

## 6 試験の評価と実施

### 6. 1 検査・観察スケジュールを下記に示す。

#### ① 前段階

研究者は、投与開始前4週間以前における患者の併用薬の種類、発作回数等について、選択基準に適合し、除外基準に抵触しないことを確認する。

#### ② 観察期

研究者は、組み入れ基準を満たすと考えられた患者に対して試験内容を説明し、同意を得る（資料1）。同意取得後、一4週時に規定された観察、臨床検査等を行う。脳波検査は、半年以内の検査結果で代用できる。保護者に発作表（資料2）の記入を依頼する。4週後の来院時まで、併用薬の用量変更は行ってはならない。

#### ③ 初期投与期

研究者は、最近4週間の発作の様子および臨床検査値から選択基準に適合し、除外基準に抵触しないことを確認した上で、stiripentolの投与（50mg/kg、体重20kg以上は1000mg）を開始する。0週時に規定された観察を行う。保護者に発作表（資料2）の記入を依頼する。なお、研究者は発作表と問診をもとに、経過記入シート（資料3）を作成する。

有害事象が生じた場合には、併用薬の減量をバルプロ酸については、1週間ごとに、5-10mg/kg/dayまで、クロバザムについては0.25mg/kg/dayまで可とする。他薬については血中濃度結果等に基づき、適切な範囲内の減量をおこなう。

	投与前		初期投与期		維持（継続）投与期		試験終了時	追跡調査
	一4週	0週	用量固定 週(X)*	X+4週	用量固定 4週後(Y)	Y+4週	中止決定時	終了後12週 以内
来院	○	○	○	○	○	○	○	○
説明	○							
同意取得	○							
被験者背景	○							
適格性		○						
発作	○	○	○	○	○	○	○	○
服薬状況	○	○	○	○	○	○	○	○
有害事象	○	○	○	○	○	○	○	○
臨床検査	○		○	○		○	○	○
STP濃度			○	○		○	○	
他薬濃度	○		○	○		○	○	○
CYP測定	○							
脳波検査	○**			○		○		○

\*通常は投与開始4週後

\*\*投与前半年以内の検査結果で代用可

#### ④ 初期用量固定週（通常は投与開始4週後）

研究者は、初期用量固定時(X)に規定された観察、臨床検査等を行う。初期用量固定週(X)は通常は投与開始4週後であるが、有害事象等のために用量固定に時間を要した場合は、8週を限度として遅らせてもよい。

保護者に発作表（資料2）の記入を依頼する。なお、研究者は発作表と問診をもとに、経過記入シート（資料3）に追記する。有害事象への対処については、上記を参照。

初期用量固定週からの4週間（比較評価期）には、stiripentol および併用薬は用量変更してはならない。体重が変化してもこの間の絶対投与量は変更しない。

#### ⑤ 初期用量固定週+4週後（通常は投与開始8週後）

研究者は、初期用量固定週(X)+4週時（通常は投与開始8週後）に規定された観察、臨床検査、脳波検査等を行う。保護者に発作表（資料2）の記入を依頼する。なお、研究者は発作表と問診をもとに、経過記入シート（資料3）に追記する。

患者の希望がある場合、継続投与とし、stiripentol を75mg/kg/day あるいは100mg/kg/day まで段階的に増量可とする。最高投与量は4.0gを越えない。併用薬の増減も適宜可とする。

#### ⑥ 維持（継続）投与期

用量調整の過程では、適宜来院させ、発作表（資料2）の記入を依頼する。また、研究者は発作表と問診をもとに、経過記入シート（資料3）に追記する。適宜、血液検査、血中濃度測定等を行ってよい。用量が固定した場合、次の用量固定期の調査を行う。

#### ⑦ 用量固定期

少なくとも4週間 stiripentol および併用薬の用量が固定していた最終時点(Y週)と、さらにその4週間後(Y+4週)に来院させ、用量固定週(Y週)および4週後(Y+4週)に規定された観察、臨床検査、脳波検査等を行う。体重が変化してもこの4週間の絶対投与量は変更しない。保護者に発作表（資料2）の記入を依頼する。また、研究者は発作表と問診をもとに、経過記入シート（資料3）に追記する。

その後の長期継続治療に移行する場合には、適宜来院させ、発作表（資料2）の記入を依頼する。また、研究者は発作表と問診をもとに、経過記入シート（資料3）に追記する。適宜、血液検査、血中濃度測定等を行ってよい。

