

ペランパネルの臨床薬理

独立行政法人国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター神経内科 廣澤太輔
独立行政法人国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター院長 井上有史

はじめに

約 20 種類の抗てんかん薬が市販されているにもかかわらず、約 25% のてんかん患者が薬物治療によって発作が抑制されていない¹⁾。抗てんかん薬の単剤で発作抑制に至らない場合、作用機序の異なる薬剤を組み合わせるにより発作抑制に至る可能性がある。AMPA (α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionic acid) 受容体は主に脳における興奮性神経伝達に関与しており、てんかん発作の発生や拡散に重要な役割を果たしている²⁾。ペランパネルは AMPA 型グルタミン酸受容体を選択的な非競合的拮抗薬であり、今までにない新しい機序の抗てんかん薬である。ペランパネルは日本のエーザイで 1999 年に合成され、同年に抗てんかん作用が発見された。臨床試験を経て、2012 年 7 月にヨーロッパで販売され、その後アメリカをはじめ世界各国で販売されるようになった。2016 年 5 月より日本でも部分発作および強直間代発作に対する抗てんかん薬の併用療法(12 歳以上)として使用可能となった。本稿では従来にはなかった AMPA 受容体阻害作用をもつペランパネルの臨床薬理について概説する。

1 ペランパネルの構造

ペランパネルは化学式では $C_{23}H_{15}N_3O$ 、体系名で 2-(2-oxo-1-phenyl-5-pyridin-2-yl-1, 2-dihydropyridin-yl) benzonitrile と記され分子量は 349.4 であるが、錠剤が含有する成分は $C_{23}H_{15}N_3O \cdot 3/4H_2O$ 、分子量 362.9 の水酸化物である(図 1)³⁾。ペランパネルは両親媒性を有さないが、酸性下では容易に溶解するため、

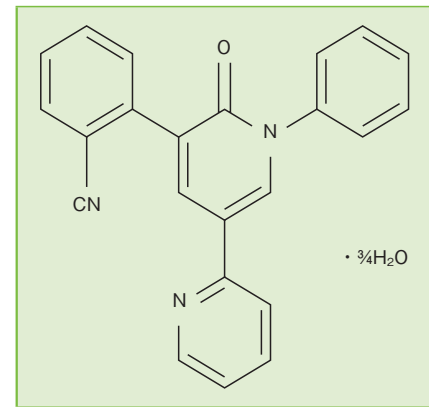


図 1 ペランパネルの構造式
(資料提供：エーザイ株式会社)

上部消化管で容易に吸収される。

2 作用機序

ラットの皮質ニューロンにおける結合性試験では、グルタミン酸受容体作用薬であるグルタミン酸および競合的グルタミン酸受容体拮抗薬はペランパネルの神経細胞膜画分における結合を阻害せず、AMPA 受容体の非競合的拮抗薬である CP4650 および GYKI52466 は、ペランパネルの神経細胞膜画分における結合を阻害した。そのため AMPA 受容体がペランパネルの作用部位であると考えられる⁴⁾。また、AMPA の濃度が $2\mu M$ と $100\mu M$ のいずれにおいても、AMPA を介した細胞内 Ca イオンの流入の抑制の程度に変わりなかった⁵⁾。そのため、ペランパネルは非競合的に AMPA 受容体を阻害する。また、ラットの海馬の研究では、ペランパネルは選択的に AMPA 受容体に作用し AMPA 介在の興奮性シナプス後電位を減少させ