

フィンテプラ内用液 2.2 mg/mL に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、ユーシービージャパン株式会社に帰属するものであり、当該情報を本薬剤の適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

ユーシービージャパン株式会社

目次

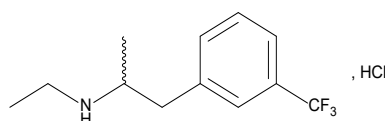
1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯.....	2
1.5.1 起原又は発見の経緯.....	2
1.5.2 開発の経緯.....	3
1.5.2.1 開発の経緯（非臨床試験）	5
1.5.2.1.1 薬理試験.....	5
1.5.2.1.2 薬物動態試験.....	5
1.5.2.1.3 毒性試験.....	6
1.5.2.2 開発の経緯（臨床試験）	7
1.5.3 まとめ.....	8

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起源又は発見の経緯

フェンフルラミンはラセミ化合物で、フェンフルラミンの dex 及び levo 異性体（それぞれ D 及び L 体）を等量ずつ含む。D-異性体（dexfenfluramine 又は dextrofenfluramine 又は[+]fenfluramine）の立体配置は S-エナンチオマーであり、L-異性体（levofenfluramine 又は[-]fenfluramine）の立体配置は R-エナンチオマーである。

図 1.5.1-1 フェンフルラミン塩酸塩の構造



フェンフルラミンの作用機序の詳細は不明であるが、セロトニン放出薬であり、セロトニンの放出を介して複数の 5-HT 受容体サブタイプを活性化し、5-HT1D 受容体、5-HT2A 受容体、5-HT2C 受容体など脳内の特異的セロトニン受容体にアゴニストとして作用し、またシグマ-1 受容体モジュレーターとして作用することで発作を減少させる可能性があることが示されている。フェンフルラミンの絶対的バイオアベイラビリティは約 68～83%である。フェンフルラミン及び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なかった。フェンフルラミンの 75%以上は、主にチトクローム P450(CYP)1A2、CYP2B6 及び CYP2D6 により、ノルフェンフルラミンに代謝される。ノルフェンフルラミンは脱アミノ化及び酸化により不活性代謝物を形成する (In vitro)。フェンフルラミン及びノルフェンフルラミンは、臨床的に重要となる濃度で、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4 の阻害剤又は誘導剤とはならない。フェンフルラミンの経口投与量（90%を超える）の大部分は、フェンフルラミン、ノルフェンフルラミン及びその他の代謝物として尿中に排泄され、フェンフルラミン及びノルフェンフルラミンの割合は全体の 25%未満である。糞中では 5%未満である。

ドラベ症候群は薬物療法に強い抵抗性を示す難治性てんかん症候群で、幼児、小児、青年及び成人が罹患する。障害を引き起こす様々な種類の発作が頻発し、神経行動、認知、発達及び運動に関わる重大な併存疾患を伴い、患者の生活の質（QOL）やその家族に重大な悪影響を及ぼすとされている。これらの併存疾患は、少なくとも部分的には発作のコントロール不良による脳の持続的な損傷によるものであり、コントロール不良の全般性強直間代発作の頻度は、「てんかん患者の予期せぬ突然死（SUDEP）」のリスクとなり、ドラベ症候群の小児期の死亡率が高いことの主要な要因となっている。ドラベ症候群の発現率は 20,000～40,000 人に 1 人と推定され、3 歳未満に発症する重度てんかんの 7%を占める。ドラベ症候群は厚生労働省から指定難病（告知番号：140）に指定され、国内患者数は約 3,000 人とされている。

本邦では、スチリペントールがドラベ症候群の治療薬として承認されているが、ドラベ症候群に対して現在使用可能な抗痙攣薬によって発作が消失又は大きく減少することはまれである。そのため、ドラベ症候群に伴うてんかん発作の治療には、発作回数を減少させ、無発作期間を提供する、より効果的なドラベ症候群の治療法が必要とされており、依然として緊急のアンメットメディカルニーズがある。

1.5.2 開発の経緯

本製造販売承認申請に係る開発の経緯を表 1.5.2-1 に示した。

フェンフルラミンは成人の肥満治療のための食欲抑制剤として 60～120 mg/日の用量で、欧州で 1960 年代、米国で 1970 年代に承認され 118 ヶ国で販売され 20～30 年間臨床使用されていた。しかし、原発性肺高血圧症の症例及び心臓弁膜異常との関連が報告されたことから 1997 年に世界中で販売が中止された。

一方、1980 年代に難治性てんかんに対しフェンフルラミンが奏効したことを示す報告が公表されたことから、ベルギーにおいて非盲検試験が実施され、ドラベ症候群患者のうちフェンフルラミンが投与された一部の患者では 30 年間にわたり奏効を示し、心毒性を発現せずに、長期間にわたり発作回数が大きく減少するという点で良好なベネフィット／リスクがあることが示され、有効性及び安全性が良好であると報告された。これらの報告をもとに米国、欧州及び日本などでドラベ症候群に対する本剤の開発が 2016 年より開始された。

2～18 歳の小児及び若年成人のドラベ症候群患者を対象とした ZX008 の 2 つの第 III 相臨床試験及び長期継続試験を基に米国の新薬承認申請（NDA）及び EU の製造販売承認申請（MAA）を行い、2020 年 6 月に米国で、2020 年 12 月に欧州で承認された。また、本剤のレノックス・ガストー症候群患者を対象とした第 III 相臨床試験及び長期継続試験を基に、米国で医薬品承認事項変更申請（sNDA）を行い、2022 年 3 月に承認され、欧州では 2021 年 12 月に追加承認申請を提出した。本剤は、米国と欧州において、ドラベ症候群とレノックス・ガストー症候群の希少疾病医薬品の指定を受けており、米国では 2022 年 6 月に CDKL5 欠損症の希少疾病医薬品の指定を受けた。

表 1.5.2-1 開発の経緯図

試験項目		
品質	原薬	製造・規格及び試験方法
		安定性
	製剤	製造・規格及び試験方法
		安定性
非臨床試験	薬理	
	薬物動態	
	毒性	
臨床試験	第I相試験 ZX008-1803*	
	第III相試験 ZX008 Study 1	
	第III相試験 ZX008 Study 3* **	
	第III相試験 ZX008-1503*	
	第III相試験 ZX008 Study 2** Cohort 2	
対面助言等	[redacted] 相談	
	[redacted] 相談	
	[redacted] 相談	
	[redacted] 相談	

* 日本人症例を含む試験

** 2019年の機構相談後、第III相臨床試験ZX008-1504試験はStudy 2に、Study 2はStudy 3に試験名が変更されている。

1.5.2.1 開発の経緯（非臨床試験）

1.5.2.1.1 薬理試験

フェンフルラミンはセロトニントランスポータータンパク質の基質であることが知られており、シナプスにおけるセロトニンを増加させる。

in vitro の受容体結合試験、阻害試験及び機能試験を実施して、発作活動に関連する受容体及びイオンチャネルに対するフェンフルラミンの作用について検討した。47 種類の受容体を用いた結合試験では、5-HT_{1A}、シグマ-1 及びシグマ-2 受容体に対する結合能は、活性代謝物 *norfenfluramine* のエナンチオマーと比較してフェンフルラミンの両エナンチオマーの方が高かった。反対に 5-HT_{2A}、5-HT_{2B} 及び 5-HT_{2C} 受容体に対しては、*norfenfluramine* のエナンチオマーの結合能の方が高かった。阻害試験において評価した 12 種類の受容体及びイオンチャネルに対して、フェンフルラミンのエナンチオマーと *norfenfluramine* のエナンチオマー結合能の有意差は認められなかった。機能試験で実施した *in vitro* 細胞培養アッセイ及びモルモットの輸精管組織を用いた *in vivo* アッセイいずれにおいても、シグマ-1 受容体に対するフェンフルラミンの正のモジュレーター作用が認められた。

ゼブラフィッシュモデルを用いた薬理試験においては、フェンフルラミンの抗てんかん活性には 5-HT_{1D}、5-HT_{2A}、5-HT_{2C} 及びシグマ-1 受容体が関わっていると考えられることが示された。さらに、ドラベ症候群のゼブラフィッシュモデルにおいて 5-HT_{1D}、5-HT_{2A} 及び 5-HT_{2C} 受容体に対するアゴニストは抗発作活性ももたらすこと、ドラベ症候群のゼブラフィッシュモデルで 5-HT_{1D} 及び 5-HT_{2C} 受容体に対するアンタゴニストにより、フェンフルラミンの抗発作活性が遮断されること、ドラベ症候群のゼブラフィッシュモデルにおいてシグマ-1 受容体に対する正のモジュレーター作用により、抗発作活性が得られることが示されている。

マウスモデルを用いて実施した薬理試験において、フェンフルラミンの抗てんかん活性における 5-HT_{1D}、5-HT_{2A} 及びシグマ-1 受容体の関与がさらに示されている。

以上の薬理データから、フェンフルラミンの作用機序には少なくとも 3 つの要素、すなわち a) セロトニン放出作用、b) 5-HT_{1D}、5-HT_{2A} 及び 5-HT_{2C} 受容体に対する作動性作用、c) シグマ-1 受容体に対する正のモジュレーターとしての作用があることが示されている。

1.5.2.1.2 薬物動態試験

薬物動態（PK）試験ではフェンフルラミンの吸収に性差は認められなかった。塩酸塩経口投与後の吸収は速やかで、ラット及びイヌとも投与量に伴いほぼ線形に増加した。*norfenfluramine* の曝露量は雌マウスで低かった。フェンフルラミンから *norfenfluramine* への代謝はマウスでは異なっている可能性がある。*norfenfluramine* への代謝は、概ねマウスで低く、ラット、ウサギ及びイヌで高かった。フェンフルラミンと *norfenfluramine* の最高血漿中濃度到達時間（ T_{max} ）はすべての動物種でほぼ同じであった。フェンフルラミン及び *norfenfluramine* とも、蓄積率は動物種及び試験期間によって様々であった。マウス及びラットではフェンフルラミンと *norfenfluramine* の蓄積がある程度認められたが、ウサギ及びイヌではフェンフルラミンと *norfenfluramine* のい

ずれも蓄積はないか、ごくわずかであった。フェンフルラミン及び norfenfluramine の脳組織への蓄積は、血漿中濃度の 15～60 倍に達した。フェンフルラミンの最も高い移行組織は腸管であった。フェンフルラミン及び norfenfluramine とともにラット及びウサギの胎盤を通過した。

1.5.2.1.3 毒性試験

Zogenix 社が実施した非臨床毒性試験プログラムには以下が含まれる：

- ・ラットの GLP に適合した 13 週間及び 26 週間反復投与毒性試験
- ・イヌの 43 週間反復投与毒性試験
- ・in vitro 及び in vivo 遺伝毒性試験
- ・マウス及びラットをそれぞれ用いた 6 ヶ月間及び 2 年間がん原性試験
- ・ラット及びウサギを用いた生殖発生毒性試験
- ・幼若ラットの毒性試験
- ・in vitro メラニン試験

ラットの 26 週間反復投与毒性試験における毒性所見として、NOAEL を超える最高用量 30 mg/kg/日 で肺の肺胞マクロファージ凝集、それに伴う肺の暗色化の肉眼的所見、病巣及び肺重量平均の高値が認められた。NOAEL でのフェンフルラミンの曝露量は臨床曝露量の約 5 倍と推定されるため、臨床では肺に対して十分な安全域が得られている。重要なことは、ラットにフェンフルラミン投与により認められた肺の毒性所見（例：肺線維症又は ILD）は、最大 0.8 mg/kg/日まで経口投与した Zogenix 社主導の臨床試験では認められていなかったことである。イヌ 43 週間反復投与毒性試験においては、20/15 mg/kg/日以上で有害な臨床所見（外観の痩身化と痙攣[初回投与後のみ]）が観察された。所見は回復性試験期間中に消失したが、15 mg/kg/日を超える用量群では回復性試験期間終了までに完全には消失しなかった。50/25 mg/kg/日（最高用量レベル）において、雄と雌で平均体重の低下が認められ、有害事象であるとみなされた。イヌ 43 週間反復投与毒性試験では、50/25 mg/kg/日（最高用量レベル）までの試験において、ラット試験で確認された肺の異常所見は観察されなかった。イヌ 43 週間反復投与毒性試験における NOAEL（10 mg/kg/日）での曝露量は、臨床曝露量の約 2 倍を達成した。

Zogenix 社主導の生殖毒性試験で観察された受胎能及び出生児への影響は、親動物の毒性と関連し NOAEL を超える用量でのみ認められた。

フェンフルラミンは 290～700 nm の光を吸収せず、フェンフルラミン及び norfenfluramine は、メラニンに結合しなかった。

1.5.2.2 開発の経緯（臨床試験）

2歳以上のドラベ症候群患者の発作治療としてのフェンフルラミンの有効性は、適切に管理された比較試験である第III相プラセボ対照試験3試験（試験1、試験2コホート2、試験3）の結果から確認された。これらの3試験に加えて、フェンフルラミンの長期有効性を裏付けるデータが、継続中の第III相長期非盲検継続試験（1503試験）の外国人を対象とした中間解析（カットオフ時点2018年3月13日）、日本人を対象とした中間解析（カットオフ時点2019年12月1日）及びDay 120 Safety Update（報告された外国人被験者数が232例から330例に増加）から得られた。

試験番号	試験の相	試験の目的	実施地域	試験の状況
無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験（ドラベ症候群患者）				
試験1	3	有効性、安全性及びPK	米国、カナダ、オーストラリア、ベルギー、ドイツ、イタリア、スペイン、英国	完了
試験2コホート2	3	有効性、安全性及びPK	米国、カナダ、ドイツ、フランス、スペイン、オランダ	完了
試験3 ^b	3	有効性、安全性及びPK	米国、カナダ、オーストラリア、ベルギー、デンマーク、フランス、ドイツ、イタリア、オランダ、日本、スペイン、英国	完了
非盲検継続試験（ドラベ症候群患者）				
1503	3	長期の安全性及び有効性	米国、カナダ、オーストラリア、ベルギー、デンマーク、フランス、ドイツ、イタリア、オランダ、日本、スペイン、英国	中間報告書〔2018年〕（継続中）
				中間報告書〔2019年〕（継続中）
				Day 120 Safety Update（継続中）

