

用量固定 Y 週

年 月 日

外来、入院

後期比較評価期開始週

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

Y 週の Stiripentol 量（変化なし、あり）*変化ありの場合、記載

量	変更日

Y 週の併用抗てんかん薬（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

用量固定 Y+4 週

年 月 日

外来、入院

後期比較評価期終了

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

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

Y+4 週

血液検査・生化学検査・血中濃度・脳波検査結果貼付

中止決定時

年 月 日

外来、入院

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

中止の理由：

現在の Stiripentol 量（変化なし、あり）*変化ありの場合、記載

量	変更日

現在の併用抗てんかん薬（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

中止決定時

血液検査・生化学検査・血中濃度結果貼付

追跡調査時

年 月 日

外来、入院

臨床検査：未、済み

併用薬血中濃度：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

現在の併用抗てんかん薬（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・結果	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

追跡調査時

血液検査・生化学検査・血中濃度・脳波検査結果貼付

有害事象

No (1)

事象名	内容	対処	発生 年月日	消失 年月日	重症度	試験薬と の関係
					軽、中、 重、重篤	有、無、 不明
					軽、中、 重、重篤	有、無、 不明
					軽、中、 重、重篤	有、無、 不明
					軽、中、 重、重篤	有、無、 不明
					軽、中、 重、重篤	有、無、 不明
					軽、中、 重、重篤	有、無、 不明

有害事象

No (2)

事象名	内容	対処	発生 年月日	消失 年月日	重症度	試験薬と の関係
					軽、中、 重、重篤	有、無、 不明
					軽、中、 重、重篤	有、無、 不明
					軽、中、 重、重篤	有、無、 不明
					軽、中、 重、重篤	有、無、 不明
					軽、中、 重、重篤	有、無、 不明
					軽、中、 重、重篤	有、無、 不明

資料 3-1

ワーキンググループ検討結果報告書

<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/07/dl/s0730-17b.pdf>

平成 19 年 7 月 30 日

医薬品名 スティリペントール (販売名 : Diacomit)

概要 抗てんかん薬 (経口剤)

対象疾病 乳児重症ミオクロニーてんかん

外国承認状況 EU (乳児重症ミオクロニーてんかん)

[対象疾患について]

乳児重症ミオクロニーてんかん (Dravet 症候群、SMEI) は、原因不明のてんかん症候群であり、発症頻度は 2-4 万人に一人とされ、小児てんかんの中でも極めて難治である。発症は 1 歳未満であり、典型的には発熱を引き金とする、しばしば遷延性の、両側性あるいは一側性の間代性痙攣発作を初回発作とする。発作は次第に頻回となり、無熱時にも起きるようになり、ミオクロニー発作や欠伸発作等もみられるようになる。1 歳を過ぎると発達遅滞、知的障害が現れ、また失調、錐体外路症状が出現する症例も多い。死亡率は 16-18%とされ、けいれん重積、突然死、溺死、ステロイド使用時の感染症などが死因とされる。発熱や入浴などでも発作が誘発され、容易にけいれん重積状態となるために、頻回の入院を必要とし、重篤な病態から家族や福祉施設への依存が不可避である。

[本剤の医療上の有用性について]

本剤は EMEA により 2001 年 5 月に乳児重症ミオクロニーてんかんに対する希少疾病医薬品に指定され、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、スティリペントール投与群では 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%) に対してスティリペントール投与群では 12 例中 8 例 (頻度 66.7%、95% CI: 34.9-90.2%) であった。また STICLO-France 試験では、プラセボ群では間代性強直性痙攣が 1 ヶ月時で 11.3 +/- 54.7%、2 ヶ月時に 7.37 +/- 37.6% 増加したのに対して、スティリペントール 50 mg/kg/日群では 1 ヶ月時で 83 +/- 28%、2 ヶ月時に 68.6 +/- 41.9% と減少した。STICLO-Italy 試験でも同様の結果が得られた。

