新薬紹介総説

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）の薬理学的 および薬物動態学的特性と臨床試験成績

北野 裕¹⁾, 甲斐 清徳²⁾, 山村 直敏³⁾, 吉柴 聡史⁴⁾, 黒羽 正範⁵⁾

要約：ミロガバリンベシル酸塩（以下ミロガバリン、販売名：タリージェ[®]錠）は第一三共株式会社が創製した電位依存性カルシウムチャネル $\alpha_2\delta$ サブユニットに対する新規のリガンドであり、末梢性神経障害性疼痛を適応症として2019年1月に承認された。ミロガバリンは $\alpha_2\delta$ -1 および $\alpha_2\delta$ -2 サブユニットに対して強力かつ選択的な結合親和性を示し、特に、神経障害性疼痛において重要な役割を担う $\alpha_2\delta$ -1 サブユニットに対して持続的に結合した。ラットの神経障害性疼痛モデルにおいて、ミロガバリンは強力かつ持続的な鎮痛作用を示した。リガンド結合能を欠失させた $\alpha_2\delta$ サブユニット変異マウスを用いた検討において、ミロガバリンの鎮痛作用は $\alpha_2\delta$ -1 変異マウスでは消失し、 $\alpha_2\delta$ -2 変異マウスでは野生型マウスと同様に認められたことから、その鎮痛作用は $\alpha_2\delta$ -1 サブユニットを介して発現していると考えられた。ミロガバリンは経口吸収性が高く、血漿曝露量は用量に比例する。大部分が未変化体として尿中に排泄されることから、薬物相互作用が生じる可能性は低いが、腎機能障害患者ではクレアチニンクリアランス値に基づき用量調節が規定されている。ミロガバリンは末梢性神経障害性疼痛を対象とした検証試験として、糖尿病性末梢神経障害性疼痛を対象としたプラセボ対照試験および長期投与試験、帯状疱疹後神経痛を対象としたプラセボ対照試験および長期投与試験を国際共同試験として実施し、いずれにおいても有意な疼痛改善効果が示された。また、最大用量の30 mg/日まで忍容性が良好であった。ミロガバリンは有効性と安全性のバランスがとれており、末梢性神経障害性疼痛領域へ新たな治療の選択肢を提供することで、日本の患者さんや医療関係者の皆様に貢献できるものと期待している。

1. はじめに

神経障害性疼痛は、国際疼痛学会（International Association for the Study of Pain : IASP）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)。神経障害性疼痛は単一の疾患ではなく、複数の発症機序を基盤とした様々な症状や徴候によって構成される慢性・難治性の症候群であり、現行の治療法に対する満足度は十分とはいえない(1-3)。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(4)、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 (diabetic peripheral neuropathic pain : DPNP)、帯状疱疹後神経痛 (post-herpetic neuralgia : PHN)、神経根障害等の多くの疾患が含まれる。日本における糖尿病患者は約1000万人と推測され(5)、そのうちDPNPを有する割合は9~22%(6)、また、帯状疱疹の年間発症数は約60万人とされ(7)、そのうちPHNを有する割合は10~25%と報告されており(8)、多数の末梢性神経障害性疼痛患者が存在している。

ガバペンチン、プレガバリンなどのガバペンチノイドは電位依存性カルシウムチャネル $\alpha_2\delta$ サブユニットに対する選択的リガンドであり(9, 10)、国内外のガイドラインにおいて神経障害性疼痛に対する第一選択薬として位置付けられ、広く用いられている(11, 12)。ガバペンチノイドの作用機序は完全には解明されていないが、過剰興奮状態にあるシナプス前終末においてカルシウムイオンの流入を抑制し、神経伝達物質の放出を抑制することによってその鎮痛作用を発現すると考えられている(13, 14)。

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電位依存性カルシウム

キーワード：ミロガバリン、 $\alpha_2\delta$ サブユニット、神経障害性疼痛、帯状疱疹後神経痛、糖尿病性末梢神経障害性疼痛
第一三共株式会社 研究開発本部¹⁾ スペシャルティ第一研究所、²⁾ 安全性研究所、³⁾ 薬物動態研究所、⁴⁾ 臨床薬理部、⁵⁾ 臨床開発部（〒140-8710 東京都品川区広町1丁目2番58号）

E-mail: kitano.yutaka.yi@daiichisankyo.co.jp 原稿受領日：2019年7月26日、依頼原稿

図1 ミロガバリンベシル酸塩の構造式

チャネル $\alpha_2\delta$ サブユニットに対する強力かつ選択的な新規のリガンドである (図1)。ミロガバリンは、第Ⅰ相試験において良好な忍容性および経口吸収性が確認された後、日本を含むアジア地域での国際共同試験として、DPNP 患者を対象とした第Ⅱ相試験が実施され、さらに、DPNP 患者および PHN 患者をそれぞれ対象とした第Ⅲ相試験において有効性および安全性が検証・確認され、2019 年 1 月に末梢性神経障害性疼痛を適応症として承認された (販売名：タリージェ[®]錠 2.5 mg, 5 mg, 10 mg および 15 mg)。本稿では、ミロガバリンの薬理学的および薬物動態学的特性、ならびに臨床試験成績を紹介する。

