

- ヒトにおいて STP が数種のチトクローム P450 を阻害することが明らかにされた。STP はこれらチトクロームにより代謝される薬剤と併用すると、カルバマゼピン (Tran, 1996) および程度は低いがバルプロ酸 (Levy, 1987) の場合のように、薬理的相互作用を生じさせる。

この代謝阻害 - 特にチトクローム P450 3A4 による阻害と、クロバザムの異化作用におけるこのチトクロームの役割に基づき、STP とクロバザム (バルプロ酸と併用して SMEI 治療に使用する) の間でクロバザムの治療効果増強に至る代謝性相互作用が生じるという仮説を構築した。

この仮説は二重盲検試験で確認された (Chiron, 2000)。

4. 本疾病が生命を脅かす、または消耗性であることの根拠

本疾病が認識も治療もされなければ、発作は生後 2 年目にも反復し、ミオクローヌス性筋収縮と複雑欠神が精神運動発達遅滞と共に現れる (Dulac, 1982)。この症候群に罹患した小児はすべて知的障害を呈している。10 歳超の小児患者の 50% は重度の知的障害をきたす (Dravet, 1999)。

てんかん重積状態の反復エピソードにより、本疾病は生命を脅かす原因になる。

B. 有病率

1. 地域社会における希少疾病の有病率

1.1. 参考資料

欧州共同体社会における SMEI 有病率に関する正確な報告はない。したがって、入手可能な下記のデータから推定する：

- 欧州諸国の小児てんかんの有病率評価について、ときに個別のてんかんまたは特定の症候群に関する詳細と共に報告している出版物
- 米国におけるてんかん有病率評価について報告している出版物。

SMEI は近年になってようやく認識されたため、小児重症てんかんを扱う専門の医療センターで認識されることが多いと思われる。しかし、病院ベースの調査だけでは有効な疫学データは得られない。したがって、病院ベースの調査と地域住民ベースの調査の両者から関連データを収集した。

1.1.1.地域住民ベースの調査

a - 小児てんかんの全体的有病率に関する一般的情報

一部の文献に小児てんかんの全体的有病率が記載されている：

欧州諸国では 1000 名あたり 2.8～14.9 名（ほとんどの場合 3～5 名）（Hauser によるレビュー、2001）

米国の大規模試験では 1000 人あたり 4.0 人と評価された（Current Trends、1994）

b - 欧州共同体における有病率研究について報告した詳細な出版物

- 北部スウェーデンにおける小児てんかん有病率（Sidenvall、1996）

調査は 1985 年に北部スウェーデンの Västerbotten 県で行なわれた。
総人口 245,255 名
当該地域に 16 歳までの小児が 36,523 名存在し、現疾患としてのてんかんの基準を満たす小児は合計 155 名、有病率は 1000 名あたり 4.2 名であった。

- フィンランド南部中央部のてんかん有病率 (Eriksson、1997)

調査はフィンランド南部中央部のタンペレ (Tampere) 市と 34 の主な地方を含む Tampere University Hospital のある地域の住民に関して実施された。

当該地域の総人口は 431,963 名、この内 83,464 名が 0~15 歳の小児であった。

329 名の小児が反復性で無熱性、非誘発性てんかん発作を発症していると診断された。

したがって、てんかんの現有病率は 1000 名あたり 3.94 名であった。国際分類に従うと、5 例は焦点性か全般性か不明であった (5/329、1.52%)。

- 英国における治療中のてんかん有病率 (Wallace、1998)

この試験は「General Practice Research Database」に基づく。1995 年に治療中であったてんかん患者の割合が、イングランドとウェールズで任意の住民 2,052,922 名において評価された。

5~9 歳人口 134,389 名

10~14 歳人口 124,521 名

この内 928 名がてんかん治療を受けていた。したがって 5~14 歳小児における有病率は 1000 名あたり 3.6 名。

c - 米国の有病率調査について報告した詳細な出版物

- 1983 年米国オクラホマ州の 2 つの郡の住民における有病率調査 (Cowan、1989)

- 0~19 歳の小児におけるてんかんの全有病率は 1000 名あたり 4.71 名 (最大有病率は 1~4 歳小児で、5.48) であった。

- てんかんのタイプ別にみると、1,159 例中 11 例は“混合型” (0.95%) であった。

- 米国ミネソタ州ロチェスターのてんかん有病率 (Hauser、1991)