安全性については、これらピボタル試験、その他の試験、またフランスでの 2003 年 1 月から 2004 年 6 月までのコンパッションエートユースによる

安全性データも評価された。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と評価されている。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。

EMEAでは本剤のデータは限られているが、対象疾患が他に有効な薬剤のない重篤なSMEIであることを考慮すると、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ており、今後得られた結果を踏まえ1年ごとに本剤のベネフィットとリスクが評価されることとなっている。

[検討結果]

EMEAから指摘されているように、間代性強直性痙攣の減少が主に評価されている、至適用量の設定が十分に行われていない、併用薬剤の選択根拠が弱い等の問題はあっても、SMEIに対して、クロバザムとバルプロ酸の併用下で本剤の有効性はある程度認められていると考えられる。有効な既存治療がない重篤な疾患に対する薬剤であることを勘案すると、最大限に海外データを活用すべきであるが、EUで承認後に実施中の、1) プラセボ群においてクロバザムとバルプロ酸の投与量を可能な限り増量し、12週間の有効性を比較するランダム化二重盲検比較試験、2) 500mgのカプセル及び分包(末)の生物学的同等性試験、3) 小児におけるポピュレーションファーマコキネティクス試験、4) *in vitro*における薬物相互作用の評価、5) EU全体での **failure to thrive**、白血球減少、肝毒性の可能性、精神運動発達や行動への影響、についての製造販売後調査、等の結果にも十分に留意する必要がある。従って、今後得られる海外の試験結果とあわせて評価することができるよう、早期に国内における治験が開始されるべきである。

資料 3-2

厚生労働省医薬食品局 <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2005/07/s0715-2.html>
未承認薬使用問題検討会議での検討結果を受けて国内で治験準備中又は実施中の医薬品に関する情報

(更新日：平成20年1月30日)

本情報は、未承認薬使用問題検討会議（これまでに計14回開催）での検討結果を受けた医薬品で、国内で開発前段階又は開発中の医薬品に関する情報をリスト化したものです。（既に承認されたものは除いてあります。）

1. 開発企業を募集している医薬品

- 下表の医薬品については、未承認薬使用問題検討会議で早期開発が望ましい等の検討結果を得たもので、国内で開発を行う企業等が未だないものです。
- 下表の医薬品について、開発を検討する企業等は、厚生労働省医薬食品局審査管理課又は医政局研究開発振興課（03-5253-1111）までご相談ください。

医薬品名	対象疾病
スチリペントール	乳児重症ミオクロニーてんかん
(他薬品は省略)	

II 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）
「乳児重症ミオクロニーてんかんに対する新たな治療法確立のための研究」
分担研究報告書

本邦におけるスチリペントールの承認取得に関する調査

分担研究者 池田俊也 国際医療福祉大学薬学部 教授
研究協力者 辻 香織 財団法人医療科学研究所 研究員

研究要旨

乳児重症ミオクロニーてんかん（SMEI）に対する有用性が期待される未承認薬スチリペントールについて、本邦における承認取得を実現する方法として、1) 企業主導治験 2) 医師主導型治験 の実施可能性について調査、検討した。ライセンスホルダーであるバイオコーデックス社の日本法人は存在せず、本邦での開発企業は選定中である。現状より、企業決定後、治験開始までには少なくとも1年を要すると考えられた。一方、企業協力が限定的とならざるを得ないことを考慮すると、医師主導型治験を実施するには相当な困難を伴うと考えられた。本邦において本薬の早期承認取得を実現するためには、開発企業の決定を待ち、治験に参加することにより承認申請に必要なデータ収集に貢献することが最良の方法と考えられた。

A. 研究目的

乳児重症ミオクロニーてんかん（SMEI）に対する有用性が期待される未承認薬スチリペントールについて、本邦における承認取得を実現する具体的方法として、1) 企業主導治験 2) 医師主導型治験 の実施可能性について調査、検討することを目的とした。

