

4.2 用法・用量

用量

初期量は 50mg/kg/日。

効果が不十分であれば、用量を 75mg/kg/日まで、または 100mg/kg/日まで増量可能であるが、最大量は 1 日あたり 4 g とする。

初期量の増量は 3 日間かけて緩徐に実施し、その間に併用抗けいれん薬の用量を平行して減量すること。

一日あたりの総投与量は 2 または 3 回に分割し、消化器系の忍容性を改善するため食中服用とする。

用法

- 食中に、コップ 1 杯の水でカプセルを飲み込む；
- 分包の内容物はコップ 1 杯の水に溶解、または乳または乳製品（ヨーグルト、クリームチーズ等）と混合してよい。

4.3 禁忌

- 本剤の成分のいずれかに対する過敏症
- せん妄発作の形態の精神障害の既往
- データがない重症肝機能障害
- シサプリド、ピモジド、egotamine(ergotamine の誤記?)、ジヒドロエルゴタミン、ハロファントリン、キニジン、ベプリジル、シクロスポリン、タクロリムス、シロリムス、スタチン系薬（シンバスタチンおよびアトルバスタチン）を使用している場合（4.5、他剤との相互作用およびその他の相互作用形態の項参照）。

4.4 警告および使用上の注意

DIACOMIT は他の抗けいれん薬と併用して使用すること。初回は、併用抗けいれん薬の用量を半分にしてよい（4.5、他剤との相互作用およびその他の相互作用形態の項参照）。

4.5 他剤との相互作用およびその他の相互作用形態

stiripentol は治療濃度においてチトクローム P450 アイソザイム CYP 2C19 と CYP 3A4 を有意に阻害する。

ある種の抗けいれん薬、フェノバルビタール、プリミドン、フェニトイン、カルバマゼピン、クロバザム、ジアゼパムとの間で、代謝起源の相互作用が予測される。この結果、濃度上昇に至り、有効性が増強することもある（クロバザム）が、有害作用が生じる場合もある。この所見は、多くは作用が限定的な中で実施された *in vitro* 試験および多くの臨床試験において確認されている。定常状態濃度の上昇は成人と小児で同様であるが、個体間の変動が著明である。

対照的に、CYP 2C9 の阻害は大幅に少なく、DIACOMIT の治療濃度において臨床的に有意な相互作用が生じる可能性は、特に経口抗凝固薬との間ではきわめて低い。

最後に、CYP 1A2 の阻害はきわめて限定的なデータ、または矛盾さえみられるデータに基づいて推測された。しかし、テオフィリンおよびカフェインとの相互作用の可能性を排除できず、治療群に対する考慮、この相互作用が追加された。

したがって、DIACOMIT 相互作用は以下のとおりである：

併用禁忌

麦角アルカロイド（エルゴタミン、ジヒドロエルゴタミン）
四肢壊死（肝による麦角排泄阻害）の可能性のある麦角中毒。

シサプリド、ハロファントリン、ピモジド、キニジン、ベプリジル
心不整脈および特に心室頻拍/wave burst 不整脈のリスク増大。

免疫抑制剤（タクロリムス、シクロスポリン、シロリムス）
免疫抑制剤の血中濃度上昇（肝代謝低下）。

スタチン系薬（アトルバスタチン、シンバスタチン）
横紋筋融解症などの有害作用（用量依存性）のリスク増大（コレステロール低下薬の肝代謝低下）

併用注意

フェノバルビタール、プリミドン、フェニトイン、カルバマゼピン、クロバザム、ジアゼパム
これらの抗けいれん薬の血漿中濃度が上昇し、肝代謝阻害による過量投与リスクが生じる。臨床的モニタリングおよび可能な場合、stiripentol と併用する抗けいれん薬の血漿中濃度アッセイおよび併用薬の実施可能な用量調整。

ミダゾラム、トリアゾラム
肝代謝低下によるミダゾラム血漿中濃度が上昇し鎮静作用が増強する。

テオフィリン、カフェイン
肝代謝の阻害によりテオフィリンとカフェインの血漿中濃度が上昇し、過量投与リスクを伴う可能性がある。
臨床的モニタリング、血漿濃度アッセイ（テオフィリン）、テオフィリンまたはカフェインの用量調整を要する可能性。

4.6 妊婦および授乳婦

妊婦：

てんかんおよび抗けいれん薬に関連するリスク：

すべての抗けいれん薬について考察すると、てんかんを有する女性の子孫における全奇形率は妊婦全体の率（3%）より2～3倍高いことが示されている。多剤併用療法では一般的に奇形児が増加するが、治療薬と疾患それぞれの果たす役割は詳細には評価されていない。最も多くみられた奇形は口蓋裂と心血管奇形である。

抗けいれん薬治療の中止は母体にも胎児にも有害な転帰を伴って疾患悪化をもたらす可能性がある。

stiripentol に関連するリスク：

動物実験では変異原性のエビデンスを示されなかった。動物において変異原性がないことから、ヒトにおいても催奇形作用は予測されない。現在までのところ、ヒトに奇形を生じさせる物質は、2つの種を用いて適切に実施された動物での試験において変異を生じさせる作用があることが明らかにされている。

