

った。

・発作の寛解

これらの患者への stiripentol 投与により、第1治療相において有意な症例数が寛解に至ったことが観察され、第2治療相で確認されたのは：全体として、D28 および最終診察時において27名が寛解し、この内9名はプロトコール遵守群、16名がプラセボ非投与群であった。

・発作回数

30日間の発作回数中央値は、全群において、プラセボ相および/または試験開始時と比較して治療相において有意に低かった ($p < 0.001$)。発作回数中央値は次のとおりであった：

- プロトコール遵守群では、プラセボ相の51.7から stiripentol 投与下の25.7に低下
- プラセボ非投与群では、試験開始前の93.8から stiripentol 投与最終期間の10.1に低下

・発作の重症度

第1治療相における発作の重症度は全体として不変で、64.7% (プロトコール遵守群) と 51.5% (プラセボ非投与群) で重症度低下または消失がみられた。第2治療相における発作の重症度も全体として不変で、50.5% (プロトコール遵守群) と 49.5% (プラセボ非投与群) で重症度低下または消失がみられた。

・発作の種類

stiripentol は意識変容を伴って始まる複合型部分発作では-76.5%の低下 (プロトコール遵守群)、運動兆候を伴う単純部分発作では-65.5%の低下 (プロトコール遵守群)、全般間代発作では-77.6%の低下 (プロトコール遵守群) をもたらし、特に効果的であった。

安全性

- ・ 158/227 (69.6%) の患者は、治療相において1つ以上の不耐性徴候を報告した。最も多くみられた徴候は次のとおり：**傾眠**、73名 (31.7%)、**食欲不振**、52名 (22.9%)、**嘔吐**、32名 (14.1%)、**不眠**、23名 (10.1%)、**運動失調**、22名 (9.7%)、**低血圧**および**眼球運動障害**、それぞれ15名 (6.6%)、**易刺激性**、13名 (5.7%)、**運動過剰**、12名 (5.3%)。

- ・ 不耐性の徴候は、89/227 (39.2%) の患者で重度、122/227 (53.7%) で中等度、23/227 (10.1%) で軽度であった。
- ・ stiripentol に関連する可能性がある 1 件の重症有害事象 (**掻痒感、皮膚の乾燥、皮膚の剥脱**) を発症した患者 1 名を含め、7/227 (3.1%) の患者で合計 13 件の重症有害事象が報告された。重症有害事象の 1 名の患者は投与中止により回復した。
- ・ 血液学的には、好中球減少が稀に報告された。
- ・ 生化学および尿検査の平均値は試験中不変であった。

結論

この第 II 相パイロット試験により、重症難治性てんかん小児における stiripentol の作用が著明で、忍容性も比較的良好で管理可能なことが証明された。本試験は、部分てんかん特に意識変容を伴って始まる複雑部分発作の小児、および全般てんかん、(特に汎性ミオクローヌスを呈する場合) が最良の適応と思われることを示している。最良の併用薬は、カルバマゼピン、クロバザム、クロナゼパムであった。これらの結果に基づき、stiripentol の追加投与を検討する 2 件の二重盲検プラセボ比較対照試験が開始された：1 件は、難治性部分てんかんでカルバマゼピンおよび/またはクロバザム (またはクロナゼパム) を投与している小児における試験、もう 1 件は、ミオクローヌス性発作をきたす全般てんかんでバルプロ酸およびベンゾジアゼピンを投与している乳児重症ミオクローニーてんかん小児における試験である。

乳児重症ミオクロニーてんかん (SMEI) における stiripentol の臨床試験：プラセボ比較対照二重盲検試験 (STICLO 試験) (8)

緒言

STEV 試験から、この症候群においてクロバザムおよびバルプロ酸と併用した場合の stiripentol の有効性が示唆される：患者 20 名中 10 名が奏効例であり、その内 3 名は発作が消失した。したがって、STICLO 試験は、二重盲検法を用いてこの症候群における stiripentol の有用性を確認するようにデザインされた。

患者

患者は 15 の医療センターに登録された。患者はすべて SMEI 症候群であった。

方法論的懸念から、登録した小児は 3 歳超で、間代発作または強直間代発作を 1 ヶ月に少なくとも 4 回きたし、併用薬としてクロバザムおよびバルプロ酸ナトリウムを使用している小児とした。

