

健康にアイデアを

meiji



総合製品情報概要

日本標準商品分類番号 871139

薬価基準収載

抗てんかん剤
スチリペントール製剤

劇薬、処方箋医薬品^{注)}



ディアコミット[®] ドライシロップ分包250mg

ディアコミット[®] ドライシロップ分包500mg

ディアコミット[®] カプセル250mg

DIACOMIT[®] DRYSYRUP, CAPSULES

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

<患者さん及びそのご家族の方への注意事項>

本剤服用にあたり、患者さん及びそのご家族の方に以下の点を十分に伝達してください。

■本剤は国内での臨床症例数が非常に少なく、本剤の心臓、呼吸器、肝臓、腎臓等への影響について十分に評価されていないこと。

■1歳未満の乳児、19歳以上の患者に対する使用経験は少なく、安全性と有効性は確立していない。また、服用による成長への影響は明らかになっていないこと。

■本剤の投与前及び服用中は、定期的に以下の検査を実施すること。

血液検査

肝・腎機能検査

心電図検査

薬剤の血中濃度検査(ディアコミット®、抗てんかん薬など)

■服用により、以下のように患者の状態が普段と違う場合には、すぐに担当医師に相談すること。

息苦しそうなとき

皮膚や目が黄ばんでいるとき

尿の量が減ったとき

感染症の治りが遅いとき

血が止まりにくいとき

■患者や家族の判断で本剤及び併用抗てんかん薬の服用量を変更したり、服用を中止しないこと。

Contents

開発の経緯	3	薬物動態	21
特徴	4	・血漿中濃度	21
製品情報	5	・分布	24
・2. 禁忌	5	・代謝	26
・3. 組成・性状	5	・排泄	27
・4. 効能・効果	6	薬効薬理 (非臨床試験)	28
・6. 用法・用量	6	・作用機序	28
・7. 用法・用量に関連する注意	6	・薬理作用	32
・8. 重要な基本的注意	6	安全性薬理試験及び毒性試験 (非臨床試験)	34
・9. 特定の背景を有する患者に関する注意	7	・安全性薬理試験	34
・10. 相互作用	8	・毒性試験	35
・11. 副作用	11	有効成分に関する理化学的知見	37
・13. 過量投与	11	製剤学的事項	38
・14. 適用上の注意	12	・製剤の安定性	38
・15. その他の注意	12	取扱い上の注意	40
臨床成績	13	包装	40
・国内第Ⅲ相試験	13	関連情報	41
・海外第Ⅲ相試験	16	主要文献	42
・副作用及び臨床検査値異常の一覧	19	製造販売業者の氏名又は名称及び住所	
・使用成績調査 (最終集計)	20	(文献請求先及び問い合わせ先を含む)	43

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

海外では、生後1年以内に発病し、小児てんかんの中でも薬剤抵抗性で極めて治療困難な希少疾病である「乳児重症ミオクローニーてんかん」(Severe Myoclonic Epilepsy in Infancy: SMEI, Dravet症候群)患者を対象として、クロバザム(CLB)及びバルプロ酸ナトリウム(VPA)との併用投与による2つのプラセボ対照比較試験がフランス及びイタリアにおいて実施された^{1,2)}。その結果をもとに、「CLB及びVPAで十分な効果が認められないSMEI (Dravet症候群)患者の難治性の全般性強直間代発作に対するCLB及びVPAとの併用療法」を効能・効果として2007年1月に欧州で承認された。その後もカナダ(2012年12月)、米国(2018年8月)等において承認を取得し、現在では60カ国以上において、DIACOMIT®の商品名で販売されている。

本剤の作用機序の詳細は明確ではないが、主なメカニズム³⁻⁷⁾として、1)脳の主要な抑制性神経伝達物質であるGABAシグナル伝達の増強作用〔①神経終末より放出されたGABA取り込み阻害作用、②GABA分解酵素であるGABAトランスアミナーゼ活性阻害作用による脳組織中のGABA濃度の増加作用、③GABA_A受容体のシグナル伝達における促進性アロステリック調節作用(GABA_A受容体の開口時間を延長させ、GABA_A受容体による神経伝達を増強)〕、2)チトクロームP450アイソザイムの阻害作用に基づく他の併用薬の効果増強作用等の関与が考えられている。

本邦では、2007年7月に開催された第13回未承認薬使用問題検討会議において、早期に臨床試験を実施すべきとの結論が出されたのを受け、Meiji Seikaファルマ株式会社(当時 明治製菓株式会社)が、2010年4月よりDravet症候群患者を対象とした一般臨床試験を開始した。その結果、欧州のプラセボ対照比較試験結果^{1,2)}を支持する有効性、安全性及び薬物動態の成績^{8,9)}が得られ、2012年9月本剤はCLB及びVPAで効果が不十分なDravet症候群患者に対する新たな治療選択肢として、以下の効能・効果について承認された。ディアコミットは、2023年8月に再審査対象の用法・用量について、カテゴリー1医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。)と判断された。

4. 効能・効果

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

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

1

Dravet 症候群に対する適応^{注)}を有する本邦初の抗てんかん薬である(6ページ参照)。

注)クロバザム (CLB) 及びバルプロ酸ナトリウム (VPA) 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 CLB 及び VPA との併用療法

2

Dravet 症候群患者に対しててんかん発作抑制作用を示す(13～18ページ参照)。

国内臨床試験において、12週間投与による1～18歳の被験者の Responder rate*(投与前の発作回数が50%以上減少した患者の割合)は65%(13/20例、95%信頼区間:40.8%-84.6%)であった。また、19～30歳の患者における Responder rateは3/4例(95%信頼区間:19.4%-99.4%)であった。欧州で実施された2つのプラセボ対照比較試験における Responder rate(71.4%、66.7%)と同程度の結果であり、2試験を併合解析したプラセボ群の Responder rate(6.5%)を上回っていた。長期投与期(40週間)において、1～18歳の患者では痙攣発作の発作回数は、開始時4.2回(30日換算値、中央値)、その後終了時まで3.5～6.4回(30日換算値、中央値)の間で安定して推移した。また、19～30歳の患者では、発作回数は開始時3.1回、その後終了時まで3.5～6.4回(30日換算値、中央値)の間で安定して推移した。

*: 評価時期の間代発作又は硬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

3

主な作用機序として、1) 抑制性神経伝達物質 GABA* のシグナル伝達の増強作用 2) チトクローム P450アイソザイムの阻害作用に基づく、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等の関与が考えられている(28～33ページ参照)。

*GABA: γ -アミノ酪酸

4

副作用

- (1) 重大な副作用: 好中球減少症(頻度不明)、血小板減少症(頻度不明)
- (2) 主な副作用(15%以上): 傾眠(79.2%)、食欲減退(66.7%)、運動失調(ふらつき)(58.3%)、 γ -GTP上昇(37.5%)、振戦(25.0%)、AST上昇

電子化された添付文書の副作用及び臨床試験の安全性の結果を参照してください。

製品情報

**2023年12月改訂(第3版、承認条件の項削除)
*2020年11月改訂(第2版)

2. 禁忌

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

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

3.2 製剤の性状

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

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

4. 効能・効果

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

6. 用法・用量

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

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

7. 用法・用量に関連する注意

- 7.1 本剤は単独では投与せず、クロバザム及びバルプロ酸ナトリウムと併用して投与すること。本剤単独投与での使用経験はない。[16.1.3、17.1.1、17.1.2、18.1.2参照]
- 7.2 本剤はクロバザム及びバルプロ酸ナトリウムの代謝を阻害するため、本剤の投与開始又は増量により食欲減退、傾眠、ふらつき等が認められた場合には、各薬剤の血中濃度推移等を確認し、クロバザム及びバルプロ酸ナトリウムの減量についても考慮すること。[16.7.1参照]
- 7.3 本剤の吸収は食事の影響を受けやすく、有効性及び安全性は食事中又は食直後投与により確認されていることから、必ず食事中又は食直後に服用するよう指導すること。吸収が低下し、作用が減弱するおそれがある。[16.2.1、17.1.1、17.1.2参照]
- 7.4 カプセル剤ではドライシロップ剤と比較して 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。[16.1.4参照]
- 7.5 肝機能障害又は腎機能障害を有する患者に投与する場合には、低用量から開始し、本剤及び併用抗てんかん薬の血中濃度測定を行い、患者の状態を慎重に観察しながら徐々に増量すること。[9.2、9.3、15.2.2参照]

8. 重要な基本的注意

- 8.1 血液障害(好中球減少症、血小板減少症等)、肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与前及び投与中は、定期的に血液検査、肝機能検査を行うこと。[9.1.1、9.3、11.1.1参照]
- 8.2 腎機能障害があらわれるおそれがあるため、本剤投与前及び投与中は、定期的に腎機能検査を行うこと。[9.2、15.2.2参照]
- 8.3 不整脈、QT延長等があらわれる可能性があるため、本剤投与前及び投与中は、定期的に心電図検査を行うなど、患者の状態を慎重に観察すること。[9.1.3、10.2参照]
- 8.4 食欲減退が高頻度で認められることから、あらかじめ患者及びその家族に十分に説明し、必要に応じて医師の診察を受けるよう、指導すること。
- 8.5 体重減少を来すことがあるため、本剤投与中は定期的に体重計測を実施するなど、患者の状態を慎重に観察すること。

- 8.6 傾眠、運動失調(ふらつき)等が高頻度で認められ、転倒等を伴う可能性があるため、あらかじめ患者及びその家族に十分に説明し、必要に応じて医師の診察を受けるよう、指導すること。
- 8.7 連用中における投与量の急激な減量ないし投与の中止により、てんかん発作の増悪又はてんかん重積状態があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、1ヵ月以上かけて徐々に減量するなど慎重に行うこと。
- 8.8 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 血液障害のある患者

血液障害を悪化させるおそれがある。[8.1、11.1.1参照]

9.1.2 呼吸器疾患を有する患者

呼吸機能が抑制されるおそれがある。[15.2.1参照]

9.1.3 QT延長のある患者

QT間隔を過度に延長させるおそれがある。[8.3、10.2参照]

9.2 腎機能障害患者

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

9.3 肝機能障害患者

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

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。ラットの生殖発生毒性試験において、催奇形性は認められなかったが、母動物に一般状態の悪化及び死亡がみられる用量(800mg/kg/日)で、出生児生存率の低下、胎児及び出生児の体重低下、骨化遅延並びに反射に影響が認められている¹⁰⁾。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験(ヤギ)で乳汁中に移行することが報告されている¹¹⁾。

