

# 의약품 품목허가 보고서

|                      |                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                    |  |                             |  |  |  |           |                |
|----------------------|--------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|--|-----------------------------|--|--|--|-----------|----------------|
| 접수일자                 | 2018.12.20.                                                        | 접수번호                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 20180307097                                                        |  |                             |  |  |  |           |                |
| 신청구분                 | 신약(■ 허가 □ 변경)                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                    |  |                             |  |  |  |           |                |
| 신청인 (회사명)            | 한국다이이찌산쿄(주)                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                    |  |                             |  |  |  |           |                |
| 제 품 명                | 탈리제정15밀리그램(미로가발린베실산염)                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                    |  |                             |  |  |  |           |                |
| 주성분명<br>(원료의약품등록 번호) | 미로가발린베실산염                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                    |  |                             |  |  |  |           |                |
| 제조/수입 품목             | <input type="checkbox"/> 제조 <input checked="" type="checkbox"/> 수입 | 전문/일반                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | <input checked="" type="checkbox"/> 전문 <input type="checkbox"/> 일반 |  |                             |  |  |  |           |                |
| 제형/함량                | 1정(311.0mg) 중 미로가발린베실산염(미로가발린으로서 15mg)                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                    |  |                             |  |  |  |           |                |
| 신청<br>사항             | 효능효과                                                               | 말초 신경병증성 통증                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                    |  |                             |  |  |  |           |                |
|                      | 용법용량                                                               | <p>이 약은 식사와 관계없이 경구 투여한다.</p> <p>1. 성인<br/>이 약은 보통 시작용량으로 1회 5mg을 1일 2회 경구 투여할 수 있다. 이후 1회 투여량으로서 5mg씩 최소 1주 이상 간격을 두고 단계적으로 증량하여 최대 1회 15mg을 1일 2회까지 경구 투여할 수 있다. 개개 환자에서의 연령과 증상에 근거하여 1회 투여량을 10mg에서 15mg의 범위에서 적절히 증감하여 1일 2회 투여 할 수 있다.</p> <p>2. 신기능 장애 환자<br/>신기능이 저하된 환자에서는 이 약의 혈장 내 농도가 증가하여 이상반응의 위험성이 증가할 수 있으므로, 이러한 환자에게는 면밀한 모니터링을 통한 신중한 투여가 필요하다. 신기능 장애환자의 경우, 아래 [표 1]의 크레아티닌 클리어런스(CLcr) 수준을 참조하여 투여 용량과 투여 간격을 조정해야 한다. 치료는 저용량에서 시작해야 하고, 내약성이 있지만 불충분한 반응을 보이는 환자에서는 투여량을 증량한다.</p> <p>[표 1] 신기능에 근거한 이 약의 투여량 및 투여 간격</p> <table border="1"> <tr> <td></td><td colspan="3">크레아티닌 클리어런스 (CLcr) : mL/min</td></tr> <tr> <td></td><td>CLcr ≥ 60</td><td>60 &gt; CLcr ≥ 30</td><td>30 &gt; CLcr<br/>(혈액 투석 환자 포함)</td></tr> </table> |                                                                    |  | 크레아티닌 클리어런스 (CLcr) : mL/min |  |  |  | CLcr ≥ 60 | 60 > CLcr ≥ 30 |
|                      | 크레아티닌 클리어런스 (CLcr) : mL/min                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                    |  |                             |  |  |  |           |                |
|                      | CLcr ≥ 60                                                          | 60 > CLcr ≥ 30                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 30 > CLcr<br>(혈액 투석 환자 포함)                                         |  |                             |  |  |  |           |                |

|                |                |                                                     |                  |                                                                                                           |                   |
|----------------|----------------|-----------------------------------------------------|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
|                |                | 1일 투여량                                              | 10 ~ 30mg        | 5 ~ 15mg                                                                                                  | 2.5 ~ 7.5mg       |
|                |                | 시작용량                                                | 1회 5mg<br>1일 2회  | 1회 2.5mg<br>1일 2회                                                                                         | 1회 2.5mg<br>1일 1회 |
|                |                | 유지용량                                                | 1회 10mg<br>1일 2회 | 1회 5mg<br>1일 2회                                                                                           | 1회 5mg<br>1일 1회   |
|                |                |                                                     | 1회 15mg<br>1일 2회 | 1회 7.5mg<br>1일 2회                                                                                         | 1회 7.5mg<br>1일 1회 |
| 최종<br>허가<br>사항 | 허가일자           | 2020.01.23.                                         |                  |                                                                                                           |                   |
|                | 효능·효과          | 붙임 참조                                               |                  |                                                                                                           |                   |
|                | 용법·용량          | 붙임 참조                                               |                  |                                                                                                           |                   |
|                | 사용상의<br>주의사항   | 붙임 참조                                               |                  |                                                                                                           |                   |
|                | 저장방법 및<br>사용기간 | 붙임 참조                                               |                  |                                                                                                           |                   |
|                | 허가조건           | 붙임 참조                                               |                  |                                                                                                           |                   |
| 국외 허가현황        |                | 붙임 참조                                               |                  |                                                                                                           |                   |
| 허가부서           |                | 융복합혁신제품지원단 허가총괄팀                                    | 허가담당자            | 이규하 주무관, 도원임 연구관,<br>오정원 팀장, 김상봉 단장                                                                       |                   |
| 심사부서           |                | 소화계약품과(기시)<br><br>순환신경계약품과(안유)<br><br>의약품안전평가과(RMP) | 심사담당자            | 이희진 주무관, 송영미 연구관,<br>김영립 과장<br><br>김지명 주무관, 정주연 연구관,<br>김미정 과장, 서경원 부장<br><br>정희금 심사관, 조창희 연구관,<br>문은희 과장 |                   |
| GMP*<br>평가부서   |                | 의약품품질과                                              | GMP<br>담당자       | 강성인 심사관, 한혜진 주무관,<br>최희정 사무관, 이수정 과장                                                                      |                   |

\* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

## 1. 허가·심사 개요 (「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 관련)

### 1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 <붙임 1 참조>

### 1.2 최종 허가사항

#### ○ 효능·효과

말초 신경병증성 통증

#### ○ 용법·용량

이 약은 식사와 관계없이 경구 투여한다.

이 약은 주로 신장으로 배설되므로, 신기능이 저하된 환자에 대해서는 용량이 조절되어야 한다.('2. 신기능 장애환자'항 참고)

#### 1. 성인

이 약은 보통 시작용량으로 1회 5mg을 1일 2회 경구 투여할 수 있다. 이후 1회 투여량으로서 5mg씩 최소 1주일 이상 간격을 두고 단계적으로 증량하여 최대 1회 15mg을 1일 2회까지 경구 투여할 수 있다. 개개 환자에서의 연령과 증상에 근거하여 1회 투여량을 10mg에서 15mg의 범위에서 적절히 증감하여 1일 2회 투여할 수 있다.

#### 2. 신기능 장애 환자

신기능이 저하된 환자에서는 이 약의 혈장 내 농도가 증가하여 이상반응의 위험성이 증가할 수 있으므로, 이러한 환자에게는 면밀한 모니터링을 통한 신중한 투여가 필요하다. 신기능 장애환자의 경우, 아래 [표 1]의 크레아티닌 클리어런스(CLcr) 수준을 참조하여 투여 용량과 투여 간격을 조정해야 한다. 치료는 저용량에서 시작해야 하고, 내약성이 있지만 불충분한 반응을 보이는 환자에서는 투여량을 증량한다.

[표 1] 신기능에 근거한 이 약의 투여량 및 투여 간격

|  | 크레아티닌 클리어런스 (CLcr) : mL/min |                |           |
|--|-----------------------------|----------------|-----------|
|  | CLcr ≥ 60                   | 60 > CLcr ≥ 30 | 30 > CLcr |

|          |          |                  |                   | (혈액 투석 환자 포함)     |
|----------|----------|------------------|-------------------|-------------------|
| 1일 투여량   |          | 10 ~ 30mg        | 5 ~ 15mg          | 2.5 ~ 7.5mg       |
| 시작용량     |          | 1회 5mg<br>1일 2회  | 1회 2.5mg<br>1일 2회 | 1회 2.5mg<br>1일 1회 |
| 유지<br>용량 | 최소<br>용량 | 1회 10mg<br>1일 2회 | 1회 5mg<br>1일 2회   | 1회 5mg<br>1일 1회   |
|          | 최대<br>용량 | 1회 15mg<br>1일 2회 | 1회 7.5mg<br>1일 2회 | 1회 7.5mg<br>1일 1회 |

### 3. 투여의 중단

이 약의 투여를 중단할 경우, 복용량을 점차 줄이는 등 신중을 기해야 한다.

### 4. 간기능 장애환자

간기능 장애환자에서의 용량조정은 필요치 않다.

### 5. 고령자 (만 65세 이상)

신기능이 저하된 고령자의 경우에는, 용량 감소가 필요할 수도 있다.

### ○ 사용상의 주의사항

#### 1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

이 약 및 이 약의 구성성분에 과민 반응이 있는 환자

#### 2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 당뇨병자: 최근 미로가발린의 투여로 체중이 증가된 당뇨병자는 혈당강하제의 용량 조정이 필요할 수 있다.

2) 신기능 장애환자

3) 고령자(만 65세 이상)

4) 임부 및 수유부

#### 3. 이상반응

1) 당뇨병성 말초 신경병증에 대한 임상시험

한국, 일본, 타이완을 비롯한 아시아에서 당뇨병성 말초 신경병증성 통증 환자를 대상으로 실시한 임상시험에서, 이상반응(실험실 검사 이상 포함)은 이 약을 투여한

시험대상자 854명 중 267명(31.3%)에서 보고되었다. 흔하게 보고된 이상반응은 졸음(107명, 12.5%), 어지러움(77명, 9.0%), 체중 증가(27명, 3.2%)였다.

## 2) 대상포진 후 신경통에 대한 임상시험

한국, 일본, 타이완을 비롯한 아시아에서 대상포진 후 신경통 환자를 대상으로 실시한 임상시험에서, 이상반응(실험실 검사 이상 포함)은 이 약을 투여한 시험대상자 553명 중 241명(43.6%)에서 보고되었다. 흔하게 보고된 이상반응은 졸음(110명, 19.9%), 어지러움(65명, 11.8%), 체중 증가(37명, 6.7%)였다.

## 3) 임상시험 경험에서의 이상반응

이 약으로 치료하는 동안 발생할 수 있는 이상반응은 [표 2]와 같다. 이상반응이 나타나는 경우 이 약 복용을 중지하는 등, 필요에 따라 적절한 조치를 취해야 한다.

[표 2] 임상시험 경험에서의 이상반응

| 기관계<br>(System Organ Class) | 5% 이상    | 5% 미만                                                              |
|-----------------------------|----------|--------------------------------------------------------------------|
| 정신신경계                       | 졸음, 어지러움 | 체위성 어지러움, 불면증                                                      |
| 눈                           |          | 시야흐림                                                               |
| 혈액계                         |          | 호산구 증가                                                             |
| 순환기계                        |          | 기립성 저혈압, 고혈압                                                       |
| 소화기계                        |          | 변비, 복부팽만, 입안건조, 위염, 구토, 식욕 증가, 식욕 부진, 상복부 통증, 위식도 역류성 질환           |
| 간                           |          | 간 효소 증가                                                            |
| 기타                          | 부종       | 체중증가, 보행이상, 느낌이상, 현기증, 목마름, 안면부종, 넘어짐, 당뇨병(당화혈색소(HbA1c) 증가, 혈당 증가) |

## 4) 기타 주의사항

(1) 한국, 일본, 타이완 등을 포함한 아시아에서 실시된 다국가, 위약 대조 임상시험에서, 이 약을 투여 받은 시험대상자 1,227명 중 3명(0.24%, 자살행동: 1명, 자살충동: 2명)과 위약을 투여 받은 시험대상자 721명 중 1명(0.14%, 자살충동)에서 자살 관련 이상사례가 보고되었다.

(2) 일본을 포함한 아시아에서 실시한 다국가, 위약 대조 임상시험에서 사망 사례

는, 이 약을 투여받은 시험대상자 1,227명 중 2명(0.16 %), 위약을 투여 받은 시험대상자 721명에서는 없었다. 사망한 환자는 모두 당뇨병성 말초 신경병증성 통증 환자였다.

#### 4. 일반적 주의

- 1) 어지러움, 졸음 및 의식소실: 넘어져서 골절 등을 일으킬 수 있는 어지러움, 졸음 및 의식소실이 나타날 수 있다. 이 약을 복용하는 환자는 주의 깊게 모니터링 되어야 하고 이상이 관찰되는 경우 이 약 복용 중지 또는 감량 등의 적절한 조치를 취해야 한다. 이 약은 어지러움, 졸음, 및 의식소실 등을 초래할 수 있으므로 이 약으로 치료 받는 환자에게는 자동차 운전 등 잠재적으로 위험한 기계를 조작하지 않도록 주의를 주어야 한다. 특히 고령자에서는 이러한 증상으로 낙상을 초래하여 골절 등으로 이어질 수 있으므로 주의를 기울여야 한다.
- 2) 간기능 장애(AST(GOT) 상승 및 ALT(GPT) 상승 등)가 나타날 수 있으므로 이 약을 복용하는 환자는 주의 깊게 모니터링 되어야 한다. 전신 권태감이나 식욕 부진 등의 초기 증상을 포함한 이상이 관찰되는 경우 이 약 복용을 중지하고 적절한 조치를 취해야 한다.
- 3) 이 약의 복용으로 체중이 증가할 수 있으므로 비만에 주의를 기울여야 한다. 비만의 징후가 발견될 경우 식이요법 및/또는 운동요법 같은 적절한 조치를 취해야 한다. 특히, 체중 증가는 투여용량의 증량 또는 장기간 투여와 관련이 있을 수 있으므로 정기적으로 체중을 측정한다.
- 4) 신경병증성 통증에 대하여 이 약은 원인 치료요법(causal therapy)이 아닌 보조 치료요법(supportive therapy)이라는 점에 유의해야 한다. 따라서 신경병증성 통증의 원인이 되는 기저 질환의 진단 및 치료를 병행하여 실시하고, 이 약을 만연하게 사용하지 않도록 한다.
- 5) 갑작스러운 투여 중단에 의해 불면증, 오심, 설사, 식욕 저하 등의 금단 증상이 나타날 수 있으므로, 이 약의 투여를 중단할 경우 복용량을 점차 줄이는 등 신중을 기해야 한다.
- 6) 이 약의 투여로 인해 약시, 시력 이상, 시야흐림, 복시 등의 장애가 나타날 가능성이 있으므로 진찰시에 눈의 장애에 관해 문진을 하는 등 주의를 기울이고, 이상이 관찰되는 경우 적절한 처치를 한다.
- 7) 이 약의 유효성은 당뇨병성 말초 신경병증 및 대상 포진후 신경통 환자를 대상으로 한 임상시험에서 입증되었다. 다른 신경병증성 통증에 대한 유효성은 평가되

지 않았다.

#### 5. 상호작용

- 1) 이 약은 주로 신장에서의 사구체 여과 및 세뇨관 분비에 의해 배설된다. 이 약의 분비와 관련된 주요 수송체는 유기 음이온 수송체(organic anion transporter) (OAT) 1, OAT3, H<sup>+</sup>/유기 양이온 역수송체(H<sup>+</sup>/organic cation antiporter) (MATE) 1 및 MATE2-K이다. 이 약은 UDP-글루쿠론산전이효소(UDP-glucuronosyltransferases) (UGTs)에 의해서도 대사된다.
- 2) 프로베네시드와 병용투여 시, 이 약의 혈중농도가 증가하여 작용이 증강될 위험이 있다. 이것은 프로베네시드의 OAT1, OAT3 및 UGT에 대한 저해 작용에 의한 것일 수 있다.
- 3) 시메티딘과 병용 투여 시, 이 약의 혈중농도가 증가하여 작용이 증강될 위험이 있다. 이것은 시메티딘의 MATE1 및 MATE2-K에 대한 저해 작용에 의한 것일 수 있다.
- 4) 로라제팜이나 알코올(술)과 병용투여 시, 주의력 및 평형기능 저하가 증대될 위험이 있다. 이는 중추신경에 대한 억제 작용을 상호 증강시키기 때문일 수 있다.

#### 6. 임부 및 수유부에 대한 투여

- 1) 임부 또는 임신 가능성이 있는 여성: 임신 중 투여에 대한 안전성은 확립되어 있지 않다. 동물(랫드)을 대상으로 한 시험에서 태반 통과가 보고되었다. 따라서 이러한 환자에서 이 약은 치료상의 유익성이 위험성을 상회하는 경우에만 투여하여야 한다.
- 2) 수유부: 동물(랫드)을 대상으로 한 시험에서 모유 이행이 보고되었다. 따라서 이 약으로 치료 받는 동안 수유는 권장되지 않는다.

#### 7. 고령자에 대한 투여

고령자는 신기능이 저하되어 있는 경우가 많으므로 이 약은 주의를 기울여 투여해야 한다. 크레아티닌 클리어런스(CL<sub>cr</sub>)에 근거하여 투여량 및 투여 간격을 조절해야 한다(‘용법·용량’ 항 참조). 또한 고령의 환자는 어지러움, 졸음, 의식소실 등의 이상 반응을 경험하는 경향이 있으며, 이는 넘어짐 및 골절 등으로 이어질 수 있으므로 주의한다(‘일반적 주의’ 항 참조).

## 8. 소아에 대한 투여

소아에서의 이 약의 안전성은 확립되어 있지 않다. 임상시험에서 사용한 경험이 없다.

## 9. 과량투여시의 처치

섬유근육통 환자를 대상으로한 국외 임상시험에서 이 약을 1일 60mg까지 과량 투여한 사례가 보고되었다. 과량 투여 시의 증상은 행복감, 구음장애, 두통, 삼킴곤란, 관절염, 관절 부기, 무력증 등이었다. 이 약을 과량 투여한 경우 개별 환자의 증상 및 내약성에 근거하여 적절한 대증 요법(supportive therapy)을 실시해야 한다. 이 약은 혈액투석으로 15.3%가 제거되는 것으로 보고되었다.

## 10. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
- 2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지 면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.
- 3) 이 약의 포장(알루미늄 필로우)을 개봉한 후에는 수분을 피하여 보관하도록 한다.
- 4) 조제시, 약물을 복용하기 전에 PTP(Press-Through package) 포장에서 이 약을 꺼내도록 환자에게 주의를 주어야 한다.

## 11. 전문가를 위한 정보

### 1) 약리작용

#### (1) 작용 기전

미로가발린은 신경계에서 전위차 의존적 칼슘채널(Voltage-gated calcium channel)의 기능에 보조적인 역할을 담당하는  $\alpha_2\delta$ 서브유닛( $\alpha_2\delta$ subunit)과의 결합을 통해 칼슘 전류를 감소시켜 진통 효과를 나타낸다.

#### (2) 진통 효과

- 미로가발린은 좌골신경 부분 결찰 모델 랫드에서 기계적 자극에 대한 통증 역치를 증가시켰다.
- 미로가발린은 스트렙토조토신으로 유도된 당뇨병 모델 랫드에서 기계적 자극에 대한 통증 역치를 증가시켰다.

### 2) 약동학적 정보

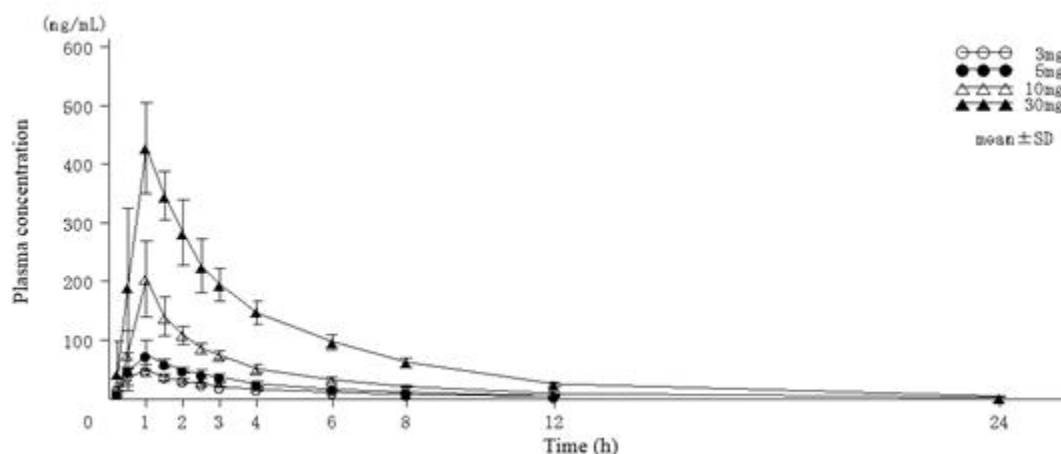
#### (1) 혈장 농도



### ① 단회 투여

건강한 성인에서 미로가발린 3, 5, 10, 및 30mg(각 투여 용량 별로 6명의 시험대상자들)을 단회 경구투여 시, 혈장 내 미로가발린 농도는 투여 1시간 후에 최대 농도(C<sub>max</sub>)에 도달하였고, 반감기(t<sub>1/2</sub>)는 2.96~3.37시간이었다. 미로가발린의 C<sub>max</sub> 및 AUC<sub>inf</sub>는 투여량에 비례하여 증가하였다.

[그림 1] 단회 경구투여 후 미로가발린의 혈장 농도-시간 프로파일



[표 3] 단회 경구투여 시 미로가발린의 약동학 파라미터

| 투여량  | 대상자 수 | C <sub>max</sub><br>(ng/mL) | T <sub>max</sub><br>(h) <sup>a)</sup> | AUC <sub>inf</sub><br>(ng · h/mL) | t <sub>1/2</sub><br>(h) |
|------|-------|-----------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------|
| 3mg  | 6     | 48.6 ± 8.47                 | 1.00 (0.50, 1.00)                     | 184.2 ± 21.75                     | 3.31 ± 0.37             |
| 5mg  | 6     | 78.3 ± 18.0                 | 1.00 (0.50, 2.00)                     | 276.2 ± 26.96                     | 2.96 ± 0.17             |
| 10mg | 6     | 205 ± 64.0                  | 1.00 (1.00, 1.50)                     | 614.1 ± 84.02                     | 3.32 ± 0.75             |
| 30mg | 6     | 433 ± 67.9                  | 1.00 (1.00, 1.50)                     | 1682 ± 233.4                      | 3.37 ± 0.26             |

평균 ± 표준편차

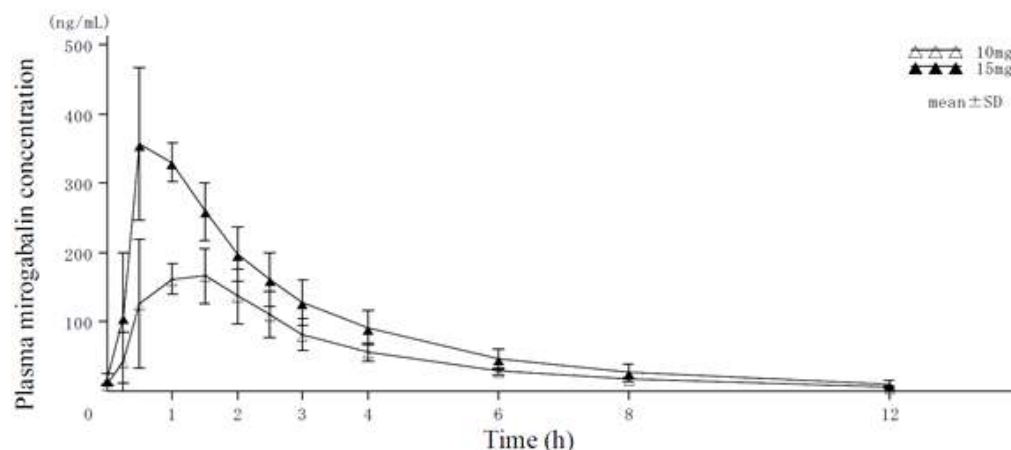
a) 중간값 (최소값, 최대값)

### ② 반복 투여

이 약을 일본인 건강한 성인에 1회 10mg 및 15mg(각 투여 용량 당 6명의 시험대상자들)을 1일 2회 7일간 반복 경구투여 시, 투여 3일째에 정상상태에 도달하였고, 투여 7일째의 반감기는 2.43시간 및 2.83시간이었다. 투여 7일째의 C<sub>max</sub> 및 AUC<sub>tau</sub>

는 투여량에 비례하여 증가했다.

[그림 2] 반복 경구투여 시 미로가발린의 혈장 내 농도-시간 프로파일 (투여 7일째)



[표 4] 반복 경구투여 시 미로가발린의 약동학 파라미터 (투여 7일째)

| 투여량           | 대상자 수 | Cmax (ng/mL) | Tmax (h) <sup>a)</sup> | AUCtau (ng · h/mL) | t <sub>1/2</sub> (h) |
|---------------|-------|--------------|------------------------|--------------------|----------------------|
| 1회10mg (1일2회) | 6     | 210 ± 39.4   | 1.50 (0.50, 2.00)      | 601.0 ± 63.68      | 2.43 ± 0.54          |
| 1회15mg (1일2회) | 6     | 381 ± 88.0   | 0.53 (0.50, 1.53)      | 1057 ± 142.2       | 2.83 ± 0.70          |

평균 ± 표준편차

a) 중간값 (최소값, 최대값)

## (2) 식사에 영향

건강한 성인 30명에게 공복 및 식후에 미로가발린 15mg을 단회 경구투여 시, Cmax는 각각 230ng/mL 및 188ng/mL이었고, Tmax는 각각 1.00시간 및 1.50시간, AUClast는 각각 884ng·h/mL 및 833ng·h/mL이었다. 식후 Cmax는 약 18% 감소되고, Tmax는 0.5시간 지연되었지만 AUCinf는 약 6% 감소하였다.

## (3) 분포

건강한 성인 6명에게 미로가발린 3, 5, 10 및 30mg을 단회 경구투여 시 종료 단계 (terminal phase)에 근거한 분포 용적(Vz/F)은 약 78.01~87.97L이었다.

in vitro 시험에서, 14C표지된 미로가발린(14C-미로가발린)은 적혈구에 분포되었고, 혈장 농도에 대한 전혈구 농도의 비는 0.85~0.87이었다. 초원심분리에 의해 확인한 14C-미로가발린 사람 혈장단백 결합비는, 혈장 농도 0.1~10 $\mu$ g/mL에서 23.4~25.5%이었다.

#### (4) 대사

건강한 성인 남성 6명에게 14C-미로가발린 30mg(150  $\mu$ Ci)을 단회 경구투여 시, 투여 방사능의 약 97%가 뇨로 배설되며, 그 중 약 76%가 미변화체였다. 미변화체 이외의 뇨 대사물은 미로가발린의 락탐 형태(lactam form)였으며, 이는 투여량의 0.6%에 해당되었다. 또한 UGT에 의해 대사되는 N-글루쿠론산 포합체(N-glucuronide conjugate)도 검출되었다.

#### (5) 배설

건강한 성인 6명에게 미로가발린 3, 5, 10 및 30mg을 단회 경구투여 시, 겉보기 전신 청소율(apparent total body clearance) (CL/F)은 16.50~18.24L/h이었다. 이들 시험 대상자에서, 투여량의 63.2~71.5%는 미변화체로 뇨로 배설되었고, 신장 청소율(renal clearance)은 10.4~12.4L/h이었다.

건강한 남성 성인 6명에게 14C-미로가발린 30mg(150 $\mu$ Ci)을 단회 경구투여 후, 투여된 방사능의 투여 168시간 후까지의 누적 배설률은 98% 이상이었고, 소변과 대변에서 회수된 방사능은 각각 97% 및 1%였다.

#### (6) 고령자에서의 약동학

55~75세의 건강한 고령자 6명에게 미로가발린 5, 10 및 15mg(각 투여 용량 별로 6명의 시험대상자, 65세 미만 13명 포함)을 1일 2회 14일간 반복 경구투여했을 때, 투여 3일째에 정상 상태에 도달했으며, 투여 14일째의 반감기( $t_{1/2}$ )는 3.58~4.55시간이었다. 투여 14일째의 AUC<sub>0-12hr</sub>은 투여 1일째의 1.13~1.24배였다. 고령자에서의 약동학은 건강한 비-고령자와 비교하여 유의한 차이가 없었다.

#### (7) 신기능 장애 환자에서의 약동학 (일본인 대상)

정상 신기능의 또는 신기능 장애를 가진 일본인 30명에게 미로가발린 5mg을 단회 경구 투여 시, 크레아티닌 클리어런스(CL<sub>Cr</sub>)의 감소와 연관되어 AUC<sub>last</sub>가 증가하였다(표 5).

혈액투석이 필요한 말기 신부전 환자에서는 4시간의 혈액투석에 의해, 투여한 미로가발린의 15.3%가 혈액에서 제거되었다.

[표 5] 신기능 장애의 중증도에 따른 미로가발린의 약동학적 파라미터

| 신기능 장애의<br>중증도<br>(CLcr: mL/min)    | 대상<br>자<br>수 | Cmax<br>(ng/mL) | Tmax<br>(h) <sup>a)</sup> | AUClast<br>(ng · h/mL) | CLr<br>(L/h) |
|-------------------------------------|--------------|-----------------|---------------------------|------------------------|--------------|
| CLcr ≥ 90                           | 4            | 71.2 ± 25.6     | 1.25<br>(0.98, 2.00)      | 321 ± 52.5             | 10.9 ± 1.52  |
| 90 > CLcr ≥ 60<br>(경증)              | 6            | 81.4 ± 29.0     | 1.74<br>(0.97, 4.00)      | 422 ± 85.1             | 7.83 ± 1.61  |
| 60 > CLcr ≥ 30<br>(중등증)             | 9            | 76.9 ± 13.3     | 1.95<br>(1.03, 5.00)      | 655 ± 144              | 4.48 ± 1.87  |
| 30 > CLcr<br>(중증)                   | 5            | 118 ± 25.8      | 2.00<br>(1.47, 5.00)      | 1350 ± 259             | 1.92 ± 0.463 |
| 혈액투석이 필요한<br>말기 신부전환자 <sup>b)</sup> | 6            | 101 ± 32.9      | 4.01<br>(1.92, 5.00)      | 1990 ± 916             | -            |

평균 ± 표준편차

a) 중간값 (최소값, 최대값)

b) 투여 24시간 후부터 4시간동안 혈액투석을 실시하였음.

#### (8) 간장애 환자의 약동학

경증 및 중등증의 간장애 환자 16명에게 미로가발린 15mg을 단회 경구 투여 시, 미로가발린의 Cmax는 건강한 성인의 경우와 비교하여 각각 1.0배 및 0.8배였고, AUCinf는 각각 0.9배 및 1.1배였다.

주) 이 약의 승인 받은 투여량은 시작용량 1회 5mg씩 1일 2회, 유효용량은 1회 10mg 또는 15mg씩 1일 2회이다.

주) AUCinf : 무한대 시간까지의 혈장 중 농도-시간 곡선 하 면적

AUClast : 정량 가능한 최종 시점까지의 혈장 중 농도-시간 곡선 하 면적

AUCtau : 투여간격 동안의 혈장 중 농도-시간 곡선 하 면적

#### 3) 임상시험 정보

##### (1) 다국가 임상시험 결과

##### ① 위약 대조시험

당뇨병성 말초 신경병증(DPNP) 환자 824명을 대상으로 14주간(용량 적정기간 1~2주 및 고정용량 투여기간 12~13주) 아시아에서 수행한 이중 눈가림, 3상 임상시험에서 미로가발린 1일 30mg 투여군(1회 15mg씩 1일 2회 투여)은 14주째 통증 점수에서 위약 투여군과 비교하여 통계적으로 유의한 개선을 보였다.

| 투여군         | 평가시점  | 대상자 수 | 통증 점수 <sup>a),b)</sup> | 14주째의 베이스라인에서의 변화량 <sup>c),d)</sup> | 위약과의 차이<br>[ 95% 신뢰구간 ] <sup>c)</sup> | P값 <sup>e)</sup> |
|-------------|-------|-------|------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|------------------|
| 위약군         | 베이스라인 | 330   | 5.59 ± 1.012           | -1.31 ± 0.095                       | —                                     | —                |
|             | 14주   | 310   | 4.22 ± 1.820           |                                     |                                       |                  |
| 1일 20mg 투여군 | 베이스라인 | 165   | 5.57 ± 0.899           | -1.47 ± 0.135                       | -0.15<br>[-0.48, 0.17]                | 0.3494           |
|             | 14주   | 151   | 4.14 ± 1.685           |                                     |                                       |                  |
| 1일 30mg 투여군 | 베이스라인 | 165   | 5.55 ± 0.967           | -1.81 ± 0.136                       | -0.50<br>[-0.82, -0.17]               | 0.0027           |
|             | 14주   | 142   | 3.73 ± 1.845           |                                     |                                       |                  |

a) 1주일간의 평균 통증 점수[0(통증 없음)에서 10(상상할 수 있는 가장 심한 통증)의 11단계로 평가]

b) 평균 ± 표준편차

c) 결측치는 missing not at random 메커니즘을 가정한 모델에 준하여 다중 대입법(multiple imputation method)에 의하여 보완했다. 보완 후 데이터셋은 투여군, 주, 투여군과 주의 상호작용을 고정효과로, 주를 반복효과로, 그리고 베이스라인에서의 주간 평균 통증점수를 공변량으로 하는 선형 혼합효과 모델(linear mixed-effect model)을 이용하여 분석하였고, 결과는 Rubin 규칙(Rubin's rule)에 따라 결합되었다.

d) 최소제곱 평균치 ± 표준오차

e) 20mg/일군 및 30mg/일군과 위약군을 각각 유의수준 0.025(양측)으로 비교했다. 양쪽 군 모두 통계적으로 유의한 경우, 15mg/일군과 위약군을 유의수준 0.05로 비교하기로 했다. 양쪽 군 모두 통계적으로 유의하지 않은 경우, 15mg/일군과 위약군은 비교하지 않기로 했다. 20mg/일군과 30mg/일군 중 어느 쪽이든 통계적으로 유의한 경우, 15mg/일군과 위약군을 유의수준 0.025로 비교하기로 했다.

대상포진 후 신경통(PHN) 환자 763명을 대상으로 14주간(용량 적정기간 1~2주 및 고정용량 투여기간 12~13주) 아시아에서 수행한 제 3상, 이중 눈가림 임상시험에서

미로가발린 15mg/일, 20mg/일, 및 30mg/일 투여군은 14주째 통증 점수에서 위약 투여군과 비교하여 통계적으로 유의한 개선을 나타냈다.

| 투여군         | 평가 시점 | 대상자 수 | 통증 점수 <sup>a),b)</sup> | 14주째 베이스라인 대비 변화량 <sup>c),d)</sup> | 위약과의 차이 [ 95% 신뢰구간 ] <sup>c)</sup> | P값 <sup>e)</sup> |
|-------------|-------|-------|------------------------|------------------------------------|------------------------------------|------------------|
| 위약군         | 베이스라인 | 303   | 5.75 ± 1.130           | -1.20 ± 0.099                      | -                                  | -                |
|             | 14주   | 263   | 4.40 ± 2.115           |                                    |                                    |                  |
| 1일 20mg 투여군 | 베이스라인 | 153   | 5.70 ± 1.015           | -1.68 ± 0.141                      | -0.47 [-0.81, -0.14]               | 0.0058           |
|             | 14주   | 129   | 3.99 ± 1.839           |                                    |                                    |                  |
| 1일 30mg 투여군 | 베이스라인 | 155   | 5.65 ± 1.025           | -1.97 ± 0.137                      | -0.77 [-1.10, -0.44]               | <0.0001          |
|             | 14주   | 139   | 3.71 ± 1.797           |                                    |                                    |                  |

a) 1주간의 평균 통증 점수 [0(통증 없음)에서 10(상상할 수 있는 가장 심한 통증)의 11단계로 평가]

b) 평균값 ± 표준편차

c) 결측치는 missing not at random 메커니즘을 가정한 모델에 준하여 다중 대입법 (multiple imputation method)에 의하여 보완했다. 보완 후 데이터셋은 투여군, 주, 투여군과 주의 상호작용을 고정효과로, 주를 반복효과로, 그리고 베이스라인에서의 주간 평균 통증점수를 공변량으로 하는 선형 혼합효과 모델(linear mixed-effect model)을 이용하여 분석하였고, 결과는 Rubin 규칙(Rubin's rule)에 따라 결합되었다.

d) 최소제곱평균치 ± 표준오차

e) 20mg/일군 및 30mg/일군과 위약군을 각각 유의수준 0.025(양측)으로 비교했다. 양쪽 군 모두 통계적으로 유의한 경우, 15mg/일군과 위약군을 유의수준 0.05로 비교하기로 했다. 양쪽 군 모두 통계적으로 유의하지 않은 경우, 15mg/일군과 위약군은 비교하지 않기로 했다. 20mg/일군과 30mg/일군 중 어느 쪽이든 통계적으로 유의한 경우, 15mg/일군과 위약군을 유의수준 0.025로 비교하기로 했다.

주) 당뇨병성 말초 신경병증성 통증 환자 또는 대상포진 후 신경통 환자를 대상으로 한 아시아 제 III상 이중맹검시험에서는 위약 투여군, 미로가발린 1일 15mg 투여군, 1일 20mg 투여군, 및 1일 30mg 투여군의 4개 군에 대하여 평가했다. 또한 본 약제의 승인받은 용량은 미로가발린으로서 초회 용량 1회 5mg씩 1일 2회, 유효 용량 1회 10mg 또는 1회 15mg 1일 2회이다.