DIACOMIT を妊娠中に投与した場合に生じる可能性がある催奇形性作用または胎児毒性作用を評価できる十分な臨床データは未だ存在しない。

以上を考慮すると：

妊娠が予想される場合には、治療適応を再考する時期である。

妊娠中：

- 疾患の悪化は母体にも胎児にも有害であるため、DIACOMIT による抗けいれん治療が効果的であれば中止する必要はない；
- 可能であれば、抗けいれん治療は、少なくとも妊娠初期の3ヶ月間は単独療法として処方する。

授乳：

乳汁中排泄に関する試験がないため、治療中の授乳は推奨されない。

4.7 運転能力および機械操作能力に及ぼす影響

集中力に障害が及ぶ可能性があるため、運転および機械操作が危険になることがある。

4.8 望ましくない作用

最もよくみられた望ましくない作用は次のとおり：

- 神経学的問題：傾眠、不眠、興奮、攻撃性、脱力、弛緩、痙性
- カルバマゼピンとの併用時の視力障害（特に複視）
- 消化器系障害：食欲不振、体重減少（特にバルプロ酸ナトリウムとの併用時）、悪心、嘔吐、腹痛
- 皮膚反応：発疹
- 検査所見： γ GT 上昇（特にカルバマゼピンおよびバルプロ酸との併用時）

これらの有害事象は、通常他の抗けいれん薬の血漿中濃度上昇が原因であり（4.4 警告および使用上の注意、4.5 他剤との相互作用およびその他の相互作用形態の項参照）、これらの併用薬の用量を減じると回復する。

好中球減少症が数例報告され、DIACOMIT 投与中止により自然に消失した。

4.9 過量投与

5. 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

抗けいれん薬（N=中枢神経系）。

in vitro において DIACOMIT はガンマ-アミノ酪酸（GABA）のシナプスによる再取り込みに拮抗し、このアミノ酸によって仲介される神経伝達を増強する。

動物において、DIACOMIT は電気ショック、ペンテトラゾール、ピククリン誘導性の発作に拮抗作用を果たす。これらの作用は、直接的または間接的な GABA の機序を示唆する。

DIACOMIT は特にカルバマゼピン、バルプロ酸ナトリウム、フェニトイン、フェノバルビタール、一部のベンゾジアゼピンを増強する。

5.2 薬物動態

吸収/バイオアベイラビリティ:

DIACOMIT は速やかに吸収され、最大血漿濃度到達時間は約 1 時間 30 分である。静注試験が実施されていないため、DIACOMIT 絶対的バイオアベイラビリティは不明である。しかしながら、経口投与された量の約 73% が尿中に排泄されていることから、経口投与により十分吸収されていることが分かる。

DIACOMIT のバイオアベイラビリティは用量に比例した増加は示さない。血漿クリアランスは高用量では著明に低下し、600mg/日で約 40L/kg/日、2400mg/日で約 8L/kg/日である。また DIACOMIT の動態は用量依存性のものである。そのクリアランスは、おそらく代謝を担うチトクローム P450 アイソザイムの阻害により、反復投与後に低下する。

分布:

DIACOMIT は循環血漿タンパク質と強力に結合する（約 99%）。

代謝:

DIACOMIT は広範に代謝され、尿中に 13 種の代謝産物が認められる。*in vitro* では、DIACOMIT は次のような多くのチトクローム P450 アイソザイムを阻害する: 1A2、2C9、2C19、2D6、3A4。この阻害能は *in vivo* においてチトクローム P450 1A2 と 3A4 について確認されている。

代謝にこれらのチトクロームが関与する他の薬剤と DIACOMIT を併用する際には、上記の阻害特性を考慮する必要がある。(4.5 他剤との相互作用およびその他の相互作用形態の項参照)。

排泄：

DIACOMIT はほとんど腎を介して排泄される。経口投与した用量の 75% は DIACOMIT およびその代謝産物の形で尿中に排泄される。
投与量の約 20% は便中に未変化で検出される。

5.3 前臨床安全性データ

動物（ラット、サル、マウス、イヌ）における急性および慢性毒性試験によると、高用量において特別な毒性がないことが明白であった。組織病理学的変化を伴わない肝肥大が報告されている。生殖機能試験によると催奇形性の兆候はみられなかった。突然変異誘発試験では変異原性も染色体異常誘発活性もないことが明白であった。発がん性試験によると、ラットにおいて DIACOMIT にがん原性作用はないことが明らかであったが、マウスでは肝細胞腺腫および肝細胞癌の発生率増加がみられた。このマウスのみにおける発症という特異性は種間の代謝の差によって説明できると思われる。

