

ペランパネルの薬理作用

近畿大学医学部脳神経外科教授 加藤天美

キーワード：perampanel, pharmacology, animal model

1 開発の経緯

グルタミン酸受容体はイオンチャネルをもつイオンチャネル型受容体と、G 蛋白共役型受容体の代謝型受容体に大きく分類される。イオンチャネル型はさらに3種のサブタイプに分類され、薬理学的手法で最初に分類された関係で、外来性の受容体アゴニストの名前である N-methyl-D-aspartic acid (NMDA) 型、 α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid (AMPA) 型、カニン酸型に分類される。ペランパネル水和物(以下、ペランパネル)は選択的 AMPA 型グルタミン酸受容体(AMPA 受容体)拮抗薬として初めての薬剤である。

グルタミン酸受容体拮抗薬の研究は、興奮毒性仮説の登場により多くの製薬会社により行われたが、それらの創薬研究が目指した脳血管障害急性期の神経保護薬として上市されたものはなかった。一方で慢性疾患に対するグルタミン酸受容体拮抗薬の創薬研究も、いくつかの製薬企業で試みられ、てんかん、片頭痛、筋萎縮性側索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis; ALS)などで臨床導入されたものがあるが、脳内移行性、薬物代謝・相互作用上の問題があり、承認申請まで到達するものはなかった。その中で新たな化学構造から創薬を行うことにより、既存の化合物の問題点を克服した化合物がペランパネルとされている¹⁾。ペランパネルの AMPA 受容体を介した海馬の神経伝達を 50% 抑制する濃度は 230nM で、抑制作用はグルタミン酸濃度に影響されない非競合型拮抗薬である²⁾。他の受容体に対する作用は知られておらず、選択性の高い

AMPA 受容体拮抗薬である³⁾。

ペランパネルの臨床開発は海外から先行して実施され、難治性部分発作を有するてんかん患者に対して有効性を示したため、難治性部分発作に対する併用療法として承認され、欧州では 2012 年から、米国では 2014 年から販売されている新規の抗てんかん薬である。日本での申請は、難治性部分発作を有するてんかん患者を対象とする日本のほか、アジア・オセアニア地域 6 カ国を含む国際共同臨床第Ⅲ相試験(335 試験)と、難治性強直間代発作を有する全般てんかん患者を対象とした日本も含む国際共同臨床第Ⅲ相試験(332 試験)に基づき、2016 年 3 月「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)、強直間代発作に対する抗てんかん薬との併用療法」の効能・効果にて製造販売承認取得、同年 5 月から販売されている。

2 てんかんに使われる動物モデル

てんかんの薬理学的研究に使用される動物モデルは種々知られており、フェニトインの発見に電撃けいれんが利用されたことを皮切りに、抗てんかん薬の発見あるいは特徴の把握に大きな寄与を果たしてきた。それを発展させ、複数のげっ歯類けいれんモデルを使用して抗てんかん薬をスクリーニングする活動が、米国国立衛生研究所(National Institutes of Health; NIH)の、Anticonvulsant Drug Development Program であり、複数の主要な抗てんかん薬の誕生および特徴の把握に関与している。そこで使用されているように、