方法

試験は 1 ヶ月のベースライン期間を設定し、その後 2 ヶ月間を二重盲検比較期間とし、続く 1 ヶ月は stiripentol オープン・ラベルでの治療的フォローアップ期間として、治療奏効がみられる場合には stiripentol 投与を継続できることとした。

ベースライン期間中、患者はバルプロ酸を約 20~30mg/kg/日の用量で服用した（当初のプロトコールでは stiripentol 追加前にバルプロ酸の減量を要求していたが、これは困難であることが分かった）。患者はクロバザム 0.5mg/kg/日も使用していた。

二重盲検比較期間においては、患者は stiripentol 50mg/kg/日またはプラセボのいずれかの群に無作為化された。比較期間終了時、非盲検化は行わずに、患者に stiripentol 50~100mg/kg/日を投与した。

有効性は以下のいくつかの基準に基づいて評価した：

- ・各治療群における奏効率の比較：「奏効例」（発作回数が 50%以上減少）の数
- ・1 ヶ月あたりの間代性または強直間代発作回数の比較

2 群の比較が可能であった。

表 1 : 群間比較

	stiripentol n=21	プラセボ n=20	
年齢	9.4 歳(±4)	9.3 歳(±5)	NS
ベースラインの 1 ヶ月あたり強直間代 発作回数	18(4~73)	18.5(4~76)	NS
投与量			
バルプロ酸(mg/kg/日)	23.6(±9)	24(±8.5)	NS
クロバザム(mg/kg/日)	0.53(±2)	0.55(±0.3)	NS

有効性

奏効例は、stiripentol 群では 21 名中 15 名、プラセボ群では 20 名中 1 名であった。

二重盲検期間中、患者 5 名が離脱した：stiripentol 群の 1 名とプラセボ群の 4 名。stiripentol の日用量は 49mg/kg/日で、血中濃度はより低い 10mg/L に相当する。

この二重盲検期間中、stiripentol 群の 9 名は間代発作または強直間代発作をきたさなかったが、プラセボ群で発作をきたさなかった患者はいなかった。

stiripentol 群の発作減少率は 69%であったが、プラセボ群では 7%増加した。

表 2 : 結果

	stiripentol n=21	プラセボ n=20	
奏効例	15(71%)	1(5%)	$p < 2.10^{-5}$
発作が消失した患者を含む	9(43%)	0	
1 ヶ月あたりの発作回数	5.1(+8)	14±7	$p < 2.10^{-3}$
減少率%	-69%	+7%	$p < 2.10^{-3}$

クロバザム、norclobazam、およびそのヒドロキシル化代謝産物のアッセイから、stiripentol はヒドロキシル化を阻害することによってクロバザムおよび norclobazam の代謝を阻害することが示された。これはおそらく、この診断適応症における stiripentol の作用モードの理由のひとつと思われる。

安全性

安全性/受容性に関して、stiripentol 群の離脱患者 1 名とプラセボ群の離脱患者 4 名に関する試験が行われた。stiripentol 群の患者はすべて有害作用をきたしたが、バルプロ酸またはクロバザム減量後に改善または消失した。

これらの作用は、中枢神経系（眠気、弛緩、過度の興奮）、消化器系（食欲不振、体重減少、体重増加）、3 例の重症ではない好中球減少症に関係するものであった。

結論

本試験は、乳児重症ミオクロニーてんかんにおいて標準治療に追加された stiripentol の有効性を示した。

これは、この診断適応症における最初の二重盲検臨床試験であり、薬剤抵抗性乳児てんかんに抗けいれん薬が有効であることが初めて示された。

本試験はまた、小児に特異的なてんかん症候群の均質なコホートにおける比較臨床試験の有効性であることも示している。

乳児重症ミオクロニーてんかんのため stiripentol を投与した小児の治療 モニタリング試験(60)

目的

この臨床試験の目的は、乳児重症ミオクロニーてんかん (SMEI) 患者において、バルプロ酸およびクロバザムに追加投与する stiripentol の有効性と長期的安全性を明らかにすることであった。

