

イーケプラ錠®の副作用 ～鼻咽頭炎～

前回の話題で出たイーケプラ®錠を服用している患者さんが、服用し始めて3週間ほど経った頃に喉の痛みや痰のからみ、咳が出るようになったと言ってきました。イーケプラの副作用に**鼻咽頭炎**とあるのでひょっとしたらイーケプラの副作用ではないかと心配しています。今回はこのお話。

1) イーケプラ(レベチラセタム)による鼻咽頭炎

早速、**添付文書**を見てみます。その他の副作用の**呼吸器欄**の**頻度3%以上**のところに確かに**鼻咽頭炎**や**咽頭炎**、**咽喉頭痛**などの記載があります。さらに**インタビューフォーム**の安全性に関する記事の成人部分発作での臨床試験で他剤と併用時の承認時の**鼻咽頭炎**の頻度は**543例中288例**と実に**53%**の頻度となっています。これは**異常**とも言える値ではないでしょうか？

一般に鼻咽頭炎や咽頭炎はウイルス感染や細菌感染によるものが多いので、ひょっとしたらイーケプラには**免疫抑制効果があるのではないかと疑って**しまいます。そこで添付文書を再度見直してみます。

免疫抑制や**ウイルス易感染**などの**警告はありません**し、重大な副作用は9項目ありますが、免疫抑制に関する項目はありません。重篤な血液障害として**白血球減少**などの感染症を引き起こしそうな項目はあるにはありますが頻度不明であり、鼻咽頭炎の53%を裏付けるほどのものではないと思われました。

鼻咽頭炎は免疫抑制作用によるものではないのでしょうか？

2) イーケプラの作用機序は新しい機序

神経終末にある**シナプス小胞蛋白質SV2A**は神経伝達物質を内包する小胞同士をドッキングさせたり融合させたりして小胞内の興奮性神経伝達物質をシナプス間隙に放出する働きがあるとされています。イーケプラはこの**SV2Aと結合**することで**興奮性神経伝達物質の放出を抑制**して、てんかん発作を抑えるとされています。この他にも従来から知られている機序をいくつか持つとされていますが、**SV2Aとの結合は新しい抗てんかん作用**として位置づけられています。

従って、この作用機序によって**未知の副作用が引き起こされる可能性**もあるわけですが、鼻咽頭炎発症への関与は不明というか分かりません。次に述べるように**鼻咽頭炎発症は用量依存性が無さそう**なので、薬理作用型の副作用機序とは考えにくく、SV2Aへの結合作用と鼻咽頭炎発症は直接には関係しないような印象があります。

3) プラセボと比較すると

医薬品の開発過程では第I相から第III相までの臨床試験があります。特に第II相と第III相試験では**プラセボとの比較試験**が実施されます。そこで**プラセボでの鼻咽頭炎**の発症状態を見てみることにしました。参考にした資料はイーケプラの**審査報告書(2010年7月23日)**です。ちなみに、この資料はPMDAで公開されています。その64pに国内臨床試験(第II/III相試験と第III試験)における有害事象発現率の表が示されており、その中で**鼻咽頭炎の項目のみ**を取り上げますと次のようになっています。

	プラセボ群	500mg/日群	1000mg/日群	2000mg/日群	3000mg/日群
評価例数	140	71	142	70	141
有害事象発現率	81.4(144)	78.9(56)	82.4(117)	75.7(53)	81.6(115)
鼻咽頭炎発現率	25.0(35)	23.9(17)	26.1(37)	28.6(20)	28.4(40)

発現率% (例数)

プラセボ群の鼻咽頭炎の発現率は25%で、イーケプラ群は23.9~28.6%です。この数値ではイーケプラ群がプラセボ群より有意に鼻咽頭炎が多いとは言えないようです。またイーケプラの用量依存的に鼻咽頭炎発現率が高くなるとも言えないようです。これ以外の臨床試験結果を見てもプラセボと差がありません(データは示しません)。

4) 結局どのように考えればよいのだろうか

添付文書の副作用の発現率はプラセボとの違いなどは考慮せず、二重盲検試験やオープン試験も含めた発現頻度の合計で記載されます。

イーケプラの場合、プラセボの鼻咽頭炎の発現頻度と変わらない以上、臨床試験をした季節がたまたま風邪流行の季節で被験者に鼻咽頭炎の発生が多かったと考えるしかないでしょう。

添付文書で頻度が異常に高い副作用には疑いの目を向けなければならない一例といえるかもしれませんが。その根拠を知るにはインタビューフォームでも足りず、たつぷりとボリュームのある審査報告書にまで目を通す必要があるということです。

その前にメーカーさんに確認するという手もありますが、まずは自分の手でできるだけ調べた上でメーカーさんに確認の方が良いでしょう(今回はメーカーさんには確認していませんが・・・)

ちなみに今回の患者さんは、正月休みに帰省していた咳風邪のピークだったお孫さんを相手にしていたようで、恐らくイーケプラのせいではなく、お孫さんの風邪をそのまま受け継いでしまったのではないかという結論になりそうでした。

5) 余話：高齢てんかん発症での薬剤選択(てんかん診療ガイドライン2018より)

高齢になると脳血管障害や認知症の発症が増加し、それに伴う脳神経障害が原因で症候性てんかんが増えてきます。障害部位が限定されるため、多くは意識消失を伴わない部分発作が多いようですが、さらに発作領域が広がって、意識消失を伴う二次性全般発作に進展する場合があります。

高齢者では合併症も多く併用薬も多くなる可能性があり、合併症の有無で推奨される薬剤が若干異なってきます。

①部分てんかん発作の推奨薬

合併症無し：カルバマゼピン、ラモトリギン、ガバペンチン、レベチラセタム

合併症有り：レベチラセタム、ラモトリギン、ガバペンチン

- ☛レベチラセタムは相互作用が無く使いやすいが腎排泄型。ラモトリギンは加齢で低下の影響の少ないグルクロン酸抱合で代謝される薬で、かつ蛋白結合率も低いため低アルブミン血症でも使いやすく高齢者向けだが併用薬の影響を受けやすい。

②全般てんかん発作の推奨薬

ラモトリギン、バルプロ酸ナトリウム、レベチラセタム、トピラマート(但し併用)

(終わり)