

プレガバリンとミロガバリン



本ニュース 364号で取り上げた「プレガバリンとガバペンチンと…」の続編になります。本ニュースを読まれた方からプレガバリンとミロガバリンではどちらが第一選択薬になりうるのか?という質問がありました。前回は添付文書やインタビューフォームの内容からいわば表面的に検討しただけで、臨床評価までは深掘りしていませんでした。どちらが第1選択薬になりうるかは、どちらがより効果的で副作用が少ないかの2点にポイントは絞られると思います。重大な副作用の項目数はプレガバリンが圧倒的に多かったのですが、それは発売後11年近く経過し、既にジェネリック薬もあるプレガバリンと発売されまだ2年しか経っていないミロガバリンでは副作用報告の数も当然違ってくるためとも考えられます。それでもある程度の評価はできるのではないかと考えたのが364号でした。今回はより臨床効果に基づいた評価を試みたいと思います。

1) 第一三共(ミロガバリンのメーカー)の情報から

(1) タリージェ®のインタビューフォームから

治験段階で、プレガバリンとミロガバリンの比較試験が第2相試験で1件ありました。日本人250人を含むアジア系400人の糖尿病神経障害性疼痛患者を割り振って実施され、プラセボ、プレガバリン300mg/日、ミロガバリンの15mg/日、20mg/日、30mg/日で比較したところ、いずれもプラセボとの平均疼痛スコア減少に有意な差はありませんでした。一方、同様の米国における第2相試験ではプレガバリンとプラセボに有意差はありませんでしたが、ミロガバリンの有効量(20mg/日以上)ではプラセボとの有意差がありとなっています。

他の臨床試験結果をみても糖尿病性神経障害性疼痛患者への鎮痛効果の試験結果は20mg/日で有意差はないが30mg/日で有意差ありの報告が多い一方、帯状疱疹後疼痛に対しては20mg/日、30mg/日共にプラセボと鎮痛効果に有意差があり、糖尿病性神経障害疼痛は結構手強い神経痛という印象がありました。

(2) タリージェ®の審査報告書から

インタビューフォームでは上記アジア系第2相試験の副作用の詳細が記載されていませんでしたので、PMDAが公開している審査報告書を見ますと、副作用発現率はプレガバリン36%、ミロガバリン20mg:30.1%、30mg:47.8%で、そのうち頻度の高い副作用は以下の通りでした(発現例数/被験者数)。

	プラセボ	プレガバリン 300mg	ミロガバリン 20mg	ミロガバリン 30mg
傾眠	5/88(5.7%)	12/86(14.0%)	12/93(12.9%)	19/90(21.1%)
浮動性めまい	2/88(2.3%)	9/86(10.5%)	10/93(10.8%)	15/90(16.7%)
歩行障害	0/88(0%)	1/86(1.2%)	7/93(7.5%)	2/90(2.2%)
末梢性浮腫	0/88(0%)	2/86(2.3%)	2/93(2.2%)	5/90(5.6%)

【まとめ】

- ・この系統の薬は糖尿病性神経障害性疼痛への効果は弱く、**帯状疱疹後疼痛**への効果の方がある。
- ・副作用では、本系統の薬の代表的副作用である**傾眠、めまい**は共通して多い印象がある。ミロガバリンの $\alpha 2 \delta -1$ への選択性の高さ(本ニュース364号)が傾眠、めまいの副作用の多い傾向に反映しているのかもしれない。

- ・傾眠、めまいの副作用頻度は両剤で変わらないとしても重大な副作用の数はプレガバリンで10項目、ミロガバリンで2項目とミロガバリンで圧倒的に少ない(本ニュース 3645号)。

2) Pub Med の文献検索から

メーカーからの上記情報はPMDAの審査を受けているとは言え製薬会社の主観的情報でありバイアスが生じている可能性を否定できません。その傾向をできるだけ排除するためにPubMedによる客観的情報として文献検索を試みたところ、プレガバリンとミロガバリンを比較した報告はいくつかありましたが、副作用に関する具体的な数値はPubMedのアブストラクトだけでは分かりませんでした。

その中で「無効または副作用で**プレガバリンからミロガバリンへ変更**になった末梢性神経因性疼痛患者の報告(PMID:32456647)」では副作用の頻度に言及されていたので下記に記します(ただし本発表者が第一三共の関係者か、その委託を受けた研究かまでは調査していません)。

- ・対象患者数187名。末梢性神経因性疼痛が何によるかまではアブストラクトでは触れていない。
- ・対象患者のうち113名(69.3%)が8週後に疼痛スコア30%以上改善し、24名(12.8%)が副作用で中止になった。残りの17.9%は30%未満の疼痛スコアの改善だと思われます。
- ・副作用の内容では眠気(26.7%)、めまい(12.3%)、浮腫(5.9%)、体重増加(0.5%)が特徴的だった。

【まとめ】

- ・プレガバリン無効例であってもミロガバリンへの変更で効果がある人が7割近くいる一方プレガバリンで見られる副作用は、ほぼ同程度の頻度でみられそうであった。
- ・ミロガバリン無効例でプレガバリンへの変更の報告例は見つけられなかったため、上記報告でミロガバリンがプレガバリンより効果があるかは結論できなかった。

3) 現場の薬剤師の印象から

私自身は現場から離れて久しいので、実際にタリージェ錠を扱っている数カ所の保険薬局薬剤師に印象を聞いてみたところ次のような回答がありました。担当薬剤師による主観的な情報になりますから客観性に乏しい評価にはなります。

- ・タリージェ錠で副作用が少ないという印象が特にならない。
- ・リリカとタリージェの効果はどちらかが優れているという印象はない。
- ・リリカからタリージェに切り替わった人で眠気や便秘が少なくなり継続可能となった例がある。
- ・リリカの鎮痛効果はあったが下痢になりタリージェに変更したら効果は同様に下痢は治まった。
- ・タリージェによる浮腫については特に印象がない。
- ・タリージェの副作用は高齢の女性に出やすい印象がある。
- ・タリージェの1回5mg開始はふらつきによる中止が多い印象があり、1回2.5mgから開始するのが妥当ではないかという感想をもつ。
- ・薬手帳でタリージェの処方が増えてきた印象があるが、手帳をみる限り効果や副作用に関する情報は得られていない。

4) まとめ

- ・以上までの結果から、効果についてはリリカとタリージェではあまり差がなく、副作用も頻度の高い眠気、めまいはリリカとタリージェも同様という主観的な印象をもちました。
- ・あくまでも個人的な感想ですが、重大な副作用の項目数や注意すべき背景のある患者の数を考慮するならばミロガバリン(タリージェ錠)を第一選択としてはどうかと思いました。

ただ、タリージェ錠は発売後2年しか経過しておらず、多くの臨床上不利益な情報がプレガバリンと比べるとまだ埋没している可能性があることは認識しておくべきだと思います。

(終わり)