

No.15-44

2015年6月25日  
エーザイ株式会社**抗てんかん剤「Fycompa®」 全般てんかんの強直間代発作に対する  
併用療法の適応に関して欧州委員会より承認取得**

エーザイ株式会社(本社:東京都、代表執行役 CEO:内藤晴夫)は、このたび、英国子会社エーザイ・ヨーロッパ・リミテッドが、自社創製の抗てんかん剤「Fycompa®」(一般名:ペランパネル水和物)について、「12歳以上の特発性全般てんかん患者様の強直間代発作(PGTC)に対する併用療法」の適応拡大に関する承認を、欧州委員会(EC: European Commission)より取得したことをお知らせします。

PGTCは全般てんかんにおける最も重篤な発作型の一つであり、全般てんかんの約6割、てんかん全体においても約2割を占めます<sup>1</sup>。今回の適応拡大の承認は、12歳以上のPGTC患者様164名を対象とした、他剤併用時における「Fycompa」の有効性、安全性を評価するプラセボ対照臨床第Ⅲ相試験(332試験)の結果<sup>2</sup>に基づくものです。本試験でのPGTC発作頻度50%減少達成率は、「Fycompa」投与群で64.2%であり、プラセボ投与群(39.5%)と比較して統計学的に有意な改善を示しました( $p=0.0019$ )。また、PGTC発作頻度変化率は、「Fycompa」投与群で-76.5%であり、プラセボ投与群(-38.4%)と比較して統計学的に有意な減少を示しました( $p<0.0001$ )。さらに、「Fycompa」投与群では、30.9%の患者様において、治療維持期13週間にわたりPGTC無発作状態が維持されました(プラセボ投与群では12.3%)。なお、本試験において認められた主な有害事象は、めまい、疲労、頭痛、傾眠、易刺激性でした。

「Fycompa」は、欧州において12歳以上のてんかん患者様の部分発作(二次性全般化発作を含む)に対する併用療法の適応で、2012年9月より販売されています。今回の適応拡大の承認により、部分てんかん、全般てんかんを問わず、強直間代発作に対する併用療法として使用が可能になりました。強直間代発作は、突然の転倒による重篤なけがの恐れがあるほか、その発作頻度は「てんかん患者の予期せぬ突然死(SUDEP: Sudden Unexpected Death in Epilepsy)」の最も重要な危険因子とされ<sup>3</sup>、てんかんの中でも最も重篤な発作型の一つです。

欧州におけるてんかん患者様数は600万人と報告されています。てんかん患者様の約30%が既存の抗てんかん剤では発作を十分にコントロールできておらず<sup>4</sup>、アンメット・メディカル・ニーズの高い疾患です。当社は、てんかん領域を重点疾患領域と位置づけ、「Fycompa」をはじめ、本領域に豊富な製品ラインナップを有しており、複数の治療オプションを提供することで、てんかん患者様とご家族の多様なニーズの充足とベネフィット向上に引き続き貢献してまいります。

以上

## 参考資料

### 1. 「Fycompa」(ペランパネル水和物)について

「Fycompa」は、当社が創製したファースト・イン・クラスの抗てんかん剤です。てんかん発作は、神経伝達物質であるグルタミン酸により誘発されることが報告されており、本剤は、グルタミン酸によるシナプス後 AMPA 受容体の活性化を阻害し、神経の過興奮を抑制する高選択、非競合 AMPA 受容体拮抗剤です。

本剤は 1 日 1 回の経口投与の錠剤です。12 歳以上のてんかん患者様の部分発作(二次性全般化発作を含む、Partial-onset seizures (with or without secondarily generalized seizures))に対する併用療法を適応として、45 カ国以上で承認を取得し、25 カ国以上で販売されています。

12 歳以上の全般てんかん患者様の強直間代発作(PGTC(Primary generalized tonic clonic) seizures)に対する併用療法については、2014 年 8 月に欧米で適応拡大申請を行い、米国で 2015 年 6 月 19 日に承認を取得したほか、今回欧州で承認を取得しました。また、スイス、ロシア、カナダ、オーストラリアで申請中です。

また、日本・アジアで実施した部分てんかんを対象とする臨床第Ⅲ相試験(335 試験)において主要評価項目を達成し、日本では 332 試験と 335 試験の結果に基づき、全般てんかんと部分てんかんを効能・効果として 2015 年度上期中の同時申請を予定しています。また、部分てんかんの小児患者様を対象に欧米で臨床第Ⅱ相試験を実施しています。

