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]。神経障害性疼痛は、原因となる疾患が治癒しても疼痛が消失しないことが多く、治療に難渋することが多い。また、慢性疼痛疾患の中でも痛みの重症度が高く、痛み以外にも睡眠障害、活力の低下、抑うつ、不安、口渇、食欲不振などの様々な併存症を伴う。本病態は、その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（peripheral neuropathic pain: PNeP）と中枢性神経障害性疼痛（central neuropathic pain: CNeP）に分類される[2]。神経障害性疼痛を呈する疾患としては、糖尿病性末梢神経障害性疼痛、帯状疱疹後神経痛、脳卒中後疼痛（central post stroke pain: CPSP）、脊髄損傷後神経痛（central neuropathic pain after spinal cord injury: CNePSCI）など様々な疾患があるが、原因疾患によらず発症機序の大部分は共通しており、結果として生じる疼痛や知覚異常は臨床的に同様の性質を持ち、障害部位を問わず一つの病態として分類できる[3,4]。

以下の疫学データから、日本でCNePを有している患者は多いと考えられる。CPSP及びCNePSCIはCNePの代表的な疾患であり[4,5]、日本では、脳卒中患者（推定約110万人）の約10%がCPSPを、また、脊髄損傷患者（推定約10万人）の約75%がCNePSCIを有していると報告されている[6,7,8]。さらに、CNePに含まれる他の疾患の一つにパーキンソン病による中枢性神経障害性疼痛（central neuropathic pain in Parkinson's disease: CNePPD）があり、パーキンソン病患者（推定約16万人）の約15%がCNePPDを有していると報告されている[6,9]。上述のとおり、CNePを含む神経障害性疼痛は慢性疼痛疾患の中でも痛みの重症度が高く、様々な併存症を伴い、治療に難渋することが多い疾患であることも考慮すると、CNePに対する治療は臨床的に重要である。

CNePを含む神経障害性疼痛の標準的治療は薬物療法であり、国際疼痛学会のガイドラインでは、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いる[10]。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[11]。本ガイドラインでは、日本でPNePの適応で承認を取得しているミロガバリンベシル酸塩（以下、ミロガバリンと表記）もプレガバリンと同様に第一選択薬の位置付けで使用できるとされているが、PNeP治療での使用に限定されている[12]。これらの第一選択薬のうち、日本でPNePとCNePの両方の適応で承認を取得しているのはプレガバリンのみであり、プレガバリンは広く神経障害性疼痛に対して用いられている。しかし、プレガバリンでは、安全性の懸念によって投与量が制限されることがあり[13,14]、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、臨床的有用性を示す新たな治療法に対するアンメットニーズが存在している。

ミロガバリンは、第一三共株式会社が創製したカルシウムチャネル$\alpha_2\delta$リガンドであり、主に脊髄後角のシナプスに作用して神経障害性疼痛の発症機序の一つである脊髄後角での過剰な神経伝達を抑制することにより、鎮痛効果を発揮する。ミロガバリンは、PNePの代表的な疾患である糖尿病性末梢神経障害性疼痛及び帯状疱疹後神経痛の患者を対象とした臨床試験の成績に基づいて、上述のとおり日本でPNePの適応で承認を取得している。初回申請

時に実施した動物モデルを用いた検討では、ミロガバリンはPNeP モデルのみならず、CNeP モデルにも鎮痛作用を示すことが確認されている。

欧州医薬品庁が作成した疼痛治療薬の開発ガイドラインでは、神経障害性疼痛の適応で承認を取得するためにはPNeP に加えて、CNeP の代表的な一疾患でも有効性を確認する必要があると記載されており[5]、日本の専門家によるコンセンサス会議でも上記ガイドラインと同様の内容が提言されている[4]。このため、さらにCNeP に対する有効性を示すことができれば、ミロガバリンの神経障害性疼痛に対する有効性が期待できると考え、日亜 CNeP P3 試験を実施した。その結果、様々な原因疾患を有する CNeP（CNeP の代表的な疾患であるCNePSCI 及び CPSP に加えて、CNePPD）患者に対して、ミロガバリンは投与を継続でき、かつ投与量が制限されることなく、臨床的意義のある有効性を示した。また、ミロガバリン投与時に想定されるリスクは、現行と同様の注意喚起及び安全対策により、臨床的に許容可能と考えられた。上述のとおり、CNeP を含む神経障害性疼痛の発症機序は、原因疾患によらず大部分が共通していると考えられることから、ミロガバリンは、日亜 CNeP P3 試験で対象とした患者以外の CNeP 患者に対してもその有用性が期待され、PNeP のみならずCNeP 全般に対しても臨床的に有用な治療選択肢の 1 つになるものと考える。

以上より、現在承認されている PNeP での適応に加えて、日亜 CNeP P3 試験の成績を加味し、神経障害性疼痛を効能・効果とする製造販売承認事項一部変更承認申請を行うこととした。

なお、本申請による用法・用量の変更はない。

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. Loeser JD, Treede RD. The Kyoto protocol of IASP basic pain terminology. Pain. 2008;137(3):473-7.
3. I. 神経障害性疼痛の概論. 日本ペインクリニック学会 神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン改訂版作成ワーキンググループ編. 神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン. 2nd ed. 真興交易; 2016. p.18-31. [Internet]. Available from: https://www.jspc.gr.jp/Contents/public/pdf/shi-guide08_09.pdf
4. 花岡一雄, 小川節郎, 堀田饒, 他. わが国における神経障害性疼痛治療の現状と今後の展望—専門家によるコンセンサス会議からの提言—. ペインクリニック. 2009;30(10):1395-408.
5. European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the clinical development of medicinal products intended for the treatment of pain. (December, 2016).
6. 厚生労働省. 平成 26 年患者調査（傷病分類編） [Internet]. Available from: http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/10syoubyo/dl/h26syobyo.pdf
7. 原田慎一, 中本賀寿夫, 徳山尚吾. 脳卒中後疼痛に対する治療戦略の現状とモデル動物確立の必要性. 日本緩和医療薬学雑誌. 2013;6(3):51-6.
8. 日本せきずい基金. 脊髄損傷に伴う異常疼痛に関する実態調査報告書. (2004 Sep).
9. Buhmann C, Wrobel N, Grashorn W, et al. Pain in Parkinson disease: a cross-sectional survey of its prevalence, specifics, and therapy. J Neurol. 2017;264(4):758-69.
10. 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.
11. 日本ペインクリニック学会 神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン改訂版作成ワーキンググループ編. 神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン. 2nd ed. 真興交易; 2016. p.29-31, p. 44, p. 48-56.
12. 日本ペインクリニック学会 神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン改訂版作成ワーキンググループ編. 神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン. 2nd ed Suppl [Internet]. 2019 Nov. Available from: https://www.jspc.gr.jp/Contents/public/kaiin_guideline09.html
13. 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.
14. 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(10):2159-71.