#### ⑧ 試験終了時

「9.中止」の項に規定する事態が生じた場合には、投与を中止する。中止決定時および中止後12週以内に、規定された観察、臨床検査、脳波検査等を行う。

### 6.2 データ

#### ① 被験者背景

以下の項目について、症例報告書（資料4）に記載する。

- ・生年月日
- ・性別

- ・体重
- ・合併症
- ・文書同意取得日、同意者
- ・てんかん発症年齢
- ・既往歴、家族歴
- ・投与開始までの発作病歴（発作型、頻度、重積、誘因など）
- ・脳波所見、画像所見
- ・神経学的所見、発達所見
- ・これまでに使用した抗てんかん薬とその効果
- ・遺伝子検査の有無とその結果

## ② 有効性

研究者は、来院ごとに、問診、発作表などにより、発作頻度、発作の発生時間帯、発作の持続、重積（15分以上つづくけいれん発作と定義する）の有無、群発の有無などを確認し、全体的な印象とともに、経過記入シート（資料3）および症例報告書（資料4）に記載する。

## ③ 臨床検査値

研究者は、観察・検査実施スケジュールに沿って、臨床検査を行う。

- ・血液学的検査、生化学的検査については、研究者の所属する施設で行い、基準値も各施設の基準に準じる。血液学的検査については、WBC, RBC, HC, Ht, Plt、白血球分画を含み、生化学的検査は GOT, GPT, r-GPT, LDH, ALP, BUN, Cr, Na, K, Cl, Ca, P, 総ビリルビン、総タンパクを含むものとする。なお、臨床的に重要な異常値が認められた場合には、適切な処置を施すとともに、有害事象として報告書に記入する。

- ・血中濃度：stiripentol の血中濃度は静岡てんかん神経医療センターで行う。0.5ml 以上の血清を凍結保存して送付する。併用抗てんかん薬の血中濃度測定は各施設で行う。クロバザムの場合は、CLB、NORCLB、OH-NORCLB も測定する。

- ・CYP 測定：stiripentol は CYP450 isoenzymes のうち特に CYP2C19 と CYP3A4 を抑制することが知られている（in vitro では 1A2, 2C9, 2D6 も抑制）。被験者の遺伝子多型をみるため、測定は静岡てんかん神経医療センターで行う。承諾書（資料5）とともに、EDTA 血 3ml を室温で送付すること。（現時点では 2C9, 2C19 のみ可能）

- ・遺伝子変異（SCN1A 等）の検索は、可能であれば各施設で行う。不可能な場合には、静岡てんかん神経医療センターに連絡してください。

- ・脳波検査を投与前、初期比較評価期、後期比較評価期、ならびに中止後に施行する。

## ④ 安全性

研究者は、有害事象について、来院日ごとに問診・診察により被験者に確認する。有害事象が認められた場合には「10. 有害事象」に従う。

## 7 試験薬

### 7. 1 試験薬

Stiripentol 250mg sachet

室温で保存。

静岡てんかん神経医療センター薬剤科および各施設の薬剤科で保管する。

### 7. 2 用法・用量の設定

・Stiripentol は、50mg/kg(体重 20kg 以上は 1000mg)より開始し、初期比較評価終了まで固定、維持(継続)投与期には 100mg/kg(最高 4.0g)まで段階的に増量可能とする。

・1日2回ないし3回服用とする。

### 7. 3 服薬状況の評価

検査・観察スケジュールに従い、研究者は、来院ごとに stiripentol および併用薬の服薬の遵守について確認し、症例報告書に記載する。服薬しなかった場合は、その内容、期間および理由を記載する。

## 8 併用薬

### ① 他の抗てんかん薬の併用

他の抗てんかん薬の併用は3剤以内(頓用薬はカウントしない)とする。

### ② 併用禁止薬

Stiripentol の EU での販売承認に際し、下記薬物との併用は禁忌とされているため、本試験でも併用禁忌とする。

頭痛治療薬：カフェルゴット、ジヒデルゴット

抗不整脈薬：キニジン、halofantrine, bepridil, pimozine, cisapride

免疫抑制剤：シクロスポリン、タクロリムス、sirolimus

高脂血症治療薬：シンバスタチン、アトルバスタチン

アゾール系抗真菌剤：フルコナゾール、イトラコナゾール

\*英字は日本では未発売

### ③ 下記の薬物との併用においては、相互作用に留意すること

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、ミダゾラム、トリアゾラム：肝代謝抑制により血中濃度上昇/副作用出現の可能性がある。