2. ミロガバリンの薬理学的特性

1) In vitro 薬理作用

$\alpha_2\delta$ サブユニットを発現させた 293A 細胞から調製した細胞膜画分を用いて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およびプレガバリンの結合解離パラメータを表1に示す。ヒト、ラットの $\alpha_2\delta$ -1 および $\alpha_2\delta$ -2 サブユニットに対して、ミロガバリンはプレガバリンを上回る高い結合親和性を示した。ミロガバリンおよびプレガバリンのいずれにおいても、明確なサブタイプ選択性 ($\alpha_2\delta$ -1 対 $\alpha_2\delta$ -2) あるいは種差 (ヒト対ラット) は認められなかった。解離速度解析において、ヒト $\alpha_2\delta$ -1 および $\alpha_2\delta$ -2 からのミロガバリンの解離半減期はそれぞれ 11.1 および 2.4 時間と算出され、プレガバリンの解離半減期はいずれも 1.4 時間

と算出された (図2, 表1)。ラット $\alpha_2\delta$ サブユニットからの解離半減期に関しても同様の結果が得られた (15)。すなわち、プレガバリンとは異なり、ミロガバリンは $\alpha_2\delta$ -2 サブユニットよりも $\alpha_2\delta$ -1 サブユニットに対して持続的な結合を示した。ミロガバリンは、ラット大脳皮質膜画分における [³H] ガバペンチン結合を阻害し、50%阻害濃度 (IC₅₀ 値) は 16.0 nmol/L であった。ミロガバリンはその他の受容体、チャネル、トランスポーターおよび酵素 (計 186 種) に対しては 50 μ mol/L で影響を及ぼさず、 $\alpha_2\delta$ サブユニットに対して高い選択性を有することが示された (15)。ホールセル・パッチクランプ法を用いた検討において、ミロガバリンおよびプレガバリンはラット後根神経節 (DRG) ニューロンの N 型カルシウムチャネル電流を抑制した (16)。

2) 鎮痛作用

(1) 末梢性神経障害性疼痛モデルにおける鎮痛作用

末梢性神経障害性疼痛モデルとして、坐骨神経部分結紮 (partial sciatic nerve ligation : PSL) モデルおよびストレプトゾトシン (STZ) 誘発糖尿病モデルを用い、ミロガバリンの鎮痛作用をプレガバリンと比較した。PSL モデルはラットの左坐骨神経の 1/3~1/2 を絹糸で強く結紮することにより作製した (17)。本モデルにおいて、ミロガバリン (3 および 10 mg/kg) およびプレガバリン (10 および 30 mg/kg) は単回経口投与により有意な鎮痛作用 (Dynamic Plantar Aesthesiometer を用いた漸増的機械刺激に対する反応閾値の上昇) を示した。ミロガバリン 10 mg/kg の鎮痛作用は投与 8 時間後においても有意であった (図3)。STZ 誘発糖尿病モデルでは STZ 60 mg/kg を単回腹腔内投与することにより、慢性的なアロディニアを発症させた。本モデルにおいて、ミロガバリン (2.5, 5 および 10 mg/kg) およびプレガバリン (10, 20 および 40 mg/kg) は有意な鎮痛作用 (von Fray 刺激に対する反応閾値の上

表1 ミロガバリンおよびプレガバリンの $\alpha_2\delta$ サブユニットに対する結合解離パラメータ

サブタイプ	薬物	K _d (nM)	K _{off} (h ⁻¹)	解離半減期 (h)
ヒト $\alpha_2\delta$ -1	ミロガバリン	13.5	0.0627	11.1
	プレガバリン	62.5	0.5051	1.4
ヒト $\alpha_2\delta$ -2	ミロガバリン	22.7	0.2837	2.4
	プレガバリン	125.0	0.5103	1.4
ラット $\alpha_2\delta$ -1	ミロガバリン	27.0	0.0798	8.7
	プレガバリン	142.9	0.4929	1.4
ラット $\alpha_2\delta$ -2	ミロガバリン	47.6	0.3027	2.3
	プレガバリン	166.7	0.5266	1.3

K_d : 解離定数, K_{off} : 解離速度定数. (文献 15 より改変)

図2 ヒト $\alpha_2\delta-1$ および $\alpha_2\delta-2$ サブユニットに対するミロガバリンおよびプレガバリンの解離曲線
平均値±標準誤差 (N=4). (文献 15 より改変)

図3 ラット PSL モデルにおけるミロガバリンおよびプレガバリンの鎮痛作用
平均値±標準誤差 (N=12). * $P<0.05$, ** $P<0.01$, 溶媒対照との比較 (Dunnett 多重比較). (文献 15 より改変)

昇)を示した。単回経口投与時の ED_{50} 値はミロガバリン 4.4 mg/kg, プレガバリン 26.8 mg/kg であった。5日間反復経口投与時(1日2回投与, 5日目は1回投与)の ED_{50} 値はミロガバリン 2.5 mg/kg 未満, プレガバリン 29.3 mg/kg であり, ミロガバリンでは反復投与により鎮痛作用の増強が認められた(図4)(15)。