1980年、人口56,447人中0～14歳小児の人数は12,239人であった。
小児12,239人中てんかんは48人で、1000名あたり3.9人であった。

1.1.2.病院ベースの調査

d - フランスの1小児病院における SMEI 有病率 (Yacoub、1992)

SMEI は生後一年以内に発生するてんかん全症例中の5%を占めることが明らかになった。これは1982年に Dalla Bernardina が生後3年以内に発症するてんかん症例の7%は SMEI であると報告 (Dalla Bernardina、1982) した規模と同程度であった。

てんかん症例中の SMEI 有病率データはきわめて少なく、地域住民ベースの調査ではかなり不正確である。これらの調査における割合が病院調査より低いという事実は、地域住民ベースの調査ではこの症候群がよく認識されていないことに関連する可能性がある。

しかし、地域住民ベースと病院ベースの調査によるデータにはかなりの一貫性が認められる。

以上のデータに基づき、有病率は、総人口中の0～15歳人口の割合、0～15歳人口中のてんかん小児の割合、最後にてんかん小児中のSMEI てんかん小児の割合を求めることで推定できる。

欧州と米国で実施された調査から明らかになった表1に示す数値は、相互に一貫性がみられ、SMEI 有病率の推定の試みが可能である。0～15歳人口が総人口の20%と仮定し、この年齢群におけるてんかん（全種類）の有病率が1000人あたり4人と仮定し、全種類のてんかんに占めるSMEIの割合が1.3～5%とみなすと、有病率は10,000人あたり0.10～0.40となり、10,000人あたり5人という閾値よりはるかに低い。

表 1 : SMEI 有病率

資料	総人口に占める 0～15 歳人口の割合	0～15 歳人口に占める てんかん小児の割合	てんかん小児に占める SMEI てんかん小児の割合
Hauser, 2001		2.8～14.9%	-
Current Trends, 1994	18.8%(0～14 歳)	4%	-
Sidenwall, 1996	15%(0～16 歳)	4.2%	-
Erickson, 1997	19.3%	3.94%	1.52%(1)
Wallace, 1998	18.9%(*)	3.6%	-
Cowan, 1989		4.71%(0～19 歳) 5.48%(1～4 歳)	0.95%(2)
Hauser, 1991	21.7%(0～14 歳)	3.9%	-
Yacoub, 1982	-	-	5%

*5～14 歳人口の評価

(1) てんかんが焦点性か全般性かは不明 : 5/329

(2) 混合型 : 11/1159

1.2. 希少疾病データベースの情報

SMEI はこれまで希少疾病データベースには記載されていない (orphanet-NORD-National Organization for Rare Disorders, Inc.)。

2. 共同体における本疾病の有病率と罹患率

本章には該当しない (第3条(1)(a)第2文による指定)。

3. 共同体の他のプロジェクト参加に関する情報

SMEI は希少疾病に関する共同体のプログラムにも、共同体・枠組内のプログラムの支援を受けた研究プロジェクトにも含まれていない。(2001年8月2日付共同体ウェブサイトCORDISからの情報)

C. 投資回収の可能性

該当なし。

D. その他の SMEI 治療法

1. 既存の診断、予防、治療法の詳細

1.1. 数種の薬剤は適応症の範囲が広いいため、共同体において事実上 SMEI の治療薬として承認されている。

フェノバルビタール、バルプロ酸ナトリウム、クロバザム、クロナゼパムがこれに該当する。これらの薬剤は熱性けいれん発作の頻度を低減し、特に持続時間を短縮する (Dravet, 1992)。

英国における適応症は以下のとおり：

- クロバザム、FRISIUM^R てんかんの補助療法に使用可能
- クロナゼパム、RIVOTRIL^R あらゆる臨床形態のてんかんと発作
- バルプロ酸、CONVULEX^R 全般と部分発作の双方のてんかん治療

フランスにおける適応症は以下のとおり：

- フェノバルビタール、GARDENAL^R epilepsie a l'exception du petit mal
(欠神発作を除くてんかんの治療)
- クロバザム、URBANYL^R en association a un autre traitement antiepileptique chez l'adulte et chez l'enfant : traitement des epilepsies generalisees... crises myocloniques
(てんかんの補助療法としての全般発作の治療)
- クロナゼパム、RIVOTRIL^R traitement de l'epilepsie
(てんかんの治療)
- バルプロ酸ナトリウム、DEPAKINE^R
Traitement des epilepsies generalisees et partielles
(全般および部分てんかんの治療)

