

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解

1. 要望内容に関連する事項

会社名	日医工株式会社	
要望された医薬品	要望番号	II-22.1 II-22.2
	成分名 (一般名)	アミトリプチリン塩酸塩
	販売名	トリプタノール錠 10/トリプタノール錠 25
	未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望された効能・効果について記載する。)	神経障害性疼痛
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	アミトリプチリン塩酸塩として、通常成人 1 日 30～75mg を初期用量とし、1 日 150mg まで漸増し、分割経口投与する。
	備考 (該当する場合はチェックする。)	<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)
現在の国内の開発状況	<input type="checkbox"/> 現在開発中 〔 <input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中〕 <input checked="" type="checkbox"/> 現在開発していない 〔 <input type="checkbox"/> 承認済み <input type="checkbox"/> 国内開発中止 <input checked="" type="checkbox"/> 国内開発なし〕 (特記事項等)	
企業としての開発の意思	<input checked="" type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし (開発が困難とする場合、その特段の理由)	
「医療上の必要性に係る基準」への該当性	1. 適応疾病の重篤性 <input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患(致死的な疾患) <input checked="" type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない	

<p>(該当するものにチェックし、分類した根拠について記載する。)</p>	<p>(上記に分類した根拠)</p> <p>痛みという感覚の特異性として、相手の痛みを共有することが困難であることが特徴であり、痛みの重篤度にかかわらずヒトの人格にまで影響し、QOL に大きく関与する感覚といわれています。</p> <p>特に今回要望のあった「神経障害性疼痛」は難治性で重症度が高く、罹病期間も長いとされており、さまざまな疾病にともなって発現いたしております。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/>ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/>イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p><input checked="" type="checkbox"/>ウ 欧米において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる</p> <p><input type="checkbox"/>エ 上記の基準に該当しない</p> <p>(上記に分類した根拠)</p> <p>国際疼痛学会、英国国立医療技術評価機構、ヨーロッパ神経学会において第一選択薬に推奨されている。また、痛みという感覚の特殊性(文化的、社会的、経済的、個人の経験等に影響される)を考慮しても痛みを軽減することについては有用性があると考えられる。</p>
<p>備考</p>	<p>本剤の開発に際しては、本企業見解書にも記載いたしておりますように欧米各国において本剤の有用性について過去から多くのエビデンスが示されており、また本邦においても本剤の効能・効果である「うつ病・うつ状態、夜尿症」だけでなく、今回学会から要望のありました「神経障害性疼痛」での使用も多く、公知申請の対象であると考えております。しかし、本剤の有用性を再度本邦で確認する臨床試験の実施を要するとされました際は、その試験の実施に向けて準備をいたします。</p>

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

## 2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

<p>欧米等6か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)</p>	<p><input type="checkbox"/>米国 <input type="checkbox"/>英国 <input type="checkbox"/>独国 <input checked="" type="checkbox"/>仏国 <input type="checkbox"/>加国 <input type="checkbox"/>豪州</p>	
<p>[欧米等6か国での承認内容]</p>		
<p>欧米各国での承認内容(要望内容に関連する箇所に下線)</p>		
<p>米国</p>	<p>販売名(企業名)</p>	<p>Amitriptyline Hydrochloride tablet, film coated (Sandoz Inc)</p>
<p>効能・効果</p>		<p>うつ症状の緩解。内因性うつ病は他のうつ症状よりもより緩解する</p>

		<p>用法・用量</p>	<p><b>経口投与</b>  初回は低用量からの投与にて開始し、臨床反応や不耐性に注意しながら徐々に用量を上げていく。</p> <p><b>成人向け初回投与</b>  外来患者には、1日アミトリプチリン塩酸塩 75mg を分割投与すると通常良好である。必要であれば、1日量で 150mg まで増量してもよい。増量は好ましくは午後遅くもしくは就寝時の投与時に行う。鎮静効果は抗うつ効果が認められるときに、はっきりと表れる。しかし、十分な治療効果が発揮されるのに 30 日程度を要する。</p> <p>外来患者の初期治療における代わりとなる治療法は、50mg～100mg のアミトリプチリン塩酸塩を就寝時に投与することをもって開始することである。必要に応じて就寝時の投与量を 25mg～50mg まで、全体として 1 日量 150mg まで増量は可能である。</p> <p><b>若年者及び高齢者の患者に対して</b>  一般的に低用量での投与が奨められる。10mg を 1 回投与として 1 日 3 回、それに加えて就寝時に 20mg を投与することが高用量に耐性がない若年者や高齢者にとって良好である。</p> <p><b>維持投与</b>  アミトリプチリン塩酸塩の通常維持投与量は 1 日あたり 50-100mg である。ある程度の患者は 1 日量 40mg で十分である。維持療法において、総 1 日量を単回投与にて投与することも出来るが、その場合就寝時に投与するのが好ましい。良好な改善が見られたら、投与量は症状の緩和を維持できる最小量に減じるべきである。再発の可能性を抑えるために 3 ヶ月かそれ以上維持療法を継続することが適切である。</p> <p><b>血漿中濃度</b>  体液中の 3 環系抗うつ剤の吸収・分布は広い変動があるために、血漿レベルと治療効果を直接的に相関させることは難しい。しかしながら、血漿レベルの決定は毒性症状が見られる患者、過</p>
--	--	--------------	---

			量レベルとなっている患者や吸収されない若しくはコンプライアンスが悪い患者を特定するのに有用である。高齢者では腸内通過時間の増加や肝臓での代謝低下により、ある決められた経口投与量において若年者よりも血漿レベルは徐々に増加する。高齢者は注意深く監視すべきであり、臨床的に適切である血漿レベルを得られるべきである。投与量の調整は患者の臨床反応に応じて行うべきであり、血漿レベルを基に調整すべきではない。
		備考	
英国	販売名(企業名)	Amitriptyline Tablets BP 25mg (Actavis UK Ltd)	
	効能・効果	1. うつ病の症状(特に鎮静作用が求められる場合) 2. 小児における夜間の夜尿症	
	用法・用量	<b>用量</b> <b>成人:</b> 初期は1日 50-75mg を分割投与または夜間1回投与とし、臨床反応に応じて 150-200mg まで増量する。再発を抑えるために維持量として 50-100mg の夜間投与を少なくとも3ヶ月間継続する。 <b>若年者や高齢者:</b> 1日 25-50mg を分割投与または夜間1回投与とする。良好な臨床反応を得るには通常維持量の半量で十分である。 <b>小児:</b> 夜間の夜尿症のみの適用とする。投与の最大期間(段階的な退薬までを含む)は3ヶ月を超えないものとする。更に治療を進めることは、心電図を含む身体的検査を全て終えるまでは開始すべきではない。 11-16歳:一日量 25-50mg 7-10歳:より適切な投与方法が好ましい 7歳以下:投与は好ましくない <b>投与方法</b> 経口投与	
	備考		
独国	販売名(企業名)	Amitriptylin-CT 25 mg Tabletten (CT Arzneimittel GmbH)	
	効能・効果	うつ病性障害	

		<p>用法・用量</p>	<p><b>用量</b></p> <p>用量と使用期間は個々の患者の薬剤に対する反応、適応領域、疾患の重症度に応じて調整すること。</p> <p>これは患者がそれ以上を求めても用量を最小限に維持する、または患者が何も訴えないときでも用量範囲の限度まで用量を上げるということである。</p> <p>高齢の患者では明らかに少量しか必要としないことが多く、通常の一日用量の半量程度でも十分な治療効果が得られることがよくある。虚弱の患者や脳や心臓障害のある患者、また循環系や呼吸機能低下あるいは腎機能や肝機能が低下している患者ではアミトリプチリンの用量は低く設定することが指示されている。</p> <p>うつ病の外来治療での初期用量としてはアミトリプチリン-CT 25 mg 錠を一回 1 錠 2～3 回（一日当たりアミトリプチリン 50～75 mg に相当）あるいはアミトリプチリン-CT 75 mg 錠を一回 1 錠（一日当たりアミトリプチリン 75 mg に相当）が推奨される。</p> <p>その後用量は効果が出てくるまで日毎に漸増していく。外来患者での最高用量はアミトリプチリン 150 mg、入院患者では同 300 mg を超えないこと。</p> <p>睡眠を誘発する用量を特に望むときは一日用量のうち多めの量を夜に服用させる。</p> <p>例外的にアミトリプチリンでの治療が必要とされる（セクション 4.4 参照）小児および 18 歳以下の若年者のうつ病の治療では、一日内服用量はアミトリプチリン 25～150 mg あるいは最高用量の体重 1 kg 当たり 4～5 mg までの用量とする。すなわちアミトリプチリン-CT 錠 25 mg をそれぞれ一日一回 2～6 錠あるいは同一回 1～2 錠服用させることができる。</p> <p><b>用法</b></p>
--	--	--------------	---

		錠剤は食事に合わせてあるいは食事とは関係なく、十分な量の液体と一緒に嚙まずに服用する。 アミトリプチリンの有効成分は味が苦く口の中に苦みが長く残りしばらくの間味覚障害や感覚麻痺が起こることがあるため錠剤は一気に飲み下すこと。 治療の導入時には段階的に用量を増加させていき、治療の終止に際しては用量の漸減により徐々に終了する。  <b>使用期間</b> 治療期間については患者ごとに医師が判断して決める。症状が回復するまでの平均の治療期間は通常少なくとも4～6週間とされる。 うつ症状が回復した後も治療は少なくとも6カ月間続行する。維持用量の減量については担当医師が患者ごとに決定する。
	備考	
仏国	販売名(企業名)	<u>Laroxyl (TEOFARMA S.R.L)</u>
	効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 大(すなわち典型的)うつ病エピソード</li> <li>・ <u>成人における末梢神経障害性疼痛</u></li> <li>・ 器質的疾患が存在しないことが確認された小児の夜間遺尿</li> </ul>
	用法・用量	<b>うつ病</b> <b>用量</b> うつ病治療の通常量は75～150 mg/日である。初期量は主に75 mgであるが、推奨用量範囲内で個々に調整できる。この用量は、場合によっては、有効量による3週間の治療後に再評価する。小児精神病では有効な1日量は1 mg/kg 体重以下である。  <b>用法</b> 本剤の薬物動態学的特性により、食中又は食間の1日1回投与が可能である。最大用量は、睡眠を促進するため夜に服薬することが望ましい。

		<p>治療期間 抗うつ薬による治療期間は症状に左右される。一つのエピソードの治療期間は、うつ病エピソード再発のリスクを防ぐため、数カ月（一般に約6カ月）である。</p> <p><b>成人における末梢神経障害性疼痛</b> 治療は低量から開始し、1日12.5 mg～25 mgを1週間投与する。次いで、忍容性に応じて週あたり12.5 mg～25 mg ずつ段階的に増量する。</p> <p>用量は個々に異なり、50～150 mg/日の範囲内であり、併用する鎮痛療法を考慮する。</p> <p><b>遺尿：(6歳以上)</b> 用量は年齢に応じて異なり、1日量を就寝時に投与する。用量に応じて滴剤を使用できる： ・6～10歳の小児：10～20 mg/日 ・11～16歳の小児：25～50 mg/日</p> <p>推奨用量は、うつ病に使用する用量と比較して低い。夜の就寝時に本剤を投与することで鎮静作用が得られ、また、末梢抗コリン作用はこの適応において効果的である。</p>
	備考	
加国	販売名(企業名)	Elavil (AA Pharma Inc.)
	効能・効果	<p>Elavil はうつ病における薬剤によるコントロールに効能をもつ。</p> <p>Elavil は精神病的または内因性の抑うつ症状や神経症患者のうつ症状の患者の中から選択した患者に用いられる。</p> <p>他のうつ症状に比べて内因性うつに対してより緩和する効果をもつ。Elavil はまた、鎮静効果があるので、うつにおける不安症状を緩和する効果がある。</p> <p>他の3環系抗うつ剤にもあるように、Elavil は、二極性のうつを伴う現実感喪失の発症を促進するかもしれない。これらの薬剤は中度のうつ状態や抑うつ反応があるときは処方されるべきではな</p>

			い。
		用法・用量	<p>初回は低用量からの投与にて開始し、臨床反応や不耐性に注意しながら徐々に用量を上げていく。</p> <p>成人外来患者：歩行可能な患者の推奨すべき初回投与は1回 25mg で1日3回投与である。不耐性と反応によっては、1日量で 150mg まで増量してもよい。増量は好ましくは午後遅くもしくは就寝時の投与時に行う。鎮静効果は通常、急速に表れる。抗うつ効果は3-4日で現れる、もしくは十分な治療効果が発揮されるのに30日程度を要する。</p> <p>入院患者：重症患者や入院患者は初期では1日 100mg が必要量である。必要であれば1日 200mg までに徐々に増量できる。少人数ではあるが、中には1日 300mg を必要とする患者もいる。</p> <p>若年者や高齢者患者：一般的には、低用量が推奨されている。高用量で不耐性な患者には1日 50mg が良好である。投与は分割投与か、1回投与の場合には好ましくは夕方か就寝前投与が良い。</p> <p>維持投与：良好な改善が見られたら、投与量は症状の緩和を維持できる最小量に減じるべきである。通常の維持量は1日 50-100mg の分割投与である。しかし、適した患者であれば、1日用量を1回投与、好ましくは昇進前投与を行っても良い。うつの活動期を通して、そしてうつ症状が出ると予想される期間中は維持療法を継続することは好ましい。</p> <p>血漿レベル：  体液中の3環系抗うつ剤の吸収・分布は広い変動があるために、血漿レベルと治療効果を直接的に相関させることは難しい。しかしながら、血漿レベルの決定は毒性症状が見られる患者、過量レベルとなっている患者や吸収されない若しくはコンプライアンスが悪い患者を特定するのに有用である。投与量の調整は患者の臨床反応に応じて行うべきであり、血漿レベルを基に調整</p>

			すべきではない。
		備考	
豪国	販売名(企業名)	Endep (Alphapharm)	
	効能・効果	重篤なうつ症状の治療 夜間の夜尿症(ただし、器質病理学的なものは除く)	
	用法・用量	<p><b>うつ症状</b></p> <p>投与時の考慮点:投与は低用量から始め、臨床反応と不耐性の事象を注意深く観察しながら徐々に増量すること。</p> <p>外来患者向けの初期投与:75mg の分割投与で通常は良好である。必要であれば1日 150mg まで増量してもよい。増量は午後遅くか就寝時に行うのが好ましい。鎮静効果は通常急速に現れる。抗うつ効果は3-4日以内に見られるか、適切に効果が発揮されるまでに30日くらいかかる。初期療法の代わりとなる方法として50mg～100mg のアミトリプチリン塩酸塩を就寝時に投与することをもって開始することである。必要に応じて就寝時の投与量を25mg～50mg まで、全体として1日量 150mg まで増量は可能である。</p> <p>入院患者向け投与:初期には1日量 100mg 投与が必要となる。必要であれば1日量 200mg まで徐々に増量してもよい。少ない人数であるが何人かは1日量 300mg まで必要なこともある。</p> <p>高齢者向けの投与:一般的に低用量が奨められる。高用量に不耐性である高齢者には1日量 50mg で良好である。1日の必要量を分割して投与するか、1回投与にて、好ましくは夕方か就寝時に投与する。</p> <p>維持投与:通常の維持投与量は1日あたり 50-100mg である。維持療法において、総1日量を単回投与にて投与することも出来るが、その場合夕方か就寝時に投与するのが好ましい。良好な改善が見られたら、投与量は症状の緩和を維持できる最小量に減じるべきである。再発の可能性を抑えるために3ヶ月かそれ以上維持療法を継続することが適切である。</p>	

