

## ワーキンググループ検討結果報告書

平成 19 年 7 月 30 日

医薬品名	ステイリペントール（販売名：Diacomit）
概要	抗てんかん薬（経口剤）
対象疾病	乳児重症ミオクロニーてんかん
外国承認状況	EU（乳児重症ミオクロニーてんかん）
<p>〔対象疾患について〕</p> <p>乳児重症ミオクロニーてんかん（Dravet 症候群、SMEI）は、原因不明のてんかん症候群であり、発症頻度は 2-4 万人に一人とされ、小児てんかんの中でも極めて難治である。発症は 1 歳未満であり、典型的には発熱を引き金とする、しばしば遷延性の、両側性あるいは一側性の間代性痙攣発作を初回発作とする。発作は次第に頻回となり、無熱時にも起きるようになり、ミオクロニー発作や欠神発作等もみられるようになる。1 歳を過ぎると発達遅滞、知的障害が現れ、また失調、錐体外路症状が出現する症例も多い。死亡率は 16-18%とされ、けいれん重積、突然死、溺死、ステロイド使用時の感染症などが死因とされる。発熱や入浴などでも発作が誘発され、容易にけいれん重積状態となるために、頻回の入院を必要とし、重篤な病態から家族や福祉施設への依存が不可避である。</p> <p>〔本剤の医療上の有用性について〕</p> <p>本剤は EMEA により 2001 年 5 月に乳児重症ミオクロニーてんかんに対する希少疾病医薬品に指定され、2007 年 1 月に承認された。有効性についてのピボタル試験 STICLO-France 試験では、クロバザムとバルプロ酸の併用下において、プラセボ群の 2 ヶ月投与の有効例が 20 例中 1 例（5%、95%CI: 0.0-14.6%）であったのに対して、ステイリペントール投与群では 21 例中 15 例（71%、95%CI: 52.1-90.7%）と有意に（<math>p &lt; 0.0001</math>）高く、またこの追試的試験である STICLO-Italy 試験では、プラセボ群の有効例が 11 例中 1 例（9.1%、95%CI: 0.0-41.3%）に対してステイリペントール投与群では 12 例中 8 例（頻度 66.7%、95%CI: 34.9-90.2%）であった。また STICLO-France 試験では、プラセボ群では間代性強直性痙攣が 1 ヶ月時で 11.3 +/- 54.7%、2 ヶ月時に 7.37 +/- 37.6% 増加したのに対して、ステイリペントール 50 mg/kg/日群では 1 ヶ月時で 83 +/- 28%、2 ヶ月時に 68.6 +/- 41.9% と減少した。STICLO-Italy 試験でも同様の結果が得られた。</p> <p>安全性については、これらピボタル試験、その他の試験、またフランスでの 2003 年 1 月から 2004 年 6 月までのコンパッションネートユースによる安全性データも評価された。有害事象としては、眠気などの中枢神経症状や食欲減少、体重減少、吐き気・嘔吐などの消化器症状などが比較的多く、時に重篤であるが、そのほとんどは併用薬の投与量の調節等により改善すると評価されている。CYP2C9 等を阻害するため併用薬やその活性代謝物の血中濃度が上昇することが知られており、それらが有効性や副作用の発現に影響している可能性が指摘されている。EMEA では本剤のデータは限られているが、対象疾患が他に有効な薬剤のない重篤な SMEI であることを考慮すると、本剤のベネフィットは認められると考え、承認後の臨床試験や製造販売後調査の実施を条件として暫定的な承認を与えており、今後得られた結果を踏まえ 1 年ごとに本剤のベネフィットとリスクが評価されることとなっている。</p>	

## 〔検討結果〕

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