

イーケプラ錠 250 mg
イーケプラ錠 500 mg
(レベチラセタム)

CTD 第2部

2.4 非臨床試験の概括評価

ユーシービージャパン株式会社

略語及び名称一覧表

ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AUC	血中（血漿中）濃度時間曲線下面積
BUN	血中尿素窒素
C _{max}	最高血中（血漿中）濃度
CL	全身クリアランス
CYP	チトクローム P450
ED ₅₀	50%有効量
EMEA	欧州医薬品審査庁
FDA	米国食品医薬品局
GABA	γ-アミノ酪酸
GLP	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
HGPRT	ヒポキサンチン-グアニンホスホリボシルトランスフェラーゼ
5-HT	5-ヒドロキシトリプタミン（セロトニン）
IC ₅₀	50%阻害濃度
ip	腹腔内投与
iv	静脈内投与
K115	ucb K115
K116	ucb K116
L057	ucb L057
L060	ucb L060
MCV	平均赤血球容積
po	経口投与
PTZ	ペンチレンテトラゾール
QTc	心拍数で補正した QT 間隔
R189	ucb R189
R297	ucb R297
R301	ucb R301
R302	ucb R302
SDH	コハク酸デヒドロゲナーゼ
SV2A	シナプス小胞に存在するたん白質 Synaptic Vesicle Protein 2A
S9 mix	Aroclor 1254 ¹⁾ -誘導ラット肝代謝活性化物
TD ₅₀	50%毒性量
t _{1/2}	消失半減期
TK	トキシコキネティクス
t _{max}	最高血中（血漿中）濃度到達時間
UDP	ウリジン二リン酸
UGT	UDP-グルクロン酸転移酵素
Vd	分布容積

1) PCB (polychlorinated biphenyl) の一種で肝酵素を誘導する。

目次

2.4	非臨床試験の概括評価	1
2.4.1	非臨床試験計画概略	1
2.4.2	薬理試験	3
2.4.2.1	効力を裏付ける試験	3
2.4.2.2	副次的薬理試験	6
2.4.2.3	安全性薬理試験	7
2.4.2.4	薬力学的薬物相互作用試験	8
2.4.3	薬物動態試験	9
2.4.3.1	吸収	9
2.4.3.2	分布	11
2.4.3.3	代謝	12
2.4.3.4	排泄	14
2.4.3.5	薬物動態学的薬物相互作用	15
2.4.4	毒性試験	16
2.4.4.1	単回投与毒性試験	16
2.4.4.2	反復投与毒性試験	16
2.4.4.3	遺伝毒性試験	17
2.4.4.4	がん原性試験	18
2.4.4.5	生殖発生毒性試験	18
2.4.4.6	局所刺激性試験	20
2.4.4.7	その他の毒性試験	20
2.4.5	総括及び結論	24
2.4.5.1	薬理試験	24
2.4.5.2	薬物動態試験	25
2.4.5.3	毒性試験	25
2.4.5.4	結論	27
2.4.6	参考文献	28

2.4 非臨床試験の概括評価

2.4.1 非臨床試験計画概略

レベチラセタムは、ユーシービー社（ベルギー）において、同社製品であるピラセタム（本邦における商品名：ミオカーム内服液）の関連薬に関する研究の過程で1980年代初期に発見された新規中枢作用物質である。当初、認知障害や不安障害の患者に対する適応を目標に開発が進められた後、1991年[]から抗てんかん薬としての開発が開始された。開発適応症の変遷に伴い非臨床試験も長期にわたり実施された。

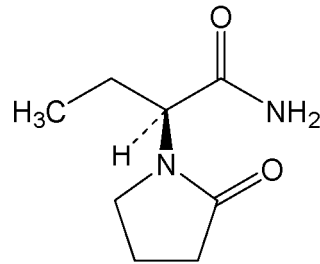


図 2.4.1-1 レベチラセタムの化学構造式

薬理試験（効力を裏付ける試験）は、てんかんの動物モデルとして、各種の部分発作モデル及び全般発作モデルにおける作用を検討した。また、古くから抗てんかん薬のスクリーニングに使われてきた急性けいれんモデルに対する作用も検討し、他剤と比較することによりレベチラセタムの特徴を明らかにした。毒性用量（中枢に対する作用の一つを指標として）と薬効用量のモデル動物による予想治療域やてんかん原性モデルに対する作用も検討した。

作用機序については、既存の抗てんかん薬と同様の機序を検討した試験からは解明に至らなかったが、1991年にレベチラセタムに特異的な結合部位が脳の細胞膜画分に存在することが明らかとなった。欧米における承認取得後も、作用機序解明のための薬理試験を続け、SV2A がレベチラセタムの結合部位であるとの発見に至った。また、SV2A に対する結合親和性と聴原性発作マウスにおける発作抑制作用の間に相関性がみられたことから、レベチラセタムと SV2A との結合が発作抑制作用に関与していることを確認した。しかしながら、SV2A を介した詳細な作用機序は未だ解明されておらず、[]。

副次的薬理試験に関しては、てんかん以外の中枢神経系への薬効を考慮した多数の試験が存在するが、鎮痛作用、抗躁作用及び神経細胞保護作用について記載した。

安全性薬理試験に関しては、中枢神経系、心血管系及び呼吸器系に加え、消化器系及び腎機能についても検討した。開発初期に非 GLP で実施した安全性薬理試験は1991年に GLP で再度実施した。

薬物動態試験に関しては、主にマウス、ラット及びイヌにおける吸収、分布、代謝、排泄、薬物相互作用の各試験を実施した。毒性試験で実施した TK 試験も併せて評価した。抗てんかん薬は複数の薬剤が併用されることがあることから、*in vivo* 動物モデルを用いて薬物相互作用を検討するとともに、*in vitro* における薬物代謝酵素の誘導や阻害についても詳細に検討した。また、ヒトでの主代謝物 L057 の薬物動態パラメータをラット、イヌで検討し、レベチラセタムとその光学異性体 L060 とのキラール変換をイヌで検討した。

毒性試験は、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験及び局所刺激性試験の主要な試験を実施した。また、抗原性試験、免疫毒性試験及び幼若動物における毒性試験も実施した。反復投与毒性試験で腎臓に対する影響が認められたことから、腎毒性の作用機序を検討する試験を実施した。依存性試験は、XXXXXXXXXXラットの試験（19XXXX年）に加え、サルの静脈内自己投与による依存性試験（19XXXX年）を実施した。

反復投与毒性試験では、肝臓及び腎臓に所見が認められたが、その実施時期が広い年代にわたっていることや試験責任者が異なることから、実施時期や試験責任者の違いの影響を排除して統一した基準で評価するために、19XXXX年に同一の病理学者による2、4、13、26、52及び104週間（がん原性試験）反復投与毒性試験における肝臓及び腎臓の切片の病理組織学的なピアレビューを実施した（報告書番号 RRLE97H2002）。なお、英国規制当局のGLP監査（19XXXX年）の際にラットががん原性試験の病理組織学的評価の一部に不一致が認められたことから、独立した病理専門家により主要な試験の再評価を実施した（報告書番号 RRLE99L2602）。更に、欧州での申請後に EMEA からの指示により2及び26週間反復投与毒性試験における肝臓切片及び52週間反復投与毒性試験における肝臓及び腎臓切片について、追加ピアレビューを実施し、上記の6試験の病理ピアレビューに対する修正報告書（報告書番号 RXLE00A1302）を作成した。なお、試験結果は2.6.6.3項 反復投与毒性試験及び2.6.6.5項 がん原性試験にピアレビュー・再評価の結果を反映して記載した。また、無毒性量の記載も報告書により異なることから、日本における承認申請のために今回統一した基準で報告書を作成した（報告書番号 RXLE08D1601）。

マウスがん原性試験は当初最高用量 960 mg/kg/日、80 週間投与で実施したが、欧米における申請後に最高用量が最大耐量に達していないとの指摘を審査当局から受け、4000/3000 mg/kg/日^{注1)}、104 週間投与試験を ICH 非臨床に関するガイドラインに準拠し、GLP で追加実施した。本資料においては、追加実施したマウス 104 週間試験を主要な試験として記載した。

単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、がん原性試験及び依存性試験におけるレベチラセタム曝露量は TK 試験で確認した。

初期の毒性試験は非 GLP で実施した。主要な反復投与毒性試験、生殖発生毒性試験、遺伝毒性試験及びがん原性試験は、GLP に準拠して実施した。各試験における GLP の準拠状況については、2.6.7.1 毒性試験：一覧表に示した。各試験は当時の試験法ガイドラインに従って実施した。なお、日本における承認申請のために、初期の非 GLP 毒性試験の再現性を確認しデータの信頼性を確保することを目的として、20XXXX年にラット及びイヌにおける GLP 単回投与毒性試験を実施した。

本資料中にはヒトの主代謝物である L057 及び光学異性体 L060 の非臨床試験についても記載した。また、レベチラセタムの錠剤には新規添加物としてマクロゴール 6000EP が含まれていることから、マクロゴール 6000EP に関する非臨床安全性情報を公表文献から調査して記載した。

注1) 4000 mg/kg/日で試験を開始したが、死亡率増加のため45週から3000 mg/kg/日に変更したことから、4000/3000 mg/kg/日と記載した。

2.4.2 薬理試験

2.4.2.1 効力を裏付ける試験

てんかん動物モデルの一つであるキンドリングモデルは、閾値以下の刺激を毎日動物に与えることにより、次第にてんかん様発作を発現するモデルであり、現在数多くあるてんかんモデルの中でもヒトのてんかん病態に近いと考えられており、部分発作を反映したモデルとして広く使用されている。キンドリングモデルをはじめとする各種の部分発作モデル、全般発作モデルであるストラズブール遺伝性欠伸てんかんラットなどを用いて、レベチラセタムの抗てんかん作用を検討した。併せて急性けいれんに対する作用も検討し、その作用プロファイルを既存の抗てんかん薬と比較することにより、レベチラセタムの作用特性を明らかにした。一般的に既存の抗てんかん薬の多くは安全域が狭いことから、レベチラセタムの安全域を評価するため、てんかん動物モデルにおける発作抑制作用とローターロッド試験における運動機能の TD_{50} 値との比よりモデル動物による予想治療域を算出し、既存の抗てんかん薬と比較した。また、抗てんかん原性作用も検討した。

また、作用機序を解明するため、既存の抗てんかん薬で報告されている作用点に及ぼす影響について検討するとともに、脳のレベチラセタム結合部位について詳細な検討を行い、これ以外にも、作用機序の解明のための多数の試験を実施した。

(1) 部分発作モデル

レベチラセタム及び既存の抗てんかん薬の部分発作モデルにおける発作抑制作用の検討結果をまとめて表 2.4.2-1 に示した。レベチラセタムは各種キンドリング発作モデルをはじめとし、ピロカルピンやカイニン酸誘発の発作モデルなど種々の部分発作モデルにおいて発作抑制作用を示した (2.6.2.2 (1) 1)項 報告書番号 ADPE98H1303、報告書番号 RRLE91H3001)。また、フェニトイン抵抗性及び感受性のラット扁桃核キンドリング発作に対する作用の検討では、レベチラセタムは既存の抗てんかん薬とは異なり、フェニトイン感受性ラットよりも抵抗性ラットにおいて、より強い発作抑制作用を示した (2.6.2.2 (1) 1) v)項 報告書番号 ADPE00E2501)。

表 2.4.2-1 各種部分発作モデルにおけるレベチラセタム及び抗てんかん薬の作用

抗てんかん薬	マウスの角膜電気刺激キンドリング発作 ¹⁾	マウスの PTZ 誘発キンドリング発作 ¹⁾	ラットのピロカルピン誘発発作 ²⁾	ラットのカイニン酸誘発発作 ²⁾
レベチラセタム	7	36	17.0	54.4
バルプロ酸ナトリウム	66	147	300	>600
クロナゼパム	0.03	0.03	0.5	1
フェノバルビタール	12	5	5	12.5
フェニトイン	6	38	>200	>400
カルバマゼピン	6	17	>50	>75
エトスクシミド	>254	117	/	/
ビガバトリン	210	291	800	>1200
ラモトリギン	4	>82	>30	/
ガバペンチン	55	>665	/	/
トピラマート	>109	>340	/	/

