

レベチラセタム

植田勇人

Key words

epilepsy, levetiracetam, anti-epileptic drug, partial seizure

はじめに

1. 新規抗てんかん薬 (anti-epileptic drug; AED) の必要性

現在、本邦で使用可能な抗てんかん薬を用いても、てんかん発作を抑制できないいわゆる難治てんかん患者は、てんかん患者全体の20～30%存在すると報告されている¹⁾。一方、既存の抗てんかん薬には、副作用の発現により投与を中止しなければならない、あるいはその副作用に耐えながらの治療を継続せざるを得ないなど、安全性における問題点がある。既存の抗てんかん薬では十分に発作をコントロールできない、いわゆる難治てんかんに対し有効で安全性に優れた薬剤への期待が高まっている中、欧米に遅れて日本でもガバペンチン (ガバペン[®])、トピラマート (トピナ[®])、ラモトリギン (ラミクタール[®]) が上市された。ここでは治験を終えて現在承認申請中であるレベチラセタムについて言及する。

2. レベチラセタムの薬剤概要

レベチラセタム (Levetiracetam) は、ユーシービー社 (ベルギー) において、1980年代初期に同社製品であるピラセタムの類似化合物に関する研究の過程で、新規中枢作用物質として発見された光学活性をもつピロリドン誘導体 (S-光

学異性体) である (図1)。なおR-光学異性体には、抗てんかん薬としての活性はほとんどない。

1. レベチラセタムの薬理学的特徴

1. 動物モデルを用いた抗けいれん作用

レベチラセタムは、古典的スクリーニングモデルである最大電撃けいれんや最大ベンチレンテトラゾール誘発けいれんを抑制しないが、部分てんかんモデルであるキンドリングモデルおよび全般てんかんモデルであるストラスプール遺伝性欠神発作ラット、聴原性てんかんモデルに対して発作抑制作用を示し、既存の抗てんかん薬とは異なる抗けいれん作用を発揮する²⁻⁴⁾。また、レベチラセタムはラット扁桃核キンドリング形成を抑制し、かつ投与中止後もキンドリング発達の抑制作用が持続することから、抗てんかん原性作用を有することが示唆されている⁵⁾。

2. 作用機序

レベチラセタムは、GABA_{A/B} ベンゾジアゼピン受容体・グルタミン酸受容体などの受容体、トランスポーター、セカンドメッセンジャーに対して親和性を示さず⁶⁾、既存の抗てんかん薬の主要な作用点であるNa⁺チャンネル、T型Ca²⁺チャンネルに影響を及ぼさない⁷⁾。レベチラセタ

UEDA Yuto : Levetiracetam

宮崎大学医学部臨床神経科学講座精神医学分野：〒889-1692 宮崎県清武町大字木原5200

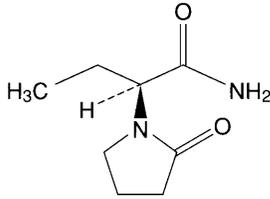


図1 レベチラセタムの化学構造式

ムの抗てんかん作用は、シナプス小胞タンパク質SV2Aを介して発揮すると考えられており、作用機序においても既存の抗てんかん薬とは異なる。SV2Aの役割は未だ明らかになっていない点があるが、神経終末における神経伝達物質放出を調節していると考えられている。SV2Aとの結合親和性が高いレベチラセタム誘導体ほど抗けいれん作用が強いことを示すことから(図2)、レベチラセタムがSV2Aに結合することにより発作が抑制されると考えられている⁸⁾。

3. レベチラセタムの薬物動態

ヒトにおけるレベチラセタムの薬物動態の特性を表1に示した。レベチラセタムは臨床用量において肝でのCYPによる代謝を受けず、多くは未変化体で尿中に排泄される。レベチラセタムはいずれの併用薬剤の影響も受けず、これまでに相互作用の報告はない^{9,10)}。これらの特性からも、レベチラセタムは併用療法を展開していく上で使用しやすい抗てんかん薬であると考えられる。

II. レベチラセタムの臨床試験成績

1. 有効性

欧米で実施された第III相試験では、難治性成人部分てんかんに対する併用療法としてレベチラセタムの有効性が確認されている¹¹⁻¹³⁾。これらの試験から1000, 2000, 3000 mg/日のいずれの用量においても、発作減少率およびレスポンス率がプラセボよりも有意に高く、開始用量である1000 mg/日から発作頻度が有意に減少していることが確認された。またFrenchらが行っ

