**2026年11月改訂（第4版）
*2023年12月改訂（第3版、承認条件の項削除）

日本標準商品分類番号
871139

貯　　法：室温保存
有効期間：3年

劇薬
処方箋医薬品注）

	承認番号	販売開始
分包250mg	22400AMX01395000	2012年11月
分包500mg	22400AMX01396000	2012年11月
カプセル250mg	22400AMX01397000	2012年11月

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

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

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

3. 組成・性状
3.1 組成

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

3.2 製剤の性状

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			

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	

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。

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］

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ので、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ので、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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意
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］
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］
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］
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[1)]。

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[2)]。

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。

9.8 高齢者
高齢者に対する安全性は確立していない。

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]

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。
フェニトイン 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学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 エトスクシミド 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学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 クロラゼプ酸二カリウム等	これらの薬剤の血中濃度上昇や薬理学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。
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		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枢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。	共に中枢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。

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。

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］

**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	誤嚥性肺炎
	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	

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。

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。

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ら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。

15. その他の注意

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。

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[3)]。［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[3)]。［7.5、8.2、9.2参照］

15.2.3 イヌの反復投与毒性試験（13ヵ月間経口投与）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[3)]。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

外国人健康成人にスチリペントール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トールの血漿中濃度・薬物動態パラメータは図1・表1のとおりであった[4)]（外国人データ）。

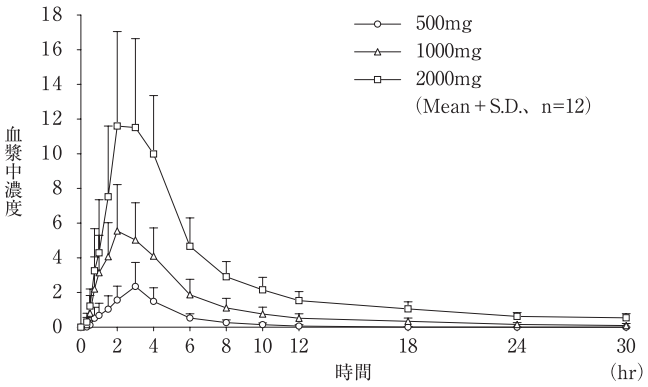


図1　健康成人におけるスチリペントールの血漿中濃度推移

表1　健康成人の薬物動態パラメータ

パラメータ	500mg (n=12)	1000mg (n=12)	2000mg (n=12)
Cmax(μg/mL)	2.63±1.18	6.63±1.83	13.8±4.83
Tmax(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
$AUC_{0\text{-}30hr}$(μg・hr/mL)	8.85±3.77	32.1±10.7	79.0±24.2
$AUC_{0\text{-}\infty}$(μg・hr/mL)	−	33.8±10.9	86.6±25.3

−：算出できず　　Mean±S.D.

16.1.2 反復投与

外国人健康成人に、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±2.19μg/mLであったとの文献報告がある。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±151L/日で、高用量ではクリアランスが有意に低下した[5](外国人データ)。

16.1.3 患者における薬物動態

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小児及び成人の日本人Dravet症候群患者において、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の血漿中スチリペントール濃度は小児では約4～24μg/mL、成人では約9～15μg/mLの範囲であった[4]。

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小児及び成人の日本人Dravet症候群患者において、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の血漿中スチリペントール濃度は小児では約4～25μg/mL、成人では約8～19μg/mLの範囲であった[4]。[7.1、16.7.1、16.7.2参照]

16.1.4 生物学的同等性試験

カプセル剤とドライシロップ剤との生物学的同等性を、健康成人男性に1000mgを食後に単回経口投与することにより検討した。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、Cmax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[4](外国人データ)。[7.4参照]