斜線 (/) は未実施。

1) 各試験で求められた ED₅₀ (mg/kg) を示した。(報告書番号 ADPE98H1303)

2) 各試験で求められた最小有効量 (mg/kg) を示した。(報告書番号 ADPE98H1303)

(2) 全般発作モデル

レベチラセタムは 5.4 mg/kg ip 以上でストラズブル遺伝性欠伸てんかんラットの棘徐波 (2.6.2.2 (1) 2) i) 項 報告書番号 RRLE91B2702) 及びラットの PTZ 誘発棘徐波 (2.6.2.2 (1) 2) ii) 項 報告書番号 RRLE92C2501) を抑制した。また、聴原性発作マウスにおける強直性けいれん及び間代性けいれんに対して抑制効果を示し、ED₅₀ はそれぞれ 7 及び 9.7 mg/kg po であった (2.6.2.2 (1) 2) iii) 項 報告書番号 RRLE91F1303)。

(3) モデル動物による予想治療域の評価

てんかん動物モデルにおける発作抑制作用の ED₅₀ (又は最小有効量) とローターロッド試験における運動機能の TD₅₀ との比よりモデル動物による予想治療域を算出し、レベチラセタムと既存の抗てんかん薬を比較した。部分発作モデルである角膜キンドリングマウスにおけるレベチラセタムのモデル動物による予想治療域が 148 に対して、既存の抗てんかん薬は 2~21 であった (2.6.2.2 (1) 3) i) 項 報告書番号 ADPE98H1303)。全般発作モデルであるストラズブル遺伝性欠伸てんかんラットにおけるレベチラセタムのモデル動物による予想治療域が 235 に対して、バルプロ酸ナトリウム及びエトスクシミドはそれぞれ 2 及び 5 であった (2.6.2.2 (1) 3) ii) 項 報告書番号 ADPE98H1303)。

(4) 抗てんかん原性の評価

扁桃核キンドリングラット及び PTZ キンドリングマウスを用いて、キンドリング形成の刺激と同時にレベチラセタムを投与した結果、両モデルにおいてキンドリング形成の抑制作用が認められた (2.6.2.2 (1) 4) 項 報告書番号 ADPE98F0406、報告書番号 RRLE92B2501)。また、扁桃核キンドリングラットでは薬剤投与中止後も作用が持続しており、レベチラセタムは抗てんかん原性作用を有する可能性が示唆された。

(5) 急性けいれんモデル

従来、抗てんかん薬のスクリーニングモデルとして使用されてきた最大電撃けいれんモデル及び最大 PTZ 誘発けいれんモデルのいずれにおいてもレベチラセタムはけいれん抑制作用を示さなかった (2.6.2.2 (2) 1)項 報告書番号 ADPE98H1303)。

亜最大刺激により誘発されたけいれんに対しては抑制作用を示したが、マウス最大電撃けいれんの閾値に対しては弱い上昇作用を示したのみであった (2.6.2.2 (2) 2)項 報告書番号 RRLE92C1201、2.6.2.2 (2) 3)項 報告書番号 RRLE91G0201)。

(6) 作用機序

レベチラセタムの作用機序については、開発初期には既存の抗てんかん薬と同様の作用機序の探索を行ったが、それらの機序との関連はないことが明らかとなった。現在までに下記の作用機序が明らかにされた。

- ① 神経伝達物質放出の調節に関与すると考えられる SV2A への結合
- ② N 型 Ca^{2+} チャンネル阻害作用
- ③ 細胞内 Ca^{2+} 遊離抑制作用
- ④ GABA 及びグリシン作動性電流に対するアロステリック阻害の抑制作用
- ⑤ 神経細胞間の過剰な同期化の抑制作用

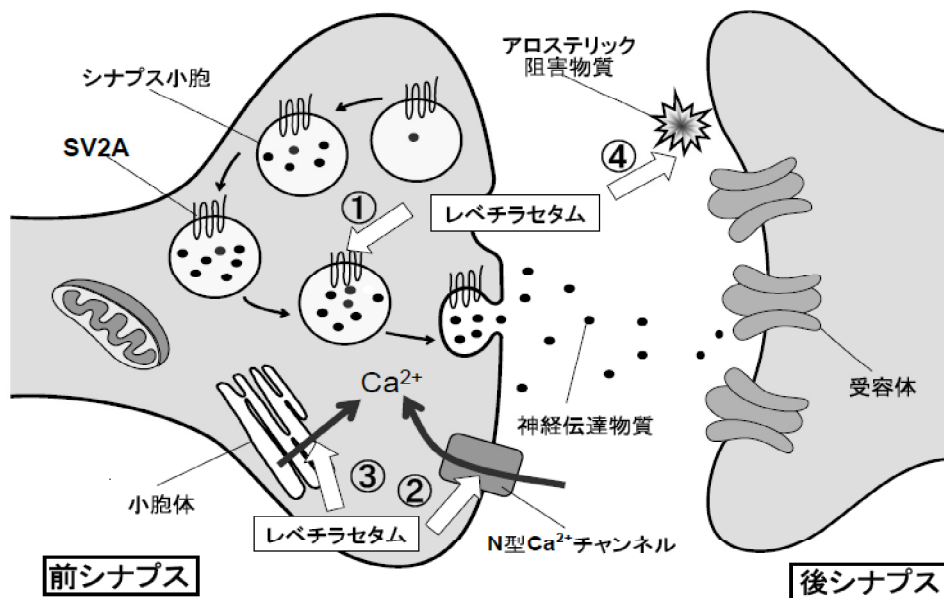


図 2.4.2-1 レベチラセタムの分子レベルの作用機序の推定模式図

注) 神経細胞の過剰な同期化の抑制作用については、シナプスレベルの機序ではないため、上記模式図には記載しなかった。

レベチラセタムの主要な作用機序と考えられる SV2A への結合 (2.6.2.2 (3) 1)項 報告書番号 RRLE04B2601、報告書番号 RRLE04B2602、報告書番号 RRLE04B2603) は、既存の抗てんかん薬にはない新規のメカニズムである。SV2A は、主に神経系の前シナプス終末や内分泌系などに存在し、生理活性物質の放出に関与すると考えられるが、その機能に関しては、未だ不明な点も多い。SV2A に結合したレベチラセタムがどのように抗てんかん作用を発揮するかは未解明である。しかし、レベチラセタム及び構造類似化合物の SV2A に対する親和性と聴原性発作マウスにおける発作抑制作用との間に相関関係が認められたことから、SV2A に結合することにより神経伝達物質放出に影響を及ぼすことがレベチラセタムの主要な機序となり、発作抑制作用に結びついていると考えられる。更に、SV2A に対する親和性は、角膜電気刺激キンドリング発作及びブストラスプール遺伝性欠てんかんラットの欠神発作の抑制作用との間にもそれぞれ相関性が認められた。レベチラセタムが SV2A に結合した後の詳細な機序は不明であるが、SV2A に対する結合と発作抑制作用の関連性が強く示唆される。

ラット海馬 CA1 錐体神経細胞を用いた試験において、レベチラセタムの N 型 Ca^{2+} チャネルの阻害作用がみられた (2.6.2.2 (3) 2)項 報告書番号 RRLE01F1401、報告書番号 ADPE02C2113)。既存の抗てんかん薬で N 型 Ca^{2+} チャネルを阻害することが報告されているものはない。また、ラット海馬神経細胞においてリアノジン受容体を介する細胞内 Ca^{2+} 遊離抑制作用がみられた

(2.6.2.2 (3) 3)項 報告書番号 RRLE01L2603)。ラット培養神経細胞において、GABA 及びグリシン作動性電流のアロステリック阻害物質 (亜鉛及び DMCM) の作用の抑制がみられた (2.6.2.2 (3) 4)項 報告書番号 ADPE02G1206)。神経細胞間の過剰な同期化の抑制作用に関しては、ラット海馬 CA3 スライスを用いて細胞内外の同時記録を行った結果、細胞外記録の最初の集合スパイク (PS1) 振幅を抑制し、集合スパイク数を有意に減少させたが、細胞内記録による活動電位の振幅及び活動電位数に影響はみられなかったことから、レベチラセタムは個々の細胞の活動電位に作用せず、細胞外で記録される集合神経細胞応答に対して比較的選択的に作用し、神経細胞間の過剰な同期化を抑制することが示唆された (2.6.2.2 (3) 5)項 報告書番号 RRLE02F0701)。

一方、既存の抗てんかん薬で報告されている作用点に対するレベチラセタムの影響を検討した結果、GABA_{A/B} 受容体、ベンゾジアゼピン受容体をはじめとする 55 種の結合部位には結合せず、 Na^+ チャネルや T 型 Ca^{2+} チャネルを抑制せず、GABA 神経系に対して直接的な影響は認められなかった。

2.4.2.2 副次的薬理試験

レベチラセタムは、開発の経緯から多くの薬理作用が検討されているが、鎮痛作用、抗躁作用及び神経細胞保護作用について取り上げた。レベチラセタムはマウス酢酸ライジング (60~960 mg/kg po)、ラットのホルマリン試験 (17~540 mg/kg ip)、テールフリック試験 (54~950 mg/kg ip) 及びホットプレート試験 (54~540 mg/kg ip) ではほとんど鎮痛作用が認められなかった (2.6.2.3 (1)項 報告書番号 RRLE97G0705、報告書番号 RRLE00J1901、報告書番号 RRLE00K2404) 一方で、ストレプトゾトシン誘発糖尿病ラット (54 mg/kg ip) 及び坐骨神経結紮ラット (540 mg/kg ip) のような慢性神経障害性動物モデルにおいては鎮痛作用が認められた (2.6.2.3 (1)項 報告書番号 RRLE00J1401)。硫酸 D-アンフェタミンとクロルジアゼポキシド混合液投与によるラット躁病モデル (54 mg/kg ip) で抗躁作用が認められた (2.6.2.3 (2)項 報告書番号 RRLE99E2004)。中大脳動脈結紮ラットモデル (44 mg/kg ip) において、神経細胞保護作用が認められた (2.6.2.3 (3)項 報告書番号 ADPE01H1307)。

2.4.2.3 安全性薬理試験

中枢神経系、心血管系及び呼吸器系に加え、消化器系及び腎機能についても検討した。

(1) 中枢神経系に及ぼす影響

ラットの Irwin 試験では、1800 mg/kg po で自発運動の軽度変化、不穩の増加、筋緊張の低下及び常同性頭部反転動作の増加が認められた (2.6.2.4 (1)項 報告書番号 RRLE97G0702)。100～1800 mg/kg po でラットの総運動量の低下傾向が認められ、高用量で顕著であった (2.6.2.4 (1)項 報告書番号 RRLE97G0703)。レベチラセタムは PTZ 誘発けいれんに対して増強作用を示さず (2.6.2.4 (1)項 報告書番号 RRLE97G0706、報告書番号 ADPE98H1303)、ペントバルビタール誘発睡眠時間への影響も認められなかった (2.6.2.4 (1)項 報告書番号 RRLE97G0704)。

マウス及びラットにおいてすべての用量 (54～1700 mg/kg ip 及び 300～1800 mg/kg po) で体温の軽度な低下が認められた。540 mg/kg ip 以上でチムニー試験における行動障害及びラットにおける筋弛緩が認められたが、ローターロッド試験で運動機能に影響は認められなかった (2.6.2.4 (1)項 報告書番号 RRLE91L2704、報告書番号 RRLE91L2705、報告書番号 RRLE97H2801)。サルの毒性試験では 2000 mg/kg po でも体温に影響は認められなかった (2.6.6.2 (3)項 報告書番号 RRLE97D0702)。

正常又は扁桃核キンドリングラットの Morris 水迷路試験において、17～170 mg/kg ip では認知機能に影響を及ぼさなかった (2.6.2.4 (1)項 報告書番号 ADPE01A2312)。

