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 2
3. 引用文献 2

1. 構造式及び主薬理作用

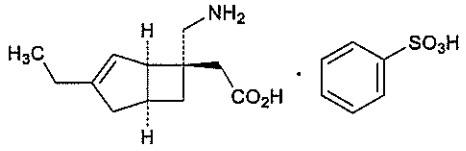
ミロガバリンベシル酸塩は、神経細胞及びその他の組織の電位依存性カルシウムチャネルの $\alpha_2\delta$ サブユニットに強力かつ特異的に結合する $\alpha_2\delta$ リガンドである。$\alpha_2\delta$ リガンドは、主に脊髄後角で過剰な神経伝達を抑制することにより痛みの緩和をもたらすと考えられている。

$\alpha_2\delta$ リガンドは電位依存性カルシウムチャネルを介した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の構造式を図 2.6.1.1-1 に示す。

ミロガバリンベシル酸塩は、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。

図 2.6.1.1-1　ミロガバリンベシル酸塩の構造式



2. 申請効能又は効果、用法及び用量

1.8 に記載した。

3. 引用文献

1. Li CY, Zhang XL, Matthews EA, et al. Calcium channel $\alpha_2\delta_1$ subunit mediates spinal hyperexcitability in pain modulation. Pain. 2006;125(1-2):20-34.
2. Taylor CP. Mechanisms of analgesia by gabapentin and pregabalin – calcium channel α_2-δ [$Ca_v\alpha_2$-δ] ligands. Pain. 2009;142(1-2):13-6.
3. Field MJ, Li Z, Schwarz JB. Ca^{2+} channel α_2-δ ligands for the treatment of neuropathic pain. J Med Chem. 2007;50(11):2569-75.

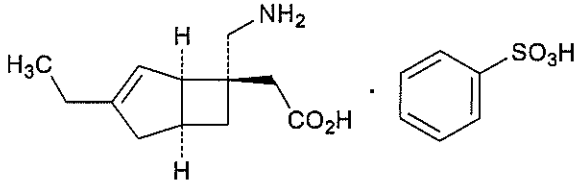
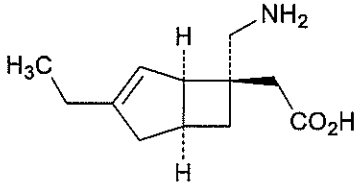
目次

1. まとめ....4
2. 効力を裏付ける試験....4
2.1 上位中枢を介した鎮痛作用....4
2.1.1 坐骨神経部分結紮マウスでの鎮痛作用....4
2.1.2 坐骨神経部分結紮マウスでのヨヒンビンによるミロガバリンベシル酸塩の鎮痛作用の抑制作用....6
2.1.3 $\alpha_2\delta$-1 サブユニット R217A 変異マウスでのミロガバリンベシル酸塩の鎮痛作用....7
3. 副次的薬理試験....8
4. 安全性薬理試験....8
5. 薬力学的薬物相互作用....8
6. 考察及び結論....8
7. 参考文献....9

略語一覧

略語	略していない表現（英）	略していない表現（日）
i.t.	intrathecal	脊髄髄腔内
MGB	mirogabalin	ミロガバリン
PGB	pregabalin	プレガバリン
PWL	paw withdrawal latency	反応潜時
yoh	yohimbine	ヨヒンビン

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. まとめ

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検討した。

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. 効力を裏付ける試験

2.1 上位中枢を介した鎮痛作用

添付資料番号: 4.2.1.1-1

ミロガバリンベシル酸塩の投与量はミロガバリン（フリー体）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。