試験1、試験2コホート2及び試験3のいずれも、主要評価項目で良好な結果が認められ、痙攣発作回数がフェンフルラミンのいずれの用量群でもプラセボ群に比べて統計学的に有意に減少した。

試験1では、平均痙攣発作回数（28日間あたり）は、フェンフルラミン 0.8 mg/kg/日群（40例）でプラセボ群（40例）に比べて62.3%大きく減少し、その群間差は統計学的に有意であった（ $p < 0.001$ ）。ベースラインの痙攣発作回数（28日間あたり）の中央値は、フェンフルラミン 0.8 mg/kg/日群で20.7回、プラセボ群で27.3回であった。

試験2コホート2では、平均痙攣発作回数（28日間あたり）は、フェンフルラミン 0.5 mg/kg/日群（43例）でプラセボ群（44例）に比べて54.0%大きく減少し、その群間差は統計学的に有意であった（ $p < 0.001$ ）。ベースラインの痙攣発作回数（28日間あたり）の中央値は、フェンフルラミン 0.5 mg/kg/日群で14.0回、プラセボ群で10.7回であった。

試験 3 では、平均痙攣発作回数（28 日間あたり）は、フェンフルラミン 0.8 mg/kg/日群（48 例）でプラセボ群（48 例）に比べて 64.8%大きく減少し、その群間差は統計学的に有意であった（ $p < 0.0001$ ）。ベースラインの痙攣発作回数（28 日間あたり）の中央値は、フェンフルラミン 0.8 mg/kg/日群で 13.0 回、プラセボ群で 12.7 回であった。

試験 1503 では、非盲検継続投与期（Day 1～最終来院時）での痙攣発作回数（28 日間あたり）のコア試験ベースラインからの変化率の中央値は-62.9%（ $p < 0.001$ ）であった。非盲検継続投与期での痙攣発作回数（28 日間あたり）のコア試験ベースラインからの変化率を、各評価期間（Month 1、Month 2、Month 3、以降は 3 ヶ月間ごとに Month 22～24 の期間まで）ごとに解析した結果、統計学的に有意な減少は Month 1 で認められ、その減少は Month 19～21 まで維持された。さらに、データカットオフ時点で非盲検継続投与期の 22～24 ヶ月を完了した被験者は 3 例であり、いずれの被験者も Month 22～24 の期間に発作が認められなかった。これらの結果から、フェンフルラミンの効果は長期間持続し、かつ耐性の発現を伴わないことが示された。

フェンフルラミンの臨床開発計画で、予測できない又は新たな安全性上のシグナルは確認されなかった。フェンフルラミンの有害事象プロファイルから、一部の被験者ではフェンフルラミンを最長 2 年間反復投与したときの安全性プロファイルは許容できるものであり、良好な忍容性が示された。

第 III 相、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、固定用量試験 3 試験（試験 1、試験 2 コホート 2、試験 3）では、フェンフルラミン投与によって痙攣発作回数がプラセボ投与に比べて統計学的に有意に減少し、無発作期間が延長した。これらの 3 試験でフェンフルラミンを投与された被験者の多くに痙攣発作の完全消失又はほぼ消失（発作回数 0 又は 1 回）が認められた。痙攣発作に対するフェンフルラミンの頑健な効果は臨床的に意味のあるものであり、これは、全般的な臨床状態に対して臨床的に意味のある肯定的な評価が得られ、QOL 指標が改善し、認知機能が悪化しなかったことによって示された。

フェンフルラミンは許容できる安全性プロファイルを有し、検討した用量で良好な忍容性が示された。さらに、新たな安全性上のシグナルは確認されず、最長 2 年間の投与で心毒性が発現した被験者はいなかった。

以上より、ドラベ症候群患者の痙攣発作に対するフェンフルラミンの治療上のベネフィットはリスクを上回ることが強く示された。

1.5.3 まとめ

非臨床試験および臨床試験の結果により有用性を十分に確認できたことから、本薬はドラベ症候群に対する承認申請に必要な試験成績が十分に得られていると判断し、以下の効能・効果及び用法・用量にて製造販売承認申請を行うこととした。

効能・効果：他の抗てんかん薬で十分な効果が認められない 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

用法・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 0.2 mg/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 0.4 mg/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17 mg 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 0.2 mg/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 0.7 mg/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26 mg を超えないこと。

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 外国における使用状況

本剤は 2022 年 6 月時点において、[表 1.6-1](#) に示す国／地域で承認されている。

承認された米国添付文書及び欧州製品概要の原文と和訳、並びに企業中核安全性情報の原文を参考として添付する。

表 1.6-1 外国における使用状況

国又は地域	承認日	販売名	承認効能・効果	承認用法・用量																								
米国	2020 年 6 月 25 日	FINTEPLA 内用液	FINTEPLA は、2 歳以上の患者を対象とし、ドラベ症候群及びレノックス・ガストー症候群に伴うてんかん発作の治療を適応とする。	● FINTEPLA は経口投与とし、食事の有無にかかわらず服用可能である。 <u>ドラベ症候群</u> ● ドラベ症候群患者では、初回の開始用量及び維持用量は 0.1 mg/kg 1 日 2 回とし、有効性及び忍容性に基づき週 1 回増量可能である。推奨される漸増スケジュールを表 1 に示す。 ● スチリペントールを併用せず FINTEPLA 0.1 mg/kg 1 日 2 回投与に対し忍容性があり、更に発作の軽減が必要なドラベ症候群患者は、最大推奨維持用量 0.35 mg/kg 1 日 2 回（1 日最大投与量 26 mg）まで増量することでベネフィットが得られる可能性がある。 ● スチリペントール及びクロバザムを併用し、FINTEPLA 0.1 mg/kg 1 日 2 回投与に対し忍容性があり、更に発作の軽減が必要なドラベ症候群患者は、最大推奨維持用量 0.2 mg/kg 1 日 2 回（1 日最大投与量 17 mg）まで増量することでベネフィットが得られる可能性がある。 <u>レノックス・ガストー症候群</u> ● レノックス・ガストー症候群患者では、初回の開始用量は 0.1 mg/kg 1 日 2 回とし、忍容性に基づき週 1 回増量すること。推奨される漸増スケジュールを表 1 に示す。 ● スチリペントールを併用せず FINTEPLA に対し忍容性があるレノックス・ガストー症候群患者は、推奨維持用量 0.35 mg/kg 1 日 2 回（1 日最大投与量 26 mg）まで漸増すること。 ● スチリペントール及びクロバザムを併用し、FINTEPLA に対し忍容性があるレノックス・ガストー症候群患者は、推奨維持用量 0.2 mg/kg 1 日 2 回（1 日最大投与量 17 mg）まで漸増すること。 表 1： FINTEPLA 推奨漸増スケジュール* <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th><th colspan="2">スチリペントール非併用*</th><th colspan="2">スチリペントール及びクロバザム併用</th></tr> <tr> <th>体重に基づく用量</th><th>1 日最大投与量[‡]</th><th>体重に基づく用量</th><th>1 日最大投与量[‡]</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>初回投与量[†]</td><td>0.1 mg/kg 1 日 2 回</td><td>26 mg</td><td>0.1 mg/kg 1 日 2 回</td><td>17 mg</td></tr> <tr> <td>7 日目</td><td>0.2 mg/kg 1 日 2 回</td><td>26 mg</td><td>0.15 mg/kg 1 日 2 回</td><td>17 mg</td></tr> <tr> <td>14 日目**</td><td>0.35 mg/kg 1 日 2 回</td><td>26 mg</td><td>0.2 mg/kg 1 日 2 回</td><td>17 mg</td></tr> </tbody> </table> * スチリペントール非併用患者で、より急速な漸増が必要な場合は、4 日ごとに増量してもよい。 [†] ドラベ症候群患者では、必要な場合、臨床症状に基づき最大推奨用量まで用量を増量してもよい。 ** レノックス・ガストー症候群患者では、推奨維持用量で忍容性が認められる場合（14 日目）、用量を増量すること。 [‡] 本剤の最大投与量による投与時に、強力な CYP1A2 又は CYP2D6 阻害薬を併用する場合、又は重篤な腎障害患者に投与する場合は、2 項「用法・用量」（2.3、2.4）を参照。		スチリペントール非併用*		スチリペントール及びクロバザム併用		体重に基づく用量	1 日最大投与量 [‡]	体重に基づく用量	1 日最大投与量 [‡]	初回投与量 [†]	0.1 mg/kg 1 日 2 回	26 mg	0.1 mg/kg 1 日 2 回	17 mg	7 日目	0.2 mg/kg 1 日 2 回	26 mg	0.15 mg/kg 1 日 2 回	17 mg	14 日目**	0.35 mg/kg 1 日 2 回	26 mg	0.2 mg/kg 1 日 2 回	17 mg
	スチリペントール非併用*		スチリペントール及びクロバザム併用																									
	体重に基づく用量	1 日最大投与量 [‡]	体重に基づく用量	1 日最大投与量 [‡]																								
初回投与量 [†]	0.1 mg/kg 1 日 2 回	26 mg	0.1 mg/kg 1 日 2 回	17 mg																								
7 日目	0.2 mg/kg 1 日 2 回	26 mg	0.15 mg/kg 1 日 2 回	17 mg																								
14 日目**	0.35 mg/kg 1 日 2 回	26 mg	0.2 mg/kg 1 日 2 回	17 mg																								

欧州連合	2020 年 12 月 18 日	Fintepla 2.2 mg/mL 内用液	Fintepla は、2 歳以上の患者を対象とし、他の抗てんかん薬の追加療法として、ドラベ症候群に伴うてんかん発作の治療を適応とする。	小児（2 歳以上の小児）及び成人 表 1： 推奨用量 <table><tr><td></td><td>スチリペントール非併用</td><td>スチリペントール併用</td></tr><tr><td>初回投与量～ 1 週目</td><td colspan="2">0.1 mg/kg 1 日 2 回（0.2 mg/kg/日）</td></tr><tr><td>7 日目～2 週目*</td><td>0.2 mg/kg 1 日 2 回 （0.4 mg/kg/日）</td><td>維持用量 0.2 mg/kg 1 日 2 回 （0.4 mg/kg/日）</td></tr><tr><td>14 日目～ 必要に応じさらに漸増*</td><td>0.35 mg/kg 1 日 2 回 （0.7 mg/kg/日）</td><td>該当なし</td></tr><tr><td>最大推奨用量</td><td>26 mg （13 mg 1 日 2 回、 すなわち 6.0 mL 1 日 2 回）</td><td>17 mg （8.6 mg 1 日 2 回、 すなわち 4.0 mL 1 日 2 回）</td></tr></table> * フェンフルラミンに忍容性があり、さらに発作の軽減が必要な患者。より急速な漸増が必要な患者には、4 日ごとに増量してもよい。		スチリペントール非併用	スチリペントール併用	初回投与量～ 1 週目	0.1 mg/kg 1 日 2 回（0.2 mg/kg/日）		7 日目～2 週目*	0.2 mg/kg 1 日 2 回 （0.4 mg/kg/日）	維持用量 0.2 mg/kg 1 日 2 回 （0.4 mg/kg/日）	14 日目～ 必要に応じさらに漸増*	0.35 mg/kg 1 日 2 回 （0.7 mg/kg/日）	該当なし	最大推奨用量	26 mg （13 mg 1 日 2 回、 すなわち 6.0 mL 1 日 2 回）	17 mg （8.6 mg 1 日 2 回、 すなわち 4.0 mL 1 日 2 回）
	スチリペントール非併用	スチリペントール併用																	
初回投与量～ 1 週目	0.1 mg/kg 1 日 2 回（0.2 mg/kg/日）																		
7 日目～2 週目*	0.2 mg/kg 1 日 2 回 （0.4 mg/kg/日）	維持用量 0.2 mg/kg 1 日 2 回 （0.4 mg/kg/日）																	
14 日目～ 必要に応じさらに漸増*	0.35 mg/kg 1 日 2 回 （0.7 mg/kg/日）	該当なし																	
最大推奨用量	26 mg （13 mg 1 日 2 回、 すなわち 6.0 mL 1 日 2 回）	17 mg （8.6 mg 1 日 2 回、 すなわち 4.0 mL 1 日 2 回）																	

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use FINTEPLA safely and effectively. See full prescribing information for FINTEPLA.

FINTEPLA® (fenfluramine) oral solution, CIV
Initial U.S. Approval: 1973

WARNING: VALVULAR HEART DISEASE and PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION

See full prescribing information for complete boxed warning.

