

フィンテプラ[®]内用液2.2mg/mL
適正使用ガイド

抗てんかん剤

薬価基準収載

フィンテプラ[®]内用液2.2mg/mLFintepla[®] oral solution

フェンフルラミン塩酸塩内用液

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）

1. 警告

本剤の投与により心臓弁膜症及び肺動脈性肺高血圧症を引き起こすおそれがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的な心エコー検査を実施し、循環器を専門とする医師との連携のもと使用すること。[8.1、8.2、9.1.1、11.1.1、11.1.2参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 モノアミン酸化酵素阻害剤（セレギリン塩酸塩、ラサギリンメシル酸塩、サフィナミドメシル酸塩）を投与中又は投与中止後14日以内の患者 [10.1、11.1.3参照]



日本新薬株式会社

適正使用に関するお願い

フィンテプラ®内用液2.2mg/mL(一般名:フェンフルラミン塩酸塩、以下本剤)は、他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないDravet(ドラベ)症候群患者及びLennox-Gastaut(レノックス・ガストー)症候群患者におけるてんかん発作に対する抗てんかん薬との併用療法薬です。国内においては、2021年12月に医薬品製造販売承認申請を行い、2022年9月26日に「他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないDravet症候群患者におけるてんかん発作に対する抗てんかん薬との併用療法」を効能又は効果として製造販売承認を取得しました。

また、2024年3月には、「他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないLennox-Gastaut症候群患者におけるてんかん発作に対する抗てんかん薬との併用療法」への効能又は効果の一部変更が承認されました。

この適正使用ガイドは、本剤を適正にご使用いただくために、投与対象患者の選択、投与方法、投与にあたり注意すべき事項、発現のおそれがある副作用についてその対策を解説したものです。

本剤の使用に際しましては、最新の電子添文及び本適正使用ガイドを熟読の上、適正使用をお願いいたします。

【参考:開発経緯】

フェンフルラミンは、かつて成人の肥満治療のための食欲抑制剤として欧州(1960年代)や米国(1970年代)で承認、118ヵ国で販売されていました(用量:フェンフルラミン塩酸塩として60~120mg/日)。しかし、心臓弁膜症や肺動脈性肺高血圧症の発生との関連が報告され、1997年に世界中で販売が中止されました。一方で1980年代に難治性てんかんに対するフェンフルラミンの有効性が報告されたことから、ベルギーにおいて長期の非盲検試験(最長32年間投与)が実施され、Dravet症候群患者の発作抑制におけるフェンフルラミンの有効性及び安全性が示されました^{1,2)}。

これを受けて、Zogenix社はフェンフルラミンの少量製剤フィンテプラ®の開発を行い、Dravet症候群患者におけるてんかん発作に対する臨床評価を実施し、2020年に米国と欧州で、2022年に日本でそれぞれ承認を取得しました。

さらに、Lennox-Gastaut症候群の小児及び成人を対象とした国際共同第Ⅲ相試験により、フィンテプラ®の有効性及び安全性が確認され、これを受けて、日本において2024年3月にLennox-Gastaut症候群患者のてんかん発作に対する効能又は効果の一部変更が承認されました。

【21. 承認条件】

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

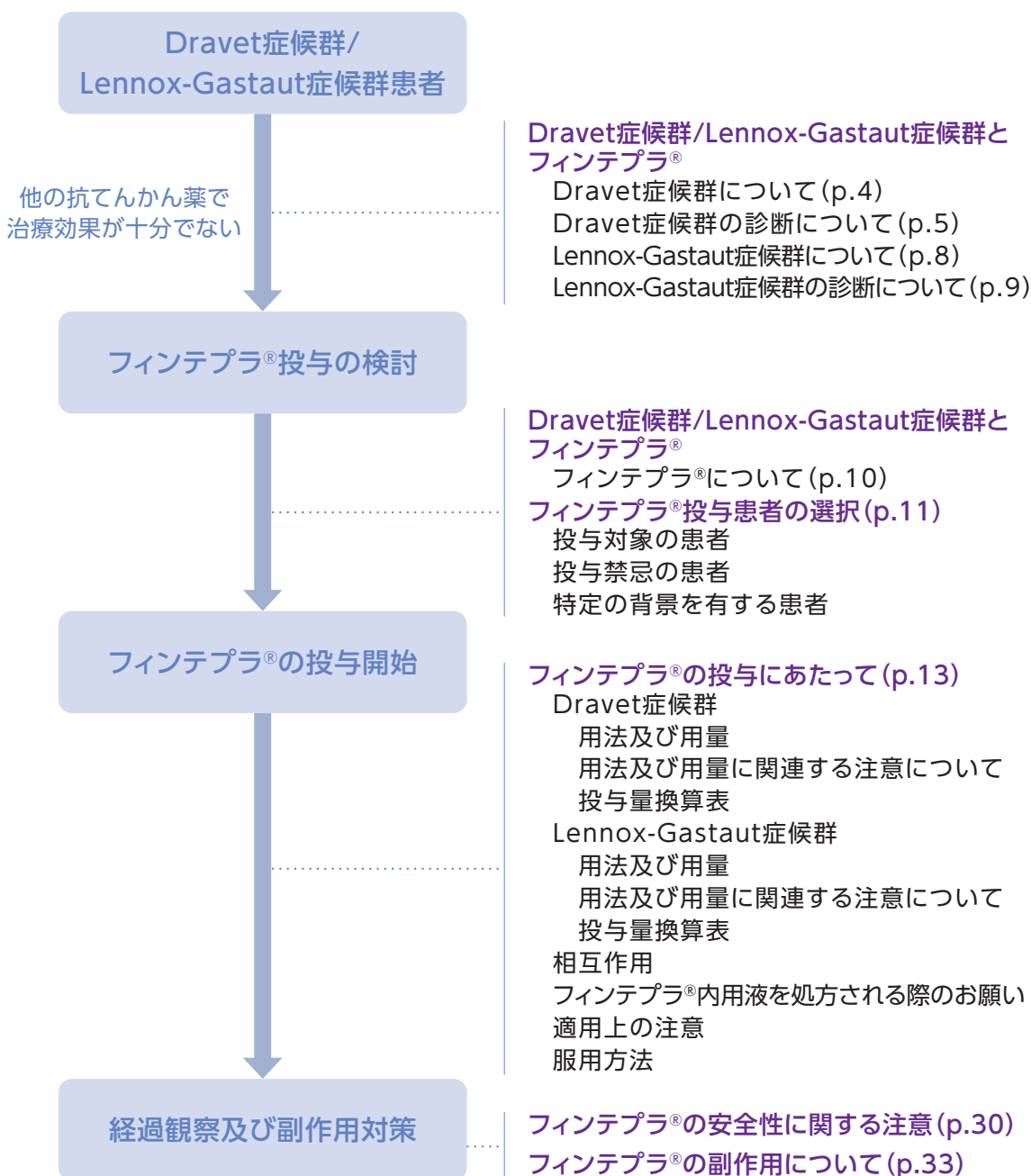
21.2 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

CONTENTS

Dravet症候群患者及びLennox-Gastaut症候群患者における フィンテプラ®治療フロー	3
Dravet症候群/Lennox-Gastaut症候群とフィンテプラ®	
1-1.Dravet症候群について	4
1-2.Dravet症候群の診断について	5
2-1.Lennox-Gastaut症候群について	8
2-2.Lennox-Gastaut症候群の診断について	9
3.フィンテプラ®について	10
フィンテプラ®投与患者の選択	
1.投与対象の患者	11
2.投与禁忌の患者	11
3.特定の背景を有する患者	12
フィンテプラ®の投与にあたって	
1.Dravet症候群	13
1-1.用法及び用量	13
1-2.用法及び用量に関連する注意について	13
1-3.投与量換算表	16
2.Lennox-Gastaut症候群	17
2-1.用法及び用量	17
2-2.用法及び用量に関連する注意について	17
2-3.投与量換算表	19
3.相互作用	20
4.フィンテプラ®内用液を処方される際のお願い	21
5.適用上の注意	22
6.服用方法	23
臨床試験の概要	
1.Dravet症候群	24
1-1.有効性及び安全性を評価した第Ⅲ相臨床試験の概要	24
1-2.てんかん発作の発作型別の有効性	26
2.Lennox-Gastaut症候群	27
2-1.有効性及び安全性を評価した第Ⅲ相臨床試験の概要	27
2-2.最頻投与量別の転倒発作回数の変化率	29
フィンテプラ®の安全性に関する注意	
1.重要な基本的注意	30
2.その他の注意	32
フィンテプラ®の副作用について	
1.重大な副作用	33
2.その他の副作用	34
医薬品リスク管理計画(RMP)における安全性検討事項	
1.重要な特定されたリスク	35
2.重要な潜在的リスク	36
Q&A	37
引用文献	40
Drug Information	

Dravet症候群患者及び Lennox-Gastaut症候群患者における フィンテプラ®治療フロー

※フィンテプラ®は、他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないDravet症候群患者及びLennox-Gastaut症候群患者におけるてんかん発作に対する抗てんかん薬との併用療法薬です。



Dravet症候群/Lennox-Gastaut症候群と フィンテプラ[®]

1-1. Dravet症候群について^{3, 4)} **Dravet**

Dravet症候群は、全般強直間代発作や半身けいれん等を繰り返し、①発熱誘発けいれん、②てんかん重積を伴いやすい、③薬物治療に抵抗性、という特徴を持つ乳児期発症の発達性てんかん性脳症です。1歳未満に発症することが多く、1歳を過ぎると発達遅滞や運動失調が出現します。

かつては乳児重症ミオクロニーてんかんと呼ばれていましたが、1989年にDravet症候群に改名されました。

Dravet症候群患者の80%にSCN1A遺伝子異常が認められており、主な*病因と考えられています。Dravet症候群以外のてんかんでもSCN1A遺伝子変異が関与していることが知られているため、診断はあくまで臨床症状に基づいて行う必要があります。

*他に、SCN1B、SCN2A、GABRG2遺伝子異常の報告もあります。

フィンテプラ[®]
治療フロー

Dravet症候群
Lennox-Gastaut症候群と
フィンテプラ[®]

フィンテプラ[®]
投与患者の選択

フィンテプラ[®]の
投与にあたって

臨床試験の概要

安全性に関する
注意・副作用

医薬品リスク管理
計画(RMP)における
安全性検討事項

Q & A

1-2.Dravet症候群の診断について Dravet

Dravet症候群は症状や検査所見等から診断されます。

Dravet症候群の診断基準⁵⁾

Definite (確定診断例) を対象とする。

A. 症状

1. 全身又は半身けいれん発作。
2. 焦点発作、ミオクロニー発作、非定型欠神発作、意識混濁発作。
3. 発熱や入浴による誘発。
4. 光や図形に対する過敏性の存在。
5. けいれん重積ないしはけいれん発作の群発を起こしやすい。

B. 検査所見

1. 血液・生化学的検査: 特異的所見なし。
2. 病理検査: 特異的所見なし。
3. 画像検査: 乳児期は正常だが、幼児期以後は非特異的大脳萎縮がみられる。海馬萎縮を伴うこともある。
4. 生理学的検査: 脳波では背景活動の徐波化、広汎性多棘徐波、多焦点性棘波が年齢に伴って消長する。
5. 運動・高次脳機能検査: 幼児期以後に中等度以上の知的障がいや顕在化することが多く、神経学的にも失調や下肢の痙性を伴う。広汎性発達障がい(自閉スペクトラム症等)がみられることもある。

C. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

複雑型熱性けいれん、全般てんかん熱性けいれんプラス、焦点てんかん、乳児ミオクロニーてんかん、Lennox-Gastaut症候群、ミオクロニー脱力発作を伴うてんかん、*PCDH19*群発てんかん。

D. 遺伝学的検査

SCN1A 遺伝子の変異等の検索をすすめる(病的な遺伝子変異を75%に、微小欠失を数%に認める)。*SCN1A* 遺伝子に変異等が認められない場合は、さらに*SCN1B*、*SCN2A*、*GABRG2* 遺伝子も検索する。

<診断のカテゴリー>

1歳未満でA1を発症し、A2~5の特徴を1つ以上有する場合は本症候群を疑い、遺伝学的検査をもってDefinite(確定診断例)とする。ただし、1歳未満でA1を発症し、A2~5の特徴を2つ以上有し、かつB3~5のうち1つ以上を有する場合は、遺伝学的検査が陰性でもDefinite(確定診断例)とする。

(監修医一部改変)

てんかん発症に関連する疾患がなく、生後1ヵ月から20ヵ月のお子さんに半身けいれんや全身けいれんが2回以上あり、発熱・ワクチン接種・入浴などによる発作誘発や5分以上続く発作がみられる場合は、Dravet症候群の可能性も考えられ、遺伝学的検査を実施することで、早期診断につながる可能性があります。

参考: 1歳未満におけるDravet症候群のスクリーニング項目⁶⁾

危険因子	点数
発症月齢が7ヵ月以下	2
発作回数5回以上	3
半身けいれん	3
焦点発作	1
ミオクローニー発作(ピクン)	1
遷延性発作(10分以上)	3
入浴誘発発作	2

6点以上の場合は感度97.8%、特異度94.0%でDravet症候群の可能性が考えられると報告されており、*SCN1A* 遺伝学的検査の施行が推奨されます。

A screening test for the prediction of Dravet syndrome before one year of age
Hattori J, et al., Epilepsia. 2008; 49(4): 626-33

Summary

Purpose: Our aim was to develop a screening test to predict Dravet syndrome before the first birthday based on the clinical characteristics of infants and the *SCN1A* mutation analysis.

Methods: Ninety-six patients who experienced febrile seizures before the age of one were enrolled. The patients were divided into two groups-the Dravet syndrome group (n = 46) and the non-Dravet syndrome group (n = 50). We compared the clinical characteristics before one year of age of the two groups. We analyzed all coding exons of the *SCN1A* gene by the direct sequencing method. Scores from 0 to 3 were assigned to each risk factor based on the odds ratio and p-value.

Results: An age of onset of febrile seizure \leq 7 months, a total number of seizures \geq 5, and prolonged seizures lasting more than 10 min. were regarded as significant risk factors for Dravet syndrome. Other factors highly predictive of this syndrome were hemiconvulsions, partial seizures, myoclonic seizures, and hot water-induced seizures. A total clinical score of six or above was the cutoff value indicating a high risk of Dravet syndrome. *SCN1A* missense and truncated mutations were detected significantly more often in the Dravet syndrome group than in the non-Dravet syndrome group.

Discussion: This simple screening test was designed to be used by general pediatricians. It could help to predict Dravet syndrome before one year of age. If the sum of the clinical risk score is \geq 6, then the performance of an *SCN1A* mutation analysis is recommended.

