

## デパケンR錠<sup>®</sup>とイーケプラ錠<sup>®</sup>

ある薬局での話題です。デパケンRでコントロールされていた患者さんが十年ぶりに意識障害を伴うてんかん発作を発症し入院中はイーケプラ点滴注射<sup>®</sup>で対応し、退院後もイーケプラ錠<sup>®</sup>が単独処方されました。そこでデパケンRとイーケプラでどのような違いがあるかを比較してみました。

### 1) 作用機序の違い

デパケンR (バルプロ酸ナトリウム)	イーケプラ (levetiracetam)
抑制系神経伝達物質 GABA 分解酵素の抑制と GABA 合成酵素系の活性化による <b>GABA 神経系の活性化</b> によるとされる。その他脳内ドパミン濃度上昇、セロトニン系代謝促進作用が知られる。	てんかん発症に関連するとされる <b>シナプス小胞蛋白 2A(SV2A)</b> への結合、N型 Ca チャネル阻害、細胞内 Ca 遊離抑制、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、神経細胞間の過剰な同期化の抑制等

### 2) 適応症の違い

デパケンR	イーケプラ
各種てんかん(小発作・焦点発作・精神運動発作ならびに混合発作)およびてんかんに伴う性格行動障害(不機嫌・易怒性等)の治療	二次性全般化発作を含むてんかん患者の部分発作。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強直間代発作に対する抗てんかん薬との併用療法

新規全般発作ではデパケンが第一選択薬、イーケプラは第二選択薬。高齢の全般発作では両者共推奨。

### 3) 用法用量の違い・線形性の違い、薬価の違い

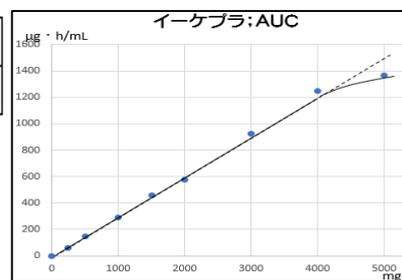
デパケンR	イーケプラ
1日400～1,200mgを分1～2 29.8～89.4円	1日1,000mgを分2(1日3,000mg迄) 408.4～1225.2円(患者負担は激増)

デパケン<sup>®</sup>は *in vitro* 実験において人血清への添加濃度が増加すると蛋白結合率が低下すること

μg/mL	20	50	100	150	200
結合率%	91.4	91.4	88.6	85.5	80

が示されています(上表)。投与量が増加すると遊離薬物濃度が増えて組織へ移行しやすくなり **血中濃度の増加が頭打ち**になると予想されますが、参考域の血中濃度上限相当の100μg/mL以下ですと**極端な血中濃度低下は無い**とも考えられます。

**イーケプラ**は投与量が1回4000mgを超えると頭打ち濃度になりますが(上右図)、**臨床用量内**(1回500～1500mg)では**線形性**が保たれていると言えます。



### 4) 参考域の血中濃度と血中濃度測定の有用性(てんかん診療ガイドライン2018より)

デパケンR	イーケプラ
50～100 μg/mL	12～46 μg/mL

デパケン<sup>®</sup>は血中濃度測定の有用性が**有用**の薬で、その範囲になるように投与量が設定されるのに対し

て、**イーケプラ**はまず1000mg分2から開始し発作が起こるようであれば1日3000mg分2迄増量できる薬で血中濃度測定の有用性が**限定的**もしくは**未確定**の薬になります。

### 5) 体内動態と定常状態の有無そして排泄型 (fu:尿中未変化体排泄率)

デパケンR	イーケプラ
Tmax : 9.0h                      t1/2 : 12.2h	Tmax : 1.0h、                      t1/2 ; 7.9h(500mg)
$\tau \div t1/2 = 12 \div 12.2 = 0.98 < 3$	$\tau \div t1/2 = 12 \div 7.9 = 1.5 < 3$
BA:100%   fu : 0%   Rr=0/100=0	BA : 100%、 fu : 56.3~65.3%   Rr=60.8/100=0.6

#### ①定常状態

いずれも投与間隔( $\tau$ ) $\div$ 半減期(t1/2)が3以下なので5半減期後には定常状態になる薬で、**デパケンR**は2.5日後、**イーケプラ**は1.5日後には安定した効果が現れているはずですが。

ただし、**イーケプラ**を増量する際には2週間以上の間隔を空けてからとありますから、あくまで表現上の解釈ですが**安定した効果**が出るには少なくとも**10日以上**を要する可能性があります。

#### ②排泄型「未変化体腎排泄寄与率 Rr から ; $Rr \leq 0.3$ (肝消失型)、 $0.4 \leq Rr \leq 0.6$ (肝腎両消失型)」

**デパケンR** : 肝消失型。肝機能障害患者では肝機能障害が強く現れる可能性あり。

**イーケプラ** : 腎排泄に近い両排泄型。Cer 別投与量設定あり。重度肝障害 : 血中濃度上昇で慎重投与。

#### ③バイオアベラビリティ(BA)

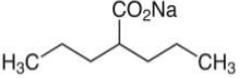
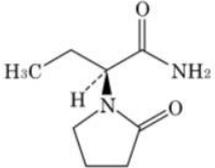
イーケプラ内服のバイオアベラビリティは100%のため、**静脈注射と同等の効果**が期待できます。同量投与の際、Cmaxこそ静注の方が高い値ですがAUCはほぼ同じになっています。今回の患者さんも静注と同じ量から経口剤の同量同用法に切り替わっての退院処方となっていました。

### 6) 薬物代謝・相互作用

デパケンR	イーケプラ
$\beta$ 酸化や $\omega$ 酸化を受け、尿中に主に3keto体68%として排泄され、その他バルプロ酸グルクロン酸抱合体12%、3OH体10%と続く。	チトクロームP450では代謝されない。 アセトアミド基の酵素的加水分解。 活性代謝物は無い。 CYP、UGT、エポシトビロラゼへの阻害作用無し
<b>併用禁忌</b> : カルバペネム系抗菌薬。 <b>併用注意</b> : 9項目あり。	添付文書に <b>相互作用の項目が無い!</b>

イーケプラは薬にしては珍しく添付文書に**相互作用の欄の無い薬**です。本当に相互作用はないのでしょうか?薬物動態学的相互作用は極めて少ないのですが、**薬力学的相互作用には注意**しておく必要があると考えるべきでしょう。ちなみに**重大な副作用は9項目あり**、**精神神経系**のその他の副作用には**多岐にわたる症状**が報告されています(添付文書参照)。

### 7) 構造と物性

デパケンR	イーケプラ
logP=0.26(やや脂溶性) 分子量=166 水に極めて溶けやすい pKa=4.6	logP=-0.60(やや水溶性) 分子量=170 水に極めて溶けやすい pKa<-2
	

構造自体や作用機序は違いますが、比較的簡単な構造で、分子量も近く水に極めて溶けやすい点など**物性的には共通点が多い**と言えます。(終わり)