テオフィリン、カフェイン：肝代謝抑制により血中濃度上昇/副作用出現の可能性がある。

マクロライド(エリスロマイシンなど)：肝代謝抑制により血中濃度上昇/副作用出現の可能性がある。

抗凝固剤：ワーファリン

### ④ 緊急の場合：発作重積時にはベンゾジアゼピン系の座薬使用などの必要な処置

を講じる。

## 9 中止

試験中に、以下の事由が生じた場合、研究者は試験を中止し、中止理由、中止年月日、その後の経過・転帰を症例報告書に記入する。

- ・患者が来院しなくなった場合
- ・患者が試験中止を申し出た場合
- ・発作が50%以上増加したり、今までの病歴にない重積がおこった場合
- ・未知の重篤な副作用が生じた場合
- ・有害事象が併用薬の減量にもかかわらず2週間以上つづく場合
- ・併用禁止薬を使用した場合
- ・服薬不履行の場合
- ・合併症の悪化その他の理由で試験継続が困難な場合
- ・その他、研究者が、中止が妥当と判断した場合

なお、stiripentol との因果関係が否定できない発疹または過敏症が出現した場合には、直ちに stiripentol を中止する。それ以外の場合は、漸減する。少なくとも2週間以上かけてほぼ1/3量づつ減量して、中止する。

## 10 有害事象

研究者は、有害事象を検出・記録・評価する。

① 有害事象とは、被験者に生じたあらゆる好ましくない医療上の出来事で、stiripentol との因果関係の有無を問わない。Stiripentol 投与前より存在した症状の増悪、投与後に新たに検出または診断された症状、相互作用が疑われる徴候・症状、stiripentol または併用薬の過量投与が疑われる徴候・症状は、有害事象に含まれる。その重症度は次の通りとする：

- ・軽度：日常生活に支障がない程度の有害事象
- ・中等度：日常生活に支障をきたす程度の有害事象
- ・重度：通常の日常生活が営めない程度の有害事象
- ・重篤：死に至るもの、生命を脅かすもの、治療のために入院または入院期間の延長が必要になるもの、永続的または顕著な障害・機能不全に陥るもの、その他の医学的に重要な状態

② 因果関係は、stiripentol の投与により有害事象が引き起こされたと考えられる合理的な可能性があるか、ないかで評価する。追加情報に照らして見解を変えてもよい。

③ 重点的に確認すべきは、以下の項目である。

- ・皮疹

- ・食欲
- ・嘔気・嘔吐
- ・失調
- ・多動
- ・興奮・易怒性
- ・傾眠・不眠
- ・その他

#### ④ 既知の有害事象

これまでに知られている有害事象は下記の通りである。

消化器症状：嘔気、嘔吐、胃部／腹部不快感、食欲不振、体重減少（バルプロ酸の併用）

神経行動障害：不眠、眠気、焦燥、脱力など

視覚症状：複視（カルバマゼピンの併用）

皮膚症状：皮疹

血液検査： $\gamma$ -GTP 値上昇（バルプロ酸、カルバマゼピンの併用）、血球減少症

\*多くの中樞神経系の副作用は、併用薬剤の用量を減らすことで改善する。

#### ⑤ 有害事象への対処

有害事象については適切に対処する。Stiripentol および併用薬は、観察期および比較期（前期、後期）以外では、必要に応じて増減可能である。偶発的な有害事象（例えば感冒など）への対処は、併用禁止薬および相互作用に留意しながら、適切に行う。

## 1.1 データ解析

### ①発作頻度

けいれん発作（全身性、片側性；強直間代、間代発作：重積を含む）の比較評価期（初期および後期）における観察期に比した減少率（25%単位）：50%以上の減少を responder とする

けいれん発作重積（15分以上つづくけいれん）の比較評価期（初期および後期）における観察期に比した減少率

けいれん発作および重積の比較評価期（初期および後期）における実数とその観察期との比較

けいれん発作重積の比較評価期（初期および後期）における長さとその観察期との比較

けいれん発作の比較評価期（初期および後期）における観察期に比した出現時間帯（覚醒時か睡眠時か）の変化

その他の発作型（ミオクロニー発作、複雑部分発作、非けいれん性てんかん重積状態）の比較評価期（初期および後期）における観察期に比した減少率（50%単位）および群発／重積の変化