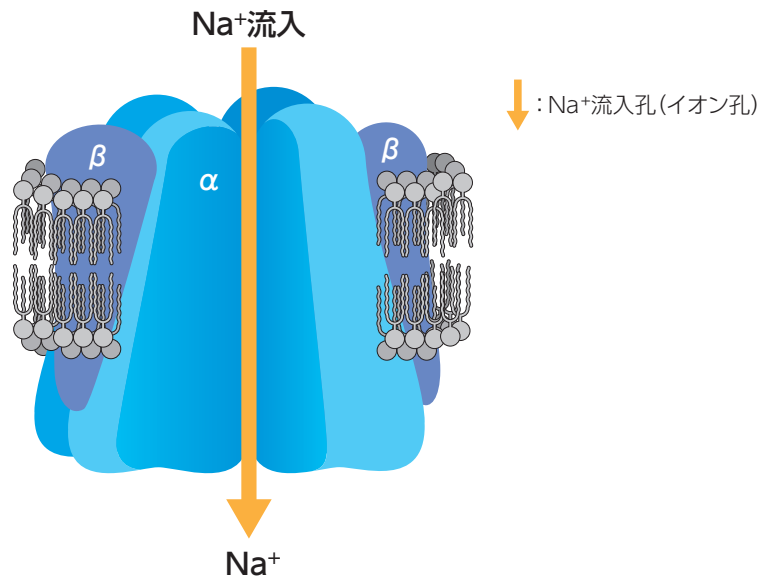
SCN1A遺伝子異常^{3, 4, 7)}

SCN1A遺伝子とは、電位依存性ナトリウムチャンネル(Nav1.1)αサブユニット1をコードする遺伝子のことで、Na⁺チャンネルのNa⁺を通す孔(ポア)を形作るα1サブユニットを作るためのタンパク合成情報を持っています。

Nav1.1は、興奮性グルタミン酸神経系に比べて抑制性GABA神経系で優勢に発現しています。そのため、SCN1A遺伝子変異がある患者さんでは、Nav1.1の機能低下(Na⁺の通過障害)が生じて、抑制性シグナルの働きが低下し、てんかん発作が起こると考えられています⁸⁾。

Dravet症候群患者に対して、Na⁺チャンネルを強く阻害する抗てんかん薬を投与すると、発作悪化を招くことが多いのは、SCN1A遺伝子に変異によるNav1.1の機能低下が増強されるためと考えられています。

Nav1.1の模式図



— Dravet症候群の遺伝学的検査 —

Dravet症候群は遺伝子異常の同定が確定診断につながることもあり、臨床症状による診断よりも早い時期から治療方針の設定や遺伝カウンセリングに活かせると考えられています⁹⁾。ただし、遺伝子異常が認められた人がすべてDravet症候群の患者であるとは限りません。

なお、Dravet症候群の遺伝学的検査は保険収載されており、臨床症状や他の検査等では診断がつかない場合に、別に厚生労働大臣が定める施設基準に適合しているものとして地方厚生(支)局長に届け出た保険医療機関において検査が行われる場合に算定できます(令和5年度診療報酬点数表より)。

2-1.Lennox-Gastaut症候群について¹⁰⁻¹⁴⁾

Lennox-Gastaut

Lennox-Gastaut症候群は小児期に発症する難治性の発達性てんかん性脳症です。発達性てんかん性脳症は、「てんかん性活動そのものが基礎病態単独で予想されるよりも、重度の認知・行動障がいを引き起こす状態」と定義されています。

発症時期は通常生後18ヵ月から8歳の間で、発症時年齢は3～5歳がピークであり、てんかん発作を有する小児の5～10%を占めています。

Lennox-Gastaut症候群は他のてんかん症候群(乳児てんかん性スパズム症候群、早期乳児発達性てんかん性脳症など)から発症することもあり、Lennox-Gastaut症候群への移行過程でも継続して、てんかん性スパズムが認められることがあります。

臨床像は多様であり、18歳以前に発症する複数の薬剤抵抗性のてんかん発作型、脳波(EEG)検査で認められるびまん性遅棘徐波と全般性突発性速波活動、及び知的障がいという3つの症状が特徴的にみられます。中心的な発作は、強直発作、非定型欠神発作、及び脱力発作であり、発作によって重傷を負うことがあります。また、全般強直間代発作、ミオクロニー発作、焦点意識減損発作、てんかん性スパズム、非けいれん性てんかん重積状態等、多くの発作型が認められます。

小児期の死亡率は5%で、発作予後は不良であり、80～90%が成人期まで継続して発作を発現し、発達障がいを伴うこともあります。

フィンテプラ®
治療フロー

Dravet症候群
Lennox-Gastaut症候群と
フィンテプラ®

フィンテプラ®
投与患者の選択

フィンテプラ®の
投与にあたって

臨床試験の概要

安全性に関する
注意・副作用

医薬品リスク管理
計画(RMP)における
安全性検討事項

Q & A

2-2.Lennox-Gastaut症候群の診断について

Lennox-Gastaut

Lennox-Gastaut症候群は臨床徴候と典型的な脳波所見に基づいて診断されます。

Lennox-Gastaut症候群の診断基準¹⁵⁾

Definite、Probableを対象とする。

A. 症状

1. 発症時期は小児期(主に8歳未満で、3～5歳が最多)。
2. 複数のてんかん発作型を有すること。
3. 精神発達遅滞を合併する。

B. 発作症状(全般発作であり、焦点発作と混同しない)

1. 強直発作を有すること。
2. 非定型欠神発作を有すること、又は有していたこと。
3. 脱力発作を有すること、又は有していたこと。

C. 検査所見

1. 脳波:睡眠中の速律動(全般性・両側対称性の10～20Hzの速波律動)と、全般性遅棘徐波(2～2.5Hzの棘徐波・鋭徐波)を認める。
2. 血液・生化学的検査所見・画像検査所見・病理所見は、特異的なものはない。

D. 鑑別診断

ミオクロニー脱力発作を伴うてんかん、非定型良性部分てんかん、徐波睡眠期持続性棘徐波を示すてんかん性脳症、Dravet症候群を鑑別する。

E. 遺伝学的検査

遺伝学的検査に特異的なものはない。

<診断のカテゴリー>

Definite: Aの3項目+Bの3項目+Cの1を満たすもの

Probable: Aの3項目+Bのうち2項目以上+Cの1を満たし、Dの鑑別すべき疾患を除外したもの

Possible: Aの3項目+Bのうち1項目以上+Cの1を満たし、Dの鑑別すべき疾患を除外したもの

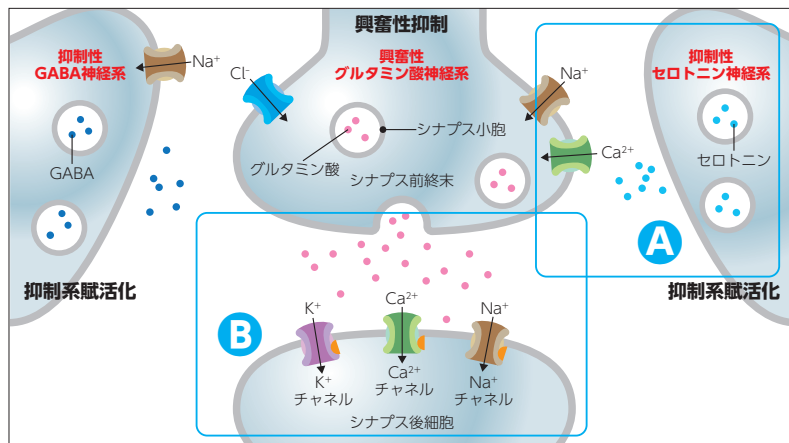
3.フィンテプラ®について

フィンテプラ®は、他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないDravet症候群患者及びLennox-Gastaut症候群患者におけるてんかん発作に対する抗てんかん薬との併用療法の薬剤です。

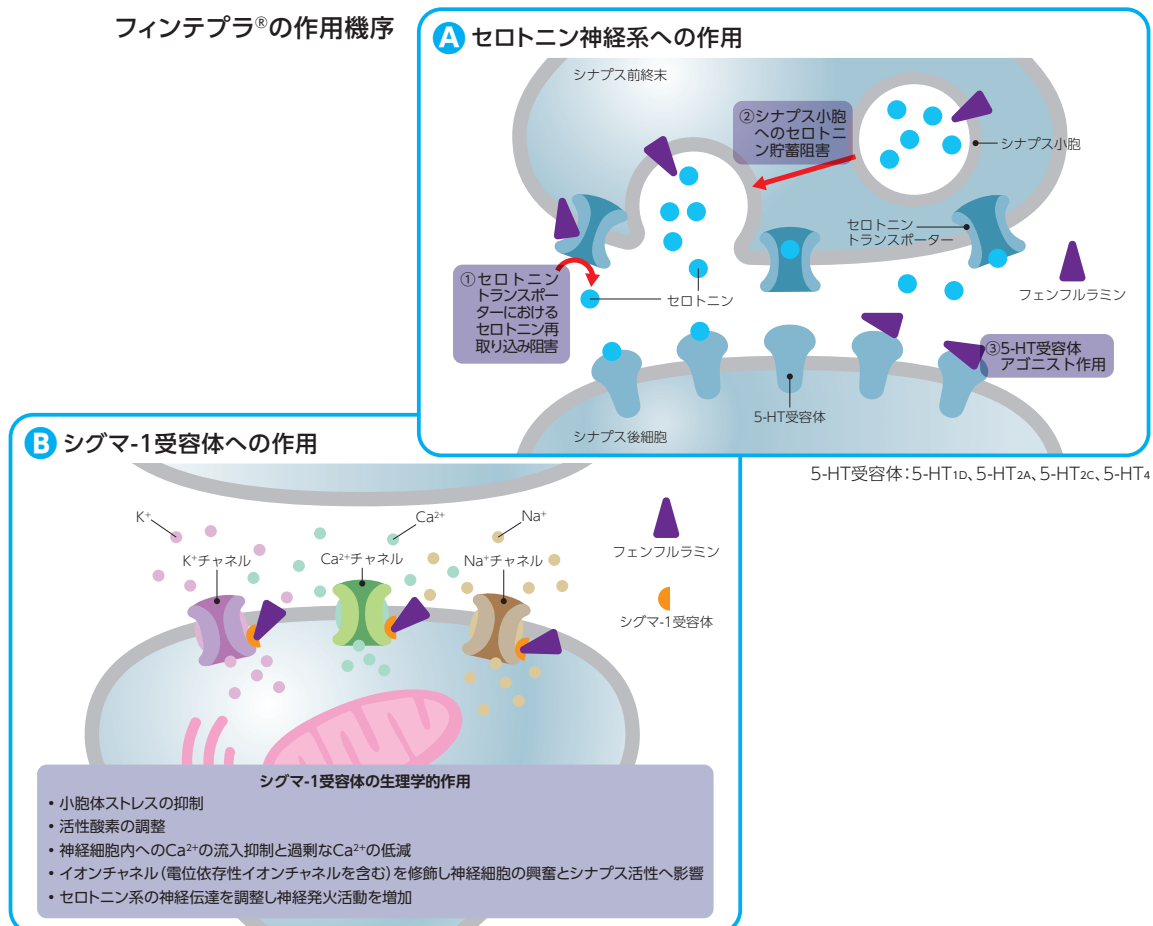
作用機序

フィンテプラ®の作用機序は明確ではないものの、**A** 5-HT_{1D}、5-HT_{2A}、5-HT_{2C}受容体など脳内の特異的セロトニン受容体に対する刺激作用^{16, 17)}、並びに**B** シグマ-1受容体に対する正のモジュレーター作用を介すると考えられています^{18, 19)}。

抗てんかん薬の作用点



フィンテプラ®の作用機序



フィンテプラ®
治療フロー

Dravet症候群
Lennox-Gastaut症候群
フィンテプラ®

フィンテプラ®
投与患者の選択

フィンテプラ®の
投与にあたって

臨床試験の概要

安全性に関する
注意・副作用

医薬品リスク管理
計画(RMP)における
安全性検討事項

Q & A

フィンテプラ®投与患者の選択

Dravet

Lennox-Gastaut

本剤の投与により心臓弁膜症及び肺動脈性肺高血圧症を引き起こすおそれがありますので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的な心エコー検査を実施し、循環器を専門とする医師との連携のもと使用してください。

1.投与対象の患者

- 「他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないDravet症候群患者及びLennox-Gastaut症候群患者におけるてんかん発作に対する抗てんかん薬との併用療法」を行う患者
(抗てんかん薬を用いた併用療法は国内においても標準療法であり、本剤の臨床試験では抗てんかん薬を併用しています)

2.投与禁忌の患者(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
- モノアミン酸化酵素阻害剤(セレギリン塩酸塩、ラサギリンメシル酸塩、サフィナミドメシル酸塩)を投与中又は投与中止後14日以内の患者
モノアミン酸化酵素(MAO)阻害剤との併用により、セロトニン症候群を発症することがあります。MAO阻害剤を投与中又は投与中止後14日以内の患者には、本剤を投与しないでください。セロトニン症候群が疑われる場合は、直ちに本剤の投与を中止し対症療法を開始してください。

3.特定の背景を有する患者

●合併症・既往歴等のある患者

◇心臓弁膜症又は肺動脈性肺高血圧症患者

心臓弁膜症又は肺動脈性肺高血圧症が増悪するおそれがあります。

◇閉塞隅角緑内障患者

閉塞隅角緑内障の前兆となる瞳孔散大がみられることがあります。治療開始前に、光輪、視野ぼやけ、眼痛の既往歴について患者に確認してください。

●肝機能障害患者

軽度及び中等度の肝機能障害のある患者 (Child-Pugh分類A及びB) への本剤の投与量の調節は必要ありません。

重度の肝機能障害のある患者 (Child-Pugh分類C) には、本剤の投与量を減量することが推奨されます。これらの患者の最大推奨維持用量は1日0.4mg/kgを1日2回に分けて、ただし、1日最大投与量は17mgとしてください。

軽度、中等度又は重度の肝機能障害患者 (Child-Pugh分類A、B又はC) におけるフェンフルラミン0.35mg/kg単回投与の薬物動態を比較した試験では、フェンフルラミンのAUC_{0-t}が正常な健康成人群と比べて、軽度の肝機能障害患者は95%、中等度の肝機能障害患者は113%、重度の肝機能障害患者は185%増加した。フェンフルラミンのC_{max}は、肝機能障害患者において16~29%の範囲で増加した。ノルフェンフルラミンの全身曝露量は、肝機能障害患者でAUC_{0-t}が最大18%増加し、C_{max}が最大45%減少した (外国人データ)²⁰⁾。

●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してください。生殖発生毒性試験において、ラットでは臨床曝露量の12倍に相当し、母動物毒性が認められた曝露量で胎児奇形 (後肢回転異常及び口蓋裂) 及び出生児死亡が認められ、ウサギでは臨床曝露量の0.07倍に相当する曝露量 (当該試験の最低用量における曝露量) で母動物の体重及び摂餌量の減少に関連する着床後胚損失率及び吸収胚の増加が認められました。

●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してください。ヒト乳汁中へのフェンフルラミン及びその代謝物の移行性、授乳児への影響及び乳汁産生への影響に関するデータはありません。

●小児等

2歳未満の患者を対象とした臨床試験は実施していません。幼若ラットを用いた毒性試験において、臨床曝露量の0.2倍に相当する曝露量 (当該試験の最低用量における曝露量) で神経学的影響 (自発運動の減少及び学習・記憶障害) が認められました。また、臨床曝露量の1.3倍に相当する曝露量で体重増加量及び摂取量の減少が認められました。

●高齢者

他の疾患や他の治療等を考慮し、少量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与してください。高齢患者への本剤投与に関するデータはありません。

フィンテプラ®の投与にあたって

1. Dravet症候群 Dravet

1-1. 用法及び用量

① スチリペントールを併用する場合

通常、成人及び2歳以上の小児には、フェンフルラミンとして1日0.2mg/kgを1日2回に分けて経口投与してください。なお、症状により1日0.4mg/kgを超えない範囲で適宜増減しますが、増量は1週間以上の間隔をあけて行ってください。また、1日用量として17mgを超えないでください。

② スチリペントールを併用しない場合

通常、成人及び2歳以上の小児には、フェンフルラミンとして1日0.2mg/kgを1日2回に分けて経口投与してください。なお、症状により1日0.7mg/kgを超えない範囲で適宜増減しますが、増量は1週間以上の間隔をあけて行ってください。また、1日用量として26mgを超えないでください。

1-2. 用法及び用量に関連する注意について

患者の状態に応じて、増量する場合には、以下の漸増スケジュールを参考に、増量してください。

本剤の推奨漸増スケジュール

	スチリペントールを併用する場合 ^{注1)}		スチリペントールを併用しない場合 ^{注2)}	
	用量	1日最大投与量	用量	1日最大投与量
初回投与 (0日目)	0.1mg/kg 1日2回	17mg	0.1mg/kg 1日2回	26mg
7日目	0.15mg/kg 1日2回	17mg	0.2mg/kg 1日2回	26mg
14日目	0.2mg/kg 1日2回	17mg	0.35mg/kg 1日2回	26mg

注1) スチリペントールはクロバザム及びバルプロ酸と併用。

注2) スチリペントールを併用しない場合で、より急速な増量が必要な場合は、4日ごとの増量も可能です。

本剤の投与量は必要最小限となるよう、患者ごとに慎重に観察しながら調節してください。

重度の肝機能障害のある患者 (Child-Pugh分類C) には、本剤の投与量を減量することが推奨されています。これらの患者の最大推奨維持用量は1日0.4mg/kgで、1日2回に分けて投与してください。ただし、1日最大投与量は17mgとしてください。

- 本剤の有効性・安全性は用量依存性であることを考慮し、有効性を最大化するために、忍容性を十分に確認したうえで至適用量を目指して漸増してください。
- 漸増間隔は7日間が原則ですが、スチリピントールを併用せず、より急速な増量が必要と医師が判断した場合には最短4日間の間隔で漸増できます。
- 漸増に際しては忍容性を確認しながら慎重に行い、忍容性に問題があった場合には漸増期間を延長(例えば7日→10日など)する、もしくは漸増を中止してください。
- 維持用量での投与中に懸念すべき副作用が発現した場合には、漸減や投与中断を検討してください。
- 漸増の途中で十分な有効性が得られた場合は、最大用量に至らない用量を維持用量としてください。

