

目次

1. 構造式及び主薬理作用	2
2. 申請効能又は効果、用法及び用量	3
3. 引用文献	3

1. 構造式及び主薬理作用

ミロガバリンベシル酸塩は、神経細胞及びその他の組織の電位依存性カルシウムチャネルの $\alpha_2\delta$ サブユニットに強力かつ特異的に結合する $\alpha_2\delta$ リガンドである。 $\alpha_2\delta$ リガンドは、主に脊髄後角で過剰な神経伝達を抑制することにより痛みの緩和をもたらすと考えられている。

$\alpha_2\delta$ リガンドは電位依存性カルシウムチャネルを介してカルシウムの流入を減少させ、グルタミン酸、ノルアドレナリン、サブスタンス P などの興奮性神経伝達物質の放出を抑制することが示されている。^{1),2),3)}

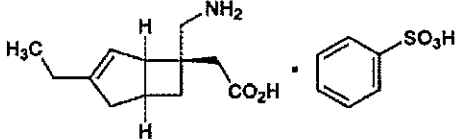
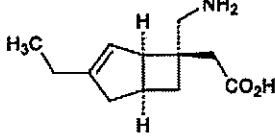
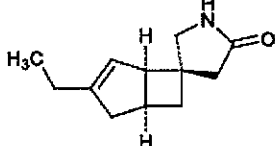
ミロガバリンベシル酸塩及び関連化合物の構造式を表 2.6.1.1-1 に示す。

非臨床試験で使用したミロガバリンベシル酸塩又はミロガバリンの濃度及び投与量はミロガバリン相当量として示す。ベシル酸塩からフリー体への換算係数は 0.5695 である。

非臨床報告書では、ミロガバリンベシル酸塩は DS-5565、ミロガバリンは A200-0700 として記載されている。

A204-4455 はミロガバリンのヒト主要代謝物であるラクタム体代謝物であり、XXXXXXXXXXである。一部の非臨床報告書では XXXXXXXXXX として記載されている。

表 2.6.1.1-1 ミロガバリンベシル酸塩及び関連化合物の構造式

名称	定義	構造式
ミロガバリンベシル酸塩 (DS-5565)	原薬	
ミロガバリン (A200-0700)	原薬のフリー体、原薬の活性 本体	
A204-4455 (XXXXXXXXXX)	ミロガバリンのラクタム体 代謝物、 XXXXXXXXXX	

2. 申請効能又は効果、用法及び用量

【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 5 mg を 1 日 2 回経口投与し、その後 1 回用量として 5 mg ずつ 1 週間以上の間隔をあけて漸増し、1 回 15 mg を 1 日 2 回経口投与する。なお、年齢、症状により 1 回 10 mg から 15 mg の範囲で適宜増減し、1 日 2 回投与する。

3. 引用文献

- 1) Li C-Y, Zhang X-L, Matthews EA, et al. Calcium channel $\alpha_2\delta_1$ subunit mediates spinal hyperexcitability in pain modulation. Pain. 2006;125:20-34.
- 2) Taylor CP. Mechanisms of analgesia by gabapentin and pregabalin – calcium channel $\alpha_2\delta$ [$\text{Ca}_v\alpha_2\delta$] ligands. Pain. 2009;142:13-6.
- 3) Field MJ, Li Z, Schwartz JB. Ca^{2+} channel $\alpha_2\delta$ ligands for the treatment of neuropathic pain. J Med Chem. 2007;50:2569-75.

目次

1.	まとめ	4
1.1	効力を裏付ける試験	5
1.2	副次的薬理試験	5
1.3	安全性薬理試験	6
2.	効力を裏付ける試験	7
2.1	In vitro 試験	7
2.1.1	ヒト及びラットカルシウムチャネル $\alpha_2\delta$ サブユニットに対するミロガバリンとプレガバリンの結合能解析	7
2.1.2	ラット大脳皮質を用いたミロガバリンベシル酸塩の結合能解析	7
2.1.3	ラット DRG ニューロンのカルシウムチャネル電流に対するミロガバリン及びプレガバリンの作用	8
2.2	疼痛モデル動物での鎮痛作用	8
2.2.1	坐骨神経部分結紮ラットでの鎮痛作用	8
2.2.2	ストレプトゾトシン誘発糖尿病ラットでの鎮痛作用	10
2.2.3	脊髄損傷モデルラットでの鎮痛作用	12
2.2.4	間歇的寒冷ストレスモデルマウスでの鎮痛作用	14
2.2.5	Sluka モデルラットでの鎮痛作用	15
3.	副次的薬理試験	17
3.1	各種受容体等に対する作用	17
3.1.1	ミロガバリンベシル酸塩の受容体等に対する作用	17
3.1.2	A204-4455 の受容体等に対する作用	17
4.	安全性薬理試験	18
4.1	中枢神経系	19
4.1.1	ラットの一般症状及び行動に対する作用	19
4.1.2	ラットの協調運動能に対する作用	19
4.1.3	ラットの自発運動量に対する作用	19
4.2	心血管系	20
4.2.1	hERG 試験	20
4.2.2	摘出心筋の活動電位試験	20
4.2.3	サルの心血管系に対する作用	21
4.3	呼吸系	21
4.3.1	サルの呼吸系に対する作用	21
5.	薬力学的薬物相互作用	22
6.	考察及び結論	23
7.	引用文献	25

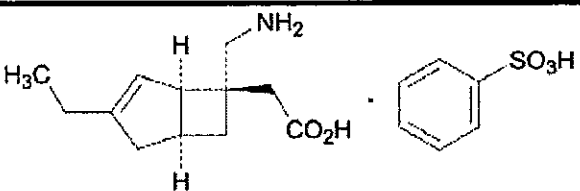
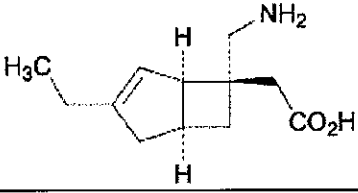
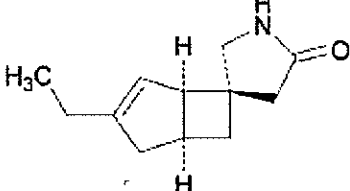
2.6.2 薬理試験の概要文

ミロガバリンベシル酸塩

タリージェ錠 2.5 mg、5 mg、10 mg、15 mg

略語一覧

略語	略していない表現（英）	略していない表現（日）
APA	action potential amplitude	活動電位振幅
APD	action potential duration	（再分極までの）活動電位持続時間
APD ₃₀	action potential duration at 30% repolarization	30%再分極までの活動電位持続時間
APD ₉₀	action potential duration at 90% repolarization	90%再分極までの活動電位持続時間
AUPTC _{0-8h}	the area under the pain threshold curve up to 8 hours	投与後 8 時間までの疼痛閾値曲線下面積
AUPTC _{0-12h}	the area under the pain threshold curve up to 12 hours	投与後 12 時間までの疼痛閾値曲線下面積
AUPTC _{0-24h}	the area under the pain threshold curve up to 24 hours	投与後 24 時間までの疼痛閾値曲線下面積
DMSO	dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
DRG	dorsal root ganglion	後根神経節
ED ₅₀	50% effective dose	50%有効量
h	hours	時間
HEK	human embryonic kidney	ヒト胎児腎臓
hERG	human <i>ether-à-go-go</i> related gene	ヒト <i>ether-à-go-go</i> 関連遺伝子
IC ₅₀	half maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
<i>I_{Kr}</i>	cardiac rapid delayed rectifier potassium current	心筋急速活性型遅延整流カリウム電流
K _d	dissociation constant	解離定数
K _{off}	dissociation rate constant	解離速度定数
STZ	streptozotocin	ストレプトゾトシン

化合物一覧		
名称	定義	構造式
ミロガバリンベシル酸塩 (DS-5565)	原薬	
ミロガバリン (A200-0700)	原薬のフリー体、原薬の 活性本体	
A204-4455 [Redacted]	ミロガバリンのラクタム 体代謝物、[Redacted]	

1. まとめ

ミロガバリンベシル酸塩は経口鎮痛薬であり、電位依存性カルシウムチャネル $\alpha_2\delta$ サブユニットに結合する。 $\alpha_2\delta$ サブユニットのサブタイプはこれまでに4種類 ($\alpha_2\delta$ -1~ $\alpha_2\delta$ -4) が同定されており、プレガバリン及びガバペンチンは $\alpha_2\delta$ -1 及び $\alpha_2\delta$ -2 サブユニットのみに特異的に結合する¹⁾。プレガバリン及びガバペンチンは、 $\alpha_2\delta$ -1 サブユニットに結合することで鎮痛効果を示す^{2),3)}。ミロガバリンの *in vitro* 活性を評価するため、ヒト又はラット $\alpha_2\delta$ サブユニットを導入した細胞から調製した細胞膜画分を用いて、 $\alpha_2\delta$ -1 及び $\alpha_2\delta$ -2 に対する結合親和性を検討した。また、ホールセル・パッチクランプ法により、ラット後根神経節 (dorsal root ganglion: DRG) ニューロンのカルシウムチャネル電流に対する作用を検討した。ミロガバリンベシル酸塩の鎮痛作用は、2種類の末梢性神経障害性疼痛モデル (坐骨神経部分結紮ラット及びストレプトゾトシン [streptozotocin: STZ] 誘発糖尿病ラット)、1種類の中枢性神経障害性疼痛モデル (脊髄損傷モデルラット)、並びに2種類の線維筋痛症モデル (間歇的寒冷ストレスモデルマウス及び Sluka モデルラット) で検討した。

In vitro 副次的薬理試験では、各種受容体、チャネル、トランスポーター、及び酵素 (計 187 種) に対するミロガバリンベシル酸塩の作用を検討した。各種受容体、チャネル、トランスポーター、及び酵素 (計 183 種、 $\alpha_2\delta$ サブユニットを含む) に対する A204-4455 (ミロガバリンのラクタム体代謝物) の作用も検討した。

安全性薬理試験では、ミロガバリンベシル酸塩を一連の安全性薬理試験 (*in vitro* ヒト *ether-à-go-go* 関連遺伝子 [human *ether-à-go-go* related gene: hERG] チャネル試験、モルモット乳頭筋心筋を用いる *in vitro* 活動電位試験、並びに中枢神経系、心血管系、及び呼吸系に及ぼす影響を評価する *in vivo* 試験) で検討した。