9.7 小児等

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

9.8 高齢者

高齢者に対する安全性は確立していない。

10. 相互作用

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

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
麦角アルカロイド エルゴタミン酒石酸塩 ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩 メチルエルゴメトリンマレイン酸塩 エルゴメトリンマレイン酸塩等	これらの薬剤の血中濃度が上昇し、麦角中毒を引き起こすおそれがある。	本剤は肝臓で代謝されるこれらの薬剤の代謝酵素(CYP3A4)を阻害する。
ピモジド キニジン硫酸塩水和物 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 [16.7.3、16.7.4参照]	これらの薬剤の血中濃度上昇や薬理的相互作用により中枢神経抑制作用が増強されるおそれがある。また、本剤の血中濃度が低下するおそれがある。併用する場合には、必要に応じてこれらの薬剤を減量する、血中濃度を測定するなど、注意して投与すること。	本剤は肝臓で代謝されるこれらの薬剤の代謝酵素(CYP2C9、CYP2C19、CYP3A4等)を阻害する。これら薬剤による代謝酵素(CYP1A2、CYP3A4等)誘導作用により本剤の代謝が促進される。また、本剤とこれらの薬剤は共に中枢神経抑制作用を有する。
抗てんかん薬 プリミドン ニトラゼパム エトスクシミド 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的相互作用により中枢神経抑制作用が増強されるおそれがある。併用する場合には、必要に応じてこれらの薬剤を減量する、血中濃度を測定するなど、注意して投与すること。	本剤は肝臓で代謝されるこれらの薬剤の代謝酵素(CYP2C19、CYP3A4等)を阻害する。また、本剤とこれらの薬剤は共に中枢神経抑制作用を有する。
ベンゾジアゼピン系薬剤 ジアゼパム ミダゾラム トリアゾラム アルプラゾラム クロラゼパ酸二カリウム等	これらの薬剤の血中濃度上昇や薬理的相互作用により過度の鎮静が起こることがある。併用する場合にはこれらの薬剤を減量するなど、注意して投与すること。	本剤は肝臓で代謝されるこれらの薬剤の代謝酵素(CYP3A4)を阻害する。また、本剤とこれらの薬剤は共に中枢神経抑制作用を有する。
スタチン系薬剤 アトルバスタチンカルシウム水和物 シンバスタチン等	これらの薬剤の血中濃度が上昇し、横紋筋融解症などの副作用の発現頻度が増加するおそれがある。併用する場合には、これらの薬剤を減量するなど、注意して投与すること。	本剤は肝臓で代謝されるこれらの薬剤の代謝酵素(CYP3A4等)を阻害する。

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 シクロスポリン等	これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。併用する場合には、必要に応じてこれらの薬剤を減量する、血中濃度を測定するなど、注意して投与すること。	本剤は肝臓で代謝されるこれらの薬剤の代謝酵素 (CYP3A4) を阻害する。
キサンチン系薬剤 カフェイン等	これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。併用する場合には、これらの薬剤を減量するなど、注意して投与すること。	本剤は肝臓で代謝されるこれらの薬剤の代謝酵素 (CYP1A2) を阻害する。
テオフィリン	テオフィリンの血中濃度が上昇するおそれがある。併用する場合には、必要に応じてテオフィリンを減量する、血中濃度を測定するなど、注意して投与すること。	
カフェイン含有食品 チョコレート、コーヒー、紅茶、日本茶、コーラ等	これらの食品に含まれるカフェインの血中濃度が上昇するおそれがある。同時に服用する場合は、注意すること。	本剤の肝薬物代謝酵素 (CYP1A2) に対する阻害作用により、これらの食品に含まれるカフェインの代謝を抑制する。
プロトンポンプ阻害薬 オメプラゾール等	これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。併用する場合には、これらの薬剤を減量するなど、注意して投与すること。	本剤は肝臓で代謝されるこれらの薬剤の代謝酵素 (CYP2C19) を阻害する。
非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) セレコキシブ ジクロフェナクナトリウム イブプロフェン等	これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。併用する場合には、これらの薬剤を減量するなど、注意して投与すること。	本剤は肝臓で代謝されるこれらの薬剤の代謝酵素 (CYP2C9) を阻害する。
クマリン系抗血液凝固薬 ワルファリンカリウム	ワルファリンカリウムの抗凝固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。	

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 ترامadol塩酸塩	これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。併用する場合には、これらの薬剤を減量するなど、注意して投与すること。	本剤は肝臓で代謝されるこれらの薬剤の代謝酵素 (CYP2D6) を阻害する。
クロルプロマジン塩酸塩 フルニトラゼパム オキサゾラム ロラゼパム ハロタン アルコール (飲酒)	これらの薬剤及びアルコールの中枢神経抑制作用が増強され過度の鎮静が起こるおそれがある。併用する場合には、これらの薬剤及びアルコールを減量するなど、注意して投与すること。	共に中枢神経抑制作用を有する。
グリベンクラミド	グリベンクラミドの血糖降下作用が増強されるおそれがある。併用する場合には、グリベンクラミドを減量するなど、注意して投与すること。	本剤の肝薬物代謝酵素に対する阻害作用により、グリベンクラミドの代謝を抑制する。
QT延長を起こすことが知られている薬剤 [8.3、9.1.3参照]	QT間隔を過度に延長させるおそれがある。	併用によりQT延長作用が相加的に増加するおそれがある。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 好中球減少症、血小板減少症 (いずれも頻度不明)

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

11.2 その他の副作用

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

13. 過量投与

特異的な解毒剤や体内除去法は知られていない。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

〈ドライシロップ剤〉

14.1.1 包装に入れた状態で保存し、服用時に開封するよう指導すること。

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

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

〈カプセル剤〉

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

14.1.5 ボトル開封後は湿気を避けて保存すること。

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

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

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

15.1.2 臨床試験において、本剤の依存性の可能性は評価されていない。

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 ラットの反復投与毒性試験(26週間経口投与)において、220mg/kg/日(最大臨床用量50mg/kg/日におけるヒト全身曝露量(AUC)の0.8倍に相当)以上で死亡又は瀕死例が認められ、死亡例の一部は呼吸困難を伴ったが、死因の詳細は不明であった。80mg/kg/日(最大臨床用量50mg/kg/日におけるヒト全身曝露量(AUC)の0.1~0.2倍に相当)では、死亡又は瀕死例は認められなかった¹²⁾。[9.1.2参照]

15.2.2 サルの反復投与毒性試験(4週間経口投与)において、900mg/kg/日(最大臨床用量50mg/kg/日におけるヒト全身曝露量(AUC)の3.0~6.6倍に相当)で腎障害による死亡例が認められた。300mg/kg/日(最大臨床用量50mg/kg/日におけるヒト全身曝露量(AUC)の1.2~2.6倍に相当)では、死亡又は瀕死例は認められなかった。また、ラットの反復投与毒性試験(26週間経口投与)において、220mg/kg/日(最大臨床用量50mg/kg/日におけるヒト全身曝露量(AUC)の0.8倍に相当)以上で腎障害が認められた¹²⁾。[7.5、8.2、9.2参照]

15.2.3 イヌの反復投与毒性試験(13ヵ月間経口投与)において、62.5mg/kg/日で網膜の点状出血、156.25mg/kg/日で眼圧上昇が認められた。25mg/kg/日(最大臨床用量50mg/kg/日におけるヒト全身曝露量(AUC)の0.2倍に相当)では、眼に対する影響は認められなかった¹²⁾。

「警告・禁忌を含む注意事項等情報」等については5～12ページをご参照ください。

国内第Ⅲ相試験^{8,9)}

1歳以上30歳以下のDravet症候群患者を対象に短期投与期及び長期投与期から構成される国内第Ⅲ相試験(非盲検非対照試験)を実施した。国内第Ⅲ相試験は初めてディアコミット®が投与される患者で短期投与時での有効性及び安全性を評価し、短期投与で効果が認められた場合は長期投与期に移行し、長期投与時の有効性及び安全性を評価する試験デザインとした。また、国内臨床研究*でディアコミット®が投与されている患者を長期投与期に組み入れ、長期投与時の有効性及び安全性を評価した。

■ 試験概要

目的: クロバザム(CLB)及びバルプロ酸ナトリウム(VPA)で治療されているDravet症候群患者を対象にディアコミット®を投与維持期として12週間付加投与したときの間代発作又は強直間代発作に関する有効性、安全性及び薬物動態を検討する。また、ディアコミット®の長期投与における有効性及び安全性を検討する。さらに、ドライシロップからカプセル剤への剤型変更における有効性、安全性及び薬物動態を検討する。

対象: CLB又はVPA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

[I -A. 短期投与期] 1～18歳:20例、19～30歳:4例

[I -B. 長期投与期] 1～18歳:18例、19～30歳:3例

[II -A. 国内臨床研究から本剤が投与されている患者の長期投与期] 1～30歳:6例

投与方法: 非盲検非対照試験。ディアコミット®を20mg/kg/日(最大投与量1000mg/日)から投与開始し、1週間ごとに10mg/kg/日(最大500mg/日)ずつ漸増して50mg/kg/日(最大投与量2500mg/日)を維持用量とし、食事中又は食直後に合計16週間経口投与した。なお、クロバザム及びバルプロ酸ナトリウムを併用した。

有効性の評価:

[主要評価項目] 短期投与期におけるResponder rate*

※評価時期(投与維持期3rd期)の痙攣発作(間代発作又は強直間代発作)の発作回数(30日換算値)がベースライン期と比較して50%以上減少した患者の割合

[副次評価項目] 投与維持期(1st期、2nd期、3rd期)、長期投与期の間代発作又は強直間代発作の合計回数(30日換算値)及び中止した患者の割合、ベースライン期と比較した各期での変化率、変化量、Responderの割合。なお、その他の発作型(ミオクロニー発作、非定型欠神発作、部分発作等)も同様の内容を評価する。

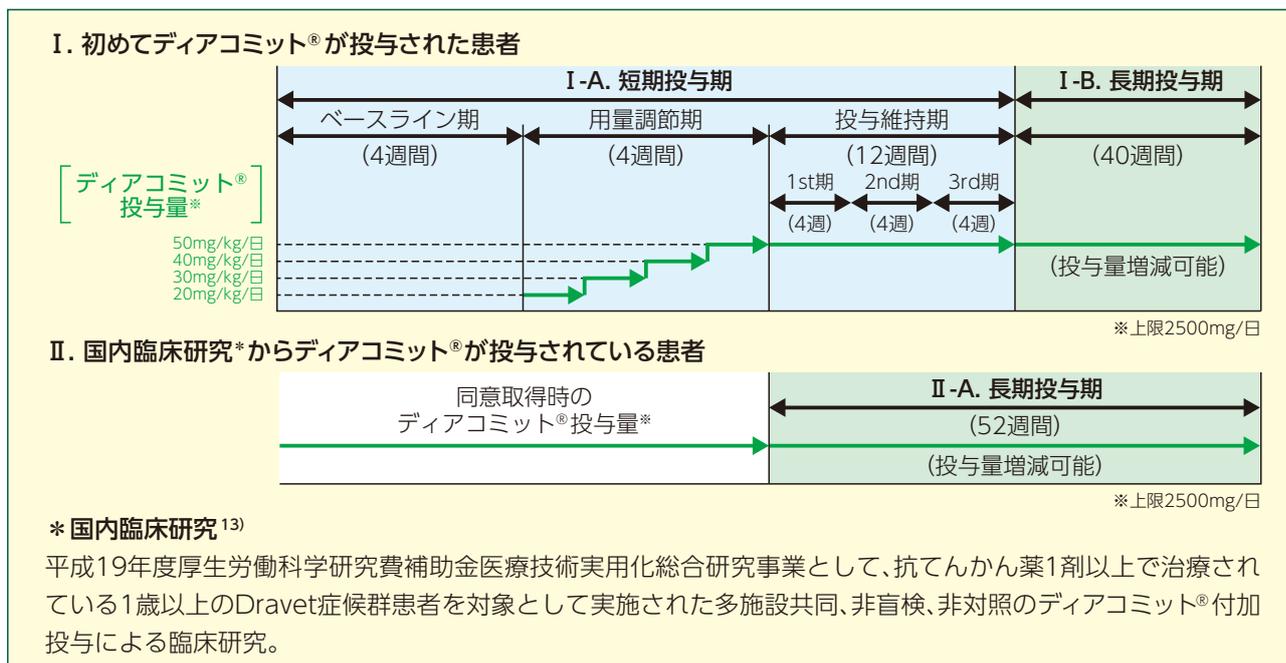
安全性の評価: ディアコミット®における有害事象の発現頻度及び重症度、有害事象とディアコミット®、CLB、CLB代謝物、VPA及びBrの血中濃度との関係