参考文献

1. ALBERT O
Stiripentol - Rapport d'expertises toxicologique et pharmacologique, 1974.
Ref. BC.108
2. ALBERT O
Stiripentol - Rapport d'expertise pharmacologique, 1979.
Ref. BC.114
3. AMORE BM, KALHORN TF, SKILES GL, HUNTER P, BENNETT GD, FINNELL RH, NELSON SD, SLATTERY JT
Characterization of carbamazepine metabolism in a mouse model of carbamazepine teratogenicity.
Drug Metabolism and disposition 1997 ; Vol. 25, n° 8 : 953-962.
Ref. STP.100
4. BENNETT GD, GREER KA, LEVY RH, SLATTERY JT, FINNELL RH
Stiripentol protection from the teratogenic effects of phenytoin and carbamazepine.
Teratology 1993 ; 47 (5) : 406.
Ref. STP.092
5. Centre de Recherche des Laboratoires Biocodex
Stiripentol - Etude du stiripentol dans le syndrome de Lennox-Gastaut. Essai en simple aveugle en association au traitement habituel. Rapport d'étude clinique : LENNOX-GASTAUT.
Ref. BC.274
6. Centre de Recherche des Laboratoires Biocodex
Stiripentol - Etude du stiripentol dans l'épilepsie. Essai carbamazépine seule puis associée au stiripentol. Rapport d'étude clinique : WOW.
Ref. BC.276
7. CHIRON C, COPPOLA G, PLOUIN P, ROBAIN O, RENARD F
Multifocal epilepsy in infancy : value of stiripentol-clonazepam combination.
Epilepsia 1993 ; 34 (suppl.6) : 73.
Ref. STP.086
8. CHIRON C, MARCHAND MC, TRAN A, REY E, d'ATHIS P, VINCENT J, DULAC O, PONS G, and the STICLO study Group.
Stiripentol in severe myoclonic epilepsy in infancy (SMEI) : a randomised placebo-controlled syndrome-dedicated trial.
The Lancet 2000 ; 356 (9242) : 1638 -1642.
Ref. STP.112

9. CHIRON C.
Première expérience d'un essai contrôlé dédié à un syndrome épileptique du jeune enfant.
La Lettre du Neurologue 2002 ; 1 (6) : 14-15.
Ref. STP.122

10. COURJON J, GASTAUT H, LAPLANE D, LOISEAU P, BONIS A, TRIDON P, WEBER M
Stiripentol - Rapport des expertises cliniques de la spécialité pharmaceutique stiripentol.
Ref. BC.109

11. DORDAIN G
Stiripentol - Essai multicentrique en double aveugle du stiripentol en association à la carbamazépine : Essai STICAR.
Ref. BC.246

12. DULAC O
Nouveaux médicaments de l'épilepsie chez l'enfant. Certains sont déjà prescrits en première intention.
La Revue du Praticien, Médecine Générale, 11 septembre 1995 ; 9 (308) : 14-19.
Ref. STP.076

13. DULAC O. et al.
Myoclonus and epilepsy in childhood.
Epilepsia 1997 ; Vol. 38, n° 11 : 1251-1254.
Ref. STP.097

14. FARWELL JR
Etude du stiripentol en ouvert, dans le traitement des absences atypiques non contrôlées de l'enfant. (Rapport intermédiaire).
Ref. BC.257

15. FARWELL JR, ANDERSON GD, KERR BM, TOR J, LEVY RH
Stiripentol in atypical seizures in children : an open trial.
Epilepsia 1993 ; 34 (2) : 305-311.
Ref. STP.062

16. FINNELL RH, BENNETT GD, SLATTERY JT, AMORE BM, BAJPAI M, LEVY RH
Effect of treatment with phenobarbital and stiripentol on carbamazepine-induced teratogenicity and reactive metabolite formation.
Teratology 1995 ; 52 : 324-332.
Ref. STP.099

17. FINNELL RH, KERR BM, VAN WAES M, STEWARD RL, LEVY RH
Protection from phenytoin-induced congenital malformations by coadministration of the antiepileptic drug stiripentol in a mouse model.
Epilepsia 1994 ; 35 (1) : 141-148.
Ref. STP.081

18. FINNELL RH, VAN WAES M, MUSSELMAN A, KERR B, LEVY RH
Differences in the patterns of phenytoin-induced malformations following stiripentol coadministration in three inbred mouse strains.
Reproductive Toxicology 1993 ; 7 : 439-448.
Ref. STP.066
19. GILLARDIN JM
Rapport Pa 96029. D306. Toxicité des impuretés de synthèse et de dégradation.
Ref. BC.262
20. GILLARDIN JM
Rapport Pk 92161. Etude du passage dans le lait et de la liaison protéique.
Ref. BC.258
21. GILLARDIN JM
Rapport Pa 94221. Métabolisme du stiripentol chez la souris, de l'un ou l'autre sexe, après administration unique et répétée en doses croissantes : protocole des Laboratoires BIOCODEx, dosages plasmatiques et hépatiques chez ACE.
Ref. BC.248
22. GIRARD P, GILLARDIN JM
Rapport Pa 93301. Hypertrophie hépatique après administration subaiguë de stiripentol chez le rat (voie orale : 21 jours).
Ref. BC.266
23. GUYOMARD C, CHESNE C
Etude 275-RF2. Effets du Stiripentol sur les enzymes du métabolisme des médicaments chez le rat et la souris. BIOPREDIC.
Ref. BC.236
24. GUYOMARD C, CHESNE C
Synthèse non programmée d'ADN (test UDS) dans des cultures d'hépatocytes de rat et de souris incubés avec le stiripentol. Décembre 1994. BIOPREDIC.
Ref. BC.237
25. HOPKINS MN, RICHARD J, FABREGUETTES G, SIMMONARD A, ATTIA M
Stiripentol. Potential tumorigenic effects in long-term administration (gavage) to rats for 104 weeks. Centre International de Toxicologie.
Ref. BC.233/GB
26. HOPKINS MN, RICHARD J, FABREGUETTES G, SIMMONARD A, READ M. H, BRECET A, ATTIA M
Stiripentol. Potential tumorigenic effects in long-term administration (gavage) to mice for 78 weeks. Centre International de Toxicologie.
Ref. BC.234/GB

