

総 説

ペランパネル静注剤の日本人てんかん患者における
臨床成績と好適患者像

花 谷 亮 典¹・飯 田 幸 治²
横 堀 將 司³・田 中 華 鈴⁴
中 井 未 来⁴・西 本 昇 平⁴

要 旨

ペランパネルは、シナプス後膜のAMPA型グルタミン酸受容体の選択的拮抗作用を持つ抗てんかん発作薬で、これまで経口剤が臨床で用いられてきた。ペランパネル静注剤は、国内第Ⅱ相試験（240試験）において、経口投与が一時的に困難な場合の代替療法として安全性が確認されたことを受けて、2024年1月に薬事承認された。ペランパネル静注剤は、経口剤からの切り替えとして、主に手術直後で経口投与が難しい例等に用いられることが想定される。一方、経口投与に先行して静注剤が使用されることもあり、その作用機序等を勘案すると、脳卒中後てんかん等の全身けいれんによる救急搬送時などでの使用が想定される。また、1日1回投与であることは、入院管理下における医療安全に資するとともに、長期的なてんかん治療に際しての患者ベネフィットがあると考えられる。ペランパネル静注剤は、これらの特性を考慮したうえで使用することが期待される。

1：鹿児島大学病院 脳神経外科 2：広島大学病院 てんかんセンター 3：日本医科大学付属病院 救命救急科
4：エーザイ株式会社 メディカル本部

責任著者連絡先：鹿児島大学病院 脳神経外科 花谷亮典

〒890-8520 鹿児島市桜ヶ丘8丁目35-1

Tel：099-275-5375 Fax：099-265-4041 E-mail：hanaya@m2.kufm.kagoshima-u.ac.jp

The Efficacy and Safety of Intravenous Perampanel in Japanese Patients with Epilepsy and the Optimal Use

Ryosuke Hanaya¹, Koji Iida², Shoji Yokobori³, Karin Tanaka⁴,
Miku Nakai⁴ and Shohei Nishimoto⁴

1: Department of Neurosurgery, Kagoshima University Hospital

2: Epilepsy Center, Hiroshima University Hospital

3: Department of Emergency and Critical Care Medicine, Nippon Medical School Hospital

4: Medical Headquarters, Eisai Co., Ltd.

Corresponding author: Ryosuke Hanaya

Department of Neurosurgery, Kagoshima University Hospital

8-35-1 Sakuragaoka, Kagoshima-shi, Kagoshima 890-8520

Tel: +81-99-275-5375 Fax: +81-99-265-4041

E-mail: hanaya@m2.kufm.kagoshima-u.ac.jp

はじめに

てんかん治療は抗てんかん発作薬 (anti-seizure medication; ASM) による発作コントロールが中心となり、一般的に治療期間は長期にわたる¹⁾。消化器疾患や意識障害・嚥下障害を伴う場合または手術などにより、一時的に経口投与が不可能な場合は、ASMの中断による発作の悪化や重積状態への発展リスクを回避するため、服用中のASMを静注剤に切り替えて投与を継続することが求められる²⁾。また、てんかん発作の新規発症例でも、意識混濁などで経口投与が難しい場合には、静注剤の先行投与が検討される。そのため、経口剤と静注剤の両剤形を有するASMが求められる。

ペランパネル (perampanel; PER) は、シナプス後膜のAMPA (alpha-amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionic acid) 型グルタミン酸受容体 (AMPA) に対して選択的かつ非競合的な拮抗作用を持つ唯一のASMである。AMPA受容体は、てんかん発作の原因の1つである過剰なグルタミン酸放出に関与することが知られている³⁾。PERの経口剤は、2016年に国内承認されており、2024年1月に新たに

静注剤が薬事承認された。

そこで本稿では、PER静注剤のプロファイル、また臨床試験 (050試験, 240試験) に基づいた臨床的特性を紹介し、投与対象となりうる症例に対する適正使用について概説する。

ペランパネルの特性と静注剤のプロファイル

1. ペランパネルの適応・特徴

PER経口剤は部分発作 (二次性全般化発作を含む) に対する単剤・併用療法および強直間代発作に対する併用療法に対して適応を取得しており、PER静注剤の適応範囲も経口剤と同様である (表1)。

PERの特徴として、幅広い発作型に効果を示す、“broad spectrum”なASMであることが示唆されてきた⁴⁾⁵⁾ (ただし、ミオクロニー発作や欠伸発作に対する適応は取得していない)。Broad spectrumなASMは、発作型の適切な診断が難しい場合や、複数の発作型が併存するてんかん症例において有効な選択肢となりうる。実際にPERは、これらの症例に関する有効性・安全性が複数報告^{6)~8)}されている。

表1 ベランパネル静注剤の効能・効果, 用法・用量

効能又は効果	一時的に経口投与ができない患者における, 下記の治療に対するベランパネル経口製剤の代替療法 ○てんかん患者の部分発作 (二次性全般化発作を含む) ○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		
	ベランパネルの経口投与から本剤に切り替える場合	ベランパネルの経口投与に先立ち本剤を投与する場合	
		部分発作 (二次性全般化発作を含む) に対する単剤療法	部分発作 (二次性全般化発作を含む) に対する併用療法 強直間代発作に対する併用療法
開始用量	ベランパネル経口投与と同じ1日用量 (1日1回)	1日1回2mg	
用法	成人及び12歳以上の小児: 30分以上かけて点滴静脈内投与する。 4歳以上12歳未満の小児: 90分かけて点滴静脈内投与する。	成人及び12歳以上の小児: 30分以上かけて点滴静脈内投与する。	