【用量調節の方法】

①スチリピントールを併用する場合

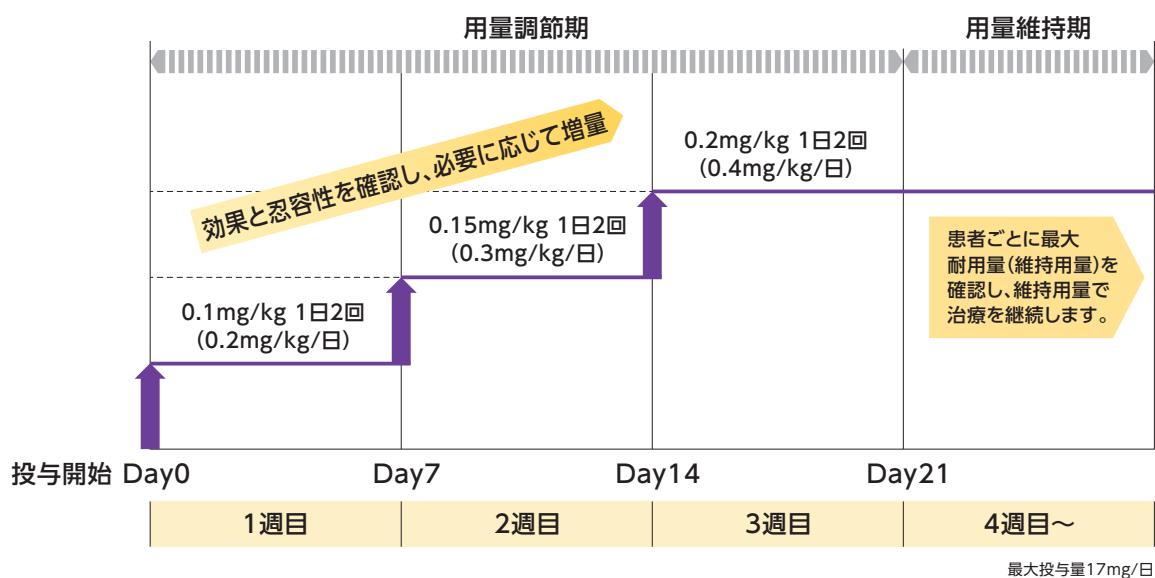
本剤0.1mg/kgを1日2回投与から開始してください。

患者の状態に応じて、下記の漸増スケジュールに沿って最大推奨維持用量0.2mg/kgを1日2回まで増量してください。

ただし、1日最大投与量は17mgです。

スチリピントールはフェンフルラミンの代謝酵素を阻害するため、スチリピントールを併用するとフェンフルラミンの血漿中濃度が上昇し、その代謝物であるノルフェンフルラミンが減少する可能性があります。

本剤の推奨漸増スケジュール(Dravet症候群:スチリピントールを併用する場合)



注)スチリピントールはクロバザム及びバルプロ酸と併用。

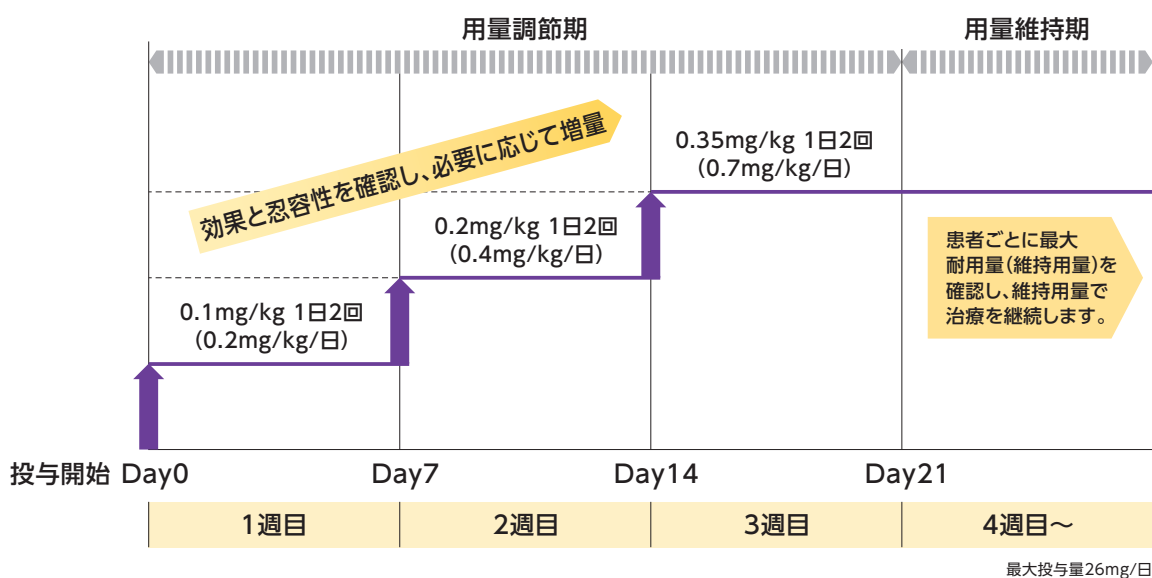
② スチリピントールを併用しない場合

本剤0.1mg/kgを1日2回投与から開始してください。

患者の状態に応じて、下記の漸増スケジュールに沿って最大推奨維持用量0.35mg/kgを1日2回まで増量してください。

ただし、1日最大投与量は26mgです。

本剤の推奨漸増スケジュール (Dravet症候群: スチリピントールを併用しない場合)



注) より急速な増量が必要な場合は、4日ごとの増量も可能です。

③ 重度の肝機能障害のある患者の場合

重度の肝機能障害のある患者 (Child-Pugh分類C) には、本剤の投与量を減量することが推奨されます。これらの患者の最大推奨維持用量は、スチリピントール併用の有無にかかわらず、1日0.4mg/kgを1日2回に分けて、ただし、1日最大投与量は17mgとしてください。

Child-Pugh分類²¹⁾

肝機能障害 (肝硬変) の重症度分類。

各項目のポイントを加算し、合計点により分類する [5~6点: 分類A (軽度)、7~9点: 分類B (中等度)、10~15点: 分類C (重度)]。

1-3.投与量換算表

$$1 \text{ 回投与量 (mL)} = \text{体重 (kg)} \times \text{用量 (mg/kg)} / 2.2 \text{ mg/mL}$$

【スチリピントールを併用する場合】

投与量として1回8.5mg(約3.86mL)を超えない。

体重 (kg)	0.1mg/kg/回		0.15mg/kg/回		0.2mg/kg/回	
	投与量 (mg)	投与量 (mL)	投与量 (mg)	投与量 (mL)	投与量 (mg)	投与量 (mL)
10	1.0	0.5	1.5	0.7	2.0	0.9
11	1.1	0.5	1.7	0.8	2.2	1.0
12	1.2	0.5	1.8	0.8	2.4	1.1
13	1.3	0.6	2.0	0.9	2.6	1.2
14	1.4	0.6	2.1	1.0	2.8	1.3
15	1.5	0.7	2.3	1.0	3.0	1.4
16	1.6	0.7	2.4	1.1	3.2	1.5
17	1.7	0.8	2.6	1.2	3.4	1.5
18	1.8	0.8	2.7	1.2	3.6	1.6
19	1.9	0.9	2.9	1.3	3.8	1.7
20	2.0	0.9	3.0	1.4	4.0	1.8
21	2.1	1.0	3.2	1.4	4.2	1.9
22	2.2	1.0	3.3	1.5	4.4	2.0
23	2.3	1.0	3.5	1.6	4.6	2.1
24	2.4	1.1	3.6	1.6	4.8	2.2
25	2.5	1.1	3.8	1.7	5.0	2.3
26	2.6	1.2	3.9	1.8	5.2	2.4
27	2.7	1.2	4.1	1.8	5.4	2.5
28	2.8	1.3	4.2	1.9	5.6	2.5
29	2.9	1.3	4.4	2.0	5.8	2.6
30	3.0	1.4	4.5	2.0	6.0	2.7
31	3.1	1.4	4.7	2.1	6.2	2.8
32	3.2	1.5	4.8	2.2	6.4	2.9
33	3.3	1.5	5.0	2.3	6.6	3.0
34	3.4	1.5	5.1	2.3	6.8	3.1
35	3.5	1.6	5.3	2.4	7.0	3.2
36	3.6	1.6	5.4	2.5	7.2	3.3
37	3.7	1.7	5.6	2.5	7.4	3.4
38	3.8	1.7	5.7	2.6	7.6	3.5
39	3.9	1.8	5.9	2.7	7.8	3.5
40	4.0	1.8	6.0	2.7	8.0	3.6
41	4.1	1.9	6.2	2.8	8.2	3.7
42	4.2	1.9	6.3	2.9	8.4	3.8
43	4.3	2.0	6.5	2.9	8.5	3.9
44	4.4	2.0	6.6	3.0	8.5	3.9
45	4.5	2.0	6.8	3.1	8.5	3.9
46	4.6	2.1	6.9	3.1	8.5	3.9
47	4.7	2.1	7.1	3.2	8.5	3.9
48	4.8	2.2	7.2	3.3	8.5	3.9
49	4.9	2.2	7.4	3.3	8.5	3.9
50	5.0	2.3	7.5	3.4	8.5	3.9

【スチリピントールを併用しない場合】

投与量として1回13mg(約5.91mL)を超えない。

体重 (kg)	0.1mg/kg/回		0.2mg/kg/回		0.35mg/kg/回	
	投与量 (mg)	投与量 (mL)	投与量 (mg)	投与量 (mL)	投与量 (mg)	投与量 (mL)
10	1.0	0.5	2.0	0.9	3.5	1.6
11	1.1	0.5	2.2	1.0	3.9	1.8
12	1.2	0.5	2.4	1.1	4.2	1.9
13	1.3	0.6	2.6	1.2	4.6	2.1
14	1.4	0.6	2.8	1.3	4.9	2.2
15	1.5	0.7	3.0	1.4	5.3	2.4
16	1.6	0.7	3.2	1.5	5.6	2.5
17	1.7	0.8	3.4	1.5	6.0	2.7
18	1.8	0.8	3.6	1.6	6.3	2.9
19	1.9	0.9	3.8	1.7	6.7	3.0
20	2.0	0.9	4.0	1.8	7.0	3.2
21	2.1	1.0	4.2	1.9	7.4	3.3
22	2.2	1.0	4.4	2.0	7.7	3.5
23	2.3	1.0	4.6	2.1	8.1	3.7
24	2.4	1.1	4.8	2.2	8.4	3.8
25	2.5	1.1	5.0	2.3	8.8	4.0
26	2.6	1.2	5.2	2.4	9.1	4.1
27	2.7	1.2	5.4	2.5	9.5	4.3
28	2.8	1.3	5.6	2.5	9.8	4.5
29	2.9	1.3	5.8	2.6	10.2	4.6
30	3.0	1.4	6.0	2.7	10.5	4.8
31	3.1	1.4	6.2	2.8	10.9	4.9
32	3.2	1.5	6.4	2.9	11.2	5.1
33	3.3	1.5	6.6	3.0	11.6	5.3
34	3.4	1.5	6.8	3.1	11.9	5.4
35	3.5	1.6	7.0	3.2	12.3	5.6
36	3.6	1.6	7.2	3.3	12.6	5.7
37	3.7	1.7	7.4	3.4	13.0	5.9
38	3.8	1.7	7.6	3.5	13.0	5.9
39	3.9	1.8	7.8	3.5	13.0	5.9
40	4.0	1.8	8.0	3.6	13.0	5.9
41	4.1	1.9	8.2	3.7	13.0	5.9
42	4.2	1.9	8.4	3.8	13.0	5.9
43	4.3	2.0	8.6	3.9	13.0	5.9
44	4.4	2.0	8.8	4.0	13.0	5.9
45	4.5	2.0	9.0	4.1	13.0	5.9
46	4.6	2.1	9.2	4.2	13.0	5.9
47	4.7	2.1	9.4	4.3	13.0	5.9
48	4.8	2.2	9.6	4.4	13.0	5.9
49	4.9	2.2	9.8	4.5	13.0	5.9
50	5.0	2.3	10.0	4.5	13.0	5.9

小数第2位を四捨五入しています。

フィンテプラ®
治療フロー

Dravet 症候群 /
Lennox-
Gastaut 症候群と
フィンテプラ®

フィンテプラ®
投与患者の選択

フィンテプラ®の
投与にあたって

臨床試験の概要

安全性に関する
注意・副作用

医薬品リスク管理
計画 (RMP) における
安全性検討事項

Q & A

2.Lennox-Gastaut症候群 Lennox-Gastaut

2-1.用法及び用量

通常、成人及び2歳以上の小児には、フェンフルラミンとして1日0.2mg/kgを開始用量として1日2回に分けて経口投与し、患者の状態に応じて、1週間以上の間隔をあけて1日0.7mg/kgまで増量できます。

ただし、1日用量として26mgを超えないでください。

2-2.用法及び用量に関連する注意について

患者の状態に応じて、増量する場合には、以下の漸増スケジュールを参考に、増量してください。

本剤の推奨漸増スケジュール^{注)}

	用量	1日最大投与量
初回投与 (0日目)	0.1mg/kg 1日2回	26mg
7日目	0.2mg/kg 1日2回	26mg
14日目	0.35mg/kg 1日2回	26mg

注) より急速な増量が必要な場合は、4日ごとの増量も可能です。

本剤の投与量は必要最小限となるよう、患者ごとに慎重に観察しながら調節してください。

重度の肝機能障害のある患者(Child-Pugh分類C)には、本剤の投与量を減量することが推奨されています。これらの患者の最大推奨維持用量は1日0.4mg/kgで、1日2回に分けて投与してください。ただし、1日最大投与量は17mgとしてください。

- 本剤の有効性を最大化するため、忍容性を確認しながら最大推奨維持用量まで漸増してください。
- 漸増間隔は7日間が原則ですが、より急速な増量が必要と医師が判断した場合には最短4日間の間隔で漸増できます。
- 漸増に際しては忍容性を確認しながら慎重に行い、忍容性に問題があった場合には漸増期間を延長(例えば7日→10日など)する、もしくは漸増を中止してください。
- 維持用量での投与中に懸念すべき副作用が発現した場合には、漸減や投与中断を検討してください。
- 漸増の途中で十分な有効性が得られた場合は、最大用量に至らない用量を維持用量としてください。

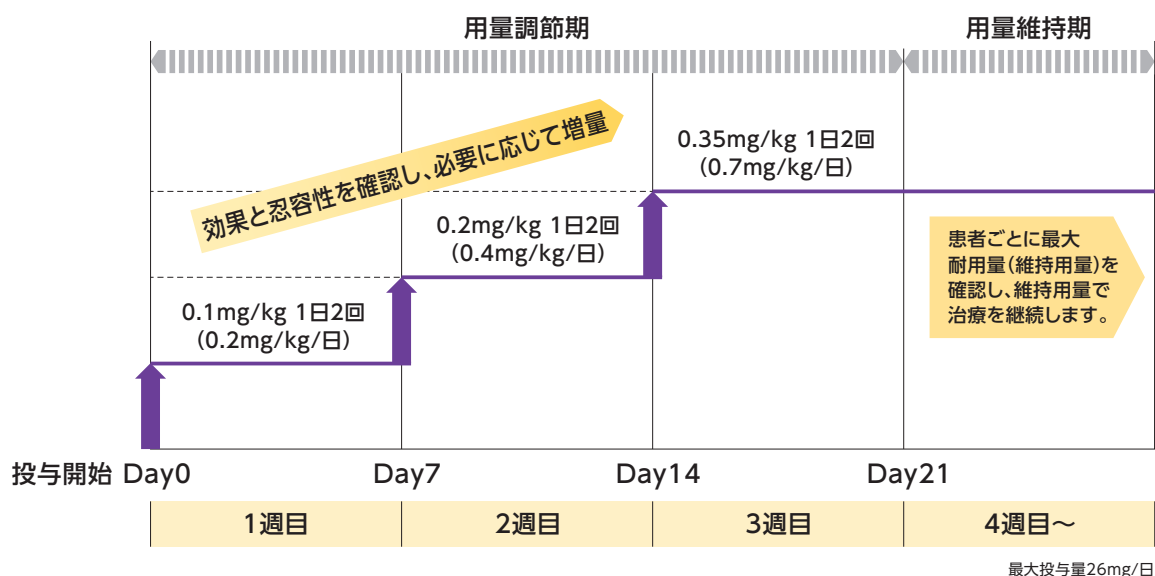
【用量調節の方法】

本剤0.1mg/kgを1日2回投与から開始してください。

患者の忍容性を確認しながら、下記の漸増スケジュールに沿って最大推奨維持用量0.35mg/kgを1日2回まで増量してください。

ただし、1日最大投与量は26mgです。

本剤の推奨漸増スケジュール(Lennox-Gastaut症候群)



注)より急速な増量が必要な場合は、4日ごとの増量も可能です。

重度の肝機能障害のある患者の場合

重度の肝機能障害のある患者(Child-Pugh分類C)には、本剤の投与量を減量することが推奨されます。これらの患者の最大推奨維持用量は1日0.4mg/kgを1日2回に分けて、ただし、1日最大投与量は17mgとしてください。

Child-Pugh分類²¹⁾

肝機能障害(肝硬変)の重症度分類。

各項目のポイントを加算し、合計点により分類する[5~6点:分類A(軽度)、7~9点:分類B(中等度)、10~15点:分類C(重度)]。

2-3.投与量換算表

$$1 \text{ 回投与量 (mL)} = \text{体重 (kg)} \times \text{用量 (mg/kg)} / 2.2 \text{ mg/mL}$$

