値は、missing not at random メカニズムを仮定したモデルに基づく多重代入法により補完した。補完後データセットは、投与群、週、投与群と週の交互作用を固定効果、週を反復効果、ベースラインの平均疼痛スコアを共変量とした MMRM により解析し、Rubin の方法により結合した。
- b) ① ミロガバリン 20mg/日群及び 30mg/日群とプラセボ群を有意水準 0.025（両側）で比較
 ② ミロガバリン両群とも有意であった場合：15mg/日群とプラセボ群を有意水準 0.05（両側）で比較
 どちらかの群が有意であった場合：15mg/日群とプラセボ群を有意水準 0.025（両側）で比較
 両群とも有意ではなかった場合：15mg/日群とプラセボ群の差は検定しない。

平均疼痛スコアの最小二乗平均値の推移は、次の通りであった。プラセボ群に対する低下の程度（変化量）は、ミロガバリン 20mg/日群と 30mg/日群で漸増期である第 1 週から統計学的に有意な差が認められた（第 1 週 20mg/日群： $p<0.0001$ 、30mg/日群： $p<0.0001$ 、MMRM による解析）。

平均疼痛スコア（補完後）の推移



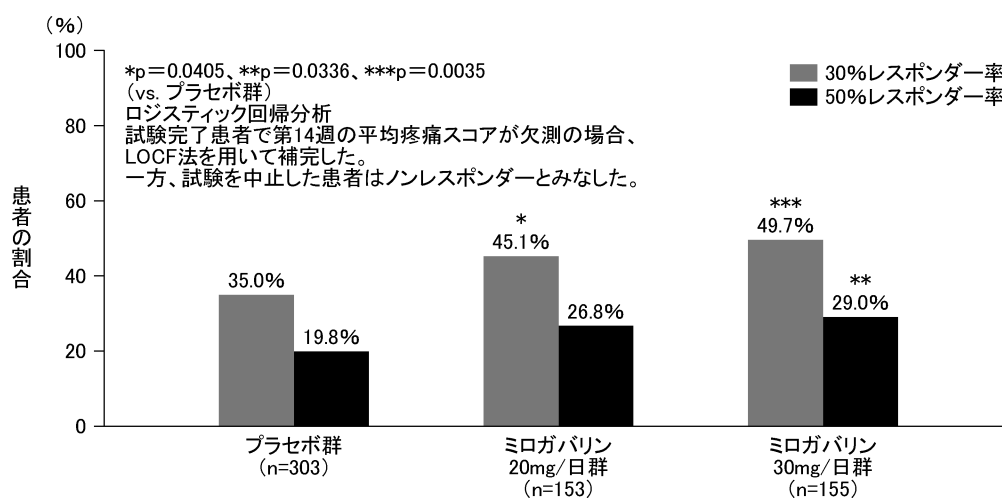
平均疼痛スコア

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

平均疼痛スコアの30%及び50%レスポンド率（副次評価項目）

第14週の30%レスポンド率（補完後）は、プラセボ群（35.0%）と比較して、ミロガバリン20mg/日群（45.1%）及び30mg/日群（49.7%）で高く、統計学的に有意な差が認められた（20mg/日群：p=0.0405、30mg/日群：p=0.0035、ロジスティック回帰分析）。第14週の50%レスポンド率（補完後）は、プラセボ群（19.8%）と比較してミロガバリン30mg/日群（29.0%）で高く、統計学的に有意な差が認められた（p=0.0336、ロジスティック回帰分析）。ミロガバリン20mg/日群の50%レスポンド率（補完後）は、26.8%であった。

第14週の平均疼痛スコアの30%及び50%レスポンド率（補完後）



平均疼痛スコアのレスポンド率

第14週の平均疼痛スコアがベースラインから30%以上及び50%以上低下した患者の割合を30%及び50%レスポンド率と定義した。

なお、試験完了患者で第14週の平均疼痛スコアが欠測の場合、LOCF法を用いて補完した。一方、試験を中止した患者はノンレスポンド率とみなした。

SF-MPQ のベースラインからの変化量（副次評価項目）

第 14 週の総スコア（感覚と感情の合計スコア）は、いずれの投与群もベースラインから低下し、ミロガバリン群でプラセボ群に対して統計学的に有意な低下が認められた（20mg/日群：p=0.0003、30mg/日群：p<0.0001、共分散分析）。

総スコアの構成項目である感覚スコアと感情スコアは、いずれの投与群もベースラインから低下し、プラセボ群に対してミロガバリン群で統計学的に有意な低下が認められた（20mg/日群：p=0.0008 及び 0.0006、30mg/日群：p<0.0001 及び p=0.0004、共分散分析）。

第 14 週の VAS スコア（痛みの強度 [mm]）及び現在の疼痛強度スコアは、いずれの投与群もベースラインから低下し、ミロガバリン群でプラセボ群に対して統計学的に有意な低下が認められた（20mg/日群：p=0.0030 及び 0.0147、30mg/日群：p<0.0001 及び p=0.0008、共分散分析）。

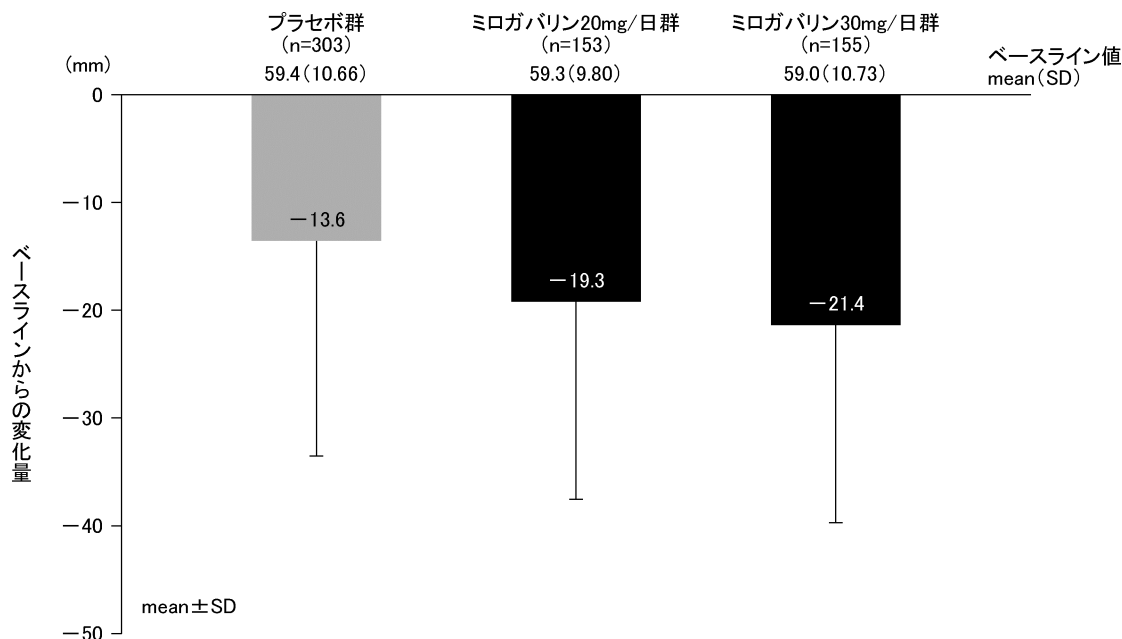
第 14 週の SF-MPQ 総スコア（感覚と感情の合計スコア） / 現在の疼痛強度スコアのベースラインからの変化量（補完後）

	プラセボ群 (n=303)	ミロガバリン 20mg/日群 (n=153)	ミロガバリン 30mg/日群 (n=155)
感覚スコア			
ベースライン値 mean (SD)	10.3 (5.48)	10.2 (5.94)	11.3 (6.06)
ベースラインからの変化量 mean (SD)	-3.0 (5.56)	-4.5 (4.94)	-5.2 (5.41)
プラセボ群との最小二乗平均 値の差 [95%信頼区間] ^{a)}	—	-1.5 [-2.4, -0.6]	-1.8 [-2.7, -0.9]
p 値 (プラセボ群との比較) ^{a)}	—	0.0008	<0.0001
感情スコア			
ベースライン値 mean (SD)	2.2 (2.30)	2.3 (2.39)	2.5 (2.37)
ベースラインからの変化量 mean (SD)	-0.8 (2.07)	-1.4 (1.97)	-1.4 (2.09)
プラセボ群との最小二乗平均 値の差 [95%信頼区間] ^{a)}	—	-0.6 [-0.9, -0.2]	-0.6 [-0.9, -0.3]
p 値 (プラセボ群との比較) ^{a)}	—	0.0006	0.0004
総スコア			
ベースライン値 mean (SD)	12.5 (7.29)	12.5 (7.90)	13.7 (7.96)
ベースラインからの変化量 mean (SD)	-3.7 (7.08)	-5.8 (6.37)	-6.7 (7.02)
プラセボ群との最小二乗平均 値の差 [95%信頼区間] ^{a)}	—	-2.1 [-3.2, -1.0]	-2.4 [-3.6, -1.3]
p 値 (プラセボ群との比較) ^{a)}	—	0.0003	<0.0001
現在の疼痛強度スコア			
ベースライン値 mean (SD)	2.3 (0.79)	2.3 (0.85)	2.4 (0.78)
ベースラインからの変化量 mean (SD)	-0.5 (0.95)	-0.7 (0.90)	-0.8 (0.86)
プラセボ群との最小二乗平均 値の差 [95%信頼区間] ^{a)}	—	-0.2 [-0.4, 0.0]	-0.3 [-0.4, -0.1]
p 値 (プラセボ群との比較) ^{a)}	—	0.0147	0.0008

a) 投与群を固定効果、ベースライン値を共変量とした共分散分析 (vs. プラセボ群、多重性調整なし)

欠測値は LOCF 法を用いて補完

第 14 週の SF-MPQ VAS スコアのベースラインからの変化量（補完後）



	ミロガバリン 20mg/日群	ミロガバリン 30mg/日群
プラセボ群との最小二乗平均値の差	-5.7	-7.8
95%信頼区間	[-9.4, -1.9]	[-11.5, -4.1]
p 値（プラセボ群との比較）	0.0030	<0.0001

投与群を固定効果、ベースライン値を共変量とした共分散分析（vs. プラセボ群、多重性調整なし）
 欠測値は LOCF 法を用いて補完

短縮版 McGill 疼痛質問票 (SF-MPQ)

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

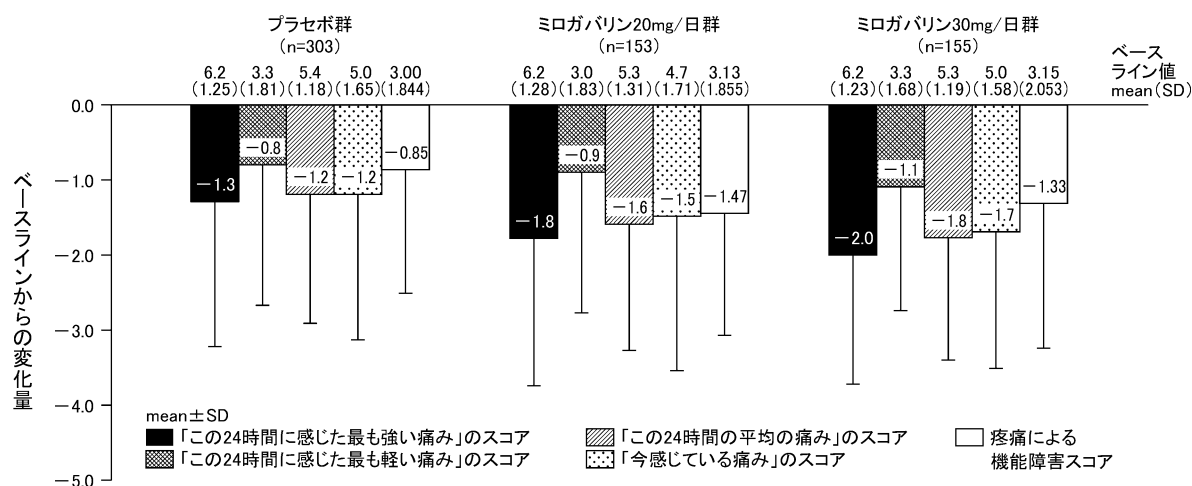
- ・ 15 の痛み表現語：11 項目の感覚表現語及び 4 項目の感情表現語について 0（まったくない）から 3（強くある）の 4 段階で評価
- ・ VAS：疼痛強度について 100mm 長の水平線上で 0mm（痛みはない）から 100mm（これ以上の痛みはないくらい強い）の間で評価
- ・ 現在の疼痛強度：疼痛強度について 0（まったく痛みなし）から 5（耐え難い痛み）の 6 段階で評価

BPI-SF スコアのベースラインからの変化量（副次評価項目）

第 14 週の BPI-SF スコアのベースラインからの変化量は次の通りであった。

「この 24 時間に感じた最も強い痛み」のスコア、「この 24 時間の平均の痛み」のスコア、「今感じている痛み」のスコア、及び疼痛による機能障害スコアにおいて、ミロガバリン群でプラセボ群に対し統計学的に有意な低下が認められた（20mg/日群：p=0.0136、p=0.0062、p=0.0255 及び 0.0002、30mg/日群：p=0.0001、p=0.0002、p=0.0082 及び 0.0060、共分散分析）。

第 14 週の BPI-SF スコアのベースラインからの変化量（補完後）



	ミロガバリン 20mg/日群	ミロガバリン 30mg/日群
「この 24 時間に感じた最も強い痛み」のスコア		
プラセボ群との最小二乗平均値の差[95%信頼区間]	-0.5 [-0.8, -0.1]	-0.7 [-1.1, -0.3]
p 値 (プラセボ群との比較)	0.0136	0.0001
「この 24 時間に感じた最も軽い痛み」のスコア		
プラセボ群との最小二乗平均値の差[95%信頼区間]	-0.2 [-0.5, 0.1]	-0.2 [-0.5, 0.1]
p 値 (プラセボ群との比較)	0.1516	0.1486
「この 24 時間の平均の痛み」のスコア		
プラセボ群との最小二乗平均値の差[95%信頼区間]	-0.4 [-0.8, -0.1]	-0.6 [-0.9, -0.3]
p 値 (プラセボ群との比較)	0.0062	0.0002
「今感じている痛み」のスコア		
プラセボ群との最小二乗平均値の差[95%信頼区間]	-0.4 [-0.8, -0.1]	-0.5 [-0.8, -0.1]
p 値 (プラセボ群との比較)	0.0255	0.0082
疼痛による機能障害スコア		
プラセボ群との最小二乗平均値の差[95%信頼区間]	-0.56 [-0.86, -0.26]	-0.41 [-0.71, -0.12]
p 値 (プラセボ群との比較)	0.0002	0.0060

投与群を固定効果、ベースライン値を共変量とした共分散分析 (vs. プラセボ群、多重性調整なし)

欠測値は LOCF 法を用いて補完

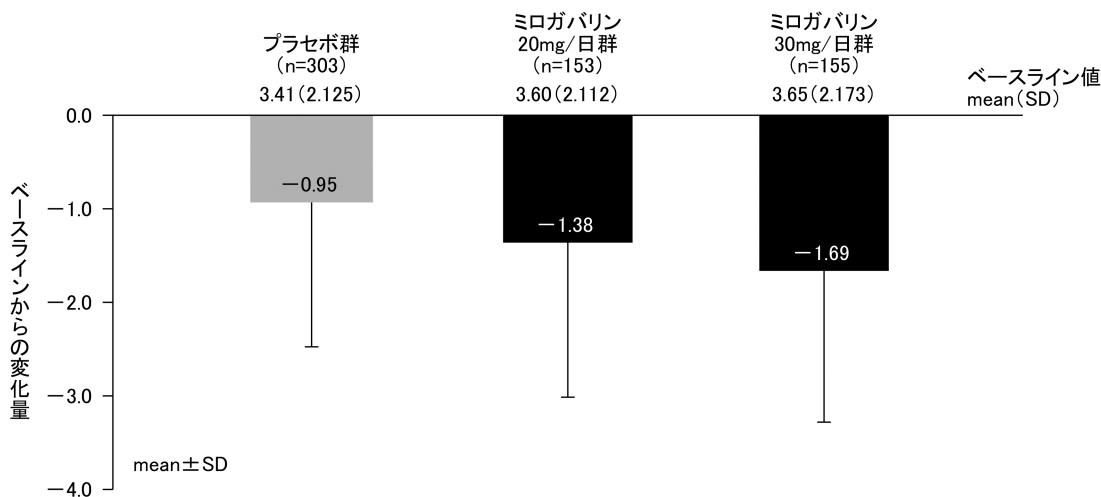
BPI-SF スコア

BPI-SF は疼痛重症度（「この 24 時間に感じた最も強い痛み」、 「この 24 時間に感じた最も軽い痛み」、 「この 24 時間の平均の痛み」、 及び「今感じている痛み」）と機能障害の程度から構成され、疼痛重症度は 11 段階（0 [痛くない] から 10 [これ以上の痛みは考えられない]）、機能障害の程度は 11 段階（0 [支障なし] から 10 [完全な支障となった]）で患者自身が評価した。

平均睡眠障害スコア（ADSIS）のベースラインからの変化量（副次評価項目）

第 14 週の平均睡眠障害スコアのベースラインからの変化量は次の通りであった。変化量のミロガバリン群とプラセボ群の群間差（最小二乗平均値の差 [95%信頼区間]）は、ミロガバリン 20mg/日群で -0.48 (-0.79, -0.17) (p=0.0027) *、30mg/日群で -0.76 (-1.07, -0.45) (p<0.0001) *であり、ミロガバリン群でプラセボ群に対して統計学的に有意な低下が認められた。（*MMRM による解析）

第 14 週の平均睡眠障害スコア（ADSIS）のベースラインからの変化量



	ミロガバリン 20mg/日群	ミロガバリン 30mg/日群
プラセボ群との最小二乗平均値の差	-0.48	-0.76
95%信頼区間	[-0.79, -0.17]	[-1.07, -0.45]
p 値 (プラセボ群との比較)	0.0027	<0.0001

投与群、週、投与群と週の交互作用を固定効果、週を反復効果、ベースラインの ADSIS を共変量とした MMRM で解析 (vs. プラセボ群、多重性調整なし)

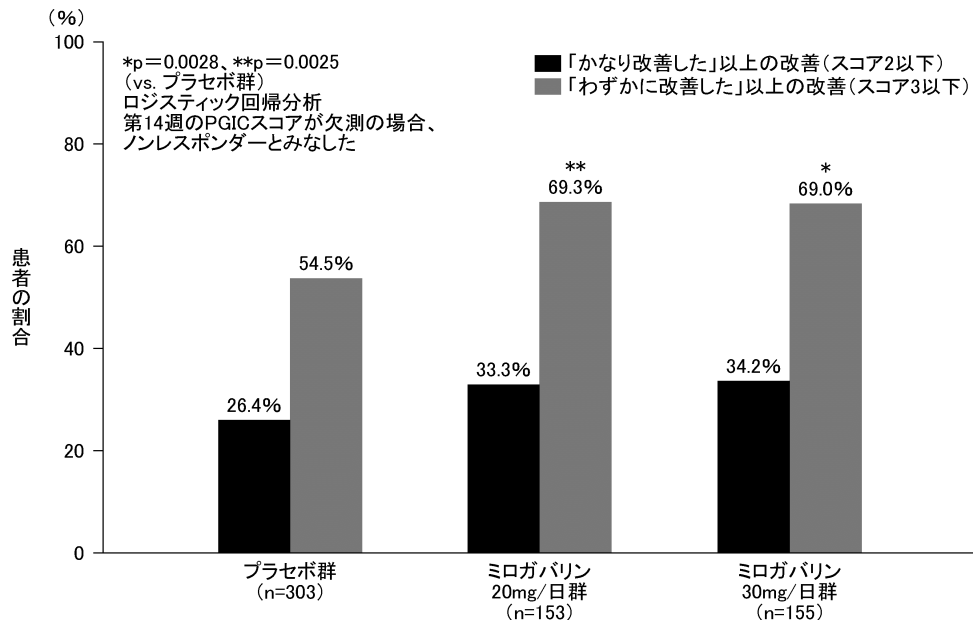
平均睡眠障害スコア（ADSIS）

1 日 1 回起床後、朝の治験薬服薬前に、過去 24 時間を振り返って患者自身が睡眠障害を評価し、11 段階（0 [痛みにより睡眠は妨げられなかった] から 10 [痛みにより一睡もできなかった]）の睡眠障害スコア（高いほど睡眠障害が重い）から該当する睡眠障害スコアを選択し、電子患者日記に記録した。毎日測定された睡眠障害スコアの 1 週間の平均値を平均睡眠障害スコアとした。

患者の全般的な状態の変化 (PGIC) (副次評価項目)

第14週のスコア3以下(「非常に改善した」、「かなり改善した」、又は「わずかに改善した」)を示した患者の割合は、プラセボ群と比較してミロガバリン 20mg/日群及び30mg/日群で統計学的に有意な差が認められた ($p=0.0025$ 及び $p=0.0028$ 、ロジスティック回帰分析)。

第14週の患者の全般的な状態の変化 (PGIC) (補完後)



患者の全般的な状態の変化 (PGIC)

PGICは患者の全般的な変化を7段階(1 [非常に改善した]、2 [かなり改善した]、3 [わずかに改善した]、4 [変化なし]、5 [わずかに悪化した]、6 [かなり悪化した]、7 [非常に悪化した])のスコアで、投与終了(第14週)／早期中止時に、患者自身が無作為化時点と比較して評価した。

ii) 安全性

副作用の発現率は、プラセボ群で12.9% (39/303例)、ミロガバリン 20mg/日群で35.3% (54/153例)、30mg/日群で44.5% (69/155例)であった。

主な副作用(ミロガバリンのいずれかの群で発現率2%以上)は、傾眠(プラセボ群で3.3% [10/303例]、ミロガバリン 20mg/日群で17.0% [26/153例]、30mg/日群で22.6% [35/155例]、以下同順)、浮動性めまい(3.0% [9/303例]、8.5% [13/153例]、14.2% [22/155例])、浮腫(0.3% [1/303例]、2.6% [4/153例]、7.1% [11/155例])、末梢性浮腫(0例、3.3% [5/153例]、2.6% [4/155例])、歩行障害(0例、3.3% [5/153例]、1.3% [2/155例])、及び体重増加(0.3% [1/303例]、4.6% [7/153例]、4.5% [7/155例])であった。

死亡及び重篤な副作用は認められなかった。

投与中止に至った副作用の発現率は、プラセボ群で1.0% (3/303例)、ミロガバリン 20mg/日群で9.2% (14/153例)、30mg/日群で6.5% (10/155例)であった。主な投与中止に至った副作用(ミロガバリンのいずれかの群で発現率2%以上)は、傾眠(8例：ミロガバリン 20mg/日群4例、30mg/日群4例)、浮動性めまい(7例：プラセボ群1例、ミロガバリン 20mg/日群3例、30mg/日群3例)、浮腫(5例：ミロガバリン 20mg/日群3例、30mg/日群2例)、及び末梢性浮腫(4例：ミロガバリン 20mg/日群3例、30mg/日群1例)であった。

③中枢性神経障害性疼痛患者を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験（日亜 CNeP P3 試験（二重盲検期））（DS5565-A-J314）²⁴⁾

a. 方法

試験デザイン	国際共同（アジア）、多施設共同、プラセボ対照、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験
目的	中枢性神経障害性疼痛（脊髄損傷後神経痛）患者にミロガバリンを投与したときの14週時の平均疼痛スコアのベースラインからの変化量をプラセボ群と比較する。
対象	<p>中枢性神経障害性疼痛（脊髄損傷後神経痛）患者 [無作為化例数] 300例（日本人242例を含む） [有効性解析対象（mITT*）] 299例（日本人242例を含む） [安全性解析対象] 299例（日本人242例を含む）</p> <p>【主な選択基準】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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 ・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 ・ASIA（アメリカ脊髄損傷協会）機能障害尺度がA、B、C、又はD ・脊髄損傷後6ヵ月以上経過している（スクリーニング時） ・脊髄損傷後神経痛が3ヵ月以上継続している（スクリーニング時） ・短縮版McGill疼痛質問票（SF-MPQ）の視覚的アナログ尺度（VAS）が40mm以上（スクリーニング時） ・SF-MPQのVASが40mm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（無作為化時）
方法	<p>患者をプラセボ群及びミロガバリン群に1:1の割合で無作為化し、14週間（漸増期2週間、維持用量期12週間）投与した。</p> <p>[ミロガバリン群]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・CLcr ≥ 60mL/minの患者 漸増期：最初の1週間は5mg1日2回（10mg/日）、次の1週間は10mg1日2回（20mg/日）を経口投与 維持用量期：安全性に問題がなければ、3週時以降は15mg1日2回（30mg/日）に増量し、安全性に応じて、10mg1日2回（20mg/日）又は15mg1日2回（30mg/日）を経口投与 ・60 > CLcr ≥ 30mL/minの患者 漸増期：最初の1週間は2.5mg1日2回（5mg/日）、次の1週間は5mg1日2回（10mg/日）を経口投与 維持用量期：安全性に問題がなければ、3週時以降は7.5mg1日2回（15mg/日）に増量し、安全性に応じて、5mg1日2回（10mg/日）又は7.5mg1日2回（15mg/日）を経口投与 <p>[プラセボ群] 対応する用法及び用量のプラセボを経口投与</p> <p style="text-align: right;">* 無作為化例数</p> <p>注) CLcr は Cockcroft-Gault の式により算出</p>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・観察期中に1回でも疼痛スコア10をつけた患者 ・スクリーニング時又は無作為化時に、脊髄損傷後神経痛と関連のない他の重度の疼痛を有し、脊髄損傷後神経痛の評価に影響すると判断される患者 ・スクリーニング時、又は無作為化時に、脊髄損傷後神経痛と関連のない他の神経疾患を有し、脊髄損傷後神経痛の評価に影響すると判断される患者 ・スクリーニング時に、CLcr（Cockcroft-Gault式で算出）が30mL/min未満の患者 ・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 ・スクリーニング時又は無作為化時にコロンビア自殺評価スケール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

評価項目	<p>【主要評価項目】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・14週時の平均疼痛スコア（患者日記に記載された疼痛スコアから算出する1週間の平均値）のベースラインからの変化量 <p>【副次評価項目】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・平均疼痛スコアの30%又は50%レスポンス率 ・SF-MPQのベースラインからの変化量 ・Neuropathic Pain Symptom Inventory (NPSI)のベースラインからの変化量 ・平均睡眠障害スコア (ADSIS)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 (PGIC) <p>など</p>
解析計画	<p>有効性評価項目は mITT 解析対象集団を対象に解析した。</p> <p>主要評価項目：「投与中止」を中間事象とし、投与中止による週平均疼痛スコアの欠測値は、当該患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。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を適用し、ミロガバリン群とプラセボ群について比較した。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。</p>

*mITT (modified intent-to-treat) : 無作為化された患者のうち、治験薬が1回以上投与された患者集団

b. 患者背景

項目 (単位)		プラセボ群 (n=149)	ミロガバリン群 (n=150)
年齢 (歳)	mean (SD)	59.6 (13.96)	57.3 (14.31)
年齢	18歳以上 65歳未満	89 (59.7)	93 (62.0)
	65歳以上 75歳未満	37 (24.8)	44 (29.3)
	75歳以上	23 (15.4)	13 (8.7)
性別	男性/女性	125 (83.9) /24 (16.1)	131 (87.3) /19 (12.7)
国・地域	日本	121 (81.2)	121 (80.7)
	韓国	16 (10.7)	19 (12.7)
	台湾	12 (8.1)	10 (6.7)
体重 (kg)	mean (SD)	65.84 (12.616)	65.76 (11.172)
BMI (kg/m ²)	mean (SD)	23.71 (3.685)	23.78 (3.773)
ベースラインの CLcr (mL/min)	mean (SD)	104.9 (46.96)	112.3 (46.31)
ベースラインの CLcr	30以上 60mL/min 未満	24 (16.1)	10 (6.7)
	60以上 90mL/min 未満	36 (24.2)	43 (28.7)
	90mL/min 以上	89 (59.7)	97 (64.7)
ベースラインの平均疼痛スコア	mean (SD)	6.09 (1.270)	6.04 (1.309)
スクリーニング時 (Visit 1) の SF-MPQ VAS (mm)	mean (SD)	65.3 (13.50)	66.0 (13.10) ^{a)}
無作為化時 (Visit 2) の SF-MPQ VAS (mm)	mean (SD)	63.8 (13.08)	63.3 (12.36) ^{b)}
脊髄損傷の種類	四肢麻痺	101 (67.8)	105 (70.0)
	対麻痺	48 (32.2)	45 (30.0)
ASIA (アメリカ脊髄損傷協会) 機能障害尺度	完全 (A)	37 (24.8)	39 (26.0)
	不完全 (B、C 又は D)	112 (75.2)	111 (74.0)
脊髄損傷の罹患期間 (月)	中央値 (最小値, 最大値)	56.0 (6, 499)	62.0 (6, 543)
脊髄損傷後神経痛の罹患期間 (月)	中央値 (最小値, 最大値)	53.0 (3, 499)	60.0 (4, 494)

mITT 解析対象集団

mean (SD)、中央値 (最小値, 最大値) 又は例数 (%)