			<p><b>夜尿症</b></p> <p>6歳以下の子供には就寝時 10mg の投与にて効果が見られる。より高年齢の子供には必要であれば年齢と体重に応じて増量する。6-10歳の子供は1日 10-20mg を投与する。11-16歳は 25-50mg の就寝前投与が必要である。</p> <p>大多数の患者は最初の数日で効果がみられる。効果が見られる患者に対しては治療期間を延長すれば改善が継続する傾向となる。継続治療はコントロールが確立するまで効果を維持するために必要である。</p> <p>夜尿症の治療で推奨される Endep の投与量は、年齢と体重の違いは認められるが、うつ治療に使用される投与量に比べて低い。推奨投与量を超えることはあつてはならない。薬剤は子供の手が届かないところに保管する。</p> <p><b>血漿レベル</b></p> <p>体液中の 3 環系抗うつ剤の吸収・分布は広い変動があるために、血漿レベルと治療効果を直接的に相関させることは難しい。しかしながら、血漿レベルの決定は毒性症状が見られる患者、過量レベルとなっている患者や吸収されない若しくはコンプライアンスが悪い患者を特定するのに有用である。投与量の調整は患者の臨床反応に応じて行うべきであり、血漿レベルを基に調整すべきではない。</p>						
<p>欧米等 6 か国での標準的使用状況 (欧米等 6 か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてののみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。)</p>	<p>■米国 ■英国 □独国 ■仏国 ■加国 □豪州</p>	<p>備考</p>	<p>[欧米等 6 か国での標準的使用内容]</p> <table border="1" data-bbox="408 1688 1382 2022"> <thead> <tr> <th colspan="3">欧米各国での標準的使用内容(要望内容に関連する箇所)に下線</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>米国</td> <td>ガイドライン名</td> <td>IASP NeP(国際疼痛学会 神経障害性疼痛部会)ガイドライン 2010 Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: an overview and literature update (Mayo Clin Proc 2010;85s3-14) (文献 1)</td> </tr> </tbody> </table>	欧米各国での標準的使用内容(要望内容に関連する箇所)に下線			米国	ガイドライン名	IASP NeP(国際疼痛学会 神経障害性疼痛部会)ガイドライン 2010 Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: an overview and literature update (Mayo Clin Proc 2010;85s3-14) (文献 1)
欧米各国での標準的使用内容(要望内容に関連する箇所)に下線									
米国	ガイドライン名	IASP NeP(国際疼痛学会 神経障害性疼痛部会)ガイドライン 2010 Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: an overview and literature update (Mayo Clin Proc 2010;85s3-14) (文献 1)							

		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	神経障害性疼痛
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	1) Finnerup NB, Otto M, Jensen TS, Sindrup SH. Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based proposal. Pain. 118 : 289–305, 2005 (文献 2) 2) Hempenstall K, Nurmikko TJ, Johnson RW, A'Hern RP, Rice ASC. Analgesic therapy in postherpetic neuralgia: a quantitative systematic review. PLoS. Med. 2 : 628–44, 2005 (文献 3) 3) Saarto T, Wiffen PJ. Antidepressants for neuropathic pain. Cochrane Database of Syst Rev 2005. [Art. No.: CD005454]. (文献 4) 4) Sindrup SH, Otto M, Finnerup NB, Jensen TS. Antidepressants in the treatment of neuropathic pain. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 96 : 399–409, 2005 (文献 5)
		備考	
英国	ガイドライン名	Neuropathic pain: The pharmacological management of neuropathic pain in adults in non-specialist settings (文献 6) (NICE(英国国立医療技術評価機構)clinical guideline 96)	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	神経障害性疼痛
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	開始用量 10mg/日、最大用量 75mg/日 (疼痛専門医においては、増量可能な場合もある) (20p Care Pathway)
		ガイドラインの根拠論文	1) Bowsher D. (1997) The effects of pre-emptive treatment of postherpetic neuralgia with amitriptyline: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Journal of Pain &

		<p>Symptom Management 13: 327-31. (文献 7)</p> <p>2) Graff-Radford SB, Shaw LR, Naliboff BN. (2000) Amitriptyline and fluphenazine in the treatment of postherpetic neuralgia. Clinical Journal of Pain 16: 188-92. (文献 8)</p> <p>3) Max MB, Schafer SC, Culnane M et al. (1988) Amitriptyline, but not lorazepam, relieves postherpetic neuralgia. Neurology 38: 1427-32. (文献 9)</p> <p>4) Kalso E, Tasmuth T, Neuvonen PJ. (1996) Amitriptyline effectively relieves neuropathic pain following treatment of breast cancer. Pain 64: 293-302. (文献 12)</p> <p>5) Vrethem M, Boivie J, Arnqvist H et al. (1997) A comparison a amitriptyline and maprotiline in the treatment of painful polyneuropathy in diabetics and nondiabetics. Clinical Journal of Pain 13: 313-23. (文献 17)</p> <p>6) Max MB, Culnane M, Schafer SC, et al. (1987) Amitriptyline relieves diabetic neuropathy pain in patients with normal or depressed mood. Neurology 37: 589-96. (文献 22)</p>
	備考	
独国	ガイドライン名	
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
	ガイドラインの根拠論文	
	備考	
仏国	ガイドライン名	EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain (European Federation of Neurological Societies) Eur J Neurol 13:1153-69 2006 (文献 24)
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある)	神経障害性疼痛

		記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	TCAは低用量(就寝時に10~25mgを単回服用)から開始し、その後は忍容性に応じて時間をかけて漸増すべきである。アミトリプチリンの有効用量は個人差が大きい、平均投与量は75mg/日である。(1162p、14ライン~18ライン)
		ガイドラインの根拠論文	1) Saarto T, Wiffen P. Antidepressants for neuropathic pain. Cochrane Database of Systemic Reviews 2005; 20:CD005454. (文献4) 2) Sindrup SH, Otto M, Finnerup NB, et al. Antidepressants in the treatment of neuropathic pain. Basic and Clinical Pharmacology and Therapy 2005; 96: 399-409. (文献5)
		備考	
	加国	ガイドライン名	Pharmacological management of chronic neuropathic pain – Consensus statement and guidelines from the Canadian Pain Society Pain Res Manage 2007;12(1):13-21.(文献25)
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	神経障害性疼痛
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	10-25mg/日で開始し、1週間毎に10mg/日増量する。維持用量は50mg-150mg/日(17p Table 1)
		ガイドラインの根拠論文	1) McQuay HJ, Tramer M, Nye BA, Carroll D, Wiffen PJ, Moore RA. A systematic review of antidepressants in neuropathic pain. Pain, 68 : 217-27. 1996 2) Sindrup SH, Jensen TS. Pharmacologic treatment of pain in polyneuropathy. Neurology, 55 : 915-20. 2000
		備考	
	豪州	ガイドライン名	同上 (IASP)
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	

	記載箇所)	
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
	ガイドラインの根拠論文	
	備考	

### 3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

#### (1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法(検索式や検索時期等)、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>  
国内外の公表文献について以下の条件で検索を実施した。そのうち文献タイトルと abstract の内容から、本剤に関する文献、臨床試験の論文と判断された件数は以下のとおりであった。

データベース

- ・海外文献:PubMed
- ・国内文献:iyakuSearch

検索式及び結果

PubMed 検索実施日:2011年11月25日

検索式「Amitriptyline AND Neuropathic pain」:321件

その中でアミトリプチリン関連文献:252件

その中で臨床試験:54件

PubMed 検索実施日:2011年12月16日

検索式「Amitriptyline AND Diabetic pain」:79件

その中でアミトリプチリン関連文献:63件

その中で臨床試験:16件

iyakuSearch 検索実施日:2011年11月29日

検索条件「すべてのDBから検索」

検索式「アミトリプチリン AND 神経障害性疼痛 OR 帯状疱疹後神経痛 OR 糖尿病性神経障害」:  
1789件

その中でアミトリプチリン関連文献:53件

その中で臨床試験:2件

以上の条件より該当した臨床試験の文献および NICE clinical guideline 96 の根拠文献の中から、無作為化比較試験の文献の概略を以下に示す。

<海外における臨床試験等>

1) Bowsher D ; The effects of pre-emptive treatment of postherpetic neuralgia with amitriptyline: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Journal of Pain & Symptom Management 13: 327–31, 1997 (文献 7)

方法	英国における試験 Pre-emptive 投与試験 二重盲検プラセボ対照並行試験 90 日間、フォローアップ期間;6~8 ヶ月間
被験者	条件:PRN の Pre-emptive 処置 被験者 80 例(男性 39%;女性 61%) (最終 72 例) 急性帯状ヘルペス(HZ)の診断を受けた 60 歳以上の患者(皮疹発生から 48 時間以内の診断) 平均年齢=67.8 歳
介入	アミトリプチリン vs プラセボ ベースライン:N/A、Pre-emptive 投与試験 アミトリプチリン 25mg/日 夜投与 vs プラセボ 90 日間
結果	6 ヶ月の疼痛罹患率 1) 6 ヶ月の疼痛軽減数 アミトリプチリン=32/38、プラセボ=22/34
注	脱落:8=不履行(6) 追跡不能(2)

2) Graff-Radford SB, et al. ; Amitriptyline and fluphenazine in the treatment of postherpetic neuralgia. Clinical Journal of Pain 16: 188–92, 2000 (文献 8)

方法	米国における試験 二重盲検プラセボ対照並行試験 8 週 無作為化方法不明 組み入れ基準:6 ヶ月間以上の疼痛
被験者	PHN 患者 ヘルペス後神経痛期間=平均 33.4 ヶ月 (SD=29.5)、被験者 50 例(最終 49 例) 平均年齢 72.9 歳 (SD=10.1)、男性 27 例女性 22 例 基線疼痛スコア (VAS)=55.22 (SD=16.34) MPQ (McGill 疼痛質問表)=23.22 (SD=13.23) グループ毎のベースライン疼痛スコア: アミトリプチリン (VAS)=55.9 (SD=19.58)、MPQ=22.54 (SD=13.95) アミトリプチリン+フルフェナジン (VAS)=47.6 (SD=13.43)、MPQ=27.25 (SD=17.71) フルフェナジン (VAS)=65.4 (SD=10.87)、MPQ=21.75 (SD=10.18)

	プラセボ群 (VAS)=53.92 (SD=17.05)、MPQ=21.46 (SD=10.89)
介入	4 投与群: アミトリプチリン vs アミトリプチリン+フルフェナジン vs フルフェナジン vs プラセボ アミトリプチリン 12.5mg～200mg まで増量投与、アミトリプチリン 12.5mg～200mg+フルフェナジン 1mg～3mg、フルフェナジン 1mg～3mg、活性プラセボ(グリコピロレートまたはセルロース)、毎日経口投与。
結果	ITT 解析なし アミトリプチリン (n)=11、プラセボ (n)=13 患者報告 8 週の疼痛強度 VAS(100-mm 水平線)、Beck 抑うつ質問表 1) 疼痛強度 (VAS) の基線からの変化 (前/後 ANOVA) アミトリプチリン=26.6 (SD=16.77) [有意差あり][差の平均=-29.3] アミトリプチリン+フルフェナジン=35.41 (SD=24.53) [有意差あり] フルフェナジン=53.9 (SD=27.79) [有意差なし] プラセボ=48.53 (SD=24.99) [有意差なし][差の平均-4.39] 2) 疼痛 MPQ の基線からの変化 (前/後 ANOVA)-全て有意差なし アミトリプチリン=17.36 (SD=10.92) [差の平均=-5.18] アミトリプチリン+フルフェナジン=23.50 (SD=13.52) フルフェナジン=19.83 (SD=8.83) プラセボ=17.83 (SD=13.94) [差の平均-3.62] 3) 抑うつ BDI アミトリプチリン=11.1 (SD=7.5) アミトリプチリン+フルフェナジン=7.2 (SD=6.03) フルフェナジン=14.2 (SD=6.5) プラセボ=14.0 (SD=14.3) フルフェナジンの単独効果またはアミトリプチリンの増強効果の差はない。 4) 有害事象 アミトリプチリンの鎮静作用による中止 1 例
注	脱落: アミトリプチリン 1/12 (副作用)、アミトリプチリン+フルフェナジン 0/12、フルフェナジン 0/13、プラセボ 0/13 副作用: アミトリプチリンの鎮静作用による中止 1 例
3) Max MB et al. ; Amitriptyline, but not lorazepam, relieves postherpetic neuralgia. Neurology 38: 1427-32, 1988 (文献 9)	
方法	米国における試験 二重盲検プラセボ対照交差試験 6 週、 2×6 週間期間、1 週休薬 (3 週間最大投与量で維持)

	<p>無作為化グループ(4 グループ): プラセボ後アミトリプチリン、プラセボ後ロラゼパム、アミトリプチリン後ロラゼパム、ロラゼパム後アミトリプチリン</p> <p>ベースライン期は 2 週間の薬物なし</p> <p>無作為化方法不明</p> <p>組み入れ基準: 罹病期間 3 ヶ月以上</p>
被験者	<p>PHN 患者</p> <p>ヘルペス後神経痛罹病期間 19 ヶ月(レンジ 3 ヶ月~25 年)、被験者 62 例(最終 41 例)</p> <p>平均年齢 72 歳(レンジ 25~86)、男性 31 例女性 27 例、抑うつ 15 例非抑うつ 43 例</p>
介入	<p>アミトリプチリン vs ロラゼパム vs プラセボ</p> <p>アミトリプチリン 12.5mg~150mg まで(平均 65mg) 毎日増量投与</p> <p>ロラゼパム 0.5mg~6mg(平均 2.4mg) 毎日投与</p> <p>プラセボ(ラクトース 250mg~1500mg) 毎日投与</p>
結果	<p>疼痛結果に ITT 解析なし、副作用にのみ ITT 解析実施</p> <p>疼痛患者報告 6 項目全般改善</p> <p>1) 全般的疼痛改善(中等度改善以上)-6 項目</p> <p>アミトリプチリン=16/34(完全=1、大幅=12、中等度=3、僅か=10、不変=6、悪化=2)</p> <p>ロラゼパム=6/40(完全=0、大幅=3、中等度=3、僅か=7、不変=20、悪化=7)</p> <p>プラセボ=4/25(完全=0、大幅=2、中等度=2、僅か=4、不変=11、悪化=6)</p> <p>2) 有害事象(頻出: 口渇、鎮静、眩暈感)</p> <p>アミトリプチリン=55/62、ロラゼパム=62/62、プラセボ=45/62</p> <p>中止に至った例:</p> <p>アミトリプチリン=5(発疹 1、動悸 1、眩暈感 1、鎮静 1、尿貯留 1)</p> <p>ロラゼパム=6(急性抑うつ 4、運動失調 1、悪夢 1)</p> <p>プラセボ=3(眩暈感 1、見当識障害 1、発疹 1)</p> <p>口渇: アミトリプチリン=38/62、プラセボ=24/62</p> <p>鎮静: アミトリプチリン=38/62、プラセボ=24/62</p> <p>眩暈感: アミトリプチリン=11/62、プラセボ=15/62</p>
注	<p>脱落 21/62</p> <p>(薬物反応 14、鎮痛効果なし 3、ニューロパシー以外の重篤な疼痛発現 2、急死 1、投薬過誤 1、理由なし 1)</p> <p>結果は図のみ</p>

4) Cardenas DD et al.; Efficacy of amitriptyline for relief of pain in spinal cord injury: results of a randomized controlled trial. Pain 96: 365-73, 2002

