

ペランパネル 臨床試験

湊病院北東北てんかんセンター／東北大学大学院医学系研究科てんかん学分野 岩城弘隆
湊病院名誉院長／湊病院北東北てんかんセンターセンター長 兼子 直

抄 録

ペランパネルは27年ぶりに本邦で開発された抗てんかん薬である。ペランパネルはAMPA受容体の特異的に非競合的に阻害する新しい作用機序をもち、プラセボと比較し部分発作、全般発作に効果を示すことが確認され、特に二次性全般化発作に対する発作抑制効果が強い。また用量依存性に発作抑制効果と副作用頻度増加を示し、副作用としてはめまいや眠気、まれに転倒、易怒性がある。めまいなどの副作用の多くは服薬開始後、4～8週で軽快すると報告されている。半減期が70～110時間と長いので1日1回、眠前服用でよいが2～3週間かけて、2mgずつゆっくりと増量する。万一、眠気、ふらつきなどが出現した場合には2mgずつ減量する。

はじめに

ペランパネルは27年ぶりに本邦で開発された抗てんかん薬である。ほかの抗てんかん薬で十分な効果が認められない部分発作(二次性全般化発作を含む)、および強直間代発作に対するほかの抗てんかん薬との併用療法としての承認がされた。ペランパネルについての報告はいまだ多くないが、これまで行われた臨床試験を中心にまとめつつ臨床的特徴を述べていく。

1 ペランパネルの作用機序

ペランパネルは an α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid (AMPA) 受容体の特異的に、非競合的に阻害する新しい作用機序をもつ¹⁾。AMPA受容体とは早い興奮性神経伝達で中心となるグルタミン

酸受容体である。グルタミン酸受容体は代表的な興奮性神経伝達物質であり、イオンチャネル型、G蛋白共役型受容体に分類され、イオンチャネル型はAMPA受容体、NMDA受容体、カイニン酸受容体の3種類に分けられる。AMPA受容体とカイニン酸受容体はグルタミン酸の結合によりNaイオンを通過させることで早い伝達を行う。AMPA受容体の過剰興奮は動物でけいれんを惹起し、長期増強・抑圧を通じてシナプス可塑性にかかわっているだけでなくてんかん発病の病態にもかかわっているとされる²⁾。AMPA型受容体は興奮性シナプスにおいて、てんかん様発射の生成に関与する一方、シナプスの可塑性には影響しないため、結果として記憶の形成や保持には影響しないことが知られている²⁾。

2 ペランパネルの発作抑制効果

北南米の第Ⅲ相試験(n=390, study 304)³⁾、欧州の2つの第Ⅲ相試験(n=389, study 305 および n=712, study 306)^{4,5)} および日本人を含むアジアでの第Ⅲ相試験(n=710, study 335)⁶⁾ がこれまでに行われている。このうち、アジアでのデータは現在投稿準備中である。これら試験の結果を中心に記載していく。

Study 304～306は、1～3剤の抗てんかん薬治療を受けている難治の部分てんかん患者に対するランダム試験で、study 304, 305はプラセボ対ペランパネル8, 12mgで比較、study 306はプラセボ対ペランパネル2, 4, 8mgで比較している。Study 304～306の3つの試験をまとめた報告によると(n=1,478)⁷⁾、ペランパネル群は4mg以上でプラセボ群に比較し有意に発作減少率が高く(ペランパネル4mg群、-23.3%; 8mg群、