

原 著

思春期発症の特発性全般てんかんにおける
ペランパネルの有効性と安全性

榎 日出夫^{1,2}
波多野 敬 介¹
佐 藤 慶史郎¹
藤 本 礼 尚¹

要 旨

ペランパネル (PER) は比較的新しい薬剤であり、てんかん治療における有効性と安全性について、まだ十分な知見が得られているとは言えない。そこで我々はPERを併用もしくは単剤で使用した10~50歳 (平均20.7歳) の思春期発症特発性全般てんかん患者75例について有効性、安全性、忍容性を後方視的に評価した。てんかん症候群の細分類は若年ミオクロニーてんかん39例、全般強直間代発作のみを示すてんかん20例、若年欠伸てんかん16例である。発作型は全般強直間代発作 (GTC) 63例、ミオクロニー発作43例、欠伸発作17例であった (重複あり)。副作用は75例中14例 (19%) で認められ、内訳は眠気8例、めまい・ふらつき8例、興奮1例であった (重複あり)。これら14例中6例は副作用を理由にPERを断薬した。PERの継続率は15カ月時で91%であった。PER維持期 (開始後4~15カ月) においてGTC 49例中37例 (76%)、ミオクロニー発作20例中15例 (75%) で発作が消失した。GTC消失例のPER用量は平均4.0mg/日であった。バルプロ酸 (VPA) 併用下でPERを開始し維持期までPERを継続した34例 (男8例、女26例) における維持期のVPA併用は13例 [男7例 (88%)、女6例 (23%)] であり、女性において維持期のVPA併用率が有意に低かった。本研究により思春期発症の特発性全般てんかんに対するPERの有用性を確認することができた。

1 : 聖隷浜松病院 てんかんセンター 2 : 川崎医科大学 小児科

責任著者連絡先 : 聖隷浜松病院 てんかんセンター 藤本礼尚

〒430-8558 静岡県浜松市中区住吉2-12-12

Tel : 053-474-2222 Fax : 053-475-7596 E-mail : afujimotoscienceacademy@gmail.com

The Efficacy and Safety of Perampanel Therapy in Patients with Idiopathic Generalized Epilepsy of Pubertal Onset

Hideo Enoki^{1,2}, Keisuke Hatano¹, Keishiro Sato¹ and Ayataka Fujimoto¹

1 : *Comprehensive Epilepsy Center, Seirei Hamamatsu General Hospital*

2 : *Department of Pediatrics, Kawasaki Medical School*

Corresponding author : Ayataka Fujimoto

Comprehensive Epilepsy Center, Seirei Hamamatsu General Hospital

2-12-12 Sumiyoshi, Naka-ward, Hamamatsu, Shizuoka 430-8558, JAPAN

はじめに

ペランパネル (perampanel, PER) は我が国では2016年に成人および12歳以上の小児における部分発作 (焦点起始発作) および強直間代発作に対する他の抗てんかん薬との併用療法として承認された。2020年には成人および4歳以上の小児における部分発作に対する単剤療法の適応が承認された。PERの薬理学的作用機序は、シナプス後膜に存在するグルタミン酸受容体の1つであるAMPA受容体 (α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor) を阻害することによりシナプス興奮を抑えると推定されている。他の抗てんかん薬とは異なる新しい作用機序を有しているため、既存の治療では改善しないてんかん発作に対しても効果を発揮できる可能性をもっている。

我々は2016年の発売以降、PERを積極的に応用してきた。その経験に基づいて2017年に12~61歳の57例 (焦点てんかんおよび全般てんかん)¹⁾、2020年に4~18歳の小児焦点てんかん患者46例²⁾を対象としてPER併用療法の有効性と安全性について報告した。その結果、発作頻度減少率50%以上のresponderは各々46%、58%であった。今回の研究では思春期発症の特発性全般てんかんを対象として有効性、安全性、忍容性を評価した。