27. JAGANNATH DR, BRUSICK DJ
Stiripentol. Evaluation de la mutagénicité. Test d'Ames Salmonella/Microsomes sur boîtes de Petri. NIH-NEW.
Ref. BC.123
28. KERR BM, EDDY AC, LEVY RH
In vitro activation of Cytochrome P450 dependent epoxidation of carbamazepine.
Epilepsia 1990 ; 31 (5) : 641.
Ref. STP.041
29. 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.
Ref. STP.053
30. LEVY RH, KERR BM, FARWELL JR, ANDERSON GD, MARTINEZ-LAGE JM, TOR J
Carbamazepine/stiripentol interaction in adult and pediatric patients.
Epilepsia 1989 ; 30 (5) : 701.
Ref. STP.033
31. LEVY RH, LIN HS, BLEHAUT H, TOR J
Pharmacokinetics of stiripentol in normal man : evidence of nonlinearity.
Journal of Clinical Pharmacology 1983 ; 23 : 523-533.
Ref. STP.007
32. LEVY RH, LOISEAU P, GUYOT M, ACHEAMPONG A, TOR J
Effect of stiripentol dose on valproate metabolism.
Epilepsia 1988 ; 29 (5) : 709.
Ref. STP.022
33. LEVY RH, LOISEAU P, GUYOT M, ACHEAMPONG A, TOR J, RETTENMEIER AW
Effects of stiripentol on valproate plasma level and metabolism.
Epilepsia 1987 ; 28 (5) : 605.
Ref. STP.018
34. LEVY RH, LOISEAU P, GUYOT M, BLEHAUT H, TOR J
Stiripentol kinetics in epilepsy : nonlinearity and interactions.
Clinical Pharmacology and Therapeutics 1984 ; 36 (5) : 661-669.
Ref. STP.011
35. LEVY RH, LOISEAU P, GUYOT M, BLEHAUT H, TOR J, MORELAND TA
Michaelis-Menten kinetics of stiripentol in normal humans.
Epilepsia 1984 ; 25 (4) : 486-491.
Ref. STP.010

36. LEVY RH, MARTINEZ-LAGE J, KERR BM, VITERI C
Effect of stiripentol on the formation and elimination of carbamazepine-epoxide.
Abstracts, 17th Epilepsy International Congress, Jerusalem, Israel, 1987 : 71.
Ref. STP.019
37. LEVY RH, MARTINEZ-LAGE J, TOR J, BLEHAUT H, GONZALEZ I, BAINBRIDGE B
Stiripentol level-dose relationship and interaction with carbamazepine in epileptic patients.
Epilepsia 1985 ; 26 (5) : 544.
Ref. STP.014
38. LEVY RH, RETTENMEIER AW, ANDERSON GD, WILENSKY AJ, FRIEL PN, BAILLIE TA,
ACHEAMPONG A, TOR J, GUYOT M, LOISEAU P
Effects of polytherapy with phenytoin, carbamazepine, and stiripentol on formation of
4-ene valproate, a hepatotoxic metabolite of valproic acid.
Clinical Pharmacology and Therapeutics. 1990 ; 48 (3) : 225-235.
Ref. STP.042
39. LIN HS, LEVY R
Pharmacokinetic profile of a new anticonvulsant, Stiripentol, in the rhesus monkey.
Epilepsia 1983 ; 24 (6) : 692-702.
Ref. STP.008
40. LIN HS, LEVY RH, BLEHAUT H, TOR J
Pharmacokinetics properties and metabolic profile of Stiripentol in primates.
In : RH LEVY et al. (Eds). Metabolism of antiepileptic drugs. Raven Press, New York ; 1984 : 199-207.
Ref. STP.009
41. LOCKARD JS, LEVY RH
Carbamazepine plus stiripentol : is polytherapy by design possible ?
Epilepsia 1988 ; 29 (4) : 476-481.
Ref. STP.024
42. LOCKARD JS, LEVY RH, RHODES PH, MOORE DF
Stiripentol in acute/chronic efficacy tests in monkey model.
Epilepsia 1985 ; 26 (6) : 704-712.
Ref. STP.015
43. LOISEAU P
STIRIPENTOL. Essai clinique du stiripentol dans les crises d'épilepsies partielles
complexes. (Etude pilote de l'essai MARTINEZ-LAGE).
Ref. BC.243
44. LOISEAU P, DUCHE B
Stiripentol. Potential antiepileptic drugs.
In : RH LEVY, RH MATTSO, BS MELDRUM (Eds). Antiepileptic drugs, fourth edition.
Raven Press, New York ; 1995 : 1045-1056.
Ref. STP.075