患者

パリの Saint-Vincent de Paul Hospital 小児神経科で診察した SMEI 小児で、stiripentol、バルプロ酸、クロバザムの 3 薬療法中の全患者。
投与量は次のとおり：

stiripentol (STP) :	50~100mg/kg/日
バルプロ酸 (VPA) :	10~30mg/kg/日
クロバザム (CLB) :	0.2~1mg/kg/日

方法

オープン・ラベル モニタリング試験

結果

a) 有効性

3 薬併用療法下の患者 46 名を 2 ヶ月～5 年半にわたりモニタリングした (中央値 2.9 年)。

全体的な治療反応の特徴は、発作持続時間の短縮とてんかん重積状態 (SE) 発生回数の著明な低下であった。対照的に、発作回数の減少はそれほど著明ではなかった。効果は年齢群によって異なった。比較対照試験で既に示され、幼少児における発作持続とその遷延による SE 発現に対する本剤の著明な有効性は、本試験でも確認された。対照的に、発作回数に対する作用は少なく、これはおそらくこの年齢では本来発作があまり多くないためと思われる。乳児における stiripentol 追加が有効であることは、この年齢群における発作遷延の結果として生じ得る転帰を低減させるために有用で、これは動物では明白に示されているが、精神遅滞をきたすリスクが高い SMEI 小児においても推測される。

12 歳以上の患者では発作回数は全体的に低下したが、発作回数は stiripentol 投与開始前が特に多く、3 薬併用においても 1 ヶ月 10 回以上と多いままのことが多かった。対照的に、SE 発症は本来的に幼小児より少なかった。

発作回数に唯一および部分的に関連する中等度の改善は、3 薬療法の中止が必要なことも多い消化器忍容性不良の犠牲の上に初めて得られた。stiripentol を中止した後に、患者の 3/4 超で状態が悪化し以前の投与の再開が必要になったが、これは不完全ではあるが、現実的な効果の持続を考慮したものである。

b) 安全性

46 名の患者中 42 名が少なくとも 1 つの有害事象をきたした。

有害事象は基本的に消化器系に生じ (51%)、症例の半数で食欲不振、3 例中 2 例で体重減少がみられた。体重減少は著明な場合もあり、思春期患者では 10kg を超えることがあった (本試験では最大 10kg)。その他の事象としては、次のような中枢神経系事象がみられた (46%) : 運動失調、睡眠障害 (傾眠および/または不眠)、弛緩。1 名の小児にのみ皮膚発疹が発現したが自然に消失し、stiripentol が原因であるかどうか疑わしかった。2 名の小児で好中球減少がみられ、それぞれ $700/\text{mm}^3$ と $1000/\text{mm}^3$ で、両例とも無症候性で、stiripentol 減量後に改善した。

治療中止につながる重度の消化器系障害は基本的に思春期の患者に発生した。障害は用量依存性で、一部は stiripentol とバルプロ酸の併用と関連したが、対照的に運動失調と傾眠は stiripentol とクロバザム併用に関連していた。両状況において、原則として、服作用のコントロールにはバルプロ酸またはクロバザムの減量だけで十分であった。

全体では、10 名 (奏効例 6 名を含む) の患者で不耐性のため、stiripentol 投与中止が決定された。: 体重減少につながる消化器系不耐性が 7 例、運動失調が 4 例、1 名は双方の副作用をきたした。この内 7 名では、発作の回数増加と持続時間延長および新たな SE エピソード発生のため、stiripentol 再投与が低用量で開始された (不耐性が改善)。

考察

stiripentol とクロバザムの併用は、SE エピソードを易発症する疾患の治療において大きな治療的関心をもたらす。SE におけるベンゾジアゼピンの作用は、今日市販されているベンゾジアゼピンの経口投与剤では達成され得ない高値の血漿中濃度を得ることによってもたらされることが明らかにされている。stiripentol との相互作用により、ベンゾジアゼピンのこの血漿中濃度高値を外来患者で得ることが可能である。そのような濃度では、ベンゾジアゼピンは GABA 受容体だけでなく、ナトリウムチャンネルをも阻害し、これにより SE に対する作用が説明される。