非臨床薬理試験はミロガバリン又はミロガバリンベシル酸塩を用いて実施したが、投与量はフリー体であるミロガバリン相当量で示している。

ミロガバリンベシル酸塩とその代謝物 A204-4455 の薬理試験の一覧を表 2.6.2.1-1 に示す。

表 2.6.2.1-1 ミロガバリンベシル酸塩及び A204-4455 の薬理試験の一覧

Type of Study	Route of Administration	Species/cells	Compound
Primary pharmacodynamics			
Binding analysis for human or rat $\alpha_2\delta$ subunits	in vitro	cell membrane (expressed human or rat recombinant $\alpha_2\delta$ subunits in 293A cells)	mirogabalin
Calcium channel current assay	in vitro	Rat dorsal root ganglion culture neuron	mirogabalin
Analgesic effect in partial sciatic nerve ligation rats	oral, gavage	Rat	mirogabalin besylate
Analgesic effect in streptozotocin-induced diabetic rats	oral, gavage	Rat	mirogabalin besylate
Analgesic effect in spinal cord injury model rats	oral, gavage	Rat	mirogabalin besylate
Analgesic effect in intermittent cold stress model mice	oral, gavage	Mouse	mirogabalin besylate
Analgesic effect in Sluka model rats	oral, gavage	Rat	mirogabalin besylate
Secondary pharmacodynamics			
Radioligand binding assay and enzyme assay	in vitro	recombinant or natural receptors, channels, transporters and enzymes (human or animal origin)	mirogabalin besylate, A204-4455
Safety pharmacology			
Central nervous system			
Modified Irwin's multiple test	oral, gavage	Rat	mirogabalin besylate
Motor coordination (Rota-rod test)	oral, gavage	Rat	mirogabalin besylate
Spontaneous locomotor activity (Supermex test)	oral, gavage	Rat	mirogabalin besylate
Cardiovascular system			
hERG channel current assay	in vitro	HEK293 cell	mirogabalin besylate
Cardiac action potential assay	in vitro	Papillary muscles of guinea pig	mirogabalin besylate
Telemetry test	oral, gavage	Cynomolgus monkey	mirogabalin besylate
Respiratory system			
Whole body plethysmography	oral, gavage	Cynomolgus monkey	mirogabalin besylate

1.1 効力を裏付ける試験

ミロガバリンは $\alpha_2\delta$ サブユニットに対し、プレガバリンを上回る結合親和性を示した。ミロガバリンは $\alpha_2\delta$ -2 サブユニットに比べて $\alpha_2\delta$ -1 サブユニットから解離し難いことが示された。ミロガバリンのヒト $\alpha_2\delta$ -1 及び $\alpha_2\delta$ -2 からの解離半減期は、それぞれ 11.1 時間及び 2.4 時間と推定された。さらに、ラット $\alpha_2\delta$ サブユニットに対しても同様の kinetic subtype selectivity を示した。ミロガバリンはラット DRG ニューロンのカルシウムチャネル電流を抑制した。

ミロガバリンベシル酸塩は、神経障害性疼痛モデル及び線維筋痛症モデルで鎮痛作用を示した。

1.2 副次的薬理試験

ミロガバリンベシル酸塩は $\alpha_2\delta$ サブユニットに高い結合特異性を示し、その他の受容体、チャネル、トランスポーター、及び酵素（計 186 種）に対しては 50 $\mu\text{mol/L}$ で影響を及ぼさなかった。A204-4455 は、メラトニン MT₂ 受容体に対して結合親和性を示したが、その他の

受容体、チャネル、トランスポーター、及び酵素（計 182 種、 $\alpha_2\delta$ サブユニットを含む）に対して 50 $\mu\text{mol/L}$ で影響を及ぼさなかった。

1.3 安全性薬理試験

ラットでは、ミロガバリンベシル酸塩により、10 mg/kg で協調運動能の低下 (Rota-rod 法)、30 mg/kg で一般症状及び行動の抑制 (Irwin の多次元観察法の変法)、並びに自発運動量の減少 (Supermex 法) が認められた。これらの変化は、ミロガバリンベシル酸塩の中樞神経系に対する過度の薬理学的作用によるものと判断された。ミロガバリンベシル酸塩は 300 $\mu\text{mol/L}$ まで hERG 電流に影響を及ぼさなかったが、30 $\mu\text{mol/L}$ でモルモット心筋活動電位持続時間 (action potential duration: APD) をわずかに短縮した。また、カニクイザルでは 2000 mg/kg で血圧が低下したが、その他の心電図パラメータの変化は認められなかった。カニクイザルでは、2000 mg/kg まで呼吸系への影響は認められなかった。

2. 効力を裏付ける試験

2.1 In vitro 試験

2.1.1 ヒト及びラットカルシウムチャンネル $\alpha_2\delta$ サブユニットに対するミロガバリンとプレガバリンの結合能解析

添付資料番号: 4.2.1.1-1

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

$\alpha_2\delta$ サブユニットに対するミロガバリン及びプレガバリンの K_d 値、 K_{off} 値、及び解離半減期を表 2.6.2.2-1 に示す。

ヒト $\alpha_2\delta$ -1 及び $\alpha_2\delta$ -2 サブユニットに対するミロガバリンの K_d 値は、Scatchard plot による解析によって、それぞれ 13.5 及び 22.7 nmol/L と推定された。ヒト $\alpha_2\delta$ -1 及び $\alpha_2\delta$ -2 サブユニットに対するプレガバリンの K_d 値は、それぞれ 62.5 及び 125.0 nmol/L と推定された。ミロガバリンは $\alpha_2\delta$ サブユニットに対し、プレガバリンを上回る結合親和性を示した。ヒト $\alpha_2\delta$ -1 及び $\alpha_2\delta$ -2 からのミロガバリンの解離半減期は、それぞれ 11.1 及び 2.4 時間と推定された。ヒト $\alpha_2\delta$ -1 及び $\alpha_2\delta$ -2 からのプレガバリンの解離半減期は、いずれも 1.4 時間と推定された。 $\alpha_2\delta$ -1 サブユニットからのミロガバリンの解離半減期は、プレガバリンより約 8 倍長かった。プレガバリンとの相違点として、ミロガバリンの $\alpha_2\delta$ -1 サブユニットからの解離半減期は $\alpha_2\delta$ -2 サブユニットからの解離半減期と比較して長かった。さらに、ラット $\alpha_2\delta$ サブユニットに対しても同様の kinetic subtype selectivity を示した。

表 2.6.2.2-1 ミロガバリン及びプレガバリンの各 $\alpha_2\delta$ サブタイプに対する結合解離パラメータ

Subtype	Compound	K_d (nmol/L)	K_{off} (h^{-1})	Dissociation Half-Life (h)
Human $\alpha_2\delta$ -1	Mirogabalin	13.5	0.0627	11.1
	Pregabalin	62.5	0.5051	1.4
Human $\alpha_2\delta$ -2	Mirogabalin	22.7	0.2837	2.4
	Pregabalin	125.0	0.5103	1.4
Rat $\alpha_2\delta$ -1	Mirogabalin	27.0	0.0798	8.7
	Pregabalin	142.9	0.4929	1.4
Rat $\alpha_2\delta$ -2	Mirogabalin	47.6	0.3027	2.3
	Pregabalin	166.7	0.5266	1.3

K_d : dissociation constant, K_{off} : dissociation rate constant

2.1.2 ラット大脳皮質を用いたミロガバリンベシル酸塩の結合能解析

添付資料番号: 4.2.1.2-1

ミロガバリンベシル酸塩の副次的薬理作用を評価するために実施した、各種受容体等に対する作用を検討した試験 (3.1.1 項) の一部として、雄性 Wistar ラットの脳大脳皮質から調製した膜画分を用い、ガバペンチン結合部位に対する結合能を評価した。

ミロガバリンベシル酸塩は、ラット大脳皮質のガバペンチン結合部位 (すなわち電位依存性カルシウムチャンネルの $\alpha_2\delta$ サブユニット) に対して親和性を示し、50%阻害濃度 (half

maximal inhibitory concentration: IC_{50}) は 16.0 nmol/L であった。

2.1.3 ラット DRG ニューロンのカルシウムチャネル電流に対するミロガバリン及びプレガバリンの作用

添付資料番号: 4.2.1.1-7

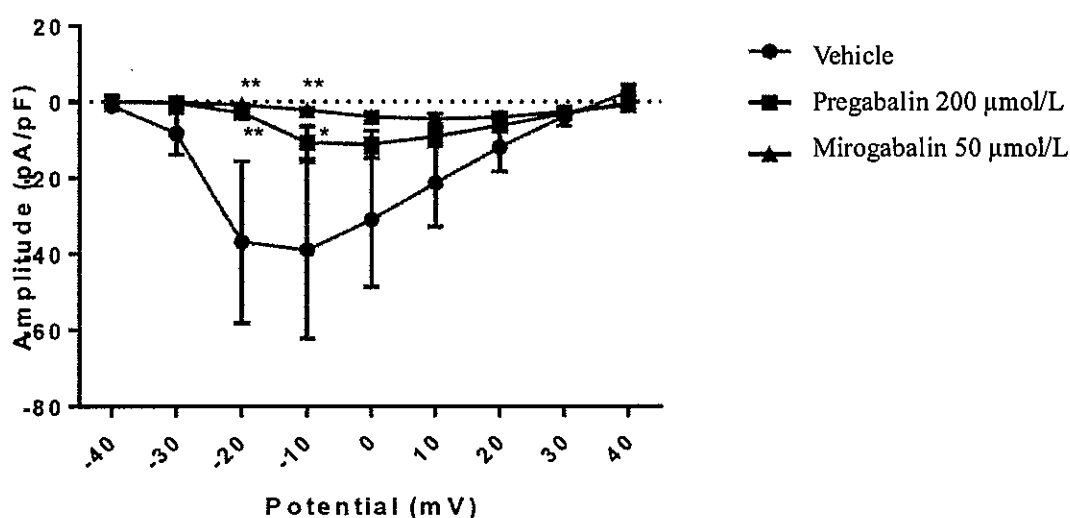
ホールセル・パッチクランプ法を用いて、DRG ニューロンのカルシウムチャネル電流に対するミロガバリン及びプレガバリンの作用を検討した。

SD ラットから摘出・培養した小型から中型の DRG ニューロンに薬物を 20~24 時間処置した後、保持電位 -40 mV から 10 mV ステップで +40 mV まで脱分極パルス (220 ms) を繰り返し与え、N 型カルシウムチャネル電流を測定した。

図 2.6.2.2-1 に示すように、ミロガバリン 50 $\mu\text{mol/L}$ 及びプレガバリン 200 $\mu\text{mol/L}$ はラット DRG ニューロンのカルシウムチャネル電流を抑制した。保持電位 -20 mV 及び -10 mV では、いずれの薬物も溶媒対照と比較して有意差が認められた。

ミロガバリンは、ラット DRG ニューロンのカルシウムチャネル電流を有意に抑制した。

図 2.6.2.2-1 ラット DRG ニューロンのカルシウムチャネル電流に対するミロガバリン及びプレガバリンの作用



Each value represents mean $\pm$ standard error (N = 5).