ベランパネル経口剤は部分発作 (二次性全般化発作を含む) に対する単剤・併用療法および強直間代発作に対する併用療法に対して適応を取得しており, ベランパネル静注剤の適応範囲も経口剤と同様の内容で2024年1月に薬事承認された。

また, 全身けいれんを呈する強直間代発作に対する有効性も報告⁹⁾されており, 発作の全般化に関与するとされる視床のAMPAを阻害することで, 全身けいれんを抑制すると考えられている¹⁰⁾。

2. ベランパネルの薬物動態・薬物相互作用

PERの薬物動態について, 経口剤の最終消失半減期 (T_{1/2}) は105時間と推定されている¹¹⁾。軽度および中等度の肝機能障害のある患者では, 本剤のクリアランスが低下し, 消失半減期が延長することがある¹²⁾。PERは投与後ほぼ完全かつ速やかに吸収され, 肝臓での初回の代謝 (初回通過効果) はほとんど受けない¹²⁾。

てんかんモデルマウスを用いた非臨床試験¹³⁾において, PERの脳内移行性は高く, 腹腔内投与20分時点での血中濃度と脳脊髄液中濃度の比は1:1.14との報告がある。てんかんモデルラットを用いた非臨床試験¹⁴⁾において, PER 8mg/kgの静脈内投与後, 1~5分後に脳波上のスパイクが消失し, 投与30分後の評価にてけいれんが消失したとの報告がある。また,

同ラットでPER 2.5mg/kgを発作10分後に静脈内投与した場合, 6匹中5匹で発作が消失した¹⁵⁾。このように, 脳内移行に関して良好な結果が得られており, この薬物動態の特性は静注剤でも期待される。

PERの薬物相互作用について, 他のASMやミダゾラム等との相互作用に関しては, PERは薬物代謝酵素誘導性の薬剤ではないため, 他剤の血中濃度に影響は及ぼさない。ただし, 薬物代謝酵素誘導性のASM (enzyme-inducing ASM; EIASM) であるカルバマゼピン, フェニトイン, フェノバルビタールとの併用により, PER経口剤の血中濃度がそれぞれ66%, 49%, 18%低下したとの報告がある¹²⁾。したがって, EIASMを併用する場合には維持用量の設定に注意が必要であり, 添付文書¹²⁾を参照されたい。

また, PERと抗凝固薬 (リバーロキサバン, アピキサバン, エドキサバンおよびR/S-ワルファリン) の相互作用について, PERの臨床用量 (2~12mg) の範囲において, PERは

これら抗凝固薬の体内動態に影響を与えない可能性が示唆されている¹⁶⁾。

3. ペランパネル静注剤の薬剤プロファイル¹²⁾

PER静注剤は、1バイアル中にPERとして2mgの有効成分を含み、用時溶解して用いる注射製剤である。薬剤調整時には、本剤を注射用水、5%ブドウ糖注射液または生理食塩液6mLで溶解・希釈し、点滴静脈内投与する。その際のpHは約6.1~7.1と中性に近い。点滴バッグはポリエチレン製を使用する（不純物があらわれることがあるため、ポリプロピレン製は避ける）。また、PERと接触した場合、吸着が起こることがあるため、ポリ塩化ビニル製の点滴チューブおよび点滴バッグの使用は避ける。

投与回数は1日1回で、投与時間は30分以上かけて点滴で静脈内に投与する。ただし、4歳以上12歳未満の小児においては、90分かけて投与する。なお、経口剤は就寝前投与であるが、静注剤には投与時間の規定はなく、PER経口剤から本剤に切り替えたときにめまい等の発現割合の増加が認められていることから、転倒等に注意が必要である。

4. ペランパネル静注剤の用量調節

一般的に、ASMの静脈内投与では薬剤の血中濃度の立ち上がりが早いいため、中枢神経系、循環器系、肝・腎などへの影響について、安全性に配慮して使用することが求められる。一方で、特に救急現場では、てんかんの既往、循環器あるいは肝・腎関連の併存疾患など、患者背景を十分に把握できない場面もある。したがって、循環器あるいは肝・腎への安全性に配慮して薬剤選択を行うことが重要であり、PER静注剤についても、これらの点に留意して使用することが求められる。なお、PER静注剤は、経口剤の用量設定と同一であるため、患者ごとの年齢や体重等に合わせた用量調整は不要である。

ペランパネル静注剤の臨床成績

1. 海外第Ⅰ相試験（050試験）の臨床成績

海外第Ⅰ相試験¹⁷⁾として健康成人48例を対象に、PER経口剤12mgの単回投与した場合に対するPER静注剤12mgの30、60、90分間単回投与した場合のバイオアベイラビリティを検討するクロスオーバー試験である。経口剤投与時の定常状態から静脈内投与へ切り替えた30、60分間投与時における C_{max} 上昇比はそれぞれ1.61、1.35倍であり、経口剤投与時に対して高値を示したが、AUC（薬物血中濃度-時間曲線下面積）の上昇比はそれぞれ0.93、1.03倍であり、生物学的同等性の基準の範囲内であった。少数例で評価した90分間投与においては、静注剤投与時の C_{max} 、AUCはそれぞれ1.06、1.05倍でいずれも経口剤投与時の値と類似していた。

また、静注剤12mgを投与した際に経口剤投与時と比較して懸念される有害事象やその他安全性上の問題点等は観察されなかった。日本人集団（18例）および非日本人集団（30例）において薬物動態に人種による影響は認められなかった¹⁸⁾。

