

“NARCISSE、GERARD” 試験(61)

- ・ラットに 10 日間、2 回投与として 300mg/kg/日を経口投与
- ・結果：血圧および心拍数にアテノロールまたは labetalol 誘導性の変動みられず

結論：stiripentol とベータ遮断薬の間に有意な相互作用なし

“NARCISSE、POISSON、ROUSSEAU、ERNOUF、BACON、FOULON” 試験(62)

- ・ラットに 2 回投与として 300mg/kg PO
マウスに単回投与として 150mg/kg PO
治療期間：5 日間
stiripentol は他の様々な物質と併用投与
- ・結果：
 - 血清中リドカイン濃度上昇
 - サルブタモール（頻脈）またはアミオダロン（徐脈）により誘導される心拍数に対する副作用の中等度の亢進
 - 治療開始時におけるグリベンクラミドの血糖降下作用亢進
 - ハロタン誘導性睡眠時間の中等度の延長
 - 血清中リチウム濃度不変
 - アミオダロン、ジギトキシン、イミプラミンの急性毒性不変

- ・結論：
stiripentol は、特にモノオキシゲナーゼの影響下において、肝バイオコンバージョンが著明な活性物質に対する酵素阻害作用を有する。この作用の程度は、血清中濃度、薬理学的作用および/または副作用に関し、併用薬によって様々であることが分かった。

“POISSON” 試験(68)

- ・ラットまたはマウスに stiripentol PO または IP 投与
- ・マウスにおけるペンテトラゾール誘導性発作（ペンテトラゾール 135mg/kg IP）に対する stiripentol の作用を検討する試験：stiripentol とバルプロ酸ナトリウム（IP と PO）、valpromide（IP）、ジアゼパム（IP）、カルバマゼピン（IP）の併用で相乗的な抗けいれん作用：stiripentol とバルプロ酸ナトリウム+ジアゼパム（IP）併用で相乗的な抗けいれん作用
- ・ラットにおける電気ショックに対する stiripentol の作用を検討する試験：stiripentol とバルプロ酸ナトリウム（PO）、フェニトイン（IP）、カルバマゼピン（IP）併用で相乗的な抗けいれん作用

2. in vivo 投与したラットとマウスにおける種々の酵素活性に対する stiripentol の作用試験(23)

- ・ラットへの 80、220、800mg/kg、マウスへの 60、200、600mg/kg 投与
肝ミクロソーム標本、in vivo/in vitro 試験
- ・stiripentol は数種の酵素活性、特に EROD 活性に対して誘導作用を示した。stiripentol の作用はフェノバルビタールの作用より β -ナフトフラボンの作用に似ていた。
CYP1A の増加は相対する作用、すなわち有益な作用（物質のバイオコンバージョン後の毒性低下）または有害な作用（物質のバイオコンバージョン中またはその後の毒性増加、発がん性）の両者を導く。
種間の差が、phase I 酵素（EROD、PEROD、phenacetin deethylase、ニフェジピンオキシダーゼ、トルブタミドヒドロキシラーゼ）および phase II 酵素（グルクロニルトランスフェラーゼ）に関してみられた。
phase II 酵素は phase I 酵素により産生された反応性代謝産物の無毒化において重要な役割を果たす。
誘導活性は、それぞれのチトクローム P450 アイソザイムの反応能ならびにそれぞれの種およびそれぞれの性における stiripentol のバイオアベイラビリティの反応能に依存性であった。
この差は、ラットとマウスの間、および雄マウスと雌マウスの間にみられた。

その他の試験

- ・上記以外に、チトクローム P450 アイソザイムに対する stiripentol の作用を検討する試験が行われた（Ⅲ.Q.2 チトクローム P450 アイソザイムに対する作用の項参照）。
- ・その他にも、チトクローム P450 アイソザイムに対する stiripentol の阻害的性質を利用した試験が行われている：stiripentol はマウスにおいてフェニトインとカルバマゼピンにより誘導される先天性奇形発生率を低下させた（この奇形は、チトクローム P450 アイソザイムの媒介によって、フェニトインとカルバマゼピンの催奇形性代謝産物が産生される結果である）(3,4,16,17,18)。

薬力学的試験に関する見解

上記の試験は最新の薬理学的知見と完全に一致しているように思われ、批判的コメントは次の通り少ない：それぞれの結果が不明なことが多い。古い試験ではときに統計解析が簡約あるいは存在しない。IP 径路が過度に使用され、治療投与径路の使用が少ない。最後の点については、同じモデルおよびラットとサルにおける慢性てんかんモデルを使用して後に確認されていることを記しておく。

