

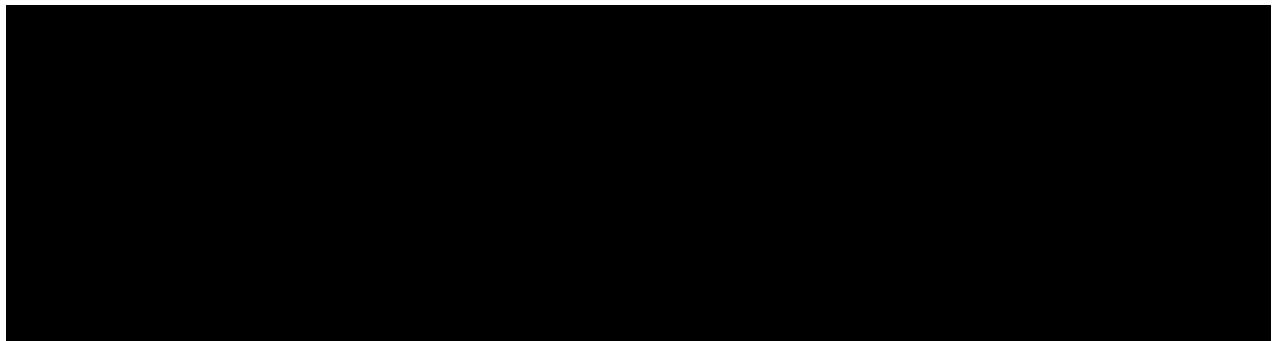
ディアコミットドライシロップ分包250mg  
ディアコミットドライシロップ分包500mg  
ディアコミットカプセル250mg  
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はMeiji Seika ファルマ株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

Meiji Seika ファルマ株式会社

#### 1.4 特許状況

「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」に関する特許の取得状況を以下に示す。



## 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

### 1.5.1 起原又は発見の経緯

スチリペントール (ME2080; (1E,3RS)-1-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)-4,4-ジメチルペンタ-1-エン-3-オール) は、1970 年代にフランスの BIOCODEX 社により発見された、芳香族アリルアルコール構造を有する新規抗てんかん薬である。ME2080 は 3 位に不斉炭素を有するラセミ体であり、げつ歯類を用いた有効性及び毒性のスクリーニング結果より、多数のペントール誘導体の中から選択された。

### 1.5.2 開発の経緯

#### 1.5.2.1 非臨床開発

ME2080 の非臨床試験は 1970 年代初期から実施された。薬理作用については、げつ歯類を用いた単回又は反復投与による検討が行われ、ペントラゾール、ビククリン、ストリキニーネ等の薬剤投与又は電撃により誘発される強直性痙攣及び間代性痙攣を抑制した。また、遺伝性てんかん動物モデルにおいては、聴原性痙攣マウスの痙攣発現を減少させ、小発作様欠神ラットの痙攣性脳波の出現を抑制した。更にサルにおける水酸化アルミニウム誘発による部分発作の痙攣性脳波の出現抑制も示した。

作用機序について、開発初期の検討では、ME2080 は GABA 受容体における GABA 結合部位への結合親和性を示さず、脳内シナプトソームでの GABA の取り込み阻害及び分解酵素の活性低下を示すとともに脳内 GABA 量の増加を示した。最近の検討において、ME2080 は GABA<sub>A</sub> 受容体のバルビツレート結合に関連する部位に促進性アロステリック調節作用を示し、共役する Cl- チャンネルの開口時間を延長した。ME2080 の GABA 応答増強は、サブユニット構成の異なる様々な GABA<sub>A</sub> 受容体において認めたが、α3 サブユニット及び δ サブユニットを含む場合に特に強かった。これらの作用により、ME2080 は GABA シグナル増強をもたらし、抗痙攣作用を示すと考えられた。他の薬物との相互作用の検討では、抗てんかん薬との併用により抗痙攣作用を増強させ、また電気生理学的検討において GABA<sub>A</sub> 受容体に対するクロバザムの促進性アロステリック調節作用をさらに増強した。なお、ME2080 の 2 つの鏡像異性体はいずれも抗痙攣作用を示すが、S(-) 体と比較して R(+) 体の作用は約 2 倍高かった。

薬物動態評価は、ラットを中心にマウス、ヤギ及びサルを用い、吸収、分布、代謝、排泄及び薬物間相互作用について実施された。ME2080 はラット経口投与時に投与後 6 ~ 8 時間で最高血中濃度 ( $T_{max}$ ) を示し、消失半減期 ( $t_{1/2}$ ) は約 6 時間であった。鏡像異性体の検討では、ラット経口投与時における R(+) 体及び S(-) 体の薬物動態は異なり、キラル反転が認められた。サルに経口投与時のバイオアベイラビリティは 21% であった。ME2080 をラットに経口投与時の組織中濃度は乳腺、副腎及び肝臓に高い分布がみられ、脳への移行性は速やかであった。また、マウス、ラット及びサルにおいて高い血漿蛋白結合率が確認された。ラットに経口投与時の ME2080 は肝臓で広範に代謝され、尿中から 15 種類の代謝物が同定され、そのうち 13 種類はヒト尿中からも検出された。各代謝物の構成比には種差が認められた。ME2080 はラット脳薬物代謝酵素を阻害する一方、マウス及びラットにおいて種々の肝薬物代謝酵素を誘導した。薬物間相互作用の検討では、ME2080 はフェノバルビタール、テオフィリン及びカルバマゼピンなどの CYP の基質となる薬剤との併用によりこれら薬剤の代謝を阻害し、血中濃度を上昇させると考えられた。

毒性評価は、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験並びにその他の毒性試験として、分解物、鏡像異性体及び他の薬物の毒性に及ぼす影響に関する試験を実施した。単回投与毒性試験において、経口投与による ME2080 の LD<sub>50</sub> は 3000 mg/kg 以上であった。単回投与毒性試験の毒性用量で認められた一般状態の変化は、痙攣、鎮静、反射の消失など中枢神経系に関連したものであった。ラット及びサルの反復投与毒性試験では、それぞれ 800 及び 900 mg/kg/日において、死亡例がみられ、一般状態の変化として呼吸困難、削瘦、鎮静などが認められた。さらに、ラットでは 220 mg/kg/日、サルでは 900 mg/kg/日において、尿細管変性が認められ、腎臓に対する毒性が示唆された。また、ラットでは 220 mg/kg/日以上、サルでは 250 mg/kg/日以上の用量で、肝逸脱酵素の上昇を伴わない肝臓重量の増加が認められた。マウスがん原性試験において、肝腫瘍の増加がみられたが、ラットでは認められず、ME2080 は遺伝毒性を示す可能性が低いことから、マウスでみられた所見は、肝代謝酵素の誘導に関連した種特異的な作用に基づくものと考えられた。生殖発生毒性試験では、ME2080 は 800 mg/kg/日投与においてラットの受胎能に対し影響を及ぼさなかった。妊娠前から妊娠期間を通して ME2080 を投与したところ、母動物に一般状態の悪化及び死亡がみられた 800 mg/kg/日投与で、骨化遅延及び出生児生存率の低下が認められ、胚・胎児発生に関する試験では、マウスを用いた 1 試験において、胚吸収率及び口蓋裂の発現増加がみられた。一方、追加で実施した 4 試験において、これらの所見は観察されなかった。ラットに妊娠期から授乳期間を通じて ME2080 を投与した場合、800 mg/kg/日で母動物の一般状態の悪化に伴い胎児及び出生児の体重低下、出生児死亡率の増加、正向反射及び空中落下反射に影響が認められた。ME2080 の 2 つの分解物並びに R(+)体及び S(-)体に対して単回投与試験を行い、いずれも安全性上問題がないことを確認した。さらに、ME2080 は他の薬物の毒性に影響を与えないか、毒性を減弱することを確認した。

### 1.5.2.2 臨床開発（欧州）

欧州での臨床開発は 1970 年代に開始された。

健康男性被験者を対象とした ME2080 単剤の経口投与による単回及び反復投与試験の結果では、T<sub>max</sub> は 1.3 ~ 3 時間、t<sub>1/2</sub> は 8 ~ 11 時間であった。600 mg 以上の用量では投与量の増加に伴い消失の低下がみられ、ME2080 の薬物動態は非線形形を示し、Michaelis-Menten 型であると考えられた。また、成人てんかん患者においても Michaelis-Menten 型であることが確認された。ヒトにおけるタンパク結合率は 99% であった。ヒト尿中から 13 種類の代謝物が同定され、代謝物を含めた回収率は約 73 ~ 98% であった。主要な代謝経路はメチレンジオキシ環の開環によるカテコラミン誘導体への代謝と考えられた。

小児における薬物動態は、欧州における承認後に検討が実施された (20 [ ] 年、STIPOP 試験)。Dravet 症候群患者において ME2080 をバルプロ酸ナトリウム及びクロバザムと併用したときの母集団薬物動態を検討した結果、最終モデルは 1 次吸収及び消失過程を持つ 1-コンパートメントモデルであった。シミュレーションの結果、消失半減期は体重の増加と共に延長し、10 ~ 60kg で 8.5 ~ 23.5 時間であった。25 mg/kg を 1 日 2 回投与したときの定常状態での血中 ME2080 濃度の平均値は体重 10kg で 5 ~ 10 mg/L、20kg で 10 ~ 15 mg/L、50kg で 16 ~ 23 mg/L であった。

患者を対象とした種々の臨床試験において、ME2080 は CBZ、PHT など他の抗てんかん薬の代謝を阻害し、その血中濃度を上昇させることが確認された。ヒト肝ミクロソームを用いた検討からは ME2080 の代謝には CYP1A2、2C19 及び 3A4 が大きく関与していると考えられ、また、in vitro 及び in vivo の検討では、ME2080 は CYP1A2、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4 の活性を阻害することが示唆された。

患者を対象とした試験は、主として 80 年代に非盲検試験が実施され、全般発作又は部分発作を呈する種々の難治性の成人又は小児てんかん患者に対して、他の抗てんかん薬との併用において有用性が示唆された (Courjon et al. 試験、Loiseau 試験、Martinez-Lage 試験)。90 年代初めにかけて、カルバマゼピン単剤で効果不十分の成人又は青年てんかん患者に対し、ME2080 とカルバマゼピンとの併用療法の検討が行われた (STICAR 試験、WOW 試験)。二重盲検比較試験の結果、Responder (発作回数が 50%以上減少した患者) の割合の比較では、単剤群 25%に対して 43%と併用による効果が認められ、特に 20 歳未満の患者に対する高い効果 (単剤群 24%に対して 64%) が示された (STICAR 試験)。

その後の臨床試験は小児てんかん患者を中心に進められた。非盲検試験では、Lennox-Gastaut 症候群を対象とした試験において、ME2080 と他の抗てんかん薬との併用による有効性が示唆された (Lennox-Gastaut 試験)。

効果不十分の部分発作を呈する小児てんかん患者を対象としたカルバマゼピンとの併用投与についての二重盲検比較試験の結果、主要評価とした症状悪化による中止被験者の割合は、ME2080 群 35%に対してプラセボ群 (ME2080 非併用群) では 53%であったが、統計的な違いはみられなかった。ME2080 群ではプラセボ群より有害事象の発現が多かった (STISEVR 試験)。

19[ ] 年から 19[ ] 年にかけて、ME2080 の反応性を探索する目的で、種々の症候性てんかん患者を含む重症の難治性てんかんの小児患者を対象にプラセボ投与期を含む単盲検試験が実施された (STEV 試験)。

約半数の症例がプラセボ非投与集団となったが、プラセボ投与集団での ME2080 の 28 日間併用投与時における評価では、Responder の割合は 39%、発作消失が 9%にみられた。一方、プラセボ非投与集団では、投与開始時の発作回数との比較での Responder は 64%、発作消失が 15%にみられた。また、これらプラセボ非投与集団でのサブグループ解析の結果、てんかん症候群別では部分てんかん (55%)、全般てんかん (67%) に比べてミオクロニーてんかんにおける Responder の割合が高く (82%)、発作型別では単純部分発作や複雑性部分発作に比べて、頻発するミオクロニー発作を呈する患者での Responder の割合が良好であった。併用薬剤別の Responder の割合は、バルプロ酸ナトリウム (84%) に続き、クロバザム (77%) が高かった。本試験では 25 名の Dravet 症候群患者が含まれており、プラセボ非投与集団における Responder の割合は 82%と高く、Dravet 症候群患者に対する ME2080 の有効性が示唆された。

19[ ] 年から 19[ ] 年にかけて 3~18 歳の Dravet 症候群患者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時の ME2080 の有効性・安全性の検証を目的として、プラセボ対照二重盲検比較試験が実施された (STICLO-France 試験)<sup>1)</sup>。試験の結果、Responder の割合はプラセボ群 5%に対して ME2080 群 71%と高い有効性が示された。同じデザインを用いて 19[ ] 年から 20[ ] 年に実施された STICLO-Italy 試験においても Responder の割合は、プラセボ群 9%に対して 67%と同様に高い有効性が示され、ME2080 の併用療法における有効性が再現された。更に、これらの試験において、ME2080 は併用薬剤であるクロバザムの主要代謝物であるノルクロバザムの血中濃度を変化させることが確認され、ME2080 の CYP2C19 活性に対する ME2080 の影響が効果の発現に寄与している可能性が示唆された。

STEV 試験又は STICLO 試験等に参加した患者のうち、治療が有益であり ME2080 投与の継続を望む患者を組み入れて行われた長期投与試験 (STILON 試験) では、Dravet 症候群患者に対する ME2080 の長期投与時の安全性と有効性が確認された。

以上の臨床試験結果に基づき、ME2080 は 2001 年 12 月 5 日に欧州における希少疾病用医薬品の認定を受けた。またフランスでは 2003 年 1 月に Dravet 症候群に限定された未承認薬の暫定使用承認制度 (cohort authorisations temporaires d'utilisation) の適用を受け、2007 年 3 月まで継続された。本剤は

BIOCODEX 社により欧州で 2005 年 4 月 25 日に申請され、CHMP の中央審査を経て 2007 年 1 月 4 日に条件付承認を取得した。欧州における承認条件 (Specific Obligation) は以下のとおりであり、毎年の更新が義務付けられている。

#### 承認条件

##### 1. STP165 試験

クロバザム及びバルプロ酸で十分にコントロールできない Dravet 症候群 (SMEI) の小児患者に対するスチリペントールの付加投与に関するランダム化プラセボ対照試験を 2009 年までに実施する。

##### 2. STP166 試験

500 mg カプセル及びドライシロップの単回経口投与における生物学的同等性試験を 24 名の健康成人男子に対照に 2007 年までに実施する。

2011 年 12 月現在の承認条件の実施状況は、以下のとおりである。

##### 1. STP165 試験 (EPICURE 試験)

CHMP との合意の下、2007 年 7 月に STP165 は “EPICURE” European Program の傘下の一試験と置き換えられた。2011 年 11 月の承認の更新に関する審査報告書において、EPICURE 試験の実施は、主に以下の 2 つの理由から、承認条件から削除された。

- ・欧州市販後調査 (DIAVEY) の進捗状況から、EPICURE 試験のプロトコール条件に合致する目標症例 90 例をリクルートするのに 17 年を要することが推定され、試験の実施が極めて困難と判断された。
- ・EPICURE 試験では、ME2080 付加投与群とクロバザム最大耐容量投与群との間でクロバザム及びノルクロバザムの血中濃度推移を何れも同レベルに保つことは不可能であり比較ができないと判断された。

これに代わる条件として、本邦で実施中の臨床試験 (STP-1 試験) について、少なくとも 1 年の成績を提出することとされた。

##### 2. STP166 試験 (STIVAL 試験)

試験は 2007 年に終了し、試験結果は SmPC に反映された。

2007 年 1 月 4 日の承認以降、2011 年 12 月までの間に承認の更新は 5 回行われ、いずれの評価においてもスチリペントールのリスク・ベネフィットバランスの変更はないと結論された。

#### 1.5.2.3 臨床開発 (日本)

ME2080 は、2007 年 7 月 30 日の第 13 回未承認薬使用問題検討会議において検討対象として取り上げられ、「早期に国内における治験が開始されるべきである」と結論された。この決定に基づき厚生労働省による開発企業の募集が行われると共に、本剤の国内導入を視野に、2005 年から本邦におけるエビデンスの確立を目的とした臨床研究 (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) が実施された。本臨床研究は、併用抗てんかん薬 1 劑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た非盲検、非対照、付加投与による一般臨床試験として実施され、本剤の有用性を支持する結果が報告された<sup>2)</sup>。

以上の経緯を背景として、Meiji Seika ファルマ株式会社（旧明治製菓株式会社\*）は ME2080 の国内開発を実施することを決定し、20■年■月、BIOCODEX 社と■を締結した。Meiji Seika ファルマ株式会社\*は、国内で実施する第 III 相臨床試験（STP-1 試験）の試験デザイン及び申請データパッケージについて、20■年■月に■相談を実施した。相談結果に基づき、1 歳以上 18 歳未満の Dravet 症候群患者を対象とした 12 週間投与時及び以降 40 週の長期投与時の有効性、安全性及び薬物動態を評価する多施設共同オープン試験（STP-1 試験）をデザインし、2010 年 4 月に臨床試験を開始し、2012 年■月時点で、投与維持期及び長期投与期まで終了した。STP-1 試験の結果、欧州における試験成績と同様に有効性及び安全性が確認されたことから、本邦において製造販売承認申請を行うこととした。

なお、ME2080 は、2010 年 2 月 17 日に未承認薬開発支援事業による助成対象の指定（医政発 0217 号第 4 号）を受けた。また、2011 年 3 月 9 日に希少疾病用医薬品の指定（指定番号（23 薬）第 239 号）を受けた。

\* : 2011 年 3 月までは明治製菓株式会社

#### 1.5.2.4 開発の経緯図

スチリペントールの非臨床試験及び臨床試験に関する開発の経緯を図 1.5-1 及び図 1.5-2 に示した。

#### 1.5.3 参考文献

- 1) 【5.4-42】 Chiron C, Marchand MC, Tran A, Rey E, d'Athis P, Vincent J, Dulac O, Pons G and the STICLO study group. Stiripentol in severe myoclonic epilepsy in infancy: a randomised placebo-controlled syndrome-dedicated trial. Lancet 2000; 356: 1638-42.
- 2) 【5.4-01】 Inoue Y, Ohtsuka Y, Oguni H, Tohyama J, Baba H, Fukushima K, Ohtani H, Takahashi Y, Ikeda S. Stiripentol open study in Japanese patients with Dravet syndrome. Epilepsia 2009; 50(11): 2362-8.

区分	試験項目	担当会社	
		M*	B*
薬理試験	薬効を裏付ける試験		
	副次的薬理		
	安全性薬理		
	薬力学的薬物相互作用		
薬物動態	吸収		
	分布		
	代謝		
	排泄		
毒性試験	単回毒性		
	反復毒性		
	遺伝毒性	in vitro	
		in vivo	
	がん原性	長期	
		初期胚発生	
	生殖発生毒性	胚・胎児発生	
		出生前後の発生、母体の機能	

\* :M : Meiji Seika ファルマ株式会社、 B : Biocodex

図 1.5-1 開発の経緯図（非臨床試験）

試験項目			担当会社	
			M*	B*
臨床薬物動態(PK)試験	BE試験	外国試験(STIVAL)		○
	健康被験者におけるPK、初期忍容性	外国試験(RCLA098)		○
		外国試験(STIUNI)		○
	ポビュレーションPK	外国試験(STIPOP)		
有効性・安全性試験	対照試験	国内試験(STP-1)	○	
		外国試験(STICLO-France)		○
		外国試験(STICLO-Italy)		○
		外国試験(STEV)		○
	非対照試験	外国試験(STILON)		○
	その他の試験	外国試験(Courjon et al)		○
		外国試験(Loiseau)		○
		外国試験(Martinez-Lage)		○
		外国試験(Lennox-Gastaut)		○
		外国試験(STICAR)		○
		外国試験(WOW)		○
		外国試験(STISEVR)		○

\* : M : Meiji Seika ファルマ株式会社、 B : Biocodex

図 1.5-2 開発の経緯図（臨床試験）

## 1.6 外国における使用状況等に関する資料

### 1.6.1 外国における承認・販売状況

スチリペントールは 2007 年 1 月 4 日に欧州で条件付承認を取得した。外国における承認状況は表 1.6.1 のとおりであり、2012 年 8 月現在、欧州でのみ承認されている。

表 1.6.1 外国における承認・発売状況 (2012 年 8 月現在)

国名	製品名	承認年月日	剤形・含量	用法・用量 (mg/日)	適応疾患の 領域
欧州	DIACOMIT <sup>®</sup>	2007.1.4	250, 500 mg ドライシロップ 250, 500mg カプセル	低用量から開始し、3 日かけて 1 日あたり 50 mg/kg の推奨用量まで漸増する (クロバザム及びバルプロ酸を併用)。	中枢領域

### 1.6.2 外国の添付文書

本品の外国における添付文書として、欧州で販売されている DIACOMIT<sup>®</sup> の Summary of Product Characteristics (SmPC) を示す。なお、SmPC では異なる剤形及び含量に対してそれぞれ記述されているが、250mg カプセルと 500mg カプセル、また 250mg ドライシロップと 500mg ドライシロップの記述内容は同様であるため、本項では 250mg カプセルと 250mg ドライシロップの SmPC を代表として示す。

### 1.6.2.1 SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS (原文)

#### 1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Diacomit 250 mg hard capsules

#### 2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each capsule contains 250 mg of stiripentol.

Excipient with known effect: 0.16 mg sodium per capsule.

For a full list of excipients, see section 6.1.

#### 3. PHARMACEUTICAL FORM

Hard capsule

Size 2 pink capsule

#### 4. CLINICAL PARTICULARS

##### 4.1 Therapeutic indications

Diacomit is indicated for use in conjunction with clobazam and valproate as adjunctive therapy of refractory generalized tonic-clonic seizures in patients with severe myoclonic epilepsy in infancy (SMEI, Dravet's syndrome) whose seizures are not adequately controlled with clobazam and valproate.

##### 4.2 Posology and method of administration

Diacomit should only be administered under the supervision of a paediatrician / paediatric neurologist experienced in the diagnosis and management of epilepsy in infants and children.

##### Posology

The dose of Diacomit is calculated on a mg/kg body weight basis.

The daily dosage may be administered in 2 or 3 divided doses.

The initiation of adjunctive therapy with Diacomit should be undertaken over 3 days using upwards dose escalation to reach the recommended dose of 50 mg/kg/day administered in conjunction with clobazam and valproate. This recommended dose is based on the available clinical study findings and was the only dose of Diacomit evaluated in the pivotal studies (see section 5.1).

There are no clinical study data to support the clinical safety of Diacomit administered at daily doses greater than 50 mg/kg/day.

There are no clinical study data to support the use of Diacomit as monotherapy in Dravet's syndrome.

### *Children aged less than 3 years*

The pivotal clinical evaluation of Diacomit was in children of 3 years of age and over with SMEI. The clinical decision for use of Diacomit in children with SMEI less than 3 years of age needs to be made on an individual patient basis taking into consideration the potential clinical benefits and risks. In this younger group of patients, adjunctive therapy with Diacomit should only be started when the diagnosis of SMEI has been clinically confirmed (see section 5.1). Data are limited about the use of Diacomit under 12 months of age. For these children the use of stiripentol will be done under the close supervision of the doctor.

### *Dose adjustments of other antiepileptics used in combination with stiripentol*

Despite the absence of comprehensive pharmacology data on potential drug interactions, the following advice regarding modification of the dose and dosage schedules of other anti-epileptic medicinal products administered in conjunction with stiripentol is provided based on clinical experience.

#### *- Clobazam*

In the pivotal studies, when the use of stiripentol was initiated, the daily dose of clobazam was 0.5 mg/kg/day usually administered in divided doses, twice daily. In the event of clinical signs of adverse reactions or overdose of clobazam (i.e., drowsiness, hypotonia, and irritability in young children), this daily dose was reduced by 25% every week. Approximately two to three fold increases in clobazam and five fold increases in norclobazam plasma levels respectively have been reported with co-administration of stiripentol in children with Dravet's syndrome.

#### *- Valproate*

The potential for metabolic interaction between stiripentol and valproate is considered modest and thus, no modification of valproate dosage should be needed when stiripentol is added, except for clinical safety reasons. In the pivotal studies in the event of gastrointestinal adverse reactions such as loss of appetite, loss of weight, the daily dose of valproate was reduced by around 30% every week.

### *Abnormal laboratory findings*

In the event of an abnormal blood count or liver function test finding, the clinical decision for continuing use or adjusting the dose of stiripentol in conjunction with adjusting the doses of clobazam and valproate needs to be made on an individual patient basis taking into consideration the potential clinical benefits and risks (see section 4.4).

### *Effect of formulation*

The sachet formulation has a slightly higher  $C_{max}$  than the capsules and thus the formulations are not bioequivalent. It is recommended that if a switch of formulations is required this is done under clinical supervision, in case of problems with tolerability (see section 5.2).

### *Renal and hepatic impairment*

Stiripentol is not recommended for use in patients with impaired hepatic and/or renal function (see section 4.4).

### Method of administration

The capsule should be swallowed whole with a glass of water during a meal.

Stiripentol must always be taken with food as it degrades rapidly in an acidic environment (e.g. exposure to gastric acid in an empty stomach).

Stiripentol should not be taken with milk or dairy products (yoghurt, soft cream cheese, etc.), carbonated drinks, fruit juice or food and drinks that contain caffeine or theophylline.

### **4.3 Contraindications**

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients.

A past history of psychoses in the form of episodes of delirium.

### **4.4 Special warnings and precautions for use**

#### *Carbamazepine, phenytoin and phenobarbital*

these substances should not be used in conjunction with stiripentol in the management of Dravet's syndrome. The daily dosage of clobazam and/or valproate should be reduced according to the onset of side effects whilst on stiripentol therapy (see section 4.2).

#### *Growth rate of children*

Given the frequency of gastrointestinal adverse reactions to treatment with stiripentol and valproate (anorexia, loss of appetite, nausea, vomiting), the growth rate of children under this combination of treatment should be carefully monitored.

#### *Blood count*

Neutropenia may be associated with the administration of stiripentol, clobazam and valproate. Blood counts should be assessed prior to starting treatment with stiripentol. Unless otherwise clinically indicated, blood counts should be checked every 6 months.

#### *Liver function*

It should be assessed prior to starting treatment with stiripentol. Unless otherwise clinically indicated, liver function should be checked every 6 months.

#### *Hepatic or renal function*

In the absence of specific clinical data in patients with impaired hepatic or renal function, stiripentol is not recommended for use in patients with impaired hepatic and/or renal function.

#### *Substances interfering with CYP enzymes*

Stiripentol is an inhibitor of the enzymes CYP2C19, CYP3A4 and CYP2D6 and may markedly increase the plasma concentrations of substances metabolised by these enzymes and increase the risk of adverse reactions (see section 4.5). *In vitro* studies suggested that stiripentol phase 1 metabolism is catalyzed by

CYP1A2, CYP2C19 and CYP3A4 and possibly other enzymes. Caution is advised when combining stiripentol with other substances that inhibit or induce one or more of these enzymes.

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.

#### **4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction**

##### Potential medicinal product interactions affecting stiripentol

The influence of other antiepileptic medicinal products on stiripentol pharmacokinetics is not well established.

The impact of macrolides and azole antifungal agents on stiripentol metabolism, that are known to be inhibitors of CYP3A4 and substrates of the same enzyme, is not known. Likewise, the effect of stiripentol on their metabolism is not known.

*In vitro* studies suggested that stiripentol phase 1 metabolism is catalyzed by CYP1A2, CYP2C19 and CYP3A4 and possibly other enzymes. Caution is advised when combining stiripentol with other substances that inhibit or induce one or more of these enzymes.

##### Effect of stiripentol on cytochrome P450 enzymes

Many of these interactions have been partially confirmed by *in vitro* studies and in clinical trials. The increase in steady state levels with the combined use of stiripentol, valproate, and clobazam is similar in adults and children, though inter-individual variability is marked.

At therapeutic concentrations, stiripentol significantly inhibits several CYP450 isoenzymes: for example, CYP2C19, CYP2D6 and CYP3A4. As a result, pharmacokinetic interactions of metabolic origin with other medicines may be expected. These interactions may result in increased systemic levels of these active substances that may lead to enhanced pharmacological effects and to an increase in adverse reactions.

Caution must be exercised if clinical circumstances require combining stiripentol with substances metabolised by CYP2C19 (e.g. citalopram, omeprazole) or CYP3A4 (e.g. HIV protease inhibitors, antihistamines such as astemizole, chlorpheniramine, calcium channel blockers, statins, oral contraceptives, codeine) due to the increased risk of adverse reactions (see further in this section for antiepileptic medicines). Monitoring of plasma concentrations or adverse reactions is recommended. A dose adjustment may be necessary.

Co-administration with CYP3A4 substrates with a narrow therapeutic index should be avoided due to the markedly increased risk of severe adverse reactions.

Data on the potential for inhibition of CYP1A2 are limited, and therefore, interactions with theophylline and caffeine cannot be excluded because of the increased plasma levels of theophylline and caffeine which may occur via inhibition of their hepatic metabolism, potentially leading to toxicity. Use in combination with stiripentol is not recommended. This warning is not only restricted to medicinal products but also to a considerable number of foods and nutritional products aimed at children, such as cola drinks, which contain significant quantities of caffeine or chocolate, which contains trace amounts of theophylline.

As stiripentol inhibited CYP2D6 *in vitro* at concentrations that are achieved clinically in plasma, substances that are metabolized by this isoenzyme like: beta-blockers (propranolol, carvedilol, timolol), antidepressants (fluoxetine, paroxetine, sertraline, imipramine, clomipramine), antipsychotics (haloperidol), analgesics (codeine, dextromethorphan, tramadol) may be subject to metabolic interactions with stiripentol. A dose-adjustment may be necessary for substances metabolised by CYP2D6 and that are individually dose titrated.

#### Potential for stiripentol to interact with other medicinal products

In the absence of available clinical data, caution should be taken with the following clinically relevant interactions with stiripentol:

#### Undesirable combinations (to be avoided unless strictly necessary)

- Rye ergot alkaloids (ergotamine, dihydroergotamine)

Ergotism with possibility of necrosis of the extremities (inhibition of hepatic elimination of rye ergot).

- Cisapride, halofantrine, pimozide, quinidine, bepridil

Increased risk of cardiac arrhythmias and torsades de pointes/wave burst arrhythmia in particular.

- Immunosuppressants (tacrolimus, cyclosporine, sirolimus)

Raised blood levels of immunosuppressants (decreased hepatic metabolism).

- Statins (atorvastatin, simvastatin, etc.)

Increased risk of dose-dependent adverse reactions such as rhabdomyolysis (decreased hepatic metabolism of cholesterol-lowering agent).

#### Combinations requiring precautions

- Midazolam, triazolam, alprazolam

Increased plasma benzodiazepine levels may occur via decreased hepatic metabolism leading to excessive sedation.

- Chlorpromazine

Stiripentol enhances the central depressant effect of chlorpromazine.

- Effects on other AEDs

Inhibition of CYP450 isoenzyme CYP2C19 and CYP3A4 may provoke pharmacokinetic interactions (inhibition of their hepatic metabolism) with phenobarbital, primidone, phenytoin, carbamazepine, clobazam (see section 4.2), valproate (see section 4.2), diazepam (enhanced myorelaxation), ethosuximide, and tiagabine. The consequences are increased plasma levels of these anticonvulsants with potential risk of overdose. Clinical monitoring of plasma levels of other anticonvulsants when combined with stiripentol with possible dose adjustments is recommended.

- Topiramate

In a French compassionate use program for stiripentol, topiramate was added to stiripentol, clobazam and valproate in 41% of 230 cases. Based on the clinical observations in this group of patients, there is no evidence to suggest that a change in topiramate dose and dosage schedules is needed if co-administered with stiripentol.

With regard to topiramate, it is considered that potential competition of inhibition on CYP2C19 should not occur because it probably requires plasma concentrations 5-15 times higher than plasma concentrations obtained with the standard recommended topiramate dose and dosage schedules.

- Levetiracetam

Levetiracetam does not undergo hepatic metabolism to a major extent. As a result, no pharmacokinetic metabolic drug interaction between stiripentol and levetiracetam is anticipated.

## 4.6 Fertility, pregnancy and lactation

### Pregnancy

#### *Risk related to epilepsy and antiepileptic medicinal products in general:*

It has been shown that in the offspring of women with epilepsy, the prevalence of malformations is two to three times greater than the rate of approximately 3% in the general population. Although other factors, e.g. the epilepsy, can contribute, available evidence suggests that this increase, to a large extent, is caused by the treatment. In the treated population, an increase in malformations has been noted with polytherapy. However, effective anti-epileptic therapy should not be interrupted during pregnancy, since the aggravation of the illness may be detrimental to both the mother and the foetus.

#### *Risk related to stiripentol:*

No data on exposed pregnancies are available. Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to pregnancy, foetal development, parturition or postnatal development at non-maternotoxic doses (see section 5.3). In view of the indication, administration of stiripentol during pregnancy and in women of childbearing potential would not be expected. The clinical decision for use of stiripentol in pregnancy needs to be made on an individual patient basis taking into consideration the potential clinical benefits and risks. Caution should be exercised when prescribing to pregnant women and use of efficient methods of contraception is advisable.

#### *During pregnancy:*

Effective anticonvulsant treatment with stiripentol must not be stopped during pregnancy as worsening of the disease is potentially harmful to both mother and foetus.

#### Breastfeeding

In the absence of human studies on excretion in breast milk, and given that stiripentol passes freely from plasma into milk in the goat, breast-feeding is not recommended during treatment. In case stiripentol therapy is continued during breast-feeding, the breast-fed infant should be carefully observed for potential adverse effects.

#### Fertility

No impact on fertility was detected in animal studies (see section 5.3). No clinical data are available, potential risk for human is unknown.