45. LOISEAU P, LEVY RH, TOR J
Two facets of antiepileptic drug interactions as illustrated by stiripentol
In : Pitlick WH, ed. Antiepileptic drug interactions. New York : Demos ; 1989 ; 129-142.
Ref. STP.034
46. LOISEAU P, STRUBE E, TOR J, LEVY RH, DODRILL C
Evaluation neuropsychologique et thérapeutique du stiripentol dans l'épilepsie.
Revue Neurologique 1988 ; 144 (3) : 165-172.
Ref. STP.025
47. MAILLET M, ALBERT O
Stiripentol. Etude toxicologique. Administration réitérée chez le chien.
Ref. BC.113
48. MAILLET M, FAVRE
Stiripentol. Expertise toxicologique.
Ref. BC.105
49. MARTINEZ-LAGE
Stiripentol. Etude de phase II de l'efficacité clinique du stiripentol chez des patients atteints d'épilepsie partielle réfractaire au traitement médicamenteux conventionnel.
Ref. BC.244
50. MARTINEZ-LAGE, LEVY RH, GONZALEZ I, TOR J, BLEHAUT H
Stiripentol in therapy-resistant and severe epileptic patient : a long term open trial in bitherapy.
In : WOLF P, DAM M, JANZ D, DREIFUSS FE, eds. Advance in epileptology, Vol. 16, New York : Raven Press ; 1987.
Ref. STP.020
51. MARTINEZ-LAGE M, LOISEAU P, LEVY RH, GONZALEZ I, STRUBE E, TOR J, BLEHAUT H
Clinical antiepileptic efficacy of stiripentol in resistant partial epilepsies.
Epilepsia 1984 ; 25 (5) : 673.
Ref. STP.013
52. MARZIN D, MACKEREEL R, LIBAN B, OLIVIER PH
Stiripentol. Etude de mutagenèse par la technique du micronucleus chez la souris.
Institut Pasteur de Lille.
Ref. BC.137
53. MARZIN D, VO PHI H, NESSLANY F, LAGACHE D, DEHOUCQ MP
Etude de l'activité génotoxique du produit stiripentol par la recherche d'aberrations chromosomiques par analyse de métaphases sur lymphocytes humains en culture.
Institut Pasteur de Lille.
Ref. BC.187

54. MESNIL M, TESTA B, JENNER P
In vitro inhibition by stiripentol of rat brain cytochrome P450-mediated naphtalene hydroxylation.
Xenobiotica 1988 ; 18 (9) : 1097-1106.
Ref. STP.027
55. MESNIL M, TESTA B, JENNER P
Ex vivo inhibition of rat brain cytochrome P450 activity by stiripentol.
Biochemical Pharmacology 1988 ; 37 (19) : 3619-3622.
Ref. STP.028
56. MICHELETTI G
Evaluation de l'effet antiabsence du Stiripentol sur une souche de rats Wistar présentant une forme génétique d'absences petit mal-like. Décembre 1987.
Ref. BC.171
57. MORELAND TA, ASTOIN J, LEPAGE F, TOMBRET F, LEVY RH, BAILLIE TA
The metabolic fate of stiripentol in man.
Drug Metabolism and Disposition 1986 ; 14 (6) : 654-662.
Ref. STP.016
58. MOYSAN F, READ M, HUBLLOT, FABREGUETTES G, SIMMONARD A, RADA G, ATTIA M
Stiripentol. Toxicity study for 26 weeks by repeated oral administration in cynomolgus monkeys followed by a 4-week recovery period.
Centre International de Toxicologie.
Ref. BC.183/GB
59. NARCISSE G, ERNOUF DC, POISSON M
Etude P.89/06-261. Interactions médicamenteuses du stiripentol selon protocole n° 89/05-271.
Institut du Médicament de Tours, 5 octobre 1989.
Ref. BC.188
60. NGUYEN THANH T, CHIRON C, DELLATOLAS G, REY E, PONS G, VINCENT J, DULAC O
Efficacité et tolérance long terme du stiripentol dans le traitement de l'épilepsie myoclonique sévère du nourrisson (syndrome de Dravet).
Archives de Pédiatrie 2002 ; 9 : 854-861.
Ref. STP.124
61. NARCISSE G, GERARD P
Etude P.90/02-121. Interactions médicamenteuses du stiripentol (Association STP + β -bloquants).
Institut du Médicament de Tours, 6 mars 1990.
Ref. BC.189

62. NARCISSE G, POISSON M, ROUSSEAU A, ERNOUF DC, BACON B, FOULON C.
Interactions médicamenteuses du stiripentol (protocole n° 90/01-202).
Institut du Médicament de Tours.
Ref. BC.235
63. PEREZ J, CHIRON C, MUSIAL C, REY E, BLEHAUT H, d'ATHIS P, VINCENT J, DULAC O
Stiripentol: Efficacy and tolerability in Children with epilepsy.
Epilepsia 1999 ; 40 (11) : 1618-1626.
Ref. STP.105
64. PARAIN D, RENARD F
Thrombocytopenia with valproic acid therapy controlled by stiripentol.
Epilepsia 1994; 35 (suppl.8) : 116.
Ref. STP.082
65. PETRA D
Stiripentol. Subchronic toxicity study for 4 weeks by repeated oral administration in cynomolgus monkeys. Centre International de Toxicologie.
Ref. BC.182/GB
66. PIERI F, WEGMANN R, ASTOIN J
Etude pharmacocinétique du ³H-stiripentol chez le rat.
European Journal of Drug metabolism and pharmacokinetics 1982 ; 7 (1) : 5-10.
Ref. STP.006
67. POISSON M
Pharmacodynamie générale du stiripentol. Détermination du profil psychopharmacologique.
1er décembre 1981.
Ref. BC.092
68. POISSON M
Associations stiripentol + anticonvulsivants. Recherche d'une potentialisation de l'activité anticonvulsivante chez la souris et le rat. 1er décembre 1981.
Ref. BC.093
69. POISSON M, HUGUET F, SAVATIER A, BAKRI-LOGEAS F, NARCISSE G
A new type of anticonvulsant, stiripentol. Pharmacological profile and neurochemical study.
Arzneimittel-Forschung / Drug Research 1984 ; 34 (2) : 199-204.
Ref. STP.012
70. POISSON M, RALAMBOSOA C
Effet anticonvulsivant du stiripentol en relation avec les taux plasmatiques chez le rat.
Juillet 1982.
Ref. BC.097