これらの試験は明らかに、単独または併用投与した stiripentol の抗けいれん作用を証明し、その全体的な薬理特性を特定している。抗けいれん作用、特にペンテトラゾール誘導性の発作に対する拮抗作用は、用量効果関係、ならびに stiripentol の血中および脳内濃度とのきわめて明白な相関関係を証明している。stiripentol には、ときに psychotonic および抗うつ性成分と関連して、鎮静的および/または抗不安的性質の精神安定作用に限定される、わずかな有害作用しかないことは確立されているように思われる。推測される作用機序には一貫性があり、当物質の本来の性質を確認するものであるように思われる。他剤との潜在的相互作用に関して、併用薬決定のルールを定めることを可能にするきわめて包括的な試験が行われている。

PART III.G - 薬物動態

マウス試験

- ・マウスにおいて単回投与後の薬物動態を検討した(71)。Stiripentol 1200mg/kg 経口投与の1時間後、血漿中濃度が上昇し (110 μ g/mL)、6時間後まで高値が維持された (97 μ g/mL)。stiripentol は共役状態ではなく、投与1時間後までには代謝産物 (本試験では同定されていない) の存在が認められた。
- ・さらに、stiripentol の代謝をマウスにおいて単回および反復投与により検討した(21)。stiripentol は経口で 80、220、800mg/kg を単回投与した。60、200、600mg/kg の用量でも、21日間経口投与した。雌マウスにおいて、反復投与後の血漿中 stiripentol 濃度が用量非依存性にやや上昇した。雄では、血漿中濃度が全投与量と同様であった21日後を除き、血漿中および肝濃度は用量依存性であった。著明な個体間変動もみられた。

ラット試験

- ・stiripentol の分布特性を評価するため、トリチウム化 stiripentol を使用して Wistar ラットにおいて予備試験が行われた。2件の試験において、stiripentol は静注後に多重指数関数的な血中あるいは血清中の挙動を示すことが分かった。種々の臓器で放射能を測定すると、予想どおり、最大放射能が測定されたのは肝であった。stiripentol は投与数分後に脳で検知され、0.5~1時間後に最大濃度に達した。小脳および脊髄における放射能の経時的プロフィールは脳のそれと似ていた(66,92)。Auto-historadiography 試験によると、stiripentol および/またはその代謝産物は、大脳と小脳の多くの皮質細胞、特に GABA に関連する構造内に存在することが分かった(92)。血漿中 stiripentol の多重指数関数的動態は、Sprague-Dawley ラットにおける有効性試験の特異的薬学アッセイで確認された(70)。

同じ動物における3種の用量の経口単回投与により、最大濃度は用量依存性に6~8時間後に達成されることが分かった(70)。

Sprague-Dawley ラットにおける別の有効性試験(79)で、stiripentol の脳-血漿濃度比は、慢性経口投与後と同様に急性腹腔内投与後も、1よりやや大きかった。定常状態の用量-濃度比(79)は、すでに Sprague-Dawley ラットに単回投与後にみられた濃度比と同じであった(70)。

ラットに150、400、800mg/kgを3日間1日3回投与したところ、血中定常状態濃度はそれぞれ、33、61.4、116 μ g/mLであった(79)。

stiripentol の光学異性体(鏡像体)の動態に関するパイロット試験が行われ、stiripentol の2つの光学異性体の動態に明らかな差があることが分かった(80)。

Sprague-Dawley ラットにおける stiripentol 代謝の詳しい解析により尿代謝産物が15種類分離され(93)、その構造と合成経路が同定された。これらの代謝産物は投与量中の有意な割合を占めた(57~68%)。

stiripentol 分子のメチレンジオキシベンゼンの部分は、代謝に関与する生体異物酵素、チトクローム P450 に対する阻害特性に寄与する。stiripentol のこの特性は Wistar ラットの脳を使用した *in vitro* 試験(54)のほか、stiripentol 投与ラットから採取した脳標本における *in vivo* 試験(55)でも検討されている。この作用機序は Sprague-Dawley ラット肝ミクロソーム標本において証明されている(93)。

- stiripentol のバイオアベイラビリティに影響すると思われる様々なパラメータを明らかにするため2件の試験が行われた(72)。

最初の試験は、stiripentol の異なる2つのバッチのカプセルを比較した(バッチ番号95と101)。

この無作為化クロスオーバー試験において、ラット群には stiripentol の慢性投与が行われ、カプセルの内容物が食道挿管により(1日2回)