CLcr は Cockcroft-Gault の式により算出した。

V. 治療に関する項目

ベースラインの平均疼痛スコアは、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値とした。

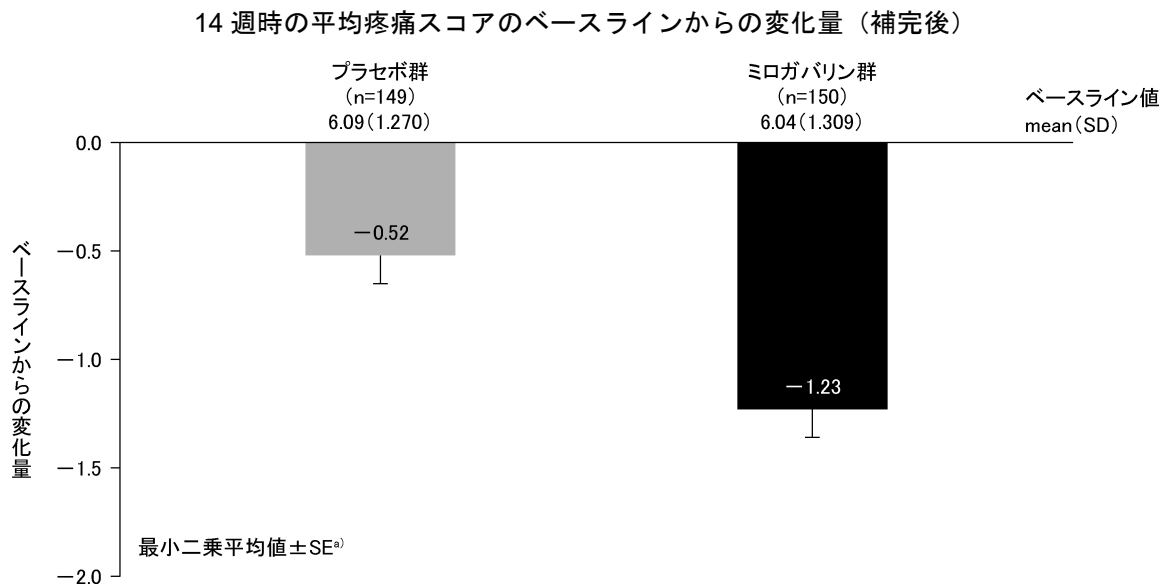
a) n=148、b) n=149

c. 結果

i) 有効性

平均疼痛スコアの変化量（主要評価項目）

14 週時の平均疼痛スコアのベースラインからの変化量（補完後）のミロガバリン群とプラセボ群の群間差〔最小二乗平均値の差（95%信頼区間）〕は-0.71（-1.08, -0.34）であり、プラセボ群に対してミロガバリン群で統計学的に有意な差が認められた（ $p=0.0001$ 、共分散分析）。



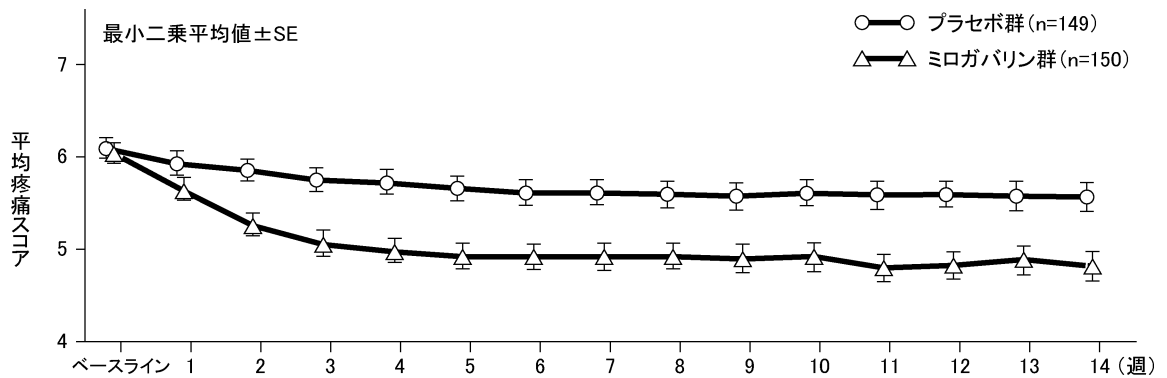
	プラセボ群 (n=149)	ミロガバリン群 (n=150)
14 週時の平均疼痛スコア mean ± SD (評価例数)	5.50 ± 1.932 (n=135)	4.70 ± 1.863 (n=132)
プラセボ群との最小二乗平均値の差 ^{a)}	—	-0.71
95%信頼区間 ^{a)}	—	[-1.08, -0.34]
p 値 (プラセボ群との比較) ^{a)}	—	0.0001

ベースライン：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値

a) 欠測値は、missing not at random メカニズムを仮定したモデルに基づく多重代入法により補完した。

補完後データセットは、投与群を固定効果、ベースライン平均疼痛スコアを共変量とした共分散分析により解析し、Rubin の方法により併合した。

平均疼痛スコア（補完後）の推移



欠測値は、missing not at random メカニズムを仮定したモデルに基づく多重代入法により補完

平均疼痛スコア

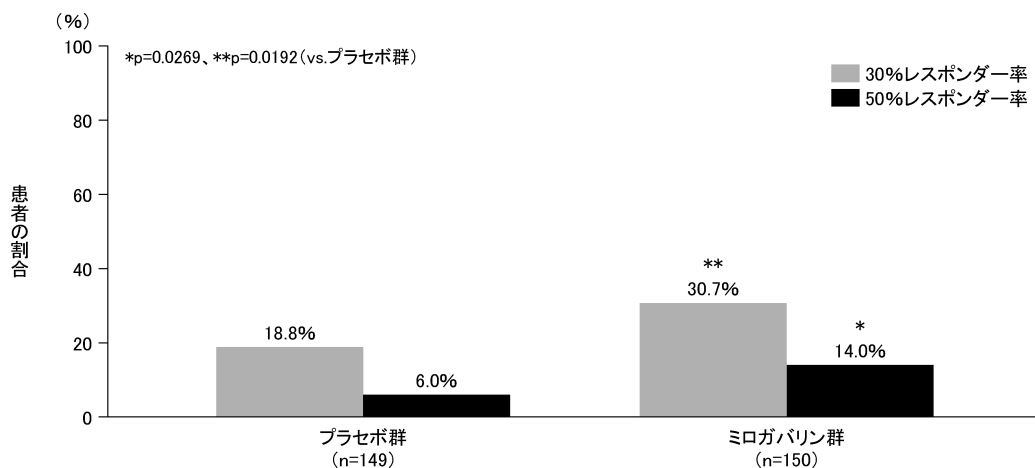
1日1回起床後、朝の治験薬服薬前に、過去24時間を振り返って患者自身が疼痛を評価し、11段階（0 [痛みなし] から 10 [想像できる最悪の痛み]）の疼痛スコアから該当する疼痛スコアを選択し、患者日記に記録した。毎日測定された疼痛スコアの1週間の平均値を平均疼痛スコアとした。

平均疼痛スコアの30%及び50%レスポンド率（副次評価項目）

14週時の30%レスポンド率（補完後）は、プラセボ群18.8%、ミロガバリン群30.7%であり、50%レスポンド率（補完後）は、プラセボ群6.0%、ミロガバリン群14.0%であった。

14週時の平均疼痛スコアが30%以上又は50%以上減少した患者の割合は、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 $p=0.0269$ 、ロジスティック回帰分析）。

14週時の平均疼痛スコアの30%及び50%レスポンド率（補完後）



投与群を因子、ベースライン平均疼痛スコアを共変量とするロジスティック回帰分析
試験完了患者で14週時の平均疼痛スコアが欠測の場合、LOCF法を用いて補完した。
一方、試験を中止した患者はノンレスポンドとみなした。

平均疼痛スコアのレスポンド率

14週時の平均疼痛スコアがベースラインから30%以上又は50%以上減少した患者の割合と定義した。

SF-MPQ のベースラインからの変化量（副次評価項目）

14 週時の総スコア（感覚と感情の合計スコア）（補完後）は、ミロガバリン群でプラセボ群に対して統計学的に有意な低下が認められた（ $p=0.0006$ 、共分散分析）。また、感覚スコア及び感情スコアのいずれも、ミロガバリン群で、プラセボ群に対して統計学的に有意な低下が認められた（ $p=0.0019$ 及び $p=0.0006$ 、共分散分析）。

14 週時の VAS スコア〔痛みの強度（mm）〕及び現在の疼痛強度スコアにおいても、ミロガバリン群でプラセボ群に対して統計学的に有意な低下が認められた（ $p=0.0015$ 及び $p=0.0021$ 、共分散分析）。

14 週時の SF-MPQ 総スコア（感覚と感情の合計スコア） / 現在の疼痛強度スコアのベースラインからの変化量（補完後）

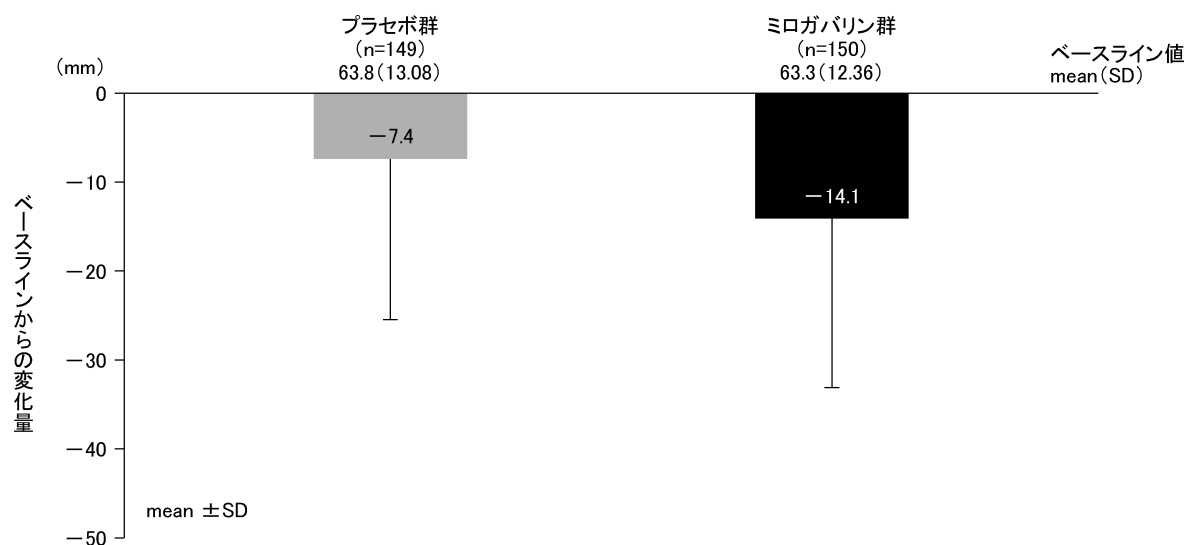
	プラセボ群 (n=149)	ミロガバリン群 (n=150)
感覚スコア		
ベースライン値 mean (SD)	10.6 (6.51)	10.3 (6.26)
ベースラインからの変化量 mean (SD)	-1.8 (4.47)	-3.4 (5.62)
プラセボ群との最小二乗平均 値の差 [95%信頼区間] ^{a)}	—	-1.7 [-2.7, -0.6]
p 値 (プラセボ群との比較) ^{a)}	—	0.0019
感情スコア		
ベースライン値 mean (SD)	2.7 (2.54)	3.0 (2.77)
ベースラインからの変化量 mean (SD)	-0.6 (1.92)	-1.4 (2.29)
プラセボ群との最小二乗平均 値の差 [95%信頼区間] ^{a)}	—	-0.7 [-1.1, -0.3]
p 値 (プラセボ群との比較) ^{a)}	—	0.0006
総スコア		
ベースライン値 mean (SD)	13.3 (8.58)	13.3 (8.62)
ベースラインからの変化量 mean (SD)	-2.4 (5.88)	-4.8 (7.39)
プラセボ群との最小二乗平均 値の差 [95%信頼区間] ^{a)}	—	-2.4 [-3.8, -1.0]
p 値 (プラセボ群との比較) ^{a)}	—	0.0006
現在の疼痛強度スコア		
ベースライン値 mean (SD)	2.4 (0.85)	2.4 (0.93)
ベースラインからの変化量 mean (SD)	-0.3 (0.95)	-0.6 (0.92)
プラセボ群との最小二乗平均 値の差 [95%信頼区間] ^{a)}	—	-0.3 [-0.5, -0.1]
p 値 (プラセボ群との比較) ^{a)}	—	0.0021

ベースライン：無作為化以前に得られた直近の測定値

欠測値は LOCF 法を用いて補完

a) 投与群を固定効果、ベースライン値を共変量とした共分散分析

14 週時の SF-MPQ VAS スコアのベースラインからの変化量 (補完後)



	ミロガバリン群 (n=150)
プラセボ群との最小二乗平均値の差 [95%信頼区間]	-6.8 [-11.0, -2.6]
p 値 (プラセボ群との比較)	0.0015

ベースライン：無作為化以前に得られた直近の測定値

投与群を固定効果、ベースライン値を共変量とした共分散分析

欠測値は LOCF 法を用いて補完

短縮版 McGill 疼痛質問票 (SF-MPQ)

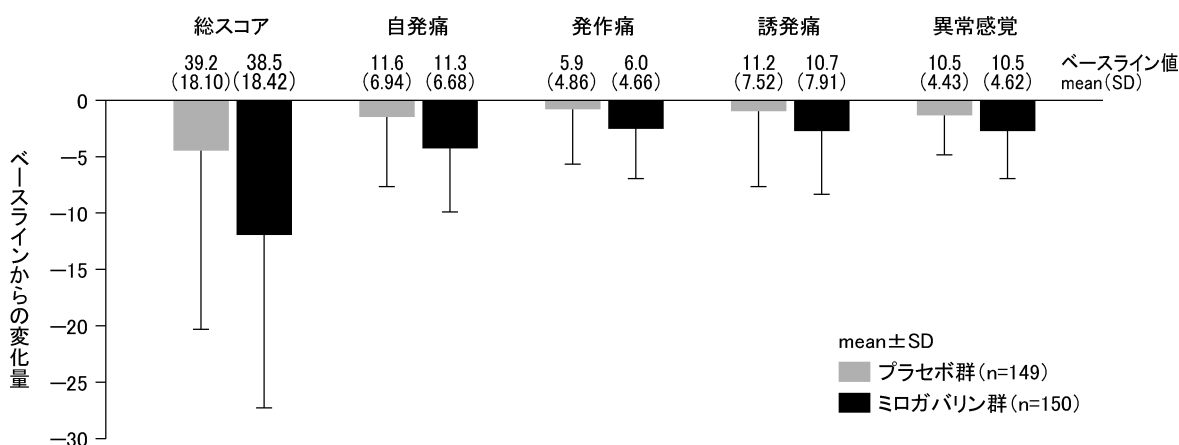
SF-MPQ は以下の 3 つのパート (値が大きいほど痛みが強い) から構成され、患者自身が評価した。

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

NPSI のベースラインからの変化量（副次評価項目）

14 週時の NPSI の総スコア（自発痛＋発作痛＋誘発痛＋異常感覚）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。変化量のミロガバリン群とプラセボ群の群間差〔最小二乗平均値の差（95%信頼区間）〕は－7.7（－11.1，－4.4）であり、プラセボ群に対してミロガバリン群で統計学的に有意な NPSI の総スコアの低下が認められた（ $p < 0.0001$ 、共分散分析）。また、各サブスケールでも同様であった。

14 週時の NPSI のベースラインからの変化量（補完後）



		ミロガバリン群 (n=150)
総スコア		
プラセボ群との最小二乗平均値の差 [95%信頼区間]		-7.7 [-11.1, -4.4]
p 値 (プラセボ群との比較)		<0.0001
自発痛		
プラセボ群との最小二乗平均値の差 [95%信頼区間]		-2.8 [-4.0, -1.6]
p 値 (プラセボ群との比較)		<0.0001
発作痛		
プラセボ群との最小二乗平均値の差 [95%信頼区間]		-1.6 [-2.5, -0.7]
p 値 (プラセボ群との比較)		0.0006
誘発痛		
プラセボ群との最小二乗平均値の差 [95%信頼区間]		-1.8 [-3.1, -0.5]
p 値 (プラセボ群との比較)		0.0059
異常感覚		
プラセボ群との最小二乗平均値の差 [95%信頼区間]		-1.5 [-2.4, -0.7]
p 値 (プラセボ群との比較)		0.0004

ベースライン：無作為化以前に得られた直近の測定値

投与群を固定効果、ベースライン値を共変量とした共分散分析

欠測値は LOCF 法を用いて補完

Neuropathic Pain Symptom Inventory (NPSI)

神経障害性疼痛を下記の自発痛、発作痛、誘発痛、異常感覚の 4 要素に分類して、それぞれの評価時点の直前 24 時間の平均強度を 0（まったくない）から 10（想像しうる最悪の感じ）の 11 段階のスケールで患者が評価した。

- ・ 自発痛：焼けつくような、絞り上げられるような、圧迫されるような
- ・ 発作痛：電気ショックのような、刃物で刺されるような

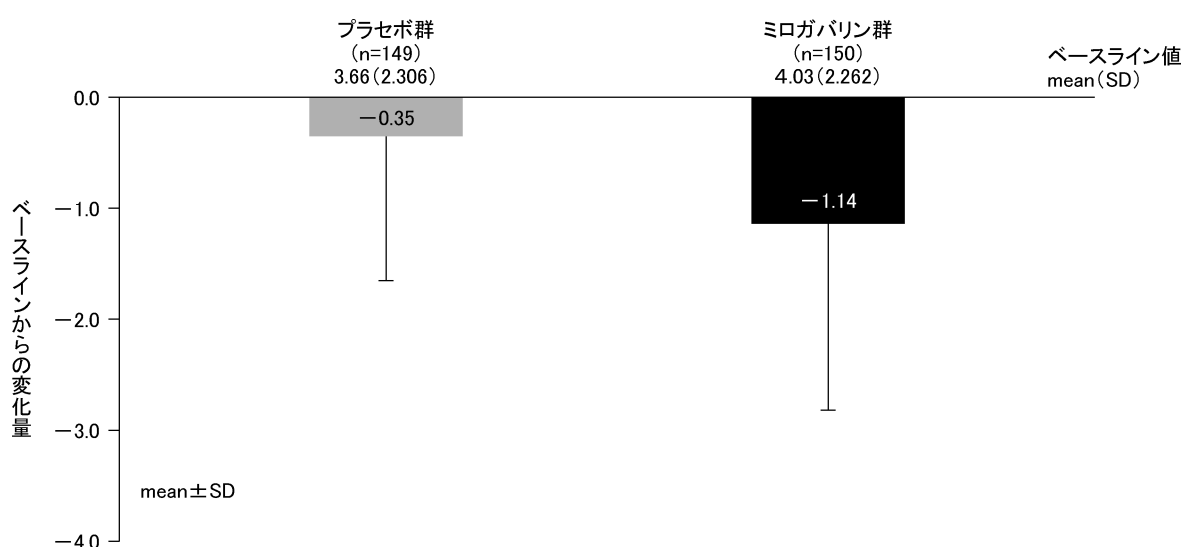
- ・ 誘発痛：皮膚をこすられると、皮膚を押されると、冷たいもので触れると
 - ・ 異常感覚：針でチクチクとつかれるような、ピリピリとしびれたような
- さらに、自発痛の持続時間（評価時点の直前 24 時間の時間数）及び発作痛の頻度（評価時点の直前 24 時間の発作回数）を確認する。

平均睡眠障害スコア（ADSIS）のベースラインからの変化量（副次評価項目）

14 週時の平均睡眠障害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 -1.14 （ 1.705 ）、プラセボ群 -0.35 （ 1.306 ）であった。

変化量のミロガバリン群とプラセボ群の群間差〔最小二乗平均値（95%信頼区間）〕は、 -0.71 （ -1.04 ， -0.38 ）であり、プラセボ群に対してミロガバリン群で統計学的に有意な平均睡眠障害スコアの低下が認められた（ $p<0.0001$ 、共分散分析）。

14 週時の平均睡眠障害スコア（ADSIS）のベースラインからの変化量（補完後）



	ミロガバリン群 (n=150)
プラセボ群との最小二乗平均値の差 [95%信頼区間]	-0.71 [-1.04 , -0.38]
p 値 (プラセボ群との比較)	<0.0001

ベースライン：無作為化以前の直近 7 日間に得られた 7 つ以下のスコアの平均値

投与群を固定効果、ベースライン値を共変量とした共分散分析

欠測値は LOCF 法を用いて補完

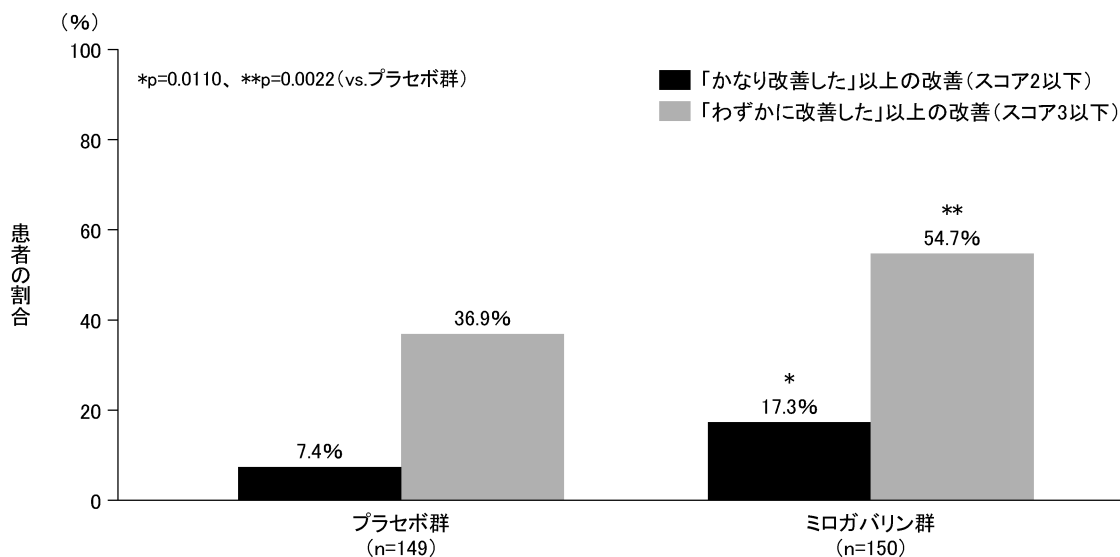
平均睡眠障害スコア（ADSIS）

1 日 1 回起床後、朝の治験薬服薬前に、過去 24 時間を振り返って患者自身が睡眠障害を評価し、11 段階（0 [痛みにより睡眠は妨げられなかった] から 10 [痛みにより一睡もできなかった]）の睡眠障害スコア（高いほど睡眠障害が重い）から該当する睡眠障害スコアを選択し、患者日記に記録した。毎日測定された睡眠障害スコアの 1 週間の平均値を平均睡眠障害スコアとした。

患者の全般的な状態の変化（PGIC）（副次評価項目）

14 週時のスコア 2 以下（「非常に改善した」又は「かなり改善した」）及びスコア 3 以下（「非常に改善した」、「かなり改善した」、又は「わずかに改善した」）を示した患者の割合（補完後）は、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 $p=0.0022$ 、ロジスティック回帰分析）。

14 週時の患者の全般的な状態の変化 (PGIC) (補完後)



投与群を因子としたロジスティック回帰分析

試験完了患者で 14 週時の PGIC が欠測の場合、LOCF 法を用いて補完した。

一方、試験を中止した患者はノンレスポnderとみなした。

患者の全般的な状態の変化 (PGIC)

PGIC は患者の全般的な変化を 7 段階 (1 [非常に改善した]、2 [かなり改善した]、3 [わずかに改善した]、4 [変化なし]、5 [わずかに悪化した]、6 [かなり悪化した]、7 [非常に悪化した]) のスコアで、患者自身が評価した。2 種類の PGIC レスポnder率は「わずかに改善した」以上 (スコアが 3 以下) 及び「かなり改善した」以上 (スコアが 2 以下) を満たした患者の割合と定義した。

ii) 安全性

副作用の発現率は、プラセボ群で 12.8% (19/148 例)、ミロガバリン群で 41.1% (62 /151 例) であった。

主な副作用 (ミロガバリン群で発現率 2%以上) は、傾眠 [プラセボ群で 4.7% (7/148 例)、ミロガバリン群で 25.8% (39/151 例)、以下同順]、浮動性めまい [0.7% (1/148 例)、6.6% (10/151 例)]、体重増加 [0.7% (1/148 例)、4.6% (7/151 例)]、便秘 [0.7% (1/148 例)、4.0% (6/151 例)]、末梢性浮腫 [0 例、2.6% (4/151 例)]、悪心 [2.0% (3/148 例)、2.0% (3/151 例)] 及び口内乾燥 [0 例、2.0% (3/151 例)] であった。

死亡に至った副作用は認められなかった。

重篤な副作用は、プラセボ群で 0.7% [1/148 例 (悪心)] であった。

投与中止に至った副作用の発現率は、プラセボ群で 1.4% (2/148 例)、ミロガバリン群で 5.3% (8/151 例) であった。

主な投与中止に至った副作用 (ミロガバリン群で 1 例以上に発現) は、傾眠 (ミロガバリン群で 6 例)、咽喉乾燥 (ミロガバリン群で 1 例) 及び口腔咽頭不快感 (ミロガバリン群で 1 例) であった。

2) 安全性試験

① 糖尿病性末梢神経障害性疼痛患者を対象とした非盲検長期投与試験(日亜 DPNP P3 試験(長期投与期))
(DS5565-A-J303)²⁵⁾

a. 方法

試験デザイン	国際共同(アジア)、多施設共同、非盲検、非対照長期投与試験
目的	糖尿病性末梢神経障害性疼痛を有するアジア人患者に対するミロガバリン 10mg1日2回投与又は15mg1日2回投与(患者の状態に応じて変更可)の長期投与時の安全性と有効性を検討する。
対象	二重盲検期の14週間の治験薬投与を完了した糖尿病性末梢神経障害性疼痛患者〔登録被験者〕214例(日本人165例を含む) 〔有効性解析対象、安全性解析対象〕214例(日本人165例を含む)
方法	<p>ミロガバリンを1日2回52週間(漸増期4週間、用量調整期48週間)経口投与した。</p> <p>漸増期:最初の2週間は5mg1日2回(10mg/日)次の2週間は10mg1日2回(20mg/日)を経口投与 用量調整期:安全性に応じて10mgを1日2回(20mg/日)又は15mgを1日2回(30mg/日)経口投与</p> <p style="text-align: center;">投与期間(52週間)</p> <p style="text-align: center;">漸増期(4週間) 用量調整期(48週間)</p> <p style="text-align: center;">[0週] [2週] [4週] // [52週]</p> <p>14週間投与(二重盲検期)を完了した糖尿病性末梢神経障害性疼痛患者 (n=214*) *日本人165例を含む</p> <p style="text-align: center;">10mg/日 20mg/日 ミロガバリン30mg/日 (安全性に応じて20mg/日又は30mg/日に増減)</p>
主な選択基準	・二重盲検期の14週間の治験薬投与を完了した患者
主な除外基準	・二重盲検期で、服薬遵守率80%未満であった患者 ・二重盲検期のVisit9(第12週)で、CLer(Cockcroft-Gault式を用いる)が60mL/min未満の患者 ・二重盲検期で安全性に重大な問題が認められた患者
評価項目	安全性(有害事象、臨床検査、バイタルサイン、12誘導心電図、身体所見など) 有効性(短縮版McGill疼痛質問票(SF-MPQ))
解析計画	安全性及び有効性評価項目は、それぞれ安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団を対象に解析した。

注) 本剤の承認用量はミロガバリンとして初期用量1回5mg1日2回、有効用量1回10mg又は1回15mg1日2回である。

b. 患者背景

項目(単位)		全体 (n=214)	10mg/日 Modal ^{b)} (n=4)	20mg/日 Modal ^{b)} (n=35)	30mg/日 Modal ^{b)} (n=175)
年齢(歳)	mean (SD)	58.9 (9.85)	69.3 (7.46)	61.3 (9.97)	58.2 (9.70)
年齢(歳)	18歳以上65歳未満	146 (68.2)	1 (25.0)	22 (62.9)	123 (70.3)
	65歳以上75歳未満	58 (27.1)	2 (50.0)	9 (25.7)	47 (26.9)
	75歳以上	10 (4.7)	1 (25.0)	4 (11.4)	5 (2.9)
性別	男性	154 (72.0)	1 (25.0)	23 (65.7)	130 (74.3)
	女性	60 (28.0)	3 (75.0)	12 (34.3)	45 (25.7)
国・地域	日本	165 (77.1)	2 (50.0)	27 (77.1)	136 (77.7)
	韓国	27 (12.6)	1 (25.0)	4 (11.4)	22 (12.6)
	台湾	22 (10.6)	1 (25.0)	4 (11.4)	17 (9.7)
体重(kg)	mean (SD)	69.32 (13.343)	66.33 (8.133)	69.86 (11.911)	69.28 (13.741)
BMI(kg/m ²)	mean (SD)	25.47 (4.155)	27.86 (2.323)	26.01 (4.316)	25.31 (4.145)
ベースラインのCLer(mL/min)	mean (SD)	105.2 (32.73)	90.0 (16.25)	102.1 (27.42)	106.2 (33.93)

