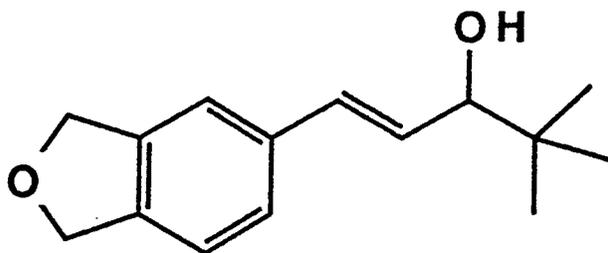


Zonisamide	2000	2005		1989	てんかん 皮質性ミオクロ
Piracetam		1992	1990	1999	ーヌス
Clobazam	-	1979	1990	2000	てんかん
Vigabatrin	-	1989	1989	治験中止 (2000)	てんかん、West
Tiagabine	1997		1994	治験中止 (2000)	てんかん
Felbamate	1993	-	1998	(1999)	てんかん、 Lennox
Gabapentin	1993	1994	1996	2006	てんかん
Lamotrigine	1994	1991	1987	治験中	てんかん
Topiramate	1996	1995	1991	2007	てんかん
Levetiracetam	1999	2000	1995	治験中	てんかん
Fosphenytoin	1996	1999			てんかん重積
Lorazepam	1977				てんかん重積
Oxcarbazepine	2000	1999			てんかん
Stiripentol	-	2001			SMEI
Carabersat /SB- 204296					
Conantokin-G/CGX- 1007					
Pregabalin		2004			Lennox-Gastaut 症候群
Rufinamide		2007			
Retigabine/D-23129					
Safinamide					
SPM927					
SPD421 (DP-VPA)					
Harkoseride/SPM927					
Ucb34714					
Talampanel/LY- 300164 GYKI-53773					
Valroceamide/TV-1901					
Remacemide					

3 抗てんかん薬 stiripentol について

1) Stiripentol の薬理特性

Stiripentol は、4,4 -dimethyl -1 -[(3,4 methylenedioxy) phenyl] -1 - penten -3 -ol (C₁₄H₁₈O₃; 234.29)の構造式をもち、フランスの Biocodex Laboratories で 1978 年に抗てんかん作用が発見された薬である。



MES, PTZ, Bicuculine で誘発された発作や、Wistar ラットの遺伝性小発作てんかんモデルの棘徐波複合放電、アルミナゲルによる部分発作の rhesus monkey モデルの棘波放電などに対して広スペクトルムの効果を示す(Perucca et al, 2002)。

作用機序はよくわかっていないが、グリシンと GABA の synaptosomal の取り込みの抑制、β-hydroxybutyrate dehydrogenase 活性の増強、GABA-transaminase の抑制などが推測されている(Loiseau et al, 1995)。経口摂取後の血中濃度は 2 時間以内にピークに達する。99%は血漿蛋白に結合し、Michelis-Menten タイプの動態にしたがって排泄される。代謝経路は、グルクロン酸抱合、Methylenedioxy 環の開放、catechol metabolite の O-methylation (3,4 位) が同定されている。

Stiripentol は P450 チトクロームを阻害することが知られている (CYP2C19 および CYP3A4)。酵素誘導する抗てんかん薬は stiripentol の代謝を促進する。stiripentol は酸化的薬物代謝の抑制を行い、フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、プリミドン、クロバザム、ノルクロバザム、バルプロ酸の血漿濃度を上昇させる。これらの相互作用は臨床にも影響し、これらの薬物の減量を必要とすることがある。

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、そして眠気である。血球減少症の報告もある。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。

発売会社

Laboratoires Biocodex SA

Tel: +33-1-46566789

Fax: +33-1-40921761

Address: 19, rue Barbes 92126 Montrouge Cdx, France

HP: <http://www.biocodex.fr/en/index.php>

Email: webar@biocodex.fr

オーファン薬としての EU での承認

EU orphan designation number: EU/3/01/071/

Active ingredient: Stiripentol

Indication: Treatment of severe myoclonic epilepsy in infancy

Sponsor:Laboratoires BIOCOCODEX
EMA (2001)4026 of 5/12/2001
ATC N3A
CAS 49763-96-4
PAT EP 501889

発売承認：2007. 1. 4

商品 (添付文書情報)

DIACOMIT 500 mg, カプセル

DIACOMIT 250 mg, カプセル

DIACOMIT 500 mg, 細粒 granulé s pour suspension buvable en sachet-dose.