400mg/kg/日投与された。その後、定常状態血中濃度は2日連続して行なった測定値により確認した。結果によると、この2つのバッチの stiripentol 間のバイオアベイラビリティに統計的有意差は認められなかった。第2試験では、著者らは異なる2つの過程(ラクトース、タルク、aerosil をポリビドンに変更、およびトウモロコシデンプンを加工デンプンに変更)によって製造されたカプセルを比較した。

試験では上記と同一の実験プロトコールを使用した：食道挿管による慢性投与と定常状態血中濃度測定。この場合も、この2種のカプセルのバイオアベイラビリティに統計的に有意差は認められなかった。

サルでの試験

アカゲザルにおいて、stiripentol の静注、経口および腹腔内投与後の薬物動態を検討した(39)。3種の用量で静注したところ、血漿中濃度は多重指数関数的に低下した。このときに算出した身体総クリアランスは用量と共に低下し、動態が用量依存性であることを示した。経口(0.21)および腹腔内(0.25、0.28)投与により得られた絶対的バイオアベイラビリティは、初回通過効果により説明でき、経口および腹腔内投与部位からの完全な吸収を示すグルクロニド抱合体の尿中排泄試験により確認された。

stiripentol グルクロニドの排出速度は、静注投与後の stiripentol 濃度低下曲線の最終相は排出よりむしろ分布に対応することの確認に利用されている。アカゲザルにおいて stiripentol は血漿タンパクと強力に結合していることが分かった(非結合分画：0.007~0.009)。メチレンジオキシ環の開放によりもたらされ、抗けいれん作用をもつことが知られている唯一の代謝産物であるパラヒドロキシ代謝産物は、血漿中には検出されず、尿中において投与量の2%を占めるのみであった。結果として、未変化 stiripentol はアカゲザルにおける唯一の活性化合物である。本試験における単回投与後に同定された血漿クリアランスが、毒性試験で得られたクリアランスと同じ値であることは興味深い。

ヤギでの試験

stiripentol の乳汁への排泄とタンパク結合がヤギにおいて検討された(20)。これは 200mg/kg の7日間経口投与で行われた。

stiripentol は、乳汁中に急速に排泄され、少量ずつ分泌され蓄積は生じないことが分かった。血漿中と乳汁中の量は等しいことが分かった。

ヤギの血漿と乳汁を使用した *in vitro* 試験により、stiripentol はタンパク質と結合しないが、乳脂質および血漿中高分子量タンパク質と著明な親和性を示すように思われた。

見解

動物における stiripentol の排出を検討する多くの試験により、本剤の動的挙動と運命が説明される。

stiripentol の代謝的運命はラットにおいて総合的に明らかにされた。脳と血漿中の濃度の関係は薬理的試験できわめて詳細に検討され、脳内分布はきわめて広範囲の濃度内で線形を示すことが分かった。前臨床段階でこのような代謝機序が検討された薬剤はほとんどないことから、15 種類の代謝産物に関するエビデンスを明らかにした近年の試験を取り上げることは特に重要である。別の試験では、stiripentol はキラル物質であるという事実がテーマにされ、本剤の動態と薬力学に対する立体化学の作用を評価するようにデザインされた。in vitro 試験では、stiripentol によるチトクローム P450 の阻害機序理解に有用であることが証明された。

アカゲザルにおける静注後の血漿中動態については詳しい試験が行われ、バイオアベイラビリティ（経口および腹腔内）および血漿タンパク結合、およびその結果が良く解明されている。静注試験において数種類の投与量（および数種の動物）が利用されているため、用量依存性の影響は否定される。

霊長類における有効性試験からは、カルバマゼピンとの相互作用に関する臨床的に有用な結果が得られた。サルにおいて広く証拠付けられなかった唯一の動態的視点は、反復投与後における代謝に関するマスバランス（糞便を含む）および定常状態の動態に関する試験である。

したがって、サルでの試験はラットでの試験を補完するものと思われる。

マウスおよびヤギにおける試験も行われた。

全体として、動物における stiripentol の運命に関する基本的疑問にすべて回答が与えられた。

PART III.Q- その他の情報

1. 光学異性体

stiripentol は不斉炭素原子で、アルコール基を保有しており、2 個の光学異性体、(+)-stiripentol=R、(-)-stiripentol=S を生じさせる。

a) 毒性

stiripentol と、きわめて高用量 (1200 および 1600mg/kg) まで神経毒性の徴候を生じさせなかった 2 個の光学異性体の間に、毒性の差はない。

