

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>