

No.16-77

2016年10月28日  
エーザイ株式会社**抗てんかん剤ペランパネル(製品名「フィコンパ®」)、部分発作または強直間代発作を伴う小児てんかん  
ならびにレノックス・ガストー症候群に伴うてんかん発作に関する2つの臨床第Ⅲ相試験を開始**

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、自社創製の抗てんかん剤ペランパネル(一般名:ペランパネル水和物、製品名「フィコンパ®」、英名「Fycompa®」)について、部分発作または強直間代発作を有する小児てんかんの患者様を対象とした臨床第Ⅲ相試験(311試験)、ならびにレノックス・ガストー症候群(Lennox-Gastaut Syndrome: LGS)に伴うてんかん発作を有する患者様を対象とした臨床第Ⅲ相試験(338試験)を開始しましたので、お知らせします。

311試験は、コントロール不十分な部分発作または強直間代発作を有する小児てんかんの患者様(4歳以上12歳未満)約160人を対象とした、グローバルで実施される多施設共同、単群試験です。ただし日本においては、部分発作の患者様のみを対象とします。本試験においては、他剤併用時におけるペランパネルの安全性、忍容性および暴露量と有効性の関係性を評価します。

338試験は、LGSに伴うコントロール不十分なてんかん発作を有する患者様(2歳以上)約140人を対象とした、グローバルで実施される多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検試験です。他剤併用時におけるペランパネルのプラセボに対する優越性を検証します。

てんかんの患者様数は、日本が約100万人、米国が約290万人、欧州が約600万人、世界中で約6,000万人と報告されています。年齢層に関係なく発病する可能性があり、特に小児と高齢者で発症率が高いといわれています。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>1</sup>、アンメット・メディカル・ニーズの高い疾患です。

また、LGSは、小児から発症する重篤な難治性のてんかん症候群のひとつです。LGSは複数のてんかん発作型を示すため、発作の制御が極めて困難であり、通常、患者様は数種類の抗てんかん剤を服用しています。LGSは発作時の意識消失による転倒、および発達遅延や行動障害を伴うこともあり、患者様とご家族のQOLに著しい影響を及ぼす疾患です。

ペランパネルは、当社筑波研究所で創製されたファースト・イン・クラスの抗てんかん剤であり、1日1回投与の錠剤です。また、欧米においては経口懸濁液の承認も取得しています。本剤は、グルタミン酸によるシナプス後AMPA受容体の活性化を高選択的かつ非競合的に阻害し、神経の過興奮を抑制します。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)ならびに強直間代発作に対する併用療法として世界各国で承認を取得しています。さらに、米国では、部分発作に対する単剤療法での使用を追加するための一部変更申請を米国食品医薬品局(FDA)に提出しています。

当社は、てんかん領域を重点疾患領域と位置づけ、「フィコンパ」をグローバルにお届けするとともに、同領域における継続的な新薬の創出に注力しています。また、日本においてSOS機能とコミュニケーション機能を搭載したてんかん支援アプリ「EMILY」を提供するなど、グローバルでてんかんを持つ方とご家族の多様なニーズの充足に向けた活動を推進してまいります。

以上

## 参考資料

### 1. ペランパネル（一般名：ペランパネル水和物、製品名「フィコンパ」、英名「Fycompa」）について

ペランパネルは、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 回就寝前に経口投与するタイプの錠剤です。さらに、新たな剤形として経口懸濁液の承認を欧米で取得しています。

本剤は、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）に対する併用療法を適応として、日米欧など 50 カ国以上で承認を取得しています。

さらに本剤は、全般てんかん患者様の強直間代発作に対する併用療法について、日米欧など 40 カ国以上で適応拡大の承認を取得しています。なお、米国では「12 歳以上の全般てんかん患者の強直間代発作に対する併用療法」の適応で、欧州では「12 歳以上の特発性全般てんかん患者の強直間代発作に対する併用療法」の適応で承認を取得しています。

日本では、「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部分発作（二次性全般化発作を含む）および強直間代発作に対する抗てんかん薬との併用療法」の適応で承認を取得しています。