【Lennox-Gastaut症候群】

投与量として1回13mg(約5.91mL)を超えない。

体重 (kg)	0.1mg/kg/回		0.2mg/kg/回		0.35mg/kg/回	
	投与量 (mg)	投与量 (mL)	投与量 (mg)	投与量 (mL)	投与量 (mg)	投与量 (mL)
10	1.0	0.5	2.0	0.9	3.5	1.6
11	1.1	0.5	2.2	1.0	3.9	1.8
12	1.2	0.5	2.4	1.1	4.2	1.9
13	1.3	0.6	2.6	1.2	4.6	2.1
14	1.4	0.6	2.8	1.3	4.9	2.2
15	1.5	0.7	3.0	1.4	5.3	2.4
16	1.6	0.7	3.2	1.5	5.6	2.5
17	1.7	0.8	3.4	1.5	6.0	2.7
18	1.8	0.8	3.6	1.6	6.3	2.9
19	1.9	0.9	3.8	1.7	6.7	3.0
20	2.0	0.9	4.0	1.8	7.0	3.2
21	2.1	1.0	4.2	1.9	7.4	3.3
22	2.2	1.0	4.4	2.0	7.7	3.5
23	2.3	1.0	4.6	2.1	8.1	3.7
24	2.4	1.1	4.8	2.2	8.4	3.8
25	2.5	1.1	5.0	2.3	8.8	4.0
26	2.6	1.2	5.2	2.4	9.1	4.1
27	2.7	1.2	5.4	2.5	9.5	4.3
28	2.8	1.3	5.6	2.5	9.8	4.5
29	2.9	1.3	5.8	2.6	10.2	4.6
30	3.0	1.4	6.0	2.7	10.5	4.8
31	3.1	1.4	6.2	2.8	10.9	4.9
32	3.2	1.5	6.4	2.9	11.2	5.1
33	3.3	1.5	6.6	3.0	11.6	5.3
34	3.4	1.5	6.8	3.1	11.9	5.4
35	3.5	1.6	7.0	3.2	12.3	5.6
36	3.6	1.6	7.2	3.3	12.6	5.7
37	3.7	1.7	7.4	3.4	13.0	5.9
38	3.8	1.7	7.6	3.5	13.0	5.9
39	3.9	1.8	7.8	3.5	13.0	5.9
40	4.0	1.8	8.0	3.6	13.0	5.9
41	4.1	1.9	8.2	3.7	13.0	5.9
42	4.2	1.9	8.4	3.8	13.0	5.9
43	4.3	2.0	8.6	3.9	13.0	5.9
44	4.4	2.0	8.8	4.0	13.0	5.9
45	4.5	2.0	9.0	4.1	13.0	5.9
46	4.6	2.1	9.2	4.2	13.0	5.9
47	4.7	2.1	9.4	4.3	13.0	5.9
48	4.8	2.2	9.6	4.4	13.0	5.9
49	4.9	2.2	9.8	4.5	13.0	5.9
50	5.0	2.3	10.0	4.5	13.0	5.9

体重 (kg)	0.1mg/kg/回		0.2mg/kg/回		0.35mg/kg/回	
	投与量 (mg)	投与量 (mL)	投与量 (mg)	投与量 (mL)	投与量 (mg)	投与量 (mL)
51	5.1	2.3	10.2	4.6	13.0	5.9
52	5.2	2.4	10.4	4.7	13.0	5.9
53	5.3	2.4	10.6	4.8	13.0	5.9
54	5.4	2.5	10.8	4.9	13.0	5.9
55	5.5	2.5	11.0	5.0	13.0	5.9
56	5.6	2.5	11.2	5.1	13.0	5.9
57	5.7	2.6	11.4	5.2	13.0	5.9
58	5.8	2.6	11.6	5.3	13.0	5.9
59	5.9	2.7	11.8	5.4	13.0	5.9
60	6.0	2.7	12.0	5.5	13.0	5.9
61	6.1	2.8	12.2	5.5	13.0	5.9
62	6.2	2.8	12.4	5.6	13.0	5.9
63	6.3	2.9	12.6	5.7	13.0	5.9
64	6.4	2.9	12.8	5.8	13.0	5.9
65	6.5	3.0	13.0	5.9	13.0	5.9
66	6.6	3.0	13.0	5.9	13.0	5.9
67	6.7	3.0	13.0	5.9	13.0	5.9
68	6.8	3.1	13.0	5.9	13.0	5.9
69	6.9	3.1	13.0	5.9	13.0	5.9
70	7.0	3.2	13.0	5.9	13.0	5.9
71	7.1	3.2	13.0	5.9	13.0	5.9
72	7.2	3.3	13.0	5.9	13.0	5.9
73	7.3	3.3	13.0	5.9	13.0	5.9
74	7.4	3.4	13.0	5.9	13.0	5.9
75	7.5	3.4	13.0	5.9	13.0	5.9
76	7.6	3.5	13.0	5.9	13.0	5.9
77	7.7	3.5	13.0	5.9	13.0	5.9
78	7.8	3.5	13.0	5.9	13.0	5.9
79	7.9	3.6	13.0	5.9	13.0	5.9
80	8.0	3.6	13.0	5.9	13.0	5.9
81	8.1	3.7	13.0	5.9	13.0	5.9
82	8.2	3.7	13.0	5.9	13.0	5.9
83	8.3	3.8	13.0	5.9	13.0	5.9
84	8.4	3.8	13.0	5.9	13.0	5.9
85	8.5	3.9	13.0	5.9	13.0	5.9
86	8.6	3.9	13.0	5.9	13.0	5.9
87	8.7	4.0	13.0	5.9	13.0	5.9
88	8.8	4.0	13.0	5.9	13.0	5.9
89	8.9	4.0	13.0	5.9	13.0	5.9
90	9.0	4.1	13.0	5.9	13.0	5.9
91	9.1	4.1	13.0	5.9	13.0	5.9

小数第2位を四捨五入しています。

フィンテプラ®
治療フロー

Dravet 症候群 /
Lennox-
Gastaut 症候群 /
フィンテプラ®

フィンテプラ®
投与患者の選択

フィンテプラ®の
投与にあたって

臨床試験の概要

安全性に関する
注意・副作用

医薬品リスク管理
計画(RMP)における
安全性検討事項

Q & A

3.相互作用

併用禁忌(併用しないこと)			
薬剤名等	機序・危険因子	臨床症状	措置方法
モノアミン酸化酵素(MAO)阻害剤 セレギリン塩酸塩(エフピー®) ラサギリンメシル酸塩(アジレクト®) サフィナミドメシル酸塩(イクフィナ®)	脳内セロトニン代謝の阻害が考えられます。	セロトニン症候群を発症することがあります。	MAO阻害剤を投与中又は投与中止後14日以内の患者に投与しないでください【禁忌】。 また、本剤投与中止後にMAO阻害剤を投与する場合には、14日間以上の間隔をあけてください。セロトニン症候群が疑われる場合は、直ちに本剤の投与を中止し対症療法を開始してください。

併用注意(併用に注意すること)			
薬剤名等	機序・危険因子	臨床症状	措置方法
セロトニン作動薬 セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤(SNRI) 選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI) トリプタン系薬剤 L-トリプトファンを含有する製剤 リチウム製剤 トラマドール塩酸塩等 三環系抗うつ薬(TCA) セイヨウオトギリソウ(セント・ジョーンズ・ワート)含有食品	体内セロトニンが増加すると考えられます。	セロトニン症候群のリスクが高まる可能性があります。	セロトニン症候群の兆候と症状(精神状態の変化、自律神経の不安定性、神経筋症状及び/又は消化管症状等)の発現について観察し、異常が認められた場合には、直ちに本剤の投与を中止し、体冷却、水分補給等の全身管理と共に適切な処置を行ってください。
スチリペントール	フェンフルラミンの代謝酵素を阻害します。	フェンフルラミンの血漿中濃度が上昇し、その代謝物であるノルフェンフルラミンが減少する可能性があります。	併用投与する場合には、本剤を減量するなど注意してください。 <Dravet症候群にて承認されている用法及び用量> スチリペントール(クロバザム及びバルプロ酸と併用)を併用する場合は、1日0.2mg/kgを1日2回に分けて経口投与することから開始してください。その後、患者の状態に応じて漸増し、最大推奨維持用量0.2mg/kgを1日2回まで増量します。ただし、1日最大投与量は17mgです。

併用注意(併用に注意すること)			
薬剤名等	機序・危険因子	臨床症状	措置方法
CYP1A2又はCYP2B6の誘導薬 リファンピシン、カルバマゼピン等	フェンフルラミンの代謝を促進します(フェンフルラミンの血漿中濃度が低下します)。	本剤の有効性が低下する可能性があります。	—
CYP1A2阻害剤 フルボキサミン、シプロフロキサシン等 CYP2D6阻害剤 パロキセチン、キニジン等	フェンフルラミンの代謝酵素を阻害します。	フェンフルラミンの血漿中濃度が上昇し、その代謝物であるノルフェンフルラミンが減少する可能性があります。	—
セロトニン受容体拮抗薬 リスペリドン、アリピプラゾール、クエチアピン等	フェンフルラミンのセロトニン受容体を介した作用が低下します。	本剤の有効性が低下する可能性があります。	併用投与する場合には、患者の状態を適切にモニタリングしてください。

4.フィンテプラ®内用液を処方される際のお願い

- フィンテプラ®内用液はチャイルドレジスタンスボトル(60mL)を採用しています。可能な限りボトル単位で処方いただくようお願いいたします。
- ボトル単位で処方できない可能性を考慮して、分注のための専用投薬瓶を用意しております。

5.適用上の注意

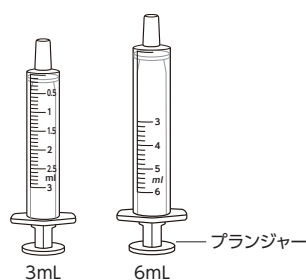
●製品内容と各部位の名称

フィンテプラ®内用液 ボトル1本



※本剤は、室温で保存してください。

3mLもしくは6mLまで量り取れる
経口投与用ピペット 各2本(計4本)



※本剤はお子様が開封しにくいよう、チャイルドレジスタンスボトルを使用しています。

(1) 薬剤調製時の注意

患者さんにお渡しする前にアダプターをボトルに装着してください。

分注の際(1回あたりの処方量が60mLに満たない場合等)には、チャイルドレジスタンス機能を有した専用投薬瓶をご使用ください。

ボトルのラベルに患者さんのお名前と調剤日を記入し、お渡しください。

(2) 薬剤投与時の注意

付属の経口投与用ピペット(3mL又は6mLを投与量に応じて選択)で処方された用量を正確に量り取り、他の飲料、食品及び他の薬剤と混合せずに服用するよう、患者及び保護者に指導してください。

(3) 薬剤交付時の注意

本剤は、室温で保管してください。

白濁又は凍結する可能性があるため、冷蔵又は冷凍をしないよう、指導してください。

本剤は開栓日から3ヵ月以内に使用するよう、指導してください。

【処方時の患者指導について】

患者さんには、投与量・投与スケジュールを遵守するよう、ご指導をお願いします。

さらに、副作用と考えられる症状や発作が起きたときの対応、日常生活上の注意についても併せてご指導をお願いします。

フィンテプラ®を服用する患者さんへのご指導には、インフォームドコンセント資材や患者向け資材を準備しておりますので、ご活用ください。

6.服用方法

1 ボトルの開封

キャップを押し下げて左回り(反時計回り)に回し、ボトルを開封します。

※本剤はお子様には開けにくいチャイルドレジスタンスボトルを採用しています。
※キャップは捨てないでください。



2 アダプターの確認

アダプターがボトルに装着されていることを確認します。

※アダプターが装着されていない場合は、装着してください。
また、アダプターは必ずボトルに装着したままにしておきます。

3 ピペットの挿入

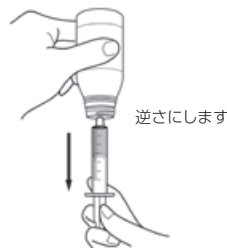
ボトルを平らな面の上に置き、ピペットのプランジャーを奥まで差し込んだ状態で、ピペットの先端部をアダプターに押し込みます。

※必ず専用のピペットをご使用ください。



4 薬液の吸引

ピペットとボトルを一緒に持ち、上下逆さにします。ピペットのプランジャーをゆっくり引き、投与量の薬液を吸引します。



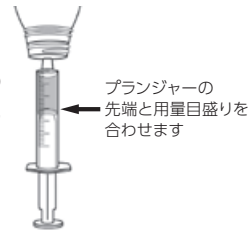
薬液が少なくなった場合

ボトルにピペットを差し込んだまま、上下逆さの状態を保持し、1~3分程度静置します。その後、ピペットのプランジャーをゆっくり引き、投与量の薬液を吸引します。



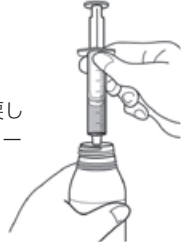
5 薬液の調整と確認

プランジャーの先端が、ピペットの投与量の目盛りの位置にくるように合わせます。ピペットの先端部分に気泡が発生しますが、抜く必要はありません。



薬液を過量に吸引した場合

ピペットを上下逆さにして元の位置に戻します。ピペット内の気泡を上(プランジャーの先端)に上げて、プランジャーの先端を指示された投与量に押し下げてください。



6 ピペットの取り外し

再び上下逆さにして、ピペットとボトルを元の位置に戻し、ピペットを取り外します。プランジャーの先端が、ピペットの投与量の目盛りの位置と一致していることを確認します。



投与量と一致しない場合、もう一度3からやり直して、正しい量を量り取ってください。

7 薬液の投与

ピペットの先端部を頬の内側にあてます。プランジャーをやさしく押し、ピペット内の薬液を投与してください。投与後、ピペット先端部分に薬液が残っている場合、再度プランジャーを引いて、先端部分の薬液を投与してください。

※薬液の誤嚥を防ぐため、薬液を喉の奥に向け、勢いよく噴出させたり、強く押ししたりしてはいけません。



8 ボトルの閉栓

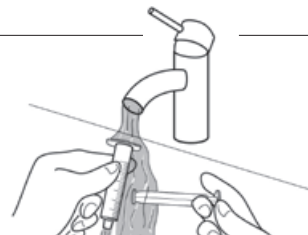
キャップをボトルに戻し、右回り(時計回り)に回してしっかりと締めます。

※アダプターはボトルに装着したままにしておきます。
※閉栓の際は、キャップを押し下げる必要はありません。



ピペットの洗浄

- ピペットの使用後は毎回、水道水で洗浄します。ピペットの内側とプランジャーが洗浄されたことを必ず確認してください。
- 次回の使用まで、ピペットとプランジャーを乾燥した状態で保管してください。



【6. 用法及び用量】(抜粋) 〈Dravet症候群〉

(1) スチリペントールを併用する場合

通常、成人及び2歳以上の小児には、フェンフルラミンとして1日0.2mg/kgを1日2回に分けて経口投与する。なお、症状により1日

臨床試験の概要

1. Dravet症候群 Dravet

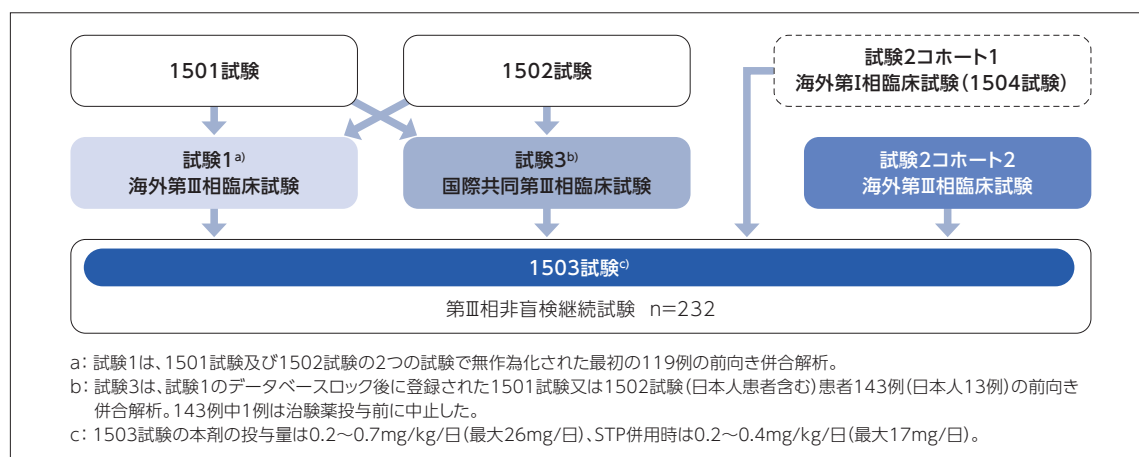
1-1. 有効性及び安全性を評価した第Ⅲ相臨床試験²²⁻²⁴⁾の概要

本剤における有効性及び安全性を検討するための3つの第Ⅲ相臨床試験プログラムが実施されました。

これらの臨床試験では、肺動脈性肺高血圧症又は心血管疾患もしくは脳血管疾患(心臓弁膜症、心筋梗塞、脳卒中など)の病歴を有する方は除外されました。

- 試験1: 2~18歳のDravet症候群患者を対象とした海外、無作為化、二重盲検、並行群間比較、プラセボ対照第Ⅲ相臨床試験
- 試験3: 2~18歳のDravet症候群患者[日本人含む]を対象とした国際共同、無作為化、二重盲検、並行群間比較、プラセボ対照第Ⅲ相臨床試験
※試験1及び試験3には、同一デザインの2つの第Ⅲ相試験(1501試験、1502試験)が含まれる
- 試験2コホート2: 2~18歳のDravet症候群患者を対象とした海外、無作為化、二重盲検、並行群間比較、プラセボ対照第Ⅲ相臨床試験

