

[総 説]

末梢性神経障害性疼痛治療薬プレガバリン (リリカ[®]カプセル) の薬理作用機序および臨床効果越智 靖夫^{*1} 原田 拓真^{*1} 鈴木 美咲^{*2}
荒川 明雄^{*3} 鈴木 実^{*3}^{*1} ファイザー株式会社非臨床開発研究部^{*2} ファイザー株式会社クリニカル・リサーチ統括部クリニカル・ファーマコロジー部^{*3} ファイザー株式会社クリニカル・リサーチ統括部鎮痛・抗炎症疾患領域部

(2011年5月30日受理)

【要旨】 プレガバリンは、電位依存性カルシウムチャネルの $\alpha_2\delta$ サブユニットとの結合が作用機序と考えられる新しいタイプの鎮痛薬であり、神経障害性疼痛の薬物治療において国際疼痛学会が推奨する第一選択薬のひとつとして位置づけられている。本邦でも2010年4月に、帯状疱疹後神経痛を適応症として承認された。さらに、同年10月には、本邦初となる末梢性神経障害性疼痛の適応を取得した。本病態は、末梢神経に対する損傷や疾患の結果生じる疼痛であり、原因となる疾患の治癒とともに消失せず、治療に難渋する難治性・慢性疼痛も含まれている。このことから、臨床で使いやすく、有効性の高い治療薬が望まれており、プレガバリンはその新たな選択肢となることが期待される。本稿では、プレガバリンの末梢性神経障害性疼痛に対する作用機序および臨床試験成績について紹介する。

キーワード：リリカ[®]、プレガバリン、 $\alpha_2\delta$ サブユニット、末梢性神経障害性疼痛

はじめに

神経障害性疼痛 (neuropathic pain) は、国際疼痛学会により1994年に「神経系の一次的障害あるいは機能異常により起こる疼痛」と定義され、2008年には「体性感覚系に対する損傷や疾患の直接的結果として生じている疼痛」に改訂された^{1,2)}。また、炎症性疼痛とは異なり、解熱鎮痛薬は無効であるうえ、原因となる疾患が治癒した後も痛みは消失せず、治療に難渋する難治性・慢性の疼痛も含まれている。その臨床症状としては、刺激には依存しない自発的な疼痛 (自発痛) や、通常では無害で軽微な刺激により惹起される痛み (アロディニア) が特徴的である。このような疼痛は組織障害に対する「警告信号」としての生理的意義はすでになく、患者の生活の質 (quality of life, QOL) を著しく低下させ、労働力を奪うなどの経済的損失も大きく、その緩和は急務となっている。

神経障害性疼痛は原因となった神経の損傷部位により、末梢性神経障害性疼痛および中枢性神経障害性疼痛として分類される²⁾。末梢性神経障害性疼痛には、帯状疱疹後神経痛、有痛性糖尿病性神経障害、三叉神経痛、がん性疼痛 (腫瘍による神経圧迫または浸潤による神経障害)、複合性局所疼痛症候群などが、中枢性神経障害性疼痛には脳卒中後疼痛、脊髄損傷後疼痛、多発性硬化症疼痛などが含まれ

る³⁾。このように神経障害性疼痛はさまざまな疾患・病態で認められるが、臨床的には同じような疼痛や知覚異常が生じ、障害部位を問わず一括りの疼痛症候群として分類できる。一方、神経障害性疼痛の薬物治療においては、麻薬性鎮痛薬、ナトリウムチャンネル遮断薬、NMDA受容体拮抗薬、下行抑制系賦活薬などの薬物が検討されてきたが、常に同様な有効性が得られるとは限らない。このことは、神経障害性疼痛の発生には複数の機序が関連し、個々の症例によってその割合はまちまちであり、経時的にも変化するためと推察されている⁴⁾。さらに、これらの薬物には、ときに副作用あるいは一部の薬剤との薬物相互作用が認められることから、有効性が高く臨床で使用しやすい新たな薬物治療の選択肢が強く求められてきた。

プレガバリン (図1) は、本邦では2010年4月に、帯状疱疹後神経痛を適応症として承認された (販売名：リリカ[®]カプセル 25mg, 同カプセル 75mg, 同カプセル 150mg)。さらに同年10月には、末梢性神経障害性疼痛の適応が承認された。本薬は、抑制性神経伝達物質である

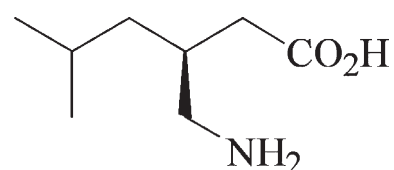


図1 プレガバリンの構造式

問合先：越智靖夫 〒151-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7
ファイザー株式会社非臨床開発研究部
E-mail: yasuo.ochi@pfizer.com

γ -アミノ酪酸 (GABA) の誘導体であるものの、GABA (GABA_A, GABA_B, ベンゾジアゼピン) 受容体との結合、GABA の代謝や再取り込みへの阻害作用は認められていない。また、既存の鎮痛薬の作用機序として挙げられる、ナトリウムチャンネル遮断、オピオイド受容体活性化、NMDA 受容体遮断、シクロオキシゲナーゼ阻害、モノアミン再取り込み阻害等の作用はいずれも有していない。その一方で、プレガバリンは、抗てんかん薬として承認されているガバペンチンと薬理的に類似しており、電位依存性カルシウムチャンネルの $\alpha_2\delta$ サブユニットと高親和性で結合することが主たる機序と考えられる新しいタイプの鎮痛薬である。そこで本稿では、プレガバリンの末梢性神経障害性疼痛における作用機序および臨床効果を紹介する。

In vitro における薬理作用

1. $\alpha_2\delta$ サブユニット結合

ラット大脳皮質を用いた検討により、 $[^3\text{H}]$ ガバペンチンの特異的結合が報告され、その結合蛋白は電位依存性カルシウムチャンネルの補助的サブユニットである $\alpha_2\delta$ サブユニットと同一であることが示された⁵⁾。 $\alpha_2\delta$ サブユニットは、チャンネルポアを形成する α_1 サブユニットの機能調節や細胞表面への発現調節を行っていると考えられている⁶⁾。また、哺乳類では、別個の遺伝子配列コードを有する4種のサブタイプが存在し、ガバペンチンと高い結合活性が認められているのはサブタイプ1 ($\alpha_2\delta_1$) およびサブタイプ2 ($\alpha_2\delta_2$) である⁷⁾。ブタ脳からクローニングした $\alpha_2\delta_1$ サブユニットおよびヒト脳からクローニングした $\alpha_2\delta_2$ サブユニットの発現細胞膜画分を用い、 $[^3\text{H}]$ ガバペンチン結合に対するプレガバリン、ガバペンチンおよび PD 0144550 (プレガバリンの R-エナンチオマー) の阻害作用を検討し、その K_i 値を表1に示した。また、これらの化合物のラット大脳皮質から調製した形質膜における、 $[^3\text{H}]$ ガバペンチン結合に対する50%阻害濃度 (IC_{50} 値) を表2に示した。

2. 中枢神経系におけるカルシウムイオン流入および神経伝達物質放出に対する抑制作用

中枢神経系におけるカルシウムイオン流入に対するプレガバリンの影響を、生化学的手法 (カルシウム感受性蛍光

色素) により検討した。ヒト大脳新皮質から調製したシナプトソーム標本において、高濃度カリウムイオン (high K^+ , 30 mmol/l) 脱分極刺激によるカルシウムイオン流入に対して、プレガバリンは濃度依存的な抑制作用を示し、最大抑制率は35%、 IC_{50} 値は16.8 $\mu\text{mol/l}$ であった⁸⁾。

次に、ラットの三叉神経脊髄路核の尾側部亜核 (三叉知覚神経に対する脊髄後角に相当) を含む切片標本を用い、high K^+ (30 mmol/l) により惹起されるグルタミン酸の放出を検討した。興奮性神経ペプチドであるサブスタンス P (1 $\mu\text{mol/l}$) の存在下では、グルタミン酸の放出量が対照群 (high K^+ 単独添加) の150%程度にまで上昇したが、プレガバリンを適用 (30 $\mu\text{mol/l}$) すると、high K^+ 単独でのレベル付近まで減少した (図2)。一方、high K^+ 単独によるグルタミン酸放出に対するプレガバリンの影響は認められなかった。