(文献 10)	
方法	米国における試験 無作為化二重盲検プラセボ対照並行試験 6 週 組み入れ基準: 18~65 歳で 3 ヶ月以上の疼痛
被験者	脊髄損傷(central pain) 患者 被験者 84 例(最終 84 例)、21 歳~64 歳、男性 67 例女性 17 例 アミトリプチリン群疼痛スコア NSR 5.5(SD=1.8) MPQ 17.5(SD=9.8) プラセボ群疼痛スコア NSR 5.0(SD=1.7) MPQ 15.7(SD=7.4) アミトリプチリン群抑うつスコア 17.1(SD=9.7) プラセボ群抑うつスコア 13.3(SD=8.6)
介入	アミトリプチリン vs プラセボ アミトリプチリン 10mg~125mg 毎日経口増量投与、中央値 50mg/日; 活性プラセボ ベンズトロピン 0.5mg 毎日投与
結果	ITT 解析 平均疼痛強度(平均、SD)-6 週 アミトリプチリン=NSR 4.5(1.9)、プラセボ=NSR 4.0(2.0) SF-McGill(平均、SD)-6 週 アミトリプチリン=14.6(9.7)、プラセボ=12.8(8.0) 抑うつ(CES-D) (平均、SD)-6 週 アミトリプチリン=13.4(10.9)、プラセボ=11.2(8.6) 全て有意差なし 浅眠:アミトリプチリン=0/44、プラセボ=3/40 有害事象 有害事象による中止:7/44=アミトリプチリン(便秘 1、尿貯留または自立神経障害 3、他の症状 3) 2/40=プラセボ(便秘 1、尿貯留と便秘 1) 有害事象:アミトリプチリン 43/44、プラセボ 36/40 口渇:アミトリプチリン 17/44、プラセボ 14/40 嗜眠状態:アミトリプチリン 17/44、プラセボ 10/40 かすみ目:アミトリプチリン 3/44、プラセボ 0/40 嘔気/嘔吐:アミトリプチリン 0/44、プラセボ 3/40
注	脱落:アミトリプチリン 8/44(副作用 7、投与不遵守 1)、プラセボ 3/40(有害事象 2、無関係な事象による入院 1)
5) Rintala DH et al.; Comparison of the effectiveness of amitriptyline and gabapentin on chronic neuropathic pain in persons with spinal cord injury. Archives of Physical Medicine and Rehabilitation 88: 1547-60, 2007 (文献 11)	
方法	米国における試験 無作為化二重盲検プラセボ対照交差試験 8 週

	3×8 週投与期間 1 週漸減+1 週休薬
被験者	中枢性疼痛(脊髄損傷)患者 脊髄損傷による中枢性神経疼痛を 6 ヶ月以上の被験者 38 例(22 例が 3 フェーズ完遂)。完遂者 22 人の平均年齢=42.6 歳、男性=20 例女性=2 例、疼痛期間 1~30 年
介入	アミトリプチリン vs プラセボ vs ガバペンチン アミトリプチリンは 150mg/日まで増量、ガバペンチンは 3600mg/日まで 4 週間以上で増量し、4 週間維持。 必要に応じ、オキシコドン 5mg/日、パラセタモール 325mg/日を使用。
結果	基線より 30%以上の疼痛減少(VAS-100mm)・8 週 アミトリプチリン=13/22、ガバペンチン=5/22、プラセボ=6/22 有害事象: 有害事象による中止:アミトリプチリン=2/38、ガバペンチン=2/38、プラセボ=2/38
注	脱落:アミトリプチリン=10/38、プラセボ=13/38、ガバペンチン=12/38(理由:有害事象、プロトコル違反、他の医学的問題、他)

6) Kalso E et al.; Amitriptyline effectively relieves neuropathic pain following treatment of breast cancer. Pain 64: 293-302, 1996 (文献 12)

方法	フィンランドにおける試験 二重盲検プラセボ対照交差試験 4 週(2×4 週投与期間、2 週休薬)、延長効果の分析なし。
被験者	術後痛(乳癌処置後)患者 乳癌処置後の同側腕と癬痕域の術後痛 被験者 20 例(最終 13 例) 平均年齢 56 歳(レンジ 39~72)、全て女性 腕痛 11 例、癬痕痛 10 例 基線疼痛スコア: 腕痛群:MPQ word 8(2~13)、MPQ スコア 275(49~654)、VAS 5(1.7~7.1)、VRS 4(2~7) 癬痕痛群:MPQ word 8(5~15)、MPQ スコア 326(154~618)、VAS 3.3(1.4~6.2)、VRS 3(2~6) 抑うつ 2 例、睡眠障害が腕痛群では 8 例、癬痕痛群では 6 例。 日常生活に対する効果は、腕痛群では 3(1~5)、癬痕群では 2(0~3)。
介入	アミトリプチリン vs プラセボ アミトリプチリン 5mg~100mg 毎日経口増量投与、4 週間(13 例では 100mg まで増量、2 例で 50mg まで)、プラセボは毎日経口投与。
結果	患者報告 疼痛強度 VAS(無痛~最悪痛 100-mm 水平線)、疼痛強度 VRS(8-点 0~7)、鎮痛(VRS 5-項目)、MacGill 疼痛質問表(ワード数

	<p>とスコア)、抑うつ(0~3)、睡眠抑制、日常生活への効果(0~4)。  腕痛群=11例、癒痕痛=10例(AMI 100mg/)  ITT 解析なし、15例は最終解析に含まれる。</p> <p>1) 腕痛軽減(VRS 5項目)-平均&amp;レンジ  アミトリプチリン=3(2~5)、プラセボ=2(1~4)</p> <p>2) 腕痛強度(VRS 8項目)-平均&amp;レンジ  アミトリプチリン=1.8(1~4)、プラセボ=3.0(1~8)</p> <p>3) 腕痛強度(VAS )-平均&amp;レンジ  アミトリプチリン=0.5(0~3.0) [平均差=4.9]、プラセボ=5.0(0~9.4) [平均差=0.0]</p> <p>4) 腕痛(MPQトータルスコア)-平均&amp;レンジ  アミトリプチリン=205(0~404)、プラセボ=165(0~582)</p> <p>5) 癒痕痛軽減(VRS 5項目)-平均&amp;レンジ  アミトリプチリン=3(2~5)、プラセボ=1.5(1~4)</p> <p>6) 癒痕痛強度(VRS 8項目)-平均&amp;レンジ  アミトリプチリン=1.9(1~5)、プラセボ=2.7(1~6)</p> <p>7) 癒痕痛強度(VAS )-平均&amp;レンジ  アミトリプチリン=0.2(0~4.3) [平均差=3.1]、プラセボ=3.1(0.7~5.5) [平均差=0.2]</p> <p>8) 癒痕痛(MPQトータルスコア)-平均&amp;レンジ  アミトリプチリン=58(0~305)、プラセボ=235(59~661)</p> <p>9) 睡眠障害  腕痛群:アミトリプチリン 1/13、プラセボ 6/13  癒痕痛群:アミトリプチリン 0/13、プラセボ 6/13</p> <p>10) 日常生活への効果(5-点、無痛~大幅)-平均&amp;レンジ  腕痛群:アミトリプチリン=1(0~4)、プラセボ=2(0~4)、有意差なし  癒痕痛群;アミトリプチリン=0.5(0~1)、プラセボ=1.4(0~4)、有意差  p&lt;0.05</p> <p>11) 有害事象  副作用(倦怠感)による中止 4/20、投与群(アミトリプチリンまたはプラセボ)不明  口渇:アミトリプチリン=12/13、プラセボ=5/13  嘔気:アミトリプチリン=0/13、プラセボ=2/13  眩暈感:アミトリプチリン=0/13、プラセボ=0/13</p>
注	脱落 7/20(副作用 4、最高投与量が 50mg2、低いコンプライアンス 1)
7) Kautio AL et al.; Amitriptyline in the treatment of chemotherapy-induced neuropathic symptoms. Journal of Pain and Symptom Management 35: 31-9, 2008 (文献 13)	
方法	フィンランドにおける試験

	無作為化二重盲検プラセボ対照並行試験 8 週
被験者	癌性疼痛-化学療法誘発神経障害患者 被験者 42 例(完遂 33 例)(平均年齢=54 歳、レンジ=35~69)、癌と化学療法誘発の神経障害性疼痛が NRS(11-点)疼痛スケールで 3 以上、男性 12 例、女性 32 例。
介入	アミトリプチリン vs プラセボ アミトリプチリン 10mg/日~50mg/日までを 5 週以上かけて増量し、3 週間維持。
結果	ITT 解析なし。 全般的鎮痛(5-点)-8 週 アミトリプチリン:完全鎮痛=2/17、大幅=1/17、少し=5/17、不変=7/17、悪化=2/17 プラセボ:完全鎮痛=0/16、大幅=4/16、少し=1/16、不変=7/16、悪化=4/16 QoL (EORTC) はプラセボと比較し有意にアミトリプチリンは高かった (p=0.038)-実際のデータ報告なし 処置群とコントロール群で比較し、身体活動、睡眠、抑うつに有意差はみられなかった。-実際のデータ報告なし 有害事象: 有害事象による中止:アミトリプチリン=0/21、プラセボ=3/21
注	脱落:アミトリプチリン=3/21、プラセボ=6/21(理由:有害事象、化学療法中止、不履行)

8) Kiebertz K et al.; A randomized trial of amitriptyline and mexiletine for painful neuropathy in HIV infection. Neurology 51: 1682-8, 1998 (文献 14)

方法	米国における試験 無作為化二重盲検プラセボ対照並行試験 9 週(4 週間で最大量まで増量、その後維持)、フォローアップ期間は 10 週間
被験者	HIV 関連神経障害患者 被験者 145 例(最終 121~128)、平均年齢 41 歳、男性 139 例女性 6 例。 平均疼痛スコア(SE) アミトリプチリン群 1.02(0.05)、メキシレチン群 1.06(0.04)、プラセボ群 1.13(0.04)
介入	アミトリプチリン vs プラセボ vs メキシレチン アミトリプチリン 25mg~100mg まで増量投与+不活性プラセボ、メキシレチン 150mg~600mg まで増量投与+活性プラセボ(ベンズトロピン 0.125mg~0.500mg)、不活性+活性プラセボを毎日経口投与
結果	全般的鎮痛(6-点)-8 週: アミトリプチリン:

	<p>完全鎮痛=3/47、大幅=13/47、中等度=7/47、僅か=6/47、鎮痛なし=4/47、疼痛悪化=1/47</p> <p>プラセボ:</p> <p>完全鎮痛=1/50、大幅=8/50、中等度=15/50、僅か=6/50、鎮痛なし=8/50、疼痛悪化=3/50</p> <p>Gracely スケール (VRS 0~1.75) 疼痛スコア (基線からの平均差)-8 週:  アミトリプチリン (平均差、SD)=-0.31 (0.31)、プラセボ (平均差、SD)=-0.20(0.30)、有意差なし</p> <p>気分、QOL 評価は不変 (データ報告なし)</p> <p>有害事象:  有害事象による中止:アミトリプチリン=4/47、プラセボ=1/50</p>
注	<p>脱落:アミトリプチリン 14/47(毒性 3、調査または患者の要請 4、雑多 4、追跡不能 2、処置受けず 1);プラセボ 13/50(毒性 1、調査または患者の要請 2、雑多 8、追跡不能 1、処置受けず 1)</p>

9) Leijon G et al.; Central post-stroke pain--a controlled trial of amitriptyline and carbamazepine. Pain 36: 27-36, 1989 (文献 15)

方法	<p>スウェーデンにおける試験</p> <p>二重盲検プラセボ対照交差試験 4 週</p> <p>3 回の 4 週間期間、2 回の 1 週間休薬期間</p> <p>(最終投与到達はアミトリプチリンが day6、カルバマゼピンが day18)</p> <p>無作為化方法不明</p>
被験者	<p>脳卒中後疼痛患者</p> <p>脳卒中後中枢性疼痛 54 ヶ月 (レンジ 11~154)</p> <p>被験者 15 例 (最終 15 例)。平均年齢 66 歳 (レンジ 53~74)、男性 12 例女性 3 例</p> <p>基線疼痛スコア アミトリプチリン群 4.7 (1.3)、カルバマゼピン群 4.6 (1.2)、プラセボ群 5.5 (1.5)</p> <p>抑うつスコア 2.9 (0~6.5)</p> <p>除外基準:侵害受容疼痛、周縁神経障害性疼痛または精神性起源疼痛。</p>
介入	<p>アミトリプチリン vs カルバマゼピン vs プラセボ</p> <p>アミトリプチリンを 25mg~75mg まで増量投与 (全患者 75mg);カルバマゼピンを 200mg~800mg まで増量投与 (800mg10 例、600mg2 例、400mg1 例、200mg1 例);プラセボ毎日経口投与</p>
結果	<p>疼痛患者報告 5-項目全般改善、10-段階疼痛強度率 (VRS)</p> <p>10-項目総合的精神病理評価尺度 (CPRS)-0~3</p> <p>1)全般改善 (少なくとも疼痛改善)-5 項目</p> <p>アミトリプチリン=10/15 (疼痛完解=0、疼痛大幅改善=5、疼痛改善=5、疼</p>

	<p>痛不変=3、疼痛悪化=2)</p> <p>カルバマゼピン=5/14(疼痛完解=1、疼痛大幅改善=1、疼痛改善=3、疼痛不変=9、疼痛悪化=0)</p> <p>プラセボ=1/15(疼痛完解=1、疼痛大幅改善=0、疼痛改善=0、疼痛不変=12、疼痛悪化=2)</p> <p>2) 有害事象</p> <p>アミトリプチリン=14/15(軽微=12、中等度=2、重篤=0)-頻出 倦怠感、口渇</p> <p>カルバマゼピン=13/15(軽微=8、中等度=4、重篤=1)-頻出 眩暈、倦怠感、歩行障害</p> <p>プラセボ=7/15(軽微=6、中等度=1、重篤=0)</p> <p>有害事象による中止例なし</p> <p>3) 経日疼痛強度率-平均(SD)-4週測定</p> <p>アミトリプチリン=4.2(1.6)[平均差=4.7-4.2=-0.5]</p> <p>カルバマゼピン=4.2(1.7)[平均差=4.6-4.2=-0.4]</p> <p>プラセボ=5.3(2.0)[平均差=5.5-5.3=0.2]</p> <p>4) 抑うつ(CPRS)-平均(レンジ)</p> <p>アミトリプチリン=2.2(0~8)、カルバマゼピン=3.0(0~7)、プラセボ=2.6(0~6)、プラセボに対し有意差なし</p>
注	脱落 カルバマゼピン 1/15(薬物相互作用)

10) Robinson LR et al.; Trial of amitriptyline for relief of pain in amputees: results of a randomized controlled study. Archives of Physical Medicine and Rehabilitation 85: 1-6, 2004 (文献 16)

方法	<p>米国における試験</p> <p>無作為化二重盲検プラセボ対照並行試験 6週投与</p>
被験者	<p>幻肢痛患者</p> <p>被験者 22歳~65歳の 39例(最終=37例)</p> <p>包括:</p> <p>切断術&gt;6ヶ月 疼痛 3ヶ月以上。疼痛平均 2以上(11-点スケール)</p> <p>基線 NRS(平均、SD)</p> <p>アミトリプチリン(n=18): 幻肢痛(PLP)=3.6(2.4); 残肢疼痛(RLP)=3.9(2.6)</p> <p>プラセボ(n=19): 幻肢痛(PLP)=3.1(2.6); 残肢疼痛(RLP)=3.0(2.5)</p>
介入	<p>アミトリプチリン vs プラセボ</p> <p>アミトリプチリンを 10mg/日~125mg/日まで増量。活性プラセボ(ベンズトロピン 0.5mg)は増量なし。</p>
結果	<p>ITT 解析なし。</p> <p>患者の平均の疼痛強度報告は NRS-11点スケール(0-10)</p>