クロバザムの選択は、単独療法の場合も含めたチトクローム P450 経路の良好な安全性および確認されている有効性だけでなく、チトクローム P450 経路を介して行われる肝代謝によっても正当化される。stiripentol によって阻害され、このために血漿中濃度ならびにその活性代謝産物である norclobazam の濃度が上昇することによりクロバザムが強化される。この併用におけるバ

ルプロ酸の有用性は、大半の患者において投与中止の試みが失敗したことで示された。この併用におけるバルプロ酸の役割を説明する薬力学的機序はクロバザムほど明らかになっていない。とはいえ、発作持続時間の著明な短縮を達成するには、抗けいれん作用のいくつかの機序の相互強化が必要と思われる。

結論

SMEI 治療における stiripentol の役割はより明らかになりつつあるように思われる。stiripentol は、熱性および非熱性けいれんの発症により SMEI の診断が疑われる場合、バルプロ酸投与およびその後のバルプロ酸とクロバザムとの併用が相次いで無効であることが判明した直後、生後一年以内に投与を開始する必要がある。stiripentol はこの 2 薬との併用で、50mg/kg/日以上用量で処方する。

乳児重症ミオクロニーてんかんのための stiripentol 臨床試験：二重盲検 プラセボ比較対照第2試験 (STICLO イタリア試験)

緒言

Dr. Renzo Guerrini が調整するイタリアの研究者グループが、STICLO 試験と同一のプロトコールにより乳児重症ミオクロニーてんかん (SMEI) における STICLO 試験のフランスでの所見の確認を目指した。

患者

イタリアの6つのセンターで登録した。

1ヶ月あたり4回以上の全般間代性または強直間代性発作を呈し、クロバザムとバルプロ酸ナトリウムの併用中の (progabide またはジアゼパムを服用していることもある) 3~18歳の小児。

方法

上記の先行治療に追加した stiripentol 対 プラセボの多施設共同比較対照並行群試験。

試験は次の2相とした：1ヶ月のベースライン相、その後の2ヶ月間の比較相。

結果

a) 有効性

- 各群小児の「奏効例」の数：
stiripentol 群の患者11名中7名 (63.6%) は奏効例であったが、プラセボ群では11名中1名 (9.1%) のみであった ($p=0.008$)
- stiripentol 群の間代発作回数はプラセボ群より少なかった。
- ベースラインと比較した変動率はプラセボ群 ($21.5\% \pm 64.5$) より stiripentol 群で大きかった ($72.3\% \pm 27.0$) ($p=0.012$)。

b) 安全性

stiripentol 群の患者5名に中等度の有害作用 (傾眠、食欲不振、嘔吐、過度の興奮性、弛緩) がみられたのに対し、プラセボ群は2名であった。

結論

本試験は SMEI 小児においてクロバザムと併用した stiripentol に抗けいれん効果があることを示す。安全性はクロバザムおよびバルプロ酸の減量によって良好であった。

本試験は STICLO フランス試験の結果を確認するものである。

IV.B-3 部分てんかんにおける stiripentol の治療有用性

STICAR 試験

この多施設共同無作為化二重盲検試験(11)においては、体重 30kg 超でカルバマゼピン抵抗性てんかんをきたしている成人または思春期患者 241 名が 2 つの並行群に割り付けられた。1 群にはカルバマゼピンに追加して 2000mg/日の用量で stiripentol が投与され、カルバマゼピンの用量はその後、基準期間とほぼ等しい血漿中濃度を得るため 40%減量された。もう 1 群はカルバマゼピンのみの投与を継続した。残念ながら、試験開始時における発作回数に関する群間の比較が欠落していたことが、本試験終了時に明らかになった。

有効性解析は次の 3 つの方法で行なった：まず intent-to-treat 解析、次いでプロトコルを遵守した患者の解析（基準期間の月間の発作回数が 4~200、最短評価期間が 30 日、体重が 30kg 超）、および最後は 21 歳未満の患者の解析。この 3 つの解析それぞれについて、結果を月間発作回数および治療奏効の点から評価した。発作回数が 50%超低下した患者を奏効例とみなした。無効例は、発作回数の変動率が+50%~-50%の患者とした。変動率が-50%未満の患者は、悪化とみなした。この結果を以下の 3 表に示す：

intent-to-treat 解析

パラメータ	stiripentol(n=125)		カルバマゼピン (n=116)	
	基準	評価	基準	評価
月間発作回数平均値	16.3	12.9	28.1	33.2
最長発作間隔(日)	12.3	17.8	11.5	14.7
治療奏効				
奏効例		35%		26%
無効例		50%		56%
悪化		15%		18%