### **4.7 Effects on ability to drive and use machines**

Patients with SMEI would not be expected to drive or operate machinery due to the nature of the underlying disease and the effects of long term administration of anticonvulsant medicines. Stiripentol may cause dizziness and ataxia that may affect ability to drive and use machines and patients should not drive or use machinery whilst on stiripentol therapy.

### **4.8 Undesirable effects**

#### Summary of the safety profile

The most common side effects with Diacomit (seen in more than 1 in 10 patients) are anorexia, weight loss, insomnia, drowsiness, ataxia, hypotonia and dystonia.

#### Tabulated list of adverse reactions

Adverse reactions encountered most often are as follows: very common ( $\geq 1/10$ ), common ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ), uncommon ( $\geq 1/1,000$  to  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10,000$  to  $< 1/1,000$ ), very rare ( $< 1/10,000$ ), not known (cannot be estimated from the available data). Within each frequency grouping, undesirable effects are presented in order of decreasing severity.

System Organ Class (MedDRA terminology)	Very common	Common	Uncommon	Rare
<b>Blood and lymphatic system disorders</b>		Neutropenia Persistent severe neutropenia usually resolves spontaneously when Diacomit is stopped.		
<b>Metabolism and nutrition disorders</b>	Anorexia, loss of appetite, weight loss (especially when combined with sodium valproate)			
<b>Psychiatric disorders</b>	Insomnia	Aggressiveness, irritability, behaviour disorders, opposing behaviour, hyperexcitability, sleep disorders		
<b>Nervous system disorders</b>	Drowsiness, ataxia, hypotonia, dystonia	Hyperkinesias		
<b>Eye disorders</b>			Diplopia (when used in combination with carbamazepine)	
<b>Gastrointestinal disorders</b>		Nausea, vomiting		
<b>Skin and subcutaneous tissue disorders</b>			Photosensitivity, rash, cutaneous allergy, urticaria	
<b>General disorders and administration site conditions</b>			Fatigue	
<b>Investigations</b>		Raised $\gamma$ GT (notably when combined with carbamazepine and valproate).		Liver function test abnormal

#### Description of selected adverse reactions

Many of the above adverse reactions are often due to an increase in plasma levels of other anticonvulsant medicinal products (see sections 4.4 and 4.5) and may regress when the dose of these medicinal products is reduced.

#### **4.9 Overdose**

Data on clinical overdose are not available. Treatment is supportive (symptomatic measures in intensive care units).

### **5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES**

#### **5.1 Pharmacodynamic properties**

Pharmacotherapeutic group: Antiepileptics, other antiepileptics, ATC code: N03AX17

In animal models, stiripentol antagonizes seizures induced by electric shock, pentetetrazeole and bicuculline. In rodent models, stiripentol appears to increase brain levels of gamma-aminobutyric acid (GABA) - the major inhibitory neurotransmitter in mammalian brain. This could occur by inhibition of synaptosomal uptake of GABA and/or inhibition of GABA transaminase. Stiripentol has also been shown to enhance GABA<sub>A</sub> receptor-mediated transmission in the immature rat hippocampus and increase the mean open-duration (but not the frequency) of GABA<sub>A</sub> receptor chloride channels by a barbiturate-like mechanism. Stiripentol potentiates the efficacy of other anticonvulsants, such as carbamazepine, sodium valproate, phenytoin, phenobarbital and many benzodiazepines, as the result of pharmacokinetic interactions. The second effect of stiripentol is mainly based on metabolic inhibition of several isoenzymes, in particular CYP450 3A4 and 2C19, involved in the hepatic metabolism of other anti-epileptic medicines.

The pivotal clinical evaluation of Diacomit was in children of 3 years of age and over with SMEI.

A French compassionate use program included children from 6 months of age because the diagnosis of Dravet's syndrome may be made with confidence at that age in some patients. The clinical decision for use of Diacomit in children with SMEI less than 3 years of age needs to be made on an individual patient basis taking into consideration the potential clinical benefits and risks (see section 4.2).

41 children with SMEI were included in a randomised, placebo-controlled, add-on trial. After a baseline period of 1 month, placebo (n=20) or stiripentol (n=21) was added to valproate and clobazam during a double-blind period of 2 months. Patients then received stiripentol in an open fashion. Responders were defined as having more than 50% reduction in the frequency of clonic (or tonic-clonic) seizures during the second month of the double-blind period compared with baseline. 15 (71%) patients were responders on stiripentol (including nine free of clonic or tonic-clonic seizures), whereas there was only one (5%) on placebo (none was seizure free; stiripentol 95% CI 52.1-90.7 vs. placebo 0-14.6). The 95% CI of the difference was 42.2-85.7. Percentage of change from baseline was higher on stiripentol (-69%) than on placebo (+7%), p< 0.0001. 21 patients on stiripentol had moderate side-effects (drowsiness, loss of appetite) compared with eight on placebo, but

side-effects disappeared when the dose of comedication was decreased in 12 of the 21 cases (Chiron et al, Lancet, 2000).

This medicinal product has been authorised under a so-called “conditional approval” scheme. This means that further evidence on this medicinal product is awaited, in particular about the efficacy of stiripentol in combination with the maximum safe dose of the add-on therapy. A study is being conducted to investigate this. The European Medicines Agency will review new information on this medicinal product at least every year and this SmPC will be updated as necessary.

## 5.2 Pharmacokinetic properties

The following pharmacokinetic properties of stiripentol have been reported from studies in adult healthy volunteers and adult patients.

### Absorption / Bioavailability

Stiripentol is quickly absorbed, with a time to peak plasma concentration of about 1.5 hours. The absolute bioavailability of stiripentol is not known since an intravenous formulation is not available for testing. It is well absorbed by the oral route since the majority of an oral dose is excreted in urine.

### Distribution

Stiripentol binds extensively to circulating plasma proteins (about 99%).

### Elimination

Systemic exposure to stiripentol increases markedly compared to dose proportionality. Plasma clearance decreases markedly at high doses; it falls from approximately 40 l/kg/day at the dose of 600 mg/day to about 8 l/kg/day at the dose of 2,400 mg. Clearance is decreased after repeated administration of stiripentol, probably due to inhibition of the cytochrome P450 isoenzymes responsible for its metabolism. The half-life of elimination was in the range of 4.5 hours to 13 hours, increasing with dose.

### Biotransformation

Stiripentol is extensively metabolized, 13 different metabolites having been found in urine. The main metabolic processes are demethylenation and glucuronidation, although precise identification of the enzymes involved has not yet been achieved.

On the basis of *in vitro* studies, the principal liver cytochrome P450 isoenzymes involved in phase 1 metabolism are considered to be CYP1A2, CYP2C19 and CYP3A4.

### Excretion:

Most stiripentol is excreted via the kidney.

Urinary metabolites of stiripentol accounted collectively for the majority (73%) of an oral acute dose whereas a further 13-24% was recovered in faeces as unchanged substance.

### Bioavailability / Bioequivalence:

Relative bioavailability between the capsules and powder for oral suspension in sachet formulations has been studied in healthy male volunteers after a 1,000 mg single oral administration. The two formulations were bioequivalent in terms of AUC but not in terms of  $C_{max}$ .  $C_{max}$  of the sachet was slightly higher (23%) compared with the capsule and did not meet the criteria for bioequivalence.  $T_{max}$  was similar with both formulations. Clinical supervision is recommended if switching between the stiripentol capsule and powder for oral suspension in sachet formulations.

#### Paediatric Population Pharmacokinetic Study

A population pharmacokinetic study was conducted in 35 children with Dravet Syndrome treated with stiripentol and two substances not known to affect stiripentol pharmacokinetics, valproate and clobazam. The median age was 7.3 years (range: 1 to 17.6 years) and the median daily dose of stiripentol was 45.4 mg/kg/day (range: 27.1 to 89.3 mg/kg/day) received in two or three divided doses.

The data were best fitted with a one compartment model with first order absorption and elimination processes. The population estimate for the absorption rate constant  $K_a$  was 2.08 hr<sup>-1</sup> (standard deviation of random effect = 122%). Clearance and volume of distribution were related to body weight by an allometric model with exponents of 0.433 and 1, respectively: as body weight increased from 10 to 60 kg, apparent oral clearance increased from 2.60 to 5.65 L/hr and apparent volume of distribution increased from 32.0 to 191.8 L. As a result, elimination half-life increased from 8.5hr (for 10 kg) to 23.5 hr (for 60 kg).

### **5.3 Preclinical safety data**

Toxicity studies in animals (rat, monkey, mouse) have not revealed any consistent pattern of toxicity apart from liver enlargement associated with hepatocellular hypertrophy, which occurred when high doses of stiripentol were administered to both rodents and non-rodents. This finding is considered to be an adaptive response to a high metabolic burden on the liver.

Stiripentol was not teratogenic when tested in the rat and rabbit; in one study in the mouse, but not in several other similar studies, a low incidence of cleft palate formation was observed at a maternotoxic dose (800 mg/kg/day). These studies in mice and rabbits were undertaken prior to the introduction of Good Laboratory Practice requirements. Studies in the rat on fertility and general reproductive performance and on pre- and postnatal development were uneventful except for a minor reduction in the survival of pups nursed by mothers exhibiting toxic responses to stiripentol at a dose of 800 mg/kg/day (see section 4.6).

Genotoxicity studies have not detected any mutagenic or clastogenic activity.

Carcinogenicity studies gave negative results in the rat. In the mouse there was only a small increase in the incidence of hepatic adenomas and carcinomas in animals treated with 200 or 600 mg/kg/day for 78 weeks but not in those given 60 mg/kg/day. In view of the lack of genotoxicity of stiripentol and the well known, special susceptibility of the mouse liver to tumour formation in the presence of hepatic enzyme induction, this finding is not considered to indicate a risk of tumorigenicity in patients.

## **6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS**

### **6.1 List of excipients**

#### Capsule core

povidone K29/32

sodium starch glycolate (type A)

magnesium stearate

Capsule shell

Gelatin

Titanium dioxide (E171)

Erythrosine (E127)

Indigotine (E132)

**6.2 Incompatibilities**

Not applicable.

**6.3 Shelf life**

3 years

**6.4 Special precautions for storage**

Store in the original package in order to protect from light.

**6.5 Nature and contents of container**

Polypropylene bottle with tamper-evident seal and polyethylene screw cap.

Bottles of 30, 60 and 90 capsules in cardboard cartons.

Not all pack sizes may be marketed.

**6.6 Special precautions for disposal**

No special requirements.

**7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Biocodex, 7 Avenue Gallieni, 94250 Gentilly, France.

**8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)**

EU/1/06/367/001-3

**9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION**

Date of first authorization: 04 January 2007

Date of latest renewal:

**10. DATE OF REVISION OF THE TEXT**

Detailed information on this product is available on the website of the European Medicines Agency

<http://www.ema.europa.eu>

## 1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Diacomit 250 mg powder for oral suspension in sachet

## 2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each sachet contains 250 mg of stiripentol.

Excipient with known effect: 0.11 mg sodium per sachet.

Each sachet contains 2.5 mg of aspartame, 500 mg of glucose liquid spray and 2.4 mg of sorbitol.

For the full list of excipients, see section 6.1.

## 3. PHARMACEUTICAL FORM

Powder for oral suspension

Pale pink crystalline powder

## 4. CLINICAL PARTICULARS

### 4.1 Therapeutic indications

Diacomit is indicated for use in conjunction with clobazam and valproate as adjunctive therapy of refractory generalized tonic-clonic seizures in patients with severe myoclonic epilepsy in infancy (SMEI, Dravet's syndrome) whose seizures are not adequately controlled with clobazam and valproate.

### 4.2 Posology and method of administration

Diacomit should only be administered under the supervision of a paediatrician / paediatric neurologist experienced in the diagnosis and management of epilepsy in infants and children.

#### Posology

The dose of Diacomit is calculated on a mg/kg body weight basis.

The daily dosage may be administered in 2 or 3 divided doses.

The initiation of adjunctive therapy with Diacomit should be undertaken over 3 days using upwards dose escalation to reach the recommended dose of 50 mg/kg/day administered in conjunction with clobazam and valproate. This recommended dose is based on the available clinical study findings and was the only dose of Diacomit evaluated in the pivotal studies (see section 5.1).

There are no clinical study data to support the clinical safety of Diacomit administered at daily doses greater than 50 mg/kg/day.

There are no clinical study data to support the use of Diacomit as monotherapy in Dravet's syndrome.

*Children aged less than 3 years*

The pivotal clinical evaluation of Diacomit was in children of 3 years of age and over with SMEI. The clinical decision for use of Diacomit in children with SMEI less than 3 years of age needs to be made on an individual patient basis taking into consideration the potential clinical benefits and risks. In this younger group of patients, adjunctive therapy with Diacomit should only be started when the diagnosis of SMEI has been clinically confirmed (see section 5.1). Data are limited about the use of Diacomit under 12 months of age. For these children the use of stiripentol will be done under the close supervision of the doctor.

#### *Dose adjustments of other antiepileptics used in combination with stiripentol*

Despite the absence of comprehensive pharmacology data on potential drug interactions, the following advice regarding modification of the dose and dosage schedules of other anti-epileptic medicinal products administered in conjunction with stiripentol is provided based on clinical experience.

##### **- Clobazam**

In the pivotal studies, when the use of stiripentol was initiated, the daily dose of clobazam was 0.5 mg/kg/day usually administered in divided doses, twice daily. In the event of clinical signs of adverse reactions or overdose of clobazam (i.e., drowsiness, hypotonia, and irritability in young children), this daily dose was reduced by 25% every week. Approximately two to three fold increases in clobazam and five fold increases in norclobazam plasma levels respectively have been reported with co-administration of stiripentol in children with Dravet's syndrome.

##### **- Valproate**

The potential for metabolic interaction between stiripentol and valproate is considered modest and thus, no modification of valproate dosage should be needed when stiripentol is added, except for clinical safety reasons. In the pivotal studies in the event of gastrointestinal adverse reactions such as loss of appetite, loss of weight, the daily dose of valproate was reduced by around 30% every week.

#### *Abnormal laboratory findings*

In the event of an abnormal blood count or liver function test finding, the clinical decision for continuing use or adjusting the dose of stiripentol in conjunction with adjusting the doses of clobazam and valproate needs to be made on an individual patient basis taking into consideration the potential clinical benefits and risks (see section 4.4).

#### *Effect of formulation*

The sachet formulation has a slightly higher  $C_{max}$  than the capsules and thus the formulations are not bioequivalent. It is recommended that if a switch of formulations is required this is done under clinical supervision, in case of problems with tolerability (see section 5.2).

#### *Renal and hepatic impairment*

Stiripentol is not recommended for use in patients with impaired hepatic and/or renal function (see section 4.4).

### Method of administration

The powder should be mixed in a glass of water and should be taken immediately after mixing during a meal.

Stiripentol must always be taken with food as it degrades rapidly in an acidic environment (e.g. exposure to gastric acid in an empty stomach).

Stiripentol should not be taken with milk or dairy products (yoghurt, soft cream cheese, etc.), carbonated drinks, fruit juice or food and drinks that contain caffeine or theophylline.

### **4.3 Contraindications**

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients.

A past history of psychoses in the form of episodes of delirium.

### **4.4 Special warnings and precautions for use**

#### *Carbamazepine, phenytoin and phenobarbital*

These substances should not be used in conjunction with stiripentol in the management of Dravet's syndrome. The daily dosage of clobazam and/or valproate should be reduced according to the onset of side effects whilst on stiripentol therapy (see section 4.2).

#### *Growth rate of children*

Given the frequency of gastrointestinal adverse reactions to treatment with stiripentol and valproate (anorexia, loss of appetite, nausea, vomiting), the growth rate of children under this combination of treatment should be carefully monitored.

#### *Blood count*

Neutropenia may be associated with the administration of stiripentol, clobazam and valproate. Blood counts should be assessed prior to starting treatment with stiripentol. Unless otherwise clinically indicated, blood counts should be checked every 6 months.

#### *Liver function*

It should be assessed prior to starting treatment with stiripentol. Unless otherwise clinically indicated, liver function should be checked every 6 months.

#### *Hepatic or renal function*

In the absence of specific clinical data in patients with impaired hepatic or renal function, stiripentol is not recommended for use in patients with impaired hepatic and/or renal function.

#### *Substances interfering with CYP enzymes*

Stiripentol is an inhibitor of the enzymes CYP2C19, CYP3A4 and CYP2D6 and may markedly increase the plasma concentrations of substances metabolised by these enzymes and increase the risk of adverse reactions (see section 4.5). *In vitro* studies suggested that stiripentol phase 1 metabolism is catalyzed by

CYP1A2, CYP2C19 and CYP3A4 and possibly other enzymes. Caution is advised when combining stiripentol with other substances that inhibit or induce one or more of these enzymes.

### Stiripentol

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. 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.

## 4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

### Potential medicinal product interactions affecting stiripentol

The influence of other antiepileptic medicinal products on stiripentol pharmacokinetics is not well established.

The impact of macrolides and azole antifungal agents on stiripentol metabolism, that are known to be inhibitors of CYP3A4 and substrates of the same enzyme, is not known. Likewise, the effect of stiripentol on their metabolism is not known.

*In vitro* studies suggested that stiripentol phase 1 metabolism is catalyzed by CYP1A2, CYP2C19 and CYP3A4 and possibly other enzymes. Caution is advised when combining stiripentol with other substances that inhibit or induce one or more of these enzymes.

### Effect of stiripentol on cytochrome P450 enzymes

Many of these interactions have been partially confirmed by *in vitro* studies and in clinical trials. The increase in steady state levels with the combined use of stiripentol, valproate, and clobazam is similar in adults and children, though inter-individual variability is marked.

At therapeutic concentrations, stiripentol significantly inhibits several CYP450 isoenzymes: for example, CYP2C19, CYP2D6 and CYP3A4. As a result, pharmacokinetic interactions of metabolic origin with other medicines may be expected. These interactions may result in increased systemic levels of these active substances that may lead to enhanced pharmacological effects and to an increase in adverse reactions.

Caution must be exercised if clinical circumstances require combining stiripentol with substances metabolised by CYP2C19 (e.g. citalopram, omeprazole) or CYP3A4 (e.g. HIV protease inhibitors, antihistamines such as astemizole, chlorpheniramine, calcium channel blockers, statins, oral

contraceptives, codeine) due to the increased risk of adverse reactions (see further in this section for antiepileptic medicines). Monitoring of plasma concentrations or adverse reactions is recommended. A dose adjustment may be necessary.

Co-administration with CYP3A4 substrates with a narrow therapeutic index should be avoided due to the markedly increased risk of severe adverse reactions.

Data on the potential for inhibition of CYP1A2 are limited, and therefore, interactions with theophylline and caffeine cannot be excluded because of the increased plasma levels of theophylline and caffeine which may occur via inhibition of their hepatic metabolism, potentially leading to toxicity. Use in combination with stiripentol is not recommended. This warning is not only restricted to medicinal products but also to a considerable number of foods and nutritional products aimed at children, such as cola drinks, which contain significant quantities of caffeine or chocolate, which contains trace amounts of theophylline.

As stiripentol inhibited CYP2D6 *in vitro* at concentrations that are achieved clinically in plasma, substances that are metabolized by this isoenzyme like: beta-blockers (propranolol, carvedilol, timolol), antidepressants (fluoxetine, paroxetine, sertraline, imipramine, clomipramine), antipsychotics (haloperidol), analgesics (codeine, dextromethorphan, tramadol) may be subject to metabolic interactions with stiripentol. A dose-adjustment may be necessary for substances metabolised by CYP2D6 and that are individually dose titrated.

#### Potential for stiripentol to interact with other medicinal products

In the absence of available clinical data, caution should be taken with the following clinically relevant interactions with stiripentol:

##### Undesirable combinations (to be avoided unless strictly necessary)

- Rye ergot alkaloids (ergotamine, dihydroergotamine)

Ergotism with possibility of necrosis of the extremities (inhibition of hepatic elimination of rye ergot).

- Cisapride, halofantrine, pimozide, quinidine, bepridil

Increased risk of cardiac arrhythmias and torsades de pointes/wave burst arrhythmia in particular.

- Immunosuppressants (tacrolimus, cyclosporine, sirolimus)

Raised blood levels of immunosuppressants (decreased hepatic metabolism).

- Statins (atorvastatin, simvastatin, etc.)

Increased risk of dose-dependent adverse reactions such as rhabdomyolysis (decreased hepatic metabolism of cholesterol-lowering agent).

##### Combinations requiring precautions

- Midazolam, triazolam, alprazolam

Increased plasma benzodiazepine levels may occur via decreased hepatic metabolism leading to excessive sedation.

- Chlorpromazine

Stiripentol enhances the central depressant effect of chlorpromazine.

- Effects on other AEDs

Inhibition of CYP450 isoenzyme CYP2C19 and CYP3A4 may provoke pharmacokinetic interactions (inhibition of their hepatic metabolism) with phenobarbital, primidone, phenytoin, carbamazepine, clobazam (see section 4.2), valproate (see section 4.2), diazepam (enhanced myorelaxation), ethosuximide, and tiagabine. The consequences are increased plasma levels of these anticonvulsants with potential risk of overdose. Clinical monitoring of plasma levels of other anticonvulsants when combined with stiripentol with possible dose adjustments is recommended.

- Topiramate

In a French compassionate use program for stiripentol, topiramate was added to stiripentol, clobazam and valproate in 41% of 230 cases. Based on the clinical observations in this group of patients, there is no evidence to suggest that a change in topiramate dose and dosage schedules is needed if co-administered with stiripentol.

With regard to topiramate, it is considered that potential competition of inhibition on CYP2C19 should not occur because it probably requires plasma concentrations 5-15 times higher than plasma concentrations obtained with the standard recommended topiramate dose and dosage schedules.

- Levetiracetam

Levetiracetam does not undergo hepatic metabolism to a major extent. As a result, no pharmacokinetic metabolic drug interaction between stiripentol and levetiracetam is anticipated.

## 4.6 Fertility, pregnancy and lactation

### Pregnancy

#### *Risk related to epilepsy and antiepileptic medicinal products in general:*

It has been shown that in the offspring of women with epilepsy, the prevalence of malformations is two to three times greater than the rate of approximately 3% in the general population. Although other factors, e.g. the epilepsy, can contribute, available evidence suggests that this increase, to a large extent, is caused by the treatment. In the treated population, an increase in malformations has been noted with polytherapy. However, effective anti-epileptic therapy should not be interrupted during pregnancy, since the aggravation of the illness may be detrimental to both the mother and the foetus.

#### *Risk related to stiripentol:*

No data on exposed pregnancies are available. Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to pregnancy, foetal development, parturition or postnatal development at non-maternotoxic doses (see section 5.3). In view of the indication, administration of stiripentol during

pregnancy and in women of childbearing potential would not be expected. The clinical decision for use of stiripentol in pregnancy needs to be made on an individual patient basis taking into consideration the potential clinical benefits and risks. Caution should be exercised when prescribing to pregnant women and use of efficient methods of contraception is advisable.

*During pregnancy:*

Effective anticonvulsant treatment with stiripentol must not be stopped during pregnancy as worsening of the disease is potentially harmful to both mother and foetus.

Breastfeeding

In the absence of human studies on excretion in breast milk, and given that stiripentol passes freely from plasma into milk in the goat, breast-feeding is not recommended during treatment. In case stiripentol therapy is continued during breast-feeding, the breast-fed infant should be carefully observed for potential adverse effects.

Fertility

No impact on fertility was detected in animal studies (see section 5.3). No clinical data are available, potential risk for human is unknown.

#### **4.7 Effects on ability to drive and use machines**

Patients with SMEI would not be expected to drive or operate machinery due to the nature of the underlying disease and the effects of long term administration of anticonvulsant medicines.

Stiripentol may cause dizziness and ataxia that may affect ability to drive and use machines and patients should not drive or use machinery whilst on stiripentol therapy.

#### **4.8 Undesirable effects**

Summary of the safety profile

The most common side effects with Diacomit (seen in more than 1 in 10 patients) are anorexia, weight loss, insomnia, drowsiness, ataxia, hypotonia and dystonia.

Tabulated list of adverse reactions

Adverse reactions encountered most often are as follows: very common ( $\geq 1/10$ ), common ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ), uncommon ( $\geq 1/1,000$  to  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10,000$  to  $< 1/1,000$ ), very rare ( $< 1/10,000$ ), not known (cannot be estimated from the available data). Within each frequency grouping, undesirable effects are presented in order of decreasing severity.

System Organ Class (MedDRA terminology)	Very common	Common	Uncommon	Rare
<b>Blood and lymphatic system disorders</b>		Neutropenia Persistent severe neutropenia usually resolves spontaneously when Diacomit is stopped.		
<b>Metabolism and nutrition disorders</b>	Anorexia, loss of appetite, weight loss (especially when combined with sodium valproate)			
<b>Psychiatric disorders</b>	Insomnia	Aggressiveness, irritability, behaviour disorders, opposing behaviour, hyperexcitability, sleep disorders		
<b>Nervous system disorders</b>	Drowsiness, ataxia, hypotonia, dystonia	Hyperkinesias		
<b>Eye disorders</b>			Diplopia (when used in combination with carbamazepine)	
<b>Gastrointestinal disorders</b>		Nausea, vomiting		
<b>Skin and subcutaneous tissue disorders</b>			Photosensitivity, rash, cutaneous allergy, urticaria	
<b>General disorders and administration site conditions</b>			Fatigue	
<b>Investigations</b>		Raised $\gamma$ GT (notably when combined with carbamazepine and valproate).		Liver function test abnormal

#### Description of selected adverse reactions

Many of the above adverse reactions are often due to an increase in plasma levels of other anticonvulsant medicinal products (see sections 4.4 and 4.5) and may regress when the dose of these medicinal products is reduced.

#### **4.9 Overdose**

Data on clinical overdose are not available. Treatment is supportive (symptomatic measures in intensive care units).

### **5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES**

#### **5.1 Pharmacodynamic properties**

Pharmacotherapeutic group: Antiepileptics, other antiepileptics, ATC code: N03AX17

In animal models, stiripentol antagonizes seizures induced by electric shock, pentetetrazeole and bicuculline. In rodent models, stiripentol appears to increase brain levels of gamma-aminobutyric acid (GABA) - the major inhibitory neurotransmitter in mammalian brain. This could occur by inhibition of synaptosomal uptake of GABA and/or inhibition of GABA transaminase. Stiripentol has also been shown to enhance GABA<sub>A</sub> receptor-mediated transmission in the immature rat hippocampus and increase the mean open-duration (but not the frequency) of GABA<sub>A</sub> receptor chloride channels by a barbiturate-like mechanism. Stiripentol potentiates the efficacy of other anticonvulsants, such as carbamazepine, sodium valproate, phenytoin, phenobarbital and many benzodiazepines, as the result of pharmacokinetic interactions. The second effect of stiripentol is mainly based on metabolic inhibition of several isoenzymes, in particular CYP450 3A4 and 2C19, involved in the hepatic metabolism of other anti-epileptic medicines.

The pivotal clinical evaluation of Diacomit was in children of 3 years of age and over with SMEI.

A French compassionate use program included children from 6 months of age because the diagnosis of Dravet's syndrome may be made with confidence at that age in some patients. The clinical decision for use of Diacomit in children with SMEI less than 3 years of age needs to be made on an individual patient basis taking into consideration the potential clinical benefits and risks (see section 4.2).

41 children with SMEI were included in a randomised, placebo-controlled, add-on trial. After a baseline period of 1 month, placebo (n=20) or stiripentol (n=21) was added to valproate and clobazam during a double-blind period of 2 months. Patients then received stiripentol in an open fashion. Responders were defined as having more than 50% reduction in the frequency of clonic (or tonic-clonic) seizures during the second month of the double-blind period compared with baseline. 15 (71%) patients were responders on stiripentol (including nine free of clonic or tonic-clonic seizures), whereas there was only one (5%) on placebo (none was seizure free; stiripentol 95% CI 52.1-90.7 vs. placebo 0-14.6). The 95% CI of the difference was 42.2-85.7. Percentage of change from baseline was higher on stiripentol (-69%) than on placebo (+7%), p< 0.0001. 21 patients on stiripentol had moderate side-effects (drowsiness, loss of appetite) compared with eight on placebo, but

side-effects disappeared when the dose of comedication was decreased in 12 of the 21 cases (Chiron et al, Lancet, 2000).

This medicinal product has been authorised under a so-called “conditional approval” scheme. This means that further evidence on this medicinal product is awaited, in particular about the efficacy of stiripentol in combination with the maximum safe dose of the add-on therapy. A study is being conducted to investigate this. The European Medicines Agency will review new information on this medicinal product at least every year and this SmPC will be updated as necessary.

## 5.2 Pharmacokinetic properties

The following pharmacokinetic properties of stiripentol have been reported from studies in adult healthy volunteers and adult patients.

### Absorption / Bioavailability

Stiripentol is quickly absorbed, with a time to peak plasma concentration of about 1.5 hours. The absolute bioavailability of stiripentol is not known since an intravenous formulation is not available for testing. It is well absorbed by the oral route since the majority of an oral dose is excreted in urine.

### Distribution

Stiripentol binds extensively to circulating plasma proteins (about 99%).

### Elimination

Systemic exposure to stiripentol increases markedly compared to dose proportionality. Plasma clearance decreases markedly at high doses; it falls from approximately 40 l/kg/day at the dose of 600 mg/day to about 8 l/kg/day at the dose of 2,400 mg. Clearance is decreased after repeated administration of stiripentol, probably due to inhibition of the cytochrome P450 isoenzymes responsible for its metabolism. The half-life of elimination was in the range of 4.5 hours to 13 hours, increasing with dose.

### Biotransformation

Stiripentol is extensively metabolized, 13 different metabolites having been found in urine. The main metabolic processes are demethylation and glucuronidation, although precise identification of the enzymes involved has not yet been achieved.

On the basis of *in vitro* studies, the principal liver cytochrome P450 isoenzymes involved in phase 1 metabolism are considered to be CYP1A2, CYP2C19 and CYP3A4.

### Excretion:

Most stiripentol is excreted via the kidney.

Urinary metabolites of stiripentol accounted collectively for the majority (73%) of an oral acute dose whereas a further 13-24% was recovered in faeces as unchanged substance.

### Bioavailability / Bioequivalence:

Relative bioavailability between the capsules and powder for oral suspension in sachet formulations has been studied in healthy male volunteers after a 1,000 mg single oral administration. The two formulations were bioequivalent in terms of AUC but not in terms of  $C_{max}$ .  $C_{max}$  of the sachet was slightly higher (23%) compared with the capsule and did not meet the criteria for bioequivalence.  $T_{max}$  was similar with both formulations. Clinical supervision is recommended if switching between the stiripentol capsule and powder for oral suspension in sachet formulations.

#### Paediatric Population Pharmacokinetic Study

A population pharmacokinetic study was conducted in 35 children with Dravet Syndrome treated with stiripentol and two substances not known to affect stiripentol pharmacokinetics, valproate and clobazam. The median age was 7.3 years (range: 1 to 17.6 years) and the median daily dose of stiripentol was 45.4 mg/kg/day (range: 27.1 to 89.3 mg/kg/day) received in two or three divided doses.

The data were best fitted with a one compartment model with first order absorption and elimination processes. The population estimate for the absorption rate constant  $K_a$  was 2.08 hr<sup>-1</sup> (standard deviation of random effect = 122%). Clearance and volume of distribution were related to body weight by an allometric model with exponents of 0.433 and 1, respectively: as body weight increased from 10 to 60 kg, apparent oral clearance increased from 2.60 to 5.65 L/hr and apparent volume of distribution increased from 32.0 to 191.8 L. As a result, elimination half-life increased from 8.5hr (for 10 kg) to 23.5 hr (for 60 kg).

### **5.3 Preclinical safety data**

Toxicity studies in animals (rat, monkey, mouse) have not revealed any consistent pattern of toxicity apart from liver enlargement associated with hepatocellular hypertrophy, which occurred when high doses of stiripentol were administered to both rodents and non-rodents. This finding is considered to be an adaptive response to a high metabolic burden on the liver.

Stiripentol was not teratogenic when tested in the rat and rabbit; in one study in the mouse, but not in several other similar studies, a low incidence of cleft palate formation was observed at a maternotoxic dose (800 mg/kg/day). These studies in mice and rabbits were undertaken prior to the introduction of Good Laboratory Practice requirements. Studies in the rat on fertility and general reproductive performance and on pre- and postnatal development were uneventful except for a minor reduction in the survival of pups nursed by mothers exhibiting toxic responses to stiripentol at a dose of 800 mg/kg/day (see section 4.6).

Genotoxicity studies have not detected any mutagenic or clastogenic activity.

Carcinogenicity studies gave negative results in the rat. In the mouse there was only a small increase in the incidence of hepatic adenomas and carcinomas in animals treated with 200 or 600 mg/kg/day for 78 weeks but not in those given 60 mg/kg/day. In view of the lack of genotoxicity of stiripentol and the well known, special susceptibility of the mouse liver to tumour formation in the presence of hepatic enzyme induction, this finding is not considered to indicate a risk of tumorigenicity in patients.

## **6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS**

### **6.1 List of excipients**

povidone K29/32

sodium starch glycolate type A

glucose liquid, spray dried  
erythrosine (E127)  
titanium dioxide (E171)  
aspartame (E951)  
tutti frutti flavour (contains sorbitol)  
carmellose sodium  
hydroxyethylcellulose

## **6.2 Incompatibilities**

Not applicable.

## **6.3 Shelf life**

3 years

## **6.4 Special precautions for storage**

Store in the original package in order to protect from light.

## **6.5 Nature and contents of container**

Sachets are made with a composite paper/aluminium/polyethylene film.

Boxes of 30, 60 and 90 sachets.

Not all pack sizes may be marketed.

## **6.6 Special precautions for disposal**

No special requirements.

