

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のI F記載要領 2018（2019年更新版）に準拠して作成

抗てんかん剤

スチリペントール製剤

ディアコミット® ドライシロップ分包250mg

ディアコミット® ドライシロップ分包500mg

ディアコミット® カプセル250mg

DIACOMIT® DRYSYRUP、CAPSULES

剤	形	ドライシロップ剤、硬カプセル剤
製剤の規制区分	劇薬 処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）	
規格・含量	ディアコミット®ドライシロップ分包250mg・500mg： 1包中 スチリペントール250mg・500mg ディアコミット®カプセル250mg： 1カプセル中 スチリペントール250mg	
一般名	和名：スチリペントール(JAN) 洋名：Stiripentol(JAN)	
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日：2012年 9月28日 薬価基準収載年月日：2012年11月22日 販売開始年月日：2012年11月27日	
製造販売（輸入）・提携・ 販売会社名	製造販売元： Meiji Seika ファルマ株式会社	
医薬情報担当者の連絡先		
問い合わせ窓口	Meiji Seikaファルマ株式会社 くすり相談室 TEL (0120) 093-396、(03) 3273-3539 FAX (03) 3272-2438 受付時間：9時～17時 （土、日、祝日、その他当社の休業日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.meiji-seika-pharma.co.jp/medical/	

本I Fは2020年11月改訂（第2版）の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、I Fと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がI Fの位置付け、I F記載様式、I F記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がI F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領2008以降、I FはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したI Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI Fは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のI Fの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のI Fが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「I F記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. I Fとは

I Fは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はI Fの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたI Fは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

I Fの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. I Fの利用にあたって

電子媒体のI Fは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってI Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、I Fの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、I Fが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

I Fを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

(2020年4月改訂)

目次

I. 概要に関する項目	1	5. 混入する可能性のある夾雑物	7
1. 開発の経緯	1	6. 製剤の各種条件下における安定性	7
2. 製品の治療学的特性	1	7. 調製法及び溶解後の安定性	8
3. 製品の製剤学的特性	2	8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	8
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	9. 溶出性	8
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	10. 容器・包装	9
(1)承認条件	2	(1)注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報	9
(2)流通・使用上の制限事項	2	(2)包装	9
6. RMPの概要	2	(3)予備容量	9
(1)承認条件	2	(4)容器の材質	9
(2)流通・使用上の制限事項	2	11. 別途提供される資材類	9
6. RMPの概要	2	12. その他	9
II. 名称に関する項目	3	V. 治療に関する項目	10
1. 販売名	3	1. 効能又は効果	10
(1)和名	3	2. 効能又は効果に関する注意	10
(2)洋名	3	3. 用法及び用量	10
(3)名称の由来	3	(1)用法及び用量の解説	10
2. 一般名	3	(2)用法及び用量の設定経緯・根拠	10
(1)和名（命名法）	3	4. 用法及び用量に関連する注意	10
(2)洋名（命名法）	3	5. 臨床成績	11
(3)ステム（stem）	3	(1)臨床データパッケージ	11
3. 構造式又は示性式	3	(2)臨床薬理試験	12
4. 分子式及び分子量	3	(3)用量反応探索試験	12
5. 化学名（命名法）又は本質	3	(4)検証的試験	13
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	(5)患者・病態別試験	20
III. 有効成分に関する項目	4	(6)治療的使用	20
1. 物理化学的性質	4	(7)その他	20
(1)外観・性状	4	VI. 薬効薬理に関する項目	21
(2)溶解性	4	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	21
(3)吸湿性	4	2. 薬理作用	21
(4)融点（分解点）、沸点、凝固点	4	(1)作用部位・作用機序	21
(5)酸塩基解離定数	4	(2)薬効を裏付ける試験成績	23
(6)分配係数	4	(3)作用発現時間・持続時間	24
(7)その他の主な示性値	4	VII. 薬物動態に関する項目	25
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	1. 血中濃度の推移	25
3. 有効成分の確認試験法、定量法	5	(1)治療上有効な血中濃度	25
IV. 製剤に関する項目	6	(2)臨床試験で確認された血中濃度	25
1. 剤形	6	(3)中毒域	27
(1)剤形の区別	6	(4)食事・併用薬の影響	27
(2)製剤の外観及び性状	6	2. 薬物速度論的パラメータ	28
(3)識別コード	6	(1)解析方法	28
(4)製剤の物性	6	(2)吸収速度定数	28
(5)その他	6	(3)消失速度定数	28
2. 製剤の組成	6	(4)クリアランス（外国人データ）	29
(1)有効成分（活性成分）の含量及び添加剤	6	(5)分布容積	29
(2)電解質等の濃度	6	(6)その他	29
(3)熱量	6	3. 母集団（ポピュレーション）解析	29
3. 添付溶解液の組成及び容量	7		
4. 力価	7		

(1) 解析方法	29	(1) 臨床使用に基づく情報	41
(2) パラメータ変動要因	29	(2) 非臨床試験に基づく情報	42
4. 吸収	29	IX. 非臨床試験に関する項目	44
5. 分布	29	1. 薬理試験	44
(1) 血液－脳関門通過性	29	(1) 薬効薬理試験	44
(2) 血液－胎盤関門通過性	29	(2) 安全性薬理試験	44
(3) 乳汁への移行性	29	(3) その他の薬理試験	45
(4) 髄液への移行性	30	2. 毒性試験	45
(5) その他の組織への移行性	30	(1) 単回投与毒性試験	45
(6) 血漿蛋白結合率	30	(2) 反復投与毒性試験	45
6. 代謝	31	(3) 遺伝毒性試験	45
(1) 代謝部位及び代謝経路	31	(4) がん原性試験	45
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率 (<i>in vitro</i> 、外国人データ)	31	(5) 生殖発生毒性試験	46
(3) 初回通過効果の有無及びその割合 (外国人データ)	31	(6) 局所刺激性試験	46
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	31	(7) その他の特殊毒性	46
7. 排泄	31	X. 管理的事項に関する項目	47
8. トランスポーターに関する情報	32	1. 規制区分	47
9. 透析等による除去率	32	2. 有効期間	47
10. 特定の背景を有する患者	32	3. 包装状態での貯法	47
11. その他	32	4. 取扱い上の注意	47
VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目	33	5. 患者向け資材	47
1. 警告内容とその理由	33	6. 同一成分・同効薬	47
2. 禁忌内容とその理由	33	7. 国際誕生年月日	47
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	33	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	47
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	33	9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	47
5. 重要な基本的注意とその理由	33	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	48
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	34	11. 再審査期間	48
(1) 合併症・既往歴等のある患者	34	12. 投薬期間制限に関する情報	48
(2) 腎機能障害患者	34	13. 各種コード	48
(3) 肝機能障害患者	35	14. 保険給付上の注意	48
(4) 生殖能を有する者	35	XI. 文献	49
(5) 妊婦	35	1. 引用文献	49
(6) 授乳婦	35	2. その他の参考文献	49
(7) 小児等	35	XII. 参考資料	50
(8) 高齢者	36	1. 主な外国での発売状況	50
7. 相互作用	36	2. 海外における臨床支援情報	52
(1) 併用禁忌とその理由	36	XIII. 備考	54
(2) 併用注意とその理由	36	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	54
8. 副作用	38	(1) 粉砕	54
(1) 重大な副作用と初期症状	38	(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性	54
(2) その他の副作用	39	2. その他の関連資料	54
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	40		
10. 過量投与	40		
11. 適用上の注意	41		
12. その他の注意	41		

略語表

略語	略語内容
Al-P	alkaline phosphatase : アルカリフォスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase : アラニン・アミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate Aminotransferase : アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC _{0-∞}	0 時間から無限時間までの血漿中濃度—時間曲線下面積
Br	臭化剤
CBC	complete blood count : 血球数算定
CI	Confidence Interval : 信頼区間
CL	消失クリアランス
CLB	クロバザム
C _{max}	最高血漿中濃度
CYP	Cytochrome P450 : チトクロム P450
DZP	ジアゼパム
ED ₅₀	50%有効用量
EM	extensive metabolizer
FDA	米国食品医薬品局
GABA	gamma-Aminobutyric acid : γ-アミノ酪酸
IC ₅₀	50%阻害濃度
ILAE	てんかん発作の臨床・脳波分類 (ILAE 1981)
ITT	Intent-to-treat
LD ₅₀	50%致死量
PM	poor metabolizer
PP	Per Protocol
RH	Relative humidity : 相対湿度
SMEI	Severe Myoclonic Epilepsy in Infancy : 乳児重症ミオクロニーてんかん
SmPC	Summary of Product Characteristics
t _{1/2}	消失半減期
T _{max}	最高血漿中濃度到達時間
two way-ANOVA	two-way analysis of variance : 2 元配置分散分析
Vd	分布容積
VPA	バルプロ酸ナトリウム
γ-GTP	Gamma-glutamyltransferase : γ-グルタミルトランスフェラーゼ

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ディアコミット®ドライシロップ分包250mg・同ドライシロップ分包500mg・同カプセル250mg（一般名：スチリペントール）は、フランスのBIOCODEX社により1978年に創製された芳香族アリルアルコール構造を有する新規の経口抗てんかん薬である。非臨床試験では、薬物誘発痙攣、遺伝性てんかんモデルにおける痙攣等、各種てんかん動物モデルに対して有効性が認められ、1980年代からBIOCODEX社により主に難治性のてんかんを対象に臨床検討されてきた。

海外では、生後1年以内に発病し、小児てんかんの中でも薬剤抵抗性で極めて治療困難な希少疾病である「乳児重症ミオクロニーてんかん」（Severe Myoclonic Epilepsy in Infancy: SMEI、Dravet症候群）患者を対象として、クロバザム（CLB）及びバルプロ酸ナトリウム（VPA）との併用投与による2つのプラセボ対照比較試験がフランス及びイタリアにおいて実施された。その結果をもとに、「CLB及びVPAで十分な効果が認められないSMEI（Dravet症候群）患者の難治性の全般性強直間代発作に対するCLB及びVPAとの併用療法」を効能・効果として2007年1月に欧州で承認*1された。その後もカナダ（2012年12月）、米国（2018年8月）、豪州（2019年9月）において承認を取得し、現在ではこれらの国々やフランスやドイツを含む欧州30箇国において、DIACOMIT®の商品名で販売されている。本剤の作用機序の詳細は明確ではないが、主なメカニズムとして、1) 脳の主要な抑制性神経伝達物質であるGABAシグナル伝達の増強作用〔①神経終末より放出されたGABA取り込み阻害作用、②GABA分解酵素であるGABAトランスアミナーゼ活性阻害作用による脳組織中のGABA濃度の増加作用、③GABA_A受容体のシグナル伝達における促進性アロステリック調節作用（GABA_A受容体の開口時間を延長させ、GABA_A受容体による神経伝達を増強）〕、2) チトクロームP450アイソザイムの阻害作用に基づく他の併用薬の効果増強作用等の関与が考えられている。

本邦では、2007年7月に開催された第13回未承認薬使用問題検討会議において、早期に臨床試験を実施すべきとの結論が出されたのを受け、Meiji Seika ファルマ株式会社（当時 明治製菓株式会社）が、2010年4月よりDravet症候群患者を対象とした一般臨床試験を開始した。その結果、欧州のプラセボ対照比較試験結果を支持する有効性、安全性及び薬物動態の成績が得られ、2012年9月本剤は「クロバザム及びバルプロ酸ナトリウムで十分な効果が認められないDravet症候群患者における間代発作又は強直間代発作に対するクロバザム及びバルプロ酸ナトリウムとの併用療法」を効能・効果として承認された。

なお、本剤は、2011年3月9日付で「希少疾病用医薬品」に指定されている（指定番号（23薬）第239号）。

*1：欧州における承認は、製造販売後臨床試験を実施するとともに1年毎にその内容を見直す条件付承認

2. 製品の治療学的特性

- (1) Dravet 症候群に対する適応^{注)}を有する本邦初の抗てんかん薬である（10 頁参照）。
^{注)}クロバザム及びバルプロ酸ナトリウムで十分な効果が認められないDravet症候群患者における間代発作又は強直間代発作に対するクロバザム及びバルプロ酸ナトリウムとの併用療法
- (2) Dravet 症候群患者に対して間代発作又は強直間代発作に対する抑制作用を示す（13～19 頁参照）。
国内第Ⅲ相非盲検試験（STP-1試験）において、12週間投与による1～18歳の被験者のResponder rateは65%（13/20例、95%信頼区間：40.8%～84.6%）であった。また、19～30歳の患者におけるResponder rateは3/4例（95%信頼区間：19.4%～99.4%）であった。長期投与期（40週間）において、1～18歳の患者における痙攣発作の発作回数は、ベースライン期10.55回から投与16週後には4.2回となり、その後は安定して推移した。また、19～30歳の患者では、ベースライン期12.0回から投与16週後には3.1回となり、その後は安定して推移した。
海外第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検試験（STICLO-Italy試験）におけるResponder rateは66.7%であった。
- (3) 主な作用機序として、1)抑制性神経伝達物質 GABA のシグナル伝達の増強作用、2)チトクローム P450 アイソザイムの阻害作用に基づく、併用抗てんかん薬の効果増強作用等の関与が考えられている（21 参照）。
- (4) 国内第Ⅲ相非盲検試験（STP-1 試験）において、安全性解析対象例 24 例中、22 例（91.7%）に副作用が認められた（承認時）。
重大な副作用として好中球減少症、血小板減少症があらわれることがある。（「Ⅷ. 安全性に関する項目」参照）

3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

(2020年10月26日現在)

本剤は、「クロバザム及びバルプロ酸ナトリウムで十分な効果が認められない Dravet 症候群患者における間代発作又は強直間代発作に対するクロバザム及びバルプロ酸ナトリウムとの併用療法」を予定効能・効果として 2011 年 3 月 9 日付で「希少疾病用医薬品」に指定されている（指定番号（23 薬）第 239 号）。

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

21. 承認条件

国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例にかかるデータが集積されるまでの間は、全症例を対象とした使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ディアコミット®ドライシロップ分包 250mg
ディアコミット®ドライシロップ分包 500mg
ディアコミット®カプセル 250mg

(2) 洋名

DIACOMIT® DRYSYRUP
DIACOMIT® CAPSULES

(以下、販売名の「®」は省略する。)

(3) 名称の由来

DIACOMITの「COMIT」は、フランス語で「てんかん」を意味する「comitialité」に由来する。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

スチリペントール (JAN)

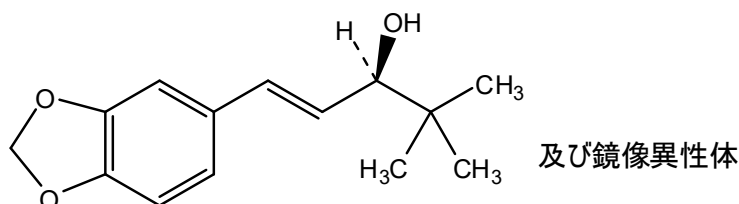
(2) 洋名 (命名法)

Stiripentol (JAN)
stiripentol (INN)

(3) ステム (stem)

不明

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₁₄H₁₈O₃ 分子量：234.29

5. 化学名 (命名法) 又は本質

(1*E*, 3*RS*)-1-(Benzo[*d*][1,3]dioxol-5-yl)-4,4-dimethylpent-1-en-3-ol (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験成分記号：ME2080

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

本品は白色～微黄色の結晶性粉末である。

(2) 溶解性

1) 各種溶媒における溶解度

エタノール(96%)にやや溶けやすく、クロロホルムにやや溶けにくく、水にほとんど溶けない。

種々の溶媒に対するステリペントールの溶解性 (測定温度：25℃)

溶媒	1 gを溶かすのに要する 溶媒量 (mL)	日本薬局方の 溶解度表記
アセトン	2	溶けやすい
アセトニトリル	4	溶けやすい
ジクロロメタン	2	溶けやすい
エーテル	5	溶けやすい
ヒドロキシプロピル-β- シクロデキストリン (50 w/v%水溶液)	40	やや溶けにくい
PEG 400	34	やや溶けにくい
石油エーテル	500	溶けにくい
水	20000	ほとんど溶けない

2) 各種 pH 溶媒に対する溶解度

該当資料なし

(3) 吸湿性

吸湿性はほとんどない。

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点：約 75℃

(5) 酸塩基解離定数

pKa = 14.2*

*) Calculated using Advanced Chemistry Development 5ACD/Labs software V8.14 for Solaris
(©1994-2005 ACD/Labs)

(6) 分配係数

1-オクタノールと水を用いて、振とう法により分配係数を求めたところ、870.69であった (測定温度：37℃)。

(7) その他の主な示性値

旋光度

$[\alpha]_D^{20}$: -0.1 ~ +0.1 (0.750g、エタノール (96%)、25mL、200mm)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25±2°C/60±5%RH	ポリエチレン袋	36 箇月	規格内
中間的試験	30±2°C/65±5%RH	ポリエチレン袋	12 箇月	規格内
加速試験	40±2°C/75±5%RH	ポリエチレン袋	12 箇月	規格内
苛酷試験 ^{a)} (熱・湿度)	60°C	開放容器 (瓶)	4 週間	規格内
		気密容器 (瓶)	4 週間	規格内
	25°C/90%RH	開放容器 (瓶)	4 週間	規格内
		気密容器 (瓶)	4 週間	規格内
	40°C/75%RH	開放容器 (瓶)	4 週間	規格内
		気密容器 (瓶)	4 週間	規格内
苛酷試験 ^{b)} (光)	120 万 lx・hr 曝光	開放容器	8 日間	規格内

試験項目：性状（色、形状）、確認試験(1)、確認試験(2)、溶状（溶状、色）、旋光度、乾燥減量、類縁物質、
含量、微生物限度

^{a)}性状（色、形状）、乾燥減量、類縁物質、含量

^{b)}類縁物質、含量

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：

- 1) クロモトロープ酸ナトリウムを用いる呈色反応
- 2) 赤外吸収スペクトル
- 3) 液体クロマトグラフィー

定量法：液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

ディアコミットドライシロップ分包 250mg・500mg：ドライシロップ剤
 ディアコミットカプセル 250mg：硬カプセル剤

(2) 製剤の外観及び性状

ディアコミットドライシロップ分包 250mg・500mg

販売名	1包中の重量 (mg)	剤形	性状	におい
ディアコミットドライシロップ分包250mg	846	ドライシロップ剤	ごくうすい帯赤白色の顆粒分包品	芳香
ディアコミットドライシロップ分包500mg	1692			

ディアコミットカプセル 250mg

販売名	剤形	色	外形	カプセル番号	
ディアコミットカプセル250mg	硬カプセル剤	明るい帯紫赤色		2	
			直径 (mm)		重量 (g)
			長径：18.1 短径：6.1		約0.32

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	有効成分	添加剤
ディアコミットドライシロップ分包250mg	1包中 スチリペントール250mg	ポビドン、デンプングリコール酸ナトリウム、デキストリン、赤色3号、酸化チタン、アスパルテーム（L-フェニルアラニン化合物）、カルメロースナトリウム EP、ヒドロキシエチルセルロース 香料、バニリン
ディアコミットドライシロップ分包500mg	1包中 スチリペントール500mg	
ディアコミットカプセル250mg	1カプセル中 スチリペントール250mg	ポビドン、デンプングリコール酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム カプセル本体：ゼラチン、酸化チタン、赤色3号、青色2号

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

ディアコミットドライシロップ分包 250mg 1包あたりの熱量は 1.9kcal である。

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

混入する可能性のある物質は以下のとおりである。AB1600 と AB1601、AB2191 と AB2192 は同一の構造を有する異性体あるいは空間的な配置が異なる 2 成分と推測されている。

略号	化学名	構造式	由来
AB1600	ジ (4,4-ジメチル-1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-1-ペンテン-3-イル) エーテル		分解物
AB1601			
AB2191	4,4-ジメチル-1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-1-ペンテン-3-イル 4,4-ジメチル-1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-2-ペンテン-1-イル エーテル		分解物
AB2192			

6. 製剤の各種条件下における安定性

(1) ディアコミットドライシロップ分包 250mg・500mg

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25±2°C/60±5%RH	分包	36 箇月	規格内
中間的試験	30±2°C/65±5%RH	分包	36 箇月	規格内
加速試験	40±2°C/75±5%RH	分包	12 箇月	規格内
苛酷試験 (熱・湿度)	60°C	開放	4 週間	規格内
		分包	4 週間	1 週目で色の変化を認めた。
	25°C/90%RH	開放	4 週間	4 週目で凝集、3 週目で含量の低下を認めた。
		分包	4 週間	規格内
	40°C/75%RH	開放	4 週間	1 週目で色の変化、凝集及び含量の低下を認めた。
		分包	4 週間	規格内
苛酷試験 ^{a)} (光)	120 万 lx・hr 曝光	開放	8 日間	規格内

試験項目：性状（色、形状）、類縁物質、溶出性、含量

^{a)}類縁物質、含量

(2) ディアコミットカプセル 250mg

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25±2°C/ 60±5%RH	ポリプロピレンボトル 気密	36 箇月	規格内
中間的試験	30±2°C/ 65±5%RH	ポリプロピレンボトル 気密	12 箇月	規格内
加速試験	40±2°C/ 75±5%RH	ポリプロピレンボトル 気密	6 箇月	規格内

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
苛酷試験 (熱・湿度)	60℃	ポリプロピレンボトル 開放	4週間	1週目でカプセル剤皮が脆くなり、内容物の固化を認めた。
		ポリプロピレンボトル 気密	4週間	1週目でカプセル剤皮の粘着化、内容物の固化、4週目の溶出性において溶出不良を認めた。
	25℃/ 90%RH	ポリプロピレンボトル 開放	4週間	3週目でカプセル剤皮の湿潤化、4週目の溶出性において溶出不良及び崩壊時間の遅延を認めた。
		ポリプロピレンボトル 気密	4週間	規格内
		シャーレ、開放	2週間	1週目で溶出性の不良及び崩壊時間の遅延を認めた。
	40℃/ 75%RH	ポリプロピレンボトル 開放	4週間	規格内
		ポリプロピレンボトル 気密	4週間	規格内
苛酷試験 ^{a)} (光)	120万lx・hr 曝光	カプセル単独	8日間	規格内
		ポリプロピレンボトル 気密	8日間	規格内

試験項目：性状（色、形状）、類縁物質、溶出性、崩壊性、含量

^{a)}類縁物質、含量

(3) ディアコミットカプセル 250mg の小分け・分包処方を想定した各種安定性

1) ディアコミットカプセル 250mg を小分け容器に入れた場合の安定性

試験方法：カプセルを入れた小分け容器を、25℃75%RHの保存庫に3週間保存した（測定時期：1週間、2週間、3週間）。格納した小分け容器については保存期間中の全平日に1日3回、容器の蓋を開閉した。

