

日 薬 情 発 第 2 号
令 和 5 年 4 月 4 日

都道府県薬剤師会担当役員 殿

日 本 薬 剤 師 会
担当副会長 渡邊 大記

令和 2 年度 DEM 事業結果の英文誌掲載について

平素より、本会会務に格別のご高配を賜り厚く御礼申し上げます。

日本薬剤師会では、医薬品の適正使用に貢献することを目的として平成 14 年度から DEM 事業を開始し、平成 29 年度からは、新薬及びその同効薬を比較薬としたイベント発現等の調査を実施しています。比較薬を追加することで、新薬における新たな事象を発見することに加え、事象が比較薬に比べてどの位の頻度で起きるかの推定が可能となりました。

今般、令和 2 年度 DEM 事業(日本大学薬学部 大場延浩教授との共同研究)の結果をまとめた論文が『Expert Opinion on Drug Safety』に掲載されました(別添)。

<https://doi.org/10.1080/14740338.2023.2193395>

ご参考までに、本論文の和訳も添付いたしますのでご高覧いただき、今後の DEM 事業につきましても引き続きご協力くださいますよう、よろしくお願い申し上げます。

Safety of mirogabalin and pregabalin in Japanese patients with neuropathic pain: a retrospective cohort study

Rie Nakajima ^a, Nobuhiro Ooba ^b, Miwako Kamei^{c,d}, Hajime Hashiba^c and Choichiro Miyazaki^c^aDepartment of Pharmacy Practice in Primary Care, Nihon University School of Pharmacy, Chiba, Japan; ^bDepartment of Pharmacoepidemiology, Nihon University School of Pharmacy, Chiba, Japan; ^cJapan Pharmaceutical Association, Tokyo, Japan; ^dFaculty of Pharmaceutical Sciences, Teikyo Heisei University, Tokyo, Japan

ABSTRACT

Background: Few studies have compared the safety risks between the gabapentinoids, pregabalin, and mirogabalin in post-marketing clinical settings. We assessed reported events associated with gabapentinoid use in patients with neuropathic pain.

Research design and methods: We conducted a retrospective cohort study between September 2020 and December 2020 using the community pharmacies records in Japan. The pharmacists identified new vs. prevalent users of mirogabalin and pregabalin in September 2020 and reported data regarding baseline and adverse events to the Japan Pharmaceutical Association using web-based questionnaires. The incidence of events and hazard ratio (HR) were consequently compared.

Results: New users of mirogabalin and pregabalin were identified ($n = 1,650$ and $2,244$; mean age (SD): 69 (15) and 68 (16) years; women: 59% and 56% , respectively). Although serious events were not reported, a marked difference in HRs of common adverse events, including somnolence (1.6), dizziness (1.3), nausea (2.8), edema (3.1), and acetaminophen (2.0)/antidepressant (2.4) addition, was observed.

Conclusion: No new serious safety concerns were found for mirogabalin and pregabalin use in patients with neuropathic pain, although the HR of some events indicated increased risk among mirogabalin users. However, further studies are needed as estimates for events occurring in small numbers with wide confidence intervals.

ARTICLE HISTORY

Received 29 November 2022
Accepted 15 March 2023

KEYWORDS

drug event monitoring;
mirogabalin; pregabalin;
primary data collection;
retrospective cohort study


1. Introduction

Neuropathic pain is defined as pain caused by a lesion or disease of the somatosensory system [1]. The most common pattern is distal sensory polyneuropathy (DSP), which typically reduces the quality of life (QOL) due to pain, gait instability, and associated depression [2]. Neuropathic pain is relatively common among older individuals aged > 60 years and women [3]. Its prevalence is 2.4% – 10.9% in the Netherlands, 6.9% in France, and 14.6% in the United States [4–8]. In Japan, the prevalence of neuropathic pain in the general population with a mean age of 53 years is 3.2% [9], while that in the community-dwelling population with a mean age of 64 years is 5.2% , which is slightly higher [10]. In addition, the incidence of neuropathic pain is higher in individuals aged 70–74 years than in those aged 20–39 years [11]. The estimated proportion of the population aged > 65 years in Europe and the United States (18.3% in 2020 to a projected 22.2% in 2030) and Japan (28.4% in 2020 to a projected 30.9% in 2030) is increasing [12]. Since neuropathic pain is associated with poor health status [13] and QOL both physically and mentally regardless of pain intensity [14], therapeutic management and monitoring of neuropathic pain may become essential in the older population.

According to guidelines [15,16] and reviews [17,18], the gabapentinoid pregabalin is recommended as a first-line pharmacological treatment for neuropathic pain. Its analgesic effect may be due to the reduction in excitatory neurotransmitter release and inhibition of synaptic transmission by binding to the $\alpha_2\delta$ subunit of voltage-gated calcium channels [19]. Pregabalin is widely used in some countries, including Japan [20], Australia [21], and the United Kingdom [22]. Serious adverse events may be rare; however, dizziness, peripheral edema, somnolence, and weight gain are the most common adverse events [23].

A novel selective ligand for the $\alpha_2\delta$ calcium channel subunit, mirogabalin [24,25], was first approved for peripheral neuropathic pain in Japan in 2019. In a study using rat models of neuropathic pain [26], the analgesic effects of mirogabalin were more potent and longer lasting than and its safety indices were superior to those of pregabalin. However, in randomized controlled studies comparing mirogabalin and pregabalin, the incidence proportion of somnolence [27,28], dizziness [27,28], headache [27,28], nausea [27], vomiting [28], weight gain [27,28], peripheral edema [28], and constipation [27] were more frequent in the

CONTACT Nobuhiro Ooba  ooba.nobuhiro@nihon-u.ac.jp  Nihon University School of Pharmacy, 7-7-1 Narashinodai, Funabashi, 274-8555, Chiba, Japan

 Supplemental data for this article can be accessed online at <https://doi.org/10.1080/14740338.2023.2193395>

© 2023 The Author(s). Published by Informa UK Limited, trading as Taylor & Francis Group.

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>), which permits non-commercial re-use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, and is not altered, transformed, or built upon in any way. The terms on which this article has been published allow the posting of the Accepted Manuscript in a repository by the author(s) or with their consent.

mirogabalin and pregabalin groups than in the placebo group. Moreover, somnolence, dizziness, and weight gain are described as important risk factors in the risk management plan (RMP) for mirogabalin in Japan [29]. However, these events were more common with the use of pregabalin than with that of a placebo in a previous study [30]. As randomized controlled studies have strict inclusion and exclusion criteria, the generalizability of these findings may be limited. Further, previous studies [27,28] mainly included male patients with a mean age of approximately 60 years. In addition, the follow-up period of these previous studies was short (≤ 9 weeks) [27,28].

In real-world settings, the incidence of common adverse events due to mirogabalin and pregabalin use may be inconsistent. Therefore, this retrospective cohort study involving community pharmacists aimed to assess the safety of the newly approved mirogabalin and pregabalin as active comparators in a real-world setting.

2. Patients and methods

2.1. Study design

A retrospective cohort study with concurrent active control using new-user design [31] to prevent bias, such as healthy user bias and healthy adherer bias, in the schema of drug event monitoring (DEM) by the Japan Pharmaceutical Association (JPA) was conducted in February 2021. In the fiscal year 2020, of the 60,951 community pharmacies in Japan [32], 48,395 were affiliated with the JPA (as of February 2021), accounting for 79% of all pharmacies in Japan. The JPA sent paper-based questionnaires to all community pharmacies. The questionnaires were completed by pharmacists working in 6,486 pharmacies affiliated with the JPA. The questionnaires were used to identify all patients using the study drugs (mirogabalin or pregabalin), distinguish new users from prevalent users, and collect baseline and event data [33,34]. When data from the paper-based questionnaires were entered into the web-based online form by pharmacists, the personal information of patients was anonymized using study identification data for each pharmacy, similar to that in previous studies [33,34].

Among the 6,486 participating community pharmacies, 938 and 1,128 community pharmacies identified new users of mirogabalin and pregabalin in September 2020, respectively, based on pharmacy records. Patients who did not receive any prescribed drugs from a given pharmacy before February 2020 were excluded from the total prevalent users. This is because unless the patient is a regular user of the same pharmacy, the 6-month prescribing record for judging whether the patient is a new user of the study drug is not available. Additionally, as part of the overall study cohort, patients who started taking the study drugs in September 2020 after a period (March–August 2020) of using neither mirogabalin nor pregabalin were deemed new users by pharmacists; new users [31] of any study drug did not include patients who were prescribed either study drug within 6-months period prior to September 2020. To maintain comparability between groups of study drug users, we asked pharmacists not to include

patients who switched between the study drugs during the study period in the questionnaire. The study lasted for 4 months (1 September 2020, to 31 December 2020). Follow-up was conducted for at least 3 months after study drug initiation. Patients who had never visited the pharmacy after the date of study drug initiation were excluded because they could not be followed up.

Using pharmacy records, including data on health insurance, prescriptions (drug name, dispensing date, daily dose, and days' supply), follow-up regarding effectiveness and adverse drug reactions during treatment by pharmacists, and demographic data of patients, including information on current smoking status, alcohol consumption, over-the-counter (OTC) drug use, co-medications, and comorbidities, the pharmacists collected the baseline data for 6 months before study drug initiation (baseline period).

2.2. Definition of events

Using a methodology similar to that used in previous studies [33,34], we defined an event, including adverse events, during the follow-up period as any suspected drug reaction, unexpected deterioration in concurrent illness, or reasons for discontinuing the study drug (if discontinued) or addition of a new drug (if added). Information on add-on drugs or drug discontinuation was considered to be complementary to event data. To encode events reported by pharmacists, we used the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 23. We selected the lowest-level terms in MedDRA, which were converted to the preferred term level and counted as an event [35]. In addition, pharmacists reported data on events and their incidence dates using pharmacy records.

2.3. Statistical analysis

Summary statistics for the overall cohort were used to describe demographic characteristics (age, sex, alcohol consumption, current smoking status, OTC drug use, and history of hospitalization), comorbidities (hypertension, diabetes mellitus, dyslipidemia, myocardial infarction, cancer, and rheumatoid arthritis), and co-medications (antihypertensives, antidiabetics, lipid-lowering drugs, antidepressants, hypnotic drugs, antipsychotic drugs, antiulcerative drugs, steroid drugs except those for external use, and antirheumatic drugs) during the baseline period. To assess the difference in baseline characteristics between the groups, we calculated the standardized difference [36]. When the absolute standardized difference was > 0.1 , the difference was considered important.