(2) その他の疼痛モデルにおける鎮痛作用

中枢性神経障害性疼痛のモデルのひとつである脊髄損傷モデルにおけるミロガバリンの鎮痛作用を検討した。脊髄損傷モデルは微小血管クリップでラットの脊髄を T6/7 の位置で急性圧迫して作製し(18, 19), 慢性的なアロディニアを発症させた。本モデルにおいて, ミロガバリンは 2.5, 5 および 10 mg/kg の単回経口投与により有意な鎮痛作用(von Fray 刺激に対する反応閾値の上昇)を示した(20)。

線維筋痛症のモデルである間歇的寒冷ストレス(intermittent cold stress: ICS)モデルおよび酸性食塩液筋肉内注射モデル(Slukaモデル)を用いて, ミロガバリンの鎮痛作用を評価した。ICSモデルではマウ

スを ICS に 3 日間曝露することにより(21), Sluka モデルではラットの左腓腹筋に pH 4.0 の生理食塩液を 2 回投与することにより(22), 慢性的なアロディニアを発症させた。両モデルにおいて, ミロガバリンは 1, 3 および 10 mg/kg の単回経口投与により有意な鎮痛作用(von Fray 刺激に対する疼痛スコアの低下あるいは反応閾値の上昇)を示した(23)。

(3) $\alpha_2\delta$ サブユニット変異マウスを用いた作用機序解析

$\alpha_2\delta$ サブユニット変異マウスを用い, ミロガバリンの鎮痛作用における $\alpha_2\delta-1$ および $\alpha_2\delta-2$ サブユニットの役割を検証した(24)。 $\alpha_2\delta-1$ サブユニットの 217 番目のアルギニンをアラニンに置換(R217A)することによりリガンド結合能を失わせた変異マウスにミロガバリンを投与したところ, 野生型マウスで認められる有意な鎮痛作用は変異マウスでは消失した。一方, $\alpha_2\delta-2$ サブユニットの 282 番目のアルギニンをアラニンに置換(R282A)することによりリガンド結合能を失わせた変異マウスでは野生型と同様にミロガバリン投与による有意な鎮痛作用が認められた。すなわち, ミロガ

A

B

図4 ラットSTZ誘発糖尿病モデルにおけるミロガバリンおよびプレガバリンの鎮痛作用 (A: 経時変化, B: 疼痛閾値曲線下面積から算出したED₅₀値)

平均値±標準誤差 (N=9あるいは10). * $P<0.05$, ** $P<0.01$, 溶媒対照との比較 (Dunnett 多重比較). (文献 15 より改変)

図5 $\alpha_2\delta$ サブユニット変異マウスのPSLモデルにおけるミロガバリンの鎮痛作用

平均値±標準誤差 (N=8). ## $P<0.01$, 野生型との比較 (Wilcoxon 検定). * $P<0.05$, ** $P<0.01$, 投与前値との比較 (Wilcoxon 検定). (文献 24 より改変)

表2 ラットにおけるミロガバリンおよびプレガバリンの中枢作用ならびに安全係数

		ミロガバリン	プレガバリン
鎮痛作用 ED ₅₀	STZ 糖尿病モデル	4.4 mg/kg	26.8 mg/kg
中枢作用 ED ₅₀	ローターロッド	9.4 mg/kg	11.7 mg/kg
	自発運動	43.9 mg/kg	111.8 mg/kg
安全係数	ローターロッド	2.1	0.4
	自発運動	10.0	4.2

薬物の用量はフリー体換算値で表示. 安全係数 = 中枢作用 ED₅₀ / 鎮痛作用 ED₅₀. (文献 15 より改変)

バリンは $\alpha_2\delta$ -2 サブユニットではなく $\alpha_2\delta$ -1 サブユニットに対する結合を介して, その鎮痛作用を発現すると考えられた (図 5). ガバペンチンおよびプレガバリンについても, $\alpha_2\delta$ -1 変異 (R217A) マウスにおいて鎮痛作用が消失することが報告されている (25).

3) 中枢副作用および安全係数

中枢作用の評価として, ラットの協調運動能および自発運動量をそれぞれ Rota-rod 法および Supermex 法により検討したところ, ミロガバリンおよびプレガバリンは協調運動能および自発運動量を用量依存的に抑制した. 両試験における中枢作用の ED₅₀ 値と STZ 誘発糖尿病モデルにおける鎮痛作用の ED₅₀ 値との用量比から算出した安全係数を表 2 に示す. いずれにおいてもミロガバリンの安全係数はプレガバリンよりも大きかった (15).

4) 薬理学的特性に関する考察

ミロガバリンは電位依存性カルシウムチャネル $\alpha_2\delta$ サブユニットの選択的リガンドであり, $\alpha_2\delta$ -1 および $\alpha_2\delta$ -2 サブユニットに対してプレガバリンを上回る結合親和性を示した. 一方, プレガバリンと同様, サブタイプ選択性 ($\alpha_2\delta$ -1 対 $\alpha_2\delta$ -2) は明確ではなかった. 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. 作用標的に対する K_d 値や IC₅₀ 値に加え, 作用標的からの解離半減期は, 薬理作用の持続性や選択性を規定する重要な因子である (26). すなわち, ミロガバリンは $\alpha_2\delta$ -2 サブユニットよりも $\alpha_2\delta$ -1 サブユニットに対して長時間結合し, 結果として相対的に $\alpha_2\delta$ -2 サブユニットよりも $\alpha_2\delta$ -1 サブユニットを介した薬理作用を選択的に発現すると考えられる.