2. 国内第Ⅱ相試験（240試験）の臨床成績

静注剤の開発は新規投与経路に該当するため、てんかん患者を対象として、PER静注剤を経口剤の代替療法として投与した際の安全性・有効性を評価する第Ⅱ相試験（240試験；NCT03754582）¹⁸⁾を日本国内で実施した。両側性強直間代性発作（focal to bilateral tonic-clonic seizure；FBTCS）を含む焦点発作（focal onset seizure；FOS）および全般性強直間代性発作（generalized tonic-clonic seizure；GTCS）を有する18歳以上の日本人てんかん患者で、試験登録前に8~12mg/日のPER経口剤が安定投与されていた患者21例が登録された。患者は、PER経口剤の1日投与量と同量のPER静注剤を入院下で1日1回（就寝前に限らない）30分間の点滴にて4日間受け（治

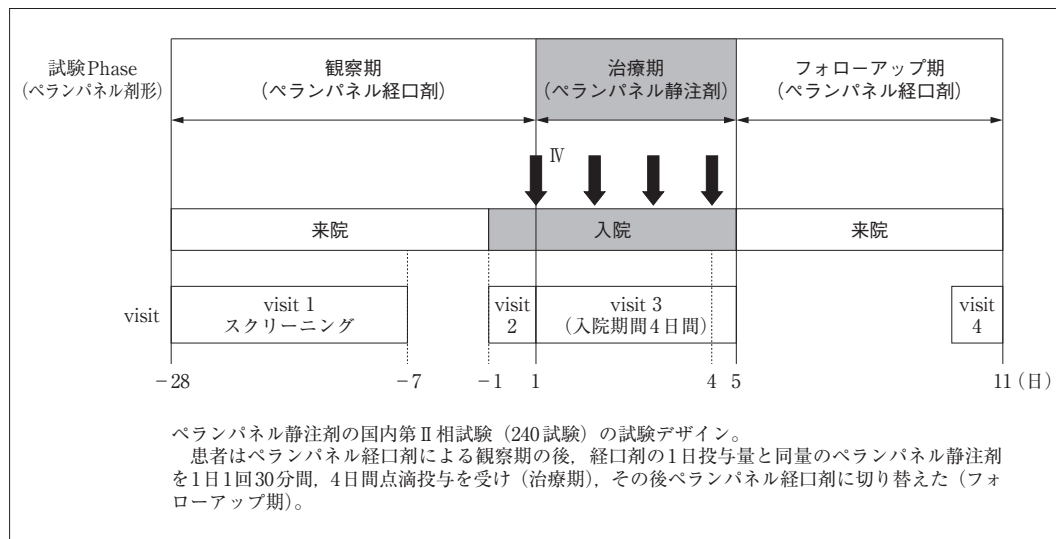


図1 試験デザイン (240試験)

療期)、その後PER経口剤に切り替えた (フォローアップ期) (図1)。登録時点において、EIASM (カルバマゼピン、フェノバルビタール、フェニトイン等) は1剤のみ併用可とし、有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、心電図所見、および身体検査がモニタリングされた。静脈内投与および経口投与時のPERの血中濃度を測定し、有効性評価のために発作日誌にて発作頻度を収集した。

その結果、試験薬に関連した有害事象の発現率は、治療期では61.9%、フォローアップ期では4.8%であった (表2)。重篤な有害事象は、治療期に妄想1例、フォローアップ期に感覚鈍麻1例と意識消失1例が認められたが、全例が回復しており、本剤との関連性は否定された。その他の有害事象の重症度は軽度または中等度であった。治療期の有害事象で最も多かったものは浮動性めまい28.6%、傾眠14.3%で、浮動性めまいに関連した転倒は認められていない。また、腎・肝機能などの臨床検査に関する異常は検出されていない。

経口投与から30分静脈内投与への移行における個々の患者における血漿中PER濃度に変

化は認められなかった (図2)。発作頻度について、大きな変化は認められていない。

以上の結果から、焦点発作 (両側性強直間代性発作を含む) または全般性強直間代性発作の患者において、PERの経口投与が一時的に困難な場合の経口剤の代替療法として、PER静注剤が選択肢となりうることが示された。

3. ペランパネル静注剤の適応範囲

240試験における8~12mg/日の用量設定において、経口投与から静脈内投与に切り替えた場合に有効性プロファイルに大きな違いは認められなかったことから、8mg/日未満の使用においても経口投与の代替使用が可能と考えられた。静注剤の単剤療法においても経口剤と同様の有効性・安全性を示すと想定された。また、050試験¹⁷⁾にて、経口剤と静注剤の薬物動態の類似性が示されている。故に、経口剤と同様の適応範囲となるが、4歳以上12歳未満の小児においては、240試験での対象となっておらず、PER経口剤において12歳未満の小児、特に低年齢の小児では成人と比較して血中濃度が高くなる傾向が認められているため、050試験結果で経口剤投与時によ

表2 240試験における有害事象

カテゴリー	治療期 PER 静注剤 (N=21)	フォローアップ期 PER 経口剤 (N=21) ^a	全期間のTEAE (N=21)
TEAE, n (%)	15 (71.4)	6 (28.6)	16 (76.2)
試験薬に関連したTEAE, ^b n (%)	13 (61.9)	1 (4.8)	13 (61.9)
重度な (severe) TEAE, n (%)	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (4.8)
重篤な (serious) TEAE, n (%)	1 (4.8)	2 (9.5)	2 (9.5)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
その他の重篤なTEAE	1 (4.8)	2 (9.5)	2 (9.5)
いずれかの試験期で少なくとも2名の患者で報告されたTEAE, n (%)			
浮動性めまい	6 (28.6)	1 (4.8)	6 (28.6)
傾眠	3 (14.3)	0 (0.0)	3 (14.3)
悪心	2 (9.5)	0 (0.0)	2 (9.5)
異常感	2 (9.5)	0 (0.0)	2 (9.5)
感覚鈍麻	2 (9.5)	1 (4.8)	3 (14.3)
注射部位反応, n (%)			
注射部位疼痛	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (4.8)
注射部位発疹	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (4.8)
注射部位小水疱	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (4.8)