## ② 장기간 투여 임상시험

당뇨병성 말초 신경병증 환자 214명 및 대상포진 후 신경통 환자 237명을 대상으로 52주간(용량 적정기간 4주 및 고정용량 투여기간 48주) 아시아에서 수행한 2건의 제3상, 공개라벨, 장기간 임상시험에서, 평균 통증 강도는 다음과 같았다.

| 평가지점 | 당뇨병성 말초 신경병증 |                         | 대상포진 후 신경통 |                         |
|------|--------------|-------------------------|------------|-------------------------|
|      | 대상자 수        | 통증 강도(mm) <sup>a)</sup> | 대상자 수      | 통증 강도(mm) <sup>a)</sup> |
| 투여 전 | 214          | 42.1 ± 20.41            | 237        | 43.5 ± 21.38            |
| 12주  | 200          | 35.7 ± 20.30            | 219        | 34.7 ± 21.80            |
| 24주  | 186          | 34.4 ± 20.89            | 203        | 32.7 ± 21.81            |
| 52주  | 169          | 31.1 ± 20.70            | 184        | 28.6 ± 22.16            |

a) 평균값 ± 표준편차; 0 ~ 100mm의 VAS(Visual Analog Scale)로 평가

## (2) 일본의 임상시험 성적

당뇨병성 말초 신경병증 환자 또는 대상포진 후 신경통 환자 중 신기능 장애를 가진 환자를 대상으로 14주간(용량 적정기간 2주 및 고정용량 투여기간 12주) 수행한 제3상, 공개라벨 임상시험에서 14주째의 통증 점수는 다음과 같았다.

| 투여군<br>(CLcr: mL/min)                               | 평가지점  | 대상자<br>수 | 통증 점수 <sup>a),b)</sup> | 14주째<br>베이스라인에서의<br>변화량 <sup>c)</sup> |
|-----------------------------------------------------|-------|----------|------------------------|---------------------------------------|
| 중등증 신기능 장애<br>환자군<br>(59 ≥ CLcr ≥ 30) <sup>d)</sup> | 베이스라인 | 30       | 5.65±1.049             | -1.79 ± 0.335                         |
|                                                     | 14주   | 26       | 3.81±1.834             |                                       |
| 중증 신기능 장애<br>환자군<br>(29 ≥ CLcr ≥ 15) <sup>e)</sup>  | 베이스라인 | 5        | 5.97±1.275             | -2.07 ± 0.871                         |
|                                                     | 14주   | 4        | 3.83±3.082             |                                       |

a) 1주간의 평균 통증 점수 [0(통증 없음)에서 10(상상할 수 있는 가장 심한 통증)의 11단계로 평가]

b) 평균 ± 표준편차

c) 최소제곱평균 ± 표준오차

d) 유지용량 15mg/일

e) 유지용량 7.5mg/일

## 4) 독성시험 정보

- (1) 랫드 및 원숭이에서의 안전성 약리시험에서 미로가발린은 임상관련 용량에서 내약성이 우수하였다.
- (2) 랫드 및 원숭이에서 실시한 반복투여 독성시험에서, 미로가발린의 용량 제한 독성은 과잉 약리작용에 따른 중추신경계 억제와 관련한 비정상적 임상 증후 (예: 엎드린 자세, 활동감소, 갈짓자걸음, 운동실조)였다. 가장 민감한 종인 랫드의 경우, NOAEL(10mg/kg/day)에서의 평균 AUC0-24h값은 임상 최고 권장용량인 15mg bid(1회 15mg씩 1일 2회 투여)보다 4.7배 더 높았다.
- (3) 미로가발린은 랫드 또는 토끼에서 최기형성을 나타내지 않았으며, 수컷에서의 생식독성 또는 수태능 및 초기 배자 발생의 장애를 보이지 않았다. 랫드의 모체 기능을 포함한 출생 전후의 발달연구에서 100mg/kg/day 투여군에서 임신 기간의 연장이 관찰되었다. F1 동물군에서 낮은 정상 출산 지표가 30mg/kg/day 이상에서 확인되었다. 다음 세대의 NOAEL(10mg/kg/day)에서의 평균AUC0-24h값은 임상 최고 권장용량인 15mg bid보다 5.2배 더 높았다.
- (4) 미로가발린은 박테리아 복귀 돌연변이 시험, 염색체 이상 시험, 또는 최대 2000mg/kg 용량까지 실시한 단회투여 랫드 골수 소핵시험에서 유전독성의 가능성을 나타내지 않았다.
- (5) 마우스 및 랫드를 대상으로 미로가발린을 이용한 발암성 시험을 2년간 실시하였다. 임상 최고 권장용량(15mg bid)에서의 평균 인체 노출과 비교하여 13.8배의 노출에 해당하는 용량까지 노출된 마우스에서 종양은 관찰되지 않았다. 랫드에서 방광에서의 이행세포 유두종의 발생률 증가는 100mg/kg/day 투여군의 수컷에서만 관찰되었다. 그러나 방광에서의 증식 발생률은 어떤 군에서도 유의하게 증가하지 않았으며, 미로가발린은 4, 13, 26, 104주의 반복 투여 시험에서 최대 100mg/kg/day 투여 시 방광에서 Ki-67-양성 세포에 대한 표지지수를 증가시키지 않았다. 통계학적으로 유의한 이행세포 유두종의 발생률의 증가가 관찰되지 않은 용량 수준(30mg/kg/day)에서의 평균 AUC0-24h값은 임상 최고 권장용량 (15mg bid)보다 22.1배 더 높았다. 이상을 모두 고려할 때, 미로가발린은 종양형성능이 매우 낮은 것으로 보인다. 이와 연관된 인체에서의 위험성의 증거는 없다.

#### ○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온(1~30℃) 보관, 제조일로부터 36개월



### 1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

- 주성분명 : 미로가발린베실산염
- 등록번호 : 수256-4-ND
- 제조소 명칭 : DAIICHI SANKYO CHEMICAL PHARMA CO., LTD. Odawara Plant
- 소재지 : 477, Takada, Odawara, Kanagawa, Japan

### 1.4 허가조건 (해당하는 경우)

- (재심사) 6년(2020.1.23. ~ 2026.1.22.)
  - \* 「약사법」 제32조 및 「의약품의 안전에 관한 규칙」(총리령) 제22조제1항제1호가목
- (위해성 관리계획) 위해성관리계획을 승인 받은 (융복합혁신제품지원단(의약품)-3700, 2020.1.23.)대로 실시하고, 그 결과를 허가 후 2년까지는 매6개월마다 보고하고, 이후 매년 보고할 것. <붙임 2 참조>

### 1.5 개량신약 지정 여부

- 해당사항 없음

### 1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과

- 해당사항 없음

### 1.7 사전검토

- 해당사항 없음

## 1.8 검토이력

| 구 분        | 품목허가        | 기준및시험방법<br>관련 자료 | 안전성·유효성<br>관련 자료 | 제조및품질관리기<br>준 관련 자료 | 위해성관리계획<br>관련 자료 |
|------------|-------------|------------------|------------------|---------------------|------------------|
| 신청일자       | 2018.12.20. | 2018.12.20.      | 2018.12.20.      | 2018.12.20.         | 2018.12.20.      |
| 보완요청<br>일자 | 2019.04.25. | 2019.04.19.      | 2019.04.19.      | 2019.02.13.         | 2019.04.23.      |
| 보완접수<br>일자 | 2019.11.29. | 2019.12.03.      | 2019.12.02.      | 2019.10.31.         | 2019.12.02.      |
| 최종처리<br>일자 | 2020.02.12. | 2020.01.14.      | 2020.01.17.      | 2019.11.18.         | 2020.01.20.      |

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

## [붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

### 【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시) 제5조제2항 [별표1] 에 따른 구분

| 구분 \ 제출자료 |   | 자 료 번 호 <sup>주1)</sup> |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |   |   |   |   |   |   |     |   |   |    |   |
|-----------|---|------------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|---|---|---|---|---|---|---|---|---|-----|---|---|----|---|
|           |   | 1                      | 2  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    | 3  |    | 4  |    |    |   | 5 |   |   |   | 6 |   | 7 | 8 | 비 고 |   |   |    |   |
|           |   |                        | 가  |    |    |    |    |    |    | 나  |    |    |    |    |    |    | 가  | 나  | 가  | 나  | 다  | 라 | 마 | 바 | 가 | 나 | 다 | 라 |   |   |     | 가 | 나 |    |   |
|           |   |                        | 1) | 2) | 3) | 4) | 5) | 6) | 7) | 8) | 1) | 2) | 3) | 4) | 5) | 6) | 7) | 1) | 2) | 1) | 2) | 가 | 나 | 다 | 라 | 마 | 바 | 가 |   |   |     | 나 | 다 | 라  | 가 |
| 제출자료      | ○ | ○                      | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○   | ○ | ○ | 주2 |   |
| 제출여부      | ○ | ○                      | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○   | ○ | ○ | ○  |   |
| 면제사유      |   |                        |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |   |   |   |   |   |   |     |   |   |    |   |

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

가. 원료의약품에 관한 자료

- 1) 구조결정에 관한 자료
- 2) 물리화학적 성질에 관한 자료
- 3) 제조방법에 관한 자료
- 4) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
- 5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
- 6) 시험성적에 관한 자료
- 7) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
- 8) 용기 및 포장에 관한 자료

나. 완제의약품에 관한 자료

- 1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
- 2) 제조방법에 관한 자료
- 3) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
- 4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
- 5) 시험성적에 관한 자료
- 6) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
- 7) 용기 및 포장에 관한 자료

3. 안정성에 관한 자료

가. 원료의약품에 관한 자료

- 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
- 2) 가혹시험자료

나. 완제의약품에 관한 자료

- 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
- 2) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

다. 유전독성시험자료

라. 생식발생독성시험자료

마. 발암성시험자료

바. 기타독성시험자료

1) 국소독성시험(국소내성시험포함)

2) 의존성

3) 항원성 및 면역독성

4) 작용기전독성

5) 대사물

6) 불순물

7) 기타

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

1) 분석방법과 밸리데이션 보고서

2) 흡수

3) 분포

4) 대사

5) 배설

라. 약물상호작용 등에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

1) 생물약제학 시험보고서

2) 인체시료를 이용한 약동학 관련 시험 보고서

3) 약동학(PK) 시험보고서

4) 약력학(PD) 시험 보고서

5) 유효성과 안전성 시험 보고서

6) 시판후 사용경험에 대한 보고서

7) 증례기록서와 개별 환자 목록

나. 가교자료

다. 생물학적동등성 시험에 관한 자료

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

## [심사자 종합의견]

- 신청품목은 말초 신경병증성 통증 치료제로 개발된 의약품으로, 기존에 허가된 프레가발린과 유사 계열 약물임. 미로가발린은  $\alpha 2\delta$ -2 보다  $\alpha 2\delta$ -1 서브 유닛에 대한 강한 결합력을 보임.
- 임상시험 1상 19건, 2상/3상 5건이 제출되어 검토됨
- 신장에 환자에서의 용량조절 설정 근거
  - 일본 신장애 PK 임상시험(J115)에서 미로가발린의 AUClast는 정상 신기능자와 비교하여 경증 신장애자에서 1.33배, 중등증 신장애자에서 1.90배, 중증 신장애자에서 3.64배, 혈액투석을 필요로 하는 말기 신부전 환자에서 5.25배이며, 유럽 신장애 PK 임상시험에서도 유사하게 상승되는 것을 확인함. PPK 모델을 통해 경증 신장애 환자(60 ~ 89 mL/min)에게 미로가발린 15 mg을 1일 2회, 중등증 신장애 환자(30 ~ 59 mL/min)에게 미로가발린 7.5 mg을 1일 2회, 중증 신장애 환자(15 ~ 29 mL/min) 및 혈액투석을 필요로 하는 말기 신부전 환자(주 중의 1, 3 및 5일차에 투여 20~24시간 후 혈액투석을 실시함)에게 미로가발린 7.5 mg을 1일 1회를 모두 14일간 투여했을 때의 시뮬레이션의 결과, 각 신장애 환자에서의 미로가발린의 평균AUC0-24h,ss 분포는 정상 신기능 환자 ( $\geq 90$  mL/min) 와 거의 유사하였음. 중증 신장애 환자(15 ~ 29 mL/min)와 비교할 때, 혈액투석을 필요로 하는 말기 신부전 환자에서 다소 노출이 증가하지만 정상 및 경증 신기능 환자의 수치와 크게 차이 나지 않았음
- 시판 후 조사에서 의미 있는 정보를 산출하기 위해 중등증/중증 신장애 환자 비율을 10%, 300례를 최소 예수로 설정함

## [약어 및 정의]

|         |                                                         |
|---------|---------------------------------------------------------|
| AUC     | Area under the plasma concentration-time curve          |
| AUPC    | Area under the time versus pain curve                   |
| CL/F    | Apparent total body clearance after oral administration |
| CLr     | Renal clearance                                         |
| Cmax    | Maximum plasma concentration                            |
| Cmax,ss | Maximum plasma concentration at steady state            |
| DPNP    | Diabetic peripheral neuropathic pain                    |
| DSST    | Digit symbol substitution test                          |
| MATE    | Multidrug and toxin extrusion                           |
| OAT     | Organic anion transporter                               |
| OCT     | Organic cation transporter                              |
| PHN     | Post-herpetic neuralgia                                 |
| PPK     | Population pharmacokinetics                             |
| QTc     | Corrected QT interval                                   |
| QTcF    | Corrected QT interval using Fridericia's formula        |
| Tmax    | Time to reach maximum plasma concentration              |
| T1/2    | Terminal elimination half-life                          |
| UGT     | Uridine 5'-diphosphate-glucuronosyltransferase          |
| VAS     | Visual analog scale                                     |

## 1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

### 1.1. 제품정보

- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class): 기타의 중추신경용약 (분류번호:119)
- 약리작용 기전: 중추신경계에서 voltage-gated  $Ca^{2+}$  channels의 알파2-델타( $\alpha 2-\delta$ ) 아단위체로의 선택적 결합을 통해 신경병증성 통증 개선 효과를 나타냄
- 기타 약물의 간단한 설명: 해당없음
- 당해 의약품의 간단한 특징점: 해당없음

### 1.2. 기원 및 개발경위

- 신경병증성 통증은 국제통증학회에 따라 「체성 감각신경계 병변이나 질환이 직접적인 원인이 되어 발생하는 통증」으로 정의한다. 이러한 병태는 말초신경에서 대뇌에 이르기까지의 침해 정보 전달 경로 중 하나의 병변이나 질환이 발생한 부위에 나타난다.
- 신경병증성 통증은 중추 또는 말초 신경계 병변의 해부학적 부위에서의 「말초 신경병증성 통증」과 「중추 신경병증성 통증」으로 분류한다. 이 중, 말초 신경병증성 통증은 당뇨병성 말초 신경병증성 통증(DPNP), 대상포진 후 신경통(PHN), 기타 신경근 장애 등 많은 질환을 포함한다. 또한 중추 신경병증성 통증은 뇌 중풍 후 통증, 척수 손상 후 통증, 다발성 경화증으로 인한 통증 등을 포함한다.
- 말초 신경병증성 통증을 포함한 신경병증성 통증의 약물 치료에 대한 2015년 국제통증학회의 가이드라인에 따르면, 삼환계 항우울제, 세로토닌/노르아드레날린의 재흡수 저해제(duloxetine 등) 및 칼슘 채널  $\alpha 2\delta$  리간드(프레가발린, 가바펜틴)이 1차 치료제로 알려져 있다.
- 칼슘 채널  $\alpha 2\delta$  리간드는 주로 척수 후각에서 과도한 신경 전달을 억제함으로써 통증 완화를 가져오는 것으로 알려져 있다. 그 메커니즘은 완전히 알려지지 않았으나 칼슘 채널  $\alpha 2\delta$  리간드는 전위 의존성 칼슘 채널을 통해서 칼슘의 유입을 감소시키고, 글루탐산, 노르아드레날린, P물질 등의 흥분성 신경 전달 물질 방출을 억제하는 것이 신경병증성 통증 동물 모델에서 나타났다.
- 미로가발린은 칼슘 채널  $\alpha 2\delta$  서브 유닛에 강력하고 특이적으로 결합하는 새로운 칼슘 채널  $\alpha 2\delta$  리간드이다. 비임상시험에서는  $\alpha 2\delta$  서브 유닛 중 특히 진통효과에 관여하는  $\alpha 2\delta -1$ 서브 유닛으로부터의 해리가 프레가발린과 비교하여 늦은 것이 확인되었다. 또한, 신경병증성 통증 모델인 스트렙토조신-유발 당뇨병 랫드에서 저하된 통증 역치는 미로가발린 또는 프레가발린 투여에 의하여 개선되었다.

### 1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 프레가발린 등

### 1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 해당없음

### 1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- [DS5565-A-J202]

당뇨성 말초 신경병증과 관련된 통증이 있는 아시아인 환자에서 DS-5565의 제2상, 다기관, 무작위배정, 이중-

눈가림, 위약 및 Pregabalin-대조, 용량 설정 임상시험

• [DS5565-A-J303]

당뇨병성 말초신경병증성 통증 환자를 대상으로 52주 공개 연장 임상시험이 뒤따르는 DS-5565에 대한 아시아 지역, 제3상, 다기관, 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조 14주 임상시험 (3상)

• DS5565-A-J304]

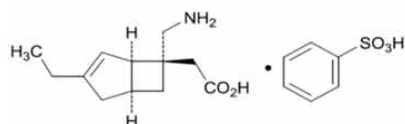
대상포진후 신경통 환자를 대상으로 52주 공개 연장 임상시험이 뒤따르는 DS-5565에 대한 아시아 지역, 제3상, 다기관, 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조 14주 임상시험 (3상)

## 2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

### 2.1. 원료의약품(Drug substance)

#### 2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 미로가발린베실산염
- 일반명 : Mirogabalin besilate
- 분자식 :  $C_{12}H_{19}NO_2 \cdot C_6H_6O_3S$  (MW 367.46)
- 구조식



#### 2.1.2 원료의약품 시험항목

|                                                             |                                          |                                                                                                                                                        |
|-------------------------------------------------------------|------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ■ 성상                                                        | ■ 확인시험                                   | 시성치 ( <input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비선광도 <input type="checkbox"/> 굴절률 <input type="checkbox"/> 융점 <input type="checkbox"/> 기타 ) |
| 순도시험 ( ■ 유연물질 ■ 잔류용매시험 <input type="checkbox"/> 중금속 ■ 기타 )  |                                          |                                                                                                                                                        |
| <input type="checkbox"/> 건조감량/강열감량/수분                       | ■ 강열잔분/회분/산불용성회분                         |                                                                                                                                                        |
| <input type="checkbox"/> 특수시험 <input type="checkbox"/> 기타시험 | ■ 정량법 <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액 |                                                                                                                                                        |
| *시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다                                       |                                          |                                                                                                                                                        |

### 2.2. 완제의약품(Drug product)

#### 2.2.1. 첨가제의 종류 (주사제, 점안제, 안연고제, 점이제에 해당하는 경우)

- 해당없음

#### 2.2.2. 완제의약품 시험항목

|                                                             |                                                                                                     |                                                                                             |
|-------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| ■ 성상                                                        | ■ 확인시험                                                                                              | 시성치 ( <input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비중 <input type="checkbox"/> 기타 ) |
| 순도시험 ( ■ 유연물질 <input type="checkbox"/> 기타 )                 | <input type="checkbox"/> 건조감량/수분                                                                    |                                                                                             |
| <input type="checkbox"/> 특수시험 <input type="checkbox"/> 기타시험 | ■ 함량시험 <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액                                                           |                                                                                             |
| *시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.                                      |                                                                                                     |                                                                                             |
| 제제시험                                                        |                                                                                                     |                                                                                             |
| ■ 봉해/용출시험                                                   | ■ 질량(용량)편차/제제균일성시험                                                                                  | <input type="checkbox"/> 입도시험/입자도시험                                                         |
| <input type="checkbox"/> 금속성이물시험                            | <input type="checkbox"/> 단위분무량시험/단위분무당함량시험                                                          |                                                                                             |
| <input type="checkbox"/> 무균시험                               | <input type="checkbox"/> 미생물한도시험 <input type="checkbox"/> 불용성미립자시험 <input type="checkbox"/> 불용성이물시험 |                                                                                             |

|                                                                                                                                                                                            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> 알코올수시험 <input type="checkbox"/> 엔도톡신/발열성물질시험 <input type="checkbox"/> 점착력시험 <input type="checkbox"/> 형상시험 <input type="checkbox"/> 기타시험<br>*시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다. |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

- \* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험
- \* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

### 3. 안정성에 관한 자료

#### 3.1. 원료의약품의 안정성

| 시험종류   | 시험조건       | 용기형태/재질          | 결과      |
|--------|------------|------------------|---------|
| 장기보존시험 | 5℃         | 이중 PE/Al/PE drum | 기준에 적합함 |
| 가속시험   | 25℃/60% RH |                  |         |

- 가속시험(온도, 습도, 광): 제출(수용액 상태에서의 시험조건-광, 온도, pH 포함)

#### 3.2. 완제의약품의 안정성

| 시험종류   | 시험조건       | 용기형태/재질     | 결과      |
|--------|------------|-------------|---------|
| 장기보존시험 | 25℃/60% RH | PTP/Al 블리스터 | 기준에 적합함 |
| 가속시험   | 40℃/75% RH |             |         |

- 가속시험: 제출(온도, 습도, 광)

#### 3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 신청 저장방법 및 사용기간: 기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 36개월

#### 3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 「의약품등의 안정성시험기준(식약처고시)」에 따라 6개월 가속시험 및 36개월 장기보존시험 결과에 따라 신청 저장방법 및 사용기간(36개월) 설정 타당함

### 4. 독성에 관한 자료

#### 4.1. 독성시험자료 개요

| 시험종류         | 종 및 계통                | 투여 방법    | 투여 기간 | 용량 (mg/kg)                 |
|--------------|-----------------------|----------|-------|----------------------------|
| 반복투여<br>독성시험 | F344 랫트<br>군당 암수 5마리  | 경구<br>투여 | 2주    | 0, 100, 300, 2000 mg/kg    |
|              | F344 랫트<br>군당 암수 10마리 | 경구<br>투여 | 4주    | 0, 10, 30, 100, 1000 mg/kg |
|              | F344 랫트<br>군당 암수 10마리 | 경구<br>투여 | 13주   | 0, 10, 100, 300 mg/kg      |
|              | F344 랫트<br>군당 암수 10마리 | 경구<br>투여 | 26주   | 0, 10, 30, 100 mg/kg       |



|                     |                 |                                                                                                                                    |          |                           |                                                         |
|---------------------|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|---------------------------|---------------------------------------------------------|
|                     |                 | Cynomolgus 원숭이<br>군당 암수 각각 2마리                                                                                                     | 경구<br>투여 | 2주                        | 0, 30, 300, 2000 mg/kg                                  |
|                     |                 | Cynomolgus 원숭이<br>군당 암수 각각 3마리                                                                                                     | 경구<br>투여 | 4주                        | 0, 30, 100, 1000 mg/kg                                  |
|                     |                 | Cynomolgus 원숭이<br>군당 암수 각각 3마리                                                                                                     | 경구<br>투여 | 13주                       | 0, 10, 100, 300 mg/kg                                   |
|                     |                 | Cynomolgus 원숭이<br>군당 암수 각각 4마리                                                                                                     | 경구<br>투여 | 39주                       | 0, 10, 30, 100 mg/kg                                    |
| 유전독성시험              |                 | Bacterial Reverse<br>Mutation Test<br><i>S. typhimurium</i><br>(TA98, TA100,<br>TA1535,TA1537); <i>E.</i><br><i>coli</i> (WP2uvrA) | in vitro |                           | 313, 625, 1250, 2500, 5000<br>$\mu$ g/plate ( $\pm$ S9) |
|                     |                 | Chromosomal<br>Aberration Test<br>CHL/IU cells                                                                                     | in vitro |                           | 2.50, 5.00, 10.0 $\mu$ g/mL<br>( $\pm$ S9, 624hr)       |
|                     |                 | In Vivo Micronucleus<br>Test<br>F344 랫트                                                                                            | 경구투여     |                           | 0, 500, 1000, 2000 mg/kg                                |
| 발암성 시험              |                 | Mouse/<br>B6C3F1/Crlj<br>군당 암수 각각<br>60마리                                                                                          | 경구투여     | 104주                      | 0, 10, 30, 100 mg/kg                                    |
|                     |                 | F344 랫트<br>군당 암수 각각<br>60마리                                                                                                        | 경구투여     | 104주                      | 0, 10, 30, 100 mg/kg                                    |
| 생식·발생<br>독성시험       | 초기배<br>SegI     | SD 랫트<br>군당 암수 각각<br>20마리                                                                                                          | 경구투여     | 교배 전<br>2주~교배기간<br>, ~GD7 | 0, 10, 30, 100 mg/kg                                    |
|                     | 배태자 발생<br>SegII | SD 랫트<br>군당 암컷 21~22마리                                                                                                             | 경구투여     | GD7 ~GD17                 | 0, 100, 300, 1000 mg/kg                                 |
|                     |                 | SD 랫트<br>군당 암컷 22마리                                                                                                                | 경구투여     | GD7 ~GD17                 | 0, 10, 30 mg/kg                                         |
|                     |                 | NZW 토끼<br>군당 암컷 18~19마리                                                                                                            | 경구투여     | GD6 ~GD18                 | 0, 10, 30, 100 mg/kg                                    |
|                     | 출생 전후<br>SegIII | SD 랫트<br>군당 암컷 18~19마리                                                                                                             | 경구투여     | GD7 ~GD21                 | 0, 10, 30, 100 mg/kg                                    |
| 의존성<br>시험           | 약물 구별           | F344 랫트<br>군당 수컷 8마리                                                                                                               | 경구투여     | 단회                        | 0, 3, 10, 30, mg/kg                                     |
|                     | 신체 의존           | F344 랫트<br>군당 수컷 10마리                                                                                                              | 경구투여     | 4주                        | 0, 30, 100, 300 mg/kg                                   |
|                     | 정신 의존           | Rhesus 원숭이<br>군당 암수 각각 2마리                                                                                                         | 정맥투여     | 2주                        | 0, 0.3, 1, 3 mg/kg                                      |
| 불순물 독성시험<br>-유전물질 A |                 | F344 랫트<br>군당 암수 10마리                                                                                                              | 경구<br>투여 | 2주                        | 0, 10, 300 mg/kg                                        |

|  |                                                                                                                     |          |  |                                                                      |
|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|--|----------------------------------------------------------------------|
|  | Bacterial Reverse Mutation Test<br><i>S. typhimurium</i><br>(TA98, TA100, TA1535, TA1537); <i>E. coli</i> (WP2uvrA) | in vitro |  | 313, 625, 1250, 2500, 5000<br>$\mu\text{g/plate}$ ( $\pm\text{S9}$ ) |
|  | Chromosomal Aberration Test<br>CHL cells                                                                            | in vitro |  | 2.50, 5.00, 10.0 $\mu\text{g/mL}$<br>( $\pm\text{S9}$ , 6/24hr)      |

## 4.2. 독성시험자료 개별 요약

### 4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1)

- 해당 없음

### 4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2)

- NOAEL은 랫드에서 10 mg/kg/일(26주), 원숭이에서 30 mg/kg/일(36주)로 확인

### 4.2.3. 유전독성시험(CTD 4.2.3.3)

- 유전독성은 음성으로 확인

### 4.2.4. 생식·발생독성시험(CTD 4.2.3.5)

#### 4.2.4.1. 수태능 및 초기배 발생시험

- 수컷에서 생식독성 관찰되지 않음, 암컷에서 100 mg/kg/일에서 발정기 지속되는 현상 확인됨

#### 4.2.4.2. 배·태자발생시험

- 초기형성 관찰되지 않았으나, 30 mg 이상/kg/일에서 태자의 무게가 감소하는 현상 확인됨

#### 4.2.4.3. 출생전후발생 및 모체기능시험

- 30 mg 이상/kg/일에서 활동 감소 및 F1에서 생식능이 감소

#### 4.2.4.4. 발육기동물시험 및 기타

- 해당 없음

### 4.2.5. 발암성시험(CTD 4.2.3.4)

- B6C3F1 마우스로 2년 동안 실시한 시험에서 발암성은 확인되지 않음
- F344 랫드로 2년 동안 실시한 시험에서 암컷은 발암성이 확인되지 않았으며, 수컷은 100 mg/kg/일에서 방광의 이행세포 유두종 발생률 상승하였으나, 약물에 의한 영향은 아닌 것으로 판정함

#### 4.2.6. 기타독성시험(CTD 4.2.3.7)

- 의존성시험 및 불순물시험 실시

#### 4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 독성시험결과 특이사항 없음

### 5. 약리작용에 관한 자료

#### 5.1. 약리작용시험 개요

- 본문 참조

#### 5.2. 효력시험

- 일차 약리학 시험: in vitro  $\alpha 2$ - $\delta$  서브 유닛에서의 결합 친화성, in vivo 말초 신경병증성 통증, 중추 신경병증성 통증, 섬유근육통증 시험 실시

#### 5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

| 시험항목   | 세부항목               | 동물종, 계통, 암수, 군당수      | 적용 경로    | 투여량(mg/kg)                    |
|--------|--------------------|-----------------------|----------|-------------------------------|
| 중추 신경계 | Irwin 의 다차원 관찰법    | 랫드/F344, 수컷 6         | 단회, PO   | 0, 3, 10, 30, 100, 1000 mg/kg |
|        | 운동 협응(로타로드법)       | 랫드/F344, 수컷 8         | 단회, PO   | 0, 1, 3, 10, 30, 100 mg/kg    |
|        | 자발 운동량(Supremex 법) | 랫드/F344, 수컷 8         | 단회, PO   | 0, 3, 10, 30, 100 mg/kg       |
| 심혈관계   | hERG 시험            | hERG 형질전 환 HEK293 세 포 | in vitro | 0, 30, 100, 300 $\mu$ mol/L   |
|        | 활동전위 시험            | 기니피그 유두근              | in vitro | 0, 30, 100, 300 $\mu$ mol/L   |
|        | 텔레미터법              | 사이노몰거스 원숭이, 수컷 4마리    | 단회, PO   | 0, 30, 300, 2000 mg/kg        |
| 호흡기계   | 전신 혈량측정법           | 사이노몰거스 원숭이, 수컷 4마리    | 단회, PO   | 0, 30, 300, 2000 mg/kg        |

#### 5.4. 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험

##### 5.4.1. 흡수(CTD 4.2.2.2)

- 수컷 랫드 및 사이노몰거스 원숭이 단회 경구 투여 시 미로가발린의 혈장 중 농도는 랫드에서 0.50 시간 이내, 사이노몰거스 원숭이에서 2 시간 이내에 C<sub>max</sub> 에 도달하고, T<sub>1/2</sub> 는 랫드와 원숭이 모두 약 4~5 시간
- 스트렙토토신 유발 당뇨병 랫드에 대하여 미로가발린배설산염을 2.5, 5, 및 10 mg/kg 의 투여량으로 1 일 2 회 5 일간 반복 경구 투여 시, 미로가발린의 C<sub>max</sub> 및 AUC<sub>0-12h</sub> 는 투여량에 거의 비례하여 증가함
- 랫드에 대하여 26 주(10, 30, 또는 100 mg/kg/일), 사이노몰거스 원숭이에 대하여 39 주 (10, 30, 또는 100 mg/kg/일) 간 반복 경구 투여했을 때, 미로가발린의 C<sub>max</sub> 는 투여량 비와 비례하지 않았으나, AUC<sub>0-24h</sub>는 투여량에 거의 비례함

#### 5.4.2. 분포(CTD 4.2.2.3)

- 랫드에 14C-미로가발린(3 mg/kg)을 단회 경구 투여 시, 방사능은 광범위한 조직으로 빠르게 분포함. 거의 모든 조직에서 방사능이 관찰되었고, 간장, 신장, 방광 뇨, 소장 내용물 및 위 내용물에서 높은 분포를 나타냄. 대뇌, 소뇌와 같은 중추신경계의 방사능 분포는 다른 조직에 비해 낮았음

#### 5.4.3. 대사(CTD 4.2.2.4)

- 랫드 및 사이노몰거스 원숭이에 대하여 14C-미로가발린(100 mg/kg)을 단회 경구 투여 시, 대사물의 유의한 방사능 피크가 검출되지 않았음. 랫드 및 원숭이에서는 미로가발린은 거의 대사 되지 않은 것으로 판단함

#### 5.4.4. 배설(CTD 4.2.2.5)

- 마우스에 대하여 14C-미로가발린배설산염(100 mg/kg)을 단회 경구 투여 시, 투여 24시간 후까지 방사능 72.1 %가 소변으로 배설됨. 랫드(3 mg/kg)는 투여 24시간 후까지 방사능 92.5 %가 소변으로 배설됨. 사이노몰거스 원숭이(3 mg/kg)는 투여 24시간 후까지 방사능 70.21 %가 소변으로 배설됨.
- 캐놀러를 꽂은 랫드에 14C-미로가발린(3 mg/kg)을 단회 경구 투여 시, 투여 48시간 후까지 방사능 88.9 %가 소변으로, 8.8 %가 담즙으로, 0.7%가 대변으로 배설됨. 담즙 배설된 방사능의 일부가 재 흡수됨.

#### 5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- 비임상시험 NOAEL에 근거한 미로가발린의 농도와 임상 최고 권장용량(15mg, 1일 2회)에서 안전성 한계를 계산하였을 때, 미로가발린의 안전성 마진은 충분한 것으로 사료됨

### 6. 임상시험성적에 관한 자료

#### 6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 일본 허가접수 당시 자료제출 증명서(TOC) 제출

#### 6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료: 총 23건, 1상 19건, 2상/3상 5건

#### 6.3. 생물약제학시험

- 함량이 다른 제제 간의 동등성시험으로 비교용출시험을 실시하였으며, 4가지 용량은 모든 시험액에서 30분 이내에 85%에 도달함.

#### 6.4. 임상약리시험

- 19건의 임상약리시험 : SAD 및 MAD 2건, 식이영향 2건, ADME 1건, 신기능/간기능 3건, DDI 6건, 심장 QT/QT 1건, 민족적 차이 1건, 통증모델 1건, 약물남용 2건

| 시험목적               | 디자인 | 결과 |
|--------------------|-----|----|
| 임상약리시험 - SAD & MAD |     |    |