$\alpha_2\delta$ -1 サブユニットは神経障害性疼痛の発症および病態維持に重要な役割を担っていると考えられている. 神経障害性疼痛モデルラットの DRG あるいは脊髄後角において $\alpha_2\delta$ -1 サブユニットの発現が増加すること (27–30), 神経障害性疼痛モデルラットの痛覚過敏はアンチセンスを用いた $\alpha_2\delta$ -1 ノックダウンにより抑制

されること (29, 30) が報告されている. また, $\alpha_2\delta$ -1 サブユニットを過剰に発現させたマウスでは痛覚過敏が認められること (31), $\alpha_2\delta$ -1 ノックアウトマウスでは神経障害性疼痛の発症遅延および減弱が認められること (32) が報告されている. 一方, $\alpha_2\delta$ -2 サブユニットについては, これまでに疼痛との関連を示す報告はなく, ノックアウト, *ducky*, *ducky*²⁷, *entla* などの機能喪失型変異マウスが運動失調, ジスキネジア, 欠伸発作を誘発することが報告され (33–36), ヒトにおいては $\alpha_2\delta$ -2 変異と早期乳児てんかん性脳症との関連が示されている (37, 38). これらの知見は, $\alpha_2\delta$ -1 および $\alpha_2\delta$ -2 サブユニットに対する薬物の選択性が鎮痛作用と中枢副作用の乖離につながる可能性を示唆しており, ミロガバリンのユニークな結合解離特性は, $\alpha_2\delta$ -1 サブユニット由来の強力かつ持続的な鎮痛作用, ならびに $\alpha_2\delta$ -2 サブユニット由来の中枢副作用の軽減, すなわち, ベネフィット/リスク・バランスの向上を期待させる.

ミロガバリンは末梢性神経障害性疼痛のモデルである PSL ラットおよび STZ 誘発糖尿病ラットにおいて, プレガバリンを上回る強力かつ持続的な鎮痛作用を示した. また, $\alpha_2\delta$ サブユニット変異マウスを用いた検討から, ミロガバリンの鎮痛作用は $\alpha_2\delta$ -2 サブユニットではなく $\alpha_2\delta$ -1 サブユニットに対する結合を介して発現していることが示された. ラットを用いた中枢副作用評価において, ミロガバリンは協調運動能および自発運動量を用量依存的に抑制したが, その安全域はプレガバリンよりも広いことが示された. ミロガバリンの強力かつ持続的な鎮痛作用ならびに広い安全域には, 前述の $\alpha_2\delta$ -1 および $\alpha_2\delta$ -2 サブユニットに対するユニークな結合解離特性が寄与していると推察される.

3. ミロガバリンの薬物動態学的特性

ミロガバリンは, 投与後約 1 時間で最高血中濃度 (C_{max}) に達した後, 約 2–3 時間の半減期で血中から消失し, 曝露量は用量に比例する (39). 経口吸収性が高く, 空腹時投与に比べて食後投与で吸収速度がや

や低下するが、吸収量は食事により影響を受けないことが示された。血漿タンパク質結合率は約25%であった。ミロガバリンは吸収された後、一部(約13%~21%)がグルクロン酸抱合反応による代謝を受け、多くのUGT分子種が関与することが示唆された。その後、投与量の約76%が未変化体として主に尿中に排泄された。腎クリアランスの値(13.3 L/h)から、糸球体ろ過に加えて尿細管分泌が関与していることが示唆され、*in vitro*での検討結果からOAT1, OAT3, OCT2, MATE1, およびMATE2-Kが関与すると考えられた。一方、*in vitro*での検討結果から、ミロガバリンはチトクロームP450(CYP)およびトランスポーターを介した薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた(40)。

腎機能障害を有する患者ではミロガバリンの血中曝露量が増加する(41)。そのため、クレアチニンクリアランス(CL_{Cr})の値に基づき用量調節が規定されている(表3)。母集団薬物動態解析の結果、正常腎機能患者(CL_{Cr} ≥ 90 mL/min)にミロガバリン15 mg 1日2回投与した時と比較して、軽度腎機能障害患者(90 > CL_{Cr} ≥ 60 mL/min)に15 mg 1日2回、中等度腎機能障害患者(60 > CL_{Cr} ≥ 30 mL/min)に7.5 mg 1日2回、重度腎機能障害患者および末期腎不全患者(CL_{Cr} < 30 mL/min)に7.5 mg 1日1回投与したときの定常状態におけるAUCは同程度であった。

尿細管分泌に関与するトランスポーターへの阻害薬との併用においては、ミロガバリンの用量調節は求められていない。健康成人におけるプロベネシド(OAT1, OAT3, およびUGT阻害薬)およびシメチジン(OCT2, MATE1, およびMATE2-K阻害薬)とミロガバリンとの併用の影響を検討した結果、単独投与と比較して、プロベネシド併用投与によりミロガバリンのC_{max}は約30%, AUC_{last}は約80%上昇し、シメチジン併用投与によりミロガバリンのC_{max}は約20%, AUC_{last}は約40%上昇した(42)。曝露-応答関係の検討より、中枢神経抑制に関連する主な有害事象(浮動性めまいお