さらに、あらかじめ片側の後肢足蹠にフロイント完全アジュバント投与し炎症を惹起させたラットを用い、脊髄組織切片標本作製し、カプサイシン (500 nmol/l) 刺激によるサブスタンス P およびカルシトニン遺伝子関連ペプチド (CGRP) 放出に対するプレガバリンの作用を検討し

表2 ラット大脳皮質膜画分における $[^3\text{H}]$ ガバペンチン結合に対する阻害作用

	IC_{50} 値 (μM)
プレガバリン	0.037
ガバペンチン	0.080
PD 0144550	0.62

0.02 μM $[^3\text{H}]$ ガバペンチンに対する阻害作用。文献15より改変。

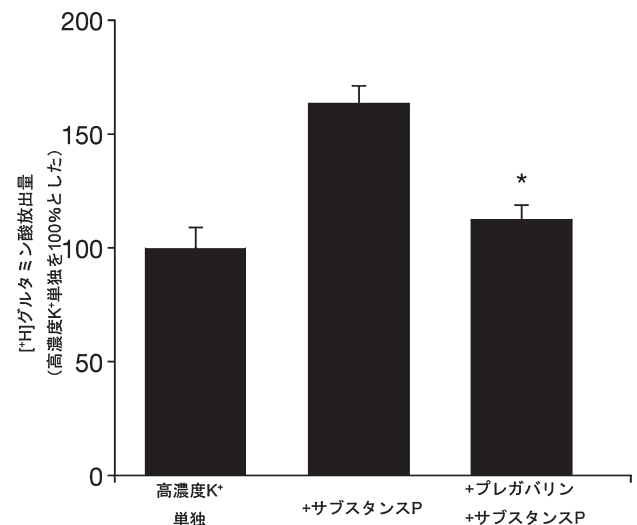


図2 ラット三叉神経核組織切片における高濃度カリウムイオン添加によるグルタミン酸放出へのサブスタンス P による増強作用に対するプレガバリンの抑制効果

表1 ブタ大脳皮質、 $\alpha_2\delta$ タイプ1 ($\alpha_2\delta_1$) およびタイプ2 ($\alpha_2\delta_2$) サブユニット発現 HEK 293 細胞の膜画分における $[^3\text{H}]$ ガバペンチン結合に対する阻害作用

	K_i 値 (μM , 平均値 \pm 標準誤差)		
	ブタ大脳皮質	$\alpha_2\delta_1$	$\alpha_2\delta_2$
プレガバリン	0.019 \pm 0.003	0.042 \pm 0.013	0.044 \pm 0.006
ガバペンチン	0.028 \pm 0.003	0.075 \pm 0.015	0.114 \pm 0.018
PD 0144550	0.239 \pm 0.021	0.480 \pm 0.084	0.740 \pm 0.008

各化合物 / 実験ごと 7 濃度を用いた結果 (N=3~4)。

た。炎症を惹起しない反対側から採取した標本では、プレガバリン (10 $\mu\text{mol/l}$) 添加の影響は認められなかったが、炎症側から採取した標本においては、プレガバリンはサブスタンス P 放出を約 65% 低下させた (図 3)。同様の結果は、CGRP においても認められた (約 55% 低下)。また、プロテインキナーゼ C 活性化物質であるホルボール-12,13-ジブチレートで処理した脊髄組織切片標本でも、プレガバリンによるサブスタンス P および CGRP の放出抑制作用が認められた⁹⁾。

In vivo における鎮痛作用

1. 末梢性神経障害性疼痛モデルにおけるプレガバリンの有効性

末梢性神経障害性疼痛モデルとして、ストレプトゾシン (STZ) 糖尿病モデル、末梢神経結紮モデルである慢性絞扼神経損傷 (chronic constrictive injury, CCI) および脊髄神経結紮 (spinal nerve ligation, SNL) モデルを用い、プレガバリンの抗アロディニア作用をモルヒネと比較した。なお、STZ 糖尿病モデルにおいては、ガバペンチンおよび PD 0144550 (プレガバリンの R-エナンチオマー) の作用も検討した。

1-1. STZ 糖尿病モデルにおけるプレガバリンの有効性

雄性ラットを用い、膵臓の β 細胞に選択的毒性を有するストレプトゾシン (STZ, 50 mg/kg) を単回腹腔内投与することによって、インスリン依存性糖尿病モデルを作製した (対照群には生理食塩水を投与した)。このモデルで

は、ヒトの有痛性糖尿病性神経障害に類似した疼痛症候群を生じることが知られている¹⁰⁾。触刺激によるアロディニア (接触性アロディニア) は、静的アロディニア (皮膚を軽く点状に圧することで生じる) および動的アロディニア (皮膚への軽擦で生じる) に分類される¹¹⁾。実験では、静的アロディニアについては、刺激強度が徐々に増加するように von Frey hair を後肢足蹠に押し当て、後肢の逃避行動 (引っ込め) を示す最小の圧力刺激 (閾値, g) を測定し、3.63 g 以下の圧力で反応した場合、静的アロディニアを発症していると判断した。動的アロディニアは、後肢足蹠を綿球で軽く撫でたときの逃避行動を示すまでの時間 (反応潜時, 秒) を測定し、潜時 8 秒以下の場合、動的アロディニアを発症していると考えた。

静的アロディニアに対して、プレガバリン (3 ~ 30 mg/kg) の経口投与により 3 mg/kg から用量依存的かつ有意な抑制作用が認められた (図 4)。プレガバリンの 30 mg/kg では、静的アロディニアは完全に消失 (痛覚は正常レベル