2.1.1 坐骨神経部分結紮マウスでの鎮痛作用

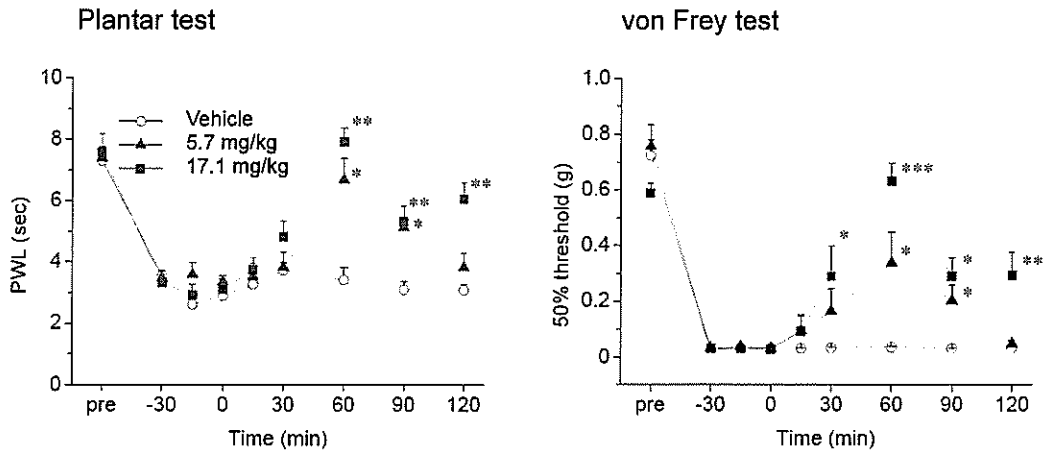
熱痛覚過敏及び機械的アロディニアに対するミロガバリンベシル酸塩の鎮痛作用を、実験的末梢性神経障害性疼痛モデルとして知られている坐骨神経部分結紮マウス（Seltzer モデルマウス）にて評価した。

雄 ddY マウスを使用し、左坐骨神経の一部（1/3～1/2）を結紮し、坐骨神経部分結紮マウスを作成した。ミロガバリンベシル酸塩を、坐骨神経部分結紮マウス（6～7 例／群）に腹腔内投与（5.7 又は 17.1 mg/kg）、脳室内投与（5.7 又は 17.1 μg）、又は脊髄髄腔内投与（5.7 又は 17.1 μg）した。Plantar 試験により左後肢足蹠の熱刺激に対する反応潜時（paw withdrawal latency: PWL）を経時的に測定した。また、von Frey 試験により左後肢足蹠の機械刺激に対する反応閾値を経時的に測定して、50%閾値を算出した。媒体群には生理食塩液を投与した。

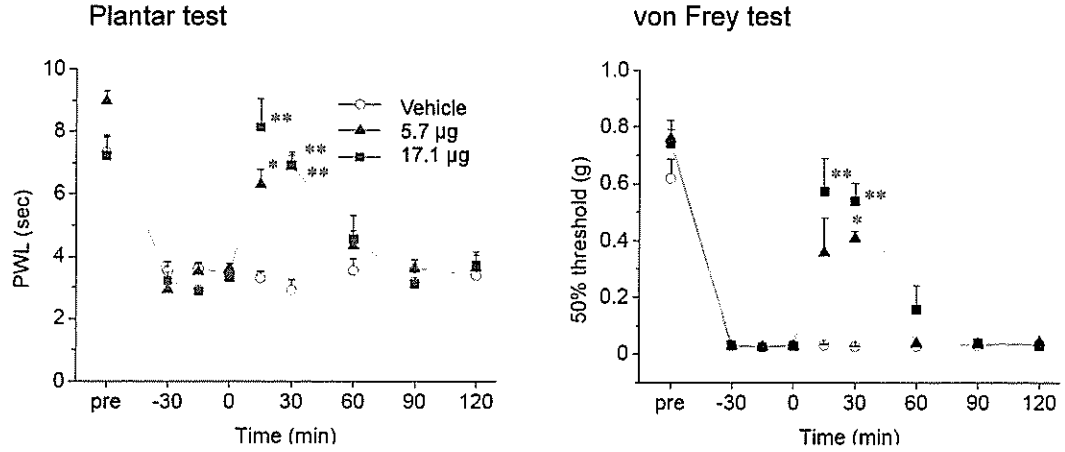
図 2.6.2.2-1 に示すように、坐骨神経部分結紮マウスにミロガバリンベシル酸塩を腹腔内、脳室内、及び脊髄髄腔内投与したとき、PWL の延長及び 50%閾値の上昇が用量依存的かつ有意に認められた。すなわち、ミロガバリンベシル酸塩は、脊髄のみならず上位中枢に作用してその鎮痛作用を発揮することが示唆された

