緒 言

神経障害性疼痛は、国際疼痛学会により「体性感覚神経系の病変や疾患によって引き起こされる疼痛」と定義されている[1]。本病態は、末梢神経から大脳に至るまでの侵害情報伝達経路のいずれかに病変や疾患が生じ、体性感覚神経系の過敏性と下行性疼痛修飾系における抑制系の機能減弱が発症機序となる疼痛であり、糖尿病、ウイルス感染、脊髄損傷等の様々な病態により引き起こされる。典型的な症状は、自発痛、痛覚過敏、アロディニアであり、これらの症状の程度や持続時間は、病因によって様々である[2,3,4,5]。神経障害性疼痛は、原因となる神経の損傷部位の解剖学的な位置により、「末梢性神経障害性疼痛」と「中枢性神経障害性疼痛」に分類される[6]。このうち、末梢性神経障害性疼痛には、糖尿病性末梢神経障害性疼痛、帯状疱疹後神経痛や、その他神経根障害等の多くの疾患が含まれる。

末梢性神経障害性疼痛の中で、糖尿病性末梢神経障害性疼痛と帯状疱疹後神経痛は代表的な疾患とされている。日本で糖尿病が強く疑われる人は約 1100 万人を超えると推測されており[7]、そのうち、糖尿病性末梢神経障害性疼痛を有している患者の割合は約 20%[8]と報告されている。また、日本で年間に 30～50 万人が発症している帯状疱疹患者[9,10]のうち、帯状疱疹後神経痛を有している患者の割合は 10%～25%[11]と報告されている。したがって、日本でも多くの患者がこれらの疼痛を有していると考えられる。

神経障害性疼痛の治療方法に関しては、神経ブロックや神経刺激療法等の非薬物療法が用いられることもあるが、現在は薬物療法が標準的な治療方法とされている。末梢性神経障害性疼痛を含む神経障害性疼痛の薬物治療に関して、2015 年の国際疼痛学会のガイドライン[12]では、三環系抗うつ薬、セロトニン／ノルアドレナリン再取り込み阻害剤（デュロキセチン等）、及びカルシウムチャネル $\alpha_2\delta$ リガンド（プレガバリン、ガバペンチン）が、第一選択薬とされており、2016 年の日本ペインクリニック学会の神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン[13]でも、同様の薬剤が疾患を限定しない第一選択薬とされている。

これら第一選択薬のうち、日本で末梢及び中枢を含む神経障害性疼痛に対する適応症を有しているのは、カルシウムチャネル $\alpha_2\delta$ リガンドであるプレガバリンのみであり、神経障害性疼痛に対して広く用いられている。プレガバリンは、種々の神経障害性疼痛で有効性が確認されており[14]、また忍容性及び薬剤相互作用の懸念が少ないとされているが、浮動性めまい、傾眠、及び浮腫などの安全性の懸念によって、投与量が制限されることがある。実臨床では維持量に到達しない場合が多いとの報告もあり[15,16]、鎮痛効果が限定されている可能性も示唆されることから、有効性及び安全性のバランスの面で改善の余地が残されていると考えられる。

ミロガバリンベシル酸塩（以下、ミロガバリン）は、第一三共株式会社が創製した新規のカルシウムチャネル $\alpha_2\delta$ リガンドである。ミロガバリンはカルシウムチャネル $\alpha_2\delta$ サブユニットに強力かつ特異的に結合することが確認され、神経障害性疼痛モデル動物を用いた検討では、類薬のプレガバリンを上回る疼痛閾値低下に対する改善作用を示し、強い鎮痛効果が期待された。

臨床試験に関しては、まず、第 I 相試験で良好な忍容性、経口吸収性が確認された。その

後、日本では末梢性神経障害性疼痛の効能・効果取得を目指し、日本を含むアジア地域での国際共同試験として、糖尿病性末梢神経障害性疼痛を対象とした第 II 相、第 III 相試験、及び帯状疱疹後神経痛を対象とした第 III 相試験を実施した。その結果、ミロガバリンの推奨用法・用量を裏付ける成績が得られたことから、以下の効能・効果及び用法・用量に係る製造販売承認申請を行うこととした。

申請品目（販売名）

「タリージェ錠 2.5mg」、「タリージェ錠 5mg」、「タリージェ錠 10mg」、「タリージェ錠 15mg」

効能・効果（案）

末梢性神経障害性疼痛

用法・用量（案）

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

参考文献

1) Jensen TS, Baron R, Haanpää M, et al. A new definition of neuropathic pain. Pain. 2011;152(10):2204-5.
2) Galluzzi KE. Managing neuropathic pain. J Am Osteopath Assoc. 2007;107(10 suppl 6):ES39-48.
3) Attal N, Fermanian C, Fermanian J, et al. Neuropathic pain: are there distinct subtypes depending on the aetiology or anatomical lesion? Pain. 2008;138(2):343-53.
4) Baron R. Mechanisms of disease: neuropathic pain — a clinical perspective. Nat Clin Pract Neurol. 2006;2(2):95-106.
5) Hempenstall K, Nurmikko TJ, Johnson RW, et al. Analgesic therapy in postherpetic neuralgia: a quantitative systematic review. PLoS Med. 2005;2(7):628-44.
6) Loeser JD, Treede RD. The Kyoto protocol of IASP basic plan terminology. Pain. 2008;137(3):473-7.
7) 厚生労働省. 平成 27 年国民健康・栄養調査報告. 2015 Mar. p. 164-6.
8) 伏見佳朗, 亀井信二, 金藤秀明. 有痛性糖尿病神経障害の疫学. 月刊糖尿病. 2016;8(8):62-6.
9) 廣田一紀, 比嘉和夫. 帯状疱疹後神経痛. 弓削孟文編. ニューロパシックペインの今—正しく基礎知識を整理して治療戦略を立てる—. 文光堂; 2002. p. 51-5.
10) 比嘉和夫, 鈴木夕紀子, 諸隈中. 帯状疱疹後神経痛. ペインクリニック. 2000;21Suppl:S92-100.

11) 井関雅子. 帯状疱疹・帯状疱疹後神経痛の治療の流れ. 稲田英一編. 帯状疱疹 Up-to-Date－帯状疱疹から PHN まで. 診断と治療社; 2012. p. 64-7.

12) Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. Lancet Neurol. 2015;14(2):162-73.

13) 小川節郎, 井関雅子, 菊地臣一. わが国における慢性疼痛および神経障害性疼痛に関する大規模実態調査. 臨床整形外科. 2012;47(6):565-74.

14) Ogawa S, Arakawa A, Hayakawa K, et al. Pregabalin for neuropathic pain: why benefits could be expected for multiple pain conditions. Clin Drug Investig. 2016;36(11):877-88.

15) Johnson P, Becker L, Halpern R, et al. Real-world treatment of post-herpetic neuralgia with gabapentin or pregabalin. Clin Drug Investig. 2013;33(1):35-44.

16) 小川節郎, 小松真由美, 大野誠一郎, 他. プレガバリン（リリカ®）使用成績調査：中間解析結果報告. Prog Med. 2013;33:2159-71.