

第34回大森地区実践勉強会

実施レポート

大森ブロック保険学術部 田中 敏郎 佐川 雅夫 中畔 勇一

第34回実践勉強会 11月9日実施 テーマ 神経障害性疼痛について

参加者 26名 ひろみ薬局中央店 橋本 鈴木 高橋薬局分室 安部 秋嶋薬局 秋嶋 江島薬局 江島 中野 きぼう薬局大森北店 藤岡 高橋
みのる薬局 押切 ひろみ薬局池上店 芳田 宮田 コーコク薬局 松原 島久薬局 尾花 美原薬局西馬込店 宍倉
アサヒ薬局医大前店 中畔 飯塚 アサヒ調剤薬局 内田 平井薬局 平井 フレント薬局 糸川 吉田薬局仲六郷支店吉田 古畑 ヒロタ薬局 広田 京浜堂薬局 保
科 佐藤薬局 山下 戸田 美原薬局 田中

ファイザー製薬 島原さんにお越し頂き神経障害性疼痛とリカについてお話しいただいた。

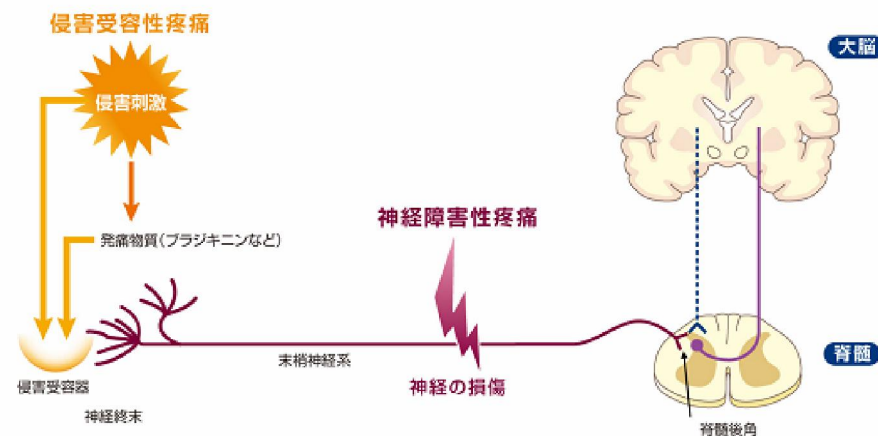
神経障害性疼痛は、神経の損傷あるいはそれに伴う機能障害によって引き起こされる疼痛でさまざまな知覚異常を伴う。神経障害性疼痛は、末梢神経から大脳に至るまでのすべての神経系の障害によって起こり、侵害受容器の興奮を伴わない点が打撲・外傷などの侵害受容性疼痛と大きく異なる。

末梢性の神経障害性疼痛には帯状疱疹後疼痛・糖尿病性神経障害に伴う痛み痺れ・三叉神経痛・坐骨神経痛などがある。

帯状疱疹後神経痛 帯状疱疹の皮疹が完治した後の神経痛。高齢者・皮膚病変が重症・急性期の疼痛が重症免疫不全状態の存在などがあると起こる可能性が高い。

糖尿病性神経障害 糖尿病の3大合併症の1つ。糖尿病性神経障害に伴う症状は、感覚障害から自律神経障害、運動障害へと進展する。感覚障害では、初期に痛み・しびれなどの陽性症状を、後期に感覚低下などの陰性症状を示す。糖尿病性神経障害に伴う痛み・しびれを有する患者の半数以上は、社会的活動(50.5%)、レクリエーション(56.1%)、生活を楽しむこと(58.2%)、睡眠(57.1%)、通常の仕事(56.6%)、歩行能力(57.0%)において、痛みのためにかなりの支障があると答えている。