B. 研究方法

企業主導治験については、本薬のライセンスホルダーであるフランス・バイオコーデックス社との情報交換、医師主導型治験については、本邦においてこれまで計画・実施された医師主導型治験の現状調査を行い、それぞれの実施可能性について検討した。

C. 研究結果

(1) 企業主導治験の実施可能性

本研究開始当初（2007年4月）、バイオコーデックス社の子会社である日本法人あるいは提携関係にある企業は存在せず、日本において治験を実施するためには、治験依頼者となる企業の決定が必要であった。2007年7月、厚生労働省「未承認薬使用問題検討会議」において本薬が取り上げられ、本邦での本薬の治験が早期に開始されるべきとされた。

以上の経緯より、2008年2月、バイオコーデックス社 CEO ほか関係者を招聘し、本研究班との面談を行い、治験実施可能性とその時期について議論した。バイオコーデックス社によれば、本邦での開発を担当す

る企業の選定が進んでいる。企業決定後、契約締結、開発戦略決定、プロトコール立案、医薬品医療機器総合機構との相談等が必要となるため、治験開始までは少なくとも1年は要すると考えられた。

(2) 医師主導型治験の現状

2002年の薬事法改正に伴い、医師主導による治験実施が可能となった。日本医師会は、2003年に治験促進センターを設置し、医師主導型治験の実施支援を行っている。当センターによる医師主導型治験は、厚生労働科学研究費補助金「治験推進研究事業」の研究課題として採択され、実施される。2008年2月まで採択された研究課題は、表1に示す16件である。この他、治験促進センターを介さず、厚生労働科学研究費補助金「ヒトゲノム・再生医療等研究事業」により実施中の医師主導型治験が1件ある(表2)。

一 医師主導型治験を行うためには、企業からの治験薬提供、情報提供が必須である。したがって、国内においてすでに医薬品として承認されているか、国内での販売権を有する企業が承認取得を予定していることが実質的な条件となる。上記17件の医師主導型治験の内訳は、国内ですでに承認されている医薬品について効能追加等を目的として実施されたものが12件、未承認薬が5件であった。

未承認薬5件のうち2件はインフルエンザワクチンであり、国内ワクチン製造4所社のうち非企業である研究機関が作成したワクチンについて医師主導型治験の枠組みが適用されたものであった。2件(L-アルギニン、滅菌タルク)はこれまで試薬等が用いられてきたが、医薬品としての承認を

取得していなかったため、正式な承認を目的として実施されたものであった。残る1件は、治験促進センターを介さず実施されているアテムツズマブの治験であり、企業から薬剤提供を受け、企業が開発を予定していない適応症について実施されているものであった。

D. 考察

医師主導型治験は、企業主導治験と同様にGCPに従って実施する必要があるため、必要な基盤もほぼ同様である。中でも以下の事項は必須と考えられる。

- ・ 国内で承認申請・販売を行う企業が決定しており、情報提供、治験薬提供などの協力が得られること。特に「治験薬」としての品質保証を行うためには、国内法人の存在は必須と考えられる。
- ・ GCPに従って治験を実施する能力。すなわち、それぞれの分野の専門性を有する人材(治験計画立案者、モニター、データマネージャー、統計解析担当者、品質管理者、薬事申請担当者、その他)。それぞれの業務の大半を治験受託機関(CRO)に委託することは可能ではあるが、治験実施グループの内部にマネジメント能力がなければ機能しないと思われる。
- ・ 資金(1試験に数億～数10億円)

これらの条件が整わなければ、医師主導型治験を実施することはほぼ非現実的である。そのため、これまで計画・実施された医師主導型治験の大半が既承認薬の効能追加を目的とした治験であると考えられる。また、すべて国内に申請・販売を行う企業が存在しており、企業からの情報提供、治験薬提供を受け、厚生労働科学研究費補助金事業として行われている。

現在、バイオコーデックス社の日本法人あるいは提携企業が存在しないため、限定的な企業協力のもと、研究班自らが医師主導型治験を実施するには相当な困難を伴うと考えられる。一方、日本での開発を担当する企業の選定は進んでおり、決定すれば、企業主導治験に参加することが可能である。治験実施は早くても1年後と考えられるものの、早期承認取得を実現するための最良の方法は企業主導治験への協力であると考えられた。