### ② 安全性

- ・有害事象の出現種類と程度
- ・Stiripentol および併用薬の適切な容量設定における安全性
- ・中止例の分析
- ・有害事象と血中濃度の変化との関連
- ・有害事象と CYP2C9, 2C19 変異の有無との相関

## 資料 2-1

### 乳児重症ミオクロニーてんかんに対する抗てんかん薬スティリペントールの試験使用についての説明

#### 乳児重症ミオクロニーてんかんについて

乳児重症ミオクロニーてんかんは年齢に依存して発症するてんかん症候群で、正確な発症率は不明ですが2-4万人に一人と想定されており、本邦での疫学調査（13歳未満）の結果によれば1000人に0.028とされているので、日本では3000-5000人が本疾患に罹患していると予想されます。女児より男児にやや多いといわれます。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します。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、部分発作もみられます。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、知的障害や失調症状も現れてくることがあります。38度以上の発熱ならびに入浴では発作が誘発されることが多く、容易に重積状態となるため、治療のための入院を余儀なくされることが少なくありません。

近年、細胞膜のナトリウムやクロールイオンの出入りを調節するチャンネルの異常が多くの患者さんで発見され、この遺伝子異常が本症候群の原因と考えられるようになってきました。

治療は容易ではなく、既存の抗てんかん薬のなかで極めて有効とされるものは知られていません。バルプロ酸、クロナゼパムやクロバザムなどのベンゾジアゼピン系薬物、ゾニサミド、カルバマゼピン、ブロム、フェノバルビタールやその他の薬物が使用されますが、治療にもかかわらず、半数以上の人では週単位以上のけいれん発作が反復しています。

海外では新薬の適応が次々と試されており、トピラメートなどの新薬が有効であるという報告もありますが、もっとも推奨されているのはスティリペントールという薬です。スティリペントールは、乳児重症ミオクロニーてんかんについて特に効果が認められ、希少疾病用医薬品としてEUで承認されています。使用した患者さんの71%で50%以上発作が減少し、特に43%の患者さんで1カ月以上の発作消失が得られており、これまでの薬物より著しく効果が高いという報告がされています（2000年、Lancet誌）。すでにEUで4年以上の承認後使用経験がありますが、その評価はまだ持続しています。

#### 抗てんかん薬スティリペントールについて

スティリペントールは、4,4-dimethyl-1-[(3,4-methylenedioxy)phenyl]-1-penten-3-ol (C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub>; 234.29)の構造式をもち、フランスのBiocodex社で1978年に抗てんかん作用が発見された薬です。作用機序はまだよくわかっていません（グリシンとGABAの

synaptosomal の取り込みの抑制、 $\beta$ -hydroxybutyrate dehydrogenase 活性の増強、GABA-transaminase の抑制などが推測されています）。

ただ、ステイリペントールは肝臓の酵素である P450 チトクロームを阻害することが知られており、他の薬との間で相互作用があります。つまり他の抗てんかん薬がステイリペントールの代謝を促進したり、ステイリペントールが他の抗てんかん薬の血漿濃度を上昇させ、これらの薬物の減量を余儀なくされる場合があります。

もっとも多く報告されている副作用は、消化器症状（嘔気、嘔吐、胃部／腹部不快感、食欲不振）、体重減少、神経行動障害、不眠、そして眠気です。血球減少症の報告もあります。多くの中枢神経系の副作用は、併用薬剤の用量を減らすことで改善します。

剤形にはカプセルと細粒がありますが、本試験では細粒を用います。ヨーロッパでは、バルプロ酸とクロバザムの併用における付加薬として認められており、50mg/kg/day で開始、75 ないし 100mg/kg/day まで増量、最大 4g/日とされています。併用薬は減量する必要がある場合があります。

禁忌としては、アレルギー、精神病の既往、重篤な肝障害、および頭痛治療薬（カフェルゴット、ジヒデルゴット）、抗不整脈薬（キニジン、halofantrine, bepridil, pimozine, cisapride）、免疫抑制剤（シクロスポリン、タクロリムス、sirolimus）、高脂血症治療薬（シンバスタチン、アトルバスタチン）、アゾール系抗真菌剤（フルコナゾール、イトラコナゾール）があげられています。（\*英字は日本では未発売）。