We calculated the incidence of events reported at least once. The crude risk ratio (RR) of mirogabalin for the reported total events was estimated and compared with that of pregabalin as a reference. We then calculated the incidence of five or more events reported for either drug. However, serious events were considered even if the number of reported events was fewer than five. In addition, if the same event was reported more than once by the same patient, only the first event was counted. As somnolence and dizziness were

preidentified risks in the RMP of mirogabalin, the time to onset of these events was depicted using the Kaplan–Meier curve and compared using the log-rank test.

In the primary analysis of the overall cohort using a Cox proportional hazards model, unadjusted, age–sex-adjusted, and multivariate-adjusted hazard ratios (HRs) for common events in both groups and their 95% confidence intervals (CIs) were estimated. The proportional hazards assumption regarding the most frequently reported events was then confirmed. To adjust the HR, we used covariates, including age, sex, comorbidities, and co-medications, as shown in Supplementary Table S1. In addition, to estimate the multivariate-adjusted HR, logistic regression was used to calculate the propensity score (PS) using baseline characteristics, such as comorbidities and co-medications, and incorporate it as a covariate in our model; PS is a convenient and effective tool for adjusting many covariates [37]. The observation period for assessing an event was defined as the period from the date of study drug initiation to the incidence date of the event, date of switching or discontinuation of the study drug, date of addition of the other study drug, last visit date, or 31 December 2020, whichever occurred first. For sensitivity analyses, we created a PS-matched cohort (matched cohort) using 1:1 matching and the estimated HR. For matching, we used sex and PS as matching factors between the 2.5th and 97.5th percentiles of the PS for mirogabalin.

No statistical sample size calculations were conducted, as new users (study population) were selected from all patients prescribed study drugs during the time period to identify study patients from September 2020 for prevention of selection bias. However, the total sample size was estimated to be

3,550 assuming that the incidence proportion of event at control group was 1.3% when $\alpha = 0.05$, power = 0.8, and relative risk = 2.0. Statistical significance was set at $p < 0.05$. All analyses were performed using SAS 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

2.4. Ethical consideration

This retrospective cohort study was performed in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki, and the study protocol was approved by the ethics review committee of the JPA (no. 2020–001), which waived the need for individual informed consent because the study data were fully anonymized.

3. Results

In total, 9,182 and 26,504 prevalent users of mirogabalin and pregabalin, respectively, were identified in September 2020. Among them, 1,650 (18%) and 2,244 (9%) patients were selected as new users of mirogabalin and pregabalin, respectively.

3.1. Patient characteristics

Table 1 shows baseline characteristics of new users of the study drugs. In the overall cohort, the mean age (SD) and proportion of women were 68.7 (14.7) years and 58.6%, respectively, for mirogabalin users and 68.1 (15.5) years and 56.1%, respectively, for pregabalin users. The mean follow-up

Table 1. Baseline characteristics of new users of mirogabalin or pregabalin.

	Overall cohort			Matched cohort ^a		
	Mirogabalin (n = 1,650)	Pregabalin (n = 2,244)	Standardized difference	Mirogabalin (n = 1,532)	Pregabalin (n = 1,532)	Standardized difference
Mean age, years (SD)	68.7 (14.7)	68.1 (15.5)	0.039	68.4 (4.6)	67.7 (15.6)	0.049
Women (%)	967 (58.6)	1,260 (56.1)	0.050	891 (58.2)	891 (58.2)	–
Mean follow-up period (days)	88.4	88.8	–	87.8	87.7	–
Mean daily dose	8.0	76.2	–	8.0	75.5	–
Current smoking (%)						
Yes	181 (11.0)	269 (12.0)	–0.032	169 (11.0)	154 (10.1)	0.032
Missing	282 (17.1)	388 (17.3)	–0.005	264 (17.2)	256 (16.7)	0.014
Alcohol consumption (%)						
Yes	415 (25.2)	561 (25.0)	0.004	394 (25.7)	385 (25.1)	0.014
Missing	290 (17.6)	403 (18.0)	–0.010	273 (17.8)	262 (17.1)	0.019
Over-the-counter drug	30 (1.8)	41 (1.8)	–0.001	28 (1.8)	16 (1.0)	0.066
History of hospitalization	20 (1.2)	45 (2.0)	–0.063	9 (0.6)	11 (0.7)	–0.016
Comorbidity (%)						
Hypertension	784 (47.5)	1,100 (49.0)	–0.030	736 (48.0)	734 (47.9)	0.003
Diabetes mellitus	238 (14.4)	367 (16.4)	–0.054	219 (14.3)	233 (15.2)	–0.026
Dyslipidemia	481 (29.2)	667 (29.7)	–0.013	456 (29.8)	470 (30.7)	–0.020
Myocardial infarction	31 (1.9)	55 (2.5)	–0.039	24 (1.6)	19 (1.2)	0.028
Cancer	109 (6.6)	113 (5.0)	0.067	51 (3.3)	47 (3.1)	0.015
Rheumatoid arthritis	41 (2.5)	56 (2.5)	–0.001	17 (1.1)	11 (0.7)	0.041
Co-medication (%)						
Antihypertensives	789 (47.8)	1,111 (49.5)	–0.034	741 (48.4)	737 (48.1)	0.005
Antidiabetics	235 (14.2)	364 (16.2)	–0.055	217 (14.2)	238 (15.5)	–0.039
Lipid-lowering drugs	490 (29.7)	695 (31.0)	–0.028	459 (30.0)	481 (31.4)	–0.031
Antidepressants/hypnotic drugs/antipsychotic drugs	273 (16.5)	397 (17.7)	–0.030	255 (16.6)	244 (15.9)	0.019
Anticanceratives	356 (21.6)	569 (25.4)	–0.089	313 (20.4)	309 (20.2)	0.007
Steroids except those for external use	490 (29.7)	619 (27.6)	0.047	457 (29.8)	447 (29.2)	0.014
Antirheumatic drugs except methotrexate	45 (2.7)	86 (3.8)	–0.062	23 (1.5)	19 (1.2)	0.023
Methotrexate	15 (0.9)	33 (1.5)	–0.052	7 (0.5)	3 (0.2)	0.046

^a1:1 matching by propensity score and sex was conducted.

period was approximately 90 days for both drugs. Among women in both groups, history of hospitalization; diabetes mellitus; cancer; and use of antidiabetic, antiulcerative, anti-rheumatic drugs other than methotrexate, and methotrexate showed absolute standardized differences of approximately 0.1 (i.e. dissimilarities between groups were evident).

3.2. Proportion and reason for discontinuation

The proportions of drug discontinuation were 36.4% (n = 600) and 35.2% (n = 790) in the mirogabalin and pregabalin groups, respectively. The crude RR for discontinuation of mirogabalin was 1.03 (95% CI: 0.95–1.12). The crude RRs for improvement, any suspected adverse drug reaction, and lack of effectiveness as reasons of drug discontinuation were 0.99 (95% CI: 0.84–1.17), 1.09 (95% CI: 0.84–1.41), and 1.22 (95% CI: 0.88–1.68), respectively.

3.3. Incidence of events

The incidence of adverse drug reactions reported at least once was 30.2% for mirogabalin and 26.5% for pregabalin. The crude RR for any adverse reaction to mirogabalin was 1.10 (95% CI: 1.03–1.18) and was compared with that of pregabalin as reference. For mirogabalin and pregabalin, the incidences of reported events, HR, and its 95% CI are shown in Table 2. In mirogabalin users, preexisting conditions improved (14.7%), and somnolence (7.1%) and dizziness (6.8%) were most frequently reported, while in pregabalin users, preexisting conditions improved (15.7%), and nonresponse to therapy (5.8%)

and dizziness (5.3%) were most frequently reported. No serious events were reported in either group of patients.

3.4. Preidentified important risks in RMP

The Kaplan–Meier curves for time to onset of somnolence (p < 0.001 for log-rank test) and dizziness (p = 0.03 for log-rank test) for each study drug are shown in Figure 1. The hazard function for the time to these events showed a considerable difference throughout the follow-up period.

3.5. Comparison of common events between study drugs

Table 2 shows the unadjusted, age-sex-adjusted, and multivariate (PS)-adjusted HRs for events with mirogabalin compared with those with pregabalin as reference. The incidence of somnolence (HR = 1.60; 95% CI: 1.23–2.09), dizziness (HR = 1.31; 95% CI: 1.01–1.70), nausea (HR = 2.81; 95% CI: 1.48–5.33), edema (HR = 3.06; 95% CI: 1.25–7.54), and hypoesthesia (HR = 3.32; 95% CI: 1.04–10.63) was considerably higher among mirogabalin users than among pregabalin users. HR for common events adjusted by PS only and that adjusted by multiple confounders were similar (Supplementary Table S1).

3.6. Comparison of common events for any add-on drugs

Table 3 shows the unadjusted, age-sex-adjusted, and multivariate (PS)-adjusted HRs for the incidence of add-on drug

Table 2. Incidence and HR of common events reported among mirogabalin and pregabalin users.

