様　式　Ｃ－４１

科学研究費助成事業　　研究成果報告書

令和　３ 年　６ 月 ２４ 日現在

機関番号：１４３０１
研究種目：奨励研究
研究期間：2020～2020
課題番号：２０Ｈ０１０２８

研究課題名　　抗てんかん薬レベチラセタムによる横紋筋融解症発現素因の探究

研究代表者
中村　友紀（Nakamura, Yuki）

京都大学・医学部附属病院・薬剤師

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費）　　390,000円

研究成果の概要：CK値上昇例の実態調査について、2019年1月1日から2019年12月31日の期間内に京都大学医学部附属病院においてレベチラセタムの血中濃度測定が行われた416名を対象患者とした。対象患者のうちCTCAEv5.0Grade2以上のCK値上昇がみられた29名についてnaronjo有害事象因果関係判定スケールを用いて有害反応の評価を行った。合計得点の平均点より薬剤による副作用の可能性は低いと判定された。また、CK値上昇がみられた患者群とみられなかった患者群でレベチラセタム血中濃度に有意な差がみられるか比較検討を行った。結果両群間での有意な差はないが、CK値上昇群で血中濃度が高い傾向がみられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義
抗てんかん薬レベチラセタムは忍容性の高い薬剤とされているが、近年レベチラセタム投与が契機と疑われる横紋筋融解症（CK値上昇）の報告がされており、レベチラセタムが横紋筋融解症誘発の要因となるかどうかについては未だ議論の余地があり、さらなる研究が必要であると考えた。研究結果よりCK値上昇の要因となるものは薬剤以外にてんかん発作、激しい運動、腎機能の悪化など様々であり、CK値上昇例における共通因子の探索についてさらなる調査が必要と考える。また実臨床の現場でもレベチラセタムを投与する際には、継続してCK値の厳重なモニタリングが必要不可欠であると考える。

研究分野：有害事象

キーワード：抗てんかん薬　レベチラセタム　CK値上昇　横紋筋融解症

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様　式　Ｃ－４１

１．研究の目的

抗てんかん薬レベチラセタムは忍容性の高い薬剤である。
近年レベチラセタム誘発性横紋筋融解症（CK 値上昇）の報告がされている。
レベチラセタムが横紋筋融解症の要因となるかどうかについては未だ議論の余地があり、さらなる研究が必要であると考えた。そこで今回、レベチラセタム投与による横紋筋融解症発現素因を明らかにすることを目的として研究を行った。

２．研究成果

対象期間：2019 年 1 月 1 日～2019 年 12 月 31 日
対象患者：上記対象期間内にレベチラセタムの血中濃度測定を行った患者

尚、本研究は京都大学大学院医学研究科・医学部及び医学部附属病院医の倫理委員会の承認を得て実施した。

①　CK 値上昇例の実態調査について

2020 年 3 月現在、レベチラセタム誘発性の横紋筋融解症症例報告が約 13 例あがっている。
対象期間内にレベチラセタムの血中濃度測定が行われた 416 名のうち 29 名の患者で CTCAEv5.0 Grade2 以上の CK 値上昇がみられ、18 名でレベチラセタム投与と CK 値上昇の関連を確認した。
そのうち 13 名の患者でてんかん発作または痙攣が CK 値上昇に関与している可能性が、5 名の患者でそれ以外の要因が関与している可能性が後方視的に確認された。
てんかん発作または痙攣が関与している患者について、発作型の分類によって筋細胞の融解及び壊死を引き起こさない場合も考えられる。てんかん発作型の分類に応じた、症例の更なる調査が必要と考えらえる。

さらに CTCAEv5.0 Grade2 以上の CK 値上昇がみられた 29 例について、naronjo 有害事象因果関係判定スケールを用いて有害反応の評価を行った。
合計得点の平均点は 1.9 点であった。合計点の判別は 0 点「副作用かどうかは疑わしい」
1～4 点「副作用の可能性は低い」5～8 点「副作用の可能性あり」9 点以上「副作用の可能性が高い」となる為、今回の合計得点は「副作用の可能性は低い」と判断された。

②　レベチラセタム未変化体の体内動態に関する検討について

同期間内にレベチラセタムの血中濃度測定が行われた患者を対象としレベチラセタム血中濃度と CK 値変動との相関を調査した。
CK 値上昇がみられた患者群とみられなかった患者群でレベチラセタムの血中濃度に有意な差がみられるか比較検討を行った。
結果､両群間での有意な差はみられないが CK 値上昇群で血中濃度が高い傾向がみられたと考える。ただし、今回の対象患者で有効血中濃度域（12-46μg/mL）を超過した患者はみられておらず、CK 値上昇と血中濃度の相関性については更なる調査が必要と考える。

③　まとめ

抗てんかん薬の服用は長期に渡る例が多い為、薬剤による有害事象の発現によって薬剤選択の幅が狭まること、及び治療の継続が困難となることはてんかん患者にとって不利益である。
レベチラセタム投与による横紋筋融解症発現の発症素因を明らかにすることで、予防策を講じ薬物療法の安全を担保し、副作用発現を考慮した用量調節の実現に繋がると考える。
スタチン系高脂血症薬による横紋筋融解症発現には体内動態変動の関与が示されている。
そこで、レベチラセタム体内動態と有害反応との関連性を検討することにより、発症機序の解明につながる知見が得られると考える。
今回の研究成果より、レベチラセタム投与に伴う CK 値上昇例の更なる蓄積、また CK 値上昇と血中濃度の相関性について更なる調査の必要性を感じた。

主な発表論文等

〔雑誌論文〕　計0件

〔学会発表〕　計1件（うち招待講演　0件／うち国際学会　0件）

１．発表者名 中村友紀
２．発表標題 パーキンソン病患者における非麦角系ドパミンアゴニストの認知機能への影響
３．学会等名 第30回日本医療薬学会年会
４．発表年 2020年

〔図書〕　計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

－

研究組織（研究協力者）

氏名	ローマ字氏名