

神経障害性疼痛治療薬プレガバリンとフレアボイド報告

医薬情報委員会フレアボイド報告評価小委員会

担当委員 阿部 和史 (東京都立府中療育センター)

今回のフレアボイド広場は、「神経障害性疼痛治療薬プレガバリン」を取り上げます。一般的な疼痛には非ステロイド性抗炎症薬 (以下, NSAIDs), がん性疼痛にはオピオイドが用いられ, おおむね疼痛コントロールは可能といわれています。一方, 神経障害性疼痛は痛覚受容器の刺激ではなく, 末梢神経系あるいは中枢神経系における損傷または機能障害に起因し, オピオイドにある程度反応はするものの, 鎮痛補助薬 (抗うつ薬, 抗けいれん薬, 抗不整脈薬等) を併用しても十分な疼痛コントロールが得られないとされてきました。

プレガバリンは既存薬とは異なる作用機序を有することから, 使用頻度が増加していますが, 頻度の高い副作用として浮動性めまい, 傾眠, 便秘, 末梢性浮腫および体重増加等があり, 注意が必要です。

本稿では, 上記副作用に対するフレアボイド報告を紹介するとともに, プレガバリンに関するその他の注意点についても触れたいと思います。

プレガバリンに関するフレアボイド報告

フレアボイド報告には, 副作用重篤回避報告 (様式1), 副作用未然回避報告 (様式2) があり, 医薬情報委員会フレアボイド報告評価小委員会では主に様式1の評価を行い, 特に優秀な報告に関してはホームページ上で「フレアボイド優良事例」¹⁾として紹介しています。また, 年度ごとの活動報告²⁾も日本病院薬剤師会雑誌に掲載されていますので, 是非ご覧いただければと思います。

平成22~24年度の様式1の全報告数は, 各々586件, 621件, 630件でした。そのなかでプレガバリンに関する報告は, 各々2件, 6件, 11件と増加傾向にあります。

◆事例1

薬剤師のアプローチ:

発現頻度が高く, 投与初期に発生しやすい「めまい」の発生に速やかに気づき, 服用時間を変更することで副作用が消失した。

回避した不利益:

めまいによる転倒・骨折のリスクを回避

患者情報: 85歳女性

肝・腎機能障害 (-), 副作用歴 (-), アレルギー歴 (-)

原疾患: 頸髄症

合併症: 高血圧症, 高脂血症, 急性心筋梗塞, 鉄欠乏性貧血, 乳がん

処方情報: (入院時)

乾燥硫酸鉄錠 (105mg) 1錠 鉄欠乏性貧血

ビタミンC・パントテン酸カルシウム配合錠 (200mg)

1錠 鉄欠乏性貧血

プラバスタチンナトリウム錠 (5mg) 1錠 高脂血症

アムロジピンベシル酸塩錠 (2.5mg) 2錠 高血圧症

アスピリン腸溶錠 (100mg) 1錠 急性心筋梗塞

クロピドグレル錠 (75mg) 1錠 急性心筋梗塞

メコバラミン錠 (0.5mg) 3錠 末梢性神経障害

ランソプラゾール口腔内崩壊錠 (15mg) 1錠 逆

流性食道炎

ウルソデオキシコール酸錠 (100mg) 3錠 慢性肝炎

アナストロゾール錠 (1mg) 1錠 乳がん

エピナスチン塩酸塩錠 (20mg) 1錠 大腿部湿疹

ゾルピデム酒石酸塩錠 (10mg) 1錠 不眠症

ザルトプロフェン錠 (80mg) 3錠 術後疼痛

プロナーゼカプセル (9000単位) 3カプセル 術後

疼痛

レバミピド錠 (100mg) 3錠 潰瘍予防

臨床経過:

7/20 頸髄症に伴う四肢不全麻痺に対する手術目的で入院。

7/21 術後疼痛に対してNSAIDs等, 投与開始。

7/26 術後左腕の痺れ, 疼痛に対してプレガバリン75mg 1日1回朝食後開始となる。

7/27 めまいの訴え。血圧低下, 術後の体力低下なども検討したが, 前日からのプレガバリン投与開始に注目。添付文書上はめまい, 傾眠の頻度は20%以上との記載, 1時間後に最高血中濃度に到達することから被疑薬として疑う。

日中めまいが出現していることから, 服用時間を



朝食後から夕食後へ変更するように主治医に提案し、翌日より変更となる。

8/10 投与時間変更後、めまい改善。75mg 1日1回夕食後投与にて退院。

《薬剤師のケア》

重大な副作用として、めまい（20%以上）、傾眠（20%以上）、意識消失（頻度不明）が知られています。そのため高齢者の転倒・骨折の原因薬剤となる危険性も高く、2012年7月に適正使用情報として“高齢者における「めまい、傾眠、意識消失」について”³⁾の注意喚起がなされました。なお、2013年12月、医薬品・医療機器等安全性情報（No. 308）⁴⁾において「医療用医薬品の自動車運転等の注意等の記載に関する見直し等について」が注意喚起されています。

これらの副作用は、投与初期から発生することが多く、重大な副作用の初期症状の説明、投与開始直後からのモニタリングが必須といえます。

◆事例2

薬剤師のアプローチ：

重大な副作用の初期症状を説明するとともに、体重増加発現時に疼痛コントロールを維持しつつ、減量にて対応、体重増加を防止した。

回避した不利益：

体重増加の抑制と疼痛コントロールの継続

患者情報：50歳女性

肝障害（－）・腎機能障害（＋），副作用歴（－），アレルギー歴（－）

原疾患：膀胱がん

合併症：頸椎ヘルニア

処方情報：

プレガバリンカプセル（75mg） 3カプセル 疼痛
 トラマドール塩酸塩/アセトアミノフェン配合錠 4錠 疼痛
 レバミピド錠（100mg） 3錠 潰瘍予防
 ラベプラゾールナトリウム錠（20mg） 1錠 潰瘍予防
 ゾルピデム酒石酸塩錠（5mg） 1錠 不眠症
 メコバラミン錠（500μg） 3錠 神経障害
 セレコキシブ錠（100mg） 2錠 疼痛

臨床経過：

4/4 頸椎ヘルニアの疼痛緩和目的で、プレガバリン225mg投与開始（再投与）。
 体重44.3kg、重大な副作用の初期症状として浮腫について服薬指導実施。

4/10 225mgで投与継続，体重45.7kg↑。

4/16 左足軽度浮腫発現，体重47.0kg↑。

4/17 体重47.6kgとさらに増加，服用開始から3.3kgの体重増加となったため，減量後に中止を依頼。
 プレガバリン150mgに減量し，投与継続となる。

4/20 体重45.9kg↓，浮腫軽減。

4/24 体重45.5kg↓。

《薬剤師のケア》

プレガバリンでは体重増加を来すことがあり，メカニズムの詳細は不明ですが肥満に注意が必要とされています。一方，浮腫発現も多く，これによっても体重増加を来す場合もあると考えられます。本症例で再投与に至った詳細は不明ですが，薬剤師が初期症状をきちんと患者に説明したこと，投与直後から浮腫・体重のモニターを行ったことが副作用の早期発見，体重増加の抑制につながったといえます。

◆事例3

薬剤師のアプローチ：

病棟担当薬剤師は，持参薬確認時に浮腫の被疑薬としてプレガバリンを疑い医師に報告，基準に従い減量後中止。またdrug information（以下，DI）室担当薬剤師とともに，治験時の情報を含めて副作用情報を提供した。
 回避した不利益：