Event (%)	Overall cohort					Matched cohort
	Mirogabalin (n = 1,650)	Pregabalin (n = 2,244)	Unadjusted HR ^a (95% CI)	Age-sex-adjusted HR ^a (95% CI)	Multivariate ^b -adjusted HR ^a (95% CI)	Unadjusted HR ^a (95% CI)
Preexisting condition improved	243 (14.7)	353 (15.7)	0.96 (0.82–1.13)	0.96 (0.81–1.13)	0.95 (0.80–1.11)	0.99 (0.83–1.18)
Somnolence	117 (7.1)	102 (4.5)	1.61 (1.23–2.10)	1.61 (1.23–2.10)	1.60 (1.23–2.09)	1.58 (1.18–2.13)
Dizziness	112 (6.8)	119 (5.3)	1.31 (1.01–1.69)	1.29 (1.00–1.67)	1.31 (1.01–1.70)	1.27 (0.94–1.72)
Therapy nonresponder	99 (6.0)	130 (5.8)	1.06 (0.82–1.38)	1.07 (0.83–1.39)	1.09 (0.84–1.41)	1.12 (0.83–1.51)
Nausea	29 (1.8)	14 (0.6)	2.85 (1.51–5.40)	2.79 (1.48–5.28)	2.81 (1.48–5.33)	2.72 (1.31–5.63)
Pain	21 (1.3)	30 (1.3)	0.98 (0.56–1.71)	0.99 (0.56–1.72)	0.94 (0.54–1.65)	0.93 (0.51–1.69)
Edema	15 (0.9)	7 (0.3)	3.02 (1.23–7.41)	3.02 (1.23–7.40)	3.06 (1.25–7.54)	4.48 (1.27–15.78)
Constipation	9 (0.5)	11 (0.5)	1.14 (0.47–2.75)	1.13 (0.47–2.73)	1.11 (0.46–2.70)	1.15 (0.44–3.01)
Malaise	8 (0.5)	9 (0.4)	1.24 (0.48–3.20)	1.20 (0.46–3.12)	1.28 (0.49–3.32)	0.88 (0.29–2.63)
Therapeutic response decreased	7 (0.4)	8 (0.4)	1.23 (0.44–3.38)	1.28 (0.47–3.55)	1.29 (0.47–3.59)	1.03 (0.36–2.95)
Therapy cessation	7 (0.4)	15 (0.7)	0.65 (0.26–1.59)	0.65 (0.26–1.59)	0.70 (0.28–1.71)	0.46 (0.16–1.33)
Abdominal discomfort	6 (0.4)	9 (0.4)	0.93 (0.33–2.61)	0.92 (0.33–2.60)	0.93 (0.33–2.63)	0.58 (0.17–1.99)
Fall	6 (0.4)	3 (0.1)	2.76 (0.69–11.02)	2.58 (0.64–10.38)	2.96 (0.73–11.91)	Not presented
Blood pressure increased	7 (0.4)	13 (0.6)	0.75 (0.30–1.88)	0.79 (0.31–1.98)	0.80 (0.32–2.01)	1.19 (0.40–3.57)
Feeling abnormal	6 (0.4)	7 (0.3)	1.18 (0.40–3.52)	1.16 (0.39–3.44)	1.21 (0.40–3.62)	1.21 (0.37–3.96)
Hypoesthesia	10 (0.6)	4 (0.2)	3.53 (1.11–11.27)	3.66 (1.15–11.67)	3.32 (1.04–10.53)	1.81 (0.53–6.18)
Back pain	6 (0.4)	5 (0.2)	1.70 (0.52–5.55)	1.80 (0.55–5.92)	1.59 (0.48–5.25)	2.06 (0.52–8.23)
Diarrhea	6 (0.4)	6 (0.3)	1.38 (0.45–4.27)	1.39 (0.45–4.32)	1.38 (0.44–4.30)	1.27 (0.34–4.71)
Peripheral edema	4 (0.2)	3 (0.1)	1.87 (0.42–8.37)	1.90 (0.43–8.49)	2.07 (0.46–9.33)	4.09 (0.46–36.44)
Weight gain	4 (0.2)	6 (0.3)	0.93 (0.26–3.31)	0.92 (0.26–3.28)	0.87 (0.24–3.09)	0.82 (0.22–3.09)
Headache	4 (0.2)	3 (0.1)	1.85 (0.41–8.28)	1.80 (0.40–8.05)	1.71 (0.38–7.69)	0.68 (0.11–4.09)
Dry mouth	3 (0.2)	2 (0.1)	2.09 (0.35–12.53)	2.04 (0.34–12.19)	2.24 (0.37–13.53)	1.53 (0.26–9.17)
Vomiting	1 (0.1)	3 (0.1)	0.45 (0.05–4.35)	0.44 (0.45–4.24)	0.49 (0.05–4.78)	1.00 (0.06–16.00)

CI: confidence interval, HR: hazard ratio, ^a with pregabalin users as reference. ^b Adjusted by propensity score.

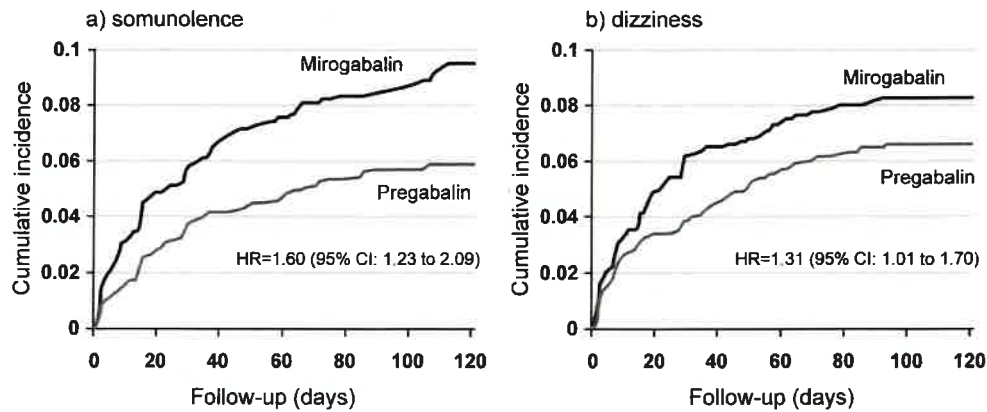


Figure 1. Cumulative incidence of (a) somnolence and (b) dizziness among mirogabalin and pregabalin users HR: hazard ratio; CI: confidence interval.

administration with mirogabalin compared with those with pregabalin as reference. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (2.4%), antacids (1.6%), acetaminophen (1.3%), and antidepressants (1.3%) were most frequently administered as add-on drugs in the mirogabalin group, whereas nonsteroidal anti-inflammatory drugs (2.5%), antacids (1.4%), and opioids (1.4%) were most frequently administered as add-on drugs in the pregabalin group. The events of addition of acetaminophen (HR = 1.95, 95% CI: 1.01–3.77) and antidepressants (HR = 2.42, 95% CI: 1.19–4.93) were significantly ($p < 0.05$) higher for mirogabalin users than for pregabalin users. HR of common events for any add-on drugs adjusted by PS only and that adjusted by multiple confounders were similar (Supplementary Table S2).

3.7. Sensitivity analysis using the matched cohort

To assess the consistency of our results, we conducted a similar analysis to the main analysis using the PS-matched cohort. Among the baseline characteristics of the matched cohort, only the absolute standardized difference of OTC drug use was approximately 0.1 (Table 1). Compared with those associated with pregabalin use as reference, the events of somnolence (HR = 1.58, 95% CI: 1.18–2.13), nausea (HR = 2.72, 95% CI: 1.31–5.63), edema (HR = 4.48, 95% CI: 1.27–15.78), addition of acetaminophen (HR = 2.49, 95%

CI: 1.03–6.03), and addition of antidepressants (HR = 2.14, 95% CI: 1.03–4.44) were more associated with mirogabalin use.

4. Discussion

We conducted a retrospective cohort study on the safety of mirogabalin and pregabalin using the DEM project conducted in 2020 by the JPA. In clinical settings, the crude RR for any adverse drug reaction was higher (RR = 1.10, 95% CI: 1.03–1.18) for mirogabalin users than for pregabalin users, although the crude RR for drug discontinuation was similar between both groups. In particular, the events of somnolence, dizziness, nausea, edema, addition of acetaminophen, and addition of antidepressants were more associated with mirogabalin use in the overall cohort. If mirogabalin is initiated for neuropathic pain, patients should be counseled and actively monitored by medical staff and family members.

In Japan, somnolence and dizziness have been identified as important risks in RMP for mirogabalin. In randomized trials between mirogabalin and placebo, the crude RR of mirogabalin for somnolence and dizziness was 2.2–2.8 and 2.1–2.3, respectively [38,39]. These events were most commonly reported in a review of clinical trials for pregabalin [40] and in mirogabalin studies [38,39]. In randomized trials carried out in the United States as well as in Asian countries, including Japan, the crude RR for somnolence and dizziness

Table 3. Incidence and HR for any add-on drug reported for mirogabalin and pregabalin users.

Add-on drug (%)	Overall cohort			Matched cohort		
	Mirogabalin (n = 1,650)	Pregabalin (n = 2,244)	Unadjusted HR ^a (95% CI)	Age–sex-adjusted HR ^a (95% CI)	Multivariate ^b -adjusted HR ^a (95% CI)	Unadjusted HR ^a (95% CI)
Nonsteroidal anti-inflammatory drug	39 (2.4)	55 (2.5)	0.99 (0.66–1.49)	1.01 (0.67–1.52)	1.00 (0.66–1.51)	0.97 (0.63–1.50)
Antacid	26 (1.6)	32 (1.4)	1.14 (0.68–1.91)	1.14 (0.68–1.92)	1.16 (0.69–1.95)	0.98 (0.57–1.71)
Acetaminophen	22 (1.3)	15 (0.7)	2.06 (1.07–3.97)	2.09 (1.09–4.03)	1.95 (1.01–3.77)	2.49 (1.03–6.03)
Antidepressants	21 (1.3)	12 (0.5)	2.44 (1.20–4.95)	2.47 (1.21–5.02)	2.42 (1.19–4.93)	2.14 (1.03–4.44)
Opioid	19 (1.2)	32 (1.4)	0.82 (0.47–1.45)	0.84 (0.48–1.48)	0.83 (0.47–1.46)	0.69 (0.37–1.28)
Antiepileptic	13 (0.8)	8 (0.4)	2.28 (0.94–5.49)	2.29 (0.95–5.52)	2.28 (0.94–5.53)	2.22 (0.84–5.84)
Vitamin B12	12 (0.7)	13 (0.6)	1.29 (0.59–2.83)	1.27 (0.58–2.79)	1.22 (0.55–2.68)	0.84 (0.35–2.03)
Laxative	10 (0.6)	12 (0.5)	1.16 (0.50–2.68)	1.17 (0.51–2.71)	1.14 (0.49–2.64)	1.02 (0.40–2.57)
Antilucerative	9 (0.5)	13 (0.6)	0.96 (0.41–2.25)	0.97 (0.42–2.27)	1.06 (0.45–2.49)	1.02 (0.38–2.72)
Anticoagulant	7 (0.4)	8 (0.4)	1.23 (0.45–3.40)	1.32 (0.48–3.64)	1.21 (0.44–3.34)	2.07 (0.52–8.30)
Diuretic	5 (0.3)	3 (0.1)	2.38 (0.57–9.97)	2.59 (0.62–10.90)	2.45 (0.58–10.30)	1.75 (0.42–7.36)

CI: confidence interval, HR: hazard ratio, ^a with pregabalin users as reference. ^b Adjusted by propensity score.

was directly compared between mirogabalin and pregabalin users and was found to be similar between both groups [27,28]. However, in our retrospective cohort study, using pregabalin users as a reference, the risk of somnolence in mirogabalin users was high in the overall (HR = 1.60, 95%CI: 1.23–2.09) and matched (HR = 1.58, 95% CI: 1.18–2.13) cohorts. Additionally, the risk of dizziness in mirogabalin users tended to increase in the overall (HR = 1.31, 95% CI: 1.01–1.70) and matched (HR = 1.27, 95% CI: 0.94–1.72) cohorts. Although further studies are needed to evaluate the risk between these groups, the study population in randomized trials [27,28] was slightly younger, included fewer women, and had a shorter follow-up period than that in our study, which may have contributed to these findings.

No significant difference in the risk of headache, vomiting, constipation, peripheral edema, and weight gain (a preidentified risk) was found between groups; however, the risk of nausea was higher in mirogabalin users than in pregabalin users (HR = 2.81, 95% CI: 1.48–5.33 in the overall cohort). In a real-world setting, medical staff might need to monitor nausea development in mirogabalin users, although these findings differed between the present study and previous randomized trials [27,28].