*, $P < 0.05$, **, $P < 0.01$ compared with the vehicle group (Bonferroni's test).

2.2 疼痛モデル動物での鎮痛作用

2.2.1 坐骨神経部分結紮ラットでの鎮痛作用

添付資料番号: 4.2.1.1-2

ミロガバリンベシル酸塩及びプレガバリンの鎮痛作用を、実験的末梢性神経障害性疼痛モデルとして知られている坐骨神経部分結紮ラット (Seltzer モデルラット) にて評価した。

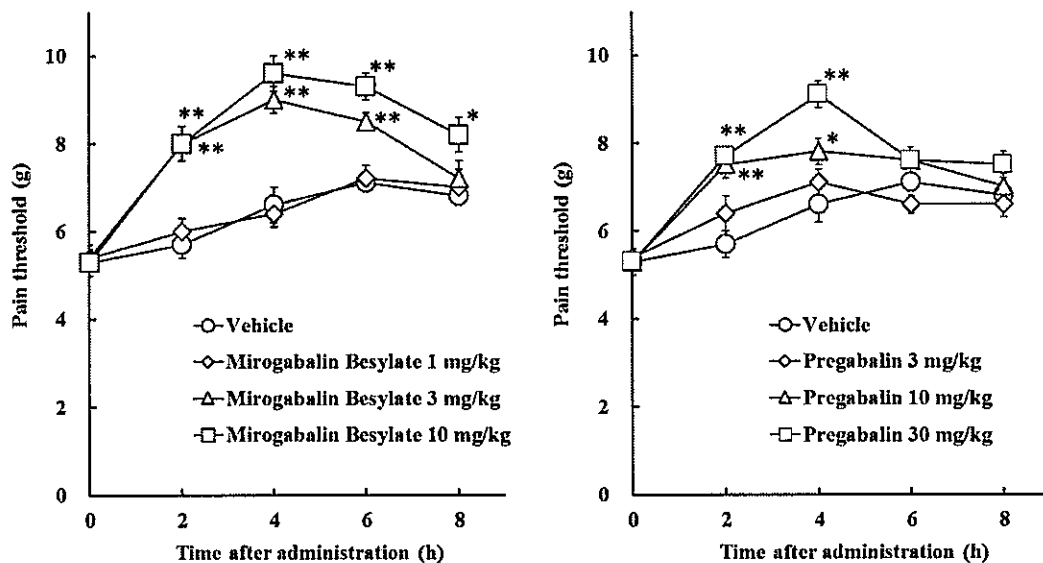
雄 Crl:CD(SD)ラットを使用し、坐骨神経の一部 (1/2~1/3) を 8-0 絹糸で結紮することによってアロディニアを誘発した。ミロガバリンベシル酸塩 (1、3、又は 10 mg/kg)、プレガバリン (3、10、又は 30 mg/kg)、もしくは媒体 (蒸留水) を、坐骨神経部分結紮ラット (12 例/群) に単回経口投与した。経口投与 2、4、6、及び 8 時間後に、左後肢足蹠表面の疼痛閾値を、Dynamic Plantar Aesthesiometer (Ugo Basile) を用いて測定した。

図 2.6.2.2-2 に示すように、坐骨神経部分結紮ラットにミロガバリンベシル酸塩を 3 及び 10 mg/kg の投与量で投与したとき、疼痛閾値がそれぞれ投与 2~6 時間後及び投与 2~8 時間後に有意に上昇した。プレガバリン (10 及び 30 mg/kg) 群では、投与 2~4 時間後に疼痛閾値が有意に上昇した。

図 2.6.2.2-3 に示すように、坐骨神経部分結紮ラットにミロガバリンベシル酸塩を投与したとき、投与後 8 時間までの疼痛閾値曲線下面積 (area under the pain threshold curve up to 8 hours: AUPTC_{0-8h}) が用量依存的に上昇し、3 及び 10 mg/kg で有意な上昇が認められた。プレガバリン (10 及び 30 mg/kg) 投与によっても、AUPTC_{0-8h} が有意に上昇した。

ミロガバリンベシル酸塩は、坐骨神経部分結紮ラットでプレガバリンよりも強力かつ持続的な鎮痛作用を示した。

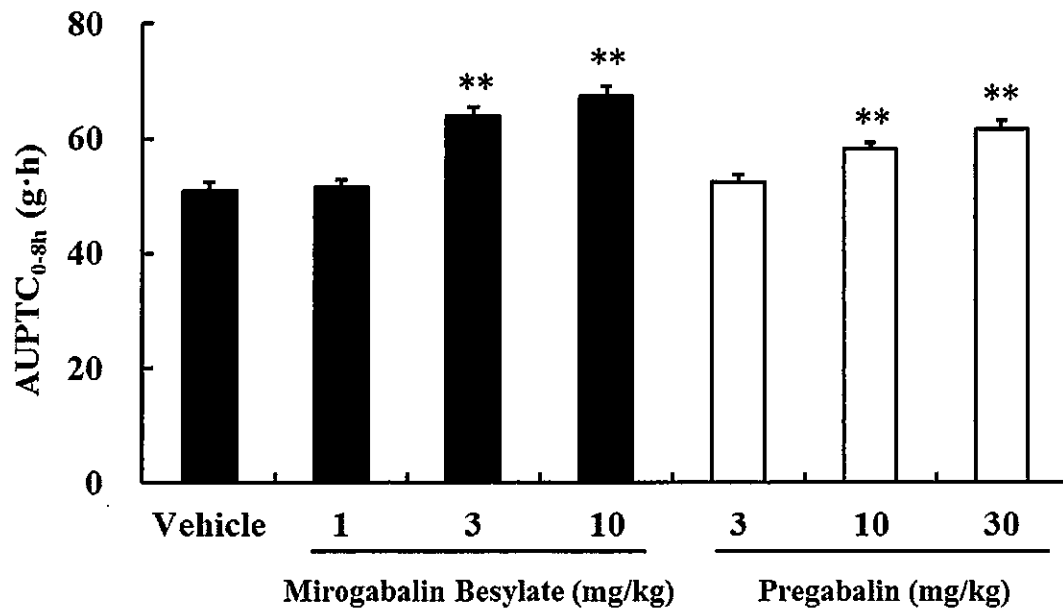
図 2.6.2.2-2 坐骨神経部分結紮ラットでのミロガバリンベシル酸塩及びプレガバリンの鎮痛作用



Each value represents mean $\pm$ standard error (n = 12).

*, $P < 0.05$, **, $P < 0.01$ compared to the vehicle group (Dunnett's test)

図 2.6.2.2-3 坐骨神経部分結紮ラットでのミロガバリンベシル酸塩及びプレガバリンの鎮痛作用



Each value represents mean $\pm$ standard error. (n = 12)
AUPTC_{0-8h}: the area under the pain threshold curve up to 8 hours
**: $P < 0.01$ compared to the vehicle group (Dunnett's test)

2.2.2 ストレプトゾトシン誘発糖尿病ラットでの鎮痛作用

添付資料番号: 4.2.1.1-3

ミロガバリンベシル酸塩及びプレガバリンの鎮痛作用を、実験的末梢性神経障害性疼痛モデルとして知られている STZ 誘発糖尿病ラットにて評価した。

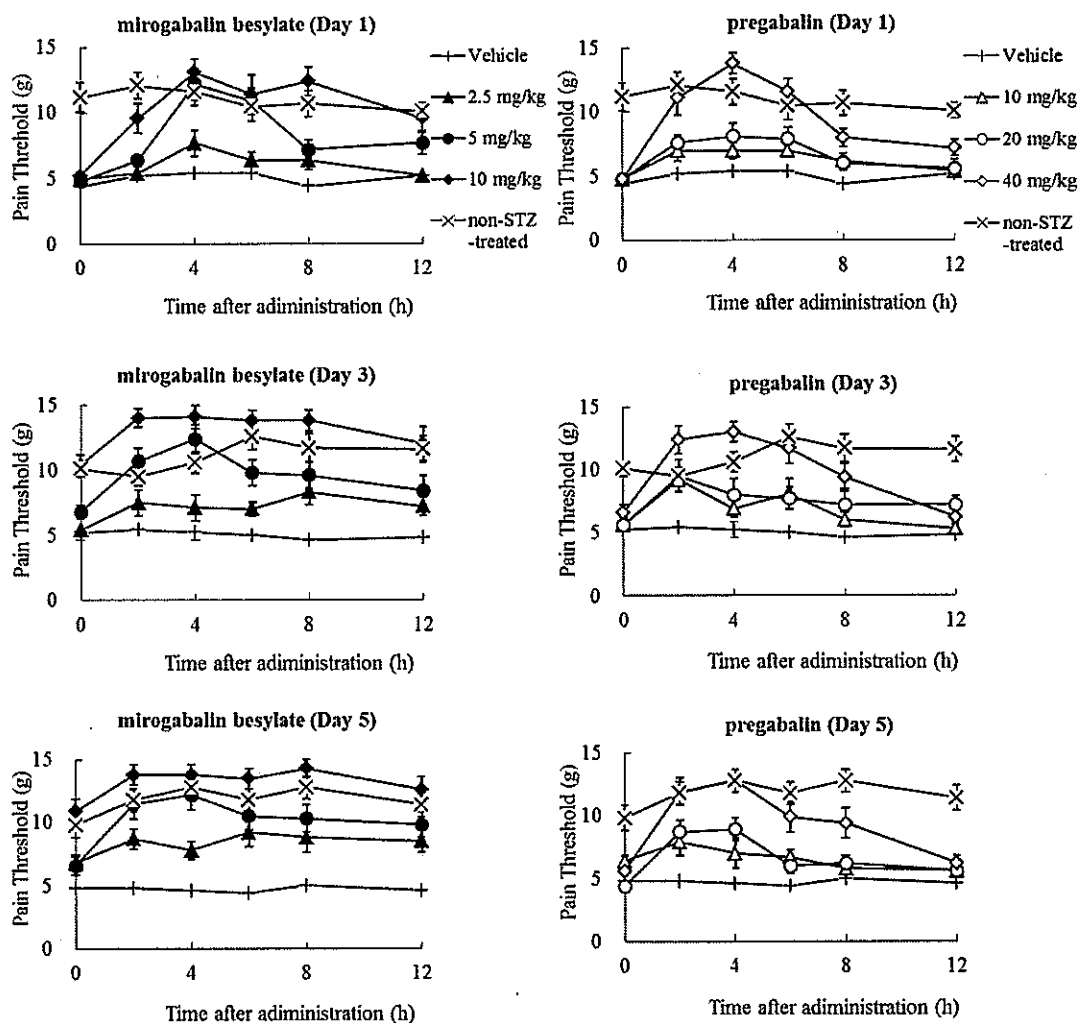
雄 BN/SsN Slc ラットに STZ (60 mg/kg) を腹腔内投与し、糖尿病を誘発させた。STZ 投与 16 週後、ミロガバリンベシル酸塩 (2.5、5、又は 10 mg/kg)、もしくはプレガバリン (10、20、又は 40 mg/kg) を 1 日 2 回 5 日間経口投与した (9 又は 10 例/群、投与 5 日目は 1 回のみ投与)。媒体群及び STZ 非処置群には蒸留水を経口投与した (10 例/群)。投与 1 日目、3 日目、及び 5 日目の投与前、投与 2、4、6、8、及び 12 時間後に、von Frey フィラメントを用いて疼痛閾値を測定し、投与後 12 時間までの疼痛閾値曲線下面積 (AUPTC_{0-12h}) を評価した。