項目 (単位)		全体 (n=214)	10mg/日 Modal ^{b)} (n=4)	20mg/日 Modal ^{b)} (n=35)	30mg/日 Modal ^{b)} (n=175)
ベースラインの SF-MPQ VAS (mm)	mean (SD)	42.1 (20.41)	57.3 (28.08)	43.5 (20.46)	41.5 (20.22)
糖尿病の型	1 型	12 (5.6)	0	1 (2.9)	11 (6.3)
	2 型	202 (94.4)	4 (100.0)	34 (97.1)	164 (93.7)
糖尿病罹病期間 (年) ^{a)}	中央値 (最小値, 最大値)	10.0 (0, 46)	10.5 (9, 13)	13.0 (2, 29)	10.0 (0, 46)
糖尿病性末梢神経障害 罹病期間 (月) ^{a)}	中央値 (最小値, 最大値)	45.0 (7, 225)	68.5 (8, 117)	65.0 (9, 225)	41.0 (7, 189)
糖尿病性末梢神経障害 性疼痛罹病期間 (月) ^{a)}	中央値 (最小値, 最大値)	35.5 (6, 225)	46.0 (8, 84)	59.0 (9, 225)	33.0 (6, 174)
HbA1c (%)	mean (SD)	7.43 (1.006)	7.73 (1.305)	7.53 (1.092)	7.40 (0.986)
肝胆道系障害の既往歴	あり	75 (35.0)	1 (25.0)	13 (37.1)	61 (34.9)
	なし	139 (65.0)	3 (75.0)	22 (62.9)	114 (65.1)
精神疾患の既往歴	あり	2 (0.9)	0	0	2 (1.1)
	なし	212 (99.1)	4 (100.0)	35 (100.0)	173 (98.9)
既往歴及び手術歴	あり	214 (100.0)	4 (100.0)	35 (100.0)	175 (100.0)
	なし	0	0	0	0

登録対象集団

mean (SD)、中央値 (最小値, 最大値)、又は例数 (%)

CLcr は Cockcroft-Gault の式により算出した。

a) 二重盲検期の無作為化時での期間を示した。

b) 投与期間中に最も多く投与された用量に応じ、10mg/日 Modal、20mg/日 Modal、30mg/日 Modal に分類した。
なお、10mg/日 Modal 群は漸増期に全例投与中止となっている。

注) 漸増期での中止例を含め、全ての症例について Modal 表記で結果を示す計画になっていたことから 10mg/日 Modal 群についても記載している。

c. 結果

i) 安全性

副作用の発現率は、患者全体で 27.6% (59/214 例)、ミロガバリン 10mg/日 Modal*で 4 例中 2 例、20mg/日 Modal*で 80.0% (28/35 例)、30mg/日 Modal*で 16.6% (29/175 例) であった。主な副作用 (患者全体で発現率 2%以上) は、傾眠 (患者全体で 7.9% [17/214 例]、ミロガバリン 10mg/日 Modal で 4 例中 0 例、20mg/日 Modal で 34.3% [12/35 例]、30mg/日 Modal で 2.9% [5/175 例]、以下同順)、浮動性めまい (6.1% [13/214 例]、4 例中 1 例、22.9% [8/35 例]、2.3% [4/175 例])、末梢性浮腫 (4.7% [10/214 例]、4 例中 1 例、8.6% [3/35 例]、3.4% [6/175 例])、浮腫 (3.7% [8/214 例]、4 例中 0 例、8.6% [3/35 例]、2.9% [5/175 例])、及び体重増加 (2.8% [6/214 例]、4 例中 0 例、11.4% [4/35 例]、1.1% [2/175 例]) であった。

死亡は 30mg/日 Modal の 1 例 (溺死) で認められた。重篤な副作用は 3 例 (心筋梗塞、溺死、及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、各 1 例、すべて 30mg/日 Modal) に認められた。

投与中止に至った副作用の発現率は、患者全体で 6.1% (13/214 例) であった。2 例以上に認められた投与中止に至った副作用は、浮腫 (4 例 [20mg/日 Modal で 2 例、30mg/日 Modal で 2 例])、傾眠 (2 例 [20mg/日 Modal で 1 例、30mg/日 Modal で 1 例])、顔面浮腫 (2 例 [20mg/日 Modal で 2 例])、及び末梢性浮腫 (2 例 [10mg/日 Modal で 1 例、30mg/日 Modal で 1 例]) であった。

*投与期間中に最も多く投与された用量に応じ、10mg/日 Modal、20mg/日 Modal、30mg/日 Modal に分類した。
なお、10mg/日 Modal 群は漸増期に全例投与中止となっている。

ii) 有効性

SF-MPQ の変化

患者全体における第 66 週（長期投与期の第 52 週）の総スコア（感覚と感情の合計スコア）及び総スコアの構成項目である感覚スコアと感情スコアは、以下の表の通りであった。

患者全体における VAS スコア（痛みの強度 [mm]）は第 26 週（長期投与期の第 12 週：n=200）35.7（20.30）（mean（SD）、以下同じ）、第 38 週（長期投与期の第 24 週：n=186）34.4（20.89）、第 66 週（長期投与期の第 52 週：n=169）31.1（20.70）であった。

第 66 週の SF-MPQ 総スコア（感覚と感情の合計スコア） / 現在の疼痛強度スコアのベースラインからの変化量（補完後）

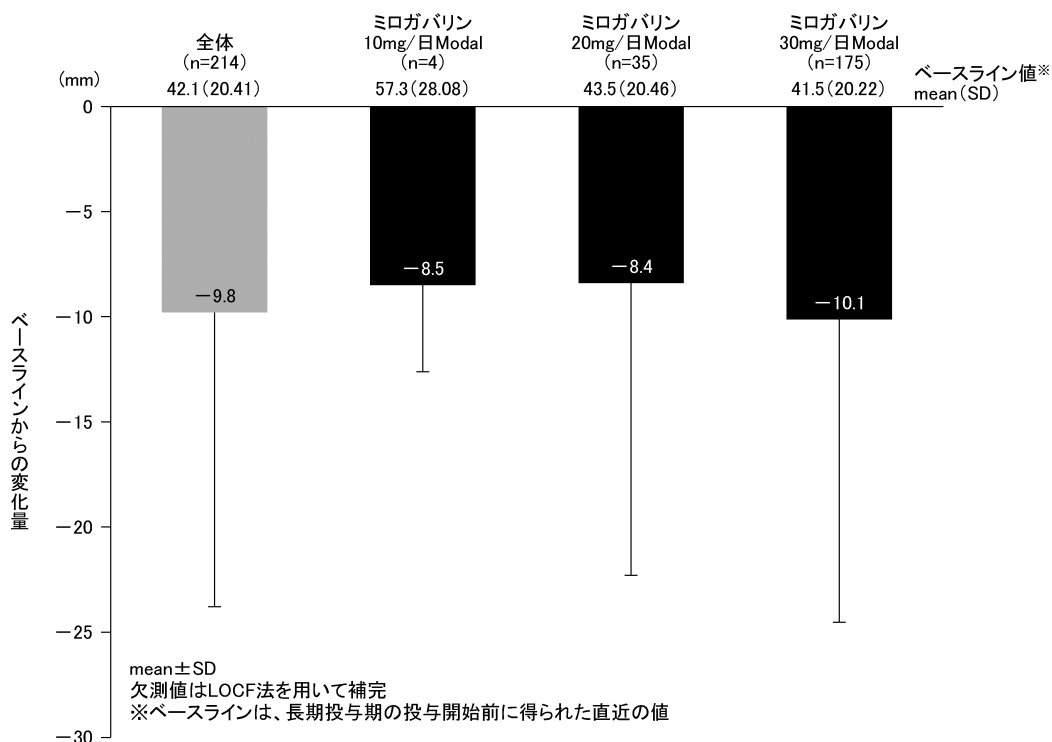
	全体 (n=214)	ミロガバリン 10mg/日 Modal (n=4)	ミロガバリン 20mg/日 Modal (n=35)	ミロガバリン 30mg/日 Modal (n=175)
感覚スコア				
ベースライン値	5.0 (5.49)	5.5 (5.07)	4.9 (5.19)	5.0 (5.59)
ベースラインからの変化量 ^{a)}	-1.2 (3.29)	-1.3 (0.50)	-0.9 (4.59)	-1.3 (3.02)
感情スコア				
ベースライン値	0.9 (1.78)	0.5 (1.00)	1.1 (1.73)	0.9 (1.81)
ベースラインからの変化量 ^{a)}	-0.3 (1.30)	-0.5 (1.00)	-0.4 (1.65)	-0.2 (1.23)
総スコア				
ベースライン値	5.9 (6.94)	6.0 (4.97)	5.9 (6.75)	5.9 (7.04)
ベースラインからの変化量 ^{a)}	-1.5 (4.31)	-1.8 (0.96)	-1.3 (6.00)	-1.5 (3.95)
現在の疼痛強度スコア				
ベースライン値	1.5 (0.83)	1.8 (0.96)	1.3 (0.73)	1.5 (0.85)
ベースラインからの変化量 ^{a)}	-0.2 (0.69)	0.3 (0.50)	0.0 (0.77)	-0.3 (0.67)

mean (SD)

ベースラインは、長期投与期の投与開始前に得られた直近の値

a) 欠測値は LOCF 法を用いて補完

第 66 週の SF-MPQ VAS スコアのベースラインからの変化量（補完後）



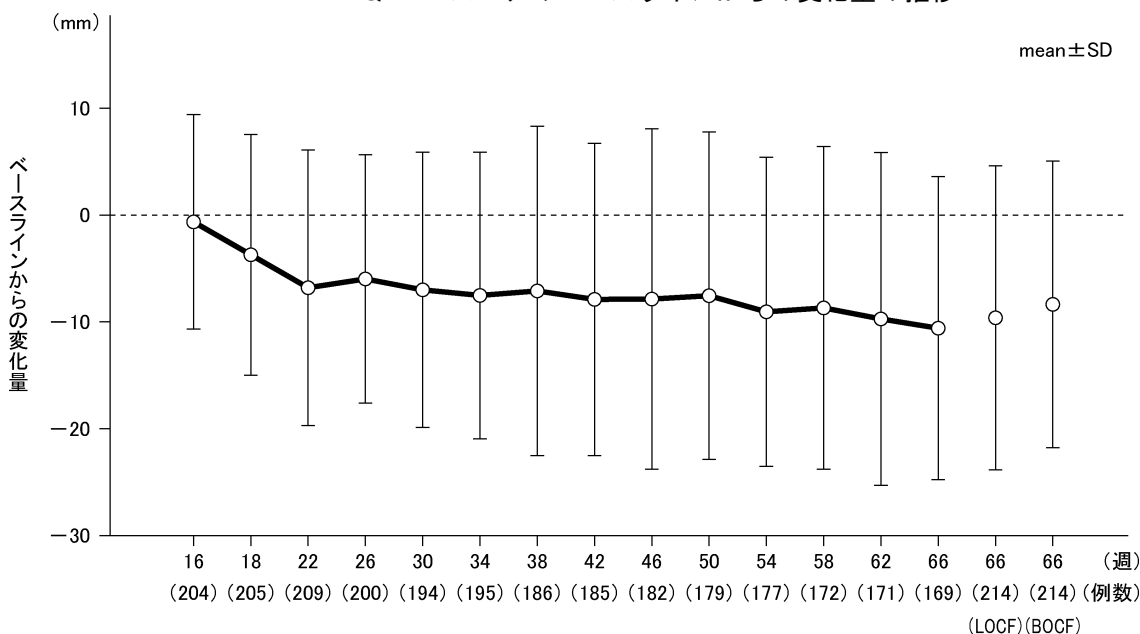
短縮版 McGill 疼痛質問票 (SF-MPQ)

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

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

患者全体における VAS スコアのベースラインからの変化量の推移は以下の通りであり、この低下は試験期間を通して維持された。

SF-MPQ VAS スコアのベースラインからの変化量の推移



ベースラインは、長期投与期の投与開始前に得られた直近の値

LOCF：欠測値は LOCF 法を用いて補完、BOCF：欠測値は BOCF 法を用いて補完

② 帯状疱疹後神経痛患者を対象とした非盲検長期投与試験（日亜 PHN P3 試験（長期投与期））
 (DS5565-A-J304) ²⁶⁾

a. 方法

試験デザイン	国際共同（アジア）、多施設共同、非盲検、非対照長期投与試験
目的	帯状疱疹後神経痛を有するアジア人患者に対するミロガバリン 10mg 1 日 2 回投与又は 15mg 1 日 2 回投与（患者の状態に応じて変更可）の長期投与時の安全性と有効性を検討する。
対象	二重盲検期の 14 週間の治験薬投与を完了した帯状疱疹後神経痛患者 [登録被験者] 239 例（日本人 188 例を含む） [有効性解析対象、安全性解析対象] 237 例（日本人 187 例を含む）
方法	<p>ミロガバリンを 1 日 2 回 52 週間（漸増期 4 週間、用量調整期 48 週間）経口投与した。 漸増期：最初の 2 週間は 5mg 1 日 2 回（10mg/日）次の 2 週間は 10mg 1 日 2 回（20mg/日）を経口投与 用量調整期：安全性に応じて 10mg を 1 日 2 回（20mg/日）又は 15mg を 1 日 2 回（30mg/日）経口投与</p> <p>14週間投与(二重盲検期)を完了した帯状疱疹後神経痛患者 (n=237*) *日本人187例を含む</p>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> 二重盲検期で、服薬遵守率 80%未満であった患者 二重盲検期の Visit 9（第 12 週）で、CLcr（Cockcroft-Gault 式を用いる）が 60mL/min 未満の患者 二重盲検期で安全性に重大な問題が認められた患者
評価項目	安全性（有害事象、臨床検査、バイタルサイン、12 誘導心電図、身体所見など） 有効性（短縮版 McGill 疼痛質問票（SF-MPQ）など）
解析計画	安全性及び有効性評価項目は、それぞれ安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団を対象に解析した。

注) 本剤の承認用量はミロガバリンとして初期用量 1 回 5mg 1 日 2 回、有効用量 1 回 10mg 又は 1 回 15mg 1 日 2 回である。

b. 患者背景

項目（単位）		全体 (n=239)	10mg/日 Modal ^{c)} (n=10)	20mg/日 Modal ^{c)} (n=42)	30mg/日 Modal ^{c)} (n=185)
年齢（歳）	mean (SD)	66.5 (9.18)	68.8 (5.47)	67.9 (7.49)	66.1 (9.66)
年齢（歳）	18 歳以上 65 歳未満	90 (37.7)	1 (10.0)	15 (35.7)	73 (39.5)
	65 歳以上 75 歳未満	104 (43.5)	8 (80.0)	19 (45.2)	76 (41.1)
	75 歳以上	45 (18.8)	1 (10.0)	8 (19.0)	36 (19.5)
性別	男性	150 (62.8)	6 (60.0)	22 (52.4)	120 (64.9)
	女性	89 (37.2)	4 (40.0)	20 (47.6)	65 (35.1)
国・地域	日本	188 (78.7)	9 (90.0)	33 (78.6)	145 (78.4)
	韓国	33 (13.8)	0	7 (16.7)	26 (14.1)
	台湾	12 (5.0)	0	1 (2.4)	11 (5.9)
	マレーシア	4 (1.7)	0	0	3 (1.6)
	シンガポール	1 (0.4)	1 (10.0)	0	0
	タイ	1 (0.4)	0	1 (2.4)	0
体重 (kg)	mean (SD)	63.78 (10.552) ^{a)}	62.08 (8.418)	62.95 (11.179)	64.06 (10.541)
BMI (kg/m ²)	mean (SD)	24.26 (3.067) ^{a)}	23.95 (3.493)	24.13 (3.224)	24.30 (3.023)
ベースラインの CLcr (mL/min)	mean (SD)	84.6 (18.69) ^{a)}	83.9 (14.39)	81.5 (15.70)	85.4 (19.49)
ベースラインの SF-MPQ VAS (mm)	mean (SD)	43.5 (21.38) ^{a)}	44.5 (23.78)	40.6 (21.64)	44.2 (21.25)

項目 (単位)		全体 (n=239)	10mg/日 Modal ^{c)} (n=10)	20mg/日 Modal ^{c)} (n=42)	30mg/日 Modal ^{c)} (n=185)
帯状疱疹後神経痛 罹病期間 (月) ^{b)}	中央値 (最小値, 最大値)	13.0 (0, 164)	9.0 (3, 41)	10.0 (1, 106)	14.0 (0, 164)
帯状疱疹後神経痛 罹病部位	三叉神経部領域	63 (26.4)	1 (10.0)	9 (21.4)	53 (28.6)
	顔部領域	33 (13.8)	1 (10.0)	8 (19.0)	23 (12.4)
	胸部領域	114 (47.7)	4 (40.0)	21 (50.0)	88 (47.6)
	腰部領域	29 (12.1)	4 (40.0)	4 (9.5)	21 (11.4)
	仙骨部領域	8 (3.3)	0	1 (2.4)	7 (3.8)
肝胆道系障害の 既往歴	あり	7 (2.9)	1 (10.0)	1 (2.4)	5 (2.7)
	なし	232 (97.1)	9 (90.0)	41 (97.6)	180 (97.3)
精神疾患の既往歴	あり	1 (0.4)	0	1 (2.4)	0
	なし	238 (99.6)	10 (100.0)	41 (97.6)	185 (100.0)
既往歴及び手術歴	あり	218 (91.2)	10 (100.0)	41 (97.6)	165 (89.2)
	なし	21 (8.8)	0	1 (2.4)	20 (10.8)

登録対象集団

mean (SD)、中央値 (最小値, 最大値)、又は例数 (%)

CLcr は Cockcroft-Gault の式により算出した。

長期投与期への参加に対して文書同意が得られ登録されたが、治験薬が投与されなかった 2 例は、登録患者の全体には含まれるが、各 Modal には含まれない。

a) n=237 (有効性及び安全性解析対象集団)

b) 二重盲検期の無作為化時での期間を示した。

c) 投与期間中に最も多く投与された用量に応じ、10mg/日 Modal、20mg/日 Modal、30mg/日 Modal に分類した。
なお、10mg/日 Modal 群は漸増期に全例投与中止となっている。

注) 漸増期での中止例を含め、全ての症例について Modal 表記で結果を示す計画になっていたことから 10mg/日 Modal 群について記載している。

c. 結果

i) 安全性

副作用の発現率は、患者全体で 39.7% (94/237 例)、ミロガバリン 10mg/日 Modal*で 40.0% (4/10 例)、20mg/日 Modal*で 71.4% (30/42 例)、30mg/日 Modal*で 32.4% (60/185 例) であった。主な副作用 (全体で発現率 2%以上) は、傾眠 (全体で 13.5% [32/237 例]、ミロガバリン 10mg/日 Modal で 10.0% [1/10 例]、20mg/日 Modal で 38.1% [16/42 例]、30mg/日 Modal で 8.1% [15/185 例]、以下同順)、浮動性めまい (10.1% [24/237 例]、10.0% [1/10 例]、19.0% [8/42 例]、8.1% [15/185 例])、体重増加 (7.2% [17/237 例]、0 例、7.1% [3/42 例]、7.6% [14/185 例])、浮腫 (4.2% [10/237 例]、10.0% [1/10 例]、7.1% [3/42 例]、3.2% [6/185 例])、及び末梢性浮腫 (2.5% [6/237 例]、0 例、7.1% [3/42 例]、1.6% [3/185 例]) であった。

死亡は 30mg/日 Modal の 1 例 (自殺) で認められたが、ミロガバリンと関連なしと判定された。

重篤な副作用は認められなかった。

投与中止に至った副作用の発現率は、全体で 5.1% (12/237 例) であった。3 例以上に認められた投与中止に至った副作用は、浮動性めまい (3 例 [10mg/日 Modal で 1 例、30mg/日 Modal で 2 例])、傾眠 (3 例 [10mg/日 Modal、20mg/日 Modal、30mg/日 Modal 各 1 例])、及び歩行障害 (3 例 [10mg/日 Modal、20mg/日 Modal、30mg/日 Modal 各 1 例]) であった。

*投与期間中に最も多く投与された用量に応じ、10mg/日 Modal、20mg/日 Modal、30mg/日 Modal に分類した。
なお、10mg/日 Modal 群は漸増期に全例投与中止となっている。

ii) 有効性

SF-MPQ の変化

患者全体における第 66 週（長期投与期の第 52 週）の総スコア（感覚と感情の合計スコア）及び総スコアの構成項目である感覚スコアと感情スコアは、以下の表のとおりであった。

患者全体における VAS スコア（痛みの強度 [mm]）は第 26 週（長期投与期の第 12 週：n=219）34.7（21.80）（mean（SD）、以下同じ）、第 38 週（長期投与期の第 24 週：n=203）32.7（21.81）、第 66 週（長期投与期の第 52 週：n=184）28.6（22.16）であった。

第 66 週の SF-MPQ 総スコア（感覚と感情の合計スコア）/ 現在の疼痛強度スコアのベースラインからの変化量（補完後）

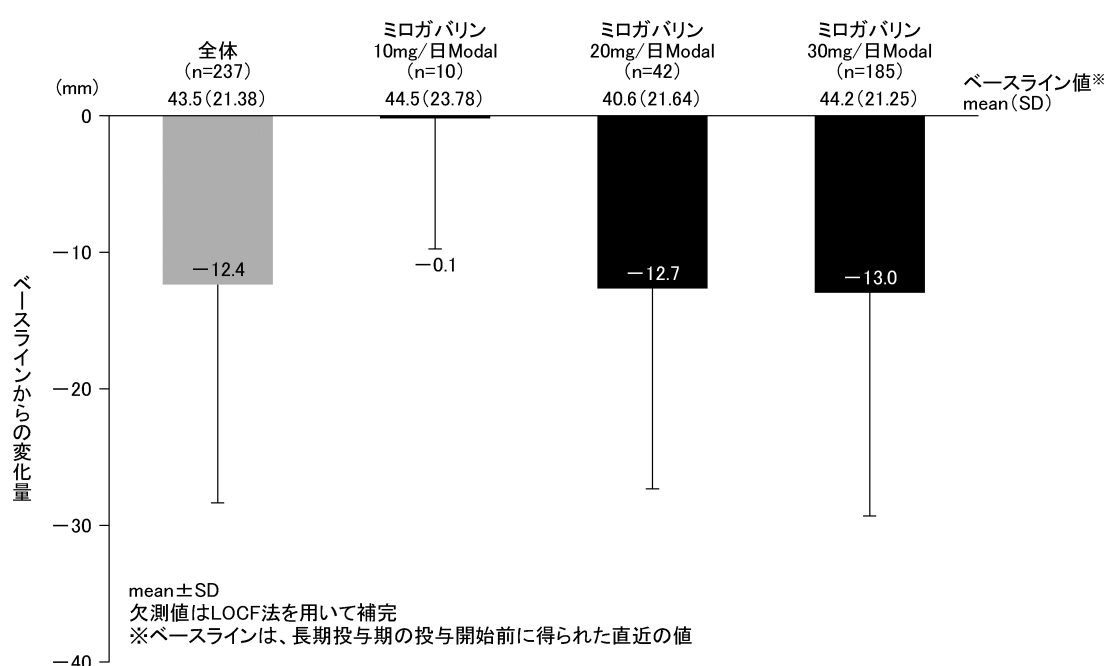
	全体 (n=237)	ミロガバリン 10mg/日 Modal (n=10)	ミロガバリン 20mg/日 Modal (n=42)	ミロガバリン 30mg/日 Modal (n=185)
感覚スコア				
ベースライン値	7.2 (5.76)	6.2 (5.83)	6.3 (5.13)	7.4 (5.90)
ベースラインからの変化量 ^{a)}	-1.5 (3.51)	-0.2 (3.77)	-0.8 (2.94)	-1.7 (3.59)
感情スコア				
ベースライン値	1.3 (2.17)	0.5 (0.71)	1.1 (1.67)	1.4 (2.31)
ベースラインからの変化量 ^{a)}	-0.3 (1.48)	0.1 (0.88)	-0.1 (1.13)	-0.4 (1.57)
総スコア				
ベースライン値	8.5 (7.61)	6.7 (6.40)	7.4 (6.52)	8.8 (7.89)
ベースラインからの変化量 ^{a)}	-1.8 (4.47)	-0.1 (4.53)	-0.9 (3.67)	-2.2 (4.59)
現在の疼痛強度スコア				
ベースライン値	1.8 (0.89)	2.0 (0.82)	1.7 (0.80)	1.8 (0.91)
ベースラインからの変化量 ^{a)}	-0.3 (0.73)	-0.2 (0.79)	-0.3 (0.64)	-0.3 (0.75)

mean (SD)

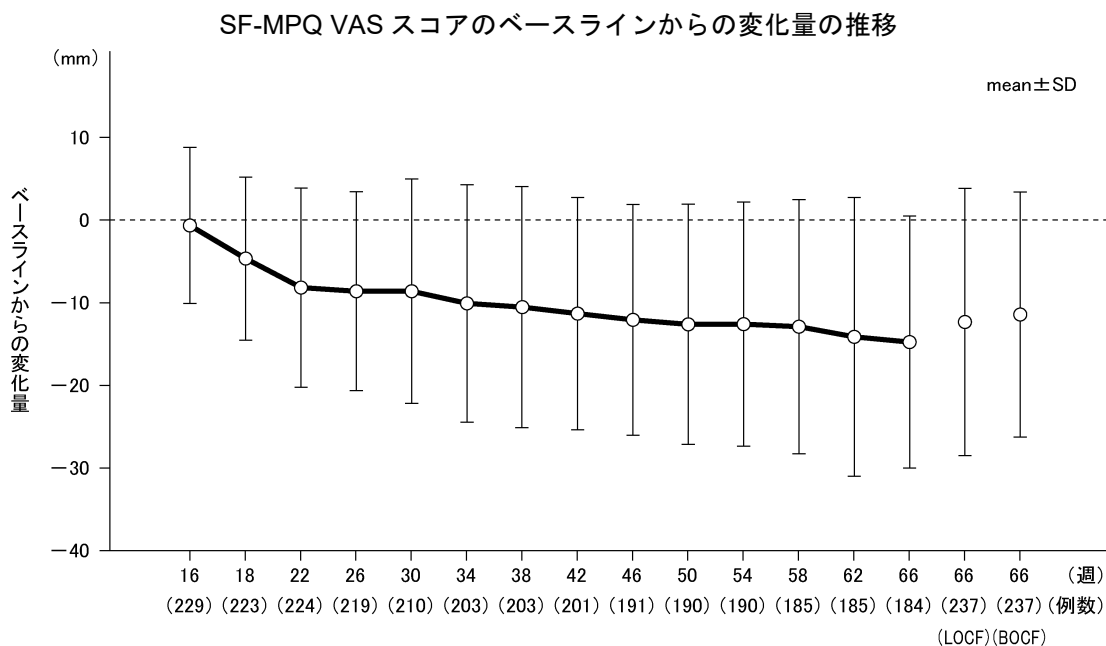
ベースラインは、長期投与期の投与開始前に得られた直近の値

a) 欠測値は LOCF 法を用いて補完

第 66 週の SF-MPQ VAS スコアのベースラインからの変化量（補完後）



患者全体における VAS スコアのベースラインからの変化量の推移は以下の通りであり、この低下は試験期間を通して維持された。



ベースラインは、長期投与期の投与開始前に得られた直近の値

LOCF：欠測値は LOCF 法を用いて補完、BOCF：欠測値は BOCF 法を用いて補完

短縮版 McGill 疼痛質問票 (SF-MPQ)