b) 薬理

ラットに PO 投与した場合、電気ショック試験において、S 光学異性体はやや活性が高いように思われる。

マウスへの IP 投与では、電気ショック試験において、双方の光学異性体の活性は本質的に等しい。

2. チトクローム P450 アイソザイムに対する作用

チトクローム P450 アイソザイムに関する試験は、in vitro と in vivo で並行して行われた。

a) in vitro

・チトクローム P450 アイソザイムに対する stiripentol の作用

stiripentol によるチトクローム P450 アイソザイムの阻害スペクトル評価のため、1 件の試験が行われた。

stiripentol を in vitro で(R)ワルファリン、クマリン、(S) ワルファリン、(S) メフェニトイン、ブフラロール、p-ニトロフェノール、カルバマゼピンと共に培養し、チトクローム CYP1A2、2A6、2C9、2C19、2D6、2E1、3A4 の阻害効果を測定した。チトクローム CYP1A2、2C9、2C19、2D6、および 3A4 の阻害定数は stiripentol の治療濃度と等しいか、またはやや高かったが、チトクローム CYP 2A6 と 2E1 は阻害されなかった。

カルバマゼピンを使用した場合、チトクローム CYP 3A4 の阻害定数は 80 μ mol/L であった。

結論：stiripentol は数種のチトクローム P450 アイソザイムを阻害するよう
に思われる。

- ・ ヒト肝細胞において、S-メフェニトインヒドロキシラーゼと同様、チトクローム P450 アイソザイム 1A2、2C9、2D6、3A4 に関する阻害作用が明らかにされている (Prof. LEVY、シアトル、米国)。

(その他の試験：Section III.F.3 他剤との相互作用、p.35 参照)。

b) in vivo

チトクローム P450 アイソザイムに対する stiripentol の作用はヒトにおいても試験が行われており、結果を Section IV (臨床資料、p.46 参照) で報告する。

PART IV-臨床資料

IV.A - 臨床薬理

IV.A.1 - 薬力学

一般的見解

- ・ stiripentol はある種のチトクローム P450 アイソザイムの強力な阻害物質であり、これらのアイソザイムによって代謝されるすべての薬剤と stiripentol を併用した場合には、それら薬剤との相互作用は不可避である。この特性は、従来の手法によって併用療法における stiripentol の活性を証明することを実質的に不可能にするような特性である。
- ・ 動物における抗けいれん作用は明白に証明されているが、ヒトでは stiripentol に特異的な抗けいれん作用はきわめて弱い作用しか証明されていない。しかし、他の抗けいれん薬と stiripentol の併用は、患者の抗発作状態も改善しながら、発作回数がときに劇的に減少するという2点の改善につながる。

このように、本稿においては、全く新しい種類の物質、すなわち併用抗けいれん薬という種類で、他剤の治療指数を高める物質を取り上げている。これは、ある種の形態の、重篤で薬剤抵抗性てんかんの治療においては、他に換えることのできない有用な方法である。

チトクローム P450 アイソザイムに対する stiripentol の作用(83)

パリの Saint Vincent de Paul Hospital の臨床薬理学部門 (Prof. OLIVE) は、非侵襲的方法を用いて、ヒトにおける数種のチトクローム P450 アイソザイムに対する stiripentol の阻害作用を検討した。

- ・ チトクローム 1A2 に対する作用は、標識したカフェインを使用する試験で検討された。カフェインの肝による特異的な脱メチル化は、炭素 13 で標識した CO₂ 排出減少から分かるように、stiripentol により阻害された。
- ・ チトクローム 2D6 に対する作用
チトクローム 2D6 は、デキストロメトルファン/デキストルファン (0-脱メチル化代謝産物) への代謝的変換を生じさせる。
この2つの物質の尿中濃度測定 (デキストロメトルファン/デキストルファン比) からは、stiripentol によるチトクローム 2D6 の in vivo 阻害のエビデンスを明らかにすることはできなかった。

・チトクローム 3A4 に対する作用

- 内因性コルチゾールの 6-ベータ-ヒドロキシ-コルチゾールへの β -ヒドロキシル化はチトクローム 3A4 活性の指標である。
6-ベータ-ヒドロキシ-コルチゾール/遊離コルチゾール尿中濃度比を測定すれば、stiripentol がチトクローム 3A4 に対しておよぼし得る作用を評価できると思われる。具体的には、stiripentol 投与の前後で濃度比の差は認められなかった。
stiripentol は、チトクローム 3A4 依存性物質であるカルバマゼピンの代謝を阻害することも明らかにされているため、内因性コルチゾールの結果が陰性であったことを試験した基質に応じた異なるアイソザイムの影響によって説明することができる。
- さらに、デキストロメトルフアンの脱メチル化 (N-脱メチル化代謝産物) もチトクローム 3A4 に依存性で、結果から、stiripentol がこの代謝的変換を阻害することが明らかになった。
- 最後に、カルバマゼピンを使用することによって、12 から $35 \mu\text{mol/L}$ の間のチトクローム 3A4 阻害定数が測定できた。チトクローム 3A4 の阻害も、血漿濃度に対する線形依存を示していた。

stiripentol のチトクローム P450 アイソザイムに対する作用例：バルプロ酸誘導性血小板減少症のケース(64)