DIACOMIT 250 mg, 細粒 granulé s pour suspension buvable en sachet-dose.

バルプロ酸とクロバザムの併用における付加薬。50mg/kg/day で開始。75ないし100mg/kg/day まで増量、最大4g/day。併用薬は減量する。

禁忌：アレルギー、精神病の既往、重篤な肝障害、および cisapride, pimozine, ergotamine, dihydroergotamine, halofantrine, quinidine, bé pridil, ciclosporine, tacrolimus, sirolimus et statines (simvastine et atorvastatine)による治療。

2) 第1相試験

・6人の健常者が14日間 stiripentol の投与を受け、種々の神経心理テストをおこなった (Vincent, 1986; Loiseau et al, 1995)。軽度の言語学習の低下 (7%) 以外には障害はみられなかった。複雑な注意機能の成績は有意に上昇した。もっとも多い副作用は用量依存性の軽度の不眠であった。心血管系への異常はなかった。また血液・生化学検査でも異常を認めなかった。血中濃度-時間曲線は多相性排泄を示し、8時間後の排出がより遅い。平均経口クリアランスは1.3-1.8 lit/hr/kg、平均レジデンスタイムは4時間。

3) てんかん発作に対する効果

以下の研究が行われている。

・長期オープンスタディ (Martinez-Lage et al, 1987 from Loiseau et al, 1995)

難治部分てんかんに対する add-on 投与 (1800-3000mg/day)。30例のうち26例が8週間観察され、3例で発作消失、7例で50%以上の発作減少、13例で軽度改善、6例で発作増加。16例は長期投与に移行し、46週間で耐性が生じた症例はない。

・ランダム化二重盲検試験 (Loiseau et al, 1990)

カルバマゼピン服用中の難治性部分てんかんに対する add-on 治療。カルバマゼピン量を2/3に減量し、stiripentol 2000mg/day (S群) かカルバマゼピン減量量 (C群) が追加投与された。121例のうち、S群では43%、C群では25%で50%以上の発作減少。

・オープンスタディ (Chiron et al, 1993, from Loiseau et al, 1995)

9カ月から17歳までの小児例に50-100mg/kg/day の stiripentol の付加。27例のうち37%で50%以上の発作減少、4例で発作消失。4例で悪化。全般てんかんより

部分てんかんで効果がよく、3歳以下7例のうち6例が responder であった。食欲不振、嘔吐、眠気の副作用が15例でみられた。

・ オープンスタディ (Farwell et al, 1993)

小児10例(6-18歳)の非定型欠神発作に対する stiripentol (1000-3000mg/day) の add-on 効果を調べ、すべての患者で発作の減少、平均して70%の減少を確認した。副作用は用量依存性で、食欲不振、嘔気、嘔吐、倦怠がみられた。副作用のため投与中止に至ったのは1例のみであった。

・ オープンスタディ (Perez et al, 1999)

212例(0-20歳)の難治てんかんで、単盲検プラセボ対照試験で stiripentol (50-100mg/kg/day) が add-on され、49%で発作が50%以上減少し、10%では発作が消失した。特に部分発作で成績がよかった。その後のオープンスタディでも68%で発作が減少し、この結果が追証された。部分てんかんでカルバマゼピンが併用されていた患者で成績がよく、SMEIでもクロバザムとの併用で50%の患者で50%以上の発作減少をみた。30カ月経過後にも74例の患者で効果は持続していた。副作用は48%で報告され、食欲不振と体重減少が主なものであった。