保存条件	保存形態	保存期間	結果
25℃/75%RH	30カプセル/小分け容器 (ポリエチレンボトル)	3週間	規格内

試験項目：性状（色、形状）、溶出性、崩壊性、含量

2) ディアコミットカプセル 250mg を院内分包に入れた場合の安定性

保存条件	保存形態	保存期間	結果
25℃/90%RH	3カプセル/院内分包 (セロファン-ポリエチレン分包)	2週間	1週目でカプセル剤皮の軟化、内容物の流動性低下が認められ、溶出性の不良を認めた。
	3カプセル/院内分包 (セロファン-ポリエチレン分包) /家庭用保存容器* (気密容器)	2週間	規格内

試験項目：性状（色、形状）、溶出性、崩壊性

*:ジップロック*コンテナ-角形

7. 調製法及び溶解後の安定性

「IV. 12. その他」、「VIII. 11. 適用上の注意」の項参照

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性

日本薬局方 溶出試験法 第2法（パドル法）

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

60 カプセル容器のふたは、チャイルドロックを施している。

(「VIII. 11. 適用上の注意」の項参照)

(2) 包装

ディアコミットドライシロップ分包 250mg : 60 包

ディアコミットドライシロップ分包 500mg : 60 包

ディアコミットカプセル 250mg : バラ包装 (ボトル入) 60 カプセル

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

ディアコミットドライシロップ分包 250mg・500mg

分 包 : 紙/アルミニウム/ポリエチレンフィルム

ディアコミットカプセル 250mg

ボトル : ポリプロピレン、キャップ : ポリエチレン

11. 別途提供される資材類

ディアコミットカプセル 250mg

専用の小分け容器を提供している。

12. その他

ディアコミットドライシロップ分包 250mg・500mg

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

〈ドライシロップ剤〉

14.1.2 用量を調節するときには、スチリペントールとして 250mg を約 10mL の水に用時懸濁し、必要量を服用するよう指導すること。

〈懸濁性・懸濁粒子の均一性〉

ディアコミットドライシロップ剤は、懸濁濃度が約 25 mg/mL となるように水を加え、1 分間程度、手動で振とうすることによりほぼ完全に懸濁した。

本剤の投薬では、用量調節のために調製した懸濁液を分割採取する場合がある。図には、分割した懸濁液中のスチリペントール含量を評価した結果を示した。懸濁液の静置により時間依存的に原薬粒子の沈降を認めるものの、調製直後又は静置後でも再振とうすることで、規定量のスチリペントールを含む懸濁液を採取可能である。

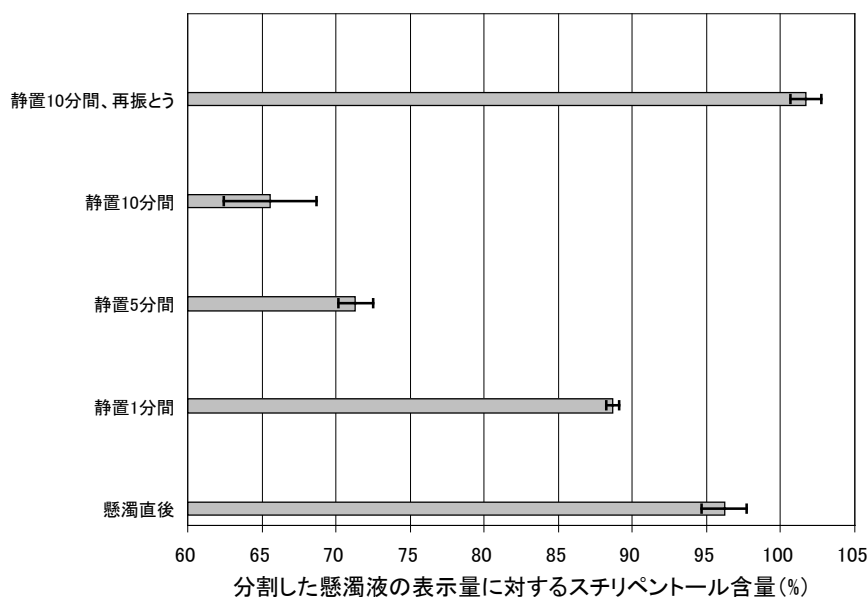


図 ドライシロップ懸濁液を分割した時のスチリペントール含量
(平均値±標準偏差、n=3)

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

クロバザム及びバルプロ酸ナトリウムで十分な効果が認められない Dravet 症候群患者における間代発作又は強直間代発作に対するクロバザム及びバルプロ酸ナトリウムとの併用療法

2. 効能又は効果に関する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1)用法及び用量の解説

通常、1歳以上の患者には、スチリペンツールとして1日50mg/kgを1日2～3回に分割して食事中又は食直後に経口投与する。投与は1日20mg/kgから開始し、1週間以上の間隔をあけ10mg/kgずつ増量する。ただし、体重50kg以上の患者には、スチリペンツールとして1日1000mgから投与を開始し、1週間以上の間隔をあけ500mgずつ増量する。

なお、1日最大投与量は50mg/kg又は2500mgのいずれか低い方を超えないこととする。

(2)用法及び用量の設定経緯・根拠

用量反応探索試験は実施されていない。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法・用量に関連する注意

7.1 本剤は単独では投与せず、クロバザム及びバルプロ酸ナトリウムと併用して投与すること。本剤単独投与での使用経験はない。[16.1.3、17.1.1、17.1.2、18.1.2参照]

7.2 本剤はクロバザム及びバルプロ酸ナトリウムの代謝を阻害するため、本剤の投与開始又は増量により食欲減退、傾眠、ふらつき等が認められた場合には、各薬剤の血中濃度推移等を確認し、クロバザム及びバルプロ酸ナトリウムの減量についても考慮すること。[16.7.1参照]

7.3 本剤の吸収は食事の影響を受けやすく、有効性及び安全性は食事中又は食直後投与により確認されていることから、必ず食事中又は食直後に服用するよう指導すること。吸収が低下し、作用が減弱するおそれがある。[16.2.1、17.1.1、17.1.2参照]

7.4 カプセル剤ではドライシロップ剤と比較してCmaxが低くなるので、切り替える場合には、血中濃度を測定するなど、患者の状態を十分に観察すること。[16.1.4参照]

7.5 肝機能障害又は腎機能障害を有する患者に投与する場合には、低用量から開始し、本剤及び併用抗てんかん薬の血中濃度測定を行い、患者の状態を慎重に観察しながら徐々に増量すること。[9.2、9.3、15.2.2参照]

(解説)

7.1 Dravet 症候群患者を対象とした本剤単剤での国内外の臨床試験は実施されていない。国内外の臨床試験において、「クロバザム及びバルプロ酸ナトリウムで十分な効果が認められない Dravet 症候群患者における間代発作又は強直間代発作に対するクロバザム及びバルプロ酸ナトリウムとの併用療法」においてのみ本剤の有効性が示されているので、本剤単独では投与せず、クロバザム及びバルプロ酸ナトリウムを十分量投与し効果が認められない場合に本剤を併用投与すること。

国内第Ⅲ相試験及び長期投与試験はクロバザム及びバルプロ酸ナトリウムの他に、臭化剤（臭化ナトリウム、臭化カリウム）の併用を可能として実施された。この他の抗てんかん薬を併用した場合の安全性及び有効性については、明確になっていない。

7.2 本剤の開始又は増量により、食欲減退、傾眠、ふらつき等が認められた場合は、血中濃度推移等を確認し、原因と考えられる併用抗てんかん薬の減量を考慮すること。

減量が必要と判断された場合には、患者の状態をみながら、原因と考えられた薬剤について、可能な限り1週間以上の間をあけ、ゆっくりとした減量を検討すること。

【減量方法の目安】

国内第Ⅲ相試験及び長期投与試験では、クロバザムは投与量の25%の割合、バルプロ酸ナトリウムの場合は投与量の20%の割合で減量されていた。

併用抗てんかん薬を減量しても改善しない場合は、本剤を減量すること。国内長期投与試験では、本剤は投与量の約5%から30%の範囲で減量されていた。併用薬同様、患者の状態を観察しながら、可能な限り1週以上の間をあけ、ゆっくりとした減量を検討すること。

- 7.3 本剤は必ず食事中又は食直後に服用するよう指導すること。空腹時の服用では血中濃度が十分に上がらない可能性がある。（「Ⅶ. 1. (4)食事・併用薬の影響」の項参照）
- 7.4 ドライシロップ剤とカプセル剤の生物学的同等性は示されていない。
ドライシロップ剤とカプセル剤の切り換え時には、慎重に患者の状態を観察するとともに、必要に応じて本剤及び併用抗てんかん薬の血中濃度を測定すること。（「Ⅶ. 1. (2)5)生物学的同等性」の項参照）
- 7.5 肝機能障害又は腎機能障害を有する患者を対象とした国内外の臨床試験は実施されていない。このような患者では、本剤のクリアランスが低下している可能性があり、本剤及び本剤の代謝物の血中濃度が上昇すると考えられ、肝機能障害、腎機能障害を悪化させるおそれがある。肝機能障害患者又は腎機能障害患者に投与する場合には、低用量から開始し、本剤及び併用抗てんかん薬の血中濃度測定を行い、慎重に観察しながら徐々に増量すること。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

表 1 V. 5. 臨床成績 (2) 臨床薬理試験、(3) 用量探索試験、(4) 検証的試験の項に記載する臨床試験 (承認申請時評価資料)

試験区分	試験名	実施国	目的	対象	小児/ 成人	被験者 数 ^{a)}	併用薬
第Ⅰ相 単回投与試験	STIVAL 試験	フランス	生物学的同等性	健康成人男性	成人	24	-
第Ⅰ相 単回投与試験 ^{b)}	STIUNI 試験	フランス	薬物動態	健康成人男性	成人	12	-
第Ⅰ相 単回投与試験	STIPOP 試験	フランス	母集団薬物動態	Dravet 症候群 患者	小児	35	VPA, CLB
第Ⅲ相 非盲検試験 ^{c)}	STP-1 試験	日本	有効性/安全性/ 薬物動態	Dravet 症候群 患者	小児 成人	30	VPA, CLB (Br)
第Ⅲ相 プラセボ対照 二重盲検試験	STICLO-Italy 試験	イタリア	有効性/安全性	Dravet 症候群 患者 ^{d)}	小児	12 (11)	VPA, CLB

VPA：バルプロ酸ナトリウム、CLB：クロバザム、Br：臭化剤、progabide：国内未承認

^{a)} 安全性解析対象被験者数、() 内はプラセボ群。

^{b)} 参考資料

^{c)} 長期投与試験を含む

^{d)} 中核群である乳児重症ミオクロニーてんかん患者のみを対象とした

表 2 その他の臨床試験

試験区分	試験名	CTD 番号
第Ⅰ相	RCLA098 試験	2. 7. 6. 2
第Ⅲ相	STICLO-France 試験	2. 7. 6. 5
第Ⅲ相 長期	STILON 試験	2. 7. 6. 7
第Ⅱ相	STEV 試験	2. 7. 6. 8
第Ⅱ相	Courjon et al 試験	2. 7. 6. 9
第Ⅱ相	Loiseau 試験	2. 7. 6. 10
第Ⅱ相	Martinez-Lage 試験	2. 7. 6. 11
第Ⅱ/Ⅲ相	Lennox-Gastaut 試験	2. 7. 6. 12
第Ⅲ相	STICAR 試験	2. 7. 6. 13
第Ⅱ/Ⅲ相	WOW 試験	2. 7. 6. 14
第Ⅲ相	STISEVR 試験	2. 7. 6. 15

(2) 臨床薬理試験

1) 第 I 相単回投与試験 (STIUNI 試験) (外国人データ)¹⁾

外国人健康成人にスチリペントール 500、1000 及び 2000 mg (500mg カプセル*、各投与量 12 例) を食後に単回経口投与した。1 例に 2 件 (鼻炎及び咽頭炎) の有害事象が発現した。程度はいずれも中等度で、薬物治療により回復した。スチリペントールとの因果関係はいずれも「多分関連なし」と判定された。試験終了時の臨床検査において、赤血球数、ヘモグロビン、白血球数、リンパ球数が正常範囲の下限を下回ったが、これらは試験期間中に繰り返し実施した採血によるものと考えられた。また、1 例の γ -GTP 値が正常範囲の下限を下回ったが、臨床的に問題ないと考えられた。試験期間中及び試験終了時の血圧は、少数の被験者で正常範囲を逸脱していたが、いずれも臨床的に問題があるとは考えられなかった。試験期間中及び試験終了時の心電図パラメータは、3 例で正常範囲を逸脱していたものの、逸脱はいずれも 1 回で、臨床的に問題はないと判定された。

* : 500mg カプセルは国内未販売

2) 反復投与試験

該当資料なし

3) 第 I 相単回投与試験 (STIPOP 試験) (外国人データ)²⁾

スチリペントール、クロバザム及びバルプロ酸ナトリウムが投与された外国人 Dravet 症候群患者 35 例を対象に母集団薬物動態試験を実施した。有害事象は 2 例に 2 件認められた。1 例は軽度の発熱、もう 1 例は中等度の鼻咽頭炎であった。いずれもスチリペントールとの因果関係は否定された。

4) 第 I 相単回投与試験 (STIVAL 試験) (外国人データ)¹⁾

カプセル剤とドライシロップ剤との生物学的同等性を、外国人健康成人男性 24 例に 1000mg を食後に単回経口投与することにより検討した。有害事象は 4 例に 5 件認められた。ドライシロップ剤では上腹部痛及びほてりが各 1 件 (いずれも中等度)、カプセル剤では下痢、疲労及びほてり (いずれも軽度) が認められた。2 件のほてりは同一の被験者に認められた。スチリペントールとの因果関係は、疲労が「関連なし」と判定された以外、全て「多分関連なし」と判定された。また、いずれの有害事象も自然に消失した。臨床検査値、バイタルサイン及び心電図では、臨床的に問題となる異常値又は異常所見は認められなかった。

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

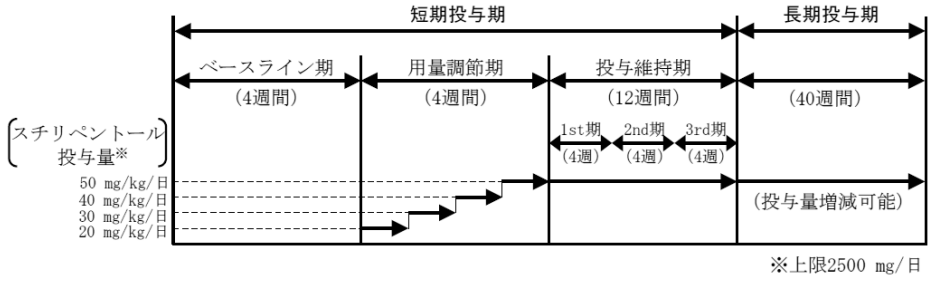
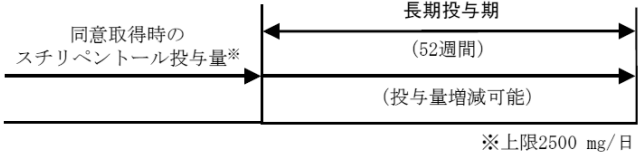
1) 有効性検証試験

①国内第Ⅲ相非盲検試験 (STP-1 試験) ^{3~5)}

<p>目的</p>	<p>クロバザム (CLB) 及びバルプロ酸ナトリウム (VPA) で治療されている Dravet 症候群患者を対象にスチリペントールを投与維持期として 12 週間付加投与したときの間代発作又は強直間代発作に関する有効性、安全性及び薬物動態を検討する。また、スチリペントールの長期投与における有効性及び安全性を検討する。さらに、ドライシロップからカプセル剤への剤型変更における有効性、安全性及び薬物動態を検討する。</p>
<p>試験デザイン</p>	<p>多施設共同、付加投与、非盲検、非対照試験</p>
<p>対象</p>	<p>短期投与期： ベースライン組入れ被験者 27 名、用量調節期組入れ被験者 24 名、有効性解析対象 24 名、安全性解析対象 24 名</p> <p>長期投与期： 組入れ被験者 27 名 (短期投与から移行 21 名、国内臨床研究*から移行 6 名) 有効性解析対象 27 名 (短期投与から移行 21 名、国内臨床研究*から移行 6 名) 安全性解析対象 27 名 (短期投与から移行 21 名、国内臨床研究*から移行 6 名) カプセル剤への剤型変更 4 名</p>
<p>選択基準： 初めてスチリペントールが投与される患者</p>	<p>初めてスチリペントールが投与される患者のうち、以下に規定した選択基準に合致し、かつ除外基準に抵触しない患者を対象とする。</p> <p><選択基準></p> <p>ベースライン期組入れ時</p> <ol style="list-style-type: none"> 発作型：てんかん発作の臨床・脳波分類 (ILAE 1981) で規定されたけいれん性発作 (全般性又は一側性の間代発作又は強直間代発作) を 4 回以上/月 (30 日換算) 有する患者 性別：不問 年齢：同意取得時の年齢が 1 歳以上、30 歳以下の患者 体重：5kg 以上 入院・外来の別：不問 併用抗てんかん薬：以下の抗てんかん薬の組合せで治療中の患者 <ul style="list-style-type: none"> - CLB+VPA - CLB+VPA+Br 併用抗てんかん薬の種類及び用法・用量が、ベースライン期組入れ時点で CLB 及び VPA は 4 週間以上、Br については 8 週間以上変更されていないことが確認できた患者 CLB 及び VPA に関する最大耐用量 (原則として、CLB : 0.5mg/kg/日・VPA : 30mg/kg/日) での治療歴及びその適切性が確認できた患者 患者の同意：本試験参加に関して患者本人又は代諾者から文書による同意が得られた患者。なお、治験責任医師等は、治験への参加を理解できる知的レベルにあると考えられる未成年者又は精神発達遅滞を有する患者からも可能な限り同意説明文書又はアセント文書に基づく患者本人からの同意又はアセントを取得することとし、この場合においては合わせて代諾者の同意を取得する <p>用量調節期組入れ時</p> <ol style="list-style-type: none"> ベースライン期の完了：ベースライン期の選択基準に合致し、除外基準に抵触せず、ベースライン期を完了した被験者 発作回数：ベースライン期に 4 回以上/月 (30 日換算) の頻度でけいれん性発作 (全般性又は一側性の間代発作又は強直間代発作) が発現した被験者 併用抗てんかん薬：ベースライン期において併用抗てんかん薬の種類、用法・用量の変更がなかった被験者 臨床検査値：用量調節期組入れ時における臨床検査結果が基準値範囲内である被験者 (CBC、血小板数、血清クレアチニン、AST、ALT については基準上限値の 3 倍未満である被験者) ただし、上記で規定された基準値の逸脱に関して、治験責任医師又は治験分担医師が医学的に許容範囲と判断した場合を除く <p>長期投与期移行時</p> <ol style="list-style-type: none"> 投与維持期の完了：投与維持期 12 週間の投与を完了した被験者のうち、有効性 (原則としてベースライン期と比較した投与維持期 3rd 期のけいれん性発作頻度が 50% 以上減少) が確認され、治験責任医師等によりスチリペントールの継続投与が必要と判断された被験者 被験者の同意：被験者本人又は代諾者が本剤の継続投与を希望し、文書による同意が得られた被験者。なお、治験責任医師等は、治験への継続参加について理解できる知

<p>選択基準： 初めてスチリ ペントールが 投与される患 者（つづき）</p>	<p>的レベルにあると考えられる未成年者又は精神発達遅滞を有する被験者からも可能な限り同意説明文書又はアセント文書に基づく被験者本人からの同意又はアセントを取得することとし、この場合においては合わせて代諾者の同意を取得する</p> <p>3) 抗てんかん薬としてスチリペントール、CLB、VPAのみが投与されている被験者。ただし、Brの併用は可とする</p> <p>継続投与期移行時</p> <p>1) 長期投与期の完了：40週間の長期投与期を完了した被験者のうち、治験責任医師等によりスチリペントールの継続投与が必要と判断された被験者</p> <p>2) 被験者の同意：被験者本人又は代諾者が本剤の継続投与を希望し、文書による同意が得られた被験者。なお、治験責任医師等は、治験への継続参加について理解できる知的レベルにあると考えられる未成年者又は精神発達遅滞を有する被験者からも可能な限り同意説明文書又はアセント文書に基づく被験者本人からの同意又はアセントを取得することとし、この場合においては合わせて代諾者の同意を取得する</p>
<p>除外基準： 初めてスチリ ペントールが 投与される患 者</p>	<p><除外基準></p> <p>ベースライン期、用量調節期組入れ時</p> <p>下記の事項に関しては、時点が指定されている事項を除き、ベースライン期及び用量調節期の両時点で確認する。</p> <p>1) 併用抗てんかん薬：他の抗てんかん薬（CLB、VPA、Br及びジアゼパム坐剤・注射剤（頓用）を除く）が投与されている患者。なお、Brについてはベースライン期開始以後の新たな併用は禁止とするが、ベースライン期開始前より服用継続している患者は、この限りではない。</p> <p>2) てんかん発作の記録：患者本人又は代諾者を含む介護者が発現したてんかん発作の回数・時間を正確に記録することができない患者</p> <p>3) 避妊、妊婦・授乳婦：妊娠可能な女性で治験期間中に避妊を実施できない患者（パートナーを含む）、妊娠又は授乳中の患者</p> <p>4) 併用薬・併用療法： (1) テオフィリン治療を行っている患者 (2) 本治験実施計画書の「併用禁止薬」又は「併用禁止療法」に規定する薬剤又は処置の併用を必要とする患者</p> <p>5) 合併症： (1) 重篤な肝機能障害を有する患者 (2) 進行性病変（脳腫瘍、進行性脳脊髄炎等）に関連するてんかんを有する患者 (3) 神経変性疾患（若年性アルツハイマー病、脊髄小脳変性症等）を有する患者</p> <p>6) 既往歴：せん妄を呈する精神疾患の既往歴を有する患者</p> <p>7) その他 (1) 他の進行中の治験に登録されている患者 (2) 治験薬投与開始前180日以内に治験に参加した患者 (3) 経口投与ができない患者。又は、いずれの薬剤の服用も拒否する患者 (4) 以前にスチリペントールを服用したことがある患者 (5) 本治験を実施するのに治験責任医師又は治験分担医師が不適当と判断した患者 (6) 抗てんかん薬に対する過敏症の既往のある患者 (7) 治験開始前1年以内にアルコール及び薬物依存又は乱用の経験のある患者</p> <p>長期投与期移行時、継続投与期移行時</p> <p>1) 避妊、妊婦・授乳婦：妊娠可能な女性で治験期間中に避妊を実施できない被験者（パートナーを含む）、妊娠又は授乳中の被験者</p> <p>2) その他：本治験を実施するのに治験責任医師又は治験分担医師が不適当と判断した被験者</p>
<p>選択基準： 国内臨床研究* から継続してス チリペントール が投与されてい る患者</p>	<p>国内臨床研究*から継続してスチリペントールが投与されている患者のうち、以下に規定した選択基準に合致し、かつ除外基準に抵触しない患者を対象とする。</p> <p><選択基準></p> <p>長期投与期組入れ時</p> <p>1) 併用抗てんかん薬：治療薬として、スチリペントールが投与されており、併用抗てんかん薬としてCLB及びVPAが投与されている患者。 併用抗てんかん薬の種類及び用法・用量が、長期投与期組入れ時点でCLB及びVPAは4週間以上、Brについては8週間以上変更されていないことが確認できた患者</p> <p>2) 性別：不問</p> <p>3) 年齢：同意取得時の年齢が1歳以上、30歳以下の患者</p> <p>4) 体重：5kg以上</p> <p>5) 入院・外来の別：不問</p>