- There is an association between serotonergic drugs with 5-HT_{2B} receptor agonist activity, including fenfluramine (the active ingredient in FINTEPLA), and valvular heart disease and pulmonary arterial hypertension. (5.1)
- Echocardiogram assessments are required before, during, and after treatment with FINTEPLA. (2.1, 2.5, 5.1)
- FINTEPLA is available only through a restricted program called the FINTEPLA REMS. (5.2)

RECENT MAJOR CHANGES

Indications and Usage (1)	3/2022
Dosage and Administration (2.2, 2.3, 24)	3/2022
Warnings and Precautions (5.1, 5.3, 5.4, 5.8)	3/2022

INDICATIONS AND USAGE

FINTEPLA is indicated for the treatment of seizures associated with Dravet syndrome and Lennox-Gastaut syndrome in patients 2 years of age and older. (1)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

- FINTEPLA is to be administered orally and may be taken with or without food. (2.2)
- Dravet Syndrome
 - The initial starting and maintenance dosage is 0.1 mg/kg twice daily, which can be increased weekly based on efficacy and tolerability. (2.2)
 - Patients not on concomitant stiripentol: The maximum daily maintenance dosage of FINTEPLA is 0.35 mg/kg twice daily (maximum daily dosage of 26 mg). (2.2)
 - Patients taking concomitant stiripentol plus clobazam: The maximum daily maintenance dosage of FINTEPLA for patients taking these medications is 0.2 mg/kg twice daily (maximum daily dosage of 17 mg). (2.2)
- Lennox-Gastaut Syndrome
 - The initial starting dosage is 0.1 mg/kg twice daily, which should be increased weekly based on tolerability. (2.2)
 - Patients not on concomitant stiripentol: The recommended maintenance dosage of FINTEPLA is 0.35 mg/kg twice daily (maximum daily dosage of 26 mg). (2.2)
 - Patients taking concomitant stiripentol plus clobazam: the recommended maintenance dosage is 0.2 mg/kg twice daily (maximum daily dosage of 17 mg). (2.2)
- Dosage modification is recommended in patients with severe renal impairment (2.4, 8.6)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Oral solution: 2.2 mg/mL fenfluramine (3)

CONTRAINDICATIONS

- Hypersensitivity to fenfluramine or any of the excipients in FINTEPLA (4)
- Within 14 days of the administration of monoamine oxidase inhibitors due to an increased risk of serotonin syndrome (4)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Decreased Appetite and Decreased Weight: Advise patients that FINTEPLA can cause decreased appetite and decreased weight. (5.3)
- Somnolence, Sedation, and Lethargy: Monitor for somnolence and sedation. Advise patients not to drive or operate machinery until they have gained sufficient experience on FINTEPLA. (5.4)
- Suicidal Behavior and Ideation: Monitor patients for suicidal behavior and thoughts. (5.5)
- Withdrawal of Antiepileptic Drugs: FINTEPLA should be gradually withdrawn to minimize the risk of increased seizure frequency and status epilepticus. (5.6)
- Serotonin Syndrome: Advise patients that serotonin syndrome is a potentially life-threatening condition and may occur with FINTEPLA, particularly with concomitant administration of FINTEPLA with other serotonergic drugs. (5.7)
- Increase in Blood Pressure: Monitor blood pressure during treatment. (5.8)
- Glaucoma: Discontinue therapy in patients with acute decrease in visual acuity or ocular pain. (5.9)

ADVERSE REACTIONS

The most common adverse reactions (incidence at least 10% and greater than placebo) in patients with Dravet Syndrome were decreased appetite; somnolence, sedation, lethargy; diarrhea; constipation; abnormal echocardiogram; fatigue, malaise, asthenia; ataxia, balance disorder, gait disturbance; blood pressure increased; drooling, salivary hypersecretion; pyrexia; upper respiratory tract infection; vomiting; decreased weight; fall; status epilepticus. (6.1)

The most common adverse reactions (incidence at least 10% and greater than placebo) in patients with Lennox-Gastaut syndrome were diarrhea; decreased appetite; fatigue; somnolence; vomiting. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Zogenix Inc. at 1-866-964-3649 (1-866-Zogenix) or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

DRUG INTERACTIONS

- Dose adjustment is required for patients taking stiripentol plus clobazam. (2.2, 2.3, 7.1)
- Strong CYP1A2, CYP2B6, or CYP3A4 inducers: it is recommended to avoid coadministration with FINTEPLA. If coadministration is necessary, consider a FINTEPLA dosage increase. (7.1)
- Strong CYP1A2 or CYP2D6 inhibitors: consider a FINTEPLA dose adjustment. (2.3, 7.1)

USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- Pregnancy: Based on animal data, may cause fetal harm (8.1)
- Administration to patients with hepatic impairment is not recommended. (8.7)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide.

Revised: 6/2022

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

WARNING: VALVULAR HEART DISEASE and PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION

1 INDICATIONS AND USAGE

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

- 2.1 Assessments Prior to Initiating FINTEPLA
- 2.2 Dosing Information
- 2.3 Dosage Modifications for Patients with Concomitant Use of Strong CYP1A2 or CYP2D6 Inhibitors (DS and LGS)
- 2.4 Dosage Modifications for Patients with Severe Renal Impairment (DS and LGS)
- 2.5 Assessments During and After Administration of FINTEPLA
- 2.6 Administration Instructions
- 2.7 Discontinuation of FINTEPLA

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

- 5.1 Valvular Heart Disease and Pulmonary Arterial Hypertension
- 5.2 FINTEPLA REMS Program
- 5.3 Decreased Appetite and Decreased Weight
- 5.4 Somnolence, Sedation, and Lethargy
- 5.5 Suicidal Behavior and Ideation
- 5.6 Withdrawal of Antiepileptic Drugs
- 5.7 Serotonin Syndrome
- 5.8 Increase in Blood Pressure
- 5.9 Glaucoma

6 ADVERSE REACTIONS

- 6.1 Clinical Trials Experience

7 DRUG INTERACTIONS

- 7.1 Effect of Other Drugs on FINTEPLA

- 7.2 Effects of Serotonin Receptor Antagonists

- 7.3 Serotonergic Drugs

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- 8.1 Pregnancy
- 8.2 Lactation
- 8.3 Females and Males of Reproductive Potential
- 8.4 Pediatric Use
- 8.5 Geriatric Use
- 8.6 Renal Impairment
- 8.7 Hepatic Impairment

9 DRUG ABUSE AND DEPENDENCE

- 9.1 Controlled Substance

10 OVERDOSAGE

11 DESCRIPTION

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

- 12.1 Mechanism of Action
- 12.2 Pharmacodynamics
- 12.3 Pharmacokinetics

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

14 CLINICAL STUDIES

- 14.1 Dravet Syndrome
- 14.2 Lennox-Gastaut Syndrome

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

- 16.1 How Supplied
- 16.2 Storage and Handling

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

WARNING: VALVULAR HEART DISEASE and PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION

There is an association between serotonergic drugs with 5-HT_{2B} receptor agonist activity, including fenfluramine (the active ingredient in FINTEPLA), and valvular heart disease and pulmonary arterial hypertension [see Warnings and Precautions (5.1)].

Echocardiogram assessments are required before, during, and after treatment with FINTEPLA. The benefits versus the risks of initiating or continuing FINTEPLA must be considered, based on echocardiogram findings [see Dosage and Administration (2.1, 2.5) and Warnings and Precautions (5.1)].

Because of the risks of valvular heart disease and pulmonary arterial hypertension, FINTEPLA is available only through a restricted program under a Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS) called the FINTEPLA REMS [see Warnings and Precautions (5.2)].

1 INDICATIONS AND USAGE

FINTEPLA is indicated for the treatment of seizures associated with Dravet syndrome (DS) and Lennox-Gastaut syndrome (LGS) in patients 2 years of age and older.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Assessments Prior to Initiating FINTEPLA

Prior to starting treatment with FINTEPLA, obtain an echocardiogram assessment to evaluate for valvular heart disease and pulmonary arterial hypertension [see Dosage and Administration (2.5) and Warnings and Precautions (5.1)].

2.2 Dosing Information

FINTEPLA is to be administered orally and may be taken with or without food.

Dravet Syndrome

- The initial starting and maintenance dosage for patients with Dravet Syndrome is 0.1 mg/kg twice daily, which can be increased weekly based on efficacy and tolerability. [Table 1](#) provides the recommended titration schedule, if needed.
- Patients with Dravet Syndrome not on concomitant stiripentol who are tolerating FINTEPLA at 0.1 mg/kg twice daily and require further reduction of seizures may benefit from a dosage increase up to a maximum recommended maintenance dosage of 0.35 mg/kg twice daily (maximum daily dosage of 26 mg).
- Patients with Dravet Syndrome taking concomitant stiripentol plus clobazam who are tolerating FINTEPLA at 0.1 mg/kg twice daily and require further reduction of seizures

may benefit from a dosage increase up to a maximum recommended maintenance dosage of 0.2 mg/kg twice daily (maximum daily dosage of 17 mg) [see *Drug Interactions (7.1)*].

Lennox-Gastaut Syndrome

- The initial starting dosage for patients with Lennox-Gastaut syndrome is 0.1 mg/kg twice daily, which should be increased weekly based on tolerability. [Table 1](#) provides the recommended titration schedule.
- Patients with Lennox-Gastaut syndrome not on concomitant stiripentol who are tolerating FINTEPLA should be titrated to the recommended maintenance dosage of 0.35 mg/kg twice daily (maximum daily dosage of 26 mg).
- Patients with Lennox-Gastaut syndrome taking concomitant stiripentol plus clobazam who are tolerating FINTEPLA should be titrated to the recommended maintenance dosage of 0.2 mg/kg twice daily (maximum daily dosage of 17 mg) [see *Drug Interactions (7.1)*].

Table 1: FINTEPLA Recommended Titration Schedule*

	Without concomitant stiripentol*		With concomitant stiripentol plus clobazam	
	Weight-based Dosage	Maximum Total Daily Dosage $\pm$	Weight-based Dosage	Maximum Total Daily Dosage $\pm$
Initial Dosage ⁺	0.1 mg/kg twice daily	26 mg	0.1 mg/kg twice daily	17 mg
Day 7	0.2 mg/kg twice daily	26 mg	0.15 mg/kg twice daily	17 mg
Day 14**	0.35 mg/kg twice daily	26 mg	0.2 mg/kg twice daily	17 mg

* For patients not on concomitant stiripentol in whom a more rapid titration is warranted, the dose may be increased every 4 days.

+ For patients with Dravet Syndrome, dosage may be increased based on clinical response to the maximum recommended dosage, as needed.

** For patients with Lennox-Gastaut syndrome, dosage should be increased as tolerated to the recommended maintenance dosage (i.e., Day 14).

$\pm$ For maximum dosage with concomitant use of strong CYP1A2 or CYP2D6 inhibitors or in patients with severe renal impairment see Dosage and Administration 2.3, 2.4.

2.3 Dosage Modifications for Patients with Concomitant Use of Strong CYP1A2 or CYP2D6 Inhibitors (DS and LGS)

For patients with concomitant use of FINTEPLA with a strong CYP1A2 or CYP2D6 inhibitor, a maximum total daily dosage of 20 mg without concomitant stiripentol and 17 mg with concomitant stiripentol plus clobazam is recommended. [see *Drug Interactions (7.1)*].

2.4 Dosage Modifications for Patients with Severe Renal Impairment (DS and LGS)

For patients with severe renal impairment (estimated glomerular filtration rate (eGFR) 15 to 29 mL/min/1.73m²), a maximum total daily dosage of 20 mg without concomitant stiripentol and 17 mg with concomitant stiripentol plus clobazam is recommended [see *Use in Specific Populations* (8.6)].

2.5 Assessments During and After Administration of FINTEPLA

To evaluate for valvular heart disease and pulmonary arterial hypertension, obtain an echocardiogram assessment every 6 months during treatment with FINTEPLA, and 3 to 6 months after the final dose of FINTEPLA [see *Warnings and Precautions* (5.1)].

2.6 Administration Instructions

A calibrated measuring device (either a 3 mL or 6 mL oral syringe) will be provided by the pharmacy and is recommended to measure and administer the prescribed dose accurately [see *How Supplied/Storage and Handling* (16.1)]. A household teaspoon or tablespoon is not an adequate measuring device and should not be used.

Discard any unused FINTEPLA oral solution remaining after 3 months of first opening the bottle or the “Discard After” date on the bottle, whichever is sooner.

FINTEPLA is compatible with commercially available gastric and nasogastric feeding tubes.

2.7 Discontinuation of FINTEPLA

When discontinuing FINTEPLA, the dose should be decreased gradually. As with all antiepileptic drugs, abrupt discontinuation should be avoided when possible to minimize the risk of increased seizure frequency and status epilepticus [see *Warnings and Precautions* (5.6)].

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Oral solution: 2.2 mg/mL fenfluramine as a clear, colorless, cherry flavored liquid.

4 CONTRAINDICATIONS

FINTEPLA is contraindicated in patients with:

- Hypersensitivity to fenfluramine or any of the excipients in FINTEPLA [see *Description* (11)]
- Concomitant use, or within 14 days of the administration, of monoamine oxidase inhibitors because of an increased risk of serotonin syndrome [see *Warnings and Precautions* (5.7)]

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Valvular Heart Disease and Pulmonary Arterial Hypertension

Because of the association between serotonergic drugs with 5-HT_{2B} receptor agonist activity, including fenfluramine (the active ingredient in FINTEPLA), and valvular heart disease (VHD) and pulmonary arterial hypertension (PAH), cardiac monitoring is required prior to starting

treatment, during treatment, and after treatment with FINTEPLA concludes. Cardiac monitoring via echocardiogram can identify evidence of valvular heart disease and pulmonary arterial hypertension prior to a patient becoming symptomatic, aiding in early detection of these conditions. In clinical trials for DS and LGS of up to 3 years in duration, no patient receiving FINTEPLA developed valvular heart disease or pulmonary arterial hypertension [see *Boxed Warning and Adverse Reactions (6.1)*].

Monitoring

Prior to starting treatment, patients must undergo an echocardiogram to evaluate for valvular heart disease and pulmonary arterial hypertension.

Echocardiograms should be repeated every 6 months, and once 3-6 months post-treatment with FINTEPLA.

The prescriber must consider the benefits versus the risks of initiating or continuing treatment with FINTEPLA if any of the following signs are observed via ECHO:

- Valvular abnormality or new abnormality via echocardiogram.
- VHD as indicated by mild or greater aortic regurgitation or moderate or greater mitral regurgitation, with additional characteristics of VHD (e.g., valve thickening or restrictive valve motion).
- PAH as indicated by elevated right heart/pulmonary artery pressure (PASP > 35 mm Hg).

FINTEPLA is available only through a restricted program under a REMS [see *Warnings and Precautions (5.2)*].