1.2. 現行の本疾病の管理

バルプロ酸とベンゾジアゼピンの併用は最も一般的な治療法である。これは全般けいれん発作のための治療で、バルプロ酸は第一選択薬として投与し、ベンゾジアゼピンの追加はバルプロ酸単独療法では難治性であることが証明された場合に推奨される。欧州市場で市販され最も忍容性が高いベンゾジアゼピンはクロバザムで、てんかんのための長期投与の最初のベンゾジアゼピンとして使用され (Gastaut, 1979)、小児の部分発作と全般発作の双方で有効性が明らかにされている (Marson, 1999)。臨床観察ではクロバザムよりやや有効性が高いクロナゼパムは、クロバザムより忍容性は低い。

フェノバルビタールは現在、小児科医が乳児期けいれん発作の治療に使用しているが、認知発達に影響することが明らかにされている (Farwell, 1990, Sulzbacher, 1999, Vining, 1987)。この化合物は SMEI 患者でのてんかん重積状態の発生を防止できず、併用薬との重大な代謝性相互作用を示すため併用療法で使用することは難しい。

トピラマートは数件の臨床観察 (Burkart, 1999, Cusmai, 2000, Nieto-Barrera, 2000) において SMEI 治療に有効と述べられているが、この観察はきわめて限定的で逸話的臨床観察であり、この所見を証明する構造研究は実施されておらず、またこの化合物は SMEI 患者においてすでにほとんどの害をもたらされていると思われる年齢である 4 歳以下の小児用には市販されていない。さらに、トピラマートは発話障害をもたらすというエビデンスが増加しつつあり (Camfield, 2000)、それ自体発話発達の遅れが生じる重症てんかん患者にとって重大な懸念である。

数種の化合物では疾患悪化のリスクが大きいことが確認されている。lamotrigine は、本疾病患者の 85% にまで悪化をもたらすことが Guerrini らにより示された (Guerrini, 1998)。高い悪化リスクは、カルバマゼピン (Dravet, 1999, Guerrini, 1998, Wakai, 1996, Horn, 1986) および vigabatrin (Lortie, 1997) にもみられ、これは両薬とも欠神とミオクロニー発作を生じさせ、SMEI 患者の症状を明らかに悪化させるためである。

3. 重要なベネフィットの根拠

このように、バルプロ酸とベンゾジアゼピンのみがある程度効果を示すように思われるが、この場合も、これらの化合物ではてんかん重積状態は予防され得ない。事実、これらの化合物による効果は観察されるものの、副作用の発生により発作の発生を実際にコントロールできるレベルにまで増量することができず効果は制約される。

SMEI 患者改善の望みは、カナダで最初に観察された stiripentol とバルプロ酸およびクロバザムの併用の効果により確信されるようになった。明らかに stiripentol は単剤で発作コントロール作用を示したのではなく、バルプロ酸およびクロバザムと併用したことで有効性を示した。stiripentol がバルプロ酸およびクロバザムとの併用においてのみ効果を示す理由は完全には理解されていないが、この化合物は主に肝における併用薬の代謝を変化させることを通じて作用すると考えられる。実際、この化合物は一連の肝チトクローム、主

として、肝による薬剤代謝に関与する CYP 1A2、CYP 2D6、CYP 3A4 の作用を阻害する (Kerr、1991、Tran、1997)。

STP をバルプロ酸およびクロバザムと併用した際の患者の改善は 2 件の臨床試験で証明されている。

最初の臨床試験 (Perez、1999) は併用が有効なてんかんをスクリーニングするために行なわれた。それによると、20 例の SMEI 中 10 例は 3 ヶ月時において奏効し、3 例では発作が消失した。

SMEI においてバルプロ酸およびクロバザムと併用した STP の有効性について特異的に検討する二重盲検試験が実施された (Chiron、2000)。患者 21 名中 15 名 (71%) は stiripentol に反応した (間代または強直間代発作が消失した 9 名を含む) が、プラセボでは 20 名中 1 名のみであった (発作消失例はなかった)。