<p>選択基準： 国内臨床研究* から継続してスチリペンツールが投与されている患者（つづき）</p>	<p>6) 患者の同意：本治験参加に関して患者本人又は代諾者から文書による同意が得られた患者。なお、治験責任医師等は、治験への参加を理解できる知的レベルにあると考えられる未成年者又は精神発達遅滞を有する患者からも可能な限り同意説明文書又はアセント文書に基づく患者本人からの同意又はアセントを取得することとし、この場合においては合わせて代諾者の同意を取得する。</p> <p>継続投与期移行時</p> <p>1) 長期投与期の完了：52週間の長期投与期を完了した被験者のうち、治験責任医師等によりスチリペンツールの継続投与が必要と判断された被験者</p> <p>2) 被験者の同意：被験者本人又は代諾者が本剤の継続投与を希望し、文書による同意が得られた被験者。なお、治験責任医師等は、治験への継続参加について理解できる知的レベルにあると考えられる未成年者又は精神発達遅滞を有する被験者からも可能な限り同意説明文書又はアセント文書に基づく被験者本人からの同意又はアセントを取得することとし、この場合においては合わせて代諾者の同意を取得する。</p>
<p>除外基準： 国内臨床研究* から継続してスチリペンツールが投与されている患者</p>	<p><除外基準></p> <p>長期投与期組入れ時</p> <p>1) てんかん発作の記録：患者本人又は代諾者を含む介護者が発現したてんかん発作の回数・時間を正確に記録することができない患者</p> <p>2) 避妊、妊婦・授乳婦：妊娠可能な女性で治験期間中に避妊を実施できない患者（パートナーを含む）、妊娠又は授乳中の患者</p> <p>3) 併用薬・併用療法： (1) テオフィリン治療を行っている患者 (2) 本治験実施計画書の「併用禁止薬」又は「併用禁止療法」に規定する薬剤又は処置の併用を必要とする患者</p> <p>4) 合併症： (1) 重篤な肝機能障害を有する患者 (2) 進行性病変（脳腫瘍、進行性脳脊髄炎等）に関連するてんかんを有する患者 (3) 神経変性疾患（若年性アルツハイマー病、脊髄小脳変性症等）を有する患者</p> <p>5) その他： (1) 他の進行中の治験に登録されている患者 (2) 治験薬投与開始前180日以内に治験に参加した患者 (3) 経口投与ができない患者。又は、いずれの薬剤の服用も拒否する患者 (4) 本治験を実施するのに治験責任医師又は治験分担医師が不相当と判断した患者 (5) スチリペンツール又は抗てんかん薬に対する過敏症の既往のある患者 (6) 治験開始前1年以内にアルコール及び薬物依存又は乱用の経験のある患者</p> <p>継続投与期移行時</p> <p>1) 避妊、妊婦・授乳婦：妊娠可能な女性で治験期間中に避妊を実施できない被験者（パートナーを含む）、妊娠又は授乳中の被験者</p> <p>2) その他：本治験を実施するのに治験責任医師又は治験分担医師が不相当と判断した被験者</p>
<p>選択基準 （共通）： 長期投与期の カプセル剤へ の変更時</p>	<p>初めてスチリペンツールが投与される患者・国内臨床研究*から継続してスチリペンツールが投与されている患者《共通》</p> <p><選択基準></p> <p>長期投与期のカプセル剤への変更時</p> <p>1) カプセル剤の服用：治験責任医師等がカプセル剤を服用可能と判断した被験者</p> <p>2) 抗てんかん薬：長期投与期においてスチリペンツールのドライシロップを最低8週間以上服用し、カプセル剤への変更が可能と判断した時点でスチリペンツール及び併用抗てんかん薬の種類及び用法・用量の変更が必要ないと治験責任医師等が判断した被験者</p> <p>3) 体重：19kg以上</p> <p>4) 被験者の同意：被験者本人又は代諾者がカプセル剤への変更を希望し、文書による同意が得られた被験者。なお、治験責任医師等は、治験の内容について理解できる知的レベルにあると考えられる未成年者又は精神発達遅滞を有する被験者からも可能な限り同意説明文書又はアセント文書に基づく被験者本人からの同意又はアセントを取得することとし、この場合においては合わせて代諾者の同意を取得する</p>
<p>投与方法</p>	<p>スチリペンツールを 20mg/kg/日（最大投与量 1000mg/日）から投与開始し、1週間ごとに 10mg/kg/日（最大 500mg/日）ずつ漸増して 50mg/kg/日（最大投与量 2500mg/日）を維持用量とし、食事中又は食直後に合計 16 週間経口投与した。なお、クロバザム及びバルプロ酸ナトリウムを併用した。</p>

<p>投与期間</p>	<p>ベースライン期：4週間 用量調節期：4週間 投与維持期：12週間（1st期：4週間、2nd期：4週間、3rd期：4週間） 長期投与期：52週間（ただし、「初めてスチリペントールが投与される患者」では投与維持期の12週間を含む）</p> <p>初めてスチリペントールが投与される患者</p>  <p>国内臨床研究*から組み入れた患者</p>  <p>※上限2500 mg/日</p>									
<p>評価項目</p>	<p><有効性の評価> 1) 主要評価項目 短期投与期におけるResponder rate[※] [※]評価時期（投与維持期3rd期）の痙攣発作（間代発作又は強直間代発作）の発作回数（30日換算値）がベースライン期と比較して50%以上減少した患者の割合 2) 副次評価項目 投与維持期（1st期、2nd期、3rd期）、長期投与期の間代発作又は強直間代発作の合計回数（30日換算値）及び中止した患者の割合、ベースライン期と比較した各期での変化率、変化量、Responderの割合。なお、その他の発作型（ミオクロニー発作、非定型欠神発作、部分発作等）も同様の内容を評価する。</p> <p><安全性の評価> スチリペントールにおける有害事象の発現頻度及び重症度、有害事象とスチリペントール、CLB、CLB代謝物、VPA及びBrの血中濃度との関係</p>									
<p>結果： 短期投与期</p>	<p><有効性の評価> 1) 主要評価項目 1～18歳の患者におけるResponder rateは65.0%（13/20例）であった。また、19～30歳の患者におけるResponder rateは4例中3例であった。</p> <p style="text-align: center;">表1 Responder rate</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">年齢区分</th> <th style="text-align: center;">1～18歳 (n=20)</th> <th style="text-align: center;">19～30歳 (n=4)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">Responder</td> <td style="text-align: center;">13例</td> <td style="text-align: center;">3例</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Responder rate (95%信頼区間)</td> <td style="text-align: center;">65.0% (40.8% - 84.6%)</td> <td style="text-align: center;">3/4例 (19.4% - 99.4%)</td> </tr> </tbody> </table> <p><安全性の評価> 副作用の発現率は91.7%（22/24例）であった。発現率10%以上の副作用は、傾眠79.2%（19/24例）、食欲減退58.3%（14/24例）、運動失調54.2%（13/24例）、γ-グルタミントランスフェラーゼ増加33.3%（8/24例）、振戦25.0%（6/24例）、皮膚乾燥12.5%（3/24例）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加12.5%（3/24例）であった。</p>	年齢区分	1～18歳 (n=20)	19～30歳 (n=4)	Responder	13例	3例	Responder rate (95%信頼区間)	65.0% (40.8% - 84.6%)	3/4例 (19.4% - 99.4%)
年齢区分	1～18歳 (n=20)	19～30歳 (n=4)								
Responder	13例	3例								
Responder rate (95%信頼区間)	65.0% (40.8% - 84.6%)	3/4例 (19.4% - 99.4%)								

結果： 長期投与期	<p><有効性の評価></p> <p>1) 副次評価項目</p> <p>1～18歳の患者では痙攣発作（間代発作又は強直間代発作）の発作回数は、開始時4.2回、その後終了時まで3.5～6.4回の間で推移した。また、19～30歳の患者では、発作回数は開始時3.1回、その後終了時まで1.4～9.6回の間で推移した。</p> <p>表2 痙攣発作の発作回数の合計の推移（初めてステリペントールが投与された患者）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>ベースライン期 (第Ⅲ相試験 開始時)</th> <th>16週 (長期投与 試験開始時)</th> <th>20週</th> <th>24週</th> <th>28週</th> <th>32週</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1～18歳</td> <td>18</td> <td>18</td> <td>17</td> <td>17</td> <td>17</td> <td>17</td> </tr> <tr> <td>発作回数</td> <td>10.55 (4.6、157.9)</td> <td>4.20 (0.0、54.8)</td> <td>6.40 (0.0、37.7)</td> <td>6.10 (0.0、44.5)</td> <td>4.80 (0.0、82.8)</td> <td>6.40 (0.0、25.7)</td> </tr> <tr> <td>19～30歳</td> <td>3</td> <td>3</td> <td>3</td> <td>3</td> <td>3</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>発作回数</td> <td>12.00 (7.2、18.4)</td> <td>3.10 (0.0、3.2)</td> <td>3.30 (2.2、4.2)</td> <td>2.00 (1.0、5.3)</td> <td>1.40 (1.1、14.0)</td> <td>3.20 (1.0、13.8)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>36週</td> <td>40週</td> <td>44週</td> <td>48週</td> <td>52週</td> <td>56週</td> </tr> <tr> <td>1～18歳</td> <td>17</td> <td>16</td> <td>16</td> <td>16</td> <td>16</td> <td>16</td> </tr> <tr> <td>発作回数</td> <td>4.20 (0.0、60.0)</td> <td>4.50 (0.0、82.7)</td> <td>3.90 (0.0、55.3)</td> <td>3.50 (0.0、82.8)</td> <td>4.80 (0.0、79.2)</td> <td>3.70 (0.0、121.0)</td> </tr> <tr> <td>19～30歳</td> <td>3</td> <td>3</td> <td>3</td> <td>3</td> <td>3</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>発作回数</td> <td>9.60 (3.2、11.7)</td> <td>5.30 (5.3、5.3)</td> <td>4.20 (1.0、11.7)</td> <td>4.20 (2.1、11.7)</td> <td>8.50 (6.0、17.1)</td> <td>6.00 (6.0、7.5)</td> </tr> </tbody> </table> <p>発作回数：中央値（最小値、最大値）</p>								ベースライン期 (第Ⅲ相試験 開始時)	16週 (長期投与 試験開始時)	20週	24週	28週	32週	1～18歳	18	18	17	17	17	17	発作回数	10.55 (4.6、157.9)	4.20 (0.0、54.8)	6.40 (0.0、37.7)	6.10 (0.0、44.5)	4.80 (0.0、82.8)	6.40 (0.0、25.7)	19～30歳	3	3	3	3	3	3	発作回数	12.00 (7.2、18.4)	3.10 (0.0、3.2)	3.30 (2.2、4.2)	2.00 (1.0、5.3)	1.40 (1.1、14.0)	3.20 (1.0、13.8)		36週	40週	44週	48週	52週	56週	1～18歳	17	16	16	16	16	16	発作回数	4.20 (0.0、60.0)	4.50 (0.0、82.7)	3.90 (0.0、55.3)	3.50 (0.0、82.8)	4.80 (0.0、79.2)	3.70 (0.0、121.0)	19～30歳	3	3	3	3	3	3	発作回数	9.60 (3.2、11.7)	5.30 (5.3、5.3)	4.20 (1.0、11.7)	4.20 (2.1、11.7)	8.50 (6.0、17.1)	6.00 (6.0、7.5)
		ベースライン期 (第Ⅲ相試験 開始時)	16週 (長期投与 試験開始時)	20週	24週	28週	32週																																																																						
	1～18歳	18	18	17	17	17	17																																																																						
	発作回数	10.55 (4.6、157.9)	4.20 (0.0、54.8)	6.40 (0.0、37.7)	6.10 (0.0、44.5)	4.80 (0.0、82.8)	6.40 (0.0、25.7)																																																																						
	19～30歳	3	3	3	3	3	3																																																																						
	発作回数	12.00 (7.2、18.4)	3.10 (0.0、3.2)	3.30 (2.2、4.2)	2.00 (1.0、5.3)	1.40 (1.1、14.0)	3.20 (1.0、13.8)																																																																						
		36週	40週	44週	48週	52週	56週																																																																						
	1～18歳	17	16	16	16	16	16																																																																						
	発作回数	4.20 (0.0、60.0)	4.50 (0.0、82.7)	3.90 (0.0、55.3)	3.50 (0.0、82.8)	4.80 (0.0、79.2)	3.70 (0.0、121.0)																																																																						
	19～30歳	3	3	3	3	3	3																																																																						
発作回数	9.60 (3.2、11.7)	5.30 (5.3、5.3)	4.20 (1.0、11.7)	4.20 (2.1、11.7)	8.50 (6.0、17.1)	6.00 (6.0、7.5)																																																																							
<p><安全性の評価></p> <p>副作用の発現率は66.7%（14/21例）であった。発現率10%以上の副作用は、食欲減退38.1%（8/21例）、傾眠14.3%（3/21例）であった。重篤な有害事象は、9例（肺炎2例、RSウイルス感染・てんかん・インフルエンザ、栄養障害・気管支炎・肺炎、ウイルス感染、てんかん重積状態、食欲減退・感染、発熱・全身健康状態低下、食欲減退各1例）が認められたが、投与中止に至った有害事象、死亡例はなかった。</p>																																																																													
結果： 国内臨床研究* から本剤が投与 されている患者 の長期投与期	<p><有効性の評価></p> <p>1) 副次評価項目</p> <p>52週間投与した結果、痙攣発作（間代発作又は強直間代発作）の発作回数の合計は、下表のとおりであった。</p> <p>表3 痙攣発作の発作回数の合計の推移（国内臨床研究*から組み入れた患者）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>長期投与 試験組み 入れ前</th> <th>4週</th> <th>8週</th> <th>12週</th> <th>16週</th> <th>20週</th> <th>24週</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>評価例数</td> <td>6</td> <td>5</td> <td>5</td> <td>5</td> <td>5</td> <td>5</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>発作回数</td> <td>2.10 (0.0、20.7)</td> <td>6.40 (0.0、12.8)</td> <td>5.10 (0.0、20.5)</td> <td>5.30 (0.0、34.2)</td> <td>5.70 (0.0、18.2)</td> <td>2.50 (0.0、24.6)</td> <td>7.00 (0.0、15.4)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>28週</td> <td>32週</td> <td>36週</td> <td>40週</td> <td>44週</td> <td>48週</td> <td>52週</td> </tr> <tr> <td>評価例数</td> <td>5</td> <td>5</td> <td>5</td> <td>5</td> <td>5</td> <td>5</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>発作回数</td> <td>4.20 (0.0、18.2)</td> <td>7.10 (0.0、36.2)</td> <td>6.00 (0.0、37.2)</td> <td>6.40 (0.0、23.5)</td> <td>7.10 (0.0、23.5)</td> <td>6.80 (0.0、48.2)</td> <td>3.20 (0.0、15.0)</td> </tr> </tbody> </table> <p>発作回数：中央値（最小値、最大値）</p>								長期投与 試験組み 入れ前	4週	8週	12週	16週	20週	24週	評価例数	6	5	5	5	5	5	5	発作回数	2.10 (0.0、20.7)	6.40 (0.0、12.8)	5.10 (0.0、20.5)	5.30 (0.0、34.2)	5.70 (0.0、18.2)	2.50 (0.0、24.6)	7.00 (0.0、15.4)		28週	32週	36週	40週	44週	48週	52週	評価例数	5	5	5	5	5	5	5	発作回数	4.20 (0.0、18.2)	7.10 (0.0、36.2)	6.00 (0.0、37.2)	6.40 (0.0、23.5)	7.10 (0.0、23.5)	6.80 (0.0、48.2)	3.20 (0.0、15.0)																						
		長期投与 試験組み 入れ前	4週	8週	12週	16週	20週	24週																																																																					
	評価例数	6	5	5	5	5	5	5																																																																					
	発作回数	2.10 (0.0、20.7)	6.40 (0.0、12.8)	5.10 (0.0、20.5)	5.30 (0.0、34.2)	5.70 (0.0、18.2)	2.50 (0.0、24.6)	7.00 (0.0、15.4)																																																																					
		28週	32週	36週	40週	44週	48週	52週																																																																					
	評価例数	5	5	5	5	5	5	5																																																																					
	発作回数	4.20 (0.0、18.2)	7.10 (0.0、36.2)	6.00 (0.0、37.2)	6.40 (0.0、23.5)	7.10 (0.0、23.5)	6.80 (0.0、48.2)	3.20 (0.0、15.0)																																																																					
	<p><安全性の評価></p> <p>副作用の発現率は33.3%（2/6例）であった。認められた副作用は、傾眠33.3%（2/6例）、食欲減退16.7%（1/6例）であった。重篤な有害事象はてんかんが1名1件に認められたが、重篤な副作用は認められなかった。投与中止に至った有害事象、死亡例はなかった。</p>																																																																												

*：国内臨床研究⁶⁾

平成19年度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として、抗てんかん薬1剤以上で治療されている1歳以上のDravet症候群患者を対象として実施された多施設共同、非盲検、非対照のステリペントール付加投与による臨床研究。

②海外第Ⅲプラセボ対照二重盲検試験（STICLO-Italy 試験）（外国人データ）⁷⁾

目的	乳児重症ミオクロニーてんかん（SMEI）患者を対象として、全般的又は一側性の間代又は強直間代発作の治療におけるクロバザム（CLB）及びバルプロ酸ナトリウム（VPA）にスチリペントールを付加投与したときの有効性を確認する。また、定常状態におけるスチリペントール及び併用抗てんかん薬の血中濃度を検討する。
実施国	イタリア
試験デザイン	多施設共同、付加投与、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験
対象	組入れ被験者数：23名（ディアコミット群：12名、プラセボ群11名） 解析時： Intent-to-treat（ITT）集団：23名（スチリペントール群：12名、プラセボ群：11名） Per Protocol（PP）集団：20名（スチリペントール群：11名、プラセボ群：9名） 安全性解析集団：23名（スチリペントール群：12名、プラセボ群：11名）
選択基準	<p><ベースライン期選択基準></p> <ol style="list-style-type: none"> 年齢：3～18歳（最大体重：60kg） 性別：男女（妊娠リスクのある患者は除外） Dravetによる診断基準でSMEIと診断された患者 全般的又は一側性の間代又は強直間代発作を月4回以上発現している患者 併用抗てんかん薬として、1日量0.5mg/kg（最大投与量：20mg/日）のCLB及びVPA（30mg/kg/日以下の場合には従来の投与量、30mg/kg/日を超える場合は可能な限り30mg/kg/日まで減量）の投与を受けている患者 必要であれば、progabide*又はジアゼパム（DZP）坐剤の併用は可能とした。 保護者が文書による同意をした患者 <p style="text-align: right;">*：国内未承認</p> <p><比較期選択基準></p> <ol style="list-style-type: none"> ベースライン期に全般的又は一側性の間代又は強直間代発作を月4回以上発現した被験者 組入れ時の臨床検査値が正常（CBC、血小板数、血清クレアチニン値、AST、ALTが正常上限値の3倍未満）であった被験者
除外基準	<p><除外基準></p> <ol style="list-style-type: none"> 併用が許可されているCLB、VPA、progabide*、DZP坐剤を除く他の抗てんかん薬を服薬中の患者 テオフィリンを服薬している喘息患者 保護者が発作回数を正確に記録できない患者 他の臨床試験に参加している患者 <p style="text-align: right;">*：国内未承認</p>
投与方法	<p>スチリペントール50mg/kg/日（1日2～3回に分割）又はプラセボを2ヵ月間、食事中に経口投与した。なお、クロバザム及びバルプロ酸ナトリウムを併用した。</p> <p>本邦における本剤の承認されている用法・用量は以下のとおりである。</p> <p>6. 用法・用量</p> <p>通常、1歳以上の患者には、スチリペントールとして1日50mg/kgを1日2～3回に分割して食事中又は食直後に経口投与する。投与は1日20mg/kgから開始し、1週間以上の間隔をあげ10mg/kgずつ増量する。ただし、体重50kg以上の患者には、スチリペントールとして1日1000mgから投与を開始し、1週間以上の間隔をあげ500mgずつ増量する。</p> <p>なお、1日最大投与量は50mg/kg又は2500mgのいずれか低い方を超えないこととする。</p>
投与期間	<p>2期構成とし、1ヵ月間のベースライン期の後に2ヵ月間の二重盲検の比較期を設けた。比較期では、スチリペントール又はプラセボを2ヵ月間投与した。</p> <p style="text-align: center;"> ← ベースライン期 (1箇月) → ← 二重盲検比較期 (2箇月) → </p> <p style="text-align: center;"> ← 比較期1箇月目 → ← 比較期2箇月目 → </p> <p style="text-align: center;"> —— スチリペントール 50 mg/kg/日 —— —— プラセボ —— </p>