## **7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Biocodex, 7 Avenue Gallieni, 94250 Gentilly, France.

## **8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)**

EU/1/06/367/007-9

## **9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION**

Date of first authorization: 04 January 2007

Date of latest renewal:

## **10. DATE OF REVISION OF THE TEXT**

Detailed information on this product is available on the website of the European Medicines Agency

<http://www.ema.europa.eu>

### 1.6.2.2 SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS (和訳の概略)

#### 1. 医薬品の名称

Diacomit 250 mg 硬カプセル剤

#### 2. 成分及び分量

1 カプセル中にスチリペントール 250 mg を含有する。

添加物: 1 カプセル中にナトリウム 0.16 mg を含有する。

添加物については 6.1 項を参照のこと。

#### 3. 剤型

桃色の硬カプセル剤

サイズ 2 号

#### 4. 臨床的特性

##### 4.1 効能・効果

Diacomit は、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やてんかん (SMEI、Dravet 症候群) 患者の難治性全身強直間代発作の補助療法としてクロバザム及びバルプロ酸と併用することを適応とする。

##### 4.2 用法・用量

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。

#### 用量

Diacomit の用量は体重 1 kg あたりの重量 (mg) として算出する。

1 日投与量を 2~3 回に分割投与してもよい。

Diacomit による補助療法は低用量から開始し、3 日かけて 1 日あたり 50 mg/kg の推奨用量まで漸増する (クロバザム及びバルプロ酸を併用)。この推奨用量は、入手可能な臨床試験の知見に基づいて設定されたものであり、ピボタル試験で評価された唯一の用量である (5.1 項を参照)。

1 日あたり 50mg/kg を上回る 1 日投与量を投与した場合の Diacomit の臨床安全性を裏付ける臨床試験データは得られていない。

Dravet 症候群の単剤療法としての Diacomit の使用を裏付ける臨床試験データは得られていない。

#### 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 (5.1 項を参照)。12 カ月齢未満での

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。

#### 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

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。

##### - クロバザム

ピボタル試験では、スチリペントールの投与を開始時におけるクロバザムの 1 日投与量は 1 日あたり 0.5 mg/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徵候（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、クロバザム及びノルクロバザムの血漿中濃度がそれぞれ約 2~3 倍及び 5 倍に増加することが報告されている。

##### - 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有害作用が発生した場合には、バルプロ酸の 1 日投与量を毎週約 30% ずつ減量した。

#### 臨床検査値異常

血球数異常や肝機能検査値異常が生じた場合は、クロバザム及びバルプロ酸の併用下にスチリペントールの投与を継続するのか、それともスチリペントールを減量するのかについて、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（4.4 項を参照）。

#### 剤型の影響

分包剤では Cmax がカプセル剤より若干高く、そのため両製剤は生物学的に同等ではない。剤型の変更を要するときは、忍容性に問題が生じた場合に備えて臨床監視下に行うことが推奨される（5.2 項を参照）。

#### 腎障害及び肝障害のある患者

肝機能障害や腎機能障害がある患者ではスチリペントールの使用は推奨されない（4.4 項を参照）

#### 投与方法

本カプセル剤をコップ 1 杯の水とともに食事中に服用すること。

スチリペントールは酸性環境（空腹時の胃内における胃酸への曝露など）ですみやかに分解されるため、必ず食事とともに服用しなければならない。

スチリペントールは牛乳や乳製品（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。

#### 4.3 禁忌

本剤の有効成分又は添加物に対して過敏症のある患者。  
譫妄エピソードの形式をとる精神病の既往歴がある患者。

#### 4.4 警告及び使用上の注意

カルバマゼピン、フェニトイン及びフェノバルビタール

Dravet 症候群の管理において、これらの薬剤とスチリペントールを併用しないこと。スチリペントール療法中は、副作用の発現に応じてクロバザムやバルプロ酸の 1 日投与量を減量すること (4.2 項を参照)。

##### 小児の成長速度

スチリペントールとバルプロ酸を併用した場合の消化管有害作用 (食欲不振、食欲喪失、恶心、嘔吐) の発現頻度を考慮し、この併用療法を実施している小児では成長速度を注意深く監視すること。

##### 血球数

スチリペントール、クロバザム、バルプロ酸の投与に伴って好中球減少症があらわれることがある。スチリペントールの投与を開始する前に血球数を評価すること。臨床上特別な徵候がない限り、血球数を 6 カ月ごとに確認すること。

##### 肝機能

スチリペントールの投与を開始する前に肝機能を評価すること。臨床上特別な徵候がない限り、肝機能を 6 カ月ごとに確認すること。

##### 肝又は腎機能

肝機能障害又は腎機能障害がある患者のみを対象とした臨床データは得られていないことから、スチリペントールを肝機能障害又は腎機能障害がある患者に使用することは推奨されない。

##### CYP 酵素の阻害

スチリペントールは酵素 CYP2C19、CYP3A4、CYP2D6 の阻害薬であるため、これらの酵素によって代謝される薬物の血漿中濃度が顕著に上昇して有害作用のリスクが高まる可能性がある (4.5 項を参照)。in vitro 試験により、スチリペントールの一次代謝は CYP1A2、CYP2C19、CYP3A4 などの酵素によって触媒されることが示唆されている。これらの酵素の 1 種類以上を阻害又は誘導する薬剤とスチリペントールを併用する場合は慎重に行うこと。

ピボタル臨床試験には 3 歳未満の小児が組み入れられていない。したがって、6 カ月から 3 歳までの小児の場合には、Diacomit 療法を行っている間は注意深く監視することが推奨される。

#### 4.5 薬物相互作用及びその他の相互作用

##### スチリペントールに影響を及ぼす潜在的な薬物相互作用

スチリペントールの薬物動態に対する他の抗てんかん薬の作用は十分には確立されていない。

マクロライド系抗生物質及びアゾール系抗真菌薬 (CYP3A4 の阻害剤であり基質でもあることが知ら

れる)がスチリペントールの代謝に及ぼす作用は不明である。同様に、スチリペントールがこれらの薬剤の代謝に及ぼす作用も不明である。

in vitro 試験により、スチリペントールの一次代謝は CYP1A2、CYP2C19、CYP3A4 などの酵素によって触媒されることが示唆されている。これらの酵素の 1 種類以上を阻害又は誘導する薬剤とスチリペントールを併用する場合は慎重に行うこと。

#### チトクローム P450 に対するスチリペントールの作用

これらの相互作用の多くは in vitro 試験や臨床試験によって一部確認されている。スチリペントール、バルプロ酸、クロバザムの併用に伴う定常状態レベルの上昇は成人と小児で類似するが、患者間では顕著なばらつきが認められる。

スチリペントールは治療濃度において数種類の CYP450 アイソザイム (CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4 など) を顕著に阻害する。そのため、他の薬剤との間に代謝に起因する薬物動態的相互作用が生じることが予想される。このような相互作用により、これらの有効成分の全身濃度が上昇して薬理作用の増強や有害作用の増大をまねくおそれがある。

臨床状況から、CYP2C19 によって代謝される薬物 (シタロプラム、オメプラゾールなど) や CYP3A4 によって代謝される薬物 (HIV プロテアーゼ阻害薬、アステミゾールのような抗ヒスタミン薬、クロルフェニラミン、カルシウム拮抗薬、スタチン系薬剤、経口避妊薬、コデインなど) をスチリペントールと併用する必要がある場合には、有害事象のリスクが増大するため、慎重に行う必要がある (抗てんかん薬については本項の他の箇所を参照)。血漿中濃度や有害作用を監視することが推奨される。用量調節が必要となる場合もある。

重度の有害作用のリスクが顕著に増大するため、治療域の狭い CYP3A4 基質との併用は避けること。

CYP1A2 阻害の可能性に関するデータは限られているため、テオフィリンやカフェインとの相互作用を除外することはできない。テオフィリン及びカフェインの肝代謝が阻害されることでこれらの血漿中濃度が上昇する可能性があり、それにより毒性が生じるおそれがある。スチリペントールとの併用は推奨されない。この警告は医薬品だけに限定されるのではなく、多量のカフェインを含有するコーラ飲料や微量のテオフィリンを含有するチョコレートなど、さまざま食品や小児用栄養補助剤にも適用される。

スチリペントールは臨床で到達する血漿中濃度において CYP2D6 を阻害することが in vitro で示されているため、このアイソザイムによって代謝される薬剤 (β遮断薬 [プロプラノロール、カルベジロール、チモロール]、抗うつ薬 [フルオキセチン、パロキセチン、セルトラリン、イミプラミン、クロミプラミン]、抗精神病薬 [ハロペリドール]、鎮痛薬 [コデイン、デキストロメトルファン、トラマドール] など) は、スチリペントールと代謝相互作用を引き起こす可能性がある。CYP2D6 によって代謝される薬剤では用量調節が必要となる場合があり、個々の患者に応じて用量を調節する。

#### スチリペントールが他の薬剤と相互作用する可能性

臨床データが得られていないため、下記の臨床上重要なスチリペントールとの相互作用について十分注意すること。

望ましくない併用（どうしても必要な場合以外は使用しないこと）

- 麦角アルカロイド（エルゴタミン、ジヒドロエルゴタミン）  
麦角中毒が生じて四肢の壊死が引き起こされる可能性がある（麦角の肝消失が阻害される）。
- シサプリド、ハロファントリン、ピモジド、キニジン、ベプリジル  
不整脈、特にトルサード・ド・ポアン／頻拍性不整脈のリスクが増大する。
- 免疫抑制薬（タクロリムス、シクロスボリン、シロリムス）  
免疫抑制薬の血中濃度が上昇する（肝代謝が抑制される）。
- スタチン系薬剤（アトルバスタチン、シンバスタチンなど）  
横紋筋融解などの用量依存的な有害作用のリスクが増大する（コレステロール降下薬の肝代謝が抑制される）

注意を要する併用

- ミダゾラム、トリアゾラム、アルプラゾラム  
肝代謝が抑制されることにより血漿中のベンゾジアゼピン濃度が上昇し、過度の鎮静が引き起こされる。
- クロルプロマジン  
スチリペントールはクロルプロマジンの中枢抑制作用を増強する。
- その他の AED に対する影響  
フェノバルビタール、ブリミドン、フェニトイン、カルバマゼピン、クロバザム（4.2 項を参照）、バルプロ酸（4.2 項を参照）、ジアゼパム（筋弛緩の促進）、エトスクシミド、チアガビンを使用した場合、CYP450 アイソザイムである CYP2C19 及び CYP3A4 が阻害され、薬物動態的相互作用（これらのアイソザイムが行う肝代謝の阻害）が引き起こされる可能性がある。結果として、これらの抗痙攣薬の血漿中濃度が上昇し、過量投与の潜在的リスクが高まる。スチリペントールと併用する場合には、他の抗痙攣薬の血漿中濃度を臨床で監視し、適宜用量調節を行うことが推奨される。
- トピラマート  
スチリペントールに関するフランスの人道的使用制度では、230 例のうち 41%においてスチリペントール、クロバザム、バルプロ酸にトピラマートが追加されていた。この患者グループの臨床観察からは、スチリペントールと併用する場合にトピラマートの用量や投与スケジュールを変更する必要があることを示すエビデンスは得られていない。  
CYP2C19 に対する競合的阻害が起こるには、トピラマートの標準的な推奨用量・投与スケジュールにより得られる血漿中濃度の 5~15 倍もの血漿中濃度が必要とみられることから、トピラマートに関してはそのような競合的阻害は起こらないと考えられる。
- レベチラセタム  
レベチラセタムはあまり肝代謝を受けない。したがって、スチリペントールとレベチラセタムの間で薬物動態的な代謝的薬物相互作用が生じることはないとと思われる。

#### 4.6 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

##### 妊娠

てんかん及び抗てんかん薬に関する全般的リスク：

てんかんのある女性の子供では、奇形の有病率が一般集団の有病率（約3%）の2～3倍にのぼることが示されている。他の因子（てんかんなど）が寄与している可能性はあるが、これまでに得られたエビデンスでは、このような有病率の上昇は主に治療が原因であることが示唆されている。治療した集団では、多剤併用療法による奇形の増加が認められている。

しかし、疾患の増悪は母体と胎児の双方にとって有害である可能性があるため、妊娠中に有効なてんかん治療を中止することは望ましくない。

スチリペントールに関するリスク：

妊娠への曝露に関するデータは得られていない。動物試験では、母体毒性を引き起こさない用量において、妊娠、胎児の発生、分娩、出生後の発生に関する直接的・間接的有害作用は認められていない（5.3項を参照）。適応症の観点では、妊娠中及び妊娠する可能性がある女性へのスチリペントールの投与は想定されていない。妊娠におけるスチリペントールの使用については、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。妊娠に処方する場合は慎重に行うこと。効果的な避妊法を用いるように指導すること。

妊娠中：

疾患の増悪は母体と胎児の双方にとって有害な可能性があるため、妊娠中に有効な抗痙攣薬とスチリペントールとの併用を中止してはならない。

授乳中

母乳中への移行についてはヒトで試験が行われていないうえ、ヤギではスチリペントールが血漿から母乳に自由に移行することから、本剤投与中の授乳は推奨されない。授乳期間中にスチリペントール療法を継続する場合は、潜在的な有害作用について乳児を注意深く観察すること。

受胎能

動物試験において受胎能への影響はみられなかった（5.3参照）。臨床データは得られていないので、ヒトでの潜在的なリスクは不明である。

#### 4.7 自動車運転及び機械操作に対する影響

基礎疾患の特性や抗痙攣薬の長期投与による影響から、SMEI患者が自動車運転や機械操作を行うことは想定されていない。

スチリペントールにより生じる可能性がある浮動性めまい及び失調は自動車運転や機械操作に影響を及ぼす可能性があるため、スチリペントール療法中は自動車運転や機械操作を行わないこと。

#### 4.8 副作用

安全性プロファイルの要約

もっともよく見られた副作用（1/10を上回る）は、食欲不振、体重減少、不眠、眠気、運動失調、低血圧及びジストニーである。

#### 副作用

発生頻度の高い有害作用は次のように記載する：頻繁（1/10以上）、しばしば（1/100以上、1/10未満）、ときに（1/1,000以上、1/100未満）、まれに（1/10,000以上、1/1,000未満）、きわめてまれに（1/10,000未満、孤発例を含む）、頻度不明（入手可能データからは推定できない）。それぞれの頻度グループ内では副作用を重症度が高い順に記載する。

## 器官別分類

器官別分類 (MedDRA 用語)	頻繁	しばしば	ときに	まれに
血液およびリンパ系障害		好中球減少症 持続性の重症好中球減少症は Diacomit の投与中止により自然に回復する。		
代謝および栄養障害	食欲不振、食欲喪失、体重減少（特にバルプロ酸ナトリウムと併用した場合）			
精神障害	不眠症	攻撃性、易刺激性、行動障害、敵対行動、興奮性亢進、睡眠障害		
神経系障害	傾眠状態、運動失調、筋緊張低下、ジストニー	運動過多		
眼障害			複視（カルバマゼピンと併用した場合）	
胃腸障害		恶心、嘔吐		
皮膚および皮下組織障害			光線過敏、発疹、皮膚アレルギー、蕁麻疹	
全身障害および投与部位への影響			疲労	
臨床検査		$\gamma$ GT 増加（特にカルバマゼピン及びバルプロ酸と併用した場合）		肝機能検査異常

## 上記の有害事象について

上記の有害作用の多くはしばしば他の抗痙攣薬の血漿中濃度上昇に起因し（4.4 項及び 4.5 項を参照）、これらの薬剤の減量により消失する場合がある。

## 4.9 過量投与

臨床での過量投与に関するデータは得られていない。治療は支持的である（集中治療室での対症措置）。

## 5. 薬理学的特性

## 5.1 薬力学的特性

薬効分類：抗てんかん薬、その他の抗てんかん薬、ATC コード：N03AX17

スチリペントールは動物モデルにおいて電気ショック、ペンテトラゾール、ビククリンにより引き起

こされる発作を抑制する。げつ歯類モデルでは、哺乳類の脳内に存在する主要な抑制性の神経伝達物質である $\gamma$ アミノ酪酸（GABA）の脳内濃度をスチリペントールが上昇させるようである。これは、シナプトソームによるGABAの取り込みの阻害やGABAトランスマニナーゼの阻害によって引き起こされる可能性がある。また、スチリペントールは未成熟ラットの海馬におけるGABAA受容体を介した伝達を促進し、バルビツレート様の機序によりGABAA受容体塩素イオンチャネルの平均開口時間を延長させる（ただし開口頻度は増加させない）ことも示されている。スチリペントールは、薬物動態的相互作用の結果として他の抗痙攣薬（カルバマゼピン、バルプロ酸ナトリウム、フェニトイン、フェノバルビタール 多くのベンゾジアゼピン系薬剤など）の効果を増強する。スチリペントールの第2の作用は、他の抗てんかん薬の肝代謝に関する数種類のアイソザイム（特にCYP450 3A4及び2C19）の代謝的阻害に基づく。

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。

6カ月齢の時点でのDravet症候群の診断を高い信頼度で下すことができる患者も一部存在することから、フランスの人道的使用制度では6カ月齢以上の小児が対象とされている。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（4.2項を参照）。

SMEI小児患者41例を無作為化プラセボ対照アドオン試験に組み入れた。1カ月間のベースライン期間後、2カ月間の二重盲検期間においてバルプロ酸とクロバザムにプラセボ（n=20）又はスチリペントール（n=21）を追加投与した。その後、スチリペントールを非盲検で投与した。二重盲検期間の2カ月目に間代（または強直間代）発作の頻度がベースラインの50%未満に減少した患者をレスポンダーと定義した。レスポンダーはスチリペントール群が15例（71%）であったのに対し（うち9例は間代または強直間代発作が消失）、プラセボ群では1例（5%）のみであった（発作が消失した患者は皆無；95%CIはスチリペントールが52.1～90.7、プラセボが0～14.6）。差の95%CIは42.2～85.7であった。ベースラインからの変化率はスチリペントール群（-69%）の方がプラセボ群（+7%）よりも大きかった（p<0.0001）。スチリペントール群の21例には中等度の副作用（傾眠状態、食欲喪失）が発生したが（プラセボ群は8例）、21例中12例では併用薬を減量したところ副作用は消失した（Chiron et al, Lancet, 2000）。

本剤は「条件付き承認」制度のもとで認可された。このことは本剤に関してさらなるエビデンス（特に、最大安全量のアドオン療法を併用した場合におけるスチリペントールの有効性について）が求められることを意味する。この点について検討するため現在試験を実施中である。欧州医薬品庁（EMA）は本剤に関する新たな情報を毎年審査することになっており、本SmPCは必要に応じて更新される。

## 5.2 薬物動態学的特性

下記は、成人健常被験者及び成人患者における試験に基づいて報告されたスチリペントールの薬物動態学的特性である。

### 吸收／バイオアベイラビリティ：

スチリペントールはすみやかに吸収され、最高血漿中濃度到達時間は約1.5時間である。試験用に静脈内投与製剤が利用できなかったため、スチリペントールの絶対バイオアベイラビリティは不明である。

る。経口投与量の大部分が尿中に排泄されることから、経口投与での吸収は良好である。

#### 分布:

スチリペントールは循環血漿蛋白に広範に結合する（約99%）。

#### 消失:

スチリペントールの全身的曝露量は用量比を上回る顕著な増加を示した。高用量では血漿クリアランスが顕著に減少した（1日あたり600mg投与時の約40L/kg/日から、2,400mg投与時の約8L/kg/日に低下）。クリアランスはスチリペントールの反復投与後に減少するが、これはおそらく本剤の代謝に関与するチトクロームP450アイソザイムの阻害に起因すると思われる。消失半減期は4.5時間～13時間であり、用量に応じて延長した。

#### 生体内変化:

スチリペントールは広範に代謝され、これまでに13種類の代謝物が尿中に見つかっている。主要な代謝プロセスは脱メチレン化とグルクロロン酸抱合であるが、関与する酵素の正確な同定にはまだ至っていない。

in vitro 試験に基づくと、一次代謝に関与する主要な肝チトクロームP450アイソザイムはCYP1A2、CYP2C19、CYP3A4と考えられる。

#### 排泄:

スチリペントールは主として腎臓から排泄される。

スチリペントールの尿中代謝物は単回経口投与量の大部分（73%）に該当するが、13～24%は未変化体として糞便中に回収された。

#### バイオアベイラビリティ／生物学的同等性:

男性健常被験者を対象として、カプセル剤又は経口懸濁用散剤（分包）それぞれ1,000mgを単回経口投与した場合の両者間の相対的バイオアベイラビリティについて調べられてきた。両剤型はAUCの点では生物学的に同等であったが、Cmaxの点では同等ではなかった。分包剤のCmaxはカプセル剤の場合より若干高く（23%）、生物学的同等性の基準を満たさなかった。両剤型のTmaxは同様であった。カプセル剤と経口懸濁用散剤（分包）の間でスチリペントールの剤型を変更する場合は、臨床監視下に行なうことが推奨される。

#### 小児を対象とした母集団薬物動態試験

スチリペントール及びスチリペントールとの薬物動態の影響が知られていない2つの薬剤（バルプロ酸及びクロバザム）で治療されているDravet症候群患者35名を対象に母集団薬物動態試験を実施した。年齢の中央値は7.3歳（年齢幅：1歳～17.6歳）、STPの1日投与量の中央値は45.4mg/kg/日（投与幅：27.1～89.3mg/kg/日）で1日2回～3回で分割投与されていた。

得られたデータは、一次吸収過程及び一次消失過程の1-コンパートメントモデルに良く適合した。この集団では、吸収速度定数Kaは2.08hr<sup>-1</sup>であると推定された（変量効果の標準偏差=122%）。クリアランスと分布容積はアロメトリックモデルにより体重と相関し、それぞれ指数は、0.433、1であった。体重が10から60kgの範囲で、見かけの経口クリアランスは、2.60から5.65L/hr、見かけの分

布容積は 32.0 から 191.8 L に増加した。結果として、消失半減期は 8.5 hr (10 kg) から 23.5 hr (60 kg) まで延長した。

### 5.3 前臨床安全性データ

動物（ラット、サル、マウス）における毒性試験では、高用量のスチリペントールを投与した場合にげっ歯類と非げっ歯類の両方で肝細胞肥大を伴う肝肥大が発現した以外は、一貫性のある毒性パターンは認められなかった。この肝肥大の知見は、肝臓への多大な代謝負荷に対する適応反応と考えられる。

ラット及びウサギを用いた試験では、スチリペントールに催奇形性は認められなかった。マウスを用いた 1 件の試験では、母体毒性量（1 日あたり 800 mg/kg）において低い発生率で口蓋裂が認められたが、他の数件の同様な試験では口蓋裂の発生は認められなかった。マウス及びウサギを用いたこれらの試験は、医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施基準 (GLP) の要件が導入される前に実施された。ラットを用いた受精能及び全般的生殖能に関する試験や出生前及び出生後の発生に関する試験では、1 日あたり 800 mg/kg のスチリペントール投与で毒性反応が生じた母体により哺育された仔ラットにおいて軽微な生存率の低下が認められた以外には事象は認められなかった（4.6 項を参照）。遺伝毒性試験では変異原活性や染色体異常誘発活性は検出されなかった。

ラットにおける発癌性試験の結果は陰性であった。マウスでは、1 日あたり 200 mg/kg 又は 600 mg/kg を 78 週間投与した動物において肝腺腫及び肝癌の発生率に軽微な上昇が認められが、1 日あたり 60 mg/kg を投与した動物ではこのような発生率上昇は認められなかった。スチリペントールは遺伝毒性を有さないことや、よく知られているように肝酵素が誘導された状態ではマウスの肝臓は特に腫瘍形成を起こしやすいことを考慮すると、この知見が患者の腫瘍形成リスクを示しているとは考えられない。

## 6. 製剤学的特性

### 6.1 添加物

カプセル内容物：

ポビドン K29/32

デンプングリコール酸ナトリウム（タイプ A）

ステアリン酸マグネシウム

カプセル：

ゼラチン

二酸化チタン

エリスロシン (E127) [食用赤色 3 号]

インジコチン (E132) [食用青色 2 号]

### 6.2 配合禁忌

該当なし。

### 6.3 有効期間

3 年間

#### 6.4 保存上の注意

光から保護するため、オリジナルの包装内で保存すること。

#### 6.5 容器の特性及び内容

改竄防止開封帶付きポリエチレン蓋付きポリプロピレン瓶

30, 60, 90 カプセル／ボトル／箱

全ての包装サイズが販売されているわけではない

#### 6.6 取扱い及び廃棄上の注意

特になし

### 7. 承認保持者

Biocodex, 7 Avenue Gallieni, 94250 Gentilly, France

### 8. 承認番号

EU/1/06/367/001-3

### 9. 第1回承認日／承認更新日

第1回承認日：2007年1月4日

最終承認更新日：

### 10. 改定日

この医薬品に関する詳細な情報は European Medicines Agency (欧洲医薬品庁) のウェブサイトで入手できる。

<http://www.ema.europa.eu>

## 1. 医薬品の名称

Diacomit 250 mg 経口懸濁用散剤（分包）

## 2. 成分及び分量

1包中にスチリペントール 250 mg を含有する。

添加物: 1包中にナトリウム 0.11 mg を含有する。

1包中にアスパルテーム 2.5mg、乾燥グルコースシロップ 500mg、ソルビトール 2.4 mg を含有する。

添加物については 6.1 項を参照のこと。

## 3. 剤型

経口懸濁用散剤

淡桃色の粉末

## 4. 臨床的特性

### 4.1 効能・効果

Diacomit は、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としてクロバザム及びバルプロ酸と併用することを適応とする。

### 4.2 用法・用量

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。

#### 用量

Diacomit の用量は体重 1 kgあたりの重量 (mg) として算出する。

1日投与量を 2~3 回に分割投与してもよい。

Diacomit による補助療法は低用量から開始し、3 日かけて 1 日あたり 50 mg/kg の推奨用量まで漸増する（クロバザム及びバルプロ酸を併用）。この推奨用量は、入手可能な臨床試験の知見に基づいて設定されたものであり、ピボタル試験で評価された唯一の用量である（5.1 項を参照）。

1 日あたり 50mg/kg を上回る 1 日投与量を投与した場合の Diacomit の臨床安全性を裏付ける臨床試験データは得られていない。

Dravet 症候群の単剤療法としての Diacomit の使用を裏付ける臨床試験データは得られていない。

#### 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（5.1 項を参照）。12 カ月齢未満での 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。

#### 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

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。

##### - クロバザム

ピボタル試験では、スチリペントールの投与を開始時におけるクロバザムの1日投与量は1日あたり0.5 mg/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徵候（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、クロバザム及びノルクロバザムの血漿中濃度がそれぞれ約2～3倍及び5倍に増加することが報告されている。

##### - 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有害作用が発生した場合には、バルプロ酸の1日投与量を毎週約30%ずつ減量した。

#### 臨床検査値異常

血球数異常や肝機能検査値異常が生じた場合は、クロバザム及びバルプロ酸の併用下にスチリペントールの投与を継続するのか、それともスチリペントールを減量するのかについて、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（4.4項を参照）。

#### 剤型の影響

分包剤ではCmaxがカプセル剤より若干高く、そのため両製剤は生物学的に同等ではない。剤型の変更を要するときは、忍容性に問題が生じた場合に備えて臨床監視下に行うことが推奨される（5.2項を参照）。

#### 腎障害及び肝障害のある患者

肝機能障害や腎機能障害がある患者ではスチリペントールの使用は推奨されない（4.4項を参照）

#### 投与方法

本散剤をコップ1杯の水に混和し、食事とともに混和後すみやかに服用すること。

スチリペントールは酸性環境（空腹時の胃内における胃酸への曝露など）ですみやかに分解されるため、必ず食事とともに服用しなければならない。

スチリペントールは牛乳や乳製品（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。

#### 4.3 禁忌

本剤の有効成分又は添加物に対して過敏症のある患者。

譫妄エピソードの形式をとる精神病の既往歴がある患者。

#### 4.4 警告及び使用上の注意

カルバマゼピン、フェニトイン及びフェノバルビタール

Dravet 症候群の管理において、これらの薬剤とスチリペントールを併用しないこと。スチリペントール療法中は、副作用の発現に応じてクロバザムやバルプロ酸の 1 日投与量を減量すること (4.2 項を参照)。

#### 小児の成長速度

スチリペントールとバルプロ酸を併用した場合の消化管有害作用 (食欲不振、食欲喪失、恶心、嘔吐) の発現頻度を考慮し、この併用療法を実施している小児では成長速度を注意深く監視すること。

#### 血球数

スチリペントール、クロバザム、バルプロ酸の投与に伴って好中球減少症があらわれることがある。スチリペントールの投与を開始する前に血球数を評価すること。臨床上特別な徵候がない限り、血球数を 6 カ月ごとに確認すること。

#### 肝機能

スチリペントールの投与を開始する前に肝機能を評価すること。臨床上特別な徵候がない限り、肝機能を 6 カ月ごとに確認すること。

#### 肝又は腎機能

肝機能障害又は腎機能障害がある患者のみを対象とした臨床データは得られていないことから、スチリペントールを肝機能障害又は腎機能障害がある患者に使用することは推奨されない。

#### CYP 酵素の阻害

スチリペントールは酵素 CYP2C19、CYP3A4、CYP2D6 の阻害薬であるため、これらの酵素によって代謝される薬物の血漿中濃度が顕著に上昇して有害作用のリスクが高まる可能性がある (4.5 項を参照)。in vitro 試験により、スチリペントールの一次代謝は CYP1A2、CYP2C19、CYP3A4 などの酵素によって触媒されることが示唆されている。これらの酵素の 1 種類以上を阻害又は誘導する薬剤とスチリペントールを併用する場合は慎重に行うこと。

#### スチリペントール

ピボタル臨床試験には 3 歳未満の小児が組み入れられていない。したがって、6 カ月から 3 歳までの小児の場合には、Diacomit 療法を行っている間は注意深く監視することが推奨される。

Diacomit 経口懸濁用散剤 (分包) にはフェニルアラニンの產生源となるアスパルテームが含有されている。したがって、フェニルケトン尿症患者には有害な影響を及ぼすおそれがある。製剤組成中にグルコースを含有するため、まれな疾患であるグルコース・ガラクトース吸收不全症の患者は本剤を服用しないこと。香料として微量のソルビトールを含有するため、フルクトース不耐性の遺伝的障害を有する患者は本剤を服用しないこと。

#### 4.5 薬物相互作用及びその他の相互作用

##### スチリペントールに影響を及ぼす潜在的な薬物相互作用

スチリペントールの薬物動態に対する他の抗てんかん薬の作用は十分には確立されていない。

マクロライド系抗生物質及びアゾール系抗真菌薬 (CYP3A4 の阻害剤であり基質でもあることが知られる) がスチリペントールの代謝に及ぼす作用は不明である。同様に、スチリペントールがこれらの薬剤の代謝に及ぼす作用も不明である。

in vitro 試験により、スチリペントールの一次代謝は CYP1A2、CYP2C19、CYP3A4 などの酵素によって触媒されることが示唆されている。これらの酵素の 1 種類以上を阻害又は誘導する薬剤とスチリペントールを併用する場合は慎重に行うこと。

##### チトクローム P450 に対するスチリペントールの作用

これらの相互作用の多くは in vitro 試験や臨床試験によって一部確認されている。スチリペントール、バルプロ酸、クロバザムの併用に伴う定常状態レベルの上昇は成人と小児で類似するが、患者間では顕著なばらつきが認められる。

スチリペントールは治療濃度において数種類の CYP450 アイソザイム (CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4 など) を顕著に阻害する。そのため、他の薬剤との間に代謝に起因する薬物動態的相互作用が生じることが予想される。このような相互作用により、これらの有効成分の全身濃度が上昇して薬理作用の増強や副作用・有害作用の増大をまねくおそれがある。

臨床状況から、CYP2C19 によって代謝される薬物 (シタロプラム、オメプラゾールなど) や CYP3A4 によって代謝される薬物 (数種類の HIV プロテアーゼ阻害薬、抗ヒスタミン薬、アステミゾール、クロルフェニラミン、カルシウム拮抗薬、スタチン系薬剤、経口避妊薬、コデインなど) をスチリペントールと併用する必要がある場合には、有害事象のリスクが増大するため、慎重に行うことの必要がある (抗てんかん薬については本項の他の箇所を参照)。血漿中濃度や有害作用を監視することが推奨される。用量調節が必要となる場合もある。

重度の有害作用のリスクが顕著に増大するため、治療域の狭い CYP3A4 基質との併用は避けること。

CYP1A2 阻害の可能性に関するデータは限られているため、テオフィリンやカフェインとの相互作用を除外することはできない。テオフィリン及びカフェインの肝代謝が阻害されることでこれらの血漿中濃度が上昇する可能性があり、それにより毒性が生じるおそれがある。スチリペントールとの併用は推奨されない。この警告は医薬品だけに限定されるのではなく、多量のカフェインを含有するコーラ飲料や微量のテオフィリンを含有するチョコレートなど、さまざま食品や小児用栄養補助剤にも適用される。

スチリペントールは臨床で到達する血漿中濃度において CYP2D6 を阻害することが in vitro で示されているため、このアイソザイムによって代謝される薬剤 (β遮断薬 [プロプラノロール、カルベジロール、チモロール]、抗うつ薬 [フルオキセチン、パロキセチン、セルトラリン、イミプラミン、クロミプラミン]、抗精神病薬 [ハロペリドール]、鎮痛薬 [コデイン、デキストロメトルファン、トラマドール] など) は、スチリペントールと代謝相互作用を引き起こす可能性がある。CYP2D6 によって代謝される薬剤では用量調節が必要となる場合があり、個々の患者に応じて用量を調節する。