神経障害性疼痛と侵害受容性疼痛の違い



神経障害性神経痛の治療薬

国際疼痛学会による第一選択薬

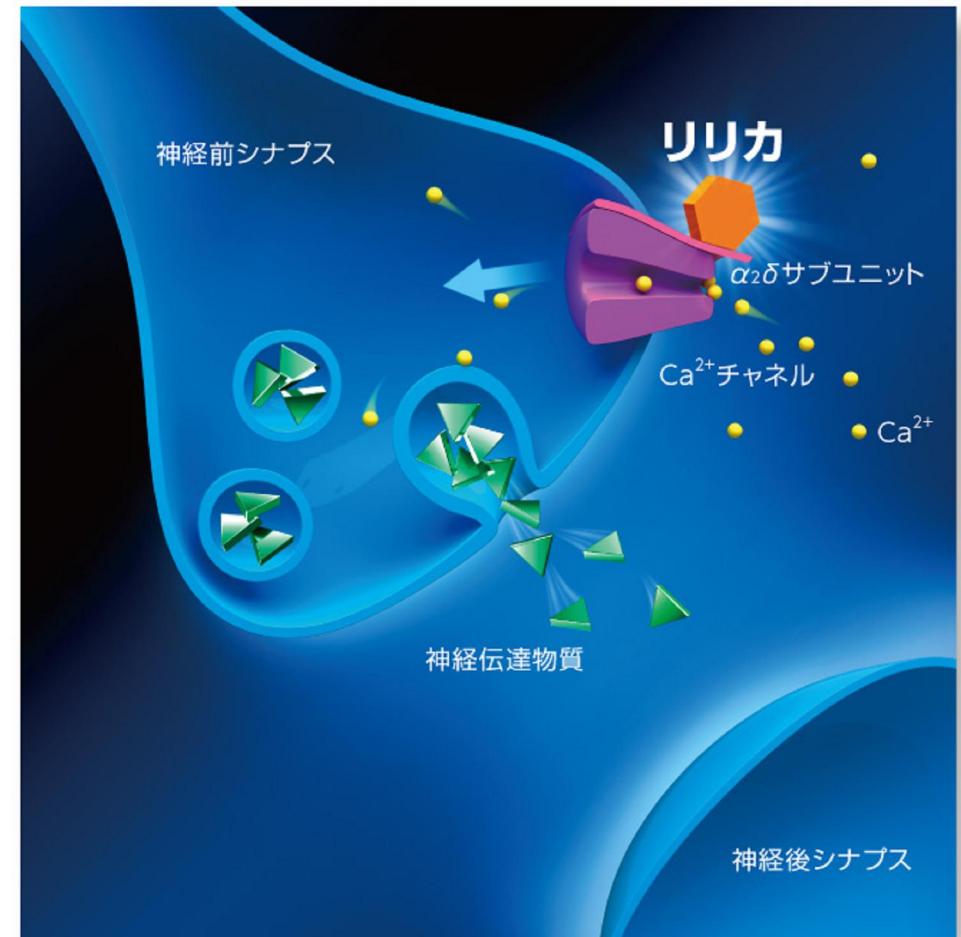
神経障害性疼痛治療薬*2		
第一選択薬	三環系抗うつ薬(2級アミン) (2級アミンが無効時に3級アミンを使用)	ノルトリプチリン デシプラミン*3
	SNRI(セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬)	デュロキセチン Venlafaxine
	Ca ²⁺ チャネル $\alpha_2\delta$ リガンド	ガバペンチン リリカ (プレガバリン)
	局所リドカイン	

リリカについて

リリカは世界 110 の国と地域で承認された薬剤である(2010年 7月現在)。 $\alpha_2\delta$ -Ca²⁺チャネルの 2 サブユニットへの高い結合親和性により Ca²⁺ のシナプス末端への流入を低下させ、興奮性神経伝達物質の過剰放出を抑制することにより、過剰興奮したニューロンを鎮め鎮痛作用を発揮する。ガバペンチン(ガバペン)日本での適用症はてんかんのみに、AUCが投与量に比例しないがリリカはガバペンチンの薬物動態と効果を改善するために開発され GABA 誘導体でありガバペンチンと同じ作用点を持つ。適応症は末梢性神経障害性疼痛であり投与 1 週目から、速やかに効果を発揮する。長期に投与しても効果が持続する。