解析計画: 主要な解析対象集団に対して、ディアコミット®の投与維持期の3rd期(評価期間)における間代発作又は強直間代発作に関するResponderの割合及びその95%信頼区間を算出し、95%信頼区間の下限値が海外のSTICLO試験での平均的なプラセボ群のResponderの割合6.5%を上回ることを確認する。

8)承認時評価資料:Inoue Y., et al.:Epilepsy Res. 2014;108:725-731
(本研究はMeiji Seika ファルマ株式会社の支援により行われた)

9)承認時評価資料:Inoue Y., et al.:Epilepsy Res. 2015;113:90-97
(本研究はMeiji Seika ファルマ株式会社の支援により行われた)

■ 試験デザイン



< I-A. 短期投与期⁸⁾ >

■ 有効性：Responder rate (主要評価項目:FAS)

1～18歳の患者におけるResponder rateは65.0% (13/20例)であった。また、19～30歳の患者におけるResponder rateは4例中3例であった。

年齢区分	1～18歳 (n=20)	19～30歳 (n=4)
Responder	13例	3例
Responder rate (95%信頼区間)	65.0% (40.8% – 84.6%)	3/4例 (19.4% – 99.4%)

Responder rate：評価時期(投与維持期3rd期)の痙攣発作(間代発作又は強直間代発作)の発作回数(30日換算値)がベースライン期と比較して50%以上減少した患者の割合

■ 安全性

副作用の発現率は91.7% (22/24例)であった。発現率10%以上の副作用は、傾眠79.2% (19/24例)、食欲減退58.3% (14/24例)、運動失調54.2% (13/24例)、γ-グルタミントランスフェラーゼ増加33.3% (8/24例)、振戦25.0% (6/24例)、皮膚乾燥12.5% (3/24例)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加12.5% (3/24例)であった。

重篤な有害事象は、4例(気管支炎2例、発熱及びてんかん重積状態各1例)に認められたが、いずれもディアコミット®との因果関係は否定された。有害事象により治験を中止した被験者はいなかったが、1名の被験者が効果不十分で投与維持期を終了し、治験薬の減量中に重篤な有害事象(てんかん重積状態)を発現したため、他の抗てんかん薬による治療を開始する必要があると治験担当医が判断し、治験薬の投与を中止した。死亡はなかった。

< I-B. 長期投与期⁹⁾ >

■ 有効性：痙攣発作の発作回数の合計の推移(初めてディアコミット®が投与された患者) (副次評価項目)

1～18歳の患者における痙攣発作の発作回数は、ベースライン期10.55回から投与16週後には4.2回となり、その後は安定して推移した。また、19～30歳の患者では、ベースライン期12.0回から投与16週後には3.1回となり、その後は安定して推移した。

		ベースライン期(第Ⅲ相試験開始時)	16週(長期投与期開始時)	20週	24週	28週	32週
1～18歳	評価例数	18	18	17	17	17	17
	発作回数	10.55 (4.6, 157.9)	4.20 (0.0, 54.8)	6.40 (0.0, 37.7)	6.10 (0.0, 44.5)	4.80 (0.0, 82.8)	6.40 (0.0, 25.7)
19～30歳	評価例数	3	3	3	3	3	3
	発作回数	12.00 (7.2, 18.4)	3.10 (0.0, 3.2)	3.30 (2.2, 4.2)	2.00 (1.0, 5.3)	1.40 (1.1, 14.0)	3.20 (1.0, 13.8)
		36週	40週	44週	48週	52週	56週
1～18歳	評価例数	17	16	16	16	16	16
	発作回数	4.20 (0.0, 60.0)	4.50 (0.0, 82.7)	3.90 (0.0, 55.3)	3.50 (0.0, 82.8)	4.80 (0.0, 79.2)	3.70 (0.0, 121.0)
19～30歳	評価例数	3	3	3	3	3	3
	発作回数	9.60 (3.2, 11.7)	5.30 (5.3, 5.3)	4.20 (1.0, 11.7)	4.20 (2.1, 11.7)	8.50 (6.0, 17.1)	6.00 (6.0, 7.5)

発作回数:中央値(最小値,最大値)

■ 安全性

副作用の発現率は66.7% (14/21例)であった。発現率10%以上の副作用は、食欲減退38.1% (8/21例)、傾眠14.3% (3/21例)であった。重篤な有害事象は、9例(肺炎2例、RSウイルス感染・てんかん・インフルエンザ、栄養障害・気管支炎・肺炎、ウイルス感染、てんかん重積状態、食欲減退・感染、発熱・全身健康状態低下、食欲減退各1例)が認められたが、投与中止に至った有害事象、死亡例はなかった。

9)承認時評価資料:Inoue Y., et al.: Epilepsy Res;113:90, 2015
(本研究はMeiji Seika ファルマ株式会社の支援により行われた)

< II-A. 国内臨床研究¹³⁾から本剤が投与されている患者の長期投与期 >

■ 有効性：痙攣発作の発作回数の合計の推移(国内臨床研究でディアコミット®が投与された患者) (副次評価項目)

52週間投与した結果、痙攣発作(間代発作又は強直間代発作)の発作回数の合計は、下表のとおりであった。

	長期投与試験組み入れ前	4週	8週	12週	16週	20週	24週
評価例数	6	5	5	5	5	5	5
発作回数	2.10 (0.0, 20.7)	6.40 (0.0, 12.8)	5.10 (0.0, 20.5)	5.30 (0.0, 34.2)	5.70 (0.0, 18.2)	2.50 (0.0, 24.6)	7.00 (0.0, 15.4)
		28週	32週	36週	40週	44週	48週
評価例数		5	5	5	5	5	5
発作回数		4.20 (0.0, 18.2)	7.10 (0.0, 36.2)	6.00 (0.0, 37.2)	6.40 (0.0, 23.5)	7.10 (0.0, 23.5)	6.80 (0.0, 48.2)
							52週
評価例数							5
発作回数							3.20 (0.0, 15.0)

発作回数:中央値(最小値,最大値)

以上から、長期投与試験において、Dravet症候群患者に対する本剤の付加投与により、痙攣発作の発作回数は、組み入れ前2.1回(30日換算値、中央値)、その後52週の終了時まで2.5～7.1回(30日換算値、中央値)の間で安定して推移した。

■ 安全性

副作用の発現率は33.3% (2/6例)であった。認められた副作用は、傾眠33.3% (2/6例)、食欲減退16.7% (1/6例)であった。重篤な有害事象はてんかんが1名1件に認められたが、重篤な副作用は認められなかった。投与中止に至った有害事象、死亡例はなかった。

9)承認時評価資料:Inoue Y., et al.: Epilepsy Res. 2015; 113:90-97
(本研究はMeiji Seika ファルマ株式会社の支援により行われた)

一部承認外の成績が含まれるデータですが、承認時評価資料ですのでご紹介します。

海外第Ⅲ相試験^{1, 2)}

1. プラセボ対照二重盲検比較試験(フランス及びイタリア2試験の併合解析:海外データ)

■ 試験概要

目的: Dravet症候群患者を対象として、全般性又は一側性の間代又は強直間代発作の治療におけるクロバザム(CLB)及びバルプロ酸ナトリウム(VPA)にディアコミット[®]を付加投与したときの有効性を確認する。また、定常状態におけるディアコミット[®]と併用抗てんかん薬の血中濃度を検討する。

対象: CLB及びVPA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)を有する小児Dravet症候群患者〔フランス:42例(ディアコミット[®]群22例、プラセボ群20例)、イタリア:20例(ディアコミット[®]群12例、プラセボ群11例)〕

投与方法: プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験。ディアコミット[®]50mg/kg/日*又はプラセボを2ヵ月間、食事中に経口投与した。なお、クロバザム及びバルプロ酸ナトリウムを併用した。

有効性の評価:

[主要評価項目]奏効率(以下のいずれかに該当する患者を非奏効例と定義し、非奏効以外の患者を奏効例と定義した):

- ①比較期2ヵ月目の間代又は強直間代発作の回数(30日換算値)がベースライン期の発作回数に比べて50%以上減少しなかった患者
- ②てんかん重積状態のため試験から脱落した患者
- ③比較期に移行後0~20日以内に発作回数がベースライン期に比べて50%以上増加した患者
- ④ベースライン期にそれ以前の期間に比べて発作回数が50%以上増加し、比較期1ヵ月目の発作回数がベースライン期以前の回数まで回復しなかった患者

[副次評価項目]全般性又は一側性の間代発作又は強直間代発作に関するResponder rate^{*1}、試験を中止した被験者の割合、ベースライン期の発作回数に対する評価時期別の発作回数などとした。

*1: 比較期の全般性又は一側性の間代又は強直間代発作の回数が、ベースライン期の発作回数と比較して50%以上減少した患者の割合

安全性の評価: (1)有害事象の発現率及び程度の比較、(2)比較期開始1週間前と比較期終了1週間前の臨床検査値の比較

解析計画: Intent-to-treat (ITT) 集団を主な解析対象集団とした。

定性的変数(性別、試験からの脱落、発作回数が50%未満となった被験者の割合、奏功者/非奏功者の別、有害事象が発現した被験者数): Fisherの直接確率

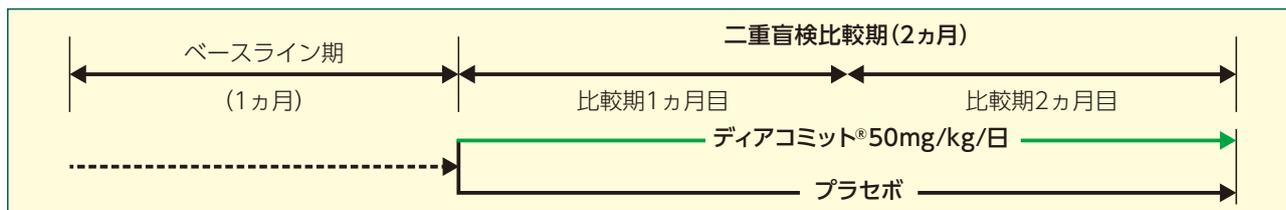
定量的変数(年齢、発作回数及び発作回数の比、抗てんかん薬の血中濃度比較): Mann-Whitney U検定