<p>評価項目</p>	<p><有効性の評価> 1) 主要評価項目 奏効率：奏効者（以下に示す非奏効者以外の被験者）の割合 [非奏効者の定義] ・比較期2ヵ月目の全般性又は一側性の間代又は強直間代発作の回数（30日換算値）がベースライン期の発作回数に比べて50%以上減少しなかった被験者 ・てんかん重積状態のため治験から脱落した被験者 ・比較期に移行後0～20日以内に発作回数がベースライン期に比べて50%以上増加した被験者 ・ベースライン期にそれ以前の期間に比べて発作回数が50%以上増加し、比較期1ヵ月目の発作回数がベースライン期以前の回数まで回復しなかった被験者</p> <p>2) 副次評価項目 ・Responder rate* *比較期の全般性又は一側性の間代又は強直間代発作の回数が、ベースライン期の発作回数と比較して50%以上減少した被験者の割合 ・治験を中止した被験者の割合 ・ベースライン期の発作回数に対する時期別の発作回数 ・ベースライン期の発作回数と同数の発作が発現するまでの期間</p> <p><安全性の評価> (1) 有害事象の発現率及び程度の比較 (2) 比較期開始1週間前と比較期終了1週間前の臨床検査値の比較</p>																																																						
<p>結果</p>	<p><有効性の評価> 1) 主要評価項目 奏効率は、スチリペントール群が 66.7%（8/12 名）、プラセボ群が 9.1%（1/11 名）で、プラセボ群に対する群間差（95%信頼区間）は 57.6%（26.0-89.2%）で、プラセボ群と比べ、スチリペントール群は有意に高かった（p=0.0094、Fisher の直接確率）。</p> <p style="text-align: center;">表 4 奏効率（ITT）</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>投与群</th> <th>例数</th> <th>奏功</th> <th>非奏功</th> <th>奏効率（%）</th> <th>奏効率の95%信頼区間</th> <th>p 値#</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>スチリペントール群</td> <td>12</td> <td>8</td> <td>4</td> <td>66.7</td> <td>34.9-90.1</td> <td rowspan="2">0.0094</td> </tr> <tr> <td>プラセボ群</td> <td>11</td> <td>1</td> <td>10</td> <td>9.1</td> <td>0.2-41.3</td> </tr> <tr> <td>奏効率の差 (スチリペントール-プラセボ)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>57.6</td> <td>26.0-89.2</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p># : Fisher の直接確率</p> <p>2) 副次評価項目 投与開始2ヵ月目のスチリペントール群のResponder rateは66.7%（8/12例）であり、プラセボ群に比較して発作頻度が有意に減少した（p=0.0094、Fisherの直接確率）。</p> <p style="text-align: center;">表 5 Responder rate</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>投与群</th> <th>例数</th> <th>Responder</th> <th>Non-Responder</th> <th>Responder rate（%）</th> <th>Responder rate の95%信頼区間</th> <th>p 値#</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>スチリペントール群</td> <td>12</td> <td>8</td> <td>4</td> <td>66.7</td> <td>34.9-90.1</td> <td rowspan="2">0.0094</td> </tr> <tr> <td>プラセボ群</td> <td>11</td> <td>1</td> <td>10</td> <td>9.1</td> <td>0.2-41.3</td> </tr> <tr> <td>Responder rate の差 (スチリペントール-プラセボ)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>57.6</td> <td>26.0-89.2</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p># : Fisher の直接確率</p> <p><安全性の評価> 有害事象（臨床検査値異常を含む）の発現率は、スチリペントール群 83.3%（10/12 例）、プラセボ群 27.3%（3/11 例）であった。重篤な有害事象は認められなかったが、重度の有害事象は、スチリペントール群では、傾眠が 5 例、流涎過多が 2 例、嘔吐、食欲減退、平衡障害が各 1 例に認められた。スチリペントール群の 1 例が有害事象（傾眠、平衡障害、流涎過多）により治験を中止した。死亡例はなかった。</p>	投与群	例数	奏功	非奏功	奏効率（%）	奏効率の95%信頼区間	p 値#	スチリペントール群	12	8	4	66.7	34.9-90.1	0.0094	プラセボ群	11	1	10	9.1	0.2-41.3	奏効率の差 (スチリペントール-プラセボ)				57.6	26.0-89.2		投与群	例数	Responder	Non-Responder	Responder rate（%）	Responder rate の95%信頼区間	p 値#	スチリペントール群	12	8	4	66.7	34.9-90.1	0.0094	プラセボ群	11	1	10	9.1	0.2-41.3	Responder rate の差 (スチリペントール-プラセボ)				57.6	26.0-89.2	
投与群	例数	奏功	非奏功	奏効率（%）	奏効率の95%信頼区間	p 値#																																																	
スチリペントール群	12	8	4	66.7	34.9-90.1	0.0094																																																	
プラセボ群	11	1	10	9.1	0.2-41.3																																																		
奏効率の差 (スチリペントール-プラセボ)				57.6	26.0-89.2																																																		
投与群	例数	Responder	Non-Responder	Responder rate（%）	Responder rate の95%信頼区間	p 値#																																																	
スチリペントール群	12	8	4	66.7	34.9-90.1	0.0094																																																	
プラセボ群	11	1	10	9.1	0.2-41.3																																																		
Responder rate の差 (スチリペントール-プラセボ)				57.6	26.0-89.2																																																		

2) 安全性試験

「V. 5. (4) 1) ① 国内第Ⅲ相非盲検試験（STP-1 試験）」参照

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

承認条件：国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例にかかるデータが集積されるまでの間は、全症例を対象とした使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

(7) その他

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

フェノバルビタール、クロバザム、バルプロ酸ナトリウム、フェニトイン、クロナゼパム、カルバマゼピン、エトスクシミド、ゾニサミド、アセタゾラミド、ガバペンチン、トピラマート、ラモトリギン、レベチラセタムなど

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

スチリペントールは、脳における主要な抑制性神経伝達物質であるGABA(γ-アミノ酪酸)のシグナル伝達を増強することにより、抗てんかん作用を示す。その薬理作用メカニズムとして、①神経終末より放出されたGABAの取り込み阻害作用⁸⁾、②GABA分解酵素(GABAトランスアミナーゼ)の活性抑制作用⁹⁾による脳組織GABA濃度の増加作用⁸⁾、③GABA_A受容体のシグナル伝達における促進性アロステリック調節作用¹⁰⁾が挙げられる(図1)。スチリペントールは、α3あるいはδサブユニットを有するGABA_A受容体に、より強い活性を示す¹¹⁾。また、スチリペントールはCYP阻害作用に基づく薬物代謝阻害作用により、併用抗てんかん薬の血中濃度を高め、その抗痙攣作用を増強する。

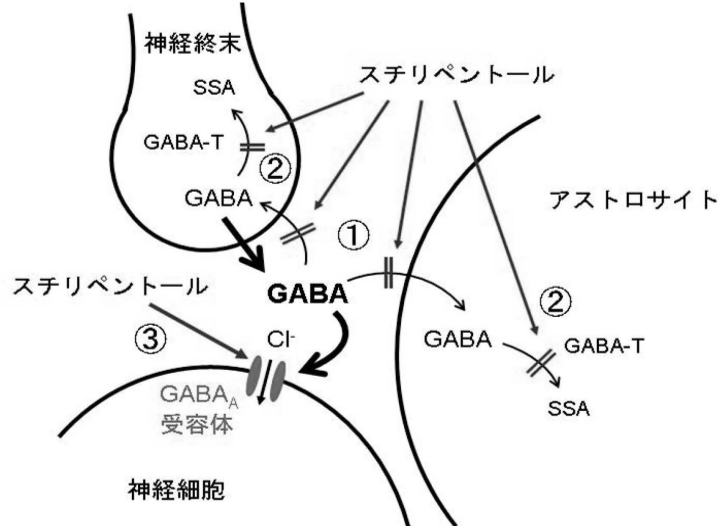


図1 スチリペントールの作用機序

GABA-T : GABA トランスアミナーゼ
SSA : コハク酸セミアルデヒド
Cl⁻ : 塩化物イオン

1) シナプトソームにおける GABA 及びグリシン取り込みに対する作用 (*in vitro*)⁸⁾

スチリペントールはラット脳由来シナプトソームのGABA及びグリシン取り込みに対する阻害作用を示し、IC₅₀値はGABAについて 5×10^{-5} mol/L、グリシンについて 1×10^{-4} mol/Lであった。

2) GABA 分解酵素に対する作用 (ラット)⁹⁾

スチリペントール 15mg/kg のラットへの静脈内投与は、大脳皮質の錐体細胞及び小脳皮質のプルキンエ細胞層、顆粒層、分子層のGABA分解酵素(GABAトランスアミナーゼ)活性を低下させた。

3) 脳組織中 GABA 濃度に対する作用 (マウス)⁸⁾

スチリペントール 300mg/kg のマウスへの腹腔内投与は、投与 30 分後の脳組織中 GABA 濃度を対照群より有意に増加させた。

表1 マウス脳組織中 GABA 濃度に対するスチリペントール及びバルプロ酸の作用

薬物	投与量 (mg/kg, 腹腔内)	組織中 GABA 濃度 (μ mol/g tissue)
対照	—	1.57 ± 0.21
スチリペントール	300	1.91 ± 0.12 ^{a)}
バルプロ酸	300	2.26 ± 0.17 ^{a)}

組織中 GABA 濃度は平均値 ± 標準誤差 (n=10) を示す。

^{a)} p<0.05 対照群との比較 (Student の t 検定)

4) GABA_A 受容体に対する促進性アロステリック調節作用 (*in vitro*)

①海馬スライスを用いた内因性 GABA 作用の増強¹⁰⁾

ラット海馬 CA3 錐体細胞のホールセル記録において、スチリペントールは内因性 GABA 誘発電流の減衰を遅らせ、電流発生頻度を増大させた (図 2 A~D)。この促進性アロステリック調節作用は、GABA_A 受容体に対するニューロステロイドあるいはベンゾジアゼピン受容体リガンドによる影響を受けなかった。一方、スチリペントールは十分量のペントバルビタールによる抑制性シナプス後電流の減衰遅延に影響しなかった。単一チャンネル記録においては、スチリペントールの促進性アロステリック調節作用は GABA_A 受容体の共役する Cl⁻チャンネルの開口持続時間の延長をもたらした (図 2 E)。

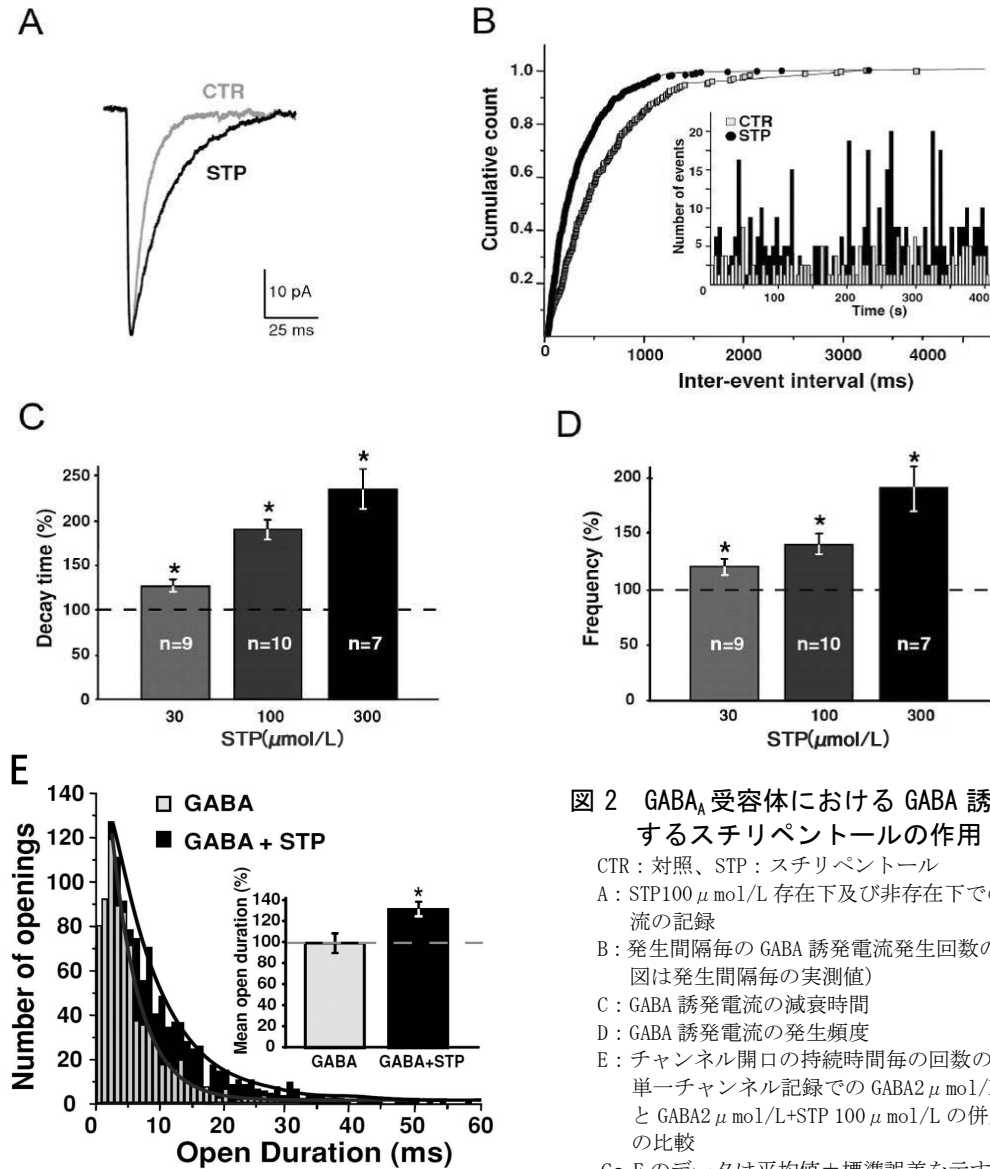


図 2 GABA_A 受容体における GABA 誘発電流に対するスチリペントールの作用

CTR: 対照、STP: スチリペントール

A: STP100 μmol/L 存在下及び非存在下での GABA 誘発電流の記録

B: 発生間隔毎の GABA 誘発電流発生回数の累積値 (挿入図は発生間隔毎の実測値)

C: GABA 誘発電流の減衰時間

D: GABA 誘発電流の発生頻度

E: チャンネル開口の持続時間毎の回数の分布

単一チャンネル記録での GABA2 μmol/L 単独 (GABA) と GABA2 μmol/L+STP 100 μmol/L の併用 (GABA+STP) の比較

C~E のデータは平均値±標準誤差を示す。

* p<0.05 (paired t-test)

②GABA_A 受容体のサブユニット選択性¹¹⁾

HEK-293T 細胞に GABA_A 受容体の様々なサブユニットを発現させることにより作成した、多様なリコンビナント GABA_A 受容体に対するスチリペントールの作用を、電気生理学的に検討した。スチリペントールは検討した全ての構成の GABA_A 受容体において GABA 誘発電流を増強した。また、α3 サブユニット及び δ サブユニットを含む受容体において特に強い増強作用を示したことから、スチリペントールはこれらのサブユニットを含む GABA_A 受容体に対する高い選択性を示すと考えられた。

5) 受容体結合 (*in vitro*)⁸⁾

ラットの脳組織の GABA_A 受容体、GABA_B 受容体、グリシン受容体、ベンゾジアゼピン受容体に対し、スチリペントールはほとんど結合親和性を示さなかった。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 抗痙攣作用

①ペンテトラゾール薬物誘発痙攣に対する作用（マウス、ラット、ウサギ）^{12, 13)}

スチリペントール 200mg/kg 以上のマウスへの腹腔内投与は、ペンテトラゾール誘発痙攣を抑制した (ED₅₀ 値: 321.99mg/kg)。スチリペントールのラットへの腹腔内投与は、ペンテトラゾール静脈内持続投与による痙攣に対し、血漿中濃度 35 μg/mL 以上又は脳組織中濃度 35 μg/g tissue 以上において、抑制作用を示した。スチリペントール 100mg/kg のウサギへの経口投与は、ペンテトラゾールの誘発する痙攣性脳波を抑制した。

②最大電撃痙攣に対する作用（マウス、ラット）^{8, 12)}

スチリペントールのマウスへの腹腔内投与により強直間代性痙攣の発現率と死亡率が抑制された。ED₅₀ 値は 204.81mg/kg であった。スチリペントールのラットへの腹腔内投与は、強直間代性痙攣の発現率を低下させ (ED₅₀ 値: 240mg/kg)、正向反射潜時を短縮させた。

③ビククリン及びストリキニーネ誘発痙攣に対する作用（マウス）⁸⁾

ビククリン及びストリキニーネによりマウスに誘発される痙攣を抑制した。

④水酸化アルミニウム誘発性部分てんかんモデルに対する作用（サル）¹⁴⁾

スチリペントールは、アカゲザルの脳に水酸化アルミニウムを注入して痙攣を誘発した部分てんかんモデルの痙攣性脳波に対し、360mg/個体単回静脈内投与及び4週間反復経口投与（平均血漿中濃度 26.52 μg/mL, n=6）のいずれにおいても痙攣性脳波の発現を抑制した。

⑤遺伝性てんかんに対する作用（マウス、ラット）¹²⁾

聴原性痙攣マウス (DBA/2 系) においてスチリペントール腹腔内投与は、強直性痙攣及び間代性痙攣の発現をとともに抑制した (ED₅₀ 値 72.1mg/kg)。また、小発作様欠伸ラットにおいてスチリペントール腹腔内投与 (125、250、500mg/kg) は、欠伸発作性脳波の出現時間を用量依存的に短縮した。

2) 鏡像異性体及び代謝物の抗痙攣作用（ラット、マウス）

ラット (SD 系) の最大電撃痙攣及びペンテトラゾール誘発痙攣について、スチリペントールのいずれの鏡像異性体も抗痙攣作用を示した。血漿中あるいは脳組織中濃度と抗痙攣作用の相関より、R(+)体はS(-)体の約2倍強い抗痙攣作用を有すると考えられた(表2)¹⁵⁾。スチリペントールの代謝物について、マウスを用いた検討では抗痙攣作用を認めなかった¹⁶⁾。

表2 ペンテトラゾール静脈内持続投与ラットにおける鏡像異性体の作用

投与経路	被験物質	EC ₅₀	
		血漿 (μg/mL)	脳組織 (μg/g tissue)
腹腔内	ラセミ体	54.1	20.0
	R (+)体	43.0	15.2
	S (-)体	65.2	36.1

3) 他の抗てんかん薬と併用時の抗痙攣作用

①電気生理学的検討 (*in vitro*)

電気生理学的検討では、スチリペントールとクロバザムの併用により、ラット海馬スライスにおける内因性 GABA 誘発電流の減衰時間延長作用が認められた¹⁰⁾。また、α3サブユニットを含むリコンビナント GABA_A 受容体における GABA 誘発電流に対し、ジアゼパム、クロナゼパム及びクロバザムとスチリペントールとの併用は相加性を示すとともに、それぞれ独立した濃度反応曲線を示し、単独作用時の最大反応を上回る GABA 電流を誘発した¹⁷⁾。

②マウス及びラットにおける検討^{16, 18~20)}

スチリペントールと他の抗てんかん薬との併用効果を検討した結果、スチリペントールは、バルプロ酸、クロバザム、及びその他の様々な種類の抗てんかん薬と併用することにより、抗痙攣作用を増強した(表3)。

表3 マウス及びラットにおけるスチリペントールと他の抗てんかん薬を併用した時の抗痙攣作用

動物/試験系	スチリペントールの投与経路及び投与量 (mg/kg)	所見
マウス		
ペンテトラゾール誘発痙攣による動物の生存率を指標	腹腔内 100, 200 (但し、ジアゼパム併用時 34×3、50、100、フェノバルビタール併用時 50、75、100)	バルプロ酸、ジアゼパム、メフェニトイン、フェノバルビタール、クロナゼパムとの併用で抗痙攣作用の増強を認めた。
	腹腔内 100, 200	バルプロ酸及びジアゼパムとの3剤併用において増強効果を示した。
	腹腔内 100, 200	バルプロ酸及びフェノバルビタールとの3剤併用において増強効果を示した。
	腹腔内 バルプロミド併用時 100, 200 カルバマゼピン併用時 100	バルプロミド及びカルバマゼピンとの併用投与では増強効果は明確でなかった。
	腹腔内 100, 200	エトスクシミドとの併用では増強効果は認めなかった。
	経口 300	バルプロ酸との併用では増強効果は認めなかった。
ペンテトラゾール誘発痙攣の発現率を指標	腹腔内 併用抗てんかん薬との用量比 1:3、1:1 及び 3:1	クロナゼパム、エトスクシミド、フェノバルビタール、バルプロ酸との併用で、全ての用量比において相加的な抗痙攣作用がみられた。
最大電撃痙攣における併用効果	腹腔内 併用抗てんかん薬との用量比 1:3、1:1 及び 3:1	カルバマゼピンとの併用では二相性の相互作用がみられた。バルプロ酸との併用では、相加的作用に及ばなかった。クロバザムとの併用では相加的であった。
ラット		
最大電撃痙攣における併用効果	経口 200	バルプロ酸との併用で抗痙攣作用の増強を認めた。
	腹腔内 100 (但し、フェニトイン併用時 200、フェノバルビタール併用時 100, 200)	フェニトイン、カルバマゼピン、バルプロ酸、メフェニトイン、フェノバルビタールとの併用で抗痙攣作用の増強を認めた。

③アカゲザルにおける検討²¹⁾

水酸化アルミニウムの脳内注入によりアカゲザルに誘発された痙攣に対するスチリペントールとカルバマゼピンの併用効果を検討したところ、スチリペントールとカルバマゼピンの併用投与における抗痙攣作用は、カルバマゼピン単独投与より強く、脳波スパイク比は平均 39%減少した。

(3) 作用発現時間・持続時間

「V. 5. (4) 1) ① 国内第Ⅲ相非盲検試験 (STP-1 試験)」参照

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

血漿中スチリペンツール濃度は高速液体クロマトグラフィー紫外検出法（HPLC-UV 法）、又は高速液体クロマトグラフィー質量分析法（LC-MS/MS 法）により測定した。

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与(外国人データ)¹⁾

外国人健康成人男性にスチリペンツール500、1000及び2000mg（500mgカプセル*、各投与量12例）を食後に単回経口投与したときのスチリペンツールの血漿中濃度及び薬物動態パラメータを図1及び表1に示した。

*：500mgカプセルは国内未販売

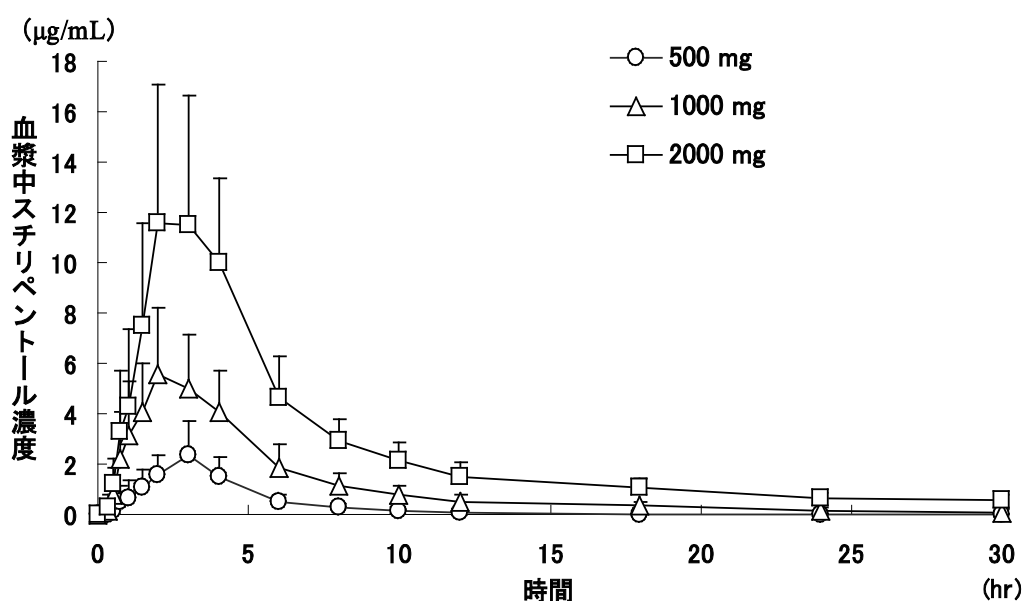


図1 外国人健康成人男性における単回投与時の血漿中スチリペンツールの濃度推移
(平均値+標準偏差、n=12)