	<p>SF McGill、無修正 BPI、抑うつスケール。機能的自立度評価表 (FIM)、生活満足度 (SWLS)。</p> <p>アミトリプチリンはプラセボと比較し幻肢痛、残肢疼痛での差はなかった。アミトリプチリンとプラセボの抑うつスコアの有意差もなかった。</p> <p>1) NRS 疼痛強度 (11-点スケール、0~10) (平均、SD) :</p> <p>アミトリプチリン (n=18) :</p> <p>PLP=3.1 (2.7) [平均差=3.6-3.1=0.5]</p> <p>RLP=3.1 (2.2) [平均差=3.9-3.1=0.8]</p> <p>プラセボ (n=19) :</p> <p>PLP=3.1 (2.9) [平均差=3.1-3.1=0.0]</p> <p>RLP=2.3 (2.0) [平均差=3.0-2.3=0.7]</p> <p>抑うつ (CES-D) (平均、SD) : アミトリプチリン (n=18)=12.9 (8.5)、プラセボ (n=19)=16.1 (13.1)</p> <p>睡眠改善: アミトリプチリン=2/18、プラセボ 0/19</p> <p>2) 有害事象:</p> <p>有害事象による中止: アミトリプチリン=2/18、プラセボ=0/19</p> <p>口渇: アミトリプチリン=13/18、プラセボ=13/19</p> <p>嗜眠状態: アミトリプチリン=9/18、プラセボ=9/19</p> <p>眩暈感: アミトリプチリン=2/18、プラセボ=3/19</p> <p>嘔気/嘔吐: アミトリプチリン=2/18、プラセボ=0/19</p> <p>かすみ目: アミトリプチリン=1/18、プラセボ=5/19</p> <p>下痢: アミトリプチリン=1/18、プラセボ=1/19</p>
注	<p>有害事象による中止はアミトリプチリン群 2 例。有害事象は 2 群間で相似。口渇、眩暈感が共通で報告。</p>

11) Vrethem M et al.; A comparison a amitriptyline and maprotiline in the treatment of painful polyneuropathy in diabetics and nondiabetics. Clinical Journal of Pain 13: 313-23, 1997 (文献 17)

方法	<p>スウェーデンにおける試験</p> <p>二重盲検プラセボ対照交差試験 4 週 (1 週漸増、その後維持)</p> <p>3×4 週期間、1 週休薬、延長効果なし</p> <p>無作為化方法不明</p> <p>組み入れ基準: 罹患期間 6 ヶ月以上</p>
被験者	<p>条件: 多発性ニューロパシー</p> <p>多発性ニューロパシー (糖尿病 19 例、非糖尿病 18 例)。被験者 37 例 (最終 33 例)。疼痛期間平均 48 ヶ月、男性 17 例女性 19 例。</p> <p>基線:</p> <p>疼痛スコア (VRS-10-段階) 糖尿病 5.0 (1.4)、非糖尿病 4.1 (1.9)</p> <p>抑うつスコア 糖尿病 2.8 (レンジ 0~18.0)、非糖尿病 2.9 (レンジ 0~</p>

	22.5)
介入	アミトリプチリン vs プラセボ vs マプロチリン アミトリプチリンを 25mg～75mg まで増量投与、マプロチリンを 25mg～75mg、プラセボを毎日経口投与。
結果	ITT 解析なし、最終数=33 患者報告 5-項目全般改善、20%以上疼痛減少 総合的精神病理評価尺度 (CPRS) 睡眠改善患者数 1) 全般改善-鎮痛 (5-項目): アミトリプチリン: 疼痛完全改善=1/33、大幅改善=11/33、改善=10/33、不変=10/33、悪化=1/33 プラセボ: 疼痛完全改善=0/33、大幅改善=1/33、改善=7/33、不変=22/33、悪化=3/33 マプロチリン: 疼痛完全改善=1/33、大幅改善=3/33、改善=10/33、不変=17/33、悪化=2/33 2) 鎮痛 (疼痛減少 20%以上)-VRS-10-段階を基礎: アミトリプチリン=20/33、マプロチリン=15/33、プラセボ=7/33 3) 抑うつスコア (CPRS) (中間、レンジ): 糖尿病患者:アミトリプチリン=1.2 (レンジ 0～12.5)、マプロチリン=2.4 (レンジ 0～145)、プラセボ=2.3 (レンジ 0～12.5); 非糖尿病患者:アミトリプチリン=1.1 (レンジ 0～10.5)、マプロチリン=1.5 (レンジ 0～11.5)、プラセボ=1.6 (レンジ 0～11) 4) 睡眠改善: アミトリプチリン=11/33、マプロチリン=5/33、プラセボ=4/33 5) 有害事象: アミトリプチリン=21/33、マプロチリン=21/33、プラセボ=6/33 有害事象による中止: アミトリプチリン=3 (重篤な渇き 1、尿貯留 1、高血糖 1) マプロチリン=2 (鎮静と眩暈 1、蕁麻疹 1) プラセボ=0 口渇:アミトリプチリン=2/35、プラセボ=1/33 鎮静:アミトリプチリン=2/35、プラセボ=1/33 嘔気:アミトリプチリン=0/35、プラセボ=0/33
注	脱落 7/37 (副作用 5、抑うつ 1、初期脱落 1)

12) Morello CM et al. Randomized double-blind study comparing the efficacy of

gabapentin with amitriptyline on diabetic peripheral neuropathy pain. Archives of Internal Medicine 159: 1931-7, 1999 (文献 18)

方法	米国における試験 無作為化二重盲検プラセボ対照交差試験 6 週 2×6 週投与期間、1 週休薬
被験者	PDN 患者 PDN 罹患 3 ヶ月以上、慢性的疼痛を 3 ヶ月以上の被験者 25 例(完遂 19 例)。PDN の平均期間=5.7 年、平均年齢 60.4 歳、男性=24 例女性=1 例。
介入	アミトリプチリン vs ガバペンチン アミトリプチリンを 25mg～75mg/日まで増量投与、ガバペンチンを 900mg～1800mg/日まで増量投与。 無作為化の前に 2 週間、前の疼痛治療を休薬。鎮痛薬としてパラセタモールを認めた。
結果	ITT 解析なし N=19(処置完遂) 疼痛強度スコア (Pain Scale Rating System)-6 週: 平均差はアミトリプチリンで有効、アミトリプチリン=0.091 単位 (95%CI: -00.074～0.256) 有意差なし 基線からの変化の平均 (SE):アミトリプチリン=0.44 (0.089)、ガバペンチン=0.31 (0.064) 全体鎮痛率(6-項目、完全鎮痛～疼痛悪化)-6 週: 中等度以上の鎮痛:アミトリプチリン=14/21、ガバペンチン=11/21 有害事象: 有害事象による中止:アミトリプチリン=2/25、ガバペンチン=1/25 不特定有害事象:アミトリプチリン=17/25、ガバペンチン=18/25 鎮静:アミトリプチリン=8/25、ガバペンチン=12/25 口渇:アミトリプチリン=8/25、ガバペンチン=4/25 眩暈感:アミトリプチリン=2/25、ガバペンチン=7/25 体重増加:アミトリプチリン=6/25、ガバペンチン=0/25 疲労:アミトリプチリン=5/25、ガバペンチン=4/25 嘔気:アミトリプチリン=1/25、ガバペンチン=2/25 かすみ目:アミトリプチリン=2/25、ガバペンチン=1/25
注	脱落:アミトリプチリン=2/25、ガバペンチン=3/25(理由:有害事象、プロトコル違反、自発的中止、他)

13) Dallochio C et al.; Gabapentin vs. amitriptyline in painful diabetic neuropathy: an open-label pilot study. Journal of Pain & Symptom Management 20: 280-5, 2000 (文献 19)

方法	オープン試験、非盲検試験 イタリアにおける試験 オープンラベルパイロット試験(非盲検)12週
被験者	PDN患者 PDNを6ヶ月以上罹患し、60歳以上、5点の疼痛強度スケールで2以上の被験者25例(完遂25例)。PDNの平均期間:アミトリプチリン=22ヶ月、ガバペンチン=34ヶ月。平均年齢=71歳。男性=11例、女性=14例。
介入	アミトリプチリン vs ガバペンチン アミトリプチリンを10mg/日～90mg/日まで増量投与、ガバペンチンを400mg/日～2400mg/日まで増量投与、4週かけて増量し8週維持。 無作為化の前に前の疼痛治療を4週休薬。
結果	アミトリプチリン=12、ガバペンチン=13 基線からの平均(SD)変化スコア(5点疼痛スコア)-12週: アミトリプチリン=-1.3(0.6)、ガバペンチン=-1.9(0.8)、p=0.026 有害事象: 不特定有害事象:アミトリプチリン=11/12、ガバペンチン=4/13
注	脱落:脱落例なく全て完遂

14) Biesbroeck R et al.; A double-blind comparison of topical capsaicin and oral amitriptyline in painful diabetic neuropathy. *Advances in Therapy* 12: 111-20, 1995 (文献 20)

方法	米国における試験 無作為化二重盲検(ダブルダミー)並行試験8週
被験者	PDN患者 PDNを4ヶ月以上罹患で、年齢21歳～85歳、活動中または睡眠中の中等度以上の日常的疼痛のある被験者235例(完遂212例)。平均年齢:アミトリプチリン=59.6歳、局所カプサイシン=60.4歳、男性=132例、女性=103例。 アミトリプチリン(n)=117、局所カプサイシン(n)=118人。
介入	アミトリプチリン+プラセボクリーム vs 局所カプサイシン+プラセボカプセル アミトリプチリン:4週間で25mg/日～125mg/日まで増量投与。 局所カプサイシン:0.075%クリームを4回/日塗布。 試験登録前に前の疼痛治療を7日間休薬。
結果	基線からの疼痛強度平均変化(SD)(VAS-100mm)-8週: アミトリプチリン(n=108)=-29.1(2.9)、局所カプサイシン(n=104)=-26.1(2.9)、群間の有意差なし。 鎮痛スコア平均(SD)(VAS-100mm)-8週: アミトリプチリン(n=108)=57.0(3.6)、局所カプサイシン(n=104)=55.1(3.5)、群間の有意差なし。

	有害事象: 鎮静:アミトリプチリン=69/117、局所カプサイシン=0/118 GI 障害:アミトリプチリン=14/117、局所カプサイシン=0/118 熱感:アミトリプチリン=0/117、局所カプサイシン=68/118
注	脱落:報告なし

15) Watson CP et al.; Nortriptyline versus amitriptyline in postherpetic neuralgia: a randomized trial. *Neurology* 51: 1166–71, 1998 (文献 21)

方法	カナダにおける試験 無作為化二重盲検交差試験 5 週 2×5 週間試験期間、2 週間休薬
被験者	条件:PHN PHN を 3 ヶ月以上罹患し、1 日の半分以上で中等度以上の疼痛のある被験者 33 例(完遂 31 例)。検査集団についてその他詳細不明。
介入	アミトリプチリン vs ノルトリプチリン アミトリプチリン、ノルトリプチリン両者ともに 20mg/日 (65 歳以上は 10mg/日)から開始し、十分な疼痛が得られるか、重篤な副作用が現れるまで投与。 前から常用していた鎮痛薬の使用は認めた。
結果	疼痛に対する VAS-10cm スコア-5 週 アミトリプチリンとノルトリプチリンとで有意差なし。実際のデータ、分析の報告なし。 有害事象: 不特定有害事象:アミトリプチリン=31/33、ノルトリプチリン=31/33 口渇:アミトリプチリン=28/33、ノルトリプチリン=26/33 便秘:アミトリプチリン=10/33、ノルトリプチリン=14/33 嗜眠状態:アミトリプチリン=4/33、ノルトリプチリン=6/33 言語不明瞭:アミトリプチリン=3/33、ノルトリプチリン=0/33 体重増加:アミトリプチリン=2/33、ノルトリプチリン=0/33 眩暈感:アミトリプチリン=3/33、ノルトリプチリン=1/33 疲労/無気力:アミトリプチリン=1/33、ノルトリプチリン=2/33 嘔気:アミトリプチリン=1/33、ノルトリプチリン=0/33
注	脱落:アミトリプチリン=1/33、ノルトリプチリン=1/33(理由:有害事象)

16) Max MB et al.; Amitriptyline relieves diabetic neuropathy pain in patients with normal or depressed mood. *Neurology* 37: 589–96, 1987 (文献 22)

方法	米国における試験
----	----------

	無作為化二重盲検プラセボ対照交差試験 6 週
被験者	PDN 患者 被験者 37 例(完遂 29 例)。 完遂者 29 例中、男性=17 例、女性=12 例、年齢中央値=57 歳。 糖尿病罹病期間中央値=11 年、疼痛持続期間中央値=2 年。
介入	アミトリプチリン vs プラセボ アミトリプチリンを就寝時 25mg/日～150mg/日 試験前 2 週間休薬後、2×6 週間投与期間、試験開始後の休薬期間なし。
結果	患者報告 疼痛減少： アミトリプチリン投与時=23/29、プラセボ投与時=1/29、両方のフェーズとも疼痛同等=5/29 (p<0.0001)。 アミトリプチリン投与時の疼痛緩和度： 完全またはほぼ完全=10/23、大幅=5/23、中等度=4/23、軽度または緩和なし=4/23 有害事象： アミトリプチリン投与中有害事象=28/29(口内乾燥 26、鎮静 19、浮動性めまい 8、便秘 4、うつ病 2、耳鳴 1、排尿障害 1、頻尿 1、びくつき 1、脚力低下 1、筋痙攣 1、不安 1、掻痒 1) プラセボ投与中有害事象=25/29(口内乾燥 20、鎮静 12、浮動性めまい 3、排尿障害 1、頻尿 1、排尿不全 1、入眠時幻覚 1、悪心 1) 投与群間の有意差なし。 有害事象により中止=5 浮動性めまい、失神(アミトリプチリン)、浮動性めまい(アミトリプチリン/プラセボ)、健忘および疼痛増悪、腹痛(プラセボ)
注	脱落:8(薬物有害作用 5、投与継続失敗 1、有効性不安による継続失敗 1、不安定狭心症発症 1)

17) Rowbotham MC et al.; Treatment response in antidepressant-naïve postherpetic neuralgia patients: double-blind, randomized trial. The Journal of Pain. 6: 741–6, 2005 (文献 23)

方法	米国における試験 無作為化二重盲検並行試験 3 週
被験者	条件:PHN 被験者 47 例(完遂 38 例) 皮疹治癒後 3 ヶ月以上疼痛、40 歳以上。 平均年齢=72 歳(レンジ 40～84、70 歳未満 17 例)、男性=20 例、女性=27 例 PHN 期間=平均 42 ヶ月(レンジ 3～168)