71. POISSON M, RALAMBOSOA C
Stiripentol. Mise en évidence d'une activité anticonvulsivante chez la souris et le rat.
2 mai 1985 + Avenant du 26 février 1990.
Ref. BC.135
72. POISSON M, RALAMBOSOA C
Stiripentol. Etude de biodisponibilité.
Laboratoires BIOCDEX - Centre de Recherche. Décembre 1989.
Ref. BC.175
73. RASCOL O, SQUALLI A, MONTASTRUC JL, GARAT A, HOUIN G, LACHAU S, TOR J, BLEHAUT H, RASCOL A
A pilot study of stiripentol, a new anticonvulsant drug, in complex partial seizures uncontrolled by carbamazepine.
Clinical Neuropharmacology 1989 ;12 (2) :119-123.
Ref. STP.036
74. RENARD F, MUSIAL C, TOR J, DULAC O
Single-blind add-on trial of stiripentol in epileptic children.
Epilepsia 1993 ; 34 (Suppl.6) : 74.
Ref. STP.073
75. REY E, TRAN A, d'ATHIS P, CHIRON C, DULAC O, VINCENT J, PONS G
Stiripentol potentiates clobazam in childhood epilepsy : a pharmacological study (poster).
Epilepsia 1999 ; 40 (7) : 112-113
Ref. STP.113
76. RICHARD J, PROVOT G, SAVARY MH, SIMMONARD A
Stiripentol. Peri and post natal study by oral route in rats.
Ref. BC.238/GB
77. RICHARD J, PROVOT G, SIMMONARD A, ATTIA M
Stiripentol - 26-week toxicity study by oral route (gavage) in rats.
Centre International de Toxicologie
Ref. BC.232/GB
78. SAVARY MH, READ MH, FABREGUETTES G, RADA G, ATTIA M
Stiripentol. Reproductive function and fertility study by oral routes in rats.
Centre International de Toxicologie
Ref. BC.184/GB
79. SHEN D, LEVY RH, MOOR M, SAVITCH JL
Stiripentol pharmacodynamics in the intravenous pentylenetetrazol infusion seizure model in the rat. 1. Acute versus subacute efficacy.
Août 1989. Epilepsy Research, 1990, sous presse.
Ref. BC.173/GB

80. SHEND, LEVY RH, SAVITCH JL, ASTOIN J, LEPAGE F
 Stiripentol pharmacodynamics in the intravenous pentylenetetrazol infusion seizure model in the rat. 2. Stereochemical aspect.
 Août 1989.
 Ref. BC.174/GB
81. SHEN DD, LEVY RH, SAVITCH JL, BODDY AV, TOMBRET F, LEPAGE F
 Comparative anticonvulsant potency and pharmacokinetics of (+) and (-)-enantiomers of stiripentol.
 Epilepsy Research 1992 ; 12 (1) : 29-36.
 Ref. STP.057
82. SWINYARD EA, WOLF HH, KUPFERBERG HJ, GLADDING GD
 The early evaluation of anticonvulsant drugs. The profile of anticonvulsant activity and acute toxicity of 61081 and some prototype antiepileptic drugs in mice and rats.
 (NINCDS contrat n° N01-NS-1.2347). 21 avril 1982.
 Ref. BC.098/GB
83. TRAN A, REY E, PONS G, ROUSSEAU M, D'ATHIS P, 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 Pharmacological & Therapeutical 1997 ; Vol. 62, n 5 : 490-504.
 Ref. STP.098
84. 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.
 Ref. STP.096
85. VALLET L, READ MH, FABREGUETTES G, SIMMONARD A, RADA G, LAGARDE V, ATTIA M
 Stiripentol. Toxicity study for 13 weeks by oral administration (gavage) to mice.
 Centre International de Toxicologie.
 Ref. BC.231/GB
86. VANRELL B, BOEUF C, BONAFIOUS J, GLOMOT R, LE BIGOT JF
 Stiripentol. Chromosomal analysis in vitro in CHO chinese hamster cells.
 Centre International de Toxicologie.
 Ref. BC.185/GB