I 対象および方法

2016年6月1日から2022年3月31日までに聖隷浜松病院 てんかんセンターで新規にPERを開始したてんかん患者445例 (1~89歳)のうち、思春期発症の特発性全般てんかん (idiopathic generalized epilepsy, IGE) 75例を対象とした。思春期発症IGEの定義は国際抗てんかん連盟の2017年てんかん分類³⁾に従った。すなわち、若年ミオクロニーてんかん (juvenile myoclonic epilepsy, JME)、全般強直間代発作のみを示すてんかん (epilepsy with generalized tonic-clonic seizures alone, GTCSa)、若年欠神てんかん (juvenile absence epilepsy, JAE) の3型を対象とし、小児期に発症する小児欠神てんかん (childhood absence epilepsy, CAE) を含めない。IGEの診断に際しては発作間欠期の脳波記録でIGEの特徴を示す全般性棘徐波を確認できた症例のみを対象とした。発作型は全般強直間代発作 (generalized tonic-clonic seizure, GTC)、ミオクロニー発作、欠神発作である。PERは患者または保護者に保険上の適用と副作用を説明し、同意を得て開始した。適応外使用に相当する場合には文書で同意を得た。これらの対象について患者背景、薬剤使用経過、有効性、安全性、忍容性を後方視的に診療録情報から調査した。観察時点は2022年12月である。

表1 患者背景 (n=75)

| | |
|--------------------------------|----------------------------|
| 性別, n | 男23, 女52 |
| IGE発症年齢, 歳 | 9~26 (14.2±3.7) |
| PER開始年齢, 歳 | 10~50 (20.7±8.0) |
| てんかん分類, n | JME 39, GTCSa 20, JAE 16 |
| 発作型 ^a , n | GTC 63, ミオクロニー発作43, 欠神発作17 |
| 先行ASM数, 剤 | 0~7 (2.0±1.6) |
| 併用ASM数(維持期) ^b , 剤 | 0~2 (0.9±0.6) |
| 初回PER単剤, n | 14 |
| PER維持期用量 ^b , mg/day | 2~8 (4.0±1.1) |

記述統計：平均±標準偏差

a：重複あり，b：15カ月継続時

IGE：idiopathic generalized epilepsy（特発性全般てんかん），PER：ペランパネル，JME：juvenile myoclonic epilepsy（若年ミオクロニーてんかん），GTCSa：epilepsy with generalized tonic-clonic seizures alone（全般強直間代発作のみを示すてんかん），JAE：juvenile absence epilepsy（若年欠神てんかん），GTC：generalized tonic-clonic seizure（全般強直間代発作），ASM：antiseizure medicine（抗発作薬）

対象は10~50（平均20.7）歳の思春期発症特発性全般てんかん75例で，ペランパネルを併用または単剤で開始した。

有効性評価はGTCおよびミオクロニー発作を対象とした。欠神発作は症例数が少ない上に発作頻度に関する問診情報が不十分な場合があったため，今回は有効性評価を行わなかった。PER開始後3カ月間を漸増期，開始4カ月目以降を維持期とした。開始後15カ月以上継続した患者について維持期の1年間（PER開始後4~15カ月）における発作頻度を集計し，発作を認めない場合を発作消失（1年）と判定した。

統計学的検討にはFisher直接確率検定，Wilcoxon検定を用い， $p < 0.05$ を有意とした。統計ソフトウェアはJMP[®]（SAS Institute Inc.）を使用した。本研究は聖隷浜松病院臨床研究審査委員会の承認を受けて実施した（第3889号，2022年4月20日）。

II 結果

1. 患者背景

患者背景を表1に示す。性別は男性23例，女性52例であり，女性が多かった。てんかん症候群の細分類はJME 39例，GTCSa 20例，JAE 16例である。発作型はGTC 63例，ミオクロニー発作43例，欠神発作17例であった（重複あり）。IGE発症年齢は平均14.2歳（中央値13.0歳），PER開始年齢は平均20.7歳（中央値18.0歳）であった。なお，神経発達症の併存は報告されていない。

PER開始前の発作頻度はGTC 63例では年単位54例，月単位2例，発作抑制（1年）7例であり，ミオクロニー発作43例では年単位2例，月単位14例，週単位8例，発作抑制（1年）18例，頻度不詳1例であった。なお，頻度の表記は次の基準に従った。1~11回/年（年単位）；1~3回/月（月単位）；1~6回/週（週単位）。GTC 63例中51例（81%）で初回GTC発

表2 ペランパネル開始前後における発作消失率の比較

| 発作消失 (1年) | 開始前 ^a | 維持期 ^b | <i>p</i> |
|------------------------|------------------|------------------|----------|
| GTC, <i>n</i> (%) | 7/63 (11) | 41/53 (77) | <0.01 |
| ミオクロニー発作, <i>n</i> (%) | 18/42 (43) | 29/34 (85) | <0.01 |

a: ペランパネル開始前1年間, b: ペランパネル開始後4~15カ月の1年間
 GTC: generalized tonic-clonic seizure (全般強直間代発作)
 Wilcoxon検定

