

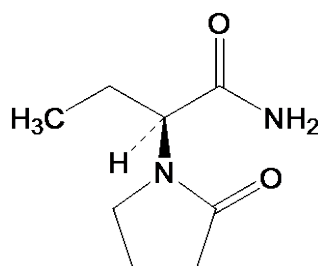
## 目次

2.6.1	緒言 .....	2
2.6.1.1	医薬品の構造及び薬理的作用 .....	2
2.6.1.2	効能・効果及び用法・用量 .....	2

## 2.6.1 緒言

### 2.6.1.1 医薬品の構造及び薬理的作用

#### (1) 医薬品の構造



#### (2) 薬理的作用

レベチラセタムはキンドリングモデルや自発発作を起こす自然発症モデルなどの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幅広く発作抑制作用を示す一方で、最大電撃けいれん及び最大ペンチレンテトラゾールけいれんは抑制せず、既存の抗てんかん薬とは異なる特徴を示す。

レベチラセタムの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シナプス小胞たん白質 2A (SV2A) への結合」に加えて、「N型  $\text{Ca}^{2+}$ チャネル阻害作用」、「細胞内  $\text{Ca}^{2+}$ 遊離抑制作用」、「GABA 及びグリシン作動性電流のアロステリック阻害に対する抑制作用」、「神経細胞間の過剰な同期化の抑制作用」が認められた。一方既存の抗てんかん薬の作用点に対しては、作用を示さなかった。

### 2.6.1.2 効能・効果及び用法・用量

本承認申請の目的は、レベチラセタムに関する新投与経路医薬品として、注射剤（イーケプラ<sup>®</sup> 点滴静注 500 mg）の承認を取得することである。

てんかん薬物治療は長期にわたることから、何らかの理由で一時的に経口投与ができない場合でもてんかん発作に対する継続的な治療が必要であり、代替投与経路での製剤を提供することは有益であると考えられる。

本承認申請に係る「効能・効果」及び「用法・用量」を以下に示す。

#### [効能・効果]

一時的に経口投与ができない患者における、下記の治療に対するレベチラセタム経口製剤の代替療法

他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する抗てんかん薬との併用療法

## 〔用法・用量〕

レベチラセタムの経口投与から本剤に切り替える場合：

通常、レベチラセタム経口投与と同じ1日用量及び投与回数にて、1回量を15分かけて静脈内投与する。

レベチラセタムの経口投与に先立ち本剤を投与する場合：

**成人**：通常、成人にはレベチラセタムとして1日1000mgを1日2回に分け、1回量を15分かけて静脈内投与する。

**小児**：通常、4歳以上の小児にはレベチラセタムとして1日20mg/kgを1日2回に分け、1回量を15分かけて静脈内投与する。ただし、体重50kg以上の小児では、成人と同じ用法・用量を用いること。

いずれの場合においても、症状により適宜増減できるが、1日最高投与量及び増量方法は以下のとおりとすること。

**成人**：成人では1日最高投与量は3000mgを超えないこととし、増量は2週間以上の間隔をあけて1日用量として1000mg以下ずつ行う。

**小児**：4歳以上の小児では1日最高投与量は60mg/kgを超えないこととし、増量は2週間以上の間隔をあけて1日用量として20mg/kg以下ずつ行う。ただし、体重50kg以上の小児では、成人と同じ投与量を用いること。

## 目次

2.6.2	薬理試験の概要文 .....	3
2.6.2.1	まとめ .....	3
2.6.2.2	効力を裏付ける試験 .....	7
2.6.2.3	副次的薬理試験 .....	7
2.6.2.4	安全性薬理試験 .....	7
2.6.2.5	薬力学的薬物相互作用試験 .....	7
2.6.2.6	考察及び結論 .....	7
2.6.2.7	図表 .....	7

## 略語及び名称一覧表

略語 (略称)	内容
CTD	Common Technical Document
S.D.	標準偏差
S.E.	標準誤差

## 2.6.2 薬理試験の概要文

### 2.6.2.1 まとめ

薬理試験報告書は初回承認申請（2008年11月20日申請、2010年7月23日承認）の際に、資料として提出しており、本邦において経口投与に加えて静脈内投与経路を臨床適用経路として承認申請するにあたり、新たな薬理試験は実施していない。

既提出の資料のうち、開発初期に実施したイヌを用いたレベチラセタムの5分間の急速静脈内投与による安全性薬理試験において一過性の肺動脈圧上昇がみられたことから、該当する安全性薬理試験成績を再度記載した〔初回承認申請資料：CTD 2.6.2.4 (2) 項参照〕。