E. 開発段階の説明

1. 製品開発の概要

a) 前臨床開発

— stiripentol (STP) は Research Center of Laboratoires Biocodex による新規抗てんかん薬 (AED) である。フェニル-1-ペンテノール由来の化学構造は 1978 年に初めて明らかにされた。これは既存のいかなる抗てんかん薬とも関連していない。

— 本剤の一般的な薬理特性は動物において、特に、電気ショックまたはペンテトラゾール、ピククリン、ストリキニーネの注入により誘発される従来の発作試験で証明されている。

—反復投与後の長期試験、変異原性試験、発がん性試験（ラットおよびマウス）を含むすべての毒性試験が実施された。

唯一注目される事象はマウスにおける発がん性試験において発現し、この試験では肝細胞腺腫および肝がんの増殖が示された。この事象はラットには発現しなかった。

従来ヒトにおいて発がんリスクの予測因子と認識される要因は、*stiripentol* では化学構造が疑わしい構造と関連していないため認められない。長期試験においてそのような可能性を疑わせるいかなる所見もない。変異原性および染色体異常誘発性がなく、特に UDS（不定期 DNA 合成）試験が陰性であるため DNA は損傷に対する修復を全く行われないと考えられることから、遺伝毒性機序がないと思われることを指摘しておくことも重要である。

このように、代謝機序を種間の差を最も良く説明するものとみなすことは合理的である。

b) 臨床試験

a—成人

臨床開発は、臨床的有効性を示すため、従来成人におけるオープン・ラベル臨床試験で始まった。治療管理は、非線形薬物動態とチトクローム P450（主に CYP—3 A4）活性の阻害によって併用抗てんかん薬（AED）の血漿濃度上昇に至り、複雑化した。

このように、*stiripentol* とカルバマゼピン、フェニトイン、ベンゾジアゼピン、フェノバルビタールなどの従来主要な AE 薬との代謝性相互作用を示すための研究が数件実施された。

カルバマゼピン不応性てんかん患者における二重盲検試験の結果、若年患者においてより優れた有効性が明らかになり、数件の臨床試験で成人における忍容性が比較的良好であることが明らかになったため、本剤の小児における臨床開発の実施が決定された。

b-小児

— stiripentol の有効性の範囲は大規模小児群において 2 つのセンターによる単純盲検試験で検討された (Perez, 1999)。

この記述的試験では、SMEI における stiripentol とバルプロ酸およびクロバザム併用の潜在的利益が確認された。この併用療法下の患者 20 名中 10 名では発作頻度が 50% 超減少し、その内 3 名では発作が消失した。この試験においては、カルバマゼピンと stiripentol の併用で部分てんかん患者における発作頻度が改善されることも注目された。

SMEI に関する所見から、第 2 試験の二重盲検比較対照試験 STICLO 試験 (Chiron, 2000) の実施が正当化された :

患者

フランスの 15 のセンターの患者が下記の組み入れ基準を伴うプロトコールに登録された : 3 歳以上、間代 (強直間代性) 全般発作を伴うが当初は精神運動発達も脳電図 (EEG) も正常であるてんかんの生後一年以内の発症、生後一年以後に発現するミオクローヌス、非定型欠神、後に精神遅滞および EEG における全般性棘波の発現、1 ヶ月に 4 回以上の間代 (強直間代性) 全般発作、バルプロ酸とクロバザムを抗けいれん薬として服用中。

方法

2 ヶ月の二重盲検期間中において、1 ヶ月のベースライン期間後プラセボ (n=20) または stiripentol (n=21) をバルプロ酸とクロバザムに追加した。その後患者はオープン・ラベルで stiripentol を服用した。二重盲検期間の二ヶ月目に間代 (強直間代性) 発作頻度がベースラインと比較して 50% 超低下した場合を奏効と定義した。

結果

- ・ *stiripentol* 群とプラセボ群の臨床特性は類似していた
- ・ *stiripentol* では 15 名 (71%) が奏効したが、プラセボでは 1 名のみ (5%) であった ($p < 0.0001$)
- ・ 二重盲検期間中、*stiripentol* 群の 9 名 (43%) は間代 (または強直間代性) 発作が消失したがプラセボ群では皆無であった ($p = 0.0013$)
- ・ ベースラインと比較して、発作の絶対頻度はプラセボより *stiripentol* で有意に低く、*stiripentol* では 69%低下したのに対しプラセボでは 7%上昇した ($p < 0.0001$)。