・ 二重盲検プラセボ対照試験 (Chiron et al, 2000)

3歳以上、SMEIの定義を満たす症例(1歳以前に間代あるいは強直間代発作で発症、発症前の発達や脳波は正常、1歳以降でミオクロニーが出現、非定型欠神、全般性棘徐波、発達遅延)、少なくとも月4回の間代(強直間代)発作、そしてバルプロ酸とクロバザムで治療中の症例を対象。1月のbaseline後に無作為に盲検で割り当て。カプセル50mg/kg/dayで開始。併用薬の用量はバルプロ酸30mg/kg/day, クロバザム0.5mg/kg/dayに限定。食欲不振、眠気、興奮などの場合はバルプロ酸10mg/kg/day, クロバザム25%は減量を許可。2月经過を観察し、その後最低1月間はオープン治療とした(この間100mg/kg/dayに増量可)。発作表、薬物服用のチェック(カプセルの回収)、2回の血液検査を施行。発作が50%以上増加、重積、上述以外の重篤な副作用、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、服薬不履行の場合には研究からはずれた。

41人が参加。Stiripentol (S) 群21人、プラセボ群 (P) 20人。このうちS群で1人が脱落、P群で4人が脱落、最終的にS群20人、P群16人となった。両群の臨床特性に有意な差はない。平均9歳、月平均18-19回の発作であった。

比較対照期の2カ月目にbaselineと比べて間代(強直間代)発作が50%以上減少した症例を responder とした。

結果は、responder がS群で71%、P群で5%であった。S群の9例では発作が消失し、平均発作回数は5回に減った(P群では14回)。S群で69%発作が減少したのに対し、P群では7%の増加であった。

副作用はS群の100%、P群の25%でみられ、S群では眠気、食欲低下が多く、体重減少につながった。5例では重篤と判断された。17例で併用薬が減量され、副作用は消失した。バルプロ酸の用量は変わらなかったが、クロバザムは有意に減量された。S群のクロバザムおよびノルクロバザムの血中濃度は有意に上昇し、ヒドロキシクロバザムの濃度は有意に減っていた。

二重盲検試験後のオープン投与で37例を平均25月追跡し、21例が responder で、このうち8例で発作が消失した。最終的な効果は50%の症例で保たれ、耐容性は75%の症例でみられた。