上記3試験及び試験2コホート1(第I相非盲検試験)に参加した患者を対象に、本剤を長期投与したときの安全性及び忍容性を検討するための非盲検非対照試験(1503試験^{25, 26)})が継続中です。



		試験1	試験3	試験2コホート2
対象	患者数	119例	143例(日本人13例)	87例
	STP併用	×	×	○
群ごとの患者数割合		フェンフルラミン0.7mg/kg/日群: フェンフルラミン0.2mg/kg/日群: プラセボ群 [1:1:1]	フェンフルラミン0.7mg/kg/日群: フェンフルラミン0.2mg/kg/日群: プラセボ群 [1:1:1]	フェンフルラミン0.4mg/kg/日群: プラセボ群 [1:1]

0.4mg/kgを超えない範囲で適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて行うこと。また、1日用量として17mgを超えないこと。
 (2) スチリペントールを併用しない場合

通常、成人及び2歳以上の小児には、フェンフルラミンとして1日0.2mg/kgを1日2回に分けて経口投与する。なお、症状により1日0.7mg/kgを超えない範囲で適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて行うこと。また、1日用量として26mgを超えないこと。

「警告・禁忌を含む注意事項等情報」等はDIページをご参照ください。

試験1 (検証試験)

<有効性>

【主要評価項目】

14週間の漸増期及び維持期(治療期間)の28日間あたりのけいれん発作回数のベースラインからの変化率は、プラセボ群と比較してフェンフルラミン0.7mg/kg/日群で-62.3%(95%CI:-72.8, -47.7)であり、フェンフルラミン0.7mg/kg/日群のプラセボ群に対する優越性が検証された($p < 0.001$, ANCOVA) [検証的解析結果]。

【重要な副次評価項目】

- 14週間の漸増期及び維持期(治療期間)の28日間あたりのけいれん発作回数のベースラインからの変化率は、プラセボ群と比較してフェンフルラミン0.2mg/kg/日群で-32.4%(95%CI:-51.3, -6.2)であり、統計学的な有意差が認められた($p = 0.021$, ANCOVA)。
- ベースラインから50%以上のけいれん発作回数の減少がみられた患者割合は、フェンフルラミン0.7mg/kg/日群で67.5%、0.2mg/kg/日群で38.5%、プラセボ群で12.5%であり、フェンフルラミンのいずれの用量群でもプラセボ群と比較して有意に高かった(0.7mg/kg/日群: $p < 0.001$ 、0.2mg/kg/日群: $p = 0.009$ 、ロジスティック回帰モデル)。
- けいれん発作の最長無発作期間の日数(中央値)は、フェンフルラミン0.7mg/kg/日群で25.0日、0.2mg/kg/日群で15.0日、プラセボ群で9.5日であり、フェンフルラミンのいずれの用量群でもプラセボ群と比較して有意に長かった(0.7mg/kg/日群: $p < 0.001$ 、0.2mg/kg/日群: $p = 0.035$, Wilcoxon順位和検定)。

<安全性>

副作用の発現率は、フェンフルラミン0.7mg/kg/日群で67.5%(27/40例)、0.2mg/kg/日群で43.6%(17/39例)、プラセボ群で17.5%(7/40例)であり、フェンフルラミン0.7mg/kg/日群又は0.2mg/kg/日群の主な副作用は食欲減退、心エコー像異常[※]、嗜眠、傾眠、下痢であった。

試験3 (検証試験)

<有効性>

【主要評価項目】

14週間の漸増期及び維持期(治療期間)の28日間あたりのけいれん発作回数のベースラインからの変化率は、プラセボ群と比較してフェンフルラミン0.7mg/kg/日群で-64.8%(95%CI:-74.2, -51.8)であり、フェンフルラミン0.7mg/kg/日群のプラセボ群に対する優越性が検証された($p < 0.0001$, ANCOVA) [検証的解析結果]。

【重要な副次評価項目】

- 14週間の漸増期及び維持期(治療期間)の28日間あたりのけいれん発作回数のベースラインからの変化率は、プラセボ群と比較してフェンフルラミン0.2mg/kg/日群で-49.9%(95%CI:-63.4, -31.3)であり、統計学的な有意差が認められた($p < 0.0001$, ANCOVA)。
- ベースラインから50%以上のけいれん発作回数の減少がみられた患者割合は、フェンフルラミン0.7mg/kg/日群で72.9%、0.2mg/kg/日群で45.7%、プラセボ群で6.3%であり、フェンフルラミンのいずれの用量群でもプラセボ群と比較して有意に高かった(0.7mg/kg/日群: $p < 0.0001$ 、0.2mg/kg/日群: $p = 0.0001$ 、ロジスティック回帰モデル)。
- けいれん発作の最長無発作期間の日数(中央値)は、フェンフルラミン0.7mg/kg/日群で30.0日、0.2mg/kg/日群で18.5日、プラセボ群で10.0日であり、フェンフルラミンのいずれの用量群でもプラセボ群と比較して有意に長かった(0.7mg/kg/日群: $p < 0.0001$ 、0.2mg/kg/日群: $p = 0.0002$, Wilcoxon順位和検定)。

<安全性>

副作用の発現率は、フェンフルラミン0.7mg/kg/日群で66.7%(32/48例)、0.2mg/kg/日群で47.8%(22/46例)、プラセボ群で35.4%(17/48例)であり、フェンフルラミン0.7mg/kg/日群又は0.2mg/kg/日群の主な副作用は食欲減退、傾眠、心エコー像異常[※]、疲労、下痢であった。

日本人患者の副作用発現率は87.5%(7/8例)で、主な副作用は、食欲減退75.0%(6/8例)、傾眠75.0%(6/8例)であった。

試験2コホート2 (検証試験)

<有効性>

【主要評価項目】

15週間の漸増期及び維持期(治療期間)の28日間あたりのけいれん発作回数のベースラインからの変化率は、プラセボ群と比較してフェンフルラミン0.4mg/kg/日群で-54.0%(95%CI:-67.2, -35.6)であり、フェンフルラミン群のプラセボ群に対する優越性が検証された($p < 0.001$, ANCOVA) [検証的解析結果]。

【重要な副次評価項目】

- ベースラインから50%以上のけいれん発作回数の減少がみられた患者割合は、フェンフルラミン0.4mg/kg/日群で53.5%、プラセボ群で4.5%であり、プラセボ群と比較して、フェンフルラミン0.4mg/kg/日群で有意に高かった($p < 0.001$, ロジスティック回帰モデル)。
- けいれん発作の最長無発作期間の日数(中央値)は、フェンフルラミン0.4mg/kg/日群で22.0日、プラセボ群で13.0日であり、プラセボ群と比較して、フェンフルラミン0.4mg/kg/日群で有意に長かった($p = 0.004$, Wilcoxon順位和検定)。

<安全性>

副作用の発現率は、フェンフルラミン0.4mg/kg/日群で72.1%(31/43例)、プラセボ群で34.1%(15/44例)であり、フェンフルラミン0.4mg/kg/日群の主な副作用は食欲減退、疲労、嗜眠であった。

注)病的な逆流所見ではない

フィンテプラ®
治療フロー

Dravet 症候群 /
Lennox-
Gastaut 症候群 /
フィンテプラ®

フィンテプラ®
投与患者の選択

フィンテプラ®の
投与にあたって

臨床試験の概要

安全性に関する
注意・副作用

医薬品リスク管理
計画(RMP)における
安全性検討事項

Q & A

1-2. てんかん発作の発作型別の有効性²⁷⁾

本剤は、Dravet症候群における非けいれん発作を含むほとんどの発作型において、けいれん発作回数の減少が認められました(試験3)。

けいれん発作及び非けいれん発作の発作型別のベースラインからの変化率(試験3)

けいれん／非けいれん	発作型	投与群	評価例数	ベースラインからの変化率(%) ^{a)}
けいれん発作	全般強直間代発作	プラセボ群	37	-6.3 (-100, 482.2)
		本剤0.2mg/kg/日群	34	-47.2 (-100, 87.6)
		本剤0.7mg/kg/日群	38	-90.8 (-100, -3.6)
	明確な運動徴候を伴う焦点発作	プラセボ群	18	-18.0 (-100, 995.7)
		本剤0.2mg/kg/日群	19	-56.7 (-100, 2600.0)
		本剤0.7mg/kg/日群	9	-61.1 (-100, 116.5)
	二次性全般化発作	プラセボ群	6	-38.8 (-97.7, 43.5)
		本剤0.2mg/kg/日群	12	-52.9 (-100, 154.5)
		本剤0.7mg/kg/日群	7	-62.9 (-100, -11.7)
	強直発作	プラセボ群	5	-40.3 (-100, 530.0)
		本剤0.2mg/kg/日群	6	-91.0 (-100, -43.4)
		本剤0.7mg/kg/日群	9	-65.4 (-100, 36.0)
	半側間代発作(右側及び左側)	プラセボ群	5	-12.5 (-100, 118.2)
		本剤0.2mg/kg/日群	5	-28.6 (-79.5, 6.1)
		本剤0.7mg/kg/日群	7	-100 (-100, -52.4)
	間代発作	プラセボ群	5	-15.2 (-91.3, 48.5)
		本剤0.2mg/kg/日群	4	-73.4 (-100, -41.3)
		本剤0.7mg/kg/日群	5	-82.7 (-100, 29.6)
	強直/脱力発作	プラセボ群	4	0.9 (-100, 12.9)
		本剤0.2mg/kg/日群	1	-26.5
本剤0.7mg/kg/日群		2	0.9 (-48.9, 50.8)	
非けいれん発作	ミオクローニー発作	プラセボ群	21	-36.7 (-100, 240.9)
		本剤0.2mg/kg/日群	16	-56.9 (-100, 16526.8)
		本剤0.7mg/kg/日群	19	-60.9 (-100, 338.0)
	欠神発作又は非定型欠神発作	プラセボ群	8	-19.3 (-83.0, 89.0)
		本剤0.2mg/kg/日群	12	-97.5 (-100, 7.0)
		本剤0.7mg/kg/日群	15	-71.7 (-100, 214.3)
	明確な運動徴候を伴わない焦点発作	プラセボ群	6	-53.3 (-100, 17.9)
		本剤0.2mg/kg/日群	4	-29.6 (-100, 75.8)
		本剤0.7mg/kg/日群	2	24.5 (-100, 149.0)
	脱力発作	プラセボ群	1	36.9
		本剤0.2mg/kg/日群	1	29.9
		本剤0.7mg/kg/日群	3	-83.0 (-100, 306.9)
	てんかん性スパズム	プラセボ群	1	-100
		本剤0.2mg/kg/日群	0	—
		本剤0.7mg/kg/日群	0	—
	その他	プラセボ群	2	28.1 (-100, 156.3)
		本剤0.2mg/kg/日群	0	—
		本剤0.7mg/kg/日群	1	-100
	分類不能	プラセボ群	0	—
		本剤0.2mg/kg/日群	2	-89.4 (-100, -78.8)
本剤0.7mg/kg/日群		2	-95.9 (-100, -91.8)	

中央値(最小値, 最大値)

a) (ベースライン期から漸増期及び維持期(治療期間)の28日間あたりの発作回数の変化量)×100/(ベースライン期の28日間あたりの発作回数)により算出。

フィンテプラ®
治療フロー

Dravet症候群/
Lennox,
Gastaut症候群と
フィンテプラ®

フィンテプラ®
投与患者の選択

フィンテプラ®の
投与にあたって

臨床試験の概要

安全性に関する
注意・副作用

医薬品リスク管理
計画(RMP)における
安全性検討事項

Q & A

2.Lennox-Gastaut症候群 Lennox-Gastaut

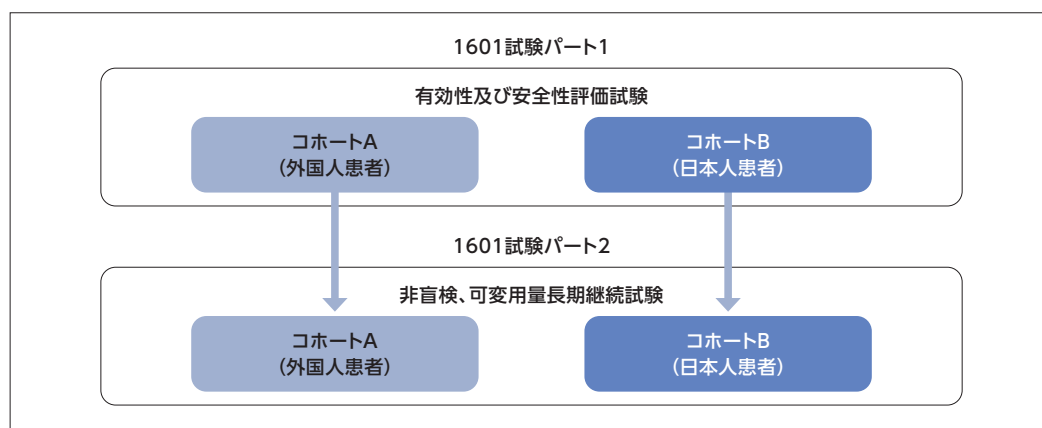
2-1.有効性及び安全性を評価した第Ⅲ相臨床試験^{28, 29)}の概要

本剤における有効性及び安全性を検討するための、パート1及びパート2から成る2部構成の第Ⅲ相臨床試験プログラムが実施されました。

これらの臨床試験では、肺動脈性肺高血圧症又は心血管疾患もしくは脳血管疾患(心臓弁膜症、心筋梗塞、脳卒中など)の病歴を有する方は除外されました。

- 1601試験パート1: 2~35歳のLennox-Gastaut症候群患者(コホートA: 外国人患者、コホートB: 日本人患者)を対象とした多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間比較、プラセボ対照第Ⅲ相臨床試験
- 1601試験パート2: パート1から移行したLennox-Gastaut症候群患者(コホートA: 外国人患者、コホートB: 日本人患者)を対象とした多施設共同、非対照、非盲検、可変用量長期継続第Ⅲ相臨床試験

上記1601試験パート2は継続中です。



1601試験パート1		
	コホートA (外国人)	コホートB (日本人)
対象の患者数	263例	33例
群ごとの患者数割合	フェンフルラミン0.7mg/kg/日群: フェンフルラミン0.2mg/kg/日群: プラセボ群 [1:1:1]	

【6. 用法及び用量】(抜粋)

〈Lennox-Gastaut症候群〉

通常、成人及び2歳以上の小児には、フェンフルラミンとして1日0.2mg/kgを開始用量として1日2回に分けて経口投与し、患者の状態に応じて、1週間以上の間隔をあけて1日0.7mg/kgまで増量できる。1日用量として26mgを超えないこと。

「警告・禁忌を含む注意事項等情報」等はDIページをご参照ください。

1 1601試験パート1コホートA(国際共同第Ⅲ相臨床試験)海外データ(検証試験)

<有効性>

【主要評価項目】

14週間の漸増期及び維持期における28日間あたりの転倒発作*回数のベースラインからの変化率(中央値)のプラセボ群との差は、フェンフルラミン0.7mg/kg/日群で-19.9%(95%CI:-31.0, -8.7)であり、フェンフルラミン0.7mg/kg/日群のプラセボ群に対する優越性が検証された(p=0.0013, ANCOVA) [検証的解析結果]。