表 2.6.2-1 にイヌを用いたレベチラセタムの静脈内投与試験の投与情報を示した。図 2.6.2-1 に 15 分間静脈内注入による RRLE02C1204 試験の溶媒、75、150、300 及び 600 mg/kg 群の肺動脈圧の変化を示した。300 mg/kg（予測最高血中濃度：412 µg/mL）では統計学的に有意な肺動脈圧上昇がみられず、600 mg/kg（予測最高血中濃度：823 µg/mL）では有意な肺動脈圧上昇がみられた。これらの投与量での予測最高血中濃度から、肺動脈圧上昇が誘発される血中濃度は 400 から 800 µg/mL の間と考えられた。しかし、5 分間の急速静脈内投与による RRLE97E1403 試験の 150 mg/kg（予測最高血中濃度：268 µg/mL）では、予測最高血中濃度が RRLE02C1204 試験の 300 mg/kg（予測最高血中濃度：412 µg/mL）よりも低いにもかかわらず肺動脈圧上昇がみられ、肺動脈圧上昇と予測血中濃度が相関しなかった。RRLE97E1403 試験の 150 mg/kg 群ではレベチラセタム投与速度が 30 mg/kg/min と、RRLE02C1204 試験の 300 mg/kg 群のレベチラセタム投与速度 20 mg/kg/min よりも速かったことが影響した可能性が考えられた。

図 2.6.2-2 に RRLE02C1504 試験の 75、150 及び 300 mg/kg 群の薬物血中濃度の経時的変化（実測値）及び 600 mg/kg を 15 分間で静脈内投与した場合の予測血中濃度（計算値）を示した。

図 2.6.2-1 に示した 600 mg/kg 群の肺動脈圧上昇と図 2.6.2-2 の予測血中濃度の関係についてみると、肺動脈圧上昇が認められた 600 mg/kg 群の 4.8 分後の予測血中濃度は 268 µg/mL と考えられ、肺動脈圧の上昇が回復した 30 分後の予測血中濃度は 781 µg/mL と考えられた。このように、肺動脈圧上昇が発現した予測血中濃度（268 µg/mL）よりも高い予測血中濃度（781 µg/mL）で肺動脈圧が正常域に回復したと考えられ、肺動脈圧上昇とレベチラセタムの血中濃度推移に相関がないことから、肺動脈圧上昇はレベチラセタムの薬理作用ではなく、静脈内投与された高濃度薬液が最初に肺動脈あるいは肺組織を通過する際の物理的な影響である可能性が推測された。600 mg/kg 群の 4.8 分後の予測血中濃度 268 µg/mL で肺動脈圧上昇がみられたのに対して、300 mg/kg 群では肺動脈圧上昇がみられなかったが、RRLE02C1504 試験（初回承認申請資料：CTD 4.2.3.2.14）では、300 mg/kg 投与 15 分後の血中濃度の実測値は 516 µg/mL であった。この結果からも肺動脈圧上昇と薬物血中濃度の不一致が確認され、600 mg/kg 群のレベチラセタム投与速度：40 mg/kg/min に対して、300 mg/kg 群のレベチラセタム投与速度：20 mg/kg/min であったことから投与速度の影響が推測された。肺動脈圧上昇はレベチラセタムの血中濃度のみに依存するものではなく、静脈内投与直後の高濃度薬液が血液レオロジーに及ぼす影響が推測された。

RRLE98L1201 試験の *ex vivo* 試験では、レベチラセタムを静脈内投与した動物から採取した静脈血を用いて血液、血漿の粘度及び赤血球変形能を測定した結果、これらのパラメータにはレベチラセタムの影響はなかった。しかし、この試験では採血時間が投与開始の 15 及び 75 分後、つまり、投与終了の 10 分後及び 70 分後であったことから、投与終了時点の血中濃度に比して採血時点の濃度が低かったと推測され、そのために血液、血漿の粘度及び赤血球変形能に影響がみられなかった可能性が考えられた。

*In vitro* の試験 (RRLE02C1102 試験) では、レベチラセタムの最終濃度 30 mg/mL で血液及び血漿の粘度の上昇がみられ、100 mg/mL で血液及び血漿の粘度の上昇及び赤血球変形能の低下が認められた。10 mg/mL では影響は認められなかった。また、RRLE98L1201 試験の *in vitro* 試験では、72 mg/mL で血液及び血漿の粘度の上昇及び赤血球変形能の低下が認められた。レベチラセタム溶液では 50 から 500 mg/mL で粘度の上昇がみられ、濃度依存的な浸透圧の増加も認められた。これらの結果から、*in vitro* で血液に影響がみられるレベチラセタムの最低濃度は 10 から 30 mg/mL の間と考えられた。