現在、個人輸入において本薬による治療を行っている患者については、そのまま治療継続することが倫理上妥当であると考えられる。

E. 結論

本邦においてスチリペントールの早期承認取得を実現するためには、開発企業の決定を待ち、企業主導治験に協力することにより承認申請に必要なデータ収集に貢献することが最良の方法であると考えられた。

F. 健康危惧情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録

なし

表1 日本医師会治験促進センターによる医師主導型治験（2008年2月現在）

薬剤名	対象疾患	現在の状況	備考
調整滅菌タルク	悪性胸水	計画中	未承認薬
沈降不活化インフルエンザワクチン	新型インフルエンザ（H5N1型）	治験実施医療機関選定中	未承認薬
タラホ [®] ルフィンナトリウム（PDT半導体レーザーとの併用）	悪性脳腫瘍	計画中	既承認薬（新効能）
リツキシマブ	小児難治性ネフローゼ症候群	計画中	既承認薬（新効能）
テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤	食道がん	治験届提出	既承認薬（新効能）
沈降不活化インフルエンザワクチン	新型インフルエンザ（H5N1型）	承認 （2007年10月）	未承認薬
L-アルギニン	脳卒中様症状を主体とするミトコンドリア病の病型）	治験実施医療機関選定中	未承認薬
メシル酸イマチニブ・ヒド [®] ロキサルバミド	成人膠芽腫	治験中止	既承認薬（新効能）
塩酸イリノテカン	難治性小児悪性固形腫瘍	治験届提出	既承認薬（新効能）
フェノバルビタール（静脈内投与）	新生児けいれん	承認申請 （2007年9月）	既承認薬（新効能、新投与経路）
塩酸ペプリジル	持続性心房細動	承認申請 （2007年9月）	既承認薬（新効能）
タクロリムス水和物	多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎	治験届提出	既承認薬（新効能）
酢酸リュプロレリン	球脊髄性筋萎縮症	治験届提出	既承認薬（新効能）
メシル酸イマチニブ	再発あるいは治療抵抗性のc-kit / PDGFR陽性肉腫	治験中止	既承認薬（新効能）
クエン酸フェンタニル	新生児及び承認の全身麻酔の補助	承認 （2007年8月）	既承認薬（新効能）
アルガトロバン	ヘパリン起因性血小板減少症	承認申請 （2007年9月）	既承認薬（新効能）

表2 日本医師会治験促進センターを介さない医師主導型治験（2008年2月現在）

薬剤名	対象疾患	現在の状況	備考
アレムツズマブ	HLA不一致血縁ドナーからの同種造血幹細胞移植療法	治験実施中	未承認薬

乳児重症ミオクロニーてんかんに対するスティリペントール治療

分担研究者 大塚頌子 岡山大学大学院発達神経病態学 教授

研究要旨

乳児重症ミオクロニーてんかん (SMEI) の治療に、我が国では未承認薬であるスティリペントール (STP) を compassionate use として導入した。本研究班の作成した STP 治療のプロトコールに従い、岡山大学病院治験センターの協力を得て、将来のオーファンドラッグとしての治験を想定しつつ、治療研究を行った。SMEI の 3 例に実施し、1 例では明らかな発作回数の減少が認められ、精神・運動機能の改善も認められた。また、このプロトコールは治療研究の実施上有用であった。

A. 研究目的

乳児重症ミオクロニーてんかん (SMEI) は乳児期発症のきわめて難治なてんかんである。我が国ではバルプロ酸 (VPA)、プロマイド (KBr)、ベンゾジアゼピン系薬物、ゾニサミド (ZNS) などが使用されているが、有効性は不十分である^{1, 2)}。そこで EU でオーファンドラッグとして承認されているスティリペントール (STP) を compassionate use のかたちで導入し、研究班で作成したプロトコールに従って日本人患者に使用し、効果と副作用を明らかにする。また、治療実施過程で将来治験を行う上での問題点を明らかにする。