(2) 心血管系及び呼吸器系に及ぼす影響

麻酔ビーグル犬において、50、150 及び 450 mg/kg iv で一過性の用量依存的な肺動脈圧の上昇及び 450 mg/kg iv で心収縮性の低下などの所見が認められた (2.6.2.4 (2)項 報告書番号 RRLE97E1403)。呼吸器系に影響は認められなかった。無麻酔ビーグル犬における 45 及び 180 mg/mL 溶液の 5 分間静脈内急速投与 (450 mg/kg) でも、一過性の肺動脈圧の上昇が認められた (2.6.2.4 (2)項 報告書番号 RRLE98L1201)。また、心拍数の増加及び拡張期動脈圧の上昇並びに嘔吐も認められた。

無麻酔ビーグル犬に 150、300 及び 600 mg/kg を 2～3 日おきに経口投与した場合や 75、150、300 及び 600 mg/kg を静脈内投与 (それぞれ 15、30、60 及び 120 mg/mL を 15 分間で投与) した場合に認められた心血管系の所見は少なく一過性であった (2.6.2.4 (2)項 報告書番号 RRLE99M0301、報告書番号 RRLE02C1204)。600 mg/kg po で一過性の心拍数の増加、QT 短縮及び嘔吐が認められたが、心拍数で補正後の QTc (Fridericia 及び Sarma 変換による) には影響が認められず、血漿中濃度が 507 µg/mL^{注2)} でもレベチラセタムは心伝導系に影響を及ぼさないことが確認された (2.6.2.4 (2)項 報告書番号 RRLE99M0301)。300 mg/kg iv 以上の高用量投与では嘔気、嘔吐及び心拍数増加などが認められ、600 mg/kg iv では PR 間隔の短縮及び肺動脈圧の上昇 (投与前値の 63%まで) が認められた。ただし、心臓電気生理では 1000 µg/mL の 30 分間曝露で摘出イヌプルキンエ線維の活動電位に影響は認められなかった (2.6.2.4 (2)項 報告書番号 RRLE00E1601)。

肺動脈圧に及ぼす影響を *in vitro* 試験で更に検討した。ラットの摘出肺動脈標本において 10^{-6} ～ 3×10^{-2} M (0.17 µg/mL～5.1 mg/mL) のレベチラセタムは一過性及び持続性収縮を誘発しなかつ

注2) この値は600 mg/kg poのときの血漿中濃度であり、ヒトにおける最高推奨臨床用量における C_{max} の10倍にあたる。

たことから、肺動脈圧の上昇はレベチラセタムの直接的な血管収縮作用によるものではないと考えられた (2.6.2.4 (2)項 報告書番号 RRLE98F0402)。イヌの血液を用いた検討では、72 mg/mL 以上で血漿及び血液粘度の上昇並びに赤血球変形能の低下が認められた (2.6.2.4 (2)項 報告書番号 RRLE98L1201)。ヒト血液を用いた試験では、100 mg/mL で赤血球変形能の低下が認められたが 30 mg/mL では認められなかった。またレベチラセタムの生理食塩溶液 (50~500 mg/mL) には浸透圧及び粘度の上昇が認められた (2.6.2.4 (2)項 報告書番号 RRLE02C1102)。これらの所見から、静脈内投与時の静脈血循環において局所的に薬物が高濃度になり、その結果生じる血液粘度の上昇及び赤血球変形能の低下などによる血液レオロジーの変化が一過性の肺動脈圧上昇を引き起こしている可能性が示された。なお、これらの試験で検討した濃度はヒトにおける最高推奨臨床用量での C_{max} に比べ 100 倍以上の高濃度である。また、外国で実施された 15 分間静脈内投与による臨床試験においても、肺動脈圧及び心拍数に対する影響は観察されていない (N01077 試験 : 5.3.1.1.1)。

(3) 消化器系に及ぼす影響

レベチラセタム (1 mmol/L) はアセチルコリン、ヒスタミン、5-HT 及び塩化バリウムによるモルモット摘出回腸の収縮に影響を与えなかった (2.6.2.4 (3)項 報告書番号 RRLE97A2403)。幽門結紮ラットにおいて 540 mg/kg までの十二指腸内投与で胃液分泌量及び H^+ 及び Na^+ 分泌に対しては影響は認められず、540 mg/kg で K^+ 分泌が低下したのみであった (2.6.2.4 (3)項 報告書番号 RRLE92K0904)。また、540 mg/kg po でマウスの腸管炭末輸送能に影響を及ぼさなかった (2.6.2.4 (3)項 報告書番号 RRLE92K0902)。

(4) 腎機能に及ぼす影響

レベチラセタム 540 mg/kg po で尿量、電解質及びたん白質の排泄に影響はなく、腎機能にレベチラセタムの影響は認められなかった (2.6.2.4 (4)項 報告書番号 RRLE92L0504)。

2.4.2.4 薬力学的薬物相互作用試験

薬力学的薬物相互作用に関する動物試験は実施していない。

2.4.3 薬物動態試験

2.4.3.1 吸収

マウス、ラット及びイヌにレベチラセタム 54 mg/kg を経口又は静脈内に単回投与したときの薬物動態を検討した。表 2.4.3-1 に示したように、経口投与による最高血漿中濃度到達時間 (t_{max}) は 1 時間未満であり、レベチラセタムは速やかに吸収されることが示された。

経口投与での絶対的バイオアベイラビリティは、すべての動物種で高く、88~110%であった。ラットにおいてクリアランスにわずかな雌雄差がみられたが、いずれの動物種でも血漿中濃度に顕著な性差は認められなかった。

表 2.4.3-1 レベチラセタム 54 mg/kg を単回投与後の血漿中薬物動態パラメータ

パラメータ	動物種			ヒト ²⁾
	マウス ¹⁾	ラット ¹⁾	イヌ ¹⁾	
静脈内投与				
$T_{1/2}$ (h)	1.3	2.2	3.3	7.2
Vd (L/kg)	-	0.67	0.71	0.56
AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	112	262	367	392
CL (mL/min/kg)	8.5	3.6	2.5	0.90
経口投与				
t_{max} (h)	0.5	0.3	0.8	0.75 ³⁾
C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	40	64	67	47.7
$T_{1/2}$ (h)	1.4	2.6	3.3	7.2
AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	98	270	403	428
絶対的バイオアベイラビリティ ⁴⁾	88%	103%	110%	109%
報告書番号	LE89C131	LE86H072	LE86H071	RXCE05J0204 ⁵⁾

1): 値は雌雄合算平均値で示した。

2): 外国人健康成人に 1500 mg を単回投与

3): ヒトのデータで t_{max} は中央値、他は平均値

4): AUC_{po}/AUC_{iv}

5): N01077 試験 (5.3.1.1.1 項)

ラットに ^{14}C -レベチラセタム 54 mg/kg を単回経口投与後の消化管内容物の放射能は、投与 10 分後の 57.9% から 1 時間後では 26.2% に、更に 4 時間後には 4.1% に低下した (2.6.4.3 (1) 2) iii) 項 報告書番号 LE90H021)。イヌでも消化管からの放射能の消失は速やかであり、 ^{14}C -レベチラセタム 54 mg/kg を単回経口投与後 1 時間の消化管内残存率は 4.62% であった (2.6.4.3 (1) 3) ii) 項 報告書番号 LE88C311)。また、ラット及びイヌにおける 24 時間後の残存率はいずれも投与量の 0.2% 未満であった。ラット及びイヌにおいて糞中に排泄された放射能は投与量の 4% 未満であった (2.6.4.6 (1) 2) ii) 項 報告書番号 LE90H021 及び 2.6.4.6 (1) 3) i) 項 報告書番号 LE88C311)。これらのことから、レベチラセタムは経口投与後速やかに、ほぼ完全吸収され、胆汁中への排泄はわずかであることが示唆された (2.6.4.6 (2) 項 報告書番号 LE88C311)。

ラット及びイヌにおける分布容積は約 0.7 L/kg であり、細胞内及び細胞外の水分量に相当する。

マウス、ラット及びイヌにおいて、レベチラセタムを高用量まで経口投与したときの薬物動態パラメータを表 2.4.3-2 に示した。

表 2.4.3-2 レベチラセタムを経口投与したときの薬物動態パラメータ

マウス ¹⁾ (報告書番号 RRLE00L1303)											
投与量 (mg/kg/日)		1000		2000		3000		4000		5000	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
C _{max} (µg/mL)	1 日目	495	585	1121	829	1406	1613	2522	1873	2824	2536
	13 週目	460	511	1018	815	1526	1637	1786	1725	2406	2100
AUC (µg·h/mL)	1 日目	2920	2387	7101	4956	8923	7085	13168	10412	14930	13762
	13 週目	2982	2531	6332	5317	10440	7351	9916	9336	14984	11635
ラット (報告書番号 LE86H072)											
投与量 (mg/kg/日)		54		400		1200		3600			
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
C _{max} (µg/mL)	1 日目	57.7	47.1	377	351	747	745	1461	1664		
	AUC (µg·h/mL)	1 日目	376	206	2304	1587	6332	4795	18746	14424	
イヌ ¹⁾ (報告書番号 LE85E281)											
投与量 (mg/kg/日)		133		400		1200					
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
C _{max} (µg/mL)	1 日目	99	95	234	189	588	501				
	13 週目	110	71	259	178	569	633				
AUC (µg·h/mL)	1 日目	1024	887	2467	2353	7754	6160				
	13 週目	1096	832	2755	2229	7451	7555				

1): 1 日の投与量を 2 回に分けて投与した。

マウスにレベチラセタム 5000 mg/kg まで単回又は反復経口投与したときの C_{max} 及び AUC は共に投与量にほぼ比例して増加した。反復投与による影響はみられず、蓄積性はみられなかった (2.6.4.3 (2) 1) 項 報告書番号 RRLE00L1303)。

ラットの単回投与では、3600 mg/kg まで AUC は投与量にほぼ比例した。しかし、1200 mg/kg 以上で C_{max} は投与量比例値より低くなり、t_{max} が延長したことから、吸収速度の低下が示唆された (2.6.4.3 (1) 2) ii) 項 報告書番号 LE86H072)。

イヌでは、1200 mg/kg まで単回又は反復投与したときの AUC 及び C_{max} は共に投与量にほぼ比例して上昇し、性差はなかった。反復投与しても AUC 及び C_{max} に大きな変化はみられず、蓄積性はみられなかった (2.6.4.3 (2) 3) ii) 項 報告書番号 LE85E281)。

幼若ラットに単回又は反復経口投与すると、AUC は投与量にほぼ比例した。しかし、高投与量で t_{max} が延長し、吸収速度の低下が示唆された。血漿中濃度に性差は認められなかった (2.6.4.8 (2) 1) 項 報告書番号 RRLE97A1402、2.6.4.8 (2) 2) 項 報告書番号 RRLE98B2604)。4 日齢から 2 週齢までの幼若ラットに反復投与すると、トラフ濃度が時間経過と共に次第に低下したが、これは幼若動物の腎臓機能の成熟により腎臓から排泄が増加したためと考えられた。

幼若イヌに単回経口投与したときの AUC は投与量にほぼ比例した (2.6.4.8 (2) 3) 項 報告書番号 RRLE97B1101)。反復経口投与したときの C_{max} 及び AUC は投与量が増えると共に増加したが、嘔吐により投与量に比例しなかった (2.6.4.8 (2) 4) 項 報告書番号 RRLE96H1903)。反復投与時のレベチラセタムのトラフ濃度はすべての投与量で C_{max} の 1%未満と低かった。血漿中濃度には性差は認められなかった。

ヒトの主代謝物である L057 の薬物動態をラット及びイヌに単回経口又は静脈内投与して検討した。ラットに L057 2000 mg/kg を経口投与後の絶対的バイオアベイラビリティは 18%であったが、