介入	アミトリプチリン vs デシプラミン vs フルオキセチン アミトリプチリンを 25mg/日～150mg/日まで増量投与、デシプラミンを 25mg/日～150mg/日まで増量投与、フルオキセチンを 20mg/日～60mg/日まで増量投与。増量は最初の 21 日間。 基線のため 2 週休薬の後、3 週間で最大量まで増量し 3 週間維持。
結果	アミトリプチリン=17 例、デシプラミン=15 例、フルオキセチン=15 例。 疼痛強度平均変化 (VAS) : アミトリプチリン=20.2mm、デシプラミン=21.1mm、フルオキセチン=16.6mm (有意差なし ANOVA P=0.12) 臨床的鎮痛 (中等度以上) : アミトリプチリン=9/17、デシプラミン=12/15、フルオキセチン=5/15 (有意差あり $\mu 2$ P=0.036)
注	脱落 9 (アミトリプチリン 2、デシプラミン 2、フルオキセチン 5)

<日本における臨床試験等>

日本国内における無作為化比較試験、薬物動態試験等は確認できなかった。

## (2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

1) Robert H. Dwork, et. Al.: Pharmacologic management of neuropathic pain : Evidence-based recommendations. PAIN 132 : 237-251, 2007 (文献 26)

(IASP NeP 国際疼痛学会 神経障害性疼痛ガイドライン 2007)

### 【目的】

- (1) 神経障害性疼痛治療の薬剤を検討した無作為化臨床試験の結果を簡潔にレビューする
- (2) 臨床効果、有害反応、QOL に与える影響、利便性、費用を考慮に入れた神経障害性疼痛の薬理学的管理を実施するための最新の根拠に基づいたガイドラインを策定する
- (3) これらの薬剤の使用に関する具体的な推奨事項を提供する

### 【三環系抗うつ薬】

プラセボを対照とした試験の系統的なレビューでは、神経障害性疼痛患者、特に帯状疱疹後神経痛と痛みを伴う糖尿病性末梢神経障害の治療に、三環系抗うつ薬の有効性を支持するという結論が一貫して認められている(文献 2-5)。

神経障害性疼痛治療に推奨されている他剤と同様に、部分的な鎮痛効果を得た患者は 40～60% にすぎない。三環系抗うつ薬は、HIV 神経障害(文献 4、14)、脊髄損傷(文献 10)、シスプラチン神経障害、神経障害性癌性疼痛、幻肢痛(文献 16)、慢性神経根性腰痛の患者の無作為化臨床試験において、プラセボとの有意差がなかった。

三環系抗うつ薬は一般的に安価で、通常は 1 日 1 回の投与である。

最も頻度の高い副作用には、鎮静作用、抗コリン作用(例: 口内乾燥、便秘、尿閉)、起立性低血圧がある。第二級アミンの三環系抗うつ薬(ノルトリプチリン及びデシプラミン)は、第三級アミンの三環系抗うつ薬(アミトリプチリン及びイミプラミン)よりも忍容性が高いために好ましく、また、同等の鎮痛効果をもつ(文献 21、23)。特にアミトリプチリンは、高齢患者には避けるべきである。

三環系抗うつ薬の投薬開始を判断する際は、心毒性の可能性も考慮すべきである。うつ病の既往歴をもつ患者と虚血性心疾患患者を調べた無作為化臨床試験では、ノルトリプチリンが洞頻脈と心室期外収縮の増加に関連することが認められた。

総合すると、神経障害性疼痛患者のすべてに三環系抗うつ薬の投与を最小有効量にする必要があること、そして、虚血性心疾患や心臓突然死のリスク増加を持つ患者には三環系抗うつ薬を避ける必要があることをこれらのデータは示唆している。40 歳以上の患者では三環系抗うつ薬治療を開始する前に、スクリーニング心電図( ECG)を実施することが推奨される。三環系抗うつ薬は、過剰摂取による自殺や不慮の死のリスクがある患者には慎重に使用すべきである。それらの薬により、高齢者の認知障害や歩行障害を引き起こしたり、悪化させる可能性があり、転倒しやすくなる場合もある。三環系抗うつ薬を選択的セロトニン再取り込み阻害薬などチトクローム P450 2D6 を阻害する薬剤と併用した場合に、三環系抗うつ薬の中毒量に達する可能性もある。

三環系抗うつ薬は低い開始用量にすべきで、痛みが十分にコントロールされるまで、または副作用により滴定の継続が限定されるまで、投与量をゆっくりと滴定する必要がある。薬剤量のモニタリングは通常は必要ないが、150mg/日を超える用量での心毒性リスクを軽減できる。

## 2) Neuropathic pain The pharmacological management of neuropathic pain in adults in non-specialist settings : NICE clinical guideline 96 : March 2010(文献 6)

(英国国立医療技術評価機構のガイドライン)

### 【プラセボ対照比較試験における三環系抗うつ薬の効果】

主要評価項目(疼痛)

- TCA 投与群は、30%以上の疼痛緩和と全体的な改善を申告する可能性が、プラセボ投与群に比較して有意に高かった(中等度の質のエビデンス)。

有害事象

- TCA 投与群は、有害作用のため治療を中止する可能性が、プラセボ投与群に比較して有意に高かった(質の低いエビデンス)。
- TCA 投与群は、口内乾燥(中等度の質のエビデンス)及び鎮静(質の低いエビデンス)を申告する可能性が、プラセボ投与群に比較して有意に高かった。
- 霧視、浮動性めまい、嘔吐、胃腸障害の各発生率には、TCA 投与群とプラセボ投与群で有意な差は認められていない(質の低いエビデンス)。
- TCA 投与群は、有害作用(詳細不明)を申告する可能性が、プラセボ投与群に比較して有意に高かった(質の高いエビデンス)。

**Table 11 GRADE profiles – TCAs as monotherapy for neuropathic pain**

No. of studies	Design	Treatment	Placebo	Relative risk (95% CI) [ARR] [NNTB, 95% CI]	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Quality
<b>PRIMARY Outcome: Patient-reported 30% pain reduction</b>										
2 (Ami <sup>1,2</sup> )	RCT	33/55 (60.0%)	13/55 (23.6%)	2.54 (1.51, 4.28) ARR = 36.4% NNTB = 2.8 (1.9, 5.5)	N	N	N	S <sup>b</sup>	N	Moderate
<b>PRIMARY Outcome: Patient-reported global improvement/impression of change<sup>a</sup></b>										
9 (5xAmi <sup>2-6</sup> ) (1xNort <sup>7</sup> ) (2xDesi <sup>8,9</sup> ) (1xImi <sup>10</sup> )	RCT	123/248 (49.6%)	58/245 (23.7%)	2.47 (1.39, 4.41) ARR = 25.9% NNTB = 3.9 (2.9, 5.7)	N	N	N	S <sup>c</sup>	N	Moderate
No. of studies	Design	Treatment	Placebo	Relative risk (95% CI) [ARI] [NNTH, 95% CI]	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Quality
<b>PRIMARY Outcome: No. of withdrawals owing to adverse effects</b>										
11 (8xAmi <sup>1-5,11-13</sup> ) (2xDesi <sup>8,9</sup> ) (1xImi <sup>10</sup> )	RCT	44/347 (12.7%)	20/348 (5.7%)	2.06 (1.29, 3.30) ARI = 7.0% NNTH = 14.4 (8.9, 37.6)	N	N	N	VS <sup>d</sup>	N	Low
<b>PRIMARY Outcome: Dry mouth (adverse effects)</b>										
9 (5xAmi <sup>2,3,12-14</sup> ) (1xNort <sup>7</sup> ) (2xDesi <sup>8,9</sup> ) (1xImi <sup>10</sup> )	RCT	123/272 (45.2%)	80/267 (30.0%)	1.52 (1.23, 1.88) ARI = 15.2% NNTH = 6.6 (4.3, 13.9)	N	N	N	S <sup>e</sup>	N	Moderate
<b>PRIMARY Outcome: Blurred vision (adverse effects)</b>										
4 (2xAmi <sup>12,13</sup> ) (1xNort <sup>7</sup> ) (1xImi <sup>10</sup> )	RCT	5/123 (4.1%)	8/120 (6.7%)	0.68 (0.25, 1.82) ARI = -2.6% NNTH = N/A	N	N	N	VS <sup>d</sup>	N	Low
<b>PRIMARY Outcome: Dizziness (adverse effects)</b>										
5 (3xAmi <sup>3,13,14</sup> ) (1xDesi <sup>8</sup> ) (1xImi <sup>10</sup> )	RCT	19/145 (13.1%)	21/146 (14.4%)	0.91 (0.52, 1.60) ARI = -1.3% NNTH = N/A	N	N	N	VS <sup>d</sup>	N	Low
<b>PRIMARY Outcome: Sedation (adverse effects)</b>										
4 (2xAmi <sup>2,3</sup> ) (2xDesi <sup>8,9</sup> )	RCT	51/136 (37.5%)	33/134 (24.6%)	1.53 (1.10, 2.13) ARI = 12.9% NNTH = 7.8 (4.2, 51.4)	N	N	N	VS <sup>d</sup>	N	Low
<b>PRIMARY Outcome: Vomiting (adverse effects)</b>										
2 (Ami <sup>12,13</sup> )	RCT	2/62 (3.2%)	3/59 (5.1%)	0.82 (0.02, 30.99) ARI = -1.9% NNTH = N/A	N	N	N	VS <sup>d</sup>	N	Low
<b>PRIMARY Outcome: gastrointestinal disturbances (adverse effects)</b>										
3 (Ami <sup>13</sup> ) (Nort <sup>7</sup> ) (Imi <sup>10</sup> )	RCT	2/79 (2.5%)	4/80 (5.0%)	0.61 (0.15, 2.48) ARI = -2.5% NNTH = N/A	N	N	N	VS <sup>d</sup>	N	Low

PRIMARY Outcome: Any adverse effects: non-specified										
7 (4xAmi <sup>2,3,6,12</sup> ) (1xNort <sup>7</sup> ) (2xDesi <sup>8,9</sup> )	RCT	189/221 (85.5%)	140/217 (64.5%)	1.30 (1.06, 1.59) ARI = 21.0% NNTH = 4.8 (3.5, 7.6)	N	N	N	N	N	High
Note: No study reported the primary outcome of 'at least 50% pain reduction'.										
N = No serious; S = Serious; VS = Very serious										
Ami = amitriptyline; Nort = nortriptyline; Desi = desipramine; Imi = imipramine; N/A = not applicable.										
<sup>a</sup> Categorical scales for patient-reported global improvement/impression of change were dichotomised for analysis. For examples, 'at least moderate improvement' on a 6-item scale, 'at least good improvement' on a 5-item scale or 'much or very much improved' on the patients' global impression of change (PGIC) scale were the cut-offs for dichotomisation.										
<sup>c</sup> Total number of events (positive outcomes) less than 300.										
<sup>b</sup> Total number of events (positive outcomes) less than 300 owing to small study sample.										
<sup>d</sup> GDG consensus: Total number of adverse effects less than 100, downgrade quality by 2 levels.										
<sup>e</sup> GDG consensus: Total number of adverse effects less than 300, downgrade 1 level.										
<sup>1</sup> Rintala et al. (2007)										
<sup>2</sup> Vrethem et al. (1997)										
<sup>3</sup> Max et al. (1988)										
<sup>4</sup> Kautio et al. (2008)										
<sup>5</sup> Kiebertz et al. (1998)										
<sup>6</sup> Leijon and Boivie (1989)										
<sup>7</sup> Khoromi et al. (2007)										
<sup>8</sup> Kishore-Kumar et al. (1990)										
<sup>9</sup> Max et al. (1991)										
<sup>10</sup> Sindrup et al. (2003)										
<sup>11</sup> Graff-Radford et al. (2000)										
<sup>12</sup> Cardenas et al. (2002)										
<sup>13</sup> Robinson et al. (2004)										
<sup>14</sup> Kalso et al. (1996)										

## 【アミトリプチリン(TCA)とガバペンチン(抗てんかん薬)との比較】

### 主要評価項目(疼痛)

- アミトリプチリン投与群は、30%以上の疼痛緩和した率が、ガバペンチン投与群に比較して有意に高かった(中等度の質のエビデンス)。
- 改善を報告した患者の数は、アミトリプチリン投与群とガバペンチン投与群で有意な差は認められていない(中等度の質のエビデンス)。

### 有害事象

- 有害作用による治療中止の発生率には、アミトリプチリン投与群とガバペンチン投与群で有意な差は認められていない(質の低いエビデンス)。
- 口内乾燥、浮動性めまい、霧視、鎮静、疲労、体重増加の各発生率には、アミトリプチリン投与群とガバペンチン投与群で有意な差は認められていない(非常に質の低いエビデンス)。
- 有害作用(詳細不明)の発生率には、アミトリプチリン投与群とガバペンチン投与群で有意な差は認められていない(非常に質の低いエビデンス)。

**Primary outcomes for amitriptyline vs gabapentin as monotherapy**

**Table 30 GRADE profiles**

No. of studies	Design	Ami (T1)	Gaba (T2)	Relative risk (95% CI) [ARR] [NNTB, 95% CI]	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Quality
PRIMARY OUTCOME: Patient-reported 30% pain reduction										
1 (SCI <sup>1</sup> )	RCT	13/22 (59.1%)	5/22 (22.7%)	2.60 (1.12, 6.05) ARR = 36.4% NNTB = 2.8 (1.7, 14.1)	N	N	N	S <sup>b</sup>	N	Moderate
PRIMARY OUTCOME: Patient-reported global improvement/impression of changea										
1 (PDN <sup>2</sup> )	RCT	14/21 (66.7%)	11/21 (52.4%)	1.27 (0.77, 2.11) ARR = 14.3% NNTB = N/A	N	N	N	S <sup>b</sup>	N	Moderate
No. of studies	Design	Ami	Gaba	Relative risk [ARI] [NNTH]	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Quality
PRIMARY OUTCOME: No. of withdrawals owing to adverse effects										
2 (PDN <sup>2</sup> ) (SCI <sup>1</sup> )	RCT	4/63 (6.3%)	3/63 (4.8%)	1.33 (0.31, 5.72) ARI = 1.5% NNTH = N/A	N	N	N	VS <sub>c</sub>	N	Low
PRIMARY OUTCOME: Dry mouth (adverse effects)										
1 (PDN <sup>2</sup> )	RCT	8/25 (32.0%)	4/25 (16.0%)	2.00 (0.69, 5.80) ARI = 16.0% NNTH = N/A	N	N	N	VS <sub>d</sub>	N	Very low
PRIMARY OUTCOME: Dizziness (adverse effects)										
1 (PDN <sup>2</sup> )	RCT	2/25 (8.0%)	7/25 (28.0%)	0.29 (0.07, 1.24) ARI = -20.0% NNTH = N/A	N	N	N	VS <sub>d</sub>	N	Very low