## 治療計画

今回、ステイリペントールをフランスの Biocodex 社より輸入し、治療薬として使用するよう便宜を図るつもりですが、この薬は日本では未承認薬であるため、いくつかの制限があることをご了承いただかなくてはなりません。日本での有効性・安全性を確認する作業を行います。本説明書をよくお読みください。試験使用への同意を文書でいただきます。

### 1 対象者と使用方法

#### 対象者

- (1) 1 歳以上で乳児重症ミオクロニーてんかんあるいはその近縁疾患と診断されている人。
- (2) 少なくとも月 4 回の間代あるいは強直間代発作のある人。
- (3) 抗てんかん薬 3 剤以内で継続治療中の人。
- (4) 他の病気、特にアレルギーや肝臓疾患、腎臓疾患のない人。

## **観察期**

1 カ月間、併用抗てんかん薬の投与量を変更せずに、発作状況を発作表を用いて確認します。この間、血液・生化学検査、血中濃度検査、肝酵素遺伝子変異測定等を行います。

## **投与期**

細粒 50mg/kg/day (体重 20kg 以上では 1000mg) で開始。食欲不振、眠気、興奮などの副作用が出現する場合は、併用抗てんかん薬を適切な範囲で減量します。2 カ月間経過を観察し、その後は 100mg/kg/day (最高 4.0g) まで段階的に増量可とします。投与後 2 カ月間を試験使用期間とします。発作表の記入、薬物服用のチェック、血液検査、脳波検査を施行します。発作が 50%以上増加したり、今までの病歴にない重積がおこったり、上述以外の重篤な副作用や、上述の副作用が併用薬の減量にもかかわらず 2 週間以上つづく場合、服薬不履行の場合、発作の記録ができない場合、併用禁止薬が投与された場合には、投与を中止します。

## **長期投与期**

本剤が有効と判断された場合には、適切な用量にて投与を継続します。この間も定期的に発作状況の確認や血液検査等を行います。

2 試験使用代表者等が獲得した研究資金等により、試験期間中はステイリペントールの費用は発生しない予定ですが、その他の医療費は通常通りかかります。有害事象が起きたときの医療費についても通常の保険診療分を負担していただきます。

3 本試験使用の中止はいつでも可能です。そのことによって今後の治療に不利益が生じることはありません。ただし、中止に際しては、医師の指示にしたがってください。急な薬物の中断は重大な医学的結果を引き起こすことがあります。

4 試験使用の結果は、研究成果としてまとめ、発表させていただきます。その際、プライバシー保護、個人情報の保護に細心の注意を払います。研究により知的財産権などが生じる場合がありますが、その権利は国、研究機関を含む共同研究機関、研究者などに属します。

平成 19 年 7 月 1 日

試験使用代表者

静岡てんかん神経医療センター 井上有史

連絡先：〒420-8688 静岡市葵区漆山 8 8 6 静岡てんかん神経医療センター

電話：054-245-5446、Fax；054-247-9781

## 同意書

国立静岡てんかん神経医療センター院長殿

私は、乳児重症ミオクロニーてんかんに対する抗てんかん薬ステイリペントールの試験使用に際し、別紙説明書に基づき、以下の項目について担当医師より詳しい説明を受け、十分理解し納得できましたので、ステイリペントールの試験使用への参加に同意します。

1. 研究の背景、目的、方法
2. ステイリペントールの効果と副作用
3. この研究に参加することにより予想される利益、不利益、危険性
4. プライバシーおよび個人情報の保護
5. 費用
6. 知的財産権
7. 同意およびその撤回

患者氏名 \_\_\_\_\_

生年月日 \_\_\_\_\_

住所・連絡先 \_\_\_\_\_

同意日 平成 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日

本人署名または記名・捺印 \_\_\_\_\_

家族等氏名（署名または記名・捺印） \_\_\_\_\_

(続柄)

住所・連絡先 \_\_\_\_\_

-----

本臨床研究に関する説明を行い、自由意志による同意が得られたことを確認します。

説明医師氏名 \_\_\_\_\_

説明医師所属 \_\_\_\_\_

(注) 家族等とは、後見人、保佐人、親権者、父母等をいう。

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	
0																																
1																																
2																																
3																																
4																																
5																																
6																																
7																																
8																																
9																																
10																																
11																																
12																																
13																																
14																																
15																																
16																																
17																																
18																																
19																																
20																																
21																																
22																																
23																																