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

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

③中枢性神経障害性疼痛患者を対象とした日本を含むアジア国際共同第Ⅲ相試験（日亜 CNeP P3 試験（長期投与期））（DS5565-A-J314）²⁷⁾

a. 方法

試験デザイン	国際共同（アジア）、多施設共同、非盲検、非対照長期投与試験																													
目的	中枢性神経障害性疼痛（脊髄損傷後神経痛、脳卒中後疼痛、又はパーキンソン病による中枢性神経障害性疼痛）患者を対象に、ミロガバリンの長期（52週間まで）投与時の安全性と有効性を検討する。																													
対象	中枢性神経障害性疼痛患者〔登録被験者〕210例（日本人200例を含む） （脊髄損傷後神経痛患者106例、脳卒中後疼痛患者94例、パーキンソン病による中枢性神経障害性疼痛患者10例） 〔有効性解析対象、安全性解析対象〕210例（日本人200例を含む）																													
方法	<p>ミロガバリンを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）投与した。</p> <ul style="list-style-type: none"> • $CL_{Cr} \geq 60 \text{ mL/min}$ の患者 漸増期：最初の2週間は5mg1日2回（10mg/日）、次の2週間は10mg1日2回（20mg/日）を経口投与 維持用量期：安全性に問題がなければ、5週時以降は15mg1日2回（30mg/日）に増量し、安全性に応じて、10mg1日2回（20mg/日）又は15mg1日2回（30mg/日）を経口投与 漸減期：漸減直前の用法及び用量が10mg1日2回の場合は10mg1日1回、15mg1日2回の場合は15mg1日1回に変更して経口投与 • $60 > CL_{Cr} \geq 30 \text{ mL/min}$ の患者 漸増期：最初の2週間は2.5mg1日2回（5mg/日）、次の2週間は5mg1日2回（10mg/日）を経口投与 維持用量期：安全性に問題がなければ、5週時以降は7.5mg1日2回（15mg/日）に増量し、安全性に応じて、5mg1日2回（10mg/日）又は7.5mg1日2回（15mg/日）を経口投与 漸減期：漸減直前の用法及び用量が5mg1日2回の場合は5mg1日1回、7.5mg1日2回の場合は7.5mg1日1回に変更して経口投与 <div style="text-align: center;"> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <tr> <td rowspan="2" style="border: none;">中枢性神経障害性疼痛患者 (n=210)*</td> <td colspan="5" style="border: none;">投与期間(52週間)</td> </tr> <tr> <td style="border: none;">漸増期(4週間)</td> <td colspan="2" style="border: none;">維持用量期(47週間)</td> <td colspan="2" style="border: none;">漸減期(1週間)</td> </tr> <tr> <td style="border: none;">[0週]</td> <td style="border: none;">[2週]</td> <td style="border: none;">[4週]</td> <td style="border: none;">//</td> <td style="border: none;">[51週]</td> <td style="border: none;">[52週]</td> </tr> <tr> <td style="border: none;">CL_{Cr}^{注)} 60mL/min以上</td> <td style="border: none;">10mg/日</td> <td style="border: none;">20mg/日</td> <td style="border: none;">安全性に応じて20mg/日又は30mg/日に増減</td> <td style="border: none;">10mg/日又は15mg/日に減量</td> <td style="border: none;"></td> </tr> <tr> <td style="border: none;">CL_{Cr}^{注)} 30mL/min以上60mL/min未満</td> <td style="border: none;">5mg/日</td> <td style="border: none;">10mg/日</td> <td style="border: none;">安全性に応じて10mg/日又は15mg/日に増減</td> <td style="border: none;">5mg/日又は7.5mg/日に減量</td> <td style="border: none;"></td> </tr> </table> <p style="text-align: right;">* 日本人200例を含む</p> <p>注) CL_{Cr}はCockcroft-Gaultの式により算出 脊髄損傷後神経痛を有する患者は二重盲検期第10週、脳卒中後疼痛及びパーキンソン病による中枢性神経障害性疼痛を有する患者はスクリーニング時のCL_{Cr}</p> </div>	中枢性神経障害性疼痛患者 (n=210)*	投与期間(52週間)					漸増期(4週間)	維持用量期(47週間)		漸減期(1週間)		[0週]	[2週]	[4週]	//	[51週]	[52週]	CL _{Cr} ^{注)} 60mL/min以上	10mg/日	20mg/日	安全性に応じて20mg/日又は30mg/日に増減	10mg/日又は15mg/日に減量		CL _{Cr} ^{注)} 30mL/min以上60mL/min未満	5mg/日	10mg/日	安全性に応じて10mg/日又は15mg/日に増減	5mg/日又は7.5mg/日に減量	
中枢性神経障害性疼痛患者 (n=210)*	投与期間(52週間)																													
	漸増期(4週間)	維持用量期(47週間)		漸減期(1週間)																										
[0週]	[2週]	[4週]	//	[51週]	[52週]																									
CL _{Cr} ^{注)} 60mL/min以上	10mg/日	20mg/日	安全性に応じて20mg/日又は30mg/日に増減	10mg/日又は15mg/日に減量																										
CL _{Cr} ^{注)} 30mL/min以上60mL/min未満	5mg/日	10mg/日	安全性に応じて10mg/日又は15mg/日に増減	5mg/日又は7.5mg/日に減量																										
主な選択基準	<p>〔脊髄損傷後神経痛〕</p> <ul style="list-style-type: none"> • 14週間の二重盲検期を完了している <p>〔脳卒中後疼痛〕</p> <ul style="list-style-type: none"> • コンピュータ断層撮影法（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 • 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 • SF-MPQのVASが40mm以上（スクリーニング時及び登録時） • 脳卒中の初発から6ヶ月が経過（スクリーニング時） <p>〔パーキンソン病による中枢性神経障害性疼痛〕</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fordによるパーキンソン病に伴う痛みの病因分類のうち中枢性神経障害性疼痛に該当する • SF-MPQのVASが40mm以上（スクリーニング時及び登録時） • パーキンソン病の診断後6ヶ月以上が経過（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）（スクリーニング時） 																													

V. 治療に関する項目

<p>主 　　な 除外基準</p>	<p>脊髄損傷後神経痛を有する患者</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 二重盲検期の服薬率が 80%未満の患者 ・ 二重盲検期 Visit 6 (10 週時) の CLcr (Cockcroft-Gault 式で算出) が 30mL/min 未満の患者 ・ 二重盲検期で安全性に重大な問題が認められた患者 <p>脳卒中後疼痛を有する患者</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ スクリーニング時に modified Rankin Scale が Grade 5 以上の患者 ・ スクリーニング時に何らかの出血が認められる患者 ・ スクリーニング時又は登録時に、中枢性神経障害性疼痛ではない脳卒中後の痛みを有し、脳卒中後疼痛の評価に影響すると判断される患者 ・ スクリーニング時又は登録時に、脳卒中後疼痛と関連のない他の神経疾患を有し、脳卒中後疼痛の評価に影響すると判断される患者 ・ スクリーニング時に CLcr (Cockcroft-Gault 式で算出) が 30mL/min 未満の患者 ・ 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 ・ スクリーニング時又は登録時に、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 ヶ月以内の事象について「はい」と回答した患者 <p>パーキンソン病による中枢性神経障害性疼痛を有する患者</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ スクリーニング時に Hoehn & Yahr の重症度分類で 5 度の患者 ・ 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 ・ 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 ・ スクリーニング時に CLcr (Cockcroft-Gault 式で算出) が 30mL/min 未満の患者 ・ 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 ・ スクリーニング時又は登録時に、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 ヶ月以内の事象について「はい」と回答した患者 																
<p>評価項目</p>	<p>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、浮腫など) 有効性 (短縮版 McGill 疼痛質問票 (SF-MPQ))</p>																
<p>解析計画</p>	<p>全ての解析で 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。</p> <p>各 modal dose の定義は、ベースラインの CLcr 別に下表の通りとし、各 modal dose で CLcr 別の結果を併合して解析した。</p> <table border="1" data-bbox="363 1305 1452 1449"> <thead> <tr> <th colspan="4">modal dose の定義</th> </tr> <tr> <th>ベースライン CLcr</th> <th>low modal dose</th> <th>middle modal dose</th> <th>high modal dose</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>60mL/min 以上</td> <td>1 回 5mg 1 日 2 回</td> <td>1 回 10mg 1 日 2 回</td> <td>1 回 15mg 1 日 2 回</td> </tr> <tr> <td>30mL/min 以上 60mL/min 未満</td> <td>1 回 2.5mg 1 日 2 回</td> <td>1 回 5mg 1 日 2 回</td> <td>1 回 7.5mg 1 日 2 回</td> </tr> </tbody> </table>	modal dose の定義				ベースライン CLcr	low modal dose	middle modal dose	high modal dose	60mL/min 以上	1 回 5mg 1 日 2 回	1 回 10mg 1 日 2 回	1 回 15mg 1 日 2 回	30mL/min 以上 60mL/min 未満	1 回 2.5mg 1 日 2 回	1 回 5mg 1 日 2 回	1 回 7.5mg 1 日 2 回
modal dose の定義																	
ベースライン CLcr	low modal dose	middle modal dose	high modal dose														
60mL/min 以上	1 回 5mg 1 日 2 回	1 回 10mg 1 日 2 回	1 回 15mg 1 日 2 回														
30mL/min 以上 60mL/min 未満	1 回 2.5mg 1 日 2 回	1 回 5mg 1 日 2 回	1 回 7.5mg 1 日 2 回														

b. 患者背景

項目 (単位)		全体 (n=210)	ミロガバリン low modal dose ^{a)} (n=12)	ミロガバリン middle modal dose ^{a)} (n=18)	ミロガバリン high modal dose ^{a)} (n=180)
年齢 (歳)	mean (SD)	62.9 (12.82)	70.1 (13.94)	66.9 (12.86)	62.0 (12.59)
年齢	18 歳以上 65 歳未満	101 (48.1)	4 (33.3)	5 (27.8)	92 (51.1)
	65 歳以上 75 歳未満	71 (33.8)	2 (16.7)	7 (38.9)	62 (34.4)
	75 歳以上	38 (18.1)	6 (50.0)	6 (33.3)	26 (14.4)
性別	男性	163 (77.6)	5 (41.7)	13 (72.2)	145 (80.6)
	女性	47 (22.4)	7 (58.3)	5 (27.8)	35 (19.4)
国・地域	日本	200 (95.2)	12 (100.0)	18 (100.0)	170 (94.4)
	韓国	4 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (2.2)
	台湾	6 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (3.3)
体重 (kg)	mean (SD)	64.87 (12.948)	56.51 (14.091)	63.42 (12.592)	65.57 (12.771)
BMI (kg/m ²)	mean (SD)	24.07 (3.786)	23.05 (3.626)	24.50 (3.454)	24.09 (3.834)
ベースラインの CLcr (mL/min)	mean (SD)	91.7 (44.47)	78.1 (69.58)	95.8 (63.76)	92.2 (40.14)
ベースラインの CLcr	30 以上 60mL/min 未満	48 (22.9)	5 (41.7)	5 (27.8)	38 (21.1)
	60 以上 90mL/min 未満	75 (35.7)	5 (41.7)	6 (33.3)	64 (35.6)
	90mL/min 以上	87 (41.4)	2 (16.7)	7 (38.9)	78 (43.3)
ベースラインの SF-MPQ VAS (mm)	mean (SD)	61.4 (20.42)	70.2 (18.59)	67.8 (21.37)	60.2 (20.29)
原疾患	脊髄損傷	106 (50.5)	2 (16.7)	8 (44.4)	96 (53.3)
	脳卒中	94 (44.8)	8 (66.7)	8 (44.4)	78 (43.3)
	パーキンソン病	10 (4.8)	2 (16.7)	2 (11.1)	6 (3.3)
中枢性神経障害性 疼痛の罹患期間 (月)	脊髄 中央値 損傷 ^{b)} (最小値, 最大値)	44.5 (4, 444)	52.5 (6, 99)	124.0 (8, 335)	42.0 (4, 444)
	脳卒中 ^{c)} 中央値 (最小値, 最大値)	55.5 (5, 320)	39.5 (20, 205)	79.5 (10, 286)	55.5 (5, 320)
	パーキンソン病 ^{d)} 中央値 (最小値, 最大値)	33.0 (3, 82)	5.0 (4, 6)	40.5 (3, 78)	45.0 (18, 82)

登録対象集団

mean (SD)、中央値 (最小値, 最大値)、又は例数 (%)

CLcr は Cockcroft-Gault の式により算出した。

ベースライン値は長期投与期の投与開始前に得られた直近の値とした (脊髄損傷患者は二重盲検期からの継続)

a) 投与期間中に最も多く投与されたミロガバリンの用量に応じ、low modal dose、middle modal dose、high modal dose に分類した

b) 全体 : n=106、low modal dose : n=2、middle modal dose : n=8、high modal dose : n=96

c) 全体 : n=94、low modal dose : n=8、middle modal dose : n=8、high modal dose : n=78

d) 全体 : n=10、low modal dose : n=2、middle modal dose : n=2、high modal dose : n=6

c. 結果

i) 安全性

副作用の発現率は、全体で 40.0% (84/210 例)、low modal dose で 66.7% (8/12 例)、middle modal dose で 94.4% (17/18 例)、high modal dose で 32.8% (59/180 例) であった。

主な副作用 (発現率 2%以上) は、傾眠 [全体で 15.2% (32/210 例)、low modal dose で 25% (3/12 例)、middle modal dose で 33.3% (6/18 例)、high modal dose で 12.8% (23/180 例)、以下同順]、末梢性浮腫 [9.0% (19/210 例)、8.3% (1/12 例)、16.7% (3/18 例)、8.3% (15/180 例)]、浮動性めまい [7.1% (15/210 例)、25% (3/12 例)、11.1% (2/18 例)、5.6% (10/180 例)]、体重増加 [5.2% (11/210 例)、0 例、16.7% (3/18 例)、4.4% (8/180 例)]、及び浮腫 [3.8% (8/210 例)、0 例、16.7% (3/18 例)、2.8% (5/180 例)] であった。

死亡に至った副作用は認められなかった。

重篤な副作用の発現率は、全体で 1.0% (2/210 例) であった。内訳は、1 例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 例が運動失調であり、いずれも high modal dose であった。

投与中止に至った副作用の発現率は、全体で 6.7% (14/210 例)、low modal dose で 58.3% (7/12 例)、middle modal dose で 5.6% (1/18 例)、high modal dose で 3.3% (6/180 例) であった。主な投与中止に至った副作用 (2 例以上に発現) は、浮動性めまいが low modal dose で 2 例、high modal dose で 1 例、傾眠が low modal dose で 3 例、末梢性浮腫が low 及び high modal dose で各 1 例であった。

ii) 有効性

SF-MPQ の変化量

52 週時の総スコア (感覚と感情の合計スコア) 及び総スコアの構成項目である感覚スコアと感情スコアのベースラインからの変化量は、以下の表の通りであった。

患者全体における VAS スコア [痛みの強度 (mm)] の平均値 (SD) は、12 週時 49.3 (24.16) (n=182)、24 週時 46.3 (25.30) (n=170)、48 週時 45.2 (25.74) (n=167)、52 週時 49.7 (25.79) (n=170) であった。

52 週時の SF-MPQ 総スコア (感覚と感情の合計スコア) / 現在の疼痛強度スコアのベースラインからの変化量 (補完後)

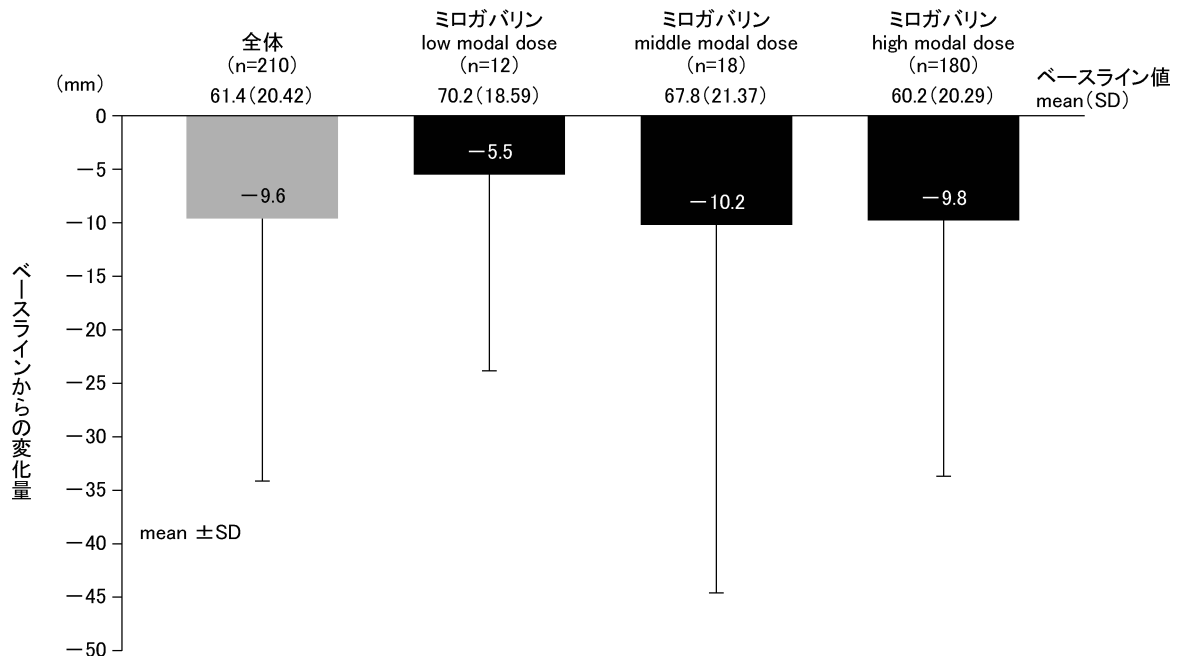
	全体 (n=210)	ミロガバリン low modal dose ^{b)} (n=12)	ミロガバリン middle modal dose ^{b)} (n=18)	ミロガバリン high modal dose ^{b)} (n=180)
感覚スコア				
ベースライン値	9.0 (6.29)	11.2 (9.57)	10.6 (7.21)	8.6 (5.91)
ベースラインからの変化量 ^{a)}	-1.5 (5.90)	-2.8 (5.89)	-1.9 (9.48)	-1.4 (5.47)
感情スコア				
ベースライン値	2.5 (2.72)	4.9 (4.64)	3.4 (3.05)	2.3 (2.43)
ベースラインからの変化量 ^{a)}	-0.8 (2.36)	-1.9 (2.71)	-1.3 (4.17)	-0.6 (2.06)
総スコア				
ベースライン値	11.5 (8.52)	16.1 (13.71)	14.1 (9.94)	10.9 (7.83)
ベースラインからの変化量 ^{a)}	-2.3 (7.78)	-4.8 (8.31)	-3.2 (13.27)	-2.0 (7.01)
現在の疼痛強度スコア				
ベースライン値	2.4 (1.15)	2.9 (1.51)	2.8 (1.44)	2.4 (1.09)
ベースラインからの変化量 ^{a)}	-0.4 (1.06)	-0.7 (0.78)	-0.7 (1.36)	-0.4 (1.04)

mean (SD)

ベースラインは、長期投与期の投与開始前に得られた直近の値（脊髄損傷患者は二重盲検期からの継続）

- a) 欠測値は LOCF 法を用いて補完
- b) 投与期間中に最も多く投与されたミロガバリンの用量に応じ、low modal dose、middle modal dose、high modal dose に分類した

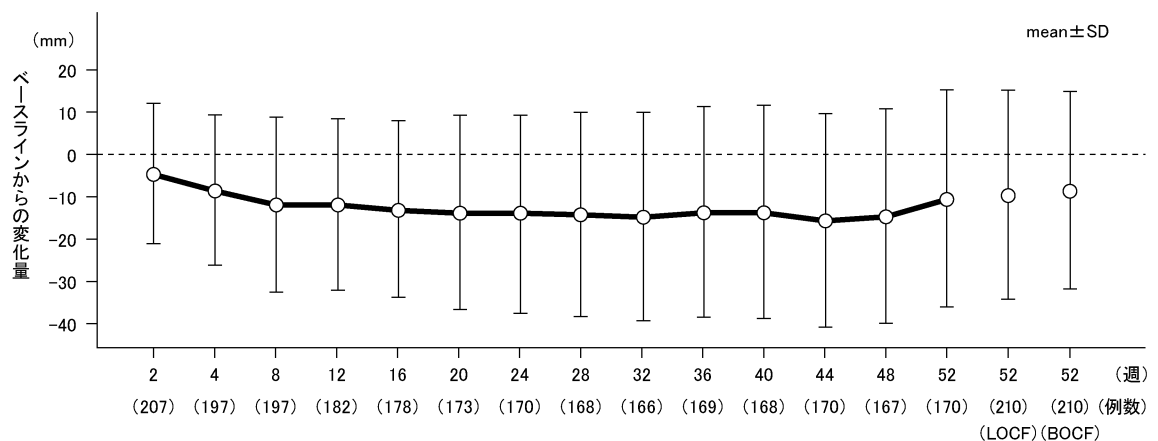
52 週時の SF-MPQ VAS スコアのベースラインからの変化量（補完後）



ベースラインは、長期投与期の投与開始前に得られた直近の値（脊髄損傷患者は二重盲検期からの継続）
欠測値は LOCF 法を用いて補完

患者全体における VAS スコアのベースラインからの変化量の推移は以下の通りであった。

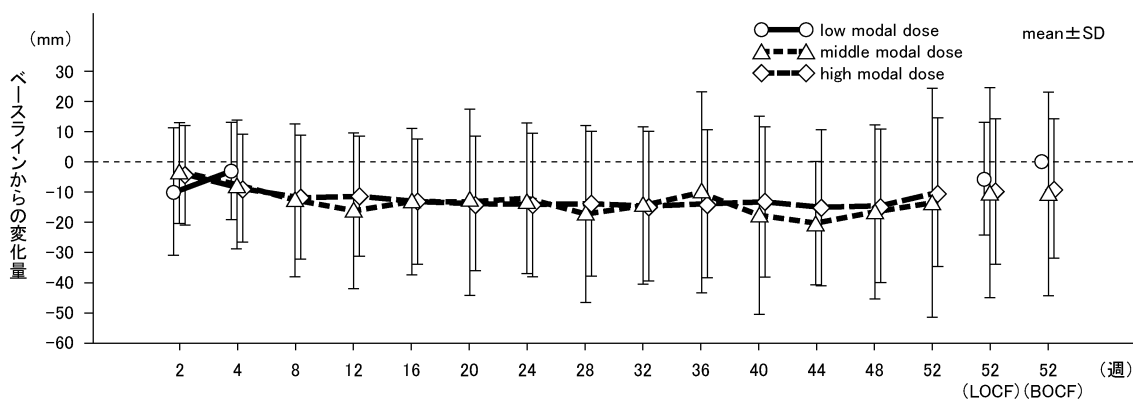
SF-MPQ VAS スコアのベースラインからの変化量の推移



ベースラインは、長期投与期の投与開始前に得られた直近の値（脊髄損傷患者は二重盲検期からの継続）
LOCF : 欠測値は LOCF 法を用いて補完、BOCF : 欠測値は BOCF 法を用いて補完

modal dose 別の VAS スコアのベースラインからの変化量の推移は以下の通りであった。

SF-MPQ VAS スコアのベースラインからの変化量の推移 (modal dose 別)



ベースラインは、長期投与期の投与開始前に得られた直近の値（脊髄損傷患者は二重盲検期からの継続）
 LOCF：欠測値は LOCF 法を用いて補完、BOCF：欠測値は BOCF 法を用いて補完

サブグループ解析：原疾患別 SF-MPQ VAS スコアの変化量

52 週時の原疾患別 VAS スコアのベースラインからの変化量（補完後）は、以下の通りであった。

サブグループ解析：52 週時の SF-MPQ VAS スコアのベースラインからの変化量（補完後）（原疾患別）

VAS (mm)	全体 (n=210)	脊髄損傷 (n=106)	脳卒中 (n=94)	パーキンソン病 (n=10)
ベースライン	61.4 (20.42)	52.3 (20.78)	71.0 (15.05)	67.5 (18.19)
ベースラインからの変化量 ^{a)}	-9.6 (24.70)	-2.3 (21.13)	-17.0 (24.99)	-17.1 (35.32)

mean (SD)

ベースラインは、長期投与期の投与開始前に得られた直近の値（脊髄損傷患者は二重盲検期からの継続）

a) 欠測値は LOCF 法を用いて補完

短縮版 McGill 疼痛質問票 (SF-MPQ)

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

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

(5)患者・病態別試験

腎機能低下を有する糖尿病性末梢神経障害性疼痛患者及び帯状疱疹後神経痛患者を対象とした第Ⅲ相試験
(日本 DPNP/PHN 腎機能障害安全性試験) (DS5565-A-J313) ²⁸⁾

1) 方法

試験デザイン	多施設共同、非盲検、非対称試験																																																																			
目的	中等度から重度の腎機能低下を有する糖尿病性末梢神経障害性疼痛患者及び帯状疱疹後神経痛患者を対象とし、ミロガバリンの安全性及び忍容性を検討する。																																																																			
対象	<p>中等度から重度の腎機能低下を有する糖尿病性末梢神経障害性疼痛患者及び帯状疱疹後神経痛患者 35 例</p> <p>【主な選択基準】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・CLcr (Cockcroft-Gault 式を用いる) が 15~59mL/min (スクリーニング時) ・短縮版 McGill 疼痛質問票 (SF-MPQ) の視覚的アナログ尺度 (VAS) が 40mm 以上 (スクリーニング時及び治験薬投与開始時) ・電子患者日記の疼痛スコアが直近 7 日間のうち 4 日以上記載があり、平均疼痛スコアが 11 段階の数値評価尺度 (NRS) で 4 以上 (治験薬投与開始時) <p>【糖尿病性末梢神経障害性疼痛患者のみ】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・末梢性対称性多発神経障害に伴う疼痛を有し、疼痛の発現が 6 ヶ月以上前であると判断できる (スクリーニング時) <p>【帯状疱疹後神経痛患者のみ】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・帯状疱疹発症後 3 ヶ月以上経過しても疼痛が残存する (スクリーニング時) 																																																																			
方法	<p>中等度腎機能障害患者群 (CLcr : 30~59mL/min)</p> <p>漸増期:最初の 1 週間は 1 回 2.5mg を 1 日 2 回(5mg/日)、次の 1 週間は 1 回 5mg を 1 日 2 回(10mg/日) 経口投与</p> <p>固定用量期: 1 回 7.5mg を 1 日 2 回 (15mg/日) 経口投与</p> <p>重度腎機能障害患者群 (CLcr : 15~29mL/min)</p> <p>漸増期:最初の 1 週間は 2.5mg を 1 日 1 回 (2.5mg/日)、次の 1 週間は 5mg を 1 日 1 回 (5mg/日) 経口投与</p> <p>固定用量期: 7.5mg を 1 日 1 回 (7.5mg/日) 経口投与</p> <div style="text-align: center;"> <table border="1" style="margin: auto;"> <tr> <td style="width: 20%;">観察期(1週間)</td> <td colspan="4">投与期間(14週間)</td> <td style="width: 20%;">後観察期(1週間)</td> </tr> <tr> <td></td> <td style="width: 20%;">漸増期(2週間)</td> <td colspan="2">固定用量期(12週間)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td style="width: 20%;"></td> <td style="width: 20%;"></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td style="text-align: center;">[-1週]</td> <td style="text-align: center;">[0週]</td> <td style="text-align: center;">[1週]</td> <td style="text-align: center;">[2週]</td> <td style="text-align: center;">[14週]</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td style="text-align: center;">day1</td> <td></td> <td style="text-align: center;">//</td> <td></td> </tr> </table> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 40%; border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p style="text-align: center;">中等度腎機能障害 (CLcr30mL/min以上59mL/min以下) 患者群 (n=30)^{注)}</p> </td> <td style="width: 60%; border: none;"> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 20%; border: none;"></td> <td style="width: 20%; border: none;"></td> <td style="width: 20%; border: none;"></td> <td style="width: 20%; border: none;"></td> <td style="width: 20%; border: none;"></td> </tr> <tr> <td style="border: none;"></td> <td style="border: none;"></td> <td style="border: none;"></td> <td style="border: none;"></td> <td style="border: none;"></td> </tr> <tr> <td style="border: none;"></td> <td style="border: none;"></td> <td style="border: none;"></td> <td style="border: none;"></td> <td style="border: none;"></td> </tr> <tr> <td style="border: none;"></td> <td style="border: none;"></td> <td style="border: none;"></td> <td style="border: none;"></td> <td style="border: none;"></td> </tr> </table> </td> </tr> <tr> <td style="border: none;"></td> <td style="border: none;"></td> <td style="border: none;"></td> <td style="border: none;"></td> <td style="border: none;"></td> </tr> <tr> <td style="border: none;"></td> <td style="border: none;"></td> <td style="border: none;"></td> <td style="border: none;"></td> <td style="border: none;"></td> </tr> <tr> <td style="border: none;"></td> <td style="border: none;"></td> <td style="border: none;"></td> <td style="border: none;"></td> <td style="border: none;"></td> </tr> </table> </div> <p>注) 1 日目は就寝前に 2.5mg 投与、8 日目は朝に 2.5mg、就寝前に 5mg 投与、15 日目は朝に 5mg、就寝前に 7.5mg 投与</p>	観察期(1週間)	投与期間(14週間)				後観察期(1週間)		漸増期(2週間)	固定用量期(12週間)											[-1週]	[0週]	[1週]	[2週]	[14週]			day1		//		<p style="text-align: center;">中等度腎機能障害 (CLcr30mL/min以上59mL/min以下) 患者群 (n=30)^{注)}</p>	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 20%; border: none;"></td> <td style="width: 20%; border: none;"></td> <td style="width: 20%; border: none;"></td> <td style="width: 20%; border: none;"></td> <td style="width: 20%; border: none;"></td> </tr> <tr> <td style="border: none;"></td> <td style="border: none;"></td> <td style="border: none;"></td> <td style="border: none;"></td> <td style="border: none;"></td> </tr> <tr> <td style="border: none;"></td> <td style="border: none;"></td> <td style="border: none;"></td> <td style="border: none;"></td> <td style="border: none;"></td> </tr> <tr> <td style="border: none;"></td> <td style="border: none;"></td> <td style="border: none;"></td> <td style="border: none;"></td> <td style="border: none;"></td> </tr> </table>																																			
観察期(1週間)	投与期間(14週間)				後観察期(1週間)																																																															
	漸増期(2週間)	固定用量期(12週間)																																																																		
	[-1週]	[0週]	[1週]	[2週]	[14週]																																																															
		day1		//																																																																
<p style="text-align: center;">中等度腎機能障害 (CLcr30mL/min以上59mL/min以下) 患者群 (n=30)^{注)}</p>	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 20%; border: none;"></td> <td style="width: 20%; border: none;"></td> <td style="width: 20%; border: none;"></td> <td style="width: 20%; border: none;"></td> <td style="width: 20%; border: none;"></td> </tr> <tr> <td style="border: none;"></td> <td style="border: none;"></td> <td style="border: none;"></td> <td style="border: none;"></td> <td style="border: none;"></td> </tr> <tr> <td style="border: none;"></td> <td style="border: none;"></td> <td style="border: none;"></td> <td style="border: none;"></td> <td style="border: none;"></td> </tr> <tr> <td style="border: none;"></td> <td style="border: none;"></td> <td style="border: none;"></td> <td style="border: none;"></td> <td style="border: none;"></td> </tr> </table>																																																																			
主な除外基準	<p>糖尿病性末梢神経障害性疼痛患者及び帯状疱疹後神経痛患者に共通</p> <ul style="list-style-type: none"> ・スクリーニング時に SF-MPQ の VAS が 90mm 以上の患者 ・治験薬投与開始時に SF-MPQ の VAS が 90mm 以上又は観察期に疼痛スコアが 1 日でも 9 以上ある患者 ・血液透析を行っている患者、スクリーニング時に血液透析が必要な患者、急性腎不全又は腎移植の治療歴がある患者 ・スクリーニング時又は治験薬投与開始時にコロンビア自殺評価スケールのいずれかの項目で、過去 12 ヶ月以内の事象について「はい」と回答した患者 <p>糖尿病性末梢神経障害性疼痛患者のみ</p> <ul style="list-style-type: none"> ・スクリーニング時に、HbA1c が 10.0%を超える患者 ・スクリーニング時又は治験薬投与開始時に、血糖コントロールが安定しておらず、試験期間中、糖尿病に対する治療方法 (インスリン製剤を除く薬物療法、運動療法、食事療法) の変更の可能性がある と判断される患者 ・糖尿病性末梢神経障害性疼痛の評価に影響すると判断される皮膚状態を有する患者 																																																																			