図 2.6.2.2-4 に示すように、ミロガバリンベシル酸塩及びプレガバリンは、疼痛閾値を上昇させた。ミロガバリンベシル酸塩 (10 mg/kg) は、疼痛閾値を投与 12 時間後まで正常レベルに維持させた。投与 5 日目の AUPTC_{0-12h} を図 2.6.2.2-5 に示す。AUPTC_{0-12h} に基づく 50% 有効量 (50% effective dose: ED₅₀) は、ミロガバリンベシル酸塩及びプレガバリンでそれぞれ 2.5 mg/kg 未満及び 29.3 mg/kg であった。ED₅₀ 比 (プレガバリン/ミロガバリンベシル酸塩) は 11.7 より大きいと推定された。

ミロガバリンベシル酸塩は、STZ 誘発糖尿病ラットで有意かつ持続的な鎮痛作用を示し、

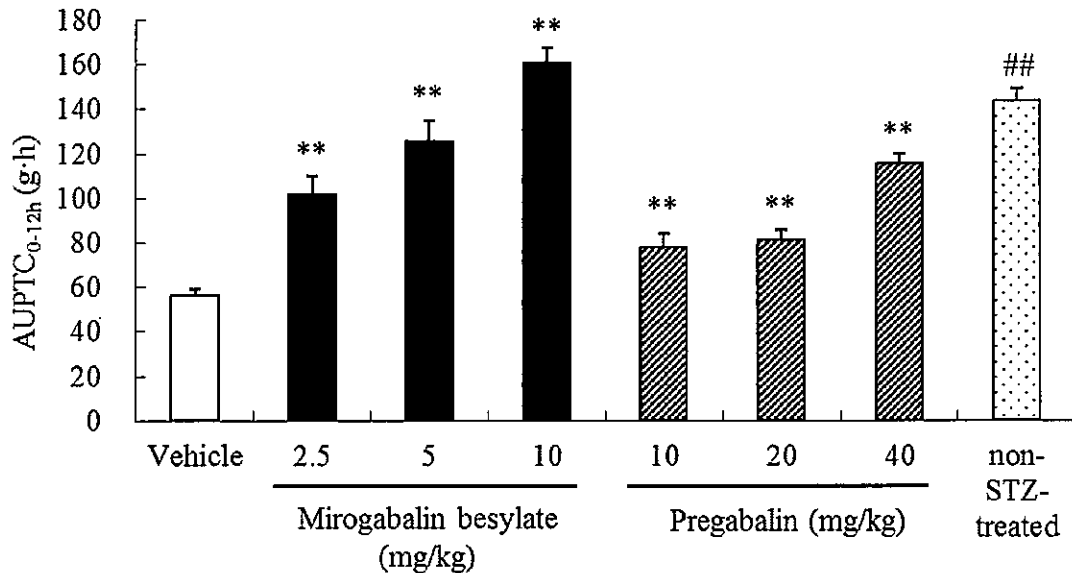
その効力はプレガバリンより強かった。

図 2.6.2.2-4 STZ 誘発糖尿病ラットでのミロガバリンベシル酸塩及び
プレガバリンの鎮痛作用



Each point represents mean $\pm$ standard error (n = 9 or 10).

図 2.6.2.2-5 STZ 誘発糖尿病ラットでのミロガバリンベシル酸塩及び
プレガバリンの鎮痛作用 (投与 5 日目)



Data presents the mean $\pm$ standard error (n = 9 or 10).

AUPTC_{0-12h}: the area under the pain threshold curve up to 12 hours

** $: P < 0.01$ compared with vehicle group (Dunnett's test).

$: P < 0.01$ compared with vehicle group (*t* test).

2.2.3 脊髄損傷モデルラットでの鎮痛作用

添付資料番号: 4.2.1.1-4

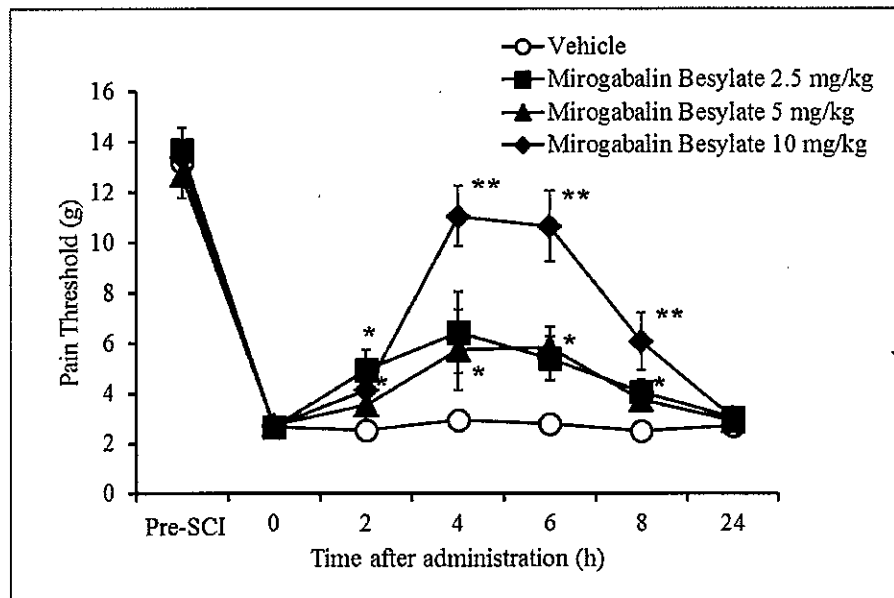
機械的アロディニアに対するミロガバリンベシル酸塩の作用を、実験的中枢性神経障害性疼痛モデルである脊髄損傷モデルラットにて評価した。

脊髄損傷モデルは、微小血管クリップで雄 Crl:CD(SD)ラットの脊髄を T6/7 の位置で急性圧迫して作製した。脊髄損傷の 28 日後に、ミロガバリンベシル酸塩 (2.5、5、又は 10 mg/kg) もしくは媒体 (蒸留水) を単回経口投与し (10 例/群)、投与前、投与 2、4、6、8、及び 24 時間後に von Frey フィラメントによる疼痛閾値として、50%の後肢疼痛閾値を算出した。投与後 8 及び 24 時間までの疼痛閾値曲線下面積 (AUPTC_{0-8h} 及び AUPTC_{0-24h}) も算出した。

図 2.6.2.2-6 に示すように、ミロガバリンベシル酸塩の投与によって、いずれの投与量でも疼痛閾値が有意に上昇した。2.5 及び 10 mg/kg 群では、投与 8 時間後でも疼痛閾値が有意な高値を示した。図 2.6.2.2-7 に示すように、ミロガバリンベシル酸塩のいずれの投与量群でも、AUPTC_{0-8h} 及び AUPTC_{0-24h} は媒体群と比較して有意に高値であった。

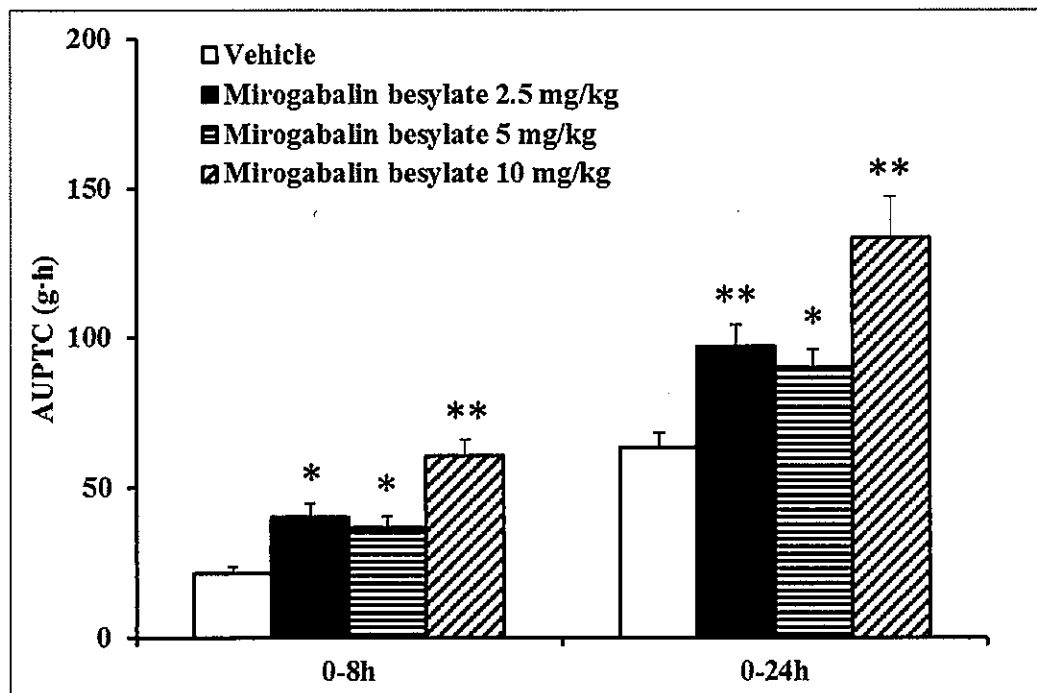
ミロガバリンベシル酸塩は、脊髄損傷モデルラットで有意かつ持続的な鎮痛作用を示した。