Q.1 三叉神経痛に対する効果について

A.1 Obemannらは、三叉神経痛患者 53名(顔面痛を伴う三叉神経痛患者 14名および顔面痛を伴わない三叉神経痛患者 39名)を対象に、リリカ 150~600mg/日を投与した 8週間の非盲検試験、およびその後 1年間の追跡調査について報告しています。8週間後に 39名(74%)で改善が認められました(リリカ平均用量は 269.8mg/日)。13名では疼痛が完全に消失し、26名では疼痛が 50%以上軽減されましたが、14名では改善が認められませんでした。



Q 2 帯状疱疹後神経痛のリスクファクターについてと予防的投与・早期投与

A 2 50歳以上の帯状疱疹患者の20%が帯状疱疹後後神経痛へ移行すると言われています。なお、急性帯状疱疹痛は侵害受容性疼痛と考えられるために治療方法が異なります。

予防投与に関してはエビデンスがなく、適正使用の観点からも推奨していません。

Q 3 NSAIDsとの併用による相乗効果

A 3 神経障害性疼痛と侵害受容疼痛の両方の機序が関与する慢性腰痛に対するセレコキシブ (CEL)、プレガバリン (PGB) 単独またはこれらの薬剤の併用の効果を検討するプロスペクティブな無作為割り付け試験を行った結果、CEL と PGB 併用治療は各薬剤単独投与と比較してより良好に腰痛を改善したと報告しています (参考文献参照 :Romano Carlo Luca)

Q 4 リカを投与することで糖尿病の治療に支障を来たすかどうか。

A 4 国内プラセボ対照試験および国内長期投与試験における体重増加による血糖パラメータ (血糖値および HbA1c) への影響について確認した結果、体重増加の有無にかかわらず、血糖値および HbA1c のいずれにおいても投与前後に大きな変化は認められませんでした。以下の結果から、LYR の投与により体重増加が認められる場合がありますが、体重増加による血糖パラメータ (血糖値および HbA1c) への影響はない (糖尿病を悪化させない) と考えられました。

Q 5 なぜ、カプセル剤にしたのか。脱カプセルしてもいいのか。

A 5 カプセル剤の方がより早く開発することができ、生産も容易であるため、海外ではカプセル剤で開発したと考えられます。また、海外では患者さん自身もカプセル剤を好む傾向があることも一因と考えられます。国内においては、安定供給を鑑み、グローバルと共通の製剤を用いることとし、カプセル剤にしました。

脱カプセルは承認された剤形での投与ではなく、体内動態や安全性および有効性の検討を行っていませんので、適正使用の観点から、弊社としては推奨していません。但し、リカカプセル平成 11年 8月 (社) 日本病院薬剤師会よりのお答申等に基づき、今後参考資料の一環として以下の試験を実施し、2011年 3月までデータを順次公開する予定にしています。

試験内容 : 以下の 6試験を実施

- (1) 湿度に対する無包装安定性試験
- (2) 光に対する無包装安定性試験
- (3) 熱に対する無包装安定性試験
- (4) 脱カプセル後安定性試験
- (5) 脱カプセル後 55 温湯懸濁中での安定性試験
- (6) 簡易懸濁試験

Q 6 副作用が出た場合、すぐに投与を中止したい。

A 6 原則として少なくとも 1 週間以上かけて徐々に減量し、中止することを勧めています。急に中止せざるを得ない場合は、中止後の不眠、悪心、頭痛および下痢等の

症状にご注意いただきますようお願いいたします。

国内第 相試験においては、リカを投与した患者 121例で減量期を設けずにリカの投与を終了しましたが、投与中止後 1週間にみられた副作用は、リカ 300mg/日群で胃不快感 1例、600mg/日群で胃不快感、浮動性めまいが各 1例でした。そのうち 2例は 1日で消失し、これらはすべて軽度で、重篤なものはみられませんでした。

Q.7 いつまで服用すればいいのか。

A.7 帯状疱疹後神経痛における服薬期間は特に決まっておりません。疼痛の根治療法ではないため、疼痛の継続期間は使用すると考えられます。投与を継続するかどうかは先生のご判断にお任せしております。