The additional risk of requiring acetaminophen (HR = 1.95, 95% CI: 1.01–3.77) and antidepressants (HR = 2.42, 95% CI: 1.19–4.93) was higher among mirogabalin users than among pregabalin users. However, the reason why acetaminophen requirement for mirogabalin users was high is unclear. According to a study by Acker et al., patients with neuropathic pain administered acetaminophen for painful neuropathic symptoms [14]. Acetaminophen may enhance the analgesic activity of anti-neuropathic drugs [41], although no high-quality reports represent the association of acetaminophen with neuropathic pain [16]. On the other hand, antidepressants are commonly used as first-line drugs in patients with neuropathic pain [15,17,18]. Since antidepressants are highly effective in reducing pain [42], they may be prescribed as pain relievers [14]. Therefore, antidepressants might have been added in situations where monotherapy was insufficient [43], although the concomitant use of the drug at baseline was similar in both groups.

This study has several strengths. First, this was a post-marketing cohort study with a mean follow-up period of 3 months that used primary data from community pharmacies to compare the incidence of any adverse drug reaction between mirogabalin and pregabalin users. Previous phase 2 randomized trials comparing mirogabalin and pregabalin users in the United States had a follow-up period of 5–7 weeks [27,28]. Second, to prevent channeling bias, we excluded patients with a history of mirogabalin or pregabalin use within 6 months before the date of study drug initiation. In a previous cohort study [44], patients who were switched from pregabalin to mirogabalin had a high incidence of somnolence and dizziness, although the incidence of peripheral edema was low. However, in a retrospective cohort study of patients who switched from pregabalin to mirogabalin, patients who discontinued mirogabalin had a higher incidence of dizziness ($p = 0.01$) and edema ($p = 0.02$) than those who continued to use mirogabalin [45]. In addition, incidence of

somnolence ($p = 0.84$) was not significant regardless of mirogabalin continuation/discontinuation [45]. Had patients for whom the drugs were switched been not excluded from our study population, appropriate comparison of the incidence of events between the groups might have been difficult.

This study, however, has some limitations. First, the dose relationship for individual events could not be considered in this study. As our study population involved new users of the study drugs, the mean doses of both study drugs were low. Further studies with larger sample sizes and longer follow-up periods are needed to assess the association between doses and events. Second, baseline characteristics may have differed between the groups as the absolute standardized difference in some variables was approximately 0.1. Therefore, we estimated adjusted HR using many confounders (Supplementary Tables S1 and S2). In addition, we created a matched cohort using PS and sex matching for sensitivity analysis and obtained almost the same findings as those of the main analysis in the overall cohort. However, there might be residual confounding. Third, the proportions of older patients and women were higher in our study population compared with those of study populations of previously reported randomized trials [27,28]. Therefore, the generalizability of our findings to young patients and men may be limited. However, the population is likely to be representative of the target population in the real world as neuropathic pain is relatively common in older individuals (aged >60 years) and women [3]. Fourth, in patients taking co-medications, it is up to the pharmacist at each pharmacy to decide whether this is an event; thus, events from concomitant medications may be misinterpreted as events due to the study drug. However, if there is a similar degree of misinterpretation between new users of study drug, the effects may be offset.

5. Conclusions

No new serious safety concerns were found regarding the use of mirogabalin or pregabalin. However, the crude RR for any adverse drug reaction was higher among mirogabalin users than among pregabalin users. In addition, the risk of common events, such as somnolence, dizziness, nausea, edema, addition of acetaminophen, and addition of antidepressants, was higher with mirogabalin use than with pregabalin use. In patients with neuropathic pain who are newly administered mirogabalin, monitoring of such events by medical staff will contribute to the enhancement of clinical care in real-world clinical settings.

Acknowledgments

The authors sincerely thank the participating pharmacists for providing data. We would also like to express our gratitude to the staff of the Japan Pharmaceutical Association for data collection and management.

Funding

This work was supported by the Japan Pharmaceutical Association.

Abbreviations

DEM, drug event monitoring; CI, confidence interval; HR, hazard ratio; JPA, Japan Pharmaceutical Association; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; OTC, over-the-counter; PS, propensity score; RMP, risk management plan; RR, risk ratio

Declaration of interest

The authors have no relevant affiliations or financial involvement with any organization or entity with a financial interest in or financial conflict with the subject matter or materials discussed in this manuscript. This includes employment, consultancies, honoraria, stock ownership or options, expert testimony, grants or patents received or pending, and royalties.

Reviewer disclosures

Peer reviewers on this manuscript have no relevant financial or other relationships to disclose.

Author contributions

All authors were involved in the conception and design of this study. Nakajima and Ooba analyzed and interpreted the data. All authors critically reviewed the manuscript, revised the paper for intellectual content, provided detailed feedback, read and approved the final manuscript, and agreed to be accountable for all aspects of this work.

Data availability

The data used to support the findings of this study have not been made publicly available due to patient privacy or ethical restrictions by the Japan Pharmaceutical Association Ethics Committee.

ORCID

Rie Nakajima  <http://orcid.org/0000-0002-1986-9086>

Nobuhiro Ooba  <http://orcid.org/0000-0003-0579-3946>

References

- Papers of special note have been highlighted as either of interest (*) or of considerable interest (***) to readers.
- Jensen TS, Baron R, Haanpää M, et al. A new definition of neuropathic pain. *Pain*. 2011;152(10):2204–2205.
 - Barrell K, Smith AG. Peripheral neuropathy. *Med Clin N Am*. 2019;103(2):383–397.
 - Bouhassira D. Neuropathic pain: definition, assessment and epidemiology. *Rev Neurol*. 2019;175(1–2):16–25.
 - van Kooten J, Smalbrugge M, van der Wouden JC, et al. Prevalence of pain in nursing home residents: the role of dementia stage and dementia subtypes. *J Am Med Dir Assoc*. 2017;18(6):522–527.
 - van Kollenburg EGP, Lavrijsen JCM, Verbagen SC, et al. Prevalence, causes, and treatment of neuropathic pain in Dutch nursing home residents: a retrospective chart review. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60(8):1418–1425.
 - Bouhassira D, Lantéri-Minet M, Attal N, et al. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. *Pain*. 2008;136(3):380–387.
 - Harifi G, Amine M, Ouazar MA, et al. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the Moroccan general population: a national survey. *Pain Med*. 2013;14(2):287–292.
 - Mbrah AK, Nunes AP, Hume AL, et al. Prevalence and treatment of neuropathic pain diagnoses among U.S. nursing home residents. *Pain*. 2022;163(7):1370–1377.
 - Yamashita T, Ushida T, Ootori S, et al. Epidemiological survey of enlightenment on treatment of chronic musculoskeletal pain and neuropathic pain (In Japanese). *J Jpn Orthop Assoc*. 2017;91(5):384–388.
 - Imagama S, Ando K, Kobayashi K, et al. Risk factors for neuropathic pain in middle-aged and elderly people: a five-year longitudinal cohort in the Yakumo Study. *Pain Med*. 2020;21(8):1604–1610.
 - Yamashita T, Takahashi K, Yonenobu K, et al. Prevalence of neuropathic pain in cases with chronic pain related to spinal disorders. *J Orthop Sci*. 2014;19(1):15–21.
 - United Nations. World population prospects 2019, volume II: demographic profiles.
 - Langley PC, Litsenburg CV, Cappelleri JC, et al. The burden associated with neuropathic pain in Western Europe. *J Med Econ*. 2013;16(1):85–95.
 - Acker KV, Bouhassira D, Bacquer DD, et al. Prevalence and impact on quality of life of peripheral neuropathy with or without neuropathic pain in type 1 and type 2 diabetic patients attending hospital outpatients clinics. *Diabetes Metab*. 2009;35(3):206–213.
 - National Institute for Health and Care Excellence. Neuropathic pain in adults: pharmacological management in non-specialist settings. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg173>. [Cited 2022 Nov 5]
 - Sumitani M, Sakai T, Matsuda Y, et al. Executive summary of the clinical guidelines of pharmacotherapy for neuropathic pain: second edition by the Japanese society of pain clinicians. *J Anesth*. 2018;32(3):463–478.
 - Gwathmey KG, Pearson KT. Diagnosis and management of sensory polyneuropathy. *BMJ*. 2019;365:1108.
 - Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2015;14(2):162–173.
 - Verma V, Singh N, Jaggi AS. Pregabalin in neuropathic pain: evidences and possible mechanisms. *Curr Neuropharmacol*. 2014;12(1):44–56.
 - Ushida T, Matsui D, Inoue T, et al. Recent prescription status of oral analgesics in Japan in real-world clinical settings: retrospective study using a large-scale prescription database. *Expert Opin Pharmacother*. 2019;20(16):2041–2052.
 - Schaffer AL, Busingye D, Chidwick K, et al. Pregabalin prescribing patterns in Australian general practice, 2012–2018: a cross-sectional study. *BJGP Open*. 2021;5(1).
 - Montastruc F, Loo SY, Renoux C. Trends in first gabapentin and pregabalin prescriptions in primary care in the United Kingdom, 1993–2017. *JAMA*. 2018;320(20):2149–2151.
 - Parsons B, Emir B, Clair A. Temporal analysis of pain responders and common adverse events: when do these first appear following treatment with pregabalin. *J Pain Res*. 2015;8:303–309.
 - Ushida T, Yokoyama M, Shiosakai K, et al. A large-scale database study for the prescription status of a new voltage-gated Ca²⁺ channel $\alpha_2\delta$ ligand, mirogabalin, in Japan. *Expert Opin Pharmacother*. 2022;23(2):273–283.
 - Zajackowska R, Mika J, Leppert W, et al. Mirogabalin—a novel selective ligand for the $\alpha_2\delta$ calcium channel subunit. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021;14(2):112.
 - Domon Y, Arakawa N, Inoue T, et al. Binding characteristics and analgesic effects of mirogabalin, a novel ligand for the $\alpha_2\delta$ subunit of voltage-gated calcium channels. *J Pharmacol Exp Ther*. 2018;365(3):573–582.
 - Overview of mirogabalin with a novel pharmacological effect.**
 - Vinik A, Rosenstock J, Sharma U, et al. Efficacy and safety of mirogabalin (DS-5565) for the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain: a randomized, double-blind, placebo- and active comparator-controlled, adaptive proof-of-concept phase 2 study. *Diabetes Care*. 2014;37(12):3253–3261.
 - Randomized study with active comparator.**
 - Baba M, Kuroha M, Ohwada S, et al. Results of mirogabalin treatment for diabetic peripheral neuropathic pain in Asian subjects: a phase 2, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Pain Ther*. 2020;9(1):261–278.

