

## プレガバリンとガバペンチンと…



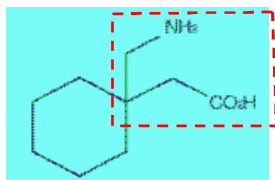
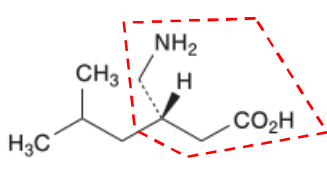
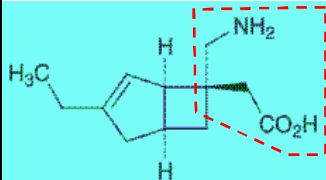
4月の症例検討では「神経障害性疼痛治療薬のプレガバリンと腎障害」について取り上げたのですが、プレガバリンの作用部位は抗てんかん薬のガバペンチンと同じ  $Ca^{2+}$ チャネル  $\alpha 2\delta$ サブユニットへの結合でした。同じ作用機序をもちながら適応症に違いがある2剤を副作用の違いで比較してみようという企画です。神経障害性疼痛治療薬として登場したミログバリンも加えて比較してみました。

### 1) カルシウムチャネル( $Ca^{2+}$ チャネル)の $\alpha 2\delta$ サブユニットとは

$Ca^{2+}$ チャネルは $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ 、 $\delta$ の5種類のサブユニットの組み合わせで形成されています。 $\alpha 1$ が $Ca^{2+}$ の通り道であるチャネルを形成し、他のサブユニットは $\alpha 1$ の機能を調整する役割があるとされています。 $\alpha 2$ と $\delta$ はジスルフィド(S-S)結合で一体化して $\alpha 1$ に接しているため全体としてヘテロ四量体とも言われます。プレガバリン、ガバペンチン、ミログバリンは神経終末部(シナプス前部)にある $\alpha 2\delta$ サブユニットに結合することで $\alpha 1$ での $Ca^{2+}$ の神経終末部内への流入を抑えます。この $Ca^{2+}$ 流入抑制は興奮性神経伝達物質(グルタミン酸等)の放出を抑え、鎮痛作用や抗てんかん作用につながります。 $\alpha 2\delta$ サブユニットにはさらに4種類のサブユニット( $\alpha 2\delta-1\sim\alpha 2\delta-4$ )の存在が確認されており、プレガバリンなどは $\alpha 2\delta-1$ サブユニットに結合するとされています。

●  $\alpha 1$ サブユニットにもサブタイプがありL型、T型、N型などに分類されますがここでは略します。

### 2) 構造と物性の違い (プレガバリンは海外ではてんかんへの適応がある)

一般名	ガバペンチン	プレガバリン	ミログバリン
商品名	ガバペン	リリカ	タリージェ
薬効分類	抗てんかん薬	神経障害性疼痛治療薬	神経障害性疼痛治療薬
化学構造式			
酸塩基解離定数	3.68、10.7	4.2、10.6	4.1、11.0
分配係数(logP)	-1.18(水溶媒 pH4.0)	-1.34(水溶媒 pH7.4)	-0.05(水溶媒 pH7.5)

3剤の構造式はカルボキシル基( $COOH$ )とアミノ基( $NH_2$ )の二本の親水性の触角のような構造(上図赤点線部; GABA)と小ぶりの脂溶性構造で構成されています。酸塩基解離定数はそれぞれの基に由来し数値も似ています。分配係数からミログバリンの左側構造は脂溶性が少し高いことが示唆されます。カルボキシル基とアミノ基の二つの触角構造が $\alpha 2\delta$ サブユニットに特異的に作用していると考えられます。

### 3) 副作用から見た3剤の違い(重大な副作用●と頻度の高い副作用◆から)

副作用	ガバペンチン	プレガバリン	ミログバリン
急性腎障害	●	●(腎不全)	
皮膚粘膜眼症候群	●	●(+多形紅斑)	
薬剤性過敏症候群	●		

副作用	ガバペンチン	プレガバリン	ミロガバリン
肝炎、肝機能障害、黄疸	●	●(+劇症肝炎)	●
横紋筋融解症	●	●	
アナフィラキシー	●	●(+ショック)	
めまい、傾眠、意識消失	◆(3%以上)	●	●
<b>心不全、肺水腫</b>		●	
血管浮腫	△(3%未満/不明)	●	
低血糖		●	
間質性肺炎		●	
浮動性めまい	◆	◆(1%以上)	◆(5%以上)
頭痛	◆	◆	△(5%未満/不明)
複視	◆	◆(+霧視)	△(霧視)
CK 増加	◆		
サイロキシン減少	◆		
抗核因子陽性	◆		
不眠症	△	◆	△
運動失調、転倒・転落	△	◆	△
回転性めまい	△	◆	
便秘、下痢、悪心、嘔吐	△	◆	△
発疹	△	◆	△
浮腫、口渇、顔面浮腫	△	◆	◆(浮腫)
血糖値上昇(個人的興味でアップ)	△	△(1%未満/不明)	△

### ①重大な副作用の項目数からの比較(機序別にみると別の見方ができるかも)

重大な副作用の項目数順ですと、**プレガバリン(10個)>ガバペンチン(6個)>ミロガバリン(2個)**となりますから、副作用の多さからプレガバリンの薬効の強さを感じました。しかし各インタビューフォームの *in vitro* 実験からはプレガバリンとガバペンチンの Ca 流入抑制作用の IC<sub>50</sub> は 16.8 μmol/L でほぼ同等、プレガバリンとミロガバリンの α2δ-1 への解離定数は各々 62.5、13.5 nmol/L で、解離半減期は各々 1.4、11.1 時間とミロガバリンの α2δ-1 への結合が強いという結果からみると作用の強さは **ミロガバリン>プレガバリン≒ガバペンチン** となり重大な副作用個数と逆転していました。

3 剤の 1 日常用量から分子数を算出してみるとガバペンチン(180mg=**10.5**×10<sup>-3</sup>mol)、プレガバリン(600mg=**3.8**×10<sup>-3</sup>mol)、ミロガバリン(30mg=**0.14**×10<sup>-3</sup>mol)となり、ミロガバリンは少量でも効果が期待できることが投与量からも推察されました。以上の結果からミロガバリンが他の 2 剤より α2δ-1 により選択的に作用すること、さらに α2δ-1 サブユニットを有する Ca チャネルが疼痛発生やてんかん発作に他のサブユニットより優位に関与することが示唆されるのではないのでしょうか。

### ②重度のうっ血性心不全患者への注意はプレガバリンだけ (3 剤とも腎排泄型薬)

今回の症例検討は心不全患者さんでしたので、プレガバリンの投与は「心不全悪化に注意が必要」という話もでていたのですが、他の 2 剤には浮腫の副作用の報告はあるものの、心不全や肺水腫を起こすという重大な副作用の記載はなく、うっ血性心不全患者さんへの注意書きもありませんでした。プレガバリンは α2δ のサブユニット間では選択性がさほど高くないために阻害効果が多岐にわたる分、重大な副作用も多くなっていると言えそうなまとめになりました。(終わり)