4 参考文献

- Anonym. Stiripentol: new preparation. Severe myoclonic epilepsy of infancy: promising. *Prescrire Int.* 2005 Apr;14(76):57-9.
- Anonym. Stiripentol. BCX 2600. *Drugs R D.* 2002;3(3):220-2.
- Arends RH, Zhang K, Levy RH, Baillie TA, Shen DD. Stereoselective pharmacokinetics of stiripentol: an explanation for the development of tolerance to anticonvulsant effect. *Epilepsy Res.* 1994 Jun;18(2):91-6.
- Bayes M, Rabasseda X, Prous JR. Gateways to clinical trials. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 2003 May;25(4):317-40.
- Bebin M, Bleck TP. New anticonvulsant drugs. Focus on flunarizine, fosphenytoin, midazolam and stiripentol. *Drugs.* 1994 Aug;48(2):153-71.
- Cazali N, Tran A, Treluyer JM, Rey E, d'Athis P, Vincent J, Pons G. Inhibitory effect of stiripentol on carbamazepine and saquinavir metabolism in human. *Br J Clin Pharmacol.* 2003 Nov;56(5):526-36.
- Ceulemans B, Boel M, Claes L, Dom L, Willekens H, Thiry P, Lagae L. Severe myoclonic epilepsy in infancy: toward an optimal treatment. *J Child Neurol.* 2004 Jul;19(7):516-21.
- Chiron C, Marchand MC, Tran A, Rey E, d'Athis P, Vincent J, Dulac O, Pons G. Stiripentol in severe myoclonic epilepsy in infancy: a randomised placebo-controlled syndrome-dedicated trial. STICLO study group. *Lancet.* 2000 Nov 11;356(9242):1638-42.
- Chiron C. Stiripentol. *Neurotherapeutics.* 2007 Jan;4(1):123-5.
- Chiron C, Tonnelier S, Rey E, Brunet ML, Tran A, d'Athis P, Vincent J, Dulac O, Pons G. Stiripentol in childhood partial epilepsy: randomized placebo-controlled trial with enrichment and withdrawal design. *J Child Neurol.* 2006 Jun;21(6):496-502.
- Chiron C. Stiripentol. *Expert Opin Investig Drugs.* 2005 Jul;14(7):905-11.
- Claes L, Del-Favero J, Ceulemans B, Lagae L, Van Broeckhoven C, De Jonghe P. De novo mutations in the sodium-channel gene SCN1A cause severe myoclonic epilepsy of infancy. *Am J Hum Genet* 2001; 68: 1327-32.
- Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989; 30: 389-99.
- Dravet C. Les épilepsie grave de l'enfant. *Vie Méd* 1978; 8: 543-8.
- Dravet C, Bureau M, Oguni H, Fukuyama Y, Cokar O. Severe myoclonic epilepsy in infancy (Dravet syndrome). In: *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence (3rd Edition)*, edited by Roger J, Bureau M, Dravet Ch, Genton P, Tassinari CA, Wolf P. John Libbey, London, 2002: 75-88.
- Farwell JR, Anderson GD, Kerr B et al. Stiripentol in atypical absence seizures in children: an open trial. *Epilepsia* 1993;34:305-311.

Finnell RH, Bennett GD, Mather GG, Wlodarczyk B, Bajpai M, Levy RH. Effect of stiripentol dose on phenytoin-induced teratogenesis in a mouse model. *Reprod Toxicol*. 1999 Mar-Apr;13(2):85-91.

Finnell RH, van Waes M, Musselman A, Kerr BM, Levy RH. Differences in the patterns of phenytoin-induced malformations following stiripentol coadministration in three inbred mouse strains. *Reprod Toxicol*. 1993 Sep-Oct;7(5):439-48.

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 Dec;52(6):324-32.

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 Jan-Feb;35(1):141-8.

Fujiwara T, Nakamura H, Watanabe M, Yagi K, Seino M. Clinicoelectrographic concordance between monozygotic twins with severe myoclonic epilepsy in infancy. *Epilepsia* 1990; 31: 281-6.

Fujiwara T, Watanabe M, Takahashi Y, Higashi T, Yagi K, Seino M. Long-term course of childhood epilepsy with intractable grand mal seizures. *Jpn J Psychiatry Neurol*1992; 46: 297-302.

Fujiwara T, Sugawara T, Mazaki-Miyazaki E, Takahashi Y, Fukushima K, Watanabe M, Hara K, Morikawa T, Yagi K, Yamakawa K, Inoue Y. Mutations of sodium channel alpha subunit type 1 (SCN1A) in intractable childhood epilepsies with frequent generalized tonic-clonic seizures. *Brain* 2003; 126: 531-546.

Giraud C, Treluyer JM, Rey E, Chiron C, Vincent J, Pons G, Tran A. In vitro and in vivo inhibitory effect of stiripentol on clobazam metabolism. *Drug Metab Dispos*. 2006 Apr;34(4):608-11.

Harkin LA, Bowser DN, Dibbens LM, Singh R, Phillips F, Wallace RH et al. Truncation of the GABA(A)-receptor gamma2 subunit in a family with generalized epilepsy with febrile seizures plus. *Am J Hum Genet* 2002; 70: 530-6.

Hurst DL. Epidemiology of severe myoclonic epilepsy of infancy. *Epilepsia* 1990;31:397-400.