Stiripentol+カルバマゼピン併用により改善した患者数はカルバマゼピン単独投与患者より多かったが、最初の群間比較の欠落のため、解釈は困難である。

プロトコール遵守患者の解析

パラメータ	stiripentol(n=97)		カルバマゼピン(n=90)	
	基準	評価	基準	評価
月間発作回数平均値	17.8	13.3	25.4	33.4
最長発作間隔(日)	10.3	17.0	10.0	13.0
治療奏効				
奏効例		36%		29%
無効例		54%		58%
悪化		10%		13%

stiripentol+カルバマゼピン併用により改善した患者数はカルバマゼピン単独投与患者より多かったが、最初の群間比較の欠落のため、解釈は困難である。

21歳未満の患者の解析

パラメータ	stiripentol(n=45)		カルバマゼピン(n=34)	
	基準	評価	基準	評価
月間発作回数平均値	18.9	14.3	42.4	68.2
治療奏効				
奏効例		43%		18%
無効例		48%		41%
悪化		10%		41%

stiripentol+カルバマゼピン併用により改善した患者数はカルバマゼピン単独投与患者より有意に多かった ($p<0.01$) が、最初の群間比較の欠落のため、解釈は困難である。

stiripentol+カルバマゼピン併用群の評価相ではより多くの患者が副作用をきたし (45% 対 33%)、悪心、嘔吐、腸運動障害の形態をとる消化器系障害の発生頻度が有意に高かった。しかし、不耐性のために試験離脱した患者数は少なく2つの治療群においてすべて同様であったことから (stiripentol群で7名、カルバマゼピン単独群で6名)、stiripentol+カルバマゼピン併用下での副作用発生が高頻度であったことは治療継続に影響しなかった。したがって、この薬剤群の臨床的安全性/受容性は満足できるとみなされた。

検査パラメータに関しては、stiripentol＋カルバマゼピン併用群の患者1名が、治療中止を要するトランスアミナーゼ値のきわめて著明な上昇をきたし、嘔吐を伴ったが、肝、胆汁、膵の超音波検査では異常はみられなかった。stiripentol＋カルバマゼピン併用群でガンマグルタミルトランスフェラーゼ濃度の大幅な上昇がみられたが、この濃度は63IU/Lを上回らなかった。この検査パラメータは治療中のてんかん患者において高いことが多い。したがって、検査パラメータに基づき、この2薬療法の安全性/受容性は良好であるという全体的結論に達することは合理的である。

社会、職業、家族関係のよりよい調整、幸福感という点から、著明な精神、情動、覚醒作用も自発的に報告された。この改善は客観的に定量することはできないが、発作回数の減少という点での臨床的改善が必ずしも常に明白ではない場合でも、試験終了時に患者から治療継続を求められたことは特筆すべきことであった。

結論として、STICAR試験の結果は、カルバマゼピン単独療法と比較して、stiripentol＋カルバマゼピン併用群の優位性を示唆しているが、この臨床改善はコホート全体としては有意でなかった。対照的に20歳未満の患者群では、発作回数で有意な改善が認められた。したがって次の2点の見解が考えられる：第一の見解は、本試験の比較的期待はずれの結果を説明するもの、すなわち、stiripentolの投与量が少なすぎたということである。第二は、観察された改善の解釈に関連する：この試験により、stiripentol＋カルバマゼピンの併用はカルバマゼピン単独投与より優れていることが示されたが、stiripentol単独投与の有効性に関しては情報はもたらされなかった。

WOW 試験

この多施設共同試験(6)では、薬物動態試験と神経心理学的評価を用いて至適用量における stiripentol+カルバマゼピン併用、特にカルバマゼピンの濃度を検討した。これには次の2つの目的があった：一つは治療域上限を超えるカルバマゼピン血漿中濃度 (>12mg/L) における stiripentol+カルバマゼピン併用の忍容性を確認すること、二つ目は認知および精神-感情の見地から stiripentol+カルバマゼピン併用には有害な作用がないとする逸話的データを、stiripentol 追加前後の神経心理学的検査によって確認することである。