図 2.6.2.2-6 脊髄損傷モデルラットでのミロガバリンベシル酸塩の鎮痛作用



Each value represents mean $\pm$ standard error (n = 10).
*: $P < 0.05$, **: $P < 0.01$ compared with the vehicle group (Steel's test)
SCI: spinal cord injury

図 2.6.2.2-7 脊髄損傷モデルラットでのミロガバリンベシル酸塩の鎮痛作用



Each value represents mean $\pm$ standard error. (n = 10)
AUPTC: the area under the pain threshold curve
* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ compared with the vehicle group (Steel's test)

2.2.4 間歇的寒冷ストレスモデルマウスでの鎮痛作用

添付資料番号: 4.2.1.1-5

ミロガバリンベシル酸塩の鎮痛作用を、線維筋痛症の実験動物モデルである間歇的寒冷ストレスモデルマウスにて評価した。

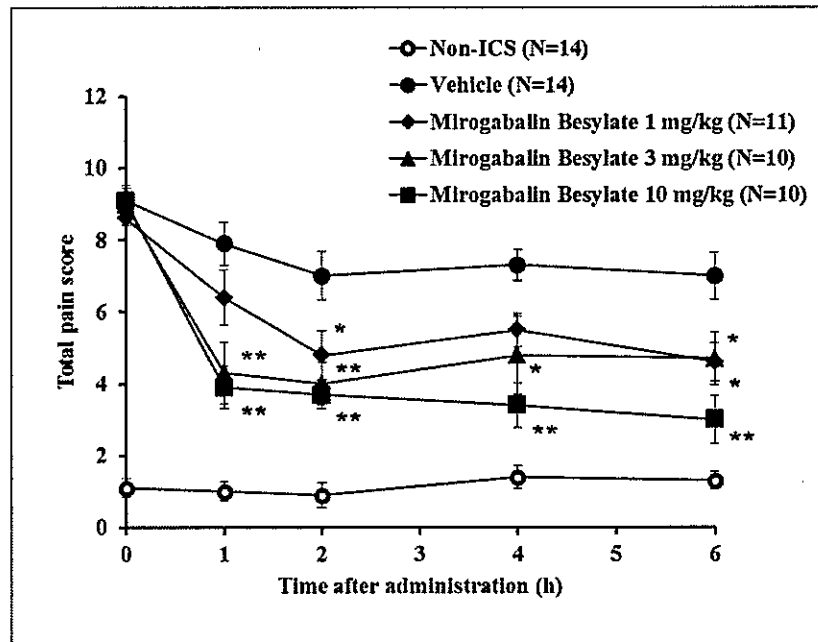
雌 Slc:ddY マウスを間歇的寒冷ストレスに 3 日間曝露し、痛覚過敏を誘発した。間歇的寒冷ストレス曝露後の各マウス (10 又は 11 例/群) にミロガバリンベシル酸塩 (1、3、又は 10 mg/kg) を単回経口投与した。媒体群 (14 例/群) には蒸留水を投与した。投与前、投与 1、2、4、及び 6 時間後に後肢足蹠に機械的刺激 (0.4-g の von Frey フィラメント) を 3~5 秒間隔で計 6 回 (左右後肢足蹠に各 3 回) 与え、刺激に対する逃避行動を以下の基準でスコア化した。

- スコア 0: 無反応
- スコア 1: von Frey フィラメントから後肢足蹠をずらす行動
- スコア 2: 後肢足蹠を直ちに振り上げる又は舐める行動

図 2.6.2.2-8 に示すように、間歇的寒冷ストレスマウスでは、非ストレスマウスに比べて疼痛スコアが高値であった。ミロガバリンベシル酸塩 (1、3、及び 10 mg/kg) の投与により、間歇的寒冷ストレスマウスの疼痛スコアが投与後 6 時間以上にわたり減少した。

ミロガバリンベシル酸塩は、間歇的寒冷ストレスモデルマウスで有意かつ持続的な鎮痛作用を示した。

図 2.6.2.2-8 間歇的寒冷ストレスモデルマウスでのミロガバリンベシル酸塩の鎮痛作用



Each value represents mean $\pm$ standard error. (n = 10 to 14)
 *: $P < 0.05$, **: $P < 0.01$ compared with the vehicle group (Dunnett's test)
 ICS: intermittent cold stress

2.2.5 Sluka モデルラットでの鎮痛作用

添付資料番号: 4.2.1.1-6

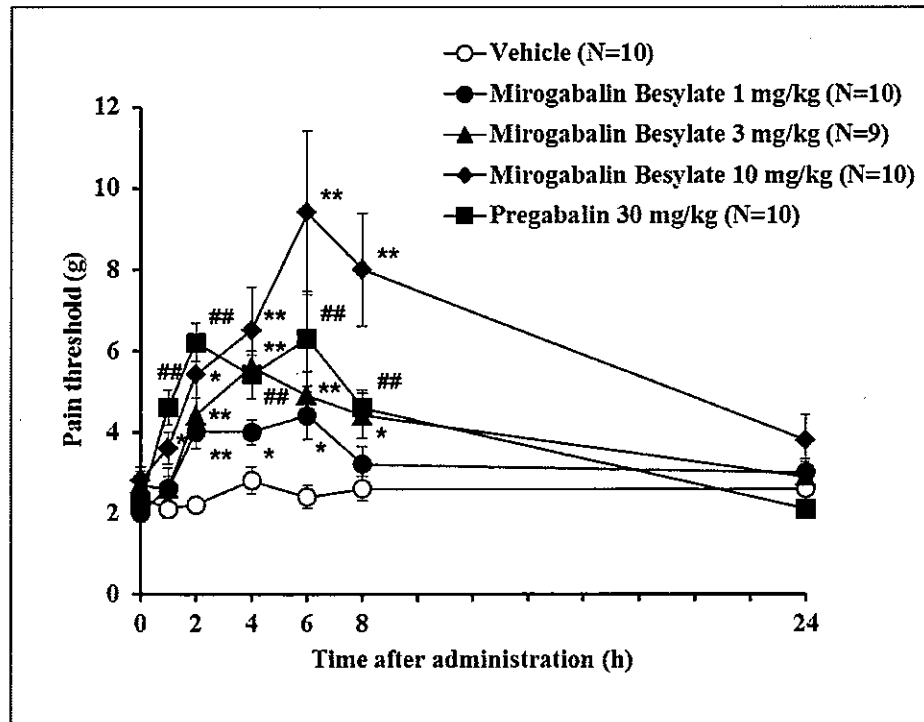
ミロガバリンベシル酸塩の鎮痛作用を、実験的線維筋痛症モデルである Sluka モデルラットにて評価した。

pH 4.0 の生理食塩液を雄 CrI:CD(SD)ラットの左腓腹筋に 2 回投与し、アロディニアを誘発した。アロディニア誘発の 9 日後に、ミロガバリンベシル酸塩 (1、3、又は 10 mg/kg) を単回経口投与し (9 又は 10 例/群)、ミロガバリンベシル酸塩の投与前、投与 1、2、4、6、8、及び 24 時間後に、von Frey フィラメントを用いて疼痛閾値を測定した。媒体群には媒体 (蒸留水) を投与し、陽性対照群にはプレガバリン 30 mg/kg を投与した (10 例/群)。

図 2.6.2.2-9 に示すように、ミロガバリンベシル酸塩を 1、3、及び 10 mg/kg の投与量で投与したとき、疼痛閾値がそれぞれ投与 2~6 時間後、投与 2~8 時間後、及び投与 1~8 時間後に有意に上昇した。プレガバリンも、疼痛閾値を投与 1~8 時間後に有意に上昇させた。

ミロガバリンベシル酸塩は、Sluka モデルラットで有意かつ持続的な鎮痛作用を示した。

図 2.6.2.2-9 Sluka モデルラットでのミロガバリンベシル酸塩及び
プレガバリンの鎮痛作用



Each point represents mean $\pm$ standard error. (n = 9 or 10)

*: $P < 0.05$, **: $P < 0.01$ compared with the vehicle group (Steel's test)

##: $P < 0.01$ compared with the vehicle group (Wilcoxon's rank sum test)

0: before administration

3. 副次的薬理試験

3.1 各種受容体等に対する作用

3.1.1 ミロガバリンベシル酸塩の受容体等に対する作用

添付資料番号: 4.2.1.2-1

副次的薬理作用のスクリーニングとして、ミロガバリンベシル酸塩の各種受容体、チャネル、トランスポーター、及び酵素（計 187 種）に対する *in vitro* 薬理作用を、放射性リガンド結合試験系及び酵素試験系を用いて評価した。濃度 50 $\mu\text{mol/L}$ で一次試験 (duplicate) を実施し、有意な反応（50%以上の抑制）が認められた場合に、追加試験にて IC_{50} を算出した。

ミロガバリンベシル酸塩は、ラット大脳皮質のガバペンチン結合部位（すなわち電位依存性カルシウムチャネルの $\alpha_2\delta$ サブユニット）に対して親和性を示し、 IC_{50} は 16.0 nmol/L であった。その他の受容体、チャネル、トランスポーター、及び酵素に対しては 50 $\mu\text{mol/L}$ で影響を及ぼさなかった。

3.1.2 A204-4455 の受容体等に対する作用

添付資料番号: 4.2.1.2-2

副次的薬理作用のスクリーニングとして、A204-4455 の各種受容体、チャネル、トランスポーター、及び酵素（計 183 種）に対する *in vitro* 薬理作用を、放射性リガンド結合試験及び酵素試験を用いて評価した。濃度 50 $\mu\text{mol/L}$ で一次試験 (duplicate) を実施し、有意な反応（50%以上の抑制）が認められた場合に、追加試験にて IC_{50} 値を算出した。

A204-4455 は、メラトニン MT_2 結合部位に対して親和性を示し、 IC_{50} 値は 13.3 $\mu\text{mol/L}$ であった。その他の受容体、チャネル、トランスポーター、及び酵素に対しては 50 $\mu\text{mol/L}$ で影響を及ぼさなかった。

4. 安全性薬理試験

ミロガバリンベシル酸塩が生命維持機能に及ぼす影響を安全性薬理試験にて検討した。ミロガバリンベシル酸塩が *in vitro* で心臓の電気生理に及ぼす影響を、hERG を導入したヒト胎児腎臓 (human embryonic kidney: HEK) 293 細胞を用いる hERG カリウムチャネル電流試験、及びモルモット摘出乳頭筋心筋を用いる活動電位試験にて評価した。ミロガバリンベシル酸塩が *in vivo* で中枢神経系、心血管系、及び呼吸系に及ぼす影響を、ラット及びカニクイザルで評価した。