発作は、けいれん（起きているとき○、寝ているとき●）、複雑部分発作（△）、ミオクローヌス（×）、ポーとした状態（☆）の記号で記入してください。

○●☆については、おおよその長さを分単位で、記号の下に記入してください。体調や行動の変化があれば下に記入してください。

メモ：

資料 2-3-1 経過記入シート

ID:

名前:

Sheet No. ( )

200( )年	( )月	例
STP (mg/日)		1000
(mg/日)		800
(mg/日)		5
(mg/日)		500
体重(kg)		15
けいれん数		4
群発の有無		○
持続の変化		→
けいれん重積の数		1
持続の変化		→
覚醒時のけいれん		○
ミオクロニー発作		W
複雑部分発作		M
群発の有無		×
非けいれん性てんかん重積状態		×
食欲不振		×
嘔気・嘔吐		×
失調		○
多動		○
興奮・易怒性		×
傾眠		×
不眠		○
		皮疹
印象		活気が出てきている

D : 日単位、W : 週単位、M:月単位、○ : 有り、× : なし(発作回数については実数入力も可)



資料 2-3-3 経過記入シート

ID: \_\_\_\_\_ 名前: \_\_\_\_\_ Sheet No. ( )

200( )年	( )月	例					
STP (mg/日)							1000
(mg/日)							800
(mg/日)							5
(mg/日)							
体重(kg)							
けいれんの数							4
群発の有無							○
持続の変化							→
けいれん重積の数							1
持続の変化							→
覚醒時のけいれん							○
ミオクローニー発作							W
複雑部分発作							M
群発の有無							×
非けいれん性てんかん重積状態							×
食欲不振							×
嘔気・嘔吐							×
失調							○
多動							○
興奮・易怒性							×
傾眠							×
不眠							○
							皮疹
印象							活気が出てきている

D : 日単位、W : 週単位、M: 月単位、○ : 有り、× : なし(発作回数については実数入力も可)

## 資料 2-4 同意説明文

患者さんおよび保護者の方へ

### 1. 検査の目的

薬の効果や副作用には大きな個人差が存在しますが、その原因のひとつには、薬剤の吸収・代謝・排泄などを司っている蛋白分子（以下、薬物代謝関連分子といいます）の発現量・機能の違いがあります。薬物代謝関連分子の発現量・機能は、遺伝子によって決められています。

たとえば、フェニトイン（アレピアチンやヒダントールなどの成分）の代謝に関連するチトクロム P450（CYP）の内の 2C19 では、日本人の約 20% が普通の人とは異なる点突然変異のある遺伝子配列（多型）を持っていて、そのような多型を有する人ではフェニトインの分解が正常人に比べて遅くなり、同じ投与量でも血中濃度が高くなります。その結果、血中濃度が上昇しやすく副作用が出やすいことが分かっています。

薬物代謝関連分子の遺伝子多型をあらかじめ検査しておくことによって、副作用の出やすい薬物を選避することができますし、もしどうしても用いるときには慎重に投与量を増やすことなどで、副作用を最小限にすることができます。

このように個人個人の遺伝子検査の情報に基づいて薬物を選択し治療を行う方法を、オーダーメイド（テーラーメイド）治療と呼びます。

各薬物代謝関連分子の遺伝子多型の部位と薬剤の血中濃度などの関連は、まだ十分解明されていないものが多く、今後研究を積み重ねて行く必要があります。

### 2. 検査の対象

抗てんかん薬等の薬物療法中の方で、患者さんあるいは保護者の方の同意のある場合に検査させていただきます。

### 3. 検査方法

通常の血中濃度、副作用チェックの際に、1ml の採血（EDTA 血）を追加させていただきます。その血液より遺伝子（ゲノム DNA）を取り出し、プライバシー保護のため匿名化し保存します。保存したゲノム DNA を用いて、各薬物代謝関連分子の遺伝子多型を検査します。2005 年 5 月現在測定可能なものは、CYP2C9 と CYP2C19 ですが、検査法の確立により今後増やして行く予定です。

