2.2. 緒言

WHO の定義では，「てんかんとは種々の病因によってもたらされる慢性的な脳の疾患であり，大脳ニューロンの過剰な放電から由来する反復性の発作（てんかん発作）を主徴とし，それに変異に富んだ臨床並びに検査所見の表出を伴う」とされている。2014 年厚生労働省患者調査では，日本のてんかん患者数は 25 万 2000 人と推計されているが，実際の潜在患者数は約 100 万人ともいわれている（植田, 2007）。0～12 歳の小児では，岡山県の小児てんかんの調査結果から，疫学調査のてんかんの定義に基づいて算出しなおした小児人口 1000 人あたりの有病率は 5.3 となるとされている（Oka, et al., 2006）。

てんかん発作時には，意識消失を伴うものもあり，患者は日常生活において大きな支障を受ける。てんかん発作による死亡率はてんかん患者全体の 0.5%～10%といわれており，1 歳未満と 60 歳以上に多く，その原因は発作による中枢性の呼吸不全や肺水腫，窒息，頻脈あるいは徐脈などの不整脈，細菌感染症，薬剤の過量投与などによるとされている。また，健康状態及び既往歴からその死亡が予測できない原因不明の突然死（SUDEP：Sudden unexpected death in epilepsy）がてんかん患者 1000 人に対し年間 0.09～9.3 人に上るとの報告があり（Shorvon and Tomson, 2011），二次性全般化発作や強直間代発作が関連すると考えられている（Hesdorffer, et al., 2012）。

てんかん発作の治療は薬物治療が主体であり，単剤投与から治療を開始するが，単剤投与で十分な効果が得られない場合には多剤併用による治療が行われる。発作が完全に抑制されるのは，1 剤目の抗てんかん薬で 47%，2 剤目で 13%，3 剤目では 1%，2 剤併用療法では 3%と報告されており（Kwan and Brodie, 2000），2 剤以上の抗てんかん薬による薬物治療によってもなお治療効果が十分でない難治性てんかんは，一般的に患者全体の 20%～40%程度と言われている（日本てんかん学会, 2005; French, 2007）。小児てんかん患者における薬剤抵抗性（難治性）てんかんの症例は約 20%程度存在していると言われている（日本神経学会, 2018）。

てんかんは，中枢神経系ニューロンの同期的かつ過剰な放電に基づく発作が反復出現する特徴を持つ。その病態基盤には脳の興奮系及び抑制系の不均衡状態が極めて重要で，前者にはグルタミン酸が，後者には γ-アミノ酪酸（GABA）が，それぞれ主要な神経伝達物質として働くことが知られている（Lees, 2000）。ペランパネル（以下，本薬）は，シナプス後膜に主として存在する AMPA（alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid）型グルタミン酸受容体（以下，AMPA 受容体）に選択的な非競合的拮抗作用を有する薬剤であり（Hanada, et al., 2011），AMPA 受容体を介する興奮性を抑制することにより抗てんかん作用を発揮すると推定されている。

本薬は，効力を裏付ける非臨床試験の結果，培養ラット大脳皮質神経細胞において，AMPA 誘発細胞内カルシウム濃度上昇を抑制するとともに，げっ歯類における様々なてんかんモデルにおいて抗けいれん作用を示した（1.13.1.1 の 2.6.2.2 項参照）。

臨床においては 12 歳以上の難治性部分発作又は難治性強直間代発作を有するてんかん患者を対象とした 5 試験の臨床第 3 相試験（E2007-G000-304，-305，-306，-332 試験及び E2007-J000-335 試験）を実施し，本薬の併用療法における有効性，安全性及び忍容性が確認された。

これらの結果に基づき，本薬は「12 歳以上のてんかん患者における部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する併用療法」を効能・効果として，米国及び欧州を含む 55 ヵ国以上で承認

を取得している。また，「12 歳以上のてんかん患者における強直間代発作に対する併用療法」を効能・効果として，米国及び欧州を含む 50 ヵ国以上で承認を取得している（2019 年 1 月現在）。国内では，上記の効能・効果について 2016 年 3 月に承認を取得した（表 2.2-1）。