87. VANRELL B, GASCOIN MN, GLOMOY R, LE BIGOT JF
Stiripentol. HPRT gene mutation assay in V79 Chinese Hamster cells.
Centre International de Toxicologie.
Ref. BC.186/GB
88. VERLEYE M, GILLARDIN JM
Rapport Pa 93097. Effet du stiripentol et du D2916 dans un modèle d'épilepsie génétique chez la souris DBA/2 (voie intrapéritonéale).
Ref. BC.268
89. WEGMANN R, LLIES A, AUROUSSEAU M
Enzymologie pharmaco-cellulaire du mode d'action du stiripentol au cours de l'épilepsie cardiazolique. I. Problèmes généraux et activités respiratoires.
Riv. Istoch. norm. pat. 1977 ; XXI suppl. : 49-75.
Ref. STP.001
90. WEGMANN R, LLIES A, AUROUSSEAU M
Enzymologie pharmaco-cellulaire du mode d'action du Stiripentol au cours de l'épilepsie cardiazolique - II. Le métabolisme glucidique.
Cellular and Molecular Biology 1978 ; 23 (1) : 437-453.
Ref. STP.003
91. WEGMANN R, LLIES A, AUROUSSEAU M
Enzymologie pharmaco-cellulaire du mode d'action du stiripentol au cours de l'épilepsie cardiazolique - III. Les métabolismes protidique, nucléoprotidique, lipidique et des protéoglycanes.
Cellular and Molecular Biology 1978 ; 23 : 455-480.
Ref. STP.004
92. WEGMANN R, LLIES A, AUROUSSEAU M, PATTE F
Enzymologie pharmacocellulaire du mode d'action du stiripentol au cours de l'épilepsie cardiazolique - IV. Répartition cellulaire et tissulaire du ³H-stiripentol.
Cellular and Molecular Biology 1979 ; 24 (1) : 51-60.
Ref. STP.005
93. ZHANG K, LEPAGE F, CUVIER G, ASTOIN J, RASHED MS, BAILLIE TA
The metabolic fate of stiripentol in the rat. Studies on cytochrome P450 mediated methylendioxy ring cleavage and side chain isomerism.
Drug Metabolism and Disposition 1990 ; 18 (5) : 794-803.
Ref. STP.048
94. DUVAUCHELLE T.
Study of the pharmacokinetics, safety and tolerability of stiripentol (Diacomit®) following single oral administration of 500 mg, 1000 mg, 2000 mg stiripentol to male healthy volunteers. Rapport d'étude clinique (STIUNI-STP152).
Ref. BC.337-1 and -2/EN

Stiripentol の Dravet 症候群に対する臨床評価

試験研究実施プロトコール

作成年月日：2007年9月18日

版番号：01

研究実施者

井上有史 国立病院機構静岡てんかん神経医療センター

池田俊也 国際医療福祉大学薬学部

大塚頌子 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科発達神経病態学

小国弘量 東京女子医科大学小児科

高橋幸利 国立病院機構静岡てんかん神経医療センター

遠山 潤 国立病院機構西新潟中央病院

馬場啓至 国立病院機構長崎医療センター

福島克之 国立病院機構八雲病院

緊急連絡先

国立病院機構静岡てんかん神経医療センター

井上有史／高橋幸利

Tel: 054-245-5446

Fax: 054-247-9781

目次

- 1 本研究の位置づけ
- 2 目的
- 3 評価項目
- 4 研究デザイン
- 5 研究対象
 - 対象患者数
 - 選択基準
 - 除外基準
- 6 試験の評価と実施
 6. 1 検査・観察スケジュール。
 6. 2 データ
- 7 試験薬
- 8 併用薬
- 9 中止
- 10 有害事象
- 11 データ解析
- 12 試験薬概要

研究実施プロトコール

1 本研究の位置づけ

乳児重症ミオクロニーてんかん (SMEI、Dravet 症候群) は、2-4 万人に一人の発症頻度とされ、本邦では 3000-5000 人の患者が予想される。発症は1歳未満で、発熱に伴う一側性あるいは両側性のけいれん発作が現れ、しばしば重積あるいは遷延する。次第に頻度は頻回となり、有熱時のみならず無熱時にも生じ、さらにミオクロニー発作や欠神発作、部分発作もみられる。1歳をすぎると、それまで正常であった発達が次第に遅れ、知的障害が顕著となり、さらに失調や錐体外路症状が現れてくる症例も多い。死亡率は高く(16-18%)、重積、突然死、溺死、感染症などによる。発熱や入浴などで発作が誘発され、容易に重積状態となるため、頻回の入院を余儀なくされる。社会的自立は困難であり、家族もしくは福祉施設への依存が不可避である。これまで種々の薬物による積極的な治療が行われてきたが、既存の抗てんかん薬では発作抑制に至らない。

Stiripentol はフランスで開発され、EMA(EU)により 2001 年 5 月に Dravet 症候群の希少疾病医薬品に指定された抗てんかん薬で、2007 年 1 月に承認された。有効性についてのピボタル試験 STICLO-France 試験では、クロバザムとバルプロ酸の併用下において、プラセボ群の 2 ヶ月投与の有効例が 20 例中 1 例 (5%、95%CI: 0.0-14.6%) であったのに対して、stiripentol 投与群では 21 例中 15 例 (71%、95%CI: 52.1-90.7%) と有意に ($p<0.0001$) 高く、またこの追試的試験である STICLO-Italy 試験では、プラセボ群の有効例が 11 例中 1 例 (9.1%、95%CI: 0.0-41.3%) に対して stiripentol 投与群では 12 例中 8 例 (頻度 66.7%、95%CI: 34.9-90.2%) であった。

有害事象としては、眠気などの中枢神経症状や食欲減少、体重減少、吐き気・嘔吐などの消化器症状などが比較的多く、時に重篤であるが、そのほとんどは併用薬の投与量の調節等により改善する。CYP2C9 等を阻害するため併用薬やその活性代謝物の血中濃度が上昇することが知られており、それらが有効性や副作用の発現に影響している可能性が指摘されている。

EMA は、データが限られているものの、対象疾患が他に有効な薬剤のないことを考慮し、本剤のベネフィットは認められると考え、承認後の臨床試験や製造販売後調査の実施を条件として暫定的な承認を与えた。現在、EU で承認後試験が行われているところである。