生存曲線: ログランク検定、正規近似に基づいた95%信頼区間

1)承認時評価資料: Chiron C., et al.: Lancet. 2000;356:1638-1642
(本研究はフランスBiocodex社の支援により行われた)

2)承認時評価資料: 社内資料: 海外第Ⅲ相試験(フランス及びイタリア2試験の併合解析)(2012年9月28日承認、CTD2.7.3.2、CTD2.7.4.2)

■ 試験デザイン



* 国内承認の用法・用量と一部異なる場合があります。国内における用法・用量は下記のとおりです。

6. 用法・用量

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

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

■ 有効性

1. 奏効率# [主要評価項目、海外データ]

(1) フランスで実施されたプラセボ対照二重盲検比較試験 (STICLO-France試験) :

奏効率は、以下のとおりディアコミット®群が71.4% (15/21名)、プラセボ群が5.0% (1/20名)で、プラセボ群に対する群間差 (95%信頼区間)は66.4% (44.9-88.0%)で、プラセボ群と比べ、ディアコミット®群は有意に高かった (p<0.0001, Fisherの直接確率)。

フランスの試験の奏効率 (ITT)

投与群	例数	奏効	非奏効	奏効率 (%)	奏効率の95%信頼区間	P値*
ディアコミット®群	21	15	6	71.4	47.8-88.7	<0.0001
プラセボ群	20	1	19	5.0	0.1-24.9	
奏効率の差 (ディアコミット®-プラセボ)				66.4	44.9-88.0	

*: Fisherの直接確率

(2) イタリアで実施されたプラセボ対照二重盲検比較試験 (STICLO-Italy試験) :

奏効率は、ディアコミット®群が66.7% (8/12名)、プラセボ群が9.1% (1/11名)で、プラセボ群に対する群間差 (95%信頼区間)は57.6% (26.0-89.2%)で、プラセボ群と比べ、ディアコミット®群は有意に高かった (p=0.0094, Fisherの直接確率)。

イタリアの試験の奏効率 (ITT)

投与群	例数	奏効	非奏効	奏効率 (%)	奏効率の95%信頼区間	P値*
ディアコミット®群	12	8	4	66.7	34.9-90.1	0.0094
プラセボ群	11	1	10	9.1	0.2-41.3	
奏効率の差 (ディアコミット®-プラセボ)				57.6	26.0-89.2	

*: Fisherの直接確率

#: 奏効率 (以下のいずれかに該当する患者を非奏効例と定義し、非奏効以外の患者を奏効例と定義した) : 1)比較期2ヵ月目の間代又は強直間代発作の回数 (30日換算値)がベースライン期の発作回数に比べて50%以上減少しなかった患者、2)てんかん重積状態のため試験から脱落した患者、3)比較期に移行後0~20日以内に発作回数がベースライン期に比べて50%以上増加した患者、4)ベースライン期にそれ以前の期間に比べて発作回数が50%以上増加し、比較期1ヵ月目の発作回数がベースライン期以前の回数まで回復しなかった患者

2. Responder rate [副次評価項目、海外データ]

フランスで実施された試験では、投与開始2ヵ月目のディアコミット®群のResponder rateは71.4% (15/21例)であり、プラセボ群と比較して発作頻度が有意に減少した (p<0.0001, Fisherの直接確率)。

イタリアで実施された試験では、投与開始2ヵ月目のディアコミット®群のResponder rateは66.7% (8/12例)であり、プラセボ群と比較して発作頻度が有意に減少した (p=0.0094, Fisherの直接確率)。

また、フランス及びイタリアの2試験の併合解析の結果、Responder rateはディアコミット®群69.7%、プラセボ群6.5%であり、Responder rateの差は63.2%であった (p<0.0001, Fisherの直接確率)。

実施国	フランス		イタリア		併合解析	
	ディアコミット®群	プラセボ群	ディアコミット®群	プラセボ群	ディアコミット®群	プラセボ群
例数	21	20	12	11	33	31
Responder	15例	1例	8例	1例	23例	2例
Responder rate (95%信頼区間)	71.4% (47.8-88.7)	5.0% (0.1-24.9)	66.7% (34.9-90.1)	9.1% (0.2-41.3)	69.7% (51.3-84.4)	6.5% (0.8-21.4)
Responder rateの差 (差の95%信頼区間)	66.4% (44.9-88.0)		57.6% (26.0-89.2)		63.2% (45.3-81.2)	
p値 (Fisherの直接確率)	<0.0001		0.0094		<0.0001	

Responder rate: 評価時期 (比較期2ヵ月目)の痙攣発作 (間代発作又は強直間代発作)の発作回数 (30日換算値)がベースライン期と比較して50%以上減少した患者の割合 (ITT)

Responder rateの差: ディアコミット®群-プラセボ群

臨床成績

■ 安全性 (海外データ)

フランスで実施された試験の有害事象 (臨床検査値異常を含む) の発現率は、ディアコミット® 群95.5% (21/22例)、プラセボ群60.0% (12/20例) であった。重篤な有害事象は、ディアコミット® 群でてんかん重積状態及び血管浮腫各1例認められ、てんかん重積状態の1例は、有害事象により治験を中止した。死亡例はなかった。

イタリアで実施された試験の有害事象 (臨床検査値異常を含む) の発現率は、ディアコミット® 群83.3% (10/12例)、プラセボ群27.3% (3/11例) であった。重篤な有害事象は認められなかったが、重度の有害事象は、ディアコミット® 群では、傾眠が5例、流涎過多が2例、嘔吐、食欲減退、平衡障害が各1例に認められた。ディアコミット® 群の1例が有害事象 (傾眠、平衡障害、流涎過多) により治験を中止した。死亡例はなかった。

また、フランス及びイタリアの2試験を併合した有害事象の発現率は、ディアコミット® 群91.2% (31/34例)、プラセボ群48.4% (15/31例) であった。

主な有害事象の発現率 (いずれかの群で発現率10%以上の有害事象)

実施国	フランス		イタリア		併合解析	
	ディアコミット® 群 (22例)	プラセボ群 (20例)	ディアコミット® 群 (12例)	プラセボ群 (11例)	ディアコミット® 群 (34例)	プラセボ群 (31例)
傾眠	14 (63.6%)	3 (15.0%)	7 (58.3%)	1 (9.1%)	21 (61.8%)	4 (12.9%)
食欲減退	8 (36.4%)	0 (0%)	6 (50.0%)	0 (0%)	14 (41.2%)	0 (0%)
体重減少	6 (27.3%)	0 (0%)	2 (16.7%)	0 (0%)	8 (23.5%)	0 (0%)
激越	5 (22.7%)	0 (0%)	1 (8.3%)	1 (9.1%)	6 (17.6%)	1 (3.2%)
体重増加	5 (22.7%)	4 (20.0%)	0 (0%)	0 (0%)	5 (14.7%)	4 (12.9%)
筋緊張低下	2 (9.1%)	1 (5.0%)	3 (25.0%)	0 (0%)	5 (14.7%)	1 (3.2%)
食欲増加	5 (22.7%)	4 (20.0%)	0 (0%)	0 (0%)	5 (14.7%)	4 (12.9%)
運動失調	3 (13.6%)	1 (5.0%)	1 (8.3%)	2 (18.2%)	4 (11.8%)	3 (9.7%)
悪心	2 (9.1%)	1 (5.0%)	2 (16.7%)	0 (0%)	4 (11.8%)	1 (3.2%)
好中球減少症	3 (13.6%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (8.8%)	0 (0%)
疲労	3 (13.6%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (8.8%)	0 (0%)
振戦	3 (13.6%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (9.1%)	3 (8.8%)	1 (3.2%)
攻撃性	3 (13.6%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (8.8%)	0 (0%)
嘔吐	1 (4.5%)	0 (0%)	2 (16.7%)	0 (0%)	3 (8.8%)	0 (0%)
流涎過多	0 (0%)	0 (0%)	2 (16.7%)	0 (0%)	2 (5.9%)	0 (0%)

副作用及び臨床検査値異常の一覧

1歳から30歳までのDravet症候群患者を対象とした国内第Ⅲ相試験において、初めて本剤が投与された患者の安全性解析対象症例24例中、臨床検査値異常変動を含む副作用が22例(91.7%)142件に認められた。

■ 副作用発現状況一覧表

対象症例	24例
発現例数	22例(91.7%)
発現件数	142件

種類	件数	例数	発現率 (%)
感染症および寄生虫症	4	2	8.3
気管支炎	1	1	4.2
麦粒腫	2	1	4.2
肺炎	1	1	4.2
代謝および栄養障害	26	16	66.7
栄養障害	1	1	4.2
食欲減退	25	16	66.7
精神障害	8	8	33.3
激越	2	2	8.3
注意欠陥多動性障害	1	1	4.2
初期不眠症	2	2	8.3
不眠症	1	1	4.2
言葉もれ	1	1	4.2
睡眠障害	1	1	4.2
神経系障害	50	22	91.7
運動失調	15	14	58.3
注意力障害	1	1	4.2
運動過多	1	1	4.2
筋緊張低下	2	2	8.3
睡眠期リズム障害	1	1	4.2
傾眠	24	19	79.2
振戦	6	6	25.0
胃腸障害	9	4	16.7
便秘	3	2	8.3
下痢	2	2	8.3
悪心	2	1	4.2
嘔吐	2	1	4.2

種類	件数	例数	発現率 (%)
皮膚および皮下組織障害	7	6	25.0
アトピー性皮膚炎	1	1	4.2
皮膚乾燥	3	3	12.5
皮下出血	2	1	4.2
掻痒症	1	1	4.2
腎および尿路障害	1	1	4.2
排尿困難	1	1	4.2
生殖系および乳房障害	1	1	4.2
不規則月経	1	1	4.2
一般・全身障害および投与部位の状態	1	1	4.2
無力症	1	1	4.2
臨床検査	33	16	66.7
アンモニア増加	1	1	4.2
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4	4	16.7
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	9	9	37.5
好中球数減少	5	2	8.3
血小板数減少	4	2	8.3
体重減少	4	3	12.5
白血球数減少	4	3	12.5
血中アルカリホスファターゼ増加	2	2	8.3
傷害、中毒および処置合併症	2	2	8.3
転倒	1	1	4.2
熱傷	1	1	4.2

臨床成績

なお、国内臨床研究から長期投与試験(52週間)に組み入れられた6名に発現した副作用は、2例(33.3%)4件(食欲減退、傾眠)であった。

使用成績調査(最終集計)

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

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

■ 全般改善度

対象 症例数 ^{注1)}	全般改善度							改善 症例数	改善割合 (%) ^{注3)}
	著明 改善	中等度 改善	軽度 改善	不変	悪化	判定 不能	不明 ^{注2)}		
515	74	107	106	162	31	19	16	181	37.7