V. 治療に関する項目

主 な 除外基準	帯状疱疹後神経痛患者のみ ・現在の帯状疱疹後神経痛に対して、過去に神経破壊ブロック（例、フェノール又はエチルアルコールによる化学的神経破壊ブロック、高周波熱凝固法）又は神経外科療法を行った患者 ・帯状疱疹後神経痛の評価に影響すると判断される皮膚状態を有する患者
評価項目	安全性（有害事象、臨床検査、バイタルサイン、12誘導心電図、身体所見など） 有効性（第14週の平均疼痛スコアのベースラインからの変化量、平均疼痛スコアの30%及び50%レスポンス率、SF-MPQのベースラインからの変化量、平均睡眠障害スコア（ADSIS）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（PGIC））
解析計画	安全性及び有効性評価項目は、それぞれ安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団を対象に解析した。有効性の解析として、週ごとの平均疼痛スコア及びベースラインからの変化量を、腎機能障害群別に集計した。欠測値は、中止理由ごとに異なるシフトパラメータを付与する pattern mixture model を適用した多重代入法に基づき補完した。補完後の完全データセットに対して、投与群、週、投与群と週の交互作用を固定効果、週を反復効果、ベースライン平均疼痛スコアを共変量とした線形混合効果モデル（MMRM）を適用した。

注）本剤の承認用量はミロガバリンとして初期用量1回5mg1日2回、有効用量1回10mg又は1回15mg1日2回である。

2) 患者背景

項目（単位）		中等度腎機能障害患者群 (n=30)	重度腎機能障害患者群 (n=5)
年齢（歳）	mean (SD)	73.8 (7.69)	71.0 (4.06)
年齢	18歳以上 65歳未満	3 (10.0)	0
	65歳以上 75歳未満	12 (40.0)	4 (80.0)
	75歳以上	15 (50.0)	1 (20.0)
性別	男性	24 (80.0)	4 (80.0)
	女性	6 (20.0)	1 (20.0)
体重 (kg)	mean (SD)	59.40 (9.773)	62.56 (10.079)
BMI (kg/m ²)	mean (SD)	22.91 (2.952)	23.65 (4.308)
ベースラインの CL _{cr} (mL/min)	mean (SD)	51.8 (9.55)	22.0 (6.16)
ベースラインの平均疼痛 スコア	mean (SD)	5.65 (1.049)	5.97 (1.275)
スクリーニング時の SF-MPQ VAS (mm)	mean (SD)	58.5 (9.39)	56.6 (10.06)
治験薬投与開始時の SF-MPQ VAS (mm)	mean (SD)	59.1 (9.06)	62.8 (13.37)
原疾患	糖尿病性末梢神経 障害性疼痛	24 (80.0)	5 (100.0)
	帯状疱疹後神経痛	6 (20.0)	0
糖尿病性末梢神経障害性疼痛 罹病期間 (月) ^{a)}	中央値 (最小値, 最大値)	49.5 (9, 139)	60.0 (12, 156)
帯状疱疹後神経痛罹病期間 (月) ^{b)}	中央値 (最小値, 最大値)	14.5 (10, 87)	—
事前に選択した服薬時の 食事の摂取状態 ^{c)}	空腹時	15 (50.0)	—
	食後	15 (50.0)	—

mean (SD)、中央値（最小値, 最大値）、又は例数（%）

—：該当せず

a) 糖尿病性末梢神経障害性疼痛を有する患者のデータのみを要約した。

b) 帯状疱疹後神経痛を有する患者のデータのみを要約した。

c) 重度腎機能障害患者群は1日1回就寝前投与のみとしたため、食事の摂取状態は事前選択しなかった。

CL_{cr}はCockcroft-Gaultの式により算出した。

ベースラインの平均疼痛スコアは、治験薬投与開始当日を含む前7日間の疼痛スコアの平均値とした。

3) 結果

① 安全性

副作用の発現率は、中等度腎機能障害患者群 30.0% (9/30 例)、重度腎機能障害患者群 5 例中 0 例であった。中等度腎機能障害患者群で 2 例以上に発現した副作用は、傾眠 13.3% (4/30 例)、浮動性めまい 6.7% (2/30 例) であった。

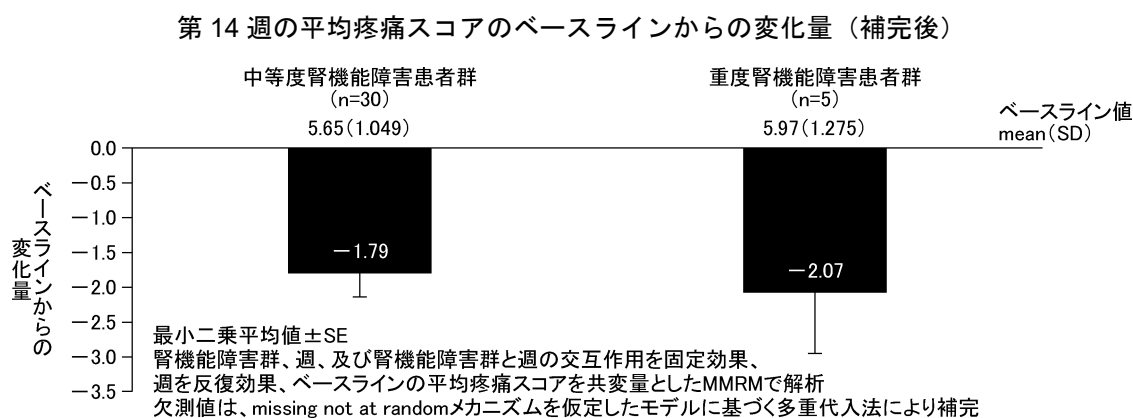
死亡及び重篤な副作用は認められなかった。

投与中止に至った副作用は、中等度腎機能障害患者群で 1 例 (傾眠) に認められ、重度腎機能障害患者群では認められなかった。

② 有効性

平均疼痛スコアの変化量

第 14 週の平均疼痛スコアのベースラインからの変化量 (補完後) の最小二乗平均値 (95%信頼区間) は、中等度腎機能障害患者群 -1.79 ($-2.45, -1.14$)、重度腎機能障害患者群 -2.07 ($-3.77, -0.36$) であった。



	中等度腎機能障害患者群 (n=26)	重度腎機能障害患者群 (n=4)
第 14 週の平均疼痛スコア mean±SD	3.81±1.834	3.83±3.082

平均疼痛スコア

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

(6)治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

① 特定使用成績調査（腎機能低下患者での安全性の検討）（実施中）

中等度以上の腎機能低下患者において、本剤投与によるめまい、傾眠の発現リスクが腎機能正常又は軽度低下患者と比較して一定以上に上昇しないことの確認を目的とする。

② 特定使用成績調査（末梢性神経障害性疼痛患者における有効性の検討）（実施中）

糖尿病性末梢神経障害性疼痛及び帯状疱疹後神経痛以外の末梢性神経障害性疼痛に対する本剤の有効性を確認することを目的とする。

③ 特定使用成績調査（長期投与時における安全性の検討）（実施中）

末梢性神経障害性疼痛に対する本剤の長期投与による糖尿病の悪化、糖尿病の発症、視覚障害の発現状況を把握することを目的とする。また、突然死に関連し、心血管系に影響を及ぼすリスク因子、糖尿病患者の低血糖の発現状況についても情報収集する。

④ 製造販売後データベース調査（心不全、肺水腫）（実施予定）

本剤処方患者の「心不全、肺水腫」の発現頻度を対照と比較することで、本剤と「心不全、肺水腫」の因果関係を評価することを目的とする。

⑤ 特定使用成績調査（中枢性神経障害性疼痛）（実施予定）

本剤が投与された中枢性神経障害性疼痛患者での安全性を使用実態下で調査し、神経障害性疼痛の原因疾患別の安全性を検討することを目的とする。また、副次的に有効性について検討することを目的とする。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7)その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

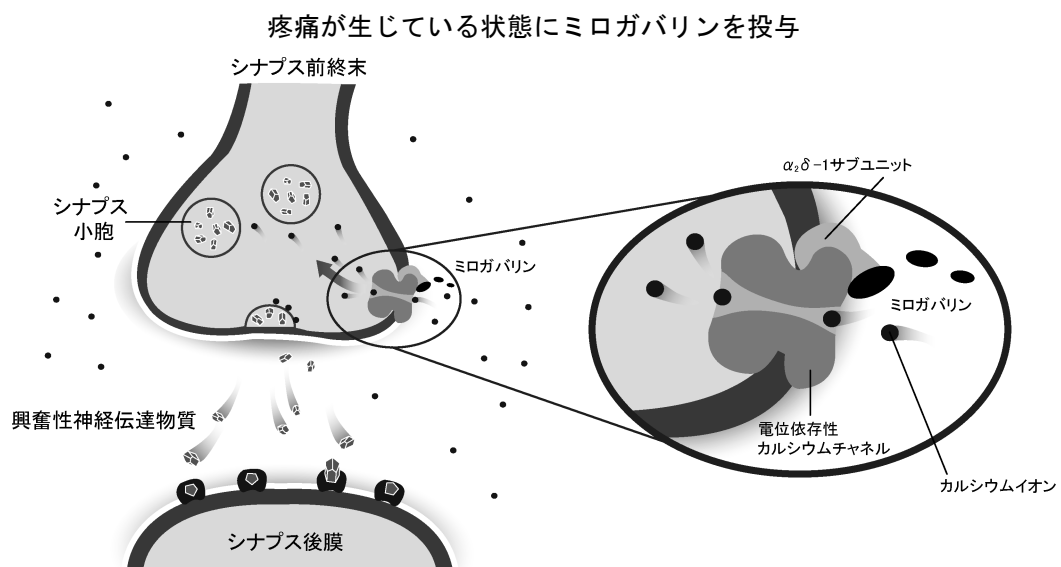
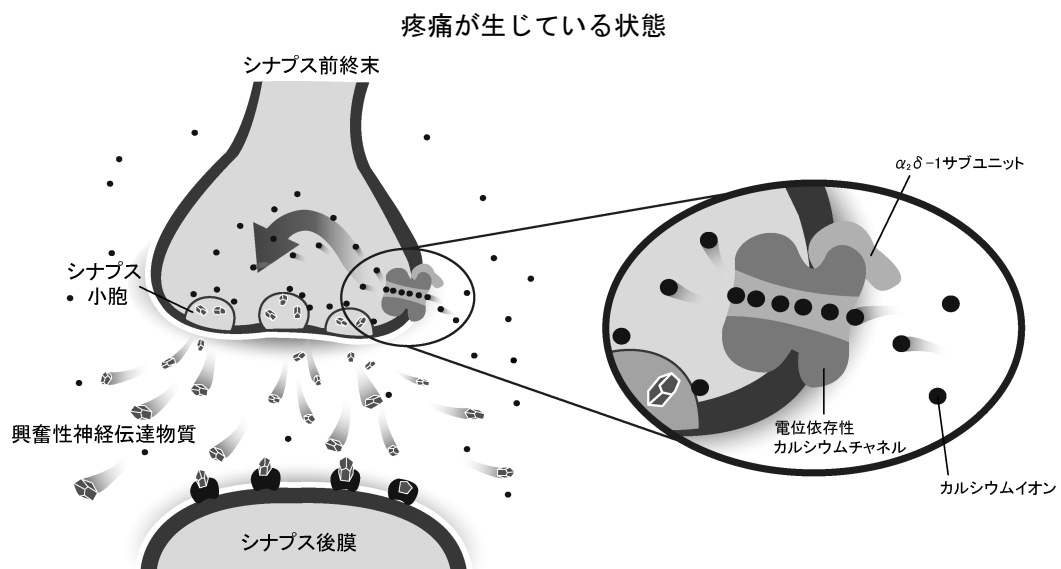
プレガバリン、ガバペンチン

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1)作用部位・作用機序

ミロガバリンは電位依存性カルシウムチャネルの $\alpha_2\delta$ サブユニットに特異的に結合するリガンドであり、特に、神経障害性疼痛において重要な役割を担う $\alpha_2\delta-1$ サブユニットに対して結合する。 $\alpha_2\delta$ リガンドは、カルシウムイオンの流入を抑制することで興奮性神経伝達物質の過剰放出を抑制し、鎮痛作用を発現すると考えられている^{29,30)}。さらに、ミロガバリンの鎮痛作用には下行性疼痛抑制系のノルアドレナリン経路に対する活性化作用も関与していることが示唆されている³¹⁾。



監修：北里大学薬学部 薬理学教室 教授 田辺 光男 先生

(2)薬効を裏付ける試験成績

1) ミロガバリン及びプレガバリンの各 $\alpha_2\delta$ サブタイプに対する結合解離パラメータ (*in vitro*)²⁹⁾

ヒト $\alpha_2\delta$ -1 及び $\alpha_2\delta$ -2 サブユニットに対するミロガバリンの解離定数は、それぞれ 13.5 及び 22.7nmol/L と推定された。

ヒト $\alpha_2\delta$ -1 及び $\alpha_2\delta$ -2 からのミロガバリンの解離半減期は、それぞれ 11.1 及び 2.4 時間と推定された。

ミロガバリン及びプレガバリンの各 $\alpha_2\delta$ サブタイプに対する結合解離パラメータ

サブユニット	薬剤	K _d (nmol/L)	K _{off} (hr ⁻¹)	解離半減期 (hr)
ヒト $\alpha_2\delta$ -1	ミロガバリン	13.5	0.0627	11.1
	プレガバリン	62.5	0.5051	1.4
ヒト $\alpha_2\delta$ -2	ミロガバリン	22.7	0.2837	2.4
	プレガバリン	125.0	0.5103	1.4
ラット $\alpha_2\delta$ -1	ミロガバリン	27.0	0.0798	8.7
	プレガバリン	142.9	0.4929	1.4
ラット $\alpha_2\delta$ -2	ミロガバリン	47.6	0.3027	2.3
	プレガバリン	166.7	0.5266	1.3

K_d: 解離定数、K_{off}: 解離速度定数

方法:

ヒト及びラットの $\alpha_2\delta$ -1 又は $\alpha_2\delta$ -2 を導入した 293A 細胞から調製した細胞膜画分を用いて、 $\alpha_2\delta$ サブユニットに対する結合解析 (Scatchard plot による解析) を実施した。

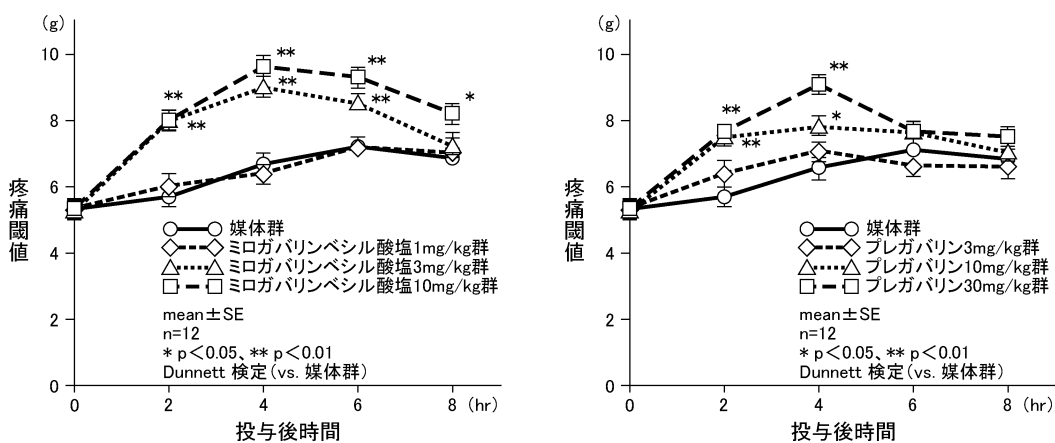
2) 坐骨神経部分結紮モデルにおける鎮痛作用 (ラット)²⁹⁾

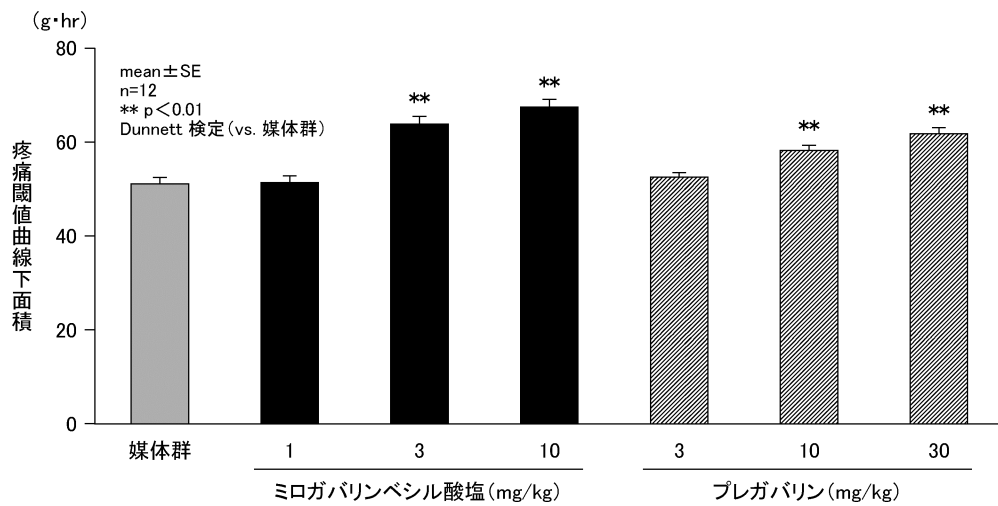
坐骨神経部分結紮モデルラットにミロガバリンベシル酸塩*を単回経口投与したとき、3 及び 10mg/kg 群で疼痛閾値がそれぞれ投与 2~6 時間後及び投与 2~8 時間後に有意に上昇した (p<0.05 又は p<0.01、Dunnett 検定)。

また、投与後 8 時間までの疼痛閾値曲線下面積 (area under the pain threshold curve up to 8hours : AUPTC_{0-8hr}) は、3 及び 10mg/kg 群で有意な上昇が認められた (p<0.01、Dunnett 検定)。

*本項のミロガバリンベシル酸塩の投与量はフリー体のミロガバリン相当量として示す。

坐骨神経部分結紮モデルラットでのミロガバリンベシル酸塩及びプレガバリンの鎮痛作用 (疼痛閾値)



坐骨神経部分結紮モデルラットでのミロガバリンベシル酸塩及びプレガバリンの鎮痛作用 (AUPTC_{0-8hr})

方法：

ミロガバリンベシル酸塩 (1、3、又は 10mg/kg)、プレガバリン (3、10、又は 30mg/kg)、もしくは媒体 (蒸留水) を、坐骨神経部分結紮モデルラット* (n=12/群) に単回経口投与した。経口投与 2、4、6、及び 8 時間後に、左後肢足蹠表面の疼痛閾値を、Dynamic Plantar Aesthesiometer を用いて測定した。

*雄 CrI:CD (SD) ラットの坐骨神経の一部 (1/2~1/3) を 8-0 絹糸で結紮してアロディニアを誘発した。

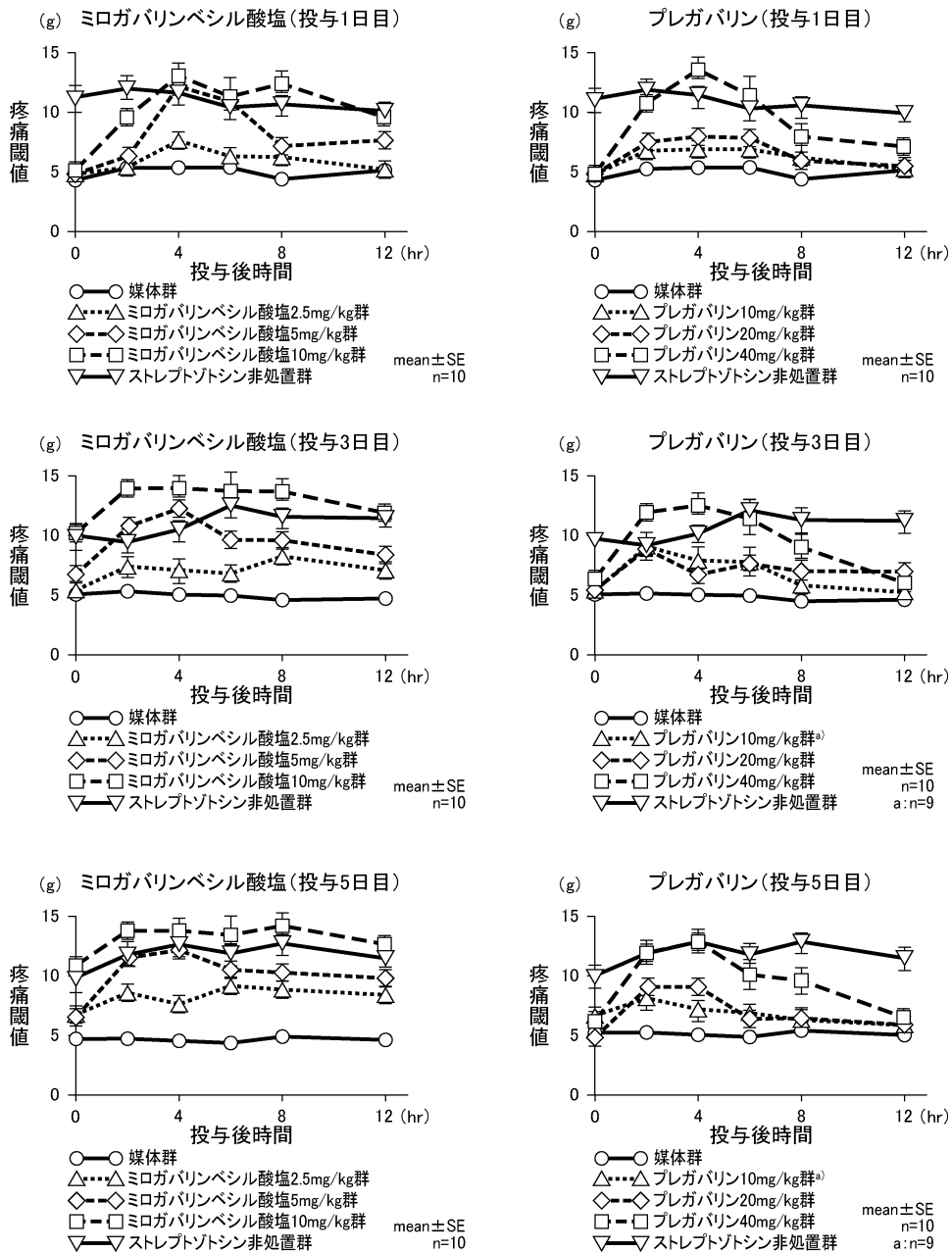
3) ストレプトゾトシン誘発糖尿病モデルにおける鎮痛作用 (ラット) ²⁹⁾

ストレプトゾトシン糖尿病モデルラットにミロガバリンベシル酸塩*を 1 日 2 回 5 日間経口投与 (投与 5 日目は 1 回のみ投与) したときの疼痛閾値は以下の通りであった。ミロガバリンベシル酸塩 10mg/kg 群の疼痛閾値は、投与 12 時間後まで正常レベルを維持した。

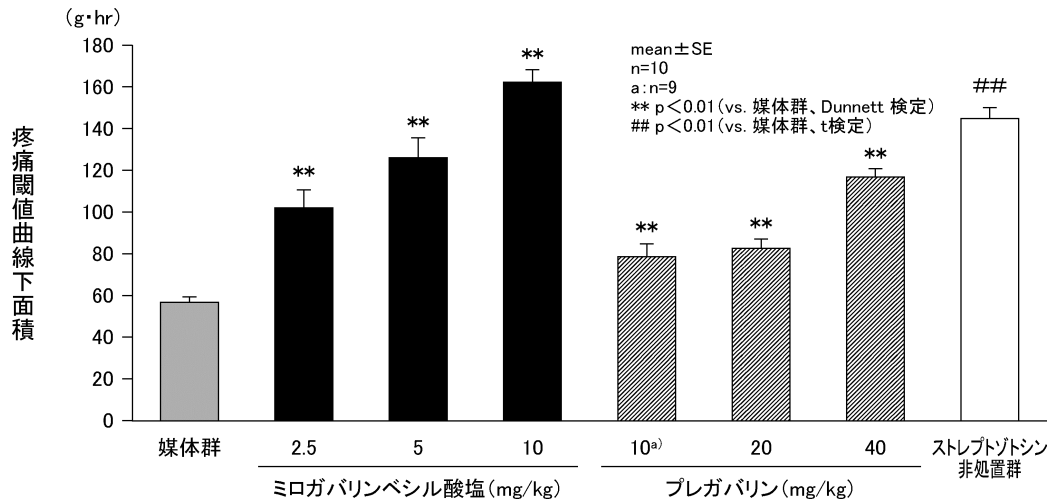
また、投与 5 日目における投与後 12 時間までの疼痛閾値曲線下面積 (AUPTC_{0-12hr}) は、すべてのミロガバリンベシル酸塩群で有意な上昇が認められた (p<0.01、Dunnett 検定)。

* 本項のミロガバリンベシル酸塩の投与量はフリー体のミロガバリン相当量として示す。

ストレプトゾトシン誘発糖尿病モデルラットでのミロガバリンベシル酸塩及びプレガバリンの鎮痛作用 (疼痛閾値)



ストレプトゾトシン誘発糖尿病モデルラットでのミロガバリンベシル酸塩及びプレガバリンの鎮痛作用
(投与5日目、AUPTC_{0-12hr})



方法：

雄 BN/SsN Slc ラットにストレプトゾトシン (60mg/kg) を腹腔内投与し、糖尿病を誘発させた。ストレプトゾトシン投与 16 週後、ミロガバリンベシル酸塩 (2.5、5、又は 10mg/kg)、もしくはプレガバリン (10、20、又は 40mg/kg) を 1 日 2 回 5 日間経口投与した (n=9 又は 10/群、投与 5 日目は 1 回のみ投与)。媒体群及びストレプトゾトシン非処置群には蒸留水を経口投与した (n=10/群)。投与 1 日目、3 日目、及び 5 日目の投与前、投与 2、4、6、8、及び 12 時間後に、von Frey フィラメントを用いて疼痛閾値を測定した。