| DS5565-A-U101                    | 무작위배정, 위약-대조, 이중-눈가림, 단회 투여 용량 증가 임상시험 (SAD) | <p>* 건강한 성인 (미로가발린 투여36명, 위약 투여12명) 을 대상으로 3 ~ 75 mg의 미로가발린을 각 군의 6명에게 단회 경구투여 했을 때의 약동학 및 약력학을 검토하였다.</p> <p><b>* 약동학 결과 : C<sub>max</sub>, AUC<sub>last</sub> 및 AUC<sub>inf</sub> 수치는 투여 용량의 증가와 비례하여 상승</b></p> <table><tr><th colspan="2"></th><th colspan="6">미로가발린</th></tr><tr><th>항목(단위)</th><th></th><th>3 mg 군 (n = 6)</th><th>5 mg 군 (n = 6)</th><th>10 mg 군 (n = 6)</th><th>30 mg 군 (n = 6)</th><th>50 mg 군 (n = 6)</th><th>75 mg 군 (n = 6)</th></tr><tr><td>T<sub>max</sub> ( 시간 )</td><td>중앙값 ( 최소값, 최대값 )</td><td>1.00 ( 0.50, 1.00 )</td><td>1.00 ( 0.50, 2.00 )</td><td>1.00 ( 1.00, 1.50 )</td><td>1.00 ( 1.00, 1.50 )</td><td>1.00 ( 1.00, 2.00 )</td><td>1.00 ( 1.00, 1.50 )</td></tr><tr><td>C<sub>max</sub> ( ng/mL )</td><td>산술 평균 ( SD )</td><td>48.6 ( 8.47 )</td><td>78.3 ( 18.0 )</td><td>205 ( 64.0 )</td><td>433 ( 67.9 )</td><td>671 ( 153 )</td><td>1060 ( 459 )</td></tr><tr><td>AUC<sub>last</sub> ( ng·h/mL )</td><td>산술 평균 ( SD )</td><td>169.8 ( 20.00 )</td><td>259.6 ( 26.17 )</td><td>590.8 ( 82.31 )</td><td>1670 ( 231.5 )</td><td>3214 ( 395.9 )</td><td>4874 ( 1402 )</td></tr><tr><td>AUC<sub>inf</sub> ( ng·h/mL )</td><td>산술 평균 ( SD )</td><td>184.2 ( 21.75 )</td><td>276.2 ( 26.96 )</td><td>614.1 ( 84.02 )</td><td>1682 ( 233.4 )</td><td>3231 ( 393.0 )</td><td>4896 ( 1396 )</td></tr><tr><td>T<sub>1/2</sub> ( 시간 )</td><td>산술 평균 ( SD )</td><td>3.31 ( 0.37 )</td><td>2.96 ( 0.17 )</td><td>3.32 ( 0.75 )</td><td>3.37 ( 0.26 )</td><td>3.82 ( 0.32 )</td><td>4.94 ( 2.93 )</td></tr><tr><td>CL/F ( L/h )</td><td>산술 평균 ( SD )</td><td>16.50 ( 2.131 )</td><td>18.24 ( 1.755 )</td><td>16.55 ( 2.387 )</td><td>18.09 ( 2.213 )</td><td>15.67 ( 1.945 )</td><td>16.19 ( 3.780 )</td></tr><tr><td>Vz/F ( L )</td><td>산술 평균 ( SD )</td><td>78.78 ( 13.89 )</td><td>78.01 ( 8.636 )</td><td>80.00 ( 27.20 )</td><td>87.97 ( 13.31 )</td><td>86.29 ( 12.99 )</td><td>116.2 ( 75.76 )</td></tr></table> <p>출처: 임상시험 총괄보고서 ( DS5565-A-U101 ) Table 15.4.13 ~ Table 15.4.18</p> <p><b>* 용량으로 보정하였을 때, C<sub>max</sub>, AUC<sub>last</sub> 및 AUC<sub>inf</sub> 수치에서 크게 차이 나지 않음</b></p> <table><tr><th rowspan="2">파라미터</th><th rowspan="2">단위</th><th colspan="6">미로가발린 용량</th></tr><tr><th>3mg</th><th>5mg</th><th>10mg</th><th>30mg</th><th>50mg</th><th>75mg</th></tr><tr><td>C<sub>max</sub></td><td>ng/mL/mg</td><td>16</td><td>16</td><td>21</td><td>14</td><td>13</td><td>14</td></tr><tr><td>AUC<sub>last</sub></td><td>ng·h/mL/mg</td><td>57</td><td>52</td><td>59</td><td>56</td><td>64</td><td>65</td></tr><tr><td>AUC<sub>inf</sub></td><td>ng·h/mL/mg</td><td>61</td><td>55</td><td>61</td><td>56</td><td>65</td><td>65</td></tr></table> <p><b>* 약력학 결과: 75mg 군에서 진정작용, 졸음, 기분 상태 변화, 운동 실조 등 가장 높은 값을 보임</b></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                     |                     | 미로가발린               |                     |                     |                     |                     |                     | 항목(단위)              |  | 3 mg 군 (n = 6) | 5 mg 군 (n = 6) | 10 mg 군 (n = 6) | 30 mg 군 (n = 6) | 50 mg 군 (n = 6) | 75 mg 군 (n = 6) | T <sub>max</sub> ( 시간 ) | 중앙값 ( 최소값, 최대값 ) | 1.00 ( 0.50, 1.00 ) | 1.00 ( 0.50, 2.00 ) | 1.00 ( 1.00, 1.50 ) | 1.00 ( 1.00, 1.50 ) | 1.00 ( 1.00, 2.00 ) | 1.00 ( 1.00, 1.50 ) | C <sub>max</sub> ( ng/mL ) | 산술 평균 ( SD ) | 48.6 ( 8.47 ) | 78.3 ( 18.0 ) | 205 ( 64.0 ) | 433 ( 67.9 ) | 671 ( 153 ) | 1060 ( 459 ) | AUC <sub>last</sub> ( ng·h/mL ) | 산술 평균 ( SD )     | 169.8 ( 20.00 ) | 259.6 ( 26.17 ) | 590.8 ( 82.31 ) | 1670 ( 231.5 ) | 3214 ( 395.9 ) | 4874 ( 1402 ) | AUC <sub>inf</sub> ( ng·h/mL ) | 산술 평균 ( SD ) | 184.2 ( 21.75 )         | 276.2 ( 26.96 )  | 614.1 ( 84.02 )     | 1682 ( 233.4 )      | 3231 ( 393.0 )      | 4896 ( 1396 )       | T <sub>1/2</sub> ( 시간 ) | 산술 평균 ( SD )        | 3.31 ( 0.37 )       | 2.96 ( 0.17 )       | 3.32 ( 0.75 )       | 3.37 ( 0.26 )       | 3.82 ( 0.32 ) | 4.94 ( 2.93 ) | CL/F ( L/h )               | 산술 평균 ( SD ) | 16.50 ( 2.131 ) | 18.24 ( 1.755 ) | 16.55 ( 2.387 ) | 18.09 ( 2.213 ) | 15.67 ( 1.945 ) | 16.19 ( 3.780 ) | Vz/F ( L )   | 산술 평균 ( SD ) | 78.78 ( 13.89 ) | 78.01 ( 8.636 ) | 80.00 ( 27.20 ) | 87.97 ( 13.31 ) | 86.29 ( 12.99 )                  | 116.2 ( 75.76 ) | 파라미터            | 단위 | 미로가발린 용량        |    |                 |    |                |    | 3mg            | 5mg | 10mg | 30mg | 50mg                           | 75mg         | C <sub>max</sub> | ng/mL/mg        | 16 | 16              | 21 | 14             | 13 | 14             | AUC <sub>last</sub> | ng·h/mL/mg     | 57 | 52 | 59                              | 56           | 64              | 65              | AUC <sub>inf</sub> | ng·h/mL/mg      | 61              | 55             | 61             | 56             | 65             | 65             |  |  |                         |              |    |               |    |               |    |               |    |               |    |               |  |  |                |              |    |                 |    |                 |    |                 |    |                 |    |                 |  |  |              |              |    |                 |    |                 |    |                 |    |                 |    |                 |  |  |                   |              |    |               |    |               |    |               |    |               |    |               |  |  |
|----------------------------------|----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|--|----------------|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-------------------------|------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|----------------------------|--------------|---------------|---------------|--------------|--------------|-------------|--------------|---------------------------------|------------------|-----------------|-----------------|-----------------|----------------|----------------|---------------|--------------------------------|--------------|-------------------------|------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|-------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------|---------------|----------------------------|--------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|--------------|--------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|----------------------------------|-----------------|-----------------|----|-----------------|----|-----------------|----|----------------|----|----------------|-----|------|------|--------------------------------|--------------|------------------|-----------------|----|-----------------|----|----------------|----|----------------|---------------------|----------------|----|----|---------------------------------|--------------|-----------------|-----------------|--------------------|-----------------|-----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|--|--|-------------------------|--------------|----|---------------|----|---------------|----|---------------|----|---------------|----|---------------|--|--|----------------|--------------|----|-----------------|----|-----------------|----|-----------------|----|-----------------|----|-----------------|--|--|--------------|--------------|----|-----------------|----|-----------------|----|-----------------|----|-----------------|----|-----------------|--|--|-------------------|--------------|----|---------------|----|---------------|----|---------------|----|---------------|----|---------------|--|--|
|                                  |                                              | 미로가발린                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                     |  |                |                |                 |                 |                 |                 |                         |                  |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                            |              |               |               |              |              |             |              |                                 |                  |                 |                 |                 |                |                |               |                                |              |                         |                  |                     |                     |                     |                     |                         |                     |                     |                     |                     |                     |               |               |                            |              |                 |                 |                 |                 |                 |                 |              |              |                 |                 |                 |                 |                                  |                 |                 |    |                 |    |                 |    |                |    |                |     |      |      |                                |              |                  |                 |    |                 |    |                |    |                |                     |                |    |    |                                 |              |                 |                 |                    |                 |                 |                |                |                |                |                |  |  |                         |              |    |               |    |               |    |               |    |               |    |               |  |  |                |              |    |                 |    |                 |    |                 |    |                 |    |                 |  |  |              |              |    |                 |    |                 |    |                 |    |                 |    |                 |  |  |                   |              |    |               |    |               |    |               |    |               |    |               |  |  |
| 항목(단위)                           |                                              | 3 mg 군 (n = 6)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 5 mg 군 (n = 6)      | 10 mg 군 (n = 6)     | 30 mg 군 (n = 6)     | 50 mg 군 (n = 6)     | 75 mg 군 (n = 6)     |                     |                     |                     |                     |  |                |                |                 |                 |                 |                 |                         |                  |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                            |              |               |               |              |              |             |              |                                 |                  |                 |                 |                 |                |                |               |                                |              |                         |                  |                     |                     |                     |                     |                         |                     |                     |                     |                     |                     |               |               |                            |              |                 |                 |                 |                 |                 |                 |              |              |                 |                 |                 |                 |                                  |                 |                 |    |                 |    |                 |    |                |    |                |     |      |      |                                |              |                  |                 |    |                 |    |                |    |                |                     |                |    |    |                                 |              |                 |                 |                    |                 |                 |                |                |                |                |                |  |  |                         |              |    |               |    |               |    |               |    |               |    |               |  |  |                |              |    |                 |    |                 |    |                 |    |                 |    |                 |  |  |              |              |    |                 |    |                 |    |                 |    |                 |    |                 |  |  |                   |              |    |               |    |               |    |               |    |               |    |               |  |  |
| T <sub>max</sub> ( 시간 )          | 중앙값 ( 최소값, 최대값 )                             | 1.00 ( 0.50, 1.00 )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 1.00 ( 0.50, 2.00 ) | 1.00 ( 1.00, 1.50 ) | 1.00 ( 1.00, 1.50 ) | 1.00 ( 1.00, 2.00 ) | 1.00 ( 1.00, 1.50 ) |                     |                     |                     |                     |  |                |                |                 |                 |                 |                 |                         |                  |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                            |              |               |               |              |              |             |              |                                 |                  |                 |                 |                 |                |                |               |                                |              |                         |                  |                     |                     |                     |                     |                         |                     |                     |                     |                     |                     |               |               |                            |              |                 |                 |                 |                 |                 |                 |              |              |                 |                 |                 |                 |                                  |                 |                 |    |                 |    |                 |    |                |    |                |     |      |      |                                |              |                  |                 |    |                 |    |                |    |                |                     |                |    |    |                                 |              |                 |                 |                    |                 |                 |                |                |                |                |                |  |  |                         |              |    |               |    |               |    |               |    |               |    |               |  |  |                |              |    |                 |    |                 |    |                 |    |                 |    |                 |  |  |              |              |    |                 |    |                 |    |                 |    |                 |    |                 |  |  |                   |              |    |               |    |               |    |               |    |               |    |               |  |  |
| C <sub>max</sub> ( ng/mL )       | 산술 평균 ( SD )                                 | 48.6 ( 8.47 )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 78.3 ( 18.0 )       | 205 ( 64.0 )        | 433 ( 67.9 )        | 671 ( 153 )         | 1060 ( 459 )        |                     |                     |                     |                     |  |                |                |                 |                 |                 |                 |                         |                  |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                            |              |               |               |              |              |             |              |                                 |                  |                 |                 |                 |                |                |               |                                |              |                         |                  |                     |                     |                     |                     |                         |                     |                     |                     |                     |                     |               |               |                            |              |                 |                 |                 |                 |                 |                 |              |              |                 |                 |                 |                 |                                  |                 |                 |    |                 |    |                 |    |                |    |                |     |      |      |                                |              |                  |                 |    |                 |    |                |    |                |                     |                |    |    |                                 |              |                 |                 |                    |                 |                 |                |                |                |                |                |  |  |                         |              |    |               |    |               |    |               |    |               |    |               |  |  |                |              |    |                 |    |                 |    |                 |    |                 |    |                 |  |  |              |              |    |                 |    |                 |    |                 |    |                 |    |                 |  |  |                   |              |    |               |    |               |    |               |    |               |    |               |  |  |
| AUC <sub>last</sub> ( ng·h/mL )  | 산술 평균 ( SD )                                 | 169.8 ( 20.00 )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 259.6 ( 26.17 )     | 590.8 ( 82.31 )     | 1670 ( 231.5 )      | 3214 ( 395.9 )      | 4874 ( 1402 )       |                     |                     |                     |                     |  |                |                |                 |                 |                 |                 |                         |                  |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                            |              |               |               |              |              |             |              |                                 |                  |                 |                 |                 |                |                |               |                                |              |                         |                  |                     |                     |                     |                     |                         |                     |                     |                     |                     |                     |               |               |                            |              |                 |                 |                 |                 |                 |                 |              |              |                 |                 |                 |                 |                                  |                 |                 |    |                 |    |                 |    |                |    |                |     |      |      |                                |              |                  |                 |    |                 |    |                |    |                |                     |                |    |    |                                 |              |                 |                 |                    |                 |                 |                |                |                |                |                |  |  |                         |              |    |               |    |               |    |               |    |               |    |               |  |  |                |              |    |                 |    |                 |    |                 |    |                 |    |                 |  |  |              |              |    |                 |    |                 |    |                 |    |                 |    |                 |  |  |                   |              |    |               |    |               |    |               |    |               |    |               |  |  |
| AUC <sub>inf</sub> ( ng·h/mL )   | 산술 평균 ( SD )                                 | 184.2 ( 21.75 )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 276.2 ( 26.96 )     | 614.1 ( 84.02 )     | 1682 ( 233.4 )      | 3231 ( 393.0 )      | 4896 ( 1396 )       |                     |                     |                     |                     |  |                |                |                 |                 |                 |                 |                         |                  |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                            |              |               |               |              |              |             |              |                                 |                  |                 |                 |                 |                |                |               |                                |              |                         |                  |                     |                     |                     |                     |                         |                     |                     |                     |                     |                     |               |               |                            |              |                 |                 |                 |                 |                 |                 |              |              |                 |                 |                 |                 |                                  |                 |                 |    |                 |    |                 |    |                |    |                |     |      |      |                                |              |                  |                 |    |                 |    |                |    |                |                     |                |    |    |                                 |              |                 |                 |                    |                 |                 |                |                |                |                |                |  |  |                         |              |    |               |    |               |    |               |    |               |    |               |  |  |                |              |    |                 |    |                 |    |                 |    |                 |    |                 |  |  |              |              |    |                 |    |                 |    |                 |    |                 |    |                 |  |  |                   |              |    |               |    |               |    |               |    |               |    |               |  |  |
| T <sub>1/2</sub> ( 시간 )          | 산술 평균 ( SD )                                 | 3.31 ( 0.37 )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 2.96 ( 0.17 )       | 3.32 ( 0.75 )       | 3.37 ( 0.26 )       | 3.82 ( 0.32 )       | 4.94 ( 2.93 )       |                     |                     |                     |                     |  |                |                |                 |                 |                 |                 |                         |                  |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                            |              |               |               |              |              |             |              |                                 |                  |                 |                 |                 |                |                |               |                                |              |                         |                  |                     |                     |                     |                     |                         |                     |                     |                     |                     |                     |               |               |                            |              |                 |                 |                 |                 |                 |                 |              |              |                 |                 |                 |                 |                                  |                 |                 |    |                 |    |                 |    |                |    |                |     |      |      |                                |              |                  |                 |    |                 |    |                |    |                |                     |                |    |    |                                 |              |                 |                 |                    |                 |                 |                |                |                |                |                |  |  |                         |              |    |               |    |               |    |               |    |               |    |               |  |  |                |              |    |                 |    |                 |    |                 |    |                 |    |                 |  |  |              |              |    |                 |    |                 |    |                 |    |                 |    |                 |  |  |                   |              |    |               |    |               |    |               |    |               |    |               |  |  |
| CL/F ( L/h )                     | 산술 평균 ( SD )                                 | 16.50 ( 2.131 )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 18.24 ( 1.755 )     | 16.55 ( 2.387 )     | 18.09 ( 2.213 )     | 15.67 ( 1.945 )     | 16.19 ( 3.780 )     |                     |                     |                     |                     |  |                |                |                 |                 |                 |                 |                         |                  |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                            |              |               |               |              |              |             |              |                                 |                  |                 |                 |                 |                |                |               |                                |              |                         |                  |                     |                     |                     |                     |                         |                     |                     |                     |                     |                     |               |               |                            |              |                 |                 |                 |                 |                 |                 |              |              |                 |                 |                 |                 |                                  |                 |                 |    |                 |    |                 |    |                |    |                |     |      |      |                                |              |                  |                 |    |                 |    |                |    |                |                     |                |    |    |                                 |              |                 |                 |                    |                 |                 |                |                |                |                |                |  |  |                         |              |    |               |    |               |    |               |    |               |    |               |  |  |                |              |    |                 |    |                 |    |                 |    |                 |    |                 |  |  |              |              |    |                 |    |                 |    |                 |    |                 |    |                 |  |  |                   |              |    |               |    |               |    |               |    |               |    |               |  |  |
| Vz/F ( L )                       | 산술 평균 ( SD )                                 | 78.78 ( 13.89 )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 78.01 ( 8.636 )     | 80.00 ( 27.20 )     | 87.97 ( 13.31 )     | 86.29 ( 12.99 )     | 116.2 ( 75.76 )     |                     |                     |                     |                     |  |                |                |                 |                 |                 |                 |                         |                  |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                            |              |               |               |              |              |             |              |                                 |                  |                 |                 |                 |                |                |               |                                |              |                         |                  |                     |                     |                     |                     |                         |                     |                     |                     |                     |                     |               |               |                            |              |                 |                 |                 |                 |                 |                 |              |              |                 |                 |                 |                 |                                  |                 |                 |    |                 |    |                 |    |                |    |                |     |      |      |                                |              |                  |                 |    |                 |    |                |    |                |                     |                |    |    |                                 |              |                 |                 |                    |                 |                 |                |                |                |                |                |  |  |                         |              |    |               |    |               |    |               |    |               |    |               |  |  |                |              |    |                 |    |                 |    |                 |    |                 |    |                 |  |  |              |              |    |                 |    |                 |    |                 |    |                 |    |                 |  |  |                   |              |    |               |    |               |    |               |    |               |    |               |  |  |
| 파라미터                             | 단위                                           | 미로가발린 용량                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                     |  |                |                |                 |                 |                 |                 |                         |                  |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                            |              |               |               |              |              |             |              |                                 |                  |                 |                 |                 |                |                |               |                                |              |                         |                  |                     |                     |                     |                     |                         |                     |                     |                     |                     |                     |               |               |                            |              |                 |                 |                 |                 |                 |                 |              |              |                 |                 |                 |                 |                                  |                 |                 |    |                 |    |                 |    |                |    |                |     |      |      |                                |              |                  |                 |    |                 |    |                |    |                |                     |                |    |    |                                 |              |                 |                 |                    |                 |                 |                |                |                |                |                |  |  |                         |              |    |               |    |               |    |               |    |               |    |               |  |  |                |              |    |                 |    |                 |    |                 |    |                 |    |                 |  |  |              |              |    |                 |    |                 |    |                 |    |                 |    |                 |  |  |                   |              |    |               |    |               |    |               |    |               |    |               |  |  |
|                                  |                                              | 3mg                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 5mg                 | 10mg                | 30mg                | 50mg                | 75mg                |                     |                     |                     |                     |  |                |                |                 |                 |                 |                 |                         |                  |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                            |              |               |               |              |              |             |              |                                 |                  |                 |                 |                 |                |                |               |                                |              |                         |                  |                     |                     |                     |                     |                         |                     |                     |                     |                     |                     |               |               |                            |              |                 |                 |                 |                 |                 |                 |              |              |                 |                 |                 |                 |                                  |                 |                 |    |                 |    |                 |    |                |    |                |     |      |      |                                |              |                  |                 |    |                 |    |                |    |                |                     |                |    |    |                                 |              |                 |                 |                    |                 |                 |                |                |                |                |                |  |  |                         |              |    |               |    |               |    |               |    |               |    |               |  |  |                |              |    |                 |    |                 |    |                 |    |                 |    |                 |  |  |              |              |    |                 |    |                 |    |                 |    |                 |    |                 |  |  |                   |              |    |               |    |               |    |               |    |               |    |               |  |  |
| C <sub>max</sub>                 | ng/mL/mg                                     | 16                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 16                  | 21                  | 14                  | 13                  | 14                  |                     |                     |                     |                     |  |                |                |                 |                 |                 |                 |                         |                  |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                            |              |               |               |              |              |             |              |                                 |                  |                 |                 |                 |                |                |               |                                |              |                         |                  |                     |                     |                     |                     |                         |                     |                     |                     |                     |                     |               |               |                            |              |                 |                 |                 |                 |                 |                 |              |              |                 |                 |                 |                 |                                  |                 |                 |    |                 |    |                 |    |                |    |                |     |      |      |                                |              |                  |                 |    |                 |    |                |    |                |                     |                |    |    |                                 |              |                 |                 |                    |                 |                 |                |                |                |                |                |  |  |                         |              |    |               |    |               |    |               |    |               |    |               |  |  |                |              |    |                 |    |                 |    |                 |    |                 |    |                 |  |  |              |              |    |                 |    |                 |    |                 |    |                 |    |                 |  |  |                   |              |    |               |    |               |    |               |    |               |    |               |  |  |
| AUC <sub>last</sub>              | ng·h/mL/mg                                   | 57                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 52                  | 59                  | 56                  | 64                  | 65                  |                     |                     |                     |                     |  |                |                |                 |                 |                 |                 |                         |                  |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                            |              |               |               |              |              |             |              |                                 |                  |                 |                 |                 |                |                |               |                                |              |                         |                  |                     |                     |                     |                     |                         |                     |                     |                     |                     |                     |               |               |                            |              |                 |                 |                 |                 |                 |                 |              |              |                 |                 |                 |                 |                                  |                 |                 |    |                 |    |                 |    |                |    |                |     |      |      |                                |              |                  |                 |    |                 |    |                |    |                |                     |                |    |    |                                 |              |                 |                 |                    |                 |                 |                |                |                |                |                |  |  |                         |              |    |               |    |               |    |               |    |               |    |               |  |  |                |              |    |                 |    |                 |    |                 |    |                 |    |                 |  |  |              |              |    |                 |    |                 |    |                 |    |                 |    |                 |  |  |                   |              |    |               |    |               |    |               |    |               |    |               |  |  |
| AUC <sub>inf</sub>               | ng·h/mL/mg                                   | 61                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 55                  | 61                  | 56                  | 65                  | 65                  |                     |                     |                     |                     |  |                |                |                 |                 |                 |                 |                         |                  |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                            |              |               |               |              |              |             |              |                                 |                  |                 |                 |                 |                |                |               |                                |              |                         |                  |                     |                     |                     |                     |                         |                     |                     |                     |                     |                     |               |               |                            |              |                 |                 |                 |                 |                 |                 |              |              |                 |                 |                 |                 |                                  |                 |                 |    |                 |    |                 |    |                |    |                |     |      |      |                                |              |                  |                 |    |                 |    |                |    |                |                     |                |    |    |                                 |              |                 |                 |                    |                 |                 |                |                |                |                |                |  |  |                         |              |    |               |    |               |    |               |    |               |    |               |  |  |                |              |    |                 |    |                 |    |                 |    |                 |    |                 |  |  |              |              |    |                 |    |                 |    |                 |    |                 |    |                 |  |  |                   |              |    |               |    |               |    |               |    |               |    |               |  |  |
| DS5565-A-U104                    | 무작위배정, 위약-대조, 이중-눈가림, 다회 투여 임상시험 (MAD)       | <p>* 55세 이상 75세 이하의 건강한 고령 시험대상자 (미로가발린 투여30명, 프레가발린 투여 8명, 위약 투여 10명) 를 대상으로 미로가발린 5, 10, 15 및 20 mg씩을 1일 2회 14일간 경구투여, 또는 25 mg 1일 1회 5일간 경구투여 후에 25 mg씩 1일 2회 9일간 경구 투여했을 때의 약동학 및 약력학을 검토하였다.</p> <p><b>* 약동학 결과 :</b> 투여1일차 미로가발린의 C<sub>max</sub>, AUC<sub>0-12h</sub> 및 AUC<sub>last</sub>의 산술 평균값은 투여 용량의 증가와 비례하여 상승하였다. T<sub>max</sub>의 중앙값은 각 투여군에서 약1.00시간으로 투여군 간에 동일하였다.</p> <p>투여14일차의 미로가발린의 C<sub>max</sub>, 각 투여 간격 별 혈중 농도-시간 곡선하 면적 ( AUC<sub>tau</sub> ) 및 AUC<sub>last</sub>의 산술 평균값은 투여 1일차와 마찬가지로 투여 용량 증가에 비례하여 상승했지만, C<sub>max</sub>, AUC<sub>tau</sub>의 상승은 용량-비례보다 다소 낮았다고 판단되었다. 혈중 미로가발린 축적 비율의 산술 평균값은 1.13 ~ 1.24이며, 14일간의 반복투여에 의한 뚜렷한 축적은 확인되지 않았다.</p> <table><tr><th colspan="2"></th><th colspan="12">미로가발린</th></tr><tr><th colspan="2"></th><th colspan="2">5 mg 군 (n = 6)</th><th colspan="2">10 mg 군 (n = 6)</th><th colspan="2">15 mg 군 (n = 6)</th><th colspan="2">20 mg 군 (n = 6)</th><th colspan="2">25 mg 군 (n = 6)</th><th colspan="2"></th></tr><tr><th>항목(단위)</th><th></th><th>1일</th><th>14일</th><th>1일</th><th>14일<sup>a</sup></th><th>1일</th><th>14일</th><th>1일</th><th>14일</th><th>1일</th><th>14일</th><th colspan="2"></th></tr><tr><td>T<sub>max</sub> ( 시간 )</td><td>중앙값 ( 최소값, 최대값 )</td><td>1.00 ( 0.50, 1.00 )</td><td>1.00 ( 0.50, 1.50 )</td><td>1.25 ( 0.50, 1.50 )</td><td>1.00 ( 0.50, 1.00 )</td><td>1.00 ( 0.50, 1.50 )</td><td>1.00 ( 0.50, 1.50 )</td><td>1.25 ( 1.00, 2.00 )</td><td>1.00 ( 0.50, 1.50 )</td><td>1.00 ( 0.50, 1.05 )</td><td>1.00 ( 0.50, 1.50 )</td><td colspan="2"></td></tr><tr><td>C<sub>max</sub> ( ng/mL )</td><td>산술 평균 ( SD )</td><td>89.2 ( 22.9 )</td><td>97.3 ( 19.7 )</td><td>207 ( 41.7 )</td><td>211 ( 11.1 )</td><td>269 ( 78.3 )</td><td>296 ( 39.1 )</td><td>299 ( 46.0 )</td><td>354 ( 58.9 )</td><td>389 ( 116 )</td><td>426 ( 141 )</td><td colspan="2"></td></tr><tr><td>AUC<sub>0-12h</sub> ( ng·h/mL )</td><td>산술 평균 ( SD )</td><td>355.3 ( 38.12 )</td><td>NC</td><td>714.3 ( 122.7 )</td><td>NC</td><td>949.3 ( 261.0 )</td><td>NC</td><td>1295 ( 175.6 )</td><td>NC</td><td>1468 ( 342.9 )</td><td>NC</td><td colspan="2"></td></tr><tr><td>AUC<sub>tau</sub> ( ng·h/mL )</td><td>산술 평균 ( SD )</td><td>NC</td><td>406.2 ( 48.54 )</td><td>NC</td><td>856.5 ( 141.9 )</td><td>NC</td><td>1033 ( 87.60 )</td><td>NC</td><td>1469 ( 168.2 )</td><td>NC</td><td>1710 ( 283.0 )</td><td colspan="2"></td></tr><tr><td>AUC<sub>last</sub> ( ng·h/mL )</td><td>산술 평균 ( SD )</td><td>354.8 ( 38.10 )</td><td>438.9 ( 58.29 )</td><td>713.5 ( 122.6 )</td><td>953.3 ( 159.9 )</td><td>948.3 ( 260.7 )</td><td>1142 ( 164.0 )</td><td>1293 ( 175.1 )</td><td>1649 ( 222.2 )</td><td>1466 ( 342.6 )</td><td>1907 ( 273.2 )</td><td colspan="2"></td></tr><tr><td>T<sub>1/2</sub> ( 시간 )</td><td>산술 평균 ( SD )</td><td>NC</td><td>3.58 ( 0.74 )</td><td>NC</td><td>4.55 ( 1.12 )</td><td>NC</td><td>4.23 ( 1.90 )</td><td>NC</td><td>5.80 ( 3.07 )</td><td>NC</td><td>7.49 ( 6.03 )</td><td colspan="2"></td></tr><tr><td>CLss/F ( L/h )</td><td>산술 평균 ( SD )</td><td>NC</td><td>12.45 ( 1.373 )</td><td>NC</td><td>11.92 ( 1.867 )</td><td>NC</td><td>14.62 ( 1.350 )</td><td>NC</td><td>13.76 ( 1.552 )</td><td>NC</td><td>15.01 ( 2.873 )</td><td colspan="2"></td></tr><tr><td>Vz/Fss ( L )</td><td>산술 평균 ( SD )</td><td>NC</td><td>64.23 ( 15.80 )</td><td>NC</td><td>77.63 ( 19.54 )</td><td>NC</td><td>87.68 ( 34.54 )</td><td>NC</td><td>112.7 ( 52.10 )</td><td>NC</td><td>170.3 ( 153.8 )</td><td colspan="2"></td></tr><tr><td>Robs<sup>b</sup></td><td>산술 평균 ( SD )</td><td>NC</td><td>1.15 ( 0.10 )</td><td>NC</td><td>1.24 ( 0.11 )</td><td>NC</td><td>1.13 ( 0.20 )</td><td>NC</td><td>1.14 ( 0.09 )</td><td>NC</td><td>1.18 ( 0.10 )</td><td colspan="2"></td></tr></table> |                     |                     | 미로가발린               |                     |                     |                     |                     |                     |                     |  |                |                |                 |                 |                 |                 | 5 mg 군 (n = 6)          |                  | 10 mg 군 (n = 6)     |                     | 15 mg 군 (n = 6)     |                     | 20 mg 군 (n = 6)     |                     | 25 mg 군 (n = 6)            |              |               |               | 항목(단위)       |              | 1일          | 14일          | 1일                              | 14일 <sup>a</sup> | 1일              | 14일             | 1일              | 14일            | 1일             | 14일           |                                |              | T <sub>max</sub> ( 시간 ) | 중앙값 ( 최소값, 최대값 ) | 1.00 ( 0.50, 1.00 ) | 1.00 ( 0.50, 1.50 ) | 1.25 ( 0.50, 1.50 ) | 1.00 ( 0.50, 1.00 ) | 1.00 ( 0.50, 1.50 )     | 1.00 ( 0.50, 1.50 ) | 1.25 ( 1.00, 2.00 ) | 1.00 ( 0.50, 1.50 ) | 1.00 ( 0.50, 1.05 ) | 1.00 ( 0.50, 1.50 ) |               |               | C <sub>max</sub> ( ng/mL ) | 산술 평균 ( SD ) | 89.2 ( 22.9 )   | 97.3 ( 19.7 )   | 207 ( 41.7 )    | 211 ( 11.1 )    | 269 ( 78.3 )    | 296 ( 39.1 )    | 299 ( 46.0 ) | 354 ( 58.9 ) | 389 ( 116 )     | 426 ( 141 )     |                 |                 | AUC <sub>0-12h</sub> ( ng·h/mL ) | 산술 평균 ( SD )    | 355.3 ( 38.12 ) | NC | 714.3 ( 122.7 ) | NC | 949.3 ( 261.0 ) | NC | 1295 ( 175.6 ) | NC | 1468 ( 342.9 ) | NC  |      |      | AUC <sub>tau</sub> ( ng·h/mL ) | 산술 평균 ( SD ) | NC               | 406.2 ( 48.54 ) | NC | 856.5 ( 141.9 ) | NC | 1033 ( 87.60 ) | NC | 1469 ( 168.2 ) | NC                  | 1710 ( 283.0 ) |    |    | AUC <sub>last</sub> ( ng·h/mL ) | 산술 평균 ( SD ) | 354.8 ( 38.10 ) | 438.9 ( 58.29 ) | 713.5 ( 122.6 )    | 953.3 ( 159.9 ) | 948.3 ( 260.7 ) | 1142 ( 164.0 ) | 1293 ( 175.1 ) | 1649 ( 222.2 ) | 1466 ( 342.6 ) | 1907 ( 273.2 ) |  |  | T <sub>1/2</sub> ( 시간 ) | 산술 평균 ( SD ) | NC | 3.58 ( 0.74 ) | NC | 4.55 ( 1.12 ) | NC | 4.23 ( 1.90 ) | NC | 5.80 ( 3.07 ) | NC | 7.49 ( 6.03 ) |  |  | CLss/F ( L/h ) | 산술 평균 ( SD ) | NC | 12.45 ( 1.373 ) | NC | 11.92 ( 1.867 ) | NC | 14.62 ( 1.350 ) | NC | 13.76 ( 1.552 ) | NC | 15.01 ( 2.873 ) |  |  | Vz/Fss ( L ) | 산술 평균 ( SD ) | NC | 64.23 ( 15.80 ) | NC | 77.63 ( 19.54 ) | NC | 87.68 ( 34.54 ) | NC | 112.7 ( 52.10 ) | NC | 170.3 ( 153.8 ) |  |  | Robs <sup>b</sup> | 산술 평균 ( SD ) | NC | 1.15 ( 0.10 ) | NC | 1.24 ( 0.11 ) | NC | 1.13 ( 0.20 ) | NC | 1.14 ( 0.09 ) | NC | 1.18 ( 0.10 ) |  |  |
|                                  |                                              | 미로가발린                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                     |  |                |                |                 |                 |                 |                 |                         |                  |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                            |              |               |               |              |              |             |              |                                 |                  |                 |                 |                 |                |                |               |                                |              |                         |                  |                     |                     |                     |                     |                         |                     |                     |                     |                     |                     |               |               |                            |              |                 |                 |                 |                 |                 |                 |              |              |                 |                 |                 |                 |                                  |                 |                 |    |                 |    |                 |    |                |    |                |     |      |      |                                |              |                  |                 |    |                 |    |                |    |                |                     |                |    |    |                                 |              |                 |                 |                    |                 |                 |                |                |                |                |                |  |  |                         |              |    |               |    |               |    |               |    |               |    |               |  |  |                |              |    |                 |    |                 |    |                 |    |                 |    |                 |  |  |              |              |    |                 |    |                 |    |                 |    |                 |    |                 |  |  |                   |              |    |               |    |               |    |               |    |               |    |               |  |  |
|                                  |                                              | 5 mg 군 (n = 6)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                     | 10 mg 군 (n = 6)     |                     | 15 mg 군 (n = 6)     |                     | 20 mg 군 (n = 6)     |                     | 25 mg 군 (n = 6)     |                     |  |                |                |                 |                 |                 |                 |                         |                  |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                            |              |               |               |              |              |             |              |                                 |                  |                 |                 |                 |                |                |               |                                |              |                         |                  |                     |                     |                     |                     |                         |                     |                     |                     |                     |                     |               |               |                            |              |                 |                 |                 |                 |                 |                 |              |              |                 |                 |                 |                 |                                  |                 |                 |    |                 |    |                 |    |                |    |                |     |      |      |                                |              |                  |                 |    |                 |    |                |    |                |                     |                |    |    |                                 |              |                 |                 |                    |                 |                 |                |                |                |                |                |  |  |                         |              |    |               |    |               |    |               |    |               |    |               |  |  |                |              |    |                 |    |                 |    |                 |    |                 |    |                 |  |  |              |              |    |                 |    |                 |    |                 |    |                 |    |                 |  |  |                   |              |    |               |    |               |    |               |    |               |    |               |  |  |
| 항목(단위)                           |                                              | 1일                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 14일                 | 1일                  | 14일 <sup>a</sup>    | 1일                  | 14일                 | 1일                  | 14일                 | 1일                  | 14일                 |  |                |                |                 |                 |                 |                 |                         |                  |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                            |              |               |               |              |              |             |              |                                 |                  |                 |                 |                 |                |                |               |                                |              |                         |                  |                     |                     |                     |                     |                         |                     |                     |                     |                     |                     |               |               |                            |              |                 |                 |                 |                 |                 |                 |              |              |                 |                 |                 |                 |                                  |                 |                 |    |                 |    |                 |    |                |    |                |     |      |      |                                |              |                  |                 |    |                 |    |                |    |                |                     |                |    |    |                                 |              |                 |                 |                    |                 |                 |                |                |                |                |                |  |  |                         |              |    |               |    |               |    |               |    |               |    |               |  |  |                |              |    |                 |    |                 |    |                 |    |                 |    |                 |  |  |              |              |    |                 |    |                 |    |                 |    |                 |    |                 |  |  |                   |              |    |               |    |               |    |               |    |               |    |               |  |  |
| T <sub>max</sub> ( 시간 )          | 중앙값 ( 최소값, 최대값 )                             | 1.00 ( 0.50, 1.00 )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 1.00 ( 0.50, 1.50 ) | 1.25 ( 0.50, 1.50 ) | 1.00 ( 0.50, 1.00 ) | 1.00 ( 0.50, 1.50 ) | 1.00 ( 0.50, 1.50 ) | 1.25 ( 1.00, 2.00 ) | 1.00 ( 0.50, 1.50 ) | 1.00 ( 0.50, 1.05 ) | 1.00 ( 0.50, 1.50 ) |  |                |                |                 |                 |                 |                 |                         |                  |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                            |              |               |               |              |              |             |              |                                 |                  |                 |                 |                 |                |                |               |                                |              |                         |                  |                     |                     |                     |                     |                         |                     |                     |                     |                     |                     |               |               |                            |              |                 |                 |                 |                 |                 |                 |              |              |                 |                 |                 |                 |                                  |                 |                 |    |                 |    |                 |    |                |    |                |     |      |      |                                |              |                  |                 |    |                 |    |                |    |                |                     |                |    |    |                                 |              |                 |                 |                    |                 |                 |                |                |                |                |                |  |  |                         |              |    |               |    |               |    |               |    |               |    |               |  |  |                |              |    |                 |    |                 |    |                 |    |                 |    |                 |  |  |              |              |    |                 |    |                 |    |                 |    |                 |    |                 |  |  |                   |              |    |               |    |               |    |               |    |               |    |               |  |  |
| C <sub>max</sub> ( ng/mL )       | 산술 평균 ( SD )                                 | 89.2 ( 22.9 )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 97.3 ( 19.7 )       | 207 ( 41.7 )        | 211 ( 11.1 )        | 269 ( 78.3 )        | 296 ( 39.1 )        | 299 ( 46.0 )        | 354 ( 58.9 )        | 389 ( 116 )         | 426 ( 141 )         |  |                |                |                 |                 |                 |                 |                         |                  |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                            |              |               |               |              |              |             |              |                                 |                  |                 |                 |                 |                |                |               |                                |              |                         |                  |                     |                     |                     |                     |                         |                     |                     |                     |                     |                     |               |               |                            |              |                 |                 |                 |                 |                 |                 |              |              |                 |                 |                 |                 |                                  |                 |                 |    |                 |    |                 |    |                |    |                |     |      |      |                                |              |                  |                 |    |                 |    |                |    |                |                     |                |    |    |                                 |              |                 |                 |                    |                 |                 |                |                |                |                |                |  |  |                         |              |    |               |    |               |    |               |    |               |    |               |  |  |                |              |    |                 |    |                 |    |                 |    |                 |    |                 |  |  |              |              |    |                 |    |                 |    |                 |    |                 |    |                 |  |  |                   |              |    |               |    |               |    |               |    |               |    |               |  |  |
| AUC <sub>0-12h</sub> ( ng·h/mL ) | 산술 평균 ( SD )                                 | 355.3 ( 38.12 )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | NC                  | 714.3 ( 122.7 )     | NC                  | 949.3 ( 261.0 )     | NC                  | 1295 ( 175.6 )      | NC                  | 1468 ( 342.9 )      | NC                  |  |                |                |                 |                 |                 |                 |                         |                  |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                            |              |               |               |              |              |             |              |                                 |                  |                 |                 |                 |                |                |               |                                |              |                         |                  |                     |                     |                     |                     |                         |                     |                     |                     |                     |                     |               |               |                            |              |                 |                 |                 |                 |                 |                 |              |              |                 |                 |                 |                 |                                  |                 |                 |    |                 |    |                 |    |                |    |                |     |      |      |                                |              |                  |                 |    |                 |    |                |    |                |                     |                |    |    |                                 |              |                 |                 |                    |                 |                 |                |                |                |                |                |  |  |                         |              |    |               |    |               |    |               |    |               |    |               |  |  |                |              |    |                 |    |                 |    |                 |    |                 |    |                 |  |  |              |              |    |                 |    |                 |    |                 |    |                 |    |                 |  |  |                   |              |    |               |    |               |    |               |    |               |    |               |  |  |
| AUC <sub>tau</sub> ( ng·h/mL )   | 산술 평균 ( SD )                                 | NC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 406.2 ( 48.54 )     | NC                  | 856.5 ( 141.9 )     | NC                  | 1033 ( 87.60 )      | NC                  | 1469 ( 168.2 )      | NC                  | 1710 ( 283.0 )      |  |                |                |                 |                 |                 |                 |                         |                  |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                            |              |               |               |              |              |             |              |                                 |                  |                 |                 |                 |                |                |               |                                |              |                         |                  |                     |                     |                     |                     |                         |                     |                     |                     |                     |                     |               |               |                            |              |                 |                 |                 |                 |                 |                 |              |              |                 |                 |                 |                 |                                  |                 |                 |    |                 |    |                 |    |                |    |                |     |      |      |                                |              |                  |                 |    |                 |    |                |    |                |                     |                |    |    |                                 |              |                 |                 |                    |                 |                 |                |                |                |                |                |  |  |                         |              |    |               |    |               |    |               |    |               |    |               |  |  |                |              |    |                 |    |                 |    |                 |    |                 |    |                 |  |  |              |              |    |                 |    |                 |    |                 |    |                 |    |                 |  |  |                   |              |    |               |    |               |    |               |    |               |    |               |  |  |
| AUC <sub>last</sub> ( ng·h/mL )  | 산술 평균 ( SD )                                 | 354.8 ( 38.10 )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 438.9 ( 58.29 )     | 713.5 ( 122.6 )     | 953.3 ( 159.9 )     | 948.3 ( 260.7 )     | 1142 ( 164.0 )      | 1293 ( 175.1 )      | 1649 ( 222.2 )      | 1466 ( 342.6 )      | 1907 ( 273.2 )      |  |                |                |                 |                 |                 |                 |                         |                  |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                            |              |               |               |              |              |             |              |                                 |                  |                 |                 |                 |                |                |               |                                |              |                         |                  |                     |                     |                     |                     |                         |                     |                     |                     |                     |                     |               |               |                            |              |                 |                 |                 |                 |                 |                 |              |              |                 |                 |                 |                 |                                  |                 |                 |    |                 |    |                 |    |                |    |                |     |      |      |                                |              |                  |                 |    |                 |    |                |    |                |                     |                |    |    |                                 |              |                 |                 |                    |                 |                 |                |                |                |                |                |  |  |                         |              |    |               |    |               |    |               |    |               |    |               |  |  |                |              |    |                 |    |                 |    |                 |    |                 |    |                 |  |  |              |              |    |                 |    |                 |    |                 |    |                 |    |                 |  |  |                   |              |    |               |    |               |    |               |    |               |    |               |  |  |
| T <sub>1/2</sub> ( 시간 )          | 산술 평균 ( SD )                                 | NC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 3.58 ( 0.74 )       | NC                  | 4.55 ( 1.12 )       | NC                  | 4.23 ( 1.90 )       | NC                  | 5.80 ( 3.07 )       | NC                  | 7.49 ( 6.03 )       |  |                |                |                 |                 |                 |                 |                         |                  |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                            |              |               |               |              |              |             |              |                                 |                  |                 |                 |                 |                |                |               |                                |              |                         |                  |                     |                     |                     |                     |                         |                     |                     |                     |                     |                     |               |               |                            |              |                 |                 |                 |                 |                 |                 |              |              |                 |                 |                 |                 |                                  |                 |                 |    |                 |    |                 |    |                |    |                |     |      |      |                                |              |                  |                 |    |                 |    |                |    |                |                     |                |    |    |                                 |              |                 |                 |                    |                 |                 |                |                |                |                |                |  |  |                         |              |    |               |    |               |    |               |    |               |    |               |  |  |                |              |    |                 |    |                 |    |                 |    |                 |    |                 |  |  |              |              |    |                 |    |                 |    |                 |    |                 |    |                 |  |  |                   |              |    |               |    |               |    |               |    |               |    |               |  |  |
| CLss/F ( L/h )                   | 산술 평균 ( SD )                                 | NC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 12.45 ( 1.373 )     | NC                  | 11.92 ( 1.867 )     | NC                  | 14.62 ( 1.350 )     | NC                  | 13.76 ( 1.552 )     | NC                  | 15.01 ( 2.873 )     |  |                |                |                 |                 |                 |                 |                         |                  |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                            |              |               |               |              |              |             |              |                                 |                  |                 |                 |                 |                |                |               |                                |              |                         |                  |                     |                     |                     |                     |                         |                     |                     |                     |                     |                     |               |               |                            |              |                 |                 |                 |                 |                 |                 |              |              |                 |                 |                 |                 |                                  |                 |                 |    |                 |    |                 |    |                |    |                |     |      |      |                                |              |                  |                 |    |                 |    |                |    |                |                     |                |    |    |                                 |              |                 |                 |                    |                 |                 |                |                |                |                |                |  |  |                         |              |    |               |    |               |    |               |    |               |    |               |  |  |                |              |    |                 |    |                 |    |                 |    |                 |    |                 |  |  |              |              |    |                 |    |                 |    |                 |    |                 |    |                 |  |  |                   |              |    |               |    |               |    |               |    |               |    |               |  |  |
| Vz/Fss ( L )                     | 산술 평균 ( SD )                                 | NC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 64.23 ( 15.80 )     | NC                  | 77.63 ( 19.54 )     | NC                  | 87.68 ( 34.54 )     | NC                  | 112.7 ( 52.10 )     | NC                  | 170.3 ( 153.8 )     |  |                |                |                 |                 |                 |                 |                         |                  |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                            |              |               |               |              |              |             |              |                                 |                  |                 |                 |                 |                |                |               |                                |              |                         |                  |                     |                     |                     |                     |                         |                     |                     |                     |                     |                     |               |               |                            |              |                 |                 |                 |                 |                 |                 |              |              |                 |                 |                 |                 |                                  |                 |                 |    |                 |    |                 |    |                |    |                |     |      |      |                                |              |                  |                 |    |                 |    |                |    |                |                     |                |    |    |                                 |              |                 |                 |                    |                 |                 |                |                |                |                |                |  |  |                         |              |    |               |    |               |    |               |    |               |    |               |  |  |                |              |    |                 |    |                 |    |                 |    |                 |    |                 |  |  |              |              |    |                 |    |                 |    |                 |    |                 |    |                 |  |  |                   |              |    |               |    |               |    |               |    |               |    |               |  |  |
| Robs <sup>b</sup>                | 산술 평균 ( SD )                                 | NC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 1.15 ( 0.10 )       | NC                  | 1.24 ( 0.11 )       | NC                  | 1.13 ( 0.20 )       | NC                  | 1.14 ( 0.09 )       | NC                  | 1.18 ( 0.10 )       |  |                |                |                 |                 |                 |                 |                         |                  |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                            |              |               |               |              |              |             |              |                                 |                  |                 |                 |                 |                |                |               |                                |              |                         |                  |                     |                     |                     |                     |                         |                     |                     |                     |                     |                     |               |               |                            |              |                 |                 |                 |                 |                 |                 |              |              |                 |                 |                 |                 |                                  |                 |                 |    |                 |    |                 |    |                |    |                |     |      |      |                                |              |                  |                 |    |                 |    |                |    |                |                     |                |    |    |                                 |              |                 |                 |                    |                 |                 |                |                |                |                |                |  |  |                         |              |    |               |    |               |    |               |    |               |    |               |  |  |                |              |    |                 |    |                 |    |                 |    |                 |    |                 |  |  |              |              |    |                 |    |                 |    |                 |    |                 |    |                 |  |  |                   |              |    |               |    |               |    |               |    |               |    |               |  |  |
| 임상약리시험 - ADME                    |                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                     |  |                |                |                 |                 |                 |                 |                         |                  |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                            |              |               |               |              |              |             |              |                                 |                  |                 |                 |                 |                |                |               |                                |              |                         |                  |                     |                     |                     |                     |                         |                     |                     |                     |                     |                     |               |               |                            |              |                 |                 |                 |                 |                 |                 |              |              |                 |                 |                 |                 |                                  |                 |                 |    |                 |    |                 |    |                |    |                |     |      |      |                                |              |                  |                 |    |                 |    |                |    |                |                     |                |    |    |                                 |              |                 |                 |                    |                 |                 |                |                |                |                |                |  |  |                         |              |    |               |    |               |    |               |    |               |    |               |  |  |                |              |    |                 |    |                 |    |                 |    |                 |    |                 |  |  |              |              |    |                 |    |                 |    |                 |    |                 |    |                 |  |  |                   |              |    |               |    |               |    |               |    |               |    |               |  |  |
| DS5565-A-U110                    | 공개-라벨 임상시험                                   | <p>* 건강한 성인 남성6명을 대상으로 [ 14C ] 표지된 미로가발린30 mg (150 μCi) 을 단회 경구 투여했을 때의 물질 균형 및 미로가발린과 그 대사체의 약동학을 검토하였다.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                     |  |                |                |                 |                 |                 |                 |                         |                  |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                            |              |               |               |              |              |             |              |                                 |                  |                 |                 |                 |                |                |               |                                |              |                         |                  |                     |                     |                     |                     |                         |                     |                     |                     |                     |                     |               |               |                            |              |                 |                 |                 |                 |                 |                 |              |              |                 |                 |                 |                 |                                  |                 |                 |    |                 |    |                 |    |                |    |                |     |      |      |                                |              |                  |                 |    |                 |    |                |    |                |                     |                |    |    |                                 |              |                 |                 |                    |                 |                 |                |                |                |                |                |  |  |                         |              |    |               |    |               |    |               |    |               |    |               |  |  |                |              |    |                 |    |                 |    |                 |    |                 |    |                 |  |  |              |              |    |                 |    |                 |    |                 |    |                 |    |                 |  |  |                   |              |    |               |    |               |    |               |    |               |    |               |  |  |