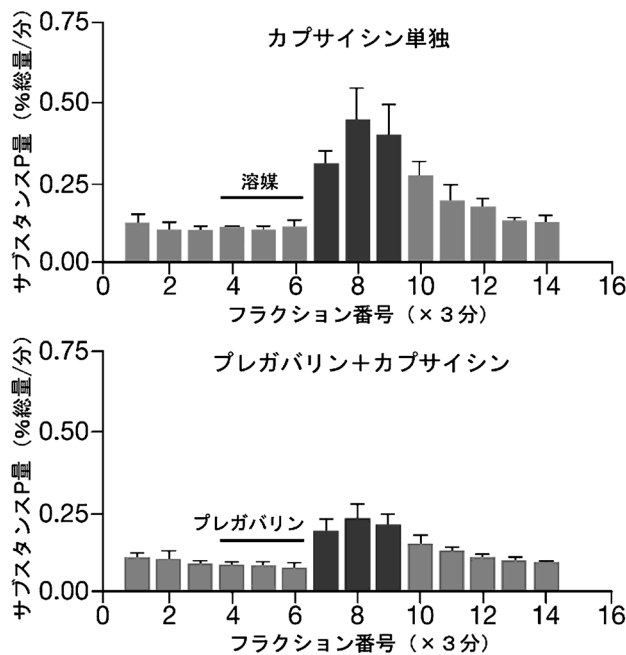


図 3 フロイント完全アジュバント投与したラットの脊髄切片標本におけるカプサイシン刺激サブスタンス P 放出に対するプレガバリンの効果

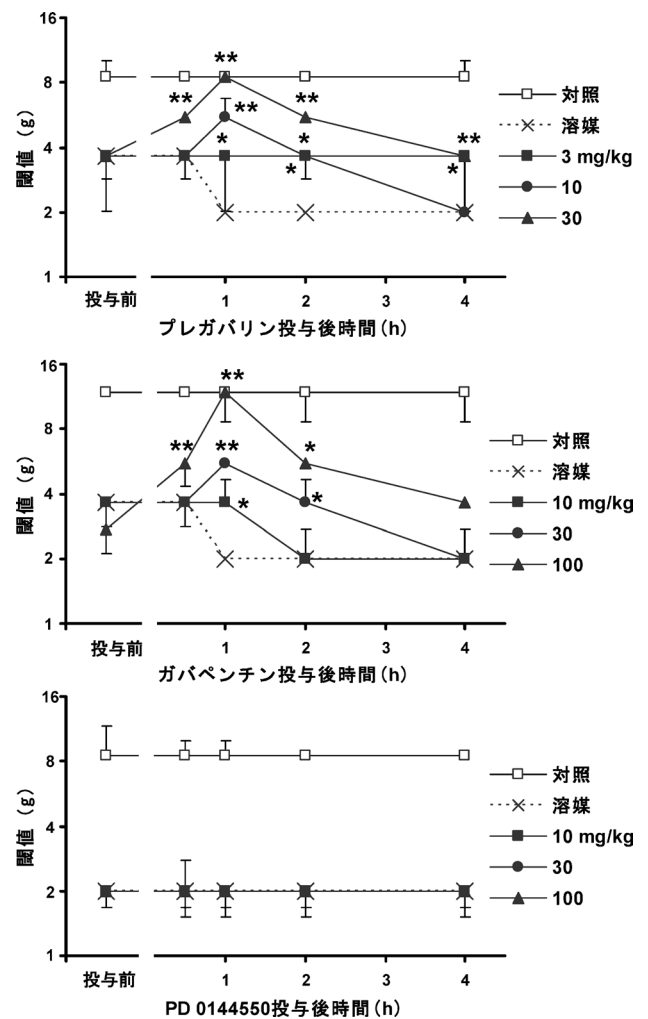


図 4 ラット STZ 糖尿病モデルにおける静的アロディニアに対するプレガバリン (上図)、ガバペンチン (中図) および PD 0144550 (下図) 経口投与の抗アロディニア作用

まで回復)した。また、ガバペンチン (10~100 mg/kg) の経口投与も用量依存的な抗アロディニア作用を示したが、PD 0144550 (10~100 mg/kg) の経口投与では抗アロディニア作用は認められなかった (図4)。動的反アロディニアに対しても、プレガバリン (3~30 mg/kg) およびガバペンチン (10~100 mg/kg) の経口投与により、用量依存的な抗アロディニア作用が認められ、それぞれ 10 mg/kg および 30 mg/kg から有意であった (図5)。一方、モルヒネ (1, 3 mg/kg) は皮下投与により、1 mg/kg から用量依存的かつ有意な静的アロディニアの抑制作用を示したものの、動的反アロディニアに対する効果は認められなかった (図6)。

1-2. 末梢神経結紮モデルにおけるプレガバリンの有効性¹²⁾

CCI モデルは、雄性ラットの片側の坐骨神経を緩く縛ることにより作製した¹³⁾。また、SNL モデルは、片側の第5および第6腰部脊髄神経を強く結紮することにより作製した¹⁴⁾。なお、両モデルとも反対側肢には偽手術を実施し、アロディニア (静的および動的反アロディニア) の評価は、STZ モデルでの方法に従った。

CCI モデル (手術側肢) においても、プレガバリン (3~30 mg/kg) は、経口投与により静的および動的反アロディニアを用量依存的に抑制し、静的アロディニアでは 3 mg/kg、動的反アロディニアでは 10 mg/kg 以上で有意であった。このとき、プレガバリンは、反対側肢の正常な痛覚閾値に

対して影響を与えず、急性侵害性刺激による生理的な疼痛は阻害しないものと考えられた。一方、モルヒネ (1, 3 mg/kg) の皮下投与では、静的アロディニアは用量依存的に抑制されたが、本モデルにおいても、動的反アロディニアに対する抑制作用は認められなかった。さらに、モルヒネ (3 mg/kg) 皮下投与により、正常であった反対側肢の痛覚閾値が有意に上昇した。

SNL モデルにおいても、同様の結果であった。プレガバリン (経口投与) により静的および動的反アロディニアは用量依存的に抑制され、いずれも 10 mg/kg 以上で有意な効果が認められた。モルヒネ (1, 3 mg/kg, 皮下投与) は、SNL モデルにおいても静的アロディニアを抑制したものの、動的反アロディニアは抑制しなかった。

以上の末梢神経障害性疼痛モデル (STZ 糖尿病モデルおよび2種の末梢神経結紮モデル) において、プレガバリンは静的 (軽く点状に圧することで生じる) および動的 (軽擦により生じる) アロディニアに対して抑制作用を示した。一方、鎮痛用量のモルヒネは、正常な痛覚閾値を上昇させ静的アロディニアを抑制したものの、動的反アロディニアに対しては有効ではなかった。

2. その他の疼痛モデルにおけるプレガバリンの有効性

ラットホルマリンテストにおける有効性を検討した。被験薬の皮下投与1時間後、左後肢足蹠に5%ホルマリンを皮下投与した。プレガバリン (3~30 mg/kg) は疼痛関連行動 (舐めるまたは噛む行動) の第1相 (ホルマリンの

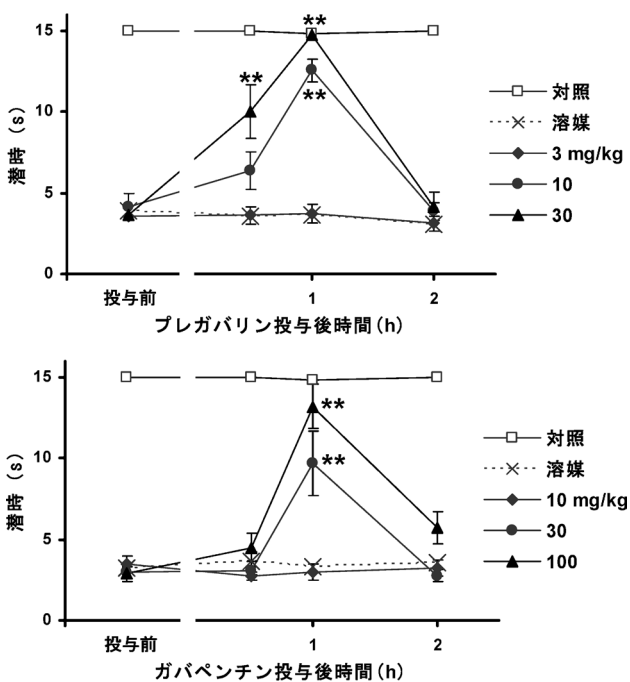


図5 ラット STZ 糖尿病モデルにおける動的反アロディニアに対するプレガバリン (上図) およびガバペンチン (下図) 経口投与の抗アロディニア作用

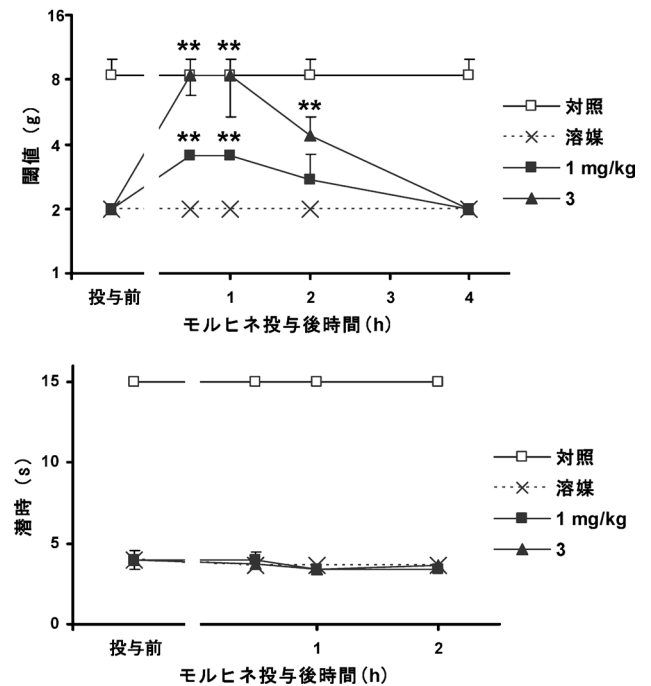


図6 ラット STZ 糖尿病モデルにおける静的 (上図) および動的アロディニア (下図) モルヒネ皮下投与の抗アロディニア作用

直接的刺激に起因)には影響しなかったが、第1相の刺激により誘起される第2相を、10 mg/kg から用量依存的かつ有意に抑制した¹⁵⁾。この結果からも、プレガバリンはモルヒネなどの抗侵害受容薬とは異なり、正常な痛みの発生を妨げることなく、慢性的な痛覚異常を改善するものと考えられた。