表1 外国人健康成人男性における単回経口投与時の血漿中スチリペンツールの薬物動態パラメータ

投与量	500mg	1000mg	2000mg
パラメータ			
C_{max} (μ g/mL)	2.63±1.18	6.63±1.83	13.8±4.83
T_{max} (hr)	2.42±0.76	2.42±1.00	2.96±1.01
$t_{1/2}$ (hr)	—	7.82±1.86	11.0±4.18
AUC_{0-30hr} (μ g·hr/mL)	8.85±3.77	32.1±10.7	79.0±24.2
$AUC_{0-\infty}$ (μ g·hr/mL)	—	33.8±10.9	86.6±25.3

平均値±標準偏差(n=12)

—：算出できず

2) 反復投与（外国人データ）²²⁾

外国人健康成人男性に、スチリペントールを1日3回、600、1200及び1800mg/日の用量でそれぞれ2、4及び7日間反復投与（各投与量6例）したときの定常状態の血中濃度は、それぞれ0.70±0.34、2.86±1.44及び5.11±2.19 µg/mLであった。これは、投与量比の増加を上回って増加した。各投与量の経口クリアランスは、それぞれ1090±624、506±219及び405±151 L/日で、高用量ではクリアランスが有意に低下した（p<0.01、two way-ANOVA）。

3) 患者における血中濃度³⁾

クロバザム及びバルプロ酸ナトリウムが併用されている日本人 Dravet 症候群患者（1～18歳20例、19～30歳4例）において、スチリペントールを1日2～3回、50mg/kg/日の用量で併用投与したとき（投与維持期）の血漿中スチリペントール濃度は1～18歳では約4～24 µg/mL、19～30歳では約9～15 µg/mLの範囲であった。また、クロバザム、バルプロ酸ナトリウム及び臭化剤が併用されている患者における血漿中スチリペントール濃度は1～18歳では約4～25 µg/mL、19～30歳では約8～19 µg/mLの範囲であった。（「V.5.(4)1) ① 国内第Ⅲ相非盲検試験（STP-1試験）」参照）

4) CYP2C19遺伝子表現型別の薬物動態¹⁾

CYP2C19の遺伝子多型（EM:extensive metabolizer、PM:poor metabolizer）がスチリペントール及び併用抗てんかん薬の薬物動態に及ぼす影響について検討した。クロバザム（0.05～0.78 mg/kg/日）及びバルプロ酸ナトリウム（9.3～44.3mg/kg/日）併用療法中のDravet症候群患者（1～18歳20例、19～30歳4例）に、クロバザム及びバルプロ酸ナトリウムの減量を許容してスチリペントール（50mg/kg/日）を反復投与したとき、スチリペントール投与前と比較して、クロバザム、ノルクロバザム（クロバザムの活性代謝物）及びバルプロ酸のCYP2C19遺伝子多型別の血漿中トラフ濃度は以下のとおりであった（表2）。

表2 スチリペントール投与前後におけるクロバザム、ノルクロバザム及びバルプロ酸の血漿中トラフ濃度 (µg/mL)

CYP2C19 遺伝子型別	スチリペントール		クロバザム		ノルクロバザム		バルプロ酸	
	投与前	投与後	投与前	投与後	投与前	投与後	投与前	投与後
EM	—	8.74 ±3.73 ^{a)}	0.11 ±0.07 ^{c)}	0.17 ±0.13 ^{c)}	0.46 ±0.35 ^{c)}	2.57 ±1.90 ^{c)}	68.22 ±29.56 ^{a)}	73.15 ±28.01 ^{e)}
PM	—	12.66 ±7.47 ^{b)}	0.12 ±0.10 ^{d)}	0.27 ±0.32 ^{d)}	4.64 ±3.53 ^{d)}	3.21 ±2.86 ^{d)}	57.33 ±36.23 ^{b)}	54.70 ±28.15 ^{b)}

平均値±標準偏差、^{a)}n=20、^{b)}n=4、^{c)}n=17、^{d)}n=3、^{e)}n=19

また、クロバザム（0.07～0.50mg/kg/日）、バルプロ酸ナトリウム（14.88～44.25mg/kg/日）及び臭化剤（臭化ナトリウム及び臭化カリウム、13.27～59.32mg/kg/日）併用療法中のDravet症候群患者（1～18歳9例、19～30歳1例；CYP2C19のEM）に、クロバザム及びバルプロ酸ナトリウムの減量を許容してスチリペントール（50mg/kg/日）を反復投与したとき、臭化剤の血漿中トラフ濃度は、スチリペントール投与前と比較して5%増加した。

5) 生物学的同等性（外国人データ）¹⁾

外国人健康成人男性に、スチリペントールのカプセル剤又はドライシロップ剤 1000mg をそれぞれ食後に単回経口投与したとき、両製剤はAUCに関しては生物学的同等性の基準を満たしていたが、C_{max}に関しては、ドライシロップ剤でカプセル剤に比べ23%高く、生物学的同等性の基準を満たさなかった（図2、表3）。

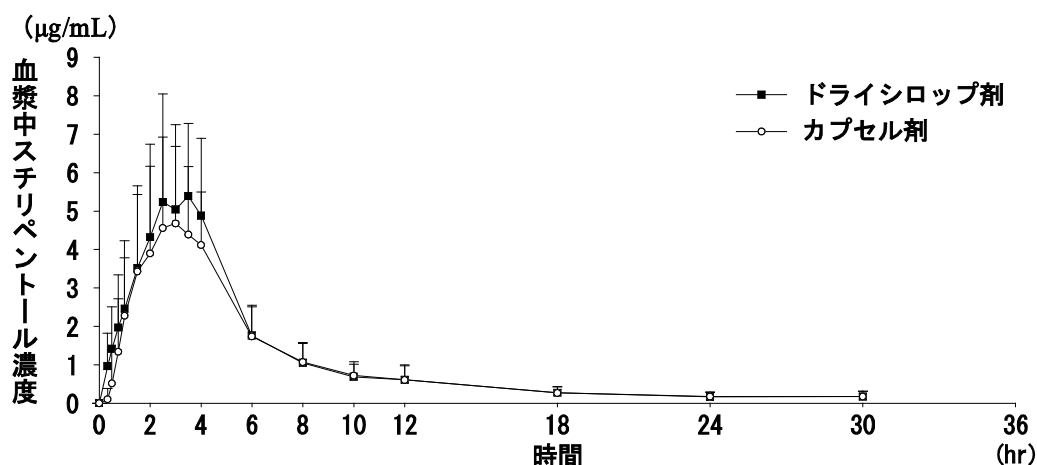


図2 健康成人にステリペントール 1000mg (500mg ドライシロップ×2 及び 500mg カプセル*×2) を単回経口投与したときの血漿中濃度推移 (平均値+標準偏差、n=24)

表3 健康成人にステリペントール 1000mg (500mg ドライシロップ×2 及び 500mg カプセル*×2) を単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

製剤	T _{max} (hr)	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-36hr} (µg·hr/mL)
ドライシロップ剤	3.50 (1.50~4.00) ^{a)}	7.32±2.10	32.97±11.05
カプセル剤	3.00 (1.00~4.00) ^{a)}	5.99±1.75	30.23±10.81
幾何平均値の比の 90%信頼区間 (点推定値)	NS ^{b)}	1.10~1.37 (1.23)	1.04~1.16 (1.10)

平均値±標準偏差、n=24

^{a)} 中央値 (最小値~最大値)、^{b)} 有意差なし (Wilcoxonの順位和検定)

* : 500 mgカプセルは国内未販売

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

食事の影響の評価を目的とした試験は実施されていないが、ステリペントールを空腹時に投与したとき²³⁾に比べ、食後に投与したときにはステリペントールの血中濃度が高い傾向を示した¹⁾(表4)。

表4 健康成人にステリペントールを空腹時または食後に投与した各試験における薬物動態パラメータ

投与時期	投与量 (mg)	C _{max} (µg/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)	AUC _{0-30hr} (µg·hr/mL)
食後 (n=12)	1000	6.63±1.83	2.00 ^{a)} (1.00~4.00)	7.82±1.86	32.1±10.7
食後 (n=24)	1000	5.99±1.75	3.00 ^{a)} (1.00~4.00)	17.4±11.4	30.2±10.8 ^{b)}
空腹時 ²³⁾ (n=6) (外国人データ)	1200	3.43	1.58	—	12.6 ^{c)}

平均値±標準偏差、^{a)} 中央値 (最小値~最大値)、^{b)} AUC_{0-36hr}、^{c)} 体重 70kg として算出

— : 算出できず

2) 併用薬の影響

「VIII. 7. 相互作用」の項参照

クロバザム、バルプロ酸ナトリウム (外国人データ)¹⁾

クロバザム (0.05~0.78mg/kg/日) 及びバルプロ酸ナトリウム (9.3~44.3mg/kg/日) 併用療法中の Dravet 症候群患者 (1~18 歳 20 例、19~30 歳 4 例) に、クロバザム及びバルプロ酸ナトリ

ウムの減量を許容してスチリペントール（50mg/kg/日）を反復投与したとき、スチリペントール投与前と比較して、クロバザム、ノルクロバザム（クロバザムの活性代謝物）及びバルプロ酸の血漿中トラフ濃度（ $\mu\text{g/mL}$ 、CYP2C19の遺伝子多型別）は以下のとおりであった（表5）。（「V.4用法及び用量に関連する注意」、「VII.1.（2）3患者における血中濃度」、「VI.2.（1）作用部位・作用機序」の項参照。）

表5 スチリペントール投与前後におけるクロバザム、ノルクロバザム及びバルプロ酸の血漿中トラフ濃度（ $\mu\text{g/mL}$ ）

	クロバザム		ノルクロバザム		バルプロ酸	
	投与前	投与後	投与前	投与後	投与前	投与後
CYP2C19のEM	0.11 $\pm 0.07^a$	0.17 $\pm 0.13^a$	0.46 $\pm 0.35^a$	2.57 $\pm 1.90^a$	68.22 $\pm 29.56^c$	73.15 $\pm 28.01^d$
CYP2C19のPM	0.12 $\pm 0.10^b$	0.27 $\pm 0.32^b$	4.64 $\pm 3.53^b$	3.21 $\pm 2.86^b$	57.33 $\pm 36.23^e$	54.7 $\pm 28.15^e$

^{a)} n=17、^{b)} n=3、^{c)} n=20、^{d)} n=19、^{e)} n=4

Mean \pm S. D.

臭化剤（臭化ナトリウム及び臭化カリウム）（外国人データ）¹⁾

クロバザム（0.07～0.50mg/kg/日）、バルプロ酸ナトリウム（14.88～44.25mg/kg/日）及び臭化剤（13.27～59.32mg/kg/日）併用療法中のDravet症候群患者（1～18歳9例、19～30歳1例；CYP2C19のEM）に、クロバザム及びバルプロ酸ナトリウムの減量を許容してスチリペントール（50mg/kg/日）を反復投与したとき、臭化剤の血漿中トラフ濃度は、スチリペントール投与前と比較して5%増加した。（「VII.1.（2）3患者における血中濃度」の項参照。）

カルバマゼピン（外国人データ）¹⁾

カルバマゼピン（5.7～39.2mg/kg/日）単剤療法中のでんかん患者（小児及び成人）64例を対象に、カルバマゼピン単剤療法を30日継続後、31日目以降75日目までスチリペントール（3000mg/日）を併用投与した。カルバマゼピンの1日投与量は、スチリペントール投与前（30日目）と比較して75日目には平均36%減少した。血漿中カルバマゼピン濃度は、スチリペントール投与前（30日目）と比較して75日目には平均54%増加した。（「VIII.7.（2）併用注意とその理由」の項参照。）

^{注)} 本剤の承認された1日最大投与量は50mg/kg又は2500mgのいずれか低い方である。

フェニトイン、フェノバルビタール（外国人データ）²⁴⁾

抗てんかん薬（フェニトイン、フェノバルビタール、カルバマゼピン、クロバザム又はバルプロ酸ナトリウム）を投与中のでんかん患者（成人）11例を対象に、投与中の抗てんかん薬を4～16週間維持投与した後、本剤の投与を開始し、4週間かけて本剤を漸増するとともに併用抗てんかん薬の血漿中濃度が本剤投与前と同程度になるよう用量調節が行われた。その後本剤及び他の抗てんかん薬の用量を固定して8週間投与された。

本剤併用後のフェニトインの投与量は、本剤併用前に比べ45.0%減少した。

本剤併用後のフェノバルビタールの投与量は、本剤併用前に比べ26.3%減少した。

（「VIII.7.（2）併用注意とその理由」の項参照。）

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

単回経口投与時の薬物動態パラメータの解析にはモデル非依存的解析を用いた。

（「VII.1.（2）1）単回投与」の項参照）

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス（外国人データ）²³⁾

外国人健康成人男性にスチリペントール 300、600 及び 1200mg を単回経口投与したときの経口クリアランスはそれぞれ 1.83 ± 0.66 、 1.85 ± 0.77 及び 1.36 ± 0.23 L/hr/kg であった。

スチリペントール 300mg を 1 日目に経口投与後、2 日目から 7 日目に 1200mg/日 を反復経口投与し、8 日目に 300mg を経口投与したときの経口クリアランスは、1 日目の 2.14 ± 0.66 L/hr/kg から、8 日目には 0.28 ± 0.08 L/hr/kg に低下した ($n=6$ 、 $p<0.001$ 、ANOVA and Friedman's test)。

(5) 分布容積

静脈内投与（サル）²⁵⁾

40～120mg/動物にてスチリペントールを静脈内投与したときの分布容積 ($V_{d_{ss}}$) は、いずれの用量でも約 1L/kg であった。

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

1 次の吸収・消失過程を持つ 1-コンパートメントモデル

(2) パラメータ変動要因

外国人 Dravet 症候群小児患者に、クロバザム及びバルプロ酸と併用でスチリペントールを併用したときの母集団薬物動態解析の結果、消失クリアランス (CL) 及び分布容積 (Vd) はアロメトリックモデルにより体重と関連し、指数はそれぞれ 0.433 及び 1 であった。このモデルに体重を含めたとき、性別及び年齢はスチリペントールの CL と Vd に有意な影響を及ぼさなかった。また、CYP2C19 遺伝子型と併用薬はスチリペントールの薬物動態に影響を及ぼさなかった。

4. 吸収

バイオアベイラビリティ (サル)²⁵⁾

雄アカゲザルにスチリペントールを 40、80 及び 120mg/動物にて静脈内投与、80mg/動物にて経口投与、80 及び 120mg/動物にて腹腔内投与したとき、経口投与後のバイオアベイラビリティは 21% であり、80 及び 120mg/動物で腹腔内投与した後のバイオアベイラビリティは、25% 及び 28% であった (各群 $n=4\sim 5$)。

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

単回経口投与 (ラット)²⁶⁾

非妊娠ラットに [14 C]-スチリペントールを 200mg/kg 単回経口投与したとき、脳組織中濃度は投与 1 から 6 時間において同程度の濃度を維持し、その濃度は、血漿中濃度の約 1/3～1/2 であった (表 6)。

(2) 血液-胎盤関門通過性

単回経口投与 (ラット)²⁶⁾

妊娠ラットに、 [14 C]-スチリペントールを 200mg/kg 単回経口投与したとき、胎盤を通して胎仔へ移行した放射能は常に血液中濃度よりも低く、スチリペントールの胎仔移行性は低いと考えられた。その濃度は、投与 6 時間後の血漿中濃度の 1/4 程度であった (表 6)。

(3) 乳汁への移行性

反復経口投与 (ヤギ)²⁷⁾

授乳中の雌ヤギにスチリペントール 200mg/kg を 1 日 1 回、7 日間反復経口投与し ($n=5$)、各投与日の投与 2 時間前に乳汁を、投与 6 時間後に血液と乳汁を採取し、スチリペントール濃度を測定した。スチリペントールの血漿中濃度は投与開始 4 日目まで上昇し、その後は一定で $10\sim 20 \mu\text{g/mL}$ の範囲内であった。投与終了後、血中及び乳汁中濃度は速やかに減少した。スチリペントールの乳汁中濃度は血漿中濃度と同程度の範囲で推移したことから、スチリペントールは血漿から乳汁中に速やかに移行すると考えられた (図 3)。

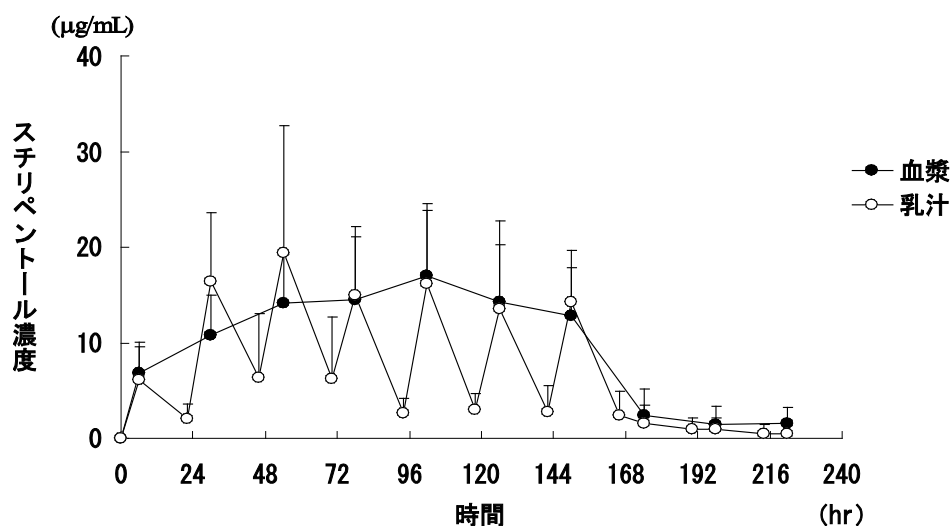


図3 ヤギにスチリペントール 200mg/kg を1日1回7日間反復経口投与した時の血漿又は乳汁中スチリペントール濃度推移 (平均値+標準偏差、n=5)

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

経口投与 (ラット) ²⁶⁾

妊娠 (妊娠第17日) 及び非妊娠雌ラットを用いてスチリペントールを経口投与した時の組織分布について検討した。¹⁴Cにより放射性標識したスチリペントールを200mg/kg経口投与し、液体シンチレーションカウンターを用いて、投与1、6又は24時間後の血液、血漿、肝臓、腎臓、副腎、脳、脂肪、乳腺、胎仔及び胎盤中のスチリペントール濃度を測定した。その結果、妊娠ラットにおいては投与6時間後に乳腺で最も高濃度が認められ、続いて副腎及び肝臓が高濃度であった。また、投与24時間後では、他組織に比べ肝臓中濃度が最も高かった。一方、非妊娠ラットにおいては、投与6時間後に脂肪組織で最も高濃度が認められ、続いて副腎、乳腺及び肝臓が高濃度であった。また、投与24時間後では、他組織に比べ脂肪組織中濃度が最も高かった (表6)。

表6 ラットにスチリペントールを200mg/kg経口投与後の組織分布

組織	ラット組織中 ¹⁴ C -スチリペントール総放射能濃度 (平均値±標準偏差)					
	妊娠 (µg eq/g tissue)			非妊娠 (µg eq/g tissue)		
	1時間	6時間	24時間	1時間	6時間	24時間
血液	25.3±5.1	27.9±5.6	5.6±1.1	26.3±6.1	36.4±6.1	6.5±1.1
血漿	33.6±5.2	40.8±9.3	7.5±0.7	44.4±10.6	60.3±11.4	9.2±1.4
肝臓	76.1±12.2	98.0±11.8	30.0±6.7	113.4±32.5	139.8±21.9	43.5±5.1
腎臓	40.6±12.2	47.7±12.2	8.6±1.5	38.9±8.8	62.4±7.1	16.5±3.5
副腎	94.6±19.9	118.6±20.5	15.4±2.5	111.2±23.8	224.6±48.4	36.0±3.4
脳	21.5±3.4	19.3±5.2	2.6±0.4	19.9±4.0	21.2±4.3	2.7±0.7
脂肪	—	—	—	409.3±128.3	451.1±170.4	82.7±17.7
乳腺	170.5±29.1	275.3±71.6	22.6±5.6	75.3±12.8	152.4±21.7	15.3±3.6
胎仔	9.1±2.2	9.9±2.4	2.5±0.7	—	—	—
胎盤	19.8±4.3	19.8±6.4	6.5±1.2	—	—	—

—: データなし、平均値±標準偏差 (n=5)

(6) 血漿蛋白結合率 ^{1, 23)}

ヒト血漿にスチリペントール (30又は60µg/mL) を添加した場合、及び、スチリペントールを投与した健康成人被験者の血漿 (スチリペントール濃度1.69~3.83µg/mL) におけるスチリペントールの血漿蛋白結合率を平衡透析法により測定したところ、約99%であった (外国人データ)。また、ヒト血清及びヒト血清アルブミンを用いた *in vitro* 試験より、本薬の結合タンパク種は主にアルブミンである可能性が示唆された。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路²⁸⁾

スチリペントールは、抱合及び酸化反応により広範に代謝され、主に尿中に排泄される。β-グルクロニダーゼ処理後のヒト尿から13種類（未変化体を含む）の代謝物が得られた。ヒトにおけるスチリペントールの主要な代謝経路は複素環の開環であり、代謝物は以下に示す5つの代謝過程から生じるものと考えられた（図4）。

- ・メチレンジオキシ環の開環
- ・カテコール代謝物のO-メチル化
- ・アリルアルコール側鎖の異性体-3-ペンタノン構造への変換
- ・グルクロン酸による抱合（Glucuronide）
- ・t-ブチル基の水酸化