井上有史、八木和一。抗てんかん薬の現状と展望。 *MEDICO* 2003;34:465-476.

井上有史、西田拓司。てんかん治療の Expert Consensus。 *てんかん研究* 2004; 22: 128-139.

Ito M, Nagafuji H, Okazawa H, Yamakawa K, Sugawara T, Mazaki-Miyazaki E et al. Autosomal dominant epilepsy with febrile seizures plus with missense mutations of the (Na⁺)-channel alpha 1 subunit gene, SCN1A. *Epilepsy Res* 2002; 48: 15-23.

Kanazawa O. Medically intractable generalized tonic-clonic seizures in infancy. *J Epilepsy* 1992; 5: 143-8.

Kanazawa O. Refractory grand mal seizures with onset during infancy including severe myoclonic epilepsy in infancy. *Brain Dev* 2001; 23: 749-56.

Kerr BM, Martinez-Lage JM, Viteri C, Tor J, Eddy AC, Levy RH. Carbamazepine dose requirements during stiripentol therapy: influence of cytochrome P-450 inhibition by stiripentol. *Epilepsia*. 1991 Mar-Apr;32(2):267-74.

Kroll-Seger J, Portilla P, Dulac O, Chiron C. Topiramate in the treatment of highly refractory patients with Dravet syndrome. *Neuropediatrics*. 2006 Dec;37(6):325-9.

Levy RH, Lin HS, Blehaut HM, Tor JA. Pharmacokinetics of stiripentol in normal man: evidence of nonlinearity. *J Clin Pharmacol*. 1983 Nov-Dec;23(11-12):523-33.

Levy RH, Loiseau P, Guyot M, Blehaut HM, Tor J, Moreland TA. Stiripentol kinetics in epilepsy: nonlinearity and interactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1984 Nov;36(5):661-9.

Levy RH, Loiseau P, Guyot M, Blehaut HM, Tor J, Moreland TA. Michaelis-Menten kinetics of stiripentol in normal humans. *Epilepsia*. 1984 Aug;25(4):486-91.

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. *Clin Pharmacol Ther*. 1990 Sep;48(3):225-35.

Levy RH. Cytochrome P450 isozymes and antiepileptic drug interactions. *Epilepsia*. 1995;36 Suppl 5:S8-13.

Lin HS, Levy RH. Pharmacokinetic profile of a new anticonvulsant, stiripentol, in the rhesus monkey. *Epilepsia*. 1983 Dec;24(6):692-703.

Lisgarten JN, Palmer RA. The structure of stiripentol: 4,4 dimethyl-1-(3,4-methylenedioxyphenyl)-1-penten-3-ol-a novel antiepileptic drug. *Acta Crystallogr C*. 1988 Nov 15;44 (Pt 11):1992-4.

Lockard JS, Levy RH. Carbamazepine plus stiripentol: is polytherapy by design possible? *Epilepsia*. 1988 Jul-Aug;29(4):476-81.

Lockard JS, Levy RH, Rhodes PH, Moore DF. Stiripentol in acute/chronic efficacy tests in monkey model. *Epilepsia*. 1985 Nov-Dec;26(6):704-12.

Loiseau P, Duche B. Potential antiepileptic drugs: stiripentol. In Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS eds., *Antiepileptic drugs*, fourth edition, Raven Press, 1995, pp1045-1056.

Loiseau P, Levy RH, Houin G, Rascol O, Dordain G. Randomized, double-blind parallel multicenter trial of stiripentol added to carbamazepine in the treatment of carbamazepine-resistant epilepsies. An interim analysis. *Epilepsia* 1990;31:618-619.

Luszczki JJ, Ratnaraj N, Patsalos PN, Czuczwar SJ. Characterization of the

anticonvulsant, behavioral and pharmacokinetic interaction profiles of stiripentol in combination with clonazepam, ethosuximide, phenobarbital, and valproate using isobolographic analysis. *Epilepsia*. 2006 Nov;47(11):1841-54.