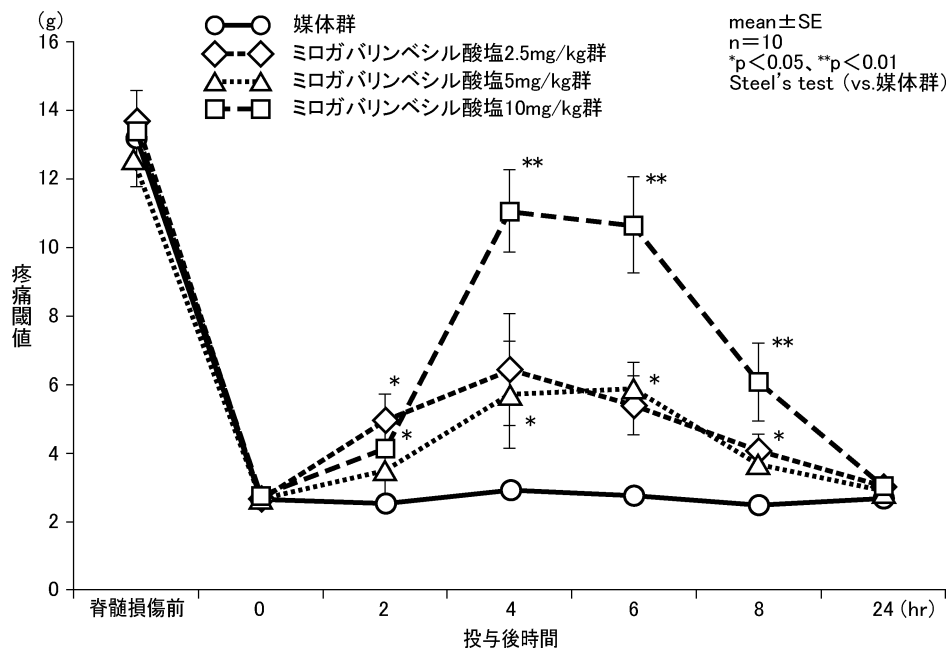
4) 脊髄損傷モデルにおける鎮痛作用（ラット）³²⁾

脊髄損傷モデルラットにミロガバリンベシル酸塩*を単回経口投与したとき、いずれの投与量群においても媒体群に比べて疼痛閾値が有意に上昇した。2.5及び10mg/kg群では投与8時間後でも疼痛閾値が有意な高値を示した（ $p < 0.05$ 又は $p < 0.01$ 、Steel's 検定）。

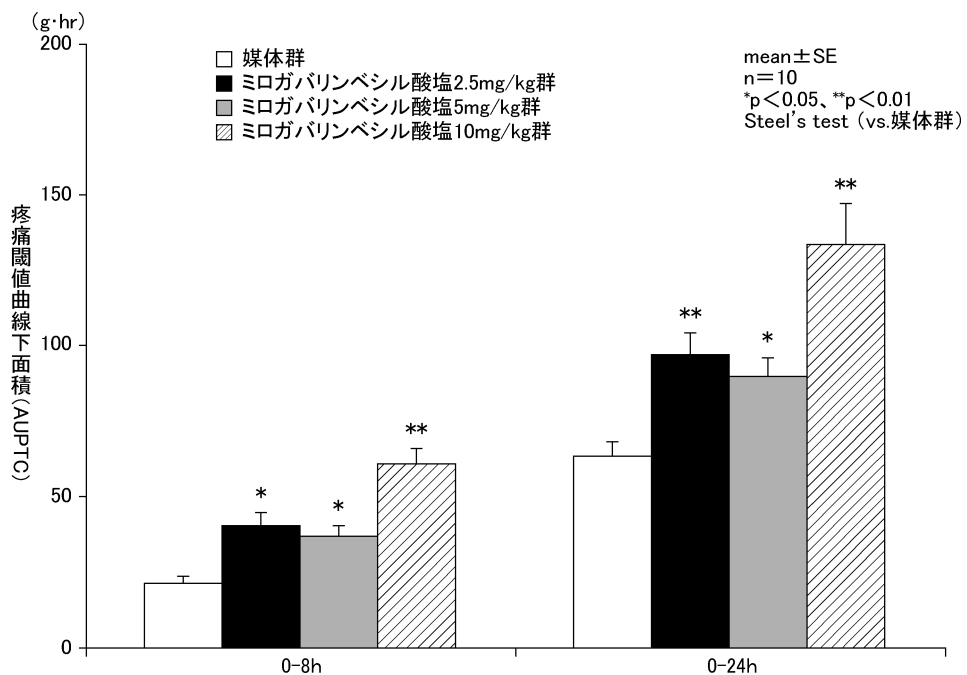
また、ミロガバリンベシル酸塩のいずれの投与量群においても媒体群に比べて投与後8時間及び24時間までの疼痛閾値曲線下面積（AUPTC_{0-8hr}、AUPTC_{0-24hr}）は有意に高値を示した（ $p < 0.05$ 又は $p < 0.01$ 、Steel's 検定）。

*本項のミロガバリンベシル酸塩の投与量はフリー体のミロガバリン相当量として示す。

脊髄損傷モデルラットでのミロガバリンベシル酸塩の鎮痛作用（疼痛閾値）



脊髄損傷モデルラットでのミロガバリンベシル酸塩の鎮痛作用（AUPTC_{0-8hr}、AUPTC_{0-24hr}）



方法：

脊髄損傷の28日後にミロガバリンベシル酸塩（ミロガバリンとして2.5、5、又は10mg/kg）もしくは媒体（蒸留水）を、脊髄損傷モデルラット*（n=10/群）に単回経口投与した。投与前、投与2、4、6、8及び24時間後に von Frey フィラメントによる疼痛閾値として、50%後肢疼痛閾値を算出した。

*雄 Crl : CD (SD) ラットの脊髄を T6/7 の位置で急性圧迫して、アロディニアを誘発した。

(3)作用発現時間・持続時間

<参考>

「V.5.(4) 1)①糖尿病性末梢神経障害性疼痛患者を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験（日亜 DPNP P3 試験（二重盲検期））」、「V.5.(4) 1)②帯状疱疹後神経痛患者を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験（日亜 PHN P3 試験（二重盲検期））」及び「V.5.(4) 1)③中枢性神経障害性疼痛患者を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験（日亜 CNeP P3 試験（二重盲検期））」の平均疼痛スコアの推移を参照。

<参考（動物データ）>

「VI.2.(2) 2) 座骨神経部分結紮モデルにおける鎮痛作用（ラット）」、「VI.2.(2) 3) ストレプトゾトシン誘発糖尿病モデルにおける鎮痛作用（ラット）」及び「VI.2.(2) 4) 脊髄損傷モデルにおける鎮痛作用（ラット）」を参照。

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1)治療上有効な血中濃度

該当資料なし（「VII.1.(2) 1) 健康成人」参照）

(2)臨床試験で確認された血中濃度

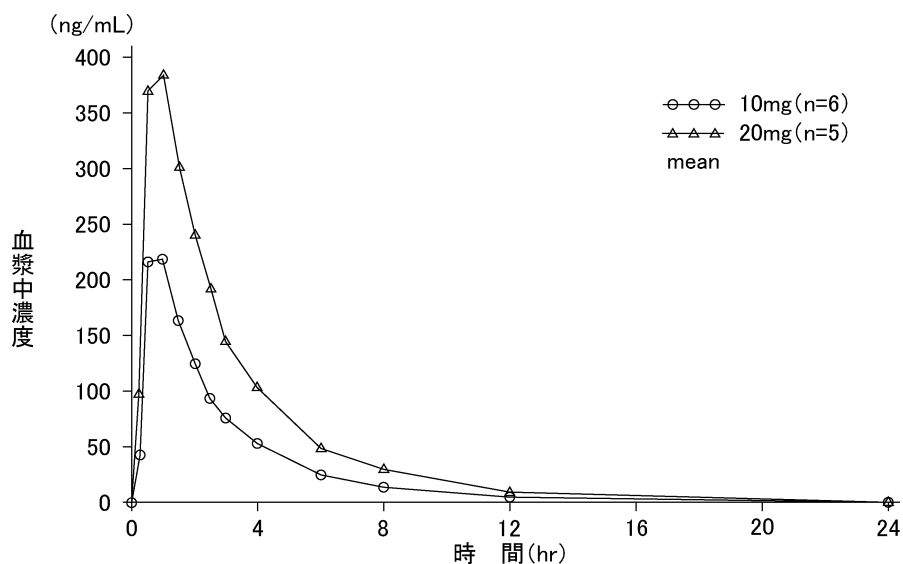
1) 健康成人

① 単回投与

<日本人データ>¹⁵⁾

日本人健康成人にミロガバリンとして10及び20mgを単回経口投与したとき、投与後約1時間で C_{max} に達し、 $t_{1/2}$ は2.27及び2.35時間であった。 C_{max} 及び AUC_{inf} は投与量に比例して増加した。

単回経口投与時の血漿中ミロガバリン濃度推移



単回経口投与時の薬物動態パラメータ

投与量	n	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr) ^{a)}	AUC_{inf} (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
10mg	6	239±51.5	0.79 (0.50~1.00)	640.6±119.8	2.27±0.27
20mg	5	439±72.7	0.55 (0.50~1.00)	1,215±182.0	2.35±0.28

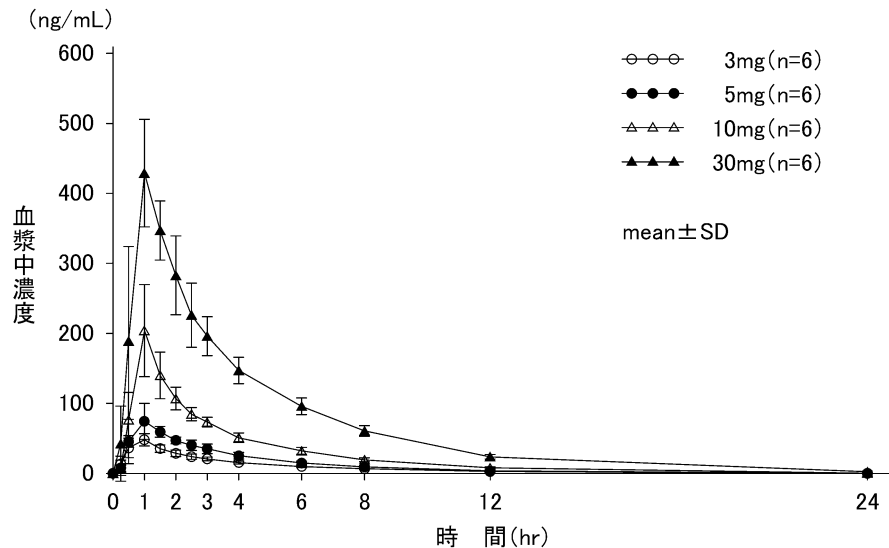
mean±SD

a) 中央値（最小値～最大値）

<外国人データ>

健康成人にミロガバリンとして3、5、10、及び30mg（各投与量6例）を単回経口投与したとき、投与後1時間で C_{max} に達し、 $t_{1/2}$ は2.96~3.37時間であった。 C_{max} 及び AUC_{inf} は投与量に比例して増加した。

単回経口投与時の血漿中ミロガバリン濃度推移



単回経口投与時の薬物動態パラメータ

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

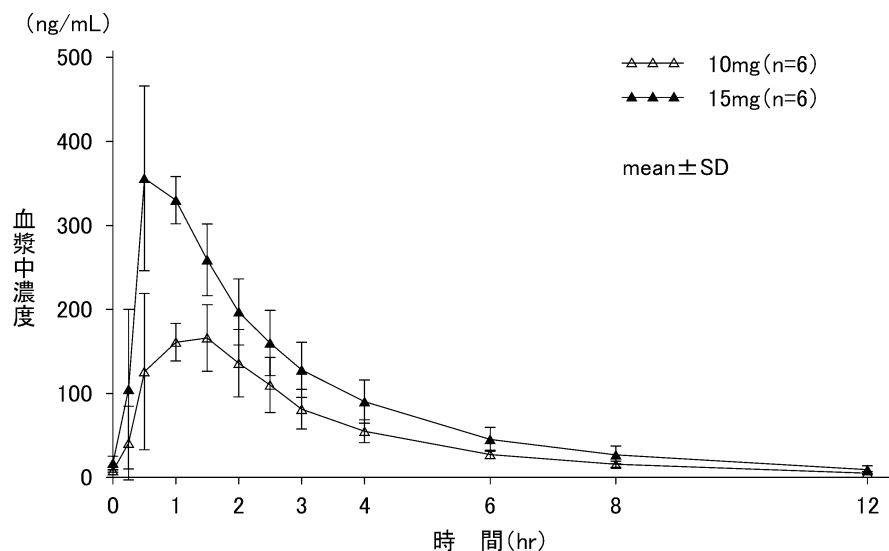
mean±SD

a) 中央値 (最小値~最大値)

② 反復投与^{15,33)}

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

反復経口投与時の血漿中ミロガバリン濃度推移 (投与7日目)



反復経口投与時の薬物動態パラメータ（投与7日目）

投与量	n	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr) ^{a)}	AUC _{tau} (ng·hr/mL)	t _{1/2} (hr)
1回 10mg (1日 2回)	6	210±39.4	1.50 (0.50~2.00)	601.0±63.68	2.43±0.54
1回 15mg (1日 2回)	6	381±88.0	0.53 (0.50~1.53)	1,057±142.2	2.83±0.70

mean±SD

a) 中央値（最小値～最大値）

注) 本剤の承認用量はミロガバリンとして初期用量 1回 5mg 1日 2回、有効用量 1回 10mg 又は 1回 15mg 1日 2回である。

(3)中毒域

該当資料なし

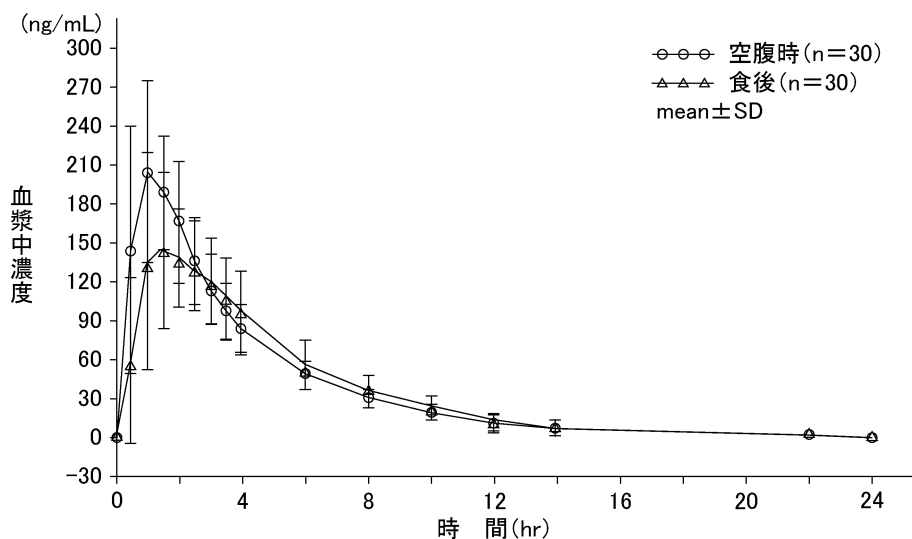
(4)食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

<外国人データ>

健康成人 30 例にミロガバリンとして 15mg を単回経口投与したときの C_{max} は空腹時及び食後でそれぞれ 230 及び 188ng/mL、T_{max} は 1.00 及び 1.50 時間、AUC_{last} はそれぞれ 884 及び 833ng·hr/mL であった。食後投与で C_{max} は約 18%低下し、T_{max} は 0.5 時間延長したが、AUC_{inf} の低下は約 6%であった。

空腹時投与及び食後投与時の血漿中ミロガバリン濃度推移（外国人データ）



空腹時投与及び食後投与時の薬物動態パラメータ

	n	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr) ^{a)}	AUC _{last} (ng·hr/mL)	AUC _{inf} (ng·hr/mL)	t _{1/2} (hr)
空腹時投与	30	230±53.1	1.00 (0.50~2.50)	884±157	894±158	3.29±0.77
食後投与	30	188±40.1	1.50 (1.00~3.50)	833±155	843±157	3.41±0.82

mean±SD

a) 中央値（最小値～最大値）

注) 本剤の承認用量はミロガバリンとして初期用量 1回 5mg を 1日 2回、有効用量 1回 10mg 又は 1回 15mg 1日 2回である。

2) 併用薬の影響

<外国人データ>

① プロベネシド¹⁹⁾

健康成人に、プロベネシド 500mg を投与 1~4 日目に 1 日 4 回反復投与し、投与 2 日目の朝にミロガバリン 15mg を単回経口投与したとき、ミロガバリンの C_{max} 及び AUC_{last} は、それぞれ 29% 及び 76% 上昇した。（「VIII.7.(2)併用注意とその理由」参照）

単独投与時とプロベネシド併用投与時のミロガバリンの薬物動態パラメータの比較（外国人データ）

パラメータ	ミロガバリン単独 (n=30)	ミロガバリン + プロベネシド (n=30)	幾何最小二乗平均値の比 (90%信頼区間) a)
C_{max} (ng/mL)	227±55.0	290±58.9	1.2865 (1.2192~1.3574)
AUC_{last} (ng·hr/mL)	840±178	1,480±306	1.7606 (1.7188~1.8033)

mean±SD

a) 単独投与時に対する併用投与時の幾何最小二乗平均値の比（90%信頼区間）

② シメチジン¹⁹⁾

健康成人に、シメチジン 400mg を投与 1~4 日目に 1 日 4 回反復投与し投与 2 日目の朝にミロガバリン 15mg を単回経口投与したとき、ミロガバリンの C_{max} 及び AUC_{last} は、それぞれ 17% 及び 44% 上昇した。（「VIII.7.(2)併用注意とその理由」参照）

単独投与時とシメチジン併用投与時のミロガバリンの薬物動態パラメータの比較（外国人データ）

パラメータ	ミロガバリン単独 (n=30)	ミロガバリン + シメチジン (n=30)	幾何最小二乗平均値の比 (90%信頼区間) a)
C_{max} (ng/mL)	227±55.0	265±60.3	1.1712 (1.1100~1.2358)
AUC_{last} (ng·hr/mL)	840±178	1,200±239	1.4370 (1.4030~1.4719)

mean±SD

a) 単独投与時に対する併用投与時の幾何最小二乗平均値の比（90%信頼区間）

③ エタノール/ロラゼパム^{20,21)}

健康成人に、ミロガバリンとエタノール又はロラゼパムを併用投与したとき、ミロガバリン及びこれらの薬剤の薬物動態に併用による明らかな影響は認められなかった。ミロガバリンとこれらの薬剤の併用投与時において、単独投与したときと比べて、注意力及び平衡機能の低下作用を認めた。（「VIII.7.(2)併用注意とその理由」参照）

④ ترامadol

健康成人に、ミロガバリンと ترامadol を併用投与したとき、ミロガバリン及び ترامadol の薬物動態に併用による明らかな影響は認められなかった。

注) 本剤の承認用量はミロガバリンとして初期用量 1 回 5mg 1 日 2 回、有効用量 1 回 10mg 又は 1 回 15mg 1 日 2 回である。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

臨床試験における薬物動態パラメータ算出：ノンコンパートメントモデル

(2) 吸収速度定数

3.31hr⁻¹（母集団薬物動態解析による推定値。空腹時）

(3) 消失速度定数

日本人健康成人にミロガバリンとして 10 及び 20mg を単回経口投与したときの消失速度定数（算術平均値）は、10mg で 0.3089hr⁻¹、20mg で 0.2979hr⁻¹であった。

(4)クリアランス

日本人健康成人にミロガバリンとして 10 及び 20mg を単回経口投与したときの見かけの全身クリアランスは、10mg で 16.06L/hr、20mg で 16.72L/hr であった。

<外国人データ>

健康成人 6 例に、ミロガバリンとして 3、5、10、及び 30mg を単回経口投与したときの見かけの全身クリアランスは 16.50~18.24L/hr であった。このときの未変化体の尿中排泄率は 63.2~71.5%、腎クリアランスは 10.4~12.4L/hr であった。

(5)分布容積

日本人健康成人にミロガバリンとして 10 及び 20mg を単回経口投与したときの見かけの終末相分布容積は、10mg で 52.66L、20mg で 56.18L であった。

<外国人データ>

健康成人 6 例に、ミロガバリンとして 3、5、10、及び 30mg を単回経口投与したときの見かけの終末相分布容積は 78.01~87.97L であった。

(6)その他

該当資料なし

注) 本剤の承認用量はミロガバリンとして初期用量 1 回 5mg 1 日 2 回、有効用量 1 回 10mg 又は 1 回 15mg 1 日 2 回である。

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1)解析方法

吸収ラグタイム（absorption lag time: Tlag）、1 次吸収、及び 1 次消失過程を伴う 2-コンパートメントモデル

(2)パラメータ変動要因

母集団薬物動態解析の結果、見かけの全身クリアランス（CL/F）の共変量としてクレアチニンクリアランス（CLcr）が選択された。CLcr はミロガバリンの薬物動態に最も影響を及ぼす共変量であり、CLcr の低下に伴い CL/F は低下した。分布容積の共変量として体重、性別、及び病態、吸収速度定数の共変量として食事がそれぞれ選択された（「VII.1.(4) 1)食事の影響」参照）。

4. 吸 収

<外国人データ>

健康成人男性 6 例に ¹⁴C 標識ミロガバリン 30mg（150μCi）を単回経口投与した結果、ミロガバリン及び放射能は速やかに吸収され、1 時間後に C_{max} に到達し、投与した総放射能の 95%超が尿中に回収された。

バイオアベイラビリティ

<動物データ（ラット、サル）>

ラット及びカンクイザルにミロガバリンを単回経口投与したときの生物学的利用率は、ラットで 97.6%、カンクイザルで 85.2%であった。

5. 分 布

(1)血液－脳関門通過性

「VII.5.(5)その他の組織への移行性 <動物データ (ラット)>」参照

(2)血液－胎盤関門通過性

<動物データ (ラット)>

妊娠 18 日目のラットに ^{14}C 標識ミロガバリン (3mg/kg) を単回経口投与し、投与 0.5、2、24、及び 48 時間後における定量的全身オートラジオグラフィにより組織への放射能分布を検討した。投与 0.5 及び 2 時間後の母動物の生殖器 (子宮、胎盤、卵巣など) 中放射能濃度は、母動物の血中放射能濃度と比較して同程度、もしくはそれよりもわずかに低かった。羊膜、胎児の肝、肺、腎、及び脳でも、母動物の上記組織より低濃度ながらも放射能が検出された後、低下した。投与 24 時間後には、これら組織に放射能を視覚的に認めなかった。ミロガバリンは胎盤を通過し、胎児へ分布することが示された。

(3)乳汁への移行性

<動物データ (ラット)>

授乳ラットに ^{14}C 標識ミロガバリン (3mg/kg) を単回経口投与したとき、乳汁中の T_{\max} は、2 時間であり、血漿中の T_{\max} よりわずかに遅かった。乳汁中の C_{\max} は血漿中の C_{\max} の約半分であった。乳汁中の $t_{1/2}$ 及び AUC_{inf} は、血漿中と同程度であった。

(4)髄液への移行性

該当資料なし

(5)その他の組織への移行性

ヒト血液に ^{14}C 標識ミロガバリン (最終濃度 : 0.1、1、10 $\mu\text{g}/\text{mL}$) を添加し血球移行率を測定した *in vitro* 実験で、ミロガバリンは赤血球に移行し、血漿中濃度に対する全血中濃度の比は 0.85~0.87 であった。

<動物データ (ラット)>

白色ラットに ^{14}C 標識ミロガバリン (3mg/kg) を単回経口投与した定量的全身オートラジオグラフィにより組織への放射能分布を検討した。

投与 30 分後には、ほとんどすべての組織に放射能が観察され、血液より明らかに高い放射能分布を認めた組織は、肝臓、腎臓、膀胱尿、小腸内容物、及び胃内容物であった。投与 96 時間後に放射能が検出可能であったのは包皮腺及び大腸内容物のみであった。放射能は大部分の組織から速やかに消失した。

VII. 薬物動態に関する項目

¹⁴C 標識ミロガバリン単回経口投与時の組織中放射能濃度推移（ラット）

組織	放射能濃度 (ng eq. ミロガバリン/g tissue)						
	30min	1hr	4hr	8hr	24hr	48hr	96hr
血液	3280	1990	165	NS	NS	NS	NS
大脳	106	131	55.1	NS	NS	NS	NS
小脳	161	155	62.3	NS	NS	NS	NS
脳下垂体	2570	1710	199	NS	NS	NS	NS
眼球	469	358	90.1	NS	NS	NS	NS
ハーダー腺	1600	1130	129	NS	NS	NS	NS
甲状腺	2130	1510	264	NS	NS	NS	NS
下顎腺	2620	1570	158	NS	NS	NS	NS
胸腺	2530	1590	161	NS	NS	NS	NS
心臓	2640	1510	182	NS	NS	NS	NS
肺	3330	1750	201	NS	NS	NS	NS
肝臓	9130	3510	340	NS	NS	NS	NS
腎臓	8210	4310	604	NS	NS	NS	NS
副腎	3800	2040	292	NS	NS	NS	NS
脾臓	2430	1290	157	NS	NS	NS	NS
膵臓	2830	1730	189	NS	NS	NS	NS
脂肪	340	231	検出下限以下	NS	NS	NS	NS
褐色脂肪	1590	1170	108	NS	NS	NS	NS
骨	290	289	検出下限以下	NS	NS	NS	NS
骨格筋	2230	1710	204	NS	NS	NS	NS
皮膚	1460	1070	155	69.8	NS	NS	NS
骨髄	2290	1210	122	NS	NS	NS	NS
辜丸	547	466	222	106	NS	NS	NS
精巣上体	2080	1610	357	NS	NS	NS	NS
前立腺	1660	1580	161	NS	NS	NS	NS
膀胱	2500	2960	362	NS	NS	399	NS
膀胱尿	検出上限以上	検出上限以上	18600	7120	598	66.5	NS
胃	3090	1910	194	NS	NS	NS	NS
小腸	4210	2610	3030	572	NS	NS	NS
大腸	2230	1770	211	NS	NS	NS	NS
胃内容物	26400	41700	871	NS	NS	NS	NS
小腸内容物	検出上限以上	検出上限以上	38100	9780	NS	NS	NS
大腸内容物	検出下限以下	99.4	7150	9610	439	106	131
鼻腔内	4070	4390	3730	6420	605	NS	NS
包皮腺	2210	3020	5380	3670	2200	761	609

NS : 測定せず、検出下限 : 22.3 ng eq. of ミロガバリン/g tissue、検出上限 : 43800 ng eq. of ミロガバリン/g tissue

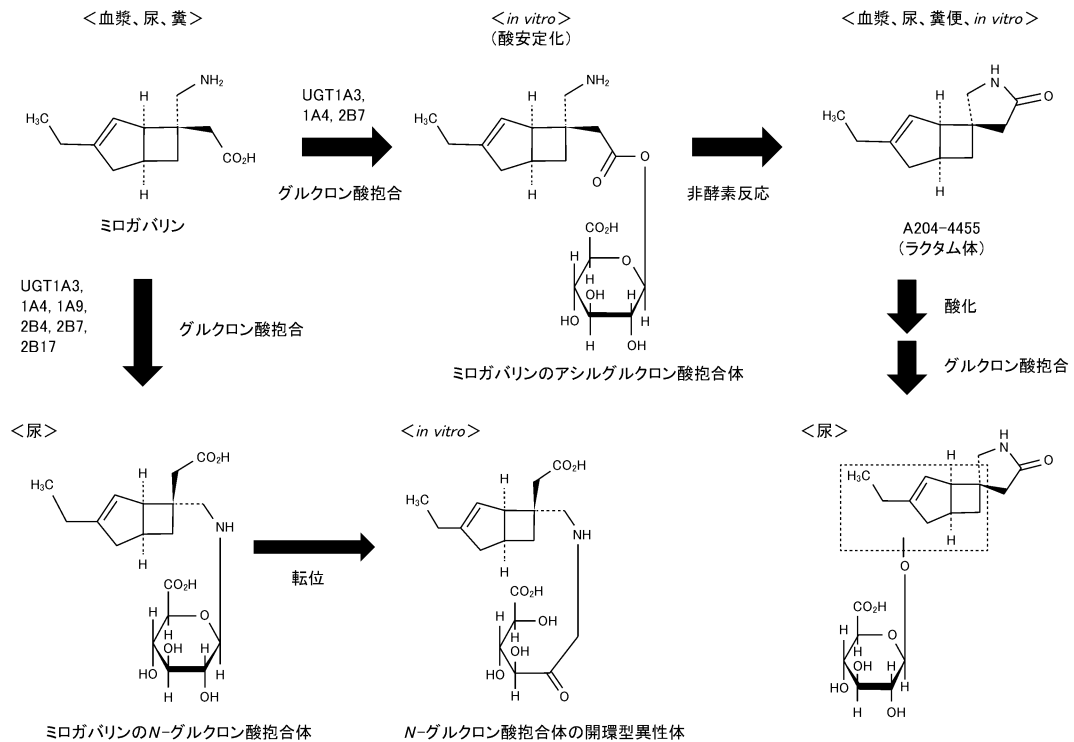
(6) 血漿蛋白結合率

ヒト血漿に ¹⁴C 標識ミロガバリンを添加し血漿蛋白に対する結合率を測定した *in vitro* 実験で、血漿蛋白結合率は血漿中濃度 0.1~10 μ g/mL において超遠心法で 23.4%~25.5%であった。

6. 代謝

(1)代謝部位及び代謝経路

ヒト肝ミクロソームでのミロガバリンの代謝経路として2つのグルクロン酸抱合代謝経路が推定された。



(2)代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

ミロガバリンの代謝経路を推定するため、チトクローム P450 (CYP) による酸化反応及びUDP グルクロン酸転移酵素 (UGT) によるグルクロン酸抱合反応による代謝物を検討した結果、ミロガバリンはCYPによる代謝を受けないことが示唆された一方で、UGTによるアシルグルクロン酸抱合代謝経路及びN-グルクロン酸抱合代謝経路の2つのグルクロン酸抱合代謝経路が推定された。アシルグルクロン酸抱合体を生成する代謝にUGT1A3、UGT1A4、及びUGT2B7が関与していること、N-グルクロン酸抱合体を生成する代謝には、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A9、UGT2B4、UGT2B7、及びUGT2B17が関与していることが示唆された。