C_{max} は臨床用量のレベチラセタムをヒトに投与したときの血漿中 L057 濃度の予測値よりも高かった (2.6.4.8 (3) 1) 項 報告書番号 RRLE96L2703)。イヌに経口投与後の L057 の吸収は、速やかであった (2.6.4.8 (3) 2) 項 報告書番号 RRLE97J2407)。投与量の約 61~72 % が尿中に L057 として排泄された。

2.4.3.2 分布

(1) 組織分布

^{14}C -レベチラセタムを投与後の組織分布をマウス、ラット及びイヌで検討した。すべての動物種において、主な組織中放射能の分布は、腎臓（高濃度）及び脂肪組織（低濃度）を除いて、比較的均一であった (2.6.4.4 (1) 項 報告書番号 LE89C131、報告書番号 LE90H021、報告書番号 LE88C311、報告書番号 ADPE99D0908、報告書番号 ADPE01H0804)。レベチラセタムの薬理的標的的部位である中枢神経系への移行速度はほとんどの他の組織への移行よりも遅かったが、他の組織と変わりなく分布した。雄ラットに ^{14}C -レベチラセタム 54 mg/kg を単回静脈内投与後の全身オートラジオグラフィにおいても同様の結果が得られた (2.6.4.4 (1) 2) iii) 項 報告書番号 LE90H021)。ラット及びイヌに ^{14}C -レベチラセタムを反復経口投与したときの組織中放射能の分布は単回経口投与の分布と同様であった (2.6.4.4 (1) 2) ii) 項 報告書番号 LE90H021、2.6.4.4 (1) 3) 項 報告書番号 LE88C311)。放射能の蓄積は認められなかった。

(2) 血漿たん白結合

ラット及びイヌにおいて *in vitro* 又は *ex vivo* で測定した血漿たん白結合率はいずれも 10 % 未満であった (2.6.4.4 (2) 項 報告書番号 LE90H021、報告書番号 LE88C311)。ヒト血漿においてもたん白結合はほとんどみられなかった (2.6.4.4 (2) 項 報告書番号 RRLE94C2301)。

(3) 血球への移行

マウス、ラット及びイヌに ^{14}C -レベチラセタムを投与したときの血液及び血漿中放射能濃度はほぼ同程度であった (2.6.4.4 (3) 項 報告書番号 LE89C131、報告書番号 LE90H021、報告書番号 LE88C311) ことから、血球に移行すると考えられる。マウス及びイヌにおいて投与後の遅い時点 (マウスでは 4 時間後、イヌでは 12 時間後) で、血液/血漿中濃度比は増大したことから、レベチラセタムの排泄は血漿に比して、血球で遅延したものと推測される。ヒトにおいても ^{14}C -レベチラセタムを投与したときの血液及び血漿中放射能濃度はほぼ同程度であった (2.6.4.4 (3) 項 報告書番号 RRLE94C2301)。

(4) 胎盤通過性

妊娠ラットに ^{14}C -レベチラセタム 54 mg/kg を単回経口投与したとき、胎児、胎盤及び羊水中に放射能が認められ、胎盤を通過することが示唆された。胎児、胎盤及び羊水中放射能濃度は母動物血液と比べて遅れて推移した (2.6.4.4 (4) 項 報告書番号 LE90H021)。胎児の放射能濃度は、母動物血液と比べて投与後 2 時間までは低かったが、投与後 3~24 時間では同程度になった。

2.4.3.3 代謝

各種動物（2.6.4.5 項 報告書番号 LE89C131、報告書番号 LE90H021、報告書番号 LE88C311）及びヒト（報告書番号 RRLE94C2301）における主な推定代謝経路を図 2.4.3-1 に示した。

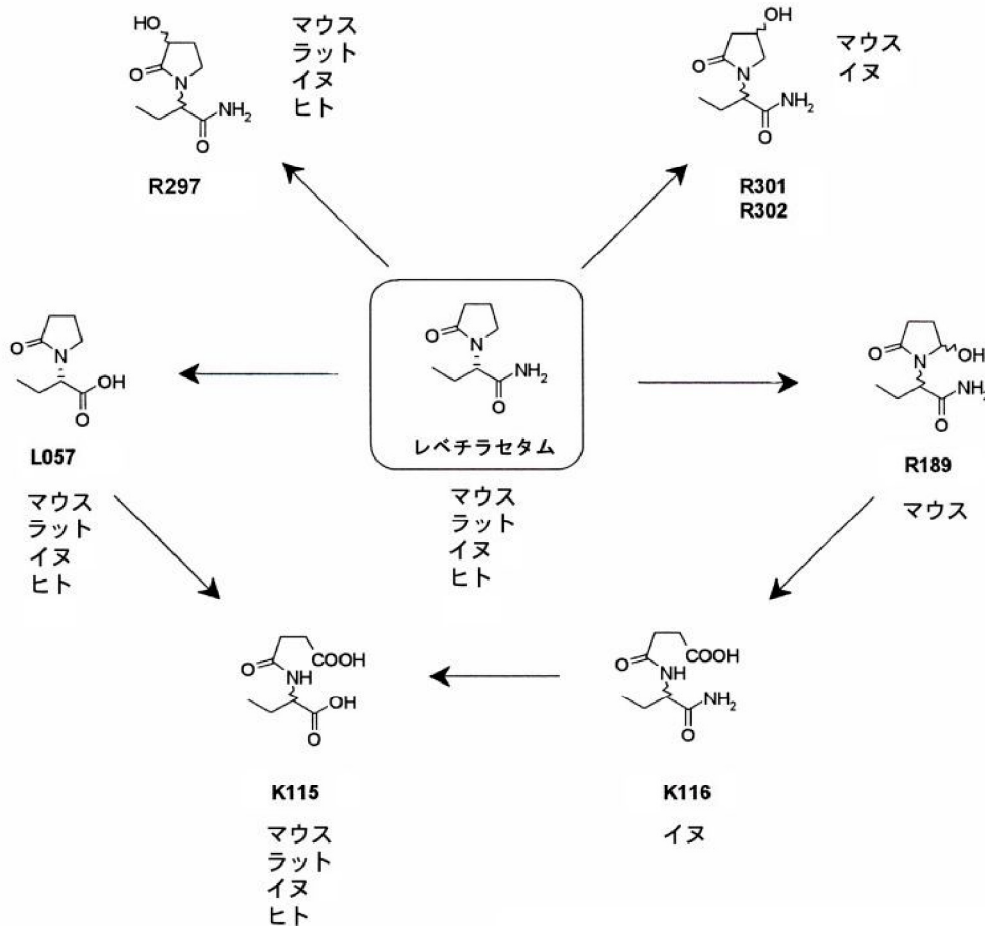


図 2.4.3-1 レベチラセタムの推定代謝経路

(尿中に投与量の 1%を超える量が排泄される代謝物を示す)

主要な代謝経路は、血中のセリンエステラーゼと推測される酵素によりレベチラセタムのアセトアミド基が加水分解されて酸性代謝物 L057 が生成される経路であり、ヒトを含む動物における主代謝物は L057 であった。その他の経路は、2-オキシピロリジンの水酸化、N-脱アルキル化（5 位の開環）及びこれらの経路のいくつかの組み合わせであった。マウス、ラット及びイヌに ^{14}C -レベチラセタム 54 mg/kg を単回経口投与後の尿中放射能 (% of dose) の 60~76% は未変化体であり、4~8% は L057 であった。その他の酸性代謝物は K115 及び K116 であった。イヌでは水酸化代謝物 (R297、R301/R302) は他の動物種より多く生成した (表 2.4.3-3)。

代謝物のプロファイルは、54 mg/kg 以下では雌雄差もなく、妊娠動物と非妊娠動物とで類似していた。更に経口又は静脈内投与しても、単回又は反復投与しても類似していた。ラットにおいては、反復投与により未変化体及び L057 の排泄は影響を受けなかったが、雄では K115 の排泄率はわずか

に増加した (2.6.4.6 (1) 2) iii)項 報告書番号 LE84F151)。フェノバルビタールを前投与したラットにレベチラセタムを投与すると、L057 以外のすべての代謝物の生成が増加した (2.6.4.7 (3) 3)項 報告書番号 RRLE93C1901)。イヌでは、投与期間及び投与量の増加により、水酸化代謝物の排泄率が雌雄共に増加したが、L057 の排泄率に影響はみられなかった (2.6.4.6 (1) 3) ii)項 報告書番号 LE85E281)。

表 2.4.3-3 ^{14}C -レベチラセタム 54 mg/kg を単回経口投与後の尿中排泄率 (% of dose)

未変化体及び代謝物	マウス	ラット	イヌ	ヒト ¹⁾
	0~48 時間	0~32 時間	0~24 時間	0~48 時間
レベチラセタム	60.7	75.8	62.4	65.9
L057	4.7	5.1	7.9	23.7
R297	2.1	0.6	3.8	1.6
K115	2.7	1.4	6.0	0.9
R301	-	-	1.6	-
R302	1.9	-	2.5	-
R189	1.1	-	-	-
K116	-	-	2.1	-
未同定代謝物	7.9	-	1.9	0.6
尿中排泄率	84.9	88.8	89.3	92.7
報告書番号	LE89C131	LE90H021	LE88C311	RRLE94C2301

1): 外国人健康成人男性に ^{14}C -レベチラセタム 500 mg を経口投与 (N046 試験 : 5.3.3.1.4)

L057、R297、K115、R301、R302、R189 及び K116 の構造は図 2.4.3-1 を参照

値は雌雄合算の平均値で表示

L057 の生成は、検討したすべての組織ホモジネート (ヒトの肝臓並びにラットの肝臓、小腸、脳、腎臓及び肺) 及びヒトの血液中でみられたが、血漿中ではみられなかった。また、*in vitro* で、L057 の生成にチトクローム P450 は関与しなかった (2.6.4.5 (2)項 報告書番号 RRLE97K2805、報告書番号 RRLE98B1803)。阻害剤を用いた検討の結果から、L057 の生成に関与する酵素はセリンエステラーゼと推測される酵素であることが明らかとなった (2.6.4.7 (1) 9)項 報告書番号 RRLE99J2702)。L057 の生成クリアランス (CL_{L057}) はラット、イヌ及びヒトで類似していた (表 2.4.3-4)。

表 2.4.3-4 動物及びヒトにおけるレベチラセタムの各種クリアランス

種	投与量・経路 mg/kg	$\text{CL}^{1)}$ mL/min/kg	$\text{CL}_{\text{R}}^{2)}$ mL/min/kg	$\text{CL}_{\text{NR}}^{3)}$ mL/min/kg	$\text{CL}_{\text{L057}}^{4)}$ mL/min/kg
マウス	54, iv	8.5	4.4	4.1	0.4
ラット	54, iv	3.6	2.7	0.9	0.2
イヌ	54, iv	2.5	1.5	0.9	0.2
ヒト ⁵⁾	約 15, po	0.9	0.6	0.3	0.2

1): 全身クリアランス

2): 腎クリアランス

3): 腎外クリアランス、 $\text{CL}_{\text{NR}} = \text{CL} - \text{CL}_{\text{R}}$

4): L057 の生成クリアランス、 $\text{CL}_{\text{L057}} = \text{CL} \times f_{\text{eL057}}$ (ただし f_{eL057} は L057 の投与量に対する排泄率)

5): 外国人健康成人 (反復経口投与、1000 mg 1 日 2 回) におけるデータ (N150 試験 : 5.3.3.4.4)

レベチラセタム (*S*-体) 又は L060 (*R*-体) をイヌに静脈内投与し、それぞれの光学異性体の薬物動態を比較した。L060 の薬物動態パラメータをレベチラセタムの値と比べると、CL 及び Vd は同程度であったが、 $t_{1/2}$ は長かった。腎クリアランスは L060 の方が大きかった。レベチラセタム及び L060 は生体内でキラル変換しなかった (2.6.4.5 (1) 4) 項 報告書番号 ADPE01J1803)。