TEAE: treatment-emergent adverse event (治療起因性有害事象)

a: 安全性解析セットのうち、治療期間中に治療を中止し、追跡調査時に評価を受けた患者1名も含まれる。

b: 治験責任医師が治験薬 (ペランパネル静注剤) に関連していると判断した有害事象、または因果関係が不明な有害事象を試験薬に関連したTEAEと定義した。

240試験における有害事象の一覧。

240試験におけるペランパネルに関連した有害事象の発現率は、治療期 (静注剤) 61.9%、フォローアップ期 (経口剤) 4.8%であった。

り近い薬物動態が得られた90分間投与が望ましいと判断された。

以上の結果を基に、年齢に応じて投与速度が異なるものの表1で示したように経口剤と同一の適応範囲で静注剤が薬事承認された。

4. ペランパネル静注剤の安全性

PERの添付文書¹²⁾では、重大な副作用として「攻撃性等の精神症状」があり、易刺激性 (6.8%)、攻撃性 (3.5%)、不安 (1.5%)、怒り (1.1%)、幻覚 (幻視、幻聴等) (0.6%)、妄想 (0.3%)、せん妄 (頻度不明) 等の精神症状が

あらわれることがあると記載されている。また、その他の副作用として5%以上発現が認められた副作用は、浮動性めまい (35.4%) および傾眠 (19.8%) である。050試験¹⁷⁾、240試験¹⁸⁾で確認された主な有害事象はこれまでの報告と大きく変わらないことが確認された (表2)。

本剤の添加剤 (経口剤には含まれない) であるスルホブチルエーテルβ-シクロデキストリンナトリウム (SBECD) は、長期投与による累積SBECD投与量が腎機能の悪化と相関

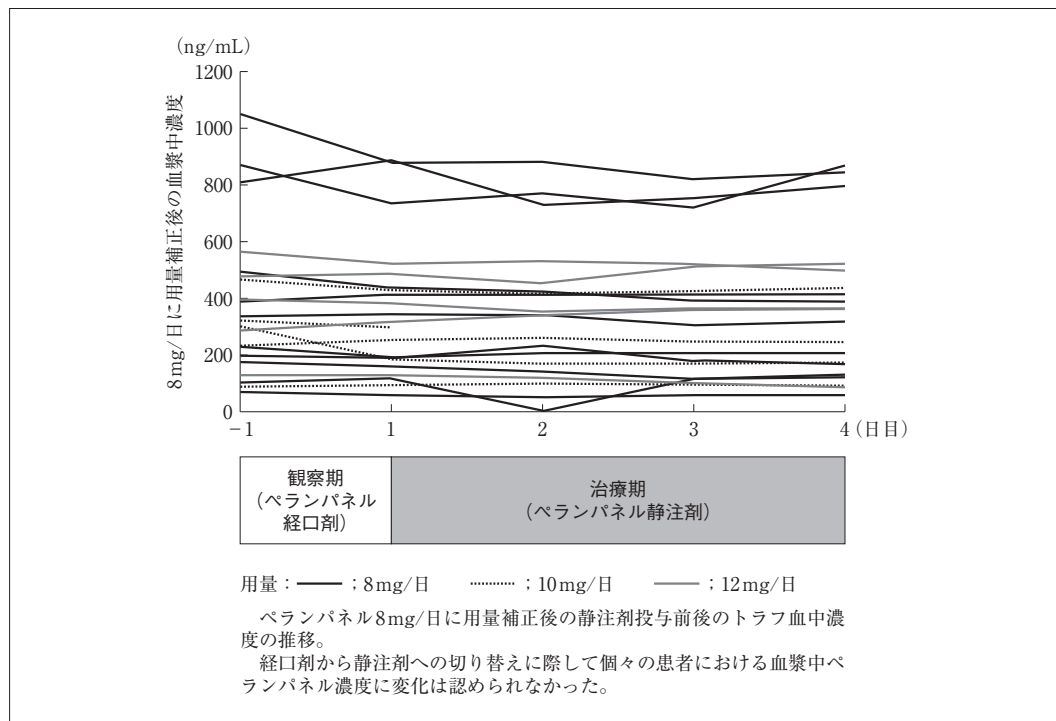


図2 個々の患者における血漿中ペランパネル濃度

している等¹⁹⁾のリスクも報告されているが、統一見解がないのが現状である。また、SBECDの血中濃度が急激に上昇するとアナフィラキシーのおそれがあるので、点滴投与時の投与速度に注意が必要である。なお、050試験¹⁷⁾、240試験¹⁸⁾においては、腎機能およびアナフィラキシーに関連する有害事象は認められていない。

PERの副作用は神経系あるいは精神系が中心であり、循環器系や代謝系などの副作用については、添付文書において重大な副作用に挙げられておらず、リスクは限られると考えられる。

ペランパネル静注剤の好適患者像

PER静注剤は経口投与が一時的に困難な場合における経口剤の代替療法として選択肢となる可能性が示された。実臨床では、PER静

注剤はPER経口剤からの切り替えとして、主に手術直後で経口投与が難しい例や、消化器系疾患・嚥下障害による経口投与困難例に用いられることが想定される。

一方、全身けいれん等による救急搬送時には、経口投与に先行して静注剤が使用されることが想定される。PERの特性を考慮し、PER静注剤を先行投与する際に、好適患者像として考えられる例を下記に3つ示す(表3)。なおこの場合、PERは漸増が必要な薬剤であり、2mgで開始することから、急ぎの発作抑制が必要ない症例を選択する点に留意する必要がある。