(「VII.6.(1)代謝部位及び代謝経路」参照)

(3)初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4)代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

ミロガバリンのラクタム体代謝物であるA204-4455の各種受容体、チャネル、トランスポーター、及び酵素(計183種、 $\alpha_2\delta$ サブユニットを含む)に対する*in vitro*薬理作用を評価した結果、A204-4455はメラトニンMT₂結合部位に対して親和性を示したものの(IC₅₀値:13.3 μ mol/L)、その他の受容体、チャネル、トランスポーター、及び酵素に対しては50 μ mol/Lの濃度で影響を及ぼさなかった。

7. 排泄

<外国人データ>

健康成人男性 6 例に ^{14}C 標識ミロガバリン 30mg (150 μCi) を単回経口投与したとき、投与 168 時間後までに放射能の累積排泄率は 98%以上に達し、投与放射能の約 97%が尿中に、約 1%が糞中に排泄された。

尿中に回収された放射能の約 76%が未変化体であった。未変化体以外の尿中代謝物はラクタム体であり、投与量の 0.6%が回収された。また、UGT による代謝を受けた *N*-グルクロン酸抱合体も検出された。（「VII.2.(4) クリアランス」参照）

8. トランスポーターに関する情報

In vitro トランスポーター試験から、ミロガバリンは薬物トランスポーター（有機アニオントランスポーター [OAT] 1、OAT3、有機カチオントランスポーター [OCT] 1、OCT2、有機アニオン輸送ポリペプチド [OATP] 1B1、OATP1B3、H⁺/有機カチオンアンチポーター [MATE] 1、及び MATE2-K）を阻害せず、また、P 糖蛋白 (P-gp) 及び乳がん耐性蛋白 (BCRP) を阻害しなかった。したがって、トランスポーターを介した併用薬の薬物動態に、ミロガバリンが影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。

一方、ミロガバリンは腎分泌され、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1、及び MATE2-K の基質であることが示唆された。（「VII.1.(4) 2)併用薬の影響」参照）

9. 透析等による除去率

日本人の血液透析を要する末期腎不全患者 6 例にミロガバリンとして 5mg を単回経口投与したとき、4 時間の血液透析により投与したミロガバリンの 15.3%が血液透析液中に回収された（「VII.10.(2)腎機能障害患者における薬物動態」参照）。

10. 特定の背景を有する患者

(1)高齢者における薬物動態¹⁶⁾

<外国人データ>

55～75 歳の健康高齢者にミロガバリンとして 1 回 5、10、及び 15mg（各投与量 6 例、65 歳未満 13 例を含む）を 1 日 2 回 14 日間反復経口投与したとき、投与 3 日目までに定常状態に達し、投与 14 日目の $t_{1/2}$ は 3.58～4.55 時間であった。投与 14 日目の $\text{AUC}_{0-12\text{hr}}$ は、投与 1 日目の 1.13～1.24 倍であった。健康な非高齢者と比較し薬物動態に大きな差異は認められなかった。

健康高齢者の薬物動態パラメータ（投与 14 日目）

投与量	n	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr) a)	AUC_{tau} (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
1 回 5mg (1 日 2 回)	6	97.3±19.7	1.00 (0.50～1.50)	406.2±48.54	3.58±0.74
1 回 10mg (1 日 2 回)	5*	211±11.1	1.00 (0.50～1.00)	856.5±141.9	4.55±1.12
1 回 15mg (1 日 2 回)	6	296±39.1	1.00 (0.50～1.50)	1,033±87.60	4.23±1.90

mean±SD

a) 中央値（最小値～最大値）

*1 例が肝酵素上昇のため試験を中止した

注) 本剤の承認用量はミロガバリンとして初期用量 1 回 5mg を 1 日 2 回、有効用量 1 回 10mg 又は 1 回 15mg 1 日 2 回である。

(2)腎機能障害患者における薬物動態^{17,18)}

日本人正常腎機能者及び腎機能障害患者 30 例にミロガバリンとして 5mg を単回経口投与したとき、CLcr の低下に伴い AUC_{last} の増加が認められた。血液透析を要する末期腎不全患者では、4 時間の血液透析により投与したミロガバリンの 15.3% が血液透析液中に回収された。

正常腎機能者及び腎機能障害患者の薬物動態パラメータ

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

mean ± SD

a) 中央値 (最小値 ~ 最大値)

b) 投与 24 時間後から血液透析を 4 時間実施した。

注) 本剤の承認用量はミロガバリンとして初期用量 1 回 5mg を 1 日 2 回、有効用量 1 回 10mg 又は 1 回 15mg 1 日 2 回である。

(3)肝機能障害患者における薬物動態

<外国人データ>

軽度及び中等度の肝機能障害患者 16 例にミロガバリンとして 15mg を単回経口投与したときの C_{max} は、健康成人と比較してそれぞれ 1.0 倍及び 0.8 倍であり、AUC_{inf} はそれぞれ 0.9 倍及び 1.1 倍であった。

VII. 薬物動態に関する項目

正常肝機能者及び肝機能障害患者の薬物動態パラメータ

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

mean±SD

a) 中央値 (最小値～最大値)

注) 本剤の承認用量はミログバリンとして初期用量 1 回 5mg を 1 日 2 回、有効用量 1 回 10mg 又は 1 回 15mg 1 日 2 回である。

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

解説：

本剤の有効成分及び添加物等に過敏症の既往歴のある患者に本剤を投与した場合、より重篤な副作用が発現するおそれがあるので本剤を投与しないこと。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V.4.用法及び用量に関連する注意」参照

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 めまい、傾眠、意識消失等が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。〔11.1.1 参照〕
- 8.2 体重増加を来すことがあるので、肥満に注意し、肥満の徴候があらわれた場合は、食事療法、運動療法等の適切な処置を行うこと。特に、投与量の増加又は長期投与に伴い体重増加が認められることがあるため、定期的に体重計測を実施すること。
- 8.3 本剤による神経障害性疼痛の治療は原因療法ではなく対症療法であることから、疼痛の原因となる疾患の診断及び治療を併せて行い、本剤を漫然と投与しないこと。
- 8.4 本剤の急激な投与中止により、不眠症、悪心、下痢、食欲減退等の離脱症状があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと。
- 8.5 弱視、視覚異常、霧視、複視等の眼障害があらわれることがあるので、診察時に、眼障害について問診を行うなど注意すること。

解説：

- 8.1 本剤の投与により、めまい、傾眠、意識消失等を引き起こす可能性があるため、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意をさせること。（「VIII.8.(1)重大な副作用と初期症状」参照）

8.2 日本を含むアジア第Ⅲ相二重盲検試験において、比較的好く見られた有害事象として、体重増加が認められた。特に投与量の増加又は長期投与に伴い体重増加が認められることがあるため設定した。

体重の変化

日本を含むアジア第Ⅲ相二重盲検試験で本剤投与開始から投与終了/中止時までには体重が5%又は10%以上増加した被験者の割合は以下のとおりであった。

ベースラインからの体重増加率別 被験者の割合（投与終了/中止時）

・末梢性神経障害性疼痛患者

体重増加率	プラセボ群 633 例	ミロガバリン群 954 例
5%未満	590 (93.2%)	769 (80.6%)
5%以上	12 (1.9%)	145 (15.2%)
10%以上	1 (0.2%)	9 (0.9%)

・中枢性神経障害性疼痛患者

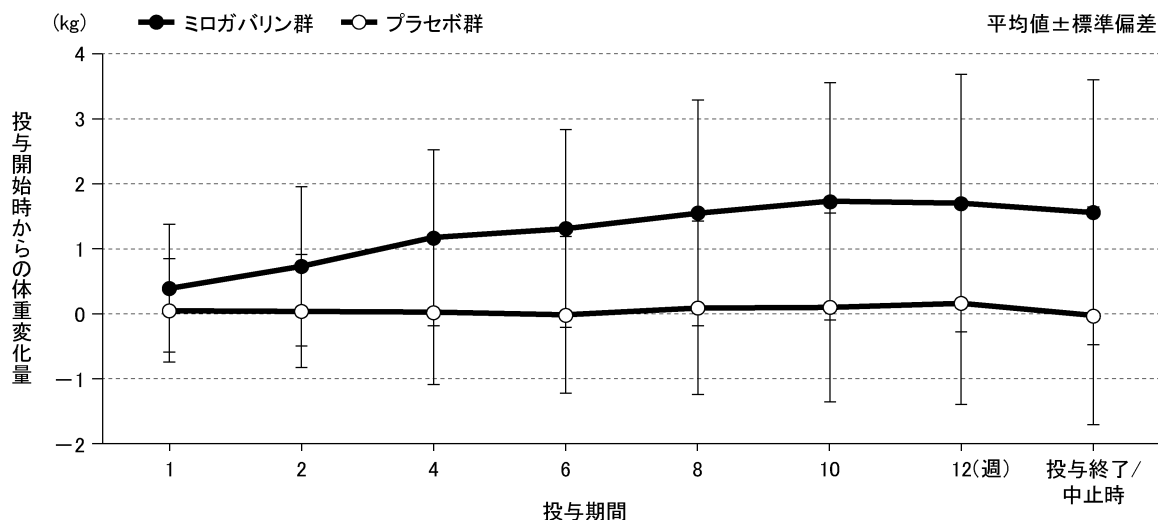
体重増加率	プラセボ群 148 例	ミロガバリン群 151 例
5%未満	138 (93.2%)	123 (81.5%)
5%以上	7 (4.7%)	27 (17.9%)
10%以上	1 (0.7%)	4 (2.6%)

該当例数（割合（%））

体重の変化量の推移

日本を含むアジア第Ⅲ相二重盲検試験での本剤投与開始時からの体重変化量の推移は、以下のとおりであった。本剤投与群で体重増加が認められ、投与終了/中止時における体重増加量の平均値は2kg未満であった。

体重の変化量の推移



8.3 NSAIDs や類薬を含む他の鎮痛薬に準じ、本剤による治療と併せて原疾患の診断・治療を実施すべきであるため設定した。

8.4 日本を含むアジア第Ⅲ相二重盲検試験では離脱症候群の報告はなかったが、同患者を対象とした日本を含むアジア第Ⅲ相非盲検長期投与試験において、末梢性神経障害性疼痛患者で離脱症候群が本剤群の0.4% (2/451 例)、中枢性神経障害性疼痛患者で薬剤離脱症候群が本剤群の0.5% (1/210 例) で報告された。また、本剤の投与中止後に、不眠症、悪心、下痢、食欲減退等の有害事象が報告されているため設定した。

投与中止後の有害事象発現状況

日本を含むアジア第Ⅲ相非盲検長期投与試験において、本剤最終投与から1週間以内に発現した有害事象は以下のとおりであった。いずれの事象も軽度又は中等度の発現であった。

後観察期（最終投与から1週間）に3例以上発現した有害事象

	末梢性神経障害性疼痛患者	中枢性神経障害性疼痛患者	合計
安全性解析対象症例数	451例	210例	661例
感染症および寄生虫症			
鼻咽頭炎	10 (2.2%)	0	10 (1.5%)
尿路感染症	1 (0.2%)	2 (1.0%)	3 (0.5%)
代謝および栄養障害			
食欲減退	5 (1.1%)	0	5 (0.8%)
脱水	3 (0.7%)	1 (0.5%)	4 (0.6%)
精神障害			
不眠症	8 (1.8%)	1 (0.5%)	9 (1.4%)
胃腸障害			
悪心	7 (1.6%)	3 (1.4%)	10 (1.5%)
下痢	4 (0.9%)	2 (1.0%)	6 (0.9%)
腹部不快感	3 (0.7%)	1 (0.5%)	4 (0.6%)
胃食道逆流性疾患	2 (0.4%)	1 (0.5%)	3 (0.5%)
臨床検査			
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 増加	2 (0.4%)	1 (0.5%)	3 (0.5%)

有害事象症例数（有害事象発現率）

- 8.5 本剤の投与により、弱視、視覚異常、霧視、複視等の眼障害があらわれることがあるため設定した。日本を含むアジアで実施した臨床試験*における視覚障害（MedDRA 高位グループ語 [Higher level group term:HLGT]）に関連した本剤の副作用は以下のとおりだった。そのうち、1例1件で重篤な副作用（複視）が認められた。

*対象試験：日亜 DPNP P2 試験、日亜 DPNP P3 試験（二重盲検期/長期投与期）、日亜 PHN P3 試験（二重盲検期/長期投与期）、日亜 CNeP P3 試験（二重盲検期/長期投与期）

	末梢性神経障害性疼痛患者	中枢性神経障害性疼痛患者	合計
安全性解析対象症例数	1,407例	306例	1,713例
眼障害			
調節障害	1 (0.1%)	－	1 (0.1%)
複視	1 (0.1%)	－	1 (0.1%)
霧視	4 (0.3%)	1 (0.3%)	5 (0.3%)
視力低下	1 (0.1%)	－	1 (0.1%)
一過性視力低下	1 (0.1%)	－	1 (0.1%)
視力障害	1 (0.1%)	－	1 (0.1%)

副作用症例数（副作用発現率）

重篤な視覚障害の症例概要

副作用名：複視

患者		1日投与量	経過
性・年齢	使用理由		
男 60歳代 (韓国)	糖尿病性末梢神経障害性疼痛	15mg×2/日	本剤投与後、複視（中等度）が発現し入院となった。複視の症状に関連した重要な所見は認められなかった。本剤投与中止し、転帰は回復した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1)合併症・既往歴等のある患者

設定されていない

(2)腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

クレアチニンクリアランス値を参考に投与量、投与間隔を調節すること。本剤の血漿中濃度が高くなり副作用が発現しやすくなるおそれがある。〔7.、9.8.1、16.6.1、17.1.6 参照〕

解説：

国内及び海外で実施した腎機能障害者を対象とした臨床薬理試験において、腎機能障害者で血漿中濃度が高くなったため設定した。腎機能障害のある患者に本剤を投与する際は、クレアチニンクリアランス（CL_{cr}）値を参考に「7. 用法及び用量に関連する注意」の投与量、投与間隔に従って、慎重に投与すること。（「Ⅴ.4.用法及び用量に関連する注意」参照）

(3)肝機能障害患者

設定されていない

(4)生殖能を有する者

設定されていない

(5)妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験（ラット）で胎盤通過性が報告されている。

解説：

妊婦に関しては、国内臨床試験での使用例はなく、非臨床試験結果を考慮して設定した。

動物実験（ラット）で胎盤通過性が認められている。妊娠又は妊娠している可能性のある女性に対しては、次世代への影響を考慮し、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ使用すること。

(6)授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが報告されている。

解説：

授乳婦に関しては、国内臨床試験での使用例はなく、非臨床試験結果を考慮して設定した。

動物実験（ラット）で乳汁中への移行が認められている。授乳婦に投与する場合には、授乳を避けるよう指導すること。

(7)小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

解説：

小児等を対象とした国内臨床試験は実施しておらず、安全性は確立していない。

(8)高齢者

9.8 高齢者

9.8.1 クレアチニンクリアランス値を参考に投与量、投与間隔を調節するなど慎重に投与すること。腎機能が低下していることが多い。[7、9.2、16.6.3 参照]

9.8.2 めまい、傾眠、意識消失等により転倒し骨折を起こすおそれがある。[11.1.1 参照]

解説：

9.8.1 ミロガバリンは主に腎臓を介して排泄される。高齢者は一般的に腎機能が低下していることが多いことから設定した。CL_{cr} 値を参考に投与量、投与間隔を調節するなど慎重に投与すること。（「V.4.用法及び用量に関連する注意」、「VII.10.(1)高齢者における薬物動態」及び「VIII.6.(2)腎機能障害患者」参照）

9.8.2 本剤はめまい、傾眠、意識消失等を引き起こす可能性があり、高齢者ではこれらの症状により転倒し骨折を起こす可能性が考えられる。また、ミロガバリンは主に腎臓を介して排泄されるが、高齢者は一般的に腎機能が低下していることが多く、注意が必要と考えられるため設定した。高齢者に本剤を投与する際には、CL_{cr} 値を参考に投与量、投与間隔を調節するなど慎重に投与すること。（「VIII.8.(1)重大な副作用と初期症状」参照）

7. 相互作用

10. 相互作用

ミロガバリンは主として腎からの糸球体ろ過及び尿細管分泌により排泄される。ミロガバリンの分泌に関わるトランスポーターは、有機アニオントランスポーター（OAT）1、OAT3、有機カチオントランスポーター（OCT）2、H⁺/有機カチオンアンチポーター（MATE）1 及び MATE2-K である。また、UDP グルクロン酸転移酵素（UGT）による代謝も受ける。

解説：

本剤の *in vitro* 試験及び薬物相互作用試験の結果に基づき、設定した。

CYP/トランスポーター輸送の誘導及び阻害（*in vitro* 試験）

ミロガバリンは、主要なヒト CYP 分子種を阻害あるいは誘導せず、ヒト有機アニオントランスポーター（OAT1、OAT3）、有機カチオントランスポーター（OCT1、OCT2）、有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP1B1、OATP1B3）、H⁺/有機カチオンアンチポーター（MATE1、MATE2-K）、乳がん耐性タンパク、及び P 糖タンパクを阻害しなかった。

ミロガバリンは腎分泌され、OAT1、OAT3、及び OCT2 が取り込みトランスポーターとして、MATE1 及び MATE2-K が排泄トランスポーターとして関与することが明らかになった。また、ミロガバリンは UDP グルクロン酸転移酵素（UGT）による代謝も受けた。

(1)併用禁忌とその理由

設定されていない

(2)併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
プロベネシド [16.7.1 参照]	本剤の作用が増強するおそれがある。	プロベネシドの OAT1、OAT3 及び UGT の阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇すると考えられる。
シメチジン [16.7.1 参照]	本剤の作用が増強するおそれがある。	シメチジンの MATE1 及び MATE2-K の阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇すると考えられる。
ロラゼパム アルコール（飲酒） [16.7.1 参照]	注意力、平衡機能の低下を増強するおそれがある。	相互に中枢神経抑制作用を増強すると考えられる。

解説：

他剤との相互作用（外国人データ）

プロベネシド¹⁹⁾

本剤は主として腎からの糸球体ろ過及び尿細管分泌により排泄されるため、尿細管分泌に関わる OAT1、OAT3、及び UGT の阻害作用を有する薬剤との併用は、本剤の血中濃度を上昇させると考えられる。

健康成人を対象としたプロベネシドとの併用試験において薬物動態への影響を評価した結果、本剤の C_{max} 及び AUC_{last} はそれぞれ 29% 及び 76% 上昇した。本剤の作用が増強するおそれがあるため、本剤との併用には注意が必要である。（「VII.1.(4)食事・併用薬の影響」参照）

シメチジン¹⁹⁾

本剤は主として腎からの糸球体ろ過及び尿細管分泌により排泄されるため、尿細管分泌に関わる MATE1、及び MATE2-K の阻害作用を有する薬剤との併用は、本剤の血中濃度を上昇させると考えられる。

健康成人を対象としたシメチジンとの併用試験において薬物動態への影響を評価した結果、本剤の C_{max} 及び AUC_{last} はそれぞれ 17% 及び 44% 上昇した。本剤の作用を増強するおそれがあるため、本剤との併用には注意が必要である。（「VII.1.(4)食事・併用薬の影響」参照）

ロラゼパム、アルコール（飲酒）^{20,21)}

健康成人を対象としたロラゼパム及びエタノールとの併用試験において、これら薬剤の薬物動態に併用投与による明らかな影響は認められなかったが、本剤と併用した場合、相互に中枢神経抑制作用を増強し、注意力、平衡機能の低下を強めるおそれがあるため、本剤との併用には注意が必要である。（「VII.1.(4)食事・併用薬の影響」参照）

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1)重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 めまい（頻度不明）、傾眠（頻度不明）、意識消失（0.1%未満）

転倒し骨折等を起こすおそれがある。異常が認められた場合には投与を中止又は減量するなど適切な処置を行うこと。[8.1、9.8.2 参照]

11.1.2 肝機能障害（頻度不明）

AST、ALT 上昇等の肝機能障害があらわれることがある。全身倦怠感や食欲不振等の初期症状を含む異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

解説：

11.1.1 日本を含むアジアで実施した臨床試験の結果に基づき、設定した。これら事象の発現に伴う転倒等の事故のおそれがあることから、重大な副作用として注意喚起することとした。

本剤の投与にあたっては、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止又は減量するなど適切な処置を行うこと。

めまい

日本を含むアジアで実施した臨床試験におけるめまいに関連した本剤の副作用は、以下のとおりであった。発現した副作用の多くは軽度であり、重篤例の報告はなかった。

	末梢性神経 障害性疼痛患者	中枢性神経 障害性疼痛患者	合計
安全性解析対象症例数	1,407 例	306 例	1,713 例
神経系障害			
浮動性めまい	142 (10.1%)	25 (8.2%)	167 (9.7%)
体位性めまい	6 (0.4%)	—	6 (0.4%)

副作用症例数（副作用発現率）

傾眠

日本を含むアジアで実施した臨床試験における傾眠に関連した本剤の副作用は、以下のとおりであった。発現した副作用の多くは軽度であり、重篤例の報告はなかった。

	末梢性神経 障害性疼痛患者	中枢性神経 障害性疼痛患者	合計
安全性解析対象症例数	1,407 例	306 例	1,713 例
神経系障害			
傾眠	217 (15.4%)	71 (23.2%)	288 (16.8%)
過眠症	1 (0.1%)	—	1 (0.1%)
一般・全身障害および投与部位の状態			
疲労	2 (0.1%)	1 (0.3%)	3 (0.2%)

副作用症例数（副作用発現率）

意識消失

日本を含むアジアで実施した臨床試験における意識消失の本剤の副作用は、以下のとおりであった。そのうち、1例1件で重篤な副作用が認められた。

	末梢性神経 障害性疼痛患者	中枢性神経 障害性疼痛患者	合計
安全性解析対象症例数	1,407 例	306 例	1,713 例
神経系障害			
意識消失	2 (0.1%)	1 (0.3%)	3 (0.2%)

副作用症例数（副作用発現率）

重篤な意識消失の症例概要

患 者		1 日投与量	経 過
性・年齢	使用理由		
女 70 歳代 (日本)	糖尿病性末梢神経障害性疼痛	10mg×2/日	本剤投与 29 日目に意識消失が発現し、本剤投与中止、入院の処置により転帰回復。意識消失発現前に糖尿病治療薬や飲食の変化はなかった。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

11.1.2 糖尿病性末梢神経障害性疼痛患者及び帯状疱疹後神経痛患者を対象とした臨床試験、中枢性神経障害性疼痛患者を対象とした臨床試験、並びに線維筋痛症患者を対象とした海外臨床試験の結果に基づき、設定した。

全身倦怠感や食欲不振等の初期症状を含む異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

日本を含むアジアで実施した臨床試験における肝機能障害に関連した本剤の副作用は、以下のとおりであった。そのうち、2例3件で重篤な副作用（ALT 増加、AST 増加）が認められた。

	末梢性神経障害性疼痛患者	中枢性神経障害性疼痛患者	合計
安全性解析対象症例数	1,407 例	306 例	1,713 例
肝胆道系障害			
肝機能異常	4 (0.3%)	1 (0.3%)	5 (0.3%)
脂肪肝	1 (0.1%)	—	1 (0.1%)
臨床検査			
ALT 増加	6 (0.4%)	—	6 (0.4%)
AST 増加	4 (0.3%)	1 (0.3%)	5 (0.3%)
血中ビリルビン増加	1 (0.1%)	—	1 (0.1%)
γ-GTP 増加	3 (0.2%)	—	3 (0.2%)
肝機能検査異常	—	1 (0.3%)	1 (0.1%)
血中 ALP 増加	2 (0.1%)	—	2 (0.1%)
肝酵素上昇	5 (0.4%)	—	5 (0.3%)
肝機能検査値上昇	2 (0.1%)	1 (0.3%)	3 (0.2%)

副作用症例数（副作用発現率）

重篤な肝機能障害の症例概要

副作用名：ALT 増加、AST 増加

患者		1 日投与量	経過
性・年齢	使用理由		
男 50 歳代 (韓国)	糖尿病性末梢神経障害性疼痛	15mg×2/日	本剤投与 29 日目に基準値上限の 3 倍以上の AST 増加(115U/L[基準値：9~34U/L])、基準値上限の 5 倍以上の ALT 増加(255U/L[基準値：6~41U/L]) が発現。自覚症状や身体的な異常所見、超音波検査の異常所見は認められなかった。これらの事象の発現により、本剤投与 35 日目に本剤投与中止、AST 増加は発現 19 日目に、ALT 増加は発現 33 日目に無治療で消失した。

副作用名：AST 増加

患者		1 日投与量	経過
性・年齢	使用理由		
男 60 歳代 (台湾)	糖尿病性末梢神経障害性疼痛	15mg×2/日	二重盲検期は 15mg×1/日群（98 日間投与）を服用していた患者。長期試験に移行し、本剤投与 147 日目（長期投与期の投与 35 日目）に基準値上限の 5 倍以上の AST 増加（投与 147 日目の測定値は不明）が発現した。自覚症状や身体的な異常所見は認められなかった。発現日に未回復と判定された。

また、米国で実施した糖尿病性末梢神経障害性疼痛患者を対象とした臨床試験では、1 例 1 件の重篤な肝機能障害に関連した副作用が発現した。

重篤な肝機能障害の症例概要

副作用名：肝機能検査異常

患 者		1 日投与量	経 過
性・年齢	使用理由		
男 70 歳代 (米国)	糖尿病性末梢神 経障害性疼痛	15mg×1/日	本剤投与 1 日目に基準値上限の 1.26 倍の ALT 増加 (44U/L [基準値：6～35U/L]) が認められたが、その後投与 8、15、22、29 日目の検査では ALT、AST、及び総ビリルビンは基準値内で推移し、投与 35 日目までの規定の治験薬投与期間を終了した。 投与 36 日目 (投与終了 1 日目) に 18.5 倍の ALT 増加 (649U/L)、14.2 倍の AST 増加 (510U/L [基準値：11～36U/L])、及び 2.8 倍の総ビリルビン増加 (3.3mg/dL [基準値：0.2～1.2mg/dL]) が発現。自覚症状や身体的な異常所見、超音波検査の異常所見は認められず、無治療で投与 50 日目 (投与終了 15 日目) に回復した。

なお、適応外であるが、線維筋痛症患者を対象とした海外臨床試験では、5 例 5 件で重篤な肝機能障害に関連した副作用が発現した。

注) 本剤の効能又は効果は神経障害性疼痛である。

(2)その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	5%以上	5%未満	頻度不明
精神神経系	傾眠、浮動性めまい	体位性めまい、不眠症、意識消失、頭痛、振戦、感覚鈍麻	記憶障害、健忘、構語障害、幻覚、譫妄
眼		霧視	
血液		好酸球数増加	
循環器		起立性低血圧、高血圧	
消化器		便秘、腹部膨満、口内乾燥、胃炎、嘔吐、食欲亢進、食欲減退、上腹部痛、胃食道逆流性疾患	下痢、腹部不快感
肝臓		肝酵素上昇	
泌尿器			尿失禁、頻尿、排尿困難、尿閉
皮膚		発疹	蕁麻疹、紅斑、そう痒症
その他	浮腫	体重増加、歩行障害、異常感、回転性めまい、口渇、顔面浮腫、転倒、糖尿病 (HbA1c 上昇、血糖値上昇)、倦怠感、血中 CK 上昇、眼瞼浮腫、筋力低下、離脱症候群	無力症

解説：

日本を含むアジアで実施した臨床試験*の結果に基づき、設定した。また、市販後で認められた副作用については頻度不明として設定した。

*対象試験：日亜 DPNP P2 試験、日亜 DPNP P3 試験（二重盲検期/長期投与期）、日亜 PHN P3 試験（二重盲検期/長期投与期）、日亜 CNeP P3 試験（二重盲検期/長期投与期）

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

一部変更承認時までの臨床試験*における副作用発現状況

安全性解析対象症例数	1,713例
副作用発現症例数	647例
副作用発現率	37.8%

副作用の種類	副作用発現症例数 (%)
感染症および寄生虫症	4 (0.2)
蜂巣炎	1 (0.1)
帯状疱疹	1 (0.1)
上気道感染	1 (0.1)
尿路感染	1 (0.1)
血液およびリンパ系障害	3 (0.2)
好酸球増加症	1 (0.1)
鉄欠乏性貧血	1 (0.1)
白血球減少症	1 (0.1)
内分泌障害	1 (0.1)
甲状腺機能低下症	1 (0.1)
代謝および栄養障害	26 (1.5)
糖尿病	5 (0.3)
コントロール不良の糖尿病	1 (0.1)
体液貯留	1 (0.1)
高カルシウム血症	1 (0.1)
高トリグリセリド血症	2 (0.1)
高尿酸血症	2 (0.1)
低マグネシウム血症	2 (0.1)
食欲亢進	6 (0.4)
肥満	1 (0.1)
脂質異常症	2 (0.1)
食欲減退	4 (0.2)
高脂血症	1 (0.1)
高血糖性高浸透圧性 非ケトン性症候群	1 (0.1)
精神障害	17 (1.0)
異常な夢	1 (0.1)
不安	2 (0.1)
抑うつ気分	1 (0.1)
頭を激しくぶっつける	1 (0.1)
不眠症	6 (0.4)
易刺激性	1 (0.1)
悪夢	1 (0.1)
睡眠障害	1 (0.1)
精神障害	1 (0.1)
適応障害	1 (0.1)
短時間睡眠	1 (0.1)
神経系障害	412 (24.1)
健忘	2 (0.1)
運動失調	1 (0.1)
運動緩慢	1 (0.1)
糖尿病性ニューロパチー	3 (0.2)