うっ血性心不全症状の原因薬物解明と適正な減量および中止

患者情報：80歳代女性

肝・腎機能障害（－），副作用歴（－），アレルギー歴（－）

原疾患：うっ血性心不全

合併症：糖尿病，心房細動

処方情報：

プレガバリンカプセル 100-600mg 疼痛
 アムロジピンベシル酸錠 5mg 高血圧症
 イミダプリル塩酸塩錠 10mg うっ血性心不全
 カルベジロール錠 10mg うっ血性心不全
 シンバスタチン錠 5mg 高脂血症
 一硝酸イソソルビド錠 40mg 狭心症
 ジピリダモール錠 75mg 狭心症
 プロブコール錠 250mg 高脂血症
 ファモチジン錠 20mg 消化器症状
 フルニトラゼパム錠 1mg 不眠症
 ニトログリセリン舌下錠 0.3mg 狭心症
 ドンペリドン錠 5mg 消化器症状
 グリメピリド錠 1mg 糖尿病



臨床経過：

- 4/2 心房細動，糖尿病にてフォローされていたが，1983年に心筋梗塞発症。この時点では心不全の既往はなし。最近2ヵ月で徐々にむくみ，体重増加あり。
- 5/6 胸水貯留，息苦しきの訴えあり，うっ血性心不全の診断にて入院。4/20頃より息切れ，2日前より動悸出現。
- 5/9 持参薬確認時，プレガバリン投与。また80歳代の高齢者に対して600mg/日が投与されていることに気付く。
うっ血性心不全の被義薬としてプレガバリンを疑い，医師に報告するとともに，急激な中止は好ましくないこと，添付文書記載通りの減量後に中止することを提案。
- 5/10 医師より副作用について質問あり。DI室薬剤師より市販後調査結果および治験時の副作用発現状況を情報提供。
- 中止後 プレガバリンを徐々に減量，最終的に中止した。うっ血性心不全の症状は消失するも，しびれ，痛みの増悪はなかった。

(参考) プレガバリンの増量

- 12/1 100mg
- 2/8 150mg
- 3/2 300mg
- 4/13 600mg

《薬剤師のケア》

本症例では，カルベジロールも併用されていましたが，副作用症状発現時期を考慮し，被義薬としてプレガバリンを疑っています。80歳代と高齢であり，徐々に減量後，中止したことにより，うっ血性心不全症状は消失し，しびれ，痛みの増悪が認められなかった事例です。

プレガバリンの1日最高投与量600mgは，海外での投与量と一緒ですが，副作用症状発現，最大投与量以下でも効果が発現することも多いため，临床上あまり認められていないようです。クレアチニンクリアランス (mL/min) による投与量調節が規定されており，腎機能障害時，高齢者では投与量の補正が必要となります。

急激な投与中止により，不眠，悪心，頭痛，下痢，不安および多汗症等の症状が現れることがあるので，中止する場合には，少なくとも1週間以上かけて徐々に減量する必要があるとされています (米国および英国での添付文書で規定されている減量方法)。

本事例のようにすでに心血管障害を有する患者では，心不全 (0.3%未満)，肺水腫 (頻度不明) に対する注意

がより必要となります。

その他の優良事例

なお，ホームページ上で「プレアボイド優良事例」が紹介されていますので，本稿では詳しく紹介いたしません，以下の優良事例も併せてご覧いただければと思います。

1. 2011年11月30日報告⁵⁾

プレガバリンは腎機能により投与量を調節しなければならない薬剤の1つである。今回の症例は83歳と高齢で，プレガバリンの眠気を早期に発見できたことで，転倒転落などの事故を未然に防止できたことが考えられる。プレガバリン減量後も，疼痛やしびれの増強はみられず，眠気の副作用もなく退院となった。

2. 2011年5月18日報告⁶⁾

プレガバリンはうっ血性心不全，浮腫，胸水を生じることがある。医師はプレガバリンをすぐに中止しようとしていたが，急激な中止のリスクを説明することで適正使用に貢献できた。

プレガバリンの減量基準について

プレガバリンの添付文書には「徐々に減量すること」と記載されていますが，実際の減量基準については記載がありません。インタビューフォームに国内長期投与試験における減量基準が記載されていますので参考にしてください (表)。