### 2. 332 試験の概要<sup>2</sup>

試験名称 : 強直間代発作(PGTC)を有する全般てんかん患者様を対象として、他剤併用時におけるペランパネルの有効性及び安全性を評価する多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験

対象 : 1~3 種類の抗てんかん剤による治療を受けている PGTC を有する 12 歳以上の患者様 164 名

投与方法 : プラセボ対照、ペランパネル(経口用錠剤) 1 日 1 回投与、治療漸増期に 8mg/日まで漸増し、治療維持期に 8mg/日投与

治療期間 : 観察期(スクリーニング期及び観察期) 最長 12 週間  
治療期(治療漸増期 4 週間及び治療維持期 13 週間) 17 週間  
継続投与期 38 週間以上

実施地域 : 米国、欧州、日本、アジア

主要評価項目:

- PGTC 発作頻度 50%減少達成率 (EU 申請用主要評価項目):  
治療維持期 28 日間あたりの PGTC 発作回数を投薬前と比較して 50%以上減少した被験者の割合
- PGTC 発作頻度変化率 (米国申請用主要評価項目):  
治験薬投与後 28 日間あたりの PGTC 発作回数の投薬前からの減少の割合

結果:

- PGTC 発作頻度 50%減少達成率は、「Fycompa」投与群 は 64.2%であり、プラセボ投与群の 39.5%と比較して統計学的に有意な改善を示しました ( $p=0.0019$ )
- PGTC 発作頻度変化率は、「Fycompa」投与群で -76.5%となり、プラセボ投与群の -38.4%と比較して統計学的に有意な減少を示しました ( $p<0.0001$ )
- 「Fycompa」投与群では、30.9%の患者様が治療維持期 13 週間にわたり PGTC 発作について無発作の状態が維持されました(プラセボ投与群では 12.3%)

主な有害事象:

「Fycompa」投与群で10%より発生頻度が高く、かつプラセボ投与群より発生頻度が高い主な有害事象は、めまい(「Fycompa」投与群 vs プラセボ投与群 = 32.1% vs 6.1%)、疲労(同 14.8% vs 6.1%)、頭痛(同 12.3% vs 9.8%)、傾眠(同 11.1% vs 3.7%)、易刺激性(同 11.1% vs 2.4%)でした。

### 3. 強直間代発作について

強直間代発作は、突然の転倒による重篤なけがの恐れがあるほか、その発作頻度は「てんかん患者の予期せぬ突然死(SUDEP: Sudden Unexpected Death in Epilepsy)」の最も重要な危険因子とされ<sup>3</sup>、てんかんの中でも最も重篤な発作型の一つです。強直間代発作は、多くの患者様でなんら予告症状なしに意識喪失を生じ、急激な強直性筋収縮による転倒に次いで、間代性けいれんを経て、筋弛緩し、意識障害に至る重篤な経過を辿ることから、日常生活上の支障が大きいことが知られています。発作は数分で治まり、しばらく意識不鮮明やもうろう状態あるいは睡眠に移行した後、正常に戻るのが一般的な経過です。

### 4. 全般てんかん患者様の強直間代発作(PGTC)について

てんかんの患者様数は、欧州が600万人、米国が290万人、日本が100万人、世界中で5,000万人超と報告されています。

てんかんは、発作のタイプによって、てんかん全体の約6割を占める部分てんかんと、約4割を占める全般てんかんに大別されます。全般てんかん患者様の強直間代発作(PGTC)は全般てんかんにおける最も一般的かつ重篤な発作型の一つであり、全般てんかんの約6割、てんかん全体においても約2割を占めます<sup>1</sup>。

<sup>1</sup> Hauser WA, et al. *Epilepsia*, 34(3):453-468,1993

<sup>2</sup> French JA, et al. “Adjunctive Perampanel for Treatment of Drug-Resistant Primary Generalized Tonic-Clonic Seizures in Patients with Idiopathic Generalized Epilepsy: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Phase III Trial.” Abstract. *68th American Epilepsy Society (AES) Annual Meeting*, 2014; 2.389

<sup>3</sup> Shorvon S, Tomson T. “Sudden unexpected death in epilepsy.” *Lancet*, 2011; 378:2028-2038

<sup>4</sup> “The Epilepsies and Seizures: Hope Through Research. What are the epilepsies?” National Institute of Neurological Disorders and Stroke, accessed June 19, 2015, [http://www.ninds.nih.gov/disorders/epilepsy/detail\\_epilepsy.htm#230253109](http://www.ninds.nih.gov/disorders/epilepsy/detail_epilepsy.htm#230253109)