【参考情報】

< 日本における PHN診療の実態調査結果 >

2003年に全国の大学病院、一般病院、診療所の麻酔科（ペインクリニック）、皮膚科の 52施設から得た PHN診療に関するアンケート調査の結果、PHN治療の継続期間は中央値 5ヶ月間（範囲 0-141）、科別では、麻酔科で 8ヶ月間（範囲 0-141）、皮膚科で 4ヶ月間（範囲 0-91）であり、麻酔科では皮膚科に比べ、2倍長かった。また、第一選択治療法の施行期間の平均値は 9.1ヶ月間、科別では麻酔科で 12ヶ月間、皮膚科で 6.2ヶ月間であり、麻酔科の方が 2倍長かったと報告されています（参考文献参照：宮崎）

Q.8 てんかんに使われる可能性はあるのか。

A.8 適応症が異なるのでそのようなことはまずないかと考えます。

Q.9 VAS、疼痛スコアの効果判定基準について

A.9 疼痛スコア 1点以上の低下は、患者の印象において「少しよくなった」以上をあらわし、疼痛スコアが約 2点または約 30%低下すれば臨床的に重要な変化であると報告されています（参考文献参照：Farrarら）

Q.10 副作用を回避するために低用量から投与開始した方がいいのではないか。

A.10 腎機能が低下しているような高齢者に対しては、腎機能の程度に応じた投与方法で用量調節を御願いたします。

Q.11 薬価について

A.11 25mg:100.50円 75mg:167.10円 150mg:229.00円

Q.12 線維筋痛症について。

A.12 現在、治験を実施中です。

Q.13 眠気やふらつき等の持続期間について

A.13 国内第 3 相用量反応臨床試験 (L20091110020:p33-36参照)における「浮動性めまい」「傾眠」「体重増加」「末梢性浮腫」の持続期間の中央値は以下のとおりです。

なお、持続期間の中央値は治験を完了した症例のみで算出しています。

浮動性めまい

- ・150mg/日投与群 :115日 (8例)
- ・300mg/日投与群 :150日 (19例)
- ・600mg/日投与群 :860日 (31例)

傾眠

- ・150mg/日投与群 :395日 (16例)
- ・300mg/日投与群 :820日 (20例)
- ・600mg/日投与群 :810日 (29例)

体重増加

- ・150mg/日投与群 :920日 (1例)
- ・300mg/日投与群 :450日 (15例)
- ・600mg/日投与群 :535日 (12例)

末梢性浮腫

- ・150mg/日投与群 :80日 (1例)
- ・300mg/日投与群 :505日 (10例)
- ・600mg/日投与群 :290日 (13例)

Q.14 ロラゼパム以外のベンゾジアゼピン系薬剤との併用について

A.14 相互作用を検討した試験はロラゼパムのみであり、LYRの「使用上の注意」にはこの根拠データに基づいて、ロラゼパムのみを記載しています。

ロラゼパム以外のベンゾジアゼピン系薬剤との相互作用を検討した報告はありませんが、他のベンゾジアゼピン系薬剤においてもロラゼパム同様にご注意下さい。

ロラゼパム以外のベンゾジアゼピン系薬剤との併用により一過性の副作用が発現した報告を以下に紹介します。

【参考 :ベンゾジアゼピンとの併用報告】

Oulisは、適応外ですが、ベンゾジアゼピン (BDZ) 依存性の患者 15例を対象に BDZを中止する目的で、BDZを漸減しながら、プレガバリンを漸増した結果を報告しています。平均切り替え期間は 5.53週間であり、副作用として、めまい及び疲労感が 12例に、鎮静及び脚の痙攣が 2例に、構語障害が 1例に発現したが、副作用は軽度、一過性で、治療開始後 2週間続いただけでした。また、全患者で、3-14 週間の間に BDZ の投与を中止することができました。なお、プレガバリンの投与量は平均 465mg/日 (225-900mg/日)でした (参考文献参照 :Oulis Panagiotis)。