プレガバリンによる依存・中毒・離脱症状について

いわゆる鎮痛薬の大きな問題として，依存，中毒，離脱症状の問題が挙げられ，オピオイド，NSAIDsではよく知られる注意事項といえますが，プレガバリンに関しても，これらを示唆する報告があります。

米国では添付文書で「医師は薬物乱用歴を評価し，本剤の誤用や乱用の兆候がないかどうか患者を観察する」と注意喚起しています。また欧州でも製品特性概要で「乱用の症例が報告されている。薬物乱用の既往がある患者には注意し，プレガバリン乱用の兆候について観察すべきである」としています。

添付文書の重要な基本的注意の(1)，(2)の記載からも類推されるように，中止時には1週間以上かけて徐々に漸減する必要があることから，身体依存＝離脱症状発現の可能性が予想されることとなります。

ヨーロッパでは，2011年にプレガバリンによる約30例の依存，中毒，離脱症状の報告が，スウェーデン，フランスの医薬監視センター，欧州薬物・薬物中毒監視セ



表 国内長期投与試験における減量の手順

〈文献7〉より引用

〈参考〉国内長期投与試験における減量の手順

(1) 帯状疱疹後神経および糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛

帯状疱疹後神経および糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛の患者を対象とした国内長期投与試験における、減量の手順を以下に示す。本剤投与中止については、150mg 1日2回(300mg/日)以上の用量を服用した例は、1週間の減量期を経て服用を終了し、75mg 1日2回(150mg/日)の用量を服用した例は、減量せずに終了できることとした。

最終服用量	減量期												
	第1日		第2日		第3日		第4日		第5日		第6日		第7日
	夕	朝	夕	朝	夕	朝	夕	朝	夕	朝	夕	朝	
75mg BID (150mg/日)	減量なし												
150mg BID (300mg/日)	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75
225mg BID (450mg/日)	150	150	150	150	150	150	75	75	75	75	75	75	75
300mg BID (600mg/日)	225	225	225	225	150	150	150	150	75	75	75	75	75

bis in die (BID) : 1日2回

ンター (EMCDDA) に報告されています^{8,9)}。

プレガバリンに関しても、これらの危険性があることに今後注意していく必要があります。

引用文献

- 1) 日本病院薬剤師会：プレアボイド優良事例の公開について, 2013年11月.
<http://www.jshp.or.jp/member/preavoid/>
- 2) 笠原英城：平成24年度プレアボイド報告の概要, 日本病院薬剤師会雑誌, **49**, 1141-1144 (2013).
<http://www.jshp.or.jp/banner/oldpdf/p49-11.pdf>
- 3) ファイザー株式会社, エーザイ株式会社：リリカ®カプセル適正使用のお願い “高齢者における「めまい, 傾眠, 意識消失」について”, 2012年7月.
http://www.info.pmda.go.jp/iyaku_info/file/kigyo_oshi-rase_201207_1.pdf
- 4) 厚生労働省医薬食品局：医薬品・医療機器等安全性情報

No.308, 2013年12月.

http://www1.mhlw.go.jp/kinkyu/iyaku_j/iyaku_j/anzenseijyouhou/308.pdf

- 5) 日本病院薬剤師会：プレアボイド優良事例.
<http://www.jshp.or.jp/member/preavoid/jirei/pdf/126325.pdf>
- 6) 日本病院薬剤師会：プレアボイド優良事例.
<http://www.jshp.or.jp/member/preavoid/jirei/pdf/115953.pdf>
- 7) ファイザー株式会社・エーザイ株式会社：リリカ®カプセルインタビューフォーム, 2013年4月.
- 8) Prescrire Int.: Gabapentin and pregabalin : abuse and addiction., *Prescrire Int.*, **21**, 152-154 (2012).
- 9) S. Schwan, A. Sundström *et al.* : A signal for an abuse liability for pregabalin—results from the Swedish spontaneous adverse drug reaction reporting system, *Eur J Clin Pharmacol.*, **66**, 947-953 (2010), Epub 2010 Jun 19.