また、プレガバリンは、カラゲニン誘発痛覚過敏モデルにおいても有効性を示した。ラット右後肢足蹠へのカラゲニン投与によって惹起される、熱刺激(赤外線照射、逃避行動までの潜時)および圧刺激(Randall and Selitto法、同閾値)に対する痛覚過敏を検討した。いずれの痛覚過敏に対しても、プレガバリンの皮下投与により用量依存的な抑制作用が認められ、3 mg/kg 以上で有意であった¹⁵⁾。

さらに、ラット外科手術後疼痛モデルにおけるプレガバリンの有効性も検討した。麻酔下で右後肢足蹠表面の皮膚、筋膜および足底筋を縦に1 cm 切開し、傷口を縫合する外科手術を施し、手術後に発生する痛覚過敏(熱刺激)およびアロディニア(von Frey hair)を評価した。プレガバリンを手術1時間前に皮下投与したとき、痛覚過敏およびアロディニアは用量依存的に抑制され、それぞれ3 mg/kg および10 mg/kg 以上で有意であった。プレガバリンの30 mg/kg では、術後3日間にわたり痛覚過敏およびアロディニアを抑制した。また、手術1時間後にプレガバリンを皮下投与(30 mg/kg)した場合にも痛覚過敏およびアロディニアは抑制されたが、その作用持続時間は約3時間であった¹⁶⁾。

プレガバリンの末梢性神経障害性疼痛に対する作用機序

プレガバリンは *in vitro* 試験において、電位依存性カルシウムチャネルの補助的サブユニットである $\alpha_2\delta$ サブユニットと高親和性で結合することが確認された。また、類薬であるガバペンチンの $\alpha_2\delta$ サブユニットへの親和性はプレガバリンの1/2~1/3程度、エナンチオマーであるPD 0144550は1/10~1/20であった。これらの化合物についてSTZ糖尿病モデルでの作用を検討したところ、プレガバリンでは3~10 mg/kg、ガバペンチンでは10~30 mg/kg 以上で抗アロディニア作用が認められ、PD 0144550では100 mg/kg まで作用は得られなかった。このことは、 $\alpha_2\delta$ サブユニットへの結合能の低下が鎮痛作用の効力低下に関連しているためと考えられた。さらに、 $\alpha_2\delta_1$ 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)すると、プレガバリンとの結合能が低下することが知られている。この変異を有する遺伝子改変マウスを用いてCCIモデルを検討すると、プレガバリンの抗アロディニア作用は野生型では認められるものの、R217A変異マウスでは消失することが報告されている¹⁷⁾。

これらの結果から、 $\alpha_2\delta$ サブユニットへの結合が本薬の抗アロディニア作用に必須であることが明らかとなった。さらに、プレガバリンは大脳皮質から調製したシナプソーム標本において、カルシウムイオン流入を部分的に抑制し、中枢神経の切片標本においては、痛みに関連する興奮性アミノ酸(グルタミン酸)および興奮性神経ペプチド(サブスタンスPおよびCGRP)の放出を抑制した。したがって、 $\alpha_2\delta$ サブユニットに結合することにより、カルシウム流入を減少させ、細胞内カルシウムイオン濃度上昇に依存する神経伝達物質の放出を抑制することが本薬の主たる鎮痛機序であると推察された。また、神経伝達物質の放出抑制作用は、神経組織を興奮性神経ペプチド、炎症の惹起、プロテインキナーゼC活性化等により刺激した場合でのみ発現した。このことは、プレガバリンが正常な痛覚を消失させることなく、末梢からの痛み入力による中枢性感作や炎症等の病態に伴い亢進した痛覚を改善することを裏づけるものと考えられた。

末梢性神経障害性疼痛の主な発生機序としては、損傷部位における侵害受容性ニューロン(A δ およびC線維)の異常興奮^{4, 18)}、侵害受容性線維の投射部位へのA β 線維の発芽^{19, 20)}、脊髄後根神経節(dorsal root ganglion, DRG)への交感神経線維の発芽^{21, 22)}、末梢神経からの持続的なシグナルによる脊髄後根の過敏化(中枢性感作)^{23, 24)}等が考えられている。今回検討したラットSTZ糖尿病および末梢神経結紮モデルにおいて、モルヒネは静的アロディニアを抑制したものの、動のアロディニアに対する抑制作用は認められなかった。モルヒネは、脊髄後角において、A δ およびC線維の興奮により惹起される反応を抑制するものの、A α およびA β 線維からの刺激による反応に対する作用は弱いことが報告されている²⁵⁾。したがって、当該モデルにおけるモルヒネの作用態度から、静的アロディニアはA δ またはC線維の異常興奮、動のアロディニアではA β 線維の関与が考えられた。一方、プレガバリンは、両アロディニアに対し抑制作用が認められたことから、上記のいずれの神経線維が関与するアロディニアに対しても有効であることが示唆された。またSNLモデルは、交感神経依存性の疼痛機序が関与し²⁶⁾、本モデルで発生するアロディニアは、交感神経の外科的切除や薬物(ゲアネチジンおよびフェントラミン)による遮断により緩解することが報告されている²⁷⁾。プレガバリンは当該モデルにおいても、抗アロディニア作用が確認されている。さらに、本薬は、ホルマリンテストの第2相、カラゲニン誘発および外科手術後疼痛モデルにおいても自発痛、痛覚過敏またはアロディニアを抑制した。これらのモデルは神経障害性疼痛モデルとしては位置づけられていないものの、末梢からの入力による脊髄後角細胞の過敏化(中枢性感作)が関与していると考えられている。このように、プレガバリン

は、末梢性神経障害性疼痛の主な発症機序が介在すると考えられる疼痛モデルのいずれにおいても鎮痛作用を示した。その理由として、プレガバリンの薬理作用は $\alpha_2\delta$ サブユニットへ結合することによると考えられるが、 $\alpha_2\delta$ サブユニットへの結合は脊髄後角のI~II層において強く認められ²⁸⁾、当該領域は侵害受容性ニューロンの投射部位であることから、本薬は、知覚神経からの過剰な神経伝達物質の放出を脊髄レベルで抑制していることが考えられた。さらに、末梢性神経障害性疼痛の動物モデルでは、脊髄後角または脊髄後根神経節(DRG)での $\alpha_2\delta$ サブユニットの発現レベルが上昇しているとの報告^{29, 30)}がある。加えて、 $\alpha_2\delta_1$ を過剰発現させた遺伝子改変マウスにおいては、アロディニアが発症することが報告されており³¹⁾、作用機序が類似するガバペンチンはこのアロディニアを抑制すること、および当該マウスから摘出したDRGでは電位依存性カルシウム電流が増大しており、ガバペンチンはこの電流を抑制したが、野生型マウスではその作用が認められなかったとの報告がある。これらの知見から、 $\alpha_2\delta$ サブユニットの発現上昇はアロディニアの発症機序に関連しており、本薬は $\alpha_2\delta$ サブユニットの機能を阻害することにより、正常な痛覚を阻害することなく、亢進した異常な痛覚に対して選択的に作用を示すことが支持される。さらに、神経障害により生じた $\alpha_2\delta$ サブユニットのmRNAの発現上昇は、すべての細胞サイズ(小, 中および大型細胞)において認められたものの、A β 線維が含まれる大型細胞で発現割合の上昇が大きかったこと³²⁾から、本薬のA β 線維が関与するアロディニアに対する抑制作用が裏づけられた。以上の薬理的検討から、プレガバリンは末梢性神経障害性疼痛の主な発症機序が関与する動物モデルで有効性が示され、臨床試験で検討された帯状疱疹後神経痛および糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛以外の広範な末梢性神経障害性疼痛に対しても、鎮痛効果を示すと考えられた。