Luszczki JJ, Czuczwar SJ. Biphasic characteristic of interactions between stiripentol and carbamazepine in the mouse maximal electroshock-induced seizure model: a three-dimensional isobolographic analysis. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2006 Oct;374(1):51-64

Maurizis JC, Rapp M, Madelmont JC, Gillardin JM, Lepage F, Labarre P, Dupuy JM, Veyre A. Disposition of stiripentol in the pregnant and non-pregnant female rat. *Xenobiotica*. 1993 Dec;23(12):1335-43.

Mesnil M, Testa B, Jenner P. Ex vivo inhibition of rat brain cytochrome P-450 activity by stiripentol. *Biochem Pharmacol*. 1988 Oct 1;37(19):3619-22.

Mesnil M, Testa B, Jenner P. In vitro inhibition by stiripentol of rat brain cytochrome P-450-mediated naphthalene hydroxylation. *Xenobiotica*. 1988 Sep;18(9):1097-106.

Moreland TA, Astoin J, Lepage F, Tombret F, Levy RH, Baillie TA. The metabolic fate of stiripentol in man. *Drug Metab Dispos*. 1986 Nov-Dec;14(6):654-62.

Nieto Barrera M, Candau Fernandez Mensaque R, Nieto Jimenez M. Severe myoclonic epilepsy in infancy (Dravet's syndrome). Its nosological characteristics and therapeutic aspects. *Rev Neurol*. 2003 Jul 1-15;37(1):64-8. (Spanish)

Oka E, Ohtsuka Y, Yoshinaga H, Murakami N, Kobayashi K, Ogino T. Prevalence of childhood epilepsy and distribution of epileptic syndromes: a population-based survey in Okayama, Japan. *Epilepsia* 2006; 47(3):626-630.

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 Nov;40(11):1618-26.

Perucca E, Kupferberg HJ. Drugs in development: drugs in early clinical development. In Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, Perucca E eds., *Antiepileptic drugs*, fifth edition, Lippincott Williams & Wilkins, 2002, pp922-923.

Phillips NK, Lockard JS. Phenytoin and/or stiripentol in pregnancy: infant monkey hyperexcitability. *Epilepsia*. 1993 Nov-Dec;34(6):1117-22.

Poisson M, Huguert F, Savatier A et al. A new type of anticonvulsant, stiripentol. *Arzneimittelforschung* 1984;34:199-204.

Quilichini PP, Chiron C, Ben-Ari Y, Gozlan H. Stiripentol, a putative antiepileptic drug, enhances the duration of opening of GABA-A receptor channels. *Epilepsia*. 2006 Apr;47(4):704-16.

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. *Clin Neuropharmacol.* 1989 Apr;12(2):119-23.

Seino M, Higashi T. A group of patients with infant onset secondary generalized epilepsy characterized by refractory grand mal seizures. In: Kimura M, ed. Mental and physical disability research group sponsored by Ministry of Health and Welfare, Report of research group of children's health and environment (1978), 1979: 79-80. (Japanese)

Shen DD, Levy RH, Savitch JL, Boddy AV, Tombret F, Lepage F. Comparative anticonvulsant potency and pharmacokinetics of (+)-and(-)-enantiomers of stiripentol. *Epilepsy Res.* 1992 Jun;12(1):29-36.

Shen DD, Levy RH, Moor MJ, Savitch JL. Efficacy of stiripentol in the intravenous pentylenetetrazol infusion seizure model in the rat. *Epilepsy Res.* 1990 Sep-Oct;7(1):40-8.

Sugawara T, Mazaki-Miyazaki E, Ito M, Nagafuji H, Fukuma G, Mitsudome A et al. Nav1.1 mutations cause febrile seizures associated with afebrile partial seizures. *Neurology* 2001; 57: 703-5.