1. 脳卒中後てんかんの救急搬送時

脳卒中後てんかんは、成人における新規発症てんかんの原因として最も多くを占める²⁰⁾。また、高齢発症てんかんの原因としても30～40%を占めることが報告²¹⁾されており、55歳以上における初発発作の病因として最も多い

表3 経口投与に先立って使用する例

	好適患者像	好適要因となるペランパネルの特性			
		AMPA 受容体 阻害作用	broad spectrum	経口剤移行後の 長期安全性	1日1回投与
1	脳卒中後てんかんの救急搬送時	○		○	○
2	高齢てんかんの全身けいれん等による救急搬送時		○	○	○
3	若年発症全般てんかんの全身けいれん等による救急搬送時		○	○	○

ペランパネル静注剤を先行投与する際に、想定される好適患者像と好適要因となるペランパネルの特性。なお、若年発症全般てんかんにおける経口剤移行後の長期安全性について、妊婦に関する安全性情報は多くない点に留意が必要である。

ものは脳血管障害（65.28%）であるとの報告²²⁾もある。

脳卒中中の急性期には、脳内グルタミン酸濃度が上昇することが知られており、グルタミン酸の上昇が組織傷害を拡大させること²³⁾²⁴⁾、グルタミン酸が発作やてんかんの発症に関与していること²⁵⁾を示す様々な研究が報告されている。特に脳卒中後のearly seizureにグルタミン酸の上昇が関与していることから²⁶⁾²⁷⁾、症候性てんかんに移行するリスクが高いearly seizureの場合にはAMPAの阻害が有効と考えられる。

なお、PER経口剤の市販後調査²⁸⁾で、脳血管障害の合併はPER経口剤の有効因子として示されている。また、脳血管障害を伴うてんかん患者のPooled解析²⁹⁾や、脳卒中後てんかん患者における単施設の検討³⁰⁾においても、PERの有効性・安全性が確認されている。

また、脳卒中後てんかんの患者は高齢者が多く、高齢者では心伝導系の併存疾患を有することがあるが、PERは心伝導系への影響が少ないとされる³¹⁾³²⁾。さらに、認知機能に関しても、症例数は限られているが、影響が少ないことが認められている³³⁾。

脳卒中後てんかんは、頻繁な発作を生じることが少ないことから、PER 2mgの静注剤

を用いた治療導入も選択肢になると考えられる。

2. 高齢てんかんの全身けいれん等による救急搬送時

本邦からの最新の報告³⁴⁾では、てんかん発症率は年間10万人あたり72.1人であり、これまで報告されている先進国におけるてんかん発症率（年間10万人あたり45～49人）と比べ、約1.5倍となっており、年代別にみると、0歳と70～74歳がその他の年代よりも高い発症率であることが示されている。高齢てんかん患者のうち、救急搬送される症例の多くが焦点起始両側強直間代発作であると考えられるが、PERは焦点起始両側強直間代発作に対する有効性も確認されている²⁸⁾。救急搬送時に部分発作・全般発作の判断が難しい場合はbroad spectrumなPERが治療選択肢となりうる。

PER経口剤の市販後調査²⁸⁾の結果では、65歳以上の高齢者で使用されている1日あたりの平均用量は 3.0 ± 1.5 mgであり、2mgで発作をコントロールしている症例も含まれていることから、高齢てんかんではPERは低い用量で使用されている実態が示された。

なお、1. 脳卒中後てんかんの救急搬送時の項でも述べたとおり、PERの心伝導系への影響、ならびに認知機能への影響を考慮する

と、高齢てんかん患者への長期的な使用における安全性の観点でも適しており³¹⁾、PER 2mg 静注剤を用いた治療導入も選択肢になると考えられる。

3. 若年発症全般てんかんの全身けいれん等による救急搬送時

若年性ミオクロニーてんかん (JME) は、青年期に発症することが多く、ミオクロニー発作および強直間代発作を呈する症候群である³⁵⁾。JMEは他のてんかん症候群より比較的薬物コントロールが容易であるとされている³⁶⁾。発作の再発予防のために新たにASMを追加投与する場合、急性期治療後の意識消失または混濁下では静注剤を用いて開始することとなる。

PERはbroad spectrumなASMであり、JMEを対象としたPER経口剤の研究^{37)~40)}において、有効性と安全性が報告されている。また、進行性ミオクロヌステんかんや様々な発作型を有するLennox-Gastaut syndromeやDravet症候群などに対する有効性も確認されている^{41)~43)}。

なお、若年者においては、長期的なASM使用による認知機能への影響や代謝への影響を考慮する必要がある。PERは臨床試験等³³⁾⁴⁴⁾の結果で小児あるいは青年期における認知機能への影響が少ないことが確認されている。また、PERはこれまでの臨床試験でも有害事象として脂質代謝・糖代謝への影響が問題となっておらず、添付文書でも注意喚起がなされていないことから、PERは代謝への影響は少ないと考えられる。なお、妊婦に関する安全性情報が十分でない点に留意が必要である。

若年発症の全般てんかんにて、頻繁な発作を生じていない状態であれば、PERのbroad spectrumな特性を考慮すると、PERの2mgの静注剤を用いた治療導入も選択肢になると考えられる。ただし、PERは全般性の強直間代発作に対する単剤使用の適応を有していないため、その場合は他のASMで治療中の場合の併用での追加治療が想定される。

ペランパネル静注剤投与時の留意点

PER静注剤の副作用は神経系あるいは精神系が中心であり、入院管理下で使用される静注剤としては適した安全性プロファイルと考えられる。一方で、PER静注剤の投与時には、いくつかの留意すべき点がある。PERには傾眠など中枢系の副作用が発生する可能性があることから、意識レベルの確認にはPERの影響も考慮した観察が必要である。また、易刺激性など精神系の副作用が想定されるため、せん妄等が生じた場合はPERの影響も考慮した処置が必要である。