### スチリペントールが他の薬剤と相互作用する可能性

臨床データが得られていないため、下記の臨床上重要なスチリペントールとの相互作用について十分注意すること。

### 望ましくない併用（どうしても必要な場合以外は使用しないこと）

- 麦角アルカロイド（エルゴタミン、ジヒドロエルゴタミン）

麦角中毒が生じて四肢の壊死が引き起こされる可能性がある（麦角の肝消失が阻害される）。

- シサプリド、ハロファントリン、ピモジド、キニジン、ベプリジル

不整脈、特にトルサード・ド・ポアン／頻拍性不整脈のリスクが増大する。

- 免疫抑制薬（タクロリムス、シクロスボリン、シロリムス）

免疫抑制薬の血中濃度が上昇する（肝代謝が抑制される）。

- スタチン系薬剤（アトルバスタチン、シンバスタチンなど）

横紋筋融解などの用量依存的な有害作用のリスクが増大する（コレステロール降下薬の肝代謝が抑制される）。

### 注意を要する併用

- ミダゾラム、トリアゾラム、アルプラゾラム

肝代謝が抑制されることにより血漿中のベンゾジアゼピン濃度が上昇し、過度の鎮静が引き起こされる。

- クロルプロマジン

スチリペントールはクロルプロマジンの中枢抑制作用を増強する。

- その他の AED に対する影響

フェノバルビタール、ブリミドン、フェニトイン、カルバマゼピン、クロバザム（4.2 項を参照）、バルプロ酸（4.2 項を参照）、ジアゼパム（筋弛緩の促進）、エトスクシミド、チアガビンを使用した場合、CYP450 アイソザイムである CYP2C19 及び CYP3A4 が阻害され、薬物動態的相互作用（これらのアイソザイムが行う肝代謝の阻害）が引き起こされる可能性がある。結果として、これらの抗痙攣薬の血漿中濃度が上昇し、過量投与の潜在的リスクが高まる。スチリペントールと併用する場合には、他の抗痙攣薬の血漿中濃度を臨床で監視し、適宜用量調節を行うことが推奨される。

- トピラマート

スチリペントールに関するフランスの人道的使用制度では、230 例のうち 41%においてスチリペントール、クロバザム、バルプロ酸にトピラマートが追加されていた。この患者グループの臨床観察からは、スチリペントールと併用する場合にトピラマートの用量や投与スケジュールを変更する必要があることを示すエビデンスは得られていない。

CYP2C19 に対する競合的阻害が起こるには、トピラマートの標準的な推奨用量・投与スケジュールにより得られる血漿中濃度の 5~15 倍もの血漿中濃度が必要とみられることから、トピラマートに関してはそのような競合的阻害は起こらないと考えられる。

#### - レベチラセタム

レベチラセタムはあまり肝代謝を受けない。したがって、スチリペントールとレベチラセタムの間で薬物動態的な代謝的薬物相互作用が生じることはないと思われる。

### 4.6 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

#### 妊娠

##### てんかん及び抗てんかん薬に関する全般的リスク:

てんかんのある女性の子供では、奇形の有病率が一般集団の有病率（約3%）の2～3倍にのぼることが示されている。他の因子（てんかんなど）が寄与している可能性はあるが、これまでに得られたエビデンスでは、このような有病率の上昇は主に治療が原因であることが示唆されている。治療した集団では、多剤併用療法による奇形の増加が認められている。

しかし、疾患の増悪は母体と胎児の双方にとって有害である可能性があるため、妊娠中に有効なてんかん治療を中止することは望ましくない。

##### スチリペントールに関するリスク:

妊娠への曝露に関するデータは得られていない。動物試験では、母体毒性を引き起こさない用量において、妊娠、胎児の発生、分娩、出生後の発生に関する直接的・間接的有害作用は認められていない（5.3項を参照）。適応症の観点では、妊娠中及び妊娠する可能性がある女性へのスチリペントールの投与は想定されていない。妊娠中におけるスチリペントールの使用については、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。妊娠に処方する場合は慎重に行うこと。効果的な避妊法を用いるように指導すること。

#### 妊娠中:

疾患の増悪は母体と胎児の双方にとって有害な可能性があるため、妊娠中に有効な抗痙攣薬とスチリペントールとの併用を中止してはならない。

#### 授乳中

母乳中への移行についてはヒトで試験が行われていないうえ、ヤギではスチリペントールが血漿から母乳に自由に移行することから、本剤投与中の授乳は推奨されない。授乳期間中にスチリペントール療法を継続する場合は、潜在的な有害作用について乳児を注意深く観察すること。

#### 受胎能

動物試験において受胎能への影響はみられなかった（5.3参照）。臨床データは得られていないので、ヒトでの潜在的なリスクは不明である。

### 4.7 自動車運転及び機械操作に対する影響

基礎疾患の特性や抗痙攣薬の長期投与による影響から、SMEI患者が自動車運転や機械操作を行うことは想定されていない。

スチリペントールにより生じる可能性がある浮動性めまい及び失調は自動車運転や機械操作に影響

を及ぼす可能性があるため、スチリペントール療法中は自動車運転や機械操作を行わないこと。

#### 4.8 副作用

##### 安全性プロファイルの要約

もっともよく見られた副作用（1/10を上回る）は、食欲不振、体重減少、不眠、眠気、運動失調、低血圧及びジストニーである。

##### 副作用

発生頻度の高い有害作用は次のように記載する：頻繁（1/10以上）、しばしば（1/100以上、1/10未満）、ときに（1/1,000以上、1/100未満）、まれに（1/10,000以上、1/1,000未満）、きわめてまれに（1/10,000未満、孤発例を含む）、頻度不明（入手可能データからは推定できない）。それぞれの頻度グループ内では副作用を重症度が高い順に記載する。

## 器官別分類

器官別分類 (MedDRA 用語)	頻繁	しばしば	ときに	まれに
血液およびリンパ系障害		好中球減少症 持続性の重症好中球減少症は Diacomit の投与中止により自然に回復する。		
代謝および栄養障害	食欲不振、食欲喪失、体重減少（特にバルプロ酸ナトリウムと併用した場合）			
精神障害	不眠症	攻撃性、易刺激性、行動障害、敵対行動、興奮性亢進、睡眠障害		
神経系障害	傾眠状態、運動失調、筋緊張低下、ジストニー	運動過多		
眼障害			複視（カルバマゼピンと併用した場合）	
胃腸障害		悪心、嘔吐		
皮膚および皮下組織障害			光線過敏、発疹、皮膚アレルギー、蕁麻疹	
全身障害及び投与部位への影響			疲労	
臨床検査		$\gamma$ GT 増加（特にカルバマゼピン及びバルプロ酸と併用した場合）		肝機能検査異常

## 上記の有害事象について

上記の有害作用の多くはしばしば他の抗痙攣薬の血漿中濃度上昇に起因し(4.4 項及び4.5 項を参照)、これらの薬剤の減量により消失する場合がある。

## 4.9 過量投与

臨床での過量投与に関するデータは得られていない。治療は支持的である(集中治療室での対症措置)。

## 5. 薬理学的特性

## 5.1 薬力学的特性

薬効分類: 抗てんかん薬、その他の抗てんかん薬、ATC コード: N03AX17

スチリペントールは動物モデルにおいて電気ショック、ペンテトラゾール、ビククリンにより引き起こされる発作を抑制する。げっ歯類モデルでは、哺乳類の脳内に存在する主要な抑制性の神経伝達物

質である $\gamma$ アミノ酪酸 (GABA) の脳内濃度をスチリペントールが上昇させるようである。これは、シナプトソームによる GABA の取り込みの阻害や GABA トランスマニナーゼの阻害によって引き起こされる可能性がある。また、スチリペントールは未成熟ラットの海馬における GABAA 受容体を介した伝達を促進し、バルビツレート様の機序により GABAA 受容体塩素イオンチャネルの平均開口時間を延長させる(ただし開口頻度は増加させない)ことも示されている。スチリペントールは、薬物動態的相互作用の結果として他の抗痙攣薬(カルバマゼピン、バルプロ酸ナトリウム、フェニトイン、フェノバルビタール 多くのベンゾジアゼピン系薬剤など)の効果を増強する。スチリペントールの第 2 の作用は、他の抗てんかん薬の肝代謝に関する数種類のアイソザイム(特に CYP450 3A4 及び 2C19) の代謝的阻害に基づく。

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。

6 カ月齢の時点で Dravet 症候群の診断を高い信頼度で下すことができる患者も一部存在することから、フランスの人道的使用制度では 6 カ月齢以上の小児が対象とされている。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(4.2 項を参照)。

SMEI 小児患者 41 例を無作為化プラセボ対照アドオン試験に組み入れた。1 カ月間のベースライン期間後、2 カ月間の二重盲検期間においてバルプロ酸とクロバザムにプラセボ(n=20) 又はスチリペントール(n=21) を追加投与した。その後、スチリペントールを非盲検で投与した。二重盲検期間の 2 カ月目に間代(または強直間代) 発作の頻度がベースラインの 50% 未満に減少した患者をレスポンダーと定義した。レスポンダーはスチリペントール群が 15 例(71%) であったのに対し(うち 9 例は間代または強直間代発作が消失)、プラセボ群では 1 例(5%) のみであった(発作が消失した患者は皆無; 95%CI はスチリペントールが 52.1~90.7、プラセボが 0~14.6)。差の 95%CI は 42.2~85.7 であった。ベースラインからの変化率はスチリペントール群(-69%) の方がプラセボ群(+7%) よりも大きかった(p<0.0001)。スチリペントール群の 21 例には中等度の副作用(傾眠状態、食欲喪失) が発生したが(プラセボ群は 8 例)、21 例中 12 例では併用薬を減量したところ副作用は消失した(Chiron et al, Lancet, 2000)。

本剤は「条件付き承認」制度のもとで認可された。このことは本剤に関するエビデンス(特に、最大安全量のアドオン療法を併用した場合におけるスチリペントールの有効性について)が求められることを意味する。この点について検討するため現在試験を実施中である。欧州医薬品庁(EMA)は本剤に関する新たな情報を毎年審査することになっており、本 SmPC は必要に応じて更新される。

## 5.2 薬物動態学的特性

下記は、成人健常被験者及び成人患者における試験に基づいて報告されたスチリペントールの薬物動態学的特性である。

### 吸收/バイオアベイラビリティ:

スチリペントールはすみやかに吸収され、最高血漿中濃度到達時間は約 1.5 時間である。試験用に静脈内投与製剤が利用できなかったため、スチリペントールの絶対バイオアベイラビリティは不明である。経口投与量の大部分が尿中に排泄されることから、経口投与での吸収は良好である。

分布:

スチリペントールは循環血漿蛋白に広範に結合する（約99%）。

消失:

スチリペントールの全身的曝露量は用量比を上回る顕著な増加を示した。高用量では血漿クリアランスが顕著に減少した（1日あたり600mg投与時の約40L/kg/日から、2,400mg投与時の約8L/kg/日に低下）。クリアランスはスチリペントールの反復投与後に減少するが、これはおそらく本剤の代謝に関するチトクロームP450アイソザイムの阻害に起因すると思われる。消失半減期は4.5時間～13時間であり、用量に応じて延長した。

生体内変化:

スチリペントールは広範に代謝され、これまでに13種類の代謝物が尿中に見つかっている。主要な代謝プロセスは脱メチレン化とグルクロロン酸抱合であるが、関与する酵素の正確な同定にはまだ至っていない。

in vitro 試験に基づくと、一次代謝に関する主要な肝チトクロームP450アイソザイムはCYP1A2、CYP2C19、CYP3A4と考えられる。

排泄:

スチリペントールは主として腎臓から排泄される。

スチリペントールの尿中代謝物は単回経口投与量の大部分（73%）に該当するが、13～24%は未変化体として糞便中に回収された。

バイオアベイラビリティ／生物学的同等性:

男性健常被験者を対象として、カプセル剤又は経口懸濁用散剤（分包）それぞれ1,000mgを単回経口投与した場合の両者間の相対的バイオアベイラビリティについて調べられてきた。両剤型はAUCの点では生物学的に同等であったが、Cmaxの点では同等ではなかった。分包剤のCmaxはカプセル剤の場合より若干高く（23%）、生物学的同等性の基準を満たさなかった。両剤型のTmaxは同様であった。カプセル剤と経口懸濁用散剤（分包）の間でスチリペントールの剤型を変更する場合は、臨床監視下に行なうことが推奨される。

小児を対象とした母集団薬物動態試験

スチリペントール及びスチリペントールとの薬物動態の影響が知られていない2つの薬剤（バルプロ酸及びクロバザム）で治療されているDravet症候群患者35名を対象に母集団薬物動態試験を実施した。年齢の中央値は7.3歳（年齢幅：1歳～17.6歳）、STPの1日投与量の中央値は45.4mg/kg/日（投与幅：27.1～89.3mg/kg/日）で1日2回～3回で分割投与されていた。

得られたデータは、一次吸収過程及び一次消失過程の1-コンパートメントモデルに良く適合した。この集団では、吸収速度定数Kaは2.08hr<sup>-1</sup>であると推定された（変量効果の標準偏差=122%）。クリアランスと分布容積はアロメトリックモデルにより体重と相関し、それぞれ指数は、0.433、1であった。体重が10から60kgの範囲で、見かけの経口クリアランスは、2.60から5.65L/hr、見かけの分布容積は32.0から191.8Lに増加した。結果として、消失半減期は8.5hr（10kg）から23.5hr（60kg）

まで延長した。

### 5.3 前臨床安全性データ

動物（ラット、サル、マウス）における毒性試験では、高用量のスチリペントールを投与した場合にげっ歯類と非げっ歯類の両方で肝細胞肥大を伴う肝肥大が発現した以外は、一貫性のある毒性パターンは認められなかった。この肝肥大の知見は、肝臓への多大な代謝負荷に対する適応反応と考えられる。

ラット及びウサギを用いた試験では、スチリペントールに催奇形性は認められなかった。マウスを用いた1件の試験では、母体毒性量（1日あたり 800 mg/kg）において低い発生率で口蓋裂が認められたが、他の数件の同様な試験では口蓋裂の発生は認められなかった。マウス及びウサギを用いたこれらの試験は、医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施基準（GLP）の要件が導入される前に実施された。ラットを用いた受精能及び全般的生殖能に関する試験や出生前及び出生後の発生に関する試験では、1日あたり 800 mg/kg のスチリペントール投与で毒性反応が生じた母体により哺育された仔ラットにおいて軽微な生存率の低下が認められた以外には事象は認められなかった（4.6 項を参照）。遺伝毒性試験では変異原活性や染色体異常誘発活性は検出されなかった。

ラットにおける発癌性試験の結果は陰性であった。マウスでは、1日あたり 200 mg/kg 又は 600 mg/kg を 78 週間投与した動物において肝腺腫及び肝癌の発生率に軽微な上昇が認められが、1日あたり 60 mg/kg を投与した動物ではこのような発生率上昇は認められなかった。スチリペントールは遺伝毒性を有さないことや、よく知られているように肝酵素が誘導された状態ではマウスの肝臓は特に腫瘍形成を起こしやすいことを考慮すると、この知見が患者の腫瘍形成リスクを示しているとは考えられない。

## 6. 製剤学的特性

### 6.1 添加物

ポビドン K29/32

デンブングリコール酸ナトリウム（タイプ A）

乾燥グルコースシロップ

エリスロシン（E127）〔食用赤色3号〕

二酸化チタン（E171）

アスパルテーム（E951）

トウツティ フルーティ フレーバー（ソルビトール含有）

カルメロースナトリウム

ヒドロキシエチルセルロース

### 6.2 配合禁忌

該当なし。

### 6.3 有効期間

3年間

### 6.4 保存上の注意

光から保護するため、オリジナルの包装内で保存すること。

**6.5 容器の特性及び内容**

分包は、紙／アルミニウム／ポリエチレンフィルムから成る

30, 60, 90 分包／箱

全ての包装サイズが販売されているわけではない

**6.6 取扱い及び廃棄上の注意**

特になし

**7. 承認保持者**

Biocodex, 7 Avenue Gallieni, 94250 Gentilly, France

**8. 承認番号**

EU/1/06/367/007-9

**9. 第1回承認日／承認更新日**

第1回承認日：2007年1月4日

**10. 改定日**

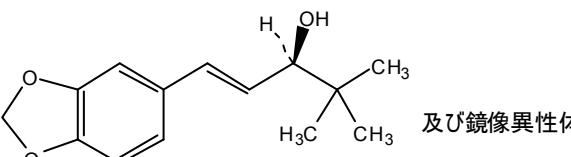
この医薬品に関する詳細な情報は European Medicines Agency (欧洲医薬品庁) のウェブサイトで入手できる。

<http://www.ema.europa.eu>

## 1.7 同種同効品一覧表

同種同効品として、トピラマート、レベチラセタム、ラモトリギンの効能・効果、用法・用量、使用上の注意等をスチリペントールと対比して表 1.7.1～表 1.7.4に示す。

表 1.7.1 同種同効品一覧表 (1)

一般的名称	スチリペントール
販売名	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
会社名	Meiji Seika ファルマ株式会社
承認年月日	
再評価年月	
再審査年月	
規制区分	処方せん医薬品
構造式	 及ぼ鏡像異性体
剤型・含量	ドライシロップ 250mg、ドライシロップ 500mg、硬カプセル剤 250mg
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
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 50 mg/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 20 mg/kg から開始し、1週間以上の間隔をあけ 10 mg/kg ずつ增量する。ただし、体重 50 kg 以上の患者には、スチリペントールとして1日 1000 mg から投与を開始し、1週間以上の間隔をあけ 500 mg ずつ增量する。なお、1日最大投与量は 50 mg/kg 又は 2500 mg のいずれか低い方を超えないこととする。
用法・用量に 関連する使用 上の注意	<ol style="list-style-type: none"> <li>(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。「薬物動態」、「臨床成績」、「薬効薬理」の項参照】</li> <li>(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增量により食欲減退、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。【「薬物動態」の項参照】</li> <li>(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。「薬物動態」、「臨床成績」の項参照】</li> <li>(4) カプセル剤ではドライシロップ剤と比較して <math>C_{max}</math> 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。【「薬物動態」の項参照】</li> <li>(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增量すること。【「慎重投与」の項参照】</li> <li>(6) ドライシロップ剤は用時懸濁して経口投与すること。【「適用上の注意」の項参照】</li> </ol>
禁忌	本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

一般的名称	スチリペントール
使用上の注意 (慎重投与)	<p>(1) 肝機能障害、腎機能障害のある患者 [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。肝機能障害、腎機能障害を悪化させるおそれがある。「重要な基本的注意」、「その他の注意」の項参照]</p> <p>(2) 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。「重要な基本的注意」の項参照]</p> <p>(3) 呼吸器疾患有する患者 [呼吸機能が抑制されるおそれがある。「その他の注意」の項参照]</p> <p>(4) 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 [QT 間隔を過度に延長させるおそれがある。]</p> <p>(5) 乳児（1歳未満） [有効性及び安全性は確立していない（使用経験が少ない）。「小児等への投与」の項参照]</p>
使用上の注意 (重要な基本的注意)	<p>(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。血液障害、肝機能障害のある患者では、特に注意すること。〔「副作用」の項参照〕</p> <p>(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。腎機能障害のある患者では、特に注意すること。〔「その他の注意」の項参照〕</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(5) 体重減少を来すがあるので、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。</p> <p>(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。</p> <p>(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ヶ月以上かけて徐々に減量するなど慎重に行うこと。</p> <p>(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。</p>

一般的な名称	スチリペントール		
使用上の注意 (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 及び CYP2C19) の阻害作用をもつ。  [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 ペ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	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 ブリミドン 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 (CYP1A2) を阻害する。

一般的な名称	スチリペントール		
使用上の注意 (相互作用)	[併用注意] (併用に注意すること) (続き)		
	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	免疫抑制剤 タクロリムス水和物 シクロスボリン等	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。
	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。	

一般的な名称	スチリペントール		
使用上の注意 (相互作用)	[併用注意] (併用に注意すること) (続き)		
	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	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。
	β遮断薬 プロプロラノロール塩酸塩 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 塩酸セルトラリン 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。

一般的名称	スチリペントール																																																																
使用上の注意 (副作用)	国内第 III 相臨床試験及び長期投与試験において、初めて本剤が投与された患者の安全性解析対象例 24 例中、副作用が 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。																																																																
使用上の注意 (副作用)	<p>(1) 重大な副作用 <b>好中球減少症、血小板減少症</b> (頻度不明) があらわれることがあるので、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。</p>																																																																
使用上の注意 (副作用)	<p>2) その他の副作用</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>種類/頻度</th> <th>15%以上</th> <th>5～15%未満</th> <th>5%未満</th> <th>頻度不明<sup>(注)</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>感染症</td> <td></td> <td></td> <td>気管支炎、麦粒腫、肺炎</td> <td></td> </tr> <tr> <td>精神神経系</td> <td>傾眠、運動失調 (ふらつき)、振戦</td> <td>不眠症、激越、筋緊張低下</td> <td>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</td> <td>攻撃性、易刺激性、行動障害、敵対性、行動、興奮性亢進、ジストニー</td> </tr> <tr> <td>感覚器</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>複視</td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td></td> <td>便秘、下痢</td> <td>悪心、嘔吐</td> <td></td> </tr> <tr> <td>皮膚</td> <td></td> <td>皮膚乾燥</td> <td>アトピー性皮膚炎、そう痒</td> <td>発疹、皮膚アレルギー、蕁麻疹</td> </tr> <tr> <td>泌尿器</td> <td></td> <td></td> <td>排尿困難</td> <td></td> </tr> <tr> <td>生殖器</td> <td></td> <td></td> <td>不規則月経</td> <td></td> </tr> <tr> <td>一般・全身障害</td> <td>食欲減退</td> <td>体重減少</td> <td>無力症、栄養障害</td> <td>疲労</td> </tr> <tr> <td>肝臓</td> <td>AST (GOT) 上昇、Al-P 上昇 γ-GTP 上昇</td> <td></td> <td>アンモニア增加</td> <td>肝機能検査異常</td> </tr> <tr> <td>血液</td> <td></td> <td>好中球減少、血小板減少、白血球減少</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td></td> <td></td> <td>転倒</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>					種類/頻度	15%以上	5～15%未満	5%未満	頻度不明 <sup>(注)</sup>	感染症			気管支炎、麦粒腫、肺炎		精神神経系	傾眠、運動失調 (ふらつき)、振戦	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、敵対性、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	体重減少	無力症、栄養障害	疲労	肝臓	AST (GOT) 上昇、Al-P 上昇 γ-GTP 上昇		アンモニア增加	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	
種類/頻度	15%以上	5～15%未満	5%未満	頻度不明 <sup>(注)</sup>																																																													
感染症			気管支炎、麦粒腫、肺炎																																																														
精神神経系	傾眠、運動失調 (ふらつき)、振戦	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、敵対性、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	体重減少	無力症、栄養障害	疲労																																																													
肝臓	AST (GOT) 上昇、Al-P 上昇 γ-GTP 上昇		アンモニア增加	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																																																														
	注：海外の市販後データによる。																																																																
使用上の注意 (高齢者への投与)	高齢者に対する安全性は確立していない。 [使用経験がない。]																																																																
使用上の注意 (妊娠、産婦、授乳婦等への投与)	<p>(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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つたが、母動物に一般状態の悪化及び死亡がみられる用量 (800 mg/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。]</p> <p>(2) 授乳中の婦人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。]</p>																																																																
使用上の注意 (小児等への投与)	乳児 (1 歳未満) に対する使用経験は少ないので、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、新生児での使用経験はないため、特に注意すること。																																																																
使用上の注意 (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。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こと。																																																																

一般的名称	スチリペントール
使用上の注意 (適用上の注意)	<p>(1) ドライシロップ剤</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>(2) カプセル剤</p> <p>ボトル開封後は湿気を避けて保存すること。</p>
使用上の注意 (その他の注意)	<p>(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 1,000 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 1,000 人あたり 2.4 人多いと計算されている。</p> <p>(2) ラットの反復投与毒性試験（26 週間経口投与）において、220 mg/kg/日（最大臨床用量 50 mg/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。80 mg/kg/日（最大臨床用量 50 mg/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<sup>3)</sup>。</p> <p>(3) サルの反復投与毒性試験（4 週間経口投与）において、900 mg/kg/日（最大臨床用量 50 mg/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。300 mg/kg/日（最大臨床用量 50 mg/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、220 mg/kg/日（最大臨床用量 50 mg/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<sup>3)4)</sup>。</p> <p>(4) イヌの反復投与毒性試験（13 ヶ月間経口投与）において、62.5 mg/kg/日で網膜の点状出血、156.25 mg/kg/日で眼圧上昇が認められた。25 mg/kg/日（最大臨床用量 50 mg/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<sup>5)</sup>。</p> <p>(5) 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。</p>
添付文書の作成年月	2012 年 9 月
備考	

表 1.7.2 同種同効品一覧表 (2)

一般的名称	トピラマート
販売名	トピナ錠 25mg、トピナ錠 50mg、トピナ錠 100mg
会社名	協和発酵キリン株式会社
承認年月日	2007年7月31日（トピナ錠 50mg 及び 100mg） 2010年6月9日（トピナ錠 25mg）
再評価年月	
再審査年月	
規制区分	処方せん医薬品
構造式	
剤型・含量	錠剤、1錠中トピラマート 25mg、50mg、100mg 含有
効能・効果	他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する抗てんかん薬との併用療法
用法・用量	通常、成人にはトピラマートとして1回量 50mg を1日1回又は1日2回の経口投与で開始する。以後、1週間以上の間隔をあけて漸増し、維持量として1日量 200～400mg を2回に分割経口投与する。 なお、症状により適宜増減するが、1日最高投与量は 600mg までとする。
用法・用量に 関連する使用 上の注意	<ol style="list-style-type: none"> <li>海外では、1日量 50mg で開始し、1週間ごとに 50mg ずつ增量するなど、開始用量及び增量幅を低減することで、投与初期の有害事象発現率が低下したとの報告があることから、本剤の投与開始にあたっては、患者の状態に応じて、1日1回 50mg から開始すること又は增量幅を1日 100mg ではなく 1日 50mg に低減することについても考慮すること。〔「臨床成績」の項参照〕</li> <li>本剤は他の抗てんかん薬と併用して使用すること。〔国内臨床試験において、本剤単独投与での使用経験はない。〕</li> <li>本剤は主として腎臓より排泄されるため、腎機能障害のある患者では、本剤のクリアランスが低下するがあるので、クレアチニンクリアランスが 70mL/分未満の場合には、投与量を半量にするなど慎重に投与すること。〔「慎重投与」、「薬物動態」の項参照〕</li> </ol>
禁忌	本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
使用上の注意 (慎重投与)	<ol style="list-style-type: none"> <li>閉塞隅角緑内障の患者〔症状が悪化するおそれがある。〕</li> <li>アシドーシスの素因を有する患者又はアシドーシスを来しやすい治療を受けている患者〔高クロール性の代謝性アシドーシスが生じるおそれがある。〕</li> <li>腎機能障害、肝機能障害のある患者〔本剤のクリアランスが低下することがある。〔「薬物動態」の項参照〕〕</li> <li>自殺企図の既往及び自殺念慮を有するうつ病の患者〔症状が悪化するおそれがある。〕</li> <li>高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕</li> </ol>

一般的名称	トピラマート
使用上の注意 (重要な基本的注意)	<ol style="list-style-type: none"><li><b>腎・尿路結石</b>があらわれることがあるので、結石を生じやすい患者に投与する場合には十分水分を摂取するよう指導すること。〔「重大な副作用」の項(2)参照〕</li><li><b>代謝性アシドーシス</b>があらわれることがあるので、本剤投与中、特に長期投与時には、重炭酸イオン濃度測定等の検査を患者の状態に応じた適切な間隔で実施することが望ましい。〔「重大な副作用」の項(3)参照〕</li><li><b>発汗減少</b>があらわれることがあり、特に夏季に体温が上昇することがあるので、本剤投与中は<b>体温の上昇に留意</b>し、このような場合には高温環境下をできるだけ避けること。なお、あらかじめ水分を補給することにより症状が緩和される可能性がある。〔「重大な副作用」の項(4)参照〕</li><li>体重減少を来すことがあるので、本剤投与中、特に長期投与時には、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し、徵候が認められた場合には、適切な処置を行うこと。</li><li>連用中における<b>投与量の急激な減量ないし投与中止</b>により、<b>発作頻度</b>が増加する可能性があるので、投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと。なお、高齢者、虚弱者の場合は特に注意すること。</li><li><b>眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下</b>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。</li><li>本剤は<b>血液透析</b>により<b>除去</b>されるので、透析実施日は本剤の補充投与を考慮すること。〔「薬物動態」の項参照〕</li><li>投与開始に先立ち、主な副作用について患者に説明し、異常が認められた場合には、速やかに主治医に連絡するよう指示すること。</li></ol>

一般的な名称	トピラマート		
使用上の注意 (相互作用)	本剤の代謝に関する主なチトクローム P450 分子種は CYP3A4 である。[「薬物動態」の項参照]		
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	
フェニトイ カルバマゼピン	併用中の左記薬剤を減量又は中止する場合には本剤の血中濃度が上昇することがある。 <sup>注)</sup>	左記薬剤により肝代謝酵素が誘導され、併用により本剤の血中濃度は単剤投与時に比べ低下する。	
フェニトイ ン	左記薬剤の血中濃度が上昇することがある。 <sup>注)</sup>	本剤が左記薬剤の代謝を阻害することがある。	
中枢抑制薬（バ ルビツール酸誘 導体等）	相互に作用が増強されることがある。	本剤及び左記薬剤の中枢神経抑制作用による。	
炭酸脱水酵素阻 害剤（アセタゾ ラミド等）	腎・尿路結石を形成するおそれがある。	本剤は弱い炭酸脱水酵素阻害作用を有する。	
リスペリドン	左記薬剤の血中濃度が低下す ることがある。 <sup>注)</sup>	左記薬剤のクリアランスが上昇す ることがある。	
メトホルミン	左記薬剤の血中濃度が上昇し、 血糖降下作用が増強するおそ れがある。 <sup>注)</sup>	左記薬剤のクリアランスが低下す ることがある。	
ピオグリタゾン	左記薬剤の AUC が低下し、血 糖降下作用が減弱するおそれ がある。 <sup>注)</sup>	左記薬剤のクリアランスが上昇す ることがある。	
アミトリピチリ ン	左記薬剤の血中濃度が上昇す ることがあるので、必要に応じ て用量を調節すること。 <sup>注)</sup>	機序は不明である。	
リチウム	左記薬剤の血中濃度が上昇又 は低下することがある。 <sup>注)</sup>	機序は不明である。	
ジゴキシン	ジゴキシンの AUC が低下す ることがある。 <sup>注)</sup>	機序は不明である。	
ヒドロクロロチ アジド	本剤の血中濃度が上昇す ることがあるので、必要に応じて本 剤の用量を調節すること。 <sup>注)</sup>	左記薬剤により本剤の腎排泄が 低下し、血中濃度が上昇すると 考えられる。	
経口避妊薬（エ チニルエストラ ジオール等）	左記薬剤の血中濃度が低下し、 効果が減弱するおそれがある。 <sup>注)</sup>	機序は不明である。	
セイヨウオトギ リソウ (St. John's Wort, セ ント・ジョン ズ・ワート) 含 有食品	本剤の血中濃度が低下するお それがある。	左記含有食品により誘導された 代謝酵素 (CYP3A4) が本剤の代 謝を促進することがある。	

注) 薬物動態の項参照

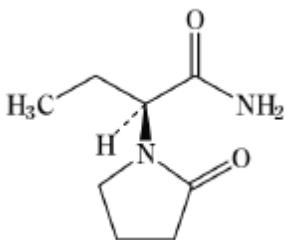
一般的名称	トピラマート
使用上の注意 (副作用)	承認時までの国内第 II/III 相及び長期投与試験における安全性解析対象例 303 例中、副作用が 228 例 (75.2%) に認められた。主な副作用は傾眠 90 例 (29.7%)、体重減少 75 例 (24.8%)、浮動性めまい 44 例 (14.5%)、無食欲及び大食症候群 32 例 (10.6%) 等であった。また主な臨床検査値異常は $\gamma$ -GTP 増加 24 例 (7.9%)、血中塩化物増加 22 例 (7.3%)、血中重炭酸塩減少 19 例 (6.3%)、血中リン減少 16 例 (5.3%) 等であった。
使用上の注意 (副作用)	<p><b>1) 重大な副作用</b></p> <p>(1) 繰発性閉塞隅角緑内障及びそれに伴う急性近視 (頻度不明) 繰発性閉塞隅角緑内障を伴う急性近視があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、視力の急激な低下、眼痛等の症状があらわれた場合には、投与を中止し適切な処置を行うこと。なお、投与 1 カ月以内にあらわれることが多い。</p> <p>(2) 腎・尿路結石 (2.6%) 腎・尿路結石があらわれることがあるので、観察を十分に行い、腎仙痛、腹部痛等の症状があらわれた場合には、中止するなど適切な処置を行うこと。[「重要な基本的注意」の項 1) 参照]</p> <p>(3) 代謝性アシドーシス (2.0%) 高クロール性の代謝性アシドーシスがあらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、過換気、不整脈、昏睡等の症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。なお、疲労、食欲不振等の症状があらわれた場合には必要に応じて重炭酸イオン濃度の測定を行うこと。[「重要な基本的注意」の項 2) 参照]</p> <p>(4) 乏汗症及びそれに伴う高熱 (頻度不明) 乏汗症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発汗減少、体温上昇等の症状があらわれた場合には、中止するなど適切な処置を行うこと。[「重要な基本的注意」の項 3) 参照]</p>

一般的な名称	トピラマート			
使用上の注意 (副作用)	<b>2) その他の副作用</b> 下記のような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減量・休薬等の適切な処置を行うこと。			
	10%以上	5~10%未満	0.1~5%未満	頻度不明 <sup>注)</sup>
精神神経系	傾眠、めまい、摂食異常、しびれ感	頭痛、思考力低下、会話障害	易刺激性、抑うつ、歩行異常、不安、不眠、妄想、記憶力低下、幻覚、振戦、味覚異常、動作緩慢、眼振、筋緊張、自殺企図、気分不良、平衡障害、感覺異常、躁状態、思考異常、協調運動異常、昏迷	錯乱、離人症、興奮、けいれん・てんかん増悪
消化器			腹痛、恶心、便秘、下痢、嘔吐、腹部不快感、口内炎、胃腸炎、歯肉腫脹	鼓腸放屁、嚥下障害、唾液分泌過多、便失禁
代謝及び栄養	電解質(カリウム、カルシウム、リン、クロール、ナトリウム)異常	血中重炭酸塩減少	トリグリセリド上昇、血中アンモニア値上昇、血中コレステロール増加、総蛋白減少	低血糖
眼		複視	視覚異常、眼痛、視力低下、羞明、眼精疲労、涙液減少	
肝臓	肝機能異常 〔AST (GOT), ALT (GPT), $\gamma$ -GTP, Al-P, LDH の上昇〕		ウロビリノーゲン陽性、胆石症	
血液		白血球分画異常	白血球減少、貧血、血小板減少、白血球増加	プロトロンビン量增加、鼻出血
腎臓・泌尿器			尿沈渣陽性、血尿、尿蛋白陽性、頻尿	尿失禁
循環器			胸痛、心電図異常、起立性低血圧、動悸	徐脈、血圧上昇
呼吸器			呼吸困難、咳嗽、鼻炎	
皮膚			発疹、脱毛、発汗減少、皮膚炎、多汗、多毛	脂漏