表 2.2-1 国内におけるペランパネルの初回承認時の情報

項　目	内　　容
販売名	フィコンパ錠 2 mg，同錠 4 mg
効能又は効果	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下記発作に対する抗てんかん薬との併用療法 部分発作（二次性全般化発作を含む） 強直間代発作
用法及び用量	通常，成人及び 12 歳以上の小児にはペランパネルとして 1 日 1 回 2 mg の就寝前経口投与より開始し，その後 1 週間以上の間隔をあけて 2 mg ずつ漸増する。 本剤の代謝を促進する抗てんかん薬を併用しない場合の維持用量は 1 日 1 回 8 mg，併用する場合の維持用量は 1 日 1 回 8～12 mg とする。 なお，症状により 1 週間以上の間隔をあけて 2 mg ずつ適宜増減するが，1 日最高 12 mg までとする。

また，本薬は懸濁剤の剤形追加承認を米国では 2016 年 4 月，欧州では 2016 年 9 月に取得している。

さらに米国においては，12 歳以上のてんかん患者における部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する単剤療法の効能・効果について 2017 年 7 月に承認を取得し，その後外国で実施した 2 歳以上 12 歳未満の小児を対象とした臨床第 2 相試験（E2007-G000-232 試験）と 4 歳以上 12 歳未満の小児てんかん患者を対象に実施した国際共同臨床第 3 相試験（E2007-G000-311 試験，以下 311 試験）の中間データに基づき，2018 年 9 月に「4 歳以上 12 歳未満の小児てんかん患者における部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する併用療法及び単剤療法」の一部変更について承認を取得している。

国内では，単剤療法における適応拡大のために，未治療の部分てんかんを対象とした単剤療法に対する試験を，日本と韓国による国際共同臨床第 3 相試験（E2007-J000-342 試験）として実施した。また，本薬の小児への適応範囲を拡大するため，上述した 311 試験に参加した。これらの新たに実施した臨床試験結果から，本薬の小児及び単剤療法に対する有効性，安全性及び忍容性が確認された。

本薬は国内では錠 2 mg 及び錠 4 mg が承認されているが，小児の治験の実施に際しては，外国で既に承認されている懸濁剤を用いた。しかし，国内では，調剤環境が整備されているため，懸濁剤よりも携帯性，保管性及び服用の容易性の観点から，服用が困難な小児等の患者に対する製剤として分包化が可能な散剤及び細粒剤のニーズが高い。特に細粒剤は，調剤に際して散剤と比べ飛散せず，細かな用量調整が容易なことから，今回懸濁剤に代わる製剤として細粒剤（ペランパネル細粒 1%）の開発を行い，錠剤との生物学的同等性試験（E2007-J081-053 試験）を実施し，生物学的同等性が確認された。

以上の国内外の臨床試験の結果から，本薬は既承認の 12 歳以上の部分発作（二次性全般化発作を含む）を有するてんかん患者の併用療法に加えて，12 歳以上の部分発作（二次性全般化発作を含む）を有するてんかん患者の単剤療法及び 4 歳以上の部分発作（二次性全般化発作を含む）を有するてんかん患者の併用療法に対する効能又は効果の承認申請に必要な試験成績を十分に満たしていると判断した。加えて，今回の臨床試験成績及び剤形追加により，「部分発作に対する併用療法における本薬の代謝を促進する抗てんかん薬を併用しない場合の維持用量の変更」，「4 歳以上の部分発作を有する小児てんかん患者における単剤療法の追加」及び「適宜増減の用量調整幅の変更」についても一部変更承認申請が可能と判断した（詳細は 1.8.2.2.3 項～1.8.2.2.5 項を参照）。