ペランパネル開始前後で発作消失 (1年) の患者割合を比較した。全般強直間代発作では開始前63例中7例 (11%), 維持期53例中41例 (77%) で発作を認めず, 維持期における発作消失率が有意に高かった。同様にミオクロニー発作でも各々42例中18例 (43%), 34例中29例 (85%) であり, 有意な改善を認めた。

症からPER開始までの期間が1年以上であった。他の12例では同期間が1年未満であり, PER開始前の発作頻度は概算で推計した (例: PER開始前6カ月間にGTC 2回であれば「年単位 (相当)」と推計)。ミオクロニー発作についても同様の推計を行った。欠神発作については診療録上では発作頻度の正確な確認が困難であった。なお, 発作型別の集計では発作が抑制されている状態でPERが新規に開始されているケースがある。これらの大半は治療経過の中で1つの発作型が抑制中であっても他の発作型が残存するためにPERを追加している。一方, 75例中2例では, すべての発作型 (GTC, ミオクロクニー発作, 欠神発作) が抑制されている状態で新規にPERを開始した。これら2例はいずれも女性で, それぞれバルプロ酸 (valproic acid, VPA) およびトピラマートからの置換を目的としていた。

2. 有効性

維持期 (PER開始後4~15カ月) にPERを継続していた症例はGTC 53例, ミオクロニー発作34例であった。PER開始前と維持期で発作消失 (1年) の患者割合を比較した (表2)。GTCでは開始前63例中7例 (11%), 維持期53例中41例 (77%) で発作を認めなかった。ミオクロニー発作では開始前42例中18例 (43%), 維持期34例中29例 (85%) で発作

が消失していた (頻度不詳の1例を除外して検討)。両発作型ともに維持期における発作消失率が有意に高かった ($p < 0.01$)。

PER開始前 (1年以内) に発作を認める症例において, PER開始後の発作消失率を検討した。その結果, GTC 49例中37例 (76%), ミオクロニー発作20例中15例 (75%) でPER維持期 (1年間) に発作が消失していた。

3. ペランパネル有効性の予測因子

GTCに対する有効性について発作転帰の予測因子を検討した (表3)。性別, IGE発症年齢, PER開始年齢, 先行の抗発作薬 (antiseizure medicine, ASM) 数, 併用ASM数, PER単剤化, PER用量の各因子について発作消失群41例と発作残存群12例の2群間で比較した。その結果, 維持期の併用ASM数とPER用量の2因子について2群間で有意差を認めた ($p < 0.05$)。

4. 安全性

副作用は75例中14例 (19%) で認められ, 内訳は眠気8例, めまい・ふらつき8例, 興奮1例であった (重複あり)。これら14例中6例は副作用を理由にPERを断薬し, その内訳は眠気4例, めまい・ふらつき2例, 興奮1例であった (重複あり)。副作用を生じた14例中8例ではPERを継続し, そのうち1例はPER減量により, 他の7例ではPER同量継続中に

表3 全般強直間代発作に対するペランパネル有効性に関わる因子 ($n=53$)

| | 発作消失 ^a ($n=41$) | 発作残存 ^a ($n=12$) | p |
|-------------------------------|------------------------------|------------------------------|--------------------|
| 性別 (男:女), n | 14:27 | 5:7 | n.s. [*] |
| IGE発症年齢 (歳) | 14.8±3.8 | 14.6±3.6 | n.s. [†] |
| PER開始年齢 (歳) | 21.1±7.8 | 23.3±10.2 | n.s. [†] |
| 先行ASM数 (剤) | 2.0±1.4 | 3.1±2.4 | n.s. [†] |
| 併用ASM数 ^a (剤) | 0.8±0.5 | 1.3±0.6 | <0.05 [†] |
| PER単剤化 ^a , n (%) | 12 (29) | 1 (8) | n.s. [*] |
| PER用量 ^a (mg/day) | 4.0±0.8 | 4.8±1.3 | <0.05 [†] |

記述統計：平均±標準偏差

a：15カ月継続時

IGE：idiopathic generalized epilepsy (特発性全般てんかん), PER：ペランパネル, ASM：antiseizure medicine (抗発作薬)