B. 研究方法

本研究は未承認薬を用いた治療研究であるため、岡山大学病院治験委員会 (IRB) に申請し、未承認薬使用に関する承認を得た。また、岡山大学病院治験センターに STP の compassionate use に関し具体的な協力を求めた。企業の正式な治験ではないが、例外的に治験コーディネータ

ー (CRC) の協力をはじめ、正式な治験と同様の協力体制で行うことが決定された。並行して、研究班内で協議し

STP 治療のプロトコールを作成した。

岡山大学病院小児神経科に通院中の SMEI の患者のうちプロトコールの組み入れ条件に合致した 3 例の患者を対象に STP 治療を行った。

C. 結果

1) 治験センターの協力体制

IRB 申請前にプロトコールを CRC に提示し、実施上の細かい問題点の指摘を受け、プロトコールの調整を行った。

STP は静岡てんかん・神経医療センターから提供を受け、その保管・管理は岡山大学病院薬剤部で厳重に行った。当院では薬のオーダーリングはコンピュータ上で行うため、STP も通常の薬と同様にコンピュータ上のオーダーリングシステムに組み込み、処方された薬は他の抗てんかん薬などとともに薬剤部の窓口から手渡した。

患者の選定を行った後、組み入れ前に組み入れ条件への適合性の確認、治験プロトコルの説明を行うにあたり CRC の協力をえた。さらにこの治療研究への参加の同意書、CYP 遺伝子変異解析の同意書の取得も CRC の協力の下に行った。

その後毎回の受診時には必ず CRC が立ち会い、その受診時に必要な検査がすべて行われているかを確認し、発作表の記入状況、薬の内服が正確に行われているかの確認も行った。プロトコルに従って受診出来るように、患者と医師のスケジュールの調整も CRC が中心になって行った。また CRC はすべての受診時に患者・家族に対し、STP を含めてんかん治療に関する疑問に細かく対応し、患者・家族と医師との間のコミュニケーションがスムーズになされるように援助した。

2) STP の効果と副作用

症例 1: Typical SMEI (STP 開始時 21 歳女性、体重 45kg) SCN1A 遺伝子のミスセンス変異(+)

生後 6 カ月時に交代性片側けいれんで発症。全身性強直間代発作(GTC)、全身性間代発作(GC)が月に 1-2 回認められ、発熱と入浴によりてんかん重積状態がたびたび誘発された。3 歳のときに erratic myoclonia に気づかれた。3 歳 9 カ月時に岡山大学病院に入院したが、発症以後てんかん発射は認められず、半年以上の入院中にもてんかん発射は認められなかった。Erratic myoclonia の発作時脳波には変化が見られなかった。3 歳頃までは精神・運動発達の遅れは目立たなかったが、その後明らかになり、同時に歩行も不安定になってきた。4 歳 2 カ月時に抗てんか

ん薬の調整中に myoclonia が頻発し、massive myoclonia も認められ、はじめててんかん性ミオクロニー発作が脳波上確認された。同時に経過中初めて発作間欠時にも広汎性棘徐波、多棘徐波複合を認めた。光過敏性は一度も認められなかった。てんかん性ミオクロニー発作は 6 歳頃には消失した。7 歳から意識混濁し、悪心、嘔吐を伴う複雑部分発作(CPS)も認められるようになった。21 歳時には GTC と全身性強直発作(GT)が日単位から週単位で認められ、CPS も週単位で見られた。Erratic myoclonia はあるが、てんかん性ミオクロニー発作は認められなかった。STP 開始時の抗てんかん薬は VPA1000mg/日、KBr1000mg/日、PHT80mg/日であった。STP 開始前 4 週間(観察期)の頻度は GTC12 回、GT4 回、CPS2 回(合計 18 回)であった。STP1000mg/日を開始後、最初の 4 週間で GTC5 回、GT2 回(合計 7 回)、次の 4 週(初期比較評価期)で GTC7 回(合計 7 回)であり、開始前に比して 50%以上の減少を示した。その後 2 週間毎に STP を増量し、並行して PHT を漸減中止し経過観察中である。発作の減少だけでなく、言葉が増え、昔覚えていた歌をまた歌いはじめ、反応もよくなった。歩行が安定し、流涎も認められなくなった。食欲不振をはじめとして副作用は全く認められていない。

