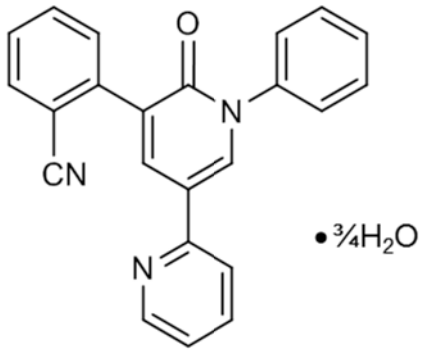
2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.1 緒言

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，ベンゾニトリル構造を有する抗てんかん薬である。ペランパネルの化学構造を図 2.6.1-1 に示す。なお，各非臨床試験で用いたペランパネルは全てペランパネル 3/4 水和物である。

ペランパネルは，AMPA 受容体に選択的な非競合的拮抗剤として抗てんかん作用を発揮すると考えられる。



化学名：

［日本名］2-(6′-オキソ-1′-フェニル-1′,6′-ジヒドロ[2,3′-ビピリジン]-5′-イル)ベンゾニトリル 3/4 水和物

［英　名］2-(6′-Oxo-1′-phenyl-1′,6′-dihydro[2,3′-bipyridin]-5′-yl)benzonitrile 3/4hydrate

分子式：$C_{23}H_{15}N_3O \cdot 3/4H_2O$

分子量：362.90（無水物として，分子量：349.38）

図 2.6.1-1 ペランパネルの化学構造

グルタミン酸は，興奮性シナプスにおける主要な神経伝達物質であり，様々なタイプのグルタミン酸受容体に結合することによりその作用を発揮する（Seeburg, 1993）。グルタミン酸受容体は，大きくイオンチャネル型と代謝型の二つに分類される。AMPA 受容体はイオンチャネル型受容体のサブタイプの一つであり，生理的には興奮性の速い神経伝達に寄与している。一方，AMPA 受容体が過剰に活性化されると中枢神経の異常興奮及び細胞死が誘発されることが知られており，AMPA 受容体拮抗剤は動物モデルにおいて強力な抗けいれん作用を有することが示されている（Collingridge and Lester, 1989; Lees, 2000）。

ペランパネルは，げっ歯類を用いた様々なてんかんモデル（音誘発けいれん，最大電撃けいれん，ペンチレンテトラゾール誘発けいれんモデル，キンドリングモデル）において抗けいれん作用を示したことから，幅広い抗てんかん作用を持つと考えられる。現在，市販されている抗てんかん薬の多くは，電位依存性ナトリウム又はカルシウムチャネルの阻害や $GABA_A$ 受容体の活性化を作用機序とする。ペランパネルの薬理作用は，これら既存の抗てんかん薬とは異なるため，既存の薬剤では難治性の薬効範囲に有効性を示すことが期待される。

今回申請する本薬の効能・効果及び用法・用量は添付文書（案）（1.8.1）に記載した。

参考文献

Collingridge GL, Lester RAJ. Excitatory amino acid receptors in the vertebrate central nervous system. Pharmacol Rev. 1989;40(2):143–210.

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

Seeburg PH. The molecular biology of mammalian glutamate receptor channels. Trends in Neurosci. 1993;16(9):359–65.

2.6.2 薬理試験の概要文

該当なし

2.6.3 薬理試験概要表

該当なし