また、240試験¹⁸⁾におけるPERの副作用として、浮動性めまいは28.6%、傾眠は14.3%認められているが、静注剤が投与された時間帯が就寝前ではなく14~20時であったことも、これら中枢系の副作用発現に影響した可能性がある。実臨床においてもPER静注剤の投与は入院管理下であり医療従事者の観察が行われる状況と想定されるものの、就寝前以外に投与する場合で、患者の意識があり歩行可能な場合においては、転倒を起こさないよう十分な注意と患者および家族への説明が必要である。

なお、救急搬送時や周術期などでは、腎臓への影響を考慮して薬剤選択する場面があるが、PER静注剤は添加剤SBECDによる潜在的なリスクがありうる。特に、低体重の小児への使用においては、腎機能に注意して慎重に使用する。また、本剤を長期間投与する場合には定期的な腎機能検査が求められる。

ペランパネル静注剤～今後の展望

実臨床下でのPERは、これまで急性期や周術期など静注剤が必要な局面において、細粒剤の経管投与や一時的に別のASMの静注剤を使用するなどの対応がなされてきた。PER静注剤の承認が取得されたことで、PERの治

療利便性が向上するとともに、治療導入時の薬剤選択の幅が広がることが期待できる。PERはASMのなかでも比較的半減期が長く、静注剤も1日1回投与である。投与回数が少ないことは入院管理下における誤使用のリスクを低減できるため、特に救急現場では医療安全上の利点となる。また、静注剤で治療を開始した後の経口剤による長期的なてんかん治療を視野に入れた場合、1日1回投与は患者アドヒアランスの面からもメリットがあると考えられる。

PERのAMPA受容体阻害作用という特徴からは、前述の脳卒中後てんかんに加え、脳腫瘍でも同様な期待がある。脳腫瘍（神経膠腫）ではグルタミン酸が増加しててんかん発作を誘発することが指摘されており⁴⁵⁾、実際に脳腫瘍後てんかんに対する報告のメタアナリシスにおいてPERの有効性と安全性が示されている⁴⁶⁾⁴⁷⁾。

また、てんかんの重積状態が持続している状況では、GABA受容体が減少し、NMDA-AMPA受容体が増加することから⁴⁸⁾、てんかん重積状態患者のマネジメントにおける期待がある。さらに、PERは、動物モデルにおける脳卒中・頭部外傷等での脳保護作用^{49)~55)}、あるいは蘇生後脳症時のミオクローヌスに対する症例報告^{56)~58)}などAMPA受容体阻害作用に特徴的な報告を有している。これらは現時点でPERの適応がなく、臨床では使用し難い状況であるものの、静注剤使用の機会としてのアンメットメディカルニーズがあり、今後さらなる検討が求められる。

おわりに

唯一のAMPA受容体拮抗薬であるASMのPER静注剤が国内で薬事承認された。PER静注剤は、経口投与が難しい症例に対する経口剤からの切り替え使用に加え、救急搬送時などで経口投与が難しい場合における経口剤に

先立っての使用が想定される。PERのAMPA受容体阻害の作用機序、加えて経口剤移行後の長期使用の安全性などを勘案すると、脳卒中後てんかんや高齢・若年発症てんかんによる救急搬送例などが好適症例として挙げられる。また、1日1回投与であることは、入院管理下における医療安全に資するとともに、長期的なてんかん治療に際しての患者ベネフィットがあると考えられる。これらの特性を考慮したうえで、ASMの静注剤の選択肢の1つとして使用を検討することになる。

一方、PER静注剤は海外での販売実績がなく、少数例かつ限定的な患者群での試験経験に限られているため、発売後は医薬品リスク管理計画に基づき製造販売後調査が計画されており、実臨床下における安全性情報の創出・蓄積が期待される。

利益相反

花谷亮典はエーザイ株式会社からアドバイザー料、エーザイ株式会社、第一三共株式会社、UCBジャパン株式会社から謝礼を受領している。

飯田幸治はエーザイ株式会社からアドバイザー料、エーザイ株式会社、第一三共株式会社、UCBジャパン株式会社から謝礼を受領している。

横堀将司はエーザイ株式会社からアドバイザー料を受領している。

田中華鈴、中井未来、西本昇平はエーザイ株式会社の社員である。

本論文の作成において、エーザイ株式会社がライティング会社費用および投稿費用および資料を提供し、メディカルライティング支援を株式会社インフロント・メディカルパブリケーションズが担当した。

引用文献

- 1) 日本神経学会監修、「てんかん診療ガイドライン」作成委員会編。てんかん診療ガイドライン2018。医学書院：2018。
- 2) Patel SI, Birnbaum AK, Cloyd JC, Leppik IE.