さらに、近年の報告により、プレガバリンはノルアドレナリン経路による下行性疼痛抑制系の賦活化³³⁾や、セロト

ニン経路による下行性疼痛促進系に対する抑制作用³⁴⁾などを有することが明らかとなり、これらの作用機序も神経障害性疼痛における中枢性感作の抑制に寄与していると考えられている。今後も、本薬の作用機序については、新たな知見が見いだされるものと思われる。

プレガバリンの臨床試験成績

1. 薬物動態プロファイル

プレガバリンは、経口投与後約1時間で最高血中濃度に達し、消失半減期は約6時間である³⁵⁾。本薬は経口バイオアベイラビリティが高く、血漿蛋白にほとんど結合せず、線形の薬物動態を示す。食事の影響を検討した結果、食後では吸収速度は空腹時投与に比べて緩慢であったが、吸収量は食事により影響を受けないことが示唆されている³⁵⁾。さらに、体内でほとんど代謝されず、未変化体のまま腎臓から排泄される³⁵⁾ことから、本薬の薬物動態は肝障害による影響は受けないと予測される。*in vitro*試験で検討された分子種において、プレガバリンのチトクロムP450に対する阻害作用は認められておらず、培養ヒト凍結肝細胞を用いた試験においてCYP1A2およびCYP3A4の発現の誘導も認められていない³⁶⁾。さらに、臨床試験においても、薬物動態学的な相互作用は報告されていない^{37, 38)}。本薬のこれらの特性から、薬物動態学的な薬物相互作用を引き起こす可能性は低い。なお、本薬の腎クリアランスはクレアチニンクリアランス(CL_{Cr})に比例することから、CL_{Cr}値を参考とした用法・用量の調節が必要である³⁹⁾。

プレガバリンとガバペンチンは類似した作用機序を有するものの、薬物動態学的には異なる特性を示す(表3)。ガバペンチンは経口投与後約3~4時間で最高血漿中濃度に達し、血漿中濃度は高用量になるに従って飽和傾向を示すのに対し、プレガバリンは経口投与後速やかに吸収され、血漿中濃度は臨床用量の範囲内で用量に比例して増加する^{36, 38)}。外国人健康成人にプレガバリンまたはガバペンチンを8時間ごとに投与した際の、定常状態における最

表3 プレガバリンおよびガバペンチンの薬物動態特性

パラメータ	プレガバリン	ガバペンチン
バイオアベイラビリティ	用量にかかわらず $\geq 90\%$	8時間間隔で反復投与時 1回投与量100mg: 80% 1回投与量1,600mg: 27%
蛋白結合	ほぼなし	ほぼなし
最高血漿中濃度到達時間	1時間	3~4時間
排泄	腎排泄 チトクロムP450による代謝なし	腎排泄 チトクロムP450による代謝なし
消失半減期	4~7時間	5~9時間
相互作用	報告なし	制酸剤との併用により、ガバペンチンのバイオアベイラビリティが20~30%低下

低血漿中薬物濃度 ($C_{min,ss}$) の平均値を図7に示す³⁶⁾。ガバペンチンのバイオアベイラビリティは高用量になるに従って減少するのに対し⁴⁰⁾、プレガバリンのバイオアベイラビリティは、臨床用量の範囲内で用量にかかわらず約90%であることが確認されている³⁵⁾。

2. 末梢性神経障害性疼痛に対する国内臨床試験

神経障害性疼痛にはさまざまな疾患・病態が含まれるが、帯状疱疹後神経痛および糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛は、末梢性神経障害性疼痛治療薬の臨床評価における代表的な病態モデルであると考えられている^{3, 41)}。国内におけるプレガバリンの末梢性神経障害性疼痛治療薬としての臨床開発において、これら2つの病態に対するプラセボ対照二重盲検比較試験(第3相試験)を実施した。いずれの試験も観察期1週および二重盲検期13週(1週の減量期/フォローアップ期を含めると14週)から構成され、本薬の用量範囲は150mg～600mg/日(1日2回投与)とした。なお、対象は、観察期1週における疼痛スコアが4以上[0(痛みなし)～10(これ以上ない痛み)の11段階]の被験者とした。

1-1. 帯状疱疹後神経痛患者に対する有効性

帯状疱疹の皮疹消褪後に3カ月以上痛みが持続している帯状疱疹後神経痛患者を対象に、プレガバリン150mg/日、300mg/日および600mg/日の有効性を、プラセボを対照として検討した⁴²⁾。本試験に組み入れられた被験者371例の被験者背景は、平均年齢：70.1歳、平均罹病期間：34.7カ月、ベースライン平均疼痛スコア：6.3であった。主要評価項目とした最終評価時の疼痛スコアは、300mg/日群および600mg/日群においてプラセボ群と比較して統計的に有意な鎮痛効果が認められた。週別の疼痛スコアの推移では、投与開始1週時よりプラセボ群と比べて有意に改善した(図8：上図)。疼痛による睡眠障害

の程度(睡眠障害スコア)についても検討した結果、第1週から最終評価時まで投与期間全体を通じて、すべてのプレガバリン群でプラセボ群に比べて統計的に有意に低下した。また、観察期開始時に痛覚過敏を有していた患者のうち、最終評価時に消失した患者の割合は150mg/日群32%、300mg/日群37%、600mg/日群40%で、プラセボ群19%に比べて高く、同様にアロディニアが消失した割合は150mg/日群21%、300mg/日群27%、600mg/日群27%で、プラセボ群16%よりも高かったことから、自発痛だけでなく、帯状疱疹後神経痛に特徴的に認められる痛覚過敏やアロディニアを軽減することが示唆された。

なお、国内プラセボ対照試験における13週間投与を完了した患者のうち、126例を対象にプレガバリン150mg～600mg/日(1日2回)を1年間投与する長期投与試験を実施した結果、最終評価時においてSF-MPQ総スコア、VAS値、PPIスコアはベースラインに比べ低下(改善)し、VAS値およびPPIスコアは52週にわたり経時的に維持されていたことから、本薬の長期的な鎮痛効果が確認された⁴³⁾。

1-2. 糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛に対する有効性

糖尿病性末梢神経障害と診断され、1年以上痛みが持続している患者を対象に、プレガバリン300mg/日および600mg/日の有効性をプラセボを対照として検討した⁴⁴⁾。

本試験に組み入れられた被験者314例の被験者背景は、平均年齢：61.4歳、糖尿病性末梢神経障害の平均罹病期間：5.1年、ベースライン平均疼痛スコア：6.02であった。

主要評価項目とした最終評価時の疼痛スコアは、300mg/日群および600mg/日群において、プラセボ群と比較して統計的に有意な鎮痛効果が認められた。週別の疼痛スコアの推移では、投与開始1週時よりプラセボ群と比べて有意に改善した(図8：下図)。また、睡眠障害スコアについても、第1週から最終評価時まで投与期間全体を通じて、すべてのプレガバリン群でプラセボ群に比べて統計的に有意に低下した。さらに、投与終了時に糖尿病性末梢神経障害の自覚症状(しびれ、疼痛、異常感覚)について患者の印象を評価した結果、いずれの症状においても有効性が示唆された(図9)。

1-3. 末梢性神経障害性疼痛における安全性

帯状疱疹後神経痛および糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛を対象とした国内プラセボ対照試験における主な副作用の発現率をそれぞれ表4に示した^{42, 44)}。帯状疱疹後神経痛では、プラセボ群、150mg/日群、300mg/日群、600mg/日群でそれぞれ43.9%、57.5%、73.0%、82.5%であり、糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛では、プラセボ群、300mg/日群、600mg/日群でそれぞれ36.3%、56.7%、80.0%であった。