PRIMARY OUTCOME: Blurred vision (adverse effects)										
1 (PDN <sup>2</sup> )	RCT	2/25 (8.0%)	1/25 (4.0%)	2.00 (0.19, 20.7) ARI = 4.0% NNTH = N/A	N	N	N	VS <sub>d</sub>	N	Very low
PRIMARY OUTCOME: Sedation (adverse effects)										
1 (PDN <sup>2</sup> )	RCT	8/25 (32.0%)	12/25 (48.0%)	0.67 (0.33, 1.35) ARI = -6.0% NNTH = N/A	N	N	N	VS <sub>d</sub>	N	Very low
PRIMARY OUTCOME: Fatigue (adverse effects)										
1 (PDN <sup>2</sup> )	RCT	5/25 (20.0%)	4/25 (16.0%)	1.25 (0.38, 4.12) ARI = 4.0% NNTH = N/A	N	N	N	VS <sub>d</sub>	N	Very low
PRIMARY OUTCOME: Weight gain (adverse effects)										
1 (PDN <sup>2</sup> )	RCT	6/25 (24.0%)	0/25 (0.0%)	∞ (∞) ARI = 24.0% NNTH = N/A	N	N	N	VS <sub>d</sub>	N	Very low
PRIMARY OUTCOME: Any adverse effects: non-specified										
2 (PDN <sup>2,3</sup> )	RCT	28/37 (75.7%)	22/38 (57.9%)	1.58 (0.49, 5.15) ARI = 17.8% NNTH = N/A	S <sup>e</sup>	N	N	VS <sub>c</sub>	N	Very Low
<p>Relative risks were calculated in the direction of T1 compared with T2.  T1 = treatment 1; T2 = treatment 2; N = No serious; S = Serious; VS = Very serious  Ami = amitriptyline; Gaba = gabapentin; PDN = painful diabetic neuropathy; SCI = spinal cord injury; N/A = not applicable..</p> <p><sup>a</sup> Categorical scales for patient-reported global improvement/impression of change were dichotomised for analysis. For examples, 'at least moderate improvement' on a 6-item scale, 'at least good improvement' on a 5-item scale or 'much or very much improved' on the patients' global impression of change (PGIC) scale were the cut-offs for dichotomisation.</p> <p><sup>b</sup> Total number of events (positive outcome) less than 300.</p> <p><sup>c</sup> GDG consensus: Total number of adverse effects less than 100, downgrade 2 levels.</p> <p><sup>d</sup> GDG consensus: if there is only 1 study with total number of adverse effects less than 100, the GDG decided that the quality should be graded as 'very low'.</p> <p><sup>e</sup> One of the 2 studies was an open-label study with no blinding; downgrade quality by 1 level.</p>										
<sup>1</sup> Rintala et al. (2007) <sup>2</sup> Morello et al. (1999) <sup>3</sup> Dallochio et al. (2000)										

## 【アミトリプチリン(TCA)とカルバマゼピン(抗てんかん薬)との比較】

### 主要評価項目(疼痛)

- 改善を報告した患者数は、アミトリプチリン投与患者とカルバマゼピン投与患者間に有意差はなかった(中等度の質のエビデンス)。

### 有害事象

- いかなる有害事象(詳細不明)の発生率も、アミトリプチリン投与患者とカルバマゼピン投与患者間に有意差はなかった(非常に質の低いエビデンス)

**Table 33 GRADE profiles – amitriptyline vs carbamazepine as monotherapy**

No. of studies	Design	Ami (T1)	Carba (T2)	Relative risk (95% CI) [ARR] [NNTB, 95% CI]	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Quality
PRIMARY OUTCOME: Patient-reported global improvement/impression of change <sup>a</sup>										
1 (PSP <sup>1</sup> )	RCT	10/15 (66.7%)	5/14 (52.4%)	1.87 (0.85, 4.11) ARR = 31.0% NNTB = N/A	N	N	N	S <sup>b</sup>	N	Moderate
No. of studies	Design	Ami	Carba	Relative risk (95% CI) [ARI] [NNTH, 95% CI]	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Quality
PRIMARY OUTCOME: Any adverse effects: non-specified										
1 (PSP <sup>1</sup> )	RCT	14/15 (93.3%)	13/14 (92.9%)	1.01 (0.82, 1.23) ARI = 0.4% NNTH = N/A	N	N	N	VS <sup>c</sup>	N	Very low
<p>Relative risks were calculated in the direction of T1 compared with T2.                      T1 = treatment 1; T2 = treatment 2; N = No serious; S = Serious; VS = Very serious                      Ami = amitriptyline; Carba = carbamazepine; PSP = post-stroke pain; N/A = not applicable.  <sup>a</sup> Categorical scales for patient-reported global improvement/impression of change were dichotomised for analysis. For examples, 'at least moderate improvement' on a 6-item scale, 'at least good improvement' on a 5-item scale or 'much or very much improved' on the patients' global impression of change (PGIC) scale were the cut-offs for dichotomisation.  <sup>b</sup> Total number of events (positive outcome) less than 300.  <sup>c</sup> GDG consensus: if there is only 1 study with total number of adverse effects less than 100, the GDG decided that the quality should be graded as 'very low'.  <sup>1</sup> Leijon and Boivie (1989)</p>										

**【アミトリプチリン(TCA)と局所カプサイシン(抗てんかん薬)との比較】**

主要評価項目(疼痛)

- 主要評価項目(疼痛)に関して、アミトリプチリンと局所カプサイシンの比較試験で採択基準及び除外基準に達するものは無かった。

有害事象

- アミトリプチリン投与患者は、局所カプサイシン投与患者と比較して鎮静を報告する可能性が有意に高かった(非常に質の低いエビデンス)。
- 局所カプサイシン投与患者は、アミトリプチリン投与患者と比較して灼熱感を報告する可能性が有意に高かった(非常に質の低いエビデンス)

**Table 36 GRADE profiles – amitriptyline vs topical capsaicin as monotherapy**

No. of studies	Design	Ami (T1)	T.Cap (T2)	Relative risk (95% CI) [ARI] [NNTH, 95% CI]	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Quality
PRIMARY OUTCOME: Sedation (adverse effects)										
1 (PDN <sup>1</sup> )	RCT	69/117 (59.0%)	0/118 (0.0%)	∞ (∞) ARI = 59.0% NNTH = N/A	N	N	N	VS <sub>a</sub>	N	Very low
PRIMARY OUTCOME: Burning (adverse effects)										
1 (PDN <sup>1</sup> )	RCT	0/117 (0.0%)	68/118 (57.6%)	0.00 (0.00, ∞) ARI = -57.6% NNTH = N/A	N	N	N	VS <sub>a</sub>	N	Very low
Relative risks were calculated in the direction of T1 compared with T2. T1 = treatment 1; T2 = treatment 2; N = No serious; S = Serious; VS = Very serious Ami = amitriptyline; T.Cap = topical capsaicin; PDN = painful diabetic neuropathy; N/A = not applicable. <sup>a</sup> GDG consensus: if there is only 1 study with total number of adverse effects less than 100, the GDG decided that the quality should be graded as 'very low'. <sup>1</sup> Biesbroeck et al. (1995)										

**【アミトリプチリン(TCA)とノルトリプチリン(TCA 薬)との比較】**

主要評価項目(疼痛)

- 主要評価項目(疼痛)に関してアミトリプチリンとノルトリプチリンの比較試験で採択基準及び除外基準に達するものは無かった。

有害事象

- 口内乾燥、浮動性めまい、傾眠状態及びいかなる有害作用(詳細不明)の発生率においても、アミトリプチリン投与患者とノルトリプチリン投与患者間に有意差はなかった(非常に質の低いエビデンス)

**Table 39 GRADE profiles – amitriptyline vs nortriptyline as monotherapy**

No. of studies	Design	Ami (T1)	Nort (T2)	Relative risk (95% CI) [ARI] [NNTH, 95% CI]	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Quality
PRIMARY OUTCOME: Dry mouth (adverse effects)										
1 (PHN <sup>1</sup> )	RCT	28/33 (84.8%)	26/33 (78.8%)	1.08 (0.86, 1.35) ARI = 6.0% NNTH = N/A	N	N	N	VS <sup>a</sup>	N	Very low
PRIMARY OUTCOME: Dizziness (adverse effects)										
1 (PHN <sup>1</sup> )	RCT	3/33 (9.1%)	1/33 (3.0%)	3.00 (0.33, 27.4) ARI = 6.1% NNTH = N/A	N	N	N	VS <sup>a</sup>	N	Very low
PRIMARY OUTCOME: Drowsiness (adverse effects)										
1 (PHN <sup>1</sup> )	RCT	4/33 (12.1%)	6/33 (18.2%)	0.67 (0.21, 2.13) ARI = -6.1% NNTH = N/A	N	N	N	VS <sup>a</sup>	N	Very low
PRIMARY OUTCOME: Any adverse effects: non-specified										
1 (PHN <sup>1</sup> )	RCT	31/33 (93.9%)	31/33 (93.9%)	1.00 (0.88, 1.13) ARI = 0.0% NNTH = N/A	N	N	N	VS <sup>a</sup>	N	Very low
Relative risks were calculated in the direction of T1 compared with T2. T1 = treatment 1; T2 = treatment 2; N = No serious; S = Serious; VS = Very serious Ami = amitriptyline; Nort = nortriptyline; PHN = post-herpetic neuralgia; N/A = not applicable. <sup>a</sup> GDG consensus: if there is only 1 study with total number of adverse effects less than 100, the GDG decided that the quality should be graded as 'very low'. <sup>1</sup> Watson et al. (1998)										

3) EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. European Journal of Neurology 13 1153-1169 2006 (文献 24)

(ヨーロッパ神経学会ガイドライン)

**【有痛性多発性神経障害】**

三環系抗うつ薬 (TCA: アミトリプチリン、クロミプラミン、デシプラミン、イミプラミン) が有痛性多発性神経障害に対して初めて導入された 30 年前から、これら薬剤の有効性を示すエビデンスは一貫している。データのほとんどは、有効性が過大評価された可能性がある比較的小規模のクラス I または II のクロスオーバー試験から入手したものであった。有痛性多発性神経障害に関する TCA の NNT は、セロトニンとノルアドレナリンの再取り込み阻害薬では 2.1 (CI: 1.8~2.6)、主にノルアドレナリンの再取り込み阻害薬では 2.5 (CI: 1.9~3.6) である。1 試験において、アミトリプチリンはマプロチリンと比較して、若干ではあるが有意に有効であったものの、別の試験ではクロミプラミンとデシプラミンの有意差を確認することはできなかった。

**【HIV 関連神経障害と化学療法誘発性神経障害】**

クラス I~II 試験から得たエビデンスによれば、アミトリプチリン、局所用リドカインパッチ、メキシレチン及びカプサイシンの有効性は認められない。

HIV 関連多発性神経障害は、現在評価されている薬剤のほとんどに不応性を示すことが確認されている。

### 【帯状疱疹後神経痛】

3つのクラスI~III プラセボ対照試験によれば、TCAである Amitriptyline (平均投与量: 65~100mg/日)、Nortriptyline (平均投与量: 89mg)、Desipramine (平均投与量: 65~73mg) は PHN に有効である (NNT=2.6 [CI: 2.1~3.5])。小規模な比較対照試験において、Maprotiline の効果は Amitriptyline よりやや低く、また Nortriptyline の効果は、Amitriptyline と同等であったが忍容性は良好であった。PHN に対する SSRI または SNRI の有効性を検討した RCT はない。

### 【中枢性疼痛】

Amitriptyline が、脳卒中後痛や脊髄損傷痛を対象に評価されている。脳卒中後痛を有する患者 15 例において、Amitriptyline 75mg 1 日 1 回投与はプラセボ (NNT=1.7, CI: 1.2~3.1) 及び CBZ (800mg) より優れていた。CBZ とプラセボは同等であった [クラス I: 99]。脊髄損傷痛患者を対象とした大規模試験 (n=84) では、Amitriptyline (平均投与量: 55 mg/日) の有効性の欠如が認められたが、この有効性の欠如は神経障害性疼痛の評価が不十分であったためと考えられた [クラス I: 100]。主要転帰は全疼痛とされ、回帰分析のみを用いて神経障害性疼痛の有無が Amitriptyline の有効性に影響を及ぼすかどうか判定された。

#### 4) The evidence for pharmacological treatment of neuropathic pain. PAIN 150 573–581, 2010 (文献 27)

### 【抗うつ剤】

三環系抗うつ薬 (TCAs) は、数多くの臨床試験 (そのほとんどが小規模ではあるが) において、様々な神経障害性疼痛疾患における疼痛緩和に有効であるとされている。このデータを裏付けるように、近年行われたある試験では、TCAs の中枢性疼痛に対する効果が確認された (Table 1)。ただし、プラセボ治療で高い効果量が認められた HIV 関連神経障害の症例において、Amitriptyline は効果を示さなかったとする試験も 2 件存在する。さらに、化学療法に伴う神経障害症状を検討した (ただし、疼痛は主要評価項目とされていない) 試験では、2 つの試験で、Amitriptyline 及び Nortriptyline の有効性は認められないとされている。TCAs の忍容性は一般的に良好という見解がなされているが、高用量での使用には懸念が存在する。

検討の方法としては、様々な薬剤を直接比較するのではなく、Number needed to treat (NNT)、すなわちある患者が鎮痛、例えば 50% 以上の鎮痛軽減を得るために、その治療を何名の患者が受ける必要があるかを意味し、値が小さいほどその有効率が高いことを示す数値と Number needed to Harm (NNH)、すなわち、何名治療することで 1 名に副作用が発現するか、つまり大きいほど安全率が高いことを意味する数値を前向き・後ろ向きに収集し、薬剤及び症状に関する有効性を評価した。

**Table 1**

Published randomized placebo-controlled trials in neuropathic pain excluding trigeminal neuralgia, radiculopathies, complex regional pain syndrome, and cancer-related neuropathic pain. The table indicates the number of positive (+) and negative (-) trials, combined numbers needed to treat (NNT) (with 95% confidence interval) to obtain one patient with more than 50% pain relief for drugs or drugs classes where the majority of studies show a pain-relieving effect, and the combined numbers needed to harm (NNH) for one drop out due to adverse effects. Please note that the differences in study design and patient populations preclude a direct comparison of NNT values across drug classes (see text).

	Painful poly-neuropathy	Postherpetic neuralgia	Peripheral nerve injury <sup>a</sup>	HIV neuropathy	Central pain	Mixed neuropathic pain	Combined NNH
<b>Antidepressants</b>							
TCAs	11+ 2.1 (1.9-2.6)	4+ 2.8 (2.2-3.8)	1+/-	2-	2+ 2.7 (1.7-6.1)	2+ NA	15.9 (11-26)
SNRIs	5+ 5.0 (3.9-6.8)		1-			1-	13.1 (9.6-21)
SSRIs	3+/- 6.8 (3.9-27)						ns
<b>Anticonvulsants</b>							
Gabapentin	3+/- 6.4 (4.3-12)	2+ 4.3 (3.3-6.1)	1+/-	1-	1+/-	1+/-	32.5 (18-222)
Pregabalin	5+ 4.5 (3.6-5.9)	4+ 4.2 (3.4-5.4)	1+ ns	1-	2+ 5.6 (3.5-14)	1+ 3.8 (2.6-7.3)	10.6 (8.7-14)
Lacosamide	1+/-						7.8 (5.9-12)
Valproate	2+/-	1+ 2.1 (1.4-4.2)			1-		ns
Lamotrigine	1+/-			1+/-	1+/-	2-	11.7 (8.5-19)
Topiramate	1+/-						6.3 (5.1-8.1)
Levetiracetam			1-		1-		ns
Carbamazepine/ Oxcarbazepine	3+/- 3.7 (2.6-6.4)				1-	1+ NA	6.6 (4.9-10)
<b>Opioids</b>							
Opioids	2+ 2.6 (1.7-6.0)	2+ 2.6 (2.0-3.8)	2+ 5.1 (2.7-36)			2+/- 2.1 (1.5-3.3)	17.1 (9.9-66)
Tramadol	3+ 4.9 (3.5-8.0)	1+ 4.8 (2.6-27)	1+ NA		1+ ns		13.3 (8.8-27)
<b>Variou</b>							
Cannabinoids	1-		1+ ns		2+ 3.4 (1.8-23)	2+ 8.3 (4.5-45)	ns
Topical lidocaine		2+ NA	1+/-	1-		1+/-	ns
NMDA antagonists	2+/- 3.4 (2.1-9.0)	4-	2-	1-		3-	12.5 (7.5-36)
Mexiletine	1+/-		1+/-	2-	1-	1-	ns
Topical capsaicin	3+/- 11 (5.5-316)	2+ 3.2 (2.2-5.9)	1+/-	1-		1+ NA	11.5 (8-20)
NGX capsaicin		2+ ns		1+ 6.5 (3.9-20)			ns
BTX-A	1+ 2.3 (1.5-4.7)					1+ 3.0 (1.6-22)	ns
Nitrate spray	3+ NA						ns

TCAs: tricyclic antidepressants; SNRIs: serotonin noradrenaline reuptake inhibitors; SSRIs: selective serotonin reuptake inhibitors; BTX-A: Botulinum Toxin Type A; NA: dichotomized data are not available; ns: absolute risk difference not significant.