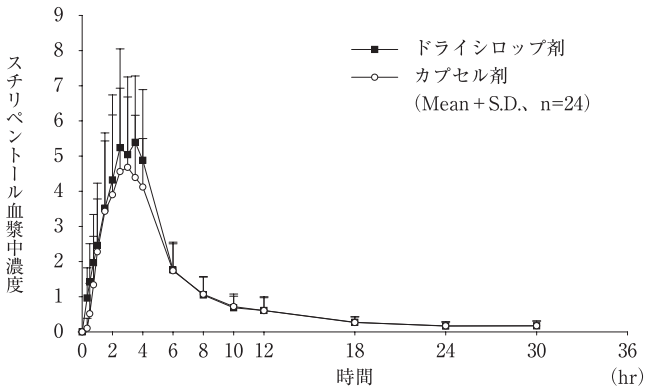


図2　健康成人にスチリペントール1000mg(500mgドライシロップ×2及び500mgカプセル×2)を単回経口投与したときの血漿中濃度推移

表2　健康成人にスチリペントール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	例数	Tmax[a] (hr)	Cmax (μg/mL)	$AUC_{0\text{-}36hr}$ (μg・hr/mL)
ドライシロップ剤	24	3.50(1.50～4.00)	7.32±2.10	32.97±11.05
カプセル剤	24	3.00(1.00～4.00)	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)

Mean±S.D.

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

16.2 吸収

16.2.1 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、スチリペントールを空腹時に投与したとき[6]に比べ、食後に投与したときにはスチリペントールの血中濃度が高い傾向を示す報告がある[4]。[7.3参照]

表3　健康成人にスチリペントールを空腹時又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	例数	投与量 (mg)	Cmax (μg/mL)	Tmax (hr)	$T_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0\text{-}30hr}$ (μg・hr/mL)
食後	12	1000	6.63±1.83	2.00 (1.00～4.00)[a]	7.82±1.86	32.1±10.7
食後	24	1000	5.99±1.75	3.00 (1.00～4.00)[a]	17.4±11.4	30.2±10.8[b]
空腹時	6	1200	3.43	1.58	−	12.6[c]

−：算出できず　　Mean±S.D.

a)中央値(最小値～最大値)、b)$AUC_{0\text{-}36hr}$、c)体重70kgとして算出

16.3 分布

平衡透析法により測定したヒト血漿蛋白との結合率は30又は60μg/mLの濃度で約99%であった。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[4,6](外国人データ)。

16.4 代謝

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[4](*in vitro*)。また、スチリペントールは、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[7](*in vitro*)。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[7](*in vivo*、外国人データ)。[10.参照]

16.5 排泄

スチリペントールは、抱合及び酸化反応により代謝され、主に尿中に排泄される。健康成人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。スチリペントール1200mgを単回経口投与後の糞中には、投与量の13～24%が未変化体として回収された[8](外国人データ)。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 クロバザム、バルプロ酸ナトリウム

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(μg/mL、CYP2C19の遺伝子多型別)は以下のとおりであった[4]。[7.2、16.1.3、18.1.2参照]

表4　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)

	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±0.07[a]	0.17±0.13[a]	0.46±0.35[a]	2.57±1.90[a]	68.22±29.56[c]	73.15±28.01[d]
CYP2C19のPM	0.12±0.10[b]	0.27±0.32[b]	4.64±3.53[b]	3.21±2.86[b]	57.33±36.23[e]	54.70±28.15[e]

a)n=17、b)n=3、c)n=20、d)n=19、e)n=4　　Mean±S.D.

16.7.2 臭化剤(臭化ナトリウム及び臭化カリウム)

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[4]。[16.1.3参照]

16.7.3 カルバマゼピン

カルバマゼピン(5.7～39.2mg/kg/日)単剤療法中のてんかん患者(小児及び成人)64例に、カルバマゼピンを平均36%減量してスチリペントール(3000mg/日)を反復投与したとき、血漿中カルバマゼピン濃度は、スチリペントール投与前と比較して54%増加した[4](外国人データ)。[10.2参照]

※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。

16.7.4 フェニトイン、フェノバルビタール

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)を投与中のてんかん患者(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を行い、その後本剤及び他の抗てんかん薬の用量を固定して8週間投与したとき、フェニトイン及びフェノバルビタールの投与量は、本剤投与により、それぞれ45.0及び26.3%減少したとの文献報告がある[9](外国人データ)。[10.2参照]