一般的の名称	トピラマート				
	感覚器	10%以上	5~10%未満	0.1~5%未満	頻度不明 <sup>注)</sup>
	筋骨格			筋肉痛、関節痛、四肢重感、筋痙攣	
	内分泌			月経異常	乳房痛
	その他	体重減少、けん怠感		CK(CPK)上昇、発熱、脱力、浮腫、口渴、熱感、四肢冷感、体重増加	悪寒、性欲減退、体臭
注) 承認時までの国内の臨床試験では発現が見られていない。					
使用上の注意 (高齢者への投与)	本剤は、主として腎臓より排泄されるが、高齢者では腎機能が低下していることが多いので、慎重に投与すること。 なお、投与を中止する場合には徐々に減量するなど慎重に行うこと。〔「薬物動態」の項参照〕				
使用上の注意 (妊娠、産婦、授乳婦等への投与)	<p>1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性（母体のてんかん発作頻発を防ぎ、胎児を低酸素状態から守る）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。〔妊娠中に本剤を投与された患者が奇形（口唇裂、口蓋裂、男児の尿道下裂）を有する児を出産したとの報告があり、動物実験（ラット、ウサギ）で胎児の欠指、口蓋裂、血管系の異常及び骨格異常等が報告されている。また、動物実験（ラット）で胎盤を通過することが認められている。〕 (参考) ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験において、ラット 400mg/kg/日、ウサギ 120mg/kg/日の経口投与で、外部、内部あるいは骨格異常が認められた。 また、同試験において、ラット 30mg/kg/日の経口投与で胎児体重減少及び出生児体重増加抑制、ウサギ 120mg/kg/日の経口投与で胎児死亡率上昇及び内部・骨格異常が認められたことから、各試験の次世代の発生に関する無毒性量は、ラット 2.5mg/kg/日、ウサギ 35mg/kg/日であった。</p> <p>2) 授乳婦に投与する場合には授乳を避けさせること。〔動物実験（ラット）で乳汁中の移行が報告されている。〕 (参考) ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験において、1mg/kg/日の経口投与で出生児体重増加抑制が認められたことから、本試験の次世代の発生に関する無毒性量は 0.5mg/kg/日であった。</p>				
使用上の注意 (小児等への投与)	低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（国内における使用経験がない）。				
使用上の注意 (過量投与)	<p><b>症状</b> 痙攣、傾眠、精神障害、昏迷、激越、めまい、抑うつ、会話障害、代謝性アシドーシス、協調運動異常、霧視、複視、低血圧、腹痛等があらわれることがある。</p> <p><b>処置</b> 過量投与後早期の場合は、催吐、胃洗浄、活性炭投与、十分な水分補給による尿排泄の促進等の一般的な支持・対症療法を行う。また必要に応じて血液透析を行う。 なお、<i>in vitro</i> では、活性炭が本剤を吸着することが示されている。</p>				

一般的名称	トピラマート
使用上の注意 (適用上の注意)	薬剤交付時 PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。 [PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]
使用上の注意 (その他の注意)	海外で実施された本剤を含む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。
添付文書の作成年月	2011 年 11 月
備考	

表 1.7.3 同種同効品一覧表 (3)

一般的名称	レベチラセタム																																	
販売名	イーケプラ錠 250mg, イーケプラ錠 500mg																																	
会社名	ユーシービージャパン株式会社																																	
承認年月日	2010年7月23日																																	
再評価年月																																		
再審査年月																																		
規制区分	処方せん医薬品																																	
構造式																																		
剤型・含量	錠剤、1錠中レベチラセタム 250mg、500mg 含有																																	
効能・効果	他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の部分発作(二次性全般化発作を含む)に対する抗てんかん薬との併用療法																																	
用法・用量	通常、成人にはレベチラセタムとして1日1000mgを1日2回に分けて経口投与する。なお、症状により1日3000mgを越えない範囲で適宜増減するが、增量は2週間以上の間隔をあけて1日用量として1000mg以下ずつ行うこと。																																	
用法・用量に 関連する使用 上の注意	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 本剤は他の抗てんかん薬と併用して使用すること。【国内臨床試験において、本剤単独投与での使用経験はない。】</li> <li>2. 腎機能障害患者に本剤を投与する場合は、下表に示すクレアチニクリアランス値を参考として本剤の投与量及び投与間隔を調節すること。また、血液透析を受けている患者では、クレアチニクリアランス値に応じた1日用量に加えて、血液透析を実施した後に本剤の追加投与を行うこと。なお、ここで示している用法・用量はシミュレーション結果に基づくものであることから、各患者ごとに慎重に観察しながら、用法・用量を調節すること。(「薬物動態」の項参照)</li> </ol>																																	
<table border="1"> <thead> <tr> <th>クレアチニクリアランス (mL/min)</th> <th>≥80</th> <th>≥50-&lt;80</th> <th>≥30-&lt;50</th> <th>&lt;30</th> <th>透析中の 腎不全患者</th> <th>血液透析後 の補充用量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1日投与量</td> <td>1000～ 3000mg</td> <td>1000～ 2000mg</td> <td>500～ 1500mg</td> <td>500～ 1000mg</td> <td>500～ 1000mg</td> <td></td> </tr> <tr> <td>通常投与量</td> <td>1回500mg 1日2回</td> <td>1回500mg 1日2回</td> <td>1回250mg 1日2回</td> <td>1回250mg 1日2回</td> <td>1回500mg 1日1回</td> <td>250mg</td> </tr> <tr> <td>最高投与量</td> <td>1回1500mg 1日2回</td> <td>1回1000mg 1日2回</td> <td>1回750mg 1日2回</td> <td>1回500mg 1日2回</td> <td>1回1000mg 1日1回</td> <td>500mg</td> </tr> </tbody> </table>							クレアチニクリアランス (mL/min)	≥80	≥50-<80	≥30-<50	<30	透析中の 腎不全患者	血液透析後 の補充用量	1日投与量	1000～ 3000mg	1000～ 2000mg	500～ 1500mg	500～ 1000mg	500～ 1000mg		通常投与量	1回500mg 1日2回	1回500mg 1日2回	1回250mg 1日2回	1回250mg 1日2回	1回500mg 1日1回	250mg	最高投与量	1回1500mg 1日2回	1回1000mg 1日2回	1回750mg 1日2回	1回500mg 1日2回	1回1000mg 1日1回	500mg
クレアチニクリアランス (mL/min)	≥80	≥50-<80	≥30-<50	<30	透析中の 腎不全患者	血液透析後 の補充用量																												
1日投与量	1000～ 3000mg	1000～ 2000mg	500～ 1500mg	500～ 1000mg	500～ 1000mg																													
通常投与量	1回500mg 1日2回	1回500mg 1日2回	1回250mg 1日2回	1回250mg 1日2回	1回500mg 1日1回	250mg																												
最高投与量	1回1500mg 1日2回	1回1000mg 1日2回	1回750mg 1日2回	1回500mg 1日2回	1回1000mg 1日1回	500mg																												
	<ol style="list-style-type: none"> <li>3. 重度の肝機能障害のある患者では、肝臓でのクレアチニン産生が低下しており、クレアチニクリアランス値からでは腎機能障害の程度を過小評価する可能性があることから、より低用量から開始するとともに、慎重に症状を観察しながら用法・用量を調節すること。</li> </ol>																																	
禁忌	本剤の成分又はピロリドン誘導体に対し過敏症の既往歴のある患者																																	

一般的名称	レバチラセタム
使用上の注意 (慎重投与)	<ol style="list-style-type: none"> <li>腎機能障害のある患者（「用法・用量に関する使用上の注意」、「薬物動態」の項参照）</li> <li>重度肝機能障害のある患者（「用法・用量に関する使用上の注意」、「薬物動態」の項参照）</li> <li>高齢者（「高齢者への投与」、「薬物動態」の項参照）</li> </ol>
使用上の注意 (重要な基本的注意)	<ol style="list-style-type: none"> <li>連用中における投与量の急激な減量ないし投与中止により、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、少なくとも2週間以上かけて徐々に減量するなど慎重に行うこと。</li> <li>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。</li> </ol>
使用上の注意 (副作用)	<p>承認申請時までの国内プラセボ対照比較試験及びそれに続く長期継続投与試験における安全性解析対象例543例のうち、490例（90.2%）に副作用が認められた。主な副作用は、鼻咽頭炎（53.0%）、傾眠（35.5%）、頭痛（19.9%）、浮動性めまい（17.5%）、下痢（13.8%）、便秘（10.9%）等であった。また、主な臨床検査値異常（副作用）は、γ-GTP增加（6.8%）、体重減少（5.7%）、好中球数減少（5.5%）であった。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li><b>皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）</b>、<b>中毒性表皮壊死症（Lyell症候群）</b>（頻度不明*） 観察を十分に行い、発熱、紅斑、水疱・びらん、そう痒、咽頭痛、眼充血、口内炎等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</li> <li><b>重篤な血液障害</b>（頻度不明*） 汎血球減少、白血球減少、好中球減少、血小板減少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し、適切な処置を行うこと。</li> <li><b>肝不全、肝炎</b>（頻度不明*） 肝不全、肝炎等の重篤な肝障害があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</li> <li><b>脾炎</b>（頻度不明*） 激しい腹痛、発熱、嘔気、嘔吐等の症状があらわれたり、脾酵素値の上昇が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。</li> </ol> <p>*外国の臨床試験成績及び外国の市販後の自発報告に基づく記載のため頻度不明とした。</p>

一般的な名称	レベチラセタム			
使用上の注意 (その他の副作用)	次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。			
	種類/頻度	3%以上	1~3%未満	1%未満
	精神神経系	浮動性めまい、頭痛、不眠症、傾眠、痙攣、抑うつ	不安、体位性めまい、感覚鈍麻、気分変動、睡眠障害、緊張性頭痛、振戦、精神病性障害	攻撃性、健忘、注意力障害、幻覚、運動過多、記憶障害、錯感覚、自殺企図、思考異常、平衡障害、感情不安定、異常行動、協調運動異常、易刺激性、怒り
	眼	複視、結膜炎	眼精疲労、眼そう痒症、麦粒腫	霧視
	血液	白血球数減少、好中球数減少	貧血、血中鉄減少、鉄欠乏性貧血、血小板数減少、白血球数増加	
	循環器		高血圧	
	消化器	腹痛、便秘、下痢、胃腸炎、恶心、口内炎、嘔吐、齶歯、歯痛	口唇炎、歯肉腫脹、歯肉炎、痔核、歯周炎、胃不快感	消化不良
	肝臓	肝機能異常	ALP 増加	
	泌尿・生殖器	月経困難症	膀胱炎、頻尿、尿中ブドウ糖陽性、尿中血陽性、尿中蛋白陽性	
	呼吸器	鼻咽頭炎、咽頭炎、咽喉頭疼痛、上気道の炎症、インフルエンザ、鼻炎	気管支炎、咳嗽、鼻出血、肺炎、鼻漏	
	代謝及び栄養	食欲不振		
	皮膚	湿疹、発疹、ざ瘡	皮膚炎、単純ヘルペス、帶状疱疹、そう痒症、白癬感染	脱毛症 多形紅斑
	骨格筋系	関節痛、背部痛	肩痛、筋肉痛、四肢痛、頸部痛、筋骨格硬直	筋力低下
	感覚器		耳鳴	回転性めまい
	その他	倦怠感、発熱、体重減少、体重増加	血中トリグリセリド増加、胸痛、末梢性浮腫、抗痙攣剤濃度増加	無力症、疲労 事故による外傷（皮膚裂傷等）

一般的名称	レベチラセタム
	*外国の臨床試験成績及び外国の市販後の自発報告に基づく記載のため頻度不明とした。
使用上の注意 (高齢者への投与)	高齢者では腎機能が低下していることが多いため、クレアチニクリアランス値を参考に投与量、投与間隔を調節するなど慎重に投与すること。（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照）
使用上の注意 (妊婦、産婦、授乳婦等への投与)	(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。【妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、ヒトにおいて、妊娠中にレベチラセタムの血中濃度が低下したとの報告があり、第3トリメスター期間に多く、最大で妊娠前の60%となったとの報告がある。ラットにおいて胎児移行性が認められている。動物実験において、ラットではヒトへの曝露量と同程度以上の曝露で骨格変異及び軽度の骨格異常の増加、成長遅延、児の死亡率増加が認められ、ウサギでは、ヒトへの曝露量の4~5倍の曝露で胚致死、骨格異常の増加及び奇形の増加が認められている。】 (2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。【ヒト乳汁中へ移行することが報告されている。】
使用上の注意 (小児等への投与)	低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（国内における使用経験がない）。
使用上の注意 (過量投与)	(1) 症状 外国の市販後報告において、レベチラセタムを一度に15~140g服用した例があり、傾眠、激越、攻撃性、意識レベルの低下、呼吸抑制及び昏睡が報告されている。 (2) 処置 必要に応じて胃洗浄等を行うこと。また、本剤は血液透析により除去可能であり、発現している症状の程度に応じて血液透析の実施を考慮すること。（「薬物動態」の項参照）
使用上の注意 (適用上の注意)	薬剤交付時 PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。【PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。】
使用上の注意 (その他の注意)	海外で実施された本剤を含む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。
添付文書の作成年月	2012 年 5 月
備考	

表 1.7.4 同種同効品一覧表 (4)

一般的名称	ラモトリギン
販売名	ラミクタール錠小児用 2mg, ラミクタール錠小児用 5mg, ラミクタール錠 25mg, ラミクタール錠 100mg
会社名	グラクソ・スミスクライン株式会社
承認年月日	2008年10月16日
再評価年月 再審査年月	
規制区分	劇薬、処方せん医薬品
構造式	
剤型・含量	錠剤、1錠中ラモトリギン 2mg, 5mg, 25mg, 100mg 含有
効能・効果	他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の下記発作に対する抗てんかん薬との併用療法 部分発作（第二次性全般化発作を含む） 強直間代発作 Lennox-Gastaut 症候群における全般発作 双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制
効能・効果に 関連する使用 上の注意	双極性障害の気分エピソードの急性期治療に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。

一般的の名称	ラモトリギン																								
用法・用量	<p>てんかん患者における抗てんかん薬との併用療法に用いる場合：            成人（ラミクタール錠 25mg、ラミクタール錠 100mg）：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・バルプロ酸ナトリウムを併用する場合：                通常、ラモトリギンとして最初の2週間は1回25mgを隔日に経口投与し、次の2週間は1日25mgを1回経口投与する。その後は、1~2週間毎に25~50mgずつ漸増する。維持用量は1日100~200mgとし、2回に分割して経口投与する。</li> <li>・バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合：  <b>(1)本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤<sup>注1)</sup>を併用する場合：</b>                通常、ラモトリギンとして最初の2週間は1日50mgを1回経口投与し、次の2週間は1日100mgを2回に分割して経口投与する。その後は、1~2週間毎に最大100mgずつ漸増する。維持用量は1日200~400mgとし、2回に分割して経口投与する。  <b>(2)(1)以外の抗てんかん薬<sup>注2)</sup>を併用する場合：</b>                バルプロ酸ナトリウムを併用する場合に従う。</li> </ul> <p>＜参考：てんかん患者における抗てんかん薬との併用療法に用いる場合（成人）＞</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>バルプロ酸ナトリウムを併用する場合</th> <th>バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合</th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> <td><b>(1)本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤<sup>注1)</sup>を併用する場合</b></td> <td><b>(2) (1)以外の抗てんかん薬<sup>注2)</sup>を併用する場合</b></td> </tr> <tr> <td>1・2週目</td> <td>12.5mg/日 (25mgを隔日投与)</td> <td>50mg/日 (1日1回投与)</td> <td rowspan="4">バルプロ酸ナトリウムを併用する場合に従う。</td> </tr> <tr> <td>3・4週目</td> <td>25mg/日 (1日1回投与)</td> <td>100mg/日 (1日2回に分割して投与)</td> </tr> <tr> <td>5週目以降</td> <td>1~2週間毎に25~50mgずつ漸増する。</td> <td>1~2週間毎に最大100mgずつ漸増する。</td> </tr> <tr> <td>維持用量</td> <td>100~200mg/日 (1日2回に分割して投与)</td> <td>200~400mg/日 (1日2回に分割して投与)</td> </tr> </tbody> </table>		バルプロ酸ナトリウムを併用する場合	バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合				<b>(1)本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤<sup>注1)</sup>を併用する場合</b>	<b>(2) (1)以外の抗てんかん薬<sup>注2)</sup>を併用する場合</b>	1・2週目	12.5mg/日 (25mgを隔日投与)	50mg/日 (1日1回投与)	バルプロ酸ナトリウムを併用する場合に従う。	3・4週目	25mg/日 (1日1回投与)	100mg/日 (1日2回に分割して投与)	5週目以降	1~2週間毎に25~50mgずつ漸増する。	1~2週間毎に最大100mgずつ漸増する。	維持用量	100~200mg/日 (1日2回に分割して投与)	200~400mg/日 (1日2回に分割して投与)			
	バルプロ酸ナトリウムを併用する場合	バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合																							
		<b>(1)本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤<sup>注1)</sup>を併用する場合</b>	<b>(2) (1)以外の抗てんかん薬<sup>注2)</sup>を併用する場合</b>																						
1・2週目	12.5mg/日 (25mgを隔日投与)	50mg/日 (1日1回投与)	バルプロ酸ナトリウムを併用する場合に従う。																						
3・4週目	25mg/日 (1日1回投与)	100mg/日 (1日2回に分割して投与)																							
5週目以降	1~2週間毎に25~50mgずつ漸増する。	1~2週間毎に最大100mgずつ漸増する。																							
維持用量	100~200mg/日 (1日2回に分割して投与)	200~400mg/日 (1日2回に分割して投与)																							
<p>小児（ラミクタール錠小児用2mg、ラミクタール錠小児用5mg、ラミクタール錠25mg、ラミクタール錠100mg）：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・バルプロ酸ナトリウムを併用する場合：                通常、ラモトリギンとして最初の2週間は1日0.15mg/kgを1回経口投与し、次の2週間は1日0.3mg/kgを1回経口投与する。その後は、1~2週間毎に最大0.3mg/kgずつ漸増する。維持用量は、バルプロ酸ナトリウムに加えて本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤<sup>注1)</sup>を併用する場合は1日1~5mg/kgとし、本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤<sup>注1)</sup>を併用していない場合は1日1~3mg/kgとし、2回に分割して経口投与する。なお、1日用量は最大200mgまでとする。</li> <li>・バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合：  <b>(1)本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤<sup>注1)</sup>を併用する場合：</b>                通常、ラモトリギンとして最初の2週間は1日0.6mg/kgを2回に分割して経口投与し、次の2週間は1日1.2mg/kgを2回に分割して経口投与する。その後は、1~2週間毎に最大1.2mg/kgずつ漸増する。維持用量は1日5~15mg/kgとし、2回に分割して経口投与する。なお、1日用量は最大400mgまでとする。</li> </ul>																									

一般的の名称	ラモトリギン				
用法・用量	<p>(2)(1)以外の抗てんかん薬<sup>注2)</sup>を併用する場合： バルプロ酸ナトリウムを併用する場合に従う。</p> <p>＜参考：てんかん患者における抗てんかん薬との併用療法に用いる場合（小児）＞</p>				
	バルプロ酸ナトリウムを併用する場合		バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合		
	本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤 <sup>注1)</sup> を併用する場合	本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤 <sup>注1)</sup> を併用しない場合	(1) 本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤 <sup>注1)</sup> を併用する場合	(2) (1)以外の抗てんかん薬 <sup>注2)</sup> を併用する場合	
1・2週目	0.15mg/kg/日 (1日1回投与)		0.6mg/kg/日 (1日2回に分割して投与)	バルプロ酸ナトリウムを併用する場合に従う。	
3・4週目	0.3mg/kg/日 (1日1回投与)		1.2mg/kg/日 (1日2回に分割して投与)		
5週目以降	1～2週間毎に最大0.3mg/kgずつ漸増する。		1～2週間毎に最大1.2mg/kgずつ漸増する。		
維持用量	1～5mg/kg/日 (最大200mg) (1日2回に分割して投与)	1～3mg/kg/日 (最大200mg) (1日2回に分割して投与)	5～15mg/kg/日 (最大400mg) (1日2回に分割して投与)		
双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制に用いる場合（ラミクタール錠25mg、ラミクタール錠100mg）：					
<p>・単剤療法の場合：</p> <p>通常、成人にはラモトリギンとして最初の2週間は1日25mgを1回経口投与、次の2週間は1日50mgを1回又は2回に分割して経口投与し、5週目は1日100mgを1回又は2回に分割して経口投与する。6週目以降は維持用量として1日200mgを1回又は2回に分割して経口投与する。症状に応じて適宜増減するが、增量は1週間以上の間隔をあけて最大100mgずつ、1日用量は最大400mgまでとし、いずれも1日1回又は2回に分割して経口投与する。</p> <p>・バルプロ酸ナトリウムを併用する場合：</p> <p>通常、成人にはラモトリギンとして最初の2週間は1回25mgを隔日に経口投与、次の2週間は1日25mgを1回経口投与し、5週目は1日50mgを1回又は2回に分割して経口投与する。6週目以降は維持用量として1日100mgを1回又は2回に分割して経口投与する。症状に応じて適宜増減するが、增量は1週間以上の間隔をあけて最大50mgずつ、1日用量は最大200mgまでとし、いずれも1日1回又は2回に分割して経口投与する。</p> <p>・バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合<sup>注3)</sup>：</p> <p>(1)本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤<sup>注1)</sup>を併用する場合：</p> <p>通常、成人にはラモトリギンとして最初の2週間は1日50mgを1回経口投与、次の2週間は1日100mgを2回に分割して経口投与し、5週目は1日200mgを2回に分割して経口投与する。6週目は1日300mgを2回に分割して経口投与し、7週目以降は維持用量として1日300～400mgを2回に分割して経口投与する。症状に応じて適宜増減するが、增量は1週間以上の間隔をあけて最大100mgずつ、1日用量は最大400mgまでとし、いずれも1日2回に分割して経口投与する。</p> <p>(2)(1)以外の薬剤<sup>注4)</sup>を併用する場合：</p> <p>単剤療法の場合に従う。</p>					

一般的の名称	ラモトリギン				
用法・用量	<参考：双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制に用いる場合（成人）>				
		単剤療法の場合	バルプロ酸ナトリウムを併用する場合	バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合 <sup>注3)</sup>	(1) 本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤 <sup>注1)</sup> を併用する場合
1・2週目	25mg/日 (1日1回投与)	12.5mg/日 (25mgを隔日投与)	50mg/日 (1日1回投与)	50mg/日 (1日1回投与)	(2) (1)以外の薬剤 <sup>注4)</sup> を併用する場合
3・4週目	50mg/日 (1日1回又は2回に分割して投与)	25mg/日 (1日1回投与)	100mg/日 (1日2回に分割して投与)		
5週目	100mg/日 (1日1回又は2回に分割して投与)	50mg/日 (1日1回又は2回に分割して投与)	200mg/日 (1日2回に分割して投与)		
6週目以降	200mg/日 (最大400mg/日) (1日1回又は2回に分割して投与) (增量は1週間以上の間隔をあけて最大100mgずつ)	100mg/日 (最大200mg/日) (1日1回又は2回に分割して投与) (增量は1週間以上の間隔をあけて最大50mgずつ)	6週目 300mg/日 7週目以降 300～400mg/日 (最大400mg/日) (1日2回に分割して投与) (增量は1週間以上の間隔をあけて最大100mgずつ)		

注1) フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、プリミドン、その他本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤（「相互作用」の項参照）

注2) ゾニサミド、ガバペンチン、トピラマート、その他本剤のグルクロン酸抱合に対し影響を及ぼさない又は影響が明らかでない薬剤（「薬物動態」の項参照）

注3) 本剤のグルクロン酸抱合に対する影響が明らかでない薬剤を投与されている患者は、バルプロ酸ナトリウムを併用する場合の用法・用量に従うこと。

注4) リチウム、オランザピン、その他本剤のグルクロン酸抱合に対し影響を及ぼさない薬剤（「薬物動態」の項参照）

一般的名称	ラモトリギン
用法・用量に 関連する使用 上の注意	<p>(1) 本剤をてんかん患者に用いる場合には、他の抗てんかん薬と併用して使用すること。【国内臨床試験において、本剤単独投与での使用経験はない。】</p> <p>(2) 発疹等の皮膚障害の発現率は、定められた用法・用量を超えて投与した場合に高いことが示されているので、併用する薬剤の組み合わせに留意して、「用法・用量」を遵守すること。なお、体重換算等により調節した用量に一致する錠剤の組み合わせがない場合には、調節した用量に最も近く、かつ超えない用量になるよう錠剤を組み合わせて投与すること（「警告」、「重要な基本的注意」、「副作用」及び「臨床成績」の項参照）。</p> <p>(3) 本剤による発疹等の皮膚症状のために投与を中止した場合には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合以外は再投与しないこと。再投与にあたっては、いかなる理由で投与を中止した患者においても、維持用量より低い用量から漸増すること（(2)参照）。なお、投与中止から本剤の消失半減期の5倍の期間（バルプロ酸ナトリウムを併用した時は約350時間、バルプロ酸ナトリウムを併用せず本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤を併用した時は約65時間（いずれも外国人のデータ）、バルプロ酸ナトリウムも本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤も併用しなかった時は約170時間）を経過している場合は、初回用量から「用法・用量」に従って再開することが推奨される（「相互作用」及び「薬物動態」の項参照）。</p> <p>(4) 小児てんかん患者へ投与する場合に、投与初期（1～2週）に体重換算した1日用量が1～2mgの範囲内であった場合は2mg錠を隔日に1錠服用する。体重換算した1日用量が1mg未満の場合は本剤を服用してはならない。本剤投与中は、体重変化を観察し、必要に応じ適切に用量の変更を行うこと。なお、2～6歳の小児の場合は維持用量の上限付近の用量が必要な場合がある。</p> <p>(5) 本剤投与中に、本剤のグルクロン酸抱合を阻害あるいは誘導する薬剤を投与開始又は投与中止する場合には、本剤の用量調節を考慮すること。</p> <p>(6) 経口避妊薬等の本剤のグルクロン酸抱合に影響を与える薬剤を併用する際には、本剤の用量調節を考慮すること（「相互作用」及び「薬物動態」の項参照）。</p> <p>(7) 肝機能障害患者では、肝機能障害の程度に応じて、本剤のクリアランスが低下するため、本剤の投与にあたっては減量を考慮すること（「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照）。</p>
警告	本剤の投与により皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）及び中毒性表皮壊死症（Lyell症候群）等の重篤な皮膚障害があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては十分に注意すること（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」、「副作用」及び「臨床成績」の項参照）。
禁忌	本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
使用上の注意 (慎重投与)	<p>(1) 自殺念慮又は自殺企図の既往のある患者、自殺念慮のある患者〔自殺念慮、自殺企図があらわれることがある。〕</p> <p>(2) 脳の器質的障害又は統合失調症の素因のある患者〔精神症状を増悪させことがある。〕</p> <p>(3) 肝機能障害のある患者〔本剤のクリアランスが低下し、消失半減期が延長ことがある。〕（「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照）</p> <p>(4) 腎不全患者〔腎クリアランスが低下しているために、主代謝物（グルクロン酸抱合体）の血漿中濃度が健康成人よりも高くなることがある。〕（「薬物動態」の項参照）</p> <p>(5) 他の抗てんかん薬に対しアレルギー歴又は発疹発現の既往歴がある患者〔重篤ではない発疹の発現頻度が約3倍になる。〕</p>

一般的名称	ラモトリギン
使用上の注意 (重要な基本的注意)	<p>(1) 本剤の投与による発疹は斑状丘疹性にあらわれることが多く、重篤な皮膚障害の発現率は、本剤投与開始から8週間以内に高く、また、バルプロ酸ナトリウムと併用した場合、あるいは小児において高いことが示されているので、本剤の投与にあたっては十分に注意し、異常が認められた場合には、投与を中止し適切な処置を行うこと（「警告」、「用法・用量に関する使用上の注意」、「副作用」及び「臨床成績」の項参照）。</p> <p>(2) 小児において、発疹の初期徴候は感染と誤診されやすいので、本剤投与開始8週間以内に発疹及び発熱等の症状が発現した場合には特に注意すること。</p> <p>(3) 双極性障害患者を含め、うつ症状を呈する患者は希死念慮があり、自殺企図のおそれがあるので、このような患者は投与開始早期並びに投与量を変更する際には患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。また、新たな自傷、気分変動、アカシジア／精神運動不穏等の情動不安定の発現、もしくはこれらの症状の増悪が観察された場合には、服薬量を増量せず、徐々に減量し、中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>(4) 自殺目的での過量服用を防ぐため、自殺傾向が認められる患者に処方する場合には、1回分の処方日数を最小限にとどめること。</p> <p>(5) 家族等に自殺念慮や自殺企図、興奮、攻撃性、易刺激性等の行動の変化及び基礎疾患悪化があらわれるリスク等について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うよう指導すること。</p> <p>(6) てんかん患者では、運用中における投与量の急激な減少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、発疹の発現等安全性の観点から直ちに投与を中止しなければならない場合を除き、少なくとも2週間以上かけて徐々に減量するなど慎重に行うこと。</p> <p>(7) 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。</p>

一般的な名称	ラモトリギン		
使用上の注意 (相互作用)	ラモトリギンは主としてグルクロロン酸転移酵素（主にUGT1A4）で代謝される。 <b>併用注意（併用に注意すること）</b>		
	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	バルプロ酸ナトリウム	本剤の消失半減期が約2倍延長するとの報告がある（「用法・用量」及び「薬物動態」の項参照）。	肝におけるグルクロロン酸抱合が競合する。
	本剤のグルクロロン酸抱合を誘導する薬剤 (フェニトイント、カルバマゼピン、フェノバルビタール、ブリミドン、リファンピシン、ロビナビル・リトナビル配合剤)	本剤の血中濃度が低下する（「用法・用量」及び「薬物動態」の項参照）。	肝における本剤のグルクロロン酸抱合が促進される。
	アタザナビル／リトナビル	アタザナビル及びリトナビル両剤と本剤を併用した場合に本剤の血中濃度が低下したとの報告がある。 本剤維持用量投与中にアタザナビルとリトナビルを投与開始又は投与中止する場合には、本剤の用量調節を考慮すること（「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照）。	肝における本剤のグルクロロン酸抱合が促進される。
	カルバマゼピン	本剤とカルバマゼピンの併用により、めまい、失調、複視、霧視、嘔気等が発現したという報告があり、通常、これらの症状はカルバマゼピンの減量により回復する	機序不明
	リスペリドン	本剤とリスペリドンの併用時には、それぞれの単独投与時に比較して、傾眠の報告が多いとの報告がある（「薬物動態」の項参照）。	機序不明
	経口避妊薬(卵胞ホルモン・黄体ホルモン配合剤)	本剤とエチニルエストラジオール・レボノルゲストレル製剤との併用において、以下の報告がある。 1) 本剤の血中濃度が減少したとの報告があるので、本剤維持用量投与中に経口避妊薬を投与開始又は投与中止する場合には、本剤の用量調節を考慮すること（「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照）。 2) レボノルゲストレルの血中濃度が減少し、血中卵胞ホルモン（FSH）及び黄体形成ホルモン（LH）が上昇し、エストラジオールが僅かに上昇したとの報告がある（「薬物動態」の項参照）。 なお、他の経口避妊薬及び高用量のエストロゲンとの併用は検討されていないが、同様の影響が考えられる。	1) 肝における本剤のグルクロロン酸抱合が促進される。 2) 機序不明