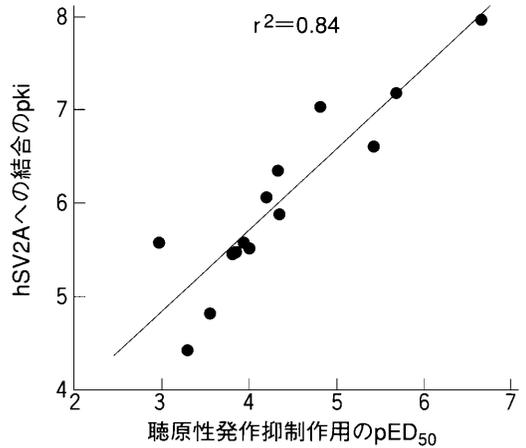


図2 ヒトSV2Aに対する親和性と聴原性発作抑制作用との相関⁵⁾ SV2Aとの結合親和性が高いレベチラセタム誘導体ほど抗けいれん作用が強いことを示す ($r^2=0.84$)

た欧米での新規抗てんかん薬のRandomized Controlled Trial (RCT)の解析結果では、レベチラセタムの発作消失率は7.1%であり、他剤と比較して高率であったことが示されている¹⁴⁾(表2)。上述のようにレベチラセタムは開始用量(1000 mg/日)から効果を発現し、難治性の部分てんかん患者に対する併用療法により、多くの発作消失例を認めたことから、てんかん治療の新たな選択肢として期待できる。

2. 安全性・副作用

最も多く認められた有害事象には、傾眠・無力症・浮動性めまいなどがあり、海外臨床試験における有害事象発現率は、レベチラセタム群で14.8%、プラセボ群では8.4%であった。既存の抗てんかん薬に見られる薬剤特異的な副作用(Stevens-Johnson症候群、中毒性表皮壊死症など)は、これまで実施されたレベチラセタムのRCTで認められていない¹⁵⁾。これらの結果から、レベチラセタムの忍容性は概ね良好であると考えられる。さらに、これまでに実施されたRCTにおいてQOLIE-31による評価も行なわれており、レベチラセタムが記憶障害(memory impairments)、精神機能低下(mental slowing)、注意欠陥(attention deficits)を含むてんかん患者の認知機能には影響せず、むしろ改善していることが示

表1 レベチラセタムの薬物動態概要

吸 収	速やか、経口投与後およそ1時間で血漿中濃度がピークに達する 食事の影響を受けない
バイオアベイラビリティ	約100%
定常状態	1日2回反復投与で2日後には定常状態となる
薬物動態	500-5000 mg/日の用量範囲において、線形の薬物動態を示す
血漿蛋白結合	10%未満
血漿中半減期	7±1時間（成人）
代 謝	主な代謝経路はアセトアミド基の加水分解であり、肝CYP450に依存しない 約24%が加水分解を受ける、代謝物に薬理活性はない
薬物相互作用	相互作用なし

表2 新規抗てんかん薬の発作消失率の比較（発作消失率算出方法による比較）

抗てんかん薬	ITT解析*	完了例のみを対象とした解析
ガバペンチン	0% - 1.1%	—
ラモトリギン	0.7%	0.8%
オクスカルバゼピン	12.0%	2.6%
レベチラセタム	3.6% - 6.4%	3.9% - 7.1%
プレガバリン	3.7% - 7.9%	1.3% - 1.4%
ゾニサミド	6.0%	3.0%

*中止時点での無発作も発作消失としてみなしたもの（ITT: intent-to-treat）

されている（図3）^{16,17)}。抗てんかん薬にみられる認知機能の低下がないことから、高齢者、乳幼児・小児に対して使用しやすい薬剤と考えられる。

III. 臨床的位置づけとまとめ

通常、発作抑制効果の強い抗てんかん薬は副作用の発現率も高い傾向がある。しかしながら、レベチラセタムは、欧米における難治性部分てんかんに対する併用療法のRCTのメタ解析において、他剤と比較して高い効果と忍容性を併せ持つ薬剤であることが示されている（図4）¹⁸⁾。

また、レベチラセタムは既存の抗てんかん薬とは異なる薬理学的特徴および作用機序を有す

る新規の抗てんかん薬である。日本てんかん学会における成人の薬物治療ガイドラインでは、難治性てんかんの事例に多剤併用を検討するにあたっては、作用機序の異なる抗てんかん薬の選択が合理的であるとされており¹⁾、この観点からレベチラセタムは追加投与を考える際の第一選択薬と考えられる。実際に、米国および英国などの薬物治療ガイドラインでは、レベチラセタムは成人てんかん患者の部分発作に対する併用療法において標準的な治療薬とされている^{19,20)}。また、米国expert opinion 2005²¹⁾では、併用療法における第一選択薬と位置づけられている。