よび傾眠)の発現にはミロガバリンのC_{max}が最も関係することが示唆されたが、ミロガバリンは低用量の初回投与から二段階の用量漸増を行うことで、中枢神経抑制に関連する有害事象の発現リスクを低減できると考えられる。

4. ミロガバリンの臨床試験成績

ミロガバリンは末梢性神経障害性疼痛を対象とした検証試験として、DPNPを対象としたプラセボ対照試験および長期投与試験(43)、PHNを対象としたプラセボ対照試験および長期投与試験(44)を国際共同試験として実施した。これらの試験の主な結果を以下に紹介する。

1) DPNPを対象としたプラセボ対照試験

本試験は、DPNPを有するアジア人患者を対象とした、無作為化、プラセボ対照、二重盲検試験であり、ミロガバリンを14週間(漸増期1~2週間、固定用量期12~13週間)投与した際の、第14週の平均疼痛スコア(ADPS)のベースラインからの変化量をプラセボと比較することを主目的とした。投与群は、プラセボ群およびミロガバリン群3群(15 mg × 1/日, 10 mg × 2/日, 15 mg × 2/日)とした(割付比は2 : 1 : 1 : 1)。なお、漸増期の用法・用量は、15 mg × 1/日群では5 mg 1日1回で1週間投与した後10 mg 1日1回で1週間投与、10 mg × 2/日群では5 mg 1日2回で1週間投与、15 mg × 2/日群では5 mg 1日2回で1週間投与した後、10 mg 1日2回で1週間投与とした。

有効性の主たる解析対象集団は824名であり、投与群ごとの内訳は、プラセボ群で330名、ミロガバリン15 mg × 1/日群で164名、10 mg × 2/日群で165名、および15 mg × 2/日群で165名であった。

第14週のADPSのベースラインからの変化量(補完後)の平均値(標準誤差)は、プラセボ群で-1.31(0.095)、15 mg × 1/日群で-1.34(0.136)、10 mg × 2/日群で-1.47(0.135)、15 mg × 2/日群で-1.81(0.136)であり、いずれの投与群でもベースラインからの低下が

表3 腎機能障害患者に対する本薬の用法用量

		腎機能障害の程度 (CL _{Cr} : mL/min)		
		軽度 (90 > CL _{Cr} ≥ 60)	中等度 (60 > CL _{Cr} ≥ 30)	重度 (血液透析患者を含む) (30 > CL _{Cr})
1日投与量		10~30 mg	5~15 mg	2.5~7.5 mg
初期用量		1回5 mg 1日2回	1回2.5 mg 1日2回	1回2.5 mg 1日1回
有効用量	最低用量	1回10 mg 1日2回	1回5 mg 1日2回	1回5 mg 1日1回
	推奨用量	1回15 mg 1日2回	1回7.5 mg 1日2回	1回7.5 mg 1日1回

CL_{Cr} : クレアチニンクリアランス。

認められた。主要評価項目である第14週のADPSのベースラインからの変化量の、ミロガバリン各投与群とプラセボ群との平均値の差(95%CIおよび*P*値)は、15 mg×1/日群で-0.03 (-0.35~0.30, 0.8773), 10 mg×2/日群で-0.15 (-0.48~0.17, 0.3494), 15 mg×2/日群で-0.50 (-0.82~-0.17, 0.0027)であり、15 mg×2/日群で、プラセボ群と比較して統計学的に有意な疼痛改善効果が確認された(表4)。

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、プラセボ群の10.3% (34/330例)、本剤15 mg×1/日群の23.2% (38/164例)、10 mg×2/日群の18.8% (31/165例)および15 mg×2/日群の36.4% (60/165例)(以下同順)に認められ、主な事象は傾眠(13例, 13例, 16例, 24例)、浮動性めまい(3例, 7例, 13例, 15例)、末梢性浮腫(2例, 3例, 3例, 9例)および体重増加(0例, 2例, 3例, 9例)であった(表5)。ミロガバリン群で発現した重要な有害事象の多くは軽度であった。

2) PHNを対象としたプラセボ対照試験

本試験は、PHNを有するアジア人患者を対象とした、無作為化、プラセボ対照、二重盲検試験であり、ミロガバリンを14週間(漸増期1~2週間、固定用量期12~13週間)投与した際の、第14週のADPSのベースラインからの変化量をプラセボと比較することを主目的とした。投与群は、プラセボ群およびミロガバリン群3群(15 mg×1/日, 10 mg×2/日, 15 mg×2/日)とした(割付比は2:1:1:1)。なお、漸増期の用法・用量は、15 mg×1/日群では5 mg 1日1回で1週間投与した後10 mg 1日1回で1週間投与、10 mg×2/日群では5 mg 1日2回で1週間投与、15 mg×2/日群では5 mg 1日2回で1週間投与した後、10 mg 1日2回で1週間投与とした。

有効性の主たる解析対象集団は763名であり、投与群ごとの内訳は、プラセボ群で303名、ミロガバリン15 mg×1/日群で152名、10 mg×2/日群で153名、および15 mg×2/日群で155名であった。