| 5의 단회 경구 투여 용량의 물질 균형을 평가 (미국 물질 균형 시험)                                                           |                                     | <p>* 투여된 총 방사능의 대부분은 투여 168시간 후까지 요 중 (96.9 %) 또는 분변 중 (1.2 %) 으로 배설되었다. 투여168시간 후까지의 누적 요중 배설량 중 50 % 이상이 투여 4시간 후까지, 약 90 %가 투여 24시간 후까지 회수되었다.</p> <p>* [14C ] 표지된 미로가발린은 경구투여 후에 신속하게 흡수되었으며 전신순환혈로 이행하였다. 혈중의 총 방사능 및 미로가발린의 Tmax의 중앙값은 모두 약1시간이었다.</p> <p>전혈 내 총 방사능의 Cmax, AUClast 및 T1/2는 혈장과 유사하였다.</p> <p>* 미로가발린과 A204-4455의 총 합계가 혈장 내 총 방사능의 대부분을 차지하기 때문에, 혈장 중에 존재하는 주요 대사체는 A204-4455(약 10%)뿐인 것으로 나타났다. 요중에서는 미로가발린 (약80 %), 미로가발린의 아실글루투쿠로니드 (약3.5 %), A204-4455 (약1 %) 및 산화된 A204-4455의 글루투쿠로니드 (약3 %)가 확인되었다 (5.3.3.1-3). 분변 중에서는 미로가발린 (약1 %) 및 A204-4455 및 확인되지 않는 두 종류의 대사체 (모두 1 % 미만 )이 확인되었다.</p>                                                                                                                                                                                                                           |         |                            |             |                            |             |                  |    |              |       |       |        |                  |                   |        |       |                |                |                  |              |       |        |                |                |      |      |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|----------------------------|-------------|----------------------------|-------------|------------------|----|--------------|-------|-------|--------|------------------|-------------------|--------|-------|----------------|----------------|------------------|--------------|-------|--------|----------------|----------------|------|------|
| 임상약리시험 - 식이영향                                                                                     |                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |         |                            |             |                            |             |                  |    |              |       |       |        |                  |                   |        |       |                |                |                  |              |       |        |                |                |      |      |
| DS5565-A-E 105 건강한 시험대상자를 대상으로 DS-5565의 약동학에 음식이 미치는 영향을 평가 (영국 식이 영향 임상시험)                       | 공개-라벨, 2-치료군 불완전 3-기 교차, 단회 투여 임상시험 | <p>* 영국 식이 영향 임상시험에서는 건강한 시험대상자를 대상으로 공개-라벨, 무작위배정, 2군, 불완전 3기 교차 조건에서 미로가발린 (개발 초기 임상시험용 제제) 30 mg을 3회 단회 투여하고, 미로가발린의 약동학에 대한 식이 영향을 평가하였다. 10시간 이상 공복 후 투여 (투여법A) 또는 고지방 아침 식사 섭취 후 투여 (투여법B)를 ABB또는 BAA의 순서로 실시하였다.</p> <p>* 식후에 약 Cmax 42% 감소, Tmax는 3시간으로 2시간 지연, AUCinf 8% 감소 (식이는 노출량(AUC)에는 크게 영향주지 않음)</p> <table><tr><th rowspan="2">항목 (단위)</th><th colspan="2">기하 최소자승 평균치</th><th rowspan="2">기하 최소자승 평균치의 비 (식후 / 공복시)</th><th rowspan="2">90% CI의 비율</th><th colspan="2">시험대상자 내 변동계수 (%)</th></tr><tr><th>공복</th><th>식후</th><th>공복시</th><th>식후</th></tr><tr><td>AUCinf (ng·h/mL)</td><td>1665.0</td><td>1534.5</td><td>0.922</td><td>0.8982, 0.9457</td><td>6.9</td><td>4.6</td></tr><tr><td>Cmax (ng/mL)</td><td>492.1</td><td>283.9</td><td>0.577</td><td>0.5262, 0.6326</td><td>17.6</td><td>24.3</td></tr></table> <p>n = 22</p> | 항목 (단위) | 기하 최소자승 평균치                |             | 기하 최소자승 평균치의 비 (식후 / 공복시)  | 90% CI의 비율  | 시험대상자 내 변동계수 (%) |    | 공복           | 식후    | 공복시   | 식후     | AUCinf (ng·h/mL) | 1665.0            | 1534.5 | 0.922 | 0.8982, 0.9457 | 6.9            | 4.6              | Cmax (ng/mL) | 492.1 | 283.9  | 0.577          | 0.5262, 0.6326 | 17.6 | 24.3 |
| 항목 (단위)                                                                                           | 기하 최소자승 평균치                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |         | 기하 최소자승 평균치의 비 (식후 / 공복시)  | 90% CI의 비율  |                            |             | 시험대상자 내 변동계수 (%) |    |              |       |       |        |                  |                   |        |       |                |                |                  |              |       |        |                |                |      |      |
|                                                                                                   | 공복                                  | 식후                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 공복시     |                            |             | 식후                         |             |                  |    |              |       |       |        |                  |                   |        |       |                |                |                  |              |       |        |                |                |      |      |
| AUCinf (ng·h/mL)                                                                                  | 1665.0                              | 1534.5                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 0.922   | 0.8982, 0.9457             | 6.9         | 4.6                        |             |                  |    |              |       |       |        |                  |                   |        |       |                |                |                  |              |       |        |                |                |      |      |
| Cmax (ng/mL)                                                                                      | 492.1                               | 283.9                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 0.577   | 0.5262, 0.6326             | 17.6        | 24.3                       |             |                  |    |              |       |       |        |                  |                   |        |       |                |                |                  |              |       |        |                |                |      |      |
| DS5565-A-U 116 건강한 시험대상자를 대상으로 시판용(3상) DS-5565 정제의 약동학에 음식이 미치는 영향을 평가 (미국 시판용 제제에 대한 식이 영향 임상시험) | 공개-라벨, 무작위배정, 2-기 교차 임상시험           | <p>* 미국 시판용 제제 식이 영향 임상시험에서는 건강한 시험대상자를 대상으로 공개-라벨, 무작위배정, 2기 교차 시험에서, 제3상 시험에서 사용한 개발 후기 임상시험용 미로가발린 제제 (코팅에 첨가한 착색제를 제외하고 시판용 제제와 동일)를 투여했을 때 흡수속도 및 흡수량에 대한 식이 영향을 평가하였다.</p> <p>* 식후에 약 Cmax 18% 감소, Tmax는 공복(1.0시간(0.5~2.5시간)보다 다소 지연 (1.5 시간(1.0~3.5시간), AUCinf 6% 감소(식이는 노출량(AUC)에는 크게 영향주지 않음)</p> <table><tr><th rowspan="2">항목 (단위)</th><th colspan="2">기하 최소자승 평균치</th><th rowspan="2">기하 최소 제곱 평균치의 비 (식후 / 공복시)</th><th rowspan="2">90 % CI의 비율</th></tr><tr><th>공복시</th><th>식후</th></tr><tr><td>Cmax (ng/mL)</td><td>224.6</td><td>183.8</td><td>0.8186</td><td>0.7533, 0.8895</td></tr><tr><td>AUClast (ng·h/mL)</td><td>871.7</td><td>820.0</td><td>0.9407</td><td>0.9100, 0.9723</td></tr><tr><td>AUCinf (ng·h/mL)</td><td>881.1</td><td>829.6</td><td>0.9416</td><td>0.9108, 0.9734</td></tr></table> <p>n = 30</p>                 | 항목 (단위) | 기하 최소자승 평균치                |             | 기하 최소 제곱 평균치의 비 (식후 / 공복시) | 90 % CI의 비율 | 공복시              | 식후 | Cmax (ng/mL) | 224.6 | 183.8 | 0.8186 | 0.7533, 0.8895   | AUClast (ng·h/mL) | 871.7  | 820.0 | 0.9407         | 0.9100, 0.9723 | AUCinf (ng·h/mL) | 881.1        | 829.6 | 0.9416 | 0.9108, 0.9734 |                |      |      |
| 항목 (단위)                                                                                           | 기하 최소자승 평균치                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |         | 기하 최소 제곱 평균치의 비 (식후 / 공복시) | 90 % CI의 비율 |                            |             |                  |    |              |       |       |        |                  |                   |        |       |                |                |                  |              |       |        |                |                |      |      |
|                                                                                                   | 공복시                                 | 식후                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |         |                            |             |                            |             |                  |    |              |       |       |        |                  |                   |        |       |                |                |                  |              |       |        |                |                |      |      |
| Cmax (ng/mL)                                                                                      | 224.6                               | 183.8                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 0.8186  | 0.7533, 0.8895             |             |                            |             |                  |    |              |       |       |        |                  |                   |        |       |                |                |                  |              |       |        |                |                |      |      |
| AUClast (ng·h/mL)                                                                                 | 871.7                               | 820.0                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 0.9407  | 0.9100, 0.9723             |             |                            |             |                  |    |              |       |       |        |                  |                   |        |       |                |                |                  |              |       |        |                |                |      |      |
| AUCinf (ng·h/mL)                                                                                  | 881.1                               | 829.6                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 0.9416  | 0.9108, 0.9734             |             |                            |             |                  |    |              |       |       |        |                  |                   |        |       |                |                |                  |              |       |        |                |                |      |      |
| 임상약리시험 - 내인성 인자 (민족간, 간장애, 신장애)                                                                   |                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |         |                            |             |                            |             |                  |    |              |       |       |        |                  |                   |        |       |                |                |                  |              |       |        |                |                |      |      |
| DS5565-A-E 103 건강한 일본인,                                                                           | 무작위배정, 위약-대조, 이중-눈가림                | <p>* 일본인, 한국인, 중국인 및 백인의 건강한 성인을 대상으로, 일본인 시험대상자 (11명)에게는 미로가발린 10 및 20 mg, 한국인 (6명), 중국인 (5명) 및 백인 (6명) 시험대상자에 대해서는 미로가발린 20 mg을 단회 경구투여하였다. 또 일본인 시험대상자 (총12명)에서는 10 및 15 mg씩 1일 2회 7일간 반복 경구투여도 실시하였다.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |         |                            |             |                            |             |                  |    |              |       |       |        |                  |                   |        |       |                |                |                  |              |       |        |                |                |      |      |

| 한국인, 중국인, 및 백인 자원자를 대상으로 DS-5565를 단회 투여한 용량 및 일본인 자원자를 대상으로 DS-5565를 반복 투여한 용량의 안전성, 내약성, 약동학 및 약력학을 평가 (영국 P1 민족적 차이 임상시험) | 임상시험                    | <p>* Cmax, AUC, Vz/F, CL/F의 산술 평균값에 민족 간에서 뚜렷한 차이는 확인되지 않았다.</p> <p><b>* 한국인의 결과를 기준으로 비교했을 때, 크게 차이나지 않음</b></p> <table><tr><th rowspan="2">파라미터</th><th colspan="4">파라미터 대비 한국인의 비율<br/>(Ratio to parameters in Korean)</th></tr><tr><th>한국인(20mg)</th><th>일본인(20mg)</th><th>중국인(20mg)</th><th>백인(20mg)</th></tr><tr><td>C<sub>max</sub><br/>(ng/mL)</td><td>1</td><td>1.27</td><td>1.15</td><td>1.03</td></tr><tr><td>AUC<sub>last</sub><br/>(ng*h/mL)</td><td>1</td><td>1.17</td><td>1.23</td><td>1.14</td></tr><tr><td>AUC<sub>inf</sub><br/>(ng*h/mL)</td><td>1</td><td>1.10</td><td>1.19</td><td>1.09</td></tr></table> <table><tr><th colspan="2" rowspan="2">항목(단위)</th><th colspan="4">미로가발린</th></tr><tr><th>일본인<br/>10 mg<br/>(n = 6)</th><th>일본인<br/>20 mg<br/>(n = 5)</th><th>중국인<br/>20 mg<br/>(n = 6)</th><th>백인<br/>20 mg<br/>(n = 6)</th></tr><tr><td>C<sub>max</sub> (ng/mL)</td><td>산술 평균 (SD)</td><td>239 ( 51.5 )</td><td>439 ( 72.7 )</td><td>346 ( 34.3 )</td><td>398 ( 193 )</td><td>358 ( 127 )</td></tr><tr><td>T<sub>max</sub> ( 시간 )</td><td>중앙값 ( 최소값, 최대값 )</td><td>0.79 ( 0.50, 1.00 )</td><td>0.55 ( 0.50, 1.00 )</td><td>0.50 ( 0.50, 2.00 )</td><td>1.00 ( 0.50, 1.55 )</td><td>1.25 ( 0.50, 2.00 )</td></tr><tr><td>AUC<sub>0-12h</sub><br/>( ng·h/mL )</td><td>산술 평균 (SD)</td><td>627.1 ( 117.9 )</td><td>1185 ( 166.3 )</td><td>1012 ( 155.4 )</td><td>1245 ( 247.1 )</td><td>1152 ( 234.2 )</td></tr><tr><td>AUC<sub>last</sub> ( ng·h/mL )</td><td>산술 평균 (SD)</td><td>627.1 ( 117.9 )</td><td>1185 ( 166.3 )</td><td>1060 ( 201.7 )</td><td>1282 ( 226.9 )</td><td>1170 ( 230.2 )</td></tr><tr><td>AUC<sub>inf</sub> ( ng·h/mL )</td><td>산술 평균 (SD)</td><td>640.6 ( 119.8 )</td><td>1215 ( 182.0 )</td><td>1076 ( 199.7 )</td><td>1302 ( 237.2 )</td><td>1201 ( 232.5 )</td></tr><tr><td>T<sub>1/2</sub> ( 시간 )</td><td>산술 평균 (SD)</td><td>2.27 ( 0.27 )</td><td>2.35 ( 0.28 )</td><td>2.93 ( 0.70 )</td><td>2.62 ( 0.65 )</td><td>2.60 ( 0.41 )</td></tr><tr><td>MRT<sub>inf</sub> ( 시간 )</td><td>산술 평균 (SD)</td><td>3.04 ( 0.23 )</td><td>3.16 ( 0.37 )</td><td>3.67 ( 0.83 )</td><td>3.62 ( 0.64 )</td><td>3.73 ( 0.73 )</td></tr><tr><td>CL/F ( L/h )</td><td>산술 평균 (SD)</td><td>16.06 ( 2.933 )</td><td>16.72 ( 2.201 )</td><td>19.14 ( 3.555 )</td><td>15.75 ( 2.708 )</td><td>17.12 ( 3.001 )</td></tr><tr><td>Vz/F ( L )</td><td>산술 평균 (SD)</td><td>52.66 ( 11.47 )</td><td>56.18 ( 4.427 )</td><td>78.42 ( 9.683 )</td><td>60.49 ( 22.20 )</td><td>64.58 ( 15.97 )</td></tr></table> <p>Source: 임상시험 총괄보고서 ( DS5565-A-E103 ) Table 15.4.6 ~ Table 15.4.10</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 파라미터                    | 파라미터 대비 한국인의 비율<br>(Ratio to parameters in Korean) |                                    |                        |                       | 한국인(20mg)                          | 일본인(20mg)                           | 중국인(20mg)           | 백인(20mg)            | C <sub>max</sub><br>(ng/mL) | 1                  | 1.27               | 1.15                               | 1.03                | AUC <sub>last</sub><br>(ng*h/mL) | 1                   | 1.17               | 1.23               | 1.14                              | AUC <sub>inf</sub><br>(ng*h/mL) | 1                   | 1.10                | 1.19               | 1.09                            | 항목(단위)                        |                     | 미로가발린               |                     |                     |                     | 일본인<br>10 mg<br>(n = 6)                 | 일본인<br>20 mg<br>(n = 5) | 중국인<br>20 mg<br>(n = 6) | 백인<br>20 mg<br>(n = 6)  | C <sub>max</sub> (ng/mL) | 산술 평균 (SD)              | 239 ( 51.5 )               | 439 ( 72.7 )        | 346 ( 34.3 )         | 398 ( 193 )          | 358 ( 127 )         | T <sub>max</sub> ( 시간 )          | 중앙값 ( 최소값, 최대값 ) | 0.79 ( 0.50, 1.00 ) | 0.55 ( 0.50, 1.00 ) | 0.50 ( 0.50, 2.00 )  | 1.00 ( 0.50, 1.55 )  | 1.25 ( 0.50, 2.00 )               | AUC <sub>0-12h</sub><br>( ng·h/mL ) | 산술 평균 (SD)          | 627.1 ( 117.9 )     | 1185 ( 166.3 )      | 1012 ( 155.4 )      | 1245 ( 247.1 )                   | 1152 ( 234.2 )               | AUC <sub>last</sub> ( ng·h/mL ) | 산술 평균 (SD)          | 627.1 ( 117.9 )     | 1185 ( 166.3 )      | 1060 ( 201.7 ) | 1282 ( 226.9 ) | 1170 ( 230.2 )      | AUC <sub>inf</sub> ( ng·h/mL ) | 산술 평균 (SD)           | 640.6 ( 119.8 )      | 1215 ( 182.0 ) | 1076 ( 199.7 ) | 1302 ( 237.2 ) | 1201 ( 232.5 ) | T <sub>1/2</sub> ( 시간 ) | 산술 평균 (SD) | 2.27 ( 0.27 ) | 2.35 ( 0.28 ) | 2.93 ( 0.70 ) | 2.62 ( 0.65 ) | 2.60 ( 0.41 ) | MRT <sub>inf</sub> ( 시간 ) | 산술 평균 (SD) | 3.04 ( 0.23 ) | 3.16 ( 0.37 ) | 3.67 ( 0.83 ) | 3.62 ( 0.64 ) | 3.73 ( 0.73 ) | CL/F ( L/h ) | 산술 평균 (SD) | 16.06 ( 2.933 ) | 16.72 ( 2.201 ) | 19.14 ( 3.555 ) | 15.75 ( 2.708 ) | 17.12 ( 3.001 ) | Vz/F ( L ) | 산술 평균 (SD) | 52.66 ( 11.47 ) | 56.18 ( 4.427 ) | 78.42 ( 9.683 ) | 60.49 ( 22.20 ) | 64.58 ( 15.97 ) |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|----------------------------------------------------|------------------------------------|------------------------|-----------------------|------------------------------------|-------------------------------------|---------------------|---------------------|-----------------------------|--------------------|--------------------|------------------------------------|---------------------|----------------------------------|---------------------|--------------------|--------------------|-----------------------------------|---------------------------------|---------------------|---------------------|--------------------|---------------------------------|-------------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|-----------------------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|--------------------------|-------------------------|----------------------------|---------------------|----------------------|----------------------|---------------------|----------------------------------|------------------|---------------------|---------------------|----------------------|----------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|----------------------------------|------------------------------|---------------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|----------------|----------------|---------------------|--------------------------------|----------------------|----------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|-------------------------|------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------------------|------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|--------------|------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|------------|------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
|                                                                                                                             | 파라미터                    | 파라미터 대비 한국인의 비율<br>(Ratio to parameters in Korean)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                         |                                                    |                                    |                        |                       |                                    |                                     |                     |                     |                             |                    |                    |                                    |                     |                                  |                     |                    |                    |                                   |                                 |                     |                     |                    |                                 |                               |                     |                     |                     |                     |                     |                                         |                         |                         |                         |                          |                         |                            |                     |                      |                      |                     |                                  |                  |                     |                     |                      |                      |                                   |                                     |                     |                     |                     |                     |                                  |                              |                                 |                     |                     |                     |                |                |                     |                                |                      |                      |                |                |                |                |                         |            |               |               |               |               |               |                           |            |               |               |               |               |               |              |            |                 |                 |                 |                 |                 |            |            |                 |                 |                 |                 |                 |
| 한국인(20mg)                                                                                                                   |                         | 일본인(20mg)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 중국인(20mg)               | 백인(20mg)                                           |                                    |                        |                       |                                    |                                     |                     |                     |                             |                    |                    |                                    |                     |                                  |                     |                    |                    |                                   |                                 |                     |                     |                    |                                 |                               |                     |                     |                     |                     |                     |                                         |                         |                         |                         |                          |                         |                            |                     |                      |                      |                     |                                  |                  |                     |                     |                      |                      |                                   |                                     |                     |                     |                     |                     |                                  |                              |                                 |                     |                     |                     |                |                |                     |                                |                      |                      |                |                |                |                |                         |            |               |               |               |               |               |                           |            |               |               |               |               |               |              |            |                 |                 |                 |                 |                 |            |            |                 |                 |                 |                 |                 |
| C <sub>max</sub><br>(ng/mL)                                                                                                 | 1                       | 1.27                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 1.15                    | 1.03                                               |                                    |                        |                       |                                    |                                     |                     |                     |                             |                    |                    |                                    |                     |                                  |                     |                    |                    |                                   |                                 |                     |                     |                    |                                 |                               |                     |                     |                     |                     |                     |                                         |                         |                         |                         |                          |                         |                            |                     |                      |                      |                     |                                  |                  |                     |                     |                      |                      |                                   |                                     |                     |                     |                     |                     |                                  |                              |                                 |                     |                     |                     |                |                |                     |                                |                      |                      |                |                |                |                |                         |            |               |               |               |               |               |                           |            |               |               |               |               |               |              |            |                 |                 |                 |                 |                 |            |            |                 |                 |                 |                 |                 |
| AUC <sub>last</sub><br>(ng*h/mL)                                                                                            | 1                       | 1.17                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 1.23                    | 1.14                                               |                                    |                        |                       |                                    |                                     |                     |                     |                             |                    |                    |                                    |                     |                                  |                     |                    |                    |                                   |                                 |                     |                     |                    |                                 |                               |                     |                     |                     |                     |                     |                                         |                         |                         |                         |                          |                         |                            |                     |                      |                      |                     |                                  |                  |                     |                     |                      |                      |                                   |                                     |                     |                     |                     |                     |                                  |                              |                                 |                     |                     |                     |                |                |                     |                                |                      |                      |                |                |                |                |                         |            |               |               |               |               |               |                           |            |               |               |               |               |               |              |            |                 |                 |                 |                 |                 |            |            |                 |                 |                 |                 |                 |
| AUC <sub>inf</sub><br>(ng*h/mL)                                                                                             | 1                       | 1.10                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 1.19                    | 1.09                                               |                                    |                        |                       |                                    |                                     |                     |                     |                             |                    |                    |                                    |                     |                                  |                     |                    |                    |                                   |                                 |                     |                     |                    |                                 |                               |                     |                     |                     |                     |                     |                                         |                         |                         |                         |                          |                         |                            |                     |                      |                      |                     |                                  |                  |                     |                     |                      |                      |                                   |                                     |                     |                     |                     |                     |                                  |                              |                                 |                     |                     |                     |                |                |                     |                                |                      |                      |                |                |                |                |                         |            |               |               |               |               |               |                           |            |               |               |               |               |               |              |            |                 |                 |                 |                 |                 |            |            |                 |                 |                 |                 |                 |
| 항목(단위)                                                                                                                      |                         | 미로가발린                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                         |                                                    |                                    |                        |                       |                                    |                                     |                     |                     |                             |                    |                    |                                    |                     |                                  |                     |                    |                    |                                   |                                 |                     |                     |                    |                                 |                               |                     |                     |                     |                     |                     |                                         |                         |                         |                         |                          |                         |                            |                     |                      |                      |                     |                                  |                  |                     |                     |                      |                      |                                   |                                     |                     |                     |                     |                     |                                  |                              |                                 |                     |                     |                     |                |                |                     |                                |                      |                      |                |                |                |                |                         |            |               |               |               |               |               |                           |            |               |               |               |               |               |              |            |                 |                 |                 |                 |                 |            |            |                 |                 |                 |                 |                 |
|                                                                                                                             |                         | 일본인<br>10 mg<br>(n = 6)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 일본인<br>20 mg<br>(n = 5) | 중국인<br>20 mg<br>(n = 6)                            | 백인<br>20 mg<br>(n = 6)             |                        |                       |                                    |                                     |                     |                     |                             |                    |                    |                                    |                     |                                  |                     |                    |                    |                                   |                                 |                     |                     |                    |                                 |                               |                     |                     |                     |                     |                     |                                         |                         |                         |                         |                          |                         |                            |                     |                      |                      |                     |                                  |                  |                     |                     |                      |                      |                                   |                                     |                     |                     |                     |                     |                                  |                              |                                 |                     |                     |                     |                |                |                     |                                |                      |                      |                |                |                |                |                         |            |               |               |               |               |               |                           |            |               |               |               |               |               |              |            |                 |                 |                 |                 |                 |            |            |                 |                 |                 |                 |                 |
| C <sub>max</sub> (ng/mL)                                                                                                    | 산술 평균 (SD)              | 239 ( 51.5 )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 439 ( 72.7 )            | 346 ( 34.3 )                                       | 398 ( 193 )                        | 358 ( 127 )            |                       |                                    |                                     |                     |                     |                             |                    |                    |                                    |                     |                                  |                     |                    |                    |                                   |                                 |                     |                     |                    |                                 |                               |                     |                     |                     |                     |                     |                                         |                         |                         |                         |                          |                         |                            |                     |                      |                      |                     |                                  |                  |                     |                     |                      |                      |                                   |                                     |                     |                     |                     |                     |                                  |                              |                                 |                     |                     |                     |                |                |                     |                                |                      |                      |                |                |                |                |                         |            |               |               |               |               |               |                           |            |               |               |               |               |               |              |            |                 |                 |                 |                 |                 |            |            |                 |                 |                 |                 |                 |
| T <sub>max</sub> ( 시간 )                                                                                                     | 중앙값 ( 최소값, 최대값 )        | 0.79 ( 0.50, 1.00 )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 0.55 ( 0.50, 1.00 )     | 0.50 ( 0.50, 2.00 )                                | 1.00 ( 0.50, 1.55 )                | 1.25 ( 0.50, 2.00 )    |                       |                                    |                                     |                     |                     |                             |                    |                    |                                    |                     |                                  |                     |                    |                    |                                   |                                 |                     |                     |                    |                                 |                               |                     |                     |                     |                     |                     |                                         |                         |                         |                         |                          |                         |                            |                     |                      |                      |                     |                                  |                  |                     |                     |                      |                      |                                   |                                     |                     |                     |                     |                     |                                  |                              |                                 |                     |                     |                     |                |                |                     |                                |                      |                      |                |                |                |                |                         |            |               |               |               |               |               |                           |            |               |               |               |               |               |              |            |                 |                 |                 |                 |                 |            |            |                 |                 |                 |                 |                 |
| AUC <sub>0-12h</sub><br>( ng·h/mL )                                                                                         | 산술 평균 (SD)              | 627.1 ( 117.9 )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 1185 ( 166.3 )          | 1012 ( 155.4 )                                     | 1245 ( 247.1 )                     | 1152 ( 234.2 )         |                       |                                    |                                     |                     |                     |                             |                    |                    |                                    |                     |                                  |                     |                    |                    |                                   |                                 |                     |                     |                    |                                 |                               |                     |                     |                     |                     |                     |                                         |                         |                         |                         |                          |                         |                            |                     |                      |                      |                     |                                  |                  |                     |                     |                      |                      |                                   |                                     |                     |                     |                     |                     |                                  |                              |                                 |                     |                     |                     |                |                |                     |                                |                      |                      |                |                |                |                |                         |            |               |               |               |               |               |                           |            |               |               |               |               |               |              |            |                 |                 |                 |                 |                 |            |            |                 |                 |                 |                 |                 |
| AUC <sub>last</sub> ( ng·h/mL )                                                                                             | 산술 평균 (SD)              | 627.1 ( 117.9 )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 1185 ( 166.3 )          | 1060 ( 201.7 )                                     | 1282 ( 226.9 )                     | 1170 ( 230.2 )         |                       |                                    |                                     |                     |                     |                             |                    |                    |                                    |                     |                                  |                     |                    |                    |                                   |                                 |                     |                     |                    |                                 |                               |                     |                     |                     |                     |                     |                                         |                         |                         |                         |                          |                         |                            |                     |                      |                      |                     |                                  |                  |                     |                     |                      |                      |                                   |                                     |                     |                     |                     |                     |                                  |                              |                                 |                     |                     |                     |                |                |                     |                                |                      |                      |                |                |                |                |                         |            |               |               |               |               |               |                           |            |               |               |               |               |               |              |            |                 |                 |                 |                 |                 |            |            |                 |                 |                 |                 |                 |
| AUC <sub>inf</sub> ( ng·h/mL )                                                                                              | 산술 평균 (SD)              | 640.6 ( 119.8 )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 1215 ( 182.0 )          | 1076 ( 199.7 )                                     | 1302 ( 237.2 )                     | 1201 ( 232.5 )         |                       |                                    |                                     |                     |                     |                             |                    |                    |                                    |                     |                                  |                     |                    |                    |                                   |                                 |                     |                     |                    |                                 |                               |                     |                     |                     |                     |                     |                                         |                         |                         |                         |                          |                         |                            |                     |                      |                      |                     |                                  |                  |                     |                     |                      |                      |                                   |                                     |                     |                     |                     |                     |                                  |                              |                                 |                     |                     |                     |                |                |                     |                                |                      |                      |                |                |                |                |                         |            |               |               |               |               |               |                           |            |               |               |               |               |               |              |            |                 |                 |                 |                 |                 |            |            |                 |                 |                 |                 |                 |
| T <sub>1/2</sub> ( 시간 )                                                                                                     | 산술 평균 (SD)              | 2.27 ( 0.27 )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 2.35 ( 0.28 )           | 2.93 ( 0.70 )                                      | 2.62 ( 0.65 )                      | 2.60 ( 0.41 )          |                       |                                    |                                     |                     |                     |                             |                    |                    |                                    |                     |                                  |                     |                    |                    |                                   |                                 |                     |                     |                    |                                 |                               |                     |                     |                     |                     |                     |                                         |                         |                         |                         |                          |                         |                            |                     |                      |                      |                     |                                  |                  |                     |                     |                      |                      |                                   |                                     |                     |                     |                     |                     |                                  |                              |                                 |                     |                     |                     |                |                |                     |                                |                      |                      |                |                |                |                |                         |            |               |               |               |               |               |                           |            |               |               |               |               |               |              |            |                 |                 |                 |                 |                 |            |            |                 |                 |                 |                 |                 |
| MRT <sub>inf</sub> ( 시간 )                                                                                                   | 산술 평균 (SD)              | 3.04 ( 0.23 )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 3.16 ( 0.37 )           | 3.67 ( 0.83 )                                      | 3.62 ( 0.64 )                      | 3.73 ( 0.73 )          |                       |                                    |                                     |                     |                     |                             |                    |                    |                                    |                     |                                  |                     |                    |                    |                                   |                                 |                     |                     |                    |                                 |                               |                     |                     |                     |                     |                     |                                         |                         |                         |                         |                          |                         |                            |                     |                      |                      |                     |                                  |                  |                     |                     |                      |                      |                                   |                                     |                     |                     |                     |                     |                                  |                              |                                 |                     |                     |                     |                |                |                     |                                |                      |                      |                |                |                |                |                         |            |               |               |               |               |               |                           |            |               |               |               |               |               |              |            |                 |                 |                 |                 |                 |            |            |                 |                 |                 |                 |                 |
| CL/F ( L/h )                                                                                                                | 산술 평균 (SD)              | 16.06 ( 2.933 )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 16.72 ( 2.201 )         | 19.14 ( 3.555 )                                    | 15.75 ( 2.708 )                    | 17.12 ( 3.001 )        |                       |                                    |                                     |                     |                     |                             |                    |                    |                                    |                     |                                  |                     |                    |                    |                                   |                                 |                     |                     |                    |                                 |                               |                     |                     |                     |                     |                     |                                         |                         |                         |                         |                          |                         |                            |                     |                      |                      |                     |                                  |                  |                     |                     |                      |                      |                                   |                                     |                     |                     |                     |                     |                                  |                              |                                 |                     |                     |                     |                |                |                     |                                |                      |                      |                |                |                |                |                         |            |               |               |               |               |               |                           |            |               |               |               |               |               |              |            |                 |                 |                 |                 |                 |            |            |                 |                 |                 |                 |                 |
| Vz/F ( L )                                                                                                                  | 산술 평균 (SD)              | 52.66 ( 11.47 )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 56.18 ( 4.427 )         | 78.42 ( 9.683 )                                    | 60.49 ( 22.20 )                    | 64.58 ( 15.97 )        |                       |                                    |                                     |                     |                     |                             |                    |                    |                                    |                     |                                  |                     |                    |                    |                                   |                                 |                     |                     |                    |                                 |                               |                     |                     |                     |                     |                     |                                         |                         |                         |                         |                          |                         |                            |                     |                      |                      |                     |                                  |                  |                     |                     |                      |                      |                                   |                                     |                     |                     |                     |                     |                                  |                              |                                 |                     |                     |                     |                |                |                     |                                |                      |                      |                |                |                |                |                         |            |               |               |               |               |               |                           |            |               |               |               |               |               |              |            |                 |                 |                 |                 |                 |            |            |                 |                 |                 |                 |                 |
| DS5565-A-J1 15 DS-5565임상 약리시험: 일본인 신장장애 환자를 대상으로 약동학 및 안전성 검토 (일본 신장장애 임상시험)                                                | 공개-라벨, 단회 투여            | <p>* 정상 신기능자 (크레아티닌 클리어런스 [ CLCr ] &gt; 80 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> ) , 경중신장장애자 ( 50 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> ≤ CLCr ≤ 80 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> ) , 중등중 신장장애자 ( 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> ≤ CLCr &lt; 50 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> ) , 중증 신장장애자 ( CLCr &lt; 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> ) , 또는 혈액투석을 필요로 하는 말기 신부전 환자, 각6명에 대하여 미로가발린5 mg을 단회 경구투여하였다.</p> <p>* Tmax의 중앙값은 정상 신기능자, 경중 신장장애자, 중등중 신장장애자, 중증 신장장애자에서 약1 ~ 2시간이며, 혈액투석을 필요로 하는 말기 신부전 환자에서는 약 4시간이었다. AUClast의 기하 평균값은 정상 신기능자와 비교하여 경중 신장장애자에서 1.33배, 중등중 신장장애자에서 1.90배, 중증 신장장애자에서 3.64배 및 혈액투석을 필요로 하는 말기 신부전 환자로 5.25배였다. Cmax의 기하 평균값은 정상 신기능자와 비교하여 경중 신장장애자에서 1.00배, 중등중 신장장애자에서 1.02배, 중증 신장장애자에서 1.48배, 혈액투석을 필요로 하는 말기 신부전 환자로 1.31배였다. T1/2는 신장장애의 정도가 높을수록 연장되며, CL/F 및 CLr는 신장장애의 정도가 높을수록 감소하였다.</p> <table><tr><th>항목(단위)</th><th>정상 신기능자<br/>( n = 6 )</th><th>경중 신장장애자<br/>( n = 6 )</th><th>중등중 신장장애자<br/>( n = 6 )</th><th>중증 신장장애자<br/>( n = 6 )</th><th>혈액투석을 필요로 하는 말기신부전 환자<br/>( n = 6 )</th></tr><tr><td>AUC<sub>0-48h</sub><br/>( ng·h/mL )</td><td>371.5<br/>( 62.758 )</td><td>498.8<br/>( 144.82 )</td><td>669.5<br/>( 76.901 )</td><td>1276<br/>( 298.04 )</td><td>1991<br/>( 912.31 )</td></tr><tr><td>AUC<sub>last</sub><br/>( ng·h/mL )</td><td>345.7<br/>( 56.279 )</td><td>472.6<br/>( 154.50 )</td><td>653.8<br/>( 71.094 )</td><td>1274<br/>( 302.24 )</td><td>1988<br/>( 915.86 )</td></tr><tr><td>AUC<sub>inf</sub><br/>( ng·h/mL )</td><td>362.4<br/>( 57.809 )</td><td>492.5<br/>( 151.10 )</td><td>675.2<br/>( 76.986 )</td><td>1295<br/>( 296.87 )</td><td>3286<br/>( 1625.3 ) <sup>a</sup></td></tr><tr><td>C<sub>max</sub><br/>( ng/mL )</td><td>77.05<br/>( 22.505 )</td><td>77.57<br/>( 29.345 )</td><td>75.92<br/>( 13.891 )</td><td>112.0<br/>( 27.377 )</td><td>101.0<br/>( 32.903 )</td></tr><tr><td>T<sub>max</sub><br/>( 시간 ) <sup>b</sup></td><td>1.250<br/>( 0.98, 2.00 )</td><td>1.975<br/>( 0.97, 4.00 )</td><td>1.725<br/>( 1.03, 5.00 )</td><td>2.000<br/>( 1.47, 5.00 )</td><td>4.008<br/>( 1.92, 5.00 )</td></tr><tr><td>T<sub>1/2</sub><br/>( 시간 )</td><td>2.956<br/>( 1.2885 )</td><td>3.528<br/>( 0.84083 )</td><td>5.590<br/>( 0.50047 )</td><td>7.555<br/>( 1.1337 )</td><td>45.01<br/>( 22.994 ) <sup>a</sup></td></tr><tr><td>CL/F<br/>( L/h )</td><td>14.09<br/>( 2.2412 )</td><td>10.91<br/>( 3.0639 )</td><td>7.484<br/>( 0.83315 )</td><td>4.039<br/>( 0.94608 )</td><td>1.836<br/>( 0.87761 ) <sup>a</sup></td></tr><tr><td>Vz/F<br/>( L )</td><td>61.94<br/>( 35.429 )</td><td>53.06<br/>( 9.7597 )</td><td>60.71<br/>( 11.077 )</td><td>44.39<br/>( 13.130 )</td><td>99.34<br/>( 28.355 ) <sup>a</sup></td></tr><tr><td>Fe<sub>0-48h</sub><br/>( % )</td><td>75.32<br/>( 5.0853 )</td><td>64.43<br/>( 4.4939 )</td><td>57.21<br/>( 5.8468 )</td><td>47.84<br/>( 13.889 )</td><td>—</td></tr><tr><td>CLr<br/>( L/h )</td><td>10.34<br/>( 1.5393 )</td><td>6.888<br/>( 1.8413 )</td><td>4.291<br/>( 0.37719 )</td><td>1.881<br/>( 0.42376 )</td><td>—</td></tr></table> | 항목(단위)                  | 정상 신기능자<br>( n = 6 )                               | 경중 신장장애자<br>( n = 6 )              | 중등중 신장장애자<br>( n = 6 ) | 중증 신장장애자<br>( n = 6 ) | 혈액투석을 필요로 하는 말기신부전 환자<br>( n = 6 ) | AUC <sub>0-48h</sub><br>( ng·h/mL ) | 371.5<br>( 62.758 ) | 498.8<br>( 144.82 ) | 669.5<br>( 76.901 )         | 1276<br>( 298.04 ) | 1991<br>( 912.31 ) | AUC <sub>last</sub><br>( ng·h/mL ) | 345.7<br>( 56.279 ) | 472.6<br>( 154.50 )              | 653.8<br>( 71.094 ) | 1274<br>( 302.24 ) | 1988<br>( 915.86 ) | AUC <sub>inf</sub><br>( ng·h/mL ) | 362.4<br>( 57.809 )             | 492.5<br>( 151.10 ) | 675.2<br>( 76.986 ) | 1295<br>( 296.87 ) | 3286<br>( 1625.3 ) <sup>a</sup> | C <sub>max</sub><br>( ng/mL ) | 77.05<br>( 22.505 ) | 77.57<br>( 29.345 ) | 75.92<br>( 13.891 ) | 112.0<br>( 27.377 ) | 101.0<br>( 32.903 ) | T <sub>max</sub><br>( 시간 ) <sup>b</sup> | 1.250<br>( 0.98, 2.00 ) | 1.975<br>( 0.97, 4.00 ) | 1.725<br>( 1.03, 5.00 ) | 2.000<br>( 1.47, 5.00 )  | 4.008<br>( 1.92, 5.00 ) | T <sub>1/2</sub><br>( 시간 ) | 2.956<br>( 1.2885 ) | 3.528<br>( 0.84083 ) | 5.590<br>( 0.50047 ) | 7.555<br>( 1.1337 ) | 45.01<br>( 22.994 ) <sup>a</sup> | CL/F<br>( L/h )  | 14.09<br>( 2.2412 ) | 10.91<br>( 3.0639 ) | 7.484<br>( 0.83315 ) | 4.039<br>( 0.94608 ) | 1.836<br>( 0.87761 ) <sup>a</sup> | Vz/F<br>( L )                       | 61.94<br>( 35.429 ) | 53.06<br>( 9.7597 ) | 60.71<br>( 11.077 ) | 44.39<br>( 13.130 ) | 99.34<br>( 28.355 ) <sup>a</sup> | Fe <sub>0-48h</sub><br>( % ) | 75.32<br>( 5.0853 )             | 64.43<br>( 4.4939 ) | 57.21<br>( 5.8468 ) | 47.84<br>( 13.889 ) | —              | CLr<br>( L/h ) | 10.34<br>( 1.5393 ) | 6.888<br>( 1.8413 )            | 4.291<br>( 0.37719 ) | 1.881<br>( 0.42376 ) | —              |                |                |                |                         |            |               |               |               |               |               |                           |            |               |               |               |               |               |              |            |                 |                 |                 |                 |                 |            |            |                 |                 |                 |                 |                 |
| 항목(단위)                                                                                                                      | 정상 신기능자<br>( n = 6 )    | 경중 신장장애자<br>( n = 6 )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 중등중 신장장애자<br>( n = 6 )  | 중증 신장장애자<br>( n = 6 )                              | 혈액투석을 필요로 하는 말기신부전 환자<br>( n = 6 ) |                        |                       |                                    |                                     |                     |                     |                             |                    |                    |                                    |                     |                                  |                     |                    |                    |                                   |                                 |                     |                     |                    |                                 |                               |                     |                     |                     |                     |                     |                                         |                         |                         |                         |                          |                         |                            |                     |                      |                      |                     |                                  |                  |                     |                     |                      |                      |                                   |                                     |                     |                     |                     |                     |                                  |                              |                                 |                     |                     |                     |                |                |                     |                                |                      |                      |                |                |                |                |                         |            |               |               |               |               |               |                           |            |               |               |               |               |               |              |            |                 |                 |                 |                 |                 |            |            |                 |                 |                 |                 |                 |
| AUC <sub>0-48h</sub><br>( ng·h/mL )                                                                                         | 371.5<br>( 62.758 )     | 498.8<br>( 144.82 )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 669.5<br>( 76.901 )     | 1276<br>( 298.04 )                                 | 1991<br>( 912.31 )                 |                        |                       |                                    |                                     |                     |                     |                             |                    |                    |                                    |                     |                                  |                     |                    |                    |                                   |                                 |                     |                     |                    |                                 |                               |                     |                     |                     |                     |                     |                                         |                         |                         |                         |                          |                         |                            |                     |                      |                      |                     |                                  |                  |                     |                     |                      |                      |                                   |                                     |                     |                     |                     |                     |                                  |                              |                                 |                     |                     |                     |                |                |                     |                                |                      |                      |                |                |                |                |                         |            |               |               |               |               |               |                           |            |               |               |               |               |               |              |            |                 |                 |                 |                 |                 |            |            |                 |                 |                 |                 |                 |
| AUC <sub>last</sub><br>( ng·h/mL )                                                                                          | 345.7<br>( 56.279 )     | 472.6<br>( 154.50 )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 653.8<br>( 71.094 )     | 1274<br>( 302.24 )                                 | 1988<br>( 915.86 )                 |                        |                       |                                    |                                     |                     |                     |                             |                    |                    |                                    |                     |                                  |                     |                    |                    |                                   |                                 |                     |                     |                    |                                 |                               |                     |                     |                     |                     |                     |                                         |                         |                         |                         |                          |                         |                            |                     |                      |                      |                     |                                  |                  |                     |                     |                      |                      |                                   |                                     |                     |                     |                     |                     |                                  |                              |                                 |                     |                     |                     |                |                |                     |                                |                      |                      |                |                |                |                |                         |            |               |               |               |               |               |                           |            |               |               |               |               |               |              |            |                 |                 |                 |                 |                 |            |            |                 |                 |                 |                 |                 |
| AUC <sub>inf</sub><br>( ng·h/mL )                                                                                           | 362.4<br>( 57.809 )     | 492.5<br>( 151.10 )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 675.2<br>( 76.986 )     | 1295<br>( 296.87 )                                 | 3286<br>( 1625.3 ) <sup>a</sup>    |                        |                       |                                    |                                     |                     |                     |                             |                    |                    |                                    |                     |                                  |                     |                    |                    |                                   |                                 |                     |                     |                    |                                 |                               |                     |                     |                     |                     |                     |                                         |                         |                         |                         |                          |                         |                            |                     |                      |                      |                     |                                  |                  |                     |                     |                      |                      |                                   |                                     |                     |                     |                     |                     |                                  |                              |                                 |                     |                     |                     |                |                |                     |                                |                      |                      |                |                |                |                |                         |            |               |               |               |               |               |                           |            |               |               |               |               |               |              |            |                 |                 |                 |                 |                 |            |            |                 |                 |                 |                 |                 |
| C <sub>max</sub><br>( ng/mL )                                                                                               | 77.05<br>( 22.505 )     | 77.57<br>( 29.345 )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 75.92<br>( 13.891 )     | 112.0<br>( 27.377 )                                | 101.0<br>( 32.903 )                |                        |                       |                                    |                                     |                     |                     |                             |                    |                    |                                    |                     |                                  |                     |                    |                    |                                   |                                 |                     |                     |                    |                                 |                               |                     |                     |                     |                     |                     |                                         |                         |                         |                         |                          |                         |                            |                     |                      |                      |                     |                                  |                  |                     |                     |                      |                      |                                   |                                     |                     |                     |                     |                     |                                  |                              |                                 |                     |                     |                     |                |                |                     |                                |                      |                      |                |                |                |                |                         |            |               |               |               |               |               |                           |            |               |               |               |               |               |              |            |                 |                 |                 |                 |                 |            |            |                 |                 |                 |                 |                 |
| T <sub>max</sub><br>( 시간 ) <sup>b</sup>                                                                                     | 1.250<br>( 0.98, 2.00 ) | 1.975<br>( 0.97, 4.00 )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 1.725<br>( 1.03, 5.00 ) | 2.000<br>( 1.47, 5.00 )                            | 4.008<br>( 1.92, 5.00 )            |                        |                       |                                    |                                     |                     |                     |                             |                    |                    |                                    |                     |                                  |                     |                    |                    |                                   |                                 |                     |                     |                    |                                 |                               |                     |                     |                     |                     |                     |                                         |                         |                         |                         |                          |                         |                            |                     |                      |                      |                     |                                  |                  |                     |                     |                      |                      |                                   |                                     |                     |                     |                     |                     |                                  |                              |                                 |                     |                     |                     |                |                |                     |                                |                      |                      |                |                |                |                |                         |            |               |               |               |               |               |                           |            |               |               |               |               |               |              |            |                 |                 |                 |                 |                 |            |            |                 |                 |                 |                 |                 |
| T <sub>1/2</sub><br>( 시간 )                                                                                                  | 2.956<br>( 1.2885 )     | 3.528<br>( 0.84083 )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 5.590<br>( 0.50047 )    | 7.555<br>( 1.1337 )                                | 45.01<br>( 22.994 ) <sup>a</sup>   |                        |                       |                                    |                                     |                     |                     |                             |                    |                    |                                    |                     |                                  |                     |                    |                    |                                   |                                 |                     |                     |                    |                                 |                               |                     |                     |                     |                     |                     |                                         |                         |                         |                         |                          |                         |                            |                     |                      |                      |                     |                                  |                  |                     |                     |                      |                      |                                   |                                     |                     |                     |                     |                     |                                  |                              |                                 |                     |                     |                     |                |                |                     |                                |                      |                      |                |                |                |                |                         |            |               |               |               |               |               |                           |            |               |               |               |               |               |              |            |                 |                 |                 |                 |                 |            |            |                 |                 |                 |                 |                 |
| CL/F<br>( L/h )                                                                                                             | 14.09<br>( 2.2412 )     | 10.91<br>( 3.0639 )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 7.484<br>( 0.83315 )    | 4.039<br>( 0.94608 )                               | 1.836<br>( 0.87761 ) <sup>a</sup>  |                        |                       |                                    |                                     |                     |                     |                             |                    |                    |                                    |                     |                                  |                     |                    |                    |                                   |                                 |                     |                     |                    |                                 |                               |                     |                     |                     |                     |                     |                                         |                         |                         |                         |                          |                         |                            |                     |                      |                      |                     |                                  |                  |                     |                     |                      |                      |                                   |                                     |                     |                     |                     |                     |                                  |                              |                                 |                     |                     |                     |                |                |                     |                                |                      |                      |                |                |                |                |                         |            |               |               |               |               |               |                           |            |               |               |               |               |               |              |            |                 |                 |                 |                 |                 |            |            |                 |                 |                 |                 |                 |
| Vz/F<br>( L )                                                                                                               | 61.94<br>( 35.429 )     | 53.06<br>( 9.7597 )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 60.71<br>( 11.077 )     | 44.39<br>( 13.130 )                                | 99.34<br>( 28.355 ) <sup>a</sup>   |                        |                       |                                    |                                     |                     |                     |                             |                    |                    |                                    |                     |                                  |                     |                    |                    |                                   |                                 |                     |                     |                    |                                 |                               |                     |                     |                     |                     |                     |                                         |                         |                         |                         |                          |                         |                            |                     |                      |                      |                     |                                  |                  |                     |                     |                      |                      |                                   |                                     |                     |                     |                     |                     |                                  |                              |                                 |                     |                     |                     |                |                |                     |                                |                      |                      |                |                |                |                |                         |            |               |               |               |               |               |                           |            |               |               |               |               |               |              |            |                 |                 |                 |                 |                 |            |            |                 |                 |                 |                 |                 |
| Fe <sub>0-48h</sub><br>( % )                                                                                                | 75.32<br>( 5.0853 )     | 64.43<br>( 4.4939 )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 57.21<br>( 5.8468 )     | 47.84<br>( 13.889 )                                | —                                  |                        |                       |                                    |                                     |                     |                     |                             |                    |                    |                                    |                     |                                  |                     |                    |                    |                                   |                                 |                     |                     |                    |                                 |                               |                     |                     |                     |                     |                     |                                         |                         |                         |                         |                          |                         |                            |                     |                      |                      |                     |                                  |                  |                     |                     |                      |                      |                                   |                                     |                     |                     |                     |                     |                                  |                              |                                 |                     |                     |                     |                |                |                     |                                |                      |                      |                |                |                |                |                         |            |               |               |               |               |               |                           |            |               |               |               |               |               |              |            |                 |                 |                 |                 |                 |            |            |                 |                 |                 |                 |                 |
| CLr<br>( L/h )                                                                                                              | 10.34<br>( 1.5393 )     | 6.888<br>( 1.8413 )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 4.291<br>( 0.37719 )    | 1.881<br>( 0.42376 )                               | —                                  |                        |                       |                                    |                                     |                     |                     |                             |                    |                    |                                    |                     |                                  |                     |                    |                    |                                   |                                 |                     |                     |                    |                                 |                               |                     |                     |                     |                     |                     |                                         |                         |                         |                         |                          |                         |                            |                     |                      |                      |                     |                                  |                  |                     |                     |                      |                      |                                   |                                     |                     |                     |                     |                     |                                  |                              |                                 |                     |                     |                     |                |                |                     |                                |                      |                      |                |                |                |                |                         |            |               |               |               |               |               |                           |            |               |               |               |               |               |              |            |                 |                 |                 |                 |                 |            |            |                 |                 |                 |                 |                 |