5.2 FINTEPLA REMS Program

FINTEPLA is available only through a restricted distribution program called the FINTEPLA REMS program because of the risk of valvular heart disease and pulmonary arterial hypertension [see *Warnings and Precautions (5.1)*].

Notable requirements of the FINTEPLA REMS Program include:

- Prescribers must be certified by enrolling in the FINTEPLA REMS program.
- Prescribers must counsel patients receiving FINTEPLA about the risk of valvular heart disease and pulmonary arterial hypertension, how to recognize signs and symptoms of valvular heart disease and pulmonary arterial hypertension, the need for baseline (pretreatment) and periodic cardiac monitoring via echocardiogram during FINTEPLA treatment, and cardiac monitoring after FINTEPLA treatment.
- Patients must enroll in the REMS program and comply with ongoing monitoring requirements [see *Warnings and Precautions (5.1)*].
- The pharmacy must be certified by enrolling in the REMS program and must only dispense to patients who are authorized to receive FINTEPLA.
- Wholesalers and distributors must only distribute to certified pharmacies.

Further information is available at www.FinteplaREMS.com or by telephone at 1-877-964-3649.

5.3 Decreased Appetite and Decreased Weight

FINTEPLA can cause decreases in appetite and weight. In placebo-controlled studies for DS (Study 1 and Study 2 combined), approximately 37% of patients treated with FINTEPLA reported, as an adverse reaction, decreased appetite and approximately 9% reported decreased weight, as compared to 8% and 1%, respectively, of patients on placebo. In the placebo-controlled study for LGS (Study 3), approximately 28% of patients treated with FINTEPLA reported, as an adverse reaction, decreased appetite and approximately 5% reported decreased weight, as compared to 15% and 2%, respectively, of patients on placebo [see *Adverse Reactions* (6.1)]. By the end of the controlled studies, 19% (Studies 1 and 2 combined) of DS patients and 7% (Study 3) of LGS patients treated with FINTEPLA had a measured decrease in weight of 7% or greater from their baseline weight, compared to 2% (Study 1 and 2) and 0% (Study 3) of patients on placebo. This measured decrease in weight appeared to be dose-related. In the controlled studies for DS, 26% of patients on FINTEPLA 0.7 mg/kg/day (Study 1), 19% of patients on FINTEPLA 0.4 mg/kg/day in combination with stiripentol (Study 2), and 13% of patients taking FINTEPLA 0.2 mg/kg/day (Study 1) experienced at least a 7% decrease in weight from baseline. In the controlled study for LGS, 9% of patients on FINTEPLA 0.7 mg/kg/day (Study 3) and 6% of patients on FINTEPLA 0.2 mg/kg/day (Study 3) experienced at least a 7% decrease in weight from baseline. Approximately half of the patients with LGS and most patients with DS resumed the expected measured increases in weight during the open-label extension studies. Given the frequency of these adverse reactions, the growth of pediatric patients treated with FINTEPLA should be carefully monitored. Weight should be monitored regularly during treatment with FINTEPLA, and dose modifications should be considered if a decrease in weight is observed.

5.4 Somnolence, Sedation, and Lethargy

FINTEPLA can cause somnolence, sedation, and lethargy. In controlled studies for DS (Study 1 and Study 2 combined), the incidence of somnolence, sedation, and lethargy was 25% in patients treated with FINTEPLA, compared with 11% of patients on placebo. In the controlled study for LGS (Study 3), the incidence of somnolence, sedation, and lethargy was 19% in patients treated with FINTEPLA, compared with 16% of patients on placebo. In general, these effects may diminish with continued treatment [see *Adverse Reactions* (6.1)].

Other central nervous system (CNS) depressants, including alcohol, could potentiate these effects of FINTEPLA. Prescribers should monitor patients for somnolence and sedation and should advise patients not to drive or operate machinery until they have gained sufficient experience on FINTEPLA to gauge whether it adversely affects their ability to drive or operate machinery.

5.5 Suicidal Behavior and Ideation

Antiepileptic drugs (AEDs), including FINTEPLA, increase the risk of suicidal thoughts or behavior in patients taking these drugs for any indication. Patients treated with an AED for any indication should be monitored for the emergence or worsening of depression, suicidal thoughts or behavior, or any unusual changes in mood or behavior.

Pooled analyses of 199 placebo-controlled clinical trials (mono- and adjunctive therapy) of 11 different AEDs that did not include FINTEPLA showed that patients randomized to one of

the AEDs had approximately twice the risk (adjusted Relative Risk 1.8, 95% CI:1.2, 2.7) of suicidal thinking or behavior compared to patients randomized to placebo. In these trials, which had a median treatment duration of 12 weeks, the estimated incidence rate of suicidal behavior or ideation among 27,863 AED-treated patients was 0.43%, compared to 0.24% among 16,029 placebo-treated patients, representing an increase of approximately one case of suicidal thinking or behavior for every 530 patients treated. There were four suicides in drug-treated patients in the trials and none in placebo-treated patients, but the number is too small to allow any conclusion about drug effect on suicide.

The increased risk of suicidal thoughts or behavior with AEDs was observed as early as 1 week after starting drug treatment with AEDs and persisted for the duration of treatment assessed. Because most trials included in the analysis did not extend beyond 24 weeks, the risk of suicidal thoughts or behavior beyond 24 weeks could not be assessed.

The risk of suicidal thoughts or behavior was generally consistent among drugs in the data analyzed. The finding of increased risk with AEDs of varying mechanisms of action and across a range of indications suggests that the risk applies to all AEDs used for any indication. The risk did not vary substantially by age (5-100 years) in the clinical trials analyzed. Table 2 shows absolute and relative risk by indication for all evaluated AEDs.

Table 2: Risk of Suicidal Thoughts or Behaviors by Indication for Antiepileptic Drugs in the Pooled Analysis

Indication	Placebo Patients with Events per 1000 Patients	Drug Patients with Events per 1000 Patients	Relative Risk: Incidence of Events in Drug Patients/ Incidence in Placebo Patients	Risk Difference: Additional Drug Patients with Events per 1000 Patients
Epilepsy	1.0	3.4	3.5	2.4
Psychiatric	5.7	8.5	1.5	2.9
Other	1.0	1.8	1.9	0.9
Total	2.4	4.3	1.8	1.9

The relative risk for suicidal thoughts or behavior was higher in clinical trials in patients with epilepsy than in clinical trials in patients with psychiatric or other conditions, but the absolute risk differences were similar for the epilepsy and psychiatric indications.

Anyone considering prescribing FINTEPLA or any other AED must balance the risk of suicidal thoughts or behaviors with the risk of untreated illness. Epilepsy and many other illnesses for which AEDs are prescribed are themselves associated with morbidity and mortality and an increased risk of suicidal thoughts and behavior. Should suicidal thoughts and behavior emerge during treatment, consider whether the emergence of these symptoms in any given patient may be related to the illness being treated.

5.6 Withdrawal of Antiepileptic Drugs

As with most AEDs, FINTEPLA should generally be withdrawn gradually because of the risk of increased seizure frequency and status epilepticus. If withdrawal is needed because of a serious adverse reaction, rapid discontinuation can be considered.

5.7 Serotonin Syndrome

Serotonin syndrome, a potentially life-threatening condition, may occur with FINTEPLA, particularly with concomitant administration of FINTEPLA with other serotonergic drugs, including, but not limited to, selective serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs), selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), tricyclic antidepressants (TCAs), bupropion, triptans, dietary supplements (e.g., St. John's Wort, tryptophan), drugs that impair metabolism of serotonin (including monoamine oxidase inhibitors [MAOIs], which are contraindicated with FINTEPLA [see *Contraindications* (4)]), dextromethorphan, lithium, tramadol, and antipsychotics with serotonergic agonist activity. Patients should be monitored for the emergence of signs and symptoms of serotonin syndrome, which include mental status changes (e.g., agitation, hallucinations, coma), autonomic instability (e.g., tachycardia, labile blood pressure, hyperthermia), neuromuscular signs (e.g., hyperreflexia, incoordination), and/or gastrointestinal symptoms (e.g., nausea, vomiting, diarrhea). If serotonin syndrome is suspected, treatment with FINTEPLA should be stopped immediately and symptomatic treatment should be started.

5.8 Increase in Blood Pressure

FINTEPLA can cause an increase in blood pressure [see *Adverse Reactions* (6.1)]. Rare cases of significant elevation in blood pressure, including hypertensive crisis, has been reported in adult patients treated with fenfluramine, including patients without a history of hypertension. In clinical trials of up to 3 years in duration, no pediatric or adult patient receiving FINTEPLA developed a hypertensive crisis. Monitor blood pressure in patients treated with FINTEPLA.

5.9 Glaucoma

Fenfluramine can cause mydriasis and can precipitate angle closure glaucoma. Consider discontinuing treatment with FINTEPLA in patients with acute decreases in visual acuity or ocular pain.

6 ADVERSE REACTIONS

The following clinically significant adverse reactions are described elsewhere in labeling:

- Valvular Heart Disease and Pulmonary Arterial Hypertension [see *Warnings and Precautions* (5.1)]
- Decreased Appetite and Decreased Weight [see *Warnings and Precautions* (5.3)]
- Somnolence, Sedation, and Lethargy [see *Warnings and Precautions* (5.4)]
- Suicidal Behavior and Ideation [see *Warnings and Precautions* (5.5)]
- Withdrawal of Antiepileptic Drugs [see *Warnings and Precautions* (5.6)]
- Serotonin Syndrome [see *Warnings and Precautions* (5.7)]
- Increase in Blood Pressure [see *Warnings and Precautions* (5.8)]
- Glaucoma [see *Warnings and Precautions* (5.9)]

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

In controlled and uncontrolled trials in patients with Dravet syndrome (DS), 341 patients were treated with FINTEPLA, including 312 patients treated for more than 6 months, 284 patients treated for more than 1 year, and 138 patients treated for more than 2 years.

In controlled and uncontrolled trials in patients with Lennox-Gastaut syndrome (LGS), 262 patients were treated with FINTEPLA, including 219 patients treated for more than 6 months, 172 patients treated for more than 1 year, and 127 patients treated for more than 2 years.

Dravet Syndrome

In placebo-controlled trials of patients with DS taking concomitant standard of care AEDs, 122 patients were treated with FINTEPLA and 84 patients received placebo [*see Clinical Studies (14.1)*]. The duration of treatment in these trials was 16 weeks (Study 1) or 17 weeks (Study 2). In Study 1 and Study 2, the mean age was 9 years (range 2 to 19 years) and approximately 46% of patients were female and 74% were White. All patients were receiving at least one other AED.

In Study 1 and Study 2, the rates of discontinuation as a result of any adverse reaction were 13%, 0%, and 7% for patients treated with FINTEPLA 0.7 mg/kg/day, 0.2 mg/kg/day, and 0.4 mg/kg/day in combination with stiripentol, respectively, compared to 6% for patients on placebo. The most frequent adverse reaction leading to discontinuation in the patients treated with any dose of FINTEPLA was somnolence (3%).

The most common adverse reactions that occurred in patients treated with FINTEPLA (incidence at least 10% and greater than placebo) were decreased appetite; somnolence, sedation, lethargy; diarrhea; constipation; abnormal echocardiogram; fatigue, malaise, asthenia; ataxia, balance disorder, gait disturbance; blood pressure increased; drooling, salivary hypersecretion; pyrexia; upper respiratory tract infection; vomiting; decreased weight; fall; status epilepticus.

Table 3 lists the adverse reactions that were reported in 5% or more of patients treated with FINTEPLA and at a rate greater than those on placebo during the titration and maintenance phases of Study 1 and Study 2.

Table 2: Adverse Reactions in 5% or More of Patients Treated with FINTEPLA and Greater Than Placebo in Placebo-Controlled Trials for Dravet Syndrome (Study 1 and 2)

Adverse Reaction	FINTEPLA Dose Group			Combined Placebo Group ⁽²⁾
	Study 1		Study 2	
	0.2 mg/kg/day	0.7 mg/kg/day	0.4 mg/kg/day ⁽¹⁾	
	N=39 %	N=40 %	N=43 %	
Decreased appetite	23	38	49	8
Somnolence, sedation, lethargy	26	25	23	11
Abnormal echocardiogram ⁽³⁾	18	23	9	6
Diarrhea	31	15	23	6
Constipation	3	10	7	0

Adverse Reaction	FINTEPLA Dose Group			Combined Placebo Group ⁽²⁾
	Study 1		Study 2	
	0.2 mg/kg/day	0.7 mg/kg/day	0.4 mg/kg/day ⁽¹⁾	
	N=39 %	N=40 %	N=43 %	
Fatigue, malaise, asthenia	15	10	30	5
Ataxia, balance disorder, gait disturbance	10	10	7	1
Abnormal behavior	0	8	9	0
Blood pressure increased	13	8	0	5
Drooling, salivary hypersecretion	13	8	2	0
Hypotonia	0	8	0	0
Rash	8	8	5	4
Blood prolactin increased	0	5	0	0
Chills	0	5	2	0
Decreased activity	0	5	0	1
Dehydration	0	5	0	0
Insomnia	0	5	5	2
Pyrexia	15	5	21	14
Stereotypy	0	5	0	0
Upper respiratory tract infection	21	5	7	10
Vomiting	10	5	5	8
Weight decreased	13	5	7	1
Croup	5	3	0	1
Ear infection	8	3	9	5
Gastroenteritis	8	3	2	0
Increased heart rate	5	3	0	2
Irritability	0	3	9	2
Rhinitis	8	3	7	2
Tremor	3	3	9	0
Urinary incontinence	5	3	0	0
Decreased blood glucose	0	0	9	1
Bronchitis	3	0	9	1
Contusion	5	0	0	0
Eczema	0	0	5	0
Enuresis	5	0	0	0
Fall	10	0	0	4
Headache	8	0	0	2
Laryngitis	0	0	5	0
Negativism	5	0	0	0
Status epilepticus	3	0	12	2
Urinary tract infection	5	0	5	0
Viral infection	0	0	5	1

(1) 0.4 mg/kg/day was not an intermediate dose. Patients on the 0.4 mg/kg/day dose were also taking concomitant stiripentol plus clobazam, which increases exposure of FINTEPLA.