ミオクローヌス性てんかんのためバルプロ酸 30mg/kg/日投与を受けている小児患者の症例が報告されている。6 ヶ月後、無症候性血小板減少症 ($56,000/\text{mm}^3$) が検知され、stiripentol 100mg/kg/日が追加された。3 ヶ月後、血小板数は再び $130,000/\text{mm}^3$ に上昇した。2 年後に stiripentol 投与を中止すると、再度血小板が $86,000/\text{mm}^3$ に低下し、stiripentol 再処方により血小板数増加に至った。

血小板に対するバルプロ酸の毒性作用 (小児症例の 5%における血小板減少) が stiripentol により阻害されることが示唆されている。機序は不明であるが、チトクローム P450 アイソザイムの媒介により産生されるバルプロ酸の代謝産物が血小板に毒性作用をもたらすと考えられる。この場合、stiripentol はチトクローム P450 アイソザイムの阻害を通じ毒性に対して作用すると思われる。

IV.A.2 -薬物動態

健常志願者における stiripentol の薬物動態試験が 2 件行われている(31,35)。stiripentol の分布が緩徐であることが排出曲線に影響を及ぼし、多相性になっている。したがって、典型的な半減期の算出はできないが、平均滞留時間 (MRT) は 4.02~4.3 時間であった。血漿タンパク結合はきわめて高度で、未結合分画は 1% であった。未変化体 stiripentol の尿中回収量は投与量の 0.02~0.04% であった。stiripentol 抱合体回収率は 16~22%、他の 3 種の代謝産物では約 20% であった。しかし、尿中代謝産物に関する結果から、用量依存関係が明らかであった。8 日間の反復投与により、 0.18 ± 0.08 L/時/kg (定常状態) における用量依存性の非線形性が確認された。血漿クリアランスのこの用量依存性は、健常志願者における複数用量投与試験 (600、1200、1800mg/日) でもみられた(35)。stiripentol の代謝は健常志願者において詳しく検討された(57)。ガスクロマトグラフィおよび質量分析の双方を行なう手法により、投与量の 73% を占める 13 種類の尿中代謝産物を同定できた。

てんかん患者における stiripentol の薬物動態パラメータ(35)は、健常者において測定されたパラメータと異なっていた(31,35,48)。同一用量 (1200mg/日) における定常状態のクリアランスは、てんかん患者では 3 倍高かった (0.85 ± 0.37 L/時/kg)。この高いクリアランスは、stiripentol の酸化代謝の酵素誘導と一致し、抗けいれん治療中に頻回に発生する。

臨床試験において、日用量 2500~3000mg は全般に通常 8~12mg/L という血漿濃度の定常状態に至った。

他の抗けいれん薬の血漿中濃度に対する stiripentol の作用が集中的な試験で評価された(28,29,30,32,33,34,36,37,38,45)。stiripentol 追加により、カルバマゼピン、フェニトイン、フェノバルビタール、プリミドンの血漿中濃度の臨床的に有意な上昇に至った。stiripentol とカルバマゼピンおよびその活性代謝産物カルバマゼピン 10.11-エポキシドとの相互作用が、てんかん患者群において詳しく検討された(29)。stiripentol 1500~3000mg/日という投与量で、カルバマゼピンクリアランスの $50 \pm 16\%$ 低下と、カルバマゼピンエポキシド/カルバマゼピン比の $45 \pm 14\%$ 低下につながった。

別の試験(34)では、他の抗けいれん薬と併用した stiripentol およびその相互作用の主な薬物動態的特性の解明が行なわれた。この試験には、てんかん成人患者 6 名が参加し、先行治療に stiripentol (600、1200、2400mg/日) を 1 ヶ月間追加投与した。stiripentol の動態はヒトにおいても非線形であり動物モデルが確認された (Michaelis-Menten 型)。stiripentol はフェニトイン、フェノバルビタール、カルバマゼピンのクリアランスを低下させた。臨床的に、発作回数の減少が 6 名の患者中 4 名でみられ、3 名 (50%) では発作が完全にコントロールされた。

stiripentol の薬物動態は、他の抗けいれん薬を服用するてんかん小児である重要なグループでも検討された(30)。

男性健常志願者 12 名への stiripentol 500mg、1g、2g の単回経口投与後の薬物動態、安全性、忍容性試験(94)において、コンパートメント・アプローチにより、吸収相が非線形性をもたらす原因であることが確立された。stiripentol が線形に排出されれば、日常診療における使用が促進されるであろう。