一般的名称	ラモトリギン
使用上の注意 (副作用)	<p><b>てんかん患者における抗てんかん薬との併用療法に用いた場合 :</b></p> <p>成人：承認時までの成人を対象とした短期試験において、本剤が投与された総症例 335 例中 185 例 (55.2%) に臨床検査値異常を含む副作用が発現した。その主なものは、傾眠 62 例 (18.5%)、めまい 51 例 (15.2%)、肝機能障害 26 例 (7.8%)、発疹 21 例 (6.3%)、複視 18 例 (5.4%) 等であった。</p> <p>また、短期試験から長期試験に移行した症例 149 例中 65 例 (43.6%) に臨床検査値異常を含む副作用が発現した。その主なものは、肝機能障害 19 例 (12.8%)、めまい 12 例 (8.1%)、傾眠 11 例 (7.4%) 等であった (承認時)。</p> <p>小児：承認時までの小児を対象とした短期試験において、本剤が投与された総症例 212 例中 107 例 (50.5%) に臨床検査値異常を含む副作用が発現した。その主なものは、傾眠 47 例 (22.2%)、肝機能障害 21 例 (9.9%)、めまい 12 例 (5.7%)、発疹 11 例 (5.2%) 等であった。</p> <p>また、短期試験から長期試験に移行した症例 92 例中 36 例 (39.1%) に臨床検査値異常を含む副作用が発現した。その主なものは、肝機能障害 14 例 (15.2%)、傾眠 5 例 (5.4%) 等であった (承認時)。</p> <p><b>双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制に用いた場合 :</b></p> <p>承認時までの成人を対象とした第 II/III 相試験において、本剤が投与された総症例 215 例中 74 例 (34.4%) に臨床検査値異常を含む副作用が発現した。その主なものは、発疹 15 例 (7.0%)、頭痛 9 例 (4.2%)、胃腸障害 8 例 (3.7%)、傾眠 8 例 (3.7%) 等であった。</p> <p>また、第 II/III 相試験から長期投与試験に移行した症例 92 例中 19 例 (20.7%) に臨床検査値異常を含む副作用が発現した。その主なものは、胃腸障害 5 例 (5.4%) 等であった (承認時)。</p>
使用上の注意 (副作用)	<p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) <b>皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) (0.4%) 及び中毒性表皮壊死症 (Lyell 症候群) (頻度不明<sup>注)</sup></b> があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、眼充血、顔面の腫脹、口唇・口腔粘膜や陰部のびらん、皮膚や粘膜の水疱、紅斑、咽頭痛、そう痒、全身倦怠感等の異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと（「警告」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」及び「臨床成績」の項参照）。</p> <p>2) <b>過敏症症候群</b> (発疹、発熱、リンパ節症、顔面浮腫、血液障害及び肝障害等の種々の全身症状を伴う) (頻度不明<sup>注)</sup>) があらわれることがあるので、過敏症症候群の徵候又は症状が発現し、本剤との関連性が否定されない限りは、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、過敏症の初期症状は、発疹を伴わないこともあるので、発疹以外の症状 (発熱又はリンパ節症等) の発現にも注意が必要である。</p> <p>3) <b>再生不良性貧血 (頻度不明<sup>注)</sup>)、汎血球減少 (頻度不明<sup>注)</sup>)、無顆粒球症 (頻度不明<sup>注)</sup>)</b> 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。</p> <p>4) <b>肝炎、肝機能障害及び黄疸 (0.1%)</b> 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。</p> <p>5) <b>無菌性髄膜炎 (項部硬直、発熱、頭痛、恶心・嘔吐又は意識混濁等の症状を伴う) (頻度不明<sup>注)</sup>)</b> 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。本剤の再投与により、さらに重篤な症状を伴う無菌性髄膜炎が投与後すぐに再発したとの報告がある。</p>

一般的な名称	ラモトリギン																																																						
使用上の注意 (副作用)	<p>(2) その他の副作用</p> <p>以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>5%以上</th> <th>1~5%未満</th> <th>1%未満</th> <th>頻度不明<sup>注)</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>皮膚</td> <td>発疹</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>全身症状</td> <td></td> <td></td> <td>発熱、疲労、疼痛</td> <td></td> </tr> <tr> <td>精神神経系</td> <td>傾眠、めまい</td> <td>頭痛、不安・焦燥・興奮、不眠、てんかん発作回数の増加</td> <td>易刺激性、運動障害、失調、振戻、幻覚、眼振、攻撃性</td> <td>平衡障害、チック、錯乱、パーキンソン症状の悪化、錐体外路症状、舞蹈病アトーテ</td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td>胃腸障害(嘔気・嘔吐、下痢等)</td> <td>食欲不振</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>肝臓</td> <td>肝機能検査値異常</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>血液</td> <td></td> <td>白血球減少、好中球減少、貧血</td> <td>血小板減少</td> <td>リンパ節症</td> </tr> <tr> <td>眼</td> <td></td> <td>複視</td> <td>霧視、結膜炎</td> <td></td> </tr> <tr> <td>筋骨格系</td> <td></td> <td></td> <td>背部痛、関節痛</td> <td>ループス様反応</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>						5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明 <sup>注)</sup>	皮膚	発疹				全身症状			発熱、疲労、疼痛		精神神経系	傾眠、めまい	頭痛、不安・焦燥・興奮、不眠、てんかん発作回数の増加	易刺激性、運動障害、失調、振戻、幻覚、眼振、攻撃性	平衡障害、チック、錯乱、パーキンソン症状の悪化、錐体外路症状、舞蹈病アトーテ	消化器	胃腸障害(嘔気・嘔吐、下痢等)	食欲不振			肝臓	肝機能検査値異常				血液		白血球減少、好中球減少、貧血	血小板減少	リンパ節症	眼		複視	霧視、結膜炎		筋骨格系			背部痛、関節痛	ループス様反応	その他				
	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明 <sup>注)</sup>																																																			
皮膚	発疹																																																						
全身症状			発熱、疲労、疼痛																																																				
精神神経系	傾眠、めまい	頭痛、不安・焦燥・興奮、不眠、てんかん発作回数の増加	易刺激性、運動障害、失調、振戻、幻覚、眼振、攻撃性	平衡障害、チック、錯乱、パーキンソン症状の悪化、錐体外路症状、舞蹈病アトーテ																																																			
消化器	胃腸障害(嘔気・嘔吐、下痢等)	食欲不振																																																					
肝臓	肝機能検査値異常																																																						
血液		白血球減少、好中球減少、貧血	血小板減少	リンパ節症																																																			
眼		複視	霧視、結膜炎																																																				
筋骨格系			背部痛、関節痛	ループス様反応																																																			
その他																																																							
	注) 自発報告又は海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。																																																						
使用上の注意 (高齢者への投与)	高齢者では、一般に生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。																																																						
使用上の注意 (妊娠、産婦、授乳婦等への投与)	<p>(1) 妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、以下の報告を考慮し、妊娠又は妊娠している可能性のある婦人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。</p> <p>1) 海外での複数のプロスペクティブ調査において、妊娠第1三半期に本剤を単独投与された総計2000例以上の妊娠の情報が収集されている。本剤使用による大奇形発現リスクの実質的な増加は認められていないが、いくつかの妊娠調査において孤発性の口蓋口唇裂奇形発現リスクの増加が報告されている。ケースコントロール研究においては、他の奇形と比較して、本剤の使用に伴う口蓋口唇裂の発現リスクが高いとの結果は得られていない。本妊娠調査のデータは、多剤併用療法時の先天異常発現のリスクに対する本剤の影響について評価するのに十分なものではない。</p> <p>2) 動物を用いた生殖発生毒性試験において催奇形性作用は認められなかつたが、本剤はジヒドロ葉酸還元酵素に対し弱い阻害作用を有するため、妊娠中に本剤を投与した場合、胎児奇形を誘発する危険性が考えられる。また、ラットで高用量投与による母動物の一般状態の悪化に関連した胎児体重の低値、着床後胚・胎児死亡率及び死産児数の増加、出生児回収率(哺育中の巣から出生児を離し、5分以内に母動物が巣内に出生児を連れ戻す)の低下並びに出生後の生存率低下がみられた。</p> <p>3) 動物(ラット)において本剤の胎児への移行が認められたとの報告がある。</p> <p>(2) 妊娠により本剤の血中濃度や治療効果に影響がみられる可能性があるため(妊娠中に本剤の血中濃度が低下したという報告がある)、妊娠に対し本剤を投与する場合には、患者の状態等に十分注意すること。</p> <p>(3) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。[本剤はヒト乳汁中へ移行し、授乳中の乳児における血中濃度は、授乳中の婦人の血中濃度の最大約50%に達したとの報告がある<sup>1)</sup>]。</p>																																																						

一般的名称	ラモトリギン
使用上の注意 (小児等への投与)	てんかん患者における抗てんかん薬との併用療法について、低出生体重児、新生児、乳児又は2歳未満の幼児に対する安全性は確立していない(国内臨床試験において使用経験はない)。 双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制について、小児及び18歳未満の患者に対する有効性及び安全性は確立していない(使用経験がない)。
使用上の注意 (過量投与)	(1) 徴候、症状 過量投与(用量上限の10~20倍量)により眼振、失調、意識障害、昏睡等の症状の発現が報告されている。 (2) 処置 必要に応じて患者を入院させ、輸液等の支持療法を行うこと。また、必要に応じ、胃洗浄を行うこと。
使用上の注意 (適用上の注意)	(1) <b>薬剤交付時</b> : PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜に刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。] (2) <b>服用時</b> : 本剤は少量の水と共にそのまま服用する、あるいは咀嚼又は少なくとも錠剤が浸る程度の少量の水に溶かして服用するよう指導すること。
使用上の注意 (その他の注意)	(1) 海外で実施された本剤を含む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。 (2) 本剤はジヒドロ葉酸還元酵素に対し弱い阻害作用を有するため、長期投与により葉酸代謝を阻害する可能性がある。なお、ヒトにおける長期投与の成績において、投与1年目まではヘモグロビン値、平均赤血球容積、血清中及び赤血球中の葉酸濃度に有意な変化は認められず、また、投与5年目まで赤血球中の葉酸濃度に有意な変化は認められなかった。
添付文書の作成年月	2011年7月
備考	

## 添付文書（案）

2012年9月作成

※最新の添付文書を参照すること。

日本標準商品分類番号

871139

貯 法	室温保存	承認番号	
使用期限	外箱に最終年月表示	薬価収載	

抗てんかん剤

劇薬、処方せん医薬品<sup>注1)</sup>

販売開始	
------	--

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

Diacomit<sup>®</sup> DRYSYRUP 250 mg / Diacomit<sup>®</sup> DRYSYRUP 500 mg / Diacomit<sup>®</sup> CAPSULES 250 mg  
スチリペントール製剤

注1) 注意－医師等の処方せんにより使用すること

## 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

## 【組成・性状】

## 1. 組成

1包又は1カプセル中に下記の成分を含有する。

販売名	ディアコミットドライシロップ分包 250 mg/500 mg
有効成分	スチリペントール 250 mg/500 mg
添加物	ポビドン デンブ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

販売名	ディアコミットカプセル 250 mg
有効成分	スチリペントール 250 mg
添加物	ポビドン デンブ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：酸化チタン、赤色3号、青色2号

## 2. 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 250 mg	846	ドライシロップ剤	ごくうすい赤白色の顆粒 分包品	芳香
ディアコミット ドライシロップ分包 500 mg	1692			

販売名	剤形	色	外形	重量 (mg)	カプセル番号
ディアコミット カプセル 250 mg	硬カプセル剤	明るい 赤色	横幅： 約 17.8 mm 縦幅： 約 6.3 mm	約 326	2

## 【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

## 【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50 mg/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20 mg/kgから開始し、1週間以上の間隔をあけ10 mg/kgずつ增量する。ただし、体重50 kg以上の患者には、スチリペントールとして1日1000 mgから投与を開始し、1週間以上の間隔をあけ500 mgずつ增量する。

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

## 用法・用量に関する使用上の注意

- 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。「薬物動態」、「臨床成績」、「薬効薬理」の項参照】
- 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增量により食欲減退、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。【「薬物動態」の項参照】
- 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。「薬物動態」、「臨床成績」の項参照】
- カプセル剤ではドライシロップ剤と比較してC<sub>max</sub>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。【「薬物動態」の項参照】
- 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增量すること。「「慎重投与」の項参照】

- (6) ドライシロップ剤は用時懸濁して経口投与すること。  
〔「適用上の注意」の項参照〕

### 【使用上の注意】

#### 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 肝機能障害、腎機能障害のある患者 [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。肝機能障害、腎機能障害を悪化させるおそれがある。「重要な基本的注意」、「その他の注意」の項参照]
- (2) 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。「重要な基本的注意」の項参照]
- (3) 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。「その他の注意」の項参照]
- (4) 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 [QT 間隔を過度に延長されるおそれがある。]
- (5) 乳児（1歳未満） [有効性及び安全性は確立していない（使用経験が少ない）。「小児等への投与」の項参照]

#### 2. 重要な基本的注意

- (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。血液障害、肝機能障害のある患者では、特に注意すること。「「副作用」の項参照】
- (2) 腎機能障害があらわれるのであ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。腎機能障害のある患者では、特に注意すること。「「その他の注意」の項参照】
- (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。
- (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。
- (5) 体重減少を来すがあるので、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。
- (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。
- (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ヶ月以上かけて徐々に減量するなど慎重に行うこと。
- (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。

### 3. 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 及び CYP2C19）の阻害作用をもつ。

### 【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 ベブ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、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	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 エトスクリミド ゾニサミド トビラマート等	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 クロラゼパニカルウム等	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（CYP1A2）を阻害する。
免疫抑制剤 タクロリムス水和物 シクロスボリン等	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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。	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 塩酸セルトラリン 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。
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。	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を有する。	
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。	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。
HIV プロテアーゼ阻害剤 リトナビル サキナビルメシリ酸塩 ネルフィナビルメシリ酸塩等 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。			

#### 4. 副作用

国内第 III 相試験及び長期投与試験において、初めて本剤が投与された患者の安全性解析対象例 24 例中、副作用が 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。

##### (1) 重大な副作用

**好中球減少症、血小板減少症**（頻度不明）があらわれることがあるので、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。

## (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 <sup>(注)</sup>
感染症			気管支炎、麦粒腫、肺炎	
精神神経系	傾眠、運動失調（ふらつき）、振戦	不眠症、激越、筋緊張低下	注意欠陥多動性障害、多弁性、行動障害、注意力障害、睡眠リズム障害、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	恶心、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	体重減少	無力症、栄養障害	疲労
肝臓	AST (GOT) 上昇	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

注：海外の市販後データによる。

## 5. 高齢者への投与

高齢者に対する安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕

## 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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（800 mg/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<sup>1)</sup>。〕
- (2) 授乳中の婦人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<sup>2)</sup>。〕

## 7. 小児等への投与

乳児（1歳未満）に対する使用経験は少ないので、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、新生児での使用経験はないため、特に注意すること。

## 8. 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。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こと。

## 9. 適用上の注意

### (1) ドライシロップ剤

- 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。
- 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。
- 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。

## (2) カプセル剤

ボトル開封後は湿気を避けて保存すること。

## 10. その他の注意

- (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1,000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1,000人あたり2.4人多いと計算されている。
- (2) ラットの反復投与毒性試験（26週間経口投与）において、220 mg/kg/日（最大臨床用量50 mg/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。80 mg/kg/日（最大臨床用量50 mg/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つた<sup>3)</sup>。
- (3) サルの反復投与毒性試験（4週間経口投与）において、900 mg/kg/日（最大臨床用量50 mg/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。300 mg/kg/日（最大臨床用量50 mg/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つた。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、220 mg/kg/日（最大臨床用量50 mg/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<sup>3)</sup>。
- (4) イヌの反復投与毒性試験（13ヶ月間経口投与）において、62.5 mg/kg/日で網膜の点状出血、156.25 mg/kg/日で眼圧上昇が認められた。25 mg/kg/日（最大臨床用量50 mg/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つた<sup>3)</sup>。
- (5) 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。

## 【薬物動態】

### 1. 血漿中濃度

#### (1) 単回投与（外国人データ）<sup>4)</sup>

外国人健康成人にスチリペントール500、1000及び2000 mg（500 mg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・表のとおりであった。

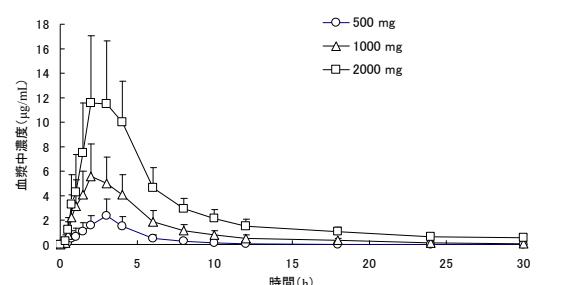


図 健康成人におけるスチリペントールの血漿中濃度推移 (n=12)

表 健康成人の薬物動態パラメータ

パラメータ	500 mg (n=12)	1000 mg (n=12)	2000 mg (n=12)
C <sub>max</sub> (μg/mL)	2.63±1.18	6.63±1.83	13.8±4.83
T <sub>max</sub> (h)	2.42±0.76	2.42±1.00	2.96±1.01
t <sub>1/2</sub> (h)	—	7.82±1.86	11.0±4.18
AUC <sub>0-30h</sub> (μg·h/mL)	8.85±3.77	32.1±10.7	79.0±24.2
AUC <sub>0-∞</sub> (μg·h/mL)	—	33.8±10.9	86.6±25.3

平均値±標準偏差

- : 算出できず

(2) 反復投与（外国人データ）<sup>5)</sup>

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1800 mg/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±151 L/日で、高用量ではクリアランスが有意に低下した。

## (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、50 mg/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4~24 μg/mL、成人では約9~15 μg/mLの範囲であった<sup>4)</sup>。

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、50 mg/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4~25 μg/mL、成人では約8~19 μg/mLの範囲であった<sup>4)</sup>。

(4) 生物学的同等性試験（外国人データ）<sup>4)</sup>

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1000 mg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、C<sub>max</sub>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。

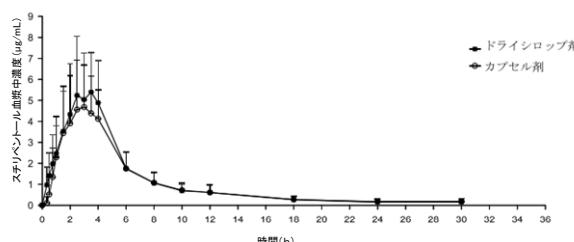


図 健康成人にスチリペントール 1000 mg (500 mg ドライシロップ×2 及び 500 mg カプセル×2) を単回経口投与したときの血漿中濃度推移 (n=24)

表 健康成人にスチリペントール 1000 mg (500 mg ドライシロップ×2 及び 500 mg 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 (n=24)

製剤	T <sub>max</sub> (h)	C <sub>max</sub> (μg/mL)	AUC <sub>0-36h</sub> (μg·h/mL)
ドライシロップ剤	3.50 (1.50~4.00) <sup>1)</sup>	7.32±2.10	32.97±11.05
カプセル剤	3.00 (1.00~4.00) <sup>1)</sup>	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 <sup>2)</sup>	1.10~1.37 (1.23)	1.04~1.16 (1.10)

平均値±標準偏差

1) 中央値 (カッコ内は範囲) 、2) 有意差なし (Wilcoxonの順位和検定)

## 2. 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<sup>6)</sup>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<sup>4)</sup>。

表 健康成人にスチ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 <sub>max</sub> (μg/mL)	T <sub>max</sub> <sup>1)</sup> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)	AUC <sub>0-36h</sub> (μg·h/mL)
食後 (n=12)	1000	6.63±1.83	2.00 (1.00~4.00)	7.82±1.86	32.1±10.7
食後 (n=24)	1000	5.99±1.75	3.00 (1.00~4.00)	17.4±11.4	30.2±10.8 <sup>2)</sup>
空腹時 (n=6)	1200	3.43	1.58	-	12.6 <sup>3)</sup>

1) 中央値 (最小値~最大値) 、2) AUC<sub>0-36h</sub>、3) 体重 70kg として算出3. 蛋白結合率<sup>4)6)</sup>

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60 μg/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. 代謝・排泄

## (1) 代謝酵素

スチリペントールのヒト代謝に関与する主なチトクロムP450分子種はCYP1A2、CYP2C19、CYP3A4と考えられる<sup>4)</sup>。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 (CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4) を阻害することが明らかにされている<sup>7)</sup>。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44 mg/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<sup>7)</sup>。

(2) 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600 mgを単回経口投与又は1200 mg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1200 mgを単回経口投与後の糞中にには、投与量の13~24%が未変化体として回収された<sup>8)</sup>。

## 5. 相互作用

(1) クロバザム、バルプロ酸ナトリウム<sup>4)</sup>

クロバザム（0.05~0.78 mg/kg/日）及びバルプロ酸ナトリウム（9.3~44.3 mg/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（50 mg/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。

表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 <sup>1)</sup>	0.17 ±0.13 <sup>1)</sup>	0.46 ±0.35 <sup>1)</sup>	2.57 ±1.90 <sup>1)</sup>	68.22 ±29.56 <sup>3)</sup>	73.15 ±28.01 <sup>4)</sup>
CYP2C19 のPM	0.12 ±0.10 <sup>2)</sup>	0.27 ±0.32 <sup>2)</sup>	4.64 ±3.53 <sup>2)</sup>	3.21 ±2.86 <sup>2)</sup>	57.33 ±36.23 <sup>5)</sup>	54.70 ±28.15 <sup>5)</sup>

1) n=17、2) n=3、3) n=20、4) n=19、5) n=4

(2) 臭化剤（臭化ナトリウム及び臭化カリウム）<sup>4)</sup>

クロバザム（0.07～0.50 mg/kg/日）、バルプロ酸ナトリウム（14.88～44.25 mg/kg/日）及び臭化剤（13.27～59.32 mg/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（50 mg/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。

(3)カルバマゼピン（外国人データ）<sup>4)</sup>

カルバマゼピン（5.7～39.2 mg/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（3000 mg/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)フェニトイントール、フェノバルビタール（外国人データ）<sup>9)</sup>

抗てんかん薬（フェニトイントール、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、フェニトイントール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。

## 【臨床成績】

1. 国内試験<sup>10)</sup>

## (1) 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 50 mg/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。

## 表 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) 長期投与試験

第 III 相試験から移行した 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継続投与する長期投与試験を実施した。長期投与試験移行後の痙攣発作の発作回数の合計（30 日換算値）は次表のとおりであった。

表 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 (長期投与試 験開始時)	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)

中央値（最小値、最大値）

2. 海外試験<sup>11)</sup>

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 50 mg/kg/日又はプラセボを 2 ヶ月間、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 は次表のとおりであり、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。

表 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

## 【薬効薬理】

## 1. 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。

- ペン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<sup>12)13)</sup>。
- マウス及びラットの最大電撃痙攣を抑制した<sup>13)14)</sup>。
- 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<sup>14)</sup>。
- 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<sup>15)</sup>。
- 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<sup>13)</sup>。

## 2. 作用機序

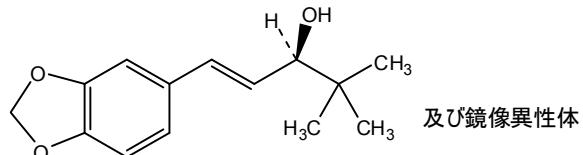
- 本剤は、GABA 取り込み阻害作用<sup>14)</sup>、GABA トランサミナーゼ活性低下作用<sup>16)</sup>、脳組織中 GABA 濃度の増加作用<sup>14)</sup>及び GABA<sub>A</sub> 受容体に対する促進性アロステリック調節作用<sup>17)</sup>により、GABA 神経伝達を亢進する。本剤は、α3 あるいは δ サブユニットを有する GABA<sub>A</sub> 受容体に、より強い活性を示す<sup>18)</sup>。
- 本剤は、CYP 阻害作用に基づく薬物代謝阻害により、併用抗てんかん薬の血中濃度を高め、その抗痙攣作用を増強する〔【薬物動態】の項参照〕。

## 【有効成分に関する理化学的知見】

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、水にはほとんど溶けない。

一般名：スチリペントール Stiripentol  
 化学名：(1E,3RS)-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  
 構造式：



融点：約 75°C  
 分配係数 (LogP) : 2.94 (オクタノール/水系)

**【取扱い上の注意】**  
 ドライシロップ剤は、使用色素により赤褐色の粒が見られることがある。

**【包装】**

ディアコミットドライシロップ分包 250 mg 1包中 250 mg  
 含有  
 分包 60 包  
 ディアコミットドライシロップ分包 500 mg 1包中 500 mg  
 含有  
 分包 60 包  
 ディアコミットカプセル 250 mg 1カプセル中 250 mg 含有  
 バラ包装 (ボトル入) 60 カプセル

**【主要文献】**

- 1) 生殖発生毒性試験 (社内資料)
- 2) 乳汁移行試験 (社内資料)
- 3) 反復毒性試験 (社内資料)
- 4) 臨床薬理試験 (社内資料)
- 5) Epilepsia 1984; 25(4): 486-91.
- 6) J Clin Pharmacol 1983; 23: 523-33.
- 7) Clin Pharmacol Ther 1997; 62: 490-504.
- 8) Drug Metab Disp 1986; 14(6): 654-62.
- 9) Rev Neurol 1988; 144(3): 165-72.
- 10) 国内臨床試験 (社内資料)
- 11) 海外臨床試験 (社内資料)
- 12) Epilepsy Res 1990; 7: 40-8.
- 13) 薬効薬理試験 (社内資料)
- 14) Arzneim Forsch/Drug Res 1984; 34(2): 199-204.
- 15) Epilepsia 1985; 26(6): 704-12.
- 16) Cell Mol Biol 1978; 23: 455-80.
- 17) Epilepsia 2006; 47(4): 704-16.
- 18) Neuropharmacology 2009; 56: 190-7.

**【文献請求先】**

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

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

**〈製品情報問い合わせ先〉**

Meiji Seika ファルマ株式会社 くすり相談室  
 電話 (03) 3273-3539  
 FAX (03) 3272-2438

製造販売元（輸入）  
**Meiji Seika ファルマ株式会社**  
 東京都中央区京橋 2-4-16

## 1.8.2 効能・効果、用法・用量、使用上の注意（案）及びその設定根拠

### 1.8.2.1 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

### 1.8.2.2 設定根拠

Dravet症候群患者を対象とした以下の国内臨床試験及び海外プラセボ対照試験の結果に基づき本剤の効能・効果を決定した。

#### 1.8.2.2.1 有効性

##### (1) 国内臨床試験における短期投与の結果

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けいれん発作（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（評価時期のけいれん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、けいれん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。

表 1.8.2-1 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) 国内臨床試験における長期投与の結果

第III相試験から移行した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継続投与する長期投与試験を実施した。長期投与試験移行後のけいれん発作の発作回数の合計（30日換算値）は表1.8.2-2のとおりであった。

長期投与期開始前（投与維持期3rd期）に比べた発作回数（30日換算値）の中央値は、ほぼ一定して推移していた。

表 1.8.2-2 けいれん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 (長期投与試験 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)

中央値（最小値、最大値）

### (3) 海外における臨床成績

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けいれん発作（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 50 mg/kg/日又はプラセボを 2 ヶ月間、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 は次表のとおりであり、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。

表 1.8.2-3 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

### 1.8.2.2.2 安全性

Dravet 症候群患者を対象とした国内臨床試験（STP-1 試験の短期投与）で発現がみられた主な有害事象は、傾眠、食欲減退、運動失調、鼻咽頭炎、γ-GTP 増加、振戦、下痢、皮膚乾燥、上気道の炎症、気管支炎、AST 増加、及び転倒であった。一方、欧州プラセボ対照試験の結果（2 試験の合計）においてみられた主な有害事象は、食欲減退、傾眠、体重減少、運動失調、筋緊張低下、不眠症、及び激越であった。Dravet 症候群患者を対象とした長期投与試験の結果、STP-1 試験の長期投与でみられた主な有害事象は、鼻咽頭炎、上気道の炎症、食欲減退、下痢であった。一方、欧州の STILON 試験では、痙攣、食欲減退、ウイルス感染であった。

以上から、国内外で安全性プロファイルに顕著な違いはみられなかった。

STP-1 試験では、食欲減退、体重減少、恶心や嘔吐がみられた場合には、バルプロ酸ナトリウム（VPA）を減量すること、傾眠、易刺激性や筋緊張低下がみられた場合にはクロバザム（CLB）を減量することとしていた。STP-1 試験において傾眠、運動失調又は食欲減退の発現時に VPA、CLB のいずれか又はいずれも減量した被験者のほとんどにおいて軽快又は回復がみられた。

また、本剤投与との関連が否定できない有害事象による投与中止例はなかった。

以上のとおり、ME2080 の投与時により発現がみられる有害事象は、併用抗てんかん薬の減量等により回復が認められる場合が多くた。また、長期投与によって発現率が増加又は程度が悪化するような臨床的に問題となる有害事象は認められなかつた。

### 1.8.2.3 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。

### 1.8.2.4 設定根拠

STP-1 試験では、投与初期の有害事象による中止を防ぐために、初期投与量20mg/kg/日から投与を開始し、1週間毎に10mg/kg/日ずつ増量する用量調節期を設けた。この結果、用量調節期で併用抗てんかん薬が原因と考えられる有害事象が発現した場合は、併用抗てんかん薬の用量を減量することで、有害事象による中止例はなく、また、効果不十分による中止例もみられず、組み入れられたすべての被験者が投与維持期に移行した。これらにより、初期投与量を20mg/kg/日とし、1週間毎に10mg/kg/日ずつ増量する投与方法とすることとした。

維持用量については、海外承認の用法・用量に基づき50mg/kg/日としてSTP-1 試験（短期）を実施した結果、1-18歳の患者における Responder rate は STICLO 試験での ME2080 群の Responder rate と同程度であり、この 95%信頼区間の下限値は STICLO 試験のプラセボ群の Responder rate (6.5%) を上回っており、海外と同様に CLB 及び VPA への併用投与による本剤の有効性が確認された。また、投与4週後以降、Responder rate は 50.0% 以上と安定して推移した。

STP-1 試験の長期投与期は、安全性及び有効性を考慮して ME2080 の投与量が増減された。投与維持期から長期投与期へ移行した被験者では、長期投与期における ME2080 の1日投与量は、1-18歳の被験者が約50mg/kg、19-30歳の被験者が約40mg/kgであった。1-18歳の被験者では投与維持期の用量が維持されていたが、19-30歳の被験者では約10mg/kg低かった。また、長期投与期での ME2080 の1日最大投与量は、1-18歳の被験者が約60-70mg/kg (2250mg)、19-30歳の被験者が約50-60mg/kg (2000-2250mg) で、19-30歳の被験者と比べ、1-18歳の被験者の投与量は約10mg/kg高かった。

長期投与期終了時点において、発作回数に増加傾向はみられなかつた。発作が消失した被験者は、19-30歳の被験者では認められなかつたものの、1-18歳の被験者では12.5%に認められた。したがつて、発作に対する効果は、いずれの集団でも長期にわたり維持されていた。また、長期投与期において、有害事象又は効果不十分により中止した被験者はいなかつた。

以上により、維持用量は小児、成人共に50mg/kg/日とすることとした。また、1日最高投与量は、1日50mg/kg又は1日2500mg/日のいずれか低い方を超えないこととした。

### 1.8.2.5 使用上の注意（案）及びその設定根拠

本剤の非臨床試験及び臨床試験の成績を基に、SmPC 及び類薬の添付文書を参考とし、「医療用医薬品添付文書の記載要項について」（平成9年4月25日薬発第606号）、「医療用医薬品の使用上の注意記載要項について」（平成9年4月25日薬発第607号）、「医療用医薬品添付文書の記載要領について」（平成9年4月25日薬安第59号）に準拠して使用上の注意（案）を設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
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	一般的な注意事項として設定した。
用法・用量に関連する使用上の注意 (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。「薬物動態」、「臨床成績」、「薬効薬理」の項参照】	国内・海外臨床試験に基づき設定した。
(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增量により食欲減退、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。【「薬物動態」の項参照】	国内臨床試験に基づき設定した。
(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。「薬物動態」、「臨床成績」の項参照】	海外臨床試験及び文献報告に基づき、食事の影響が想定されることから設定した。
(4) カプセル剤ではドライシロップ剤と比較して $C_{max}$ 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。【「薬物動態」の項参照】	海外臨床薬理試験の成績に基づき設定した。
(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增量すること。【「慎重投与」の項参照】	肝機能障害、腎機能障害のある患者では、一般的に血中濃度上昇が考えられることから設定した。
(6) ドライシロップ剤は用時懸濁して経口投与すること。【「適用上の注意」の項参照】	ドライシロップ剤の一般的な注意事項として、類薬の添付文書を参考に設定した。
【使用上の注意】	
1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 肝機能障害、腎機能障害のある患者【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。肝機能障害、腎機能障害を悪化させるおそれがある。「重要な基本的注意」、「その他の注意」の項参照】	肝機能障害、腎機能障害のある患者では、一般的に血中濃度上昇が考えられることから設定した。
(2) 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。「重要な基本的注意」の項参照】	国内・海外臨床試験において好中球減少、血小板減少がみられることがから、SmPC 及び類薬の添付文書を参考に設定した。
(3) 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。「その他の注意」の項参照】	非臨床試験の結果から設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
(4) 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〔QT 間隔を過度に延長させるおそれがある。〕	QT 間隔への影響について体系的な検討がなされていないことから、類薬の添付文書を参考に設定した。
(5) 乳児（1歳未満）〔有効性及び安全性は確立していない（使用経験が少ない）。「小児等への投与」の項参照〕	乳児での使用経験が少ないことから、SmPC 及び類薬の添付文書を参考に設定した。
2.重要な基本的注意	
(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。血液障害、肝機能障害のある患者では、特に注意すること。〔「副作用」の項参照〕	国内・海外臨床試験及び類薬の添付文書を参考に設定した。
(2) 腎機能障害があらわさ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。腎機能障害のある患者では、特に注意すること。〔「その他の注意」の項参照〕	非臨床試験の結果及び類薬の添付文書を参考に設定した。
(3) 不整脈、QT 延長等があらわさ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。	QT 間隔への影響を含む心血管系への影響について体系的な検討がなされていないことから、SmPC 及び類薬の添付文書を参考に設定した。
(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。	国内臨床試験結果を基に設定した。
(5) 体重減少を来すがあるので、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。	国内臨床試験結果を基に設定した。
(6) 倦眠、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。	国内臨床試験結果を基に設定した。
(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されることがあるので、投与を中止する場合には、1ヶ月以上かけて徐々に減量するなど慎重に行うこと。	国内臨床試験結果を基に設定した。
(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。	国内臨床試験結果及び類薬の添付文書を参考に設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
3.相互作用 併用注意（併用に注意すること）	SmPC に記載されている薬剤及び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を設定した。
薬剤名等	臨床症状・措置方法
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。	
フェニトイント フェノバルビタール カルバマゼピン	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 クロラゼパ酸二カリウム等	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。	

使用上の注意（案）			設定根拠
併用注意（併用に注意すること）（続き）			
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（CYP1A2）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。	
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。	

使用上の注意（案）	設定根拠	
併用注意（併用に注意すること）（続き）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
HIV プロテアーゼ阻害剤 リトナビル サキナビルメシリ酸塩 ネルフィナビルメシリ酸塩等 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。
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 塩酸セルトラリン 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。

使用上の注意（案）			設定根拠
併用注意（併用に注意すること）（続き）			
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	
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、グリベンクラミドの代謝を抑制する。	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。	
<b>4. 副作用</b> 国内第 III 相臨床試験及び長期投与試験において、初めて本剤が投与された患者の安全性解析対象例 24 例中、副作用が 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。			国内臨床試験の成績に基づき設定した。
(1) 重大な副作用 <b>好中球減少症、血小板減少症</b> （頻度不明）があらわれることがあるので、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。			国内臨床試験の成績及び海外の市販後データに基づき設定した。