結論

本疾病は稀であるが、本試験では、きわめて少数のきわめて厳密に選択された患者に関して、てんかんの比較対照試験においてかつて報告された中でも最低の p 値が示された。

したがって、バルプロ酸およびクロバザムと併用した *stiripentol* は、この希少できわめて憂慮される症候群に対する治療の奏効が証明された唯一の併用療法である。

本症候群の患者数は少ないが、バルプロ酸およびクロバザムと併用した *stiripentol* の有効性成績は統計的に有意で、臨床的意義が認められた。

イタリアで上記二重盲検試験を拡大するものとして同一プロトコールの臨床試験が行われた。結果はまだ入手していない。

臨床医が本適応症における *stiripentol* に関心を持っている英国でも拡大されるべきである。

- より規模が大きい第二の適応症についても、プラセボ対照二重盲検無作為化臨床試験で検討され、3つのアウトカム指標の内2つに関しては成績が統計的に有意であったが、臨床的意義はさらに臨床試験で確認する必要がある。

c) 希少適応症における開発計画の提案

残念ながら、本剤の薬物動態データはかなり少ないため、適切な薬物動態試験により補充する必要がある。

成人志願者における単回投与試験が現在進行中である。

反復投与試験は今後実施され、プロトコール支援を申請する予定である。反復的な血液採取が倫理上の問題となり得るため、薬物動態に関する主要な問題は小児の数である。小児における集団の薬物動態試験は成人における動態試験の所見に基づき実施できるであろう。

d) その他の情報

相互認証手続きによる医薬品販売承認申請を目指しており、他の欧州諸国への拡大時点において諸経費免除の申請を行なう予定である。

プロトコール支援の申請は2001年後半を予定している。販売承認申請の提出は2003年中を予定している。

2. 非欧州諸国における現行の規制状況および販売歴の詳細

米国でオープン・ラベル臨床試験が1件実施された。この試験は非欧州諸国で実施された唯一の行動である。

現時点において非欧州諸国での審査は行われていないが、カナダで臨床試験が計画されている。

F. 参考文献

Aicardi J

Myoclonic epilepsies in childhood.

International Pediatrics 1991 ; 6 (2) : 195-200.

Benlounis A, Nabbout R, Feingold J, Parmeggiani A, Guerrini R, Kaminska A, Dulac O

Genetic predisposition to severe myoclonic epilepsy in infancy.

Epilepsia 2001 ; 42 (2) : 204-209.

Burkart P, Schneble H, Ziegler G

Topiramate in severe myoclonic / convulsive epilepsy of infancy.

Epilepsia 1999 ; 40 (suppl. 2) : 179.

Camfield P, Camfield C

Advances in the diagnosis and management of pediatric seizure disorders in the twentieth century.

The Journal of Pediatrics 2000 ; 136 (6) : 847-849.

Caraballo R, Cersosimo R, Galicchio S, Fejerman N

Epilepsias en el primer año de vida.

Revista de Neurologia 1997 ; 25 (146) : 1521-1524.

Chiron C, Marchand MC, Tran A, Rey E, d'Athis P, Vincent J, Dulac O, Pons G and the STICLO study group

A randomized placebo-controlled syndrome dedicated trial: stiripentol in severe myoclonic epilepsy in infancy.

The Lancet 2000 ; 356 (9242) : 1638-1642.

Commission on classification and terminology of the International League against Epilepsy

Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes.

Epilepsia 1989 ; 30 (4) : 389-399.

Cowan LD, Bodensteiner JB, Leviton A, Doherty L

Prevalence of the epilepsies in children and adolescents.

Epilepsia 1989 ; 30 (1) : 94-106.

Current Trends

Prevalence of Self-Reported Epilepsy - United States, 1986-1990.

Morbidity and Mortality Weekly Report 1994 ; 43 (44) : 810-818.

Cusmai R, Lispi ML, Vigevano F, Claps D, Veggiotti P, Viri M, Romeo A, Giordano L, Tiberti A

Effectiveness and safety of topiramate in 106 Italian children with refractory epilepsy.

Epilepsia 2000 ; 41 (suppl. 7) : 195.

Dalla Bernardina B, Capovilla G, Gattoni MB, Colomaria V, Bondavalli S, Bureau M,
Epilepsie myoclonique grave de la première année.