本薬投与例に認められた主な副作用は、浮動性めまい、

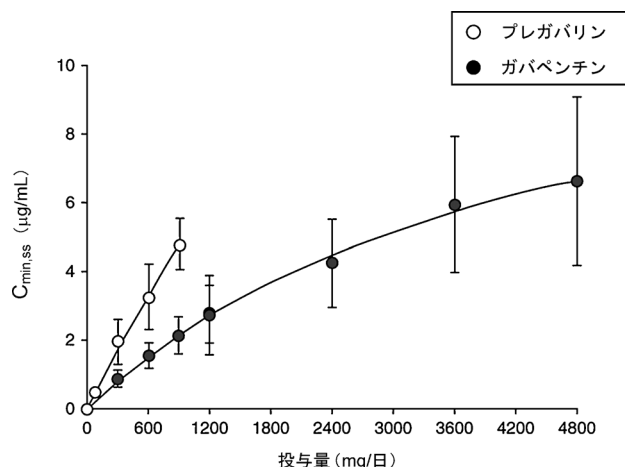


図7 外国人健康成人にプレガバリンまたはガバペンチンを8時間ごとに投与した際の定常状態における最低血漿中薬物濃度 ($C_{min,ss}$) (平均値±標準偏差)

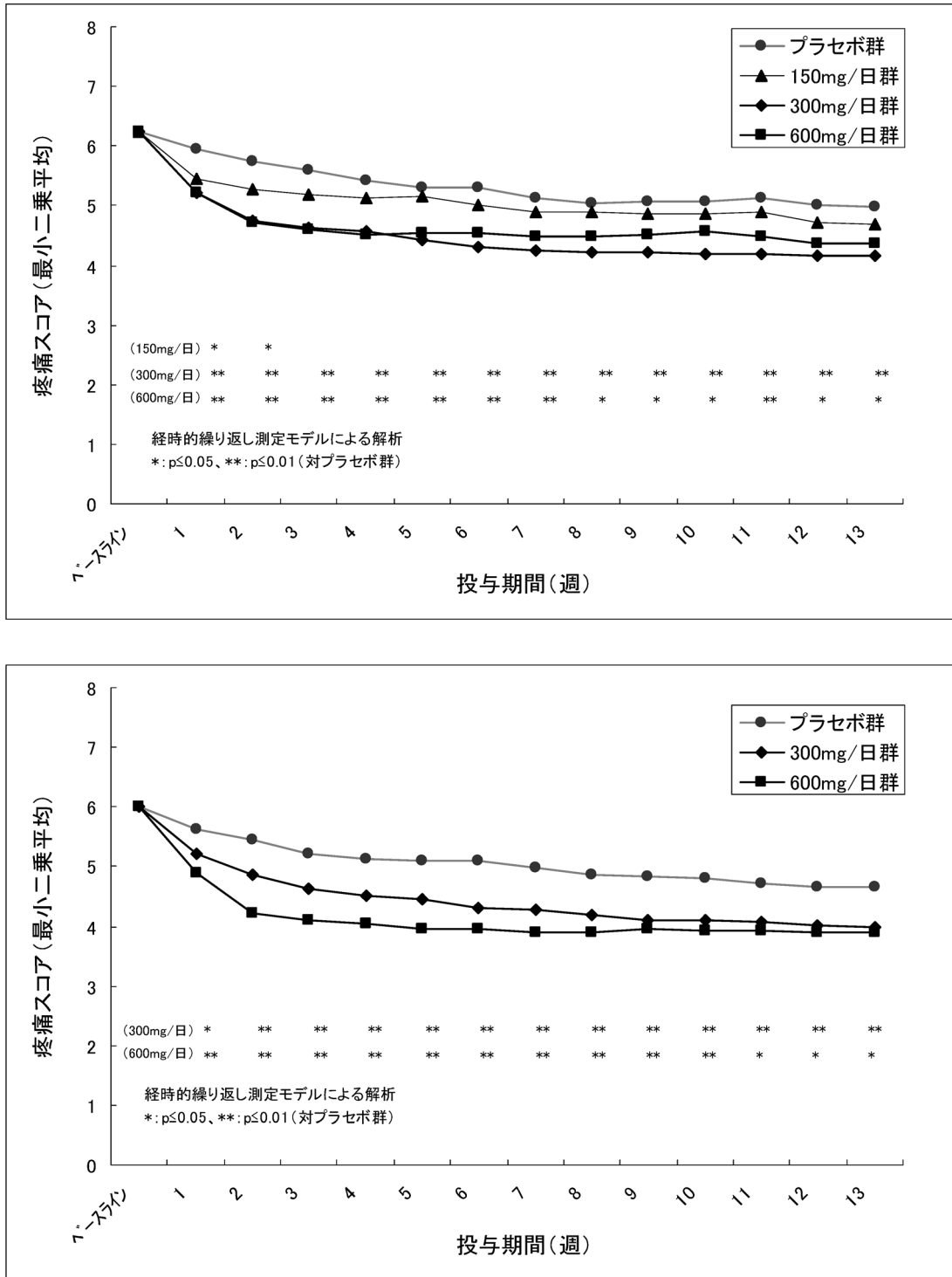


図8 国内第3相試験における週ごとの疼痛スコアの推移

傾眠，末梢性浮腫，体重増加であり，多くの副作用は軽度または中等度であった。

頻度の高い副作用である浮動性めまいおよび傾眠は，発現時期（中央値）は2～5日であったが，投与を継続した症例の7～8割では投与終了までに消失した。その他の主な事象として体重増加および末梢性浮腫が挙げられる

が，これらの有害事象が同一の症例で起こったものは少なく，ほとんどは軽度であった⁴²⁾。体重の変化量は，帯状疱疹後神経痛ではプラセボ群，150mg/日群，300mg/日群，600mg/日群でそれぞれ0.0kg，0.7kg，1.6kg，1.8kg，糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛では，プラセボ群，300mg/日群，600mg/日群でそれぞれ0.1kg，1.6kg，

1.7 kgであった^{42, 44)}。体重増加により耐糖能異常あるいは糖尿病が懸念されるが、空腹時血糖およびHbA1cの変化は認められなかった⁴⁴⁾。なお、頻度は高くないものの、本薬投与により視覚異常が認められており、主な事象は霧視、複視および視力低下であった。これらの事象の本薬群の発現率は、帯状疱疹後神経痛および糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛を対象とした国内プラセボ対照試験でそれぞれ、霧視は3.3%および1.1%、複視は2.9%および0.6%、視力低下は2.6%および2.2%であった。

プレガバリンの臨床試験成績に関する考察

プレガバリンの薬物動態プロファイルから、プレガバリンは他剤との薬物相互作用を起こす可能性が低く、臨床使用において使いやすい薬剤であると考えられる。また、類薬であるガバペンチンと異なり、線形の薬物動態を示す。ガバペンチンの吸収にはL型アミノ酸トランスポーター

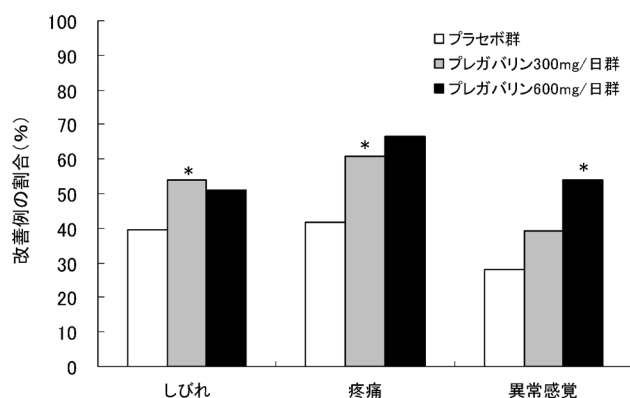
(システムL)が関与しており⁴⁵⁾、高濃度においてシステムLが飽和するため、投与量の増加に伴って吸収率が低下し、非線形性を示すと考えられる^{40, 46)}。プレガバリンの吸収においてもシステムLが関与していると考えられるが、その親和性、輸送能および寄与率はガバペンチンとは異なることが示唆されている^{47, 48)}。

国内で実施された帯状疱疹後神経痛および糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛を対象としたプラセボ対照試験^{42, 44)}の結果から、プレガバリンの優れた鎮痛効果が確認された。また、その鎮痛効果が投与後速やかに認められることや、痛覚過敏、アロディニアおよび糖尿病性末梢神経障害の自覚症状に対する効果も示唆された。神経障害性疼痛患者は痛みのために睡眠が妨げられることが多く、日常生活に大きな影響を及ぼしているが、疼痛による睡眠障害についても好影響が認められ、患者のQOLの面からも有用であることが確認された。

