IV. 薬効薬理・体内動態・同効薬比較のポイントは？

a. 薬効薬理のポイントは？

★ 疾患は？

□ WHO の定義では、「てんかんとは、種々の原因（遺伝、外因）により起きる慢性の脳の病気であり、自発性かつ反復性の発作（てんかん発作）を主徴とし、脳波検査で発作性放電を示し、焦点部位の機能異常により多様な発作症状を示す疾患ないし症候群である」とされている。

□ てんかん発作時には、痙攣のみではなく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。特に強直間代発作は、大部分の患者で予告症状なしに意識を失い、急激な強直性筋収縮によって倒れ、間代性けいれんを経て筋弛緩し、意識障害に至ることから、重篤であり生命の危機を招くこともある。

□ 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およ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。

★ メカニズムは？

□ ペランパネルは、AMPA 型グルタミン酸受容体に対して選択的かつ非競合的に結合することにより、グルタミン酸による神経の過剰興奮を直接抑制する。

❷ *薬効薬理の特徴は？ を参照（p. 22）*

b. 体内動態のポイントは？

★ 消失（代謝・排泄）は？

□ 肝消失型（肝代謝型）の薬物である。

□ 主に CYP3A4 で代謝され、副次的に CYP3A5 で代謝される。また、CYP2C8、UGT1A9、CYP3A4 に対する阻害作用を示し、CYP2B6、CYP3A4/5、UGT1A1、UGT1A4 に対する誘導作用を示す。

□ 単回経口投与時の消失半減期は 60.6～94.8 時間であった。

★ 吸収は？

□ 単回経口投与時の Tmax は 0.75～1.0 時間、反復経口投与時の Tmax は 0.75～3.0 時間であり、吸収は速やかである。

★ 分布は？

□ 血漿タンパク結合率は 95.3～95.8% である。

□分布容積は 81.3 L である。

★ バイオアベイラビリティは？ 初回通過効果は？ 線形性は？

□ 絶対的バイオアベイラビリティは約 100% である。

□ Cmax は 6.0 mg までは用量依存的に増加し、用量比例性を示した。AUC は用量依存的に増加したものの、用量比例性は示さなかった。

★ P-糖タンパク質などのトランスポーターの関与は？

□ P-糖タンパク質、BCRP、有機アニオントランスポーター、有機カチオントランスポーター、OATP1B1、OATP1B3 の基質ではないが、P-糖タンパク質、BCPR、OAT1、OAT3、OCT1、OCT3 に対する阻害作用を示した。

❸ *体内動態の特徴は？ を参照（p. 28）*

薬セミナー2016（サンプル）

c. 同効薬比較のポイントは？

- □ 「他の抗てんかん薬で十分な効果が認められない発作に対して、抗てんかん薬との併用療法」で用いられる同効薬として、ガバペンチン、クロバザム、トピラマート、ラモトリギン、ルフィナミド、レベチラセタムなどがある。
- □ ペランパネルは既存の抗てんかん薬とは異なる作用機序をもち、AMPA 型グルタミン酸受容体に非競合的に結合することにより、抗てんかん作用を発揮する。
- □ 他の同効薬は１日複数回に分割して投与するが、ペランパネルは就寝前の単回投与である。
- □ 他の同効薬にはない重大な副作用として、ペランパネルには攻撃性が挙げられている。
- □ 同効薬の中で CYP による代謝を主に受ける薬物は、ペランパネルの他にクロバザムのみである。
- □ ペランパネルは他の同効薬と比べて半減期が 60.6～94.8 hr と長い。
- □ ペランパネルは他の抗てんかん薬であるカルバマゼピンやフェニトイン、フェノバルビタールと併用注意となっている。他の同効薬は、それらに加えて、クロバザムがバルプロ酸、スチリペントールと併用注意、ラモトリギンがバルプロ酸と併用注意、ルフィナミドがバルプロ酸、プリミドン、クロバザム、エトクスシミド、トピラマート、ゾニサミドと併用注意となっている。

⑩ *同効薬はあるか？ 同効薬との違いはどこにあるか？ を参照（p. 58）*

育薬セミナー2016（サンプル）