図 2.6.2.2-1　坐骨神経部分結紮マウスでのミロガバリンベシル酸塩の鎮痛作用

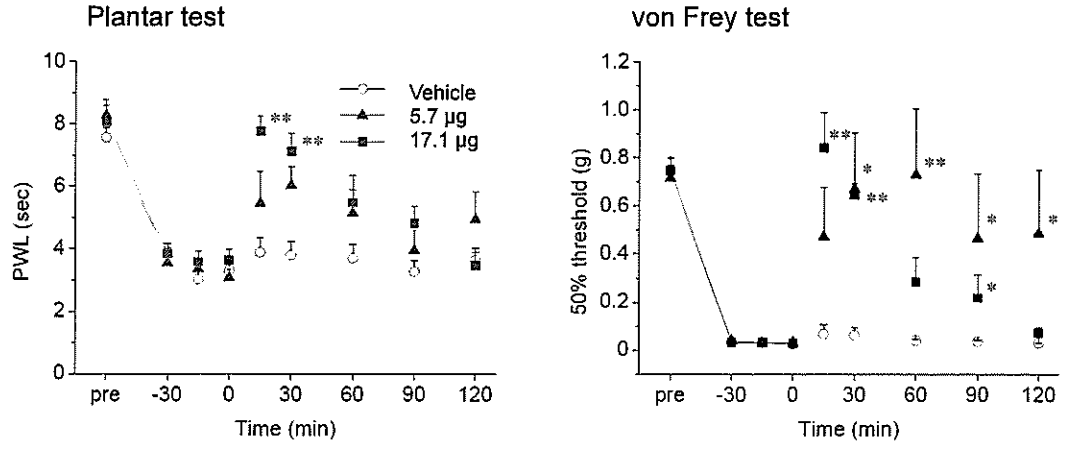
A: Intraperitoneal Injection



B. Intracerebroventricular Injection



C: Intrathecal Injection



Each value represents mean + standard error (n = 6 or 7).
PWL, paw withdrawal latency.
*: $P < 0.05$, **: $P < 0.01$, ***: $P < 0.001$ compared to the vehicle group (Kruskal-Wallis followed by post hoc Dunn's multiple comparison test)

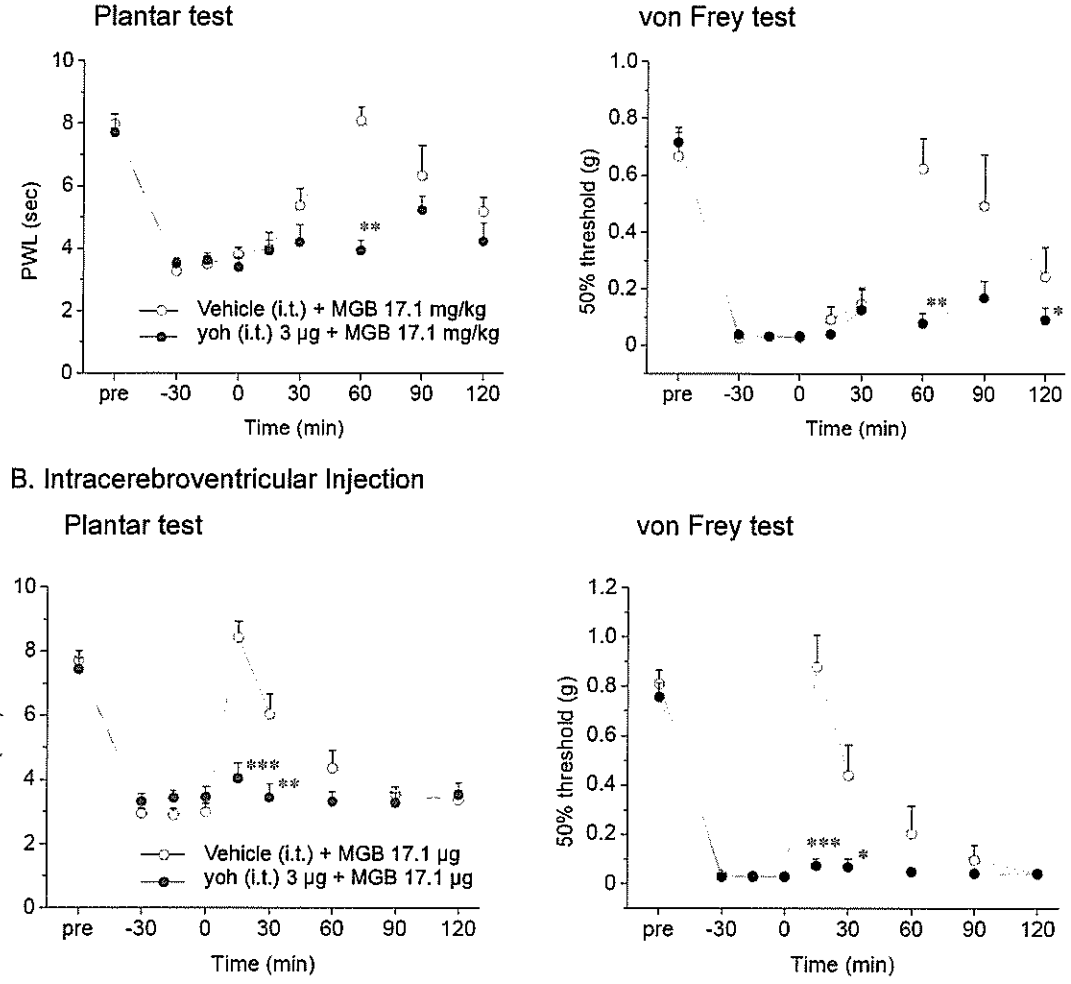
2.1.2　坐骨神経部分結紮マウスでのヨヒンビンによるミロガバリンベシル酸塩の鎮痛作用の抑制作用