欧米においては、表3に示すように部分発作に対する単剤使用、若年ミオクローニーてんかん

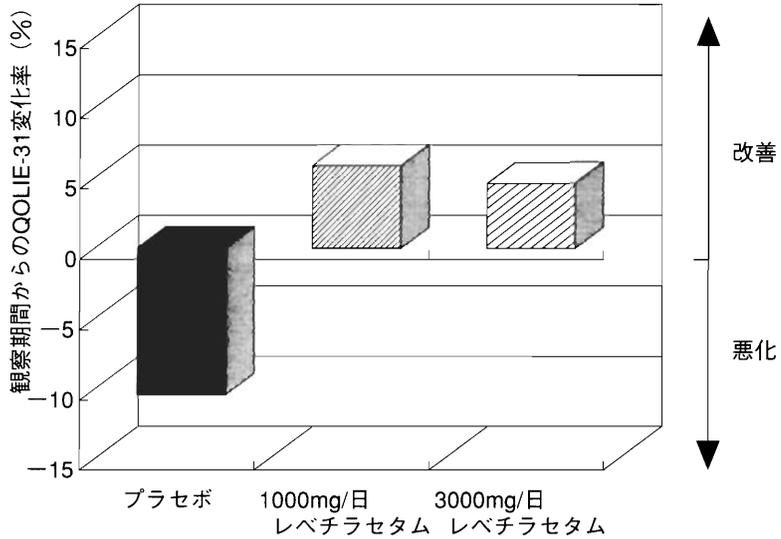


図3 認知機能の変化率 (QOLIE-31 認知機能に関する患者の自己評価) ¹⁶⁾

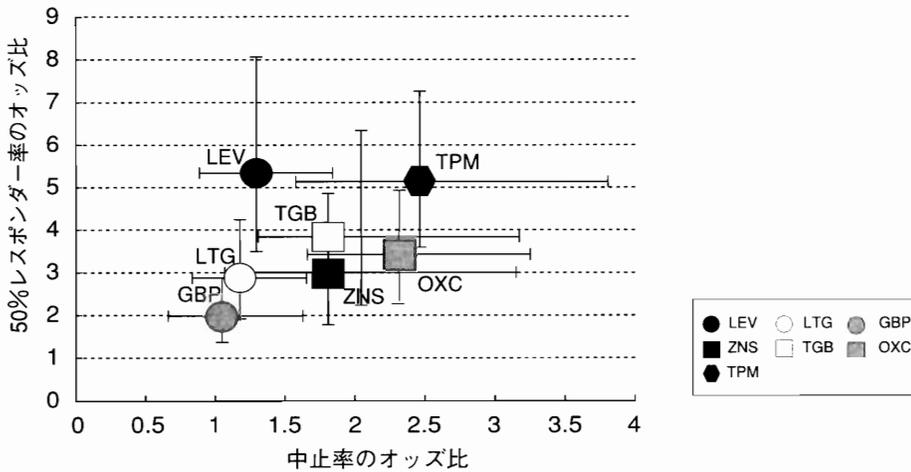
のミオクロニー発作や特発性全般てんかんの強直間代発作などの適応症を有するスペクトルの広い抗てんかん薬として評価されていることは日本の臨床家も周知しておく必要がある。高い忍容性に加え広域スペクトルを有するレベチラセタムは日常臨床の場で使いやすい新規抗てんかん薬として早期の上市と臨床使用が期待される。

文献

- 1) 井上,有史: 成人てんかんにおける薬物治療ガイドライン. てんかん研究. 23(3):249-53, 2005
- 2) Klitgaard H, Matagne A, Gobert J et al: Evidence for a unique profile of levetiracetam in rodent models of seizures and epilepsy. *Eur J Pharmacol.* 353(2-3):191-206, 1998
- 3) Löscher W, Hönack D: Profile of ucb L059, a novel anti-convulsant drug, in models of partial and generalized epilepsy in mice and rats. *Eur J Pharmacol.* 232:147-158, 1993
- 4) Gower AJ, Hirsch E, Boehrer A et al: Effects of levetiracetam, a novel antiepileptic drug, on convulsant activity in two genetic rat models of epilepsy. *Epilepsy Res.* 22(3):207-13, 1995
- 5) Löscher W, Hönack D, Rundfeldt C: Antiepileptogenic effects of the novel anticonvulsant levetiracetam (ucb L059) in the kindling model of temporal lobe epilepsy. *J Pharmacol Exp Ther.* 284:474-479, 1998
- 6) Noyer M, Gillard M, Matagne A et al: The novel

antiepileptic drug levetiracetam (ucb L059) appears to act via a specific binding site in CNS membranes. *Eur J Pharmacol.* 286:137-146, 1995