(2) Patients in placebo groups from Studies 1 and 2 were pooled.

(3) Consisted of trace and mild mitral regurgitation, and trace aortic regurgitation, which are considered physiologic.

Lennox-Gastaut Syndrome

In the placebo-controlled trial of patients with LGS taking concomitant standard of care AEDs (Study 3), 176 patients were treated with FINTEPLA and 87 patients received placebo [*see Clinical Studies (14.2)*]. The duration of treatment in this trial was 16 weeks. The mean age was 13.7 years (range 2 to 35 years) and 29% of patients were at least 18 years of age, 45% of patients were female, and 79% were White. All patients were receiving at least one other AED.

The rates of discontinuation as a result of any adverse reaction were 6% and 5% for patients treated with FINTEPLA 0.7 mg/kg/day and 0.2 mg/kg/day, respectively, compared to 1% for patients on placebo. The most frequent adverse reactions leading to discontinuation in the patients treated with any dose of FINTEPLA were seizure (2%) and somnolence (2%).

The common adverse reactions that occurred in patients treated with FINTEPLA (incidence at least 10% and greater than placebo) were diarrhea; decreased appetite; fatigue; somnolence; vomiting.

Table 4 lists the adverse reactions that were reported in 5% or more of patients treated with FINTEPLA and at a rate greater than those on placebo during the titration and maintenance phases of Study 3.

Table 3: Adverse Reactions in 5% or More of Patients Treated with FINTEPLA and Greater Than Placebo in the Placebo-Controlled Trial for Lennox Gastaut Syndrome (Study 3)

Adverse Reaction	FINTEPLA Dose Group		
	Study 3		Placebo Group
	0.2 mg/kg/day	0.7mg/kg/day	
	N=89 %	N=87 %	
Decreased appetite	20	36	12
Fatigue, malaise, asthenia	14	24	16
Somnolence, sedation, lethargy	12	22	16
Diarrhea	11	13	5
Constipation	6	9	6
Vomiting	14	8	6
Weight decreased	2	8	2
Upper respiratory tract infection	8	7	3
Seizure	9	5	7
Irritability	8	3	6

Echocardiographic Safety Assessments of Valvular Heart Disease and Pulmonary Arterial Hypertension

Valvular heart disease and pulmonary arterial hypertension were evaluated in the placebo-controlled and open-label extension studies via echocardiography for up to 3 years in duration for 341 DS patients and 263 LGS patients [*see Warnings and Precautions (5.1)*]. Screening for valvular heart disease assessed for mild or greater aortic regurgitation or moderate or greater

mitral regurgitation, and assessed for additional characteristics of VHD (e.g., valve thickening or restrictive valve motion).

In these clinical studies, two patients with LGS exhibited mild aortic regurgitation (AR) but neither patient had any cardiac signs or symptoms or evidence of valvular structural changes. Neither patient had VHD. The rates of mild AR are consistent with those seen in the screening period prior to treatment (3 patients in LGS and 1 patient in DS clinical trials).

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Effect of Other Drugs on FINTEPLA

Stiripentol Plus Clobazam

Coadministration of FINTEPLA with stiripentol plus clobazam, with or without valproate, increases fenfluramine plasma concentrations [*see Clinical Pharmacology (12.3)*]. If FINTEPLA is coadministered with stiripentol plus clobazam, the maximum daily dosage of FINTEPLA is 0.2 mg/kg twice daily (maximum daily dosage of 17 mg) [*see Dosage and Administration (2.2)*].

Strong CYP1A2, CYP2B6, or CYP3A Inducers

Coadministration of FINTEPLA with strong CYP1A2, CYP2B6, or CYP3A inducers will decrease fenfluramine plasma concentrations, which may lower the efficacy of FINTEPLA [*see Clinical Pharmacology (12.3)*].

It is recommended to avoid coadministration of strong CYP1A2, CYP2B6 or CYP3A inducers. If coadministration of a strong CYP1A2, CYP2B6, or CYP3A inducer with FINTEPLA is necessary, monitor the patient for reduced efficacy and consider increasing the dosage of FINTEPLA as needed; however, do not exceed the maximum daily dosage of FINTEPLA [*see Dosage and Administration (2.2)*].

If a strong CYP1A2, CYP2B6, or CYP3A inducer is discontinued during maintenance treatment with FINTEPLA, consider gradual reduction in the FINTEPLA dosage to the dose administered prior to initiating the inducer [*see Warnings and Precautions (5.6)*].

Strong CYP1A2 or CYP2D6 Inhibitors

Coadministration of FINTEPLA with strong CYP1A2 or CYP2D6 inhibitors will increase fenfluramine plasma concentrations [*see Clinical Pharmacology (12.3)*]. If FINTEPLA is coadministered with strong CYP1A2 or CYP2D6 inhibitors, the maximum daily dosage of FINTEPLA is 20 mg [*see Dosage and Administration (2.3)*].

If a strong CYP1A2 or CYP2D6 inhibitor is discontinued during maintenance treatment with FINTEPLA, consider gradual increase in the FINTEPLA dosage to the dose recommended without CYP1A2 or CYP2D6 inhibitors; however, do not exceed the maximum daily dosage of FINTEPLA [*see Dosage and Administration (2.2)*].

If FINTEPLA is coadministered with stiripentol and a strong CYP1A2 or CYP2D6 inhibitor, do not exceed the maximum daily dosage of FINTEPLA of 17 mg [*see Dosage and Administration (2.3)*].

7.2 Effects of Serotonin Receptor Antagonists

Cyproheptadine and potent 5-HT_{1A}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{2A}, and 5-HT_{2C} serotonin receptor antagonists may decrease the efficacy of FINTEPLA. If cyproheptadine or potent 5-HT_{1A}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{2A}, or 5-HT_{2C} serotonin receptor antagonists are coadministered with FINTEPLA, patients should be monitored appropriately.

7.3 Serotonergic Drugs

Concomitant administration of FINTEPLA and drugs (e.g., SSRIs, SNRIs, TCAs, MAO inhibitors, trazodone, etc.), over-the-counter medications (e.g., dextromethorphan), or herbal supplements (e.g., St. John's Wort) that increase serotonin may increase the risk of serotonin syndrome [see *Warnings and Precautions* (5.7)]. Concomitant use of FINTEPLA is contraindicated within 14 days of taking MAOIs. Use FINTEPLA with caution in patients taking other medications that increase serotonin.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Pregnancy Exposure Registry

There is a pregnancy exposure registry that monitors pregnancy outcomes in women exposed to antiepileptic drugs (AEDs), such as FINTEPLA, during pregnancy. Encourage women who are taking FINTEPLA during pregnancy to enroll in the North American Antiepileptic Drug (NAAED) Pregnancy Registry by calling the toll-free number 1-888-233-2334 or visiting <http://www.aedpregnancyregistry.org>.

Risk Summary

There are no data on FINTEPLA use in pregnant women. Available data from epidemiologic studies with fenfluramine or dexfenfluramine are insufficient to evaluate for a drug-associated risk of major birth defects, miscarriage, or other adverse maternal or fetal outcomes. FINTEPLA can cause decreased appetite and decreased weight [see *Warnings and Precautions* (5.3)]; monitor for adequate weight gain during pregnancy. In animal studies, administration of fenfluramine throughout organogenesis (rat and rabbit) or throughout gestation and lactation (rat) resulted in adverse effects on development (fetal malformations, embryofetal and offspring mortality and growth impairment) in the presence of maternal toxicity at clinically relevant maternal plasma levels of fenfluramine and its major active metabolite (see *Data*).

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2 to 4% and 15 to 20%, respectively.

Data

Animal Data

Oral administration of fenfluramine (0, 5, 10, or 40 mg/kg/day) to pregnant rats during organogenesis resulted in decreased fetal body weights and marked increases in fetal

malformations (external, visceral, and skeletal) at the highest dose tested, which was associated with maternal toxicity. At the no-effect dose (10 mg/kg/day) for adverse effects on embryofetal development in rats, maternal plasma exposures (AUC) of fenfluramine and norfenfluramine (the major metabolite) were approximately 2 and 5 times, respectively, those in humans at the maximum recommended human dose (MRHD) of 26 mg/day.

Oral administration of fenfluramine (0, 5, 10, 15 mg/kg/day) to pregnant rabbits throughout organogenesis resulted in increased embryofetal mortality at all doses and increases in fetal malformations (external and skeletal) at the highest dose tested, which was associated with maternal toxicity. A no-adverse-effect dose for adverse effects on embryofetal development in rabbits was not identified. At the lowest dose tested in rabbits (5 mg/kg/day), maternal plasma exposures of fenfluramine and norfenfluramine were lower than those in humans at the MRHD.

Oral administration of fenfluramine (0, 5, 10, or 40 mg/kg/day) to female rats throughout gestation and lactation resulted in marked increases in stillborn pups and neonatal offspring deaths at the highest dose tested and delayed growth and reflex development during the pre-weaning period at all doses. Maternal body weight gain was decreased at all doses during pregnancy and at the two highest doses during lactation. A no-effect dose for adverse effects on pre- and postnatal development in rats was not determined. At the lowest dose tested in rats (5 mg/kg/day), maternal plasma exposures of fenfluramine and norfenfluramine were approximately 0.5 and 3 times, respectively, those in humans at the MRHD.

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no data on the presence of fenfluramine or its metabolites in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production.

The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for FINTEPLA and any potential adverse effects on the breastfed infant from FINTEPLA or from the underlying maternal condition.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

Infertility

In animal studies, oral administration of fenfluramine resulted in adverse reproductive effects in males and females at clinically relevant doses in the presence of parental toxicity [*see Nonclinical Toxicology (13.1)*].

8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of FINTEPLA for the treatment of seizures associated with DS and LGS have been established in patients 2 years of age and older.

Use of FINTEPLA for the treatment of seizures associated with DS in patients 2 years of age and older is supported by two randomized, double-blind, placebo-controlled trials in 202 patients 2 to 18 years of age. Use of FINTEPLA for the treatment of seizures associated with LGS is supported by a randomized, double-blind, placebo-controlled study in 263 patients aged 2 to 35

years, including 187 patients less than 18 years [*see Boxed Warning, Warnings and Precautions (5), Adverse Reaction (6.1), and Clinical Studies (14)*].

FINTEPLA can cause decreases in appetite and weight. The growth of pediatric patients treated with FINTEPLA should be carefully monitored.

Safety and effectiveness in patients less than 2 years of age have not been established.

Juvenile Animal Data

Oral administration of fenfluramine (0, 3.5, 9, or 20 mg/kg/day) to young rats for 10 weeks starting on postnatal day 7 resulted in reduced body weight and neurobehavioral changes (decreased locomotor activity and learning and memory deficits) at all doses tested. Neurobehavioral effects persisted after dosing was discontinued. Bone size was decreased at the mid and high doses; brain size was decreased at the highest dose. Partial or complete recovery was seen for these endpoints. A no-effect dose for postnatal developmental toxicity was not identified. The lowest dose tested (3.5 mg/kg/day) was associated with plasma fenfluramine exposures (AUC) less than that in humans at the maximum recommended human dose (MRHD) of 26 mg/day and norfenfluramine (metabolite) exposures (AUC) approximately 2 times that in humans at the MRHD.

8.5 Geriatric Use

Clinical studies of FINTEPLA for the treatment of DS or LGS did not include patients 65 years of age and over to determine whether they respond differently from younger patients. In general, dose selection for an elderly patient should be cautious, usually starting at the low end of the dosing range, reflecting the greater frequency of decreased hepatic, renal, or cardiac function, and of concomitant disease or other drug therapy.

8.6 Renal Impairment

In patients with estimated glomerular filtration rate (eGFR) 15 to 29 mL/min/1.73m², do not exceed the maximum daily dosage of FINTEPLA of 20 mg. In patients with eGFR 15 to 29 mL/min/1.73m² and concomitant stiripentol use, do not exceed the maximum daily dosage of FINTEPLA of 17 mg [*see Dosage and Administration (2.2) and Clinical Pharmacology (12.3)*]. FINTEPLA has not been studied in patients with eGFR < 15 mL/min/1.73m².

8.7 Hepatic Impairment

Administration of FINTEPLA to patients with hepatic impairment is not recommended [*see Clinical Pharmacology (12.3)*].

9 DRUG ABUSE AND DEPENDENCE

9.1 Controlled Substance

FINTEPLA contains fenfluramine, a Schedule IV controlled substance.

10 OVERDOSAGE

Overdose has not been observed in the FINTEPLA clinical trial program. However, overdose of fenfluramine, the active ingredient in FINTEPLA, has been reported at higher doses than those

included in the clinical trial program. Some of the cases were fatal. Events reported after overdose include mydriasis, tachycardia, flushing, tremors/twitching/muscle spasms, agitation/restlessness/anxiety, increased muscle tone/rigor/opisthotonos, respiratory distress or failure, and seizure. Seizure, coma, and cardiorespiratory arrest were reported in most of the fatal overdoses.

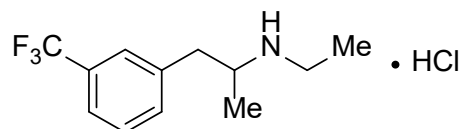
There is no available specific antidote to the overdose reactions of FINTEPLA. In the event of overdose, standard medical practice for the management of drug overdosage should be used. An adequate airway, oxygenation, and ventilation should be ensured; monitoring of cardiac rhythm and vital sign measurement is recommended. A certified poison control center should be contacted for updated information on the management of overdose with FINTEPLA.

11 DESCRIPTION

FINTEPLA oral solution contains 2.2 mg/mL fenfluramine, equivalent to 2.5 mg/mL of the hydrochloride salt.