また、米国食品医薬品局の新ポリシーに基づき、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）に対する単剤療法での使用を追加した添付文書案を含む一部変更申請を FDA に提出しています。

米国での「Fycompa」の重要な安全性情報を含む本剤に関する詳細はウェブサイトをご参照ください。

<https://fycompa.com/>

### 2. 311 試験の概要

311 試験は、グローバル（米国、欧州、日本、アジア）で実施する、コントロール不十分な部分発作または強直間代発作を有する小児てんかん患者様（4 歳以上 12 歳未満）約 160 人を対象とした、多施設共同、非盲検の単群試験です。他剤併用時におけるペランパネル経口懸濁剤の安全性、忍容性および暴露量と有効性の関係を評価します。

ペランパネルを 1 日 1 回 2～16mg まで経口にて漸増投与し、23 週間の治療期終了後、継続期にて長期の安全性を確認します。なお、日本では部分発作を有する小児てんかん患者様を対象とし、ペランパネルを 1 日 1 回 2～12mg まで経口にて漸増投与します。

### 3. 338 試験の概要

338 試験は、グローバル（米国、欧州、日本、アジア）で実施する、LGS に伴うコントロール不十分なてんかん発作を有する患者様（2 歳以上）約 140 人を対象とした他剤併用時におけるペランパネルの多施設共同、無作為、プラセボ対照、二重盲検試験です。ペランパネルのプラセボに対する有効性を検証します。

ペランパネルを 1 日 1 回 8mg まで経口にて漸増投与し、LGS の主要な発作（ミオクローニー発作、強直発作、脱力発作）に対する有効性について 18 週間の治療期間の発作頻度をプラセボと比較します。

#### 4. てんかんについて

てんかんの患者様数は、日本で約 100 万人、米国で約 290 万人、欧州で約 600 万人、世界中で約 6,000 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>1</sup>、アンメット・メディカル・ニーズの高い疾患です。

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。部分てんかんの発作では、脳の電気信号の異常が一部分に限定されています。部分発作の中には、異常が二次的に脳全体に広がり、全般性の発作になるものもあります(二次性全般化発作)。全般てんかんの発作では、電気信号の異常が脳全体に起こり、発作直後から意識がなくなったり、全身に症状が現れたりします。

全般てんかん患者様の強直間代発作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>2</sup>。

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>、てんかんの中でも極めて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たどることから、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。

#### 5. レノックス・ガストー症候群(LGS)について

LGS は希少かつ重篤なてんかん症候群のひとつであり、その多くは脳症など何らかの脳の器質障害を有し、通常は就学前の小児で発症します。複数のてんかん発作型を示し、発作が頻回に発生することに加え、発達遅延やパーソナリティ障害を伴うことがこの疾患の特徴です。ほとんどの症例で強直発作(筋肉の攣縮)、脱力発作(突然の筋緊張の弛緩)および欠神発作(短時間の意識消失)が認められます。強直間代発作(大発作)やミオクロニー発作(突発的な筋肉の攣縮)などを発現する場合があります。その中でも強直発作や脱力発作は、転倒発作と呼ばれる LGS に特徴的な発作のひとつで、突然激しく倒れ、しばしば外傷を負う危険があります。LGS の患者様は外傷予防のために顔面保護機能付きのヘルメットを装着することもあります。LGS の治療は抗てんかん薬による薬物治療が主体となりますが、薬物治療で発作の抑制が困難な重症例には外科的手術が行われる場合もあります。

<sup>1</sup> “The Epilepsies and Seizures: Hope Through Research. What are the epilepsies?” National Institute of Neurological Disorders and Stroke, accessed May 24, 2016, [http://www.ninds.nih.gov/disorders/epilepsy/detail\\_epilepsy.htm#230253109](http://www.ninds.nih.gov/disorders/epilepsy/detail_epilepsy.htm#230253109)

<sup>2</sup> Hauser WA, et al. *Epilepsia*, 34(3):453-468,1993

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