| DS5565-A-E<br>106<br>다양한<br>신기능<br>수준을 가진<br>시험대상자<br>에서<br>DS-5565의<br>약동학을<br>평가<br>(유럽<br>신장애 PK<br>임상시험)          | 공개<br>-라벨, 단회<br>투여<br>임상시험                | <p>* 정상 신기능자 (CLCr &gt; 80 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>), 경증 신장애자 (50 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> ≤ CLCr ≤ 80 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>), 중등증 신장애자 (30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> ≤ CLCr &lt; 50 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>), 중증 신장애자 (CLCr &lt; 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>), 또는 혈액투석을 필요로 하는 말기 신부전 환자 각8명에 대하여 미로가발린5 mg을 단회 경구투여하였다.</p> <p>* Tmax의 중앙값은 약1.0 ~ 1.8시간과 신장 기능별 투여군 간에 큰 차이는 확인되지 않았다. AUC (AUC0-a, AUClast 및 AUCinf)의 기하 평균값은 정상 신기능자와 비교하여 경증 신장애자에서 약1.4배, 중등증 신장애자에서 약2배, 중증 신장애자에서 약4배 및 혈액투석을 필요로 하는 말기 신부전 환자로 약5배였다. Cmax의 기하 평균값은 정상 신기능자와 비교하여 경증 신장애자에서 약1.2배, 중등증 신장애자에서 약1.4배, 중증 신장애자에서 약1.5배, 혈액투석을 필요로 하는 말기 신부전 환자로 약1.6배였다. T1/2는 신장애의 정도가 높을수록 연장되며, CL/F 및 CLr는 신장애의 정도가 높을수록 감소하였다.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                             |                                            |                                           |                                             |                        |                                           |                                  |            |            |            |                        |                      |                      |                      |                      |                   |            |            |                     |            |                  |            |            |            |                 |             |             |             |            |            |                          |                       |                        |                       |                      |                      |             |              |             |              |             |             |                  |            |            |            |             |             |             |             |             |             |             |             |                      |                         |           |             |             |                          |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|--------------------------------------------|-------------------------------------------|---------------------------------------------|------------------------|-------------------------------------------|----------------------------------|------------|------------|------------|------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|-------------------|------------|------------|---------------------|------------|------------------|------------|------------|------------|-----------------|-------------|-------------|-------------|------------|------------|--------------------------|-----------------------|------------------------|-----------------------|----------------------|----------------------|-------------|--------------|-------------|--------------|-------------|-------------|------------------|------------|------------|------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|----------------------|-------------------------|-----------|-------------|-------------|--------------------------|
|                                                                                                                       |                                            | <table><tr><th>항목(단위)</th><th>정상 신기능자<br/>(n = 8)</th><th>경증<br/>신장애자<br/>(n = 8)</th><th>중등증<br/>신장애자<br/>(n = 8)</th><th>중증<br/>신장애자<br/>(n = 8)</th><th>혈액투석을<br/>필요로 하는<br/>말기신부전<br/>환자<br/>(n = 8)</th></tr><tr><td>AUC0-a<br/>(ng·h/mL) <sup>a</sup></td><td>285 (70.9)</td><td>394 (157)</td><td>604 (85.8)</td><td>1206 (336)</td><td>1406 (496)</td></tr><tr><td>AUClast<br/>(ng·h/mL)</td><td>273 (69.6)</td><td>376 (155)</td><td>587 (85.4)</td><td>1187 (338)</td><td>1383 (511)</td></tr><tr><td>AUCinf<br/>(ng·h/mL)</td><td>285 (70.8)</td><td>394 (158)</td><td>604 (85.7)</td><td>1211 (343)</td><td>1429 (500)</td></tr><tr><td>Cmax<br/>(ng/mL)</td><td>72.3 (17.1)</td><td>88.4 (32.2)</td><td>98.5 (27.3)</td><td>110 (22.0)</td><td>107 (35.7)</td></tr><tr><td>Tmax<br/>(h) <sup>b</sup></td><td>1.00<br/>(0.500, 1.50)</td><td>0.750<br/>(0.500, 3.00)</td><td>1.01<br/>(0.500, 1.50)</td><td>1.25<br/>(1.00, 4.00)</td><td>1.75<br/>(1.00, 3.00)</td></tr><tr><td>T1/2<br/>(h)</td><td>2.82 (0.727)</td><td>3.44 (1.02)</td><td>5.17 (0.954)</td><td>8.68 (1.53)</td><td>12.6 (2.06)</td></tr><tr><td>CL/F<br/>(mL/min)</td><td>307 (67.2)</td><td>238 (78.0)</td><td>141 (20.6)</td><td>73.4 (19.2)</td><td>63.6 (18.1)</td></tr><tr><td>Vz/F<br/>(L)</td><td>73.2 (15.0)</td><td>67.1 (20.2)</td><td>62.8 (13.9)</td><td>53.7 (11.0)</td><td>69.1 (21.6)</td></tr><tr><td>CLR0-72h<br/>(mL/min)</td><td>229 (55.0) <sup>c</sup></td><td>189 (165)</td><td>78.4 (17.6)</td><td>26.2 (11.8)</td><td>7.24 (8.04) <sup>c</sup></td></tr></table> | 항목(단위)                                      | 정상 신기능자<br>(n = 8)                         | 경증<br>신장애자<br>(n = 8)                     | 중등증<br>신장애자<br>(n = 8)                      | 중증<br>신장애자<br>(n = 8)  | 혈액투석을<br>필요로 하는<br>말기신부전<br>환자<br>(n = 8) | AUC0-a<br>(ng·h/mL) <sup>a</sup> | 285 (70.9) | 394 (157)  | 604 (85.8) | 1206 (336)             | 1406 (496)           | AUClast<br>(ng·h/mL) | 273 (69.6)           | 376 (155)            | 587 (85.4)        | 1187 (338) | 1383 (511) | AUCinf<br>(ng·h/mL) | 285 (70.8) | 394 (158)        | 604 (85.7) | 1211 (343) | 1429 (500) | Cmax<br>(ng/mL) | 72.3 (17.1) | 88.4 (32.2) | 98.5 (27.3) | 110 (22.0) | 107 (35.7) | Tmax<br>(h) <sup>b</sup> | 1.00<br>(0.500, 1.50) | 0.750<br>(0.500, 3.00) | 1.01<br>(0.500, 1.50) | 1.25<br>(1.00, 4.00) | 1.75<br>(1.00, 3.00) | T1/2<br>(h) | 2.82 (0.727) | 3.44 (1.02) | 5.17 (0.954) | 8.68 (1.53) | 12.6 (2.06) | CL/F<br>(mL/min) | 307 (67.2) | 238 (78.0) | 141 (20.6) | 73.4 (19.2) | 63.6 (18.1) | Vz/F<br>(L) | 73.2 (15.0) | 67.1 (20.2) | 62.8 (13.9) | 53.7 (11.0) | 69.1 (21.6) | CLR0-72h<br>(mL/min) | 229 (55.0) <sup>c</sup> | 189 (165) | 78.4 (17.6) | 26.2 (11.8) | 7.24 (8.04) <sup>c</sup> |
| 항목(단위)                                                                                                                | 정상 신기능자<br>(n = 8)                         | 경증<br>신장애자<br>(n = 8)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 중등증<br>신장애자<br>(n = 8)                      | 중증<br>신장애자<br>(n = 8)                      | 혈액투석을<br>필요로 하는<br>말기신부전<br>환자<br>(n = 8) |                                             |                        |                                           |                                  |            |            |            |                        |                      |                      |                      |                      |                   |            |            |                     |            |                  |            |            |            |                 |             |             |             |            |            |                          |                       |                        |                       |                      |                      |             |              |             |              |             |             |                  |            |            |            |             |             |             |             |             |             |             |             |                      |                         |           |             |             |                          |
| AUC0-a<br>(ng·h/mL) <sup>a</sup>                                                                                      | 285 (70.9)                                 | 394 (157)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 604 (85.8)                                  | 1206 (336)                                 | 1406 (496)                                |                                             |                        |                                           |                                  |            |            |            |                        |                      |                      |                      |                      |                   |            |            |                     |            |                  |            |            |            |                 |             |             |             |            |            |                          |                       |                        |                       |                      |                      |             |              |             |              |             |             |                  |            |            |            |             |             |             |             |             |             |             |             |                      |                         |           |             |             |                          |
| AUClast<br>(ng·h/mL)                                                                                                  | 273 (69.6)                                 | 376 (155)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 587 (85.4)                                  | 1187 (338)                                 | 1383 (511)                                |                                             |                        |                                           |                                  |            |            |            |                        |                      |                      |                      |                      |                   |            |            |                     |            |                  |            |            |            |                 |             |             |             |            |            |                          |                       |                        |                       |                      |                      |             |              |             |              |             |             |                  |            |            |            |             |             |             |             |             |             |             |             |                      |                         |           |             |             |                          |
| AUCinf<br>(ng·h/mL)                                                                                                   | 285 (70.8)                                 | 394 (158)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 604 (85.7)                                  | 1211 (343)                                 | 1429 (500)                                |                                             |                        |                                           |                                  |            |            |            |                        |                      |                      |                      |                      |                   |            |            |                     |            |                  |            |            |            |                 |             |             |             |            |            |                          |                       |                        |                       |                      |                      |             |              |             |              |             |             |                  |            |            |            |             |             |             |             |             |             |             |             |                      |                         |           |             |             |                          |
| Cmax<br>(ng/mL)                                                                                                       | 72.3 (17.1)                                | 88.4 (32.2)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 98.5 (27.3)                                 | 110 (22.0)                                 | 107 (35.7)                                |                                             |                        |                                           |                                  |            |            |            |                        |                      |                      |                      |                      |                   |            |            |                     |            |                  |            |            |            |                 |             |             |             |            |            |                          |                       |                        |                       |                      |                      |             |              |             |              |             |             |                  |            |            |            |             |             |             |             |             |             |             |             |                      |                         |           |             |             |                          |
| Tmax<br>(h) <sup>b</sup>                                                                                              | 1.00<br>(0.500, 1.50)                      | 0.750<br>(0.500, 3.00)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 1.01<br>(0.500, 1.50)                       | 1.25<br>(1.00, 4.00)                       | 1.75<br>(1.00, 3.00)                      |                                             |                        |                                           |                                  |            |            |            |                        |                      |                      |                      |                      |                   |            |            |                     |            |                  |            |            |            |                 |             |             |             |            |            |                          |                       |                        |                       |                      |                      |             |              |             |              |             |             |                  |            |            |            |             |             |             |             |             |             |             |             |                      |                         |           |             |             |                          |
| T1/2<br>(h)                                                                                                           | 2.82 (0.727)                               | 3.44 (1.02)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 5.17 (0.954)                                | 8.68 (1.53)                                | 12.6 (2.06)                               |                                             |                        |                                           |                                  |            |            |            |                        |                      |                      |                      |                      |                   |            |            |                     |            |                  |            |            |            |                 |             |             |             |            |            |                          |                       |                        |                       |                      |                      |             |              |             |              |             |             |                  |            |            |            |             |             |             |             |             |             |             |             |                      |                         |           |             |             |                          |
| CL/F<br>(mL/min)                                                                                                      | 307 (67.2)                                 | 238 (78.0)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 141 (20.6)                                  | 73.4 (19.2)                                | 63.6 (18.1)                               |                                             |                        |                                           |                                  |            |            |            |                        |                      |                      |                      |                      |                   |            |            |                     |            |                  |            |            |            |                 |             |             |             |            |            |                          |                       |                        |                       |                      |                      |             |              |             |              |             |             |                  |            |            |            |             |             |             |             |             |             |             |             |                      |                         |           |             |             |                          |
| Vz/F<br>(L)                                                                                                           | 73.2 (15.0)                                | 67.1 (20.2)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 62.8 (13.9)                                 | 53.7 (11.0)                                | 69.1 (21.6)                               |                                             |                        |                                           |                                  |            |            |            |                        |                      |                      |                      |                      |                   |            |            |                     |            |                  |            |            |            |                 |             |             |             |            |            |                          |                       |                        |                       |                      |                      |             |              |             |              |             |             |                  |            |            |            |             |             |             |             |             |             |             |             |                      |                         |           |             |             |                          |
| CLR0-72h<br>(mL/min)                                                                                                  | 229 (55.0) <sup>c</sup>                    | 189 (165)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 78.4 (17.6)                                 | 26.2 (11.8)                                | 7.24 (8.04) <sup>c</sup>                  |                                             |                        |                                           |                                  |            |            |            |                        |                      |                      |                      |                      |                   |            |            |                     |            |                  |            |            |            |                 |             |             |             |            |            |                          |                       |                        |                       |                      |                      |             |              |             |              |             |             |                  |            |            |            |             |             |             |             |             |             |             |             |                      |                         |           |             |             |                          |
| DS5565-A-U<br>120<br>건강한<br>시험대상자<br>와 비교 시<br>간장애<br>시험대상자<br>에서<br>DS-5565의<br>약동학을<br>평가<br>(미국<br>간장애 PK<br>임상시험) | 공개-<br>라벨, 단회<br>투여<br>임상시험                | <p>* 경증 간장애자 (차일드-푸 분류 A등급, 점수5 ~ 6) 및 중등증 간장애자 (차일드-푸 분류 B등급, 점수7 ~ 9)에 대하여 미로가발린 15 mg을 단회 경구 투여했을 때의 약동학을 시험대상자의 배경에 따라 짝지어진 정상 간기능자 (각 군 당 8명)와 비교하였다.</p> <p>* 경증 간장애자에서의 Cmax의 기하 평균값은 정상 간기능자와 유사하였지만, AUClast 및 AUCinf의 기하 평균값은 정상 간기능자와 비교하여 약12 % 낮았다. 한편, 중등증 간장애자에서는 Cmax의 기하 평균값은 정상 간기능자와 비교하여 약15 % 낮았고 AUClast 및 AUCinf의 기하 평균값은 정상 간기능자와 비교하여 약9 ~ 10 % 높았다. 경증 간장애자, 중등증 간장애자의 전체에서 정상 간기능자에 대하여 Cmax, AUClast 및 AUCinf의 기하 평균값의 비율의 90 % CI는 모두 1을 포함하였다.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                             |                                            |                                           |                                             |                        |                                           |                                  |            |            |            |                        |                      |                      |                      |                      |                   |            |            |                     |            |                  |            |            |            |                 |             |             |             |            |            |                          |                       |                        |                       |                      |                      |             |              |             |              |             |             |                  |            |            |            |             |             |             |             |             |             |             |             |                      |                         |           |             |             |                          |
|                                                                                                                       |                                            | <table><tr><th>항목(단위)</th><th>정상 간기능자<br/>(경증<br/>간장애자의<br/>대조군)<br/>(n = 8)</th><th>경증<br/>간장애자<br/>(n = 8)</th><th>정상 간기능자<br/>(중등증<br/>간장애자의<br/>대조군)<br/>(n = 8)</th><th>중등증<br/>간장애자<br/>(n = 8)</th></tr><tr><td>Cmax (ng/mL)</td><td>261 (42.1)</td><td>274 (63.8)</td><td>273 (56.6)</td><td>228 (31.1)</td></tr><tr><td>Tmax (시간) <sup>a</sup></td><td>1.00<br/>(1.00, 1.50)</td><td>1.00<br/>(0.50, 1.50)</td><td>1.00<br/>(0.50, 1.50)</td><td>1.00<br/>(1.00, 1.50)</td></tr><tr><td>AUClast (ng·h/mL)</td><td>981 (139)</td><td>866 (169)</td><td>872 (220)</td><td>940 (170)</td></tr><tr><td>AUCinf (ng·h/mL)</td><td>998 (137)</td><td>886 (168)</td><td>891 (212)</td><td>972 (165)</td></tr><tr><td>T1/2 (시간)</td><td>3.5 (0.8)</td><td>3.2 (0.7)</td><td>3.3 (1.2)</td><td>2.9 (0.7)</td></tr></table>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 항목(단위)                                      | 정상 간기능자<br>(경증<br>간장애자의<br>대조군)<br>(n = 8) | 경증<br>간장애자<br>(n = 8)                     | 정상 간기능자<br>(중등증<br>간장애자의<br>대조군)<br>(n = 8) | 중등증<br>간장애자<br>(n = 8) | Cmax (ng/mL)                              | 261 (42.1)                       | 274 (63.8) | 273 (56.6) | 228 (31.1) | Tmax (시간) <sup>a</sup> | 1.00<br>(1.00, 1.50) | 1.00<br>(0.50, 1.50) | 1.00<br>(0.50, 1.50) | 1.00<br>(1.00, 1.50) | AUClast (ng·h/mL) | 981 (139)  | 866 (169)  | 872 (220)           | 940 (170)  | AUCinf (ng·h/mL) | 998 (137)  | 886 (168)  | 891 (212)  | 972 (165)       | T1/2 (시간)   | 3.5 (0.8)   | 3.2 (0.7)   | 3.3 (1.2)  | 2.9 (0.7)  |                          |                       |                        |                       |                      |                      |             |              |             |              |             |             |                  |            |            |            |             |             |             |             |             |             |             |             |                      |                         |           |             |             |                          |
| 항목(단위)                                                                                                                | 정상 간기능자<br>(경증<br>간장애자의<br>대조군)<br>(n = 8) | 경증<br>간장애자<br>(n = 8)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 정상 간기능자<br>(중등증<br>간장애자의<br>대조군)<br>(n = 8) | 중등증<br>간장애자<br>(n = 8)                     |                                           |                                             |                        |                                           |                                  |            |            |            |                        |                      |                      |                      |                      |                   |            |            |                     |            |                  |            |            |            |                 |             |             |             |            |            |                          |                       |                        |                       |                      |                      |             |              |             |              |             |             |                  |            |            |            |             |             |             |             |             |             |             |             |                      |                         |           |             |             |                          |
| Cmax (ng/mL)                                                                                                          | 261 (42.1)                                 | 274 (63.8)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 273 (56.6)                                  | 228 (31.1)                                 |                                           |                                             |                        |                                           |                                  |            |            |            |                        |                      |                      |                      |                      |                   |            |            |                     |            |                  |            |            |            |                 |             |             |             |            |            |                          |                       |                        |                       |                      |                      |             |              |             |              |             |             |                  |            |            |            |             |             |             |             |             |             |             |             |                      |                         |           |             |             |                          |
| Tmax (시간) <sup>a</sup>                                                                                                | 1.00<br>(1.00, 1.50)                       | 1.00<br>(0.50, 1.50)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 1.00<br>(0.50, 1.50)                        | 1.00<br>(1.00, 1.50)                       |                                           |                                             |                        |                                           |                                  |            |            |            |                        |                      |                      |                      |                      |                   |            |            |                     |            |                  |            |            |            |                 |             |             |             |            |            |                          |                       |                        |                       |                      |                      |             |              |             |              |             |             |                  |            |            |            |             |             |             |             |             |             |             |             |                      |                         |           |             |             |                          |
| AUClast (ng·h/mL)                                                                                                     | 981 (139)                                  | 866 (169)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 872 (220)                                   | 940 (170)                                  |                                           |                                             |                        |                                           |                                  |            |            |            |                        |                      |                      |                      |                      |                   |            |            |                     |            |                  |            |            |            |                 |             |             |             |            |            |                          |                       |                        |                       |                      |                      |             |              |             |              |             |             |                  |            |            |            |             |             |             |             |             |             |             |             |                      |                         |           |             |             |                          |
| AUCinf (ng·h/mL)                                                                                                      | 998 (137)                                  | 886 (168)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 891 (212)                                   | 972 (165)                                  |                                           |                                             |                        |                                           |                                  |            |            |            |                        |                      |                      |                      |                      |                   |            |            |                     |            |                  |            |            |            |                 |             |             |             |            |            |                          |                       |                        |                       |                      |                      |             |              |             |              |             |             |                  |            |            |            |             |             |             |             |             |             |             |             |                      |                         |           |             |             |                          |
| T1/2 (시간)                                                                                                             | 3.5 (0.8)                                  | 3.2 (0.7)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 3.3 (1.2)                                   | 2.9 (0.7)                                  |                                           |                                             |                        |                                           |                                  |            |            |            |                        |                      |                      |                      |                      |                   |            |            |                     |            |                  |            |            |            |                 |             |             |             |            |            |                          |                       |                        |                       |                      |                      |             |              |             |              |             |             |                  |            |            |            |             |             |             |             |             |             |             |             |                      |                         |           |             |             |                          |
| 임상약리시험 - DDI                                                                                                          |                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                             |                                            |                                           |                                             |                        |                                           |                                  |            |            |            |                        |                      |                      |                      |                      |                   |            |            |                     |            |                  |            |            |            |                 |             |             |             |            |            |                          |                       |                        |                       |                      |                      |             |              |             |              |             |             |                  |            |            |            |             |             |             |             |             |             |             |             |                      |                         |           |             |             |                          |
| DS5565-A-E<br>107<br>건강한<br>시험대상자<br>를 대상으로                                                                           | 무작위배정,<br>이중-<br>눈가림,<br>약물<br>상호작용        | <p>* 건강한 성인16명을 대상으로 에탄올과 미로가발린을 병용 경구 투여했을 때의 미로가발린과 에탄올의 약동학 및 약력학에 대한 영향을 평가하였다. 무작위배정, 이중눈가림, 4-군4-방식 교차 방법으로 각 기간에 미로가발린 10 mg 또는 미로가발린 위약을 12시간 간격으로 3회 경구투여하고, 투여 2일차의 미로가발린 또는 미로가발린 위약을 최종 투여 30분 후에 20 % w/v에탄올 또는 에탄올 위약 (남성240</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                             |                                            |                                           |                                             |                        |                                           |                                  |            |            |            |                        |                      |                      |                      |                      |                   |            |            |                     |            |                  |            |            |            |                 |             |             |             |            |            |                          |                       |                        |                       |                      |                      |             |              |             |              |             |             |                  |            |            |            |             |             |             |             |             |             |             |             |                      |                         |           |             |             |                          |



|                                                                                                      |                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 에탄올의 약동학, 약력학 및 안전성, 내약성에 미치는 DS-5565의 영향을 평가 (네덜란드 에탄올 DDI 임상시험)                                    | 임상시험                              | <p>mL, 여성 200 mL) 을 단회 경구투여하였다.</p> <p>* 미로가발린의 AUC<sub>tau</sub>은 에탄올의 병용에 의하여 영향을 받지 않았지만 C<sub>max</sub>는 20 % 상승하였다. 에탄올의 C<sub>max</sub> 및 AUC<sub>last</sub>는 미로가발린의 병용에 의한 영향을 받지 않았다.</p> <p>* 에탄올 투여로 인한 신체 흔들림 점수의 상승, DSST 점수의 저하 및 VSS-SF점수의 상승이 확인되었다.</p>                                                                                                                                                                                                                           |
| DS5565-A-E 108<br>DS-5565와 로라제팜 간의 약동학적 및 약력학적 상호작용 가능성을 평가 (영국 로라제팜 DDI 임상시험)                       | 무작위배정, 이중-눈가림, 위약-대조, 4-기 교차 임상시험 | <p>* 건강한 성인 20명을 대상으로 로라제팜과 미로가발린을 병용 경구 투여했을 때의 미로가발린과 로라제팜의 약동학 및 약력학에 대한 영향을 평가하였다. 무작위배정, 이중 눈가림, 4-군 4-방식 교차방법으로 각 기간에 미로가발린 10 mg 또는 미로가발린 위약을 1일 2회 2일간 경구투여하고, 투여 2일차에 로라제팜 2 mg 또는 로라제팜 위약을 단회 경구투여하였다.</p> <p>* 미로가발린의 C<sub>max</sub> 및 AUC<sub>tau</sub>는 로라제팜의 병용투여에 따른 영향을 받지 않았다. 또한, 로라제팜의 C<sub>max</sub> 및 AUC<sub>inf</sub>도 미로가발린의 병용투여에 따른 영향을 받지 않았다.</p> <p>* 로라제팜의 투여로 인해 신체 흔들림 점수의 상승 및 DSST점수의 저하가 확인되었다.</p>                                                          |
| DS5565-A-E 109<br>건강한 시험대상자를 대상으로 DS-5565의 약동학, 약력학 및 안전성 및 내약성에 미치는 졸피뎀의 영향을 평가 (네덜란드 졸피뎀 DDI 임상시험) | 무작위배정, 이중-눈가림, 약물 상호작용 임상시험       | <p>* 건강한 성인 20명을 대상으로 졸피뎀과 미로가발린을 병용 경구 투여했을 때의 미로가발린과 졸피뎀의 약동학 및 약력학에 대한 영향을 평가하였다. 무작위배정, 이중 눈가림, 4-군 4-기 교차방법으로 각 기간에 미로가발린 10 mg 또는 미로가발린 위약을 투여 1일차 아침과 저녁 및 투여 2일차 아침에 3회 경구 투여하고, 투여 2일차 아침에 졸피뎀 10 mg 또는 졸피뎀 위약을 단회 경구투여하였다.</p> <p>* 미로가발린의 C<sub>max</sub> 및 AUC<sub>tau</sub>는 졸피뎀의 병용투여에 따른 영향을 받지 않았다. 또한, 졸피뎀의 C<sub>max</sub> 및 AUC<sub>inf</sub>도 미로가발린의 병용투여에 따른 영향을 받지 않았다.</p> <p>* 졸피뎀의 투여로 인한 신체 흔들림 점수의 상승, DSST 점수의 저하 및 Bond 및 Lader VAS에서의 자가-평가에 의한 각성도의 저하가 확인되었다.</p> |
| DS5565-A-U 111<br>건강한 시험대상자를 대상으로 DS-5565 및 트라마돌 병용투여 시                                              | 무작위배정, 이중-눈가림 약물 상호작용 임상시험        | <p>* 건강한 성인 32명을 대상으로 트라마돌과 미로가발린을 병용 경구 투여했을 때의 미로가발린과 트라마돌의 약동학 및 약력학에 대한 영향을 평가하였다. 무작위배정, 이중 눈가림, 4-군 4-방식의 교차 방법으로 각 기간에 미로가발린 10 mg 또는 미로가발린 위약을 1일 2회 2일간 경구투여하고, 투여 2일차에 트라마돌 100 mg 또는 트라마돌 위약을 단회 경구투여하였다.</p> <p>* 미로가발린의 AUC<sub>tau</sub>는 트라마돌의 병용투여에 따른 영향을 받지 않았지만 C<sub>max</sub>는 28 % 저하되었다. 트라마돌의 C<sub>max</sub> 및 AUC<sub>last</sub>는 미로가발린의 병용투여에 따른 영</p>                                                                                                                 |