特筆すべき所見を表 2.6.2.4-1 に要約する。

表 2.6.2.4-1 安全性薬理試験の要約

試験の種類	動物種 / 系統	投与経路 (媒体)	投与量	性及び 例数/ 群	特筆すべき所見
中枢神経系					
Irwin の多次元 観察法の変法	ラット/ F344	経口 (0.5% MC)	0、3、10、 30、100、 1000 mg/kg	雄: 6	30 mg/kg 以上: 自発運動、筋緊張、及び外部からの刺激に対する反応性の低下、正向反射の抑制、異常体姿勢、ふらつき歩行、呼吸不整、並びに深大呼吸 1000 mg/kg: 異常歩行、耳介反射の消失、流涙、流涎、体温低下 無影響量: 10 mg/kg
協調運動能 (Rota-rod 法)	ラット/ F344	経口 (0.5% MC)	0、1、3、 10、30、 100 mg/kg	雄: 8	10 mg/kg 以上: 協調運動能の有意な低下 無影響量: 3 mg/kg
自発運動量 (Supermex 法)	ラット/ F344	経口 (0.5% MC)	0、3、10、 30、 100 mg/kg	雄: 8	30 mg/kg 以上: 自発運動量の有意な減少 無影響量: 10 mg/kg
心血管系					
hERG 試験	hERG 導入 HEK293 細胞	<i>in vitro</i>	0、30、100、 300 µmol/L		300 µmol/L まで影響なし
活動電位試験	モルモット 乳頭筋心筋	<i>in vitro</i>	0、30、100、 300 µmol/L		30 µmol/L 以上: APD ₃₀ 及び APD ₉₀ の短縮、APA の減少傾向
テレメトリー法	カニクイザ ル	経口 (0.5% MC)	0、30、300、 2000 mg/kg	雄: 4	2000 mg/kg: 血圧低下、心拍数、心電図パラメータ、及び心電図波形に対する影響なし 無影響量: 300 mg/kg
呼吸系					
全身プレチスモ グラフ法	カニクイザ ル	経口 (0.5% MC)	0、30、300、 2000 mg/kg	雄: 4	2000 mg/kg まで影響なし 無影響量: 2000 mg/kg

APA: 活動電位振幅、APD₃₀ 及び APD₉₀: 30% 及び 90% 再分極までの活動電位持続時間、MC: メチルセルロース

4.1 中枢神経系

4.1.1 ラットの一般症状及び行動に対する作用

添付資料番号: 4.2.1.3-1

ミロガバリンベシル酸塩を 0.5%メチルセルロース溶液に懸濁し、雄 F344/DuCrIj ラット (6 例/群) に、媒体 (0.5%メチルセルロース溶液) 又はミロガバリンベシル酸塩 (3、10、30、100、又は 1000 mg/kg) を単回強制経口投与した。投与前、投与 1、2、4、6、8、24、及び 48 時間後に、Irwin の多次元観察法の変法によって、一般症状及び行動を評価した。

ミロガバリンベシル酸塩は 3 及び 10 mg/kg の投与により一般症状及び行動に影響を及ぼさなかった。30 及び 100 mg/kg では、自発運動、筋緊張、及び外部からの刺激に対する反応性 (警戒性、受動性、触反応) の低下、正向反射の抑制、異常体姿勢 (伏臥及び横臥)、ふらつき歩行、呼吸不整、並びに深大呼吸が認められた。1000 mg/kg では、上記変化に加え、異常歩行 (引きずり歩行)、耳介反射の消失、流涙、流涎、及び体温低下が認められた。これら変化の発現時点は用量依存的に早まり、持続時間及び程度は用量依存的に増大した。最大変化が認められたのは、30 及び 100 mg/kg で投与 6 時間後、1000 mg/kg で投与 4~8 時間後であった。30 及び 100 mg/kg で認められた変化は投与 8 時間後以降に回復傾向を示し、投与 24 時間後までに完全に回復した。一方、1000 mg/kg で認められた変化は投与 24 時間後以降に回復傾向を示し、投与 48 時間後までに完全に回復した。

以上、ミロガバリンベシル酸塩は 30 mg/kg 以上で、ラットに中枢神経抑制症状を誘発した。

4.1.2 ラットの協調運動能に対する作用

添付資料番号: 4.2.1.3-2

ミロガバリンベシル酸塩を 0.5%メチルセルロース溶液に懸濁し、雄 F344/DuCrIj ラット (8 例/群) に、媒体 (0.5%メチルセルロース溶液) 又はミロガバリンベシル酸塩 (1、3、10、30、又は 100 mg/kg) を単回強制経口投与した。投与前、投与 1、2、4、6、8、及び 24 時間後に、ミロガバリンベシル酸塩が協調運動能に及ぼす影響を Rota-rod 法により検討した。

ミロガバリンベシル酸塩は、1 及び 3 mg/kg の投与により協調運動能に有意な影響を及ぼさなかった。10 mg/kg 以上では、協調運動能が有意に低下した。最大作用は投与 4~6 時間後に認められ、ED₅₀ 値は 9.4 mg/kg と推定された (投与 6 時間後)。投薬群にみられた症状はいずれも投与 24 時間後までに回復した。

以上、ミロガバリンベシル酸塩は 10 mg/kg 以上でラットの協調運動能を有意に低下させた。

4.1.3 ラットの自発運動量に対する作用

添付資料番号: 4.2.1.3-3

ミロガバリンベシル酸塩を 0.5%メチルセルロース溶液に懸濁し、雄 F344/DuCrIj ラット (8 例/群) に、媒体 (0.5%メチルセルロース溶液) 又はミロガバリンベシル酸塩 (3、10、30、又は 100 mg/kg) を単回強制経口投与した。Supermex 法により、ミロガバリンベシル酸塩の投与 6 時間後から 10 分間隔で 1 時間にわたり自発運動量の測定を行った。

ミロガバリンベシル酸塩は3及び10 mg/kgでは自発運動量に有意な影響を及ぼさなかった。しかし、30 mg/kg以上では自発運動量を有意に減少させた。ED₅₀値は43.9 mg/kgと推定された。

以上、ミロガバリンベシル酸塩は30 mg/kg以上でラットの自発運動量を有意に減少させた。

4.2 心血管系

4.2.1 hERG 試験

添付資料番号: 4.2.1.3-4

心筋急速活性型遅延整流カリウム電流 (cardiac rapid delayed rectifier potassium current: I_{Kr}) に寄与する hERG チャンネルによるカリウム電流にミロガバリンベシル酸塩が及ぼす影響をホールセルパッチクランプ法により検討した。ジメチルスルホキシド (dimethyl sulfoxide: DMSO) に溶解させたミロガバリンベシル酸塩を、hERG 導入 HEK293 細胞に濃度 30、100、及び 300 $\mu\text{mol/L}$ となるよう添加した。媒体対照 (0.1% DMSO) 及び陽性対照 (E-4031、 I_{Kr} 選択的阻害剤) をミロガバリンベシル酸塩と同様の方法で添加した。

媒体及びミロガバリンベシル酸塩 (30、100、及び 300 $\mu\text{mol/L}$) を添加したときの hERG 電流の薬剤処理前値に対する百分率はそれぞれ 97.4%、95.9%、98.4%、及び 95.3%であり、媒体対照群とミロガバリンベシル酸塩群の間に統計学的な有意差は認められなかった。ミロガバリンベシル酸塩 (30、100、及び 300 $\mu\text{mol/L}$) による hERG 電流抑制率 (媒体対照値による補正值) はそれぞれ 1.5%、-1.0%、及び 2.2%であった。陽性対照は hERG 電流を 92.3%と有意に抑制したことから、本試験系は hERG 電流に対する被験物質の阻害作用を適切な感度で評価可能であったことが確認された。

以上、ミロガバリンベシル酸塩は 300 $\mu\text{mol/L}$ まで、hERG 電流に影響を及ぼさなかった。

4.2.2 摘出心筋の活動電位試験

添付資料番号: 4.2.1.3-5

雄 Hartley 系モルモットから摘出した乳頭筋の活動電位にミロガバリンベシル酸塩が及ぼす影響をガラス微小電極法にて評価した。DMSO に溶解したミロガバリンベシル酸塩を濃度 30、100、及び 300 $\mu\text{mol/L}$ となるよう乳頭筋に添加し (5 標本/濃度)、静止膜電位、活動電位振幅 (action potential amplitude: APA)、30%及び 90%再分極までの活動電位持続時間 (action potential duration at 30% and 90% repolarization: APD₃₀ 及び APD₉₀)、APD₃₀ と APD₉₀ の差

(APD₃₀₋₉₀)、並びに最大立ち上がり速度を測定し、活動電位を評価した。0.1%DMSO を媒体対照、クラス III 群抗不整脈薬として知られている(±)ソタロール塩酸塩を陽性対照とし、ミロガバリンベシル酸塩と同様の方法で評価した。

ミロガバリンベシル酸塩は 30 $\mu\text{mol/L}$ 以上で、APD₃₀ 及び APD₉₀ を媒体対照群と比較して統計学的に有意に短縮させた (薬剤処理前値に対する変動率はそれぞれ -6.4%~-8.4%及び -4.2%~-5.8%)。ミロガバリンベシル酸塩の影響に用量依存性は認められなかった。また、明らかな用量依存性はみられないものの、30 $\mu\text{mol/L}$ 以上で APA の減少傾向 (媒体対照との

比較) が認められた。しかし、ミロガバリンベシル酸塩はその他の活動電位パラメータには影響を及ぼさなかった。

陽性対照であるソタロール (30 $\mu\text{mol/L}$) が APD_{30} 及び APD_{90} を統計学的に有意に延長させたことから (添加前値に対する変動率はそれぞれ 9.4% 及び 23.4%)、本試験系は活動電位に対する被験物質の影響を適切に評価し得るものであったことが示された。

以上、ミロガバリンベシル酸塩は 30 $\mu\text{mol/L}$ 以上で APD_{30} 及び APD_{90} を短縮させ、APA を減少させる傾向を示した。その他の活動電位パラメータには影響を及ぼさなかった。

4.2.3 サルの心血管系に対する作用

添付資料番号: 4.2.1.3-6

雄カニクイザル (4 例) を用い、無麻酔・非拘束条件下でミロガバリンベシル酸塩が心血管系に及ぼす影響をテレメトリー法にて検討した。ミロガバリンベシル酸塩は 0.5% メチルセルロース溶液に懸濁し、媒体 (0.5% メチルセルロース溶液) 及びミロガバリンベシル酸塩 (30、300、及び 2000 mg/kg) を、6~8 日の間隔を設けて単回経口投与した。血圧、心拍数、及び心電図パラメータ (PQ 間隔、QRS 時間、QT 間隔、及び QTc [Bazett の式で補正]) をテレメトリー法によりモニターし、投与前、投与 1、2、4、7、及び 24 時間後の測定値を解析した。