【重要な副次評価項目】

- 14週間の漸増期及び維持期における28日間あたりの転倒発作回数のベースラインからの変化率(中央値)のプラセボ群との差は、フェンフルラミン0.2mg/kg/日群で-10.5%(95%CI:-25.0, 4.0)であった(名目上のp値=0.0939, ANCOVA)。
- 14週間の漸増期及び維持期における28日間あたりの転倒発作回数がベースラインから50%以上減少した患者割合は、フェンフルラミン0.7mg/kg/日群で25.3%、0.2mg/kg/日群で28.1%、プラセボ群で10.3%であり、フェンフルラミン0.7mg/kg/日群でプラセボ群と比較して有意に高かった(0.7mg/kg/日群:p=0.0150、0.2mg/kg/日群:名目上のp値=0.0051、ロジスティック回帰モデル)。
- 14週間の漸増期及び維持期終了時に治験責任医師が評価したCGI-Iの結果に基づく改善(軽度改善、中等度改善、又は著明改善)が認められた患者割合は、フェンフルラミン0.7mg/kg/日群で48.8%、0.2mg/kg/日群で44.7%、プラセボ群で33.8%であった(0.7mg/kg/日群:p=0.0567、0.2mg/kg/日群:名目上のp値=0.1565、Cochran-Mantel-Haenszel検定) [参考情報]。

検定は以下の通り行った。

- 主要評価項目の検定(有意水準両側5%)に続いて、主な副次評価項目である、フェンフルラミン0.7mg/kg/日群の「転倒発作回数がベースラインから50%以上減少した患者割合」、0.7mg/kg/日群の「CGI-Iの結果に基づく改善が認められた患者割合」、0.2mg/kg/日群の「転倒発作回数のベースラインからの変化率」の順でプラセボ群と比較することとされた。当該比較はゲートキーピング法に基づき上位の階層の検定で有意差が認められた場合にのみ次位の階層の検定(有意水準両側5%)を行うこととされた。治験責任医師が評価したCGI-Iの結果に基づく改善(軽度改善、中等度改善、又は著明改善)が認められた患者割合においては、0.7mg/kg/日群でプラセボ群に対する有意差が認められなかったため(p=0.0567、Cochran-Mantel-Haenszel検定)、多重性を調節した検定の手順が終了した。
- 14週間の漸増期及び維持期における28日間あたりのすべての運動発作†回数のベースラインからの変化率(中央値)は、フェンフルラミン0.7mg/kg/日群で-26.3%、0.2mg/kg/日群で-11.8%、プラセボ群で-8.4%であり、フェンフルラミン0.7mg/kg/日群においてプラセボ群と比較して統計学的な有意差が示された(0.7mg/kg/日群:名目上のp値=0.0025、0.2mg/kg/日群:名目上のp値=0.2558、ノンパラメトリックANCOVA)。
 - 14週間の漸増期及び維持期における28日間あたりのすべての非運動発作*回数のベースラインからの変化率(中央値)は、フェンフルラミン0.7mg/kg/日群で-19.1%、0.2mg/kg/日群で-46.9%、プラセボ群で-27.2%であった(0.7mg/kg/日群:名目上のp値=0.8027、0.2mg/kg/日群:名目上のp値=0.3419、ノンパラメトリックANCOVA)。

<安全性>

副作用の発現率は、フェンフルラミン0.2mg/kg/日群で34.8%(31/89例)、0.7mg/kg/日群で55.2%(48/87例)、プラセボ群で39.1%(34/87例)であり、フェンフルラミン0.2mg/kg/日群又は0.7mg/kg/日群の主な副作用は、食欲減退、疲労、及び傾眠であった。

2 1601試験パート1コホートB(国際共同第Ⅲ相臨床試験)日本人データ

<有効性>

【主要評価項目】

14週間の漸増期及び維持期における28日間あたりの転倒発作*回数のベースラインからの変化率(中央値)のプラセボ群との差は、フェンフルラミン0.7mg/kg/日群で-20.2%(95%CI:-50.9, 17.5)であった。

【重要な副次評価項目】

- 14週間の漸増期及び維持期における28日間あたりの転倒発作回数のベースラインからの変化率(中央値)のプラセボ群との差は、0.2mg/kg/日群で-5.7%(95%CI:-41.6, 40.1)であった。
- 14週間の漸増期及び維持期における28日間あたりの転倒発作回数がベースラインから50%以上減少した患者割合は、フェンフルラミン0.7mg/kg/日群で36.4%、0.2mg/kg/日群で36.4%、プラセボ群で9.1%であった。
- 14週間の漸増期及び維持期終了時に治験責任医師が評価したCGI-Iの結果に基づく改善(軽度改善、中等度改善、又は著明改善)が認められた患者割合は、フェンフルラミン0.7mg/kg/日群で72.7%、0.2mg/kg/日群で45.5%、プラセボ群で9.1%であった[参考情報]。
- 14週間の漸増期及び維持期における28日間あたりのすべての運動発作†回数のベースラインからの変化率(中央値)は、フェンフルラミン0.7mg/kg/日群で-34.0%、0.2mg/kg/日群-14.1%、プラセボ群で-17.9%であった。
- 14週間の漸増期及び維持期における28日間あたりのすべての非運動発作*回数のベースラインからの変化率(中央値)は、フェンフルラミン0.7mg/kg/日群で-16.9%、0.2mg/kg/日群で0.3%、プラセボ群で-23.4%であった。

<安全性>

副作用の発現率は、フェンフルラミン0.2mg/kg/日群で63.6%(7/11例)、0.7mg/kg/日群で63.6%(7/11例)、プラセボ群で18.2%(2/11例)であり、フェンフルラミン0.2mg/kg/日群又は0.7mg/kg/日群の主な副作用は、傾眠、食欲減退、体重減少、及び下痢であった。

*転倒発作:転倒を伴う全般強直間代発作、二次性全般化発作、強直発作、脱力発作、強直/脱力発作

†運動発作:全般強直間代発作、二次性全般化発作、強直発作、脱力発作、強直/脱力発作、間代発作、半側間代発作、及び明確な運動徴候を伴う焦点発作

*非運動発作:明確な運動徴候を伴わない焦点発作、ミオクローニー発作、欠神発作/非定型欠神発作、点頭てんかん、てんかん性スパスム、及び「その他」に分類される発作

フィンテプラ®
治療フロー

Dravet 症候群 /
Lennox-
Gastaut 症候群と
フィンテプラ®

フィンテプラ®
投与患者の選択

フィンテプラ®
投与にあたって

臨床試験の概要

安全性に関する
注意・副作用

医薬品リスク管理
計画(RMP)における
安全性検討事項

Q & A

2-2.最頻投与量別の転倒発作回数の変化率³⁰⁾

最頻投与量別の転倒発作*回数のベースラインからの変化率(1601試験パート2)

		最頻投与量	例数	ベースラインからの変化率(%) ^{a)}
コホートA	2歳以上 18歳未満	0.2mg/kg/日未満	0	—
		0.2mg/kg/日以上、0.3mg/kg/日未満	27	22.67 (-100, 2625.3)
		0.3mg/kg/日以上、0.35mg/kg/日未満	0	—
		0.35mg/kg/日以上、0.4mg/kg/日未満	24	-33.46 (-100, 84.6)
		0.4mg/kg/日以上、0.5mg/kg/日未満	18	-3.36 (-80.3, 402.3)
		0.5mg/kg/日以上、0.6mg/kg/日未満	33	-33.16 (-92.1, 317.8)
		0.6mg/kg/日以上、0.7mg/kg/日未満	28	-40.46 (-89.3, 351.5)
	0.7mg/kg/日以上	41	-27.33 (-91.4, 337.7)	
	18歳以上	0.2mg/kg/日未満	0	—
		0.2mg/kg/日以上、0.3mg/kg/日未満	11	-22.80 (-91.5, 49.2)
		0.3mg/kg/日以上、0.35mg/kg/日未満	4	-32.73 (-80.1, 24.1)
		0.35mg/kg/日以上、0.4mg/kg/日未満	18	-37.64 (-72.3, 1487.8)
		0.4mg/kg/日以上、0.5mg/kg/日未満	17	-42.86 (-96.7, 101.3)
		0.5mg/kg/日以上、0.6mg/kg/日未満	11	-43.49 (-96.0, 69.4)
0.6mg/kg/日以上、0.7mg/kg/日未満		4	-50.66 (-68.5, 41.5)	
0.7mg/kg/日以上	5	-53.35 (-94.0, -14.2)		
コホートB	2歳以上 18歳未満	0.2mg/kg/日未満	1	-85.99
		0.2mg/kg/日以上、0.3mg/kg/日未満	3	-65.46 (-99.0, -34.4)
		0.3mg/kg/日以上、0.35mg/kg/日未満	0	—
		0.35mg/kg/日以上、0.4mg/kg/日未満	5	-9.71 (-97.9, 35.1)
		0.4mg/kg/日以上、0.5mg/kg/日未満	0	—
		0.5mg/kg/日以上、0.6mg/kg/日未満	6	-38.81 (-95.7, 50.9)
		0.6mg/kg/日以上、0.7mg/kg/日未満	0	—
	0.7mg/kg/日以上	1	-73.19	
	18歳以上	0.2mg/kg/日未満	1	35.58
		0.2mg/kg/日以上、0.3mg/kg/日未満	3	-13.59 (-17.5, 33.1)
		0.3mg/kg/日以上、0.35mg/kg/日未満	1	-54.40
		0.35mg/kg/日以上、0.4mg/kg/日未満	6	-53.75 (-84.8, 64.2)
		0.4mg/kg/日以上、0.5mg/kg/日未満	2	-28.56 (-45.3, -11.8)
		0.5mg/kg/日以上、0.6mg/kg/日未満	2	-56.57 (-58.1, -55.0)
0.6mg/kg/日以上、0.7mg/kg/日未満		1	-23.13	
0.7mg/kg/日以上	0	—		

中央値(最小値, 最大値)又は個別値

a) (ベースライン期から漸増期及び維持期(治療期間)の28日間あたりの発作回数の変化量)×100/(ベースライン期の28日間あたりの発作回数)により算出。

*転倒発作: 転倒を伴う全般強直間代発作、二次性全般化発作、強直発作、脱力発作、強直/脱力発作

フィンテプラ®の安全性に関する注意

Dravet

Lennox-Gastaut

1.重要な基本的注意

①心臓弁膜症、肺動脈性肺高血圧症

▷本剤の有効成分であるフェンフルラミンの投与において、心臓弁膜症及び肺動脈性肺高血圧症との関連性が報告されています。

【対策】

- 本剤の投与にあたっては、循環器を専門とする医師との連携のもと、以下の検査等を行ってください。

投与開始前	心エコー検査及び十分な観察(聴診等の身体所見、胸部X線、心電図等)により、心疾患の有無を確認する
投与期間中	心エコー検査及び十分な観察(症状、聴診等の身体所見、胸部X線、心電図等)を定期的に行う

- 心エコー検査で確認すべき項目は以下の通りです。

心臓弁膜症	肺動脈性肺高血圧症
<ul style="list-style-type: none">●大動脈弁又は僧帽弁の逆流●大動脈弁及び僧帽弁の肥厚	<ul style="list-style-type: none">●心室中隔扁平化●右心系拡大●肺動脈弁逆流ピーク血流速●三尖弁逆流ピーク血流速

- 心エコー検査の頻度は以下を目安としてください。なお、これらは目安であり、患者の年齢や基礎疾患等に応じ実際の頻度は検討するようにしてください。

投与開始前	1回
投与期間中	投与開始後の最初の2年は6ヵ月ごと、その後は6ヵ月～1年ごと
投与終了後	3～6ヵ月後に1回

- 心エコー検査で心臓弁膜の異常が認められた場合、追加の心エコー検査を実施し、異常が持続していないかを評価してください。
- 心エコー検査で心臓弁膜症又は肺動脈性肺高血圧症を示唆する所見が認められた場合は、本剤の投与開始又は投与継続のベネフィットとリスクを考慮し、投与の可否を慎重に判断してください。

フィンテプラ®
治療フロー

Dravet 症候群 /
Lennox-
Gastaut 症候群と
フィンテプラ®

フィンテプラ®
投与患者の選択

フィンテプラ®の
投与にあたって

臨床試験の概要

安全性に関する
注意・副作用

医薬品リスク管理
計画(RMP)における
安全性検討事項

Q & A

②食欲減退・体重減少

▷食欲減退や体重減少があらわれることがあります。

【対策】

- あらかじめ患者及びその家族に食欲減退について十分に説明し、必要に応じて医師の診察を受けるよう、指導してください。
- 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してください。
- 体重の減少が認められた場合には、本剤もしくは体重減少を生じうる併用薬の減量を検討してください。

③眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下

▷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ります。

【対策】

- 患者又は保護者等に対し、患者が自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に従事しないよう注意してください。

④閉塞隅角緑内障

▷散瞳を引き起こし閉塞隅角緑内障を誘発するおそれがあります。

【初期症状】

急激な視力低下、眼痛 等

【対策】

- 本剤投与後に急激な視力低下又は眼痛があらわれた場合は本剤の投与中止を考慮してください。
- 治療開始前に、光輪、視野ぼやけ、眼痛の既往歴について患者に確認してください。
- 狭隅角や緑内障の方は特に、本剤投与により散瞳を引き起こし閉塞隅角緑内障を誘発するおそれがあることを考慮し、事前に患者指導を十分に行ってください(本剤臨床試験では、緑内障の病歴を有する方は除外されました)。

⑤てんかん発作の増悪又はてんかん重積状態

▷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ります。

【対策】

- 投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行ってください。

2. その他の注意

自殺念慮・自殺企図

▷ 海外で実施されたフェンフルラミンを含まない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のプラセボ対照比較試験の検討結果において、自殺念慮及び自殺企図の発現リスクが、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人多いと計算されています(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ます。

【対策】

- 患者及び患者の介護者には、自殺念慮及び自殺企図の徴候が認められた場合には、医師の診察を受けるよう指導してください。

フィンテプラ®
治療フロー

Dravet 症候群 /
Lennox,
Gastaut 症候群と
フィンテプラ®

フィンテプラ®
投与患者の選択

フィンテプラ®の
投与にあたって

臨床試験の概要

安全性に関する
注意・副作用

医薬品リスク管理
計画(RMP)における
安全性検討事項

Q & A

フィンテプラ®の副作用について

Dravet

Lennox-Gastaut

次の副作用があらわれることがありますので、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ってください。

1. 重大な副作用

心臓弁膜症(頻度不明)

【初期症状】

心不全(息切れ、むくみ、体重増加)、不整脈(動悸、息切れ) 等

【対処方法】

- 心エコー検査で大動脈弁又は僧帽弁の心臓弁膜症があらわれた場合には、大動脈弁又は僧帽弁の心臓弁膜症の治療に関するガイドラインに従って、適切なモニタリングとフォローアップを行ってください。

肺動脈性肺高血圧症(頻度不明)

【初期症状】

労作時呼吸困難、息切れ、易疲労感、動悸、胸痛、失神、咳嗽、腹部膨満感 等

【対処方法】

- 心エコー検査により肺動脈性肺高血圧症が示唆される所見が認められた場合には、3ヵ月以内のできるだけ早い時期に心エコー検査を再度実施してください。

セロトニン症候群(頻度不明)

【初期症状】

不安、焦燥、興奮、錯乱、発汗、下痢、発熱、高血圧、固縮、頻脈、ミオクローヌス、自律神経不安定 等

【対処方法】

- 異常が認められた場合には投与を中止し、体冷却、水分補給等の全身管理とともに適切な処置を行ってください。セロトニン作動薬との併用時には、特に注意してください。

2. その他の副作用

副作用分類	10%以上	5%~10%未満	5%未満	頻度不明
胃腸障害		下痢	便秘、流涎過多、嘔吐	
一般・全身障害及び投与部位の状態	疲労(10.8%)		無力症、歩行障害、倦怠感	発熱
感染症及び寄生虫症			上気道感染	気管支炎、耳感染、胃腸炎、鼻炎、インフルエンザ、肺炎
臨床検査		体重減少、心エコー像異常 ^{注)}	血中ブドウ糖減少、血小板数減少、拡張期血圧上昇、血中プロラクチン増加	血圧上昇
代謝及び栄養障害	食欲減退(30.5%)			
神経系障害	傾眠(13.8%)	嗜眠、けいれん発作	振戦、運動失調、平衡障害、よだれ、鎮静	てんかん重積状態、筋緊張低下
精神障害			異常行動、易刺激性、攻撃性、不眠症、激越、拒絶症	気分動揺
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				鼻漏
皮膚及び皮下組織障害			発疹	

注)病的な逆流所見ではない

フィンテプラ®
治療フロー

Dravet 症候群 /
Lennox,
Gastaut 症候群と
フィンテプラ®

フィンテプラ®
投与患者の選択

フィンテプラ®の
投与にあたって

臨床試験の概要

安全性に関する
注意・副作用

医薬品リスク管理
計画(RMP)における
安全性検討事項

Q & A

医薬品リスク管理計画 (RMP) における 安全性検討事項

Dravet

Lennox-Gastaut

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
心臓弁膜疾患 肺動脈性肺高血圧症 食欲減退・体重減少 セロトニン症候群	自殺念慮・自殺企図	なし

1. 重要な特定されたリスク

●心臓弁膜疾患 (VHD)