•• Randomized study with active comparator.

29. Risk management plan for mirogabalin (in Japanese). Available from: https://www.pmda.go.jp/RMP/www/430574/e561f5e0-9533-4e8b-97a9-699b95f21881/430574_1190026F1028_006RMP.pdf. [Cited 2022 Nov 5]
30. Onakpoya I, Thomas ET, Lee JJ, et al. Benefits and harms of pregabalin in the management of neuropathic pain: a rapid review and meta-analysis of randomised clinical trials. *BMJ Open*. 2019;9(1):e023600.
31. Ray WA. Evaluating medication effects outside of clinical trials: new-user designs. *Am J Epidemiol*. 2003;158(9):915–920.
- **Methodology for a new-user design.**
32. Number of pharmacies in Japan (in Japanese). Ministry of health, labor, and welfare in Japan. Available from: https://www.mhlw.go.jp/toukei/youran/indexyk_2_4.html. [Cited 2022 Nov 5]
33. Ooba N, Takahashi Y, Nagamura N, et al. Safety of elobixibat and lubiprostone in Japanese patients with chronic constipation: a retrospective cohort study. *Expert Opin Drug Saf*. 2021;20(12):1553–1558.
34. Takahashi M, Ooba N, Nagamura M, et al. Event monitoring and evaluation by community pharmacists in Japan: a pilot study on fenofibrate and pemafibrate. *Curr Drug Saf*. 2022;17(4):350–356.
35. Yokotsuka M, Aoyama M, Kubota K. The use of a medical dictionary for regulatory activities terminology (MedDRA) in prescription-event monitoring in Japan (J-PEM). *Int J Med Inform*. 2000;57(2–3):139–153.
36. Mamdani M, Sykora K, Li P, et al. Reader's guide to critical appraisal of cohort studies: 2. assessing potential for confounding. *BMJ* 2005;330(7497):960–962.
37. Roubin DB. Estimating causal effects from large data sets using propensity scores. *Ann Intern Med*. 1997;127(8 Pt 2):757–763.
38. Baba M, Matsui N, Kuroha M, et al. Mirogabalin for the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study in Asian patients. *J Diabetes Investig*. 2019;10(5):1299–1306.
39. Kato J, Baba M, Kuroha M, et al. Safety and efficacy of mirogabalin for peripheral neuropathic pain: pooled analysis of two pivotal phase III Studies. *Clin Ther*. 2021;43(5):822–835.
40. Tassone DM, Boyce E, Guyer J, et al. Pregabalin: a novel 7-aminobutyric acid analogue in the treatment of neuropathic pain, partial-onset seizures, and anxiety disorders. *Clin Ther*. 2007;29(1):26–48.
41. Freo U. Paracetamol for multimodal analgesia. *Pain Manag*. 2022;12(6):737–750.
42. Murphy D, Lester D, Smither FC, et al. Peripheral neuropathic pain. *NeuroRehabilitation*. 2020;47(3):265–283.
43. Balanaser M, Carley M, Baron R, et al. Combination pharmacotherapy for the treatment of neuropathic pain in adults: systematic review and meta-analysis. *Pain*. 2023;164(2):230–251.
44. Kimura Y, Yamaguchi S, Suzuki T, et al. Switching from pregabalin to mirogabalin in patients with peripheral neuropathic pain: a multi-center, prospective, single-arm, open-label study (MIROP Study). *Pain Ther*. 2021;10(1):711–727.
45. Tetsunaga T, Tetsunaga T, Nishida K, et al. Short-term outcomes of mirogabalin in patients with peripheral neuropathic pain: a retrospective study. *J Orthop Surg Res*. 2020;15(1):191.

別途1(和訳)

日本人の神経因性疼痛患者におけるミロガバリン及びプレガバリンの安全性：後ろ向きコホート研究

ABSTRACT

背景

ガバペンチノイド（プレガバリン、ミロガバリン）の市販後の臨床現場における安全性を比較した研究はほとんど実施されていないため、神経因性疼痛患者におけるガバペンチノイドの使用に関連して報告されたイベントを評価した。

研究デザインおよび方法

2020年9月から2020年12月にかけて、日本の地域薬局の薬歴を用いた後ろ向きコホート研究を実施した。2020年9月にミロガバリンとプレガバリンの新規使用者と全使用者を薬剤師が特定し、ベースラインとイベントに関するデータをWeb上の質問票を利用して日本薬剤師会に報告した。最終的にイベントの発生率とハザード比が比較された。

結果

ミロガバリン (n=1650) およびプレガバリン(n=2244)の新規使用者が確認された（平均年齢：69歳および68歳、女性：それぞれ59%および56%）。重篤なイベントは報告されなかったが、傾眠 (1.6)、めまい (1.3)、悪心 (2.8)、浮腫 (3.1)、アセトアミノフェン (2.0) /抗うつ剤 (2.4) 追加など共通のイベントのHRに著しい違いが認められた。

結論

ミロガバリンとプレガバリンの神経因性慢性疼痛患者への使用について、いくつかのイベントのHRはミロガバリン使用者のリスク上昇を示唆したが、新たな重大な安全性の懸念は見られなかった。しかし、信頼区間は広く少数のイベントの推定値に関しては、さらなる検討が必要である。

1. はじめに

神経因性疼痛は、体性感覚系の病変や疾患によって引き起こされる痛みと定義されている [1]。最も一般的なパターンは遠感覚性多発神経炎 (DSP) であり、一般的に痛み、歩行不安定および関連するうつ病により QOL (生活の質) を低下させる [2]。神経因性疼痛は、60歳以上の高齢者や女性に比較的多くみられる [3]。その有病割合は、オランダで 2.4%~10.9%、フランスで 6.9%、米国で 14.6%である [4-8]。日本では、平均年齢 53 歳の一般人口における神経因性疼痛の有病割合は 3.2%であるが [9]、平均年齢 64 歳の地域住民における有病率は 5.2%と、やや高い [10]。また、神経因性疼痛の発症率は、20~39 歳よりも 70~74 歳の方が高い [11]。欧米 (2020 年 18.3%→2030 年予測 22.2%) と日本 (2020 年 28.4%→2030 年予測 30.9%) では、65 歳以上の人口の推定割合が増加している [12]。神経因性疼痛は、痛みの強さに関わらず、健康状態の悪化 [13] や心身両面の QOL と関連するため [14]、神経因性疼痛の治療管理とモニタリングは、高齢者集団におい

て重要となる。

ガイドライン [15,16] やレビュー [17,18] によると、ガバペンチノイド系のプレガバリンは、神経因性疼痛の第一選択薬として推奨されている。その鎮痛効果は、電位依存性カルシウムチャネルの $\alpha 2\delta$ サブユニットに結合することにより、興奮性神経伝達物質の放出を減少させ、シナプス伝達を抑制することによると考えられる [19]。プレガバリンは、日本 [20]、オーストラリア [21]、イギリス [22] など、一部の国で広く使用されている。重篤なイベントはまれであり、最も一般的なイベントはめまい、末梢性浮腫、傾眠、体重増加である [23]。

$\alpha 2\delta$ カルシウムチャネルサブユニットに対する新規選択的リガンドであるミログバリン [24,25] は、2019年に日本で初めて末梢性神経因性疼痛を適応として承認された。神経因性疼痛モデルラットを用いた試験 [26] では、ミログバリンの鎮痛作用はプレガバリンよりも強力で持続力が高く、安全性指標も優れていた。しかし、ミログバリンとプレガバリンを比較した無作為化比較試験において、傾眠 [27,28]、めまい [27,28]、頭痛 [27,28]、悪心 [27]、嘔吐 [28]、体重増加 [27,28]、末梢浮腫 [28] および便秘 [27] の発生割合は、ミログバリン群およびプレガバリン群でプラセボ群よりも多かった。さらに、傾眠、めまい、体重増加は、日本におけるミログバリンのリスクマネジメント計画 (RMP) において重大なリスク因子として記載されている [29]。しかし、これらのイベントは、先行研究において、プレガバリン使用時にプラセボ使用時よりも多くみられた [30]。無作為化比較試験には厳格な組み入れ基準や除外基準があるため、これらの知見の一般化可能性は限界がある。さらに、先行研究 [27,28] では、主に平均年齢が約 60 歳の男性患者を対象としている。さらに、これらの先行研究のフォローアップ期間は短かった (≤ 9 週間) [27,28]。

2. 患者および方法

2.1. 研究デザイン

日本薬剤師会 (JPA) によるドラッグイベントモニタリング (DEM) 事業において、ヘルシーユーザーバイアスやヘルシーアドヒアラーバイアスなどのバイアスを防ぐために、new-user (新規使用者) デザイン [31] を用いたアクティブコントロールを同時に持つ後ろ向きコホート研究を、2021年2月に実施した。2020年度、日本の地域薬局 60,951 店舗 [32] のうち、JPA に加盟しているのは 48,395 店舗 (2021年2月時点) で、日本の全薬局の 79% を占めている。JPA は、すべての地域薬局に紙ベースの質問票を送付した。アンケートは JPA 加盟の 6,486 薬局に勤務する薬剤師が回答した。質問票は、対象薬 (ミログバリンまたはプレガバリン) を使用しているすべての患者を特定し、新規使用者と既存使用者に区別し、ベースラインおよびイベントデータを収集するために使用された [33,34]。紙ベースの質問票のデータを薬剤師が Web 上のオンライン報告書に入力する際、患者の個人情報、先行研究と同様に、各薬局の研究用患者 ID を用いて匿名化した [33,34]。

参加した 6,486 の地域薬局のうち、938 および 1,128 の地域薬局が、薬歴に基づいて、

2020年9月にミロガバリンおよびプレガバリンの新規使用者をそれぞれ特定した。2020年2月以前にその薬局から処方薬を受け取っていない患者は除外した。これは、患者が同一の薬局の利用者でなければ、新規使用者か判断するための6ヵ月間の処方記録が得られないためだ。さらに、全体の研究コホートの一部として、ミロガバリン、プレガバリンどちらも使用していない期間(2020年3月~8月)を経て2020年9月に対象薬の服用を開始した患者を新規使用者(いずれかの試験薬の新規使用者[31]は2020年9月以前の6ヵ月間にいずれかの対象薬を処方されていない)とした。対象薬使用者グループ間の適合性を保つため、薬剤師には、追跡期間中に対象薬を切り替えた患者をアンケートに含めないよう依頼した。研究期間は4ヵ月間(2020年9月1日~2020年12月31日)とした。フォローアップは対象薬開始後3ヵ月以上実施した。対象薬開始日以降に一度も薬局を訪れたことのない患者は、フォローアップができないため除外した。健康保険、処方箋(薬剤名、調剤日、1日量、処方日数)、薬剤師による治療中の効果や副作用に関するフォローアップ、喫煙や飲酒の有無、市販薬の使用、併用薬、合併症を含む患者の背景情報など薬局の記録を用いて、薬剤師が対象薬開始前6ヵ月間(ベースライン期間)の患者背景データを収集した。