ミロガバリンベシル酸塩の鎮痛作用への下行性ノルアドレナリン神経の関与を坐骨神経部分結紮マウス（Seltzer モデルマウス）にて評価した。

雄 ddY マウスを使用し、左坐骨神経の一部（1/3～1/2）を結紮し、坐骨神経部分結紮マウスを作成した。坐骨神経部分結紮マウスに、アドレナリン α_2 受容体遮断薬ヨヒンビン塩酸塩（以下ヨヒンビン）3 μg を脊髄髄腔内投与し、投与 15 分後にミロガバリンベシル酸塩を腹腔内投与（17.1 mg/kg、6 例／群）、あるいは脳室内投与（17.1 μg、8 例／群）した。Plantar 試験により左後肢足蹠の熱刺激に対する PWL を経時的に測定した。また、von Frey 試験により左後肢足蹠の機械刺激に対する反応閾値を経時的に測定して、50%閾値を算出した。媒体群には生理食塩液を投与した。

図 2.6.2.2-2 に示すように、坐骨神経部分結紮マウスにヨヒンビンを前投与したとき、ミロガバリンベシル酸塩の腹腔内及び脳室内投与による PWL の延長及び 50%閾値の上昇はほとんど認められなかった。すなわち、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、下行性疼痛抑制系（ノルアドレナリン経路）の活性化が関与することが示唆された。

図 2.6.2.2-2　ヨヒンビンによるミロガバリンベシル酸塩の鎮痛作用の抑制作用



Each value represents mean + standard error (n = 6 in A or 8 in B).
i.t., intrathecal; MGB, mirogabalin; yoh, yohimbine.
*: $P < 0.05$, **: $P < 0.01$, ***: $P < 0.001$ compared to the MGB-only group (Mann-Whitney *U*-test)