使用上の注意（案）					設定根拠
(2) その他の副作用					国内臨床試験の成績及び海外の市販後データに基づき設定した。
種類/頻度	15%以上	5~15%未満	5%未満	頻度不明（注）	
感染症			気管支炎、麦粒腫、肺炎		
精神神経系	傾眠、運動失調（ふらつき）、振戦	不眠症、激越、筋緊張低下	注意欠陥多動性障害、多弁、激性、行動障害、注意力障害、睡眠期リズム障害、睡眠障害、運動過多	攻撃性、易刺傷性、多弁、激性、行動障害、敵対行動、興奮性亢進、ジストニア	
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、尋麻疹	
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	体重減少	無力症、栄養障害	疲労	
肝臓	AST (GOT) 上昇、 $\gamma$ -GTP 上昇	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		
注：海外の市販後データによる。					
5.高齢者への投与 高齢者に対する安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕					高齢者の使用経験がないため、類薬の添付文書を参考に設定した。
6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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つたが、母動物に一般状態の悪化及び死亡がみられる用量（800 mg/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。〕					妊娠の使用経験がないため、類薬の添付文書及び非臨床試験結果を参考に設定した。
(2) 授乳中の婦人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。〕					産婦、授乳婦等の使用経験がないため、類薬の添付文書を参考に設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
7.小児等への投与 乳児（1歳未満）に対する使用経験は少ないので、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、新生児での使用経験はないため、特に注意すること。	1歳未満の乳児に対する使用経験が少ないとため、類薬の添付文書を参考に設定した。 低出生体重児、新生児の使用経験がないため、類薬の添付文書を参考に設定した。
8.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。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こと。	過量投与に対する処置は検討されていないため、類薬の添付文書を参考に設定した。
9.適用上の注意 (1) ドライシロップ剤 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。 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。 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するよう指導すること。 (2) カプセル剤 ボトル開封後は湿気を避けて保存すること。	ドライシロップ剤：SmPC及び類薬の添付文書を参考に設定した。  カプセル剤：開封状態では安定性が悪いことより、類薬の添付文書を参考に設定した。
10.その他の注意 (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1,000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1,000人あたり2.4人多いと計算されている。 (2) 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) 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。	類薬の添付文書を参考に設定した。  非臨床試験結果及び国内臨床試験結果に基づき設定した。  非臨床試験結果及び国内臨床試験結果に基づき設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
(4) イヌの反復投与毒性試験（13ヶ月間経口投与）において、62.5 mg/kg/日で網膜の点状出血、156.25 mg/kg/日で眼圧上昇が認められた。25 mg/kg/日（最大臨床用量 50 mg/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。	非臨床試験結果及び国内臨床試験結果に基づき設定した。
(5) 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。	依存性の可能性は評価されていないことから、類薬の添付文書を参考に設定した。

## 1.9 一般的の名称に係る文書

### 1.9.1 JAN

日本での一般的の名称については、日本名「スチリペントール」、英名「Stiripentol」として届出し、平成23年5月23日付薬食審査発0523第5号通知のとおり決定された。

JAN :

日本名：スチリペントール

英名：Stiripentol

化学名 :

日本名：(1E,3RS)-1-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)-4,4-ジメチルペント-1-エン-3-オール

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

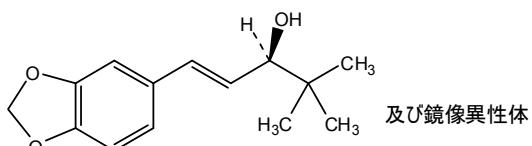
### 1.9.2 INN

INNはWHO Drug Information, Supplement to WHO Chronicle, 1975, Vol.29, No.10に以下のように収載されている。

INN : stiripentol

化学名 : 4,4-dimethyl-1-[(3,4-methylenedioxy)phenyl]-1-penten-3-ol

## 1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	(1E,3RS)-1-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)-4,4-ジメチルペント-1-エン-3-オール 及びその製剤																																																																									
構造式																																																																										
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																																																																									
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ずつ增量する。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ずつ增量する。 なお、1日最大投与量は1日50mg/kg又は2500mgのいずれか低い方を超えないこととする。																																																																									
劇薬等の指定																																																																										
市販名及び有効成分・分量	原体：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 (1包中スチリペントール 250mg 含有) , 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 含有) , 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 含有)																																																																									
毒性	<p>＜単回投与毒性＞</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>動物種</th> <th>投与経路</th> <th>性</th> <th>LD<sub>50</sub> (mg/kg)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>マウス</td> <td>経口</td> <td>♂♀</td> <td>♂&gt;3000, ♀&gt;3000</td> </tr> <tr> <td>マウス</td> <td>腹腔内</td> <td>♂♀</td> <td>♂1460, ♀1580</td> </tr> <tr> <td>マウス</td> <td>静脈内</td> <td>♂♀</td> <td>♂72, ♀77</td> </tr> <tr> <td>ラット</td> <td>経口</td> <td>♂♀</td> <td>♂, ♀&gt;3000</td> </tr> <tr> <td>ラット</td> <td>腹腔内</td> <td>♂♀</td> <td>♂1100, ♀約1000</td> </tr> </tbody> </table> <p>＜反復投与毒性＞</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>動物種</th> <th>投与期間</th> <th>投与経路</th> <th>性</th> <th>投与量 (mg/kg/日)</th> <th>無毒性量 (mg/kg/日)</th> <th>主な所見</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>マウス</td> <td>13週間</td> <td>経口</td> <td>♂♀</td> <td>60, 800</td> <td>800</td> <td>特になし</td> </tr> <tr> <td>ラット</td> <td>26週間</td> <td>経口</td> <td>♂♀</td> <td>80, 220, 800</td> <td>80</td> <td>死亡、肝重量増加、尿細管変性</td> </tr> <tr> <td>ラット</td> <td>6カ月間</td> <td>経口</td> <td>♂♀</td> <td>30, 60, 300</td> <td>300</td> <td>特になし</td> </tr> <tr> <td>イヌ</td> <td>13カ月間</td> <td>経口</td> <td>♂♀</td> <td>25, 62.5, 156.25</td> <td>25</td> <td>網膜点状出血、眼圧上昇</td> </tr> <tr> <td>サル</td> <td>4週間</td> <td>経口</td> <td>♂♀</td> <td>100, 300, 900</td> <td>300</td> <td>死亡、肝重量増加、尿細管変性</td> </tr> <tr> <td>サル</td> <td>26週間</td> <td>経口</td> <td>♂♀</td> <td>100, 250, 600</td> <td>600</td> <td>特になし</td> </tr> </tbody> </table>	動物種	投与経路	性	LD <sub>50</sub> (mg/kg)	マウス	経口	♂♀	♂>3000, ♀>3000	マウス	腹腔内	♂♀	♂1460, ♀1580	マウス	静脈内	♂♀	♂72, ♀77	ラット	経口	♂♀	♂, ♀>3000	ラット	腹腔内	♂♀	♂1100, ♀約1000	動物種	投与期間	投与経路	性	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見	マウス	13週間	経口	♂♀	60, 800	800	特になし	ラット	26週間	経口	♂♀	80, 220, 800	80	死亡、肝重量増加、尿細管変性	ラット	6カ月間	経口	♂♀	30, 60, 300	300	特になし	イヌ	13カ月間	経口	♂♀	25, 62.5, 156.25	25	網膜点状出血、眼圧上昇	サル	4週間	経口	♂♀	100, 300, 900	300	死亡、肝重量増加、尿細管変性	サル	26週間	経口	♂♀	100, 250, 600	600	特になし
動物種	投与経路	性	LD <sub>50</sub> (mg/kg)																																																																							
マウス	経口	♂♀	♂>3000, ♀>3000																																																																							
マウス	腹腔内	♂♀	♂1460, ♀1580																																																																							
マウス	静脈内	♂♀	♂72, ♀77																																																																							
ラット	経口	♂♀	♂, ♀>3000																																																																							
ラット	腹腔内	♂♀	♂1100, ♀約1000																																																																							
動物種	投与期間	投与経路	性	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見																																																																				
マウス	13週間	経口	♂♀	60, 800	800	特になし																																																																				
ラット	26週間	経口	♂♀	80, 220, 800	80	死亡、肝重量増加、尿細管変性																																																																				
ラット	6カ月間	経口	♂♀	30, 60, 300	300	特になし																																																																				
イヌ	13カ月間	経口	♂♀	25, 62.5, 156.25	25	網膜点状出血、眼圧上昇																																																																				
サル	4週間	経口	♂♀	100, 300, 900	300	死亡、肝重量増加、尿細管変性																																																																				
サル	26週間	経口	♂♀	100, 250, 600	600	特になし																																																																				

副作用	副作用発現率：22/24=91.7%																				
	<table border="1"><thead><tr><th>副作用の種類</th><th>例数/評価例数 (発現率)</th></tr></thead><tbody><tr><td>傾眠</td><td>19/24 (79.2%)</td></tr><tr><td>食欲減退</td><td>16/24 (66.7%)</td></tr><tr><td>運動失調</td><td>14/24 (58.3%)</td></tr><tr><td>γ-GTP 増加</td><td>9/24 (37.5%)</td></tr><tr><td>振戦</td><td>6/24 (25.0%)</td></tr><tr><td>AST 増加</td><td>4/24 (16.7%)</td></tr><tr><td>皮膚乾燥</td><td>3/24 (12.5%)</td></tr><tr><td>体重減少</td><td>3/24 (12.5%)</td></tr><tr><td>白血球数減少</td><td>3/24 (12.5%)</td></tr></tbody></table>	副作用の種類	例数/評価例数 (発現率)	傾眠	19/24 (79.2%)	食欲減退	16/24 (66.7%)	運動失調	14/24 (58.3%)	γ-GTP 増加	9/24 (37.5%)	振戦	6/24 (25.0%)	AST 増加	4/24 (16.7%)	皮膚乾燥	3/24 (12.5%)	体重減少	3/24 (12.5%)	白血球数減少	3/24 (12.5%)
副作用の種類	例数/評価例数 (発現率)																				
傾眠	19/24 (79.2%)																				
食欲減退	16/24 (66.7%)																				
運動失調	14/24 (58.3%)																				
γ-GTP 増加	9/24 (37.5%)																				
振戦	6/24 (25.0%)																				
AST 増加	4/24 (16.7%)																				
皮膚乾燥	3/24 (12.5%)																				
体重減少	3/24 (12.5%)																				
白血球数減少	3/24 (12.5%)																				
会社	Meiji Seika ファルマ株式会社 製剤：輸入																				

CTD添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
3.2.S.1.1	3.2.S.1.1 名称 (スチリペントール、Pharmasynthese)	Meiji Seika ファルマ	—	—	国内	—	評価資料
3.2.S.1.2	3.2.S.1.2 Structure - Stiripentol, Synkem & Pharmasynthese	BIOCODEX	—	—	海外	—	評価資料
3.2.S.1.3	3.2.S.1.3 General Properties - Stiripentol, Synkem & Pharmasynthese	BIOCODEX	—	—	海外	—	評価資料
3.2.S.2.1	3.2.S.2.1 製造業者 (スチリペントール、Pharmasynthese)	Meiji Seika ファルマ	—	—	国内	—	評価資料
3.2.S.2.2	3.2.S.2.2 製造方法及びプロセス・コントロール (スチリペントール、Pharmasynthese)	Meiji Seika ファルマ	—	—	国内	—	評価資料
3.2.S.2.3	3.2.S.2.3 Control of Materials - Stiripentol, Pharmasynthese	BIOCODEX	—	—	海外	—	評価資料
3.2.S.2.4	3.2.S.2.4 Controls of Critical Steps and Intermediates - Stiripentol, Pharmasynthese	BIOCODEX	—	—	海外	—	評価資料
3.2.S.2.5	3.2.S.2.5 プロセス・バリデーション/プロセス評価 (スチリペントール、Pharmasynthese)	Meiji Seika ファルマ	—	—	国内	—	評価資料
3.2.S.3.1-01	3.2.S.3.1 Elucidation of Structure and other Characteristics - Stiripentol, Synkem & Pharmasynthese	BIOCODEX	—	—	海外	—	評価資料
3.2.S.3.1-02	S10400:スチリペントールのキレート能の確認	■■■■■ 20 ■■■■■ 20 ■■■■■	Meiji Seika ファルマ CMC研究所	国内	—	—	評価資料
3.2.S.3.2	3.2.S.3.2 Impurities - Stiripentol, Synkem & Pharmasynthese	BIOCODEX	—	—	海外	—	評価資料
3.2.S.4.1	3.2.S.4.1 Specification - Stiripentol, Synkem & Pharmasynthese	BIOCODEX	—	—	海外	—	評価資料

CTD添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
3.2.S.4.2	3.2.S.4.2 Analytical Procedures - Stiripentol, Synkem & Pharmasynthese	BIOCODEX	—	—	海外	—	評価資料
3.2.S.4.3-01	3.2.S.4.3 Validation of Analytical Procedures - Stiripentol, Synkem & Pharmasynthese	BIOCODEX	—	—	海外	—	評価資料
3.2.S.4.3-02	S10859:Stiripentolのエーテル体試験法の分析法バリデーション	████████	20██-20██	Meiji Seika ファルマ CMC研究所	国内	—	評価資料
3.2.S.4.4	3.2.S.4.4 ロット一覧 (スチリペントール、Pharmasynthese)	Meiji Seika ファルマ	—	—	国内	—	評価資料
3.2.S.4.5-01	3.2.S.4.5 規格及び試験方法の妥当性	Meiji Seika ファルマ	—	—	国内	—	評価資料
3.2.S.4.5-02	3.2.S.4.5-02 規格設定を行わなかった試験項目	Meiji Seika ファルマ	—	—	国内	—	評価資料
3.2.S.5	3.2.S.5 Reference Standards or Materials - Stiripentol, Synkem & Pharmasynthese	BIOCODEX	—	—	海外	—	評価資料
3.2.S.6	3.2.S.6 容器及び施栓系 (スチリペントール、Pharmasynthese)	Meiji Seika ファルマ	—	—	国内	—	評価資料
3.2.S.7.1-1	3.2.S.7.1 Stability Summary and Conclusions - Stiripentol, Pharmasynthese	BIOCODEX	—	—	海外	—	評価資料
3.2.S.7.1-2	3.2.S.7.1 Stability Summary and Conclusions - Stiripentol, Synkem	BIOCODEX	—	—	海外	—	参考資料
3.2.S.7.2	3.2.S.7.2 Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment - Stiripentol, Synkem & Pharmasynthese	BIOCODEX	—	—	海外	—	評価資料
3.2.S.7.3-1	3.2.S.7.3 Stability Data - Stiripentol, Pharmasynthese	BIOCODEX	—	—	海外	—	評価資料

CTD添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
3.2.S.7.3-2	3.2.S.7.3 Stability Data - Stiripentol, Synkem	BIOCODEX	—	—	海外	—	参考資料
3.2.P.1-syr-1	3.2.P.1 製剤及び処方(ディアコミットドライシロップ分包250 mg)	Meiji Seika ファルマ	—	—	国内	—	評価資料
3.2.P.1-syr-2	3.2.P.1 製剤及び処方(ディアコミットドライシロップ分包500 mg)	Meiji Seika ファルマ	—	—	国内	—	評価資料
3.2.P.2.1-syr	3.2.P.2.1 Components of the Drug Product - Diacomit Sachets, 250 mg & 500 mg	BIOCODEX	—	—	海外	—	評価資料
3.2.P.2.2-syr-1	3.2.P.2.2 Drug Product - Diacomit Sachets, 250 mg & 500 mg	BIOCODEX	—	—	海外	—	評価資料
3.2.P.2.2-syr-2	S10274:DIACOMITドライシロップ250mgの牛乳添加時の溶出曲線の確認	[REDACTED] [REDACTED]	20 20	Meiji Seika ファルマ株式会社 CMC研究所	国内	—	評価資料
3.2.P.2.2-syr-3	S10398:DIACOMITドライシロップ250mgの内容物の飲料等との配合変化試験	[REDACTED] [REDACTED]	20 20	Meiji Seika ファルマ CMC研究所	国内	—	評価資料
3.2.P.2.2-syr-4	S10399:DIACOMITドライシロップ250mgの内容物の飲料等との配合変化試験(2)	[REDACTED] [REDACTED]	20 20	Meiji Seika ファルマ CMC研究所	国内	—	評価資料
3.2.P.2.2-syr-5	S10765:DIACOMITドライシロップの懸濁性及び懸濁液中でのスチリペントールの均一性評価	[REDACTED]	20	Meiji Seika ファルマ CMC研究所	国内	—	評価資料
3.2.P.2.2-syr-6	S10215:ME2080 のイヌ経口吸収性に及ぼす乳製品(牛乳)の影響	[REDACTED] [REDACTED]	20 20	Meiji Seika ファルマ CMC研究所	国内	—	評価資料
3.2.P.2.2-syr-7	S10742:ME2080の胃内環境を想定した溶液安定性	[REDACTED] [REDACTED]	20 20	Meiji Seika ファルマ CMC研究所	国内	—	評価資料
3.2.P.2.3-syr-1	3.2.P.2.3 Manufacturing Process Development - Diacomit Sachets, 250 mg & 500 mg	BIOCODEX	—	—	海外	—	評価資料

CTD添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
3.2.P.2.3-syr-2	ICH STABILITY STUDY on stiripentol granule	BIOCODEX	20■■■	■■■■■	海外	—	評価試料
3.2.P.2.4-syr	3.2.P.2.4 Container Closure System - Diacomit Sachets, 250 mg & 500 mg	BIOCODEX	—	—	海外	—	評価資料
3.2.P.2.5-syr	3.2.P.2.5 Microbiological Attributes - Diacomit Sachets, 250 mg & 500 mg	BIOCODEX	—	—	海外	—	評価資料
3.2.P.2.6-syr	3.2.P.2.6 Compatibility - Diacomit Sachets, 250 mg & 500 mg	BIOCODEX	—	—	海外	—	評価資料
3.2.P.3.1-syr	3.2.P.3.1 製造者 (ディアコミットドライシロップ分包250 mg、500 mg)	Meiji Seika ファルマ	—	—	国内	—	評価資料
3.2.P.3.2-syr	3.2.P.3.2 製造処方 (ディアコミットドライシロップ分包250 mg、500 mg)	Meiji Seika ファルマ	—	—	国内	—	評価資料
3.2.P.3.3-syr	3.2.P.3.3 製造工程及びプロセス・コントロール (ディアコミットドライシロップ分包250 mg、500 mg)	Meiji Seika ファルマ	—	—	国内	—	評価資料
3.2.P.3.4-syr	3.2.P.3.4 重要工程及び重要中間体の管理 (ディアコミットドライシロップ分包250 mg、500 mg)	Meiji Seika ファルマ	—	—	海外	—	評価資料
3.2.P.3.5-syr	3.2.P.3.5 Process Validation and/or Evaluation - Diacomit Sachets, 250 mg & 500 mg	BIOCODEX	—	—	海外	—	評価資料
3.2.P.4.1-syr	3.2.P.4.1 規格及び試験方法 (ディアコミットドライシロップ分包250 mg、500 mg)	Meiji Seika ファルマ	—	—	国内	—	評価資料
3.2.P.4.2-syr	3.2.P.4.2 試験方法(分析方法) (ディアコミットドライシロップ分包250 mg、500 mg)	Meiji Seika ファルマ	—	—	国内	—	評価資料
3.2.P.4.3-syr	3.2.P.4.3 試験方法(分析方法)のバリデーション (ディアコミットドライシロップ分包250 mg、500 mg)	Meiji Seika ファルマ	—	—	国内	—	評価資料

CTD添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
3.2.P.4.4-syr	3.2.P.4.4 規格及び試験方法(分析方法)の妥当性(ディアコミットドライシロップ分包250 mg、500 mg)	Meiji Seika ファルマ	—	—	国内	—	評価資料
3.2.P.4.5-syr	3.2.P.4.5 Excipients of Human or Animal Origin - Diacomit Sachets, 250 mg & 500 mg	BIOCODEX	—	—	海外	—	評価資料
3.2.P.4.6-syr	3.2.P.4.6 新規添加剤(ディアコミットドライシロップ分包250 mg、500 mg)	Meiji Seika ファルマ	—	—	国内	—	評価資料
3.2.P.5.1-syr	3.2.P.5.1 規格及び試験方法(ディアコミットドライシロップ分包250 mg及び分包500 mg)	Meiji Seika ファルマ	—	—	国内	—	評価資料
3.2.P.5.2-syr	3.2.P.5.2 試験方法(分析方法)(ディアコミットドライシロップ分包250 mg、500 mg)	Meiji Seika ファルマ	—	—	国内	—	評価資料
3.2.P.5.3-syr-1	3.2.P.5.3 Validation of Analytical Procedures - Diacomit Sachets, 250 mg	BIOCODEX	—	—	海外	—	評価資料
3.2.P.5.3-syr-2	3.2.P.5.3 Validation of Analytical Procedures - Diacomit Sachets, 500 mg	BIOCODEX	—	—	海外	—	評価資料
3.2.P.5.3-syr-3	S10572:DIACOMIT Sachets 250 mg の定量法:室内再現精度	[REDACTED]	20 20	Meiji Seika ファルマ CMC研究所	国内	—	評価資料
3.2.P.5.3-syr-4	S10592:DIACOMIT製剤の溶出性試験法の室内再現精度及び溶液安定性	[REDACTED]	20 20	Meiji Seika ファルマ CMC研究所	国内	—	評価資料
3.2.P.5.3-syr-5	S10617:DIACOMIT製剤のエーテル体試験法の室内再現精度	[REDACTED]	20 20	Meiji Seika ファルマ CMC研究所	国内	—	評価資料
3.2.P.5.3-syr-6	S10773:DIACOMIT製剤の溶出性試験法における標準溶液の調製方法の変更に関する検討	[REDACTED]	20 20	Meiji Seika ファルマ CMC研究所	国内	—	評価資料
3.2.P.5.4-syr	3.2.P.5.4 ロット一覧 (ディアコミットドライシロップ分包250mg及び500mg)	Meiji Seika ファルマ	—	—	国内	—	評価資料

CTD添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
3.2.P.5.5-syr	3.2.P.5.5 Characterisation of Impurities - Diacomit Sachets, 250 mg & 500 mg	BIOCODEX	—	—	海外	—	評価資料
3.2.P.5.6-syr	3.2.P.5.6 規格の妥当性(ディアコミットドライシロップ分包250mg、500mg)	Meiji Seika ファルマ	—	—	国内	—	評価資料
3.2.P.6-syr	3.2.P.6 Reference Standards or Materials - Diacomit Sachets, 250 mg & 500 mg	BIOCODEX	—	—	海外	—	評価資料
3.2.P.7-syr	3.2.P.7 Container Closure System - Diacomit Sachets, 250 mg & 500 mg	BIOCODEX	—	—	海外	—	評価資料
3.2.P.8.1-syr-1	3.2.P.8.1 Stability Summary and Conclusion - Diacomit Sachets, 250 mg	BIOCODEX	—	—	海外	—	評価資料
3.2.P.8.1-syr-2	3.2.P.8.1 Stability Summary and Conclusion - Diacomit Sachets, 500 mg	BIOCODEX	—	—	海外	—	評価資料
3.2.P.8.2-syr-1	3.2.P.8.2 Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment - Diacomit Sachets, 250 mg	BIOCODEX	—	—	海外	—	評価資料
3.2.P.8.2-syr-2	3.2.P.8.2 Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment - Diacomit Sachets, 500 mg	BIOCODEX	—	—	海外	—	評価資料
3.2.P.8.3-syr-1	3.2.P.8.3 Stability Data - Diacomit Sachets, 250 mg	BIOCODEX	—	—	海外	—	評価資料
3.2.P.8.3-syr-2	3.2.P.8.3 Stability Data - Diacomit Sachets, 500 mg	BIOCODEX	—	—	海外	—	評価資料
3.2.P.8.3-syr-3	S10743:DIACOMITドライシロップ服用時の溶液安定性	████████	20 20	Meiji Seika ファルマ CMC研究所	国内	—	評価資料
3.2.P.1-cap-1	3.2.P.1 製剤及び処方(ディアコミットカプセル 250 mg)	Meiji Seika ファルマ	—	—	国内	—	評価資料

CTD添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
3.2.P.1-cap-2	3.2.P.1 製剤及び処方(ディアコミットカプセル 500 mg)	Meiji Seika ファルマ	—	—	国内	—	評価資料
3.2.P.2.1-cap	3.2.P.2.1 Components of the Drug Product - Diacomit Capsules, 250 mg & 500 mg	BIOCODEX	—	—	海外	—	評価資料
3.2.P.2.2-cap	3.2.P.2.2 Drug Product - Diacomit Capsules, 250 mg & 500 mg	BIOCODEX	—	—	海外	—	評価資料
3.2.P.2.3-cap	3.2.P.2.3 Manufacturing Process Development - Diacomit Capsules, 250 mg & 500 mg	BIOCODEX	—	—	海外	—	評価資料
3.2.P.2.4-cap	3.2.P.2.4 Container Closure System - Diacomit Capsules, 250 mg & 500 mg	BIOCODEX	—	—	海外	—	評価資料
3.2.P.2.5-cap	3.2.P.2.5 Microbiological Attributes - Diacomit Capsules, 250 mg & 500 mg	BIOCODEX	—	—	海外	—	評価資料
3.2.P.2.6-cap	3.2.P.2.6 Compatibility - Diacomit Capsules, 250 mg & 500 mg	BIOCODEX	—	—	海外	—	評価資料
3.2.P.3.1-cap	3.2.P.3.1 製造者 (ディアコミットカプセル250 mg)	Meiji Seika ファルマ	—	—	国内	—	評価資料
3.2.P.3.2-cap	3.2.P.3.2 製造処方 (ディアコミットカプセル250 mg)	Meiji Seika ファルマ	—	—	国内	—	評価資料
3.2.P.3.3-cap	3.2.P.3.3 製造工程及びプロセス・コントロール (ディアコミットカプセル250 mg)	Meiji Seika ファルマ	—	—	国内	—	評価資料
3.2.P.3.4-cap-1	3.2.P.3.4 重要工程及び重要中間体の管理(ディアコミットカプセル 250 mg)	Meiji Seika ファルマ	—	—	海外	—	評価資料
3.2.P.3.4-cap-2	STIRIPENTOL GRANULATE: water content method correlation and water content correlation with the size of the granulate	BIOCODEX	20 20	■■■■■	海外	—	評価試料

CTD添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
3.2.P.3.5-cap	3.2.P.3.5 Process Validation and/or Evaluation - Diacomit Capsules, 250 mg & 500 mg	BIOCODEX	—	—	海外	—	評価資料
3.2.P.4.1-cap	3.2.P.4.1 規格及び試験方法 (ディアコミットカプセル250 mg)	Meiji Seika ファルマ	—	—	国内	—	評価資料
3.2.P.4.2-cap	3.2.P.4.2 試験方法(分析方法) (ディアコミットカプセル250 mg)	Meiji Seika ファルマ	—	—	国内	—	評価資料
3.2.P.4.3-cap	3.2.P.4.3 試験方法(分析方法)のバリデーション (ディアコミットカプセル250 mg)	Meiji Seika ファルマ	—	—	国内	—	評価資料
3.2.P.4.4-cap	3.2.P.4.4 規格及び試験方法(分析方法)の妥当性(ディアコミットカプセル250 mg)	Meiji Seika ファルマ				—	評価資料
3.2.P.4.5-cap	3.2.P.4.5 Excipients of Human or Animal Origin - Diacomit Capsules, 250 mg & 500 mg	BIOCODEX	—	—	海外	—	評価資料
3.2.P.4.6-cap	3.2.P.4.6 Novel Excipients - Diacomit Capsules, 250 mg & 500 mg	BIOCODEX	—	—	海外	—	評価資料
3.2.P.5.1-cap	3.2.P.5.1 規格及び試験方法(ディアコミットカプセル250 mg)	Meiji Seika ファルマ	—	—	国内	—	評価資料
3.2.P.5.2-cap	3.2.P.5.2 試験方法(分析方法) (ディアコミットカプセル250 mg)	Meiji Seika ファルマ	—	—	国内	—	評価資料
3.2.P.5.3-cap-1	3.2.P.5.3 Validation of Analytical Procedures - Diacomit Capsules, 250 mg	BIOCODEX	—	—	海外	—	評価資料
3.2.P.5.3-cap-2	3.2.P.5.3 Validation of Analytical Procedures - Diacomit Capsules, 500 mg	BIOCODEX	—	—	海外	—	評価資料
3.2.P.5.3-cap-3	S10573:DIACOMIT capsules 250 mg の定量法:室内再現精度	████████	20 20	Meiji Seika ファルマ CMC研究所	国内	—	評価資料

CTD添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
3.2.P.5.4-cap-1	3.2.P.5.4 ロット一覧 (ディアコミットカプセル250mg)	Meiji Seika ファルマ	—	—	国内	—	評価資料
3.2.P.5.4-cap-2	3.2.P.5.4 ロット一覧 (ディアコミットカプセル500mg)	Meiji Seika ファルマ	—	—	国内	—	評価資料
3.2.P.5.5-cap	3.2.P.5.5 Characterisation of Impurities - Diacomit Capsules	BIOCODEX	—	—	海外	—	評価資料
3.2.P.5.6-cap-1	3.2.P.5.6 規格の妥当性(ディアコミットカプセル250mg)	Meiji Seika ファルマ	—	—	国内	—	評価資料
3.2.P.5.6-cap-2	S10908:ME2080カプセル剤の崩壊試験	[REDACTED] [REDACTED]	20 [REDACTED] [REDACTED]	Meiji Seika ファルマ CMC研究所	国内	—	評価資料
3.2.P.6-cap	3.2.P.6 Reference Standards or Materials - Diacomit Capsules	BIOCODEX	—	—	海外	—	評価資料
3.2.P.7-cap-1	3.2.P.7 Container Closure System - Diacomit Capsules, 250 mg	BIOCODEX	—	—	海外	—	評価資料
3.2.P.7-cap-2	3.2.P.7 Container Closure System - Diacomit Capsules	BIOCODEX	—	—	海外	—	評価資料
3.2.P.8.1-cap-1	3.2.P.8.1 Stability Summary and Conclusion - Capsules, 250 mg	BIOCODEX	—	—	海外	—	評価資料
3.2.P.8.1-cap-2	3.2.P.8.1 Stability Summary and Conclusion - Diacomit Capsules, 500 mg	BIOCODEX	—	—	海外	—	評価資料
3.2.P.8.2-cap-1	3.2.P.8.2 Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment - Diacomit Capsules, 250 mg	BIOCODEX	—	—	海外	—	評価資料
3.2.P.8.2-cap-2	3.2.P.8.2 Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment - Diacomit Capsules, 500 mg	BIOCODEX	—	—	海外	—	評価資料

CTD添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
3.2.P.8.3-cap-1	3.2.P.8.3 Stability Data - Diacomit Capsules, 250 mg	BIOCODEX	—	—	海外	—	評価資料
3.2.P.8.3-cap-2	3.2.P.8.3 Stability Data - Diacomit Capsules, 500 mg	BIOCODEX	—	—	海外	—	評価資料
3.2.P.8.3-cap-3	S11181:ディアコミットカプセルの実保存条件における安定性評価	████████	20[ 20]	Meiji Seika ファルマ CMC研究所	国内	—	評価資料
3.3-01	ヒドロキシエチルセルロース. 医薬品添加物事典 2007, 薬事日報社; 221-2.	—	—	—	国内	医薬品添加物辞典 2007, 薬事日報社	—
3.3-02	Final Report on the Safety Assessment of Hydroxyethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Methylcellulose, Hydroxypropyl Methylcellulose, and Cellulose Gum. Journal of the American college of Toxicology 1986; 5(3): 1-59.	—	—	—	海外	Journal of the American college of Toxicology 1986; 5(3): 1-59.	—
3.3-03	████████	████	—	—	海外	—	—
3.3-04	The Chronic Toxicity of Hydroxyethyl Cellulose for Rats. J Am Pharm Assoc Sci. Ed. 1947;36:335-6.	Smyth HF 他	—	—	海外	J Am Pharm Assoc Sci. Ed. 1947; 36: 335-6.	—
3.3-05	ヒドロキシエチルセルロース. 医薬品添加物ハンドブック, 丸善株式会社; 280.	—	—	—	国内	医薬品添加物ハンドブック, 丸善株式会社	—
3.3-06	Assessment of Labrasol®/Labrafil®/Transcutol® (4/4/2, v/v/v) as a non-clinical vehicle for poorly water-soluble compounds after 4-week oral toxicity study in Wistar rats. Regul Toxicol Pharmacol. 2010 Jul-Aug; 57(2-3): 284-90.	Delongeas JL 他	—	—	海外	Regul Toxicol Pharmacol. 2010 Jul-Aug; 57(2-3): 284-90.	—
3.3-07	Preventive and curative effect of melatonin on mammary carcinogenesis induced by dimethylbenz[a]anthracene in the female Sprague-Dawley rat. Breast Cancer Res. 2005; 7(4): R470-6.	Lenoir V 他	—	—	海外	Breast Cancer Res. 2005; 7(4): R470-6.	—