<sup>a</sup> Includes postamputation pain and brachial plexus avulsion.

## 5) Algorithm for neuropathic pain treatment: An evidence based proposal. Pain 118 289-305 2005 (文献 2)

### 【抗うつ剤】

対照試験において、中枢性卒中後痛、帯状疱疹後神経痛、有痛性糖尿病性/非糖尿病性多発性ニューロパシー、乳房切除後疼痛症候群において三環系抗うつ剤(TCA)の鎮痛効果が見られたが、脊髄損傷性疼痛、幻肢痛、HIV 関連神経障害の疼痛では見られなかった。これらの否定的な試験の場合、使用された用量によって結論の説得力が弱くなる可能性がある。脊髄損傷性疼痛における否定的な結果は低用量(アミトリプチリン平均 55mg/日)に起因する可能性があり(文献 10)、幻肢痛については選択基準とした疼痛スコアが非常に低かったために除痛の余地がほとんどなかったと考えられる(文献 16)。鎮痛効果が見られたさまざまな疼痛の病態において TCA 剤の NNT は 2 から 3 の範囲であった。

有痛性多発性ニューロパシーの場合、主としてノルアドレナリンに作用する薬剤(NNT: 2.5(1.9~3.6))よりもセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬(NNT: 2.1(1.8~2.6))の方が治療効果が高い傾向が見られた(文献 5)。帯状疱疹後神経痛についても同様の傾向が見られた(balanced TCA 剤の NNT: 2.5(1.8~3.9) vs ノルアドレナリン作動性 TCA 剤の NNT: 3.1(2.2~5.5))。

有痛性多発性ニューロパシーに対する選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)及び混合セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬(SNRI)の効果は適切に検討されてきた。SSRIの全体的なNNTはほぼ7に近く、3件のうち1件の試験ではプラセボより優れた効果は示されなかった。SNRIのベンラファキシンは有痛性多発性ニューロパシーに対するNNTが約4であった。ノルアドレナリン・ドーパミン再取り込み阻害薬のブプロピオンは被験者 41

名の小規模な試験において異なる病因の神経障害性疼痛患者に対して鎮痛効果を示した。

TCA 剤の NNH は 14.7(10.2~25.2)であり、SNRI 及び SSRI の早期中止の相対リスクに統計的有意性は認められなかった。

Table 1  
Combined numbers needed to treat (with 95% confidence interval) to obtain one patient with more than 50% pain relief

	Neuropathic pain <sup>a</sup>	Central pain	Peripheral pain	Painful poly-neuropathy	Post-herpetic neuralgia	Peripheral nerve injury	Trigeminal neuralgia	HIV neuropathy	Mixed neuropathic pain	NNH in neuropathic pain
<i>Antidepressants</i>										
TCA	3.1 (2.7-3.7)	4.0 (2.6-8.5)	2.3 (2.1-2.7)	2.1 (1.9-2.6)	2.8 (2.2-3.8)	2.5 (1.4-11)	ND	ns	NA	14.7 (10-25)
SSRI	6.8 (3.4-441)	ND	6.8 (3.4-441)	6.8 (3.4-441)	ND	ND	ND	ND	ND	ns
SNRI	5.5 (3.4-14)	ND	5.5 (3.4-14)	5.5 (3.4-14)	ND	NA	ND	ND	ND	ns
DNRI	1.6 (1.3-2.1)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	1.6 (1.3-2.1)	ns
Antidepressants	3.3 (2.9-3.8)	4.0 (2.6-8.5)	3.1 (2.7-3.7)	3.3 (2.7-4.1)	2.8 (2.2-3.8)	2.5 (1.4-11)	ND	ns	1.6 (1.3-2.1)	16.0 (12-25)
<i>Anticonvulsants</i>										
Carbamazepine	2.0 (1.6-2.5)	3.4 (1.7-105)	2.3 (1.6-3.9)	2.3 (1.6-3.9)	ND	ND	1.7 (1.3-2.2)	ND	NA	21.7 (13-79)
Phenytoin	2.1 (1.5-3.6)	ND	2.1 (1.5-3.6)	2.1 (1.5-3.6)	ND	ND	ND	ND	ND	ns
Lamotrigine	4.9 (3.5-8.1)	ns	4.0 (2.1-4.2)	4.0 (2.1-4.2)	ND	ND	2.1 (1.3-6.1)	5.4 (3.1-20)	ns	ns
Valproate	2.8 (2.1-4.2)	ns	2.4 (1.8-3.4)	2.5 (1.8-4.1)	2.1 (1.4-4.2)	ND	ND	ND	ND	ns
Gabapentin, pregabalin	4.7 (4.0-5.6)	NA	4.3 (3.7-5.2)	3.9 (3.2-5.1)	4.6 (3.7-6.0)	NA	ND	ND	8.0 (4.8-24)	17.8 (12-30)
Topiramate	7.4 (4.3-28)	ND	7.4 (4.3-28)	7.4 (4.3-28)	ND	ND	NA	ND	ND	6.3 (5-8)
Anticonvulsants	4.2 (3.8-4.8)	ns	4.1 (3.6-4.8)	3.9 (3.3-4.7)	4.4 (3.6-5.6)	NA	1.7 (1.4-2.2)	5.4 (3.1-20)	10.0 (5.9-32)	10.6 (9-13)
<i>Opioids</i>										
Opioids	2.5 (2.0-3.2)	ND	2.7 (2.1-3.6)	2.6 (1.7-6.0)	2.6 (2.0-3.8)	3.0 (1.5-74)	ND	ND	2.1 (1.5-3.3)	17.1 (10-66)
Tramadol	3.9 (2.7-6.7)	ND	3.9 (2.7-6.7)	3.5 (2.4-6.4)	4.8 (2.6-27)	ND	ND	ND	ND	9.0 (6-18)
<i>NMDA antagonists</i>										
Dextromethorphan	4.4 (2.7-12)	ND	3.4 (2.2-7.6)	2.5 (1.6-5.4)	ns	ND	ND	ND	ns	8.8 (6-21)
Memantine	ns	ND	ns	ns	ns	ns	ND	ND	ND	ns
NMDA antagonists	7.6 (4.4-27)	ND	5.5 (3.4-14)	2.9 (1.8-6.6)	ns	ns	ND	ND	ns	12.5 (8-36)
<i>Various</i>										
Mexiletine	7.8 (4.0-129)	NA	5.2 (2.9-26)	ns	ND	2.2 (1.3-8.7)	ND	ns	NA	ns
Topical lidocaine	4.4 (2.5-17)	ND	NA	ND	NA	ND	ND	NA	4.4 (2.5-17)	ns
Cannabinoids	ns	3.4 (1.8-23)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	9.5 (4.1-∞)	ns
Topical capsaicin	6.7 (4.6-12)	ND	6.7 (4.6-12)	11 (5.5-317)	3.2 (2.2-5.9)	6.5 (3.4-69)	ND	NA	NA	11.5 (8-20)

NNH, combined numbers needed to harm (95% confidence interval) to obtain one patient to withdraw because of side effects. TCA, tricyclic antidepressants; SNRI, serotonin noradrenaline reuptake inhibitors; SSRI, selective serotonin reuptake inhibitors; DNRI, dopamine noradrenaline reuptake inhibitors; ND, no studies done; NA, dichotomized data are not available; ns, relative risk not significant.  
<sup>a</sup> Heterogeneity across different pain conditions.

### (3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

- 1) Neuropathic pain. p173-9
- 2) Clinical pain magement: a practical guide. p117-23

<日本における教科書等>

- 1) 麻酔科入門. p734
- 2) 今日の治療指針 医学書院, 2011, 1343p

4. 神経障害性疼痛への対応

モルヒネが効きにくい痛みなので、いたずらにモルヒネ量を増やさないように注意する。下記処方例などの鎮痛補助薬を使用する。下記処方例などの鎮痛補助薬を使用する。

a. 三環系抗うつ薬

トリプタノール錠またはノリトレン錠(10mg) 1錠分1で開始。50mg まで適宜増量

### (4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

- 1) IASP/国際疼痛学会

Pharmacologic management of neuropathic pain :

Evidence-based recommendations., Pain 132, 237-251, 2007 (文献 26)

三環系抗うつ薬、選択的セロトニン・ノルエピネフリン再取込阻害薬、カルシウムチャネル  $\alpha$  2- $\delta$  リガンド、局所リドカインは、神経障害性疼痛への有効性を実証しており、第一選択薬として推奨される。これらの第一選択薬単独または併用で反応が得られない患者には、オピオイド鎮痛薬またはトラマドールを第二選択薬単独として、または第一選択薬の一つと併用して使用することができる。

## 2) NeuPSIG ガイドライン 2010 / 国際疼痛学会 神経障害性疼痛部会

Recommendations for the Pharmacological Management of Neuropathic Pain: An Overview and Literature Update, Mayo Clin. Proc., 85(3), S3-S14, 2010 (文献 1)

### 神経障害性疼痛の薬理学的管理に関するガイドライン

#### 【第一選択薬】

ノルエピネフリン・セロトニン再取り込み阻害作用を有する抗うつ薬 多数のプラセボ対照 RCT において、三環系抗うつ薬 (TCA) がいくつかの異なるタイプの神経障害性疼痛に有効であることがわかっている。また、TCA は慢性疼痛患者において一般的な併存疾患であるうつ病の治療にも有効であるが、神経障害性疼痛におけるその鎮痛効果は非抑うつ患者において立証されていることから、神経障害性疼痛における TCA の有益な効果を単にその抗うつ作用で説明することはできない。TCA は安価で、1日1回投与という利便性がある。しかし、抗コリン性の副作用がよく発現し、口内乾燥、起立性低血圧、便秘、尿閉などが含まれる。これらの副作用は就寝時の低用量投与から開始して緩徐に増量することや、第二級アミン系 TCA (ノルトリプチリンまたはデンプラミン) を使用することでも軽減することができる。

#### 【神経障害性疼痛に対する薬理学的治療の有効性が認められなかった臨床試験とその解釈】

PHN 及び有痛性 DPN より従来の第一選択療法が奏効しにくいタイプの神経障害性疼痛が存在する可能性が示唆される。この可能性は、アミトリプチリンで有痛性 HIV 神経障害患者における疼痛緩和が得られなかった 2 件のプラセボ対照 RCT に関する 1998 年の文献で最初に示唆され、これに続いて HIV 神経障害における局所リドカイン及びプレガバリンの試験でも有効性が示されなかった。

化学療法関連末梢神経障害は従来の第一選択薬に比較的抵抗性であるもう一つの神経障害性疼痛状態であると考えられる。3 件の RCT において、ノルトリプチリン、アミトリプチリン、またはガバペンチンの有効性を示すエビデンスは認められなかった。

## 3) NICE clinical guideline 96 / 英国国立医療技術評価機構

### Neuropathic pain

The pharmacological management of neuropathic pain in adults in non-specialist settings (文献 6)

#### 第一選択の治療

第一選択薬として、アミトリプチリンまたはプレガバリンの服用を提案する。

(ただし、有痛性糖尿病性神経障害の患者の場合は、第一選択の治療として、デュロキセチン

の服用を提案する。)

アミトリプチリン:1日 10mg から開始し、有効量か患者の最大耐量まで漸増する。最大用量は1日 75mg とするが、疼痛を専門とする診療科と相談の上でさらに増量してもよい。

#### 第二選択の治療

- 第一選択の治療でアミトリプチリン(またはイミプラミンかノルトリプチリン)を服用した場合は、プレガバリンに切り替えるか、併用する。
- 第一選択の治療でプレガバリンを服用した場合は、アミトリプチリン(またはアミトリプチリンが有効であるが、患者に忍容性がない場合はアミトリプチリンの代わりにイミプラミンかノルトリプチリン)に切り替えるか併用する。

#### 用量

薬剤	開始用量	最大用量
アミトリプチリン	10mg/日	75mg/日 <sup>a</sup>
プレガバリン	150mg/日 <sup>b</sup> (2回分服)	600mg/日(2回分服)
デュロキセチン	60mg/日 <sup>b</sup>	120mg/日
トラマドール <sup>c</sup>	50~100mg (服用間隔4時間以上)	400mg/日

a) 疼痛を専門とする診療科に相談すると、増量が可能な場合がある。

b) 患者によっては、開始用量の減量を検討する。

c) 単剤療法の場合。併用療法では、単剤療法の場合より控えめな用量設定が必要となる場合がある。

#### 4) EFNS/欧州神経学会

EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. European Journal of Neurology 13, 1153-1169, 2006 (文献 24)

##### 【有痛性多発性神経障害】

PPN(HIV 関連多発性神経障害を除く)に関するクラス I 試験に基づいて有効性が確立された投与薬は、TCA、デュロキセチン、ベンラファキシン、ガバペンチン、プレガバリン、オピオイド系薬及びトラマドール(レベル A)である。NNT に基づいた有効性が最も高いのは、適量の平衡化 TCA(アミトリプチリン+イミプラミン)であると思われるが、これらのデータの多くは有効性が過大評価された可能性がある小規模試験から得たものである。TCA またはガバペンチン/プレガバリンを第1選択薬とすることを推奨する。SNRI であるデュロキセチン及び venlafaxine は、有効性が中等度であるため第2選択薬とみなすが、TCA より安全であり、禁忌事項が少ないため、特に心血管リスク因子を有する患者には TCA のほうが好ましい(「有害事象と適応症」参照)。

##### 【HIV 関連神経障害と化学療法誘発性神経障害】

HIV 関連多発性神経障害は、現在評価されている薬剤のほとんどに不応性を示すことが確認されている。

### 【帯状疱疹後神経痛】

帯状疱疹後神経痛に対して有効性が確立されている薬剤は、TCA、ガバペンチン、プレガバリン及びオピオイド系薬(レベル A、クラス I 試験)である。有効性が低い、またはエビデンスレベルが限られる薬剤は、カプサイシン、トラマドール、局所用リドカイン及びバルプロ酸(レベル B)である。第 1 選択薬として推奨する薬剤は、TCA またはガバペンチン/プレガバリンである。

### 【中枢性疼痛】

中枢性疼痛に関する RCT 数が少なく、その症例数も概して少ないことを考慮し、末梢神経障害性疼痛治療及び有害事象プロファイルの一般原則に基づいて治療を行うとよい。脳卒中後痛や脊髄損傷痛に対するラモトリギン、ガバペンチン、プレガバリン(未公表試験)または三環系抗うつ薬の使用に関するエビデンスはレベル B である。オピオイド系薬に関するエビデンスレベルは低く、プラセボ対照試験は不十分である(レベル C)。

