目次

2.4 非臨床試験の概括評価 3
2.4.1 薬理試験 3
2.4.2 薬物動態試験 3
2.4.3 毒性試験 3
2.4.4 総括及び結論 4
2.4.5 参考文献一覧 4

非臨床試験の概括評価の略号一覧表

略号	省略していない表現（英語）	省略していない表現（日本語）
AMPA	α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid	―
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準

2.4 非臨床試験の概括評価

ペランパネル水和物（以下，ペランパネル）は，エーザイ株式会社で創製された抗てんかん薬である。ペランパネルは，シナプス後膜に主として存在する AMPA（α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid）型グルタミン酸受容体に選択的な非競合的拮抗剤である（Hanada, et al., 2011）。AMPA 受容体はてんかん波の発生並びにシナプスを介した伝播に重要な役割を持つと想定されており（Graebenitz S, et al., 2011），ペランパネルはそれら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。

ペランパネルの非臨床薬理，薬物動態及び毒性については，初回製造販売承認申請に際して検討されている（製造販売承認申請書添付資料「フィコンパ錠 2 mg, 4 mg」）。今回，フィコンパ点滴静注用 2 mg（以下，本製品）の規格，用法及び用量を追加する新投与経路医薬品としての製造販売承認申請を行うにあたり，当初使用予定であったペランパネル 8 mg 注射剤を用いて，ラットを用いた単回及び反復投与による局所刺激性試験及びヒト血液を用いた溶血性試験を追加した。なお，本製品中に含まれる不純物と分解物については基準を上回るものはない。

2.4.1 薬理試験

今回の新投与経路医薬品としての製造販売承認申請において，「効力を裏付ける試験」は，既承認申請書添付資料「フィコンパ錠 2 mg，同錠 4 mg」薬理項の内容で説明可能と判断し，新たな試験は実施しなかった。なお，既承認の安全性薬理試験において，中枢神経系，心血管系及び呼吸器系に対して，重篤な有害作用は認められていない。

2.4.2 薬物動態試験

本申請では臨床適応経路である静脈内投与時のペランパネルの血漿濃度推移について，ラットにおけるトキシコキネティクスの成績を用いて評価した。

雌雄のラットにペランパネルを非絶食下 0.83 mg/kg の用量で単回静脈内投与したところ，投与後 2 分の血漿中濃度，最終消失半減期及び投与時から 24 時間までの濃度-時間曲線下面積は，雄及び雌ラットでそれぞれ 792，1010 ng/mL，1.2，1.9 時間，及び 623，1910 ng·h/mL であった。雌ラットにペランパネルを絶食下 0.415 あるいは 0.83 mg/kg の用量で 1 日 1 回 4 週間反復静脈内投与したところ血漿濃度推移に変動は認められなかった。

ペランパネルの動物における薬物動態については，既に初回申請時に主に経口投与で詳細に検討されている。ラット及びサルにおいてペランパネルのバイオアベイラビリティは良好であり，ペランパネル静脈内投与後の分布・代謝・排泄は経口投与時とほぼ同様であると考えられた。

2.4.3 毒性試験

ラットを用いた単回及び 4 週間反復静脈内投与による局所刺激性試験（Good Laboratory Practice［GLP］適用）では，ペランパネル 8 mg 注射剤（媒体主成分として 50%あるいは 25%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含有，リン酸量として 25.8 – 30.1 mg/vial を含有）を用いてラットに 0.83 mg/kg（単回，リン酸量として，2.68 – 3.12 mg/kg）あるいは 0.415 及び 0.83 mg/kg（反復）を静脈内投与した結果，投与に起因した投与部位の変化はみられ

ず，本製剤が局所障害を引き起こす可能性は低いことが示唆された。

ヒト赤血球を用いた in vitro 溶血性試験において，未希釈のペランパネル 8 mg 注射剤（ペランパネルの最終濃度として 500 μg/mL）では，プラセボ（主成分として 50%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含有）と同様に軽度の溶血性がみられたものの，250 μg/mL までの濃度（媒体として 25%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含有）では溶血性はみられなかった。

2.4.4 総括及び結論

投与経路追加のため，新たに静脈内投与の毒性をサポートするための毒性試験として，当初使用予定のペランパネル 8 mg 注射剤を用いて，ラットを用いた単回及び 4 週間反復投与による局所刺激性試験と，ヒト赤血球を用いた in vitro 溶血性試験を実施した。

ペランパネル 8 mg 注射剤（媒体主成分として 50%あるいは 25%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含有，リン酸量として 25.8 – 30.1 mg/vial を含有）をラットに最大 0.83 mg/kg を静脈内投与した結果，投与に起因した投与部位の変化はみられず，本製剤が局所障害を引き起こす可能性は低いことが示唆された。また，ペランパネル 8 mg 注射剤は，500 μg/mL の濃度（復水後の原液濃度に相当）でプラセボ（媒体として 50%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含有）同様，軽度の溶血性を示すものの，250 μg/mL までの濃度（媒体として 25%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含有）では溶血性はみられなかった。以上より，ペランパネル 8 mg 注射剤の局所障害性及び溶血性に関するポテンシャルは低いものと考えられ，さらに 2 mg 注射剤（媒体主成分として 15.8%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含有，リン酸量として 14.7 mg/vial を含有）はペランパネル濃度及び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濃度がペランパネル 8 mg 注射剤より低いことから，局所障害及び溶血性は臨床上問題にならないと考えられた。

2.4.5 参考文献一覧

Graebenitz S, Kedo O, Speckmann EJ, Gorji A, Panneck H, Hans V, et al. Interictal-like network activity and receptor expression in the epileptic human lateral amygdala. Brain. 2011;134(Pt 10):2929–47.

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(7):1331–40.