フェンフルラミンを食欲抑制剤として高用量(フェンフルラミン塩酸塩として60~120mg/日)で投与したとき、VHDとの関連が示唆された³¹⁻³³⁾ ことから、本剤の臨床試験では、心臓の安全性をモニタリングするために心エコー検査を実施しました。Lennox-Gastaut症候群患者に本剤を投与した、1601試験の日本人集団の0.2mg/kg/日群で、僧帽弁閉鎖不全症が1例(9.1%:微量の僧帽弁逆流であり、病的な逆流所見ではない)報告されています。また、海外の製造販売後安全性情報において、VHDの可能性のある症例が1例報告されています。フェンフルラミン投与において、ヒトの心臓弁膜への影響は重要な特定されたリスクと考えられるため、本剤での治療中は心エコー検査による定期的なモニタリングを行ってください。

●肺動脈性肺高血圧症 (PAH)

フェンフルラミンは、PAHを誘発すると考えられている16種類を超える化合物の一つとされています³⁴⁾。Dravet症候群患者及びLennox-Gastaut症候群患者に本剤を投与した、最長3年間のプラセボ対照試験又は非盲検継続試験において、PAHに合致する心エコー所見(肺動脈収縮期圧測定による評価)を発現した患者は認められていません。しかしながら、成人の肥満治療における高用量(フェンフルラミン塩酸塩として60~120mg/日)のフェンフルラミン投与例で、まれではありますが、重度又は致死的なPAHが報告されています³⁵⁻³⁷⁾。また、海外の製造販売後安全性情報において、PAHの可能性のある症例が1例報告されています。フェンフルラミン投与において、PAHは重要な特定されたリスクと考えられるため、本剤での治療中は心エコー検査による定期的なモニタリングを行ってください。

●食欲減退・体重減少

食欲抑制は、中枢作用性のセロトニン作動薬としての作用機序によって生じるフェンフルラミンの既知の作用です。Dravet症候群患者及びLennox-Gastaut症候群患者に本剤を投与した臨床試験においても、食欲減退と体重減少は最も多く報告された有害事象ですが、試験中止に至る割合が少ないことから、大多数の患者では忍容可能と考えられます。一方で、Dravet症候群及びLennox-Gastaut症候群患者は、成長に問題があることが知ら

れています³⁸⁻⁴⁰⁾。

フェンフルラミン投与において、食欲減退・体重減少は重要な特定されたリスクと考えられるため、本剤での治療開始及び継続の際には食欲減退・体重減少に関する情報提供・対処法について、患者及び患者の介助者に指導してください。

●セロトニン症候群

フェンフルラミンは、軸索性セロトニントランスポーターのフラックスの反転に関与すると考えられるメカニズムで、シナプス領域外の脳内セロトニンを増加させるため⁴¹⁾、セロトニン症候群のリスクがあります。

セロトニン症候群はフェンフルラミン使用時、特に他のセロトニン作動薬との併用投与時に発現する可能性があります。

Dravet症候群及びLennox-Gastaut症候群患者に本剤を投与した臨床試験において、セロトニン症候群を発現した症例は認められていませんが、製造販売後に報告されたことから、重要な特定されたリスクに設定しました。

本剤での治療中は神経・筋症状、自律神経症状、精神症状の変化等に注意するよう、患者及び患者の介助者に指導してください。

2.重要な潜在的リスク

●自殺念慮・自殺企図

Dravet症候群患者に本剤を投与した二重盲検試験において、自殺念慮又は自殺行為を示した患者はいませんでした。

非盲検継続試験において、1例の患者がVisit 1でコロンビア-自殺重症度評価尺度(C-SSRS)による評価で自殺念慮を示し、6ヵ月目まで持続しました。3ヵ月目に臭化物レベルの上昇が認められ、その後投与量が調整されました。患者は16ヵ月目に再度の自殺念慮を示しました。

Lennox-Gastaut症候群患者に本剤を投与した臨床試験において、日本人集団では自殺念慮又は自殺行為を示した患者はいませんでした。

日本人以外の集団(コホートA)では、非盲検継続投与期に自殺を目的としない自傷行動及び自殺念慮がそれぞれ1例ずつ報告されました。

一般に、自殺念慮及び自殺行為は、抗てんかん薬の電子添文内で注意喚起していますが、正確な作用機序は不明です。うつ病と自殺行為は、てんかんを含む慢性疾患でよく認められています。ある研究によると、てんかん患者は健康人と比較して、自殺念慮や自殺行為が強くなる傾向が示されています⁴²⁾。精神疾患は、一般集団における自殺念慮及び自殺行為のリスク因子の一つであり、うつ病及び／又は自殺念慮もしくは自殺行為の既往歴のある患者では、本剤による治療のリスクとベネフィットを慎重に検討する必要があります。

以上のことから、自殺念慮・自殺企図を重要な潜在的リスクに設定しました。

Q&A

Q Dravet症候群又はLennox-Gastaut症候群以外のてんかん患者さんに本剤を投与できますか？

A 本剤の効能又は効果は「他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないDravet症候群患者又はLennox-Gastaut症候群患者におけるてんかん発作に対する抗てんかん薬との併用療法」です。

Dravet症候群又はLennox-Gastaut症候群以外のてんかん患者さんに対する本剤投与は承認を得ていないことから、Dravet症候群又はLennox-Gastaut症候群以外のてんかん患者さんには本剤を投与できません。

Q Dravet症候群又はLennox-Gastaut症候群の診断に、遺伝学的検査は必須ですか？

A Dravet症候群は、症状や検査所見等から総合的に診断され、遺伝学的検査は必須ではありません。ただし、遺伝学的検査を実施することで、より早い確定診断につながるがあります。

Lennox-Gastaut症候群は、症状や検査所見等から総合的に診断されますが、遺伝学的検査の結果に特異的なものではありません。

Q 2歳未満の患者さんに本剤を投与することはできますか？

A 2歳未満のDravet症候群及びLennox-Gastaut症候群の患者さんを対象とした本剤の臨床試験は実施しておらず、2歳未満の患者さんでの有効性及び安全性は確立されていません。

Q 本剤を単独で投与することはできますか？

A 本剤の臨床試験は抗てんかん薬との併用データであり、本剤単独の臨床試験は実施されていません。

本剤の効能又は効果は、「他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないDravet症候群患者又はLennox-Gastaut症候群患者におけるてんかん発作に対する抗てんかん薬との併用療法」です。

Q Dravet症候群又はLennox-Gastaut症候群の維持用量として、どれくらいを目指せばよいですか？

A 本剤の有効性・安全性は用量依存性であることを考慮して、有効性と安全性を十分に確認し、至適用量を見極めながら漸増してください。

Dravet症候群の最大用量は、スチリペントールを併用しない場合は0.7mg/kg/日(1日最大投与量は26mg)、スチリペントールを併用する場合は0.4mg/kg/日(1日最大投与量は17mg)です。

Lennox-Gastaut症候群の最大用量は0.7mg/kg/日(1日最大投与量は26mg)です。

Q 本剤と併用禁忌な薬剤はありますか？

A モノアミン酸化酵素 (MAO) 阻害剤 (セレギリン塩酸塩、ラサギリンメシル酸塩、サフィナミドメシル酸塩) は、本剤と併用禁忌の薬剤です。
MAO阻害剤を本剤と併用すると、脳内セロトニン代謝が阻害され、セロトニン症候群を発症することがあります。
MAO阻害剤を投与中又は投与中止後14日以内の患者さんには、本剤を投与しないでください。
セロトニン症候群が疑われる場合は、直ちに本剤の投与を中止し対症療法を開始してください。

Q 心臓弁膜症や肺動脈性肺高血圧症に対して、モニタリングの頻度はどれくらいですか？

A 本剤の投与にあたっては、循環器を専門とする医師との連携のもと、心エコー検査を行ってください。
心エコー検査の頻度について、投与開始前は1回、投与開始後の最初の2年は6ヵ月ごと、その後は6ヵ月～1年ごとが目安となります。また、投与終了後についても3～6ヵ月後に1回を目安に心エコー検査を行ってください。なお、これらは目安であり、患者の年齢や基礎疾患等に応じ実際の頻度は検討するようにしてください。

Q ピペットは1回使い捨てですか？

A ピペットは1回使い捨てではありません。
使用後は毎回、水道水でピペットをすすぎ、自然乾燥させてください。

Q 本剤を他剤と混合投与できますか？

A 本剤を他剤と混合した際の安定性や相互作用に関するデータはありません。そのため、本剤は他の薬剤と混合することはできません。

Q 本剤はケトン食との併用が可能ですか？

A 本剤は少量の可消化炭水化物 (デキストロース) しか含まないため、ケトン食との併用が可能です。
本剤の有効成分であるフェンフルラミン、及びその代謝物ノルフェンフルラミンの薬物動態に対する食事の影響は認められておらず、Dravet症候群の臨床試験 (試験1、試験3、試験2コホート2) 及びLennox-Gastaut症候群の臨床試験 (1601試験) ではケトン食療法の継続が認められていました。

フィンテプラ®
治療フロー

Dravet症候群 /
Lennox-Gastaut症候群と
フィンテプラ®

フィンテプラ®
投与患者の選択

フィンテプラ®の
投与にあたって

臨床試験の概要

安全性に関する
注意・副作用

医薬品リスク管理
計画 (RMP) における
安全性検討事項

Q & A

Q 本剤はどのような発作に有効ですか？

A Dravet症候群に伴うてんかん発作には、全般強直間代発作、ミオクロニー発作、及び非定型欠神発作等があり、患者さんはてんかん重積状態になる危険性を伴っています。本剤の臨床試験(試験1、試験3)では、けいれん発作回数のベースラインからの変化率は、フェンフルラミン0.7mg/kg/日群とフェンフルラミン0.2mg/kg/日群の両群で、プラセボ群と比較して統計学的な有意差が認められました。非けいれん性の発作回数のベースラインからの変化率は、プラセボ群と比較して、フェンフルラミン0.7mg/kg/日群で有意差が認められましたが、フェンフルラミン0.2mg/kg/日群では有意差は認められませんでした。Lennox-Gastaut症候群に伴うてんかん発作には、強直発作、非定型欠神発作、全般強直間代発作、ミオクロニー発作、焦点発作等、様々な発作型が出現します。本剤の臨床試験(1601試験パート1コホートA)では、転倒発作*回数のベースラインからの変化率は、プラセボ群と比較して、フェンフルラミン0.7mg/kg/日群で有意差が認められましたが、フェンフルラミン0.2mg/kg/日群では有意差は認められませんでした。すべての運動発作†回数のベースラインからの変化率は、プラセボ群と比較して、フェンフルラミン0.7mg/kg/日群で有意差が認められましたが、フェンフルラミン0.2mg/kg/日群では有意差は認められませんでした。また、すべての非運動発作*回数のベースラインからの変化率は、プラセボ群と比較して、フェンフルラミンのいずれの用量群でも有意差は認められませんでした。

※転倒発作：転倒を伴う全般強直間代発作、二次性全般化発作、強直発作、脱力発作、強直/脱力発作

†運動発作：全般強直間代発作、二次性全般化発作、強直発作、脱力発作、強直/脱力発作、間代発作、半側間代発作、及び明確な運動徴候を伴う焦点発作

*非運動発作：明確な運動徴候を伴わない焦点発作、ミオクロニー発作、欠神発作/非定型欠神発作、點頭てんかん、てんかん性スパズム、及び「その他」に分類される発作

Q 患者さんが本剤を飲み忘れた場合、どのように対応すればよいですか？

A 飲み忘れに気付いた時点ですぐに服用してください。次の服用タイミングが近づいている場合は、1回分をスキップしてください。2回分を同時に服用しないでください。なお、Lennox-Gastaut症候群の臨床試験(1601試験)では、次の服用まで8時間を切っていない場合には、飲み忘れ分を服用可能としています。

Q 患者さんが本剤を過量摂取した場合、どのように対応すればよいですか？

A 本剤を誤って多く飲みすぎた場合は、激越、傾眠状態、錯乱、潮紅、振戦(又は戦慄)、発熱、発汗、腹痛、過換気、及び散大した非反応性瞳孔が報告されています。本剤の過量投与に利用可能な特定の解毒剤はありません。過量投与の場合には、薬物過量投与の管理のための標準的な医療行為を行ってください。必要に応じて適切な気道確保、酸素投与及び換気を確保し、心調律のモニタリング及びバイタルサイン測定が推奨されます。

Q Lennox-Gastaut症候群の患者さんに本剤を投与する場合、スチリピントールを併用してもよいですか？

A スチリピントールの投与は、Dravet症候群でのみ承認されているため、Lennox-Gastaut症候群の患者さんにスチリピントールを併用投与することは承認外の用法となります。Lennox-Gastaut症候群の臨床試験(1601試験)では、本剤とスチリピントールの併用例は認められませんでした。

引用文献

- 1) Ceulemans B, et al., *Epilepsia*. 2012; 53(7): 1131-9
- 2) Ceulemans B, et al., *Epilepsia*. 2016; 57(7): e129-34
- 3) 難病情報センター Dravet症候群:指定難病140 診断・治療指針(医療従事者向け)(2024年3月現在)
- 4) 日本小児神経学会監修 小児急性脳症診療ガイドライン改訂ワーキンググループ編集 小児急性脳症診療ガイドライン2023第8章 2023 診断と治療社
- 5) 厚生労働省 概要・診断基準等及び臨床調査個人票 140 Dravet症候群(2024年3月現在)
- 6) Hattori J, et al., *Epilepsia*. 2008; 49(4): 626-33
- 7) 石井敦士, *医学のあゆみ*. 2015; 253(7): 561-7
- 8) Oakley JC, et al., *Epilepsia*. 2011; 52: 59-61
- 9) Hirose S, et al., *Epilepsia*. 2013; 54(5): 946-52
- 10) Scheffer IE, et al., *Epilepsia*. 2017; 58(4): 512-21
- 11) Arzimanoglou A, et al., *Lancet Neurol*. 2009; 8(1): 82-93
- 12) Panayiotopoulos CP, *Epilepsia*. 2005; 46(Suppl 9): 1-6
- 13) van Rijkevorsel K, *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2008; 4(6): 1001-19
- 14) Camfield PR, *Epilepsia*. 2011; 52(Suppl 5): 3-9
- 15) 難病情報センター レノックス・ガストー症候群:指定難病144 診断・治療指針(医療従事者向け)(2024年3月現在)
- 16) Sourbron J, et al., *ACS Chem Neurosci*. 2016; 7(5): 588-98
- 17) Sourbron J, et al., *Front Pharmacol*. 2017; 8: 191
- 18) *In vivo*におけるシグマ-1受容体に関する薬理試験
- 19) Martin P, et al., *Int J Mol Sci*. 2021; 22(16): 8416
- 20) 肝機能障害患者における薬物動態の検討
- 21) Pugh RN, et al., *Br J Surg*. 1973; 60(8): 646-9
- 22) 日本新薬株式会社 社内資料(承認時評価資料):試験1(Dravet症候群患者を対象とした第Ⅲ相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験)
- 23) 日本新薬株式会社 社内資料(承認時評価資料):試験3(Dravet症候群患者を対象とした第Ⅲ相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験)
- 24) 日本新薬株式会社 社内資料(承認時評価資料):試験2コホート2(Dravet症候群患者にZX008とスチリペントールを併用投与した第Ⅲ相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験)
- 25) 日本新薬株式会社 社内資料(承認時評価資料):1503試験(Dravet症候群患者を対象に補助療法としてZX008の長期安全性を評価した第Ⅲ相、非盲検継続試験)中間報告
- 26) 日本新薬株式会社 社内資料(承認時評価資料):1503試験(日本人)(Dravet症候群患者を対象に補助療法としてZX008の長期安全性を評価した第Ⅲ相、非盲検継続試験)中間報告
- 27) 日本新薬株式会社 社内資料(承認時評価資料):てんかん発作の発作型別の有効性
- 28) 日本新薬株式会社 社内資料(承認時評価資料):ZX008-1601試験パート1[小児及び成人Lennox-Gastaut症候群患者の発作に対する他の抗てんかん薬との併用療法として2種類の固定用量のZX008経口液剤を評価する無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験]コホートA
- 29) 日本新薬株式会社 社内資料(承認時評価資料):ZX008-1601試験パート1[小児及び成人Lennox-Gastaut症候群患者の発作に対する他の抗てんかん薬との併用療法として2種類の固定用量のZX008経口液剤を評価する無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験]コホートB
- 30) 日本新薬株式会社 社内資料(承認時評価資料):ZX008-1601試験パート2[パート1を完了した被験者を対象とした非盲検、可変用量長期継続試験]
- 31) Center for Disease Control and Prevention. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 1997; 46(45): 1061-6
- 32) Connolly HM, et al., *N Engl J Med*. 1997; 337(9): 581-8. Erratum in: *N Engl J Med*. 1997; 337(24): 1783
- 33) Wong J, et al., *Cleve Clin J Med*. 1998; 65(1): 35-41
- 34) Perez VA de Jesus, *Adv Pulm Hypertens*. 2017; 15(3): 133-7
- 35) Douglas JG, et al., *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1981; 283(6296): 881-3
- 36) McMurray J, et al., *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1986; 293(6538): 51-2
- 37) Pouwels HM, et al., *Eur Respir J*. 1990; 3(5): 606-7
- 38) Eschbach K, et al., *Seizure*. 2017; 52: 117-22
- 39) Villas N, et al., *Epilepsy Behav*. 2017; 74: 81-6
- 40) Cherian KA, et al., "Lennox-Gastaut Syndrome Clinical Presentation", updated: Aug 06 2020, Medscape Registration. *Drugs & Diseases, Neurology*(2024年3月現在)
- 41) Baumann MH, et al., *Neuropsychopharmacology*. 2014; 39(6): 1355-65
- 42) Hesdorffer DC, et al., *JAMA Psychiatry*. 2016; 73(1): 80-6