注1)「著明改善」～「不明」の和とする。

注2)全般改善度の判定が「未実施」若しくは「未記載」。

注3)分母は「判定不能」、「不明」を除いた症例数とする。

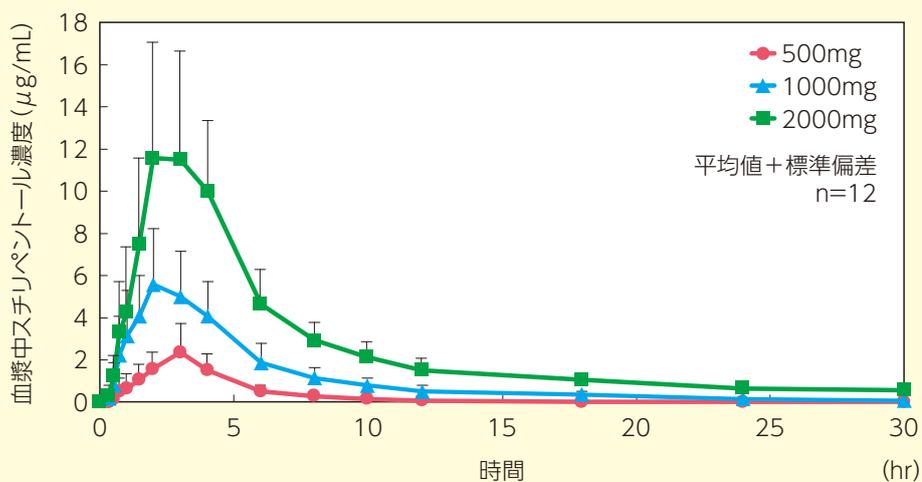
副作用は、安全性解析対象症例520例中、360例(69.2%)に認められた。主な副作用は、傾眠194例(37.3%)、食欲減退138例(26.5%)、浮動性めまい65例(12.5%)、体重減少44例(8.5%)、薬物濃度増加32例(6.2%)、高アンモニア血症26例(5.0%)であった。

血漿中濃度

1. 単回投与¹⁴⁾ (外国人データ)

外国人健康成人男性にディアコミット[®](スチリペントール) 500、1000及び2000mg (500mgカプセル*、各投与量12例)を食後に単回経口投与したときのスチリペントールの血漿中濃度及び薬物動態パラメータは下記のとおりであった。

健康成人におけるスチリペントールの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータ



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

平均値±標準偏差 (n=12) —: 算出できず

(モデル非依存的解析)

*500mgカプセル：国内未発売

2. 反復投与¹⁵⁾ (外国人データ)

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

6. 用法・用量

通常、1歳以上の患者には、スチリペントールとして1日50mg/kgを1日2~3回に分割して食事中又は食直後に経口投与する。投与は1日20mg/kgから開始し、1週間以上の間隔をあげ10mg/kgずつ増量する。ただし、体重50kg以上の患者には、スチリペントールとして1日1000mgから投与を開始し、1週間以上の間隔をあげ500mgずつ増量する。
なお、1日最大投与量は50mg/kg又は2500mgのいずれか低い方を超えないこととする。

3. 患者における薬物動態¹⁴⁾

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

4. CYP2C19遺伝子表現型別の薬物動態¹⁴⁾

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

■ ディアコミット®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

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

平均値±標準偏差(µg/mL) a): n=20、 b): n=4、 c): n=17、 d): n=3、 e): n=19

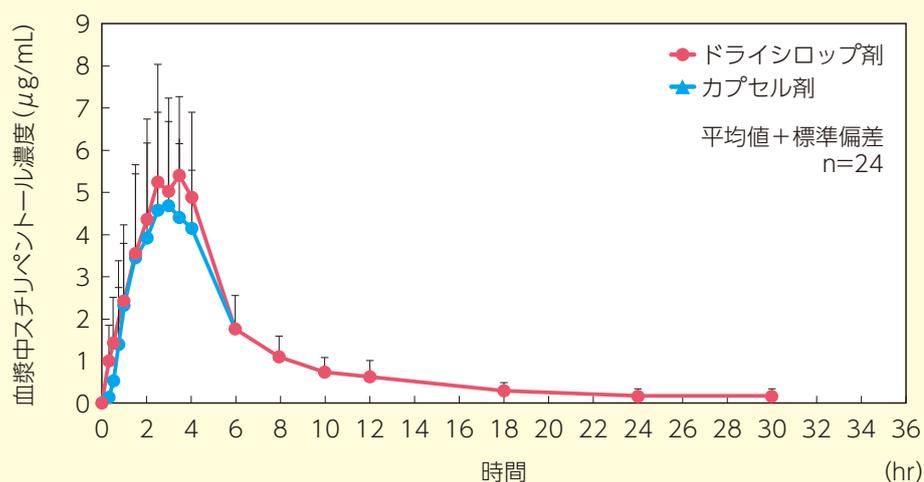
EM:extensive metabolizer(正常な代謝能を有するヒト)、PM:poor metabolizer(代謝能が遺伝的に欠損又は著しく低いヒト)

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

5. 生物学的同等性¹⁴⁾ (外国人データ)

外国人健康成人男性に、ディアコミット[®]のカプセル剤又はドライシロップ剤1000mgをそれぞれ食後に単回経口投与したとき、両製剤のAUCは生物学的同等性の基準を満たしていたが、C_{max}に関しては、ドライシロップ剤がカプセル剤に比べ23%高く、生物学的同等性の基準を満たさなかった。

■ 健康成人にディアコミット[®]1000mg (500mgドライシロップ×2及び500mgカプセル^{*})×2を単回経口投与したときの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータ



製剤	例数	T _{max} (hr) ^{a)}	C _{max} (μg/mL)	AUC _{0-36hr} (μg·hr/mL)
ドライシロップ剤	24	3.50 (1.50~4.00)	7.32±2.10	32.97±11.05
カプセル剤	24	3.00 (1.00~4.00)	5.99±1.75	30.23±10.81
幾何平均値の比の 90%信頼区間 (点推定値)		NS ^{b)}	1.10~1.37 (1.23)	1.04~1.16 (1.10)

平均値±標準偏差 n=24

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

*500mgカプセル：国内未発売

6. 食事の影響^{14, 16)}

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、ディアコミット[®]を空腹時に投与したときに比べ、食後に投与したときにはスチリピントールの血中濃度が高い傾向を示した。

■ 健康成人にディアコミット[®]を空腹時又は食後に投与した各試験における薬物動態パラメータ

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

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

7. 用法・用量に関連する注意<抜粋>

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

7.4 カプセル剤ではドライシロップ剤と比較して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。[16.1.4参照]

分布

1. 組織への移行性(ラット¹⁷⁾)

妊娠(妊娠第17日)及び非妊娠雌ラットに [¹⁴C]-スチリペントール200mg/kgを単回経口投与したとき、妊娠ラットにおいては投与6時間後に乳腺での濃度が最も高く、続いて副腎及び肝臓が高濃度であった。また、投与24時間後では、他組織に比べ肝臓中濃度が最も高かった。胎仔中濃度は、常に血液中濃度よりも低く、投与6時間後において血漿中濃度の1/4程度であった。

一方、非妊娠ラットにおいては、投与6時間後に脂肪組織で最も濃度が高く、続いて副腎、乳腺及び肝臓が高濃度であった。また、投与24時間後では、他組織に比べ脂肪組織中濃度が最も高かった。脳組織中濃度は、投与1～6時間において血漿中濃度の約1/3～1/2で維持した。

■ ラットにスチリペントールを200mg/kg経口投与後の組織分布

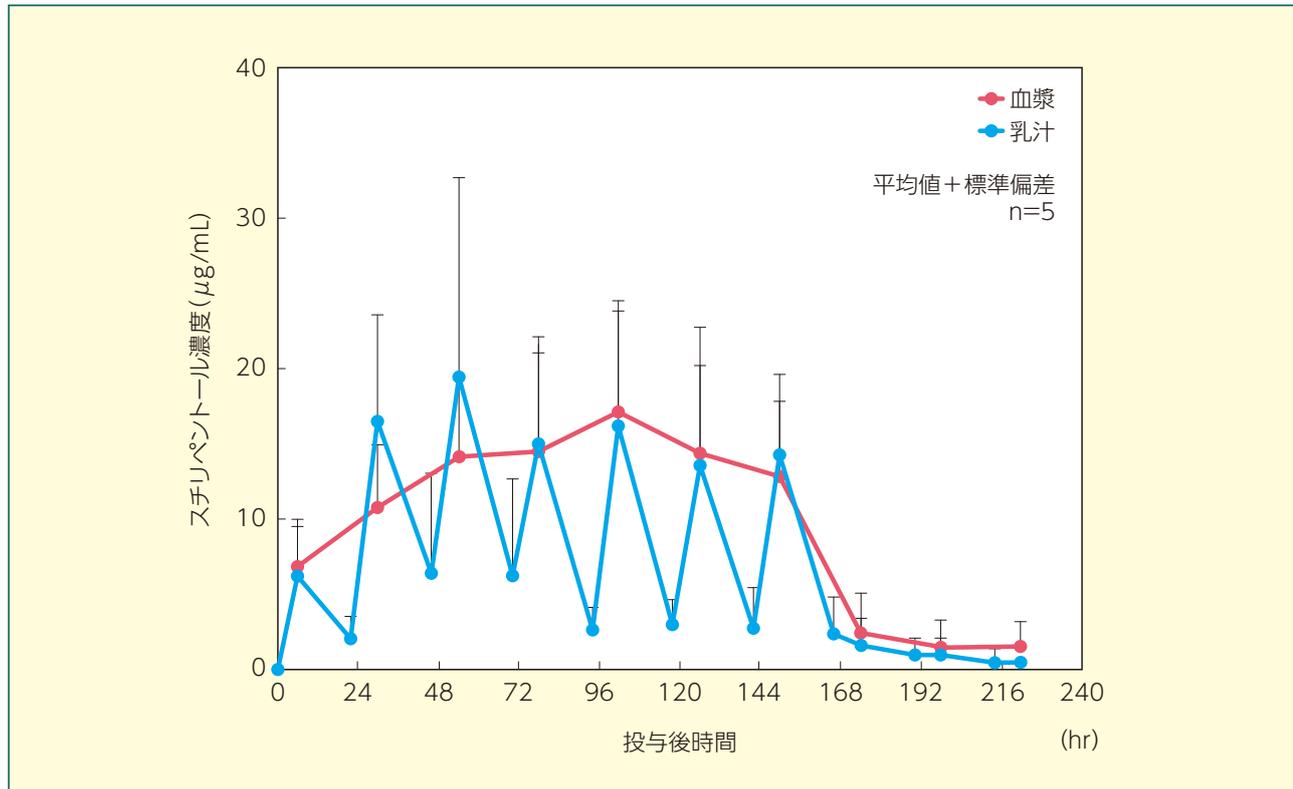
ラット組織中 ¹⁴ C-スチリペントール総放射能濃度						
組織	妊娠(μg eq/g tissue)			非妊娠(μg eq/g tissue)		
	1時間	6時間	24時間	1時間	6時間	24時間
血液	25.3±5.1	27.9±5.6	5.6±1.1	26.3±6.1	36.4±6.1	6.5±1.1
血漿	33.6±5.2	40.8±9.3	7.5±0.7	44.4±10.6	60.3±11.4	9.2±1.4
肝臓	76.1±12.2	98.0±11.8	30.0±6.7	113.4±32.5	139.8±21.9	43.5±5.1
腎臓	40.6±12.2	47.7±12.2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