The active ingredient, fenfluramine hydrochloride, is designated chemically as N-ethyl- α -methyl-3-(trifluoromethyl)phenethylamine hydrochloride.

The structural formula is:



Fenfluramine hydrochloride is a white to off-white crystalline solid. The pKa of fenfluramine is 10.2.

FINTEPLA is a clear, colorless solution, pH 5.

FINTEPLA contains the following inactive ingredients: cherry flavor, citric acid, ethylparaben, hydroxyethylcellulose, methylparaben, potassium citrate, sucralose, and water.

FINTEPLA contains no ingredient made from gluten-containing grain (wheat, barley, or rye), and contains not more than 0.1% of carbohydrates, which is solely derived from the cherry flavor.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

The precise mechanism by which fenfluramine exerts its therapeutic effects in the treatment of seizures associated with Dravet syndrome and Lennox-Gastaut syndrome is unknown.

Fenfluramine and the metabolite, norfenfluramine, exhibit agonist activity at serotonin 5-HT₂ receptors. There is an association between serotonergic drugs with 5-HT_{2B} receptor agonist activity, including fenfluramine and norfenfluramine, and valvular heart disease and pulmonary arterial hypertension.

12.2 Pharmacodynamics

Cardiac Electrophysiology

At a dose 4 times the maximum recommended dose, FINTEPLA did not prolong the QT interval when tested in an adult population.

12.3 Pharmacokinetics

The pharmacokinetics of fenfluramine and norfenfluramine were studied in healthy subjects, in pediatric patients with DS, and in pediatric and adult patients with LGS. The steady-state systemic exposure (C_{max} and AUC) of fenfluramine was slightly greater than dose proportional over the dose range of 13 to 51.8 mg twice-daily fenfluramine (i.e., 1 to 4 times the maximum recommended dose). In pediatric patients with DS who received FINTEPLA 0.7 mg/kg/day, up to a total daily dose of 26 mg fenfluramine, the geometric mean steady-state fenfluramine (coefficient of variation) C_{max} was 68.0 (41%) ng/mL and AUC_{0-24h} was 1390 (44%) ng*h/mL.

Absorption

Fenfluramine has a time to maximum plasma concentration (T_{max}) of 3 to 5 hours at steady state. The absolute bioavailability of fenfluramine is approximately 68-74%. There was no effect of food on the pharmacokinetics of fenfluramine or norfenfluramine.

Distribution

The geometric mean (CV%) apparent volume of distribution (V_z/F) of fenfluramine is 11.9 (16.5%) L/kg following oral administration of FINTEPLA in healthy subjects. Fenfluramine is 50% bound to human plasma proteins in vitro and binding is independent of drug concentrations.

Elimination

The elimination half-life of fenfluramine was 20 hours and the geometric mean (CV%) clearance (CL/F) was 24.8 (29%) L/h, following oral administration of FINTEPLA in healthy subjects.

Metabolism

Over 75% of fenfluramine is metabolized to norfenfluramine prior to elimination, primarily by CYP1A2, CYP2B6, and CYP2D6. Other CYP enzymes involved to a minor extent are CYP2C9, CYP2C19, and CYP3A4/5. Norfenfluramine is then deaminated and oxidized to form inactive metabolites.

Excretion

Most of an orally administered dose of fenfluramine (greater than 90%) is excreted in the urine as fenfluramine, norfenfluramine, or other metabolites with fenfluramine and norfenfluramine accounting for less than 25% of the total; less than 5% is found in feces.

Specific Populations

The effect of age (range: 2 to 50 years), sex, and race had no clinically meaningful effect on the pharmacokinetics of fenfluramine.

Renal Impairment

In a dedicated clinical study comparing the pharmacokinetics of a single dose of 0.4 mg/kg FINTEPLA in subjects with severe renal impairment ($eGFR < 30$ mL/min/1.73m² determined by

MDRD) and matched healthy volunteers, $C_{\max}$ and $AUC_{0-\infty}$ of fenfluramine increased by 20% and 88%, respectively, and $C_{\max}$ and $AUC_{0-\infty}$ of norfenfluramine increased by 13% and 21%, respectively in subjects with severe renal impairment [see *Use in Specific Populations* (8.6)]. FINTEPLA has not been studied in patients with $eGFR < 15 \text{ mL/min/1.73m}^2$ (determined by MDRD). It is not known if fenfluramine or norfenfluramine is dialyzable.

Drug Interaction Studies

Clinical Studies

Effect of a single dose of stiripentol, clobazam, and valproic acid combination:

Coadministration of a single 0.7 mg/kg dose of FINTEPLA, with a single dose of a stiripentol, clobazam, and valproic acid combination in healthy volunteers, increased the $AUC_{0-\infty}$ of fenfluramine by 69% and the $C_{\max}$ by 18%, and decreased the $AUC_{0-72 \text{ hours}}$ of norfenfluramine by 41% and the $C_{\max}$ by 42%, as compared to FINTEPLA administered alone.

Effect of steady state stiripentol plus clobazam, with or without valproate:

Fenfluramine pharmacokinetic data were collected from patients after receiving multiple fenfluramine administrations in Study 1 as well as Study 2. Population pharmacokinetic modeling and simulation were used to assess the effect of stiripentol plus clobazam with or without valproate on fenfluramine pharmacokinetics. The effect of stiripentol plus clobazam, with or without valproate, on fenfluramine pharmacokinetics is greater when FINTEPLA is at steady-state than for the first dose of FINTEPLA. At steady state in the patient population, the coadministration of 0.1 mg/kg twice daily (0.2 mg/kg/day), maximum 17 mg/day, of FINTEPLA with stiripentol plus clobazam with or without valproate, is expected to result in a 166% increase in fenfluramine AUC_{0-24} and a 38% decrease in norfenfluramine AUC_{0-24} , as compared to 0.2 mg/kg/day, maximum 26 mg/day, FINTEPLA dose administered alone [see *Dosage and Administration* (2.1, 2.2) and *Drug Interactions* (7.1)].

Effect of steady state cannabidiol:

Coadministration of a single 0.35 mg/kg dose of FINTEPLA with repeated doses of cannabidiol increased the AUC_{0-12h} of fenfluramine by 59% and the C_{max} by 10%, and decreased the AUC_{0-12h} of norfenfluramine by 22% and the C_{max} by 33%, as compared to FINTEPLA administered alone. This interaction is not expected to be clinically significant.

Effect of strong CYP1A2 or CYP2D6 inhibitors:

Coadministration of a single 0.4 mg/kg dose of FINTEPLA with fluvoxamine (a strong CYP1A2 inhibitor) at steady state (50 mg once daily) in healthy volunteers increased the AUC_{0-12h} of fenfluramine by 102% and the C_{max} by 22%, and decreased the AUC_{0-12h} of norfenfluramine by 22% and the C_{max} by 44%, as compared to FINTEPLA administered alone [see Drug Interactions (7.1)].

Coadministration of a single 0.4 mg/kg dose of FINTEPLA with paroxetine (a strong CYP2D6 inhibitor) at steady state (30 mg once daily) in healthy volunteers increased the AUC_{0-12h} of fenfluramine by 81% and the C_{max} by 13%, and decreased the AUC_{0-12h} of norfenfluramine by 13% and the C_{max} by 29%, as compared to FINTEPLA administered alone [see Drug Interactions (7.1)].

Effect of strong CYP1A2, CYP2B6 or CYP3A inducers:

Coadministration of a single 0.4 mg/kg dose of FINTEPLA with rifampin (a CYP1A2, CYP2B6, and CYP3A inducer) at steady state (600 mg once daily) in healthy volunteers decreased the AUC_{0-12h} of fenfluramine by 58% and the C_{max} by 40%, and decreased the AUC_{0-12h} of norfenfluramine by 50%, and increased the C_{max} of norfenfluramine by 13%, as compared to FINTEPLA administered alone [see Drug Interactions (7.1)].

Effect of FINTEPLA on other drugs:

Coadministration of a single 0.7 mg/kg dose of FINTEPLA, with a single dose of a stiripentol, clobazam, and valproic acid combination, did not affect the pharmacokinetics of stiripentol, nor the pharmacokinetics of clobazam or its N-desmethyl-metabolite norclobazam, nor the pharmacokinetics of valproic acid, as compared to the stiripentol, clobazam, and valproic acid combination alone. Coadministration of a single 0.35 mg/kg dose of FINTEPLA, with repeated doses of cannabidiol, did not affect the pharmacokinetics of cannabidiol, as compared to cannabidiol alone.

In Vitro Studies

Fenfluramine is primarily metabolized by CYP1A2, CYP2B6, and CYP2D6 in vitro. Other CYP enzymes involved to a minor extent are CYP2C9, CYP2C19, and CYP3A4/5.

Effect of fenfluramine and norfenfluramine on CYP Substrates: fenfluramine and norfenfluramine are not inhibitors or inducers of CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, or CYP3A4 at clinically relevant concentrations.

Effect of transporters on fenfluramine and norfenfluramine: fenfluramine and norfenfluramine are not substrates of the P-g, BCRP, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, or MATE2-K transporters.

Effect of FINTEPLA on Transporters: fenfluramine and norfenfluramine are not inhibitors of P-gp, BCRP, OAT1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, or MATE2-K transporters.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenesis

Oral administration of fenfluramine to Tg.rasH2 mice (0, 5, 15, 40, or 60 mg/kg/day) for 26 weeks and to male and female rats (0, 1, 2.5, or 8 mg/kg/day) for 89 and 97 weeks, respectively, resulted in no evidence of drug-induced tumors in either species. In rats, plasma exposures (AUC) of fenfluramine and norfenfluramine (the major metabolite) at the highest dose tested were approximately 5 and 11 times, respectively, those in humans at the maximum recommended human dose (MRHD) of 26 mg/day.

Mutagenesis

Fenfluramine was negative in an in vitro bacterial mutation (Ames) assay and an in vivo micronucleus and comet assay in rats.

Impairment of Fertility

Oral administration of fenfluramine (0, 3.5, 8, or 20 mg/kg/day) to male and female rats prior to and throughout mating and continuing in females to day 7 of gestation resulted in a decrease in fertility and increases in abnormal sperm and epithelial vacuolation of the epididymis at the highest dose tested and altered estrous cyclicity, decreased corpora lutea and implantations, and increased embryoletality at the mid and high dose. These doses were associated with parental toxicity. The no-effect doses for adverse effects on fertility and reproductive performance in rats (8 and 3.5 mg/kg/day in males and females, respectively) were associated with plasma fenfluramine exposures (AUC) approximately 3 and 0.6 times, respectively, and norfenfluramine exposures approximately 5 and 3 times, respectively, those in humans at the MRHD.

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Dravet Syndrome

The effectiveness of FINTEPLA for the treatment of seizures associated with DS in patients 2 years of age and older was established in two randomized, double-blind, placebo-controlled trials in patients 2 to 18 years of age.

Study 1 (N=117) compared a 0.7 mg/kg/day and a 0.2 mg/kg/day dose of FINTEPLA with placebo in patients who were not receiving stiripentol (NCT02682927 and NCT02826863).

Study 2 (N=85) compared a 0.4 mg/kg/day dose of FINTEPLA with placebo in patients who were receiving stiripentol and either clobazam, valproate, or both (NCT02926898). In both studies, patients had a clinical diagnosis of DS and were inadequately controlled on at least one AED or other antiseizure treatment including vagal nerve stimulation or a ketogenic diet. Both trials had a 6-week baseline period, during which patients were required to have a minimum of 6 convulsive seizures while on stable AED therapy. Convulsive seizures included tonic, clonic, generalized tonic-clonic, tonic-atonic, secondarily generalized tonic-clonic, hemiclonic, and focal with observable motor signs. The baseline period was followed by randomization into a 2-week (Study 1) or 3-week (Study 2) titration period and a subsequent 12-week maintenance period, where the dose of FINTEPLA remained stable.

In Study 1, 98% of patients were taking between 1 and 4 concomitant AEDs. The most frequently used concomitant AEDs (in at least 25% of patients), were valproate (61%), clobazam (59%), and topiramate (25%). In Study 2, 100% of patients were taking between 2 and 4 concomitant AEDs. The most frequently used concomitant AEDs (in at least 25% of patients), were stiripentol (100%), clobazam (94%), and valproate (89%).

The primary efficacy endpoint in both studies was the change from baseline in the frequency of convulsive seizures per 28 days during the combined 14-week (Study 1) or 15-week (Study 2) titration and maintenance periods (i.e., treatment period). The median longest interval between convulsive seizures was also assessed.

In Study 1 and Study 2, the reduction in convulsive seizure frequency per 28 days was statistically significantly greater for all dose groups of FINTEPLA compared to placebo (Table 5). A reduction in convulsive seizures was observed within 3 to 4 weeks of starting FINTEPLA, and the effect remained generally consistent over the 14- or 15-week treatment period.

Table 4: Change in Convulsive Seizure Frequency During the Treatment Period in Patients with Dravet Syndrome (Study 1 and Study 2)

Convulsive Seizure Frequency (per 28 days)	Placebo	FINTEPLA 0.2 mg/kg/day	FINTEPLA 0.7 mg/kg/day	FINTEPLA 0.4 mg/kg/day
Study 1	N=39	N=38	N=40	NA
Baseline Period Median	29.4	18.1	18.7	NA
% Difference Relative to Placebo*		-31.7%	-70.0%	NA
p-value compared to placebo		0.043	<0.001	
Study 2	N=42	NA	NA	N=43
Baseline Period Median	11.5	NA	NA	15.0
% Difference Relative to Placebo*		NA	NA	-59.5%
p-value compared to placebo				<0.001

*Derived from the primary analysis model

±All 0.4 mg/kg/day patients were also taking concomitant stiripentol, which increases the exposure of FINTEPLA.

Figure 1 and Figure 2 display the percentage of patients by category of seizure response from baseline in convulsive seizure frequency (per 28 days) during the treatment period in Study 1 and Study 2, respectively.