|                                                                                                                                                      |                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| DS-5565의<br>안전성,<br>약동학적 및<br>약력학적<br>효과를 평가<br>(미국<br>트라마돌<br>DDI<br>임상시험)                                                                          |                                                                                | <p>향을 받지 않았다.</p> <p>* 모든 평가 시점에서 미로가발린 및 트라마돌의 병용투여와 미로가발린 또는 트라마돌의 단독 투여 간에 유의한 차이는 확인되지 않았다.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| DS5565-A-E<br>114<br>건강한 남성<br>시험대상자<br>를 대상으로<br>DS-5565 및<br>메트포르민<br>을 병용투여<br>후 약동학적<br>약물<br>상호작용<br>가능성을<br>연구<br>(인도<br>메트포르민<br>DDI<br>임상시험) | 3-부(3-part)<br>, 3-기간,<br>공개-<br>라벨,<br>무작위배정,<br>단회 투여,<br>교차<br>상호작용<br>임상시험 | <p>* 건강한 성인 남성 21명을 대상으로 OCT2의 기질이며 <b>당뇨병성 신경병증성 말초신경 병증성 통증 환자에서 병용될 가능성이 높은</b> 메트포르민과 미로가발린을 병용 경구 투여했을 때의 미로가발린과 메트포르민의 약동학에 대한 영향을 평가하였다. 무작위 배정, 비맹검, 3군 3기의 크로스오버법으로 각 기에 미로가발린 15 mg, 메트포르민 850 mg 또는 미로가발린 15 mg과 메트포르민 850 mg을 단회 경구투여하였다.</p> <p>* 미로가발린의 Cmax 및 AUClast는 메트포르민의 병용에 따른 영향을 받지 않았다. 또한, 메트포르민의 Cmax 및 AUClast도 미로가발린의 병용에 따른 영향을 받지 않았다.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| DS5565-A-U<br>117<br>건강한<br>시험대상자<br>를 대상으로<br>DS-5565의<br>약동학에<br>미치는<br>프로베네시<br>드 및<br>시메티딘의<br>영향을 평가<br>(미국<br>프로베네시<br>드/시메티딘<br>DDI<br>임상시험)  | 무작위배정,<br>공개-<br>라벨, 교차<br>임상시험                                                | <p>* 건강한 성인 30명을 대상으로 OAT1, OAT3 및 UGT 저해제인 프로베네시드, 또는 OCT2, MATE1 및 MATE2-K저해제인 시메티딘과 미로가발린을 병용 경구 투여했을 때의 미로가발린의 약동학에 대한 영향을 평가하였다. 무작위배정, 공개-라벨, 6-군 3-방법의 교차 방법으로 각 기간에 미로가발린 15 mg, 미로가발린 15 mg과 프로베네시드 500 mg 또는 미로가발린 15 mg과 시메티딘 400 mg을 단회 경구투여하였다.</p> <p>* 미로가발린 단독 투여와 비교하여, 프로베네시드 병용투여 시 미로가발린의 <b>Cmax는 29 %, AUClast는 76 % 상승</b>하였다. <b>T1/2</b>는 미로가발린 단독 투여시에 <b>2.9시간</b>이고 병용투여 시에 <b>4.6시간</b>으로, 프로베네시드 병용투여로 인해 <b>연장</b>되었다. Tmax 및 미로가발린의 요중 배설률에 대한 영향은 없었다. CL/F는 43 %, CLr는 41 % 및 신장 외 CL/F는 46 % 감소하였다. A204-4455의 Cmax는 46 %, AUClast는 33 % 저하하였다. 미변화체 대비 대사체 AUCinf의 비율 (A204-4455/미로가발린)은 프로베네시드 병용투여로 인해 60 % 저하되었다.</p> <p>* 미로가발린 단독 투여와 비교하여 시메티딘 병용 투여에 의하여 <b>미로가발린의 Cmax는 17 %, AUClast는 44 % 상승</b>하였다. <b>T1/2</b>는 단독 투여 시에 <b>2.9시간</b>이고, 병용투여 시에 <b>3.9시간</b>이며, 시메티딘 병용 투여로 인해 약간 연장되었다. Tmax에 영향은 없었다. 미로가발린의 요중 배설률은 단독 투여 시의 61.5 %이고 병용투여 시에 55.9 %이며, 시메티딘 병용 투여로 인해 약간 저하되었다. CL/F는 30 %, CLr는 37 % 및 신장 외 CL/F는 21 % 감소하였다. 한편, A204-4455의 Cmax는 24 %, AUClast는 58 % 상승하였다. 미변화체에 대한 대사체의 AUCinf 비율 (A204-4455/미로가발린)은 시메티딘 병용 투여에 의하여 12 % 상승하였다.</p> |
| <b>임상약리시험 - 약력학/통증 모델</b>                                                                                                                            |                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| DS5565-A-U<br>102                                                                                                                                    | 무작위배정,<br>이중-                                                                  | * 건강한 성인 남성 18명을 대상으로 프레가발린 및 위약을 대조군으로 하여 캡사이신의 피내 투여에 의하여 유발된 통증에 대한 미로가발린의 약력학적 효과를 평가하였다.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

|                                                                                                                                                            |                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 건강한 남성<br>자원자를<br>대상으로<br>캡사이신-통<br>증 모델에<br>대한<br>DS-5565 의<br>약력학을<br>평가<br>(미국 통증<br>모델<br>임상시험)                                                        | 눈가림,<br>위약- 및<br>능동-<br>대조, 교차<br>임상 시험                          | * 미로가발린 10 및 30 mg투여 시와 프레가발린 300 mg투여 시 모두 1차 평가변수인<br>캡사이신 첫회 투여 후의 자발통에 관한 최초의 20분간의 통증 점수 시간곡선하 면<br>적 ( AUPC0-20) 에 위약 투여 시와 비교하여 통계적으로 의미 있는 저하는 확인되<br>지 않았다. 캡사이신 첫회 투여 후의 자발통에 관한 최초의 60분간의 통증 점수 시<br>간곡선하 면적 (AUPC0-60) , 유발통 (무해자극통, 기계적 자극 및 열자극) 에 대한<br>AUPC0-20 와 AUPC0-60, 및 캡사이신의 두 번째 투여 후의 자발통, 유발통 대한<br>AUPC0-20와 AUPC0-60에서는 미로가발린 10 및 30 mg투여 시와 위약 투여시의 차<br>이는 1차 평가변수와 비교하여 수치적으로 컸다. 그러나 평가변수 간에 경향은 일정<br>하지 않으며 유의한 통증 점수의 저하는 확인되지 않았다.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>임상약리시험 - 심장 재분극(QT/QTc)</b>                                                                                                                             |                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| DS5565-A-U<br>112<br>건강한 남녀<br>시험대상자<br>를 대상으로<br>DS-5565의<br>치료적 노출<br>및 그<br>이상의<br>노출이 QTc<br>간격에<br>미치는<br>영향을 평가<br>(미국 QTc<br>정밀 평가<br>임상시험)         | 무작위배정,<br>이중-<br>눈가림,<br>단회 투여,<br>위약- 및<br>양성-<br>대조 교차<br>임상시험 | * 건강한 성인 56명을 대상으로 4-방식 교차 방법으로 미로가발린 15 및 50 mg, 위약<br>및 양성 대조로서 목시플로사신 400 mg을 각각 단회 경구투여하고, 미로가발린의 예<br>상 혈중 노출 수준 및 이를 초과한 혈중 노출 수준으로 심전도 QT/QTc 간격에 미치<br>는 영향을 검토하였다.<br>* 베이스라인 대비 심박수 변화량에 미로가발린 15와 50 mg, 및 위약 투여 시에 큰 차<br>이는 확인되지 않았다. 각 투여 방법으로 Fridericia공식으로 보정한 QT간격 (QTcF)<br>이 450 ms를 초과한 시험대상자, 또는 QTcF의 베이스라인 대비 변화량 ( $\Delta$ QTcF) 이<br>30 ms를 초과한 시험대상자는 확인되지 않았다. 미로가발린 15 및 50 mg투여 후, 위<br>약 투여 시에 대하여 보정된 QTcF의 베이스라인 대비 변화량 ( $\Delta$ QTcF) 의 양측 90<br>% CI상한치는 모두 10 ms 미만이며, 임상적으로 유의한 심전도 QT/QTc간격의 연장은<br>확인되지 않았다. QTc간격과 미로가발린의 혈중 농도 사이에 상관 관계는 확인되지<br>않았다.                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>임상약리시험 - 약물 남용 가능성</b>                                                                                                                                  |                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| DS5565-A-U<br>113<br>유희<br>목적으로의<br>다약제 남용<br>경험자를<br>대상으로<br>양성<br>대조군(디아<br>제팜) 및<br>위약 대조군<br>대비<br>DS-5565의<br>남용<br>가능성을<br>평가<br>(미국<br>약물남용<br>가능성) | 이중-<br>눈가림,<br>이중-<br>위약 교차<br>균형 시험                             | * 유희 목적으로 다약제 남용의 경험이 있는 시험대상자를 대상으로 한정 기간 및 평가<br>기간의 2 기간으로 이루어진 무작위배정, 교차 방법으로 디아제팜 및 위약을 대조로<br>서 미로가발린의 남용 가능성을 평가하였다. 한정 기간 (2-기 교차 방법) 의 각 기간<br>에 79명의 시험대상자에 대하여 디아제팜 20 mg또는 위약을 단회 경구투여하였다. 한<br>정 기간에서 약물 선호 VAS점수의 최대 효과 (Emax) 의 디아제팜 및 위약 간의 차이<br>가 10이상이며, 각 임상시험약에 대한 적절한 반응 경과를 보인 시험대상자가 평가<br>기간으로 이행되었다. 평가 기간 (5-기 교차 방법) 의 각 기간에 38명의 시험대상자<br>에 대하여 미로가발린 15 mg, 미로가발린 45 mg, 디아제팜 15 mg, 디아제팜 30 mg<br>또는 위약을 단회 경구투여하였다.<br>* 미로가발린의 남용 가능성은 약물 선호 VAS, Positive Effects High VAS, Good Drug<br>Effects VAS 및 Bad Drug Effects VAS로 평가하였다. 1차 평가 변수인 약물 선호 VAS<br>점수의 Emax는 디아제팜 15 및 30 mg투여 시와 비교하여 미로가발린 15 및 45 mg<br>투여 시에 유의하게 낮고, Positive Effects High VAS, Good Drug Effects VAS 및 Bad<br>Drug Effects VAS를 이용한 대부분의 평가에서 또한 낮았다. 미로가발린 15 및 45<br>mg 투여시와 위약 투여시의 약물 선호 VAS점수의 Emax에 통계적 차이는 확인되지<br>않았다. 따라서 미로가발린이 남용될 가능성은 적은 것으로 판단하였다. |

| 임상시험(디아제팜 양성 대조))                                                                                                      |                                                        | <div>Table 9.5: Pharmacodynamic Parameters for Drug Liking VAS Assessment Phase - Pharmacodynamic Analysis Set (N = 38)</div> <table><tr><th>Parameter</th><th>Statistic</th><th>DS-5565<br/>15 mg<br/>(N=35)</th><th>DS-5565<br/>45 mg<br/>(N=37)</th><th>Diazepam<br/>15 mg<br/>(N=36)</th><th>Diazepam<br/>30 mg<br/>(N=35)</th><th>Placebo<br/>(N=35)</th></tr><tr><td>Emax</td><td>N</td><td>35</td><td>37</td><td>36</td><td>35</td><td>35</td></tr><tr><td></td><td>Mean</td><td>55.5</td><td>60.3</td><td>73.6</td><td>79.5</td><td>57.5</td></tr><tr><td></td><td>SD</td><td>12.03</td><td>13.90</td><td>16.47</td><td>14.75</td><td>14.18</td></tr><tr><td></td><td>SEM</td><td>2.03</td><td>2.28</td><td>2.74</td><td>2.49</td><td>2.40</td></tr><tr><td></td><td>Min</td><td>50</td><td>50</td><td>50</td><td>51</td><td>50</td></tr><tr><td></td><td>Median</td><td>50.0</td><td>52.0</td><td>71.5</td><td>81.0</td><td>50.0</td></tr><tr><td></td><td>Max</td><td>100</td><td>100</td><td>100</td><td>100</td><td>100</td></tr><tr><td></td><td>CV%<br/>Arithmetic<br/>Mean</td><td>21.69</td><td>23.06</td><td>22.38</td><td>18.56</td><td>24.68</td></tr></table>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Parameter                  | Statistic                   | DS-5565<br>15 mg<br>(N=35)  | DS-5565<br>45 mg<br>(N=37) | Diazepam<br>15 mg<br>(N=36) | Diazepam<br>30 mg<br>(N=35) | Placebo<br>(N=35) | Emax            | N               | 35               | 37               | 36               | 35   | 35 |  | Mean | 55.5 | 60.3 | 73.6 | 79.5 | 57.5 |      | SD   | 12.03 | 13.90 | 16.47 | 14.75 | 14.18 |       | SEM   | 2.03  | 2.28  | 2.74  | 2.49   | 2.40 |      | Min  | 50   | 50   | 50   | 51 | 50 |  | Median | 50.0 | 52.0 | 71.5 | 81.0 | 50.0 |  | Max | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 |  | CV%<br>Arithmetic<br>Mean | 21.69 | 23.06 | 22.38 | 18.56 | 24.68 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-------------------|-----------------|-----------------|------------------|------------------|------------------|------|----|--|------|------|------|------|------|------|------|------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|------|------|------|------|------|------|----|----|--|--------|------|------|------|------|------|--|-----|-----|-----|-----|-----|-----|--|---------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Parameter                                                                                                              | Statistic                                              | DS-5565<br>15 mg<br>(N=35)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | DS-5565<br>45 mg<br>(N=37) | Diazepam<br>15 mg<br>(N=36) | Diazepam<br>30 mg<br>(N=35) | Placebo<br>(N=35)          |                             |                             |                   |                 |                 |                  |                  |                  |      |    |  |      |      |      |      |      |      |      |      |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |        |      |      |      |      |      |      |    |    |  |        |      |      |      |      |      |  |     |     |     |     |     |     |  |                           |       |       |       |       |       |
| Emax                                                                                                                   | N                                                      | 35                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 37                         | 36                          | 35                          | 35                         |                             |                             |                   |                 |                 |                  |                  |                  |      |    |  |      |      |      |      |      |      |      |      |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |        |      |      |      |      |      |      |    |    |  |        |      |      |      |      |      |  |     |     |     |     |     |     |  |                           |       |       |       |       |       |
|                                                                                                                        | Mean                                                   | 55.5                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 60.3                       | 73.6                        | 79.5                        | 57.5                       |                             |                             |                   |                 |                 |                  |                  |                  |      |    |  |      |      |      |      |      |      |      |      |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |        |      |      |      |      |      |      |    |    |  |        |      |      |      |      |      |  |     |     |     |     |     |     |  |                           |       |       |       |       |       |
|                                                                                                                        | SD                                                     | 12.03                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 13.90                      | 16.47                       | 14.75                       | 14.18                      |                             |                             |                   |                 |                 |                  |                  |                  |      |    |  |      |      |      |      |      |      |      |      |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |        |      |      |      |      |      |      |    |    |  |        |      |      |      |      |      |  |     |     |     |     |     |     |  |                           |       |       |       |       |       |
|                                                                                                                        | SEM                                                    | 2.03                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 2.28                       | 2.74                        | 2.49                        | 2.40                       |                             |                             |                   |                 |                 |                  |                  |                  |      |    |  |      |      |      |      |      |      |      |      |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |        |      |      |      |      |      |      |    |    |  |        |      |      |      |      |      |  |     |     |     |     |     |     |  |                           |       |       |       |       |       |
|                                                                                                                        | Min                                                    | 50                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 50                         | 50                          | 51                          | 50                         |                             |                             |                   |                 |                 |                  |                  |                  |      |    |  |      |      |      |      |      |      |      |      |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |        |      |      |      |      |      |      |    |    |  |        |      |      |      |      |      |  |     |     |     |     |     |     |  |                           |       |       |       |       |       |
|                                                                                                                        | Median                                                 | 50.0                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 52.0                       | 71.5                        | 81.0                        | 50.0                       |                             |                             |                   |                 |                 |                  |                  |                  |      |    |  |      |      |      |      |      |      |      |      |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |        |      |      |      |      |      |      |    |    |  |        |      |      |      |      |      |  |     |     |     |     |     |     |  |                           |       |       |       |       |       |
|                                                                                                                        | Max                                                    | 100                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 100                        | 100                         | 100                         | 100                        |                             |                             |                   |                 |                 |                  |                  |                  |      |    |  |      |      |      |      |      |      |      |      |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |        |      |      |      |      |      |      |    |    |  |        |      |      |      |      |      |  |     |     |     |     |     |     |  |                           |       |       |       |       |       |
|                                                                                                                        | CV%<br>Arithmetic<br>Mean                              | 21.69                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 23.06                      | 22.38                       | 18.56                       | 24.68                      |                             |                             |                   |                 |                 |                  |                  |                  |      |    |  |      |      |      |      |      |      |      |      |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |        |      |      |      |      |      |      |    |    |  |        |      |      |      |      |      |  |     |     |     |     |     |     |  |                           |       |       |       |       |       |
| DS5565-A-U 119 유희 목적으로의 다약제 남용 경험자를 대상으로 양성 대조군(프레가발린) 및 위약 대조군 대비 DS-5565의 남용 가능성을 평가 (미국 약물남용 가능성 임상시험(프레가발린 양성 대조)) | 이중-눈가림, 이중-위약, 교차 균형 시험으로, 도입부에 단회투여 용량을 증가하여 내약성을 평가함 | <div>Table 9.5: Selected Descriptive Statistics of Derived Parameters for Drug Liking Visual Analog Scale – Assessment Phase (Completer Analysis Set)</div> <table><tr><th rowspan="2">Parameter</th><th colspan="3">DS-5565</th><th colspan="2">Pregabalin</th><th rowspan="2">Placebo<br/>(N=43)</th></tr><tr><th>15 mg<br/>(N=43)</th><th>60 mg<br/>(N=43)</th><th>105 mg<br/>(N=43)</th><th>200 mg<br/>(N=43)</th><th>450 mg<br/>(N=43)</th></tr><tr><td>Emax</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Mean</td><td>55.4</td><td>74.9</td><td>84.5</td><td>66.7</td><td>81.9</td><td>58.2</td></tr><tr><td>SD</td><td>10.94</td><td>16.56</td><td>13.10</td><td>16.07</td><td>12.87</td><td>13.65</td></tr><tr><td>Median</td><td>50.0</td><td>78.0</td><td>88.0</td><td>67.0</td><td>83.0</td><td>51.0</td></tr></table> <div><p>* 유희 목적에서의 다약제 남용 경험이 있는 시험대상자를 대상으로, 점진적 용량 증가 파트 (파트A: 점진적 용량 증가 기간 ; 무작위배정, 이중눈가림) 에서 위약을 대조로서 미로가발린 단회 투여시의 내약성을 평가하고, 그 후의 파트 (파트B: 한정 기간 및 평가 기간 ; 무작위배정, 교차시험법) 에서 프레가발린 및 위약을 대조로서 미로가발린의 남용 가능성을 평가하였다.</p><p>- 파트A는 3개의 코호트로 구성되며, 각 코호트 8명 (미로가발린 투여6명, 위약 투여 2명) 에, 미로가발린 (코호트1: 60 mg, 코호트2: 75 mg, 코호트3: 105 mg) 또는 위약을 단회 경구투여하였다.</p><p>- 파트B에서는 선행하여 한정 기간 (2군 불완전 3-기 교차 방법) 을 실시하고, 126명의 시험대상자에 대하여 각 기간에 프레가발린300 mg또는 위약을 단회 경구투여하였다. 한정 기간에서평가 기간에 대한 참여 기준 (약물 선호 VAS점수의 Emax의 프레가발린과 위약과의 차이가 15이상 등) 을 충족하는 56명이평가 기간으로 이행되었다. 평가 기간 (6-기 교차 방법) 에서는 56명의 시험대상자에 대하여 각 기간에 미로가발린15 mg, 미로가발린60 mg, 미로가발린105 mg, 프레가발린200 mg, 프레가발린450 mg 또는 위약을 단회 경구투여하였다.</p><p>* 평가 기간에서는 1차 평가 변수인 양극성 약물 선호 VAS점수의 Emax, 및 2차 평가변수의 대부분에서 위약 투여 시와 비교하여 프레가발린 투여 시 통계적으로 유의한 차이가 확인되었다. 한편, 미로가발린 15 mg투여 시와 위약 투여시의 양극성 약물 선호 VAS 점수의 Emax에 통계적으로 유의한 차이는 확인되지 않았다.</p></div> | Parameter                  | DS-5565                     |                             |                            | Pregabalin                  |                             | Placebo<br>(N=43) | 15 mg<br>(N=43) | 60 mg<br>(N=43) | 105 mg<br>(N=43) | 200 mg<br>(N=43) | 450 mg<br>(N=43) | Emax |    |  |      |      |      |      | Mean | 55.4 | 74.9 | 84.5 | 66.7  | 81.9  | 58.2  | SD    | 10.94 | 16.56 | 13.10 | 16.07 | 12.87 | 13.65 | Median | 50.0 | 78.0 | 88.0 | 67.0 | 83.0 | 51.0 |    |    |  |        |      |      |      |      |      |  |     |     |     |     |     |     |  |                           |       |       |       |       |       |
| Parameter                                                                                                              | DS-5565                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                            | Pregabalin                  |                             | Placebo<br>(N=43)          |                             |                             |                   |                 |                 |                  |                  |                  |      |    |  |      |      |      |      |      |      |      |      |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |        |      |      |      |      |      |      |    |    |  |        |      |      |      |      |      |  |     |     |     |     |     |     |  |                           |       |       |       |       |       |
|                                                                                                                        | 15 mg<br>(N=43)                                        | 60 mg<br>(N=43)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 105 mg<br>(N=43)           | 200 mg<br>(N=43)            | 450 mg<br>(N=43)            |                            |                             |                             |                   |                 |                 |                  |                  |                  |      |    |  |      |      |      |      |      |      |      |      |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |        |      |      |      |      |      |      |    |    |  |        |      |      |      |      |      |  |     |     |     |     |     |     |  |                           |       |       |       |       |       |
| Emax                                                                                                                   |                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                            |                             |                             |                            |                             |                             |                   |                 |                 |                  |                  |                  |      |    |  |      |      |      |      |      |      |      |      |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |        |      |      |      |      |      |      |    |    |  |        |      |      |      |      |      |  |     |     |     |     |     |     |  |                           |       |       |       |       |       |
| Mean                                                                                                                   | 55.4                                                   | 74.9                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 84.5                       | 66.7                        | 81.9                        | 58.2                       |                             |                             |                   |                 |                 |                  |                  |                  |      |    |  |      |      |      |      |      |      |      |      |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |        |      |      |      |      |      |      |    |    |  |        |      |      |      |      |      |  |     |     |     |     |     |     |  |                           |       |       |       |       |       |
| SD                                                                                                                     | 10.94                                                  | 16.56                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 13.10                      | 16.07                       | 12.87                       | 13.65                      |                             |                             |                   |                 |                 |                  |                  |                  |      |    |  |      |      |      |      |      |      |      |      |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |        |      |      |      |      |      |      |    |    |  |        |      |      |      |      |      |  |     |     |     |     |     |     |  |                           |       |       |       |       |       |
| Median                                                                                                                 | 50.0                                                   | 78.0                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 88.0                       | 67.0                        | 83.0                        | 51.0                       |                             |                             |                   |                 |                 |                  |                  |                  |      |    |  |      |      |      |      |      |      |      |      |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |        |      |      |      |      |      |      |    |    |  |        |      |      |      |      |      |  |     |     |     |     |     |     |  |                           |       |       |       |       |       |

#### 6.4.1. 건강한 사람(및/또는 환자)에서의 약동학시험(PK)과 최초 내약성

- 요약표 참조

#### 6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK

- 신기능 장애: 일본 신장애 PK 임상시험에서 미로가발린의 AUClast는 정상 신기능자와 비교하여 경증 신장애 자에서 1.33배, 중등증 신장애자에서 1.90배, 중증 신장애자에서 3.64배, 혈액투석을 필요로 하는 말기 신부전 환자에서 5.25배이며, 유럽 신장애 PK 임상시험에서도 유사한 상승이 확인됨.
- 체중, 연령, 성별, 민족적 차이, 간기능 장애 등 평가 (요약표 참조)

#### 6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK

- 식이영향, 약물상호작용 평가 (요약표 참조)

#### 6.4.4. 집단 약동학시험

- PPK 모델을 통한 신장애 환자에서의 용량 조절 평가함. 경증 신장애 환자 ( $60 \text{ mL/min} \leq \text{CLcr} \leq 89 \text{ mL/min}$ ) 에게 미로가발린 15 mg을 1일 2회, 중등증 신장애 환자 ( $30 \text{ mL/min} \leq \text{CLcr} \leq 59 \text{ mL/min}$ ) 에게 미로가발린 7.5 mg을 1일 2회, 중증 신장애 환자 ( $15 \text{ mL/min} \leq \text{CLcr} \leq 29 \text{ mL/min}$ ) 및 혈액투석을 필요로 하는 말기 신부전 환자 (주중의 1, 3 및 5일차에 투여 20~24시간 후 혈액투석을 실시함) 에게 미로가발린 7.5 mg을 1일 1회를 모두 14일간 투여했을 때의 시뮬레이션의 결과, 각 신장애 환자에서의 미로가발린의 평균AUC0-24h,ss 분포는 정상 신기능 환자 ( $\text{CLcr} \geq 90 \text{ mL/min}$ ) 와 거의 유사함. 말기 신부전 환자에서의 혈액투석 실시 후의 보충 용량의 설정은 불필요한 것으로 판단됨. 체중, 식이, 성별, 병태(건강한 사람 vs DPNP 환자 vs PHN 환자)의 영향은 제한적이고 미로가발린의 용량 조절이 필요하지 않은 것으로 판단됨.

#### 6.4.5. 약력학시험(PD)

- 건강한 성인에 대한 약력학 시험, 통증 모델 임상시험에 대한 약력학 시험, 심장 재분극에 대한 영향, 약물남용 가능성 평가 (요약표 참조)

### 6.5. 유효성 및 안전성

#### 6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

- 5건의 유효성 및 안전성 확인을 위한 임상시험(2상 2건, 3상 3건)을 진행하였음, 핵심 임상은 DS5565-A-J303 & DS5565-A-J304

| 시험목적                                                         | 디자인                                                | 결과                                                                                      |                          |                 |                  |                  |
|--------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|-----------------|------------------|------------------|
| (2상) 탐색적                                                     | 유효성 확인                                             |                                                                                         |                          |                 |                  |                  |
| DS5565-A-J202                                                | 2상, 다기관, 무작위 배정, 이중눈가림, 위약 및 프레가발린 대조 시험, 용량 결정 시험 | · 스크리닝 최소 6개월 전 당뇨병성 말초 신경병증을 진단받은 20세 이상의 환자(스크리닝 시점에서 VAS 40mm 이상)<br>· 투여군 및 시험대상자 수 |                          |                 |                  |                  |
| 당뇨병성 말초 신경병증과 관련된 통증이 있는 환자들에서 DS-5565의 아시아인 대상으로 탐색적 유효성 확인 |                                                    | 위약<br>89명                                                                               | 프레가발린<br>150mg, BID, 87명 | 5mg, BID<br>90명 | 10mg, BID<br>94명 | 15mg, BID<br>90명 |
|                                                              |                                                    | · 1차 유효성 평가변수: 7 주째 ADPS(평균 일일통증점수) 변화량<br>- 프레가발린을 포함해서 모든 투여군에서 통계적 유의성을 입증하지 못함      |                          |                 |                  |                  |