第14週のADPSのベースラインからの変化量(補

表4 DPNPを対象としたプラセボ対照試験におけるADPSのベースラインからの変化量

		プラセボ群 N=330	ミロガバリン		
			15 mg×1/日群 N=164	10 mg×2/日群 N=165	15 mg×2/日群 N=165
ベースライン	平均値	5.59	5.59	5.57	5.55
第14週(補完後) ^a	平均値	4.26	4.24	4.11	3.77
第14週のベースライン からの変化(補完後) ^a	平均値	-1.31	-1.34	-1.47	-1.81
	プラセボ群との平均値の差		-0.03	-0.15	-0.50
	95%CI		[-0.35, 0.30]	[-0.48, 0.17]	[-0.82, -0.17]
	<i>P</i> 値 ^b		0.8773	0.3494	0.0027

a: 週ごとのADPSデータの欠測値は、missing not at randomメカニズムを仮定したnonfuture dependenceモデルに基づく多重代入法を用いて補完された。補完後データセットは、投与群、週、及び投与群と週の交互作用を固定効果、週を反復効果、及びベースラインのADPSを共変量としたMMRMにより解析され、Rubinの方法により結合された。b: Gate-keeping法に従い多重性を調整した。

表5 DPNPを対象としたプラセボ対照試験における副作用発現状況(いずれかの投与群で発現率2%以上)

器官別大分類 基本語	プラセボ群 N=330 n (%)	ミロガバリン 15 mg×1/日群 N=164 n (%)	ミロガバリン 10 mg×2/日群 N=165 n (%)	ミロガバリン 15 mg×2/日群 N=165 n (%)	ミロガバリン全体 N=494 n (%)
副作用発現被験者	34 (10.3)	38 (23.2)	31 (18.8)	60 (36.4)	129 (26.1)
神経系障害					
傾眠	13 (3.9)	13 (7.9)	16 (9.7)	24 (14.5)	53 (10.7)
浮動性めまい	3 (0.9)	7 (4.3)	13 (7.9)	15 (9.1)	35 (7.1)
耳および迷路障害					
回転性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (2.4)	4 (0.8)
一般・全身障害および投与部位の状態					
末梢性浮腫	2 (0.6)	3 (1.8)	3 (1.8)	9 (5.5)	15 (3.0)
臨床検査					
体重増加	0 (0.0)	2 (1.2)	3 (1.8)	9 (5.5)	14 (2.8)

完後)の平均値(標準誤差)は、プラセボ群で-1.20 (0.099), 15 mg×1/日群で-1.61 (0.138), 10 mg×2/日群で-1.68 (0.141), 15 mg×2/日群で-1.97 (0.137)であり、いずれの投与群でもベースラインからの低下が認められた。主要評価項目である第14週のADPSのベースラインからの変化量の、ミロガバリン各投与群とプラセボ群との平均値の差(95%CIおよび*P*値)は、15 mg×1/日群で-0.41 (-0.74~-0.07, 0.0170), 10 mg×2/日群で-0.47 (-0.81~-0.14, 0.0058), 15 mg×2/日群で-0.77 (-1.10~-0.44, <0.0001)であり、すべてのミロガバリン群で、プラセボ群と比較して統計学的に有意な疼痛改善効果が確認された(表6)。

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、プラセボ群の12.9% (39/303例)、本剤15 mg×1/日群の28.3% (43/152例)、本剤10 mg×2/日群の35.3% (54/153例)、本剤15 mg×2/日群の44.5% (69/155例)に認められ、主な事象は、傾眠(10例, 18例, 26例, 35例)、浮動性めまい(9例, 9例, 13例, 22例)であった(表7)。ミロガバリン群で発現した重要な有

害事象の多くは軽度であった。

3) DPNPを対象とした長期試験

本試験は、DPNPを対象としたプラセボ対照試験を完了した患者を対象とした、非盲検、長期投与試験であり、ミロガバリンを52週間(漸増期4週間、用量調整期48週間)投与した際の、安全性および有効性を検討することを主目的とした。ミロガバリンの用法・用量は、DPNPを対象としたプラセボ対照試験の割付群にかかわらず、漸増期では、最初の2週間は5 mg 1日2回、次の2週間は10 mg 1日2回、用量調整期では、10 mg 1日2回、または15 mg 1日2回とした。安全性解析対象集団および有効性解析対象集団は214名であった。

有効性評価項目である第66週(長期投与試験として第52週)の短縮版McGill疼痛質問票(Short-Form McGill Pain Questionnaire: SF-MPQ)の視覚アナログ尺度(visual analog scale: VAS)のベースラインからの変化量(補完後)の平均値(SD)は-9.8 (14.06)であった。SF-MPQのVASは、ベースライン以降、第22

表6 PHNを対象としたプラセボ対照試験におけるADPSのベースラインからの変化量

		プラセボ群 N=303	ミロガバリン		
			15 mg×1/日群 N=152	10 mg×2/日群 N=153	15 mg×2/日群 N=155
ベースライン	平均値	5.75	5.69	5.70	5.65
第14週(補完後) ^a	平均値	4.51	4.10	4.03	3.74
第14週のベースラインからの変化(補完後) ^a	平均値	-1.20	-1.61	-1.68	-1.97
	プラセボ群との平均値の差		-0.41	-0.47	-0.77
	95%CI		[-0.74, -0.07]	[-0.81, -0.14]	[-1.10, -0.44]
	<i>P</i> 値 ^b		0.0170	0.0058	<0.0001

a: 週ごとのADPSデータの欠測値は、missing not at randomメカニズムを仮定したnonfuture dependenceモデルに基づく多重代入法を用いて補完された。補完後データセットは、投与群、週、及び投与群と週の交互作用を固定効果、週を反復効果、及びベースラインのADPSを共変量としたMMRMにより解析され、Rubinの方法により結合された。b: Gate-keeping法に従い多重性を調整した。