Figure 1: Proportion of Patients by Category of Seizure Response for FINTEPLA and Placebo in Patients with Dravet Syndrome (Study 1)

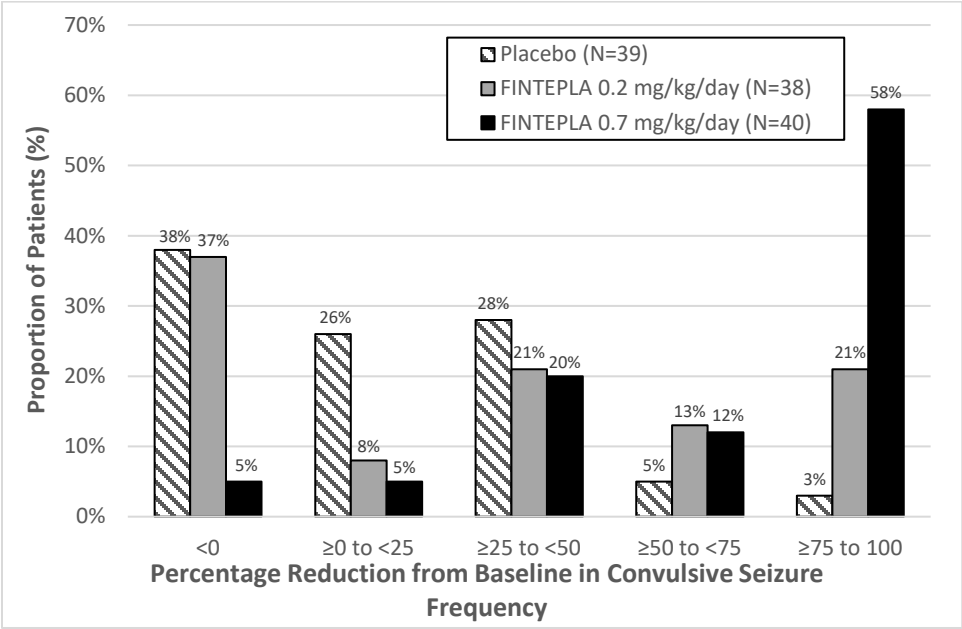
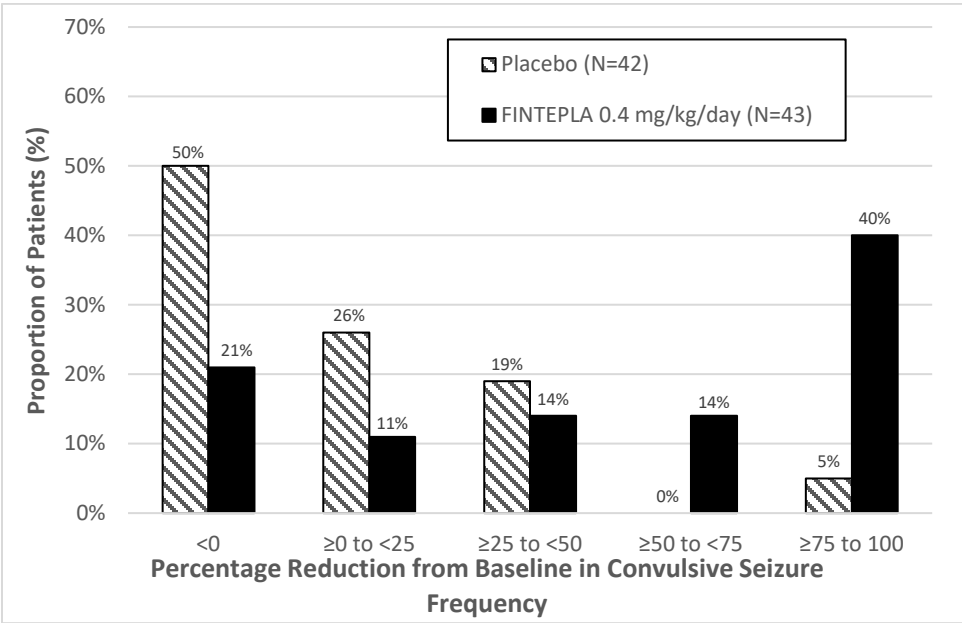


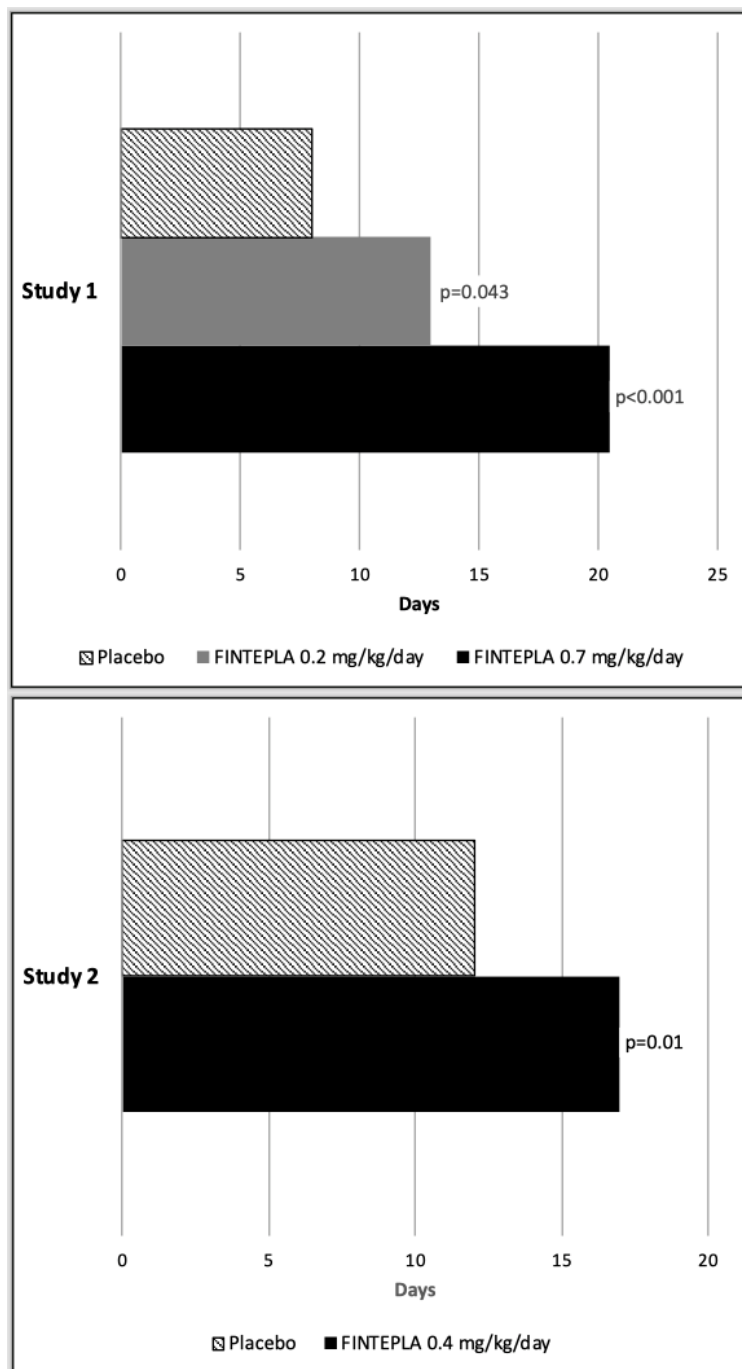
Figure 2: Proportion of Patients by Category of Seizure Response for FINTEPLA and Placebo in Patients with Dravet Syndrome (Study 2)



In Study 1, 3 of 40 (8%) patients in the FINTEPLA 0.7 mg/kg/day group and 3 of 38 (8%) patients in the FINTEPLA 0.2 mg/kg/day group reported no convulsive seizures during the 14-week treatment period, compared to 0 patients in the placebo group. In Study 2, 1 of 43 (2%) patients in the FINTEPLA 0.4 mg/kg/day group reported no convulsive seizures during the 15-week treatment period, compared to 0 patients in the placebo group.

In Study 1 and Study 2, FINTEPLA was associated with a statistically significant longer interval between convulsive seizures compared to placebo ([Figure 3](#)).

Figure 3: Median Longest Interval Between Convulsive Seizures in Patients with Dravet Syndrome (Study 1 and Study 2)



14.2 Lennox-Gastaut Syndrome

The effectiveness of FINTEPLA for the treatment of seizures associated with LGS in patients 2 years of age and older was established in a randomized, double-blind, placebo-controlled study in 263 patients 2 to 35 years of age (Study 3; NCT03355209).

Study 3 compared a 0.7 mg/kg/day and a 0.2 mg/kg/day dose of FINTEPLA with placebo. Patients had a diagnosis of LGS and were inadequately controlled on at least one AED, with or without vagal nerve stimulation and/or ketogenic diet. The study had a 4-week baseline period, during which patients were required to have a minimum of 8 drop seizures while on stable AED therapy. Drop seizures were generalized tonic-clonic, secondarily generalized tonic-clonic, tonic, atonic, or tonic-atonic seizures that were confirmed to result in drops. The baseline period was followed by randomization into a 2-week titration period and a subsequent 12-week maintenance period, where the dose of FINTEPLA remained stable.

In Study 3, 99% of patients were taking between 1 and 4 concomitant AEDs. The most frequently used concomitant AEDs (in at least 25% of patients) were clobazam (45%), lamotrigine (34%), and valproate (56%).

The primary efficacy endpoint in Study 3 was the median percent change from baseline in the frequency of drop seizures per 28 days during the combined 14-week titration and maintenance periods (i.e., treatment period). The proportion of patients who achieve improvement (minimally, much, or very much improved) in the Clinical Global Impression of Change (CGI-I) as assessed by Principal Investigator was a secondary endpoint.

In Study 3, the median percent change from baseline (reduction) in the frequency of drop seizures per 28 days was significantly greater for the 0.7 mg/kg/day dose group of FINTEPLA compared with placebo (Table 6). A reduction in drop seizures was observed within 2 weeks of initiating treatment with FINTEPLA, and the effect remained generally consistent over the 14-week treatment period.

The median percent reduction from baseline in drop seizure frequency per 28 days for the lower dose of FINTEPLA (0.2 mg/kg/day) did not reach statistical significance compared to placebo (Table 6).

Table 5: Change in Drop Seizure Frequency during the Treatment Period in Patients with Lennox-Gastaut Syndrome (Study 3)

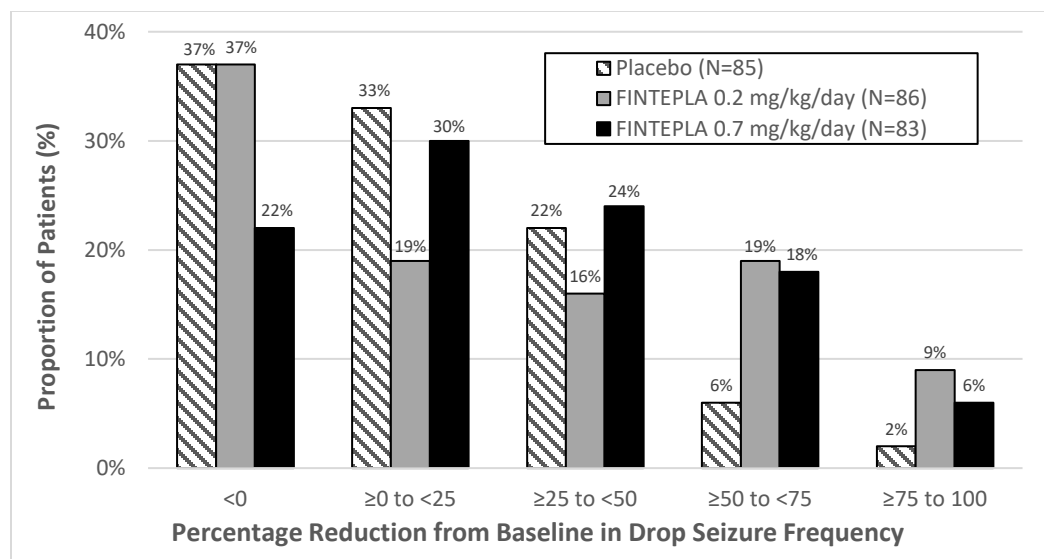
Drop Seizure Frequency (per 28 days)	Placebo	FINTEPLA 0.2 mg/kg/day	FINTEPLA 0.7 mg/kg/day
Study 3	N=85*	N=86*	N=83*
Baseline Period Median Seizure Frequency	55.0	77.8	80.0
Median Percentage Change from Baseline During Treatment	-8.7%	-13.2%	-23.7%
p-value compared to placebo		0.1917 [#]	0.0037

*The total number of patients upon which the efficacy analysis was based is less than the total number randomized in the double-blind, placebo-controlled study because patients with missing data were excluded from the efficacy analysis.

[#] Not statistically significant

Figure 4 displays the percentage of patients by category of reduction from baseline in drop seizure frequency per 28 days during the treatment period in Study 3.

Figure 4: Proportion of Patients by Category of Seizure Response for FINTEPLA and Placebo in Patients with Lennox–Gastaut Syndrome (Study 3)



Numerically greater improvements on the CGI-I by Investigator were observed in patients treated with FINTEPLA compared with placebo.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

16.1 How Supplied

FINTEPLA oral solution is a clear, colorless, cherry flavored liquid containing 2.2 mg/mL fenfluramine and is supplied in a white plastic bottle with a child resistant closure as follows:

- Carton containing one 360 mL bottle (NDC 43376-322-36)
- Carton containing one 30 mL bottle (NDC 43376-322-30)

Before dispensing, the pharmacist will insert a press-in bottle adapter into the dispensing bottle. The pharmacy will provide 3 mL or 6 mL calibrated oral dosing syringes.