CTD添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
3.3-08	Evaluation of a rat strain: Spontaneous Changes of Reproductive Parameters and Deviations of Fetal Morphology in the Wistar Han Rat (CRL GLX BRL HAN:WI). Reprod Toxicol. 2002 Jul-Aug;16(4), abstract 51: 424-5.	Viertel B	—	—	海外	Reprod Toxicol. 2002 Jul-Aug;16(4), abstract 51: 424-5.	—
3.3-09	Agents Classified by the IARC Monographs, Volumes 1–104	IARC	—	—	海外	<a href="http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/ClassificationsCASOrder">http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/ClassificationsCASOrder</a>	—
3.3-10	Maltodextrin. Food Chemicals Codex 8th ed.; 690-1	—	—	—	海外	Food Chemicals Codex 8th ed.	—
3.3-11	デキストリン. 医薬品添加物辞典 2007, 薬事日報社; 182-3	—	—	—	国内	医薬品添加物辞典 2007, 薬事日報社	—
3.3-12	デキストリン. 改訂 医薬品添加物ハンドブック, 薬事日報社; 590-2.	—	—	—	国内	改訂 医薬品添加物ハンドブック, 薬事日報社	—
3.3-13	マルトデキストリン. 改訂 医薬品添加物ハンドブック, 薬事日報社; 929-32.	—	—	—	国内	改訂 医薬品添加物ハンドブック, 薬事日報社	—
3.3-14	[REDACTED]	イーエヌ大塚 製薬	—	—	国内	—	—
3.3-15	[REDACTED]	イーエヌ大塚 製薬	—	—	国内	—	—

CTD添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2 試験報告書							
4.2.1 薬理試験							
4.2.1.1 効力を裏付ける試験							
4.2.1.1-01	Expert Pharmacological Evaluation.		19[REDACTED]- 19[REDACTED]-	[REDACTED] (フランス)	海外	BC.114/GB	参考資料
4.2.1.1-02	Mise en évidence d'une activité anticonvulsivante chez la Souris et chez le Rat. (英訳) Study of anticonvulsant activity In the mouse and the rat	他	19[REDACTED]- 19[REDACTED]-	[REDACTED] (フランス)	海外	BC.135	参考資料
4.2.1.1-03	The early evaluation of anticonvulsant drugs. The profile of anticonvulsant activity and acute toxicity of 61081 and some prototype antiepileptic drugs in mice and rats.	他	不明- 19[REDACTED]	University of Utah (米国)	海外	BC.098/GB	参考資料
4.2.1.1-04	Efficacy of stiripentol in the intravenous pentylenetetrazol infusion seizure model in the rat.	Shen DD 他	—	Department. of Pharmaceutics, University of Washington (米 国)	海外	Epilepsy Res 1990;7:40-8.	参考資料
4.2.1.1-05	A new type of anticonvulsant, stiripentol - Pharmacological profile and neurochemical study.	Poisson M 他	—	BIOCODEX (フランス)	海外	ArzneimForsch/Drug Res 1984;34(2):199-204.	参考資料
4.2.1.1-06	Stiripentol in acute/chronic efficacy tests in monkey model.	Lockard JS 他	—	Departments of Psychology, Pharmaceutics and Biostatics, University of Washington (米 国)	海外	Epilepsia 1985;26(6):704-12.	参考資料
4.2.1.1-07	Effet du stiripentol dans un modèle d'épilepsie génétique chez la souris DBA/2. (英訳) Effect of stiripentol in a genetic epilepsy model in DBA/2 mouse.	他	19[REDACTED]- 19[REDACTED]-	[REDACTED] (フランス)	海外	BC.268	参考資料

CTD添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.1.1-08	Evaluation de l'effet anti-absence du stiripentol sur une souche de rats Wistar présentant une forme génétique d'absences petit mal-like. (英訳) Evaluation of the antiabsence effect of stiripentol in a strain of Wistar rats with a genetic form of petit-mal type absences	████████ 他	不明- 19████	████████ (フランス)	海外	BC.171	参考資料
4.2.1.1-09	Comparative anticonvulsant potency and pharmacokinetics of (+)- and (-)- enantiomers of stiripentol.	Shen DD 他	—	Department. of Pharmaceutics, School of Pharmacy, University of Washington (米国)	海外	Epilepsy Res 1992;12:29-36.	参考資料
4.2.1.1-10	Stiripentol et isomères: neurotoxicité et propriétés anticonvulsivanteschez le rat (voie orale). Partie 1: électrochoc maximal (MES). (英訳) Neurotoxicity and anticonvulsive activity of stiripentol and its two enantiomers in rats (oral route) - Part 1 : Maximal electroshock test (MES)	████████ 他	19████- 19████	████████ (フランス)	海外	BC.293	参考資料
4.2.1.1-11	Stiripentol et isomères: propriétés anticonvulsivanteschez le rat (voie orale) Partie 2: Pentylenetétrazol (PTZ). (英訳) Anticonvulsive activity of stiripentol and its two enantiomers in rats (oral route) - Part 2 : Pentylenetetrazol (PTZ) test	████████ 他	19████- 19████	████████ (フランス)	海外	BC.294	参考資料
4.2.1.1-12	Stereoselective pharmacokinetics of stiripentol - An explanation for the development of tolerance to anticonvulsant effect.	Arends R 他	—	Departments. of Pharmaceutics and Medicinal Chemistry, University of Washington (米国)	海外	Epilepsy Res 1994;18:91-6.	参考資料

CTD添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.1.1-13	Enzymologie pharmaco-cellulaire du mode d'action du stiripentol au cours de l'épilepsie cardiazolique- III. Les métabolismes protidique, nucléoprotidique, lipidique et des protéoglycans. (英訳) Pharmaco-cellular enzymology of the mode of action of the stiripentol during the pentylenetetrazolic epilepsy - III. The metabolism of lipids, proteins, nucleoproteins and proteoglycans.	Wegmann R 他	—	Institut d ' Histochemie Medicale, UER Saints-Peres, Universite Rene Descartes (フランス)	海外	Cell Mol Biol 1978;23: 455-80.	参考資料
4.2.1.1-14	Stiripentol, a putative antiepileptic drug, enhances the duration of opening of GABA <sub>A</sub> -receptor channel.	Quilichini P 他	—	INSERM U29-INMED (フランス)	海外	Epilepsia 2006;47(4):704-16.	参考資料
4.2.1.1-15	The anti-convulsant stiripentol acts directly on the GABA <sub>A</sub> receptor as a positive allosteric modulator.	Fisher JL	—	Department of Pharmacology, Physiology and Neuroscience, University of South Carolina Schol of Medicine (米国)	海外	Neuropharmacology 2009; 56:190-7.	参考資料
4.2.1.1-16	Associations stiripentol + anticonvulsivants Recherche d'une potentiation de l'activité anticonvulsivante chez la souris et le rat. (英訳) Associations of stiripentol + anticonvulsants - Study of potentiation of anticonvulsant activity in the mouse and rat	████████ ████████	19- 19-	████████ (フランス)	海外	BC.093	参考資料
4.2.1.1-17	Characterization of the anticonvulsant, behavioral and pharmacokinetic interaction profiles of stiripentol in combination with clonazepam, ethosuximide, phenobarbital, and valproate using isobolographic analysis.	Luszczki JJ 他	—	Department of Pathophysiology, Medical University of Lublin (ポーランド)	海外	Epilepsia. 2006;47(11):1841-54.	参考資料
4.2.1.1-18	Biphasic characteristic of interactions between stiripentol and carbamazepine in the mouse maximal electroshock-induced seizure model: a three-dimensional isobolographic analysis.	Luszczki JJ 他	—	Department of Pathophysiology, Medical University of Lublin (ポーランド)	海外	Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 2006;374(1):51-64.	参考資料



CTD添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.1.4-01	Interaction médicamenteuses du stiripentol en association avec amiodarone, salbutamol, lidocaine, lithium, glibenclamide, halothane, digitoxine et imipramine. (英訳) Drug interactions of Stiripentol when associated to amiodarone, salbutamol, lidocaïne, lithium, glibenclamide, halothane, digitoxin and imipramine.	他	不明-19[■■]	[■■] (フランス)	海外	BC.235	参考資料
4.2.1.4-02	Interactions médicamenteuses du stiripentol (associations STP + Bêtabloquants). (英訳) Drug interactions with stiripentol (STP + beta-blocker Associations)	他	19[■■]-19[■■]	[■■] (フランス)	海外	BC.189	参考資料
4.2.1.4-03	Interactions médicamenteuses du stiripentol en association avec carbamazépine, théophylline, phénobarbital, éthanol, aspirine, antipyrine, antivitamines K, éthinylestradiol et dihydroergotamine. (英訳) Drug interactions of stiripentol when associated to carbamazepine, theophylline, phenobarbital, ethanol, aspirin, antipyrine, antivitamin K drugs, ethinylestradiol and dihydroergotamine.	他	不明-19[■■]	[■■] (フランス)	海外	BC.188	参考資料
4.2.2 薬物動態試験							
4.2.2.2 吸收							
4.2.2.2-01	Relation between plasma concentration and anticonvulsant effect of stiripentol in rats.	他	不明-19[■■]	[■■] (フランス)	海外	BC.097/GB	参考資料
4.2.2.2-02	Etude pharmacocinétique du 3H-stiripentol chez le rat. (英訳) Pharmacokinetic study of 3H-stiripentol in the rat.	Pieri F 他	—	Pharmacodynamic Laboratory, Amiens Pharmacy University (フランス)	海外	Eur J Drug Metab Pharmacokinet 1982;7(1):5-10.	参考資料
4.2.2.2-03	Disposition of stiripentol in the pregnant and non-pregnant female rat.	Maurizis JC 他	—	Inserm U 71, Clemont-Ferrand Cedex (フランス)	海外	Xenobiotica 1993;23(12):1335-43.	参考資料

CTD添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.2.2-04	Pharmacokinetic profile of a new anticonvulsant, stiripentol, in the rhesus monkey.	Lin H 他	—	Departments of Pharmaceutics and Neurological Surgery, University of Washington (米国)	海外	Epilepsia 1983;24:692-702.	参考資料
4.2.2.2-05	Metabolic chiral inversion of stiripentol in the rat - I. Mechanistic studies.	Zhang K 他	—	Department of Medicinal Chemistry and Pharmaceutics, University of Washington, and Biocodex Research Center	海外	Drug Metab Dispos 1994;22(4):544-53.	参考資料
4.2.2.2-06	Metabolic chiral inversion of stiripentol in the rat - II. Influence of route of administration.	Tang C 他	—	Department of Medicinal Chemistry and Pharmaceutics, University of Washington, and Biocodex Research Center	海外	Drug Metab Dispos 1994;22(4):554-60.	参考資料
4.2.2.3 分布							
4.2.2.3-01	Ex vivo inhibition of rat brain cytochrome P-450 activity by stiripentol.	Mesnil M 他		School of Pharmacy, University of Lausanne (スイス)	海外	Biochem Pharmacol 1988;37(19):3619-22.	参考資料
4.2.2.3-02	Etude de la liaison du <sup>3</sup> H stiripentol aux protéines plasmatiques chez la souris et le rat. (英訳) Study of <sup>3</sup> H stiripentol binding with plasma proteins in mice and rats.	[REDACTED]	不明-20 [REDACTED]	[REDACTED] (フランス)	海外	BC.295	参考資料
4.2.2.3-03	Etude du passage dans le lait et de sa liaison protéique. (英訳) Passage of stiripentol into milk and its liaison to proteins.	[REDACTED]	19 [REDACTED]-19 [REDACTED]	[REDACTED] (フランス)	海外	BC.258	参考資料

CTD添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.2.4 代謝							
4.2.2.4-01	The metabolic fate of stiripentol in the rat - Studies on cytochrome P-450-mediated methylenedioxy ring cleavage and side chain isomerism.	Zhang K 他	—	Department of Medicinal Chemistry, University of Washington (米国)	海外	Drug Metab Dispos 1990;18(5):794-803.	参考資料
4.2.2.4-02	In vitro inhibition by stiripentol of rat brain cytochrome P-450-mediated naphthalene hydroxylation.	Mesnil M 他	—	School of Pharmacy, University of Lausanne (スイス)	海外	Xenobiotica 1988;18(9):1097-106.	参考資料
4.2.2.4-03	Effet du stiripentol sur les enzymes du métabolisme des médicaments chez le rat et la souris. (英訳) Effects of stiripentol on drug metabolism enzymes in the rat and mouse.	[REDACTED] [REDACTED]	19[REDACTED]- 19[REDACTED]	[REDACTED] (フランス)	海外	BC.236	参考資料
4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用 (非臨床)							
4.2.2.6-01	Effect of stiripentol dose on phenytoin-induced teratogenesis in a mouse model.	Finnell RH 他	—	Department of Veterinary Anatomy and Public Health, Texas A&M University (米国)	海外	Reproductive Toxicology. 1999;13(2):85-91	参考資料
4.2.2.6-02	Protective effect of stiripentol on acetaminophen-induced hepatotoxicity in rat.	Tran A 他	—	Service de Pharmacologie Perrinatale et Pédiatrique (フランス)	海外	Txicol Appl Pharmacol 2001;170:145-152	参考資料

CTD添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.2.6-03	AES Proceedings - Annual meeting of the American epilepsy society, San Diego, California, November 11-14, 1990.	Lockard JS 他	—	Departments of Psychology and Pharmaceutics, University of Washington (米国)	海外	Epilepsia 1990;31(5):600.	参考資料
4.2.3 毒性試験							
4.2.3.1 単回投与毒性試験							
4.2.3.1-01	Report of toxicological and pharmacological expert evaluation.	[REDACTED]	19[REDACTED] 19[REDACTED]	[REDACTED] (フランス)	海外	BC.108/GB	参考資料
4.2.3.1-02	D306 Toxicité des impuretés de synthèse et de dégradation. (英訳) Toxicity of impurities from the synthesis and breakdown of D 306	[REDACTED]	19[REDACTED] 19[REDACTED]	[REDACTED] (フランス)	海外	BC.262	参考資料
4.2.3.2 反復投与毒性試験							
4.2.3.2-01	Toxicity study for 13 weeks by oral administration (gavage) to mice.	他	19[REDACTED] 19[REDACTED]	[REDACTED] (フランス)	海外	BC.231/GB	参考資料
4.2.3.2-02	26-week toxicity study by oral route (gavage) in rats.	他	19[REDACTED] 19[REDACTED]	[REDACTED] (フランス)	海外	BC.232/GB	評価資料
4.2.3.2-03	Hypertrophie hépatique après administration subaiguë de stiripentol chez le rat (voie orale: 21 jours). (英訳) Hepatic hypertrophy after administration of stiripentol in the rat (oral route: 21 days).	他	19[REDACTED] 19[REDACTED]	[REDACTED] (フランス)	海外	BC.266	参考資料
4.2.3.2-04	BCX2600 Etude toxicologique administration reiteree chez le chien. (英訳) Toxicological study by repeated administration in the dog.	他	不明- 19[REDACTED]	[REDACTED] (フランス)	海外	BC.113	参考資料



CTD添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.3.4.1-01	Potential tumorigenic effects in long-term administration (gavage) to mice for 78 weeks.	████████ 他	19██ 19██	████████ (フランス)	海外	BC.234/GB	評価資料
4.2.3.4.1-02	Potential tumorigenic effects in long-term administration (gavage) to rats for 104 weeks.	████████ 他	19██ 19██	████████ (フランス)	海外	BC.233/GB	評価資料
4.2.3.5 生殖発生毒性試験							
4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験							
4.2.3.5.1-01	Reproductive function and fertility study by oral route in rats.	████████ 他	19██ 19██	████████ (フランス)	海外	BC.184/GB	評価資料
4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験							
4.2.3.5.2-01	Expert evaluation to determine any possible teratogenic action of D.306 in the mouse.	████████	不明- 19██	████████ (フランス)	海外	BC.105/GB-1	参考資料
4.2.3.5.2-02	Teratogenic action of D.306 in the pregnant mouse and action in gestation.	████████	不明- 19██	████████ (フランス)	海外	BC.105/GB-2	参考資料
4.2.3.5.2-03	Study of the influence of D.306 on internal and skeletal morphology of the mouse foetus.	████████	不明- 19██	████████ (フランス)	海外	BC.105/GB-3	参考資料
4.2.3.5.2-04	Determination of any possible teratogenic action of D.306 in the rabbit.	████████	不明- 19██	████████ (フランス)	海外	BC.105/GB-5	参考資料
4.2.3.5.2-05	Protection from phenytoin-induced congenital malformations by coadministration of the antiepileptic drug stiripentol in a mouse model.	Finnell RH 他	不明	Texas A&M University (米国)	海外	Epilepsia 1994;35(1):141-8.	参考資料
4.2.3.5.2-06	Effect of treatment with phenobarbital and stiripentol on carbamazepine-induced teratogenicity and reactive metabolite formation.	Finnell RH 他	不明	Texas A&M University (米国)	海外	Teratology 1995;52:324-32.	参考資料
4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験							
4.2.3.5.3-01	Peri and post natal study by oral route in rats.	████████ 他	19██ 19██	████████ (フランス)	海外	BC.238/GB	参考資料

CTD添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.3.5.3-02	Study of the influence of D.306 on the peri and postnatal development in the rat.	[REDACTED]	不明-19[REDACTED]	[REDACTED] (フランス)	海外	BC.105/GB-4	参考資料
4.3 参考文献							
4.3-01	Chapter 7, Liver and Gallbladder.	Maronpot RR	—	—	海外	In: Maronpot RR ed, Pathology of the Mouse, Reference and Atlas. Cache River Press, 1999; 170-1.	—

CTD添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
5.3.1.2-01	Bioavailability study of stiripentol after single oral administration of two 500 mg stiripentol formulations (capsule and sachet) in 24 healthy male volunteers. 和名標題：健康男性被験者24名を対象にME2080製剤（カプセル剤及びドライシロップ）500 mg×2を単回経口投与したときのME2080のバイオアベイラビリティ検討試験	BIOCODEX	20 [REDACTED] 20 [REDACTED]	フランス	海外	BC.481 (STIVAL)	評価資料
5.3.1.4-01	Development and validation of an HPLC method for the determination of stiripentol concentration in human plasma.	BIOCODEX	20 [REDACTED] 20 [REDACTED]	フランス	海外	BC.425	評価資料
5.3.1.4-02	ヒト血漿中バルプロ酸定量法バリデーション	明治製菓	20 [REDACTED] 20 [REDACTED]	[REDACTED]	国内	S09604	評価資料
5.3.1.4-03	ヒト血漿中バルプロ酸凍結保存安定性試験	明治製菓	20 [REDACTED] 20 [REDACTED]	[REDACTED]	国内	S09605	評価資料
5.3.1.4-04	ヒト血漿中Br定量法バリデーション	明治製菓	20 [REDACTED] 20 [REDACTED]	[REDACTED]	国内	S09606	評価資料
5.3.1.4-05	ヒト血漿中Br凍結保存安定性試験	明治製菓	20 [REDACTED] 20 [REDACTED]	[REDACTED]	国内	S09607	評価資料
5.3.1.4-06	ヒト血漿中STP、CLB、NCLB 及びNCLB-OH 同時定量法バリデーション試験	明治製菓	20 [REDACTED] 20 [REDACTED]	[REDACTED]	国内	S09608	評価資料
5.3.1.4-07	STP、CLB、NCLB 及びNCLB-OH のヒト血漿中長期保存安定性試験	明治製菓	20 [REDACTED] 20 [REDACTED]	[REDACTED]	国内	S09609	評価資料
5.3.2.1-01	ME2080のヒト血清由来アルブミンへの結合率の検討	Meiji Seika ファルマ	20 [REDACTED] 20 [REDACTED]	Meiji Seika ファルマ	国内	S20042	評価資料
5.3.2.1-02	ヒト血清を用いたME2080 の結合タンパク種の検討	Meiji Seika ファルマ	20 [REDACTED] 20 [REDACTED]	Meiji Seika ファルマ	国内	S20057	評価資料

CTD添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
5.3.2.2-01	ADME-Tox: CYP phenotyping - Study of Stiripentol -	BIOCODEX	20[REDACTED] 20[REDACTED]	アメリカ	海外	BC.463 (FUM002)	評価資料
5.3.3.1-01	Etude pharmacocinétique comparée du racémique et des isomères du stiripentol chez le volontaire sain. 和名標題：健康男性被験者6名にME2080の2種類のエナンチオマー1200 mg及びラセミ体1200 mgと2400 mgを単回経口投与したときの各エナンチオマーとラセミ体の薬物動態比較試験	BIOCODEX	19[REDACTED] 19[REDACTED]	フランス	海外	BC.287 (RCLA098)	参考資料
5.3.3.1-02	Study of the pharmacokinetics, safety, tolerability of stiripentol (Diacomit®) following single oral administration of 500 mg, 1000 mg, 2000 mg stiripentol to male healthy volunteers. 和名標題：健康男性被験者にME2080を500 mg、1000 mg、2000 mg単回経口投与したときの薬物動態、安全性、忍容性に関する検討	BIOCODEX	20[REDACTED] 20[REDACTED]	フランス	海外	BC.337 (STIUNI)	参考資料
5.3.3.5-01	Population pharmacokinetic study in Dravet's syndrome patients treated with stiripentol, valproate and clobazam. Open pharmacokinetic, multicentre study. 和名標題：ME2080、クロバザム及びバルプロ酸ナトリウムが投与されたDravet症候群患者における母集団薬物動態試験	BIOCODEX	20[REDACTED] 20[REDACTED]	フランス	海外	BC.491 (STIPOP)	評価資料
5.3.5.1-01	A comparative study on the efficacy of stiripentol as add-on therapy in severe myoclonic epilepsy in infancy (SMEI). A multicenter, double blind, placebo-controlled, phase III study. 和名標題：Dravet症候群（乳児重症ミオクロニーエンカン）患者を対象としたME2080付加投与時の有効性に関する比較試験（フランス）	BIOCODEX	19[REDACTED] 19[REDACTED]	フランス	海外	BC.299 (STICLO-France)	評価資料

CTD添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
5.3.5.1-02	Comparative study of the efficacy of stiripentol used in combination in severe myoclonic epilepsy in infancy (SMEI). A double-blind, multicenter, placebo-controlled phase III study. 和名標題：Dravet症候群（乳児重症ミオクロニーてんかん）患者を対象としたME2080付加投与時の有効性に関する比較試験（イタリア）	BIOCODEX	19[■]- 20[■]	イタリア	海外	BC.385 (STICLO-Italy)	評価資料
5.3.5.2-01	Observational study of long term follow-up of stiripentol treatment during a clinical study. An open label, phase III study with direct individual benefit. 和名標題：ME2080の長期投与での有用性を検討する臨床第III相試験	BIOCODEX	19[■]- 20[■]	フランス	海外	BC.387 (STILON)	参考資料
5.3.5.2-02	Efficacy and safety of stiripentol in children with severe refractory epilepsy, with research of therapeutic indication. 和名標題：重症の難治性てんかんの小児におけるME2080の有効性及び安全性並びに適応症に関する探索的試験	BIOCODEX	19[■]- 19[■]	フランス	海外	BC.288 (STEV)	参考資料
5.3.5.2-03	ME2080のDravet症候群患者を対象とした一般臨床試験（第Ⅲ相）	Meiji Seika ファルマ	2010.4- (実施中)	[■] [■] [■] 他10施設	国内	STP-1	評価資料
5.3.5.4-01	Report of expert clinical trials of the pharmaceutical preparation. BCX2600 Diacomit 和名標題：ME2080に関する臨床第II相試験	BIOCODEX	不明	フランス	海外	BC.109 (Courjon et al.)	参考資料
5.3.5.4-02	Essai clinique du stiripentol dans les crises d'épilepsie partielles complexes. 和名標題：複雑部分発作を対象としたME2080の臨床第II相試験	BIOCODEX	19[■]-19[■]	フランス スペイン	海外	BC.243 (Loiseau)	参考資料

CTD添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
5.3.5.4-03	Phase II clinical study of the clinical efficacy of stiripentol (STP) in patients with focal epilepsy refractory to conventional medical treatment. 和名標題：難治性の焦点てんかん患者を対象としたME2080の有効性に関する臨床第II相試験	BIOCODEX	19[REDACTED] 19[REDACTED]	スペイン	海外	BC.244 (Martinez-Lage)	参考資料
5.3.5.4-04	Etude du stiripentol dans le syndrome de Lennox-Gastaut Essai en simple aveugle en association au traitement habituel 和名標題：Lennox-Gastaut症候群患者を対象に標準的な抗てんかん薬にME2080を付加投与した単盲検試験	BIOCODEX	19[REDACTED] 19[REDACTED]	フランス	海外	BC.274 (Lennox-Gastaut)	参考資料
5.3.5.4-05	Essai multicentrique en double aveugle du stiripentol en association à la carbamazépine. 和名標題：カルバマゼピンにME2080を付加投与する多施設共同二重盲検試験	BIOCODEX	19[REDACTED] 19[REDACTED]	フランス	海外	BC.246 (STICAR)	参考資料
5.3.5.4-06	Etude de l'intérêt clinique et pharmacocinétique de l'association du stiripentol à la carbamazépine chez des patients épileptiques insuffisamment équilibrés par la carbamazépine. Etude WOW 和名標題：カルバマゼピンでコントロール不十分なてんかん患者を対象としたカルバマゼピンにME2080を付加投与したときの臨床効果及び薬物動態の検討	BIOCODEX	19[REDACTED] 19[REDACTED]	フランス	海外	BC.276 (WOW)	参考資料
5.3.5.4-07	Etude de l'efficacité du stiripentol dans le traitement de l'épilepsie partielle de l'enfant. Essai en double aveugle, comparatif sur 2 groupes parallèles, phase III. 和名標題：小児部分てんかん患者を対象としたME2080の有効性に関する臨床第III相試験	BIOCODEX	19[REDACTED] 20[REDACTED]	フランス	海外	BC.484 (STISEVR)	参考資料
5.4-01	Stiripentol open study in Japanese patients with Dravet syndrome.	Inoue Y 他	—	—	国内	Epilepsia 2009; 50(11): 2362-8.	—

CTD添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
5.4-02	Protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations de la demande d'autorisation temporaire d'utilisation de cohorte Diacomit® (英訳) Protocol for the therapeutic use and collection of information for the temporary authorization for use of the Diacomit® cohort.	BIOCODEX	20[■■] 20[■■]	フランス	海外	cohort ATU	—
5.4-03	Inhibitory effect of stiripentol on carbamazepine and saquinavir metabolism in human.	Cazali N 他	—	—	海外	Br J Clin Pharmacol 2003; 56: 526-36.	—
5.4-04	Stiripentol in atypical absence seizures in children: an open trial.	Farwell JR 他	—	—	海外	Epilepsia 1993; 34(2): 305-11.	—
5.4-05	Carbamazepine dose requirements during stiripentol therapy: influence of cytochrome P-450 inhibition by stiripentol.	Kerr BM 他	—	—	海外	Epilepsia 1991; 32(2): 267-74.	—
5.4-06	Pharmacokinetics of stiripentol in normal man: evidence of nonlinearity.	Levy RH 他	—	—	海外	J Clin Pharmacol 1983; 23: 523-33.	—
5.4-07	Stiripentol kinetics in epilepsy: nonlinearity and interactions.	Levy RH 他	—	—	海外	Clin Pharmacol Ther 1984; 36(5): 661-9.	—
5.4-08	Michaelis-Menten kinetics of stiripentol in normal humans.	Levy RH 他	—	—	海外	Epilepsia 1984; 25(4): 486-91.	—
5.4-09	Effects of polytherapy with phenytoin, carbamazepine, and stiripentol on formation of 4-ene-valproate, a hepatotoxic metabolite of valproic acid.	Levy RH 他	—	—	海外	Clin Pharmacol Ther 1990; 48(3): 225-35.	—
5.4-10	Évaluation neuropsychologique et thérapeutique du stiripentol dans l'épilepsie. (英訳) Neuropsychological and efficacy evaluation of stiripentol in epilepsy.	Loiseau P 他	—	—	海外	Revue neurologique 1988; 144(3): 165-72.	—
5.4-11	The metabolic fate of stiripentol in man.	Moreland TA 他	—	—	海外	Drug Metab and Disp 1986; 14(6): 654-62.	—

CTD添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
5.4-12	A pilot study of stiripentol, a new anticonvulsant drug, in complex partial seizures uncontrolled by carbamazepine.	Rascol O 他	—	—	海外	Clinical Neuropharmacology 1989; 12(2): 119-23.	—
5.4-13	Effect of stiripentol on carbamazepine plasma concentration and metabolism in epileptic children.	Tran A 他	—	—	海外	Eur J Clin Pharmacol 1996; 50: 497-500.	—
5.4-14	Influence of stiripentol on cytochrome P450-mediated metabolic pathways in humans: in vitro and in vivo comparison and calculation of in vivo inhibition constants.	Tran A 他	—	—	海外	Clin Pharmacol Ther 1997; 62: 490-504.	—
5.4-15	Periodic Safety update report for DIACOMIT (stiripentol). [■ ■] 20 [■]	BIOCODEX	20 [■] 20 [■]	フランス 他	海外	PSUR	—
5.4-16	DIAVEY DIACOMIT post-marketing survey. [■ ■] 20 [■]	BIOCODEX	20 [■] 20 [■]	フランス 他	海外	DIAVEY	—
5.4-17	Les épilepsies graves de l'enfant. (英訳) Severe epilepsy in children.	Dravet C	—	—	海外	La Vie Med 1978;8:543-8.	—
5.4-18	Commission on classification and terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes.	ILAE	—	—	海外	Epilepsia 1989; 30: 389-99.	—
5.4-19	Commission on Pediatric Epilepsy of the International League Against Epilepsy. ILAE Commission Report. Myoclonus and epilepsy in childhood.	ILAE	—	—	海外	Epilepsia 1997; 38: 1251-4.	—
5.4-20	Dravet's Syndrome (severe myoclonic epilepsy in infancy). Date of update: March 2003.	ILAE	—	—	海外	ILAE <Available at <a href="http://www.ilae-epilepsy.org/ctf/dravet.html">http://www.ilae-epilepsy.org/ctf/dravet.html</a> >	—
5.4-21	Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009.	Berg A 他	—	—	海外	Epilepsia 2010; 51(4): 676-85.	—

CTD添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
5.4-22	乳児重症ミオクロニーてんかん (Dravet症候群) .	Dravet C 他	—	—	国内	井上 有史 監訳. てんかん症候群—乳幼児・小児・青年期のてんかん学, 原著第4版. 東京: 中山書店, 2008: 89-112.	—
5.4-23	Epidemiology of severe myoclonic epilepsy of infancy.	Hurst DL.	—	—	海外	Epilepsia 1990; 31(4): 397-400.	—
5.4-24	Early diagnosis of severe myoclonic epilepsy in infancy.	Yakob M 他	—	—	海外	Brain Dev 1992; 14: 299-303.	—
5.4-25	岡山県における小児てんかんの疫学調査 ; West症候群及び乳児重症ミオクロニーてんかんについて.	岡鎌次	—	—	国内	神経疾患及び精神疾患の発症要因に関する疫学的研究 平成6・7・8年度総括研究報告書. 54-9.	—
5.4-26	Prevalence of childhood epilepsy and distribution of epileptic syndromes: a population-based survey in Okayama, Japan.	Oka E 他	—	—	国内	Epilepsia 2006; 47(3): 626-30.	—
5.4-27	Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: Treatment of refractory epilepsy. Report of the therapeutics and technology assessment subcommittee and quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society.	French JA 他	—	—	海外	Neurology 2004, 62: 1261-73.	—
5.4-28	ILAE Treatment Guidelines: Evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes.	Glauser T 他	—	—	海外	Epilepsia 2006; 47(7): 1094-120.	—
5.4-29	National Collaborating Centre for Primary Care. The diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. 2004 October.	—	—	—	海外	NICE clinical practice guideline 2004 October; 190-1	—

CTD添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
5.4-30	The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. NICE clinical guideline 137. Issued: January 2012	—	—	—	海外	www.nice.org.uk/cg137	—
5.4-31	Child Neurology: Dravet syndrome: When to suspect the diagnosis.	Millichap JJ 他	—	—	海外	Neurology 2009; 73: e59-62	—
5.4-32	Topiramate in the treatment of severe myoclonic epilepsy in infancy.	Nieto-Barrera M 他	—	—	海外	Seizure 2000; 9: 590-4.	—
5.4-33	Topiramate as add-on drug in severe myoclonic epilepsy in infancy: an Italian multicenter open trial.	Coppola G 他	—	—	海外	Epilepsy Res. 2002; 49: 45-8.	—
5.4-34	Topiramate (TPM) in severe myoclonic epilepsy in infancy (SMEI): study of 27 patients.	Villeneuve N 他	—	—	海外	Epilepsia 2002; 43(S8): 155.	—
5.4-35	Severe myoclonic epilepsy in infants.	Dravet C 他	—	—	海外	Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence. 2nd ed. 1992. Chap. 8, 75-88.	—
5.4-36	Severe myoclonic epilepsy in infants and its related syndromes.	Dravet C	—	—	国内	J Jpn Epileptic Soc 1999; 17(1): 37-8.	—
5.4-37	Carbamazepine-exacerbated epilepsy in children and adolescents.	Horn CS 他	—	—	海外	Ped Neurol 1986; 2(6): 340-5.	—
5.4-38	Lamotrigine and seizure aggravation in severe myoclonic epilepsy.	Guerrini R 他	—	—	海外	Epilepsia 1998; 39(5): 508-12.	—
5.4-39	小児期発症の潜因性あるいは症候性全般てんかんの診断・治療ガイドライン：年齢依存性てんかん性脳症を中心に。	大塚頌子	—	—	国内	てんかんの診断・治療ガイドライン作成とその実証的研究 平成15年度 研究報告書 平成16年3月: 115-22.	—

CTD添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
5.4-40	新規抗てんかん薬を用いた薬物治療ガイドライン.	藤原健樹	—	—	国内	J Jpn Epileptic Soc 2010; 28(1): 48-65.	—
5.4-41	Dravet症候群におけるtopiramateの治療効果.	高橋宏佳 他	—	—	国内	脳と発達 2010;42; 273-6.	—
5.4-42	Stiripentol in severe myoclonic epilepsy in infancy: a randomised placebo-controlled syndrome-dedicated trial.	Chiron C 他	—	—	海外	Lancet 2000; 356: 1638-42.	—
5.4-43	Interaction of methylenedioxyphenyl (1,3-benzodioxole) compounds with enzymes and their effects on mammals.	Hodgson E 他	—	—	海外	Drug metab Rev 1974; 3: 231-301.	—
5.4-44	Borderline Dravet syndrome: a useful diagnostic category?	Guerrini R 他	—	—	海外	Epilepsia. 2011 Apr;52 Suppl 2:10-2.	—