表7 PHNを対象としたプラセボ対照試験における副作用発現状況(いずれかの投与群で発現率2%以上)

器官別大分類 基本語	プラセボ群 N=303 n (%)	ミロガバリン 15 mg×1/日群 N=152 n (%)	ミロガバリン 10 mg×2/日群 N=153 n (%)	ミロガバリン 15 mg×2/日群 N=155 n (%)	ミロガバリン全体 N=460 n (%)
副作用発現被験者	39 (12.9)	43 (28.3)	54 (35.3)	69 (44.5)	166 (36.1)
神経系障害					
傾眠	10 (3.3)	18 (11.8)	26 (17.0)	35 (22.6)	79 (17.2)
浮動性めまい	9 (3.0)	9 (5.9)	13 (8.5)	22 (14.2)	44 (9.6)
一般・全身障害および投与部位の状態					
浮腫	1 (0.3)	2 (1.3)	4 (2.6)	11 (7.1)	17 (3.7)
末梢性浮腫	0 (0.0)	3 (2.0)	5 (3.3)	4 (2.6)	12 (2.6)
歩行障害	0 (0.0)	2 (1.3)	5 (3.3)	2 (1.3)	9 (2.0)
臨床検査					
体重増加	1 (0.3)	7 (4.6)	7 (4.6)	7 (4.5)	21 (4.6)

週（長期投与試験として第8週）付近まで低下した後、試験期間を通して同程度のスコアで推移した。

本剤との因果関係が否定されなかった有害事象は、27.6%（59/214例）に認められ、主な事象は、傾眠（17例）、浮動性めまい（13例）であった。発現した有害事象の多くは軽度であった。

4) PHNを対象とした長期試験

本試験は、PHNを対象としたプラセボ対照試験を完了した患者を対象とした、非盲検、長期投与試験であり、ミロガバリンを52週間（漸増期4週間、用量調整期48週間）投与した際の、安全性および有効性を検討することを主目的とした。ミロガバリンの用法・用量は、PHNを対象としたプラセボ対照試験の割付群にかかわらず、漸増期では、最初の2週間は5mg 1日2回、次の2週間は10mg 1日2回、用量調整期では、10mg 1日2回、または15mg 1日2回とした。安全性解析対象集団および有効性解析対象集団は237名であった。

有効性評価項目である第66週（長期投与試験として第52週）のSF-MPQのVASのベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は-12.4（16.13）であった。SF-MPQのVASは、ベースライン以降、第22週（長期投与試験として第8週）付近まで低下した後、試験期間を通して同程度のスコアで推移した。

本剤との因果関係が否定されなかった有害事象は、39.7%（94/237例）に認められ、主な事象は、傾眠（32例）、浮動性めまい（24例）、体重増加（17例）であった。発現した有害事象の多くは軽度であった。

5. おわりに

ミロガバリンは日本を含むアジアにおいて、DPNPおよびPHNを有する患者を対象に検証試験を実施し、有意な疼痛改善効果が示された。また、初回投与から二段階の用量漸増を行うことで、中枢神経抑制に関連する有害事象の発現リスクを低減でき、最大用量の30mg/日まで忍容性が良好であった。これらの試験結果をもとに、2019年1月に日本において末梢性神経障害性疼痛を適応症として承認された。ミロガバリンは有効性と安全性のバランスが優れており、末梢性神

