サインバルタカプセル 20mg，同 30mg

― 慢性腰痛症に伴う疼痛 ―

第 2 部 (モジュール 2) : CTD の概要 (サマリー)

2.4 非臨床試験の概括評価

塩野義製薬株式会社

目次

2.4 非臨床試験の概括評価 3

2.4 非臨床試験の概括評価

腰痛は，その原因に基づき，特異的腰痛 (原因の明らかな腰痛) と，非特異的腰痛 (原因が明らかでない腰痛) に分類される．多くの腰痛の場合，その原因は特定できず，約 85%が非特異的腰痛とみなされており，特異的腰痛として，腰部脊柱管狭窄 (症) 又は腰椎椎間板ヘルニアが 10%，内臓由来の腰痛が 2%，骨折･脊椎炎･癌が 2%，その他が 1%と分類されている [1].

このように，腰痛の原因の多くが明らかではない状況では，非臨床での動物モデルは，慢性腰痛患者の臨床状態の一部を模倣することはできるが，すべてを表現することはできない．なお，慢性腰痛患者の一部の臨床状態を模倣する非臨床での動物モデルとしては，後根神経節への髄核留置モデル [2]，後根神経節の慢性圧迫モデル [3]，後根神経節の局所炎症モデル [4] があり，これらのモデルは，その作成手法から，主に末梢神経の損傷 (神経障害) 及び炎症を原因とする疼痛モデルと考えられる．

一方，デュロキセチンは，神経障害を原因とする神経障害性疼痛モデルであるラット坐骨神経部分結紮 (Seltzer) モデル及び L5/L6 脊髄神経結紮 (Chung) モデル，炎症を原因とする炎症性疼痛モデルである酢酸ライジング試験及びカラゲニン試験，ホルマリンによる痛覚神経の活性化により引き起こされる中枢性感作を反映するホルマリン疼痛持続相，カプサイシン誘発機械的アロディニアモデル (カプサイシン惹起疼痛持続相) を用い，複数のエンドポイント (機械的アロディニア，酢酸誘発疼痛様行動及び熱性痛覚過敏並びにホルマリン誘発疼痛様行動) にて有効性を示している．このように，デュロキセチンは，セロトニン及びノルアドレナリンの再取り込み阻害作用により下行性疼痛抑制系を活性化することで，神経障害及び炎症を含む慢性疼痛を引き起こす種々のメカニズムを反映する非臨床モデルにおいて有効性を示していることから，幅広い慢性疼痛への有効性を非臨床で確認できていると考える．したがって，効力を裏付ける試験を追加で実施する必要がないと判断し，今回の申請のために追加で実施した非臨床試験はない．

非臨床試験結果については，うつ病・うつ状態を効能・効果とした本剤の製造販売承認申請資料又は糖尿病性神経障害に伴う疼痛を効能・効果とした本剤の製造販売承認申請資料に記載している．

【参考文献】

1. 菊地臣一監修，紺野慎一編集．腰痛とは？ (痛み？しびれ？) 腰痛の発症年齢別頻度は？ 腰痛診療ガイド．日本医事新報社；2012：2-3.
2. Shamji MF, Allen KD, So S, et al. Gait Abnormalities and Inflammatory Cytokines in an Autologous Nucleus Pulposus Model of Radiculopathy. Spine 2009, 34: 648-54.
3. Hu S-J, Xing J-L. An Experimental Model for Chronic Compression of Dorsal Root Ganglion Produced by Intervertebral Foramen Stenosis in the Rat. Pain 1998; 77: 15-23.
4. Xie W-R, Deng H, Li H, et al. Robust Increase of Cutaneous Sensitivity, Cytokine Production and Sympathetic Sprouting in Rats with Localized Inflammatory Irritation of the Spinal Ganglia. Neuroscience 2006; 142: 809-22.