よって今回，本薬の「効能又は効果」及び「用法及び用量」について，新たに以下のとおり一部変更承認申請すると共に，細粒 1%について，剤形追加申請を行う。

表 2.2-2 今回の承認申請の概要

項　目	内　　容
販売名	フィコンパ錠 2 mg，同錠 4 mg，同細粒 1%
効能又は効果	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
用法及び用量	<部分発作（二次性全般化発作を含む）に用いる場合> ［単剤療法］ 通常，成人及び 4 歳以上の小児にはペランパネルとして 1 日 1 回 2 mg の就寝前経口投与より開始し，その後 2 週間以上の間隔をあけて 2 mg ずつ漸増する。維持用量は 1 日 1 回 4～8 mg とする。 なお，症状により 2 週間以上の間隔をあけて 2 mg 以下ずつ適宜増減するが，1 日最高 8 mg までとする。 ［併用療法］ 通常，成人及び 12 歳以上の小児にはペランパネルとして 1 日 1 回 2 mg の就寝前経口投与より開始し，その後 1 週間以上の間隔をあけて 2 mg ずつ漸増する。 本剤の代謝を促進する抗てんかん薬を併用しない場合の維持用量は 1 日 1 回 4～8 mg，併用する場合の維持用量は 1 日 1 回 8～12 mg とする。 なお，症状により 1 週間以上の間隔をあけて 2 mg 以下ずつ適宜増減するが，1 日最高 12 mg までとする。 通常，4 歳以上 12 歳未満の小児にはペランパネルとして 1 日 1 回 2 mg の就寝前経口投与より開始し，その後 2 週間以上の間隔をあけて 2 mg ずつ漸増する。 本剤の代謝を促進する抗てんかん薬を併用しない場合の維持用量は 1 日 1 回 4～8 mg，併用する場合の維持用量は 1 日 1 回 8～12 mg とする。 なお，症状により 2 週間以上の間隔をあけて 2 mg 以下ずつ適宜増減するが，

	1 日最高 12 mg までとする。 <強直間代発作に用いる場合> ［併用療法］ 通常，成人及び 12 歳以上の小児にはペランパネルとして 1 日 1 回 2 mg の就寝前経口投与より開始し，その後 1 週間以上の間隔をあけて 2 mg ずつ漸増する。 本剤の代謝を促進する抗てんかん薬を併用しない場合の維持用量は 1 日 1 回 8 mg，併用する場合の維持用量は 1 日 1 回 8～12 mg とする。 なお，症状により 1 週間以上の間隔をあけて 2 mg 以下ずつ適宜増減するが，1 日最高 12 mg までとする。

2.2.1 参考文献

French JA. Refractory epilepsy: clinical overview. Epilepsia. 2007; 48 Suppl 1:3–7.

Hanada T, Hashizume Y, Tokuhara N, Takenaka O, Kohmura N, Ogasawara A, et al. Perampanel: A novel, orally active, noncompetitive AMPA-receptor antagonist that reduces seizure activity in rodent models of epilepsy. Epilepsia. 2011; 52: 1331–40.

Hesdorffer DC, Tomson T, Benn E, Sander JW, Nilsson L, Langan Y, et al. Do antiepileptic drugs or generalized tonic–clonic seizure frequency increase SUDEP risk? A combined analysis. Epilepsia. 2012; 53(2): 249–52.

Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. N Engl J Med. 2000; 342(5): 314–9.

Lees GJ. Pharmacology of AMPA/kainate receptor ligands and their therapeutic potential in neurological and psychiatric disorders. Drugs. 2000; 59(1): 33–78.

Oka E, Ohtsuka Y, Yoshinaga H, Murakami N, Kobayashi K, Ogino T. Prevalence of childhood epilepsy and distribution of epileptic syndromes: a population-based survey in Okayama, Japan. Epilepsia. 2006; 47: 626–30.

Shorvon S, Tomson T. Sudden unexpected death in epilepsy. The Lancet. 2011; 378: 2028–38.

植田勇人．新規抗てんかん薬と従来薬との併用療法について．日本薬理学雑誌. 2007; 129(2): 116–8.

日本神経学会．てんかん診療ガイドライン 2018．東京: 医学書院; 2018. 56–57.

日本てんかん学会．成人てんかんにおける薬物治療ガイドライン．てんかん研究．2005; 23(3): 249–53.