*：Fisher直接確率検定 †：Wilcoxon検定 n.s.：not significant

ペランパネル維持期1年間において全般強直間代発作53例中41例で発作が消失した。維持期の併用抗発作薬数およびペランパネル用量について発作消失群と発作残存群で統計学的有意差を認めた。この結果は後者における薬剤抵抗性を反映していると考えられる。

副作用が解消した。

5. 継続率

PER開始後の観察期間 (PER断薬後の観察も含む) は9~69カ月である。75例中68例でPER開始後15カ月以上の観察期間を得た。68例中62例が15カ月にPERを継続していた。6例で15カ月以前にPERを中止した。断薬の理由は全例が副作用であった。これらの集計結果に基づき、PERの継続率は15カ月時で91%と算定した。

6. 併用薬

75例中61例はPERを併用療法で、14例は初回単剤で開始した。前者のうち7例において経過中に併用薬を中止し、結果的にPER単剤となった。維持期にPERを継続していた62例中45例が併用療法、17例が単剤療法であり、前者における併用ASMの内訳は45例中ラモトリギン (lamotrigine, LTG) 25例 (56%), VPA 15例 (33%), レベチラセタム14例, ラコサミド4例, トピラマート1例であった (重複あり, PER開始後の追加薬剤を含む)。維持

期においてPERの代謝促進酵素を誘導する薬剤 (カルバマゼピン, フェニトイン) を併用する症例はなかった。

併用療法でPERを開始した61例中40例 (66%) がVPAとの併用であった。これら40例中34例 (男8例, 女26例) でPERを15カ月以上継続しており、維持期に至るまでVPAを継続併用した症例は34例中13例 (38%, 男7例, 女6例) であった。VPAとの併用についてPER開始時と維持期で性別に検討した (表4)。PER開始時のVPA併用率は女性に多い傾向 (男43%:女58%) を認めた。一方、PER維持期のVPA併用は男性で8例中7例 (88%), 女性で26例中6例 (23%) であり、女性において有意に少なかった ($p<0.01$)。

III 考 察

1. 特発性全般てんかんにおけるペランパネルの有効性

我々はこれまでに、既存の薬物治療で発作

表4 ベランパネルとバルプロ酸の併用状況

| VPA 併用状況 | 男 | 女 | <i>p</i> |
|-----------------------------------|------------|------------|----------|
| 開始時併用 ^a , <i>n</i> (%) | 10/23 (43) | 30/52 (58) | n.s. |
| 維持期併用 ^b , <i>n</i> (%) | 7/8 (88) | 6/26 (23) | <0.01 |

a : PER 開始時75例におけるVPA 併用症例数, b : VPA 併用下でPER を開始しPER を15カ月継続した34例における維持期のVPA 併用症例数
VPA : バルプロ酸

Fisher 直接確率検定 n.s. : not significant

ベランパネル開始時のバルプロ酸併用率は女性で高い傾向であるが統計学的有意差を認めない。一方、維持期では女性でバルプロ酸併用率が有意に低かった。ベランパネル維持期に至る治療過程でバルプロ酸を断薬した症例が女性に多かったことを示している。

を抑制できない薬剤抵抗性のでんかん患者を対象としてPER 併用療法を施行し¹⁾²⁾、その一環としてJMEへの応用も試みた⁴⁾。一般的にIGEは薬剤への反応が良好であるが、一部は薬剤抵抗性を示すことが知られており、その頻度は15~30%と報告⁵⁾⁶⁾されている。当院の先行研究⁴⁾では薬剤抵抗性JME 11例中8例(73%)においてPER 追加併用でGTCが消失した。この先行研究におけるPER 用量は中央値4mgであり、比較的少量で有効であった。この検討ではGTCのほか、ミオクロニー発作と欠神発作へのPERの効果も確認している。このように薬剤抵抗性でんかんへのPER 併用療法の有効性を確認した後、我々は次なるステップとして初回投与による単剤療法も含めて、さらに広い対象へのPERの応用を開始した。

本研究では10~50歳の思春期発症IGEにおいてPERの有効性を検討した。PER 開始前の先行治療経過において一部の患者(GTC 11%, ミオクロニー発作43%)ではすでに発作が抑制されていたが、PER 維持期には発作消失患者の割合が各発作型それぞれ77%, 85%まで改善した。両発作型ともに維持期における発作消失率の向上は統計学的に有意であり、PERの有効性が示された。