### 4. 予想される成果

現在測定可能な CYP2C9 では日本人の 2% に、CYP2C19 では日本人の 20% に遺伝子多型が存在します。おそらく患者さんでも同じ頻度で遺伝子多型が見つかるものと思われます。本検査の結果、遺伝子多型が見つかった場合には関係する薬剤の使用を控えたり、慎重投与することにより、副作用の防止、軽減が計れます。

### 5. 検査がもたらすかもしれない危険と不利益

通常採血と同時に行う検査なので、この検査による危険はありません。

### 6. 同意の撤回

検査前あるいは検査中のどんなときにでも患者さん及び保護者の意志で同意を撤回し、検査を中止する事ができますし、中断し疑問点にお答えする事もできます。検査を受けられない場合でも最善の医療を継続して受ける事ができます。

### 7. 検査に関する秘密保持

検査を受けた事実・結果は秘密保持されます。また、資料あるいはデータの管理はコード番号等で行い、個人情報外部に漏洩することがないように十分留意するなど、プライバシー保護、個人情報の保護に細心の注意を払います。

8. 健康被害に対する措置

本検査に伴う健康被害の治療に関しては適切な処置を行います。

9. 研究資金源

国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センターの臨床研究セクター予算、高橋幸利などが獲得した競争的研究資金を使用します。

10. 検査結果の研究目的での使用

遺伝子多型検査の結果は、匿名化した上で研究成果発表に使用させていただきます。

11. 研究から生じる知的財産権について

研究により特許権などが生じる場合があります。また、その特許権などにより経済的利益が生じる可能性があります。その権利は国、研究機関を含む共同研究機関、研究者などに属し、あなたにはこれについての権利がありません。ご了解をお願い致します。

12. 説明日および説明者氏名

年 月 日

病院名：

氏名：

13. 担当医師および連絡先

未成年の患者さんで説明が難しく分かりにくい方は、口頭にて詳しく説明させていただきますので、遠慮なくお申し出下さい。

# 同意書

国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター院長殿

オーダーメイド医療実現のための研究

上記の臨床医研究に関して、担当医師より紙面・口頭で十分説明を受け、必要性、危険性、社会的貢献を理解しましたので、以下の検査を受ける事に同意いたします。また検査途中で中止を申し出る場合もある事を申し添えます。

1. 研究の背景、目的、方法
2. 血液の採取
3. この研究に参加することにより予想される利益、非利益、危険性
4. プライバシーおよび個人情報の保護
5. 研究結果のお知らせ
6. 費用
7. 知的財産金
8. 同意およびその撤回

① CYP2C9、CYP2C19 の遺伝子多型検査：  
同意する・同意しない・その他

② CYP2C9、CYP2C19 以外の今後可能となる遺伝子多型検査：  
同意する・同意しない・可能となった時点で改めて判断する・その他

年 月 日

住所：

患者氏名（署名）：  
または  
家族等氏名（署名）：

患者さんが12歳未満の場合は保護者のみの同意、12-19歳では患者本人と保護者の同意、20歳以上では患者本人の同意が原則として必要です。

本研究に関して、私が説明し同意が得られたことを証します。

担当医師名  
所属

(注) 家族等とは、後見人、保佐人、親権者、父母をいう。

## 乳児重症ミオクロニーてんかんに対する抗てんかん薬 stiripentol の試験使用についての概要書

### はじめに

乳児重症ミオクロニーてんかんは、頻回に重篤な発作を反復し、極めて難治であるがゆえに、急速に身体的・知的退行を示す。既存の抗てんかん薬は無効であり、現段階では発作の反復を医療者として防ぐべきがなく、適切な薬物が医療者・患者家族から切望されている。新薬 stiripentol の有効性は 2000 年に医学誌ランセットに報告され、EU では 2001 年より乳児重症ミオクロニーてんかんを唯一の適応として使用されている。

我が国においては新抗てんかん薬の治験・発売が諸外国に比べて著しく立ち遅れており、患者が当然受けるべき医療が供給されない現状がある。今回、乳児重症ミオクロニーてんかんを有する患者・家族より stiripentol の使用の要望があり、フランス Biocodex 社より輸入についての内諾を得たため、compassionate use として使用したい。