IV.B- 臨床経験

緒言

stiripentol の治療特性を従来の方法で解明したところ、stiripentol は他の抗けいれん薬と代謝的相互作用をすることが明らかになった。一方、カルバマゼピンとの相互作用ならびに、バルプロ酸+クロバザム両薬との併用における相互作用は、小児において、部分てんかんおよび乳児重症ミオクロニーてんかん (SMEI) における治療奏効を可能にした。

IV.B-1 stiripentol の抗けいれん作用と安全性の証明に関する予備的開発

“COURJON、GASTAUT、LAPLANE、LOISEAU、WEBER” 試験

“MARTINEZ-LAGE、LOISEAU、LEVY” 試験

“LEVY、LOISEAU、MARTINEZ-LAGE” 試験

“RASCOL、MONTASTRUC” 試験

“FARWELL” 試験

“LOISEAU、STRUBE、TOR、LEVY、DODRILL” 試験

レノックス・ガストー症候群および重症症候性全般てんかんにおける試験

IV.B-2 乳児重症ミオクロニーてんかん (SMEI) における stiripentol の治療有用性

STEV 試験

STICLO 試験

乳児重症ミオクロニーてんかんに対する stiripentol 投与を行っている小児の治療モニタリング試験

STICLO-Italy 試験

IV.B-3 部分てんかんにおける stiripentol の治療有用性

STICAR 試験

WOW 試験

STISEVR 試験

IV.B-1 stiripentol の抗けいれん作用と安全性の証明に関する予備的開発

これらの試験の目的は、抗けいれん薬開発のための従来のルールを用いて、薬剤の抗けいれん作用と安全性/忍容性を証明することであった。

“COURJON、GASTAUT、LAPLANE、LOISEAU、WEBER” 試験

この多施設共同試験(10)の目的は、先行治療薬と併用、またはその代替薬とする stiripentol の有効性と安全性/忍容性を、重症全般てんかんまたは部分てんかんを有する2~70歳のてんかん患者135名において評価することであった。投与量は、マウスにおける有効量を基準にして、100~800mg/日とした。現在ではこの投与量は低いことが判明しているが、それにも関わらず発作回数減少という結果を得たことは注目すべきことであった。

てんかんの種類	症候群	症例数	奏効例
原発性全般てんかん	小発作	15	4(26.7%)
	大発作	24	9(37.5%)
	ミオクローヌス性	4	1(25.0%)
二次性全般てんかん	非定型	27	8(29.6%)
	その他	19	6(31.5%)
部分てんかん	単純	24	11(45.8%)
	複雑	75	26(34.7%)

しかし、stiripentol を先行治療薬の代替薬にする単独療法の試みは奏効しなかった。本試験において以下の点は強調に値する。

- ・症候性全般てんかんおよび部分てんかんにおける有効性がより著明であることの証明

- ・小児と成人の双方における、臨床・検査パラメータに基づくきわめて良好な安全性。副作用（眠気または易刺激、頭痛、視覚障害、消化器障害）を発症した患者、参加患者 135 中 11 名、すなわち 8.1%のみであった。この 11 名中 4 名は次の理由により試験を離脱した：1 名は広範な舞踏病アテトーゼ、2 名は消化器障害、他の 1 名は嘔吐、視覚障害、精神運動遅滞。4～6 ヶ月を超える期間において、小児と思春期（2～19 歳、64 名）に副作用のエビデンスはみられなかった。有害作用は、特に慢性および薬剤抵抗性てんかん患者に新規薬剤を追加する試験において一般的である。対照的に、stiripentol はこの試験において著しく良好に忍容されたとみなし得る。
- ・認識能力に加え、社会的、家族的、職業的適応という点でも患者の状態は向上した。
- ・stiripentol を通常治療と併用できるというベネフィット。

“MARTINEZ-LAGE、LOISEAU、LEVY” 試験

別の試験(43,51)には、16 歳から 56 歳の難治性てんかん患者 44 名が参加した。先行治療が薬剤 1 種のみであった場合にはその薬剤を中止し、stiripentol 単独療法とした。先行治療で数種の薬剤を使用していた場合、その薬剤を 1 種類に減らしてその薬剤と stiripentol を併用した。stiripentol は 2～7 ヶ月間、1800mg/日の用量で処方した。先行治療を中止しての stiripentol 単独療法は奏効しなかった。併用療法では、17 名中 12 名（71%）が 3 ヶ月時において奏効例であった。既往のある患者 2 名はどちらも、可逆性の急性精神病エピソードのため試験を離脱した。したがって stiripentol は、一時的せん妄または急性精神障害の既往を有する患者においては禁忌である。その他の有害作用は特に併用薬に関連するものであった。