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相試験

(1) 短期投与期

クロバザム及びバルプロ酸ナトリウムでは十分に抑制できない痙攣発作(間代発作又は強直間代発作)を有するDravet症候群患者(1～18歳20例、19～30歳4例)を対象として、非盲検非対照試験を実施した。スチリペントール20mg/kg/日を開始用量として1週ごとに10mg/kg/日ずつ50mg/kg/日まで漸増後(4週後)、50mg/kg/日を12週間、食事中又は食直後に経口投与(クロバザム及びバルプロ酸ナトリウムと併用)したとき、主要評価項目である1～18歳の患者におけるResponder rate(評価時期の痙攣発作の発作回数の合計(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)は65.0%(13/20例)であり、痙攣発作の頻度の減少が示された。なお、19～30歳の患者におけるResponder rateは75.0%(3/4例)であった[10,11]。[7.1、7.3参照]

表1 Responder rate

年齢区分	1～18歳 (n=20)	19～30歳 (n=4)
Responder rate (95%信頼区間)	65.0% (40.8%～84.6%)	3/4 (19.4%～99.4%)

Responder rate：評価時期の間代発作又は強直間代発作の発作回数の合計(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) 長期投与期

短期投与期から移行したDravet症候群患者(1～18歳18例、19～30歳3例)を対象として、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を40週継続投与する長期投与試験を実施した。長期投与期移行後の痙攣発作の発作回数の合計(30日換算値)は表2のとおりであった[10,12]。[7.1、7.3参照]

表2 痙攣発作の発作回数の合計の推移

		ベースライン期 (第Ⅲ相試験開始時)	16週 (長期投与期開始時)	28週	40週	56週
1～18歳	評価例数	18	18	17	16	16
	発作回数	10.55 (4.6, 157.9)	4.20 (0.0, 54.8)	4.80 (0.0, 82.8)	4.50 (0.0, 82.7)	3.70 (0.0, 121.0)
19～30歳	評価例数	3	3	3	3	3
	発作回数	12.00 (7.2, 18.4)	3.10 (0.0, 3.2)	1.40 (1.1, 14.0)	5.30 (5.3, 5.3)	6.00 (6.0, 7.5)

発作回数：中央値(最小値、最大値)

副作用は、短期投与期及び長期投与期において、初めて本剤が投与された患者の安全性解析対象例24例中、22例(91.7%)に認められた。主な副作用は傾眠19例(79.2%)、食欲減退16例(66.7%)、運動失調14例(58.3%)、γ-GTP増加9例(37.5%)、振戦6例(25.0%)であった。

17.1.2 海外第Ⅲ相試験

クロバザム及びバルプロ酸ナトリウムでは十分に抑制できない痙攣発作(間代発作又は強直間代発作)を有するDravet症候群の小児23例を対象として、二重盲検比較試験を実施した。スチリペントール50mg/kg/日又はプラセボを2ヵ月間、食事中に経口投与(クロバザム及びバルプロ酸ナトリウムと併用)したとき、Responder rateは表3のとおりであり、スチリペントール群でプラセボ群と比較して統計学的に有意な発作頻度の減少が認められた[13]。[7.1、7.3参照]

表3 Responder rate

投与群	スチリペントール群 (n=12)	プラセボ群 (n=11)
Responder rate (95%信頼区間)	66.7% (34.9%～90.1%)	9.1% (0.2%～41.3%)
Responder rateの差 (差の95%信頼区間)	57.6%(26.0%～89.2%)	
p値 (Fisherの直接確率)	0.0094	

Responder rate：評価時期の間代発作又は強直間代発作の発作回数の合計(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

Responder rateの差：スチリペントール群-プラセボ群

*17.2 製造販売後調査等

17.2.1 使用成績調査

クロバザム及びバルプロ酸ナトリウムでは十分に抑制できない痙攣発作(間代発作又は強直間代発作)を有するDravet症候群患者521例を対象として、安全性及び有効性に関する調査を実施した。

全般改善度は表の通りであった。「著明改善」又は「中等度改善」と評価された症例を有効例としたときの改善割合は、37.7%(181/480例)であった。

表4 全般改善度

対象症例数[注1)]	全般改善度							改善症例数	改善割合(%)[注3)]
	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	判定不能	不明[注2)]		
515	74	107	106	162	31	19	16	181	37.7