- 7) Zona C, Niespodziany I, Marchetti C et al: Levetiracetam does not modulate neuronal voltage-gated Na⁺ and T-type Ca²⁺ currents. *Seizure* 10:279-286, 2001
- 8) Lynch BA, Lambeng N, Nocka K et al: The synaptic vesicle protein SV2A is the binding site for the antiepileptic drug levetiracetam. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 29:101(26):9861-6, 2004
- 9) Patsalos PN: Pharmacokinetic profile of levetiracetam: toward ideal characteristics. *Pharmacol Ther* 85(2):77-85, 2000
- 10) Perucca E, Gidal BE, Baltés E: Effects of antiepileptic comedication on levetiracetam pharmacokinetics: a pooled analysis of data from randomized adjunctive therapy trials. *Epilepsy Res.* 53(1-2):47-56, 2003
- 11) Shorvon SD, Lowenthal A, Janz D et al: Multicenter double-blind, randomized, placebo-controlled trial of levetiracetam as add-on therapy in patients with refractory partial seizures. *European Levetiracetam Study Group. Epilepsia.* 41(9):1179-86, 2000
- 12) Cereghino JJ, Biton V, Abou-Khalil B et al: Levetiracetam for partial seizures: results of a double-blind, randomized clinical trial. *Neurology* 25:55(2):236-42, 2000
- 13) Ben-Menachem E, Falter U: Efficacy and tolerability of levetiracetam 3000 mg/d in patients with refractory partial seizures: a multicenter, double-blind, responder-selected study evaluating monotherapy. *European Levetiracetam Study Group. Epilepsia Oct;*41(10):1276-83, 2000
- 14) Gazzola DM, Balcer LJ, French JA: Seizure-free outcome in randomized add-on trials of the new antiepileptic drugs. *Epilepsia* 48(7):1303-7, 2007



GBP ガバペンチン、LTG ラモトリギン、LEV レベチラセタム、ZNS ソニサミド、TGB チアガビン、OXC オクスカルバセピン、TPM トピラマート

図4 新規AEDの中止率とレスポナー率のオッズ比¹⁸⁾

表3 欧米におけるレベチラセタムの適応症と承認時期

成人・小児別	適応発作とその使用方法	FDA承認	EMA承認
成人	部分発作に対する併用療法	1999年	2000年
	部分発作に対する単剤療法	—	2006年
小児	部分発作に対する併用療法	2005年 (4歳以上)	2005年 (4歳以上)
成人+小児	若年ミオクローンてんかんの ミオクローン発作に対する併用療法	2006年 (12歳以上)	2006年 (12歳以上)
	特発性全般てんかんの 強直間代発作に対する併用療法	2007年 (6歳以上)	2006年 (12歳以上)

15) Montouris GD, Jagoda AS: Management of breakthrough seizures in the emergency department: continuity of patient care. *Curr Med Res Opin* 23(7):1583-92, 2007

16) Cramer JA, Arrigo C, Van Hammee G et al: Effect of levetiracetam on epilepsy-related quality of life. N132 Study Group. *Epilepsia* 41(7):868-74, 2000

17) Meador KJ: Cognitive and memory effects of the new antiepileptic drugs. *Epilepsy Res* 68(1):63-7, 2006

18) Otoul C, Arrigo C, van Rijckevorsel K et al: Meta-analysis and indirect comparisons of levetiracetam with other second-generation antiepileptic drugs in partial epilepsy. *Clin Neuropharmacol*. 28(2):72-8, 2005

19) French JA, Kanner AM et al: Efficacy and tolerability of

the new antiepileptic drugs. II: Treatment of refractory epilepsy: report of the TTA and QSS Subcommittees of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Epilepsia* 5(5):410-23, 2004

20) National Institute for Clinical Excellence. The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. Clinical guideline20. <http://www.nice.org.uk/Guidance/CG20>, 2004

21) Karceski S, Morrell MJ, Carpenter D: Treatment of epilepsy in adults: expert opinion. *Epilepsy Behav Suppl* 1:S1-64, 2005