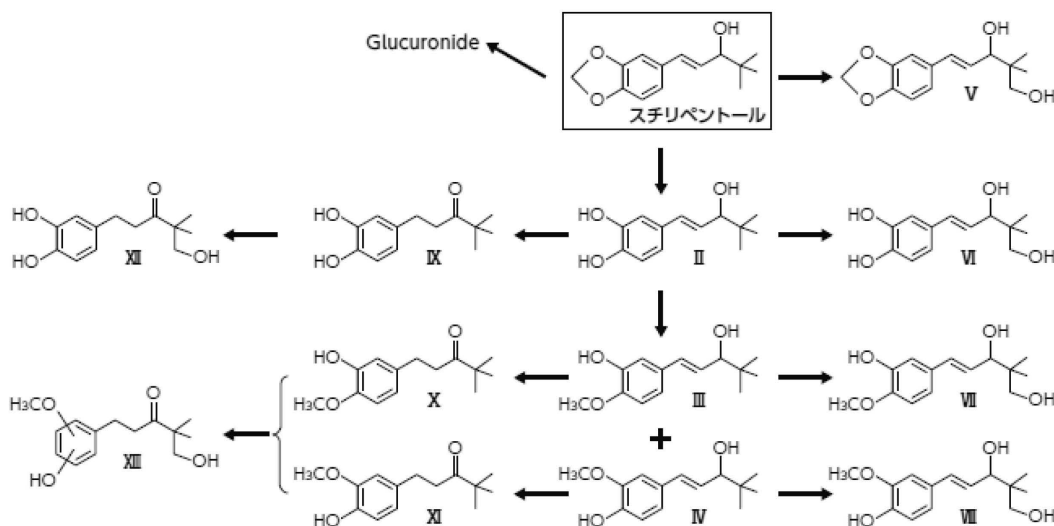


図4 スチリペントールのヒトにおける推定代謝経路

I：スチリペントール、II～XII：推定代謝物

(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率（*in vitro*、外国人データ）

スチリペントールのヒト代謝に関与する主なチトクローム P450 分子種は CYP1A2、CYP2C19、CYP3A4 と考えられる（*in vitro*）¹⁾。また、スチリペントールは *in vitro* において、いくつかの CYP 分子種（CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4）を阻害することが明らかにされている²⁹⁾。

外国人健康成人被験者に対するスチリペントールの反復投与（平均投与量 44mg/kg/日）後に、CYP1A2 及び CYP3A4 の有意な阻害が認められたが、CYP2D6 の阻害は認められなかった²⁹⁾。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合（外国人データ）²³⁾

外国人健康成人男性に、スチリペントール 300、600 及び 1200mg を空腹時に単回経口投与したときのスチリペントールの経口クリアランスは 1.36～1.85L/hr/kg と非常に大きく、初回通過効果が大きいことが示唆された。

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率¹⁶⁾

スチリペントールの代謝物 III 及び IV について、マウスを用いた検討では抗痙攣作用を認めなかった。（「VI. 2. (2) 2) 鏡像異性体及び代謝物の抗痙攣作用」の項参照）

7. 排泄

排泄率（外国人データ）^{1、28)}

外国人健康成人男女にスチリペントール 600mg を単回経口投与又は 1200mg を 7 日間反復経口投与後、尿中にそれぞれ投与量の 73% 及び 98% に相当する 13 種類の代謝物（未変化体を含む）が排泄された（各 1 名）。そのうち、未変化体の排泄が最も多く（22% 及び 30%）、カテコール誘導体及びその O-メチルエーテルの異性体（代謝物 II、III 及び IV）も多く排泄された（これらの合計は 28% 及び 38%）。スチリペントール 1200 mg を単回経口投与後の糞中には、未変化体及び微量の 2 つの代謝物 III 及び IV が検出された。8 日間の被験者（3 名）の糞中累積排泄率（経口投与量に対する割合（%））は、投与量の 13～24% が未変化体として排出され、大部分が第 4 日までに排泄された。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

（解説）

過敏症に対する一般的な注意事項である。

本剤に含有されている成分に対して過敏症を起こしたことがある患者では、再び過敏症を起こす可能性が高いと考えられるので、これらの患者には本剤を投与しないこと。

本剤には有効成分のスチリペントール以外に、以下の添加物が含有されている。

ディアコミットドライシロップ分包装 250mg ディアコミットドライシロップ分包装 500mg	ディアコミットカプセル 250mg
ポビドン、デンプングリコール酸ナトリウム、デキストリン、赤色3号、酸化チタン、アスパルテーム（L-フェニルアラニン化合物）、カルメロースナトリウムEP、ヒドロキシエチルセルロース香料、バニリン	ポビドン、デンプングリコール酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム カプセル本体：ゼラチン、酸化チタン、赤色3号、青色2号

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 血液障害（好中球減少症、血小板減少症等）、肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与前及び投与中は、定期的に血液検査、肝機能検査を行うこと。〔9.1.1、9.3、11.1.1参照〕
- 8.2 腎機能障害があらわれるおそれがあるので、本剤投与前及び投与中は、定期的に腎機能検査を行うこと。〔9.2、15.2.2参照〕
- 8.3 不整脈、QT延長等があらわれる可能性があるため、本剤投与前及び投与中は、定期的に心電図検査を行うなど、患者の状態を慎重に観察すること。〔9.1.3、10.2参照〕
- 8.4 食欲減退が高頻度で認められることから、あらかじめ患者及びその家族に十分に説明し、必要に応じて医師の診察を受けるよう、指導すること。
- 8.5 体重減少を来すことがあるので、本剤投与中は定期的に体重計測を実施するなど、患者の状態を慎重に観察すること。
- 8.6 傾眠、運動失調（ふらつき）等が高頻度で認められ、転倒等を伴う可能性があるため、あらかじめ患者及びその家族に十分に説明し、必要に応じて医師の診察を受けるよう、指導すること。
- 8.7 連用中における投与量の急激な減量ないし投与の中止により、てんかん発作の増悪又はてんかん重積状態があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、1ヵ月以上かけて徐々に減量するなど慎重に行うこと。
- 8.8 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。

（解説）

- 8.1 国内第Ⅲ相非盲検試験（STP-1試験）において、重篤な血液障害（好中球減少症、血小板減少症等）及び重篤な肝機能障害の副作用報告はないが、好中球減少2例、血小板減少2例、AST（GOT）上昇4例、 γ -GTP上昇9例、ALP上昇2例、アンモニア増加1例の副作用が報告された。本剤投与前及び投与中は、定期的に血液検査、肝機能検査を実施すること。また、血液障害、肝機能障害のある患者では、検査をより頻回に実施するなど、注意深く観察すること。
- 8.2 国内第Ⅲ相非盲検試験（STP-1試験）において、重篤な腎機能障害の副作用報告はないが、排尿困難の副作用が1例報告された。また、非臨床試験（サル）でヒト全身曝露量（AUC）の3.0～6.6倍に相当する投与量で腎障害による死亡例が認められた（「Ⅷ. 12.（2）非臨床試験に

基づく情報」参照)。腎機能障害があらわれるおそれがあるので、本剤投与前及び投与中は、定期的に腎機能検査を実施すること。また、腎機能障害のある患者では、検査をより頻回に実施するなど、注意深く観察すること。

- 8.3 心臓への影響を検討するための臨床試験である Thorough QT 試験が国内外で実施されていないことから、本剤投与前及び投与中は、定期的に心電図検査を行うなど、患者の状態を慎重に観察すること。
- 8.4 食欲減退が高頻度に発現する。国内第Ⅲ相非盲検試験 (STP-1 試験) において、安全性解析対象例 24 例中、食欲減退 16 例 (66.7%) の副作用が報告された。食欲減退の副作用は投与初期から発現が認められた。食欲減退が続き低栄養状態となった事例、低栄養状態に伴う気管支炎・肺炎の事例も報告された。食欲減退が続いて食事がとれないなどの状態が続く場合には、早めに医師に相談するように指導すること。
- 8.5 国内第Ⅲ相非盲検試験 (STP-1 試験) において、体重減少の副作用が 3 例報告された。食欲減退が継続し、体重減少を来すことがあるので、本剤投与前中は定期的に体重計測を実施するなど、患者の状態を慎重に観察すること。
- 8.6 国内第Ⅲ相非盲検試験 (STP-1 試験) において、安全性解析対象例 24 例中、傾眠 19 例 (79.2%)、運動失調 (ふらつき) 14 例 (58.3%)、筋緊張低下 2 例 (8.3%) の副作用が報告された。これらの副作用は投与初期から発現が認められた。ふらつきによる転倒、ふらつきによりストープに手をつけて熱傷を起こした事例も報告された。傾眠や運動失調 (ふらつき) が継続する場合は、併用抗てんかん薬を減量するなどの処置が必要となる。傾眠や運動失調 (ふらつき) があらわれ、日常生活に影響が見られる場合には、早めに相談するように指導すること。
- 8.7 連用中の抗てんかん薬を減量又は中止する場合は、離脱症状等に注意して患者の状態を観察しながら慎重に行うこと。なお、国内第Ⅲ相非盲検試験 (STP-1 試験) では、1 箇月から 4 箇月かけて徐々に本剤を減量し、中止した。

【本剤の投与を中止した症例】

国内第Ⅲ相非盲検試験 (STP-1 試験) で、本剤の投与を中止した被験者は 5 名であった。3 名は、1 週間ごとに投与量を約 10 mg/kg/日ずつ漸減した。1 名は、来院ごとに 125 mg/日ずつ、約 1.5 箇月間かけて減量した。また、もう 1 名は、来院ごとに 50 mg/日ずつ、約 4 箇月間かけて減量した。いずれの場合も、減量による離脱症状等は報告されていない。

- 8.8 自動車の運転等、機械の操作の能力への影響に関する試験は実施されていないが、国内第Ⅲ相非盲検試験 (STP-1 試験) において、安全性解析対象例 24 例中、傾眠 19 例 (79.2%)、運動失調 (ふらつき) 14 例 (58.3%) と眠気等に関連する副作用が高頻度に報告された。本剤投与中の患者には自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 血液障害のある患者

血液障害を悪化させるおそれがある。 [8.1、11.1.1 参照]

9.1.2 呼吸器疾患を有する患者

呼吸機能が抑制されるおそれがある。 [15.2.1 参照]

9.1.3 QT 延長のある患者

QT 間隔を過度に延長させるおそれがある。 [8.3、10.2 参照]

(解説)

- 9.1.1 国内第Ⅲ相非盲検試験 (STP-1 試験) において、血液障害のある患者への投与経験はないので、慎重に投与すること。血液障害を悪化させるおそれがある。
- 9.1.2 呼吸器疾患を有する患者への投与経験が少ないので、必要に応じて、呼吸器検査を行うなど慎重に投与すること。呼吸機能が抑制されるおそれがある。
なお、非臨床試験 (ラット) でヒト全身曝露量 (AUC) の 0.8 倍に相当する投与量以上で呼吸困難を伴う死亡例があった。 (「VIII.12. (2) 非臨床試験に基づく情報」参照)。
- 9.1.3 心臓への影響を検討するための臨床試験である Thorough QT 試験が国内外で実施されていないので、QT 延長のある患者又は QT 延長を起こすことが知られている薬剤を投与中の患者には慎重に投与すること。QT 間隔を過度に延長させるおそれがある。本剤投与前及び投与中は、定期的に心電図検査を行うなど、患者の状態を慎重に観察すること。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

腎機能障害を悪化させるおそれがある。本剤及び本剤の代謝物の血中濃度が上昇すると考えられている。 [7.5、8.2、15.2.2 参照]

(解説)

腎機能障害を有する患者を対象とした国内外の臨床試験は実施されていないので、慎重に投与すること。このような患者では、本剤のクリアランスが低下している可能性があり、本剤及び本剤の代謝物の血中濃度が上昇すると考えられ、腎機能障害を悪化させるおそれがある。腎機能障害のある患者に投与する場合には、低用量から開始し、本剤及び併用抗てんかん薬の血中濃度測定を行い、慎重に観察しながら徐々に増量すること。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

肝機能障害を悪化させるおそれがある。本剤及び本剤の代謝物の血中濃度が上昇すると考えられている。 [7.5、8.1 参照]

(解説)

肝機能障害を有する患者を対象とした国内外の臨床試験は実施されていないので、慎重に投与すること。このような患者では、本剤のクリアランスが低下している可能性があり、本剤及び本剤の代謝物の血中濃度が上昇すると考えられ、肝機能障害を悪化させるおそれがある。肝機能障害のある患者に投与する場合には、低用量から開始し、本剤及び併用抗てんかん薬の血中濃度測定を行い、慎重に観察しながら徐々に増量すること。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。ラットの生殖発生毒性試験において、催奇形性は認められなかったが、母動物に一般状態の悪化及び死亡がみられる用量 (800mg/kg/日) で、出生児生存率の低下、胎児及び出生児の体重低下、骨化遅延並びに反射に影響が認められている³⁰⁾。

(解説)

国内第Ⅲ相非盲検試験 (STP-1 試験) 及び海外での妊婦への投与経験はないので、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

ラットの生殖発生毒性試験において、催奇形性は認められなかったが、母動物に一般状態の悪化及び死亡がみられる用量 (800mg/kg/日) で、出生児生存率の低下、胎児及び出生児の体重低下、骨化遅延並びに反射に影響が認められている。(「IX. 2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照)

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験 (ヤギ) で乳汁中に移行することが報告されている²⁷⁾。

(解説)

国内第Ⅲ相非盲検試験 (STP-1 試験) 及び海外での授乳婦への投与経験はないので、授乳中の女性に投与する場合には、授乳を避けさせること。

動物実験 (ヤギ) で乳汁中に移行することが報告されている。(「VII. 5. (3) 乳汁への移行性」の項参照)

(7) 小児等

9.7 小児等

乳児 (1 歳未満) には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ与し、本剤投与中は、患者の状態を注意深く観察すること。低出生体重児、新生児又は乳児 (1 歳未満) を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

(解説)

国内第Ⅲ相非盲検試験 (STP-1 試験) において、乳児 (1 歳未満) への投与経験はない。海外での投与経験も限られている。乳児 (1 歳未満) には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与し、本剤投与中は、患者の状態を注意深く観察すること。国内外で低出生体重児 (出生体重 2500 g 未満)、新生児 (出生後 4 週未満) への投与経験はないので、特に注意すること。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

高齢者に対する安全性は確立していない。

(解説)

国内第Ⅲ相非盲検試験 (STP-1 試験) 及び海外での高齢者への投与経験がないため、安全性は確立していない。

7. 相互作用

10. 相互作用

本剤は、主として肝代謝酵素 CYP1A2、CYP2C19、CYP3A4 で代謝される。また、いくつかの CYP 分子種 (CYP1A2、CYP3A4、CYP2D6、CYP2C19 及び CYP2C9) の阻害作用をもつ。 [16.4 参照]

(解説)

本剤の有効成分であるスチリペントールのヒト代謝に関与する主な肝代謝酵素チトクローム P450 分子種は CYP1A2、CYP2C19、CYP3A4 と考えられる¹⁾。また、スチリペントールは *in vitro* において、いくつかの CYP 分子種 (CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4) を阻害することが明らかにされている²⁹⁾。健康成人に対するスチリペントールの反復投与 (平均投与量 44mg/kg/日) 後に、CYP1A2 及び CYP3A4 の有意な阻害が認められた²⁹⁾。

(「Ⅶ. 6. (2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率」の項参照)

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
麦角アルカロイド エルゴタミン酒石酸塩 ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩 メチルエルゴメトリンマレイン酸塩 エルゴメトリンマレイン酸塩等	これらの薬剤の血中濃度が上昇し、麦角中毒を引き起こすおそれがある。	本剤は肝臓で代謝されるこれらの薬剤の代謝酵素 (CYP3A4) を阻害する。
ピモジド キニジン硫酸塩水和物 ベプリジル塩酸塩水和物	これらの薬剤の血中濃度が上昇することにより、QT 延長、心室性不整脈を起こすおそれがある。	本剤は肝臓で代謝されるこれらの薬剤の代謝酵素 (CYP3A4、CYP2D6、CYP1A2 等) を阻害する。
フェントイン フェノバルビタール カルバマゼピン [16.7.3、16.7.4 参照]	これらの薬剤の血中濃度上昇や薬理的相互作用により中枢神経抑制作用が増強されるおそれがある。また、本剤の血中濃度が低下するおそれがある。併用する場合には、必要に応じてこれらの薬剤を減量する、血中濃度を測定するなど、注意して投与すること。	本剤は肝臓で代謝されるこれらの薬剤の代謝酵素 (CYP2C9、CYP2C19、CYP3A4 等) を阻害する。これら薬剤による代謝酵素 (CYP1A2、CYP3A4 等) 誘導作用により本剤の代謝が促進される。また、本剤とこれらの薬剤は共に中枢神経抑制作用を有する。
抗てんかん薬 プリミドン ニトラゼパム エトスクシמיד ゾニサミド トピラマート等	これらの薬剤の血中濃度上昇や薬理的相互作用により中枢神経抑制作用が増強されるおそれがある。併用する場合には、必要に応じてこれらの薬剤を減量する、血中濃度を測定するなど、注意して投与すること。	本剤は肝臓で代謝されるこれらの薬剤の代謝酵素 (CYP2C19、CYP3A4 等) を阻害する。また、本剤とこれらの薬剤は共に中枢神経抑制作用を有する。
ベンゾジアゼピン系薬剤 ジアゼパム ミダゾラム トリアゾラム アルプラゾラム クロラゼパ酸二カリウム等	これらの薬剤の血中濃度上昇や薬理的相互作用により過度の鎮静が起こることがある。併用する場合にはこれらの薬剤を減量するなど、注意して投与すること。	本剤は肝臓で代謝されるこれらの薬剤の代謝酵素 (CYP3A4) を阻害する。また、本剤とこれらの薬剤は共に中枢神経抑制作用を有する。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
スタチン系薬剤 アトルバスタチンカルシウム水和物 シンバスタチン等	これらの薬剤の血中濃度が上昇し、横紋筋融解症などの副作用の発現頻度が増加するおそれがある。併用する場合には、これらの薬剤を減量するなど、注意して投与すること。	本剤は肝臓で代謝されるこれらの薬剤の代謝酵素（CYP3A4等）を阻害する。
免疫抑制剤 タクロリムス水和物 シクロスポリン等	これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。併用する場合には、必要に応じてこれらの薬剤を減量する、血中濃度を測定するなど、注意して投与すること。	本剤は肝臓で代謝されるこれらの薬剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害する。
キサンチン系薬剤 カフェイン等	これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。併用する場合には、これらの薬剤を減量するなど、注意して投与すること。	本剤は肝臓で代謝されるこれらの薬剤の代謝酵素（CYP1A2）を阻害する。
テオフィリン	テオフィリンの血中濃度が上昇するおそれがある。併用する場合には、必要に応じてテオフィリンを減量する、血中濃度を測定するなど、注意して投与すること。	
カフェイン含有食品 チョコレート、コーヒー、紅茶、日本茶、コーラ等	これらの食品に含まれるカフェインの血中濃度が上昇するおそれがある。同時に服用する場合は、注意すること。	本剤の肝薬物代謝酵素（CYP1A2）に対する阻害作用により、これらの食品に含まれるカフェインの代謝を抑制する。
プロトンポンプ阻害薬 オメプラゾール等	これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。併用する場合には、これらの薬剤を減量するなど、注意して投与すること。	本剤は肝臓で代謝されるこれらの薬剤の代謝酵素（CYP2C19）を阻害する。
非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs） セレコキシブ ジクロフェナクナトリウム イブプロフェン等	これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。併用する場合には、これらの薬剤を減量するなど、注意して投与すること。	本剤は肝臓で代謝されるこれらの薬剤の代謝酵素（CYP2C9）を阻害する。
クマリン系抗血液凝固薬 ワルファリンカリウム	ワルファリンカリウムの抗凝血作用が増強されるおそれがある。併用する場合には、必要に応じてワルファリンカリウムを減量する、血液凝固能を確認するなど、注意して投与すること。	本剤は肝臓で代謝されるワルファリンカリウムの代謝酵素（CYP2C9等）を阻害する。
HIV プロテアーゼ阻害剤 リトナビル サキナビルメシル酸塩 ネルフィナビルメシル酸塩等 クロルフェニラミンマレイン酸塩 カルシウム拮抗薬 ニフェジピン ニカルジピン塩酸塩 ニソルジピン等	これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。併用する場合には、これらの薬剤を減量するなど、注意して投与すること。	本剤は肝臓で代謝されるこれらの薬剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害する。
経口避妊薬 ノルエチステロン・エチニルエストラジオール等	これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。併用する場合には、注意して投与すること。	
マクロライド系抗生物質 エリスロマイシン クラリスロマイシン テリスロマイシン等 アゾール系抗真菌剤 フルコナゾール イトラコナゾール等	本剤及びこれらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。併用する場合には、これらの薬剤を減量するなど、注意して投与すること。	本剤及びこれらの薬剤の肝薬物代謝酵素（CYP3A4）に対する阻害作用により、相互に代謝を抑制する。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
β遮断薬 プロプラノロール塩酸塩 カルベジロール チモロールマレイン酸塩等 抗うつ薬 パロキセチン塩酸塩水和物 セルトラリン塩酸塩 イミプラミン塩酸塩 クロミプラミン塩酸塩等 ハロペリドール コデインリン酸塩水和物 デキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物 トラマドール塩酸塩	これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。併用する場合には、これらの薬剤を減量するなど、注意して投与すること。	本剤は肝臓で代謝されるこれらの薬剤の代謝酵素（CYP2D6）を阻害する。
クロルプロマジン塩酸塩 フルニトラゼパム オキサゾラム ロラゼパム ハロタン アルコール（飲酒）	これらの薬剤及びアルコールの中樞神経抑制作用が増強され過度の鎮静が起こるおそれがある。併用する場合には、これらの薬剤及びアルコールを減量するなど、注意して投与すること。	共に中樞神経抑制作用を有する。
グリベンクラミド	グリベンクラミドの血糖降下作用が増強されるおそれがある。併用する場合には、グリベンクラミドを減量するなど、注意して投与すること。	本剤の肝薬物代謝酵素に対する阻害作用により、グリベンクラミドの代謝を抑制する。
QT 延長を起こすことが知られている薬剤 [8.3、9.1.3 参照]	QT 間隔を過度に延長させるおそれがある。	併用により QT 延長作用が相加的に増加するおそれがある。

(解説)

海外で併用に関して注意喚起されている薬剤や本剤の薬物代謝酵素阻害作用から相互作用の可能性が否定できない薬剤及び食品について設定した。これらの薬剤や食品と併用する場合には、血中濃度に影響を及ぼすおそれがある。相互作用により併用する薬剤の血中濃度が上昇し作用が増強される場合は、併用薬剤を減量するなど、注意して投与すること。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 好中球減少症、血小板減少症（いずれも頻度不明）

血液検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、併用薬を減量するなど、適切な処置を行うこと。[8.1、9.1.1 参照]