2.4.3.4 排泄

(1) 尿及び糞中排泄

^{14}C -レベチラセタムを単回経口投与後の尿及び糞中の累積放射能排泄率を表 2.4.3-5 に示した。

表 2.4.3-5 ^{14}C -レベチラセタムを単回経口投与後の尿及び糞中放射能排泄率

排泄経路	マウス (48 時間)		ラット (72 時間)		イヌ (24 時間)	
	54 mg/kg		54 mg/kg		54 mg/kg	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿 (% of dose)	87.4	82.4	95.5	82.1	89.5	89.1
糞 (% of dose)	1.55	3.10	0.8	0.4	3.93	2.99
報告書番号	LE89C131		LE90H021		LE88C311	

マウスに 54 mg/kg 単回静脈内投与又は経口投与後 48 時間までの尿中放射能排泄率は、投与放射能の 80 % 以上であった (2.6.4.6 (1) 1) 項 報告書番号 LE89C131)。ラットに単回投与後 72 時間までの尿中放射能排泄率は、投与量及び投与経路に関係なくほぼ 90 % であった。放射能排泄率は妊娠動物と非妊娠動物で類似しており、反復投与しても変わらなかった (2.6.4.6 (1) 2) ii) 項 報告書番号 LE90H021)。イヌに 54 mg/kg 単回経口投与後 24 時間までの尿中放射能排泄率は約 89.3 % であった。反復投与しても排泄率は変わらなかった (2.6.4.6 (1) 3) i) 項 報告書番号 LE88C311)。いずれの動物種においても排泄パターン及び速度は雌雄で類似していた。

排泄に性差はなく、投与量及び投与期間の影響を受けなかった。すべての動物種について、屍体に残存する放射能は 1 % 未満であり、体内に残留又は蓄積がないことを示した。

(2) 胆汁中排泄

イヌでの組織中濃度測定時の胆汁中放射能濃度は同時点の血漿中濃度と同程度であり、胆汁が主要な排泄経路ではないことを示している (2.6.4.6 (2) 項 報告書番号 LE88C311)。

(3) 乳汁中排泄

授乳中ラットに ^{14}C -レベチラセタム 350 mg/kg を単回経口投与したとき、乳汁中への移行がみられ、投与後 6 時間までの乳汁中放射能濃度は、血漿中濃度の約 90 % であった (2.6.4.6 (3) 項 報告書番号 RRLE97D1501)。乳汁中放射能濃度は投与後 3 時間で最高濃度に達し、その後速やかに低下した。

2.4.3.5 薬物動態学的薬物相互作用

レベチラセタムは960 µg/mL で *in vitro* でフェニトインの血漿たん白結合に影響を及ぼさなかった (2.6.4.7 (1) 10) 項 報告書番号 RRLE91K2401)。マウスにレベチラセタムと抗てんかん薬を併用投与したとき、レベチラセタム及び抗てんかん薬の脳への移行は変化しなかった (2.6.4.7 (3) 1) 項 報告書番号 RRLE96K3110)。しかし、レベチラセタム 5.4 mg/kg po とビガバトリン 412.8 又は 722.4 mg/kg ip を併用投与したとき、血漿中レベチラセタム濃度が 50 % 低下した。レベチラセタムとビガバトリンを腹腔内投与したときには血漿中レベチラセタム濃度の低下は認められず、レベチラセタムを経口投与したときにビガバトリンの投与経路 (腹腔内及び経口) にかかわらず血漿中レベチラセタム濃度の低下が認められたことから、高用量のビガバトリン投与がレベチラセタムの吸収に影響を及ぼした可能性が考えられる。また、レベチラセタム 5.4 mg/kg po とバルプロ酸ナトリウム 166.2 mg/kg po と併用投与したとき、血漿中バルプロ酸濃度が 33 % 低下した。ヒトの臨床試験においては血漿中バルプロ酸濃度に対するレベチラセタムの影響はみられなかった。

1.25 mM レベチラセタムは、ヒト肝ミクロソームの CYP1A2、CYP2C19、CYP2E1 及び CYP3A4 の活性を阻害せず (2.6.4.7 (1) 2) 項 報告書番号 RRLE97D2202、表 2.6.5.12B)、1 mM レベチラセタムは、CYP2A6、CYP2C8/9/10、CYP2D6 及び CYP3A3/4、UDP-グルクロン酸転移酵素 (UGT) 及びミクロソームのエポキシドヒドロラーゼ活性も阻害しなかった (2.6.4.7 (1) 項 報告書番号 RRLE95L2403、報告書番号 RRLE97J0303、報告書番号 RRLE95J1303、報告書番号 RRLE96K0301、報告書番号 RRLE97D2201)。ヒト肝細胞において、レベチラセタムは 4000 µmol/L までの濃度で CYP1A1/2 並びにエチニルエステラジオールのグルクロン酸抱合活性及び硫酸抱合活性にほとんど影響しなかったが、CYP2B6 及び CYP3A4 の活性を増大させた。しかし、臨床で 1 回 1500 mg を経口投与したときの定常状態での C_{max} に近い 68 µg/mL (400 µmol/L) では、その作用は陽性対照物質の 20 % 以下であった (2.6.4.7 (1) 8) 項 報告書番号 RRLE06J2503)。

in vitro でバルプロ酸ナトリウムは、ヒト血液中でのレベチラセタムの加水分解に対して阻害作用を示さなかった (2.6.4.7 (1) 9) 項 報告書番号 RRLE99J2702)。

日本人てんかん患者を対象とした N165 試験において、併用する抗てんかん薬の薬物動態に対するレベチラセタムの影響をレトロスペクティブに評価した結果、カルバマゼピン、フェニトイン、バルプロ酸ナトリウム及びゾニサミドの定常状態において、それぞれの血漿中薬物濃度にレベチラセタムは影響を及ぼさなかった (N01174 解析 : 5.3.3.5.1)。

以上、レベチラセタムは肝薬物代謝酵素活性を阻害せず、誘導もしないこと、たん白結合率が低いこと、臨床も含めて *in vivo* の併用投与試験で明らかな相互作用は認められていないことから、薬物相互作用が少ない薬剤であると考えられる。

2.4.4 毒性試験

2.4.4.1 単回投与毒性試験

ラットの単回経口投与毒性試験において死亡は認められず、2500 及び 5000 mg/kg で自発運動低下及び不安定歩行が認められ、5000 mg/kg ではこれに加えて半眼及び立毛が認められ、これらはすべて投与日だけに発現した (2.6.6.2 (1)項 報告書番号 RRLE04A1207)。

イヌの単回経口投与毒性試験において、2400 mg/kg (4 時間間隔で 2 回に分割投与) 投与後に嘔吐及び異常便 (水様便又は緑色粘液を含む便) が認められたのみであり、1200 mg/kg ではこれらの所見は認められなかった (2.6.6.2 (2)項 報告書番号 RRLE04A1209)。

単回静脈内投与毒性試験では、ラットにおいて 1000 mg/kg までの用量で死亡が認められなかったが、1300 mg/kg 以上で死亡が認められた。イヌにおいては、1200 mg/kg まで死亡は認められなかったが、流涎、一過性の心拍数の増加などが認められた (2.6.6.2 (3)項 報告書番号 LE85B011)。

2.4.4.2 反復投与毒性試験

(1) ラット

ラットに 0、200、600 及び 1800 mg/kg/日を経口投与の 13 週間反復投与毒性試験 (2.6.6.3 (1)項 報告書番号 LE86L201) では、1800 mg/kg/日で、体重増加量及び摂餌量の減少 (雌) 及び好中球比率増加/リンパ球比率減少 (雄) が認められた。200 mg/kg/日群の雄で腎臓に硝子滴沈着とそれに伴う再生尿細管の発現頻度の増加がみられ、600 mg/kg/日以上群の雄で尿中の上皮細胞の増加、腎硝子滴沈着の重症化、再生尿細管の発現頻度の増加、1800 mg/kg/日で腎臓 (雌雄) 及び肝臓 (雄) の重量増加並びに小葉中心性肝細胞肥大 (雌雄) が観察された。腎臓所見の発現頻度及び程度は用量依存的であった。休薬期間終了時には、雄で小葉中心性肝細胞肥大がみられ、完全には回復しなかった。200 mg/kg/日群の雄で腎臓に硝子滴沈着とそれに伴う再生尿細管の発現頻度の増加が認められたことから、無毒性量は <200 mg/kg/日と考えられた。

ラットに 0、70、350 及び 1800 mg/kg/日を経口投与の 52 週間反復投与毒性試験 (2.6.6.3 (2)項 報告書番号 DE88D131) では、すべてのレベチラセタム投与群において、投与後流涎が認められた。350 mg/kg/日以上群で、投与後の水掻き動作、嗜眠、挙尾、断続的な努力呼吸、1800 mg/kg/日で身づくろいの減少 (雌雄) が認められた。1800 mg/kg/日での摂水量の増加 (雄) 及び血液生化学的検査及び尿検査値の軽度な変化 (1800 mg/kg/日の雄で BUN、クレアチニン及び尿量の増加、雌雄で尿 pH の低下及び比重の増加、雌で ALT の増加並びにすべての投薬群の雌で ALP の軽度増加) が認められた。1800 mg/kg/日で肝臓腫大の発現頻度の増加 (雄)、肝臓重量増加 (雌雄)、腎皮質の癒痕及び蒼白化 (雄)、腎臓重量増加 (雌雄) 及び心臓重量増加 (雄) が認められ、腎臓重量の増加は 70 及び 350 mg/kg/日の雄でも認められた。350 mg/kg/日以上群の雌雄で小葉中心性肝細胞肥大が認められ、雄では肝細胞の空胞化が増加した。70 mg/kg/日で慢性進行性腎症の悪化がみられ、350 mg/kg/日以上群の雄で慢性進行性腎症及び硝子滴沈着の発現頻度及び程度に用量相関性が認められた。13 週間の休薬期間終了後には、雄での慢性進行性腎症の発現頻度が対照群に比べ 1800 mg/kg/日で高かったことを除き、これらの所見の大部分は認められなかった。70 mg/kg/日で慢性進行性腎症の悪化がみられたことから、無毒性量は <70 mg/kg/日と考えられた。

反復投与毒性試験の主要な所見として、げっ歯類における肝臓及び腎臓に対する影響がみられた。肝臓で観察された小葉中心性肝細胞肥大は、ミクロソームの酵素誘導に伴う適応性変化であると考えられた。腎臓では、硝子滴沈着を特徴として慢性進行性腎症の発現頻度の増加及び程度の重篤化、

顆粒円柱などが認められ、雄ラットに特異的な所見であった。なお、レベチラセタム投与によりみられたラットの腎臓所見については、その発現機序を解明するための試験を実施し、結果を2.4.4.7(2)に記載した。

(2) イヌ

イヌに0、133、400及び1200 mg/kg/日を経口投与の13週間反復投与毒性試験(2.6.6.3(3)項 報告書番号LE85C262)では、1200 mg/kg/日での散発的な嘔吐、一過性の流涎及び静穏/鎮静が認められ、投与開始1ヵ月の間に、400 mg/kg/日以上で軽度の筋力低下及び振戦がまれに認められた。その他には、1200 mg/kg/日でALPの増加(雌)及び相対的心臓重量の増加(雌)が認められたのみであった。以上、400 mg/kg/日で筋力低下及び振戦がみられたことから、無毒性量は133 mg/kg/日と考えられた。

イヌに0、75、300及び1200 mg/kg/日を経口投与の52週間反復投与毒性試験(2.6.6.3(4)項 報告書番号LE87M032)では、1200 mg/kg/日で投与後流涎及び嘔吐が認められ、これに加えて、投与最初の2日間に300 mg/kg/日の1例及び1200 mg/kg/日の6例に不安定歩行/硬直歩行が認められた。1200 mg/kg/日では、ALPの増加並びに腎臓、肝臓及び副腎の重量増加が認められた。肝臓重量増加は75 mg/kg/日群の雌にも認められた。しかし、雌の肝臓重量増加は、用量相関性がなく、対照群のイヌの4例中2例において肝臓重量が比較的軽かったことに起因する変動であり、毒性学的意義はないものと考えられた。13週間の回復期間後、肝臓重量の増加は認められなかった。以上、不安定/硬直歩行がみられなかった75 mg/kg/日が無毒性量と考えられた。

