

○リリカ OD 錠, ○プレガバリン OD 錠 [内]

【重要度】★★★ 【一般製剤名】プレガバリン (U) Pregabalin 【分類】疼痛治療剤 [末梢性神経障害性疼痛・線維筋痛症]

【単位】◎25mg・△75mg・▼150mg/Cap・OD 錠

【常用量】■神経障害性疼痛 [末梢性・中枢性]：150mg/日から開始し、維持量300mg/日 [最大 600mg/日]

■線維筋痛症に伴う疼痛：初期量 150mg/日, 1週間以上かけて 300mg/日に増量, 維持量は 300~450mg/日

【その他の報告】高齢者では副作用に配慮して 1 日 1 回寝る前の少量から開始し、徐々に増量するのが慎重な対応 (日経メディカル 2010.8)

【用法】1 日 2 回 [増量には 1 週間以上の間隔をおく]

【透析患者への投与方法】初期量 25mg/日, 維持量 25~50mg/日 [最大 75mg] [HD 後補充量が設定されている] (1, Randinitis EJ, et al: J Clin Pharmacol 2003 PMID: 12638396) HD 後補充療法の設定は 2 日に 1 回, 投与 6 時間後から 4 時間 HD を実施した場合のシミュレーション結果に基づいている (1)

症状によるが, HD 前に投与してない限り HD 後補充投与は行わなくても良いと思われる (5)

HD 後投与なら HD 日と非 HD 日の AUC の差は小さく HD 後補充投与は不要と思われる (内田裕之, 他: 日腎薬誌 6: 189-92, 2017)

空腹時投与では浮動性めまいの発現率が高いので HD 後補充時には注意 [特に投与初期] (5)

【その他の報告】GFR<10mL/min: 25%量を 24hr 毎で HD 後に補充量を設定 (3) 初期量 25mg/日, 維持量 25~50mg/日 [最大 75mg] で 25mg/日投与例では HD 後に 25~50mgHD 後に補充, 25~50mg/日投与例では 50~75mgHD 後に補充, 75mg/日投与例では 100~150mgHD 後補充 (U)

投与 2 か月後以降に体重 [DW] 増加が認められている (隅野和美, 他: 第 8 回 日本腎臓病薬物療法学会)

25mg の 1 回投与で運動障害が生じた HD 症例 (足立尚登, 他: 透析会誌 45: 171-4, 2012)

副作用に注意して 25~150mg/日 [平均 50mg/日] で適用して HD 患者の神経因性疼痛治療に有効 (Otsuki T, et al: Clin Drug Investig 2017 PMID: 27660209)

【保存期 CKD 患者への投与方法】■神経障害性疼痛: Ccr 30~59mL/min: 初期量 75mg/日 [分 1 か分 3], 維持量 150mg/日 [分 2 か分 3], 最大 300mg/日 [分 2 か分 3], Ccr 15~29mL/min: 初期量 50mg/日 [分 1 か分 2], 維持量 75mg/日 [分 1], 最大 150mg/日 [分 1 か分 2], Ccr 15mL/min 未満: 初期量 25mg/日 [分 1], 維持量 25~50mg/日 [分 1], 最大 75mg/日 [分 1] (1)

■線維筋痛症に伴う疼痛: Ccr 30~59mL/min: 初期量 75mg/日 [分 1 か分 3], 維持量 150mg/日 [分 2 か分 3], 最高 225 mg/日 [分 3], Ccr 15~29mL/min: 初期量 50mg/日 [分 1 か分 2], 維持量 75mg/日 [分 1], 最大 100~125mg/日 [分 1] もしくは 150mg/日 [分 2], Ccr 15mL/min 未満: 初期量 25mg/日 [分 1], 維持量 25~50mg/日 [分 1], 最大 50~75mg/日 [分 1] (1)