症例 2: Borderline SMEI (STP 開始時 13 歳男児、体重 40kg) SCN1A 遺伝子の truncation 変異(+)

生後 7 カ月時に片側けいれんで発症。交代性片側けいれんと GTC を月に 1~数回認めた。発熱と入浴でけいれん重積状

態を起こしやすかった。1歳7カ月にはCPSも1回認められた。Erratic myocloniaはあるが、てんかん性ミオクロニー発作はない。STP開始時の抗てんかん薬はVPA 600mg/日、KBr1500mg/日、CLB9mg/日であった。STP開始前4週間（観察期）の発作頻度はGTC10回であったが、STP開始後の最初の4週間ではGTC7回、次の4週間（初期比較評価期）では6回で減少傾向にあり、かつ発作の持続時間が短くなっている。副作用として眠気を認め、また興奮ぎみの時もある。現在STPを2000mg/日に増量し、KBrを減量している。STPを1000mgから2000mgに増量後、食欲不振が強くなり、現在STPの用量を調整中である。

症例3 Borderline SMEI (STP開始時14歳男児、体重44kg) SCN1A遺伝子のミスセンス変異(+)

生後5カ月時に発熱時に全身けいれん(右に強い)の重積状態で発症、1歳までに3-4回熱性けいれんを認めた。5カ月から2歳頃まで無熱時に眼球偏倚し無反応になるCPSもみられた。その後も主に覚醒状態で数分間のGTとCPSが続いている。Erratic myocloniaはあるが、てんかん性ミオクロニー発作はない。幼稚園頃から発熱時以外に入浴時および入浴直後にも発作が起きやすいことに気づかれた。STP開始時の抗てんかん薬はVPA-R 800mg/日、CZP1.5mg/日、CBZ400mg/日であった。STP投与前4週間（観察期）の発作頻度はGTが5回、STP1000mg/日投与後の4週間ではGT5回、CPS2回、その後の4週間(初期比較評価期)ではGTが5回で、現在STP増量中である。副作用はみられない。

D. 考察

SMEIは乳児期に発症し、年齢依存性に発作の様相を変えながら、成人に達しても主にけいれん発作が存続し、精神運動発達の退行を示す重篤な疾患である。その有病率は岡山県で行った15歳未満のてんかん患者の疫学調査によると3.15/100,000人であり³⁾。我が国には約600人のSMEI患者(典型群、辺縁群を含め)存在することになる⁴⁾。また、小児期以降も発作が抑制されないことが多いため、青年期以降の発作未抑制の患者も存在する。我が国で使用可能な抗てんかん薬による治療を駆使しても発作の抑制が困難な症例が多いため¹⁾、新薬の導入が切望されてきた。

STPはEUでSMEIに対するオーファンドラッグとして承認された薬であるが、その基礎となった二重盲検比較試験では少人数の治験で統計学的有意差が認められ、SMEIのような均質なてんかん症候群では抗てんかん薬の効果を実証するために少人数での治験で十分であることが示された⁵⁾。これらの治験のプロトコールはVPAとCLB併用例にSTPを追加投与するものであったが、STPは肝のチトクロームP450を阻害するためCLBの血中濃度が上昇する。そこで、EUの承認にあたり、薬物相互作用に関する追加治験が義務づけられている。しかし、我々の有効例(症例1)ではCLBは投与されていないため、本例の有効性はCLBを介して発生したとは考えられない。また、Chironによると年長児や成人では食欲不振などの副作用が認められやすいとのことであるが、本例で