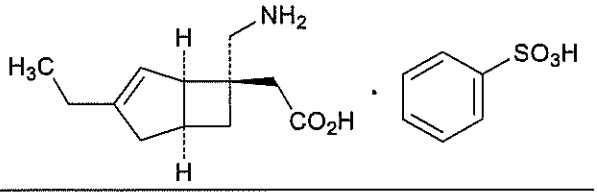
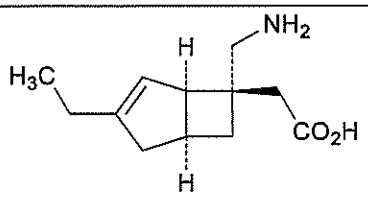
目次

1. 非臨床試験計画概略 3
2. 薬理試験 3
2.1 効力を裏付ける試験 3
2.2 副次的薬理試験 3
3. 薬物動態試験 3
4. 毒性試験 3
5. 総括及び結論 3
6. 参考文献一覧 4

2.4 非臨床試験の概括評価

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

化合物一覧

一般名	定義	構造式
ミロガバリンベシル酸塩	原薬	
ミロガバリン	原薬のフリー体、 原薬の活性本体	

1. 非臨床試験計画概略

ミロガバリンベシル酸塩は、日本で2019年1月8日に末梢性神経障害性疼痛の効能・効果で承認され、販売されている。

ミロガバリンベシル酸塩の作用機序、並びに末梢性神経障害性疼痛及び中枢性神経障害性疼痛に対する有効性を示すデータは初回申請時に提出し、審査された。

今般、効能・効果を神経障害性疼痛とする、製造販売承認事項一部変更承認申請を行うに当たり、本資料では作用機序に関して新たに得られた情報を追加する。

ミロガバリンベシル酸塩の上位中枢を介した鎮痛作用、特に下行性疼痛抑制系に対する作用を、坐骨神経部分結紮による末梢性神経障害性疼痛モデルで検討した。さらに、上位中枢を介した鎮痛作用における$\alpha_2\delta$-1サブユニットの役割をサブユニットの薬物結合能が減弱した変異マウスを用いて検討した。

2. 薬理試験

2.1 効力を裏付ける試験

ミロガバリンベシル酸塩は末梢性神経障害性疼痛モデル（坐骨神経部分結紮マウス）で、腹腔内、脳室内、及び脊髄髄腔内投与により鎮痛作用を示した。腹腔内及び脳室内投与による鎮痛作用が、アドレナリンα_2受容体遮断薬の脊髄髄腔内への前投与により減弱することを確認した。また、$\alpha_2\delta$-1サブユニットの薬物結合能が減弱した変異マウスでは、ミロガバリンベシル酸塩の脳室内投与による鎮痛作用は認められなかった。

2.2 副次的薬理試験

該当なし。

3. 薬物動態試験

該当なし。

4. 毒性試験

該当なし。

5. 総括及び結論

ガバペンチンやプレガバリンなどの$\alpha_2\delta$リガンド（ガバペンチノイド）の神経障害性疼痛に対する鎮痛作用には、従来から提唱されてきた一次求心性神経の脊髄側終末からの興奮性伝達物質の放出抑制の他、上位中枢に対する作用も寄与していると考えられている[1]。初回申請時には、ミロガバリンベシル酸塩が、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誘発糖尿病ラット）、中枢性神経障害性疼痛モデル（脊髄損傷ラット）、及び線維筋痛症モデル（間歇的寒冷ストレスマウス及びSlukaラット）で、経口投与により鎮痛作用を示すことを報告している。本申請時に追加した試験で、ミロガバリ

ンベシル酸塩は末梢性神経障害性疼痛モデル（坐骨神経部分結紮マウス）で、腹腔内、脳室内、及び脊髄髄腔内投与により鎮痛作用を示した。すなわち、ミロガバリンベシル酸塩は脊髄のみならず上位中枢に作用してその鎮痛作用を発揮することが示唆された。さらに、アドレナリン α_2 受容体遮断薬を脊髄髄腔内へ前投与すると、腹腔内及び脳室内投与による鎮痛作用が減弱したことから、ミロガバリンベシル酸塩の上位中枢を介した鎮痛作用には、下行性ノルアドレナリン神経の活性化が関与することが示唆された。また、$\alpha_2\delta$-1 サブユニットの薬物結合能が減弱した変異マウスでは、ミロガバリンベシル酸塩の脳室内投与による鎮痛作用は認められなかった。したがって、上位中枢を介した鎮痛機序にも、上位中枢での $\alpha_2\delta$-1 サブユニットへのミロガバリンベシル酸塩の結合が必要であることが示唆された。

以上より、ミロガバリンベシル酸塩は脊髄のみならず上位中枢に作用して鎮痛作用を発揮すること、また、上位中枢を介した鎮痛作用の少なくとも一部には下行性疼痛抑制系のノルアドレナリン経路に対する活性化作用が関与していることが示唆された。これらの機序を介して、本薬は末梢性及び中枢性神経障害性疼痛に対して鎮痛効果を示すことが期待される。

6. 参考文献一覧

1. Tanabe M, Takasu K, Takeuchi Y, et al. Pain relief by gabapentin and pregabalin via supraspinal mechanisms after peripheral nerve injury. J Neurosci Res 2008;86:3258-64.