Rev. EEG Neurophysiol. 1982 ; 12 : 21-25.

Dooley J, Camfield P, Gordon K

Severe polymorphic epilepsy of infancy.

Journal of Child Neurology 1995 ; 10 (4) : 339-340.

Doose H

Myoclonic astatic epilepsy of early childhood.

In *Epileptic syndrome in infancy, childhood and adolescence (2nd edition)*. J. Roger, M. Bureau, Ch. Dravet, F.E. Dreifuss, A. Perret and P. Wolf Eds . John Libbey and Company Ltd ; 1992 : 103-114.

Doose H, Baier WK

Epilepsy with primarily generalized myoclonic-astatic seizures : a genetically determined disease.

European Journal of Pediatrics 1987 ; 146 : 550-554.

Dravet C, Roger J, Bureau M, Dalla Bernadina B

Myoclonic epilepsies in childhood.

In *Advances in epileptology, the XIII th EIS*, eds H. Akimoto et al. New York : Raven Press; 1982 : 135-140.

Dravet C, Bureau M, Guerrini R, Giraud N, Roger J

Severe myoclonic epilepsy in infants.

In *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence (2nd edition)* J. Roger, M. Bureau, Ch. Dravet, FE. Dreifuss, A. Perret and P. Wolf. John Libbey and Company Ltd. 1992 : 75-88.

Dravet C

Severe myoclonic epilepsy in infants and its related syndromes.

Journal of Japan Epilepsy Society 1999 ; (17) 1 : 37-38.

Dreifuss FE, Nordli DR

Classification of epilepsies in childhood.

In *Pediatric Epilepsy-Diagnosis and Therapy 2nd edition*. JW. Pollock, WE. Dodson ; BFG. Bourgeois ed. Demos Medical Publishing, Inc ; 2001 : 69-80.

Dulac O, Arthuis M

L'épilepsie myoclonique sévère de l'enfant.

Journées Parisiennes de Pédiatrie 1982 ; 259-268.

Paris : Flammarion Médecine - Sciences.

Dulac O

Epileptic syndromes in infancy and childhood : recent advances.

Epilepsia 1995 ; 36 (suppl 1) : S51-S57.

Engel J Jr, Wieser HG, Spencer D

Overview : surgical therapy.

In : *Epilepsy: a comprehensive textbook*. Ed. J. Engel Jr and Pedley T A. Lippincott-Raven, Philadelphia 1997 : 1673-1676.

Eriksson KJ, Koivikko MJ

Prevalence, classification and severity of epilepsy and epileptic syndromes in children.

Epilepsia 1997 ; 38 (12) : 1275-1282.

Farwell JR, Lee YJ, Hirtz DG, Sulzbacher SI, Ellenberg JH, Nelson KB

Phenobarbital for febrile seizures. Effects on intelligence and on seizure recurrence.

The New England Journal of Medicine 1990 ; 322 (6) : 364-369.

Fejerman N

Myoclonus and Epilepsies.

Indian Journal of Pediatrics 1997 ; 64 : 583-602.

Gastaut H, Low MD

Antiepileptic properties of clobazam, a 1-5 benzodiazepine, in man.
Epilepsia 1979 ; 20 : 437-446.

Genton P

When antiepileptic drugs aggravate epilepsy.
Brain & Development 2000 ; 22 : 75-80.

Guerrini R, Belmonte A, Genton P

Antiepileptic drug-induced worsening of seizures in children.
Epilepsia 1998 ; 39 (suppl. 3) : S2-S10.

Guerrini R, Dravet C, Genton P, Belmonte A, Kaminska A, Dulac O

Lamotrigine and seizure aggravation in severe myoclonic epilepsy.
Epilepsia 1998 ; 39 (5) : 508-512.

Hauser WA

Epidemiology of epilepsy in children.

In *Pediatric Epilepsy-Diagnosis and Therapy 2nd edition*. J.W. Pellock, W.E. Dodson, B.F.D. Bourgeois ed. Demos Medical Publishing, Inc ; 2001 : 81-96.

Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT

Prevalence of epilepsy in Rochester, Minnesota: 1940-1980.
Epilepsia 1991 ; 32 (4) : 429-445.

Horn C, Ater SB, Hurst DL

Carbamazepine-exacerbated epilepsy in children and adolescents
Pediatric Neurology 1986 ; 2 (6) : 340-345.