2.4.4.3 遺伝毒性試験

(1) *in vitro* 試験

本申請の原薬合成法である製法IIIにより製造したレベチラセタムについて実施した最大5000 µg/plateまでの細菌を用いた復帰突然変異試験、及び最大5000 µg/mLまでのマウスリンフォーマ tk 試験において、レベチラセタムは代謝活性化物(S9 mix)の存在下及び非存在下の両方で、遺伝毒性を認めなかった(2.6.6.4項 報告書番号RRLE00F0601、報告書番号RRLE00F2303)。製法I及びIIにより製造されたレベチラセタムの細菌を用いた復帰突然変異試験及び製法IIにより製造されたレベチラセタムのマウスリンフォーマ tk 試験でも同様に結果は陰性であった(2.6.6.4(4)項 報告書番号LE85H212、報告書番号RRLE96L0604、報告書番号RRLE99L0401、報告書番号RRLE99L0402)。更に製法Iにより製造されたレベチラセタムのチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いたHGPRT試験において、最大4000 µg/mLで、突然変異の発現率を増加させず、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた染色体異常試験において最大5000 µg/mLで作用を示さなかった(2.6.6.4(4)項 報告書番号LE85M131、報告書番号LE85L201)。以上、申請原薬を含むいずれの製法のレベチラセタムにおいても遺伝毒性が無いことが示された。

(2) *in vivo* 試験

マウス骨髄細胞を用いた小核試験において、マウスに約10%の致死量に相当するレベチラセタム(製法I)10017 mg/kgを経口投与の投与24、48及び72時間後における小核を有する多染性赤血球発現頻度の増加は認められず、多染性赤血球/正染性赤血球の比に対しても影響はみられなかった(2.6.6.4(3)項 報告書番号LE85L152)。

2.4.4.4 がん原性試験

(1) マウス

マウスにレベチラセタム 0、1000、2000 及び 4000 mg/kg/日の用量で 104 週間経口投与（6 時間間隔で 2 回に分割投与）した（2.6.6.5 (1)項 報告書番号 RRLE04K1903）。4000 mg/kg/日で投与開始後 24 週から死亡例が増加し、44 週には生存率が約 50 %まで低下したため、45 週に用量を 3000 mg/kg/日に減量した（以下、本用量群を 4000/3000 mg/kg/日と略す）。その後、死亡例は少なくなり、2 年後の生存率ではいずれの用量においてもレベチラセタム投与による重大な影響は認められなかった。

腫瘍性病変として、紡錘細胞肉腫が 2000 mg/kg/日の雄 60 例中 1 例、4000/3000 mg/kg/日の雄 68 例中 2 例に認められたが、その発生率は低く、群間に有意差はなく、試験施設における同系統の背景データの範囲（■-■%）内であったことから、偶発的な発生と考えられた。骨肉腫が 2000 mg/kg/日の雌 3 例で認められたが、用量相関性はなく、骨の病理組織学的検査で他の異常所見が認められないことから、これも偶発的な発生と考えられた。

以上、4000/3000 mg/kg/日までの用量でレベチラセタムはマウスにおいて、がん原性を示さなかった。

(2) ラット

ラットにレベチラセタムを 0、50、300 及び 1800 mg/kg/日の用量で 104 週間混餌投与した（2.6.6.5 (2)項 報告書番号 RRLE92B1201）。本試験では、52 週での中間屠殺群も設定した。生存率は 300 mg/kg/日（雌雄）及び 1800 mg/kg/日（雄）で軽度な高値を示した。体重は 300 及び 1800 mg/kg/日で最初の 52 週間増加抑制を示したが、その後の増加は各群ともほぼ同様であった。

腫瘍性病変として、皮脂腺腫が 1800 mg/kg/日の雄 3 例に認められたが、その発現頻度は公表されている範囲内であり、類似の細胞からなる包皮腺、陰核腺あるいは外耳脂腺に腫瘍発生を認めないことから、偶発的な発生と考えられた。副腎髄質褐色細胞腫（雌雄）、乳腺腫瘍（雌）、下垂体腺腫（雌雄）及び組織球肉腫の発現頻度は高用量群で明らかに低かった。

以上、1800 mg/kg/日までの用量でレベチラセタムはラットにおいて、がん原性を示さなかった。

2.4.4.5 生殖発生毒性試験

(1) 交配前、妊娠及び授乳期投与試験

ラットにレベチラセタム 0、70、350 及び 1800 mg/kg/日を、雄には交配の 9 週間前から F₁ 世代が離乳するまで、雌には交配の 2 週間前から妊娠 19 日まで、又は F₁ 世代が離乳するまで経口投与した（2.6.6.6 (1)項 報告書番号 RRLE91M0202）。妊娠 20 日に、各群約半数例を帝王切開し、胎児検査を実施した。残りは分娩させ、生後 21 日に離乳させ、出生児の行動発達及び生殖能を評価した。親動物では、350 mg/kg/日以上で投与後流涎、雌に筋力低下が認められた。レベチラセタム 1800 mg/kg/日は、親世代の交尾能及び受胎能に影響はみられなかったが、胎児において、1800 mg/kg/日で体重減少及び骨格異常（骨化遅延を含む）及び骨格変異（胸骨分節の未骨化／骨化数減少）の発現頻度の増加が認められた。骨格異常は、350 mg/kg/日の胎児にも認められた。1800 mg/kg/日で生後 8 日までの出生児死亡率の軽度増加がみられた。F₁ 世代では 350 及び 1800 mg/kg/日において離乳

から第4週まで体重増加抑制が認められた。行動発達、交尾能、一般生殖能に影響は認められなかった。

以上の結果から、親動物の生殖能に対する無影響量は1800 mg/kg/日と考えられた。350 mg/kg/日で親動物及びF₁世代に影響がみられたことから、親動物の一般毒性並びに胎児及び出生児に対する無影響量は70 mg/kg/日と考えられた。

(2) 胚・胎児発生への影響に関する試験

1) ラット

レベチラセタム0、400、1200及び3600 mg/kg/日を妊娠6～15日に経口投与し、妊娠20日に評価した(2.6.6.6(2)1項 報告書番号RRLE91K1802)。母動物では400 mg/kg/日以上で投与後流涎/被毛湿潤及び1200 mg/kg/日以上で被毛の褐色の汚れが認められた。胎児においては3600 mg/kg/日で胸骨分節未骨化及び14肋骨などの骨格変異の増加が認められた。400 mg/kg/日では14肋骨の発現頻度の増加が認められたが、1200 mg/kg/日では増加は認められず、用量相関性がないことから、レベチラセタムによるものではないと考えられた。

以上の結果から、母動物の一般毒性に対する無影響量は400 mg/kg/日、胚・胎児発生に対する無影響量は1200 mg/kg/日と考えられた。

2) ウサギ

レベチラセタム0、200、600及び1800 mg/kg/日を妊娠6～18日に経口投与し、妊娠29日に評価した(2.6.6.6(2)2項 報告書番号RRLE91G0902 [UCB 386])。母動物では1800 mg/kg/日において、一般状態不良により4例を屠殺し、2例が流産した。神経筋の症状、低温耳の発現頻度の増加、体重増加量の減少及び摂餌量の減少も1800 mg/kg/日で認められた。200及び600 mg/kg/日でも、高用量群ほど顕著でない神経筋症状、並びに体重及び摂餌量に対する影響が認められた。胚・胎児への影響として、600及び1800 mg/kg/日で骨格異常の発現率の増加が認められた。1800 mg/kg/日では、胎児体重の減少及び骨格変異(13肋骨)の発現率の増加が認められた。200 mg/kg/日では、胚・胎児への影響はなく、骨格異常及び骨格変異の発現頻度がわずかに高値を示したものの、背景値の範囲内であった。

以上の結果から、母動物の一般毒性に対する無影響量は200 mg/kg/日未満、胚・胎児発生に対する無影響量は200 mg/kg/日と考えられた。

(3) 出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験

ラットにレベチラセタム0、70、350及び1800 mg/kg/日を妊娠15日から分娩後21日まで経口投与した(2.6.6.6(3)項 報告書番号RRLE91G1001)。母動物への影響として、投与後に流涎が350及び1800 mg/kg/日で、被毛湿潤が1800 mg/kg/日で認められた。その他には母動物への影響はみられなかった。出生児では、出生児パラメータ、離乳前発達あるいは屠殺後の検査において影響は認められなかった。

以上のことから、母動物に対する無影響量は70 mg/kg/日、出生児の発達に対する無影響量は1800 mg/kg/日であると考えられた。

(4) マウスにおけるバルプロ酸ナトリウムとの相互作用

バルプロ酸ナトリウムの催奇形性をレベチラセタムが増強するか否か検討した (2.6.6.6 (4)項 報告書番号 RRLE98F1501)。レベチラセタム 0、3000 mg/kg/日を、妊娠 6～15 日に経口投与し、妊娠 8 日にバルプロ酸ナトリウム 400 mg/kg を 7 時間間隔で 2 回皮下投与した。バルプロ酸ナトリウムにより、後期吸収胚数及び着床後胚損失率は増加し、平均同腹児数及び胎児体重は低下し、死亡胎児が認められた。また、胎児に神経管欠損などがみられた。一方、レベチラセタムは 3000 mg/kg/日で胎児毒性所見を示さず、バルプロ酸ナトリウムと併用投与しても催奇形性作用を増強しなかった。

2.4.4.6 局所刺激性試験

ウサギを用いて、レベチラセタム 0、15 及び 100 mg/mL (血管周囲には 0.2 mM、他は 1 mL 投与) を静脈内、動脈内、血管周囲及び皮下に単回投与並びに 15 mg/mL を 5 日間静脈内投与し、局所刺激性を評価した (2.6.6.7 項 報告書番号 RRLE05H1002)。肉眼的及び病理組織学的検査において認められた局所変化 (出血、紅斑、痂皮形成など) は、その程度及び発現頻度も低く、投与濃度及び投与方法の違いによる差はなく、十分な忍容性が認められた。

2.4.4.7 その他の毒性試験

(1) 抗原性/免疫毒性

レベチラセタムは、雄モルモットでの能動的全身アナフィラキシー、受動的皮膚アナフィラキシー及び受動的赤血球凝集反応において、いずれの試験でも陰性であり、抗原性を認めなかった (2.6.6.8 (1)項 報告書番号 RRLE96H2804)。

ラットにレベチラセタム 0、50、300 及び 1800 mg/kg/日を 4 週間反復投与し、免疫毒性を検討した (2.6.6.8 (2)項 報告書番号 RRLE93L2501)。免疫グロブリン、脾臓細胞の生存能、リンパ球サブセット、非特異的免疫の機能評価あるいは免疫細胞の形態に変化が認められず、免疫毒性はなかった。

(2) 腎毒性の作用機序試験

レベチラセタムの反復投与によりみられた雄ラットの腎臓皮質尿細管上皮における硝子滴沈着について、発生機序を検討するために種々の試験を実施し、以下の結果を得た。

- ・ 雄ラットにおいて、レベチラセタム (4800 mg/kg) 単回経口投与は腎臓重量又は腎臓細胞質たん白濃度に影響しなかった。投薬群において腎臓の α_2 -ミクログロブリンは上昇し、最大作用は投与後 24 時間 (対照群の約 4 倍の上昇) に認められた。投与後 96 時間には、対照群と同濃度に回復した (2.6.6.8 (3) 1)項 報告書番号 RRLE93C1201)。
- ・ ラットにおいて ^{14}C -レベチラセタム (4800 mg/kg) 単回経口投与により、雌に比して雄で腎臓の放射能 (約 8 倍) 及び α_2 -ミクログロブリン (約 14 倍) の上昇が認められた (2.6.6.8 (3) 1)項 報告書番号 RRLE93C1201)。
- ・ 無処置雄ラット腎臓分画中の α_2 -ミクログロブリンのたん白分解活性測定 *in vitro* 試験で、レベチラセタムは抑制作用を示し、 IC_{50} 値は 25 mmol/L であった (2.6.6.8 (3) 1)項 報告書番号 RRLE93C1201)。