IGEにおけるPERの有効性に関する先行研究はまだ少ないが、GTCで発作消失率47.1%⁷⁾、

55.1%⁸⁾、またミオクロニー発作で32.3%⁷⁾との報告がみられる。ただし、これらの報告では対象に焦点起始両側強直間代発作⁸⁾を含み、薬剤抵抗性症例を対象⁷⁾としているので、純粋にIGE自体について有効性を確認したとは言いがたい。また各種発作型を合算集計した研究手法によりIGEにおける発作消失率を52.4%とする報告⁹⁾もある。

本研究では思春期発症IGEのみを対象としてGTCおよびミオクロニー発作に対する有効性を個別に検討した。その結果、PER 維持期における発作消失率はGTC 76%, ミオクロニー発作75%であった。本研究と近似の手法を採用した先行研究としてはスペインから多施設共同研究¹⁰⁾が報告されている。この研究ではIGE 149例にPER 平均用量4mgを使用しGTCで63%, ミオクロニー発作で65%, 欠神発作で51%の患者で発作消失(1年)を認めている。ただし、この研究は対象にCAEを含んでいるので、思春期発症IGE 単独についての検討とは言えない。CAEは小児期(主として5~7歳)に発症し、通常は思春期に達するまでに寛解する予後良好な病態である。一方、IGEの他の3型(JME, JAE, GTCs)は思春期を中心とした年齢層で発症し、通常は生涯にわたり治療継続を要する。IGE 4型の中で、CAEと他の3型は発症年齢と予後が

大きく異なるので別の病態として扱うべきであると考え。本研究は思春期発症の、いわゆる成人型IGEのみを対象としてPERの有効性を検討した研究として意義があると考え。

本研究では各種因子とGTC転帰の関係を検討した。その結果、検討項目（性別、IGE発症年齢、PER開始年齢、先行ASM数、併用ASM数、PER単剤化、PER用量）のうち、発作消失群と発作残存群の間で維持期の併用ASM数とPER用量の2因子について統計学的有意差を認めた。すなわち、発作残存群において維持期における併用薬数が多く、PER用量も高かったことが示された。この結果は発作転帰の予測因子というよりも、むしろ発作残存群において「併用薬を中止できず」「PERを増量した」という治療経過を反映しているものと考えられる。その他の因子について統計学的有意差を認めておらず、本研究の結果からはPER開始前にGTCに対する有効性を予測することはできなかつた。今後、さらに多くの症例で検討していく必要がある。

一般的にASMの効果判定について発作頻度減少率で評価されることが多い。この評価法では観察期間内に発生した発作数を記録し、薬剤開始前後で比較検討する。本研究の対象はIGEであり、そもそもGTCについては年単位の発作頻度が一般的である。多くとも月単位であり、週単位の症例は例外的である。このようにIGEのGTCはベースラインの発作頻度が比較的低いので、発作頻度減少率では正確な評価が困難と考えた。そこで本研究では観察期間内における完全な発作消失を指標とした。一方、ミオクロニー発作については週単位、月単位、日単位の症例がみられ、GTCよりも発作頻度は高い。しかし、比較的軽微な発作症状であるため、患者が発作回数を正確にカウントし続けることは期待しにくい。本研究は診療録からの後方視的調査であり、ミオクロニー発作については診療録から正確な発作頻度を把握することは困難と考え、GTC

と同様に発作の完全な消失を指標とすることにした。さらに欠神発作についてもミオクロニー発作と同様の実態であり、症例数が少ないことも考慮して今回は評価対象から除いた。

2. ペランパネル適応と用量

薬剤添付文書では、成人および12歳以上の小児におけるGTCへの併用療法でPER維持用量は8mg/日、症状により最高12mg/日とされる。PERの代謝促進酵素を誘導する薬剤（カルバマゼピン、フェニトイン）を併用する場合にはPER維持用量を8~12mg/日とするが、本研究の対象ではこのような併用例は認められなかつた。

本研究のGTC消失群におけるPER維持用量は平均4.0mg/日であった。これは上記の一般的な維持用量に比し少量である。当院における焦点起始発作を含めた先行研究でPER維持用量は6.3mg/日¹⁾、7.4mg/日²⁾であり、本研究よりも高用量の傾向を認めた。一方、薬剤抵抗性JMEを対象とした当院の先行研究¹⁾ではPER用量4mg/日（中央値）であり、本研究の結果に一致する。海外の先行研究¹⁰⁾でもIGEにおけるPERの用量は4mg/日と報告されている。IGEにおいてはPER 4mg/日程度の比較的少量で有効と考えられる。