### 【有害事象と適応症】

最も多い TCA の有害事象は、口内乾燥、便秘、発汗、浮動性めまい、視力障害、傾眠状態、動悸、起立性低血圧、鎮静及び排尿躊躇である。ノルトリプチリンなどの選択的 TCA のほうが、非選択的 TCA より忍容性は良好であり、抗コリン作用や鎮静作用は弱い。TCA 投与と心臓突然死との関連が疑われており、これが問題として挙げられている。最近の疫学研究によって、TCA の投与量が 100mg/日を越えると心臓突然死がやや増加することが示された。したがって、高齢患者(特に心血管リスク因子を有する患者)には注意を払うよう推奨する。TCA は低用量(就寝時に 10~25 mg を単回服用)から開始し、その後は忍容性に応じて時間をかけて漸増すべきである。アミトリプチリンの有効用量は個人差が大きい、平均投与量は 75 mg/日である。血中 TCA 濃度を測定すべきかについては、現在も議論されている。

### 【最終的な推奨事項】

さまざまな神経障害性疼痛において最良の有効性が確立され、第 1 選択薬として推奨されている薬剤は、TCA、GBP 及びプレガバリンである(レベル A[複数のクラス I 試験])。

NNT に基づいた有効性は TCA のほうが高いように思われるが、これらの数値は過大評価されたものであり、これらの有意性は概して各薬剤を直接比較した試験によって実際に確認されたものではない。これらの薬剤は心臓に影響を及ぼすため、高齢患者に使用する際は注意する。

**Table 2** Classification of evidence for drug treatments in painful polyneuropathy (PPN), postherpetic neuralgia (PHN), trigeminal neuralgia (TN), and central pain, with recommendations for first- and second-line treatments

Pain condition	Level A rating	Level B rating	Level C rating or weak/discrepant results with level A/B evidence	Recommendations for first line	Recommendations for second/or third line
PPN	Gabapentin Opioids <sup>1</sup> Pregabalin SNRI TCA Tramadol	Lamotrigine	Capsaicin, topical CBZ Levodopa Mexiletine NMDA antagonists OXC SSRI <sup>2</sup> Topiramate Valproate	Gabapentin Pregabalin TCA	Lamotrigine Opioids SNRI Tramadol
PHN	Gabapentin Opioids <sup>3</sup> Pregabalin TCA	Capsaicin, topical Lidocaine, topical Tramadol Vaproate	NMDA antagonists Lorazepam Mexiletine	Gabapentin Pregabalin Lidocaine, topical ( <i>in pts with small area of pain-allodynia</i> ) TCA	Capsaicin Opioids Tramadol Valproate
TN	CBZ	OXC	Baclofen Lamotrigine	OXC CBZ	Surgery
Central pain		Cannabinoids <sup>4</sup> ( <i>in MS</i> ) Gabapentin ( <i>in SCI</i> ) Pregabalin <sup>5</sup> ( <i>in SCI</i> ) Amitriptyline ( <i>in CPSP</i> ) Lamotrigine ( <i>in CPSP</i> )	Mexiletine Opioids <sup>6</sup> ( <i>in multiple -aetiology pains</i> ) Valproate	Amitriptyline Gabapentin Pregabalin <sup>5</sup>	Cannabinoids <sup>4</sup> Lamotrigine Opioids

Recommendations take into account not only the efficacy assessed in class I or II trials (see Methods), but also the side-effect profile and safety issues (drugs appear in alphabetical order).

TCA have level A evidence for efficacy but should be used cautiously in elderly patients particularly with cardiac risks. Opioids (level A evidence for use in several neuropathic pain conditions) are recommended second/third line because of potential safety concerns in chronic neuropathic non-cancer pain, particularly for long-term use [111]. SNRI (duloxetine and venlafaxine, level A in PPN) are recommended second line because of a comparatively lower efficacy, but may be preferred to TCA particularly in patients with cardiovascular risk factors. Lidocaine patches (level B evidence) may be proposed first line in patients with small area of pain and allodynia, particularly in the elderly, because of excellent tolerability. Lamotrigine, due to potentially severe cutaneous rashes, is recommended second/third line. Oxcarbazepine (OXC, level B evidence) is proposed first line in trigeminal neuralgia, because of lower safety concerns than for carbamazepine (CBZ). Very few trials have been performed in central pain and recommendations are generally based on level B evidence for most treatments.

1. Oxycodone.
2. On the basis of one RCT each, paroxetine has been found moderately effective and citalopram and fluoxetine ineffective.
3. Oxycodone, morphine and methadone.
4. Cannabinoids, due to potential safety concerns, should be used after a negative trial with other drugs found beneficial in other central pain conditions.
5. Pregabalin has been studied in a still unpublished trial in SCI.
6. Levorphanol (controlled study, but no placebo group).

### <日本におけるガイドライン等>

#### 1) 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 2010(文献 28)

##### 三環系抗うつ薬

(アミトリプチリンはイミプラミン及びノルトリプチリンと共に神経障害性疼痛薬物療法アルゴリズムの第一選択薬とされている)

三環系抗うつ薬は、非常に多岐にわたる末梢性／中枢性神経障害性疼痛に対し、プラセボに比して有意な鎮痛効果がある。三環系抗うつ薬は、抗うつ作用とは無関係に鎮痛作用を有することが明らかにされている。三環系抗うつ薬の神経障害性疼痛に対する鎮痛効果は、糖尿病性ニューロパチーによる痛み・しびれ、帯状疱疹後神経痛、外傷性神経損傷、脳卒中のよう

なさまざまな疾患・病態にかかわらず、ほぼ同程度であった。セロトニン及びノルアドレナリンの再取り込み阻害のバランスが取れた第三級アミン三環系抗うつ薬(アミトリプチリン、イミプラミン)とノルアドレナリン再取り込み阻害を比較的選択的に阻害する第二級アミン三環系抗うつ薬(ノルトリプチリン)との間で、鎮痛効果に差はなかった。第二級アミン三環系抗うつ薬(ノルトリプチリン及びデシプラミン)は、第三級アミン三環系抗うつ薬(アミトリプチリン、イミプラミン)よりも忍容性に優れ、鎮痛効果は同等であるとの理由から好ましい。高齢患者の場合は、特にアミトリプチリンの使用は低用量から開始し、慎重に使用するべきである。

## 2) 日本神経治療学会 治療指針作成委員会

標準的神経治療:慢性疼痛 2010(文献 29)

### 【第一選択薬】

三環系抗うつ薬 Tricyclic Antidepressant (TCA):慢性疼痛に対し古くから使用され、エビデンスが豊富である(エビデンスレベル Ia-推奨度 A)。TCA の中で鎮痛効果に大きな差はないが、抗コリン作用のすくなさからノルトリプチリンが使用しやすく、何らかの理由で投与不可能であればアミトリプチリン、イミプラミン、クロミプラミンにも同様の効果が期待できる。眠気・ふらつき・排尿困難(尿閉)・口渇が見られやすく、10~25mg を眠前から投与するのが患者にとって適用しやすい。高齢者では認知機能障害や歩行困難も生じやすいので漸増して確認する。TCA は洞性頻脈や心室性不整脈のリスクが高まるとの報告があり、虚血性心疾患の既往がある場合には禁忌とするガイドラインもあるため、心電図による評価が望ましい。TCA はうつ病と異なったメカニズムで鎮痛作用を持つと考えられ、うつ状態のない場合でも使用に問題はない。

第一選択薬	標準投与開始量	標準維持量	注意点・禁忌
(1) 三環系抗うつ薬 (TCA) Nortriptyline	10~25mg分1眠前	10~75mg/day	虚血性心疾患リスク(+)では禁忌・高齢者では認知機能低下・歩行障害・尿閉 Nortriptylineより副作用強く、鎮痛作用は変わらない
(Amitriptyline/Imipramine)	10~25mg分1眠前	10~75mg/day	
(2) SNRI Duloxetine (#) Venlafaxine (#) Milnacipran (注意点参照)	30mg分1* 37.5mg分1* 30~50mg/day	60~120mg/day* 75~225mg/day* 60~100mg/day	嘔気・Tramadolとの併用注意 嘔気・Tramadolとの併用注意 慢性疼痛に対する臨床試験の報告なし・高齢者では減量使用
(3) Ca <sup>+</sup> チャネル $\alpha_2$ - $\delta$ サブユニット結合薬 Gabapentin	200~300mg分1眠前	400~1,800mg分1~3	高齢者で眠気・ふらつき、腎機能障害では減量 高齢者で眠気・ふらつき、腎機能障害では減量
Pregabalin (#)	150mg分2~3*	300~600mg/day*	
(4) リドカイン貼付薬 5% Lidocaine patch (#)	1日2~3枚(12時間/日まで)*	1日2~3枚(18時間/日まで)*	帯状疱疹後疼痛など局所性疼痛には第一選択

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態(上記(1)以外)について

## 1) 特になし

### (6) 上記の(1)から(5)を踏まえた要望の妥当性について

#### < 要望効能・効果について >

要望効能「神経障害性疼痛」については、海外(仏国)において同効能・効果で既に承認を得ている国もあり、効能・効果として妥当であると考えております。

しかし、3(2)Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況に記載いたしましたように、脳卒中後疼痛や脊髄損傷後疼痛、HIV 脊髄症等のいわゆる中枢性神経障害性疼痛といわれるものには本邦における既承認のプレガバリン製剤と同様に有効性が認められておらず、プレガバリン製剤と同様に「末梢性神経障害性疼痛」とするほうが好ましいと考えます。

#### < 要望用法・用量について >

要望のあった用法・用量は現在の本剤の効能・効果である「うつ病・うつ状態」と同一ですが、海外ガイドラインでは低用量からの開始とすべきと推奨していることから、要望のあった用法・用量よりも低い開始用量の 1 日あたり 10mg から開始するほうが好ましいと考えております。

#### < 臨床的位置づけについて >

海外のガイドラインにおいて本剤は神経障害性疼痛に対して第一選択薬と位置づけられており、本邦においても同一の位置づけとなっております。

一方で、本邦では前述のプレガバリン製剤が 2010 年 7 月に上述の効能・効果で承認を取得しております。海外のガイドラインから外挿される本剤の臨床的な位置づけは既承認のプレガバリン製剤を使用した薬物療法と比較して遜色のないものであり、薬理的な作用機序も異なることから薬物療法の選択肢を広げるだけでなく、本剤のように低薬価のものを使用することによって患者負担を軽減できるものと考えております。

## 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

海外においてプラセボを対照とした比較試験ならびにプレガバリン製剤を比較対照とした比較試験が既に実施されその評価は確立されております。

従って、再度本邦で再試験を行う必要性はないと考えております。

## 5. 備考

#### < その他 >

要望のありました効能・効果は既に海外でガイドラインの第一選択薬として位置づけられております。また、本邦における本剤の有用性もこれらガイドラインと同様であると考えており、弊社製剤について要望のありました効能・効果の追加につきましては、既に仏国で要望効能・効果が承認されていることから、海外の試験結果等の文献を利用した公知申請に該当すると考えております。

## 6. 参考文献一覽

- 1) Robert H. Dworkin et al.; Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: an overview and literature update. *Mayo Clin Proc.* ; 85 (3) (suppl) : S3-S14, 2010
- 2) Finnerup NB, Otto M, Jensen TS, Sindrup SH. Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based proposal. *Pain.* 118 : 289-305, 2005
- 3) Hempenstall K, Nurmikko TJ, Johnson RW, A'Hern RP, Rice ASC. Analgesic therapy in postherpetic neuralgia: a quantitative systematic review. *PLoS. Med.* 2 : 628-44, 2005
- 4) Saarto T, Wiffen PJ. Antidepressants for neuropathic pain. *Cochrane Database of Syst Rev* 2005. [Art. No.: CD005454].
- 5) Sindrup SH, Otto M, Finnerup NB, Jensen TS. Antidepressants in the treatment of neuropathic pain. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 96 : 399-409, 2005
- 6) NICE clinical guideline 96.; Neuropathic pain: The pharmacological management of neuropathic pain in adults in non-specialist settings. (<http://www.nice.org.uk/guidance/CG96>)
- 7) Bowsher D ; The effects of pre-emptive treatment of postherpetic neuralgia with amitriptyline: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of Pain & Symptom Management* 13: 327-31, 1997
- 8) Graff-Radford SB, et al. ; Amitriptyline and fluphenazine in the treatment of postherpetic neuralgia. *Clinical Journal of Pain* 16: 188-92, 2000
- 9) Max MB et al.; Amitriptyline, but not lorazepam, relieves postherpetic neuralgia. *Neurology* 38: 1427-32, 1988
- 10) Cardenas DD et al.; Efficacy of amitriptyline for relief of pain in spinal cord injury: results of a randomized controlled trial. *Pain* 96: 365-73, 2002
- 11) Rintala DH et al.; Comparison of the effectiveness of amitriptyline and gabapentin on chronic neuropathic pain in persons with spinal cord injury. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 88: 1547-60, 2007
- 12) Kalso E et al.; Amitriptyline effectively relieves neuropathic pain following treatment of breast cancer. *Pain* 64: 293-302, 1996
- 13) Kautio AL et al.; Amitriptyline in the treatment of chemotherapy-induced neuropathic symptoms. *Journal of Pain and Symptom Management* 35: 31-9, 2008
- 14) Kieburtz K et al.; A randomized trial of amitriptyline and mexiletine for painful neuropathy in HIV infection. *Neurology* 51: 1682-8, 1998
- 15) Leijon G et al.; Central post-stroke pain--a controlled trial of amitriptyline and carbamazepine. *Pain* 36: 27-36, 1989
- 16) Robinson LR et al.; Trial of amitriptyline for relief of pain in amputees: results of a randomized controlled study. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 85: 1-6, 2004

- 17) Vrethem M et al.; A comparison a amitriptyline and maprotiline in the treatment of painful polyneuropathy in diabetics and nondiabetics. *Clinical Journal of Pain* 13: 313–23, 1997
- 18) Morello CM et al. Randomized double-blind study comparing the efficacy of gabapentin with amitriptyline on diabetic peripheral neuropathy pain. *Archives of Internal Medicine* 159: 1931–7, 1999
- 19) Dallochio C et al.; Gabapentin vs. amitriptyline in painful diabetic neuropathy: an open-label pilot study. *Journal of Pain & Symptom Management* 20: 280–5, 2000
- 20) Biesbroeck R et al.; A double-blind comparison of topical capsaicin and oral amitriptyline in painful diabetic neuropathy. *Advances in Therapy* 12: 111–20, 1995
- 21) Watson CP et al.; Nortriptyline versus amitriptyline in postherpetic neuralgia: a randomized trial. *Neurology* 51: 1166–71, 1998
- 22) Max MB et al.; Amitriptyline relieves diabetic neuropathy pain in patients with normal or depressed mood. *Neurology* 37: 589–96, 1987
- 23) Rowbotham MC et al.; Treatment response in antidepressant-naïve postherpetic neuralgia patients: double-blind, randomized trial. *The Journal of Pain*. 6: 741–6, 2005
- 24) Attal N et al.; EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain (European Federation of Neurological Societies) *Eur J Neurol* 2008;13:1153-69
- 25) Moulin DE et al.; Pharmacological management of chronic neuropathic pain – Consensus statement and guidelines from the Canadian Pain Society.; *Pain Res.Manage.*; 12(1):13-21. 2007
- 26) Robert H. Dwork, et. Al.; Pharmacologic management of neuropathic pain : Evidence-based recommendations. *PAIN* 132 : 237-251, 2007
- 27) Finnerup NB et al.; The evidence for pharmacological treatment of neuropathic pain. *PAIN* 150 573–581, 2010
- 28) 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 真興交易(株)医書出版部
- 29) 日本神経治療学会 治療指針作成委員会 標準的神経治療:慢性疼痛  
<http://www.jsnt.gr.jp/guideline/mansei.html>