2.2. イベントの定義

先行研究[33,34]と同様の方法を用いて、追跡調査期間のイベントは、薬によると疑われるもの、予期せぬ合併症の悪化、対象薬の中止理由(中止の場合)、新たな薬の追加(追加の場合)と定義された。追加された薬剤や薬剤の中止に関する情報は、イベントデータの補完的なものとみなされた。薬剤師が報告した事象をコード化するために、MedDRA(Medical Dictionary for Regulatory Activities)バージョン23を使用した。MedDRAの下層語(lowest level terms)を選択した後、基本語(preferred term)に変換しイベントとしてカウントした[35]。また、薬剤師は薬歴を用いて、イベントとその発生日のデータを報告した。

2.3. 統計解析

コホート全体の要約統計として、患者背景の人口統計学的特徴(年齢、性別、飲酒や喫煙の有無、市販薬の使用、入院歴)、合併症(高血圧、糖尿病、脂質異常症、心筋梗塞、がん、関節リウマチ)、併用薬(降圧薬、糖尿病治療薬、脂質異常症治療薬、抗うつ薬、睡眠薬、抗精神病薬、消化性潰瘍治療薬、副腎皮質ステロイド薬(外用は除く)、抗リウマチ薬)を記述した。グループ間のベースラインの特徴の違いを評価するために、標準化差(standardized difference)[36]を算出した。標準化差の絶対値が0.1以上である場合、その差は重要であるとみなされた。

少なくとも1回報告された事象の発生率を算出した。報告された全イベントに対するミロガバリンの粗リスク比(RR)を推定し、プレガバリンと比較した。次に、いずれかの薬剤で報告された5件以上のイベントの発生率を算出した。ただし、重篤な事象の報告は5件

未満とみなされた。また、同一患者から同一事象が複数回報告された場合は、最初の事象のみを集計した。傾眠およびめまいは、ミロガバリンの RMP であらかじめリスクとして認識されているため、これらの事象の発現までの時間を Kaplan-Meier 曲線で描画し、ログランク検定で比較した。

Cox 比例ハザードモデルを用いたコホート全体の一次解析では、両群の共通のイベントの未調整、年齢・性別調整、多変量調整のハザード比 (HR) とその 95% 信頼区間 (CI) を推定した。そして、最も頻繁に報告されるイベントに関する比例ハザード性が確認された。HR を調整するために、(Supplementary Table S1) に示すように、年齢、性別、合併症、併用薬などの共変量を用いた。さらに、多変量調整 HR を推定するために、ロジスティック回帰を用いて、合併症や併用薬などのベースラインを用いて傾向スコア (PS: 多くの共変量を調整するための便利で有効なツール [37]) を算出し、モデルの共変量として組み入れた。イベント評価の観察期間は、対象薬開始日からイベント発生日、対象薬の切り替え日・中止日、他の対象薬の追加日、最終来院日、または 2020 年 12 月 31 日のいずれか早い時点までと定義した。感度解析では、1:1 マッチングと推定 HR を用いて PS マッチングコホート (matched cohort) を作成した。マッチングには、ミロガバリンの PS の 2.5% から 97.5% の間で、性別と PS をマッチング因子とした。

選択バイアスを防止し、2020 年 9 月以降の対象患者を特定するために期間中に対象薬を処方された全患者から新規使用者 (研究対象者) を抽出したため、必要なサンプルサイズの計算は行わなかった。しかし、 $\alpha = 0.05$ 、検出力 = 0.8、相対リスク = 2.0 のとき、対照群におけるイベントの発生割合が 1.3% と仮定して、総サンプルサイズは 3,550 と推定された。統計的有意性は、 $p < 0.05$ とした。すべての解析は、SAS 9.4 (SAS Institute Inc, Cary, NC, USA) を用いて行った。

2.4. 倫理的配慮

本後ろ向きコホート研究はヘルシンキ宣言の理念に遵守し、研究計画は日本薬剤師会の倫理審査委員会により承認された (No.2020-001)。倫理委員会は、研究データが完全に匿名化されていることから、個別のインフォームドコンセントについては免除された。

3. 結果

2020 年 9 月の時点で、ミロガバリン使用者は 9,182 人、プレガバリン使用者は 26,504 人であった。このうち、ミロガバリン使用者 1,650 人 (18%)、プレガバリン使用者 2,244 人 (9%) が新規使用者と特定された。

3.1. 対象患者の特徴

表 1 に、対象薬の新規使用者のベースラインを示す。コホート全体では、平均年齢 (SD) はミロガバリン使用者で 68.7 (14.7) 歳、プレガバリン使用者で 68.1 (15.5) 歳、女性の割合

合はミロガバリン使用者で 58.6%、プレガバリン使用者で 56.1%であった。平均追跡期間は、両薬剤とも約 90 日であった。入院歴、糖尿病、がん、糖尿病治療薬、消化性潰瘍治療薬、メトトレキサート以外の抗リウマチ薬およびメトトレキサートの使用は、両群で標準化差の絶対値が約 0.1（すなわち群間の非類似性が明らか）だった。

表 1. ミロガバリンまたはプレガバリンの新規使用者の患者背景

3.2. 中止と改善の割合

薬剤中止の割合は、ミロガバリン群 36.4% (n=600)、プレガバリン群 35.2% (n=790)で、ミロガバリン中止の粗リスク比は 1.03 (95% C I : 0.95-1.12) であった。薬剤中止の原因別粗 RR は、改善 0.99 (95% C I : 0.84-1.17)、何らかの副作用の疑い 1.09 (95% C I : 0.84-1.17)、効果不十分 1.22 (95% C I : 0.88-1.68) であった。

3.3. 事象の発生割合

少なくとも 1 回以上報告された副作用の発生割合は、ミロガバリンで 30.2%、プレガバリンで 26.5%であった。何らかの副作用の粗 RR はミロガバリンで 1.10 (95% C I : 1.03-1.18) であり、参照としてプレガバリンと比較された。ミロガバリンとプレガバリンについて、報告されたイベントの発生割合、HR、およびその 95% C I を表 2 に示す。ミロガバリンでは、既往症の改善 (14.7%)、傾眠 (7.1%)、めまい (6.8%) の報告が多く、プレガバリンでは既往症の改善 (15.7%)、治療不応答 (5.8%)、めまい (5.3%) の報告が多かった。なお、いずれの患者群においても、重篤なイベントの報告はされていない。

表 2. ミロガバリン及びプレガバリンの使用者で報告された共通のイベントの発生割合及び HR

3.4. RMP であらかじめ特定された重要なリスク

各対象薬における傾眠 (ログランク検定で $p < 0.001$) およびめまい (ログランク検定で $p = 0.03$) の発現までの時間の Kaplan-Meier 曲線を図 1 に示す。これらのイベントが発生するまでの時間に関するハザード関数は、追跡期間を通じて違いが認められた。

図 1. ミロガバリン及びプレガバリン使用者における (a) 傾眠及び (b) めまいの累積発生割合

3.5. 対象薬に報告されたイベントの比較

表 2 は、ミロガバリンによるイベントの未調整、年齢性別調整、多変量解析 (PS) 調整後の HR を、プレガバリンの HR と比較したものである。傾眠 (HR = 1.60 ; 95% C I : 1.23-

2.09)、めまい (HR=1.31 ; 95%CI:1.01-1.70)、悪心 (HR=2.81 ; 95%CI:1.48-5.33)、浮腫 (HR=3.06 ; 95%CI:1.25-7.54) および感覚鈍麻 (HR=3.32 ; 95%CI:1.04-10.63) の発生割合は、プレガバリン使用者よりもミロガバリン使用者で著しく高かった。PS のみで調整した共通のイベントの HR と複数の交絡因子で調整したイベントの HR はほぼ同じであった (Supplementary Table S1)。

3.6. 対象薬に追加された薬剤の比較

表 3 はプレガバリンと比較した、ミロガバリンの追加薬剤発生率の未調整、年齢性別調整、多変量(PS)調整 HR を示した。ミロガバリン群では、非ステロイド性抗炎症薬(2.4%)、制酸薬 (1.6%)、アセトアミノフェン (1.3%)、抗うつ薬 (1.3%) が最も頻繁に追加投与されたことに対し、プレガバリン群では非ステロイド性抗炎症薬 (2.5%)、制酸薬 (1.4%)、オピオイド (1.4%) が最も頻繁に追加投与された。アセトアミノフェン (HR=1.95 ; 95% CI:1.01-3.77) および抗うつ薬 (HR=2.42 ; 95%CI:1.19-4.93) の追加イベントは、ミロガバリン使用者でプレガバリン使用者と比べ有意に高かった。PS のみで調整した追加薬剤と複数の交絡因子で調整した追加薬剤の共通イベントの HR はほぼ同じであった (Supplementary Table S2)。

表 3. ミロガバリン及びプレガバリンの使用者に追加された薬の発生割合と HR

3.7. マッチドコホート研究を用いた感度分析

結果の一貫性を評価するため、PS マッチドコホートを用いて本解析と同様の解析を行った。マッチドコホートのベースラインのうち、OTC 使用の標準化差の絶対値のみが約 0.1 であった (表 1)。傾眠 (HR=1.58, 95%CI:1.18-2.13)、悪心 (HR=2.72,95%CI:1.31-5.63)、浮腫 (HR=4.48, 95%CI:1.27-15.78)、アセトアミノフェンの追加 (HR=2.49, 95%CI:1.03-6.03)、抗うつ薬の追加 (HR=2.14,95%CI:1.03-4.44) は、プレガバリンよりもミロガバリンの使用と関連していた。

4. 考察

日本薬剤師会が 2020 年に実施した DEM 事業を用いて、ミロガバリンとプレガバリンの安全性に関する後ろ向きコホート研究を実施した。臨床現場において、何らかの副作用の粗 RR は、ミロガバリン使用者の方がプレガバリン使用者の方が高かった (RR=1.10,95% CI:1.03-1.18) が、薬剤中止の粗 RR は両群間で同程度であった。特に傾眠、めまい、悪心、浮腫、アセトアミノフェンの追加、抗うつ薬の追加というイベントは、コホート全体ではミロガバリン使用との関連が強かった。神経因性疼痛に対してミロガバリンの投与を開始する場合、医療スタッフや家族によるカウンセリングや積極的なモニタリングが必要である。