15～65歳で、最大忍容量のカルバマゼピン単独療法でコントロールされていないてんかん患者 64名において、平均して 36%減量した投与量のカルバマゼピンと stiripentol 3000mg/日の併用が行なわれた。初期の動態試験は stiripentol 投与開始前に行なわれ、12時間にわたり5検体を採取し神経心理学的評価(注意力検査、記憶検査、WPSI)を行った。同じ検査は stiripentol+カルバマゼピン併用 46日目以後にも再度行なわれた。臨床的有効性は、基準期間と、2週間の用量調整期間後に開始された評価期間における発作回数の比較により評価した。

併用の臨床的有効性はきわめて明白に優れており、月間平均発作回数は単独療法で 26.9回であったのに対し 14.6回であった ($p<0.001$)。患者の 49%が 50%超の改善を示し、17%では発作が消失した。注意力は有意に改善し、患者の 3/4 超には記憶機能低下のエビデンスはみられなかった。

	月間平均発作回数(n=49)	カルバマゼピン平均投与量(mg/日)	カルバマゼピン平均血漿濃度(mg/L)	カルバマゼピンエポキシド平均血漿濃度(mg/L)
ベースライン(カルバマゼピン単独)	26.9	1102	8.8	1.5
評価(stiripentol+カルバマゼピン)	14.6	689.4	13.2	1.06
変化	-37% ($p<0.001$)	-36%	+54%	-27%

	全コホート	D75 のカルバマゼピン濃度	
		<15mg/L	>15mg/L
すべて消失	17%	10%	30%
75～90%減少	17%	17%	18%
50～74%減少	15%	13%	18%
<50%減少	34%	40%	23%
増加	17%	20%	11%

10名の患者は副作用のため試験を離脱したが、これは用量調整期間が最も多かった。女性1名は、幻覚を伴う行動障害をきたし入院を要した。2名の患者は消化器系障害のため治療を中止した。その他の7名の離脱者は、嘔吐を伴うまたは伴わない悪心、平衡感覚障害、視覚障害、眩暈が原因であった。基準期間に副作用をきたした患者10名は、stiripentol+カルバマゼピン併用療法中には副作用はみられず、基準期間中に副作用がみられなかった11名は2薬療法中に副作用をきたした。

検査パラメータにおける安全性/受容性はきわめて優れており、臨床的安全性/受容性は、用量が正確に調整されていれば良好であった。カルバマゼピン血漿中濃度は単独療法時に忍容される濃度よりはるかに高く、忍容最大濃度は約18mg/L上昇した。26名の患者のカルバマゼピン血漿中濃度は12mg/Lを上回り(20/26は有害作用なし)、このうち14名は15mg/L超であった(11/14は有害作用なし)。したがって、カルバマゼピンへのstiripentol追加によって、日用量は平均36%低下したにも拘らず、カルバマゼピンの血漿中濃度は平均54%上昇した。血漿中カルバマゼピンのエポキシド濃度は平均27%低下した。

このように、4日間でstiripentol投与量は漸増しカルバマゼピン投与量は漸減したにも拘らず、大半の副作用は2薬併用療法の第1週に発生し、それは多くの場合カルバマゼピン過量投与に関連するものであった。したがって、治療第一週は患者の慎重なモニタリングが必要であり、カルバマゼピン投与量を、本試験における40%ではなく50%減量する必要がある。2薬併用開始後数日間、患者の多くはカルバマゼピン過量投与の症状のためその日用量を減じる必要があったが、発作の再発はみられず、カルバマゼピンの投与量は2週後に再度増量でき、有効性の改善を確実にし不耐性の問題はみられなかった。患者の88%は試験後も治療を継続した。

部分てんかんにおける stiripentol 臨床試験：二重盲検プラセボ比較対照試験（STISEVR 試験）

緒言

本試験は、薬剤抵抗性部分てんかんにおいて、カルバマゼピンに stiripentol を追加して有望な結果が得られた適応を検討した予備試験（STEV）に基づいて開始された。