(解説)

11.1.1 国内第Ⅲ相非盲検試験（STP-1 試験）において、安全性解析対象例 24 例中、副作用として、好中球減少 2 例（8.3%）、血小板減少 2 例（8.3%）が報告された。海外では好中球減少症が報告されており、欧州で販売されている DIACOMIT®の Summary of Product Characteristics (SmPC) で注意喚起されている。血液障害のある患者では、検査をより頻回に実施するなど、注意深く観察すること。

また、併用薬を減量する場合は、患者の状態をみながら、原因と考えられた薬剤について、可能な限り 1 週間以上の間をあけ、ゆっくりとした減量を検討すること。

【減量方法の目安】

国内第Ⅲ相非盲検試験（STP-1 試験）では、クロバザムは投与量の 25%の割合、バルプロ酸ナトリウムの場合は投与量の 20%の割合で減量されていた。

併用抗てんかん薬を減量しても改善しない場合は、本剤を減量すること。国内第Ⅲ相非盲検試験（STP-1 試験）の長期投与期では、本剤は投与量の約 5%から 30%の範囲で減量されていた。併用薬同様、患者の状態を観察しながら、可能な限り 1 週間以上の間をあけ、ゆっくりとした減量を検討すること。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用				
種類\頻度	15%以上	5~15%未満	5%未満	頻度不明
感染症			気管支炎、麦粒腫、肺炎	
精神神経系	傾眠（79.2%）、運動失調（ふらつき）（58.3%）、振戦（25.0%）	不眠症、激越、筋緊張低下	注意欠陥多動性障害、多弁、注意力障害、睡眠期リズム障害、睡眠障害、運動過多	攻撃性、易刺激性、行動障害、敵対行動、興奮性亢進、ジストニー
感覚器				複視
消化器		便秘、下痢	悪心、嘔吐	
皮膚		皮膚乾燥	アトピー性皮膚炎、そう痒	発疹、皮膚アレルギー、蕁麻疹
泌尿器			排尿困難	
生殖器			不規則月経	
一般・全身障害	食欲減退（66.7%）	体重減少	無力症、栄養障害	疲労
肝臓	AST 上昇、 γ -GTP 上昇（37.5%）	Al-P 上昇	アンモニア増加	肝機能検査異常
血液		好中球減少、血小板減少、白血球減少		
その他			転倒	

(解説)

国内第Ⅲ相非盲検試験（STP-1 試験）において、認められた副作用（臨床検査値異常を含む）を頻度別に記載した。また、国内第Ⅲ相非盲検試験（STP-1 試験）では認められなかったものの、海外において報告され、特に注意喚起が必要と考えられる副作用を頻度不明の欄に記載した。傾眠、運動失調（ふらつき）、食欲減退の多くは投与初期に発現するため、本剤投与開始時、増量時には、血中濃度推移等を確認し、原因と考えられる併用抗てんかん薬の減量を考慮すること。

◆副作用発現状況一覧表

国内第Ⅲ相非盲検試験（STP-1 試験）において、初めて本剤が投与された患者の安全性解析対象症例 24 例中、臨床検査値異常変動を含む副作用が 22 例（91.7%）142 件に認められた（表）。

副作用発現状況一覧表

対象症例	24 例
発現例数	22 例（91.7%）
発現件数	142 件

種 類	件数	例数	発現率 (%)	種 類	件数	例数	発現率 (%)
感染症および寄生虫症	4	2	8.3	皮膚および皮下組織障害	7	6	25.0
気管支炎	1	1	4.2	アトピー性皮膚炎	1	1	4.2
麦粒腫	2	1	4.2	皮膚乾燥	3	3	12.5
肺炎	1	1	4.2	皮下出血	2	1	4.2
代謝および栄養障害	26	16	66.7	掻痒症	1	1	4.2
栄養障害	1	1	4.2	腎および尿路障害	1	1	4.2
食欲減退	25	16	66.7	排尿困難	1	1	4.2
精神障害	8	8	33.3	生殖系および乳房障害	1	1	4.2
激越	2	2	8.3	不規則月経	1	1	4.2
注意欠陥多動性障害	1	1	4.2	一般・全身障害および投与部位の状態	1	1	4.2
初期不眠症	2	2	8.3	無力症	1	1	4.2
不眠症	1	1	4.2	臨床検査	33	16	66.7
言葉もれ	1	1	4.2	アンモニア増加	1	1	4.2
睡眠障害	1	1	4.2	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4	4	16.7
神経系障害	50	22	91.7	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	9	9	37.5
運動失調	15	14	58.3	好中球数減少	5	2	8.3
注意力障害	1	1	4.2	血小板数減少	4	2	8.3
運動過多	1	1	4.2	体重減少	4	3	12.5
筋緊張低下	2	2	8.3	白血球数減少	4	3	12.5
睡眠リズム障害	1	1	4.2	血中アルカリホスファターゼ増加	2	2	8.3
傾眠	24	19	79.2	傷害、中毒および処置合併症	2	2	8.3
振戦	6	6	25.0	転倒	1	1	4.2
胃腸障害	9	4	16.7	熱傷	1	1	4.2
便秘	3	2	8.3				
下痢	2	2	8.3				
悪心	2	1	4.2				
嘔吐	2	1	4.2				

なお、国内臨床研究から国内第Ⅲ相非盲検試験（STP-1 試験）の長期投与期に組入れられた 6 名に発現した副作用は、2 例（33.3%）4 件（食欲減退、傾眠）であった。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与

特異的な解毒剤や体内除去法は知られていない。

（解説）

本剤について、特異的な解毒剤や体内除去法は知られていないので、過量投与後早期の場合は、胃洗浄、下剤の投与等の適切な処置を行うようにすること。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

〈ドライシロップ剤〉

14.1.1 包装に入れた状態で保存し、服用時に開封するよう指導すること。

14.1.2 用量を調節するときには、スチリペントールとして 250 mg を約 10 mL の水に用時懸濁し、必要量を服用するよう指導すること。

14.1.3 用時調製の製剤であるので、調製後の保存は避け、水に懸濁した後は速やかに服用し、残薬は廃棄するよう指導すること。

〈カプセル剤〉

14.1.4 60 カプセル容器のふたはチャイルドロックを施しているため、ふたを強く押しながねじって開封すること。

14.1.5 ボトル開封後は湿気を避けて保存すること。

14.1.6 小分けをする場合には、専用小分けボトル等の湿気を避けられる容器を用いること。

(解説)

14.1.1～14.1.3 ドライシロップ剤は用時調製の製剤である。分包を開封して処方しないこと。服用後に残った調製済みの薬剤は廃棄するよう指導すること。

14.1.4 60 カプセル容器のふたは、子供の誤飲事故を防止するためチャイルドロックを施している。開封する際には、ふたを強く押しながねじって開封すること。ふたは開けたままにせず、しっかり閉めること。

14.1.5～14.1.6 本剤のカプセル（ゼラチン）が吸湿性であるため、気密性の高い保存容器に入れて処方すること。なお、カプセル剤を小分けした場合、苛酷条件（25℃/90%RH、家庭用保存容器（気密容器））で2週間を超える安定性は確認されていない。（「IV.6. 製剤の各種条件下における安定性(2)、(3)」の項参照）

カプセル剤の保存について、以下の内容を指導すること。

- ・吸湿しないように、服用後は保存容器にしっかり封をして保存すること。
- ・家の外（学校、旅行先など）で服用するために別の容器に入れて持ち運ぶ場合には、吸湿しないように、しっかりと封のできる保存容器に入れて保存すること。
- ・服用順は、別途提供する小分け用プラスチックボトルのカプセル剤から先に服用すること。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 海外で実施された複数の抗てんかん薬における、てんかん、精神疾患等を対象とした 199 のプラセボ対照臨床試験の検討結果において、自殺念慮及び自殺企図の発現のリスクが、抗てんかん薬の服用群でプラセボ群と比較して約2倍高く（抗てんかん薬服用群：0.43%、プラセボ群：0.24%）、抗てんかん薬の服用群では、プラセボ群と比べ1000人あたり1.9人多いと計算された（95%信頼区間：0.6～3.9）。また、てんかん患者のサブグループでは、プラセボ群と比べ1000人あたり2.4人多いと計算されている。

15.1.2 臨床試験において、本剤の依存性の可能性は評価されていない。

(解説)

15.1.1 米国食品医薬品局（以下、FDA）より2008年1月31日及び2008年12月16日に、抗てんかん薬による自殺傾向（自殺行動や自殺念慮）のリスク増加について注意喚起する文書が公表された³¹⁾。国内では、2009年7月に厚生労働省から指示が出され、抗てんかん薬で共通の記載になった。

◇背景及びデータの概要（抜粋）

FDAは、抗てんかん薬による自殺行動（自殺既遂、自殺企図及び準備行動）や自殺念慮の発現について調べるため、199のプラセボ対照試験で得られたデータのレビューと解

析を完了した。

これらの試験では、てんかん、精神疾患（双極性障害、うつ病、不安障害など）、その他の疾患（片頭痛、神経障害性疼痛症候群など）の単剤療法および補助療法として使用された 11 種の抗てんかん薬の有効性が検討され、計 43,892 人（抗てんかん薬投与群 27,863 人、プラセボ群 16,029 人）の 5 歳以上の患者が含まれていた。

いずれか 1 種の抗てんかん薬投与群に無作為割付された患者の自殺行動/念慮のリスクは、プラセボ群の患者よりも 2 倍近く高い結果であった〔調整済み相対リスク 1.8、95% CI [1.2~2.7]〕。自殺行動/念慮の推定発生率は、プラセボ群（16,029 人）の 0.24% に対し、抗てんかん薬群（27,863 人）は 0.43% であった。この自殺行動/念慮のリスク上昇は、抗てんかん薬による治療を受けている患者 530 人につき、自殺行動/念慮の症例が約 1 人増加することを示している。

自殺行動/念慮の相対リスクは、てんかん患者の臨床試験の方が精神疾患患者やその他の疾患患者の臨床試験よりも高い結果であった（表）。自殺行動/念慮のリスク上昇は、抗てんかん薬による治療開始 1 週後に認められ、試験の治療期間を通じて認められた。これらの試験における治療期間の中央値は 12 週であった。ほとんどの試験が 24 週までに終了しているため、24 週を超えるリスクについては信頼性の高い評価が行えなかった。

抗てんかん薬群では患者 4 人が自殺したのに対し、プラセボ群では自殺した患者はいなかった。しかし、自殺した患者数が少なすぎるため、自殺既遂に対する抗てんかん薬の影響については結論が得られなかった。

表 適応症別の自殺傾向の絶対リスクと相対リスク

臨床試験の適応症	1,000人あたりの自殺傾向が認められた患者数			相対リスク
	プラセボ群	抗てんかん薬群	リスク差	
てんかん	1.0	3.4	2.4	3.5
精神疾患	5.7	8.5	2.9	1.5
その他の疾患	1.0	1.8	0.9	1.9
全体	2.4	4.3	1.9	1.8

◇解析対象となった抗てんかん薬

カルバマゼピン、バルプロ酸ナトリウム、Felbamate（国内未承認）、ガバペンチン、ラモトリギン、レベチラセタム、Oxcarbazepine（国内未承認）、プレガバリン（国内ではてんかんの適応なし）、Tiagabine（国内未承認）、トピラマート、ゾニサミド

15.1.2 依存性の可能性を評価する試験は行われていない。

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 ラットの反復投与毒性試験（26 週間経口投与）において、220mg/kg/日（最大臨床用量 50mg/kg/日におけるヒト全身曝露量（AUC）の 0.8 倍に相当）以上で死亡又は瀕死例が認められ、死亡例の一部は呼吸困難を伴ったが、死因の詳細は不明であった。80mg/kg/日（最大臨床用量 50mg/kg/日におけるヒト全身曝露量（AUC）の 0.1~0.2 倍に相当）では、死亡又は瀕死例は認められなかった³²⁾。〔9.1.2 参照〕

15.2.2 サルの反復投与毒性試験（4 週間経口投与）において、900mg/kg/日（最大臨床用量 50mg/kg/日におけるヒト全身曝露量（AUC）の 3.0~6.6 倍に相当）で腎障害による死亡例が認められた。300mg/kg/日（最大臨床用量 50mg/kg/日におけるヒト全身曝露量（AUC）の 1.2~2.6 倍に相当）では、死亡又は瀕死例は認められなかった。また、ラットの反復投与毒性試験（26 週間経口投与）において、220mg/kg/日（最大臨床用量 50mg/kg/日におけるヒト全身曝露量（AUC）の 0.8 倍に相当）以上で腎障害が認められた³²⁾。〔7.5、8.2、9.2 参照〕

15.2.3 イヌの反復投与毒性試験（13 ヶ月間経口投与）において、62.5mg/kg/日で網膜の点状出血、156.25mg/kg/日で眼圧上昇が認められた。25mg/kg/日（最大臨床用量 50mg/kg/日におけるヒト全身曝露量（AUC）の 0.2 倍に相当）では、眼に対する影響は認められなかった³²⁾。

(解説)

15.2.1～15.2.3 ラット、サル及びイヌにおける反復投与毒性試験結果を記載している³²⁾。

最大臨床用量 50mg/kg/日におけるヒト全身曝露量 (AUC) は、国内第Ⅲ相非盲検試験 (STP-1 試験) の投与維持期 (50mg/kg/日) におけるスチリペントールの $AUC_{0-\infty}$ は $227.2 \mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$ である。

【26 週間経口投与毒性試験 (ラット)】

ラット (雌雄各 20 例/群) にスチリペントール 80、220 及び 800mg/kg/日を 26 週間経口投与したとき、220mg/kg/日群の雄 1 例及び 800mg/kg/日群の雌 2 例が死亡又は瀕死となり、死因は一般状態の悪化 (220mg/kg/日群の雄及び 800mg/kg/日群の雌各 1 例) 及び不明 (800mg/kg/日群の雌 1 例) であった。220mg/kg/日以上の群で呼吸困難、呼吸音の増強、立毛、円背位、消瘦、泌尿生殖器周辺の汚れ、鎮静、流涎、体重増加抑制、血中コレステロールの増加、肝重量の増加、肝細胞の肥大、尿細管の所見 (尿細管変性、好塩基性変化、好酸性小滴の蓄積)、800mg/kg/日群で血中総タンパクの増加、血中グルコースの減少、腎重量の増加、血中尿素の増加が認められた。以上より、無毒性量は 80mg/kg/日と判断された。

【4 週間経口投与毒性試験 (サル)】

サル (雌雄各 2 例/群) にスチリペントール 100、300 及び 900mg/kg/日を 4 週間経口投与したとき、900mg/kg/日群の雌 1 例で鎮静及び筋緊張の低下が認められ、腎障害により死亡した。900mg/kg/日群で体重減少、胸腺の委縮、尿細管変性及び肝重量の増加が認められ、雄で摂餌量の減少及び血中尿素の増加が認められた。以上より、無毒性量は 300mg/kg/日と判断された。

【13 箇月間経口投与毒性試験 (イヌ)】

イヌ (雌雄各 3 例/群) にスチリペントール 25、62.5 及び 156.25mg/kg/日を 13 箇月間経口投与したとき、スチリペントールに関連した死亡例は認められなかった。62.5mg/kg/日以上群で体重増加抑制、血液生化学的検査値の変化 (A1-P の増加等)、網膜の点状出血、156.25mg/kg/日群の雌雄で摂餌量の減少、尿中胆汁色素の上昇、眼圧上昇、雄で元気消失、被毛の乱れが認められた。以上より、無毒性量は 25mg/kg/日と判断された。

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

試験系	用量 (mg/kg)	投与経路	評価項目	結果
心血管系への影響				
hERG-transfected CHO Cells	0.03, 0.1, 0.3mmol/L	<i>in vitro</i>	hERG 末尾電流に対する影響	hERG 末尾電流の抑制がみられ、IC ₅₀ は 0.09 mmol/L (21 μg/mL) であった。これはヒトでの C _{max} より算出された血漿中タンパク非結合型濃度よりも約 160 倍高かった。
イヌ	2.5, 5	麻酔下 静脈内	血圧及び心拍数	一過性の血圧低下並びに心拍数及び拍出量の低下がみられた。心電図への影響なし。
ラット	100, 200	腹腔内	毛細血管透過性及び毛細血管抵抗	影響なし
イヌ	2.5, 5, 10	麻酔下 静脈内	脳循環	全ての用量で椎骨動脈流量及び脳酸素消費量の増加がみられた。
中枢神経系への影響				
マウス	600, 1200, 1800	腹腔内	運動活性	全ての用量で運動活性の低下がみられた。
マウス	250, 500, 750, 1000	経口	運動活性	行動観察の 30 分～2 時間前に投与した場合、運動活性の低下を認め、3～4 時間前に投与した場合、運動活性の増加を認めた。
ラット	50, 100, 200	腹腔内	自発運動活性	オープンフィールド試験で、自発運動活性を用量依存性に抑制した。
マウス	600, 1200, 1800	腹腔内	筋の協調運動性	ロタロッド試験で、1800mg/kg で抑制作用がみられた。
マウス	100, 200, 400, 500, 600	腹腔内	筋の協調運動性	ロタロッド試験で、用量依存的な抑制作用がみられた。
マウス	600, 1200, 1800	腹腔内	筋緊張	1800mg/kg で筋弛緩がみられた。
マウス	600, 1200, 1800	腹腔内	反射	1800mg/kg で立ち直り反射が消失した。
マウス	50, 100, 200, 300	腹腔内	自発探索行動	ホールボード試験では、全ての用量で抑制作用がみられた。
マウス	200	腹腔内	精神運動に対する影響	円筒内移動試験で、影響なし。
マウス	200	腹腔内	攻撃性	個別飼育試験で、攻撃性を抑制した。
マウス	50, 100, 200	腹腔内	精神運動に対する影響	逃避試験で、全ての用量で逃避行動発現回数が低下した。
ラット	50 (15 日間)	経口	学習への影響	条件回避試験試験で、影響なし。
マウス	腹腔内：50, 100, 200 経口：250, 500, 1000	腹腔内 経口	平衡反射と筋緊張	回転スピンドル試験で、影響なし。
マウス	腹腔内：50, 100, 200 経口：250, 500, 1000	腹腔内 経口	平衡反射と筋緊張	鉄棒試験で、影響なし。
マウス	200	腹腔内	体温	体温の低下がみられた。
消化管への影響				
マウス	腹腔内：200 経口：400	腹腔内 経口	腸管輸送	影響なし
ラット	2000	経口	潰瘍誘発作用	影響なし

(3) その他の薬理試験

副次的薬理試験(参考情報)

試験系	用量 (mg/kg)	投与経路	評価項目	結果
マウス	腹腔内：200 経口：75, 100, 150, 200	腹腔内 経口	抗うつ作用	全ての用量でレセルピンによる眼瞼下垂の抑制作用が認められた。
マウス	腹腔内：50, 100, 200 経口：5, 10, 50, 250	腹腔内 経口	抗不安作用	4プレート試験において、経口投与では50 mg/kg以上でマウスの活動性亢進がみられた。
マウス	25, 50, 100	腹腔内		
ラット	200	腹腔内	抗精神病作用	アンフェタミン誘発性常同行動に対して影響なし。
ラット	100, 200	腹腔内	抗カタレプシー作用	プロクロルペラジン又はクロルプロマジン誘発性カタレプシーに対して影響なし。
ラット	雄：100, 250 雌：250	腹腔内		
マウス	100, 200, 500	腹腔内	鎮痛作用	ホットプレート試験において、用量依存的な鎮痛作用が認められた。
マウス	腹腔内：150 経口：200, 400	腹腔内 経口		フェニルベンゾキノロン誘発性疼痛に対して鎮痛作用は認められなかった。
ラット	600	経口	抗炎症作用	カラゲニン誘発性足浮腫に対して影響なし。
ウサギ	200	腹腔内	解熱作用	淋菌ワクチン誘発性発熱に対して影響なし。
ウサギ	15	静脈内	脳波	影響なし。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験³³⁾

経口投与による致死量はマウスで2200mg/kg、ラットで3000mg/kg、LD₅₀はいずれの試験においても最高用量である3000又は5000mg/kg以上であった。腹腔内投与による試験結果も含めた一般状態の変化として、マウスでは痙攣、興奮及び鎮静の交互発現、眼瞼下垂、伸展並びに呼吸不整が、ラットでは痙攣、反射の消失、体温低下及び呼吸数の減少が認められた。これらの変化は、薬理作用に基づく中枢神経系に対する作用と考えられた。剖検では、ラットで流涙に付随して角膜炎がみられた他、肝肥大が観察された。

(2) 反復投与毒性試験³²⁾

毒性試験で変化が認められた主要な組織は腎臓であった。サルでは900mg/kg/日、ラットでは220mg/kg/日以上用量で原因不明又は一般状態の悪化による死亡並びに尿細管変性が認められた。なお、肝臓重量の増加が全ての動物種に認められたが、スチリペントールは肝臓で大部分が代謝され、薬物代謝酵素を誘導することから、肝臓への影響は、代謝的負荷に対する適応性の変化と考えられた。腎臓及び肝臓への影響は休薬による回復性が確認された。さらに、イヌの試験において、62.5mg/kg/日以上で網膜に点状出血がみられ、156.25mg/kg/日で眼圧の上昇が認められたが、病理組織学的検査では異常は認められなかった。

(「VIII. 12. (2) 非臨床試験に基づく情報」解説参照)

(3) 遺伝毒性試験³⁴⁾

細菌を用いた復帰突然変異試験及びHPRT遺伝子突然変異試験において、スチリペントールは突然変異誘発性を示さなかった。一方、CHO細胞を用いた染色体異常試験では、細胞毒性を示す高濃度において染色体異常細胞の出現頻度が増加したが、ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験及びマウス骨髄小核試験では染色体異常誘発性が認められなかった。

(4) がん原性試験³⁵⁾

マウスでは、肝細胞肥大に伴う肝細胞腺腫及び肝細胞がんの発生率の増加が認められた。一方、ラットでは、肝重量増加に伴う肝細胞肥大が認められたが、がん原性は認められなかった。スチリペ

ントールは、遺伝毒性を示す可能性は低く、ラット及びマウスにおいて肝代謝酵素を顕著に誘導すること、またラットでがん原性は認められなかったことから、マウスでみられた肝腫瘍発生率の増加は、薬物代謝酵素を誘導する薬剤に対して感受性が高いマウスにおいて種特異的に認められる変化であると考えられた。

(5) 生殖発生毒性試験³⁰⁾

受胎能に関する試験はラットを用いた 3 世代試験として実施した。その結果、800mg/kg/日の用量では親動物には死亡及び一般状態の悪化、胎仔には骨化遅延をもたらし、出生仔生存率を低下させた。スチリペントールの親動物の一般毒性及び生殖能に対する無毒性量は雌雄共に 200mg/kg/日であった。また、ラット及びサルを用いた反復投与毒性試験においても、雌雄生殖器の病理組織学的検査において異常は認められなかった。