日本では、ミロガバリンの RMP において、傾眠とめまいが重要なリスクとしてあげられ

ている。ミロガバリンとプラセボを比較した無作為化試験において、ミロガバリンに関する粗 RR は傾眠で 2.2~2.8、めまいで 2.1~2.3 であった [38, 39]。これらのイベントは、プレガバリンの臨床試験のレビュー [40] およびミロガバリンの研究 [38, 39] で最も多く報告された。米国および日本を含むアジア諸国で実施された無作為化試験では、傾眠およびめまいの粗 RR をミロガバリンとプレガバリン使用者の間で直接比較し、両群間で同程度であることが判明した [27, 28]。しかし、プレガバリン使用者を参照した我々の後ろ向きコホート研究では、ミロガバリン使用者の傾眠のリスクは、全体 (HR=1.60, 95%CI:1.23-2.09) およびマッチドコホート (HR=1.58, CI:1.18-2.13) で高かった。さらに、ミロガバリン使用者におけるめまいのリスクは、全体 (HR=1.31, 95%CI:1.01-1.70) およびマッチドコホート (HR=1.27, 95%CI:0.94-1.72) において増加する傾向にあった。これらの群間のリスクを評価するためにはさらなる研究が必要であるが、無作為化試験 [27, 28] の研究集団は、本研究よりも若干若いこと、女性が少ないこと、フォローアップ期間が短かったことが、これらの結果に寄与していると考えられる。

頭痛、嘔吐、便秘、末梢性浮腫、体重増加のリスク (予想されるリスク) に群間で有意差は認められなかったが、悪心のリスクはプレガバリン使用者よりもミロガバリン使用者で高かった (HR=2.81, 95%CI:1.48-5.33)。実際の現場では、医療スタッフはミロガバリン使用者の悪心の発現をモニタリングする必要がある可能性があるが、これらの知見は本研究と過去の無作為化試験 [27, 28] で異なる。

アセトアミノフェン (HR=1.95, 95%CI:1.01-3.77) および抗うつ薬 (HR=2.42, 95%CI:1.19-4.93) を必要とする追加リスクは、プレガバリン使用者よりもミロガバリン使用者で高いことがわかった。しかし、ミロガバリン使用者のアセトアミノフェン必要量が多かった原因は不明である。Acker らの研究によると、神経因性疼痛の患者は、神経因性症状の痛みに対してアセトアミノフェンを投与されている [14]。アセトアミノフェンは抗神経障害薬の鎮痛作用を増強する可能性がある [41]、アセトアミノフェンと神経因性疼痛の関連性を示す質の高い報告はない [16]。一方、抗うつ薬は神経因性疼痛患者の第一選択薬として一般的に使用されている [15, 17, 18]。抗うつ薬は痛みを軽減する効果が高いため [42]、鎮痛薬として処方されることもある [14]。したがって、ベースライン時の併用は両群で同様であったが、単剤治療が不十分な場合に抗うつ薬を追加した可能性がある [43]。

本研究にはいくつかの長所がある。まず、本研究は、ミロガバリンとプレガバリンの使用の間であらゆる副作用の発生割合を比較するために、地域薬局からの一次データを使用した平均追跡期間 3 ヶ月の市販後コホート研究である。米国で行われたミロガバリンとプレガバリンの使用を比較した過去の第 2 相無作為化試験の追跡期間は 5-7 週間であった [27, 28]。第二に、チャネリングバイアスを防ぐため、対象薬開始前 6 カ月以内にミロガバリンまたはプレガバリンの使用歴がある患者を除外したことである。過去のコホート研究 [44] では、プレガバリンからミロガバリンに変更した患者は、末梢性浮腫の発生割合は低かったものの、傾眠およびめまいの発生割合が高かった。しかし、プレガバリンからミロ

ガバリンに変更した患者を対象とした後ろ向きコホート研究では、ミロガバリンを中止した患者は、ミロガバリンを継続した患者に比べて、めまい($p=0.01$)および浮腫($p=0.02$)の発生割合が高かった [45]。また、傾眠($p=0.84$)の発生割合は、ミロガバリンの継続・中止の有無に関わらず有意差はなかった [45]。薬剤を変更した患者が本研究の対象から除外されていなければ、両群間のイベント発生割合の適切な比較は困難であった可能性がある。

しかし、本研究にはいくつかの限界がある。第一に、本研究では、個々のイベントに対する用量関係を考慮することができなかった。本研究の対象者は対象薬の新規使用者であるため、両対象薬の平均投与量は少なかった。投与量とイベントの関連性を評価するためには、より大きなサンプルサイズとより長いフォローアップ期間を有するさらなる研究が必要である。第二に、いくつかの変数の標準化差の絶対値が約 0.1 であったことから、ベースラインが群間で異なっていた可能性がある。そこで、多くの交絡因子を用いて調整済み HR を推定した (Supplementary Table S 1, S2)。また、感度解析のために PS と性別のマッチングを用いてマッチドコホートを作成したところ、全コホートにおいて本解析とほぼ同じ所見が得られた。しかし、二重の交絡が存在する可能性がある。第三に、過去に報告された無作為化試験の研究集団と比較して、本研究集団では高齢者および女性の割合が高かった [27, 28]。したがって、若い患者や男性に対する我々の知見の一般化可能性は限定的な可能性がある。しかし、神経因性疼痛は高齢者 (60 歳以上) や女性に比較的多くみられることから、実際の現場では、本集団が対象集団を代表している可能性が高い [3]。第四に、併用薬を服用している患者に対して、これをイベントとするかどうかは各薬局の薬剤師に任されているため、併用薬によるイベントを対象薬によるイベントと誤認する可能性がある。ただし、対象薬の新規使用者間で同程度の誤認であれば、その影響は相殺される可能性がある。

5. 結論

ミロガバリンおよびプレガバリンの使用に関して、新たな重大な安全性の懸念は認められなかった。しかし、あらゆる副作用の粗 RR は、ミロガバリン使用者の方がプレガバリン使用者よりも高かった。また、傾眠、めまい、悪心、浮腫、アセトアミノフェンの追加、抗うつ薬の追加など共通のイベントのリスクは、ミロガバリン使用者の方がプレガバリン使用者より高かった。新たにミロガバリンを投与される神経因性疼痛患者において、医療スタッフによるこのようなイベントのモニタリングは、実際の臨床現場における診療の充実に寄与するものと考えられる。

Table 1 ミロガバリンまたはプレガバリンの新規使用者の患者背景

	全体コホート			マッチドコホート ^a		
	ミロガバリン (n = 1,650)	プレガバリン (n = 2,244)	標準偏差	ミロガバリン (n = 1,532)	プレガバリン (n = 1,532)	標準偏差
平均年齢, 歳(SD)	68.7 (14.7)	68.1 (15.5)	0.039	68.4 (4.6)	67.7 (15.6)	0.049
女性 (%)	967 (58.6)	1,260 (56.1)	0.05	891 (58.2)	891 (58.2)	-
平均観察期間(日)	88.4	88.8	-	87.8	87.7	-
平均一日投与量	8	76.2	-	8	75.5	-
喫煙者 (%)						
はい	181 (11.0)	269 (12.0)	-0.032	169 (11.0)	154 (10.1)	0.032
不明	282 (17.1)	388 (17.3)	-0.005	264 (17.2)	256 (16.7)	0.014
飲酒 (%)						
はい	415 (25.2)	561 (25.0)	0.004	394 (25.7)	385 (25.1)	0.014
不明	290 (17.6)	403 (18.0)	-0.01	273 (17.8)	262 (17.1)	0.019
市販薬	30 (1.8)	41 (1.8)	-0.001	28 (1.8)	16 (1.0)	0.066
入院歴	20 (1.2)	45 (2.0)	-0.063	9 (0.6)	11 (0.7)	-0.016
合併症 (%)						
高血圧	784 (47.5)	1,100 (49.0)	-0.03	736 (48.0)	734 (47.9)	0.003
糖尿病	238 (14.4)	367 (16.4)	-0.054	219 (14.3)	233 (15.2)	-0.026
脂質異常症	481 (29.2)	667 (29.7)	-0.013	456 (29.8)	470 (30.7)	-0.02
心筋梗塞	31 (1.9)	55 (2.5)	-0.039	24 (1.6)	19 (1.2)	0.028
がん	109 (6.6)	113 (5.0)	0.067	51 (3.3)	47 (3.1)	0.015
関節リウマチ	41 (2.5)	56 (2.5)	-0.001	17 (1.1)	11 (0.7)	0.041
併用薬 (%)						
降圧薬	789 (47.8)	1,111 (49.5)	-0.034	741 (48.4)	737 (48.1)	0.005
血糖降下薬	235 (14.2)	364 (16.2)	-0.055	217 (14.2)	238 (15.5)	-0.039
脂質異常症治療薬	490 (29.7)	695 (31.0)	-0.028	459 (30.0)	481 (31.4)	-0.031
抗うつ薬/睡眠薬/抗精神病薬	273 (16.5)	397 (17.7)	-0.03	255 (16.6)	244 (15.9)	0.019
消化性潰瘍治療薬	356 (21.6)	569 (25.4)	-0.089	313 (20.4)	309 (20.2)	0.007
副腎皮質性ステロイド (外用を除く)	490 (29.7)	619 (27.6)	0.047	457 (29.8)	447 (29.2)	0.014
抗リウマチ薬 (メトトレキサートを除く)	45 (2.7)	86 (3.8)	-0.062	23 (1.5)	19 (1.2)	0.023
メトトレキサート	15 (0.9)	33 (1.5)	-0.052	7 (0.5)	3 (0.2)	0.046