2.1.3　$\alpha_2\delta$-1 サブユニット R217A 変異マウスでのミロガバリンベシル酸塩の鎮痛作用

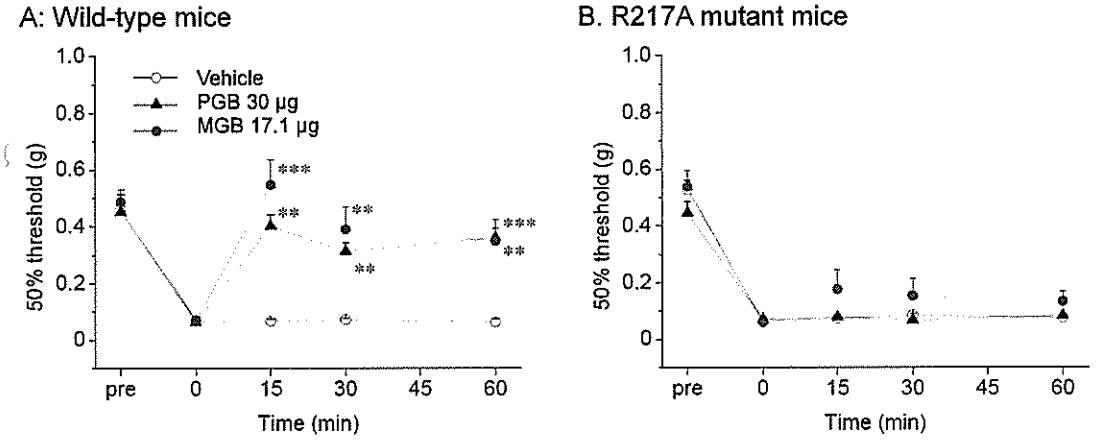
ミロガバリンベシル酸塩の鎮痛作用を、$\alpha_2\delta$-1 サブユニットの薬物結合能が減弱した変異マウス（$\alpha_2\delta$-1 サブユニットの 217 位のアルギニンをアラニンへ置換させたマウス: R217A 変異マウス）を用いて、2.1.1 と同様に評価した。R217A 変異マウスでは、ミロガバリンベシル酸塩及びプレガバリンの鎮痛作用が認められないことが報告されている [1,2]。

R217A 変異マウス又は野生型マウスを使用し、左坐骨神経の一部（1/3～1/2）を結紮し、坐骨神経部分結紮マウスを作成した。ミロガバリンベシル酸塩（17.1 μg）又はプレガバリン（30 μg）を、坐骨神経部分結紮マウス（8 例／群）に脳室内投与した。von Frey 試験により左後肢足蹠の機械刺激に対する反応閾値を経時的に測定して、50%閾値を算出した。媒体

群には生理食塩液を投与した。

図 2.6.2.2-3 に示すように、野生型マウスではミロガバリンベシル酸塩及びプレガバリンにより 50%閾値の上昇が認められたが、R217A 変異マウスでは認められなかった。ミロガバリンベシル酸塩及びプレガバリンの鎮痛作用は、上位中枢の $\alpha_2\delta$-1 サブユニットを介していることが示唆された。

図 2.6.2.2-3　R217A 変異マウスでのミロガバリンベシル酸塩の脳室内投与による鎮痛作用



Each value represents mean + standard error (n = 8).
MGB, mirogabalin; PGB, pregabalin.
**: $P < 0.01$, ***: $P < 0.001$ compared to the vehicle group (Kruskal-Wallis followed by post hoc Dunn's multiple comparison test)

3.　副次的薬理試験

該当なし

4.　安全性薬理試験

該当なし

5.　薬力学的薬物相互作用

該当なし

6.　考察及び結論

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[3]。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。

7. 参考文献

1. Field MJ, Cox PJ, Stott E, et al. Identification of the α_2-δ-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(46):17537-42.
2. 土門友紀, 荒川尚久, 窪田一史, 他. 電位依存性カルシウムチャネル $\alpha_2\delta$-1 サブユニットを介したミロガバリンの鎮痛作用—$\alpha_2\delta$-1（R217A）および $\alpha_2\delta$-2（R282A）変異マウスを用いた検討—. 薬理と治療. 2019;47:585-91.
3. 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.

目次

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

1. 薬理試験：一覧表

被験物質：ミロガバリンベシル酸塩

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	添付資料番号	記載場所
坐骨神経部分結紮マウスを用いた鎮痛作用	マウス（ddY, $\alpha_2\delta$-1 サブユニット R217A 変異マウス）	腹腔内 脳室内 脊髄髄腔内	北里大学	4.2.1.1-1	4.2.1.1

2. 効力を裏付ける試験

結果は 2.6.2 に記載した。

3. 副次的薬理試験

該当なし

4. 安全性薬理試験

該当なし

5. 薬力学的薬物相互作用試験

該当なし