肺動脈圧上昇の機序に関して、拍出側の心臓、末梢及び肺に対する影響について考察すると、心臓に対する影響に関しては、心拍数、動脈圧、心拍出量、心電図などに影響がなかった (初回承認申請資料：CTD 2.6.2.4 (2) 項、RRLE97E1403 試験、RRLE98L1201 試験、RRLE99M0301 試験、RRLE02C1204 試験) ことから、心臓に対するレベチラセタムの影響はないと考えられた。末梢に対する影響に関しては、動脈圧の上昇はみられずに肺動脈圧の上昇がみられたことから、全身の末梢への影響はないと考えられたのに対して、肺への影響の可能性が推測された。しかし、呼吸数、1回換気量、血液ガス及び酸塩基パラメータに変化はみられず (RRLE97E1403 試験)、肺機能に対する影響は認められなかった。

以上のように、肺動脈圧上昇の経時的変化と予測血中濃度の経時的変化の関係から、肺動脈圧上昇と予測血中濃度に相関性は認められず、肺動脈圧上昇は組織に移行後のレベチラセタムの薬理作用によるものではないと推測された。静脈内投与直後の高濃度薬液が血液レオロジーに影響を及ぼし、肺動脈・肺を通過する際に物理的な影響を及ぼすことが原因となり、肺動脈圧を上昇させた可能性が考えられた。肺動脈圧上昇がみられたときの予測血中濃度と *in vitro* 試験で血液、血漿の粘度及び赤血球変形能に影響が認められたレベチラセタムの濃度には開きがあることから、投与速度などによる血液レオロジーへの影響が関与している可能性も考えられた。

臨床においては、1回の最大投与量である 1500 mg を投与するときに、レベチラセタム 500 mg を含有する 5 mL の注射剤 3 バイアルを 100 mL の生理食塩水で希釈して 15 分で投与することから、投与液のレベチラセタム濃度は 13.0 mg/mL で、投与液の投与速度は 0.13 mL/kg/min (体重を 60 kg として算出)、レベチラセタムの投与速度は 1.67 mg/kg/min (体重を 60 kg として算出) としている。

以上のように、イヌの試験で肺動脈圧上昇が認められない投与液の濃度及び速度を考慮し、臨床における用法・用量が設定されている。

表 2.6.2-1 イヌの静脈内投与試験の薬物投与情報

報告書番号 (初回申請時の CTD番号)	用量 (mg/kg)	濃度 (mg/mL)	溶液 投与量 (mL/kg)	投与 時間 (分)	投与速度 <sup>a)</sup> (mL/kg/min) (mg/kg/min)	血中濃度の 実測値 <sup>b)</sup> (µg/mL)	予測最高 血中濃度 <sup>b)</sup> (µg/mL)	肺動脈圧 上昇 <sup>c)</sup>
RRLE97E1403 (4.2.1.3.9)	50	20	2.5	5	0.5 (10)	d)	69.8 (5分後)	↑ <sup>e)</sup> (30%)
	150	60	2.5	5	0.5 (30)	d)	268 (5分後)	↑ (98%)
	450	180	2.5	5	0.5 (90)	d)	853 (5分後)	↑ (179%)
RRLE98L1201 (4.2.1.3.10)	450	45	10	5	2 (90)	f)	628 (5分後)	↑ (98%)
	450	180	2.5	5	0.5 (90)	f)	628 (5分後)	↑ (72%)
RRLE02C1204 (4.2.1.3.12)	75	15	5	15	0.33 (5)	測定せず	103 (15分後)	—
	150	30	5	15	0.33 (10)	測定せず	206 (15分後)	—
	300	60	5	15	0.33 (20)	測定せず	412 (15分後)	—
	600	120	5	15	0.33 (40)	測定せず	823 (15分後)	↑ (63%)
RRLE02C1504 (4.2.3.2.14)	75	15	5	15	0.33 (5)	128 (15分後)	103 (15分後)	/
	150	30	5	15	0.33 (10)	255 (15分後)	206 (15分後)	/
	300	60	5	15	0.33 (20)	516 (15分後)	412 (15分後)	/

- a) 投与速度は、上段に容量での投与速度を示し、下段の括弧内にレベチラセタム薬物量の投与速度を示した。
- b) 血中濃度の実測値においては括弧内に採血時間を示した。予測される最高血中濃度では予測に使用した時間（静脈内投与終了時点）を括弧内に示した。
- c) ↑：肺動脈圧上昇あり、—：肺動脈圧上昇なし、斜線：データなし（4週間反復静脈内投与毒性試験であり、肺動脈圧を検討した安全性薬理試験ではないため）。
- d) 血中濃度の実測値は投与開始後45分後のみで、肺動脈圧上昇の機序検討の参考とならないため記載しなかった。
- e) 試験実施動物4例中2例のイヌで肺動脈圧上昇がみられた。
- f) 血中濃度の実測値は投与開始後60分後のみで、肺動脈圧上昇の機序検討の参考とならないため記載しなかった。