それぞれの患者の治療調剤における過失リスクを最小限にして、患者にできる限り均質な指示を与えられるようにするため、1つの施設のみで試験を行なった。

試験デザイン

1ヶ月間の初期相において、通常治療に加えてプラセボ単純盲検を行った（プラセボベースライン、または「初期相」）。4ヶ月間の第2相では、通常治療に加えて stiripentol オープン・ラベル投与を行なった（stiripentol ベースライン、または「オープン・ラベル相」）。

その後、2ヶ月間の比較相において、stiripentol またはプラセボによる二重盲検試験を行なった。

患者

薬剤抵抗性部分てんかんで、1週間に2回または1ヶ月に8回の発作が持続し、カルバマゼピン 400mg/日以上を使用している小児と思春期患者。

比較相への最終組み入れ適格性を確認するため、適格基準には「奏効例」であること、すなわち、プラセボベースラインと比較して、stiripentol ベースライン期間の最後の4週間において1ヶ月あたりの発作回数が50%以上低下した患者であることを加えた。

試験離脱基準

stiripentol 投与中止に伴って生じ得るリスクから患者を保護するため、重症有害事象による試験離脱の可能性に加え、次の除外基準を適用した：

- ・無作為化前の期間と比較して二重盲検相において発作回数が増加した場合、比較相における発作回数がプラセボベースラインの回数に達した日に試験離脱

- ・オープン・ラベル相 (stiripentol ベースライン) と比較して二重盲検相において発作の重症度が有意に悪化した場合
- ・てんかん重積状態

エンドポイント

一次エンドポイントは、二重盲検相において試験離脱基準に適合した患者数とした。二次エンドポイントは、初期相 (プラセボ投与) と比較した二重盲検相の2ヶ月目における発作回数とした。

結果

67名の患者が初期相 (プラセボ投与) に参加した：32名が“奏効例”、35名が“無効例”であった。
stiripentol 群では奏効例17名、プラセボ群では奏効例15名であった。

一次エンドポイント

stiripentol 群の6名とプラセボ群の8名が試験離脱の一次基準に適合した。差は統計的有意性の閾値に達しなかった。

二次エンドポイント

初期の状態と比較して、発作回数の低下幅はプラセボ群 (-22%) より stiripentol 群 (-75%) で有意に大きかった、 $p < 0.025$ 。

IV.C - 薬剤の安全性モニタリングおよび安全性

stiripentol は今日、SMEI を含む様々な適応症において、早期治療試験で治療ベネフィットを得た患者約 150 名に関する長期的な臨床安全性試験の中で投与され、Extended Access Program の対象になっている（1995 年以降約 500 名の成人が stiripentol 投与を受けた）。

1) 臨床試験における重篤な有害作用

1.1. 有害作用

臨床試験で報告された主な有害作用は、消化器系および神経系由来である。多くの場合、併用薬の血漿中濃度がチトクローム P450 の阻害により著明に上昇することと関連する。

すべての臨床試験で報告された有害作用は、成人と小児の双方で患者の 30~45% にみられた。事象を頻度の高いものから順に述べる：

- ・消化器系障害（悪心、嘔吐、胃痛、食欲不振）が併用療法と無関係に頻発し、一般に早期に発現した。これらの障害は stiripentol に起因すると思われ、バルプロ酸と stiripentol の併用時に増大した。
- ・傾眠、疲労感、攻撃性等の行動障害が、抗けいれん薬多剤併用療法の全試験と同様、比較的よくみられた。
- ・視覚障害がカルバマゼピンとの併用時に複視という形態で、多くの場合眩暈と疲労感を伴って現れて、過量投与が示唆され、通常はカルバマゼピン投与量調整後に消失した。
- ・全身状態の異常が頻度は高くないが疲労感という形態で報告されている。
- ・皮膚反応が約 3% という低い頻度で、発疹として報告されている。1 名の患者は脱毛症のため治療中止を要した。

1.2. 長期の臨床的安全性試験

様々な適応症における長期の臨床安全性試験は2003年の初めに完了する。stiripentol 起因する重篤な有害事象ではフランスの Agency for the Safety of Health Products に報告されているものは以下の通りである：