“LEVY、LOISEAU、MARTINEZ-LAGE” 試験

薬剤抵抗性部分てんかん患者 29 名が参加した別の試験(49,50)は、先行治療に 800mg/日の用量で stiripentol を追加し、併用薬の緩徐な投薬中止と、stiripentol 単独療法が無効であった場合には再度 2 薬併用療法を試みた。結果から、次のとおり先行試験の結果が確認された：stiripentol 単独療法は無効、しかし先行治療、特にカルバマゼピンと stiripentol の併用は有効。臨床・検査パラメータに基づく安全性は満足できるものであった。

“RASCOL、MONTASTRUC” 試験

このパイロット試験(73)には成人 7 名が参加し、内訳は男性 5 名、女性 2 名、平均年齢 49 歳、カルバマゼピン抵抗性複雑部分発作の形態をとる長期間持続しているてんかん（平均 25 年）の患者であった。stiripentol 投与量は、4 ヶ月以上にわたり 1500mg/日であった。平均発作回数の著明な低下がみられ、1 ヶ月当たり 12.9 回から 4.2 回に低下し、また血漿中カルバマゼピン濃度はやや上昇したものの、カルバマゼピン単独投与の場合より忍容性は良好であった。安全性は満足できるもので、患者はすべて試験完了後も治療を続した。

“FARWELL” 試験

この試験は (14、15)、小児のコントロール不良非定型欠神に対する stiripentol の作用を明らかにするため米国で行なわれた。中間解析は最初の 10 名の患者から得られたデータに基づく（最終的に小児 33 名が参加）。

1 日に 1 回以上の発作をきたすコントロール不良非定型欠神患者 10 名の抗てんかん治療薬 (ACT) に stiripentol を追加した。年齢 6~16 歳の男児 7 名と女児 3 名が参加した。抗けいれん薬の併用では、フェノバルビタール、フェニトイン、カルバマゼピン、バルプロ酸による様々な併用が行なわれた。保護者は、stiripentol 投与開始前の 4 週間のベースライン期間と、stiripentol 投与中の 20 週間、毎日発作回数を計測した。薬剤相互作用に治療を適応させるため、stiripentol 投与中の他の抗けいれん薬の用量は、ベースラインにおける血清濃度を維持するよう調整した。stiripentol 維持量は 1000~3000mg/日で、血中濃度は 4~22 μ g/mL であった。

非定型欠神は全患者で減少し、平均低下幅は70%であった(5~95%)。一部患者にみられた有害作用は、食欲低下、悪心、嘔吐、眠気を含め、用量に関連していた。1名の患者のみ、嘔吐のため治療を中止する必要があった。著者らは、stiripentolは小児の非定型欠神治療に有望と思われると結論付けた。

“LOISEAU、STRUBE、TOR、LEVY、DODRILL”試験

不安定または安定している有害作用がみられるてんかん患者16名が参加したこの試験(46)の目的は、先行治療へのstiripentol追加によって、てんかん治療で一般的に遭遇する神経心理学的有害作用が減少するかどうかを明らかにすることであった。stiripentolは20~55 mg/kg/日を12週間投与した。神経心理学的評価は次の一連の試験結果に基づいて行った：ZAZZO試験、言語流暢性、filling of cards(カード記入試験)、tactile recognition of figures(形状の触覚認識試験)、trail-making test、stroop test、WPSI。

stiripentolを、効果が不十分または忍容性が不良である抗けいれん薬に追加したところ、新たな神経心理学的問題は生じなかった。持続的な注意力を要する2件の試験成績に改善がみられた($p < 0.05$)。

不安定患者9名中6名(66%)で発作が50%以上減少した。7名の患者(44%)は、先行治療による有害作用の減少または消失を報告した。stiripentolに帰せられる副作用には消化器障害が含まれ、2名の患者で試験離脱に至った。検査パラメータの異常は認められなかった。

このように、他の抗けいれん薬の代謝に対するstiripentolの作用の程度と機序が、徐々に明らかになってきた。最近のin vitroおよびin vivo試験(76)では、stiripentolのチトクロームP450アイソザイム、1A2、2C9、2C19、2D6、3A4に対する阻害作用が明らかになった(Section IV.A.1 薬力学の項参照)。通常、薬剤相互作用は好ましくないとみなされる。しかし上記の試験は逆に、一部の相互作用は有益である可能性を示している。カルバマゼピンは部分てんかんに対する第一選択薬であり、stiripentolとの併用は特に有用と思われる。