- Intravenous and intramuscular formulations of antiseizure drugs in the treatment of epilepsy. *CNS Drugs*. 2015 ; **29** : 1009-1022.
- 3) Hanada T. Ionotropic glutamate receptors in epilepsy : A review focusing on AMPA and NMDA receptors. *Biomolecules*. 2020 ; **10** : 464.
 - 4) 赤松直樹, 兼本浩祐, 前原健寿. てんかん治療におけるペランパネルの臨床成績と特性に基づく治療選択. *BRAIN and NERVE*. 2022 ; **74** : 927-937.
 - 5) Trinká E, Lattanzi S, Carpenter K, et al. Exploring the evidence for broad-spectrum effectiveness of perampanel : A systematic review of clinical data in generalised seizures. *CNS Drugs*. 2021 ; **35** : 821-837.
 - 6) 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.
 - 7) Villanueva V, D'Souza W, Goji H, et al. PERMIT study : a global pooled analysis study of the effectiveness and tolerability of perampanel in routine clinical practice. *J Neurol*. 2022 ; **269** : 1957-1977.
 - 8) D'Souza W, Alsaadi T, Montoya J, et al. Perampanel for the treatment of patients with myoclonic seizures in clinical practice : Evidence from the PERMIT study. *Seizure*. 2022 ; **100** : 56-66.
 - 9) Krauss GL, Ben-Menachem E, Wechsler RT, et al. A multivariable prediction model of a major treatment response for focal-onset seizures : A post-hoc analysis of Phase III trials of perampanel. *Epilepsy Res*. 2021 ; **174** : 106649.
 - 10) 西田舞香, 花田敬久. てんかんにおけるAMPA受容体. *Medical Science Digest*. 2021 ; **47** : 258-261.
 - 11) エーザイ株式会社. フィコンパ®錠2mg, フィコンパ®錠4mg, フィコンパ®細粒1% 医薬品インタビューフォーム, 2020年9月改訂(改訂第6版).
 - 12) エーザイ株式会社. フィコンパ®点滴静注用2mg 添付文書, 2024年1月作成.
https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/170033_11394A3D1020_1_01
 - 13) Hibi S, Ueno K, Nagato S, et al. Discovery of 2-(2-oxo-1-phenyl-5-pyridin-2-yl-1,2-dihydropyridin-3-yl) benzonitrile (perampanel) : a novel, noncompetitive α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-ioxazolepropanoic acid (AMPA) receptor antagonist. *J Med Chem*. 2012 ; **55** : 10584-10600.
 - 14) Ido K, Hanada T. Perampanel terminates diazepam resistant status epilepticus in a lithium pilocarpine rat model. (aesnet.org) AES 2012. poster 3.221.
<https://www.aesnet.org/abstractslisting/perampanel-terminates-diazepam-resistant-status-epilepticus-in-a-lithium-pilocarpine-rat-model>
 - 15) Hanada T, Ido K, Kosasa T. Effect of perampanel, a novel AMPA antagonist, on benzodiazepine-resistant status epilepticus in a lithium-pilocarpine rat model. *Pharmacol Res Perspect*. 2014 ; **2** : e00063.
 - 16) 永治(北田)陽子, 野崎芳胤, 小森高文, 草野一富. 新規抗てんかん薬perampanelのcytochromeP450を介した抗凝固剤の代謝に対するin vitro阻害作用の検討. 日本薬学会年会要旨集 2017 ; **137** : 191.
 - 17) Hussein Z, Majid O, Boyd P, et al. Intravenous perampanel as an interchangeable alternative to oral perampanel : A randomized, crossover, phase I pharmacokinetic and safety study. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2022 ; **11** : 878-888.
 - 18) Hanaya R, Kubota Y, Mizobuchi M, et al. Intravenous perampanel as an alternative to the oral formulations in Japanese patients

- with epilepsy. *Epilepsia Open*. 2023 ; **8** : 1369-1382.
- 19) Luke DR, Tomaszewski K, Damle B, Schlamm HT. Review of the basic and clinical pharmacology of sulfobutylether-beta-cyclodextrin (SBECD). *J Pharm Sci*. 2010 ; **99** : 3291-3301.
- 20) Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota : 1935-1984. *Epilepsia*. 1993 ; **34** : 453-468.
- 21) De Reuck J, Sieben A, Van Maele G. Characteristics and outcomes of patients with seizures according to the time of onset in relation to stroke. *Eur Neurol*. 2008 ; **59** : 225-228.
- 22) Mahmoud MH, Awad EM, Mohamed AK, Shafik MA. Etiological profile of new-onset seizures among adult Egyptians. *Egypt J Neurol Psychiatry Neurosurg*. 2021 ; **57** : 95.
- 23) Olmos G, Lladó J. Tumor necrosis factor alpha : a link between neuroinflammation and excitotoxicity. *Mediators Inflamm*. 2014 ; **2014** : 861231.
- 24) Vandenberg RJ, Ryan RM. Mechanisms of glutamate transport. *Physiol Rev*. 2013 ; **93** : 1621-1657.
- 25) Nicolo JP, O'Brien TJ, Kwan P. Role of cerebral glutamate in post-stroke epileptogenesis. *Neuroimage Clin*. 2019 ; **24** : 102069.
- 26) Tanaka T, Ihara M. Post-stroke epilepsy. *Neurochem Int*. 2017 ; **107** : 219-228.
- 27) Myint PK, Staufenberg EF, Sabanathan K. Post-stroke seizure and post-stroke epilepsy. *Postgrad Med J*. 2006 ; **82** : 568-572.
- 28) Inoue Y, Sumitomo K, Matsutani K, Ishii M. Evaluation of real-world effectiveness of perampanel in Japanese adults and older adults with epilepsy. *Epileptic Disord*. 2022 ; **24** : 123-132.
- 29) Delgado RT, Morillo L, Vlasov P, et al. Real-World Evidence on the Use of Perampanel for the Treatment of Epilepsy Patients with Vascular Etiology. 75th Annual Meeting of AES 2021. V.039.
- 30) 荒井雪花, 稲次基希, 清水一秀ほか. 脳卒中後てんかんにおけるペランパネル長期投与の有効性と安全性の検討. 脳卒中 2023. (早期公開).
- 31) Huang CW, Boonyapisit K, Gunadharma S, et al. Optimal use of perampanel in elderly asian patients with epilepsy : Expert opinion. *Ther Clin Risk Manag*. 2022 ; **18** : 825-832.
- 32) Lattanzi S, Cagnetti C, Foschi N, et al. Adjunctive perampanel in older patients with epilepsy : A Multicenter study of clinical practice. *Drugs Aging*. 2021 ; **38** : 603-610.
- 33) Piña-Garza JE, Lagae L, Villanueva V, et al. Long-term effects of adjunctive perampanel on cognition in adolescents with partial seizures. *Epilepsy Behav*. 2018 ; **83** : 50-58.
- 34) Kurisu A, Sugiyama A, Akita T, et al. Incidence and prevalence of epilepsy in Japan : A retrospective analysis of insurance claims data of 9,864,278 insured persons. *J Epidemiol*. 2023. (Epub ahead of print).
- 35) Thomas RH, Walsh J, Church C, et al. A comprehensive neuropsychological description of cognition in drug-refractory juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2014 ; **36** : 124-129.
- 36) Crespel A, Gelisse P, Reed RC, et al. Management of juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2013 ; **28**(Suppl. 1) : S81-S86.
- 37) 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. 臨床精神医学 2020 ; **49** : 1989-1994.
- 38) Trinkka E, Alsaadi T, Goji H, et al. Perampanel for the treatment of people with idiopathic generalized epilepsy in clinical practice. *Epilepsia*. 2023 ; **64** : 2094-2107.