平均値±標準偏差(n=5) —:データなし

2. 乳汁への移行性(ヤギ¹¹⁾)

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

■ ヤギにスチリペントール200mg/kgを1日1回7日間反復経口投与した時の血漿又は乳汁中スチリペントール濃度推移



3. 血漿蛋白結合率 (*in vitro*)¹⁶⁾

ヒト血漿にスチリペントール(30又は60 $\mu\text{g}/\text{mL}$)を添加した場合、及び、ディアコミット[®]を投与した健康成人被験者の血漿(スチリペントール濃度1.69~3.83 $\mu\text{g}/\text{mL}$)におけるスチリペントールの血漿蛋白結合率は、約99%であった(平衡透析法)。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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意<抜粋>

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。ラットの生殖発生毒性試験において、催奇形性は認められなかったが、母動物に一般状態の悪化及び死亡がみられる用量(800mg/kg/日)で、出生児生存率の低下、胎児及び出生児の体重低下、骨化遅延並びに反射に影響が認められている¹⁾。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験(ヤギ)で乳汁中に移行することが報告されている²⁾。

代謝

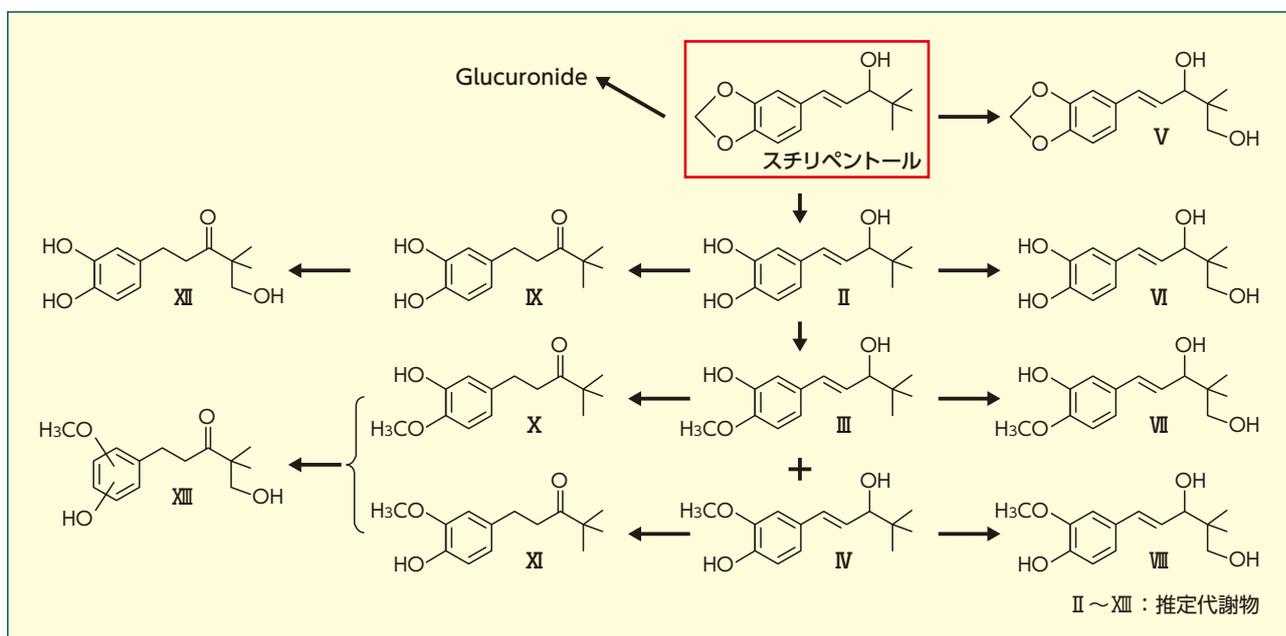
1. 代謝部位及び代謝経路¹⁸⁾

スチリペントールは、抱合及び酸化反応により広範に代謝され、主に尿中に排泄される。

β -グルクロニダーゼ処理後のヒト尿から13種類(未変化体を含む)の代謝物が得られた。ヒトにおけるスチリペントールの主要な代謝経路は複素環の開環であり、代謝物は以下に示す5つの代謝過程から生じるものと考えられた。

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

■ スチリペントールのヒトにおける推定代謝経路



2. 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種

スチリペントールのヒト代謝に関与する主なチトクロームP450分子種は、CYP1A2、CYP2C19、CYP3A4と考えられる¹⁴⁾。また、スチリペントールは*in vitro*において、いくつかのCYP分子種(CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4)を阻害することが明らかにされている⁷⁾。

外国人健康成人被験者に対するディアコミット®の反復投与(平均投与量44mg/kg/日)後に、CYP1A2及びCYP3A4の有意な阻害が認められたが、CYP2D6の阻害は認められなかった⁷⁾。

3. 初回通過効果の有無及びその割合(外国人データ)¹⁶⁾

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

4. 代謝物の活性の有無及びその比率(マウス)¹⁹⁾

スチリペントールの代謝物Ⅲ及びⅣについて、マウスを用いた検討では抗癌薬作用を認めなかった。

6. 用法・用量

通常、1歳以上の患者には、スチリペントールとして1日50mg/kgを1日2~3回に分割して食事中又は食直後に経口投与する。投与は1日20mg/kgから開始し、1週間以上の間隔をあけ10mg/kgずつ増量する。ただし、体重50kg以上の患者には、スチリペントールとして1日1000mgから投与を開始し、1週間以上の間隔をあけ500mgずつ増量する。なお、1日最大投与量は50mg/kg又は2500mgのいずれか低い方を超えないこととする。

排泄

1. 排泄率(外国人データ)^{14, 18)}

外国人健康成人男女にディアコミット[®] 600mgを単回経口投与又は1200mgを7日間反復経口投与後、尿中にそれぞれ投与量の73及び98%に相当する13種類の代謝物(未変化体を含む)が排泄された(各1名)。そのうち、未変化体の排泄が最も多く(22%及び30%)、カテコール誘導体及びそのO-メチルエーテルの異性体(代謝物Ⅱ、Ⅲ及びⅣ)も多く排泄された(これらの合計は28%及び38%)。

ディアコミット[®] 1200mgを単回経口投与後の糞中には、未変化体及び微量の2つの代謝物Ⅲ及びⅣが検出された。8日間の被験者(3名)の糞中累積排泄率[経口投与量に対する割合(%)]は、投与量の13~24%が未変化体として排出され、大部分が第4日までに排泄された。

6. 用法・用量

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

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

作用機序

ディアコミット®(スチリペントール)の作用機序は、GABA系神経伝達に対する作用と薬物代謝酵素(CYP)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等の関与が考えられている。

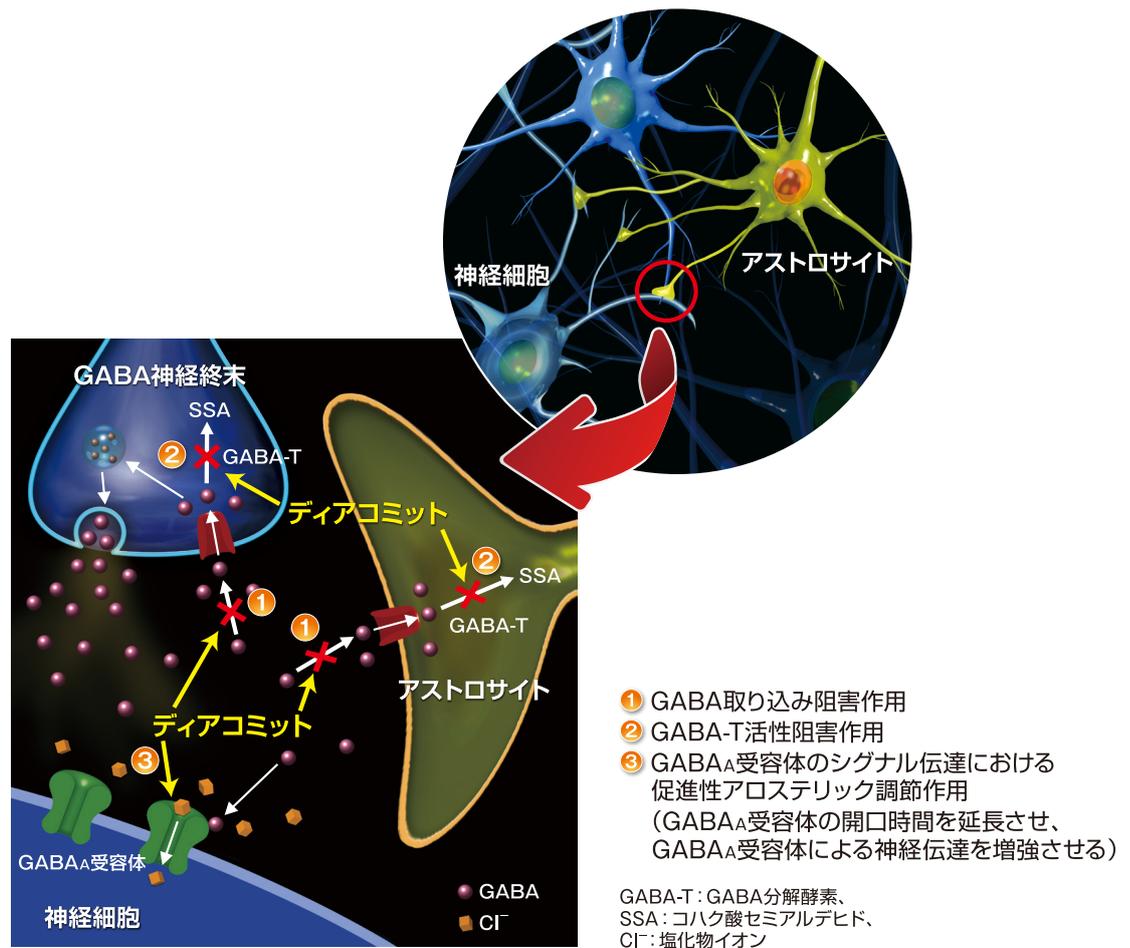
1. GABA系神経伝達に対する作用

脳における主要な抑制性神経伝達物質であるGABA(γ-アミノ酪酸)のシグナル伝達を増強することにより、抗てんかん作用を示す。そのメカニズムとして3つの作用が挙げられる。

- ①神経終末より放出されたGABA取り込み阻害作用⁴⁾
- ②GABAトランスアミナーゼ(GABA分解酵素)活性阻害作用による脳組織中のGABA濃度の増加作用³⁾
- ③GABA_A受容体のシグナル伝達における促進性アロステリック調節作用⁵⁾(GABA_A受容体の開口時間を延長させ、GABA_A受容体による神経伝達を増強させる)