注1)「著明改善」～「不明」の和とする。

注2)全般改善度の判定が「未実施」若しくは「未記載」。

注3)分母は「判定不能」、「不明」を除いた症例数とする。

副作用は、安全性解析対象症例520例中、360例(69.2%)に認められた。主な副作用は、傾眠194例(37.3%)、食欲減退138例(26.5%)、浮動性めまい65例(12.5%)、体重減少44例(8.5%)、薬物濃度増加32例(6.2%)、高アンモニア血症26例(5.0%)であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

18.1.1 本剤は、GABA取り込み阻害作用[14]、GABAトランスアミナーゼ活性低下作用[15]、脳組織中GABA濃度の増加作用[14]及びGABA$_A$受容体に対する促進性アロステリック調節作用[16]により、GABA神経伝達を亢進する。本剤は、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[17]。

18.1.2 本剤は、CYP阻害作用に基づく薬物代謝阻害により、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。[7.1、16.7.1参照]

18.2 抗痙攣作用

各種てんかん動物モデルにおいて、抗痙攣作用を示すことが報告されている。

18.2.1 ペンテトラゾールにより誘発されるマウス及びラットの痙攣を抑制した[18,19]。

18.2.2 マウス及びラットの最大電撃痙攣を抑制した[14,19]。

18.2.3 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[14]。

18.2.4 水酸化アルミニウムを脳内投与することによりサルに誘発される自発的痙攣発作を抑制した[20]。

18.2.5 遺伝的てんかん動物モデル(聴原性痙攣マウス、小発作様欠神を起こす系統のラット)のてんかん様発作を抑制した[19]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：スチリペントール(Stiripentol)

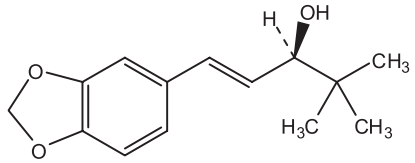
化学名：(1*E*,3*RS*)-1-(Benzo[*d*][1,3]dioxol-5-yl)-4,4-dimethylpent-1-en-3-ol

分子式：$C_{14}H_{18}O_3$

分子量：234.29

性　状：スチリペントールは白色～微黄色の結晶性の粉末である。
本品はエタノール(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。

化学構造式：



及び鏡像異性体

融　点：約75℃

分配係数(LogP)：2.94(オクタノール/水系)

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見られることがある。

22. 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

23. 主要文献

1)社内資料：生殖発生毒性試験(2012年9月28日承認、CTD2.6.6.6)

2)社内資料：乳汁移行試験(2012年9月28日承認、CTD2.6.4.6)

3)社内資料：反復毒性試験(2012年9月28日承認、CTD2.6.6.3)

4)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)

5)Levy, R. H., et al.：Epilepsia. 1984；25(4)：486-491

6)Levy, R. H., et al.：J. Clin. Pharmacol. 1983；23：523-533

7)Tran, A., et al.：Clin. Pharmacol. Ther. 1997；62(5)：490-504

8)Moreland, T. A., et al.：Drug Metab. Dispos. 1986；14(6)：654-662

9)Loiseau, P., et al.：Rev. Neurol.(Paris). 1988；144(3)：165-172

10)社内資料：国内臨床試験(2012年9月28日承認、CTD2.7.3.2)

11)Inoue, Y., et al.：Epilepsy Res. 2014；108：725-731

12)Inoue, Y., et al.：Epilepsy Res. 2015；113：90-97

13）社内資料：海外臨床試験（2012年9月28日承認、CTD2.7.3.2）
14）Poisson, M., et al.：Arzneim.-Forsch./Drug Res. 1984；34（2）：199-204
15）Wegmann, R., et al.：Cell. Mol. Biol. 1978；23：455-480
16）Quilichini, P. P., et al.：Epilepsia. 2006；47（4）：704-716
17）Fisher, J. L.：Neuropharmacology. 2009；56：190-197
18）Shen, D. D., et al.：Epilepsy Res. 1990；7：40-48
19）社内資料：薬効薬理試験（2012年9月28日承認、CTD2.6.2.2）
20）Lockard, J. S., et al.：Epilepsia. 1985；26：704-712

24. 文献請求先及び問い合わせ先

Meiji Seika ファルマ株式会社　くすり相談室
〒104-8002　東京都中央区京橋2-4-16
フリーダイヤル（0120）093-396　電話（03）3273-3539
FAX（03）3272-2438

26. 製造販売業者等

26.1 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