将来的には、乳児重症ミオクロニーてんかんに対する希少疾病用医薬品として医師主導治験をおこないたいと考えている。

### 1 希少疾病「乳児重症ミオクロニーてんかん」について

#### 1) 病態

乳児重症ミオクロニーてんかん (Severe myoclonic epilepsy in infancy: SMEI, Dravet 症候群) は 1978 年にフランスの Dr. Charlotte Dravet によって記載され (Dravet, 1978)、国際分類にも取り入れられている年齢依存性発症の原因不明のてんかん症候群である (Commission, 1989)。正確な発症率は不明であるが 2-4 万人に一人と想定され (Hurst, 1990; Yakoub et al, 1992)、岡ら (2006) の 13 歳未満の疫学調査によれば 1000 人に 0.028 であった。本邦では 3000-5000 人の患者が予想される。女児より男児にやや多い。小児てんかんのなかでも極めて難治の一群で、特徴的な臨床症状および経過を示す。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 (60%) や錐体外路症状 (20%) も現れてくる。死亡率は高く (16-18%)、重積、突然死、溺死、感染症などによる。重積では常に厳密な医療監視を必要とする。38 度以上の発熱ならびに入浴ではほとんど必ず発作が誘発され、容易に重積状態となるため、高度の治療をとまなう頻回の入院が余儀なくされる。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。このように経過は不良であり、特に頻回で持続の長いけいれん発作が予後に大きく影響すると考えられている (Dravet C et al, 2002)。

近年、ナトリウムチャンネルの異常が発見され(Claes et al, 2001)、80%以上の症例で $\alpha 1$ サブユニットの変異がみられる。またGABA(A)-レセプター $\gamma 2$ の変異でも同様の病態が希に報告されている(Harkin et al, 2002)。経過を通じてミオクロニーを欠く場合があり、小児難治大発作てんかん(Fujiwara et al, 2003)などとも呼ばれるが、同様にSCN1Aの変異を示し、SMEIスペクトルムに含まれる。

治療は極めて難渋し、有効な抗てんかん薬はない。バルプロ酸のほか、クロナゼパムやクロバザムなどのベンゾジアゼピン系薬物、日本ではゾニサミドなども使用されるが(井上ら, 2004)、けいれん発作が止まることはない。治療にもかかわらず、半数以上の患者は週単位以上のけいれん発作を反復している。

## 2) 新薬を必要とする理由

悲惨なこの病態を構成する最大の要因は反復するけいれん発作である。週単位あるいは月単位、患者によっては日単位という頻回のけいれん発作が、ときには生命の危機を呈する重積状態となって反復し、しかも体温の上昇という生物的に不可避の状態に誘発される。この発作が抑制できないために発達遅延など種々の症状が合併し、高い死亡率をくぐりぬけても、十分な教育生活・自立した社会生活は望めず、家族の負担は多大なものがある。既存の抗てんかん薬で発作抑制に至らないのは周知の事実であり、このため海外では新薬の適応が次々と試されている。トピラメートなどの新薬が有効であるという報告もあるが、もっとも推奨されているのはstiripentolである。このような有効薬の存在がありながら、その導入を放置するのは倫理的に許されない。また長期的な医療福祉財政からも、可能なかぎり早期の発作抑制が適切であることはいうまでもない。

## 2 我が国における治験の現状

本邦における抗てんかん薬の治験は諸外国に比べて著しく立ち遅れており(表1)、最近20年間に海外で発売中の14薬物のうち4薬物しか日本では認可されおらず、現在治験中も2薬物にすぎない。欧州で1991年に発売されたラモトリジンさえもまだ日本では使用できない現状であり、海外で治療を受けた人が日本では治療を継続できない状況である。海外ではさらに13薬物が治験中である。このため、日本てんかん学会、日本精神神経学会、日本小児神経学会および日本神経学会の連名で、「新しい抗てんかん薬の承認についてのお願い」が厚生労働大臣宛に提出されている。

Stiripentolは、乳児重症ミオクロニーてんかんについて特に効果が認められ、希少疾病用医薬品としてEUで承認されている薬である。71%の患者で50%以上発作が減少し、特に43%の患者で1カ月以上の発作消失が得られており、これまでの薬物より著しく効果が高い。すでにEUで4年以上の発売後使用経験があるが、その評価はまだ持続しており、悲惨な乳児重症ミオクロニーてんかんの患者を救うために、是非とも本邦に導入したいと考える。

表1 新しい抗てんかん薬の発売・治験状況

USA	EU/UK	Japan/	Japan/	
発売	発売	治験開始	発売	適応