- ・雌雄ラットの0、75、300、1200及び4800 mg/kg 単回経口投与において、投与後24時間に雄では腎尿細管硝子滴が用量依存性の発現頻度及び重症度で認められ、 α_2 -ミクログロブリン濃度は1200及び4800 mg/kg/日で増加し、両者に相関性がみられた。雌では α_2 -ミクログロブリン濃度の増加は認められなかった(2.6.6.8(3)2項 報告書番号RRLE93C1704)。
- ・ラットがん原性試験(RRLE92B1201)の52週目及び試験終了時に屠殺した対照群及び高用量群の腎臓切片における α_2 -ミクログロブリンの検出を、免疫組織化学的染色により検討した(2.6.6.8(3)3項 報告書番号RRLE99M0606)。レベチラセタム投与雄ラットでは、近位尿細管のS2-S3部分に α_2 -ミクログロブリンが認められ、更に、 α_2 -ミクログロブリン陽性の顆粒円柱が52週における皮質-髄質接合部にも存在した。雌では、 α_2 -ミクログロブリンが微量に検出されたのみであった。

以上の結果から、雄ラットにおいてレベチラセタムの α_2 -ミクログロブリンたん白分解阻害作用も関与し、最終的に近位尿細管上皮細胞における α_2 -ミクログロブリンの蓄積を引き起こし、病理組織学的には硝子滴沈着として観察されるものと考えられた。

(3) 依存性

ラットにレベチラセタム0、200、600及び1800 mg/kg/日(6時間間隔で2回に分割投与)を40日間経口投与し、身体依存性を検討した。硫酸モルヒネを陽性対照として用い、35日目にナロキソンを投与し、レベチラセタムの40日目の投与後に、退薬症状発現を検討した(2.6.6.8(4)1項 報告書番号RRLE97F1101)。レベチラセタム投与群へのナロキソン投与あるいは、レベチラセタム休薬による退薬症状は認められなかった。

サル静脈内自己投与試験では、0、4、8及び16 mg/kg/infusionの自己投与又は4時間ごとの16 mg/kg/infusion強制投与を2週間行ったとき、背景値を超えた自己投与回数はみられず、強化効果は認められなかった(2.6.6.8(4)2項 報告書番号RRLE00B1101)。強制投与後の観察でも退薬症状は認められなかった。

(4) 幼若動物に対する毒性

1) ラット

4日齢のラットにレベチラセタム0、300、1000及び2000 mg/kgの単回経口投与で、毒性所見は認められなかった(2.6.6.8(5)1項 報告書番号RRLE97G0303)。

レベチラセタム0、450、900及び1800 mg/kg/日をラットに生後4日から52日まで7週間投与した(2.6.6.8(5)2項 報告書番号RRLE02H1904)。神経系及び生殖能に影響は認められなかった。その他の変化は雄にのみ認められ、1800 mg/kg/日で生後49~70日の体重増加量の軽度減少が認められ、900 mg/kg/日以上で生後52又は53日目の肝臓の重量増加及び小葉中心性肝細胞肥大がみられ、1800 mg/kg/日で小葉中心性肝細胞肥大がみられた。また、すべての投薬群に腎臓重量増加、硝子滴沈着及び二次的な尿細管変性が観察された。生後134~137日では肝臓及び腎臓重量の増加は認められず、可逆的であることが示唆された。1800 mg/kg/日の雄で軽度の体重増加量の減少、900及び1800 mg/kg/日の雄で肝臓及び腎臓にいくつかの変化がみられたことから、雄の無毒性量は450 mg/kg/日、雌は1800 mg/kg/日と考えられた。

2) イヌ

3 週齢イヌにレベチラセタム 0、600、1200 及び 2400 mg/kg (4 時間間隔で 2 回に分割投与) の単回経口投与では、1200 mg/kg 以上で投与後流涎及び 2400 mg/kg で嘔吐、自発運動の低下及び振戦が認められた (2.6.6.8 (5) 3) 項 報告書番号 RRLE96J2402)。600 mg/kg では所見は認められなかった。

3 週齢イヌにレベチラセタム 600、1200 及び 1800 mg/kg/日を 4 週間 (4 時間間隔で 2 回に分割投与) 経口投与した (2.6.6.8 (5) 4) 項 報告書番号 RRLE97K0604)。1800 mg/kg/日までの用量では、レベチラセタムによる毒性変化は認められず、無毒性量は 1800 mg/kg/日と考えられた。

(5) 代謝物／不純物の毒性

1) L057

L057 は、レベチラセタムのヒトでの主代謝物であり、腎障害患者において比較的高い濃度で認められることから、表 2.4.4-1 に示す試験を実施した。

表 2.4.4-1 ヒトでの主代謝物 L057 の毒性試験

試験の種類 (期間)	試験系	投与経路
単回投与毒性試験	ラット	経口／静脈内
反復投与毒性試験 (2 週間)	ラット、イヌ	経口
細菌を用いた復帰突然変異試験	ネズミチフス菌、大腸菌	<i>in vitro</i>
マウスリンフォーマ tk 試験	マウスリンフォーマ	<i>in vitro</i>

ラットにおける L057 の 0、500、1000 及び 2000 mg/kg の単回経口投与毒性試験及び 0、250、500 及び 1000 mg/kg の単回静脈内投与毒性試験では、死亡はなく、毒性所見は認められなかった (2.6.6.8 (6) 1) 項 報告書番号 RRLE96M1001)。ラットの 2 週間反復経口投与毒性試験 (0、250、500、1000 及び 2000 mg/kg/日) では、1000 mg/kg/日以上で尿浸透圧の増加及び盲腸拡張などの所見が認められた。盲腸の拡張に関連して、上皮の絨毛様の変化がすべての L057 投与群に認められ、500 mg/kg/日以上で上皮の肥厚が認められた (2.6.6.8 (6) 2) 項 報告書番号 RRLE97F1102)。これらの所見は、消化管腔に浸透圧活性物質が存在することに伴う適応性変化であると考えられた。これらの所見に毒性学的な重要性はないと考えられることから、無毒性量は 2000 mg/kg/日と考えられた。

イヌにおける 2 週間反復経口投与毒性試験 (0、25、100 及び 400 mg/kg/日、4 時間間隔で 2 回に分割投与) では、毒性所見は認められなかった (2.6.6.8 (6) 3) 項 報告書番号 RRLE98A3001)。無毒性量は 400 mg/kg/日と考えられた。

遺伝毒性試験では、5000 µg/plac までの濃度で実施した細菌を用いた復帰突然変異試験及び 5000 µg/mL までの濃度で実施したマウスリンフォーマ tk 試験において、代謝活性化物 (S9 mix) の存在下及び非存在下の両方で、遺伝毒性は認められなかった (2.6.6.8 (6) 4) 項 報告書番号 RRLE98B0401、2.6.6.8 (6) 5) 項 報告書番号 RRLE98B0502)。

2) L060

レベチラセタムの R-光学異性体である L060 について、表 2.4.4-2 に示す試験を実施した。

表 2.4.4-2 光学異性体 L060 の毒性試験

試験の種類 (期間)	試験系	投与経路
反復投与毒性試験 (4 週間)	ラット	経口
反復投与毒性試験 (13 週間)	ラット、イヌ	経口
細菌を用いた復帰突然変異試験	細菌	<i>in vitro</i>
マウスリンフォーマ tk 試験	マウスリンフォーマ	<i>in vitro</i>

ラット 4 週間反復経口投与毒性試験では、レベチラセタムの 300 mg/kg/日の単独あるいは L060 を 5%まで添加 (レベチラセタムの 285 mg/kg/日に L060 の 15 mg/kg/日を併用) し、経口投与した (2.6.6.8 (7) 2)項 報告書番号 RRLE98B2301)。レベチラセタム単独及び 5% L060 との併用投与群の両群の雄の小葉中心性肝細胞肥大の発現頻度の増加がみられ、腎皮質尿細管上皮細胞中の硝子滴封入体が認められた。腎臓所見に関連して雄の尿の遠心分離沈渣中に上皮細胞数の増加が認められた。

ラットにおける 13 週間反復経口投与毒性試験を実施した (2.6.6.8 (7) 1)項 報告書番号 RXLE98E0603)。Wistar ラットにおける試験 (300 及び 1000 mg/kg/日) では、1000 mg/kg/日 (雄) において、腎臓に硝子滴沈着の増加が認められ、肝臓に小葉中心性肝細胞肥大の増加がみられた。SD ラットにおける試験 (500、1500 及び 4500 mg/kg/日) では、1500 及び 4500 mg/kg/日で肝臓及び腎臓重量が増加し、500 mg/kg/日以上で雄で腎臓に硝子滴沈着の増加がみられ、1500 (雄) 及び 4500 mg/kg/日で小葉中心性肝細胞肥大がみられた。

イヌにおける 13 週間反復経口投与毒性試験 (300、1000 及び 3000 mg/kg/日) を実施した (2.6.6.8 (7) 1)項 報告書番号 RXLE98E0603)。1000 及び 3000 mg/kg/日で ALT、SDH、 α_2 -ミクログロブリン及び肝臓重量の軽度の増加、300 mg/kg/日以上で ALP 並びに甲状腺及び副腎重量の増加、1000 及び 3000 mg/kg/日の肝臓で小葉中心性肝細胞肥大及びリポフスチン沈着がみられた。

遺伝毒性試験では、5000 $\mu\text{g}/\text{plate}$ までの濃度で実施した細菌を用いた復帰突然変異試験及び 5000 $\mu\text{g}/\text{mL}$ までの濃度で実施したマウスリンフォーマ tk 試験において、代謝活性化物 (S9 mix) の存在下及び非存在下の両方で、遺伝毒性は認められなかった (2.6.6.8 (7) 3)項 報告書番号 RRLE98B0403、2.6.6.8 (7) 4)項 報告書番号 RRLE98B0501)。

(6) 新規添加剤マクロゴール 6000EP

マクロゴール 6000EP の安全性について、公表論文を収集して検討した (2.6.6.8 (8)項)。各種の動物における単回経口投与毒性試験及び反復投与毒性試験の結果、低毒性であることを確認した。

遺伝毒性も認められなかった。生殖発生毒性及びがん原性に関する情報は収集できなかったが、他の分子量のマクロゴールの情報から生殖発生毒性及びがん原性がないことが推測された。

マクロゴール 6000EP の消化管からの吸収は極微量である。マクロゴール 6000EP は代謝を受けずに、腎糸球体でろ過された後、尿細管で再吸収されずに排泄されるものと考えられる。

以上のような公表論文の情報に加え、分子量の異なるマクロゴールは医薬品添加物として国内でも使用されており、マクロゴール 6000EP は医薬品添加物として安全であると考えられる。

2.4.5 総括及び結論

2.4.5.1 薬理試験

レベチラセタムの抗てんかん作用を各種てんかんモデルで評価した。キンドリングモデルをはじめとする部分発作モデルや自発発作を起こすストラスブール遺伝性欠損てんかんラットなどの全般発作モデルで発作抑制作用を示し、ヒトのてんかん発作と類似症状を示す慢性てんかんモデルに対して、レベチラセタムは幅広く発作抑制作用を示した。これらの動物試験の結果から、臨床においても部分発作に対してのみでなく、全般発作に対しても有効性を示す可能性が示唆された。一方、古典的スクリーニングモデルの最大電撃けいれん及び最大 PTZ けいれんは抑制せず、既存の抗てんかん薬とは異なるユニークな特徴を示した。また、フェニトイン感受性ラットにおける発作抑制作用よりも抵抗性ラットにおける発作抑制作用の方が強かったことから、臨床において既存の抗てんかん薬では十分に発作がコントロールできないてんかんに対して、有効である可能性も示唆された。

レベチラセタムには、発作抑制量と中枢神経に対する有害作用発現量との間に大きな開きが見られ、安全域の広い薬剤であることが示唆された。抗てんかん薬はフェニトインなどのように安全域の問題から血中薬物濃度のモニタリングが必要な場合が多いが、レベチラセタムは海外の臨床使用においては血中薬物濃度のモニタリングを必要とせず、この点でも使いやすいと考えられる。