| 시험목적                                                                                                                             | 디자인                                                                | 결과                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                    |                                    |                              |                        |                        |                     |                     |                                |                    |                     |                     |                     |              |              |              |                    |                                    |                              |                    |                    |                     |                     |                                |                                                      |               |               |               |               |               |                                              |    |                       |                        |                        |                        |                         |              |              |              |              |              |                                                 |           |           |                        |                        |                        |                            |          |           |                                                        |        |        |  |  |  |  |  |  |           |               |               |               |               |               |               |               |               |          |            |           |           |           |            |            |           |            |              |  |  |  |  |  |  |  |  |              |               |               |               |               |               |               |               |               |           |    |       |       |       |       |       |       |       |          |    |               |               |               |                |                |                |                |         |    |        |        |        |        |        |        |        |           |    |    |       |       |       |       |       |       |          |    |    |               |               |                |               |                |               |         |    |    |        |        |        |        |        |        |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|------------------------------------|------------------------------|------------------------|------------------------|---------------------|---------------------|--------------------------------|--------------------|---------------------|---------------------|---------------------|--------------|--------------|--------------|--------------------|------------------------------------|------------------------------|--------------------|--------------------|---------------------|---------------------|--------------------------------|------------------------------------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|----------------------------------------------|----|-----------------------|------------------------|------------------------|------------------------|-------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|-------------------------------------------------|-----------|-----------|------------------------|------------------------|------------------------|----------------------------|----------|-----------|--------------------------------------------------------|--------|--------|--|--|--|--|--|--|-----------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|----------|------------|-----------|-----------|-----------|------------|------------|-----------|------------|--------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|-----------|----|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|----------|----|---------------|---------------|---------------|----------------|----------------|----------------|----------------|---------|----|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|-----------|----|----|-------|-------|-------|-------|-------|-------|----------|----|----|---------------|---------------|----------------|---------------|----------------|---------------|---------|----|----|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| 일본-아시아<br>DPNP P2 임상시험<br>(일본, 한국, 대만)                                                                                           | 치료기간<br>7주                                                         | Table 11-3: Summary of Average Daily Pain Score and Change from Baseline at Week 7/LOCF (Full Analysis Set, Excerpted)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                    |                                    |                              |                        |                        |                     |                     |                                |                    |                     |                     |                     |              |              |              |                    |                                    |                              |                    |                    |                     |                     |                                |                                                      |               |               |               |               |               |                                              |    |                       |                        |                        |                        |                         |              |              |              |              |              |                                                 |           |           |                        |                        |                        |                            |          |           |                                                        |        |        |  |  |  |  |  |  |           |               |               |               |               |               |               |               |               |          |            |           |           |           |            |            |           |            |              |  |  |  |  |  |  |  |  |              |               |               |               |               |               |               |               |               |           |    |       |       |       |       |       |       |       |          |    |               |               |               |                |                |                |                |         |    |        |        |        |        |        |        |        |           |    |    |       |       |       |       |       |       |          |    |    |               |               |                |               |                |               |         |    |    |        |        |        |        |        |        |
|                                                                                                                                  |                                                                    | <table><tr><th rowspan="2">Parameter</th><th>Placebo</th><th>Pregabalin<br/>150 mg BID</th><th colspan="3">DS-5565</th></tr><tr><th>N = 88</th><th>N = 85</th><th>5 mg BID<br/>N = 90</th><th>10 mg BID<br/>N = 93</th><th>15 mg BID<br/>N = 90</th></tr><tr><td>Baseline, mean (SD)</td><td>6.01 (1.201)</td><td>6.07 (1.468)</td><td>5.78 (1.235)</td><td>5.85 (1.354)</td><td>5.91 (1.278)</td></tr><tr><td>Week 7/LOCF, mean (SD)</td><td>4.54 (1.890)</td><td>4.62 (2.063)</td><td>3.95 (1.817)</td><td>4.05 (1.877)</td><td>4.17 (1.737)</td></tr><tr><td>Change from baseline to<br/>Week 7/LOCF, LS mean (SE)</td><td>-1.45 (0.172)</td><td>-1.41 (0.175)</td><td>-1.87 (0.170)</td><td>-1.81 (0.167)</td><td>-1.74 (0.170)</td></tr><tr><td>LS mean difference<br/>(95% CI)<br/>vs placebo</td><td>--</td><td>0.03<br/>[-0.45, 0.52]</td><td>-0.42<br/>[-0.99, 0.15]</td><td>-0.37<br/>[-0.93, 0.20]</td><td>-0.30<br/>[-0.87, 0.27]</td></tr><tr><td>p-value<br/>(vs placebo)</td><td>--</td><td>0.8911</td><td>0.1995</td><td>0.2886</td><td>0.4704</td></tr><tr><td>LS mean difference<br/>(95% CI)<br/>vs pregabalin</td><td>--</td><td>--</td><td>-0.45<br/>[-0.94, 0.03]</td><td>-0.40<br/>[-0.88, 0.07]</td><td>-0.33<br/>[-0.81, 0.15]</td></tr><tr><td>p-value<br/>(vs pregabalin)</td><td>--</td><td>--</td><td>0.0641</td><td>0.0981</td><td>0.1784</td></tr></table>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Parameter          | Placebo                            | Pregabalin<br>150 mg BID     | DS-5565                |                        |                     | N = 88              | N = 85                         | 5 mg BID<br>N = 90 | 10 mg BID<br>N = 93 | 15 mg BID<br>N = 90 | Baseline, mean (SD) | 6.01 (1.201) | 6.07 (1.468) | 5.78 (1.235) | 5.85 (1.354)       | 5.91 (1.278)                       | Week 7/LOCF, mean (SD)       | 4.54 (1.890)       | 4.62 (2.063)       | 3.95 (1.817)        | 4.05 (1.877)        | 4.17 (1.737)                   | Change from baseline to<br>Week 7/LOCF, LS mean (SE) | -1.45 (0.172) | -1.41 (0.175) | -1.87 (0.170) | -1.81 (0.167) | -1.74 (0.170) | LS mean difference<br>(95% CI)<br>vs placebo | -- | 0.03<br>[-0.45, 0.52] | -0.42<br>[-0.99, 0.15] | -0.37<br>[-0.93, 0.20] | -0.30<br>[-0.87, 0.27] | p-value<br>(vs placebo) | --           | 0.8911       | 0.1995       | 0.2886       | 0.4704       | LS mean difference<br>(95% CI)<br>vs pregabalin | --        | --        | -0.45<br>[-0.94, 0.03] | -0.40<br>[-0.88, 0.07] | -0.33<br>[-0.81, 0.15] | p-value<br>(vs pregabalin) | --       | --        | 0.0641                                                 | 0.0981 | 0.1784 |  |  |  |  |  |  |           |               |               |               |               |               |               |               |               |          |            |           |           |           |            |            |           |            |              |  |  |  |  |  |  |  |  |              |               |               |               |               |               |               |               |               |           |    |       |       |       |       |       |       |       |          |    |               |               |               |                |                |                |                |         |    |        |        |        |        |        |        |        |           |    |    |       |       |       |       |       |       |          |    |    |               |               |                |               |                |               |         |    |    |        |        |        |        |        |        |
|                                                                                                                                  |                                                                    | Parameter                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                    | Placebo                            | Pregabalin<br>150 mg BID     | DS-5565                |                        |                     |                     |                                |                    |                     |                     |                     |              |              |              |                    |                                    |                              |                    |                    |                     |                     |                                |                                                      |               |               |               |               |               |                                              |    |                       |                        |                        |                        |                         |              |              |              |              |              |                                                 |           |           |                        |                        |                        |                            |          |           |                                                        |        |        |  |  |  |  |  |  |           |               |               |               |               |               |               |               |               |          |            |           |           |           |            |            |           |            |              |  |  |  |  |  |  |  |  |              |               |               |               |               |               |               |               |               |           |    |       |       |       |       |       |       |       |          |    |               |               |               |                |                |                |                |         |    |        |        |        |        |        |        |        |           |    |    |       |       |       |       |       |       |          |    |    |               |               |                |               |                |               |         |    |    |        |        |        |        |        |        |
|                                                                                                                                  |                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | N = 88             | N = 85                             | 5 mg BID<br>N = 90           | 10 mg BID<br>N = 93    | 15 mg BID<br>N = 90    |                     |                     |                                |                    |                     |                     |                     |              |              |              |                    |                                    |                              |                    |                    |                     |                     |                                |                                                      |               |               |               |               |               |                                              |    |                       |                        |                        |                        |                         |              |              |              |              |              |                                                 |           |           |                        |                        |                        |                            |          |           |                                                        |        |        |  |  |  |  |  |  |           |               |               |               |               |               |               |               |               |          |            |           |           |           |            |            |           |            |              |  |  |  |  |  |  |  |  |              |               |               |               |               |               |               |               |               |           |    |       |       |       |       |       |       |       |          |    |               |               |               |                |                |                |                |         |    |        |        |        |        |        |        |        |           |    |    |       |       |       |       |       |       |          |    |    |               |               |                |               |                |               |         |    |    |        |        |        |        |        |        |
|                                                                                                                                  |                                                                    | Baseline, mean (SD)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 6.01 (1.201)       | 6.07 (1.468)                       | 5.78 (1.235)                 | 5.85 (1.354)           | 5.91 (1.278)           |                     |                     |                                |                    |                     |                     |                     |              |              |              |                    |                                    |                              |                    |                    |                     |                     |                                |                                                      |               |               |               |               |               |                                              |    |                       |                        |                        |                        |                         |              |              |              |              |              |                                                 |           |           |                        |                        |                        |                            |          |           |                                                        |        |        |  |  |  |  |  |  |           |               |               |               |               |               |               |               |               |          |            |           |           |           |            |            |           |            |              |  |  |  |  |  |  |  |  |              |               |               |               |               |               |               |               |               |           |    |       |       |       |       |       |       |       |          |    |               |               |               |                |                |                |                |         |    |        |        |        |        |        |        |        |           |    |    |       |       |       |       |       |       |          |    |    |               |               |                |               |                |               |         |    |    |        |        |        |        |        |        |
|                                                                                                                                  |                                                                    | Week 7/LOCF, mean (SD)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 4.54 (1.890)       | 4.62 (2.063)                       | 3.95 (1.817)                 | 4.05 (1.877)           | 4.17 (1.737)           |                     |                     |                                |                    |                     |                     |                     |              |              |              |                    |                                    |                              |                    |                    |                     |                     |                                |                                                      |               |               |               |               |               |                                              |    |                       |                        |                        |                        |                         |              |              |              |              |              |                                                 |           |           |                        |                        |                        |                            |          |           |                                                        |        |        |  |  |  |  |  |  |           |               |               |               |               |               |               |               |               |          |            |           |           |           |            |            |           |            |              |  |  |  |  |  |  |  |  |              |               |               |               |               |               |               |               |               |           |    |       |       |       |       |       |       |       |          |    |               |               |               |                |                |                |                |         |    |        |        |        |        |        |        |        |           |    |    |       |       |       |       |       |       |          |    |    |               |               |                |               |                |               |         |    |    |        |        |        |        |        |        |
|                                                                                                                                  |                                                                    | Change from baseline to<br>Week 7/LOCF, LS mean (SE)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | -1.45 (0.172)      | -1.41 (0.175)                      | -1.87 (0.170)                | -1.81 (0.167)          | -1.74 (0.170)          |                     |                     |                                |                    |                     |                     |                     |              |              |              |                    |                                    |                              |                    |                    |                     |                     |                                |                                                      |               |               |               |               |               |                                              |    |                       |                        |                        |                        |                         |              |              |              |              |              |                                                 |           |           |                        |                        |                        |                            |          |           |                                                        |        |        |  |  |  |  |  |  |           |               |               |               |               |               |               |               |               |          |            |           |           |           |            |            |           |            |              |  |  |  |  |  |  |  |  |              |               |               |               |               |               |               |               |               |           |    |       |       |       |       |       |       |       |          |    |               |               |               |                |                |                |                |         |    |        |        |        |        |        |        |        |           |    |    |       |       |       |       |       |       |          |    |    |               |               |                |               |                |               |         |    |    |        |        |        |        |        |        |
|                                                                                                                                  |                                                                    | LS mean difference<br>(95% CI)<br>vs placebo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | --                 | 0.03<br>[-0.45, 0.52]              | -0.42<br>[-0.99, 0.15]       | -0.37<br>[-0.93, 0.20] | -0.30<br>[-0.87, 0.27] |                     |                     |                                |                    |                     |                     |                     |              |              |              |                    |                                    |                              |                    |                    |                     |                     |                                |                                                      |               |               |               |               |               |                                              |    |                       |                        |                        |                        |                         |              |              |              |              |              |                                                 |           |           |                        |                        |                        |                            |          |           |                                                        |        |        |  |  |  |  |  |  |           |               |               |               |               |               |               |               |               |          |            |           |           |           |            |            |           |            |              |  |  |  |  |  |  |  |  |              |               |               |               |               |               |               |               |               |           |    |       |       |       |       |       |       |       |          |    |               |               |               |                |                |                |                |         |    |        |        |        |        |        |        |        |           |    |    |       |       |       |       |       |       |          |    |    |               |               |                |               |                |               |         |    |    |        |        |        |        |        |        |
|                                                                                                                                  |                                                                    | p-value<br>(vs placebo)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | --                 | 0.8911                             | 0.1995                       | 0.2886                 | 0.4704                 |                     |                     |                                |                    |                     |                     |                     |              |              |              |                    |                                    |                              |                    |                    |                     |                     |                                |                                                      |               |               |               |               |               |                                              |    |                       |                        |                        |                        |                         |              |              |              |              |              |                                                 |           |           |                        |                        |                        |                            |          |           |                                                        |        |        |  |  |  |  |  |  |           |               |               |               |               |               |               |               |               |          |            |           |           |           |            |            |           |            |              |  |  |  |  |  |  |  |  |              |               |               |               |               |               |               |               |               |           |    |       |       |       |       |       |       |       |          |    |               |               |               |                |                |                |                |         |    |        |        |        |        |        |        |        |           |    |    |       |       |       |       |       |       |          |    |    |               |               |                |               |                |               |         |    |    |        |        |        |        |        |        |
|                                                                                                                                  |                                                                    | LS mean difference<br>(95% CI)<br>vs pregabalin                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | --                 | --                                 | -0.45<br>[-0.94, 0.03]       | -0.40<br>[-0.88, 0.07] | -0.33<br>[-0.81, 0.15] |                     |                     |                                |                    |                     |                     |                     |              |              |              |                    |                                    |                              |                    |                    |                     |                     |                                |                                                      |               |               |               |               |               |                                              |    |                       |                        |                        |                        |                         |              |              |              |              |              |                                                 |           |           |                        |                        |                        |                            |          |           |                                                        |        |        |  |  |  |  |  |  |           |               |               |               |               |               |               |               |               |          |            |           |           |           |            |            |           |            |              |  |  |  |  |  |  |  |  |              |               |               |               |               |               |               |               |               |           |    |       |       |       |       |       |       |       |          |    |               |               |               |                |                |                |                |         |    |        |        |        |        |        |        |        |           |    |    |       |       |       |       |       |       |          |    |    |               |               |                |               |                |               |         |    |    |        |        |        |        |        |        |
| p-value<br>(vs pregabalin)                                                                                                       | --                                                                 | --                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 0.0641             | 0.0981                             | 0.1784                       |                        |                        |                     |                     |                                |                    |                     |                     |                     |              |              |              |                    |                                    |                              |                    |                    |                     |                     |                                |                                                      |               |               |               |               |               |                                              |    |                       |                        |                        |                        |                         |              |              |              |              |              |                                                 |           |           |                        |                        |                        |                            |          |           |                                                        |        |        |  |  |  |  |  |  |           |               |               |               |               |               |               |               |               |          |            |           |           |           |            |            |           |            |              |  |  |  |  |  |  |  |  |              |               |               |               |               |               |               |               |               |           |    |       |       |       |       |       |       |       |          |    |               |               |               |                |                |                |                |         |    |        |        |        |        |        |        |        |           |    |    |       |       |       |       |       |       |          |    |    |               |               |                |               |                |               |         |    |    |        |        |        |        |        |        |
| DS5565-A-U<br>201<br>당뇨병성 말초 신경병증과 관련된 신경 병증성 통증 치료에 대한 한 DS-5565의 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 및 활성 비교 물질 대조 시험<br><br>미국<br>DPNP P2 임상시험 | 제 2b 상, 다기관, 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 및 활성 비교 물질 대조 시험<br><br>치료기간<br>5주 | <ul style="list-style-type: none"><li>18세 이상의 당뇨병성 말초 신경병증 환자(VAS 40mm 이상)</li><li>스크리닝 최소 6주 전 당뇨병성 말초 신경병증을 진단받은 18세 이상의 환자(스크리닝 시점에서 VAS 40mm 이상)</li><li>투여군 및 시험대상자 수</li></ul> <table><tr><th>위약</th><th>프레가발린</th><th>5mg QD</th><th>10mg QD</th><th>15mg QD</th><th>10mgBID</th><th>15mgBID</th></tr><tr><td>108명</td><td>150mg, BID, 50명</td><td>55명</td><td>56명</td><td>51명</td><td>56명</td><td>57명</td></tr></table> <ul style="list-style-type: none"><li>1차 유효성 평가변수: 5 주째 ADPS(평균 일일통증점수) 변화량</li><li>- 미로가발린 15mg QD, 10mg BID, 15mg BID에서 통계적 유의성 입증</li></ul> <p>Table 8.1: Mean Change from Baseline to Endpoint (Week 5/LOCF) in Average Daily Pain Score (ANCOVA) (Full Analysis Set)</p> <table><tr><th></th><th>Placebo<br/>(N=108)</th><th>Pregabalin<br/>150 mg BID<br/>(N=50)</th><th>DS-5565<br/>5 mg QD<br/>(N=55)</th><th>10 mg QD<br/>(N=56)</th><th>15 mg QD<br/>(N=51)</th><th>10 mg BID<br/>(N=56)</th><th>15 mg BID<br/>(N=57)</th><th>DS-5565<br/>Combined<br/>(N=275)</th></tr><tr><td colspan="9">Baseline</td></tr><tr><td>Mean ± SD</td><td>7.00 ± 1.591</td><td>6.63 ± 1.354</td><td>6.88 ± 1.173</td><td>6.79 ± 1.664</td><td>6.56 ± 1.654</td><td>6.69 ± 1.556</td><td>6.75 ± 1.430</td><td>6.74 ± 1.497</td></tr><tr><td>Min, Max</td><td>2.8, 10.0</td><td>4.1, 10.0</td><td>4.7, 9.7</td><td>3.7, 10.0</td><td>4.0, 10.0</td><td>4.0, 10.0</td><td>4.0, 9.9</td><td>3.7, 10.0</td></tr><tr><td colspan="9">Change from Baseline to End-of-Treatment (Week 5/LOCF)</td></tr><tr><td>Mean ± SD</td><td>-1.86 ± 2.183</td><td>-1.79 ± 2.270</td><td>-2.04 ± 2.218</td><td>-2.32 ± 2.170</td><td>-2.66 ± 2.369</td><td>-2.64 ± 2.453</td><td>-2.79 ± 2.430</td><td>-2.49 ± 2.330</td></tr><tr><td>Min, Max</td><td>-10.0, 1.1</td><td>-8.4, 2.7</td><td>-7.9, 1.1</td><td>-7.4, 2.6</td><td>-10.0, 0.9</td><td>-10.0, 2.3</td><td>-9.6, 1.3</td><td>-10.0, 2.6</td></tr><tr><td colspan="9">ANCOVA Model</td></tr><tr><td>LS Mean (SE)</td><td>-1.79 (0.216)</td><td>-1.84 (0.317)</td><td>-2.01 (0.302)</td><td>-2.32 (0.299)</td><td>-2.73 (0.314)</td><td>-2.67 (0.299)</td><td>-2.80 (0.296)</td><td>-2.51 (0.135)</td></tr><tr><td>LS Mean Δ</td><td>--</td><td>-0.05</td><td>-0.22</td><td>-0.53</td><td>-0.94</td><td>-0.88</td><td>-1.01</td><td>-0.72</td></tr><tr><td>(95% CI)</td><td>--</td><td>(-0.81, 0.70)</td><td>(-0.95, 0.51)</td><td>(-1.25, 0.20)</td><td>(-1.69, -0.19)</td><td>(-1.61, -0.16)</td><td>(-1.74, -0.29)</td><td>(-1.22, -0.22)</td></tr><tr><td>p-value</td><td>--</td><td>0.8916</td><td>0.5569</td><td>0.1544</td><td>0.0137</td><td>0.0171</td><td>0.0060</td><td>0.0051</td></tr><tr><td>LS Mean Δ</td><td>--</td><td>--</td><td>-0.17</td><td>-0.47</td><td>-0.89</td><td>-0.83</td><td>-0.96</td><td>-0.67</td></tr><tr><td>(95% CI)</td><td>--</td><td>--</td><td>(-1.03, 0.69)</td><td>(-1.33, 0.38)</td><td>(-1.77, -0.02)</td><td>(-1.69, 0.02)</td><td>(-1.81, -0.11)</td><td>(-1.34, 0.01)</td></tr><tr><td>p-value</td><td>--</td><td>--</td><td>0.7051</td><td>0.2772</td><td>0.0458</td><td>0.0569</td><td>0.0271</td><td>0.0540</td></tr></table> | 위약                 | 프레가발린                              | 5mg QD                       | 10mg QD                | 15mg QD                | 10mgBID             | 15mgBID             | 108명                           | 150mg, BID, 50명    | 55명                 | 56명                 | 51명                 | 56명          | 57명          |              | Placebo<br>(N=108) | Pregabalin<br>150 mg BID<br>(N=50) | DS-5565<br>5 mg QD<br>(N=55) | 10 mg QD<br>(N=56) | 15 mg QD<br>(N=51) | 10 mg BID<br>(N=56) | 15 mg BID<br>(N=57) | DS-5565<br>Combined<br>(N=275) | Baseline                                             |               |               |               |               |               |                                              |    |                       | Mean ± SD              | 7.00 ± 1.591           | 6.63 ± 1.354           | 6.88 ± 1.173            | 6.79 ± 1.664 | 6.56 ± 1.654 | 6.69 ± 1.556 | 6.75 ± 1.430 | 6.74 ± 1.497 | Min, Max                                        | 2.8, 10.0 | 4.1, 10.0 | 4.7, 9.7               | 3.7, 10.0              | 4.0, 10.0              | 4.0, 10.0                  | 4.0, 9.9 | 3.7, 10.0 | Change from Baseline to End-of-Treatment (Week 5/LOCF) |        |        |  |  |  |  |  |  | Mean ± SD | -1.86 ± 2.183 | -1.79 ± 2.270 | -2.04 ± 2.218 | -2.32 ± 2.170 | -2.66 ± 2.369 | -2.64 ± 2.453 | -2.79 ± 2.430 | -2.49 ± 2.330 | Min, Max | -10.0, 1.1 | -8.4, 2.7 | -7.9, 1.1 | -7.4, 2.6 | -10.0, 0.9 | -10.0, 2.3 | -9.6, 1.3 | -10.0, 2.6 | ANCOVA Model |  |  |  |  |  |  |  |  | LS Mean (SE) | -1.79 (0.216) | -1.84 (0.317) | -2.01 (0.302) | -2.32 (0.299) | -2.73 (0.314) | -2.67 (0.299) | -2.80 (0.296) | -2.51 (0.135) | LS Mean Δ | -- | -0.05 | -0.22 | -0.53 | -0.94 | -0.88 | -1.01 | -0.72 | (95% CI) | -- | (-0.81, 0.70) | (-0.95, 0.51) | (-1.25, 0.20) | (-1.69, -0.19) | (-1.61, -0.16) | (-1.74, -0.29) | (-1.22, -0.22) | p-value | -- | 0.8916 | 0.5569 | 0.1544 | 0.0137 | 0.0171 | 0.0060 | 0.0051 | LS Mean Δ | -- | -- | -0.17 | -0.47 | -0.89 | -0.83 | -0.96 | -0.67 | (95% CI) | -- | -- | (-1.03, 0.69) | (-1.33, 0.38) | (-1.77, -0.02) | (-1.69, 0.02) | (-1.81, -0.11) | (-1.34, 0.01) | p-value | -- | -- | 0.7051 | 0.2772 | 0.0458 | 0.0569 | 0.0271 | 0.0540 |
|                                                                                                                                  |                                                                    | 위약                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 프레가발린              | 5mg QD                             | 10mg QD                      | 15mg QD                | 10mgBID                | 15mgBID             |                     |                                |                    |                     |                     |                     |              |              |              |                    |                                    |                              |                    |                    |                     |                     |                                |                                                      |               |               |               |               |               |                                              |    |                       |                        |                        |                        |                         |              |              |              |              |              |                                                 |           |           |                        |                        |                        |                            |          |           |                                                        |        |        |  |  |  |  |  |  |           |               |               |               |               |               |               |               |               |          |            |           |           |           |            |            |           |            |              |  |  |  |  |  |  |  |  |              |               |               |               |               |               |               |               |               |           |    |       |       |       |       |       |       |       |          |    |               |               |               |                |                |                |                |         |    |        |        |        |        |        |        |        |           |    |    |       |       |       |       |       |       |          |    |    |               |               |                |               |                |               |         |    |    |        |        |        |        |        |        |
|                                                                                                                                  |                                                                    | 108명                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 150mg, BID, 50명    | 55명                                | 56명                          | 51명                    | 56명                    | 57명                 |                     |                                |                    |                     |                     |                     |              |              |              |                    |                                    |                              |                    |                    |                     |                     |                                |                                                      |               |               |               |               |               |                                              |    |                       |                        |                        |                        |                         |              |              |              |              |              |                                                 |           |           |                        |                        |                        |                            |          |           |                                                        |        |        |  |  |  |  |  |  |           |               |               |               |               |               |               |               |               |          |            |           |           |           |            |            |           |            |              |  |  |  |  |  |  |  |  |              |               |               |               |               |               |               |               |               |           |    |       |       |       |       |       |       |       |          |    |               |               |               |                |                |                |                |         |    |        |        |        |        |        |        |        |           |    |    |       |       |       |       |       |       |          |    |    |               |               |                |               |                |               |         |    |    |        |        |        |        |        |        |
|                                                                                                                                  |                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Placebo<br>(N=108) | Pregabalin<br>150 mg BID<br>(N=50) | DS-5565<br>5 mg QD<br>(N=55) | 10 mg QD<br>(N=56)     | 15 mg QD<br>(N=51)     | 10 mg BID<br>(N=56) | 15 mg BID<br>(N=57) | DS-5565<br>Combined<br>(N=275) |                    |                     |                     |                     |              |              |              |                    |                                    |                              |                    |                    |                     |                     |                                |                                                      |               |               |               |               |               |                                              |    |                       |                        |                        |                        |                         |              |              |              |              |              |                                                 |           |           |                        |                        |                        |                            |          |           |                                                        |        |        |  |  |  |  |  |  |           |               |               |               |               |               |               |               |               |          |            |           |           |           |            |            |           |            |              |  |  |  |  |  |  |  |  |              |               |               |               |               |               |               |               |               |           |    |       |       |       |       |       |       |       |          |    |               |               |               |                |                |                |                |         |    |        |        |        |        |        |        |        |           |    |    |       |       |       |       |       |       |          |    |    |               |               |                |               |                |               |         |    |    |        |        |        |        |        |        |
|                                                                                                                                  |                                                                    | Baseline                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                    |                                    |                              |                        |                        |                     |                     |                                |                    |                     |                     |                     |              |              |              |                    |                                    |                              |                    |                    |                     |                     |                                |                                                      |               |               |               |               |               |                                              |    |                       |                        |                        |                        |                         |              |              |              |              |              |                                                 |           |           |                        |                        |                        |                            |          |           |                                                        |        |        |  |  |  |  |  |  |           |               |               |               |               |               |               |               |               |          |            |           |           |           |            |            |           |            |              |  |  |  |  |  |  |  |  |              |               |               |               |               |               |               |               |               |           |    |       |       |       |       |       |       |       |          |    |               |               |               |                |                |                |                |         |    |        |        |        |        |        |        |        |           |    |    |       |       |       |       |       |       |          |    |    |               |               |                |               |                |               |         |    |    |        |        |        |        |        |        |
|                                                                                                                                  |                                                                    | Mean ± SD                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 7.00 ± 1.591       | 6.63 ± 1.354                       | 6.88 ± 1.173                 | 6.79 ± 1.664           | 6.56 ± 1.654           | 6.69 ± 1.556        | 6.75 ± 1.430        | 6.74 ± 1.497                   |                    |                     |                     |                     |              |              |              |                    |                                    |                              |                    |                    |                     |                     |                                |                                                      |               |               |               |               |               |                                              |    |                       |                        |                        |                        |                         |              |              |              |              |              |                                                 |           |           |                        |                        |                        |                            |          |           |                                                        |        |        |  |  |  |  |  |  |           |               |               |               |               |               |               |               |               |          |            |           |           |           |            |            |           |            |              |  |  |  |  |  |  |  |  |              |               |               |               |               |               |               |               |               |           |    |       |       |       |       |       |       |       |          |    |               |               |               |                |                |                |                |         |    |        |        |        |        |        |        |        |           |    |    |       |       |       |       |       |       |          |    |    |               |               |                |               |                |               |         |    |    |        |        |        |        |        |        |
|                                                                                                                                  |                                                                    | Min, Max                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 2.8, 10.0          | 4.1, 10.0                          | 4.7, 9.7                     | 3.7, 10.0              | 4.0, 10.0              | 4.0, 10.0           | 4.0, 9.9            | 3.7, 10.0                      |                    |                     |                     |                     |              |              |              |                    |                                    |                              |                    |                    |                     |                     |                                |                                                      |               |               |               |               |               |                                              |    |                       |                        |                        |                        |                         |              |              |              |              |              |                                                 |           |           |                        |                        |                        |                            |          |           |                                                        |        |        |  |  |  |  |  |  |           |               |               |               |               |               |               |               |               |          |            |           |           |           |            |            |           |            |              |  |  |  |  |  |  |  |  |              |               |               |               |               |               |               |               |               |           |    |       |       |       |       |       |       |       |          |    |               |               |               |                |                |                |                |         |    |        |        |        |        |        |        |        |           |    |    |       |       |       |       |       |       |          |    |    |               |               |                |               |                |               |         |    |    |        |        |        |        |        |        |
|                                                                                                                                  |                                                                    | Change from Baseline to End-of-Treatment (Week 5/LOCF)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                    |                                    |                              |                        |                        |                     |                     |                                |                    |                     |                     |                     |              |              |              |                    |                                    |                              |                    |                    |                     |                     |                                |                                                      |               |               |               |               |               |                                              |    |                       |                        |                        |                        |                         |              |              |              |              |              |                                                 |           |           |                        |                        |                        |                            |          |           |                                                        |        |        |  |  |  |  |  |  |           |               |               |               |               |               |               |               |               |          |            |           |           |           |            |            |           |            |              |  |  |  |  |  |  |  |  |              |               |               |               |               |               |               |               |               |           |    |       |       |       |       |       |       |       |          |    |               |               |               |                |                |                |                |         |    |        |        |        |        |        |        |        |           |    |    |       |       |       |       |       |       |          |    |    |               |               |                |               |                |               |         |    |    |        |        |        |        |        |        |
|                                                                                                                                  |                                                                    | Mean ± SD                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | -1.86 ± 2.183      | -1.79 ± 2.270                      | -2.04 ± 2.218                | -2.32 ± 2.170          | -2.66 ± 2.369          | -2.64 ± 2.453       | -2.79 ± 2.430       | -2.49 ± 2.330                  |                    |                     |                     |                     |              |              |              |                    |                                    |                              |                    |                    |                     |                     |                                |                                                      |               |               |               |               |               |                                              |    |                       |                        |                        |                        |                         |              |              |              |              |              |                                                 |           |           |                        |                        |                        |                            |          |           |                                                        |        |        |  |  |  |  |  |  |           |               |               |               |               |               |               |               |               |          |            |           |           |           |            |            |           |            |              |  |  |  |  |  |  |  |  |              |               |               |               |               |               |               |               |               |           |    |       |       |       |       |       |       |       |          |    |               |               |               |                |                |                |                |         |    |        |        |        |        |        |        |        |           |    |    |       |       |       |       |       |       |          |    |    |               |               |                |               |                |               |         |    |    |        |        |        |        |        |        |
|                                                                                                                                  |                                                                    | Min, Max                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | -10.0, 1.1         | -8.4, 2.7                          | -7.9, 1.1                    | -7.4, 2.6              | -10.0, 0.9             | -10.0, 2.3          | -9.6, 1.3           | -10.0, 2.6                     |                    |                     |                     |                     |              |              |              |                    |                                    |                              |                    |                    |                     |                     |                                |                                                      |               |               |               |               |               |                                              |    |                       |                        |                        |                        |                         |              |              |              |              |              |                                                 |           |           |                        |                        |                        |                            |          |           |                                                        |        |        |  |  |  |  |  |  |           |               |               |               |               |               |               |               |               |          |            |           |           |           |            |            |           |            |              |  |  |  |  |  |  |  |  |              |               |               |               |               |               |               |               |               |           |    |       |       |       |       |       |       |       |          |    |               |               |               |                |                |                |                |         |    |        |        |        |        |        |        |        |           |    |    |       |       |       |       |       |       |          |    |    |               |               |                |               |                |               |         |    |    |        |        |        |        |        |        |
| ANCOVA Model                                                                                                                     |                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                    |                                    |                              |                        |                        |                     |                     |                                |                    |                     |                     |                     |              |              |              |                    |                                    |                              |                    |                    |                     |                     |                                |                                                      |               |               |               |               |               |                                              |    |                       |                        |                        |                        |                         |              |              |              |              |              |                                                 |           |           |                        |                        |                        |                            |          |           |                                                        |        |        |  |  |  |  |  |  |           |               |               |               |               |               |               |               |               |          |            |           |           |           |            |            |           |            |              |  |  |  |  |  |  |  |  |              |               |               |               |               |               |               |               |               |           |    |       |       |       |       |       |       |       |          |    |               |               |               |                |                |                |                |         |    |        |        |        |        |        |        |        |           |    |    |       |       |       |       |       |       |          |    |    |               |               |                |               |                |               |         |    |    |        |        |        |        |        |        |
| LS Mean (SE)                                                                                                                     | -1.79 (0.216)                                                      | -1.84 (0.317)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | -2.01 (0.302)      | -2.32 (0.299)                      | -2.73 (0.314)                | -2.67 (0.299)          | -2.80 (0.296)          | -2.51 (0.135)       |                     |                                |                    |                     |                     |                     |              |              |              |                    |                                    |                              |                    |                    |                     |                     |                                |                                                      |               |               |               |               |               |                                              |    |                       |                        |                        |                        |                         |              |              |              |              |              |                                                 |           |           |                        |                        |                        |                            |          |           |                                                        |        |        |  |  |  |  |  |  |           |               |               |               |               |               |               |               |               |          |            |           |           |           |            |            |           |            |              |  |  |  |  |  |  |  |  |              |               |               |               |               |               |               |               |               |           |    |       |       |       |       |       |       |       |          |    |               |               |               |                |                |                |                |         |    |        |        |        |        |        |        |        |           |    |    |       |       |       |       |       |       |          |    |    |               |               |                |               |                |               |         |    |    |        |        |        |        |        |        |
| LS Mean Δ                                                                                                                        | --                                                                 | -0.05                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | -0.22              | -0.53                              | -0.94                        | -0.88                  | -1.01                  | -0.72               |                     |                                |                    |                     |                     |                     |              |              |              |                    |                                    |                              |                    |                    |                     |                     |                                |                                                      |               |               |               |               |               |                                              |    |                       |                        |                        |                        |                         |              |              |              |              |              |                                                 |           |           |                        |                        |                        |                            |          |           |                                                        |        |        |  |  |  |  |  |  |           |               |               |               |               |               |               |               |               |          |            |           |           |           |            |            |           |            |              |  |  |  |  |  |  |  |  |              |               |               |               |               |               |               |               |               |           |    |       |       |       |       |       |       |       |          |    |               |               |               |                |                |                |                |         |    |        |        |        |        |        |        |        |           |    |    |       |       |       |       |       |       |          |    |    |               |               |                |               |                |               |         |    |    |        |        |        |        |        |        |
| (95% CI)                                                                                                                         | --                                                                 | (-0.81, 0.70)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | (-0.95, 0.51)      | (-1.25, 0.20)                      | (-1.69, -0.19)               | (-1.61, -0.16)         | (-1.74, -0.29)         | (-1.22, -0.22)      |                     |                                |                    |                     |                     |                     |              |              |              |                    |                                    |                              |                    |                    |                     |                     |                                |                                                      |               |               |               |               |               |                                              |    |                       |                        |                        |                        |                         |              |              |              |              |              |                                                 |           |           |                        |                        |                        |                            |          |           |                                                        |        |        |  |  |  |  |  |  |           |               |               |               |               |               |               |               |               |          |            |           |           |           |            |            |           |            |              |  |  |  |  |  |  |  |  |              |               |               |               |               |               |               |               |               |           |    |       |       |       |       |       |       |       |          |    |               |               |               |                |                |                |                |         |    |        |        |        |        |        |        |        |           |    |    |       |       |       |       |       |       |          |    |    |               |               |                |               |                |               |         |    |    |        |        |        |        |        |        |
| p-value                                                                                                                          | --                                                                 | 0.8916                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 0.5569             | 0.1544                             | 0.0137                       | 0.0171                 | 0.0060                 | 0.0051              |                     |                                |                    |                     |                     |                     |              |              |              |                    |                                    |                              |                    |                    |                     |                     |                                |                                                      |               |               |               |               |               |                                              |    |                       |                        |                        |                        |                         |              |              |              |              |              |                                                 |           |           |                        |                        |                        |                            |          |           |                                                        |        |        |  |  |  |  |  |  |           |               |               |               |               |               |               |               |               |          |            |           |           |           |            |            |           |            |              |  |  |  |  |  |  |  |  |              |               |               |               |               |               |               |               |               |           |    |       |       |       |       |       |       |       |          |    |               |               |               |                |                |                |                |         |    |        |        |        |        |        |        |        |           |    |    |       |       |       |       |       |       |          |    |    |               |               |                |               |                |               |         |    |    |        |        |        |        |        |        |
| LS Mean Δ                                                                                                                        | --                                                                 | --                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | -0.17              | -0.47                              | -0.89                        | -0.83                  | -0.96                  | -0.67               |                     |                                |                    |                     |                     |                     |              |              |              |                    |                                    |                              |                    |                    |                     |                     |                                |                                                      |               |               |               |               |               |                                              |    |                       |                        |                        |                        |                         |              |              |              |              |              |                                                 |           |           |                        |                        |                        |                            |          |           |                                                        |        |        |  |  |  |  |  |  |           |               |               |               |               |               |               |               |               |          |            |           |           |           |            |            |           |            |              |  |  |  |  |  |  |  |  |              |               |               |               |               |               |               |               |               |           |    |       |       |       |       |       |       |       |          |    |               |               |               |                |                |                |                |         |    |        |        |        |        |        |        |        |           |    |    |       |       |       |       |       |       |          |    |    |               |               |                |               |                |               |         |    |    |        |        |        |        |        |        |
| (95% CI)                                                                                                                         | --                                                                 | --                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | (-1.03, 0.69)      | (-1.33, 0.38)                      | (-1.77, -0.02)               | (-1.69, 0.02)          | (-1.81, -0.11)         | (-1.34, 0.01)       |                     |                                |                    |                     |                     |                     |              |              |              |                    |                                    |                              |                    |                    |                     |                     |                                |                                                      |               |               |               |               |               |                                              |    |                       |                        |                        |                        |                         |              |              |              |              |              |                                                 |           |           |                        |                        |                        |                            |          |           |                                                        |        |        |  |  |  |  |  |  |           |               |               |               |               |               |               |               |               |          |            |           |           |           |            |            |           |            |              |  |  |  |  |  |  |  |  |              |               |               |               |               |               |               |               |               |           |    |       |       |       |       |       |       |       |          |    |               |               |               |                |                |                |                |         |    |        |        |        |        |        |        |        |           |    |    |       |       |       |       |       |       |          |    |    |               |               |                |               |                |               |         |    |    |        |        |        |        |        |        |
| p-value                                                                                                                          | --                                                                 | --                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 0.7051             | 0.2772                             | 0.0458                       | 0.0569                 | 0.0271                 | 0.0540              |                     |                                |                    |                     |                     |                     |              |              |              |                    |                                    |                              |                    |                    |                     |                     |                                |                                                      |               |               |               |               |               |                                              |    |                       |                        |                        |                        |                         |              |              |              |              |              |                                                 |           |           |                        |                        |                        |                            |          |           |                                                        |        |        |  |  |  |  |  |  |           |               |               |               |               |               |               |               |               |          |            |           |           |           |            |            |           |            |              |  |  |  |  |  |  |  |  |              |               |               |               |               |               |               |               |               |           |    |       |       |       |       |       |       |       |          |    |               |               |               |                |                |                |                |         |    |        |        |        |        |        |        |        |           |    |    |       |       |       |       |       |       |          |    |    |               |               |                |               |                |               |         |    |    |        |        |        |        |        |        |
| (3상) 유효성 및 안전성 확인                                                                                                                |                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                    |                                    |                              |                        |                        |                     |                     |                                |                    |                     |                     |                     |              |              |              |                    |                                    |                              |                    |                    |                     |                     |                                |                                                      |               |               |               |               |               |                                              |    |                       |                        |                        |                        |                         |              |              |              |              |              |                                                 |           |           |                        |                        |                        |                            |          |           |                                                        |        |        |  |  |  |  |  |  |           |               |               |               |               |               |               |               |               |          |            |           |           |           |            |            |           |            |              |  |  |  |  |  |  |  |  |              |               |               |               |               |               |               |               |               |           |    |       |       |       |       |       |       |       |          |    |               |               |               |                |                |                |                |         |    |        |        |        |        |        |        |        |           |    |    |       |       |       |       |       |       |          |    |    |               |               |                |               |                |               |         |    |    |        |        |        |        |        |        |
| DS5565-A-J3<br>03<br>당뇨병성 말초 신경병증성 통증이 있는 환자들에<br>서<br>DS-5565를<br>14주간 투여<br>한 후, 52주<br>의 공개라벨<br>연장 기간을                       | 제 3 상, 다기관, 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조 시험<br><br>치료기간<br>14주<br>공개연장    | <ul style="list-style-type: none"><li>* 시험대상자 최소 6개월 전에 당뇨병성 말초 신경병증을 진단받은 20세 이상의 환자(스크리닝 시점에서 VAS 40mm 이상)</li><li>* 투여군 및 시험대상자 수</li></ul> <table><tr><th></th><th>위약</th><th>15mg, QD</th><th>10mg, BID</th><th>15mg, BID</th></tr><tr><td>이중눈가림</td><td>334명</td><td>166명</td><td>168명</td><td>166명</td></tr></table> <ul style="list-style-type: none"><li>* 1차 유효성 평가변수: 14 주째 ADPS(평균 일일통증점수) 변화량</li><li>- 미로가발린 15mg BID에서 통계적 유의성 입증</li><li>* 장기연장 : 214명 (5mg BID; 4명, 10mg BID 35명, 15mg BID 175명)</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                    | 위약                                 | 15mg, QD                     | 10mg, BID              | 15mg, BID              | 이중눈가림               | 334명                | 166명                           | 168명               | 166명                |                     |                     |              |              |              |                    |                                    |                              |                    |                    |                     |                     |                                |                                                      |               |               |               |               |               |                                              |    |                       |                        |                        |                        |                         |              |              |              |              |              |                                                 |           |           |                        |                        |                        |                            |          |           |                                                        |        |        |  |  |  |  |  |  |           |               |               |               |               |               |               |               |               |          |            |           |           |           |            |            |           |            |              |  |  |  |  |  |  |  |  |              |               |               |               |               |               |               |               |               |           |    |       |       |       |       |       |       |       |          |    |               |               |               |                |                |                |                |         |    |        |        |        |        |        |        |        |           |    |    |       |       |       |       |       |       |          |    |    |               |               |                |               |                |               |         |    |    |        |        |        |        |        |        |
|                                                                                                                                  | 위약                                                                 | 15mg, QD                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 10mg, BID          | 15mg, BID                          |                              |                        |                        |                     |                     |                                |                    |                     |                     |                     |              |              |              |                    |                                    |                              |                    |                    |                     |                     |                                |                                                      |               |               |               |               |               |                                              |    |                       |                        |                        |                        |                         |              |              |              |              |              |                                                 |           |           |                        |                        |                        |                            |          |           |                                                        |        |        |  |  |  |  |  |  |           |               |               |               |               |               |               |               |               |          |            |           |           |           |            |            |           |            |              |  |  |  |  |  |  |  |  |              |               |               |               |               |               |               |               |               |           |    |       |       |       |       |       |       |       |          |    |               |               |               |                |                |                |                |         |    |        |        |        |        |        |        |        |           |    |    |       |       |       |       |       |       |          |    |    |               |               |                |               |                |               |         |    |    |        |        |        |        |        |        |
| 이중눈가림                                                                                                                            | 334명                                                               | 166명                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 168명               | 166명                               |                              |                        |                        |                     |                     |                                |                    |                     |                     |                     |              |              |              |                    |                                    |                              |                    |                    |                     |                     |                                |                                                      |               |               |               |               |               |                                              |    |                       |                        |                        |                        |                         |              |              |              |              |              |                                                 |           |           |                        |                        |                        |                            |          |           |                                                        |        |        |  |  |  |  |  |  |           |               |               |               |               |               |               |               |               |          |            |           |           |           |            |            |           |            |              |  |  |  |  |  |  |  |  |              |               |               |               |               |               |               |               |               |           |    |       |       |       |       |       |       |       |          |    |               |               |               |                |                |                |                |         |    |        |        |        |        |        |        |        |           |    |    |       |       |       |       |       |       |          |    |    |               |               |                |               |                |               |         |    |    |        |        |        |        |        |        |