【その他の報告】GFR>50mL/min: 50~300mg を 8~12hr 毎, GFR 10~50mL/min: 25~150mg を 8~12hr 毎 [50%に減量], GFR 10mL/min 未満: 25~75mg を 24hr 毎 [25%に減量] (17)

GFR 10~50mL/min: 50%量を 8~12hr 毎, GFR<10mL/min: 25%量を 24hr 毎 (3)

Ccr 30~59mL: 50%に減量, Ccr 30mL/min 未満: 25%に減量 (Randinitis EJ, et al: J Clin Pharmacol 2003 PMID: 12638396)

Ccr>60mL/min: 減量の必要なし, Ccr 30~60mL/min: 50%に減量, Ccr 15~30mL/min: 25%に減量, Ccr 15mL/min 未満: 12.5%に減量 (U)

【特徴】中枢神経系において電位依存性 Ca チャネルの機能に対し補助的な役割をなす  $\alpha 2 \delta$  サブユニットと結合することにより Ca 流入を抑制し, グルタミン酸等の神経伝達物質遊離を抑制する。GABA 誘導体で, 投与 1 週目から効果を発揮する。国際疼痛学会, 欧州神経学会等で神経障害性疼痛の第 1 選択薬とされている。

【主な副作用・毒性】めまい, 眠気, 傾眠, 意識消失, 心機能障害, 肝機能障害, SJS, 浮腫, 横紋筋融解症, 腎不全, 血管浮腫, 不眠, 運動失調, 視力障害, 女性化乳房, 脱毛, 消化器症状, 体重増加など。

【安全性に関する情報】急激な投与中止により不眠, 悪心, 頭痛, 下痢, 不安及び多汗症等の症状があらわれることがあるため, 投与を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 (1,U)

中毒症状としてミオクローヌスが出現した HD 患者症例 (Yoo L, et al: Am J Kidney Dis 54:1127-30, 2009) 透析患者に 150mg/日を 3 日間投与し浮遊感, 傾眠, 脱力感が出現した症例 (福島 栄, 他: 透析会誌 44: 637-41, 2011) オピオイド併用例ではめまい発現のリスクと思われる (渡邊美智留, 他: 医療薬学 40: 726-33, 2014) 腎機能に応じて減量しても有害事象の発現率は腎機能低下例で高い (成末まさみ, 他: 透析会誌 48: 155-61, 2015) 乱用, 依存性の危険性は高くないと思われる (Bossard JB, et al: Clin Drug Investig 2016 PMID: 27300651) オピオイド併用時鎮痛剤併用はめまいや傾眠発現のリスクである [27%がオピオイド併用の母集団] (Ohishi A, et al: J Pharm Health Care Sci 2015 PMID: 26819741) 65 歳以上の強オピオイド併用例ではめまいや傾眠発現のリスクである (Kato H, et al: J Pharm Health Care Sci 2015 PMID: 26819733) ガバペンチンと比べて心不全は増加していない (Ho JM, et al: Pharmacoepidemiol Drug Saf 2017 PMID: 28620909)

高齢者や低体重で低血糖のリスクとして検出 (Yamada T, et al: J Clin Pharmacol 2022 PMID: 34817883)

【モニターすべき項目】特に DM 患者では神経痛の解除で皮膚潰瘍に気付かなくなる可能性

【吸収】食後投与で吸収速度は低下するが, 吸収率はほとんど変化しない (1) 食後投与時に比べ空腹時投与時には浮動性めまいの発現率が約 6 倍高い [おそらく吸収速度が速いため] (1) Ka 6.90/hr (1) 吸収は速い (Randinitis EJ, et al: J Clin Pharmacol 43: 277-83, 2003)

【F】83.9~97.7% (1) 約 90%で用量非依存的 (Bockbrader HN, et al: J Clin Pharmacol 50: 941-50, 2010) 90%以上 (U)

【tmax】1hr (1) 0.7~1.3hr (Bockbrader HN, et al: J Clin Pharmacol 50: 941-50, 2010) 食後投与で 3hr (U)