2001年7月19日	食欲不振、進行性の体重減少
2001年11月6日	治療中止を要する体重低下
2001年11月30日	leuconeutropenia（好中球減少）
2002年6月6日	てんかん発作に関連する頭蓋-顔面損傷

2) Extended Access Program 治療における重篤な有害作用

1996年10月17日	発作性上室性頻脈、動悸、胸骨後面痛、嘔吐を伴う。カルバマゼピン過量投与のためと思われた。
1997年3月20日	肝不全、肝細胞崩壊、胆汁うっ滞：治療構成は次のとおり：stiripentol、Di-Hydan（フェニトイン）、Depakine（バルプロ酸ナトリウム）、Efferalgan（発泡性パラセタモール）、Gaviscon（アルギン酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム）、Prepulsid（シサプリド）、Duphalac（ラクツロース）、Fumafer（フマル酸第一鉄）
1998年11月26日	血小板減少症、好中球減少症、骨髄異形成（Depakine [バルプロ酸ナトリウム] の過量投与と関連）
2000年3月17日	後腹膜線維化症（記録資料なし）
2000年5月18日	ビリルビン値上昇（記録資料なし-カナダの例外的使用[compassionate use]）
2003年2月27日	クインケ浮腫、因果関係は疑わしい
2003年6月26日	治療ではなくてんかん発作に関連するとみなされた死亡
2003年10月24日	コデインの相互作用で傾眠と便秘
2003.---	おそらく治療と関連しない血小板減少症

3) 男性健常志願者における安全性試験

stiripentol 500mg、1000mg、2000mg の単回経口投与は安全で、その忍容性はきわめて優れていた(94)。

試験中にきわめて少数の有害事象しか観察されなかった(1名の被験者は鼻炎と咽頭炎をきたしたが、治験薬とは関連しないとみなされた)。試験中および試験終了時のスクリーニングで、測定したパラメータ(理学的検査、バイタルサイン、ECG、臨床検査値)のいずれにも、有意な変化はみられなかった。

4) 心理的安全性

患者の約50%は、stiripentol を通常治療と併用したときに「福祉の向上」を報告している。これは家族および社会との適応改善、学業の向上、行動と気分の改善を反映している。この評価は主観的であるが、自発的に十分な頻度で報告されており、関心を引くに足るものである。

2件の試験では、stiripentol 投与開始前と投与中に行われたバリデートされた証明試験により、患者について信頼性の高い心理学的評価が行われた。この結果、有害な心理学的および心理-感情的作用が認められないことだけでなく、注意力検査における有意な改善が明らかになった。

5) 検査パラメータ

検査パラメータに基づく安全性は、稀にみられた好中球減少症を除いて良好である。

6) 結論

簡潔に述べれば、stiripentol は併用薬として使用される薬剤で全体的に良好に忍容される。有害作用は3薬併用療法で発生することがあり、適切に管理する必要がある。

PART V- 製品特性概要

DIACOMIT stiripentol

1. 医薬品の商品名

- DIACOMIT 500mg カプセル
- DIACOMIT 250mg カプセル
- DIACOMIT 500mg 経口懸濁液用顆粒 単位用量分包
- DIACOMIT 250mg 経口懸濁液用顆粒 単位用量分包

2. 組成（成分および含有量）

stiripentol	1 カプセルあたり 500mg
stiripentol	1 カプセルあたり 250mg
stiripentol	単位用量 1 分包あたり 500mg
stiripentol	単位用量 1 分包あたり 500 (250 の誤記?) mg

添加物については 6.1.参照

3. 剤形

カプセル、経口懸濁液用顆粒の単位用量分包

4. 臨床特性

4.1 適応症

国際分類*の定義に従う乳児重症ミオクロニーてんかん、バルプロ酸とクロバザム併用時に発作のコントロールが十分でない場合に追加する：

- *. 熱性または無熱性、一側性および/または遷延性のことがある間代性または強直間代性発作を伴って生後一年以内に発症、EEG、MRI、精神運動発達は正常
- 1歳以後に、下記の発現：
 - √ ミオクローヌス、非定型欠神、時に部分発作、
 - √ 全般性棘波およびしばしば光過敏性、
 - √ 精神運動発達遅延。