胚・胎仔発生に関する試験は、マウス及びウサギを用いて実施した。スチリペントールは 200mg/kg/日以上用量で胚吸収率を増加させた。マウスの 1 つの試験では 800mg/kg/日群における口蓋裂発生が増加が認められた。しかし、口蓋裂が認められた 10 例のうち、9 例は同腹仔であり、その後実施した 2 試験では口蓋裂の発現増加は認められなかった。さらに、薬物相互作用を調べたマウスを用いた 2 試験でも催奇形性は認められなかった。ウサギの試験でも催奇形性は認められなかった。母動物の一般毒性及び生殖能に対する無毒性量は、マウスでは 800mg/kg/日、ウサギでは 50mg/kg/日、胚・胎仔発生に対する無毒性量はマウスでは 200mg/kg/日、ウサギでは 800mg/kg/日であった。

出生前及び出生後の発生に関する試験について、ラットを用いて実施した。800mg/kg/日群では、母動物に一般状態の悪化及び死亡例が認められ、出生仔には出生時及び授乳期間中の体重低下、正向反射及び空中落下反射への影響、毛生と切歯萌出の遅延がみられた。母動物への影響が認められない用量（200mg/kg/日以下）では、出生仔にも影響は認められなかった。母動物の一般毒性及び生殖能並びに出生前及び出生後の発生に対する無毒性量は 200mg/kg/日であった。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

1) 依存性

依存性試験は実施していない。

ラット及びサルを用いたスチリペントールの毒性試験では、長期投与後の休薬直後に体重の減少、痙攣など依存性に関連する所見はみられなかった。

2) 幼若毒性

幼若動物を用いる毒性試験は実施していない。

3) 免疫毒性

反復投与毒性、生殖毒性試験及びがん原性試験の免疫系臓器及び血液学検査において、スチリペントールが免疫毒性を示す徴候は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：ディアコミットドライシロップ分包 250mg・500mg 劇薬、処方箋医薬品^{注)}

ディアコミットカプセル 250mg 劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

有効成分：スチリペントール 劇薬

2. 有効期間

ディアコミットドライシロップ分包 250mg・500mg 3年

ディアコミットカプセル 250mg 3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

〈ドライシロップ剤〉

使用色素により赤褐色の粒がみられることがある。

5. 患者向け資材

患者向け医薬品ガイド：有り、くすりのしおり：有り

その他の患者向け資材

疾患解説冊子：ドラベ症候群に関する 20 の基本的質問

ドラベ症候群ってどんな病気？

服薬指導冊子：ディアコミットを服用されている患者さんのご家族へ

「XIII 2. その他の関連資料」の項参照

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同効薬：なし

7. 国際誕生年月日

2007年1月4日（欧州）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ディアコミット ドライシロップ 分包 250mg	2012年9月28日	22400AMX01395000	2012年11月22日 (原価計算方式により算定された。)	2012年11月27日
ディアコミット ドライシロップ 分包 500mg		22400AMX01396000		
ディアコミット カプセル 250mg		22400AMX01397000		

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

10年間：2012年9月28日～2022年9月27日

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT（9桁）番号	レセプト電算処理 システム用コード
ディアコミット ドライシロップ 分包 250mg	1139011R1025	1139011R1025	121831201	622183101
ディアコミット ドライシロップ 分包 500mg	1139011R2021	1139011R2021	121832901	622183201
ディアコミット カプセル 250mg	1139011M1028	1139011M1028	121830501	622183001

14. 保険給付上の注意

設定されていない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 社内資料：臨床薬理試験（2012年9月28日承認、CTD2.7.1.2、2.7.1.3、2.7.2.2、2.7.2.3）
- 2) 小児患者における母集団解析（社内資料）
- 3) 社内資料：国内臨床試験（2012年9月28日承認、CTD2.7.3.2）
- 4) Inoue Y., *et al.* : *Epilepsy Res.* 2014 ; 108 : 725-731 (PMID : 24630050)
- 5) Inoue Y., *et al.* : *Epilepsy Res.* 2015 ; 113 : 90-97 (PMID : 25986195)
- 6) Inoue Y., *et al.* : *Epilepsia.* 2009; 50(11) : 2362~2368 (PMID : 19552653)
- 7) 社内資料：海外臨床試験（2012年9月28日承認、CTD2.7.3.2）
- 8) Poisson M., *et al.* : *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 1984; 34 (2) : 199~204 (PMID : 6326778)
- 9) Wegmann R., *et al.* : *Cell. Mol. Biol.* 1978; 23 : 455~480 (PMID : 122760)
- 10) Quilichini P.P., *et al.* : *Epilepsia.* 2006; 47 (4) : 704~716 (PMID : 16650136)
- 11) Fisher J. L. : *Neuropharmacology.* 2009; 56 : 190~197 (PMID : 18585399)
- 12) 社内資料：薬効薬理試験（2012年9月28日承認、CTD2.6.2.2）
- 13) Shen D.D., *et al.* : *Epilepsy Res.* 1990; 7 : 40~48 (PMID : 2292245)
- 14) Lockard J.S., *et al.* : *Epilepsia.* 1985; 26 (6) : 704~712 (PMID : 4076073)
- 15) Shen D.D., *et al.* : *Epilepsy Res.* 1992; 12 : 29~36 (PMID : 1526226)
- 16) 薬効薬理試験Ⅱ（社内資料）
- 17) Fisher J.L. : *Eur J Pharmacol.* 2011; 654(2) : 160~165 (PMID : 21237147)
- 18) Luszczki J.J. *et al.* : *Epilepsia.* 2006; 47(11) : 1841~1854 (PMID : 17116023)
- 19) Luszczki J.J. *et al.* : *Epilepsy Res.* 2010; 90(3) : 188~198 (PMID : 20493662)
- 20) Luszczki J.J. *et al.* : *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2006; 374(1) : 51~64 (PMID : 16972063)
- 21) Lockard J.S. *et al.* : *Epilepsia.* 1988; 29(4) : 476~481 (PMID : 3391151)
- 22) Levy R.H., *et al.* : *Epilepsia.* 1984; 25 (4) : 486~491 (PMID : 6745219)
- 23) Levy R.H., *et al.* : *J. Clin. Pharmacol.* 1983; 23 : 523~533 (PMID : 6662977)
- 24) Loiseau P., *et al.* : *Rev. Neurol (Paris)* . 1988 ; 144 (3) : 165~172 (PMID : 3368691)
- 25) Huey-shin Lin, *et al.* : *Epilepsia.* 1983; 24 : 692~703 (PMID : 6641646)
- 26) Maurizis J.C., *et al.* : *Xenobiotica.* 1993; 23(12) : 1335~1343 (PMID : 8135037)
- 27) 社内資料：乳汁移行試験（2012年9月28日承認、CTD2.6.4.6）
- 28) Moreland T.A., *et al.* : *Drug Metab. Dispos.* 1986; 14 (6) : 654~662 (PMID : 2877822)
- 29) Tran A., *et al.* : *Clin. Pharmacol. Ther.* 1997; 62 (5) : 490~504 (PMID : 9390105)
- 30) 社内資料：生殖発生毒性試験（2012年9月28日承認、CTD2.6.6.6）
- 31) FDA Alert (Information for Healthcare Professionals) Suicidal Behavior and Ideation and Antiepileptic Drugs (2008/12/16)
(<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm100192.htm>)
- 32) 社内資料：反復毒性試験（2012年9月28日承認、CTD2.6.6.3）
- 33) 単回毒性試験（社内資料）
- 34) 遺伝毒性試験（社内資料）
- 35) がん原性試験（社内資料）

2. その他の参考文献

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

スチリペントールの外国における承認状況は以下のとおりである。 (2020年10月現在)

国名	販売名	承認年月
欧州*	DIACOMIT®250mg・500mg powder for oral suspension in sachets DIACOMIT®250mg・500mg hard capsules	2007年1月
カナダ	DIACOMIT® Powder for Suspension [250mg・500mg] DIACOMIT® Capsules [250mg・500mg]	2012年12月
米国	DIACOMIT® Powder for Oral Suspension [250mg・500mg, Cartons of 60] DIACOMIT® Capsules [250mg・500mg, Bottles of 60]	2018年8月
豪州	DIACOMIT® stiripentol 250mg・500mg powder for oral suspension sachet DIACOMIT® stiripentol 250mg・500mg capsule bottle	2019年9月

*) オーストリア、ベルギー、ブルガリア、クロアチア、キプロス、チェコ、デンマーク、エストニア、フィンランド、フランス、ドイツ、ギリシャ、ハンガリー、アイスランド、アイルランド、イタリア、ラトビア、ルクセンブルグ、マルタ、オランダ、ノルウェー、ポーランド、ポルトガル、ルーマニア、スロバキア、スロベニア、スペイン、スウェーデン、イギリス、スイス

本邦における効能・効果、用法・用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

4. 効能・効果

クロバザム及びバルプロ酸ナトリウムで十分な効果が認められない Dravet 症候群患者における間代発作又は強直間代発作に対するクロバザム及びバルプロ酸ナトリウムとの併用療法

6. 用法・用量

通常、1歳以上の患者には、スチリペントールとして1日50mg/kgを1日2～3回に分割して食事中又は食直後に経口投与する。投与は1日20mg/kgから開始し、1週間以上の間隔をあげ10mg/kgずつ増量する。ただし、体重50kg以上の患者には、スチリペントールとして1日1000mgから投与を開始し、1週間以上の間隔をあげ500mgずつ増量する。

なお、1日最大投与量は50mg/kg又は2500mgのいずれか低い方を超えないこととする。

欧州における効能・効果及び用法・用量

国名	欧州
販売名	DIACOMIT®250mg・500mg powder for oral suspension in sachets DIACOMIT®250mg・500mg hard capsules
効能・効果	クロバザム及びバルプロ酸では発作を十分にコントロールできない乳児重症ミオクロニーてんかん (SMEI、Dravet 症候群) 患者の難治性全身強直間代発作の補助療法 (クロバザム及びバルプロ酸と併用)
用法・用量	<p>Diacomit は、乳児・小児のてんかんの診断及び管理に精通した小児科医/小児神経科医の指導のもとでのみ使用すること。</p> <p>用量</p> <p>Diacomit の用量は体重1kgあたりの重量 (mg) として算出する。</p> <p>1日投与量を2～3回に分割投与してもよい。</p> <p>Diacomit による補助療法は、クロバザム及びバルプロ酸との併用で、1日あたり50mg/kgの推奨用量まで漸増すること。</p> <p>本剤の増量は第1週目20mg/kg/dayから開始し、その後の1週間で30mg/kg/dayに漸増する。その後の増量は年齢によって異なる。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・6歳未満の小児患者には、第3週に20mg/kg/dayを追加投与し、3週間で推奨用量50mg/kg/dayとなるよう投与する。 ・6歳以上12歳未満の小児患者には、毎週10mg/kg/dayずつ追加投与し、4週間で推奨用量50mg/kg/dayとなるよう投与する。 ・12歳以上の小児および青年患者には、臨床判断に基づき、毎週5mg/kg/dayずつ適量に達するまで追加投与する。 <p>1日あたり50mg/kgの推奨用量は、これまでの臨床試験の所見に基づくものであり、ピボタル試験において評価された Diacomit の唯一の用量である。</p> <p>スチリペントールは酸性環境 (空腹時に胃酸への暴露等) で速やかに分解されるため、必ず食事とともに服薬しなければならない。</p>

用法・用量 (つづき)	<p>スチリペントールは牛乳又は乳製品（ヨーグルト、ソフトクリームチーズなど）、炭酸飲料、フルーツジュース、カフェインやテオフィリンを含有する食品・飲料とともに服用しないこと。</p> <p>3歳未満の小児 Diacomitの主要な臨床評価は3歳以上のSMEI小児患者で行われた。3歳未満のSMEI小児患者におけるDiacomitの使用については、潜在的な臨床上の有益性と危険性を勘案した上で患者ごとに臨床的判断を下す必要がある。3歳未満のSMEI小児患者においては、Diacomitによる補助療法はSMEIの診断が臨床的に確定されている場合にのみ開始すること。12箇月齢未満でのDiacomitの使用に関するデータは限られている。このような患者へ投与する場合には医師により注意深く観察を行う。</p> <p>18歳以上の患者 長期投与に関するデータは維持効果を確認するための十分な症例数が集められていない。</p> <p><u>スチリペントールと併用するその他の抗てんかん薬の用量調節</u> 潜在的な「相互作用」に関する包括的な薬理データは存在しないが、スチリペントールと併用する他の抗てんかん薬の用量及び投与スケジュールに関しては臨床経験に基づき下記の助言が提示されている。</p> <p>－クロバザム ピボタル試験では、スチリペントールの投与開始時におけるクロバザムの1日投与量は0.5mg/kgとし、通常は1日2回の分割投与とした。クロバザムの副作用や過量投与の臨床徴候（幼児における傾眠状態、筋緊張低下、易刺激性）が現れた場合には、この1日投与量を毎週25%ずつ減量した。Dravet症候群の小児患者においてスチリペントールと併用した場合、クロバザムの血漿中濃度は約2～3倍、ノルクロバザムは5倍に増加することが報告されている。</p> <p>－バルプロ酸 スチリペントールとバルプロ酸の間に代謝相互作用が生じる可能性は小さいと考えられるため、臨床安全性上の理由を除いてはスチリペントール併用時にバルプロ酸の用量調節が必要となることはないはずである。ピボタル試験では、食欲喪失や体重減少などの消化管関連の有害作用が発現した場合には、バルプロ酸の1日投与量を毎週約30%ずつ減量された。</p>
----------------	--

(2018年12月現在)

米国における効能・効果及び用法・用量

国名	米国
販売名	DIACOMIT® Powder for Oral Suspension [250 mg・500 mg, Cartons of 60] DIACOMIT® Capsules [250 mg・500 mg, Bottles of 60]
効能・効果	クロバザムを服用している2歳以上のDravet症候群患者のけいれん発作の治療。ただし、Dravet症候群における単剤治療を支持する臨床データはない。
用法・用量	<p>Diacomitを初めて投与する前に臨床検査を実施すること。</p> <p>Diacomitの推奨用量は、50mg/kg/dayで1日投与量cを2～3回に分割投与(16.67mg/kgを1日3回、または25mg/kgを1日2回投与)。正確な用量が調整出来ない場合、現有の2規格製剤を用いて可能な限り近い投与量で、通常推奨用量50mg/kg/dayの50mg～150mgの範囲内で調整する。そのために、2規格のDiacomit製剤を組み合わせることで目的の用量を調整することが出来る。推奨最大投与量は、1日3,000mg。</p> <p><u>漸減中止</u> 一般的な抗てんかん薬で推奨されているように、Diacomit治療を中止する場合には発作頻度やけいれん重積が増加するリスクを最小限にするため漸減すること。 医学的にDiacomitを急速に中止する必要がある場合には、適切なモニタリングをすることが推奨される。</p> <p>重要な服薬方法 <u>DIACOMIT Capsules</u> DIACOMIT capsulesは食事中にコップ一杯の水と共に服薬。脱カプセルは不可。 <u>DIACOMIT Powder for Oral Suspension</u> DIACOMITはコップ一杯の水(100ml)に懸濁後、食事中に速やかに服用する。確実にコップに薬剤を残さないために少量(25ml)の水を追加しすべての残薬を飲む。</p> <p><u>服薬を忘れた場合</u> 服薬を忘れた場合は出来るだけ早く服薬すること。次の服薬時間が迫っている場合には、服薬せず次の服薬スケジュールに服薬すること。倍量の服薬はしないこと。</p>

(2018年8月現在)

2. 海外における臨床支援情報

<妊婦に関する海外情報（FDA、オーストラリア分類）>

本邦における使用上の注意「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、FDA（米国添付文書）及びオーストラリア分類とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。ラットの生殖発生毒性試験において、催奇形性は認められなかったが、母動物に一般状態の悪化及び死亡がみられる用量（800mg/kg/日）で、出生児生存率の低下、胎児及び出生児の体重低下、骨化遅延並びに反射に影響が認められている³⁰。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ヤギ）で乳汁中に移行することが報告されている²⁷。

FDA（米国添付文書の記載）

8.1 Pregnancy

Pregnancy Exposure Registry

There is a pregnancy exposure registry that monitors pregnancy outcomes in women exposed to AEDs, such as DIACOMIT, during pregnancy. Physicians are advised to recommend that pregnant patients taking DIACOMIT enroll in the North American Antiepileptic Drug (NAAED) Pregnancy Registry. This can be done by calling the toll free number 1-888-233-2334, and must be done by patients themselves or their caregiver. Information on the registry can also be found at the website <http://www.aedpregnancyregistry.org/>.

Risk Summary

There are no adequate data on the developmental risks associated with the use of DIACOMIT in pregnant women. Administration of stiripentol to pregnant animals produced evidence of developmental toxicity, including increased incidences of fetal malformations, increased embryofetal and pup mortality, and decreased embryofetal and pup growth, at maternal doses lower than the recommended clinical dose.

The background risk of major birth defects and miscarriage in Dravet syndrome is unknown. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2 to 4% and 15 to 20%, respectively.

Data

Animal Data

Oral administration of stiripentol (0, 50, 200, or 800 mg/kg/day) to pregnant mice throughout the period of organogenesis resulted in increased embryofetal mortality and decreased fetal body weights at all doses and an increased incidence of malformations at the high dose, with no evidence of maternal toxicity. The lowest effect dose for developmental toxicity in mice (50 mg/kg/day) was less than the recommended human dose (RHD) of 50 mg/kg/day on a body surface area (mg/m^2) basis.

Oral administration of stiripentol (0, 50, 200, or 800 mg/kg/day) to pregnant rabbits throughout organogenesis resulted in increased embryofetal mortality at the mid and high dose and decreased fetal body weights at all doses. The mid and high doses were associated with maternal toxicity. The lowest effect dose for developmental toxicity in rabbits (50 mg/kg/day) was less than the RHD on a mg/m^2 basis.

Oral administration of stiripentol (0, 50, 200, or 800 mg/kg/day) to rats throughout pregnancy and lactation resulted in decreased pup survival, decreased pup body weights at birth and throughout lactation, and deficits in pup reflex development at the high dose, which was also associated with maternal toxicity. The no-effect dose for pre-and postnatal developmental toxicity in rats (200 mg/kg) was less than the RHD on a mg/m^2 basis.

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no data on the presence of stiripentol in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production.

The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for DIACOMIT and any potential adverse effects on the breastfed infant from DIACOMIT or from the underlying maternal condition.

(2018年8月時点)

オーストラリアの分類 : (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)

B3 (2020年9月18日時点)

Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.

<小児等に関する記載>

本邦における使用上の注意 「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及び英国のSmPCとは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.7 小児等

乳児（1歳未満）には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与し、本剤投与中は、患者の状態を注意深く観察すること。低出生体重児、新生児又は乳児（1歳未満）を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2018年8月)	8.4 Pediatric Use The safety and effectiveness of DIACOMIT for the treatment of seizures associated with Dravet syndrome in patients taking clobazam have been established in patients 2 to 18 years of age. Use of DIACOMIT in this pediatric population is supported by 2 multicenter placebo-controlled double-blind randomized studies. Safety and effectiveness in pediatric patients below the age of 2 years have not been established.
英国の SmPC (2018年9月)	4.4 Special warnings and precautions for use <u>Paediatric population</u> The pivotal clinical studies did not include children below 3 years old. As a consequence, it is recommended that children between 6 months and 3 years of age are carefully monitored whilst on stiripentol therapy. Stiripentol powder for oral suspension in sachet contains aspartame, a source of phenylalanine. Neither non-clinical nor clinical data are available to assess aspartame use in infants below 12 weeks of age. Therefore, it may be harmful for people with phenylketonuria. Patients with rare glucose- galactose malabsorption should not take this medicine, as the formulation contains glucose. As the flavouring component contains small amount of sorbitol, patients with hereditary problems of fructose intolerance should not take this medicine.

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

「IV. 12. その他」の項参照。

2. その他の関連資料

<患者向け資料>

服薬指導冊子：ディアコミット®を服用されている患者さんのご家族へ



服薬指導冊子：ディアコミット®を服用されている患者さんのご家族へ（ポケット版）

ディアコミット®を服用されている患者さんのご家族へ
監修 岡山大学名誉教授 大塚 頌子 先生

ディアコミット®の服用方法

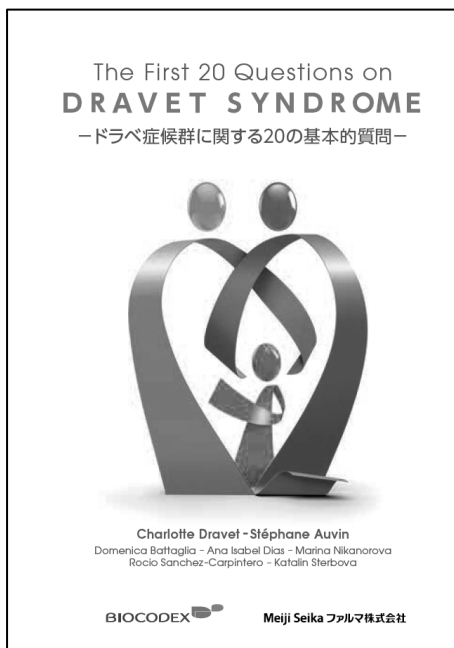
ディアコミット®は、1日2～3回に分けて食事中あるいは食直後に服用します。

月 日 ～ 月 日

時間	全量を服用する場合	用量調整する場合の服用量
朝	分包装250mg()包	分包装250mg1包を水10mLに溶かしたうち()mL
	分包装500mg()包	分包装500mg1包を水20mLに溶かしたうち()mL
	カプセル ()カプセル服用	
昼	分包装250mg()包	分包装250mg1包を水10mLに溶かしたうち()mL
	分包装500mg()包	分包装500mg1包を水20mLに溶かしたうち()mL
	カプセル ()カプセル服用	
夕	分包装250mg()包	分包装250mg1包を水10mLに溶かしたうち()mL
	分包装500mg()包	分包装500mg1包を水20mLに溶かしたうち()mL
	カプセル ()カプセル服用	

※ドライシロップの飲ませ方は中巻をご覧下さい。

疾患解説冊子：ドラベ症候群に関する 20 の基本的質問



疾患解説冊子：ドラベ症候群ってどんな病気？



<医療関係者向け資料>

ディアコミット®を服用される患者さんとそのご家族へ（患者説明用資料）

MEMO

製造販売元

Meiji Seika ファルマ株式会社

東京都中央区京橋 2 - 4 - 16

IFDC015107