本研究は、stiripentol の本邦への導入を視野に、日本におけるエビデンスを確立し、適切な治療が行われるための資料として役立てることを目的に、compassionate use により stiripentol の有効性・安全性を確認するものである。

2 目的

主要目的

EU で用いられている stiripentol の Dravet 症候群患者に対する有効性を、本邦の Dravet 症候群患者において確認する。

副次目的

Stiripentol の安全性を確認する。

3 評価項目

主要評価項目

- ・ 投与前と比較した stiripentol 開始初期における発作減少率、および発作の持続を含めた改善度の評価

副次評価項目（有効性）

- ・ 投与前と比較した stiripentol 維持用量期における発作減少率、および発作の持続を含めた改善度の評価

副次評価項目（安全性）

- ・ 有害事象の発現とその消長
- ・ 臨床検査値（血液・生化学検査）
- ・ CYP の測定

4 研究デザイン

多施設共同、追加投与（非盲検非対照）試験

観察期

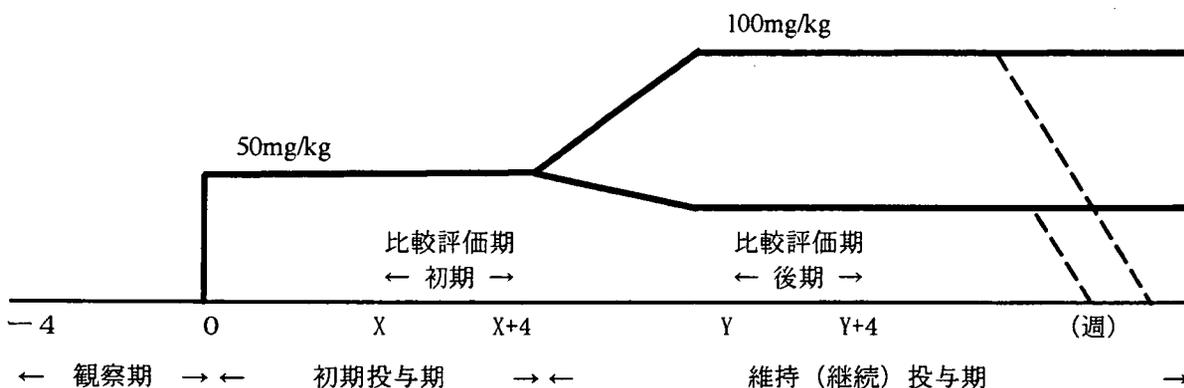
Stiripentol 投与前 4 週間、併用薬物種・量を変更せずに観察する。

初期投与期

Stiripentol 50mg/kg(体重 20kg 以上は 1000mg) 投与開始し、併用薬の用量固定した 4 週間（初期比較評価期）を観察期と比較する。

維持（継続）投与期

Stiripentol を維持用量（最高 100mg/kg もしくは 4.0g）まで漸増（あるいは漸減）し、用量の固定した 4 週間を観察期と比較する（後期比較評価期）。



初期比較評価期：Stiripentol を 50mg/kg(体重 20kg 以上は 1000mg) で投与開始後、

4週後より8週後までの期間。副作用等の出現により併用薬の調整を行い、併用薬用量固定に4週間以上要した場合には、用量固定した時点から4週間とする。ただし、用量固定に要する期間は8週を越えないこととする。

後期比較評価期：Stiripentol を 75mg/kg/日あるいは 100mg/kg/日 (最高 4.0g) まで段階的に用量調整し (併用薬の増減も適宜可)、最初に用量固定した時期から4週後と8週後の間。その後さらに 100mg/kg/日まで (最高 4.0g) の範囲内で用量調整するのは差し支えない。新たな併用薬の追加も可とする。

5 研究対象

対象患者数

10名程度

選択基準

以下の条件をすべて満たす患者を対象とする

- (1) 対象疾患：臨床・脳波的に乳児重症ミオクロニーてんかんの診断基準 (国際分類 1989年) を満たす患者。ただしその辺縁群を含む。
- (2) 年齢：1歳以上 (同意取得時点)
- (3) 入院・外来：不問
- (4) 性別：不問
- (5) 発作頻度：
 - ・保護者により「けいれん発作」 (全身性、片側性；強直間代、間代発作) 頻度を確実に把握でき、おおよその持続時間を含めて記録できること
 - ・上記の「けいれん発作」が stiripentol 開始前4週間に4回以上あること
- (6) 他の抗てんかん薬を継続服用していること (3剤以内：頓用薬はカウントしない)
- (7) Stiripentol 開始前4週間における併用抗てんかん薬の種類および用量が変更されていないこと
- (8) 代諾者より文書による同意が得られること
- (9) 遺伝子変異 (SCN1A 等) の有無は不問。ただし検査をしておくことが望ましい。

除外基準

以下のいずれかに該当する患者は対象としない

- (1) 肝疾患あるいは GOT, GPT が基準値上限の3倍以上を示す患者
- (2) 腎疾患あるいは Cr が 1.5mg/dl を越える値を示す患者
- (3) WBC 数 2500 未満、血小板が $10.0 \times 10^4 / \mu\text{L}$ 未満を示す患児。ただし医学的判断により許容範囲内である患者は除く
- (4) 薬物過敏症の既往のある患者
- (5) 併用禁止薬 (別記) を服用している患者
- (6) 妊娠中の女性
- (7) 他の治験薬または未承認薬を服用中の患者
- (8) その他、研究者が不相当と認めた患者