経障害性疼痛領域へ新たな治療の選択肢を提供することで、日本の患者さんや医療関係者の皆様に貢献できるものと期待している。

著者の利益相反：北野 裕, 甲斐清徳, 山村直敏, 吉柴聡史, 黒羽正範（第一三共株式会社）。

文 献

- 1) Jensen TS, et al. *Pain*. 2011;152:2204-2205.
- 2) Colloca L, et al. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17002.
- 3) Alles SRA, et al. *Pharmacol Rev*. 2018;70:315-347.
- 4) Loeser JD, et al. *Pain*. 2008;137:473-477.
- 5) 厚生労働省. 平成28年国民健康・栄養調査結果の概要 2017.
- 6) 花岡一雄, 他. *ペインクリニック*. 2009;30:1395-1408.
- 7) 外山望, 他. *IASR*. 2013;34:298-300.
- 8) 稲田英一, 編. *带状疱疹Up-to-Date - 带状疱疹からPHNまで*. 2012:64-67. 診断と治療社.
- 9) Gee NS, et al. *J Biol Chem*. 1996;271:5768-5776.
- 10) Li Z, et al. *Eur J Pharmacol*. 2011;667:80-90.
- 11) Cruccu G, et al. *Pain Ther*. 2017;6 (Suppl 1):S35-S42.
- 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*. 改訂第2版. 真興交易; 2016.
- 13) Dooley DJ, et al. *Trends Pharmacol Sci*. 2007;28:75-82.
- 14) Stahl SM, et al. *Trends Pharmacol Sci*. 2013;34:332-339.
- 15) Domon Y, et al. *J Pharmacol Exp Ther*. 2018;365:573-582.
- 16) Kitano Y, et al. *Pharmazie*. 2019;74:147-149.
- 17) Seltzer Z, et al. *Pain*. 1990;43:205-218.
- 18) Rivlin AS, et al. *Surg Neurol*. 1978;10:38-43.
- 19) Hama A, et al. *Brain Res*. 2007;1185:117-128.
- 20) Domon Y, et al. *Pharmazie*. 2018;73:659-661.
- 21) Nishiyori M, et al. *Mol Pain*. 2008;4:52.
- 22) Sluka KA, et al. *Muscle Nerve*. 2001;24:37-46.
- 23) Saeki K, et al. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*. 2019;392:723-728.
- 24) 土門友紀, 他. *薬理と治療*. 2019;47:585-591.
- 25) Field MJ, et al. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103:17537-17542.
- 26) Copeland RA, et al. *Nat Rev Drug Discov*. 2006;5:730-739.
- 27) Luo ZD, et al. *J Neurosci*. 2001;21:1868-1875.
- 28) Newton RA, et al. *Brain Res Mol Brain Res*. 2001;95:1-8.
- 29) Li CY, et al. *J Neurosci*. 2004;24:8494-8499.
- 30) Boroujerdi A, et al. *Pain*. 2011;152:649-655.
- 31) Li CY, et al. *Pain*. 2006;125:20-34.
- 32) Patel R, et al. *J Neurosci*. 2013;33:16412-16426.
- 33) Barclay J, et al. *J Neurosci*. 2001;21:6095-6104.
- 34) Brill J, et al. *J Biol Chem*. 2004;279:7322-7330.
- 35) Ivanov SV, et al. *Am J Pathol*. 2004;165:1007-1018.
- 36) Donato P, et al. *J Neurosci*. 2006;26:12576-12586.
- 37) Edvardson S, et al. *J Med Genet*. 2013;50:118-123.
- 38) Pippucci T, et al. *PLoS One*. 2013;8:e82154.
- 39) Jansen M, et al. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2018;7:661-669.
- 40) タリージェ®錠 医薬品インタビューフォーム. 2019年2月改訂（第2版）.
- 41) Kato M, et al. *J Clin Pharmacol*. 2018;58:57-63.
- 42) Tachibana M, et al. *Br J Clin Pharmacol*. 2018;84:2317-2324.
- 43) Baba M, et al. *J Diabetes Investig*. 2019;10:1299-1306.
- 44) Kato J, et al. *Pain*. 2019;160:1175-1185.

Pharmacological, pharmacodynamics, and clinical profile of mirogabalin besylate (Tarlige[®] tablets 2.5 mg·5 mg·10 mg·15 mg)

Yutaka Kitano¹⁾, Kiyonori Kai²⁾, Naotoshi Yamamura³⁾, Satoshi Yoshida⁴⁾, Masanori Kuroha⁵⁾

¹⁾Specialty Medicine Research Laboratories I, Daiichi Sankyo Co., Ltd.

²⁾Medicinal Safety Research Laboratories, Daiichi Sankyo Co., Ltd.

³⁾Drug Metabolism & Pharmacokinetics Research Laboratories, Daiichi Sankyo Co., Ltd.

⁴⁾Clinical Pharmacology Department, Daiichi Sankyo Co., Ltd.

⁵⁾Clinical Development Department, Daiichi Sankyo Co., Ltd.

Abstract. Mirogabalin, a novel ligand for the $\alpha_2\delta$ subunit of voltage-gated calcium channels, has been approved for the treatment of peripheral neuropathic pain including painful diabetic peripheral neuropathy (DPNP) and postherpetic neuralgia (PHN) in Japan. Mirogabalin showed potent and selective binding affinities for the $\alpha_2\delta$ subunits, and slower dissociation rates for the $\alpha_2\delta$ -1 subunit than for the $\alpha_2\delta$ -2 subunit. It also showed potent and long-lasting analgesic effects in rat models of neuropathic pain, and wider safety margins for the central nervous system side effects. A pharmacological study using mutant mice demonstrated that the analgesic effects of mirogabalin were mediated by binding of the drug to the $\alpha_2\delta$ -1 subunit, not the $\alpha_2\delta$ -2 subunit. The pharmacological properties of mirogabalin can be associated with its unique binding characteristics. The bioavailability of mirogabalin is high and its plasma exposure increases dose-proportionally. Mirogabalin is mainly excreted via the kidneys in an unchanged form, thus, mirogabalin has a low possibility of undergoing drug–drug interaction, while dose adjustment based on the creatinine clearance level is specified in patients with renal impairment. In double-blind, placebo-controlled phase 3 studies in Asian patients with DPNP and PHN, mirogabalin showed significant and dose-dependent pain relief, and all tested doses of mirogabalin were well tolerated. In summary, mirogabalin has a balanced efficacy versus safety profile, and can provide an alternative therapeutic option for the treatment of peripheral neuropathic pain.