^a傾向スコア (PS) と性別による1:1マッチングを実施した。

Table 2. ミロガバリン及びプレガバリンの使用者で報告された共通のイベントの発生割合及びHR

イベント (%)	全体コホート					マッチドコホート
	ミロガバリン (n = 1,650)	プレガバリン (n = 2,244)	未調整 HR ^a (95% CI)	年齢・性別調整後 HR ^a (95% CI)	多変量調整後 ^b HR ^a (95% CI)	未調整 HR ^a (95% CI)
既往症の改善	243 (14.7)	353 (15.7)	0.96 (0.82-1.13)	0.96 (0.81-1.13)	0.95 (0.80-1.11)	0.99 (0.83-1.18)
傾眠	117 (7.1)	102 (4.5)	1.61 (1.23-2.10)	1.61 (1.23-2.10)	1.60 (1.23-2.09)	1.58 (1.18-2.13)
めまい	112 (6.8)	119 (5.3)	1.31 (1.01-1.69)	1.29 (1.00-1.67)	1.31 (1.01-1.70)	1.27 (0.94-1.72)
治療非反応	99 (6.0)	130 (5.8)	1.06 (0.82-1.38)	1.07 (0.83-1.39)	1.09 (0.84-1.41)	1.12 (0.83-1.51)
悪心	29 (1.8)	14 (0.6)	2.85 (1.51-5.40)	2.79 (1.48-5.28)	2.81 (1.48-5.33)	2.72 (1.31-5.63)
疼痛	21 (1.3)	30 (1.3)	0.98 (0.56-1.71)	0.99 (0.56-1.72)	0.94 (0.54-1.65)	0.93 (0.51-1.69)
浮腫	15 (0.9)	7 (0.3)	3.02 (1.23-7.41)	3.02 (1.23-7.40)	3.06 (1.25-7.54)	4.48 (1.27-15.78)
便秘	9 (0.5)	11 (0.5)	1.14 (0.47-2.75)	1.13 (0.47-2.73)	1.11 (0.46-2.70)	1.15 (0.44-3.01)
倦怠感	8 (0.5)	9 (0.4)	1.24 (0.48-3.20)	1.20 (0.46-3.12)	1.28 (0.49-3.32)	0.88 (0.29-2.63)
治療効果減弱	7 (0.4)	8 (0.4)	1.23 (0.44-3.38)	1.28 (0.47-3.55)	1.29 (0.47-3.59)	1.03 (0.36-2.95)
治療中止	7 (0.4)	15 (0.7)	0.65 (0.26-1.59)	0.65 (0.26-1.59)	0.70 (0.28-1.71)	0.46 (0.16-1.33)
腹部不快感	6 (0.4)	9 (0.4)	0.93 (0.33-2.61)	0.92 (0.33-2.60)	0.93 (0.33-2.63)	0.58 (0.17-1.99)
転倒	6 (0.4)	3 (0.1)	2.76 (0.69-11.02)	2.58 (0.64-10.38)	2.96 (0.73-11.91)	Not presented
血圧上昇	7 (0.4)	13 (0.6)	0.75 (0.30-1.88)	0.79 (0.31-1.98)	0.80 (0.32-2.01)	1.19 (0.40-3.57)
知覚異常	6 (0.4)	7 (0.3)	1.18 (0.40-3.52)	1.16 (0.39-3.44)	1.21 (0.40-3.62)	1.21 (0.37-3.96)
感覚鈍麻	10 (0.6)	4 (0.2)	3.53 (1.11-11.27)	3.66 (1.15-11.67)	3.32 (1.04-10.53)	1.81 (0.53-6.18)
背部痛	6 (0.4)	5 (0.2)	1.70 (0.52-5.55)	1.80 (0.55-5.92)	1.59 (0.48-5.25)	2.06 (0.52-8.23)
下痢	6 (0.4)	6 (0.3)	1.38 (0.45-4.27)	1.39 (0.45-4.32)	1.38 (0.44-4.30)	1.27 (0.34-4.71)
末梢性浮腫	4 (0.2)	3 (0.1)	1.87 (0.42-8.37)	1.90 (0.43-8.49)	2.07 (0.46-9.33)	4.09 (0.46-36.44)
体重増加	4 (0.2)	6 (0.3)	0.93 (0.26-3.31)	0.92 (0.26-3.28)	0.87 (0.24-3.09)	0.82 (0.22-3.09)
頭痛	4 (0.2)	3 (0.1)	1.85 (0.41-8.28)	1.80 (0.40-8.05)	1.71 (0.38-7.69)	0.68 (0.11-4.09)
口渇	3 (0.2)	2 (0.1)	2.09 (0.35-12.53)	2.04 (0.34-12.19)	2.24 (0.37-13.53)	1.53 (0.26-9.17)
嘔吐	1 (0.1)	3 (0.1)	0.45 (0.05-4.35)	0.44 (0.45-4.24)	0.49 (0.05-4.78)	1.00 (0.06-16.00)

CI: confidence interval, HR: hazard ratio

^a プレガバリン使用者を参考とした。^b 傾向スコア (PS) により調整した。

Table 3. ミロガバリン及びプレガバリンの使用者を対象に報告された任意の追加薬の発生割合とHR

追加薬	全体コホート					マッチドコホート
	ミロガバリン (n = 1,650)	プレガバリン (n = 2,244)	未調整 HR ^a (95% CI)	年齢・性別調整後 HR ^a (95% CI)	多変量調整後 ^b HR ^a (95% CI)	未調整 HR ^a (95% CI)
非ステロイド性抗炎症薬	39 (2.4)	55 (2.5)	0.99 (0.66-1.49)	1.01 (0.67-1.52)	1.00 (0.66-1.51)	0.97 (0.63-1.50)
制酸薬	26 (1.6)	32 (1.4)	1.14 (0.68-1.91)	1.14 (0.68-1.92)	1.16 (0.69-1.95)	0.98 (0.57-1.71)
アセトアミノフェン	22 (1.3)	15 (0.7)	2.06 (1.07-3.97)	2.09 (1.09-4.03)	1.95 (1.01-3.77)	2.49 (1.03-6.03)
抗うつ薬	21 (1.3)	12 (0.5)	2.44 (1.20-4.95)	2.47 (1.21-5.02)	2.42 (1.19-4.93)	2.14 (1.03-4.44)
オピオイド	19 (1.2)	32 (1.4)	0.82 (0.47-1.45)	0.84 (0.48-1.48)	0.83 (0.47-1.46)	0.69 (0.37-1.28)
抗てんかん薬	13 (0.8)	8 (0.4)	2.28 (0.94-5.49)	2.29 (0.95-5.52)	2.28 (0.94-5.53)	2.22 (0.84-5.84)
ビタミンB12	12 (0.7)	13 (0.6)	1.29 (0.59-2.83)	1.27 (0.58-2.79)	1.22 (0.55-2.68)	0.84 (0.35-2.03)
緩下剤	10 (0.6)	12 (0.5)	1.16 (0.50-2.68)	1.17 (0.51-2.71)	1.14 (0.49-2.64)	1.02 (0.40-2.57)
消化性潰瘍治療薬	9 (0.5)	13 (0.6)	0.96 (0.41-2.25)	0.97 (0.42-2.27)	1.06 (0.45-2.49)	1.02 (0.38-2.72)
抗凝固薬	7 (0.4)	8 (0.4)	1.23 (0.45-3.40)	1.32 (0.48-3.64)	1.21 (0.44-3.34)	2.07 (0.52-8.30)
利尿薬	5 (0.3)	3 (0.1)	2.38 (0.57-9.97)	2.59 (0.62-10.90)	2.45 (0.58-10.30)	1.75 (0.42-7.36)

CI: confidence interval, HR: hazard ratio

^a プレガバリン使用者を参考とした。^b 傾向スコア (PS) により調整した。

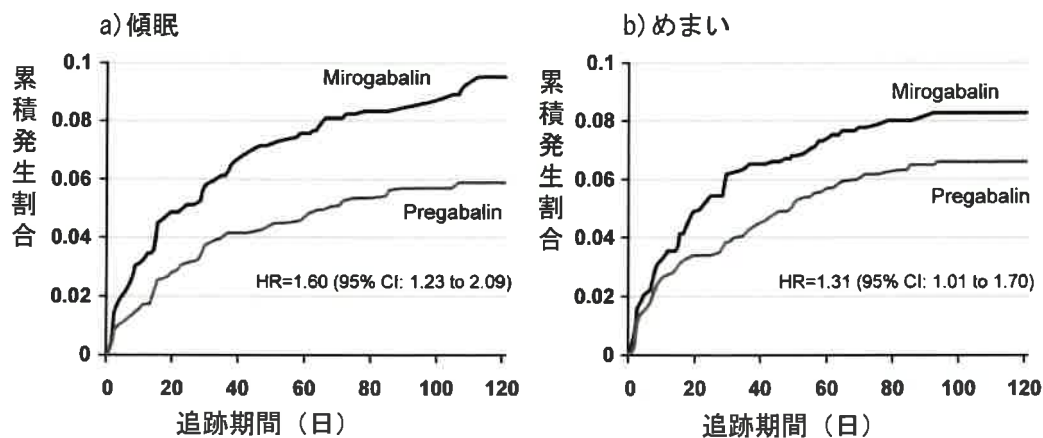


Figure 1. ミロガバリン及びプレガバリン使用者における(a)傾眠及び(b)めまいの累積発生割合 HR: hazard ratio; CI: confidence interval.

Supplementary Table S1. 全コホートにおけるミロガバリン及びプレガバリンの使用者で報告された共通のイベントのHR

イベント	多変量調整後 ^a HR ^b (95% CI)
既往症の改善	0.94 (0.80–1.11)
傾眠	1.62 (1.24–2.11)
めまい	1.31 (1.01–1.69)
治療非応答	1.09 (0.84–1.41)
悪心	2.85 (1.48–5.33)
疼痛	0.97 (0.55–1.70)
浮腫	3.28 (1.30–8.26)
便秘	1.12 (0.46–2.72)
倦怠感	1.38 (0.52–3.67)
治療効果減弱	1.29 (0.46–3.56)
治療中止	0.67 (0.27–1.66)
腹部不快感	0.97 (0.34–2.76)
転倒	3.69 (0.84–16.33)
血圧上昇	0.78 (0.31–1.97)
知覚異常	1.18 (0.39–3.55)
感覚鈍麻	3.41 (1.05–11.06)
背部痛	1.41 (0.45–4.42)
下痢	1.04 (0.33–3.29)
末梢浮腫	2.11 (0.43–10.38)
体重増加	0.88 (0.25–3.14)
頭痛	1.45 (0.31–6.75)
口渇	2.09 (0.34–12.74)
嘔吐	0.56 (0.06–5.68)

CI: confidence interval, HR: hazard ratio

^a Table 1.にて示した年齢、性別、合併症、併用薬で調整した。

^b プレガバリン使用者を参考とした。

Supplementary Table S2. 全コホートにおいて、ミロガバリン及びプレガバリンの使用者に対して報告された任意の追加薬のHR

追加薬	多変量調整後 ^a HR ^b (95% CI)
非ステロイド性抗炎症薬	1.00 (0.66–1.51)
制酸薬	1.17 (0.69–1.97)
アセトアミノフェン	1.98 (1.02–3.83)
抗うつ薬	2.47 (1.21–5.03)
オピオイド	0.82 (0.46–1.45)
抗てんかん薬	2.27 (0.94–5.51)
ビタミンB12	1.25 (0.57–2.76)
緩下剤	1.16 (0.49–2.73)
消化性潰瘍治療薬	1.04 (0.44–2.44)
抗凝固薬	1.27 (0.45–3.59)
利尿薬	2.96 (0.67–13.19)

CI: confidence interval, HR: hazard ratio

^a Table 1.にて示した年齢、性別、合併症、併用薬で調整した。

^b プレガバリン使用者を参考とした。