レベチラセタムはマウス及びラットにおいてキンドリングの形成を抑制し、薬剤投与中止後も作用が持続していたことから抗てんかん原性作用を有することが示唆された。

レベチラセタムは作用機序においても、既存の抗てんかん薬とは異なる特徴を示した。主要な作用機序である「神経伝達物質放出の調節に関与すると考えられる SV2A への結合」に加えて、「N 型 Ca^{2+} チャネル阻害作用」、「細胞内 Ca^{2+} 遊離抑制作用」、「GABA 及びグリシン作動性電流に対するアロステリック阻害の抑制作用」、「神経細胞間の過剰な同期化抑制作用」などいずれも新規の作用機序を有することが示された。一方既存の抗てんかん薬の作用点に対しては、GABA_{A/B} 受容体、ベンゾジアゼピン受容体をはじめ 55 種の結合部位に結合せず、 Na^{+} チャネル及び T 型 Ca^{2+} チャネルに影響を及ぼさず、GABA 神経系に直接作用を示さなかった。以上、レベチラセタムに認められた 4 種の作用機序は、既存の抗てんかん薬では報告されておらず、レベチラセタムは既存の抗てんかん薬が有する作用機序は有していなかった。これらの特徴から、臨床において既存の抗てんかん薬では十分に発作がコントロールできないてんかんに対して、有効性を示す可能性が示唆された。

レベチラセタムは、安全性薬理試験の結果から、中枢神経に対する影響として軽度な活動性低下及び筋緊張低下がみられたが、中枢神経系に及ぼす影響は軽微であった。ローターロード試験では高いモデル動物による予想治療域が得られ、また、Morris 水迷路試験では認知機能に影響を及ぼさなかったことから、正常な神経機能に及ぼす影響は少ないと考えられる。心血管系に対する影響としては、静脈内投与後のイヌにおいて一過性の肺動脈圧上昇が認められたが、高濃度薬液投与による血液レオロジーの変化による影響と考えられた。*in vitro* では心筋活動電位持続時間を延長せず、イヌにおける 600 mg/kg 以下の経口投与では QTc も延長しなかった。これは、600 mg/kg 経口及び静脈内投与によるイヌ反復投与毒性試験 (2.6.6.3 項参照) において心電図に影響が認められなかったこととも一致し、心血管系に対して影響を及ぼす可能性は少ないと考えられる。また、これまでの臨床試験や臨床使用においても心血管系に影響は認められていない。更に、呼吸器、腎臓及び消化器の機能にも影響はみられなかった。これら安全性薬理試験では特に問題となるような所見もなかったことから、安全性及び忍容性が高い薬剤である可能性も示唆された。

レベチラセタムは、各種のてんかん動物モデルで作用を示してスペクトラムが広いのみでなく、急性けいれんモデルには作用を示さず、既存の抗てんかん薬とは異なるスペクトラムを示す。更に、

既存の抗てんかん薬に比して広い安全域、抗てんかん原性作用、既存の抗てんかん薬と全く異なる作用機序などの特長を有しており、臨床的には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てんかんに対する効果が期待される。

2.4.5.2 薬物動態試験

レベチラセタムは、いずれの動物種においても経口投与後に、速やかに吸収され、高いバイオアベイラビリティを示した。レベチラセタムは、マウス、ラット及びイヌの単回又は反復投与時に、 C_{max} 及び AUC は投与量にほぼ比例した。

レベチラセタムは、マウス、ラット及びイヌにおいて、速やかに、かつほぼ均一に組織に分布したが、蓄積はみられなかった。薬理学的標的部位である中枢神経系への移行速度は他の組織に比して遅かったが、他の組織と変わりなく分布しており、薬理学的標的部位における薬物の存在が確認された。レベチラセタムは、高投与量での反復投与時に薬物代謝酵素を誘導したが、酵素誘導は未変化体の動態にほとんど影響しなかった。レベチラセタムは胎盤を通過すると共に、乳汁中にも移行した。血漿たん白結合率は10%未満であり、血液と血漿の分布は同等であった。

レベチラセタムのヒトでのすべての主要な代謝物は、動物においても生成した。ヒトの主代謝物である L057 は、広範な組織に分布するセリンエステラーゼと推測される酵素によるアセトアミド基の加水分解で生成する。ラット及びイヌに高投与量を反復投与すると、水酸化代謝物の生成は増加したが、L057 の生成は増加しなかった。レベチラセタムから R-光学異性体 L060 への生体内キラ変換はみられなかった。

レベチラセタムの主排泄経路は、すべての動物種において尿中への未変化体排泄（ほとんどの試験で投与量の50%以上）であることから、酵素誘導及び阻害を受けにくい。他の重要なレベチラセタム及び代謝物の排泄経路は認められなかった。レベチラセタムは *in vitro* でヒト肝ミクロソームの薬物代謝酵素を阻害しなかった。レベチラセタムは、ヒト肝細胞で CYP2B6 及び CYP3A4 を軽微に誘導したが、臨床用量におけるレベチラセタム濃度では問題がないと考えられた。

レベチラセタムは、速やかに吸収され、高いバイオアベイラビリティを示すとともに、薬理学的標的部位である中枢神経系をはじめとする組織にほぼ均一に分布すること、血漿たん白結合や肝薬物代謝酵素に対する影響も少なく、薬物相互作用が少ないことから、薬物動態学的にも臨床において使用しやすい薬物となると考えられる。

2.4.5.3 毒性試験

マウス、ラット、イヌ及びサル単回経口投与毒性試験では、レベチラセタムは高用量で中枢神経系所見のみで、低毒性であることが示された。52～104 週間の反復経口投与では、マウスは 2000 mg/kg/日まで、ラットは 1800 mg/kg/日まで、イヌは 1200 mg/kg/日までの用量において十分な忍容性があり、低毒性であった。

げっ歯類における主要な所見は高用量での肝臓及び腎臓への影響であった。肝臓では、レベチラセタム投与による滑面小胞体の増殖に起因した小葉中心性肝細胞肥大が認められた。これは、ミクロソーム酵素誘導に関連した適応性変化であり、レベチラセタム投与による毒性ではないと考えられた。小葉中心性の空胞化が雄ラットで認められたが、軽微な変性変化を示しているものであり、毒性学的重要性はほとんどないものと考えられた。腎臓では、反復投与試験の雄ラットに硝子滴沈

着が認められたが、雌ラットではこの変化はみられなかった。慢性進行性腎症、顆粒円柱及び鉍質化の発現頻度及び重症度の増加は硝子滴沈着に起因するものと考えられた。硝子滴沈着は雄ラット特有の病変として広く報告されており、ヒトへのリスクを外挿する意義はないものと推測された。イヌでは、高用量の経口投与で一過性の中樞神経系所見が認められた。肝臓及び腎臓重量は長期反復毒性試験の高用量で軽度が増加したが、病理組織学的検査においてはいずれの器官にも影響は認められなかった。この重量変化はイヌにおいても肝臓における酵素誘導が起こっている可能性を示唆しており、ラットと同様に生体の適応性変化と考えられた。毒性試験に用いられたレベチラセタムの高用量はヒト曝露量よりも過剰な量であり、この曝露量において、十分な忍容性を有し、標的器官毒性はなく、主としてレベチラセタムの中樞神経系の薬理作用による所見がみられたのみであった。レベチラセタムの反復経口投与試験における無毒性量はラットで<70 mg/kg/日、イヌでは 75 mg/kg/日と判断された。

in vitro 及び *in vivo* 試験において、遺伝毒性はなかった。長期がん原性試験において、ラットでは血漿中濃度は臨床曝露量の3~8倍、マウスでは3.7~10.5倍の濃度を示し、それぞれこれらの濃度でレベチラセタムのがん原性はみられなかった。

マウス、ラット及びウサギの生殖発生毒性試験において、レベチラセタム特有の影響は認められず、臨床用量におけるヒトの受胎能、出生前後の胎児発達に対する悪影響はないものと考えられた。母動物毒性はウサギの200 mg/kg/日以上用量に限定して認められ、神経筋症状、体重及び摂餌量に影響がみられた。主たる胚・胎児所見は、胎児体重減少、骨化遅延及び骨格変異であり、ラットの高用量(350 mg/kg/日以上)及びウサギの高用量(600 mg/kg/日以上)で認められた。妊娠マウスにレベチラセタムを投与しても、他の抗てんかん薬(バルプロ酸ナトリウム)でみられるような催奇形性作用はみられなかった。以上の知見と動物試験におけるレベチラセタムの胎盤通過性と乳汁移行性を考慮すると妊娠中及び授乳期の婦人にはベネフィットがリスクを上回る場合のみ使用されるべきであると考えられた。

幼若ラットの4日齢から7週間投与した試験では、成熟ラットと同様に肝臓及び腎臓に対する影響がみられた。幼若イヌの反復経口投与試験において、1800 mg/kg/日まで十分な忍容性で、特別な機能的異常や毒性はみられなかった。

ラットの1800 mg/kg/日までの用量では免疫毒性は示さず、同用量のラット経口投与並びにサル16 mg/kg/日4時間毎の2週間静脈内投与しても身体依存性はみられなかった。

レベチラセタムのヒトの主代謝物であるL057及び不純物であるR-光学異性体L060は、ラット及びイヌの反復投与試験において、毒性は示さず、遺伝毒性もみられなかった。

新規添加剤であるマクロゴール6000EPについては、公表論文を収集と評価し、その評価では数種の動物の単回及び反復投与試験では低毒性であり、遺伝毒性がないことが示されていた。分子量の異なるマクロゴールの情報から、マクロゴール6000EPは生殖発生毒性又はがん原性のリスクはないものと推測された。

レベチラセタムは、多くの生体外異物に対する反応として見られるげっ歯類の肝臓での適応性反応や、ヒトに対しては懸念がないと考えられる雄ラットでの硝子滴沈着が認められたのみであり、毒性学的にも、臨床上使用しやすい薬剤となると考えられた。

2.4.5.4 結論

薬理試験から、レベチラセタムは、部分発作モデルをはじめとして各種てんかん動物モデルにおいて幅広く効果を示す一方で、急性けいれんモデルに対しては作用せず、既存の抗てんかん薬とは異なる薬理作用プロファイルを示した。また抗てんかん作用に加えて、抗てんかん原性も有する可能性が示唆された。更に、作用機序においてはSV2Aへの結合などの既存の抗てんかん薬にはみられない新規の機序を示した。これらの特徴から臨床において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てんかんに対しても有効性を示す可能性が示唆された。また、レベチラセタムには発作抑制量と中枢神経での有害作用の発現量との間に大きな開きがあること、更に安全性薬理試験では特に問題となるような所見もなかったことから、安全性及び忍容性が高い薬剤である可能性も示唆された。

薬物動態試験からは、吸収が良好で高いバイオアベイラビリティを示すと共に、血漿たん白とは結合しない、薬物代謝酵素の誘導又は阻害作用が問題とならず薬物相互作用の可能性が低いことから、既存の抗てんかん薬と併用しやすい薬剤であることが示唆された。

毒性試験からは、主要な毒性所見として、げっ歯類の肝細胞肥大などの適応性反応及び雄ラットでの硝子滴沈着が認められたのみで、ヒトにおいて毒性学上問題となる所見でなかった。毒性試験の結果からヒト臨床用量においてレベチラセタムは安全で忍容性が高いと考えられた。なお、生殖発生毒性試験においてヒトの最大臨床用量を超えた量で、骨化遅延及び骨格変異の発現がみられたことから、妊娠中及び授乳期の婦人における使用についてはリスク・ベネフィットを考慮すべきと考えられた。

以上、薬理的、薬物動態学的、毒性学的特徴を評価した非臨床試験結果から、レベチラセタムは臨床において、新規性の高い有用で安全な抗てんかん薬となると考えられた。

2.4.6 参考文献

該当なし