Sugawara T, Mazaki-Miyazaki E, Fukushima K, Shimomura J, Fujiwara T, Hamano S, Inoue Y, Yamakawa K. Frequent mutations of sodium channel type I gene (*Nav1.1*) in severe myoclonic epilepsy in infancy. *Neurology* 2002; 58: 1122-1124.

Sugawara T, Tsurubuchi Y, Fujiwara T, Mazaki-Miyazaki E, Nagata K, Montal M, Inoue Y, Yamakawa K. Nav1.1 channel with mutations of severe myoclonic epilepsy in infancy display attenuated currents. *Epilepsy Res* 2003;54:201-207.

Tang C, Zhang K, Lepage F, Levy RH, Baillie TA. Metabolic chiral inversion of stiripentol in the rat. II. Influence of route of administration. *Drug Metab Dispos.* 1994 Jul-Aug;22(4):554-60.

Thanh TN, Chiron C, Dellatolas G, Rey E, Pons G, Vincent J, Dulac O. Long-term efficacy and tolerance of stiripentol in severe myoclonic epilepsy of infancy (Dravet's syndrome). *Arch Pediatr.* 2002 Nov;9(11):1120-7. French.

Tran A, Treluyer JM, Rey E, Barbet J, Ferracci G, d'Athis P, Vincent J, Pons G. Protective effect of stiripentol on acetaminophen-induced hepatotoxicity in rat. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2001 Feb 1;170(3):145-52.

Trevathan E. Epilepsy syndrome-specific anti-epileptic drug therapy for children.

Lancet. 2000 Nov 11;356(9242):1623-4.

Tran A, Rey E, Pons G, Rousseau M, d'Athis P, Olive G, Mather GG, Bishop FE, Wurden CJ, Labroo R, Trager WF, Kunze KL, Thummel KE, Vincent JC, Gillardin JM, Lepage F, Levy RH. Influence of stiripentol on cytochrome P450-mediated metabolic pathways in humans: in vitro and in vivo comparison and calculation of in vivo inhibition constants. *Clin Pharmacol Ther.* 1997 Nov;62(5):490-504.

Tran A, Vauzelle-Kervroedan F, Rey E, Pous G, d'Athis P, Chiron C, Dulac O, Renard F, Olive G. Effect of stiripentol on carbamazepine plasma concentration and metabolism in epileptic children. *Eur J Clin Pharmacol*. 1996;50(6):497-500.

Trevathan E. Epilepsy syndrome-specific anti-epileptic drug therapy for children. *Lancet*. 2000 Nov 11;356(9242):1623-4.

Trojnar MK, Wojtal K, Trojnar MP, Czuczwar SJ. Stiripentol. A novel antiepileptic drug. *Pharmacol Rep*. 2005 Mar-Apr;57(2):154-60.

Vincent JC. Stiripentol. In: Meldrum BS, Porter RJ ed., *New anticonvulsant drugs*, John Libbey, London, 1986, pp255-263.

Vincent JC. Stiripentol. *Epilepsy Res Suppl*. 1991;3:153-6.

Wada T, Ishida S, Watanabe Y. *Epilepsy atlas: CT and EEG*. Igaku-Shoin, Tokyo, 1983: 23. (Japanese)

Watanabe M, Fujiwara T, Terauchi K, Yagi K, Seino M, Higashi T et al. Intractable grand mal epilepsy developed in the first year of life. In: Manelis J, Bentol E, Loefer JN, Dreifuss FE, eds. *Advances in epileptology: the 17th Epilepsy International Symposium*. Raven Press, New York, 1989a: 327-9.

Watanabe M, Fujiwara T, Yagi K, Seino M, Higashi T. Intractable childhood epilepsy with generalized tonic-clonic seizures. *J Jpn Epil Soc* 1989b; 7: 96-105.

Yakoub M, Dulac O, Jambaque I, Plouin P. Early diagnosis of severe myoclonic epilepsy in infancy. *Brain Dev* 1992;14:299-303.