【代謝】ほとんど代謝されない (1,U)

【排泄】尿中未変化体排泄率 84~98% (1) 90% (U) N-脱メチル化体として 0.9%が回収 (U) システム L アミノ酸トランスポーターの基質 (1)

【CL/F】4.64~5.15L/hr (1) 全身CLと腎CLはCcrと正相関する (Randinitis EJ, et al: J Clin Pharmacol 2003 PMID: 12638396) 全身CLは腎CLとほぼ等しい (Bockbrader HN, et al: J Clin Pharmacol 2010 PMID: 20147618) 67~81mL/min (U) 全身CLはCcrと正相関する [回帰式CL/F (mL/min)=5.51+ (0.547×Ccr) [r=0.890]] (1) 腎CLはCcrと正相関し、腎以外での排泄の寄与は小さい [回帰式CLr(mL/min)=0.484×Ccr, r=0.877] (1)

【t1/2】6hr (1, Bockbrader HN, et al: J Clin Pharmacol 2010 PMID: 20147618) 6.3hr (U)

【腎障害患者のt1/2】Ccr 30~60mL/min : 16hr, Ccr 15~29mL/min : 25hr, Ccr 15mL/min未満 : 49hr (1)

【蛋白結合率】結合しない (1,U)

【Vd/F】40L/man (1) 0.5L/kg (U)

【MW】159.23

【透析性】効率的に除去され (除去率50%), HD後補充投与が必要である (1) 4hrHDで55.6%除去され, HD後補充投与も考慮すべきかも知れない (Randinitis EJ, et al: J Clin Pharmacol 2003 PMID: 12638396) HDクリアランス192mL/min (1) HDクリアランス88.8mL/minで中毒治療にHDが有効 (Yoo L, et al: Am J Kidney Dis 2009 PMID: 19493601) 良好に除去される (U) HD中のt1/2 : 3hr (1) HD前後の濃度低下率65% (内田裕之, 他: TDM研究 28: S214, 2011) 4hrHDによる濃度低下率60~68% (福島栄, 他: 透析会誌 44: 637-41, 2011)

【TDMのポイント】TDMの対象ではない (1) 全身CLにはCcrが, VdにはIBWが説明変数になる (Shoji S, et al: Br J Clin Pharmacol 72: 63-76, 2011) 600mg投与時の血中濃度は1~10μg/mL (1) 150mg/日内服3日目に, 浮遊感, 傾眠, 脱力感が出現した時の血中濃度は17.4μg/mLで, 連日3日間のHDで症状は消失 (福島栄, 他: 透析会誌 44:637-641, 2011)

【O/W係数】0.0457 [1-オクタノール/buffer, pH7.4] (1)

【相互作用】中枢抑制剤:呼吸不全, 昏睡 (1) ACE-Iなどによる血管浮腫発症リスクが高くなる可能性 (1) チアゾリジン系薬など末梢性浮腫発症リスクが高くなる可能性 (1) バルプロ酸, フェニトイン, カルバマゼピン, ラモトリギンとの薬物動態学的相互作用は認めない (Brodie MJ, et al: Epilepsia 46: 1407-13, 2005)

【副作用関連情報】副作用は治療初期に多い (Ogawa S, et al: Drug Saf 35: 793-806, 2012, Harmark L, et al: Pharmacoepidemiol Drug Saf 20: 591-7, 2011)

単独では体重増加が発現しやすいが, デュロキセチン併用でそれを抑制される (Irving G, et al: Int J Clin Pract 2014)

体重増加する例は徐々に増えてくるパターンが多い (Cabrera J, et al: Curr Med Res Opin 28: 1027-1037, 2012)

体重が増加すれば治療期間中は残存しやすい (Freyenhagen R, et al: Pain Pract 2013)

体重増加や浮腫の発現は腎機能障害がリスク因子 (Kanbayashi Y, et al: Pain Res Manag 2014 PMID: 24945288)