2000 mg/kg では、投与 4 時間後に収縮期血圧、拡張期血圧、及び平均血圧の統計学的に有意な低下が認められた (媒体対照との比較)。しかし、心拍数及び心電図パラメータについて、いずれの投与量でもミロガバリンベシル酸塩に関連する変化は認められなかった。

以上、本試験の条件下では、ミロガバリンベシル酸塩は、無麻酔下のカニクイザルに単回経口投与したとき、300 mg/kg まで心血管系に影響を及ぼさなかったが、2000 mg/kg で血圧低下を惹起した。

4.3 呼吸系

4.3.1 サルの呼吸系に対する作用

添付資料番号: 4.2.1.3-6

心血管系試験で、ミロガバリンベシル酸塩が無麻酔・非拘束条件下の雄カニクイザル (4 例) の呼吸系に及ぼす影響を同時に検討した。ミロガバリンベシル酸塩は 0.5% メチルセルロース溶液に懸濁し、媒体 (0.5% メチルセルロース溶液) 及びミロガバリンベシル酸塩 (30、300、及び 2000 mg/kg) を 6~8 日の間隔を設けて単回経口投与した。呼吸パラメータ (呼吸数、1 回換気量、及び分時換気量) を全身プレチスモグラフ法により測定し、投与前、投与 1、2、4、7、及び 24 時間後の測定値を解析した。

いずれの投与量でも、呼吸系パラメータの有意な変化 (媒体対照との比較) は認められなかった。

以上、ミロガバリンベシル酸塩は、呼吸系に対して 2000 mg/kg まで影響を及ぼさなかった。

5. 薬力学的薬物相互作用

薬力学的薬物相互作用試験は実施していない。

6. 考察及び結論

In vitro 試験では、ミロガバリンは電位依存性カルシウムチャネルのヒト及びラット $\alpha_2\delta-1$ 及び $\alpha_2\delta-2$ サブユニットに対して高い親和性で特異的に結合した。ミロガバリンはプレガバリンを上回る結合親和性を示した。また、ミロガバリンはラット DRG ニューロンのカルシウムチャネル電流を抑制した。プレガバリンとの相違点として、ミロガバリンの $\alpha_2\delta-1$ サブユニットからの解離半減期は $\alpha_2\delta-2$ サブユニットからの解離半減期と比較して長かった。標的タンパクからの解離半減期は、薬理作用持続時間及び標的選択性の重要な要因であることが報告されている⁴⁾。 $\alpha_2\delta-1$ サブユニットの薬物結合能を減弱させた遺伝子改変マウスでは、プレガバリンの鎮痛作用が有意に低下した³⁾。この知見は、 $\alpha_2\delta-1$ サブユニットの結合部位への結合がプレガバリンの鎮痛作用発現に必須であることを示している。 $\alpha_2\delta-2$ については、 $\alpha_2\delta-2$ 欠失変異マウスの表現型は中枢神経機能障害（重度の運動失調、痙攣など）であり、小脳ニューロンのカルシウム電流減少も認められた^{5,6)}。したがって、ミロガバリンのユニークな結合プロファイルから、プレガバリンと比較して、 $\alpha_2\delta-1$ 由来のより強力かつ持続的な鎮痛作用、並びに $\alpha_2\delta-2$ 由来の中枢関連副作用の軽減が期待される。

ミロガバリンベシル酸塩は2種類の末梢性神経障害性疼痛モデル（坐骨神経部分結紮ラット及びSTZ誘発糖尿病ラット）でプレガバリンより強力かつ持続的な鎮痛作用を示した。ミロガバリンベシル酸塩のこれらの鎮痛作用は、 $\alpha_2\delta-1$ に対する長時間の結合持続によると考えられる。ミロガバリンベシル酸塩は、中枢性神経障害性疼痛モデル（脊髄損傷モデルラット）でも鎮痛作用を示した。ミロガバリンベシル酸塩は2種類の線維筋痛症モデル（間歇的寒冷ストレスモデルマウス及びSlukaモデルラット）で鎮痛作用を示した。

ミロガバリンベシル酸塩は $\alpha_2\delta$ サブユニットに高い結合特異性を示し、その他の受容体、チャネル、トランスポーター、及び酵素（計186種）に対しては50 $\mu\text{mol/L}$ で影響を及ぼさなかった。A204-4455は、メラトニン MT_2 受容体に対して結合親和性を示したものの ($\text{IC}_{50} = 13.3 \mu\text{mol/L}$)、その他の受容体、チャネル、トランスポーター、及び酵素（計182種、 $\alpha_2\delta$ サブユニットを含む）に対して50 $\mu\text{mol/L}$ で影響を及ぼさなかった。

ラット安全性薬理試験でミロガバリンベシル酸塩が中枢神経系に及ぼす影響を検討したところ、10 mg/kg 以上で協調運動能の低下（Rota-rod 法）、30 mg/kg 以上で中枢神経抑制症状（Irwin 変法）及び自発運動量の減少（Supermex 法）が認められた。Irwin の多次元観察法の変法による評価で最大の影響が認められたのは投与4～8時間後であり、30 及び100 mg/kg では投与後24時間以内、1000 mg/kg では投与後48時間以内にすべての変化が消失した。30 及び100 mg/kg で認められた中枢神経抑制症状は一過性で速やかに回復した。これらの変化はミロガバリンベシル酸塩の中枢神経系に対する過度の薬理学的作用によるものと判断され、無影響量は3 mg/kg と判断された。心血管系試験では、ミロガバリンベシル酸塩は300 $\mu\text{mol/L}$ まで hERG 電流に影響を及ぼさなかったが、30 $\mu\text{mol/L}$ 以上で APD_{30} 及び APD_{90} を短縮させ、APA を減少させる傾向を示した。その他の活動電位パラメータには影響を及ぼさなかった。一方、無麻酔サルでは、2000 mg/kg で血圧低下が認められた。しかし、2000 mg/kg まで心拍数及び心電図パラメータの変化はみられなかったことから、QT 延長が発生するリスクは低

いと考えられた。心血管系に対する無影響量は 300 mg/kg と判断された。ミロガバリンベシル酸塩は、呼吸系に対して 2000 mg/kg まで影響を及ぼさなかった。

以上、ミロガバリンベシル酸塩は $\alpha_2\delta$ サブユニットに対して高い結合特異性を示し、げっ歯類の神経障害性疼痛及び線維筋痛症モデルでの鎮痛作用は、プレガバリンより高かった。

ミロガバリンは 10 mg/kg 以上で、中枢神経機能を軽度かつ一過性に抑制した。この抑制は過度の薬理学的作用であった。サルでは、2000 mg/kg で血圧低下が認められたが、2000 mg/kg まで心拍数、心電図パラメータ、及び呼吸系に対する影響はみられなかった。

非臨床試験で評価したミロガバリンベシル酸塩の薬理作用プロファイルは、神経障害性疼痛及び線維筋痛症の治療薬としてミロガバリンを臨床使用することの妥当性を裏付けるものと判断される。

7. 引用文献

- 1) Taylor CP, Angelotti T, Fauman E. Pharmacology and mechanism of action of pregabalin: the calcium channel $\alpha_2\delta$ (alpha2-delta) subunit as a target for antiepileptic drug discovery. *Epilepsy Res.* 2007;73:137-50.
- 2) Gee NS, Brown JP, Dissanayake VU, et al. The novel anticonvulsant drug, gabapentin (Neurontin), binds to the $\alpha_2\delta$ subunit of a calcium channel. *J Biol Chem.* 1996;271:5768-76.
- 3) Field MJ, Cox PJ, Stott E, et al. Identification of the $\alpha_2\delta$ -1 subunit of voltage-dependent calcium channels as a molecular target for pain mediating the analgesic actions of pregabalin. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2006;103:17537-42.
- 4) Copeland RA, Pompliano DL, Meek TD. Drug-target residence time and its implications for lead optimization. *Nat Rev Drug Discov.* 2006;5:730-9.
- 5) Barclay J, Balaguero N, Mione M, et al. Ducky mouse phenotype of epilepsy and ataxia is associated with mutations in the Cacna2d2 gene and decreased calcium channel current in cerebellar Purkinje cells. *J Neurosci.* 2001;21:6095-104.
- 6) Brill J, Klocke R, Paul D, et al. entla, a novel epileptic and ataxic Cacna2d2 mutant of the mouse. *J Biol Chem.* 2004;279:7322-30.

目次

1. 薬理試験：一覧表	2
2. 効力を裏付ける試験	4
3. 副次的薬理試験	5
4. 安全性薬理試験	6
5. 薬力学的薬物相互作用試験	8

2.6.3 薬理試験概要表

ミロガバリンベンシル酸塩

タリージェ錠 2.5 mg、5 mg、10 mg、15 mg

1. 薬理試験：一覧表 (1/2)

Overview		Test Article: Mirogabalin besylate			
Type of Study	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Attachment Number	Location in CTD
Primary Pharmacodynamics					
Binding analysis for human or rat $\alpha_2\delta$ subunits	Cell membrane (expressed human or rat recombinant $\alpha_2\delta$ subunits in 293A cells)	In vitro	Daiichi Sankyo Co., Ltd., Japan	4.2.1.1-1	4.2.1.1
Calcium channel current assay	Rat dorsal root ganglion (DRG) culture neuron	In vitro	[REDACTED], France	4.2.1.1-7	4.2.1.1
Analgesic effect in partial sciatic nerve ligation rats	Rat: Crl:CD(SD)	Oral, gavage	[REDACTED], Japan	4.2.1.1-2	4.2.1.1
Analgesic effect in streptozotocin-induced diabetic rats	Rat: BN/SsN Slc	Repeated dose/ Oral bid for 5 days	Daiichi Sankyo Co., Ltd., Japan	4.2.1.1-3	4.2.1.1
Analgesic effect in spinal cord injury model rats	Rat: Crl:CD(SD)	Oral, gavage	[REDACTED], Japan	4.2.1.1-4	4.2.1.1
Analgesic effect in intermittent cold stress model mice	Mouse: Slc:ddY	Oral, gavage	[REDACTED], Japan	4.2.1.1-5	4.2.1.1
Analgesic effect in Sluka model rats	Rat: Crl:CD(SD)	Oral, gavage	[REDACTED], Japan	4.2.1.1-6	4.2.1.1
Secondary Pharmacodynamics					
Radioligand binding assay and enzyme assay of mirogabalin besylate	Recombinant or natural receptors, channels, transporters and enzymes (Human or animal origin)	In vitro	[REDACTED], Taiwan	4.2.1.2-1	4.2.1.2
Radioligand binding assay and enzyme assay of A204-4455	Recombinant or natural receptors, channels, transporters and enzymes (Human or animal origin)	In vitro	[REDACTED], Taiwan	4.2.1.2-2	4.2.1.2