2. CYP阻害作用による併用抗てんかん薬の血中濃度増加による抗痙攣作用の増強^{7,16)}

CYP阻害作用(CYP2C19、CYP2D6及びCYP3A4)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。クロバザムの場合は、CYP2C19阻害により代謝を阻害する。



3) Wegmann R., et al.: Cell. Mol. Biol. 1978;23:455-480

4) Poisson M., et al.: Arzneimittel-Forsch./Drug Res. 1984;34(2):199-204

5) Quilichini P. P., et al.: Epilepsia. 2006;47:704-716

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

16) Levy R. H., et al.: J. Clin. Pharmacol. 1983;23:523-53

(上記5研究はすべてフランスBiocodex社の支援により行われた)

3. シナプトソームにおけるGABA及びグリシン取り込みに対する作用 (*in vitro*)⁴⁾

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

4. GABA分解酵素に対する作用(ラット)³⁾

スチリペントール15mg/kgをラットに静脈内投与したところ、大脳皮質の錐体細胞及び小脳皮質のプルキンエ細胞層、顆粒層、分子層のGABA分解酵素(GABAトランスアミナーゼ)活性は低下した。

5. 脳組織中GABA濃度に対する作用(マウス)⁴⁾

スチリペントール300mg/kgをマウスに腹腔内投与したところ、投与30分後の脳組織中GABA濃度は対照群より有意に増加した。

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

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

組織中GABA濃度は平均値 \pm 標準誤差(n=10)を示す。

a) : p<0.05 (対照群との比較[Studentのt検定])

6. GABA_A受容体に対する促進性アロステリック調節作用

(1)海馬スライスを用いた内因性GABA作用の増強⁵⁾

ラット海馬CA3錐体細胞のホールセル記録において、スチリペントールは内因性GABA誘発電流の減衰を遅らせ、電流発生頻度は増加した(A~D)。

この促進性アロステリック調節作用は、GABA_A受容体に対するニューロステロイドあるいはベンゾジアゼピン受容体リガンドによる影響を受けなかった。一方、スチリペントールは十分量のペンバルビタールによる抑制性シナプス後電流の減衰遅延に影響しなかった。

単一チャンネル記録においては、スチリペントールの促進性アロステリック調節作用はGABA_A受容体の共役するCl⁻チャンネルの開口持続時間の延長をもたらした(E)。

3)Wegmann R., et al.:Cell. Mol. Biol. 1978;23:455-480

4)Poisson M., et al.:Arzneim. -Forsch./Drug Res. 1984;34(2):199-204

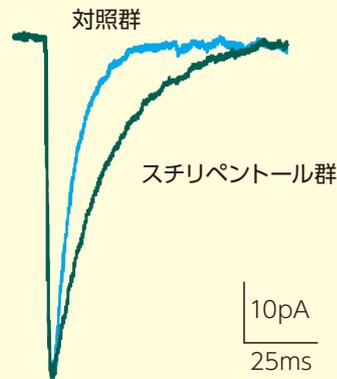
5)Quilichini P. P., et al.:Epilepsia. 2006;47:704-716

(上記3研究はすべてフランスBiocodex社の支援により行われた)

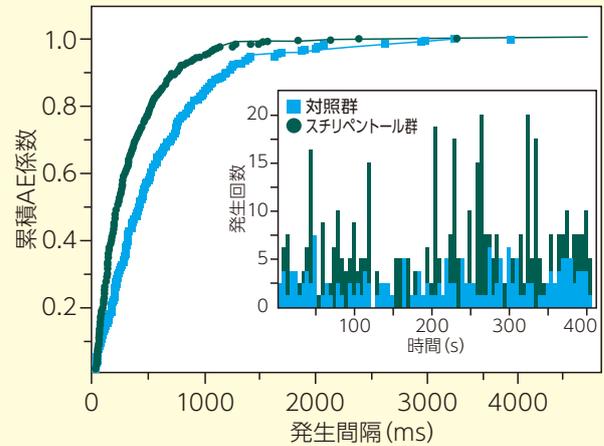
薬効薬理(非臨床試験)

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

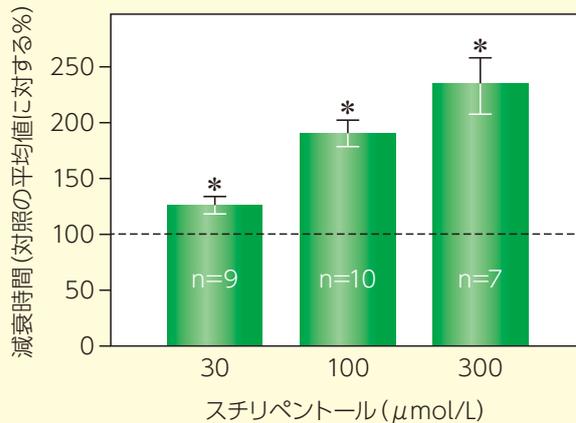
A : スチリペントール100 μ mol/L存在下及び非存在下でのGABA誘発電流の記録



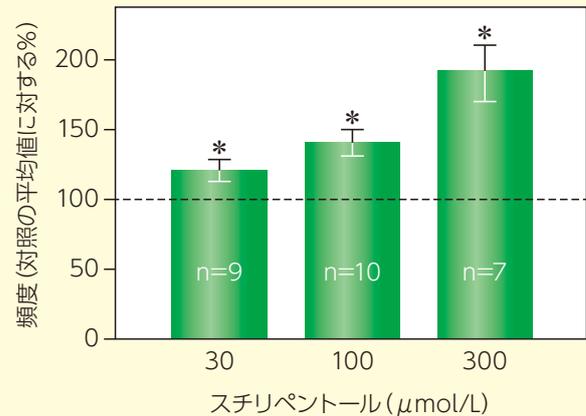
B : 発生間隔毎のGABA誘発電流発生回数の累積値 (挿入図は発生間隔毎の実測値)



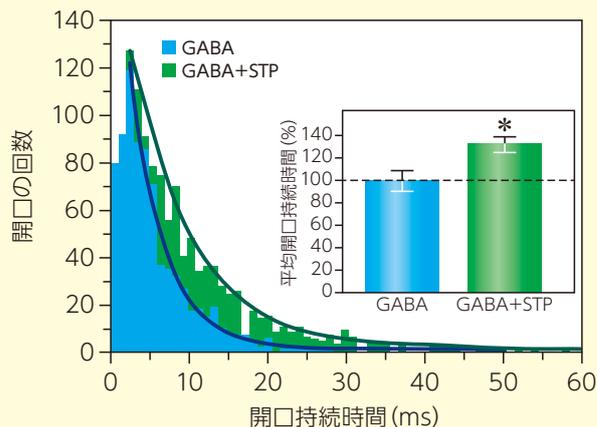
C : GABA誘発電流の減衰時間



D : GABA誘発電流の発生頻度



E : チャンネル開口の持続時間毎の回数の分布
単一チャンネル記録でのGABA2 μ mol/L単独(GABA)と
GABA2 μ mol/L+スチリペントール100 μ mol/Lの併用
(GABA+STP)の比較



C~Eのデータは平均値±標準誤差を示す
(対照の平均値に対するパーセント表示)。
*p<0.05 (paired t-test)

(2) GABA_A受容体のサブユニット選択性 (*in vitro*)⁶⁾

HEK-293T細胞にGABA_A受容体の様々なサブユニットを発現させることにより作成した、多様なリコンビナントGABA_A受容体に対するスチリペントールの作用を、電気生理学的に検討したところ、スチリペントールは検討した全ての構成のGABA_A受容体においてGABA誘発電流を増強した。また、 $\alpha 3$ サブユニット及び δ サブユニットを含む受容体において特に強い増強作用を示したことより、スチリペントールはこれらのサブユニットを含むGABA_A受容体に対する高い選択性を示すと考えられた。

7. 受容体結合 (*in vitro*)⁴⁾

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

4) Poisson M., et al.: *Arzneim. -Forsch./Drug Res.* 1984;34(2):199-204

6) Fisher J. L.: *Neuropharmacology*. 2009;56:190-197
(上記2研究はすべてフランスBiocodex社の支援により行われた)

薬理作用

1. 抗痙攣作用

(1) 薬物誘発痙攣に対する作用(マウス、ラット、ウサギ)

スチリペントール200mg/kg以上をマウスに腹腔内投与したところ、ペンテトラゾール誘発痙攣を抑制した(ED₅₀値:321.99mg/kg)^{4,19)}。スチリペントールをラットに腹腔内投与したところ、ペンテトラゾール静脈内持続投与による痙攣に対し、血漿中濃度35 μg/mL以上又は脳組織中濃度35 μg/g tissue以上において、抑制作用を示した²⁰⁾。スチリペントール100mg/kgをウサギに経口投与したところ、ペンテトラゾールの誘発する痙攣性脳波を抑制した⁴⁾。スチリペントール200mg/kgをマウスに腹腔内投与したところ、ビククリン誘発痙攣による動物の死亡率は低下した⁴⁾。

(2) 最大電撃痙攣に対する作用(ラット)⁴⁾

スチリペントールをラットに腹腔内投与したところ、強直間代性痙攣の発現率は低下した(ED₅₀値:240mg/kg)。正向反射潜時は短縮した。

(3) 水酸化アルミニウム誘発性部分てんかんモデルに対する作用(サル)²¹⁾

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

(4) 遺伝性てんかんに対する作用(マウス、ラット)¹⁹⁾

スチリペントールを聴原性痙攣マウス(DBA/2系)に腹腔内投与(50~100mg/kg)したところ、強直性痙攣及び間代性痙攣の発現をともに抑制した(ED₅₀値:72.1mg/kg)。また、スチリペントールを小発作様欠神ラットに腹腔内投与(125、250、500mg/kg)したところ、欠神発作性脳波の出現時間を用量依存的に短縮した。

2. 他の抗てんかん薬と併用時の抗痙攣作用

(1) 電気生理学的検討(*in vitro*)

電気生理学的検討では、スチリペントールとクロバザムの併用により、ラット海馬スライスにおける内因性GABA誘発電流の減衰時間延長作用が認められた⁵⁾。また、α3サブユニットを含むリコンビナントGABA_A受容体におけるGABA誘発電流に対し、ジアゼパム、クロナゼパム及びクロバザムとスチリペントールとの併用は相加性を示すとともに、それぞれ独立した濃度反応曲線を示し、単独作用時の最大反応を上回るGABA電流を誘発した²²⁾。

4) Poisson M., et al.: *Arzneim. -Forsch./Drug Res.* 1984;34(2):199-204

5) Quilichini P. P., et al.: *Epilepsia.* 2006;47:704-716

21) Lockard J. S., et al.: *Epilepsia.* 1985;26:704-712

22) Fisher J. L.: *Eur J Pharmacol.* 2011;654(2):160-165

(上記海外4研究はフランスBiocodex社の支援により行われた)