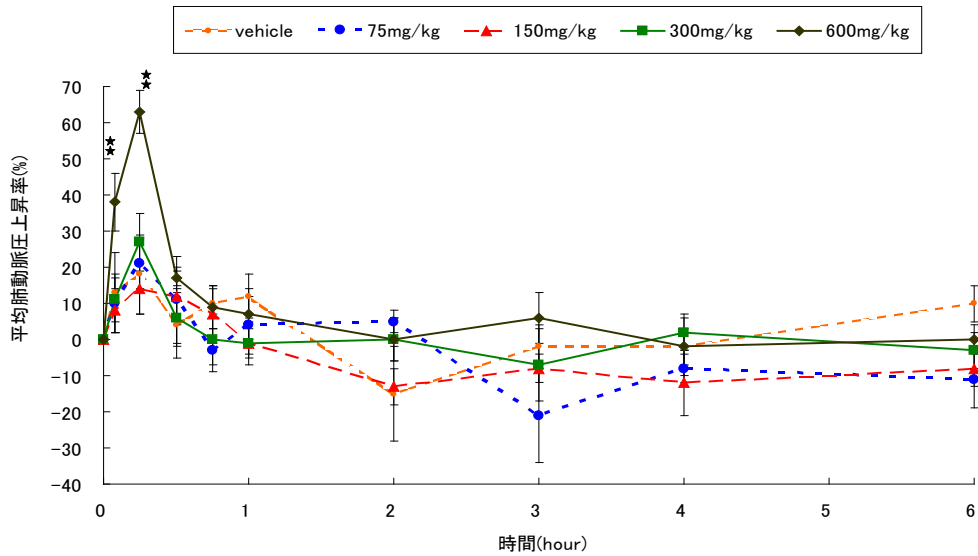


図 2.6.2-1 レベチラセタムを 15 分間静脈内投与したとき (RRLE02C1204 試験) の肺動脈圧の経時的変化

値は平均値±S.E.

\*\* :  $p < 0.01$

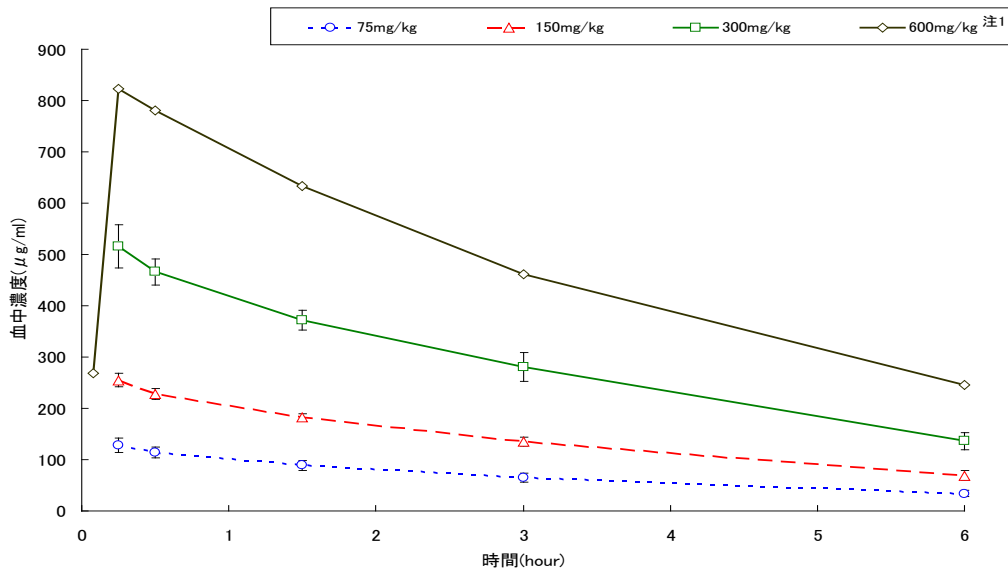


図 2.6.2-2 レベチラセタムを 15 分間静脈内投与したときの血中濃度の経時的変化 (RRLE02C1504 試験の実測値及び計算値)

値は平均値±S.D.

注1 : 600 mg/kg については実測値がないため、予測血中濃度を計算して示した。

### 2.6.2.2 効力を裏付ける試験

今回の承認申請で新規に実施した試験はなし。

### 2.6.2.3 副次的薬理試験

今回の承認申請で新規に実施した試験はなし。

### 2.6.2.4 安全性薬理試験

今回の承認申請で新規に実施した試験はなし。

### 2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用試験

今回の承認申請で新規に実施した試験はなし。

### 2.6.2.6 考察及び結論

該当なし。

### 2.6.2.7 図表

図表は本文中に記載した。

### 2.6.3 薬理試験概要表

該当なし。