抗てんかん剤

劇薬
処方箋医薬品
フェンフルラミン塩酸塩内用液

フィンテプラ[®]内用液 2.2mg/mL

※ 注意—医師等の処方箋により使用すること

Fintepla[®] oral solution

販売名	和名	フィンテプラ内用液2.2mg/mL	日本標準商品分類番号	871139	効能又は効果 追加承認年月	2024年3月
	洋名	Fintepla oral solution	承認番号	30400AMX00433000		
一般名	和名	フェンフルラミン塩酸塩	薬価基準収載年月	2022年11月	貯法	室温保存
	洋名	Fenfluramine Hydrochloride	販売開始年月	2022年11月		

1. 警告
本剤の投与により心臓弁膜症及び肺動脈性肺高血圧症を引き起こすおそれがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的な心エコー検査を実施し、循環器を専門とする医師との連携のもと使用すること。[8.1、8.2、9.1.1、11.1.1、11.1.2参照]

2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと)
2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 モノアミン酸化酵素阻害剤 (セレギリン塩酸塩、ラサギリンメシル酸塩、サフィナミドメシル酸塩) を投与中又は投与中止後14日以内の患者 [10.1、11.1.3参照]

3. 組成・性状	3.1 組成	販売名	フィンテプラ内用液2.2mg/mL	3.2 製剤の性状	販売名	フィンテプラ内用液2.2mg/mL
	有効成分	1 mL中フェンフルラミン塩酸塩2.5mg (フェンフルラミンとして2.2mg)	剤形	経口液剤	性状	無色透明の液体で、チェリー風味
	添加剤	パラオキシ安息香酸エチルナトリウム、パラオキシ安息香酸メチルナトリウム、スクラロース、ヒドロキシエチルセルロース、香料、クエン酸カリウム、クエン酸水和物				

4. 効能又は効果
他の抗てんかん薬で十分な効果が認められない下記の患者におけるてんかん発作に対する抗てんかん薬との併用療法
○Dravet症候群
○Lennox-Gastaut症候群

6. 用法及び用量
<Dravet症候群>
(1) スチリペントールを併用する場合
通常、成人及び2歳以上の小児には、フェンフルラミンとして1日0.2mg/kgを1日2回に分けて経口投与する。なお、症状により1日0.4mg/kgを超えない範囲で適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて行うこと。また、1日用量として17mgを超えないこと。
(2) スチリペントールを併用しない場合
通常、成人及び2歳以上の小児には、フェンフルラミンとして1日0.2mg/kgを1日2回に分けて経口投与する。なお、症状により1日0.7mg/kgを超えない範囲で適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて行うこと。また、1日用量として26mgを超えないこと。
<Lennox-Gastaut症候群>
通常、成人及び2歳以上の小児には、フェンフルラミンとして1日0.2mg/kgを開始用量として1日2回に分けて経口投与し、患者の状態に応じて、1週間以上の間隔をあけて1日0.7mg/kgまで増量できる。1日用量として26mgを超えないこと。

7. 用法及び用量に 関連する注意	<Dravet症候群> 7.1 患者の状態に応じて、増量する場合には、以下の新增スケジュールを参考に、増量すること。[10.2、16.7.1参照] 本剤の推奨漸増スケジュール	<Lennox-Gastaut症候群> 7.2 患者の状態に応じて、増量する場合には、以下の新增スケジュールを参考に、増量すること。 本剤の推奨漸増スケジュール ^{注3)}																																			
	<table border="1"><thead><tr><th rowspan="2"></th><th colspan="2">スチリペントールを併用する場合^{注1)}</th><th colspan="2">スチリペントールを併用しない場合^{注2)}</th></tr><tr><th>用量</th><th>1日最大投与量</th><th>用量</th><th>1日最大投与量</th></tr></thead><tbody><tr><td>初回投与(0日目)</td><td>0.1mg/kg 1日2回</td><td>17mg</td><td>0.1mg/kg 1日2回</td><td>26mg</td></tr><tr><td>7日目</td><td>0.15mg/kg 1日2回</td><td>17mg</td><td>0.2mg/kg 1日2回</td><td>26mg</td></tr><tr><td>14日目</td><td>0.2mg/kg 1日2回</td><td>17mg</td><td>0.35mg/kg 1日2回</td><td>26mg</td></tr></tbody></table> 注1) スチリペントールはクロバザム及びバルプロ酸と併用 注2) スチリペントールを併用しない場合で、より急速な増量が必要な場合は、4日ごとに増量してもよい		スチリペントールを併用する場合 ^{注1)}		スチリペントールを併用しない場合 ^{注2)}		用量	1日最大投与量	用量	1日最大投与量	初回投与(0日目)	0.1mg/kg 1日2回	17mg	0.1mg/kg 1日2回	26mg	7日目	0.15mg/kg 1日2回	17mg	0.2mg/kg 1日2回	26mg	14日目	0.2mg/kg 1日2回	17mg	0.35mg/kg 1日2回	26mg	<table border="1"><thead><tr><th></th><th>用量</th><th>1日最大投与量</th></tr></thead><tbody><tr><td>初回投与(0日目)</td><td>0.1mg/kg 1日2回</td><td>26mg</td></tr><tr><td>7日目</td><td>0.2mg/kg 1日2回</td><td>26mg</td></tr><tr><td>14日目</td><td>0.35mg/kg 1日2回</td><td>26mg</td></tr></tbody></table> 注3) より急速な増量が必要な場合は、4日ごとに増量してもよい		用量	1日最大投与量	初回投与(0日目)	0.1mg/kg 1日2回	26mg	7日目	0.2mg/kg 1日2回	26mg	14日目	0.35mg/kg 1日2回
	スチリペントールを併用する場合 ^{注1)}		スチリペントールを併用しない場合 ^{注2)}																																		
	用量	1日最大投与量	用量	1日最大投与量																																	
初回投与(0日目)	0.1mg/kg 1日2回	17mg	0.1mg/kg 1日2回	26mg																																	
7日目	0.15mg/kg 1日2回	17mg	0.2mg/kg 1日2回	26mg																																	
14日目	0.2mg/kg 1日2回	17mg	0.35mg/kg 1日2回	26mg																																	
	用量	1日最大投与量																																			
初回投与(0日目)	0.1mg/kg 1日2回	26mg																																			
7日目	0.2mg/kg 1日2回	26mg																																			
14日目	0.35mg/kg 1日2回	26mg																																			

8. 重要な基本的注意
8.1 本剤の有効成分であるフェンフルラミンの投与において、心臓弁膜症及び肺動脈性肺高血圧症との関連性が報告されている。循環器を専門とする医師との連携のもと、以下の検査等を行うこと。[1、8.2、9.1.1、11.1.1、11.1.2参照]
8.1.1 本剤の投与開始前は、心エコー検査及び十分な観察 (聴診等の身体所見、胸部X線、心電図等) により、心疾患の有無を確認すること。
8.1.2 本剤の投与期間中も、心エコー検査及び十分な観察 (症状、聴診等の身体所見、胸部X線、心電図等) を定期的に行うこと。
8.2 心エコー検査で心臓弁膜の異常が認められた場合、追加の心エコー検査を実施し、異常が持続していないかを評価すること。心エコー検査で心臓弁膜症又は肺動脈性肺高血圧症を示唆する所見が認められた場合は、本剤の投与開始又は投与継続のベネフィットとリスクを考慮し、投与の可否を慎重に判断すること。[1、8.1、9.1.1、11.1.1、11.1.2参照]

8.3 食欲減退があらわれることがあるので、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。また、体重減少があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に体重計測を実施するなど、患者の状態を慎重に観察し、体重の減少が認められた場合には、投与量の減量を検討すること。
8.4 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、患者又は保護者等に対し、自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に從事しないよう注意すること。
8.5 眩暈を引き起こし閉塞隅角緑内障を誘発するおそれがある。本剤投与後に急激な視力低下又は眼痛があらわれた場合は本剤の投与中止を考慮すること。
8.6 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、徐々に減量するなど慎重に行うこと。

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 心臓弁膜症又は肺動脈性肺高血圧症患者
心臓弁膜症又は肺動脈性肺高血圧症が増悪するおそれがある。[1、8.1、8.2、11.1.1、11.1.2参照]
9.1.2 閉塞隅角緑内障患者
閉塞隅角緑内障の前兆となる瞳孔散大がみられることがある。治療開始前に、光輪、視野ぼやけ、眼痛の既往歴について患者に確認すること。
9.3 肝機能障害患者
軽度及び中等度の肝機能障害のある患者 (Child-Pugh分類A及びB) への本剤の投与量の調節は必要ない。重度の肝機能障害のある患者 (Child-Pugh分類C) には、本剤の投与量を減量することが推奨される。[7.4、16.6.2参照]
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。生殖発生毒性試験において、ラットでは臨床曝露量の12倍に相当し、母動物毒性が認められた曝露量で胎児奇形 (後肢回転異常及び口蓋裂) 及び出生児死亡が認められ、ウサギでは臨床曝露量の0.07倍に相当する曝露量 (当該試験の最低用量における曝露量) で母動物の体重及び摂餌量の減少に関連する着床後胚損失率及び吸収胚の増加が認められた。
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。ヒト乳汁中へのフェンフルラミン及びその代謝物の移行性、授乳児への影響及び乳汁産生への影響に関するデータはない。
9.7 小児等
2歳未満の患者を対象とした臨床試験は実施していない。幼若ラットを用いた毒性試験において、臨床曝露量の0.2倍に相当する曝露量 (当該試験の最低用量における曝露量) で神経学的影響 (自発運動の減少及び学習・記憶障害) が認められた。また、臨床曝露量の1.3倍に相当する曝露量で体重増加量及び摂餌量の減少が認められた。
9.8 高齢者
他の疾患や他の治療等を考慮し、少量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。高齢患者への本剤投与に関するデータはない。

本剤は主として肝代謝酵素CYP1A2、CYP2B6及びCYP2D6により代謝される。[16.4参照]

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
モノアミン酸化酵素(MAO)阻害剤 セレギリン塩酸塩(エフビー) ラサギリンメシル酸塩(アジレクト) サフィナミドメシル酸塩(エクフィナ) [2.2、11.1.3参照]	セロトニン症候群を発症することがある。 MAO阻害剤を投与中又は投与中止後14日以内の患者に投与しないこと。 また、本剤投与中止後にMAO阻害剤を投与する場合には、14日間以上の間隔をあけること。 セロトニン症候群が疑われる場合は、直ちに本剤の投与を中止し対症療法を開始すること。	脳内セロトニン代謝の阻害が考えられる。

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
セロトニン作動薬 セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤(SNRI) 選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI) トリプタン系薬剤 L-トリプタンを含有する製剤 リチウム製剤 トラマドール塩酸塩等 三環系抗うつ薬(TCA) セイヨウオトギリソウ(セントジョーンズワート)含有食品 [11.1.3参照]	セロトニン症候群のリスクが高まる可能性がある。 セロトニン症候群の兆候と症状(精神状態の変化、自律神経の不安定性、神経筋症状及び/又は消化管症状等)の発現について観察し、異常が認められた場合には、直ちに本剤の投与を中止し、体冷却、水分補給等の全身管理と共に適切な処置を行うこと。	体内セロトニンが増加すると考えられる。
スチリペントール [7.1、16.7.1参照]	フェンフルラミンの血漿中濃度が上昇し、その代謝物であるノルフェンフルラミンが減少する可能性がある。 併用投与する場合には、本剤を減量するなど注意すること。	フェンフルラミンの代謝酵素を阻害するため。
CYP1A2又はCYP2B6の誘導薬 リファンピシン、カルバマゼピン等 [16.7.2参照]	本剤の有効性が低下する可能性がある。	フェンフルラミンの代謝を促進するため(フェンフルラミンの血漿中濃度が低下する)。
CYP1A2阻害剤 フルボキサミン、シプロフロキサシン等 CYP2D6阻害剤 パロキセチン、キニジン等 [16.7.3参照]	フェンフルラミンの血漿中濃度が上昇し、その代謝物であるノルフェンフルラミンが減少する可能性がある。	フェンフルラミンの代謝酵素を阻害するため。
セロトニン受容体拮抗薬 リスベリドン、アリピプラゾール、クエチアピン等	本剤の有効性が低下する可能性がある。 併用投与する場合には、患者の状態を適切にモニタリングすること。	フェンフルラミンのセロトニン受容体を介した作用が低下するため。

10.相互作用

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 心臓弁膜症（頻度不明）

大動脈弁又は僧帽弁の心臓弁膜症があらわれた場合には、大動脈弁又は僧帽弁の心臓弁膜症の治療に関するガイドラインに従って、適切なモニタリングとフォローアップを行うこと。[1.、8.1、8.2、9.1.1参照]

11.1.2 肺動脈性肺高血圧症（頻度不明）

心エコー検査により肺動脈性肺高血圧症が示唆される所見が認められた場合には、3ヵ月以内のできるだけ早い時期に心エコー検査を再度実施すること。
[1.、8.1、8.2、9.1.1参照]

11.1.3 セロトニン症候群（頻度不明）

不安、焦燥、興奮、錯乱、発汗、下痢、発熱、高血圧、固縮、頻脈、ミオクローヌス、自律神経不安定等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、体冷却、水分補給等の全身管理とともに適切な処置を行うこと。セロトニン作動薬との併用時には、特に注意すること。[2.2、10.1、10.2参照]

11.2 その他の副作用

副作用分類	10%以上	5%～10%未満	5%未満	頻度不明
胃腸障害		下痢	便秘、流涎過多、嘔吐	
一般・全身障害及び投与部位の状態	疲労(10.8%)		無力症、歩行障害、倦怠感	発熱
感染症及び寄生虫症			上気道感染	気管支炎、耳感染、胃腸炎、鼻炎、インフルエンザ、肺炎
臨床検査		体重減少、心エコー像異常 ²⁾	血中ブドウ糖減少、血小板数減少、拡張期血圧上昇、血中プロラクチン増加	血圧上昇

副作用分類	10%以上	5%～10%未満	5%未満	頻度不明
代謝及び栄養障害	食欲減退(30.5%)			
神経系障害	傾眠(13.8%)	嗜眠、痙攣発作	振戦、運動失調、平衡障害、よだれ、鎮静	てんかん重積状態、筋緊張低下
精神障害			異常行動、易刺激性、攻撃性、不眠症、激越、拒絶症	気分動揺
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				鼻漏
皮膚及び皮下組織障害			発疹	

注) 病的な逆流所見ではない

11.副作用

13.過量投与

13.1 症状

激越、傾眠状態、錯乱、潮紅、振戦（又は戦慄）、発熱、発汗、腹痛、過換気、及び散大した非反応性瞳孔が報告されている。

13.2 処置

本剤の過量投与に利用可能な特定の解毒剤はない。過量投与の場合には、薬物過量投与の管理のための標準的な医療行為を行うこと。適切な気道確保、酸素投与及び換気を確認し、心調律のモニタリング及びバイタルサイン測定が推奨される。

14.適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

- 14.1.1 薬剤交付前にアダプターをボトルに装着すること。
- 14.1.2 付属の経口投与用ピペット（3mL又は6mLを投与量に応じて選択）で処方された用量を正確に量り取り、他の飲料、食品及び他の薬剤と混合せずに服用するよう、患者及び保護者に指導すること。
- 14.1.3 冷蔵又は凍結しないよう指導すること。
- 14.1.4 本剤は開封後3ヵ月以内に使用するよう指導すること。

15.その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

海外で実施されたフェンフルラミンを含まない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のプラセボ対照比較試験の検討結果において、自殺念慮及び自殺企図の発現リスクが、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。

21.承認条件

- 21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
- 21.2 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

22.包装

60mL [1ボトル]

●詳細は最新の電子添文をご参照ください。 ●電子添文の改訂にご留意ください。

2026年4月改訂（第5版）の電子添文より

監 修

独立行政法人国立病院機構
静岡てんかん・神経医療センター

名誉院長 **高橋 幸利** 先生

院 長 **今井 克美** 先生



製造販売元(文献請求先及び問い合わせ先)

日本新薬株式会社

〒601-8550 京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14