(2) マウス及びラットにおける検討^{19,23~25)}

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

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

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

(3) アカゲザルにおける検討²⁶⁾

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

23)Luszczki J. J., et al.:Epilepsia. 2006;47(11):1841-1854

24)Luszczki J. J., et al.:Epilepsy Res. 2010;90(3):188-198

25)Luszczki J. J., et al.:Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol. 2006;374(1):51-64

26)Lockard J. S., et al.:Epilepsia. 1988;29(4):476-481

(上記海外4研究はフランスBiocodex社の支援により行われた)

安全性薬理試験及び毒性試験

安全性薬理試験²⁷⁾

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

毒性試験

1. 単回投与毒性試験(マウス、ラット)²⁸⁾

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

2. 反復投与毒性試験(サル、ラット、イヌ)¹²⁾

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

3. 生殖発生毒性試験(ラット、サル、マウス、ウサギ)¹⁰⁾

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

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

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

安全性薬理試験及び毒性試験

4. その他の特殊毒性

(1) 遺伝毒性 (*in vitro*)²⁹⁾

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

(2) がん原性 (マウス、ラット)³⁰⁾

マウスでは、肝細胞肥大に伴う肝細胞腺腫及び肝細胞がんの発生率の増加が認められた。一方、ラットでは、肝重量増加を伴う肝細胞肥大が認められたが、がん原性は認められなかった。スチリペントールは、遺伝毒性を示す可能性は低く、ラット及びマウスにおいて肝代謝酵素を顕著に誘導すること、またラットでがん原性は認められなかったことから、マウスでみられた肝腫瘍発生率の増加は、薬物代謝酵素を誘導する薬剤に対して感受性が高いマウスにおいて種特異的に認められる変化であると考えられた。

(3) 依存性 (ラット、サル)

依存性試験は実施していない。

ラット及びサルを用いたスチリペントールの毒性試験では、長期投与後の休薬直後に体重の減少、痙攣など依存性に関連する所見はみられなかった¹²⁾。

(4) 免疫毒性

反復投与毒性¹²⁾、生殖毒性試験¹⁰⁾及びがん原性試験³⁰⁾の免疫系臓器及び血液学検査において、スチリペントールが免疫毒性を示す徴候は認められなかった。

有効成分に関する理化学的知見

一般的名称: スチリペントール (Stiripentol)

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

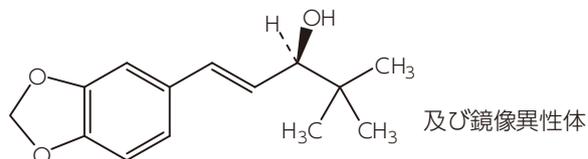
分子式: C₁₄H₁₈O₃

分子量: 234.29

性状: スチリペントールは白色～微黄色の結晶性の粉末である。

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

構造式:



融点: 約75℃

分配係数 (LogP): 2.94 (オクタノール/水系)

製剤の安定性

1. 製剤の各種条件下における安定性^{31), 32)}

(1) ディアコミット®ドライシロップ分包250mg・500mg

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

試験項目: 性状(色、形状)、類縁物質、溶出性、含量

*) 類縁物質、含量

(2) ディアコミット®カプセル250mg

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25±2℃ /60±5% RH	ポリプロピレンボトル気密	36ヵ月	変化なし
中間的試験	30±2℃ /65±5% RH	ポリプロピレンボトル気密	12ヵ月	変化なし
加速試験	40±2℃ /75±5% RH	ポリプロピレンボトル気密	6ヵ月	変化なし
苛酷試験 (熱・湿度)	60℃	ポリプロピレンボトル開放	4週間	1週目でカプセル剤皮が脆くなり、内容物の固化を認めた。
		ポリプロピレンボトル気密	4週間	1週目でカプセル剤皮の粘着化、内容物の固化、4週目の溶出性において溶出不良を認めた。
	25℃ /90% RH	ポリプロピレンボトル開放	4週間	3週目でカプセル剤皮の湿潤化、4週目の溶出性において溶出不良及び崩壊時間の遅延を認めた。
		ポリプロピレンボトル気密	4週間	変化なし
	40℃ /75% RH	シャーレ、開放	2週間	1週目で溶出性の不良及び崩壊時間の遅延を認めた。
		ポリプロピレンボトル開放	4週間	変化なし
	40℃ /75% RH	ポリプロピレンボトル気密	4週間	変化なし
		120万 lx・hr 曝光	カプセル単独	8日間
ポリプロピレンボトル気密	8日間		変化なし	

試験項目: 性状(色、形状)、類縁物質、溶出性、崩壊性、含量

*) 類縁物質、含量

(3) ディアコミット[®]カプセル250mgの小分け・分包処方を想定した各種安定性試験1) ディアコミット[®]カプセル250mgを小分け容器に入れた場合の安定性

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

試験項目:性状(色、形状)、溶出性、崩壊性、含量

2) ディアコミット[®]カプセル250mgを院内分包に入れた場合の安定性

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

試験項目:性状(色、形状)、溶出性、崩壊性

*:ジップロック[®]コンテナ-角形

2. 調製法及び溶解後の注意点

ディアコミット[®]ドライシロップ分包250mg・500mg

ディアコミット[®]カプセル250mg

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

〈ドライシロップ剤〉

14.1.1 包装に入れた状態で保存し、服用時に開封するよう指導すること。

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

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

〈カプセル剤〉

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

14.1.5 ボトル開封後は湿気を避けて保存すること。

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

取扱い上の注意、包装

取扱い上の注意

1. 規制区分：原薬及び製剤いずれも劇薬
処方箋医薬品；注意－医師等の処方箋により使用すること
2. 有効期間又は使用期限：有効期間
ディアコミット®ドライシロップ分包250mg・500mg：3年
ディアコミット®カプセル250mg：3年
使用期限
外箱に最終年月表示
3. 貯法・保存条件：室温保存
4. 薬剤取扱い上の注意点：
 - (1) 薬局での取り扱いについて
ディアコミット®カプセル剤
カプセル(ゼラチン)が吸湿性であるため、気密性の高い保存容器に入れて処方すること。なお、カプセル剤を小分けした場合、苛酷条件(25℃/90% RH、家庭用保存容器(気密容器))で2週間を超える安定性は確認されていない。
 - (2) 薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)
「適用上の注意」は12ページ参照

20. 取扱い上の注意

〈ドライシロップ剤〉

使用色素により赤褐色の粒が見られることがある。

包装

ディアコミット®ドライシロップ分包250mg

60包

ディアコミット®ドライシロップ分包500mg

60包

ディアコミット®カプセル250mg

バラ包装(ボトル入) 60カプセル

関連情報

- 承認番号…ディアコミット[®]ドライシロップ分包250mg：22400AMX01395000
ディアコミット[®]ドライシロップ分包500mg：22400AMX01396000
ディアコミット[®]カプセル250mg：22400AMX01397000
- 承認年月日…2012年9月28日
- 薬価基準収載年月日…2012年11月22日
- 販売開始年月日…2012年11月27日
- 国際誕生年月日…2007年1月4日(欧州)
- 再審査期間満了年月日…2022年9月27日(10年間)

主要文献

- 1) 承認時評価資料: Chiron C., et al.: Lancet. 2000;356:1638-1642
- 2) 承認時評価資料: 社内資料: 海外第Ⅲ相試験 (フランス及びイタリア2試験の併合解析)
(2012年9月28日承認、CTD2.7.3.2、CTD2.7.4.2)
- 3) Wegmann R., et al.: Cell. Mol. Biol. 1978;23:455-480
- 4) Poisson M., et al.: Arzneim. -Forsch./Drug Res. 1984;34(2):199-204
- 5) Quilichini P. P., et al.: Epilepsia. 2006;47:704-716
- 6) Fisher J. L.: Neuropharmacology. 2009;56:190-197
- 7) Tran A., et al.: Clin. Pharmacol. Ther. 1997;62:490-504
- 8) 承認時評価資料: Inoue Y., et al.: Epilepsy Res. 2014;108:725-731
- 9) 承認時評価資料: Inoue Y., et al.: Epilepsy Res. 2015;113:90-97
- 10) 社内資料: 生殖発生毒性試験 (2012年9月28日承認、CTD2.6.6.6)
- 11) 社内資料: 乳汁移行試験 (2012年9月28日承認、CTD2.6.4.6)
- 12) 社内資料: 反復毒性試験 (2012年9月28日承認、CTD2.6.6.3)
- 13) Inoue Y., et al.: Epilepsia. 2009;50(11):2362-2368
- 14) 社内資料: 臨床薬理試験 (薬物動態) (2012年9月28日承認、CTD2.7.1.2、2.7.1.3、2.7.2.2、2.7.2.3)
- 15) Levy R. H., et al.: Epilepsia. 1984;25:486-491
- 16) Levy R. H., et al.: J. Clin. Pharmacol. 1983;23:523-533
- 17) Maurizis J. C., et al.: Xenobiotica. 1993;23(12):1335-1343
- 18) Moreland T. A., et al.: Drug Metab. Dispos. 1986;14:654-662
- 19) 社内資料: 薬効薬理 (抗痙攣作用) (2012年9月28日承認、CTD2.6.2.2)
- 20) Shen D. D., et al.: Epilepsy Res. 1990;7:40-48
- 21) Lockard J. S., et al.: Epilepsia. 1985;26:704-712
- 22) Fisher J. L.: Eur J Pharmacol. 2011;654(2):160-165
- 23) Luszczki J. J., et al.: Epilepsia. 2006;47(11):1841-1854
- 24) Luszczki J. J., et al.: Epilepsy Res. 2010;90(3):188-198
- 25) Luszczki J. J., et al.: Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 2006;374(1):51-64
- 26) Lockard J. S., et al.: Epilepsia. 1988;29(4):476-481
- 27) 社内資料: 安全性薬理試験 (2012年9月28日承認、CTD2.6.2.4)
- 28) 社内資料: 単回投与毒性試験 (2012年9月28日承認、CTD2.6.6.2)
- 29) 社内資料: 遺伝毒性試験 (2012年9月28日承認、CTD2.6.6.4)
- 30) 社内資料: がん原性試験 (2012年9月28日承認、CTD2.6.6.5)
- 31) 社内資料: 製剤の安定性試験 (2012年9月28日承認、CTD2.3.P)
- 32) 社内資料: 製剤の安定性試験Ⅱ

製造販売業者の氏名又は名称及び住所 (文献請求先及び問い合わせ先を含む)

製造販売業者の氏名又は名称及び住所 (文献請求先及び問い合わせ先を含む)

[製造販売元]

Meiji Seika ファルマ株式会社
〒104-8002 東京都中央区京橋2-4-16

[文献請求先及び問い合わせ先]

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

貯 法	室温保存
使用期限	外箱に最終年月表示

製造販売元

Meiji Seika ファルマ株式会社

東京都中央区京橋 2 - 4 - 16

<https://www.meiji-seika-pharma.co.jp/>

〈文献請求先及び問い合わせ先〉

Meiji Seika ファルマ株式会社 くすり相談室

〒104-8002 東京都中央区京橋 2-4-16

フリーダイヤル(0120)093-396

電話(03)3273-3539、FAX(03)3272-2438

DC000109 ©

(AI)

改訂:2024.3

02M-26Y