レノックス・ガストー型てんかんおよび重症症候性全般てんかんにおける試験

この試験には、レノックス・ガストー型てんかんと、レノックス・ガストー型てんかんの臨床的・電気的特徴を有さない重症症候性全般てんかん（てんかん性脳症）の小児が参加し(5)、通常治療（最大3種の抗けいれん薬）に stiripentol を併用した場合の有効性と安全性/受容性を評価するために行われた。これは多施設共同単純盲検試験で、1ヶ月の基準期間を設け、先行治療と stiripentol またはプラセボを1ヶ月併用後、および stiripentol 追加後2ヶ月の評価を行った。

1.5～22歳の患者23名がこの試験に参加し、内訳はレノックス・ガストー非定型てんかん患者が16名と、重症症候性全般てんかん患者が7名であった。stiripentol 投与量は体重30kg以下の患者には2000mg/日、40kg以下は2500mg/日、40kg超は3000mg/日であった。22名の臨床評価が行われ、21名には脳波検査（EEG）も行われた。

発作回数 (N=22)	D30	D120
平均値	96.1	50.4
中央値	39.0	16.0

これらの患者全員および発作の種類を全般的に考察すると、stiripentol 追加後の発作回数の減少は著明で、基準期間と比較して統計的に有意（ $p=0.02$ ）であり、転倒を伴う発作回数も有意に低下していた。9名の患者は発作が50%超減少し、7名では試験終了時に完全に発作が消失していた。この7名では、発作消失と EEG 正常化が相関しており、スパイクおよび棘波活性が消失した。他の2名の奏効例では EEG 異常は最小限であった。行動および神経学的障害の改善もみられた。

有害作用は神経系および消化器系に影響した。1名の患者は、stiripentol 追加後のきわめて早期に、悪心、嘔吐、食欲低下という消化器障害のため試験を離脱した。この治療中止以外には、併用薬の用量調整後に大半の症例で他の有害作用が消失した。これらの小児中19名、すなわち86.3%は stiripentol 投与を継続した。

IV.B-2 乳児重症ミオクロニーてんかん (SMEI) における stiripentol の治療有用性

重症難治性てんかん小児における適応を検討する stiripentol のパイロット試験 (STEV 試験) (63)。

この試験は、治療適応症を探ると共に、重症難治性てんかん小児における stiripentol の有効性と安全性を検討する第Ⅱ相単純盲検プラセボ対照パイロット試験である。患者にはまず1ヶ月間のプラセボ相が設けられ、その後3ヶ月間 stiripentol 投与が行われた (D1-D28 [第1治療相] 60mg/日/kg、および D29-D84 [第2治療相] 90mg/日/kg)。

最初に参加した患者における発作の減少において stiripentol が有効かつ安全であったため、治験責任医師は、そのほとんどがきわめて若年 (3歳未満) であるより多くの重症難治性てんかん患者の参加を決めた。倫理上の理由から、治験責任医師はこれらの患者へのプラセボ投与を拒否し、直接治療相を開始した。

全体として 233 名の患者が参加し、プロトコールに基づく投与群の 105 名が試験を完了した。プラセボ非投与群の 105 名が試験を完了した。被験者は次の2つのセンターで治療を受けた：パリの Hospital Saint-Vincent de Paul および Tours の Pediatric Center G. de Clocheville。

患者の大半は、部分てんかん (n=121)、全般てんかん (n=137) およびミオクロヌス性てんかん (n=43) に罹患していた。

大半の患者に、全般発作 (n=137)、単純部分発作 (n=76)、複雑部分発作 (n=50) がみられた。

全患者が1種または数種の他の抗けいれん薬を使用し、それらは主にカルバマゼピン (n=144、63.4%)、クロナゼパム (n=60、24.6%)、クロバザム (n=57、25.1%)、vigabatrin (n=44、19.4%)、バルプロ酸 (n=43、18.9%) であった。

一次有効性基準はプラセボ相からの発作回数の変化に基づくものであった。発作回数が少なくとも 50% 低下した患者を奏効例とし、発作回数の減少が 50% 未満、または増加した患者を無効例とした。発作回数が 50% 超増加した患者は悪化とみなした。

結果

・全体的な有効性

有効性は1ヵ月 (第1治療相) 後と3ヵ月 (第2治療相) 後に解析した。

第1および第2治療相の後、奏効率は、プロトコールに基づく解析ではそれぞれ 39% と 42.9%、プラセボ非投与群ではそれぞれ 63.8% と 62.9% であ