本薬の主な副作用は、浮動性めまい、傾眠、末梢性浮腫、体重増加であったが、多くは軽度または中等度であった。中枢系の副作用である浮動性めまいおよび傾眠の多くは投与初期に発現するが、投与継続により症例によっては慣れが生じることが示唆された。なお、これらの症状は程度に応じて減量が望ましい場合もあり、本薬の投与開始初期あるいは増量時には十分な注意を払う必要があると考えられる。また、体重増加も認められるが、空腹時血糖およびHbA1cの変化は認められず、末梢性浮腫との明らかな関連も認められなかった。

おわりに

プレガバリンは既存の鎮痛薬とは異なり、 $\alpha_2\delta$ サブユニットへの結合を介する作用機序を有し、正常な痛みの発生は妨げずに、各種実験的疼痛モデルにおいて痛覚異常を



Cochran-Mantel-Haenszel検定
*: p<0.001

図9 糖尿病性末梢神経障害の症状に対する患者の印象

表4 国内第3相試験における主な副作用 (例数%)

	帯状疱疹後神経痛					糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛			
	プラセボ群	プレガバリン群 (ノ日) ^{a)}				プラセボ群	プレガバリン群 (ノ日) ^{a)}		
		150 mg	300 mg	600 mg	合計		300 mg	600 mg	合計
安全性評価例数	98	87	89	97	273	135	134	45	179
副作用発現例数	43 (43.9)	50 (57.5)	65 (73.0)	80 (82.5)	195 (71.4)	49 (36.3)	76 (56.7)	36 (80.0)	112 (62.6)
重度の副作用発現例数	1 (1.0)	0	1 (1.1)	4 (4.1)	5 (1.8)	0	1 (0.7)	1 (2.2)	2 (1.1)
浮動性めまい	6 (6.1)	10 (11.5)	27 (30.3)	48 (49.5)	85 (31.1)	11 (8.1)	28 (20.9)	18 (40.0)	46 (25.7)
傾眠	7 (7.1)	19 (21.8)	22 (24.7)	37 (38.1)	78 (28.6)	9 (6.7)	26 (19.4)	17 (37.8)	43 (24.0)
末梢性浮腫	1 (1.0)	4 (4.6)	11 (12.4)	17 (17.5)	32 (11.7)	6 (4.4)	17 (12.7)	6 (13.3)	23 (12.8)
体重増加	0	1 (1.1)	15 (16.9)	13 (13.4)	29 (10.6)	3 (2.2)	15 (11.2)	5 (11.1)	20 (11.2)

^{a)} プレガバリン 600 mg/日群では、標準CLcr層 (CLcr > 60 ml/min) の被験者には 600 mg/日、低CLcr層 (30 < CLcr ≤ 60 ml/min) の被験者には 300 mg/日を投与した。

改善した。末梢性神経障害性疼痛モデルでは、モルヒネが無効な動的アロディニアに対しても効果を示し、より有効性の高い治療薬が望まれている末梢性神経障害性疼痛に対する有効性が期待された。さらに、海外においては、プレガバリンの末梢性神経障害性疼痛に対する有効性は多くの無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験（対象患者：帯状疱疹後神経痛、糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛、外傷後末梢性神経障害性疼痛等）において証明され、また、重篤あるいは不可逆的な副作用が少ないことから、欧米の薬物治療ガイドラインやアルゴリズムにおいて、神経障害性疼痛に対する第一選択薬のひとつとして位置づけられている^{49, 50)}。今回、国内においても、末梢性神経障害性疼痛治療薬の臨床評価における代表的な病態モデルである帯状疱疹後神経痛および糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛に対する本薬の有効性および安全性が確認された。また、薬物動態学的な相互作用を引き起こす可能性が低いという特徴を有することから、本薬は臨床において使いやすい薬剤であると考えられる。なお、本薬は主に未変化のまま腎臓から排泄されること、本薬の副作用は用量依存的に認められること、本稿で紹介した臨床試験成績は本薬の単剤治療によるものであるが実臨床では他の薬物との併用療法も行われることから、高齢者や腎機能に影響を与える疾患を有する患者等では、開始用量あるいは至適用量の設定に留意が必要である。

謝 辞

本薬の国内臨床開発を進めるにあたり、治験調整医師としてご指導を賜りました駿河台日本大学病院院長/日本大学医学部麻酔科学分野教授 小川節郎先生、岩手医科大学医学部糖尿病代謝内科分野教授 佐藤 讓先生、弘前大学医学部病理学第一講座教授 八木橋操六先生、青森県立中央病院神経内科部長 馬場正之先生、臨床試験の実施にご尽力を賜りました治験責任/分担医師の先生方に心より感謝申し上げます。

文 献

- 1) Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, et al. Neuropathic pain: Redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology* 2008; 70: 1630-1635.
- 2) Loeser JD and Treede RD. The Kyoto protocol of IASP basic pain terminology. *Pain* 2008; 137: 473-477.
- 3) 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: 1395-1408.
- 4) Woolf CJ and Mannion RJ. Neuropathic pain: Aetiology, symptoms, mechanisms, and management. *Lancet* 1999; 353: 1959-1964.
- 5) 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:

- 5768-5776.
- 6) Davies A, Hendrich J, Van Minh AT, et al. Functional biology of the $\alpha_2\delta$ subunits of voltage-gated calcium channels. *Trends Pharmacol. Sci.* 2007; 28: 220-228.
- 7) Taylor CP, Angelotti T, and 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: 137-150.
- 8) Fink K, Dooley DJ, Meder WP, et al. Inhibition of neuronal Ca^{2+} influx by gabapentin and pregabalin in the human neocortex. *Neuropharmacology* 2002; 42: 229-236.
- 9) Fehrenbacher JC, Taylor CP, and Vasko MR. Pregabalin and gabapentin reduce release of substance P and CGRP from rat spinal tissues only after inflammation or activation of protein kinase C. *Pain* 2003; 105: 133-141.
- 10) Calcutt NA, Jorge MC, Yaksh TL, et al. Tactile allodynia and formalin hyperalgesia in streptozotocin-diabetic rats: Effects of insulin, aldose reductase inhibition and lidocaine. *Pain* 1996; 68: 293-299.
- 11) Ochoa JL and Yarnitsky D. Mechanical hyperalgesias in neuropathic pain patients: Dynamic and static subtypes. *Ann. Neurol.* 1993; 33: 465-472.
- 12) 越智靖夫, 原田拓真, 菊地主税, 他. プレガバリン (リリカカプセル 25 mg・75 mg・150 mg) の薬理学的特徴および臨床試験成績. *日薬理誌* 2010; 136: 165-174.
- 13) Bennett GJ and Xie YK. A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man. *Pain* 1988; 33: 87-107.
- 14) Kim SH and Chung JM. An experimental model for peripheral neuropathy produced by segmental spinal nerve ligation in the rat. *Pain* 1992; 50: 355-363.
- 15) Field MJ, Oles RJ, Lewis AS, et al. Gabapentin (neurontin) and S-(+)-3-isobutylgaba represent a novel class of selective antihyperalgesic agents. *Br. J. Pharmacol.* 1997; 121: 1513-1522.
- 16) Field MJ, Holloman EF, McCleary S, et al. Evaluation of gabapentin and S-(+)-3-isobutylgaba in a rat model of postoperative pain. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1997; 282: 1242-1246.
- 17) 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: 17537-17542.
- 18) Taylor BK. Pathophysiologic mechanisms of neuropathic pain. *Curr. Pain Headache Rep.* 2001; 5: 151-161.
- 19) 井上 誠, 植田弘師. 神経因性疼痛のメカニズム. *脳* 21 2003; 6: 34-41.
- 20) Woolf CJ, Shortland P, and Coggeshall RE. Peripheral nerve injury triggers central sprouting of myelinated afferents. *Nature* 1992; 355: 75-78.
- 21) Kim SH, Na HS, Sheen K, et al. Effects of sympathectomy on a rat model of peripheral neuropathy. *Pain* 1993; 55: 85-92.
- 22) Lee BH, Yoon YW, Chung K, et al. Comparison of sympathetic sprouting in sensory ganglia in three animal models of neuropathic pain. *Exp. Brain Res.* 1998; 120: 432-438.
- 23) Cambell JN and Meyer RA. Mechanisms of neuropathic pain. *Neuron* 2006; 52: 77-92.
- 24) Li CY, Song YH, Higuera ES, et al. Spinal dorsal horn calcium channel $\alpha_2\delta$ -1 subunit upregulation contributes to peripheral nerve injury-induced tactile allodynia. *J. Neurosci.* 2004; 24: 8494-8499.
- 25) Dickenson AH and Sullivan AF. Electrophysiological studies on the effects of intrathecal morphine on nociceptive neurons in the rat dorsal horn. *Pain* 1986; 24: 211-222.