Hurst DL

Epidemiology of severe myoclonic epilepsy in infancy.
Epilepsia 1990 ; 31 (4) : 397-400.

Kanazawa O

Medically intractable generalized toxic-clonic or clonic seizures in infancy.
Journal of Epilepsy 1992 ; 5 (3) : 143-148.

Kerr BM, Martinez-Lage JM, Viteri C, Tor J, Eddy AC, Levy RH

Carbamazepine dose requirements during stiripentol therapy: influence of cytochrome P450 inhibition by stiripentol.

Epilepsia 1991 ; 32 (2) : 267-274.

Levy RH, Loiseau P, Guyot M, Acheampong A, Tor J, Rettenmeier AW

Effect of stiripentol on valproate plasma level and metabolism

Epilepsia 1987 28 (5) : 605.

Lortie A, Chiron C, Dumas C, Mumford JP, Dulac O

Optimizing the indication of vigabatrin in children with refractory epilepsy.

Journal of Child Neurology 1997 ; 12 (4) : 253-259.

Marson AG, Chadwick DW

Letter to the editor about the report of a pragmatic trial comparing clobazam and "standard" treatment in childhood epilepsy.

Epilepsia 1999 ; 40 (4) : 531, 533.

Nieto-Barrera M, Candau R, Nieto-Jimenez M, Correa A, Ruiz del Portal L

Topiramate in the treatment of severe myoclonic epilepsy in infancy.

Seizure 2000 ; 9 : 590-594.

Ohtsuka Y, Maniwa S, Ogino T, Yamatogi Y, Ohtahara S

Severe myoclonic epilepsy in infancy: a long term follow up study.

The Japanese Journal of Psychiatry and Neurology 1991 ; 45 (2) : 416-418.

Perez J, Chiron C, Musial C, Rey E, Bléhaut H, d'Athis P, Vincent J, Dulac O

Stiripentol: Efficacy and tolerability in Children with epilepsy.

Epilepsia 1999 ; 40 (11) : 1618-1626.

Perucca E, Gram L, Avanzini G, Dulac O

Antiepileptic drugs as a cause of worsening seizures.

Epilepsia 1998 ; 39 (1) : 5-17.

Poisson M, Huguet F, Savattler A, Bakri-Logeais F, Narcisse G

A new type of anticonvulsant, stiripentol. Pharmacological profile and neurochemical study.

Arzneimittel Forschung - Drug Research 1984 ; 34 (1) : 199-204.

Roger J, Perret A

Foreword-Ten Years on...

In *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence (2nd edition)* J. Roger, M. Bureau, Ch. Dravet, FE. Dreifuss, A. Perret and P. Wolf. John Libbey and Company Ltd. 1992 : Foreword XI-XII.

Sarisjulis N, Gamboni B, Plouin P, Kaminska A, Dulac O

Diagnosing idiopathic / cryptogenic epilepsy syndromes in infancy.

Archives of Disease in childhood 2000 ; 82 : 226-230.

Shields WD

Catastrophic epilepsy in childhood.

Epilepsia 2000 ; 41 (suppl. 2) : S2-S6.

Sidenvall R, Forsgren L, Heijbel J

Prevalence and characteristics of epilepsy in children in Northern Sweden.

Seizure 1996 ; 5 : 139-146.

Sulzbacher S, Farwell JR, Temkin N, Lu AS, Hirtz DG

Late cognitive effects of early treatment with phenobarbital.

Clinical Pediatrics 1999 ; 38 (7) : 387-394.

Tran A, Vauzelle-Kervroedan F, Rey E, Pons G, d'Athis Ph, Chiron C, Dulac O, Renard F, Olive G

Effect of stiripentol on carbamazepine plasma concentration and metabolism in epileptic children.

European Journal of Clinical Pharmacology 1996 ; 50 : 497-500.

Tran A, Rey E, Pons G, Rousseau M, d'Athis PH, Olive G, Mather G, Bishop F, Wurden C, Labroo R, Trager W, Kunze K, Thummel K, Vincent J, Gillardin JM, Lepage F, Levy R.

Influence of stiripentol on cytochrome P450-mediated metabolic pathways in humans : in vitro and in vivo comparison and calculation of in vivo inhibition constants.

Clinical Pharmacology & Therapeutics 1997 ; 62 (5) : 490-504.