PERは部分発作（焦点起始発作）に対しては成人および4歳以上の小児において単剤療法の適応を有しており、当院においても単剤での使用例は多い。一方、GTCにおける単剤療法は未承認である。本研究の対象には保険適用を説明し、同意を得た上で開始している。

3. ペランパネルの安全性と忍容性

本研究ではPERの副作用が75例中14例（19%）で認められた。内訳は眠気8例、めまい・ふらつき8例、興奮1例であった（重複あり）。当院の小児焦点てんかんにおける先行研究²⁾においてPERの副作用は52%であり、その内訳では興奮・攻撃性が37%で最も多かつた。一方、本研究で興奮をきたした症例は1例（1%）のみで、低頻度であった。我々は先行

研究²⁾において興奮・攻撃性の予測因子として神経発達症の既往が有意に高率であることを明らかにしている。本研究では思春期発症のIGEを対象としていることから神経発達症の併存例が含まれていない。また先行研究²⁾は薬剤抵抗性の小児例を対象としており、これに比し本研究の対象は年齢が高く（本研究20.7歳：先行研究11.1歳）、PER維持用量が少ない（4.0mg/日：7.4mg/日）。本研究において副作用の発現率が低かった背景としては、これら複数の要因が関わっていると考えられる。

副作用への対応としてPERの減量が有効な場合があり、本研究では14例中1例で減量により副作用が解消した。また、同量で経過をみているうちに解消したケースも7例認められた。しかし、これらの工夫では対応できず、副作用を理由にPERを断薬したケースが75例中6例（8%）にのぼった。先行研究で副作用を理由としたPERの断薬は10～16%とされる^{7)~10)}。少なからぬケースで副作用を理由に断薬しており、治療管理上の留意点と考えられる。

継続率は15カ月時点で91%であった。前述のように副作用による断薬例はあるが、同量継続で副作用が解消するケースもあり、比較的高い有効率と相まって長期の継続率は維持されていた。長期的な忍容性は高いと考えられる。PERの服用は1日1回就寝前であり、分服回数が少ないことからアドヒアランスの向上を期待することができる。長期の継続率が高い背景の1つの要因となっている可能性がある。

4. ペランパネルとバルプロ酸の併用

前述のように、我々は先行研究⁴⁾で薬剤抵抗性JMEにおけるPER併用療法の有効性を確認した。この先行研究におけるPERとの併用薬はLTG 8例、VPA 3例、レベチラセタム2例、トピラマート1例であり、LTGがVPAを上回っていた。本研究でも維持期における併用薬はLTG 25例（56%）、VPA 15例（33%）などであり、同様の結果であった。一般的にIGEではVPAが第一選択とされており、使用

頻度は高い。本研究でもPER開始時には多くの患者（併用療法患者の66%）でVPAを併用していたが、維持期におけるVPA併用率は38%に低下していた。その背景を検討したところ、VPA併用率に有意な性差を認めた。すなわち、PER開始時のVPA併用率は女性で高い傾向（男43%：女58%）であるが、PER維持期には女性で有意に低かった（男88%：女23%）。この結果はPER維持期に至る治療過程でVPAを断薬した症例が女性に多かったことを示している。

VPAは妊娠中に胎児への影響が危惧される薬剤の1つである。思春期発症IGEは長期の治療継続を要するので、女性においては妊娠期における薬物治療をあらかじめ考慮しておく必要がある。本研究における対象患者は男性23例に対し女性は52例で2倍近くを占めていた。PER開始時のVPA併用率は男性（43%）に比し女性（58%）で高い傾向を認めており、将来の妊娠を想定してVPAからの置換を目標としてPERを開始した女性患者が多かった可能性がある。実際に、本研究の女性1例ではすべての発作型が抑制されている状態でVPAからの置換を目的としてPERを開始している。なお、PERは比較的新しい薬剤であり妊娠女性における安全性について結論を出す段階ではないので、女性に対してはその旨を説明した上で開始している。

