サインバルタカプセル 20mg，同 30mg

― 変形性関節症に伴う疼痛 ―

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

2.4 非臨床試験の概括評価

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．

変形性関節症は，関節の変性疾患であり，多くの場合，慢性関節痛，関節のこわばりなどを伴っている．ヒトにおける変形性関節症及びそれに関連する関節痛に対する新しい治療薬を探索するために，いくつかの実験モデルが考案されており，その中で，モノヨード酢酸をラットの関節へ注射することによって作製したラットモノヨード酢酸モデルは，確実に痛み及び痛覚過敏を誘発し，それらが持続することが示されている [1, 2]．このラットモノヨード酢酸モデルは，病理組織学的，生化学的及び行動機能的に，ヒトにおける変形性関節症及びそれに関連する関節痛の多くの側面と類似しており [1, 3, 4], 初期の炎症性疼痛相と後期に認められる関節軟骨や軟骨下骨の病変に伴う非炎症性疼痛相を有している [5, 6]. ヒトにおける変形性関節症でも同様に，初期の骨格痛は局所の炎症を介しているのに対し，後期で観察される痛みの感作には軟骨下骨の骨構造が関連していることが示唆されている [7].

ラットモノヨード酢酸モデルを用いた公表論文 [8] において，デュロキセチンが，デキサメタゾンやモルヒネと同様，初期及び後期の痛みの両方を大幅に軽減したことから，ラットモノヨード酢酸モデルにおけるデュロキセチンの有効性も実証されていると考える．したがって，更なる効力を裏付ける試験は不要であると判断し，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. Pomonis JDM, Boulet JM, Gottshall SL, et al. Development and pharmacological characterisation of a rat model of osteoarthritis pain. Pain 2005; 114 (3): 339–46.
2. Ferland CE, Laverty S, Beaudry F, Vachon P. Gait analysis and pain response of two rodent models of osteoarthritis. Pharmacol Biochem Behav 2011; 97 (3): 603–10.
3. Fernihough J, Gentry C, Malcangio M, et al. Pain related behaviour in two models of osteoarthritis in the rat knee. Pain 2004; 112 (1-2): 83–93.

4. Schuelert N, McDougall JJ. Grading of monosodium iodoacetate-induced osteoarthritis reveals a concentrationdependent sensitization of nociceptors in the knee joint of the rat. Neurosci Lett 2009; 465 (2): 184–8.
5. Bove SE, Calcaterra SL, Brooker RM, et al. Weight bearing as a measure of disease progression and efficacy of anti-inflammatory compounds in a model of monosodium iodoacetate-induced osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage 2003; 11 (11): 821–30.
6. Ivanavicius SP, Ball AD, Heapy CG, Westwood FR, Murray F, Read SJ. Structural pathology in a rodent model of osteoarthritis is associated with neuropathic pain: Increased expression of ATF-3 and pharmacological characterisation. Pain 2007; 128 (3): 272–82.
7. Read SJ, Dray A. Osteoarthritic pain: A review of current, theoretical and emerging therapeutics. Expert Opin Investig Drugs 2008; 17 (5): 619–40.
8. Rashid MH, Theberge Y, Elmes SJ, Perkins MN, McIntosh F. Pharmacological validation of early and late phase of rat mono-iodoacetate model using the Tekscan system. Eur J Pain 2013; 17 (2): 210–22.