副作用の種類	副作用発現症例数 (%)
注意力障害	2 (0.1)
浮動性めまい	167 (9.7)
体位性めまい	6 (0.4)
夢幻状態	1 (0.1)
頭部不快感	1 (0.1)
頭痛	9 (0.5)
知覚過敏	2 (0.1)
過眠症	1 (0.1)
感覚鈍麻	3 (0.2)
嗜眠	2 (0.1)
意識消失	3 (0.2)
記憶障害	2 (0.1)
錯感覚	1 (0.1)
傾眠	288 (16.8)
振戦	4 (0.2)
平衡障害	2 (0.1)
嗅神経障害	1 (0.1)
固有感覚の欠如	1 (0.1)
認知障害	1 (0.1)
パーキンソン病	1 (0.1)
中枢痛症候群	1 (0.1)
振動覚低下	1 (0.1)
味覚障害	1 (0.1)
眼障害	22 (1.3)
調節障害	1 (0.1)
眼精疲労	1 (0.1)
白内障	1 (0.1)
糖尿病性網膜浮腫	1 (0.1)
複視	1 (0.1)
眼脂	1 (0.1)
眼瞼浮腫	3 (0.2)
眼充血	1 (0.1)
視神経乳頭陥凹	1 (0.1)
網膜出血	3 (0.2)
霧視	5 (0.3)
視力低下	1 (0.1)
一過性視力低下	1 (0.1)
視力障害	1 (0.1)
アレルギー性角膜炎	1 (0.1)
眼瞼痛	1 (0.1)
網膜ドルーゼン	1 (0.1)
耳および迷路障害	13 (0.8)
耳鳴	1 (0.1)

副作用の種類	副作用発現症例数 (%)
回転性めまい	12 (0.7)
心臓障害	4 (0.2)
心房細動	1 (0.1)
心不全	1 (0.1)
心筋梗塞	1 (0.1)
動悸	1 (0.1)
血管障害	11 (0.6)
高血圧	3 (0.2)
間欠性跛行	1 (0.1)
起立性低血圧	6 (0.4)
ほてり	1 (0.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	10 (0.6)
無呼吸	1 (0.1)
咳嗽	1 (0.1)
咽喉乾燥	1 (0.1)
鼻閉	1 (0.1)
ラ音	1 (0.1)
呼吸障害	1 (0.1)
鼻漏	1 (0.1)
いびき	1 (0.1)
喉頭不快感	1 (0.1)
口腔咽頭不快感	1 (0.1)
口腔咽頭痛	1 (0.1)
胃腸障害	72 (4.2)
腹部不快感	1 (0.1)
腹部膨満	5 (0.3)
腹痛	1 (0.1)
上腹部痛	3 (0.2)
異常便	1 (0.1)
便秘	24 (1.4)
下痢	5 (0.3)
口内乾燥	9 (0.5)
消化不良	2 (0.1)
胃ポリープ	1 (0.1)
胃潰瘍	1 (0.1)
胃炎	5 (0.3)
胃食道逆流性疾患	3 (0.2)
消化器痛	1 (0.1)
悪心	14 (0.8)
口腔内不快感	1 (0.1)
流涎過多	1 (0.1)
嘔吐	6 (0.4)
肛門失禁	1 (0.1)
肝胆道系障害	6 (0.4)
肝機能異常	5 (0.3)
脂肪肝	1 (0.1)
皮膚および皮下組織障害	12 (0.7)
薬疹	2 (0.1)
湿疹	2 (0.1)
紅斑	1 (0.1)

副作用の種類	副作用発現症例数 (%)
そう痒症	4 (0.2)
発疹	3 (0.2)
蕁麻疹	1 (0.1)
筋骨格系および結合組織障害	16 (0.9)
関節痛	2 (0.1)
関節炎	1 (0.1)
側腹部痛	1 (0.1)
関節腫脹	1 (0.1)
筋痙縮	1 (0.1)
筋サルコイドーシス	1 (0.1)
筋力低下	6 (0.4)
四肢痛	2 (0.1)
四肢不快感	1 (0.1)
腎および尿路障害	7 (0.4)
排尿困難	1 (0.1)
膜性糸球体腎炎	1 (0.1)
失禁	1 (0.1)
頻尿	2 (0.1)
尿失禁	1 (0.1)
糖尿病性腎症	1 (0.1)
生殖系および乳房障害	6 (0.4)
良性前立腺肥大症	1 (0.1)
射精障害	2 (0.1)
自発陰茎勃起	1 (0.1)
勃起不全	2 (0.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	188 (11.0)
無力症	2 (0.1)
溺死	1 (0.1)
薬剤離脱症候群	1 (0.1)
顔面浮腫	5 (0.3)
疲労	3 (0.2)
異常感	13 (0.8)
冷感	1 (0.1)
びくびく感	1 (0.1)
歩行障害	27 (1.6)
全身性浮腫	4 (0.2)
空腹	1 (0.1)
倦怠感	7 (0.4)
浮腫	48 (2.8)
末梢性浮腫	75 (4.4)
疼痛	2 (0.1)
顔面腫脹	1 (0.1)
口渇	11 (0.6)
離脱症候群	2 (0.1)
末梢腫脹	1 (0.1)
限局性浮腫	1 (0.1)
臨床検査	118 (6.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6 (0.4)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	副作用発現症例数 (%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5 (0.3)
血中重炭酸塩減少	1 (0.1)
血中ビリルビン増加	1 (0.1)
血中カルシウム減少	1 (0.1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	5 (0.3)
血中クレアチニン増加	1 (0.1)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.1)
血中マグネシウム減少	1 (0.1)
血中カリウム増加	1 (0.1)
血中トリグリセリド増加	1 (0.1)
血中尿素増加	1 (0.1)
血中尿酸増加	2 (0.1)
C-反応性蛋白増加	1 (0.1)
好酸球数増加	3 (0.2)
眼底検査異常	1 (0.1)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (0.2)

副作用の種類	副作用発現症例数 (%)
尿中ブドウ糖	1 (0.1)
尿中血陽性	1 (0.1)
リパーゼ増加	1 (0.1)
肝機能検査異常	1 (0.1)
好中球数減少	1 (0.1)
体重増加	82 (4.8)
血中リン減少	1 (0.1)
つぎ足歩行検査異常	1 (0.1)
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (0.1)
肝酵素上昇	5 (0.3)
痛覚閾値低下	1 (0.1)
肝機能検査値上昇	3 (0.2)
傷害、中毒および処置合併症	6 (0.4)
転倒	5 (0.3)
挫傷	1 (0.1)

副作用の種類：「ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J Ver.23.0）」に基づき、器官別大分類（SOC）に分類し、さらに、基本語（PT）を記載した。

*対象試験：日亜 DPNP P2 試験、日亜 DPNP P3 試験（二重盲検期/長期投与期）、日亜 PHN P3 試験（二重盲検期/長期投与期）、日亜 CNeP P3 試験（二重盲検期/長期投与期）

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 症状

線維筋痛症患者を対象とした海外臨床試験^{注)}において、1日 60mg までの過量投与例が報告されている。過量投与時にみられた症状は、多幸気分、構語障害、頭痛、嚥下障害、関節炎、関節腫脹、無力症であった。

13.2 処置

本剤は血液透析により 15.3%が除去される。[16.6.1 参照]

注) 本剤の効能又は効果は神経障害性疼痛である。

解説：

適応外ではあるが、線維筋痛症患者を対象とした海外臨床試験において過量投与例が報告されていることから設定した。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

解説：

PTP 包装の薬剤に共通の注意事項である。

「PTP の誤飲対策について」（平成 8 年 3 月 27 日付日薬連発第 240 号）及び「新記載要領に基づく医療用医薬品添付文書等の作成にあたっての Q&A」（平成 31 年 1 月 17 日付日薬連発第 54 号）に従い設定した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 日本を含むアジアで実施した国際共同プラセボ対照試験において、自殺関連有害事象が本剤投与群 1,378 例中 5 例（0.36%：自殺既遂 1 例、自殺念慮 4 例）、プラセボ群 869 例中 4 例（0.46%：自殺念慮 4 例）に認められた。

15.1.2 日本を含むアジアで実施した国際共同プラセボ対照試験において、死亡例が本剤投与群 1,378 例中 3 例（0.22%）で報告され、プラセボ群 869 例では報告はなかった。

解説：

日本を含むアジアで実施した臨床試験の結果に基づき、設定した。

15.1.1 日本を含むアジア第Ⅱ相及び第Ⅲ相二重盲検試験において、自殺関連有害事象が本剤投与群で 1,378 例中 5 例（0.36%：自殺既遂 1 例、自殺念慮 4 例）、プラセボ群 869 例中 4 例（0.46%：自殺念慮 4 例）に認められた。いずれの事象も本剤との因果関係は否定されているが、本剤が中枢神経系に作用すること、類薬でも自殺念慮及び自殺既遂を添付文書に記載していることから注意喚起のため設定した。

15.1.2 日本を含むアジア第Ⅱ相及び第Ⅲ相二重盲検試験において、死亡例が本剤投与群 1,378 例中 3 例（0.22%）で報告された。死亡例は冬季の浴室で発現した患者、あるいは冠動脈の粥状動脈硬化症、慢性虚血性心疾患、心拡大、本態性高血圧症、高脂血症、肥大型心筋症等の突然死のリスクとなる心血管系疾患を合併する患者であった。本剤との因果関係は否定されているが、本剤投与群で報告されていることから、注意喚起のため設定した。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1)薬効薬理試験

「VI.薬効薬理に関する項目」参照

(2)安全性薬理試験

1) 中枢神経系に対する作用（ラット）

ラットにおいて、ミロガバリンベシル酸塩 0、1、3、10、30、100、又は 1000mg/kg を経口投与したところ、3mg/kg まで協調運動能に、10mg/kg まで一般症状・行動及び自発運動量に影響を及ぼさなかった。

2) 心血管系に対する作用（*in vitro*、サル）

ミロガバリンベシル酸塩の心血管系に対する作用を *in vitro* 及び *in vivo* で評価した。

In vitro にてミロガバリンベシル酸塩 30、100、又は 300 μ mol/L を hERG 導入 HEK293 細胞又はモルモット乳頭筋心筋に添加したところ、300 μ mol/L まで hERG 電流に影響を及ぼさず、30 μ mol/L 以上で 30% 及び 90% 再分極までの活動電位持続時間（action potential duration at 30% and 90% repolarization : APD₃₀ 及び APD₉₀）を短縮させ、活動電位振幅（action potential amplitude : APA）を減少させる傾向を示した。その他活動電位パラメータには影響を及ぼさなかった。

無麻酔、非拘束条件下のカニクイザルにおいて、ミロガバリンベシル酸塩 30、300、又は 2000mg/kg を単回経口投与したところ、300mg/kg まで血圧、心拍数、及び心電図パラメータ（PQ 間隔、QRS 時間、QT 間隔、及び QTc [Bazett の式で補正]）に影響を及ぼさなかったが、2000mg/kg で血圧低下を惹起した。

3) 呼吸系に対する作用（サル）

無麻酔・非拘束条件下のカニクイザルにおいて、ミロガバリンベシル酸塩 30、300、又は 2000mg/kg を単回経口投与したところ、2000mg/kg まで呼吸パラメータ（呼吸数、1 回換気量、及び分時換気量）に影響を及ぼさなかった。

(3)その他の薬理試験

各種受容体等に対する作用（*in vitro*）（参考情報）

ミロガバリンベシル酸塩の各種受容体、チャネル、トランスポーター、及び酵素（計 187 種、 $\alpha_2\delta$ サブユニットを含む）に対する作用を、*in vitro* にて濃度 50 μ mol/L で検討した。ミロガバリンベシル酸塩は、 $\alpha_2\delta$ サブユニット以外には影響を及ぼさなかった。

2. 毒性試験

(1)単回投与毒性試験

<参考（ラット、サル、ウサギ）>

ミロガバリンベシル酸塩の急性毒性は 2 週間及び 4 週間の反復投与毒性試験で評価したため、単回投与毒性試験は実施しなかった。

ラット、カニクイザル、及びウサギ（妊娠ウサギ）の反復投与毒性試験において、ラットで 1000mg/kg/日以上、カニクイザルで 2000mg/kg/日、妊娠ウサギで 1000mg/kg/日で死亡例が認められた。死亡例で認められた一般状態の悪化から、ミロガバリンベシル酸塩の急性毒性は中枢神経抑制であると考えられた。

ミロガバリンベシル酸塩の投与量はフリー体のミロガバリン相当量として示す。

(2)反復投与毒性試験

ラットでは最長 26 週間、カニクイザルでは最長 39 週間の反復経口投与毒性試験を実施した。ラット及びカニクイザルの 4 週間反復投与毒性試験では、投与期間後に 8 週間の休薬期間を設け、観察された毒性の回復性ととともに、薬物依存性検討のため退薬症候の有無を評価した。

ミロガバリンベシル酸塩による用量制限毒性は、過度の薬理学的作用による軽微ないし軽度の中枢神経機能抑制に関連する症状（軽微：自発運動の減少すなわち活動性低下、軽度：ふらつき歩行、運動失調）であった。

1) 4 週間経口投与（ラット、サル）

ラット 4 週間反復投与毒性試験（0、10、30、100、及び 1000mg/kg/日）では、10mg/kg/日で腹臥位、活動性低下、ふらつき歩行（散発的に観察され、投与 11 日目以降に消失）、30mg/kg/日以上で 10mg/kg/日に認められた一般状態の異常の発生頻度上昇及び持続期間延長、1000mg/kg/日で死亡、尿による会陰部の汚れ、糞量減少、呼吸不整、前胃の粘膜肥厚及び糜爛、腺胃の糜爛及び潰瘍（雄）、腎尿細管上皮の限局性壊死（雄）、心内膜下の限局性石灰化（雌）がみられた。投与に関連する重要な変化はいずれも、8 週間の回復期間中に回復又は回復傾向を示した。

（無毒性量：10mg/kg/日）

カニクイザル 4 週間反復投与毒性試験（0、30、100、及び 1000mg/kg/日）では、100mg/kg/日以上で活動性低下、1000mg/kg/日で運動失調、筋攣縮（雄）、嘔吐、流涎、好中球数、大型非染色細胞数、及びフィブリノーゲンの増加、アルブミン/グロブリン比及びナトリウムの低下、胃噴門部の扁平上皮の水腫性変性（雄）がみられた。1000mg/kg/日で認められた変化はすべて、8 週間の休薬期間中に回復した。

（無毒性量：30mg/kg/日）

2) 13 週間経口投与（ラット、サル）

ラット 13 週間反復投与毒性試験（0、10、100、及び 300mg/kg/日）では、100mg/kg/日以上で活動性低下、ふらつき歩行、流涎、300mg/kg/日で会陰部の汚れ、紅涙、前胃の粘膜肥厚がみられた。

（無毒性量：10mg/kg/日）

カニクイザル 13 週間反復投与毒性試験（0、10、100、及び 300mg/kg/日）では、100mg/kg/日で体温低下（雄）、横臥位（雄）、100mg/kg/日以上で活動性低下、運動失調、300mg/kg/日で流涎、嘔吐（雄）がみられた。

（無毒性量：10mg/kg/日）

3) 26 週間経口投与（ラット）

ラット 26 週間反復投与毒性試験（0、10、30、及び 100mg/kg/日）では、30mg/kg/日以上でふらつき歩行、100mg/kg/日で活動性低下がみられた。

（無毒性量：10mg/kg/日）

4) 39 週間経口投与（サル）

カニクイザル 39 週間反復投与毒性試験（0、10、30、及び 100mg/kg/日）では、100mg/kg/日で活動性低下、運動失調がみられた。

（無毒性量：30mg/kg/日）

ミロガバリンベシル酸塩の投与量はフリー体のミロガバリン相当量として示す。

(3)遺伝毒性試験

1) 復帰突然変異試験 (*in vitro*)

サルモネラ菌 4 株 (TA100、TA98、TA1535、及び TA1537) 及び大腸菌の 1 株 (WP2uvrA) を用いたミロガバリンベシル酸塩の復帰突然変異試験において、いずれの試験菌株においても、復帰変異コロニー数の増加は観察されなかった。

2) 染色体異常試験 (*in vitro*)

ミロガバリンベシル酸塩のチャイニーズ・ハムスター肺組織由来 (Chinese hamster lung : CHL) 細胞を用いた染色体異常試験において、染色体構造異常及び数的異常の増加は認められなかった。

3) *In vivo* 遺伝毒性試験 (ラット)

ミロガバリンベシル酸塩のラット単回経口投与骨髄小核試験において、小核を含有する未成熟赤血球の出現頻度は高値を示さなかった。

(4)がん原性試験

104 週間がん原性試験 (マウス、ラット)

マウス 104 週間がん原性試験 (0、10、30、及び 100mg/kg/日) では、ミロガバリンベシル酸塩による腫瘍あるいは非腫瘍性病変による死亡の増加はみられなかった。100mg/kg/日まで投与に関連する腫瘍発生あるいは増殖性病変は雌雄ともに認められなかった。

ラット 104 週間がん原性試験 (0、10、30、及び 100mg/kg/日) では、ミロガバリンベシル酸塩による腫瘍あるいは非腫瘍性病変による死亡の増加はみられなかった。100mg/kg/日で膀胱の移行上皮乳頭腫の発生頻度上昇が雄でみられたが、雌では投与に関連する腫瘍の発生頻度上昇はみられなかった。

膀胱の抗 Ki-67 抗体による免疫組織学的染色で陽性細胞比率は増加しなかったことから、ミロガバリンベシル酸塩の直接作用によるものとは考えられなかった。

(5)生殖発生毒性試験

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 (ラット)

ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験では、100mg/kg/日で歩行困難 (雄、雌)、発情前期及び発情期の持続 (雌)、体重及び摂餌量の減少 (雌、投与期間終了後) がみられた。

[無毒性量：親動物 (雌雄) の一般毒性及び親動物 (雌) の生殖 30mg/kg/日、
親動物 (雄) の生殖及び次世代の発生 100mg/kg/日]

2) 胚・胎児発生に関する試験 (ラット、ウサギ)

ラット胚・胎児発生に関する試験では、母動物の死亡が 1000mg/kg/日で認められた。100mg/kg/日以上で活動性低下、ふらつき歩行、及び歩行困難が、300mg/kg/日以上で会陰部の汚れが認められ、1000mg/kg/日で鼻周囲の汚れ及び呼吸不整が認められた。母動物では、100mg/kg/日以上で投与終了後に体重及び摂餌量の減少が認められた。胎児では、30mg/kg/日以上で外表・内臓・骨格異常を伴わない生存胎児体重減少が認められた。1000mg/kg/日で胸椎体未骨化の出現頻度の増加及び仙尾椎骨の骨化数の減少が認められた。

(無毒性量：母動物の一般毒性 30mg/kg/日、生殖 1000mg/kg/日、次世代の発生 10mg/kg/日)

ウサギ胚・胎児発生に関する試験では、母動物では、10mg/kg/日以上で投与終了後に体重及び摂餌量の減少、30mg/kg/日以上で活動性低下及びふらつき歩行、100mg/kg/日以上で流産が認められた。胎児では、30mg/kg/日以上で外表・内臓・骨格異常を伴わない生存胎児体重減少が認められた。

(無毒性量：母動物の一般毒性 10mg/kg/日未満、生殖 30mg/kg/日、次世代の発生 10mg/kg/日)

ミロガバリンベシル酸塩はラット及びウサギで催奇形性を示さなかった。

ミロガバリンベシル酸塩の投与量はフリー体のミロガバリン相当量として示す。

3) 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（ラット）

ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験では、30mg/kg/日以上で活動性低下、F1出生児の出生率の低下、100mg/kg/日で妊娠期間の延長がみられた。

（無毒性量：母動物の一般毒性 10mg/kg/日、生殖 30mg/kg/日、次世代の発生 10mg/kg/日）

(6)局所刺激性試験

該当資料なし

(7)その他の特殊毒性**1) 薬物弁別試験（ラット）**

ミダゾラムと生理食塩液との弁別を獲得したラットを用いた2レバー選択法による薬物弁別試験において、ミロガバリンベシル酸塩（0、3、10、又は30mg/kg 経口投与）の弁別刺激効果は、ミダゾラム（6mg/kg 経口投与）との類似性を示さなかった。

2) 身体依存性試験（ラット）

ラット4週間反復経口投与身体依存性試験（0、30、100、及び300mg/kg/日）では、3週間の休薬期間中、30mg/kg/日以上で摂餌量の減少、30mg/kg/日で体重増加率の一過性の減少、100mg/kg/日以上で体重増加率の継続的な減少が認められた。また、300mg/kg/日でハンドリングに対する反応性亢進及び体重減少が認められた。

3) 精神依存性試験（サル）

アカゲザル静脈内24時間自己投与試験（0、0.3、1、及び3mg/kg/infusion）では、3mg/kg/infusionで強化作用を示した。

ミロガバリンベシル酸塩の投与量はフリー体のミロガバリン相当量として示す。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：処方箋医薬品：注意—医師等の処方箋により使用すること
有効成分：該当しない

2. 有効期間

3年（安定性試験結果に基づく）

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

開封後、吸湿により錠剤表面に微細なくぼみが見られることがある。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有り くすりのしおり：有り

その他の患者向け資材：「I.4.適正使用に関して周知すべき特性」及び「XIII.2.その他の関連資料」参照
（第一三共 医療関係者向けホームページ：<https://www.medicallibrary-dsc.info>）

6. 同一成分・同効薬

先発医薬品、一物二名称の製品はない。

7. 国際誕生年月日

2019年1月8日

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

製造販売承認年月日：2019年1月8日

承認番号 タリージェ錠 2.5mg：23100AMX00014

タリージェ錠 5mg：23100AMX00015

タリージェ錠 10mg：23100AMX00016

タリージェ錠 15mg：23100AMX00017

薬価基準収載年月日：2019年2月26日

販売開始年月日：2019年4月15日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

2022年3月28日

内容：「末梢性神経障害性疼痛」の効能又は効果を「神経障害性疼痛」へ変更

10.再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11.再審査期間

8年（2019年1月8日～2027年1月7日）※

※ 効能又は効果を「神経障害性疼痛」とする一部変更承認時に付与された再審査期間：初回承認時に付与された再審査期間の残余期間（2022年3月28日～2027年1月7日）とされた。

12.投薬期間制限に関する情報

該当しない

13.各種コード

販売名	HOT（13桁）番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード （YJコード）	レセプト電算処理 システム用コード
タリージェ錠 2.5mg	1266979010201	1190026F1028	1190026F1028	622669701
タリージェ錠 5mg	1266986010101	1190026F2024	1190026F2024	622669801
タリージェ錠 10mg	1266993010101	1190026F3020	1190026F3020	622669901
タリージェ錠 15mg	1267006010101	1190026F4027	1190026F4027	622670001

14.保険給付上の注意

該当しない

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) Li C-Y, et al. : Pain 2006;125(1-2):20-34 (PMID : 16764990)
- 2) Taylor CP : Pain 2009;142(1-2):13-16 (PMID : 19128880)
- 3) Field MJ et al. : J Med Chem 2007;50(11):2569-2575 (PMID : 17489571)
- 4) Jensen TS et al. : Pain 2011;152(10):2204-2205 (PMID : 21764514)
- 5) Loeser JD and Treede RD : Pain 2008;137(3):473-477 (PMID : 18583048)
- 6) 厚生労働省 : 平成 28 年国民健康・栄養調査結果の概要 2017
- 7) 花岡一雄 他 : ペインクリニック 2009;30(10):1395-1408
- 8) 外山 望 他 : IASR 2013;34(10):298-300
- 9) 稲田英一 編 : 帯状疱疹 Up-to-Date—帯状疱疹から PHN まで 2012:64-67, 診断と治療社
- 10) 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. 2016
- 11) 厚生労働省 : 平成 26 年患者調査 (傷病分類編) 2014
- 12) 原田慎一 他 : 日本緩和医療薬学雑誌 2013;6(3):51-56
- 13) 日本せきずい基金 : 脊髄損傷に伴う異常疼痛に関する実態調査報告書 2004 年 9 月
- 14) Buhmann C, et al. : J Neurol 2017;264(4):758-769 (PMID : 28243753)
- 15) Jansen M, et al. : Clin Pharmacol Drug Dev 2018;7(6):661-669 (PMID : 29663714)
- 16) 社内資料 : 健康高齢者を対象とした反復投与試験 (2019 年 1 月 8 日承認、CTD 2.7.6.7)
- 17) Kato M, et al. : J Clin Pharmacol 2018;58(1):57-63 (PMID : 28834546)
- 18) 社内資料 : 日本人腎機能障害患者における薬物動態 (2019 年 1 月 8 日承認、CTD 2.7.6.6)
- 19) Tachibana M, et al. : Br J Clin Pharmacol 2018;84(10):2317-2324 (PMID : 29920736)
- 20) 社内資料 : エタノールとの薬物相互作用試験 (2019 年 1 月 8 日承認、CTD 2.7.6.10)
- 21) 社内資料 : ロラゼパムとの薬物相互作用試験 (2019 年 1 月 8 日承認、CTD 2.7.6.11)
- 22) 社内資料 : 糖尿病性末梢神経障害性疼痛患者を対象とした第Ⅲ相国際共同臨床試験 (プラセボ対照試験) (2019 年 1 月 8 日承認、CTD 2.7.6.21)
- 23) 社内資料 : 帯状疱疹後神経痛患者を対象とした第Ⅲ相国際共同臨床試験 (プラセボ対照試験) (2019 年 1 月 8 日承認、CTD 2.7.6.22)
- 24) 社内資料 : 中枢性神経障害性疼痛患者を対象とした第Ⅲ相国際共同臨床試験 (プラセボ対照試験) (2022 年 3 月 28 日承認、CTD 2.7.6.1)
- 25) 社内資料 : 糖尿病性末梢神経障害性疼痛患者を対象とした第Ⅲ相国際共同臨床試験 (長期投与試験) (2019 年 1 月 8 日承認、CTD 2.7.6.24)
- 26) 社内資料 : 帯状疱疹後神経痛患者を対象とした第Ⅲ相国際共同臨床試験 (長期投与試験) (2019 年 1 月 8 日承認、CTD 2.7.6.25)
- 27) 社内資料 : 中枢性神経障害性疼痛患者を対象とした第Ⅲ相国際共同臨床試験 (長期投与試験) (2022 年 3 月 28 日承認、CTD 2.7.6.2)
- 28) 社内資料 : 腎機能低下を有する糖尿病性末梢神経障害性疼痛又は帯状疱疹後神経痛患者を対象とした第Ⅲ相国内臨床試験 (2019 年 1 月 8 日承認、CTD 2.7.6.26)
- 29) Domon Y, et al. : J Pharmacol Exp Ther. 2018;365(3):573-582 (PMID : 29563324)
- 30) Kitano Y, et al. : Pharmazie 2019;74(3):147-149 (PMID : 30961679)

-
- 31) Oyama M, et al. : J Pharmacol Sci 2021;146(1):33-39 (PMID : 33858653)
 - 32) Domon Y, et al. : Pharmazie 2018;73(11):659-661 (PMID : 30396385)
 - 33) 社内資料 : 反復投与時の薬物動態パラメータ (2019年1月8日承認、CTD 2.7.6.5)

2. その他の参考文献

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

ミロガバリンは、2019年1月8日に末梢性神経障害性疼痛の効能又は効果で日本で最初に承認を取得した。現在、韓国で「末梢性神経障害性疼痛」を効能又は効果として、台湾で「糖尿病性末梢神経障害性疼痛及び帯状疱疹後神経痛」を効能又は効果として承認を取得している。（2021年1月現在）

2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報

該当しない

小児等に関する記載

該当しない

XIII. 備 考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1)粉砕

個別に照会すること（問い合わせ先は、弊社医薬情報担当者又は下記参照）

(2)崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

個別に照会すること（問い合わせ先は、弊社医薬情報担当者又は下記参照）

問い合わせ窓口：

第一三共株式会社 製品情報センター

TEL：0120-189-132

FAX：03-6225-1922

2. その他の関連資料

- ・医療従事者向け資料：「タリージェ適正使用ガイド（安全性編）」
- ・患者向け資料：「タリージェによる治療を受ける患者さんへ」

第一三共 医療関係者向けホームページ：<https://www.medicallibrary-dsc.info>

〔文献請求先及び問い合わせ先〕
第一三共株式会社 製品情報センター
〒103-8426 東京都中央区日本橋本町 3-5-1
TEL:0120-189-132