IGEにおけるVPAから他のASMへの置換に関して、我々¹¹⁾はすでに当院での成績を報告している。この先行研究では、VPAを使用したIGE 156例のうち他剤へ置換した68例（VPA-replace群）とVPAを継続した88例（VPA-continue群）を比較検討した。その結果、両群で発作頻度に有意差を認めなかった。すなわち、VPAから他剤へ置換しても発作の増悪は認められず、安全に移行することが可能であった。さらに単剤療法での検討では、VPA単剤から他剤単剤への置換で有意な発作頻度の改善を認めた薬剤はPERのみであった。こ

のように当院における先行研究ではVPAからの他剤への移行はスムーズであり、置換薬としてPERの有効性を確認している。本研究ではIGEにおけるPERの有用性についてさらに詳細に検討し、同様の結論を確認することができた。

おわりに

PERは欧州と米国で2012年、日本で2016年に承認された新しい薬剤である。歴史が浅いこともあり、他剤に比べると世界的にも知見の集積がまだ十分とは言えない。各種の治療ガイドラインではエビデンスが重視されるため、PERについては、まだ記載が乏しいのが現状である。妊娠女性に対する安全性についても、今後、慎重に検討すべき課題である。

本研究は診療録に基づく後方視的検討である。対象数と観察期間の制約も考慮すると、今回の結論には限界があることに配慮しなければならない。しかし、我が国におけるIGEへのPERの有効性と安全性について一定の見解を示すことができた点において、本研究は意義があると思う。

利益相反

榎は研究デザイン立案、データ収集・解析および論文執筆を担当した。波多野、佐藤はデータの記録管理を担当した。藤本は研究計画全般を総括した。

榎：講演料（エーザイ株式会社）。藤本：講演料（エーザイ株式会社、ユーシービージャパン株式会社、第一三共株式会社）。波多野、佐藤：なし。

文 献

- 1) 山本貴道, 山添知宏, 飯島健太郎ほか. 新規抗てんかん薬 perampanel の初期使用経験—難治性てんかんにおける有効性と副作用の検討—. 臨牀精神薬理 2017 ; 20 : 811-820.
- 2) 榎 日出夫, 岡西 徹, 馬場信平ほか. 小児焦点てんかんにおけるペランパネル併用療法の有効性と安全性. 新薬と臨牀 2020 ; 69 : 833-842.

- 3) Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, et al. ILAE classification of the epilepsies : Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017 ; 58 : 512-521.
- 4) 藤本礼尚, 野崎俊樹, 岡西 徹ほか. 薬剤抵抗性若年ミオクロニーてんかんに対するペランパネル (PER) の有効性の評価. 臨牀精神医学 2020 ; 49 : 1989-1994.
- 5) Kostov H, Larsson PG, Røste GK. Is vagus nerve stimulation a treatment option for patients with drug-resistant idiopathic generalized epilepsy?. *Acta Neurol Scand Suppl*. 2007 ; 187 : 55-58.
- 6) Ascoli M, Mastroianni G, Gasparini S, et al. Diagnostic and therapeutic approach to drug-resistant juvenile myoclonic epilepsy. *Expert Rev Neurother*. 2021 ; 21 : 1265-1273.
- 7) Gil-López FJ, Montoya J, Falip M, et al. Retrospective study of perampanel efficacy and tolerability in myoclonic seizures. *Acta Neurol Scand*. 2018 ; 138 : 122-129.
- 8) Toledano Delgado R, García-Morales I, Parejo Carbonell B, et al. Effectiveness and safety of perampanel monotherapy for focal and generalized tonic-clonic seizures : Experience from a national multicenter registry. *Epilepsia*. 2020 ; 61 : 1109-1119.
- 9) Alsaadi T, Kassie SA, Servano R. Efficacy and tolerability of perampanel in patients with genetic generalized epilepsy (GGE) : A retrospective, single-center study from the United Arab Emirates (UAE). *Epilepsy Behav Rep*. 2019 ; 12 : 100330.
- 10) Villanueva V, Montoya J, Castillo A, et al. Perampanel in routine clinical use in idiopathic generalized epilepsy : The 12-month GENERAL study. *Epilepsia*. 2018 ; 59 : 1740-1752.
- 11) Fujimoto A, Enoki H, Hatano K, et al. Replacement of Valproic Acid with New Anti-Seizure Medications in Idiopathic Generalized Epilepsy. *J Clin Med*. 2022 ; 11 : 4582.

(受理日：2023年1月24日)