2.6.3 薬理試験概要表

ミロガバリンベンシル酸塩

タリージェ錠 2.5 mg、5 mg、10 mg、15 mg

1. 薬理試験：一覧表 (2/2)

Overview			Test Article: Mirogabalin besylate		
Type of Study	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Attachment Number	Location in CTD
Safety Pharmacology					
Central nervous system (Modified Irwin's test)	Rat: F344/DuCrI CrIj	Oral, gavage	[REDACTED], Japan	4.2.1.3-1	4.2.1.3
Central nervous system	Rat: F344/DuCrI CrIj	Oral, gavage		4.2.1.3-2	4.2.1.3
Motor coordination (Rota-rod test)	Rat: F344/DuCrI CrIj	Oral, gavage		4.2.1.3-3	4.2.1.3
Central nervous system	Rat: F344/DuCrI CrIj	Oral, gavage	[REDACTED], Japan		
Spontaneous locomotor activity (Supermex test)	Rat: F344/DuCrI CrIj	Oral, gavage			
hERG channel current assay	hERG transfected HEK293 Cell	In vitro		4.2.1.3-4	4.2.1.3
Cardiac action potential assay	Papillary muscle (Hartley guinea pig)	In vitro	[REDACTED], Japan	4.2.1.3-5	4.2.1.3
Cardiovascular and respiratory systems (Telemetry test)	Cynomolgus monkey	Oral, gavage	[REDACTED], Japan	4.2.1.3-6	4.2.1.3
Pharmacodynamic Drug Interactions					
No studies were conducted.					
HEK: human embryonic kidney					

2. 効力を裏付ける試験

Test Article: Mirogabalin besylate ^a					Attachment Number	
Type of Study	Species/ Strain	Method of Admin.	Doses or Concentrations	Gender and No. per Group	Noteworthy Findings	Attachment Number
Binding analysis for human or rat $\alpha_2\delta$ subunits	Human or rat recombinant $\alpha_2\delta$ subunits expressed in 293A cells	In vitro	0.39 nmol/L to 100 nmol/L ^a	Quadruplicate	Kd (nmol/L): human/rat $\alpha_2\delta$ -1 13.5/27.0 human/rat $\alpha_2\delta$ -2 22.7/47.6 Dissociation half-life (h): human/rat $\alpha_2\delta$ -1 11.1/8.7 human/rat $\alpha_2\delta$ -2 2.4/2.3	4.2.1.1-1
Calcium channel current assay	Rat dorsal root ganglion (DRG) culture neuron	In vitro	50 μ mol/L, (Pregabalin: 200 μ mol/L)	5 cells	Mirogabalin (50 μ mol/L) and Pregabalin (200 μ mol/L) significantly inhibited calcium channel current.	4.2.1.1-7
Analgesic effect in partial sciatic nerve ligation rats	Rat: Crl:CD (SD)	Oral, gavage	1, 3, 10 mg/kg, (Pregabalin: 3, 10, 30 mg/kg)	M:12	Significant analgesic effect was observed in the AUPTC _{0-8h} (3 and 10 mg/kg)	4.2.1.1-2
Analgesic effect in streptozotocin-induced diabetic rats	Rat: BN/SsN Slc	Oral, gavage	2.5, 5, 10 mg/kg, bid for 5 days (Pregabalin: 10, 20, 40 mg/kg, bid for 5 days)	M:9 or 10	Mirogabalin besylate and pregabalin dose-dependently increased the AUPTC _{0-12h} compared to vehicle. The ED ₅₀ of mirogabalin besylate and pregabalin on Day 5 were less than 2.5 mg/kg and equal to 29.3 mg/kg, respectively.	4.2.1.1-3
Analgesic effect in spinal cord injury model rats	Rat: Crl:CD(SD)	Oral, gavage	2.5, 5, 10 mg/kg, bid for 5 days	M: 10	Mirogabalin besylate (2.5, 5, and 10 mg/kg) significantly increased 50% withdrawal threshold. The increase in 50% withdrawal threshold was still significant 8 hours after administration of either 2.5 or 10 mg/kg.	4.2.1.1-4
Analgesic effect in intermittent cold stress model mice	Mouse: ddY	Oral, gavage	1, 3, 10 mg/kg (Pregabalin: 30 mg/kg)	F: 10 to 14	Significant analgesic effect was observed at least until 6 hours after administration (1, 3, and 10 mg/kg)	4.2.1.1-5
Analgesic effect in Sluka model rats	Rat: Crl:CD(SD)	Oral, gavage	1, 3, 10 mg/kg, (Pregabalin: 30 mg/kg)	M: 9 or 10	Significant analgesic effect was observed till 6 hours (1 mg/kg) and at least until 8 hours after administration (3 and 10 mg/kg)	4.2.1.1-6

bid: twice daily, AUPTC_{0-8h}: the area under the pain threshold curve up to 8 hours, ED₅₀: 50% effective dose
a: Mirogabalin was used in the in vitro studies (4.2.1.1-1, 4.2.1.1-7).

2.6.3 薬理試験概要表

ミロガバリンベンシル酸塩

タリージェ錠 2.5 mg、5 mg、10 mg、15 mg

3. 副次的薬理試験

Test Article: Mirogabalin besylate					
Type of Study	Species/Strain	Method of Admin.	Concentration	Gender and No. per Group	Noteworthy Findings
Radioligand binding assay and enzyme assay of mirogabalin besylate	Recombinant or natural receptors, channels, transporters and enzymes (Human or animal origin)	In vitro	50 µmol/L	Duplicate	No effect on a total of 186 receptors, channels, transporters and enzymes, except for gabapentin binding site Affinity for gabapentin binding site (IC_{50} = 16.0 nmol/L).
Radioligand binding assay and enzyme assay of A204-4455	Recombinant or natural receptors, channels, transporters and enzymes (Human or animal origin)	In vitro	50 µmol/L	Duplicate	A204-4455 showed inhibition of melatonin MT_2 (IC_{50} = 13.3 µmol/L) No effect on a total of 182 receptors, channels, transporters and enzymes, including for gabapentin binding site
					Attachment Number
					4.2.1.2-1
					4.2.1.2-2

IC_{50} : half maximal inhibitory concentration

2.6.3 薬理試験概要表

タリージェ錠 2.5 mg、5 mg、10 mg、15 mg

ミロガバリンベンシル酸塩

4. 安全性薬理試験

Test Article: Mirogabalin besylate			GLP Compliance			Attachment Number	
Organ Systems Evaluated	Species/Strain	Method of Admin.	Doses or Concentrations	Gender and No. per Group	Noteworthy Findings	GLP Compliance	Attachment Number
Central nervous system (Modified Irwin's test)	Rat: F344/DuCr1Cr1j	Oral, gavage	0, 3, 10, 30, 100, 1000 mg/kg	M:6	No effect (3 and 10 mg/kg). Decreases in spontaneous activity, muscle tone and response to external stimuli (alertness, positional struggle, touch response), loss of righting reflex, abnormal body position (prone and lateral position), staggering gait, irregular and deep respiration (30 and 100 mg/kg). In addition to above changes, abnormal gait (dragging of hindlimbs), loss of pinna reflex, lacrimation, salivation, and hypothermia (1000 mg/kg). The maximal effect was observed from 4 to 8 hours after administration, and all changes disappeared within 24 hours at 30, and 100 mg/kg, or within 48 hours at 1000 mg/kg.	Yes	4.2.1.3-1
Central nervous system Motor co-ordination (Rota-rod test)	Rat: F344/DuCr1Cr1j	Oral, gavage	0, 1, 3, 10, 30, 100 mg/kg	M:8	No significant effect (1 and 3 mg/kg). Significant inhibition of rota-rod performance (10, 30, and 100 mg/kg). The maximal effect was observed from 4 to 6 hours after administration and all animals recovered 24 hours after administration. ED ₅₀ value = 9.5 mg/kg (4 hours after administration).	Yes	4.2.1.3-2

ED₅₀: 50% effective dose

2.6.3 薬理試験概要表

タリージェ錠 2.5 mg、5 mg、10 mg、15 mg

ミロガバリンベシル酸塩

Organ Systems Evaluated		Species/ Strain	Method of Admin.	Doses or Concentration ns	Gender and No. per Group	Test Article: Mirogabalin besylate	Noteworthy Findings	GLP Compliance	Attachment Number
Central nervous system		Rat: F344/DuCr1Cr1j	Oral, gavage	0, 3, 10, 30, 100 mg/kg	M:8		No significant effect (3 and 10 mg/kg). Significant decreases in spontaneous locomotor activity (30 and 100 mg/kg). ED ₅₀ value = 43.9 mg/kg	Yes	4.2.1.3-3
Spontaneous locomotor activity (Supernex test)									
hERG channel current assay		hERG transfected HEK293 cell	In vitro	0, 30, 100, 300 µmol/L	5 cells		No effect on the hERG current up to 300 µmol/L	Yes	4.2.1.3-4
Cardiac action potential assay		Papillary muscle (Hartley guinea pig)	In vitro	0, 30, 100, 300 µmol/L	5 preparations		Shortening in APD ₃₀ and APD ₉₀ and tendency to reduce APA at 30 µmol/L or more. No effect on resting membrane potential, difference between APD ₃₀ and APD ₉₀ , or maximal upstroke velocity.	Yes	4.2.1.3-5
Cardiovascular and respiratory systems (Telemetry test)		Cynomolgus monkey	Oral, gavage	0, 30, 300, 2000 mg/kg	M:4		Decrease in blood pressure (2000 mg/kg). No effects on heart rate, ECG parameters, ECG waveform, respiratory rate, tidal volume, or minute volume.	Yes	4.2.1.3-6

ED₅₀: 50% effective dose, APD₃₀: action potential duration at 30% repolarization, APD₉₀: action potential duration at 90% repolarization, APA: action potential amplitude, ECG: electrocardiogram

2.6.3 薬理試験概要表

タリージエ錠 2.5 mg、5 mg、10 mg、15 mg

ミロガバリンベンシル酸塩

5. 薬力学的薬物相互作用試験

本申請で該当する試験は実施していない。