| 시험목적                                                                                                                                                                                | 디자인                                | 결과                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                     |                                 |                                 |                  |           |                    |                                                           |                   |                    |                                |                                                                                                                                                                                     |                                 |          |      |      |      |            |           |                    |                                |                                 |                                 |          |                                                     |                       |       |       |       |       |                                    |       |       |       |                                                     |                       |       |               |               |                |                                    |                      |       |        |        |        |  |                |                |                |  |                      |  |        |        |          |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|------------------|-----------|--------------------|-----------------------------------------------------------|-------------------|--------------------|--------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|----------|------|------|------|------------|-----------|--------------------|--------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|----------|-----------------------------------------------------|-----------------------|-------|-------|-------|-------|------------------------------------|-------|-------|-------|-----------------------------------------------------|-----------------------|-------|---------------|---------------|----------------|------------------------------------|----------------------|-------|--------|--------|--------|--|----------------|----------------|----------------|--|----------------------|--|--------|--------|----------|
| 가진, 아시아인 대상                                                                                                                                                                         | 52주                                | <table><tr><th colspan="6">Table 8.1: Change from Baseline in ADPS at Week 14 versus Placebo (MI using PMM with Shifting Parameters of [AE, LOE, AOR] = [1.0, 1.0, 0.5] and MMRM Analysis) (mITT Analysis Set)</th></tr><tr><th>Time point</th><th>Statistic</th><th>Placebo<br/>N = 330</th><th>DS-5565<br/>15 mg QD<br/>N = 164</th><th>DS-5565<br/>10 mg BID<br/>N = 165</th><th>DS-5565<br/>15 mg BID<br/>N = 165</th></tr><tr><td rowspan="2">Baseline</td><td>mean</td><td>5.59</td><td>5.59</td><td>5.57</td><td>5.55</td></tr><tr><td>SD</td><td>1.012</td><td>0.929</td><td>0.899</td><td>0.967</td></tr><tr><td rowspan="3">Week 14 change from baseline (imputed)<sup>a</sup></td><td>LS mean (MI estimate)</td><td>-1.31</td><td>-1.34</td><td>-1.47</td><td>-1.81</td></tr><tr><td>Difference of LS mean (vs placebo)</td><td></td><td>-0.03</td><td>-0.15</td><td>-0.50</td></tr><tr><td>95% CI</td><td></td><td>[-0.35, 0.30]</td><td>[-0.48, 0.17]</td><td>[-0.82, -0.17]</td></tr><tr><td></td><td>P value<sup>b</sup></td><td></td><td>0.8773</td><td>0.3494</td><td>0.0027</td></tr></table> <p><b>Figure 8.1: Time Course of Mean (± Standard Deviation) Visual Analog Scale in Short-Form McGill Pain Questionnaire (Efficacy Analysis Set)</b></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Table 8.1: Change from Baseline in ADPS at Week 14 versus Placebo (MI using PMM with Shifting Parameters of [AE, LOE, AOR] = [1.0, 1.0, 0.5] and MMRM Analysis) (mITT Analysis Set) |                                 |                                 |                  |           |                    | Time point                                                | Statistic         | Placebo<br>N = 330 | DS-5565<br>15 mg QD<br>N = 164 | DS-5565<br>10 mg BID<br>N = 165                                                                                                                                                     | DS-5565<br>15 mg BID<br>N = 165 | Baseline | mean | 5.59 | 5.59 | 5.57       | 5.55      | SD                 | 1.012                          | 0.929                           | 0.899                           | 0.967    | Week 14 change from baseline (imputed) <sup>a</sup> | LS mean (MI estimate) | -1.31 | -1.34 | -1.47 | -1.81 | Difference of LS mean (vs placebo) |       | -0.03 | -0.15 | -0.50                                               | 95% CI                |       | [-0.35, 0.30] | [-0.48, 0.17] | [-0.82, -0.17] |                                    | P value <sup>b</sup> |       | 0.8773 | 0.3494 | 0.0027 |  |                |                |                |  |                      |  |        |        |          |
| Table 8.1: Change from Baseline in ADPS at Week 14 versus Placebo (MI using PMM with Shifting Parameters of [AE, LOE, AOR] = [1.0, 1.0, 0.5] and MMRM Analysis) (mITT Analysis Set) |                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                     |                                 |                                 |                  |           |                    |                                                           |                   |                    |                                |                                                                                                                                                                                     |                                 |          |      |      |      |            |           |                    |                                |                                 |                                 |          |                                                     |                       |       |       |       |       |                                    |       |       |       |                                                     |                       |       |               |               |                |                                    |                      |       |        |        |        |  |                |                |                |  |                      |  |        |        |          |
| Time point                                                                                                                                                                          | Statistic                          | Placebo<br>N = 330                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | DS-5565<br>15 mg QD<br>N = 164                                                                                                                                                      | DS-5565<br>10 mg BID<br>N = 165 | DS-5565<br>15 mg BID<br>N = 165 |                  |           |                    |                                                           |                   |                    |                                |                                                                                                                                                                                     |                                 |          |      |      |      |            |           |                    |                                |                                 |                                 |          |                                                     |                       |       |       |       |       |                                    |       |       |       |                                                     |                       |       |               |               |                |                                    |                      |       |        |        |        |  |                |                |                |  |                      |  |        |        |          |
| Baseline                                                                                                                                                                            | mean                               | 5.59                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 5.59                                                                                                                                                                                | 5.57                            | 5.55                            |                  |           |                    |                                                           |                   |                    |                                |                                                                                                                                                                                     |                                 |          |      |      |      |            |           |                    |                                |                                 |                                 |          |                                                     |                       |       |       |       |       |                                    |       |       |       |                                                     |                       |       |               |               |                |                                    |                      |       |        |        |        |  |                |                |                |  |                      |  |        |        |          |
|                                                                                                                                                                                     | SD                                 | 1.012                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 0.929                                                                                                                                                                               | 0.899                           | 0.967                           |                  |           |                    |                                                           |                   |                    |                                |                                                                                                                                                                                     |                                 |          |      |      |      |            |           |                    |                                |                                 |                                 |          |                                                     |                       |       |       |       |       |                                    |       |       |       |                                                     |                       |       |               |               |                |                                    |                      |       |        |        |        |  |                |                |                |  |                      |  |        |        |          |
| Week 14 change from baseline (imputed) <sup>a</sup>                                                                                                                                 | LS mean (MI estimate)              | -1.31                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | -1.34                                                                                                                                                                               | -1.47                           | -1.81                           |                  |           |                    |                                                           |                   |                    |                                |                                                                                                                                                                                     |                                 |          |      |      |      |            |           |                    |                                |                                 |                                 |          |                                                     |                       |       |       |       |       |                                    |       |       |       |                                                     |                       |       |               |               |                |                                    |                      |       |        |        |        |  |                |                |                |  |                      |  |        |        |          |
|                                                                                                                                                                                     | Difference of LS mean (vs placebo) |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | -0.03                                                                                                                                                                               | -0.15                           | -0.50                           |                  |           |                    |                                                           |                   |                    |                                |                                                                                                                                                                                     |                                 |          |      |      |      |            |           |                    |                                |                                 |                                 |          |                                                     |                       |       |       |       |       |                                    |       |       |       |                                                     |                       |       |               |               |                |                                    |                      |       |        |        |        |  |                |                |                |  |                      |  |        |        |          |
|                                                                                                                                                                                     | 95% CI                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | [-0.35, 0.30]                                                                                                                                                                       | [-0.48, 0.17]                   | [-0.82, -0.17]                  |                  |           |                    |                                                           |                   |                    |                                |                                                                                                                                                                                     |                                 |          |      |      |      |            |           |                    |                                |                                 |                                 |          |                                                     |                       |       |       |       |       |                                    |       |       |       |                                                     |                       |       |               |               |                |                                    |                      |       |        |        |        |  |                |                |                |  |                      |  |        |        |          |
|                                                                                                                                                                                     | P value <sup>b</sup>               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 0.8773                                                                                                                                                                              | 0.3494                          | 0.0027                          |                  |           |                    |                                                           |                   |                    |                                |                                                                                                                                                                                     |                                 |          |      |      |      |            |           |                    |                                |                                 |                                 |          |                                                     |                       |       |       |       |       |                                    |       |       |       |                                                     |                       |       |               |               |                |                                    |                      |       |        |        |        |  |                |                |                |  |                      |  |        |        |          |
| 일본-아시아 DPNP P3 임상시험 (일본, 한국, 대만, 말레이시아)                                                                                                                                             |                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                     |                                 |                                 |                  |           |                    |                                                           |                   |                    |                                |                                                                                                                                                                                     |                                 |          |      |      |      |            |           |                    |                                |                                 |                                 |          |                                                     |                       |       |       |       |       |                                    |       |       |       |                                                     |                       |       |               |               |                |                                    |                      |       |        |        |        |  |                |                |                |  |                      |  |        |        |          |
| DS5565-A-J304<br>대상포진 후 신경통이 있는 환자들에서 14주간 DS-5565를 투여한 후 52주간 공개연장 기간을 가진, 아시아인 대상                                                                                                 | 제 3 상, 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조 시험  | <p>* 시험대상자: 최소 3개월 전에 대상포진 후 신경병증을 진단받은 20세 이상의 환자(스크리닝 시점에서 VAS 40mm 이상)</p> <p>* 투여군 및 시험대상자 수</p> <table><tr><td></td><td>위약</td><td>15mg, QD</td><td>10mg, BID</td><td>15mg, BID</td></tr><tr><td>이중눈가림</td><td>304명</td><td>153명</td><td>153명</td><td>155명</td></tr></table> <p>* 1차 유효성 평가변수: 14 주째 ADPS(평균 일일통증점수) 변화량</p> <p>- 미로가발린의 모든 투여군에서 통계적 유의성 입증</p> <table><tr><th colspan="6">Table 8.1: Change from Baseline in ADPS at Week 14 versus Placebo (MI using PMM with Shifting Parameters of [AE, LOE, AOR] = [1.0, 1.0, 0.5] and MMRM Analysis) (mITT Analysis Set)</th></tr><tr><th>Time point</th><th>Statistic</th><th>Placebo<br/>N = 303</th><th>DS-5565<br/>15 mg QD<br/>N = 152</th><th>DS-5565<br/>10 mg BID<br/>N = 153</th><th>DS-5565<br/>15 mg BID<br/>N = 155</th></tr><tr><td rowspan="2">Baseline</td><td>mean</td><td>5.75</td><td>5.69</td><td>5.70</td><td>5.65</td></tr><tr><td>SD</td><td>1.130</td><td>1.044</td><td>1.015</td><td>1.025</td></tr><tr><td rowspan="3">Week 14 change from baseline (imputed)<sup>a</sup></td><td>LS mean (MI estimate)</td><td>-1.20</td><td>-1.61</td><td>-1.68</td><td>-1.97</td></tr><tr><td>Difference of LS mean (vs placebo)</td><td></td><td>-0.41</td><td>-0.47</td><td>-0.77</td></tr><tr><td>95% CI</td><td></td><td>[-0.74, -0.07]</td><td>[-0.81, -0.14]</td><td>[-1.10, -0.44]</td></tr><tr><td></td><td>P value<sup>b</sup></td><td></td><td>0.0170</td><td>0.0058</td><td>&lt; 0.0001</td></tr></table> <p>* 장기연장 : 239명 (5mg BID; 10명, 10mg BID 42명, 15mg BID 185명)</p> <p><b>Figure 8.1: Time Course of Mean (± Standard Deviation) Visual Analog Scale in Short-Form McGill Pain Questionnaire (Efficacy Analysis Set)</b></p> |                                                                                                                                                                                     | 위약                              | 15mg, QD                        | 10mg, BID        | 15mg, BID | 이중눈가림              | 304명                                                      | 153명              | 153명               | 155명                           | Table 8.1: Change from Baseline in ADPS at Week 14 versus Placebo (MI using PMM with Shifting Parameters of [AE, LOE, AOR] = [1.0, 1.0, 0.5] and MMRM Analysis) (mITT Analysis Set) |                                 |          |      |      |      | Time point | Statistic | Placebo<br>N = 303 | DS-5565<br>15 mg QD<br>N = 152 | DS-5565<br>10 mg BID<br>N = 153 | DS-5565<br>15 mg BID<br>N = 155 | Baseline | mean                                                | 5.75                  | 5.69  | 5.70  | 5.65  | SD    | 1.130                              | 1.044 | 1.015 | 1.025 | Week 14 change from baseline (imputed) <sup>a</sup> | LS mean (MI estimate) | -1.20 | -1.61         | -1.68         | -1.97          | Difference of LS mean (vs placebo) |                      | -0.41 | -0.47  | -0.77  | 95% CI |  | [-0.74, -0.07] | [-0.81, -0.14] | [-1.10, -0.44] |  | P value <sup>b</sup> |  | 0.0170 | 0.0058 | < 0.0001 |
|                                                                                                                                                                                     | 위약                                 | 15mg, QD                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 10mg, BID                                                                                                                                                                           | 15mg, BID                       |                                 |                  |           |                    |                                                           |                   |                    |                                |                                                                                                                                                                                     |                                 |          |      |      |      |            |           |                    |                                |                                 |                                 |          |                                                     |                       |       |       |       |       |                                    |       |       |       |                                                     |                       |       |               |               |                |                                    |                      |       |        |        |        |  |                |                |                |  |                      |  |        |        |          |
| 이중눈가림                                                                                                                                                                               | 304명                               | 153명                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 153명                                                                                                                                                                                | 155명                            |                                 |                  |           |                    |                                                           |                   |                    |                                |                                                                                                                                                                                     |                                 |          |      |      |      |            |           |                    |                                |                                 |                                 |          |                                                     |                       |       |       |       |       |                                    |       |       |       |                                                     |                       |       |               |               |                |                                    |                      |       |        |        |        |  |                |                |                |  |                      |  |        |        |          |
| Table 8.1: Change from Baseline in ADPS at Week 14 versus Placebo (MI using PMM with Shifting Parameters of [AE, LOE, AOR] = [1.0, 1.0, 0.5] and MMRM Analysis) (mITT Analysis Set) |                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                     |                                 |                                 |                  |           |                    |                                                           |                   |                    |                                |                                                                                                                                                                                     |                                 |          |      |      |      |            |           |                    |                                |                                 |                                 |          |                                                     |                       |       |       |       |       |                                    |       |       |       |                                                     |                       |       |               |               |                |                                    |                      |       |        |        |        |  |                |                |                |  |                      |  |        |        |          |
| Time point                                                                                                                                                                          | Statistic                          | Placebo<br>N = 303                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | DS-5565<br>15 mg QD<br>N = 152                                                                                                                                                      | DS-5565<br>10 mg BID<br>N = 153 | DS-5565<br>15 mg BID<br>N = 155 |                  |           |                    |                                                           |                   |                    |                                |                                                                                                                                                                                     |                                 |          |      |      |      |            |           |                    |                                |                                 |                                 |          |                                                     |                       |       |       |       |       |                                    |       |       |       |                                                     |                       |       |               |               |                |                                    |                      |       |        |        |        |  |                |                |                |  |                      |  |        |        |          |
| Baseline                                                                                                                                                                            | mean                               | 5.75                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 5.69                                                                                                                                                                                | 5.70                            | 5.65                            |                  |           |                    |                                                           |                   |                    |                                |                                                                                                                                                                                     |                                 |          |      |      |      |            |           |                    |                                |                                 |                                 |          |                                                     |                       |       |       |       |       |                                    |       |       |       |                                                     |                       |       |               |               |                |                                    |                      |       |        |        |        |  |                |                |                |  |                      |  |        |        |          |
|                                                                                                                                                                                     | SD                                 | 1.130                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 1.044                                                                                                                                                                               | 1.015                           | 1.025                           |                  |           |                    |                                                           |                   |                    |                                |                                                                                                                                                                                     |                                 |          |      |      |      |            |           |                    |                                |                                 |                                 |          |                                                     |                       |       |       |       |       |                                    |       |       |       |                                                     |                       |       |               |               |                |                                    |                      |       |        |        |        |  |                |                |                |  |                      |  |        |        |          |
| Week 14 change from baseline (imputed) <sup>a</sup>                                                                                                                                 | LS mean (MI estimate)              | -1.20                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | -1.61                                                                                                                                                                               | -1.68                           | -1.97                           |                  |           |                    |                                                           |                   |                    |                                |                                                                                                                                                                                     |                                 |          |      |      |      |            |           |                    |                                |                                 |                                 |          |                                                     |                       |       |       |       |       |                                    |       |       |       |                                                     |                       |       |               |               |                |                                    |                      |       |        |        |        |  |                |                |                |  |                      |  |        |        |          |
|                                                                                                                                                                                     | Difference of LS mean (vs placebo) |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | -0.41                                                                                                                                                                               | -0.47                           | -0.77                           |                  |           |                    |                                                           |                   |                    |                                |                                                                                                                                                                                     |                                 |          |      |      |      |            |           |                    |                                |                                 |                                 |          |                                                     |                       |       |       |       |       |                                    |       |       |       |                                                     |                       |       |               |               |                |                                    |                      |       |        |        |        |  |                |                |                |  |                      |  |        |        |          |
|                                                                                                                                                                                     | 95% CI                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | [-0.74, -0.07]                                                                                                                                                                      | [-0.81, -0.14]                  | [-1.10, -0.44]                  |                  |           |                    |                                                           |                   |                    |                                |                                                                                                                                                                                     |                                 |          |      |      |      |            |           |                    |                                |                                 |                                 |          |                                                     |                       |       |       |       |       |                                    |       |       |       |                                                     |                       |       |               |               |                |                                    |                      |       |        |        |        |  |                |                |                |  |                      |  |        |        |          |
|                                                                                                                                                                                     | P value <sup>b</sup>               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 0.0170                                                                                                                                                                              | 0.0058                          | < 0.0001                        |                  |           |                    |                                                           |                   |                    |                                |                                                                                                                                                                                     |                                 |          |      |      |      |            |           |                    |                                |                                 |                                 |          |                                                     |                       |       |       |       |       |                                    |       |       |       |                                                     |                       |       |               |               |                |                                    |                      |       |        |        |        |  |                |                |                |  |                      |  |        |        |          |
| 일본-아시아 PHN P3 임상시험 (일본, 한국, 대만, 태국, 말레이시아, 싱가포르)                                                                                                                                    | 치료기간 14주<br>공개연장 52주               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                     |                                 |                                 |                  |           |                    |                                                           |                   |                    |                                |                                                                                                                                                                                     |                                 |          |      |      |      |            |           |                    |                                |                                 |                                 |          |                                                     |                       |       |       |       |       |                                    |       |       |       |                                                     |                       |       |               |               |                |                                    |                      |       |        |        |        |  |                |                |                |  |                      |  |        |        |          |
| DS5565-A-J313<br>신장장애가 있는 당뇨병성 말초 신경병증 또는 신장장애가 있는 대상포진 후 신경통과 관                                                                                                                    | 제 3 상, 다기관, 공개라벨                   | <p>* 시험대상자: 신장장애가 있는 DPNP 또는 PHN 환자 (중등도 30명, 중증 5명)(스크리닝 시점에서 VAS 40mm 이상)</p> <p>* 약물투여(고정 용량): 중등도 신장장애(30-59); 7.5mg BID, 중증 신장장애(15-29); 7.5mg QD</p> <table><tr><td>Moderate renal impairment (CL<sub>CR</sub>: 30-59 mL/min)</td><td>DS-5565 2.5 mg BID</td><td>→</td><td>DS-5565 5 mg BID</td><td>→</td><td>DS-5565 7.5 mg BID</td></tr><tr><td>Severe renal impairment (CL<sub>CR</sub>: 15-29 mL/min)</td><td>DS-5565 2.5 mg QD</td><td>→</td><td>DS-5565 5 mg QD</td><td>→</td><td>DS-5565 7.5 mg QD</td></tr></table> <p>* 유효성 평가변수: 14 주째 ADPS(평균 일일통증점수) 변화량</p> <p>- 베이스라인 대비 14주차의 ADPS 변화량은 2점 근방으로 J303 및 J304에서의 결과와 유사한</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Moderate renal impairment (CL <sub>CR</sub> : 30-59 mL/min)                                                                                                                         | DS-5565 2.5 mg BID              | →                               | DS-5565 5 mg BID | →         | DS-5565 7.5 mg BID | Severe renal impairment (CL <sub>CR</sub> : 15-29 mL/min) | DS-5565 2.5 mg QD | →                  | DS-5565 5 mg QD                | →                                                                                                                                                                                   | DS-5565 7.5 mg QD               |          |      |      |      |            |           |                    |                                |                                 |                                 |          |                                                     |                       |       |       |       |       |                                    |       |       |       |                                                     |                       |       |               |               |                |                                    |                      |       |        |        |        |  |                |                |                |  |                      |  |        |        |          |
| Moderate renal impairment (CL <sub>CR</sub> : 30-59 mL/min)                                                                                                                         | DS-5565 2.5 mg BID                 | →                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | DS-5565 5 mg BID                                                                                                                                                                    | →                               | DS-5565 7.5 mg BID              |                  |           |                    |                                                           |                   |                    |                                |                                                                                                                                                                                     |                                 |          |      |      |      |            |           |                    |                                |                                 |                                 |          |                                                     |                       |       |       |       |       |                                    |       |       |       |                                                     |                       |       |               |               |                |                                    |                      |       |        |        |        |  |                |                |                |  |                      |  |        |        |          |
| Severe renal impairment (CL <sub>CR</sub> : 15-29 mL/min)                                                                                                                           | DS-5565 2.5 mg QD                  | →                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | DS-5565 5 mg QD                                                                                                                                                                     | →                               | DS-5565 7.5 mg QD               |                  |           |                    |                                                           |                   |                    |                                |                                                                                                                                                                                     |                                 |          |      |      |      |            |           |                    |                                |                                 |                                 |          |                                                     |                       |       |       |       |       |                                    |       |       |       |                                                     |                       |       |               |               |                |                                    |                      |       |        |        |        |  |                |                |                |  |                      |  |        |        |          |

| 시험목적                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 디자인                               | 결과                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                |                                   |                                                 |                                |              |           |          |              |              |              |                                                 |          |          |           |                                                      |                       |              |              |       |        |                |                |                |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------------------|--------------|-----------|----------|--------------|--------------|--------------|-------------------------------------------------|----------|----------|-----------|------------------------------------------------------|-----------------------|--------------|--------------|-------|--------|----------------|----------------|----------------|
| 련된 통증이 있는 환자에 게 DS-5565를 투여한 일본인 대상으로 미로가 발린 의 안전성 및 유효성 확인                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 본 DPNP/PHN 신장에 안전성 임상시            | 정도의 개선 효과를 보임                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                |                                   |                                                 |                                |              |           |          |              |              |              |                                                 |          |          |           |                                                      |                       |              |              |       |        |                |                |                |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                   | Table 8.1: Change from Baseline in ADPS at Week 14 (MI using PMM with Shifting Parameters of [AE, LOE, AOR] = [1.0, 1.0, 0.5] and MMRM Analysis) (Efficacy Analysis Set)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                |                                   |                                                 |                                |              |           |          |              |              |              |                                                 |          |          |           |                                                      |                       |              |              |       |        |                |                |                |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                   | <table><tr><th>Time point</th><th>Statistic</th><th>Moderate RI (30-59 mL/min) N = 30</th><th>Severe RI (15-29 mL/min) N = 5</th><th>Total N = 35</th></tr><tr><td rowspan="2">Baseline</td><td>mean</td><td>5.65</td><td>5.97</td><td>5.70</td></tr><tr><td>SD</td><td>1.049</td><td>1.275</td><td>1.069</td></tr><tr><td rowspan="2">Week 14 change from baseline (imputed<sup>a</sup>)</td><td>LS mean (MI estimate)</td><td>-1.79</td><td>-2.07</td><td>-1.93</td></tr><tr><td>95% CI</td><td>[-2.45, -1.14]</td><td>[-3.77, -0.36]</td><td>[-2.84, -1.01]</td></tr></table> | Time point                     | Statistic                         | Moderate RI (30-59 mL/min) N = 30               | Severe RI (15-29 mL/min) N = 5 | Total N = 35 | Baseline  | mean     | 5.65         | 5.97         | 5.70         | SD                                              | 1.049    | 1.275    | 1.069     | Week 14 change from baseline (imputed <sup>a</sup> ) | LS mean (MI estimate) | -1.79        | -2.07        | -1.93 | 95% CI | [-2.45, -1.14] | [-3.77, -0.36] | [-2.84, -1.01] |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                   | Time point                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Statistic                      | Moderate RI (30-59 mL/min) N = 30 | Severe RI (15-29 mL/min) N = 5                  | Total N = 35                   |              |           |          |              |              |              |                                                 |          |          |           |                                                      |                       |              |              |       |        |                |                |                |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                   | Baseline                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | mean                           | 5.65                              | 5.97                                            | 5.70                           |              |           |          |              |              |              |                                                 |          |          |           |                                                      |                       |              |              |       |        |                |                |                |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | SD                             | 1.049                             | 1.275                                           | 1.069                          |              |           |          |              |              |              |                                                 |          |          |           |                                                      |                       |              |              |       |        |                |                |                |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                   | Week 14 change from baseline (imputed <sup>a</sup> )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | LS mean (MI estimate)          | -1.79                             | -2.07                                           | -1.93                          |              |           |          |              |              |              |                                                 |          |          |           |                                                      |                       |              |              |       |        |                |                |                |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 95% CI                         | [-2.45, -1.14]                    | [-3.77, -0.36]                                  | [-2.84, -1.01]                 |              |           |          |              |              |              |                                                 |          |          |           |                                                      |                       |              |              |       |        |                |                |                |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                   | - 30% 반응자 비율은 대략 40%로 J303 및 J304에서의 결과와 유사한 정도의 개선 효과를 보임                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                |                                   |                                                 |                                |              |           |          |              |              |              |                                                 |          |          |           |                                                      |                       |              |              |       |        |                |                |                |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                   | Table 8.2: ADPS Responder Rate (Efficacy Analysis Set)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                |                                   |                                                 |                                |              |           |          |              |              |              |                                                 |          |          |           |                                                      |                       |              |              |       |        |                |                |                |
| <table><tr><th></th><th>Moderate RI (30-59 mL/min) N = 30</th><th>Severe RI (15-29 mL/min) N = 5</th><th>Total N = 35</th></tr><tr><td>≥ 30% reduction at Week 14 from baseline, n (%)</td><td>13 (43.3)</td><td>2 (40.0)</td><td>15 (42.9)</td></tr><tr><td>[95% CI]</td><td>[27.4, 60.8]</td><td>[11.8, 76.9]</td><td>[28.0, 59.1]</td></tr><tr><td>≥ 50% reduction at Week 14 from baseline, n (%)</td><td>8 (26.7)</td><td>2 (40.0)</td><td>10 (28.6)</td></tr><tr><td>[95% CI]</td><td>[14.2, 44.4]</td><td>[11.8, 76.9]</td><td>[16.3, 45.1]</td></tr></table> |                                   | Moderate RI (30-59 mL/min) N = 30                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Severe RI (15-29 mL/min) N = 5 | Total N = 35                      | ≥ 30% reduction at Week 14 from baseline, n (%) | 13 (43.3)                      | 2 (40.0)     | 15 (42.9) | [95% CI] | [27.4, 60.8] | [11.8, 76.9] | [28.0, 59.1] | ≥ 50% reduction at Week 14 from baseline, n (%) | 8 (26.7) | 2 (40.0) | 10 (28.6) | [95% CI]                                             | [14.2, 44.4]          | [11.8, 76.9] | [16.3, 45.1] |       |        |                |                |                |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Moderate RI (30-59 mL/min) N = 30 | Severe RI (15-29 mL/min) N = 5                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Total N = 35                   |                                   |                                                 |                                |              |           |          |              |              |              |                                                 |          |          |           |                                                      |                       |              |              |       |        |                |                |                |
| ≥ 30% reduction at Week 14 from baseline, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 13 (43.3)                         | 2 (40.0)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 15 (42.9)                      |                                   |                                                 |                                |              |           |          |              |              |              |                                                 |          |          |           |                                                      |                       |              |              |       |        |                |                |                |
| [95% CI]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | [27.4, 60.8]                      | [11.8, 76.9]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | [28.0, 59.1]                   |                                   |                                                 |                                |              |           |          |              |              |              |                                                 |          |          |           |                                                      |                       |              |              |       |        |                |                |                |
| ≥ 50% reduction at Week 14 from baseline, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 8 (26.7)                          | 2 (40.0)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 10 (28.6)                      |                                   |                                                 |                                |              |           |          |              |              |              |                                                 |          |          |           |                                                      |                       |              |              |       |        |                |                |                |
| [95% CI]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | [14.2, 44.4]                      | [11.8, 76.9]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | [16.3, 45.1]                   |                                   |                                                 |                                |              |           |          |              |              |              |                                                 |          |          |           |                                                      |                       |              |              |       |        |                |                |                |
| * 약동학 결과                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                |                                   |                                                 |                                |              |           |          |              |              |              |                                                 |          |          |           |                                                      |                       |              |              |       |        |                |                |                |
| - 예수가 충분하지는 않으나, 중등도 환자와 중증 환자에서의 PK는 유사한 것으로 사료됨                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                |                                   |                                                 |                                |              |           |          |              |              |              |                                                 |          |          |           |                                                      |                       |              |              |       |        |                |                |                |
| Figure 14.4-3 Plasma A200-0700 Concentration-Time Profile (Semi-Logarithmic Scale) (Pharmacokinetic Analysis Set)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                |                                   |                                                 |                                |              |           |          |              |              |              |                                                 |          |          |           |                                                      |                       |              |              |       |        |                |                |                |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                |                                   |                                                 |                                |              |           |          |              |              |              |                                                 |          |          |           |                                                      |                       |              |              |       |        |                |                |                |

## 6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- 2건의 핵심임상시험(J303, J304) 실시

## 6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

- 해당 없음



#### 6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies)

- DS5565-A-J313: 신장장애가 있는 DPNP 또는 PHN 환자 대상 임상시험 실시

#### 6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서

- 안전성 결과 통합 분석 실시

#### 6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6)

- 해당 없음

#### 6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 신청품목은 말초 신경병증성 통증의 유효성을 입증하기 위해 2건의 위약 대조 확증 3상 시험을 실시하였으며, DPNP(J303) 시험에서는 미로가발린 15mg BID에서 통계적 유의성 입증하였고, PHN(J304) 시험에서는 미로가발린 모든 투여군에서 통계적 유의성 입증함

#### 6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 위약 대비 높게 보고된 이상반응으로는 졸음, 어지러움, 말초부종, 체중 증가가 있었음
- 어지러움/졸음/체중증가/부종/시각장애/간기능 장애에서 위약 대비 발생률이 높은 것으로 관찰되었으나, 어지러움/졸음은 시간이 경과함에 따라 저하되었고 2주간의 점진적 용량 증가로 위험성이 감소됨을 확인하였고, 시각장애/간기능 장애는 대부분 경증으로 투약 후 회복됨을 확인함
- 임상시험실 검사/활력징후/신체적 소견 및 안전성 관련 기타 항목에서 안전성 우려 사항이 없었음

#### 6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6)

- 2건의 2상과 2건의 3상 임상시험에서 유효성을 입증하였으며, 신장장애 환자를 대상으로 실시한 3상 임상시험에서 신장장애 환자에서의 안전성을 확인할 수 있었음. 프레가발린과 비교 시, 안전성 우려가 크지 않다는 점을 감안할 때, 신청 품목의 유효성 및 안전성 프로파일은 긍정적인 것으로 사료됨

#### 6.6. 가교자료

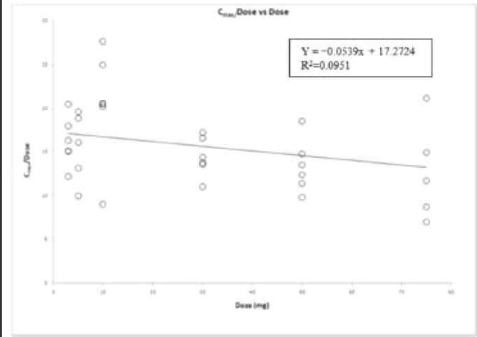
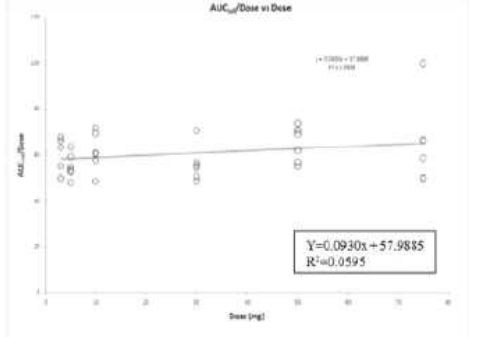
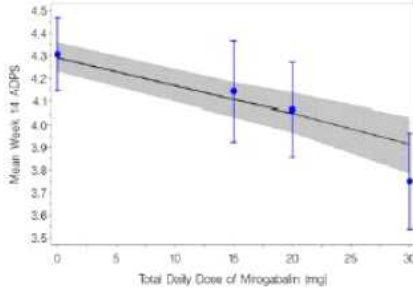
- 해당 없음

##### 6.6.1 가교시험

- 핵심 임상시험 [DPNP(J303)], [PHN(J304)]에 한국인이 참여함.

##### 6.6.2. ICH E5 부록 D에 따른 약물의 감수성 평가

|                 | Less                                                                                                                                                    | More likely |
|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
|                 | Linear                                                                                                                                                  | Non-linear  |
| Pharmacokinetic | • Cmax 및 AUCinf의 용량-표준화 수치(Dose-normalized values)는 회귀 분석 p 값을 바탕으로 할 때 용량 수준에 따라 유의하게 다르지 않았다 ( $P > 0.05$ ). 따라서 3 mg ~ 75 mg 단회 투여 시 노출은 용량에 비례해 증가함 |             |

|                   | Less                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | More likely                                      |
|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
|                   | <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="width: 45%;"> <p style="text-align: center;"><b>C<sub>max</sub></b></p>  <p style="text-align: center;"><math>R^2</math> represents coefficient of determination</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p style="text-align: center;"><b>AUC<sub>inf</sub></b></p>  <p style="text-align: center;"><math>R^2</math> represents coefficient of determination</p> </div> </div> |                                                  |
| Pharmacodynamic   | <i>Flat</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Steep                                            |
|                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>유효성 및 안전성에 대한 약력학(PD) 곡선은 가파르지 않음</li> </ul> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-top: 10px;"> <p>그림 5-3 제 3상 임상시험에서 95% 예측 구간으로 모의 실험한 14주치의 평균 ADPS 대 일일 총 미로가발린 용량, 및 관찰된 평균 14주차 ADPS에 대해 음영 부분으로 표시(95% 신뢰 구간)</p>  <p>검정색 선; 시뮬레이션 결과의 중간값<br/> 음영 영역; 시뮬레이션 결과의 2.5% - 97.5%<br/> 파란색 점 및 파란색 선; J303 임상시험과 J304 임상시험에서 관찰된 결과의 평균 및 95% CIs</p> </div>                                                                                                           |                                                  |
| Therapeutic range | <i>Wide</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Narrow                                           |
|                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>3~75 mg 용량에서 단회 투여 임상시험 및 5~15 mg BID 용량에서 2주간 반복 투여 임상시험 결과 대체적으로 내약성이 양호하였음</li> <li>10~15 mg BID 용량에서 14주간 반복투여 시 유효성을 확인하였음(2상 및 3상 임상시험)</li> <li>미로가발린의 치료 범위는 좁지 않은 것으로 사료됨</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                  |
| Metabolism        | <i>Minimal Multiple pathways</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Extensive Single pathway<br>Genetic polymorphism |
|                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>미로가발린은 주로 대사되지 않은 상태로 소변으로 배설되며 이것이 건강한 시험대상자에서 투여량의 &gt;75%를 차지한다.</li> <li>주요 대사 경로는 글루쿠론산화(glucuronidation)이다. 미로가발린의 글루쿠론산화를 포함하여 2 개의 대사 경로가 추정되었다: 아실글루쿠론산화(acyl glucuronidation) 대사 경로 및 N-글루쿠론산화(N-glucuronidation) 대사 경로.</li> <li>미로가발린의 약물동력학 결과는 대사에 의한 영향이 적은 편이다.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                  |

|                        | Less                                                                                                                                                                                                                                                | More likely     |
|------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
|                        | <i>High</i>                                                                                                                                                                                                                                         | Low             |
| Bioavailability        | <ul style="list-style-type: none"> <li>생체이용률은 높다고 판단한다. 건강한 시험대상자에 대한 물질 균형 시험(U110 임상시험)에서, 미로가발린의 방사선표지 용량의 96.9%가 소변에서 회수되었다. 또한 투여한 미로가발린의 75% 이상이 대사되지 않은 상태로 소변에서 회수되어 절대적 생체이용률이 75% 이상일 것으로 판단하였다.</li> </ul>                               |                 |
|                        | <i>Low</i>                                                                                                                                                                                                                                          | High            |
| Protein binding        | <ul style="list-style-type: none"> <li>단백질 결합 비율은 낮다. 미로가발린의 혈장 단백질 결합 비율은 23.4% ~ 25.5%이며, 농도와 상관 없이 수치가 일정하였다 (0.1, 1, 및 10 <math>\mu</math>g/mL).</li> </ul>                                                                                     |                 |
|                        | <i>Little</i>                                                                                                                                                                                                                                       | High            |
| Drug interaction       | <ul style="list-style-type: none"> <li>미로가발린은 OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, 및 MATE2-K 기질이므로, 미로가발린의 약동학은 프로베네시드(probenecid) (OAT1, OAT3, 및 UGT 저해제) 및 시메티딘(cimetidine) (OCT2, MATE1, 및 MATE2-K 저해제)의 영향을 받는다.</li> <li>그 외 약물과의 상호작용은 낮은 편이다.</li> </ul> |                 |
|                        | Non-systemic                                                                                                                                                                                                                                        | <i>Systemic</i> |
| Mode of action         | <ul style="list-style-type: none"> <li>전신적 작용 기전</li> </ul>                                                                                                                                                                                         |                 |
|                        | <i>Little potential</i>                                                                                                                                                                                                                             | High            |
| Inappropriate use      | <ul style="list-style-type: none"> <li>전문의약품으로 오용 또는 남용의 가능성이 낮음</li> </ul>                                                                                                                                                                         |                 |
|                        | Little                                                                                                                                                                                                                                              | <i>High</i>     |
| Multiple co-medication | <ul style="list-style-type: none"> <li>다른 진통제와 병용 가능하며, 주로 복용할 연령대를 고려할 때, 다른 약물과의 병용 가능성은 높음</li> </ul>                                                                                                                                            |                 |

### 6.6.3. 가교자료평가

- 한국인이 참여한 3상 임상시험(당뇨병성 말초 신경병증성 통증(J303))
  - 인구통계학적 특성에서 전체시험대상자와 비교할 때, 한국인에서는 고령자가 더 적은 비율로 참여했고 여성과 경증의 신장에 환자가 좀 더 많이 참여함. 한국인 시험대상자에서 10mg BID의 경우 6점 이상의 통증 점수인 환자의 비율이 다소 높음. (하위분석 결과에서 고령자, 여성의 경우 이상사례 보고율이 높았고, 경증의 신장에 환자와 6점 이상의 통증 환자에서 좀 더 우수한 유효성 결과를 보임)
  - 일차 평가변수 (14주차 ADPS 및 베이스라인 대비 변화량) 전체시험대상자 결과와 비교할 때, 한국인의 10mg BID에서 다소 좋은 효과가 관찰되었으나, 이는 통증점수 6점 이상의 환자가 많이 참여한 점을 고려할 수 있음, 이차 평가변수에서도 대부분 한국인의 10mg BID에서 다소 좋은 효과가 관찰됨
  - 보고된 이상반응 비율을 비교할 때, 한국인의 15mg BID에서 다소 낮은 이상사례가 보고되었으며, 이는 다른 투여군과는 달리 “졸음”에서 이상사례가 보고되지 않아 차이가 나는 것으로 보여지는 것이며, “졸음”을 제외하고 나머지 이상사례에서는 유사한 경향을 보임. 한국인 시험대상자에서는 사망은 보고되지 않았으며, 중대한 TEAE과 중대한 ADR의 경우에는 크게 차이하지 않음
- 한국인이 참여한 3상 임상시험(대상 포진 후 신경병증성 통증(J304))
  - 인구통계학적 특성에서 전체시험대상자와 비교할 때, 한국인에서는 고령자가 더 적은 비율로 참여했고 남성과 경증의 신장에 환자가 좀 더 많이 참여함. 한국인 시험대상자에서 15mg BID의 경우 6점 이상의 통증 점수인

환자의 비율이 다소 적음. (하위분석 결과에서 고령자, 여성의 경우 이상사례 보고율이 높았고, 경증의 신장장애 환자와 6점 이상의 통증 환자에서 좀 더 우수한 유효성 결과를 보임)

- 일차 평가변수 (14주차 ADPS 및 베이스라인 대비 변화량) 전체시험대상자 결과와 비교할 때, 한국인의 10mg BID에서 다소 좋은 효과가 관찰되었으나, 이는 경증의 신장장애 환자가 많이 참여한 점을 고려할 수 있음. 이차 평가변수에서도 대부분 한국인의 10mg BID에서 다소 좋은 효과가 관찰됨
- 보고된 이상반응 비율을 비교할 때, 전반적으로 한국인에서 이상반응이 낮게 보고되었으며, 특히 한국인의 15mg BID에서 낮은 이상사례가 보고되었음. 이는 전체시험대상자와 비교할 때 “졸음”에서 이상사례가 낮게 보고되어 차이가 나는 것으로 보여지는 것이며, “졸음”을 제외하고 나머지 이상사례에서는 유사한 경향을 보임. 한국인 시험대상자에서는 사망은 보고되지 않았으며, 중대한 TEAE는 크게 차이나지 않으며, 투여중단으로 이어진 TEAE는 한국인에서 낮게 보고됨

#### 6.6.4. 가교평가에 대한 심사자의견

- 핵심 임상시험 2건(J303, J304)에 참여한 한국인의 유효성과 안전성 결과를 전체시험대상자와 비교하였을 때, J303 시험에서는 한국인의 10mg BID에서 다소 좋은 효과가 관찰되었으나, 이는 통증점수 6점 이상의 환자가 많이 참여한 점을 고려할 수 있으며, 15mg BID에서 이상반응 보고율이 낮았으나, 이는 “졸음”을 제외하고는 유사한 경향을 확인할 수 있었음

#### 6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 제출된 2건의 3상 임상시험 자료(J303, J304)에서 신청된 적응증(당뇨병성 및 대상포진 후 신경병증성 통증)에 대한 효과를 입증하였으며, 한국인에서의 안전성 및 유효성을 확인할 수 있는 가교자료를 제출함

### 7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 일본 허가(2019.1.8.)

### 8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 리리카캡슐(프레가발린)/뉴론틴정(가바펜틴)과의 비교자료 제출

## [붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

### □ 품목 개요

|          |                                              |                        |                          |
|----------|----------------------------------------------|------------------------|--------------------------|
| 회사명      | 한국다이어찌산교(주)                                  | 허가일                    | 2020.01.23.              |
| 제품명      | 탈 리 제 정<br>2.5mg/5mg/10mg/15mg               | 위해성관리계획 번호<br>(버전, 날짜) | Ver. 3.1,<br>2020.01.08. |
| 주성분 및 함량 | 1정 중 미로가발린베실산염 4.39mg/8.78mg/17.56mg/26.34mg |                        |                          |
| 효능·효과    | 말초 신경병증성 통증의 치료                              |                        |                          |

### □ 안전성 검토항목 및 조치계획

| 안전성 검토항목                                                                                                                                                                   | 의약품 감시계획                                                                                                     | 위해성 완화 조치방법*    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| <b>1. 중요한 규명된 위해성</b>                                                                                                                                                      |                                                                                                              |                 |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>- 어지러움</li> <li>- 졸음</li> <li>- 의식소실</li> <li>- 간 아미노전이효소 상승 및 약인성 간손상</li> <li>- 체중증가</li> </ul>                                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>-일반적인 의약품 감시 활동 (자발보고, 문헌검색 등)</li> <li>-능동적 감시방법(시판 후 조사)</li> </ul> | 첨부문서, 환자용 사용설명서 |
| <b>2. 중요한 잠재적 위해성</b>                                                                                                                                                      |                                                                                                              |                 |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>- 금단증후군</li> <li>- 시각 질환</li> <li>- 당불내증</li> <li>- 자살행동 및 자살충동</li> <li>- 급사</li> <li>- 심부전 및 폐부종</li> <li>- 약물 남용 및 의존</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>-일반적인 의약품 감시 활동 (자발보고, 문헌검색 등)</li> <li>-능동적 감시방법(시판 후 조사)</li> </ul> | 첨부문서, 환자용 사용설명서 |
| <b>3. 중요한 부족정보</b>                                                                                                                                                         |                                                                                                              |                 |
| 신 기능장애를 가진 환자에서의 안전성                                                                                                                                                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>-일반적인 의약품 감시 활동 (자발보고, 문헌검색 등)</li> <li>-능동적 감시방법(시판 후 조사)</li> </ul> | 첨부문서, 환자용 사용설명서 |

- \* 첨부문서, 환자용 사용설명서, 의·약사 등 전문가용 설명자료, 안전사용보장조치 (해당 의약품을 사용하는 환자에 대한 교육자료, 해당의약품을 진단·처방하는 의사 및 조제·복약지도 하는 약사에 대한 교육자료 등)