Zhang K, Tang C, Rashed M, Cui D, Tombret F, Botte H, Lepage F, Levy RH, Baillie TA. Metabolic chiral inversion of stiripentol in the rat. I. Mechanistic studies. *Drug Metab Dispos*. 1994 Jul-Aug;22(4):544-53.

資料 2-6
症例報告書

症例報告書

ID: _____ 名前: _____ 生年月日: _____ 男、女
日本人、日本人以外 (_____)

診断: 乳児重症ミオクロニーてんかん: 中核群、辺縁群
家族歴: 無、有

既往歴: 無、有 (発現時期: _____):

合併症: 無、有 (発現時期: _____):

てんかん発症年齢: _____ 月

発作型と発作頻度:

けいれん発作:

交代性けいれん: 無、有

けいれん重積状態: 無、有

複雑部分発作: 無、有

ミオクロニー発作: 無、有

非けいれん性てんかん重積状態: 無、有

発達・神経所見

脳波 (最終施行日: _____ 年 _____ 月 _____ 日)

画像 (最終施行日: _____ 年 _____ 月 _____ 日)

遺伝子検査: 未・済み (結果: _____)

(記入日: _____ 追加記入日: _____) (記入者: _____)

治療歴

薬剤名	使用歴・時期・効果	最大投与量
PHT		
CBZ		
PB		
PRM		
ZNS		
VPA		
CLB		
CZP		
Br		
TPM		
ACTH		
ケトン食		
Callosotomy		

— 4 週

年 月 日

外来、入院

観察期開始週

文書同意取得日：

同意者：

被験者との関係：

病歴に貼付：未、済み

臨床検査：未、済み

併用薬血中濃度：未、済み

CYP 測定：未、済み

脳波検査：未、済み（半年以内に施行： 年 月 日）

現在年齢： 歳 月

身長：

体重：

併用抗てんかん薬

薬剤名	使用量	使用開始日

併用中の抗てんかん薬以外の薬

薬剤名	使用量	使用開始日

一 4 週

血液検査・生化学検査・血中濃度・脳波検査結果貼付

初期用量固定(X)週

年 月 日

外来、入院

初期比較評価開始週 (投与開始 () 週後)

臨床検査：未、済み

併用薬血中濃度：未、済み

Stiripentol 血中濃度：未、済み

体重：

服薬状況： 問題なし、問題あり ()

発作表： 回収済み、未回収 ()

経過記入シート：記載済み、未記載

0-X 週 Stiripentol 量 (変化なし、あり) *変化ありの場合、記載 (原則変更なし)

量の変更とその理由	変更日

0-X 週併用抗てんかん薬 (変化なし、あり) *変化ありの場合、記載

薬剤名	変更とその理由	変更日

併用中の抗てんかん薬以外の薬 (変化なし、あり) *変化ありの場合、記載

薬剤名	変更とその理由	変更日

初期用量固定(X)週

血液検査・生化学検査・血中濃度結果貼付

X+4週

年 月 日

外来、入院

初期比較評価期 (週～ 週)

臨床検査：未、済み

併用薬血中濃度：未、済み

Stiripentol 血中濃度：未、済み

脳波検査：未、済み

体重：

服薬状況： 問題なし、問題あり ()

発作表： 回収済み、未回収 ()

経過記入シート：記載済み、未記載

継続投与への移行：あり、なし

4週間の Stiripentol 量 (変化なし、あり) *変化ありの場合、記載 (原則変更なし)

量の変更とその理由	変更日

4週間の併用抗てんかん薬 (変化なし、あり) *変化ありの場合、記載 (原則変更なし)

薬剤名	変更とその理由	変更日

併用中の抗てんかん薬以外の薬 (変化なし、あり) *変化ありの場合、記載

薬剤名	変更とその理由	変更日

X+4 週

血液検査・生化学検査・血中濃度・脳波検査結果貼付