- 26) 佐々木淳, 倉石 泰. 種々の神経因性疼痛モデル. 日薬理誌 2006; 127: 151-155.
- 27) Kim SH, Na HS, Sheen K, et al. Effects of sympathectomy on a rat model of peripheral neuropathy. *Pain* 1993; 55: 85-92.
- 28) Bian F, Li Z, Offord J, et al. Calcium channel $\alpha_2\delta$ -type 1 subunit is the major binding protein for pregabalin in neocortex, hippocampus, amygdala, and spinal cord: An ex vivo autoradiographic study in $\alpha_2\delta$ -type 1 genetically modified mice. *Brain Res.* 2006; 1075: 68-80.
- 29) Luo ZD, Calcutt NA, Higuera ES, et al. Injury type-specific calcium channel $\alpha_2\delta$ -1 subunit up-regulation in rat neuropathic pain models correlates with antiallodynic effects of gabapentin. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2002; 303: 1199-1205.
- 30) Narita M, Nakajima M, Miyoshi K, et al. Role of spinal voltage-dependent calcium channel $\alpha_2\delta$ -1 subunit in the expression of a neuropathic pain-like state in mice. *Life Sci.* 2007; 80: 2015-2024.
- 31) Li CY, Zhang XL, Matthews EA, et al. Calcium channel $\alpha_2\delta_1$ subunit mediates spinal hyperexcitability in pain modulation. *Pain* 2006; 125: 20-34.
- 32) Melrose HL, Kinloch RA, Cox PJ, et al. [³H] pregabalin binding is increased in ipsilateral dorsal horn following chronic constriction injury. *Neurosci. Lett.* 2007; 417: 187-192.
- 33) 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: 3258-3264.
- 34) Bee LA and Dickenson AH. Descending facilitation from the brainstem determines behavioural and neuronal hypersensitivity following nerve injury and efficacy of pregabalin. *Pain* 2008; 140: 209-223.
- 35) Bockbrader HN, Radulovic LL, Posvar EL, et al. Clinical pharmacokinetics of pregabalin in healthy volunteers. *J. Clin. Pharmacol.* 2010; 50: 941-950.
- 36) Bockbrader HN, Wesche DL, Miller R, et al. A Comparison of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of pregabalin and gabapentin. *Clin. Pharmacokinet.* 2010; 49: 661-669.
- 37) Brodie MJ, Wilson EA, Wesche DL, et al. Pregabalin drug interaction studies: Lack of effect on the pharmacokinetics of carbamazepine, phenytoin, lamotrigine, and valproate in patients with partial epilepsy. *Epilepsia* 2005; 46: 1407-1413.
- 38) Chiechio S, Zammataro M, Caraci F, et al. Pregabalin in the treatment of chronic pain: An overview. *Clin. Drug Invest.* 2009; 29: 203-213.
- 39) Randinitis EJ, Posvar EL, Alvey CW, et al. Pharmacokinetics of pregabalin in subjects with various degrees of renal function. *J. Clin. Pharmacol.* 2003; 43: 277-283.
- 40) Stewart BH, Kugler AR, Thompson PR, et al. A saturable transport mechanism in the intestinal absorption of gabapentin is the underlying cause of the lack of proportionality between increasing dose and drug levels in plasma. *Pharm. Res.* 1993; 10: 276-281.
- 41) European Medicines Agency: Guideline on clinical medical products intended for the treatment of neuropathic pain. 2006.
- 42) 小川節郎, 鈴木 実, 荒川明雄, 他. 帯状疱疹後神経痛に対するプレガバリンの有効性及び安全性の検討—多施設共同無作為化プラセボ対照二重盲検試験. *ペインクリニック* 2010; 17: 141-152.
- 43) 小川節郎, 鈴木 実, 荒川明雄, 他. 帯状疱疹後神経痛に対するプレガバリン長期投与の有用性の検討—第III相二重盲検比較試験からの継続投与試験—. *麻酔* 2010; 59: 961-970.
- 44) Satoh J, Yagihashi S, Baba M, et al. Efficacy and safety of pregabalin for treating neuropathic pain associated with diabetic peripheral neuropathy: A 14-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetic Medicine* 2011; 28: 109-116.
- 45) Uchino H, Kanai Y, Kim DK, et al. Transport of amino acid-related compounds mediated by L-type amino acid transporter1 (LAT1): Insights into the mechanisms of substrate recognition. *Mol. Pharmacol.* 2002; 61: 729-737.
- 46) Berry DJ, Beran RG, Plunkeft MJ, et al. The absorption of gabapentin following high dose escalation. *Seizure* 2003; 12: 28-36.
- 47) Su TZ, Feng MR, and Weber ML. Mediation of highly concentrative uptake of pregabalin by L-type amino acid transport in Chinese hamster ovary and Caco-2 cells. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2005; 313: 1406-1415.
- 48) Piyapolrungsroj N, Li C, Bockbrader HN, et al. Mucosal uptake of gabapentin (Neurontin) vs. pregabalin in the small intestine. *Pharm. Res.* 2001; 18: 1126-1130.
- 49) Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, et al. Pharmacologic management of neuropathic pain: Evidence-based recommendations. *Pain* 2007; 132: 237-251.
- 50) Attal N, Cruccu G, Baron R, et al. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur. J. Neurol.* 2010; 17: 1113-1123.

Mechanism of Action and Clinical Efficacy of Pregabalin (Lyrica[®] Capsule), a Novel Analgesic for Peripheral Neuropathic Pain

Yasuo OCHI^{*1}, Takuma HARADA^{*1}, Misaki SUZUKI^{*2}, Akio ARAKAWA^{*2},
and Makoto SUZUKI^{*3}

^{*1} Drug Safety Research and Development, Pfizer Japan, Inc.,
3-22-7 Yoyogi, Shibuya-ku, Tokyo 151-8589, Japan

^{*2} Clinical Pharmacology, Clinical Research, Pfizer Japan, Inc.,
3-22-7 Yoyogi, Shibuya-ku, Tokyo 151-8589, Japan

^{*3} Pain/Inflammation, Clinical Research, Pfizer Japan, Inc.,
3-22-7 Yoyogi, Shibuya-ku, Tokyo 151-8589, Japan

Abstract: Pregabalin is an analgesic with a novel mechanism of action, which is mediated by binding to the $\alpha_2\delta$ subunit of a voltage-dependent calcium channel, and is positioned as one of the first-line therapies as recommended by the International Association for the Study of Pain. In Japan, pregabalin was approved in April 2010 for the treatment of post-herpetic neuralgia. Furthermore, in October 2010, it was approved for the treatment of peripheral neuropathic pain, an unprecedented indication in Japan. Peripheral neuropathic pain results from an injury or disorder in the peripheral nerves and includes intractable or chronic pain which does not disappear with cure of cause. There is a significant un-met medical need for a safe and highly effective agent for peripheral neuropathic pain, and pregabalin is expected to be a novel therapeutic option. This article reviews the mechanism of action and clinical efficacy of pregabalin for peripheral neuropathic pain.

Key words: Lyrica[®] capsule, pregabalin, $\alpha_2\delta$ subunit, peripheral neuropathic pain