- 39) 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.
- 40) Montoya Gutiérrez FJ, Díaz Román M, Cerveró Albert D. Electro-clinical analysis of epilepsy patients with generalized seizures on adjunctive perampanel treatment. *Epilepsy Res*. 2020 ; **165** : 106378.
- 41) Canafoglia L, Barbella G, Ferlazzo E, et al. An Italian multicentre study of perampanel in progressive myoclonus epilepsies. *Epilepsy Res*. 2019 ; **156** : 106191.
- 42) Matricardi S, Cesaroni E, Bonanni P, et al. Long-term effectiveness of add-on perampanel in patients with Lennox-Gastaut syndrome : A multicenter retrospective study. *Epilepsia*. 2023 ; **64** : e98-e104.
- 43) Yoshitomi S, Takahashi Y, Yamaguchi T, et al. Efficacy and tolerability of perampanel in pediatric patients with Dravet syndrome [published correction appears in *Epilepsy Res*. 2019 Oct ; **156** : 106158]. *Epilepsy Res*. 2019 ; **154** : 34-38.
- 44) Yue X, Liu XM, Chen J, et al. The efficacy and cognitive impact of perampanel monotherapy in patients with self-limited epilepsy with centrotemporal spikes : A retrospective analysis. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2023 ; **19** : 1263-1271.
- 45) Pallud J, Le Van Quyen M, Bielle F, et al. Cortical GABAergic excitation contributes to epileptic activities around human glioma. *Sci Transl Med*. 2014 ; **6** : 244ra89.
- 46) Maschio M, Zarabla A, Maialetti A, et al. Perampanel in brain tumor-related epilepsy : Observational pilot study. *Brain Behav*. 2020 ; **10** : e01612.
- 47) Rossi J, Cavallieri F, Bassi MC, et al. Efficacy and tolerability of perampanel in brain tumor-related epilepsy : A systematic review. *Biomedicines*. 2023 ; **11** : 651.
- 48) Huang TH, Lai MC, Chen YS, Huang CW. The Roles of glutamate receptors and their antagonists in status epilepticus, refractory status epilepticus, and super-refractory status epilepticus. *Biomedicines*. 2023 ; **11** : 686.
- 49) Nakajima M, Suda S, Sowa K, et al. AMPA receptor antagonist perampanel ameliorates post-stroke functional and cognitive impairments. *Neuroscience*. 2018 ; **386** : 256-264.
- 50) Niu HX, Wang JZ, Wang DL, et al. The orally active noncompetitive AMPAR antagonist perampanel attenuates focal cerebral ischemia injury in rats. *Cell Mol Neurobiol*. 2018 ; **38** : 459-466.
- 51) 川北文博, 金丸英樹, 浅田玲緒尚ほか. マウスくも膜下出血モデルにおける perampanel の脳保護効果. *脳血管攣縮* 2020 ; **36** : 126-128.
- 52) Kawakita F, Kanamaru H, Asada R, et al. Inhibition of AMPA (α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionate) receptor reduces acute blood-brain barrier disruption after subarachnoid hemorrhage in mice. *Transl Stroke Res*. 2022 ; **13** : 326-337.
- 53) Kawakita F, Nakano F, Kanamaru H, et al. Anti-apoptotic effects of ampa receptor antagonist perampanel in early brain injury after subarachnoid hemorrhage in mice. *Transl Stroke Res*. 2023. (Epub ahead of print).
- 54) Chen T, Liu WB, Qian X, et al. The AMPAR antagonist perampanel protects the neurovascular unit against traumatic injury via regulating Sirt3. *CNS Neurosci Ther*. 2021 ; **27** : 134-144.
- 55) Sharma H, Reeta KH, Sharma U, et al. AMPA receptor modulation through sequential treatment with perampanel and aniracetam mitigates post-stroke damage in experimental

- model of ischemic stroke. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* 2023 ; **396** : 3529-3545.
- 56) Katz A, Brosnahan SB, Papadopoulos J, et al. Pharmacologic neuroprotection in ischemic brain injury after cardiac arrest. *Ann N Y Acad Sci.* 2022 ; **1507** : 49-59.
- 57) Saita D, Oishi S, Saito M. Administration of a small dose of perampanel improves walking ability in a case of Lance-Adams Syndrome. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2022 ; **76** : 89.
- 58) Silva D, Rocha R, Correia AS, et al. Repurposed edaravone, metformin, and perampanel as a potential treatment for hypoxia-ischemia encephalopathy : An in vitro study. *Biomedicines.* 2022 ; **10** : 3043.

(受理日 : 2023年12月11日)