視床下部のドーパミン作動性機能を阻害することにより食物摂取量が増加する機序が考えられる (Ikeda H, et al: Brain Res 2018 PMID: 30244110)

ケトチフェンよりも尿毒症性のかゆみ治療に効果がある [ただし150mg/日] (Shamspour N, et al: Dermatol Ther 2022 PMID: 35557479)

【主な臨床報告】再発部分発作への追加療法として有効 (Miller R, et al: Clin Pharmacol Ther 73: 491-505, 2003)

悪性腫瘍に伴う骨痛への効果を認めない (Fallon M, et al: J Clin Oncol. 2015 PMID: 26644535)

座骨神経痛による下肢痛に対して効果を確認できず (Mathieson S, et al: N Engl J Med 2017 PMID: 28328324)

75mg×2週で透析掻痒症治療の選択肢 (Yue J, et al: Int Urol Nephrol 2015 PMID: 25099523)

HD後75mg投与で掻痒症治療に有効 (Khan TM, et al: J Pharm Bioallied Sci 2016 PMID: 26957874)

平均50mg/日で透析患者の神経因性疼痛に有効 (Otsuki T, et al: Clin Drug Investig 2017 PMID: 27660209)

25mg×3週夕食後投与で腰椎ヘルニアの疼痛に有効であった (大坪茂, 他: 東京女子医科大学雑誌 81: 416-8, 2011)

透析患者のかゆみ治療の選択肢となる (Aperis G, et al: J Ren Care 2010 PMID: 20969735)

75mg/日はガバペンチン300mg/HD後と同等にHD患者のかゆみ治療に有効 (Solak Y, et al: Nephrology(Carlton) 17: 710-17, 2012)

25mgから開始して最大75mgまでの投与量で透析患者の末梢性神経障害性疼痛に有用であった [効果発現まで4週間程度かかる] (樋口輝美, 他: 透析会誌 45: 559-66, 2012)

ガバペンチンに比べ透析患者のかゆみ抑制効果は高いが, 安全性には劣るかもしれない (Khan NJ, et al: J Ayub Med Coll Abbottabad 2022 PMID: 36377169)

【備考】ガバペンチンからの切り替えではガバペンチンの1/6量が目安 (日経メディカル 2010.8) 他の抗てんかん薬と併用して, 部分発作を用量依存的に減少させる

(French JA, et al: Neurology 60: 1631-7, 2003) 抗てんかん薬に併用した場合の奏効率は75%で発作の50%減少をもたらす用量閾値は186mg/日 (Miller R, et al: Clin Pharmacol Ther 73: 491-505, 2003) DM性神経障害に伴う疼痛および睡眠障害の改善に有用 (Satoh J, et al: Diabet Med 28: 109-16, 2011) 抗ウイルス薬との併用は保険で査定される可能性があるが, 米国では併用を推奨している. 疼痛が止まれば中止し, 再発時に再開する. 初日にめまいや傾眠が多く転倒のリスクがあるので寝る前や夕食後の投与が勧められる. 線維筋痛症患者の睡眠障害を改善させる (Roth T, et al: Arthritis Care Res (Hoboken) 64: 597-606, 2012) 一包化可能, 簡易懸濁では10分かかる (5) 脱カプセルは推奨されていないが, 物性面からは可能と思われる (5)

【更新日】20241007

---

※正確な情報を掲載するように努力していますが, その正確性, 完全性, 適切性についていかなる責任も負わず, いかなる保証もいたしません. 本サイトは自己の責任で閲覧・利用することとし, それらを利用した結果, 直接または間接的に生じた一切の問題について, 当院ではいかなる責任も負わないものとします. 最新の情報については各薬剤の添付文書やインタビューフォームなどでご確認ください.

※本サイトに掲載の記事・写真などの無断転載・配信を禁じます. すべての内容は, 日本国著作権法並びに国際条約により保護されています.