16.2 Storage and Handling

Store FINTEPLA at room temperature between 20°C to 25°C (68°F to 77°F); excursions are permitted between 15°C to 30°C (59°F to 86°F) [see USP Controlled Room Temperature].

Do not refrigerate or freeze. Store the bottle and syringe together.

Discard any unused portion 3 months after first opening the bottle or the “Discard After” date on the bottle, whichever is sooner.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Medication Guide and Instructions for Use).

Administration Information

Advise patients who are prescribed FINTEPLA to use the oral dosing syringes provided by the pharmacy [see *Dosage and Administration (2.6) and Instructions for Use*]. Instruct patients to discard any unused FINTEPLA 3 months after first opening the bottle or if the “discard after” date on the dispensing bottle has passed, whichever is sooner [see *How Supplied/Storage and Handling (16.1), 16.2*].

Valvular Heart Disease and Pulmonary Arterial Hypertension

Advise patients that cardiac monitoring must be performed using echocardiography to monitor for serious heart valve changes or high blood pressure in the arteries of the lungs [see *Warnings and Precautions (5.1)*].

FINTEPLA REMS Program

FINTEPLA is available only through a restricted program called the FINTEPLA REMS program [see *Warnings and Precautions (5.2)*]. Inform the patient of the following notable requirements:

- Patients must enroll in the program and comply with ongoing echocardiogram monitoring requirements [see *Warnings and Precautions (5.1)*].

FINTEPLA is only prescribed by certified health care providers and only dispensed from certified pharmacies participating in the program. Therefore, provide patients with the telephone number and website for information on how to obtain the product [see *Warnings and Precautions (5.2)*].

Decreased Appetite and Decreased Weight

Advise patients that decreased appetite is frequent during treatment with FINTEPLA, which can cause decrease in weight [see *Warnings and Precautions (5.3)*].

Somnolence, Sedation, and Lethargy

Inform patients that FINTEPLA can cause somnolence, sedation, and lethargy. Caution patients about operating hazardous machinery, including motor vehicles, until they are reasonably certain that FINTEPLA does not affect them adversely (e.g., impair judgment, thinking, or motor skills) [see *Warnings and Precautions (5.4)*].

Suicidal Thinking and Behavior

Counsel patients, their caregivers, and their families that antiepileptic drugs may increase the risk of suicidal thoughts and behavior and advise them to be alert for the emergence or worsening of symptoms of depression, any unusual changes in mood or behavior, or the emergence of suicidal thoughts, behavior, or thoughts of self-harm. Instruct patients, caregivers, and families to report behaviors of concern immediately to healthcare providers [see *Warnings and Precautions (5.5)*].

Withdrawal of Antiepileptic Drugs (AEDs)

Advise patients not to discontinue use of FINTEPLA without consulting with their healthcare provider. FINTEPLA should normally be gradually withdrawn to reduce the potential for

increased seizure frequency and status epilepticus [*see Dosage and Administration (2.7), Warnings and Precautions (5.6)*].

Serotonin Syndrome

Inform patients about the risk of serotonin syndrome, which can be life-threatening. Advise patients on the signs and symptoms of serotonin syndrome and that certain over-the-counter medications and herbal supplements can increase this risk [*see Warnings and Precautions (5.7)*].

Increase in Blood Pressure

Inform patients that FINTEPLA can cause an increase in blood pressure [*see Warnings and Precautions (5.8)*].

Glaucoma

Inform patients that FINTEPLA can cause mydriasis and can precipitate angle closure glaucoma. Instruct patients to contact their healthcare provider if they have any acute decreases in visual acuity or ocular pain [*see Warnings and Precautions (5.9)*].

Pregnancy Registry

Advise patients to notify their healthcare provider if they become pregnant or intend to become pregnant during FINTEPLA therapy. Encourage women who are taking FINTEPLA to enroll in the North American Antiepileptic Drug (NAAED) Pregnancy Registry if they become pregnant. This registry is collecting information about the safety of antiepileptic drugs during pregnancy [*see Use in Specific Populations (8.1)*].

Marketed by: Zogenix, Inc.
5959 Horton Street, Suite 500, Emeryville CA, 94608

添付文書の要旨抜粋

本概要部分には、FINTEPLA の安全かつ効果的に使用するための必要な情報が全て記載されているわけではない。詳細については、FINTEPLA の添付文書全文を参照すること。

FINTEPLA® (フェンフルラミン) 内用液、CIV
米国初承認：1973 年

警告：心臓弁膜疾患及び肺動脈性肺高血圧症
添付文書完全版の「**枠囲警告**」を参照すること。

- フェンフルラミン (FINTEPLA の有効成分) などの 5-HT_{2B} 受容体アゴニスト活性を有するセロトニン作動薬は、心臓弁膜疾患及び肺動脈性肺高血圧症との関連性が認められる (5.1)。
- FINTEPLA による投与開始前、投与中及び投与終了後に心エコー検査が必要である (2.1、2.5、5.1)。
- FINTEPLA は、FINTEPLAREMS と呼ばれるプログラムの枠組み内でのみ使用可能である (5.2)。

主な改訂

効能・効果 (1) 2022 年 3 月
用法・用量 (2.2, 2.3, 2.4) 2022 年 3 月
警告及び使用上の注意 (5.1, 5.3, 5.4, 5.8) 2022 年 3 月

効能・効果

FINTEPLA は、2 歳以上の患者を対象とし、ドラベ症候群及びレノックス・ガストー症候群に伴うてんかん発作の治療を適応とする。(1)。

用法・用量

- FINTEPLA は経口投与とし、食事の有無にかかわらず服用可能である (2.2)。
- ドラベ症候群
 - 初回の開始用量及び維持用量は 0.1 mg/kg 1 日 2 回とし、有効性及び忍容性に基づき週 1 回増量可能である (2.2)。
 - スチリペントールを併用していない患者：FINTEPLA の最大維持用量は 0.35 mg/kg 1 日 2 回 (1 日最大投与量 26 mg) とする (2.2)。
 - スチリペントール及びクロバザムを併用している患者：これらの薬剤の服用患者に対する FINTEPLA の最大維持用量は 0.2 mg/kg 1 日 2 回 (1 日最大投与量 17 mg) とする (2.2)。
- レノックス・ガストー症候群
 - 初回の開始用量は 0.1 mg/kg 1 日 2 回とし、忍容性に基づき週 1 回増量可能である (2.2)。
 - スチリペントールを併用していない患者：FINTEPLA の最大維持用量は 0.35 mg/kg 1 日 2 回 (1 日最大投与量 26 mg) とする (2.2)。
 - スチリペントール及びクロバザムを併用し

ている患者：これらの薬剤の服用患者に対する FINTEPLA の最大維持用量は 0.2 mg/kg 1 日 2 回 (1 日最大投与量 17 mg) とする (2.2)。

- 重篤な腎障害患者では用量調節が推奨される (2.4, 8.6)。

剤形及び含量

内用液：フェンフルラミン 2.2 mg/mL (3)

禁忌

- フェンフルラミン又は FINTEPLA の添加剤に対して過敏症のある患者 (4)
- セロトニン症候群のリスクが増加するため、モノアミン酸化酵素阻害薬の投与後 14 日以内の患者 (4)

警告及び使用上の注意

- 食欲減退及び体重減少：FINTEPLA が食欲減退及び体重減少を引き起す可能性があることを患者に知らせること (5.3)。
- 傾眠、鎮静及び嗜眠：傾眠及び鎮静についてモニタリングすること。患者には、FINTEPLA の十分な使用経験を得るまで、運転や機械の操作を行わないよう指導すること (5.4)。
- 自殺行動と自殺念慮：患者の自殺行動及び自殺念慮をモニタリングすること (5.5)。
- 抗てんかん薬の中止：発作頻度の増加及びてんかん重積状態のリスクを最小限に抑えるため、FINTEPLA を漸減し、中止すること (5.6)。
- セロトニン症候群：セロトニン症候群は生命を脅かす可能性があり、FINTEPLA の投与、特に他のセロトニン作動薬と FINTEPLA の併用により発現する可能性があることを患者に知らせること (5.7)。
- 血圧の上昇：投与中は血圧をモニタリングすること (5.8)。
- 緑内障：急激な視力低下又は眼痛が認められた場合は投与を中止すること (5.9)。

副作用

ドラベ症候群で認められた主な副作用 (発現率が 10% 以上且つプラセボを上回る) は、食欲減退、傾眠、鎮静、嗜眠、下痢、便秘、心エコー像異常、疲労、倦怠感、無力症、運動失調、平衡障害、歩行障害、血圧上昇、よだれ、流涎過多、発熱、上気道感染、嘔吐、体重減少、転倒、てんかん重積状態であった (6.1)。レノックス・ガストー症候群で認められた主な副作用 (発現率が 10% 以上且つプラセボを上回る副作用) は、下痢、食欲減退、疲労、傾眠及び嘔吐であった (6.1)。副作用が疑われる場合は、Zogenix Inc. [電話：1-866-964-3649 (1-866-Zogenix)]、又は、FDA 米国食品医薬品局 [電話：1-800-FDA-1088、ウェブサイト：www.fda.gov/medwatch] に連絡すること。

薬物相互作用

- スチリペントール及びクロバザムを服用している患者には、用量調節が必要である（2.2、2.3、7.1）。
- 強力な CYP1A2、CYP2B6 又は CYP3A4 の誘導薬：FINTEPLA との併用を避けることが推奨される。併用する場合には、FINTEPLA の増量を検討すること（7.1）。
- 強力な CYP1A2 又は CYP2B6 の阻害薬：FINTEPLA の用量調節を検討すること（2.3、7.1）。

特殊な患者集団での使用

- 妊娠女性：動物試験のデータにより致死性の障害を生じる可能性がある（8.1）。
- 肝機能障害患者への投与は推奨されない（8.7）。

患者向け情報（17）と医薬品ガイドを参照すること。

改訂日：2022 年 6 月

添付文書全文：目次*

警告：心臓弁膜疾患及び肺動脈性肺高血圧症

- 効能・効果
- 用法・用量
 - FINTEPLA 投与開始前の評価
 - 投与情報
 - FINTEPLA 投与中及び投与後の評価
 - 投与方法
 - FINTEPLA の中止
- 剤形及び含量
- 禁忌
- 警告及び使用上の注意
 - 心臓弁膜疾患及び肺動脈性肺高血圧症
 - FINTEPLA REMS プログラム
 - 食欲減退及び体重減少
 - 傾眠、鎮静及び嗜眠
 - 自殺行動及び自殺念慮
 - 抗てんかん薬の中止
 - セロトニン症候群
 - 血圧上昇
 - 緑内障
- 副作用
 - 臨床試験での経験
- 薬物相互作用
 - FINTEPLA に対する他剤の影響
 - セロトニン受容体拮抗薬の影響
 - セロトニン作動薬

8. 特殊な患者集団での使用

- 妊婦
- 授乳婦
- 小児への使用
- 高齢者への使用
- 腎機能障害
- 肝機能障害

9 薬物乱用及び依存

- 規制物

10 過量投与

11. 組成・性状

12. 臨床薬理

- 作用機序
- 薬力学
- 薬物動態

13. 非臨床毒性

- 発がん性、変異原性及び受胎能への影響

14. 臨床試験

16. 供給、保管及び取扱い

- 供給方法
- 保管及び取扱い

17. 患者向け情報

*添付文書全文から削除された項は記載していない。

警告：心臓弁膜疾患及び肺動脈性肺高血圧症

フェンフルラミン（FINTEPLA の有効成分）などの 5-HT_{2B} 受容体アゴニスト活性を有するセロトニン作動薬は、心臓弁膜疾患及び肺動脈性肺高血圧症との関連性が認められる [警告及び使用上の注意 (5.1) 参照]。

FINTEPLA 投与開始前、投与中及び投与終了後に心エコー検査が必要である。心エコー検査結果に基づき、FINTEPLA の投与開始又は継続のベネフィットとリスクを検討すること [用法・用量 (2.1、2.5) 及び警告及び使用上の注意 (5.1) 参照]。

心臓弁膜疾患や肺動脈性肺高血圧症のリスクがあるため、FINTEPLA は、FINTEPLA REMS（FINTEPLA に関するリスク評価・緩和戦略）と呼ばれるプログラムの枠組み内でのみ使用可能である [警告及び使用上の注意 (5.2) 参照]。

1 効能・効果

FINTEPLA は、2 歳以上の患者を対象とし、ドラベ症候群（DS）及びレノックス・ガストー症候群（LGS）に伴うてんかん発作の治療を適応とする。

2 用法・用量

2.1 FINTEPLA 投与開始前の評価

FINTEPLA の投与開始に先立ち、心臓弁膜疾患及び肺動脈性肺高血圧症の有無を評価するため、心エコー検査による評価を行うこと [用法・用量 (2.5) 並びに警告及び使用上の注意 (5.1) 参照]。

2.2 投与情報

FINTEPLA は経口投与とし、食事の有無にかかわらず服用可能である。

ドラベ症候群

- ドラベ症候群患者では、初回の開始用量及び維持用量は 0.1 mg/kg 1 日 2 回とし、有効性及び忍容性に基づき週 1 回増量可能である。漸増が必要となる場合に推奨される漸増スケジュールを表 1 に示す。
- スチリペントールを併用せず FINTEPLA 0.1 mg/kg 1 日 2 回投与に対し忍容性があり、更に発作の軽減が必要なドラベ症候群患者は、最大推奨維持用量 0.35 mg/kg 1 日 2 回（1 日最大投与量 26 mg）まで増量することでベネフィットが得られる可能性がある。
- スチリペントール及びクロバザムを併用し、FINTEPLA 0.1 mg/kg 1 日 2 回投与に対し忍容性があり、更に発作の軽減が必要なドラベ症候群患者は、最大推奨維持用量 0.2 mg/kg 1 日 2 回（1 日最大投与量 17 mg）まで増量することでベネフィットが得られる可能性がある [薬物相互作用 (7.1) 参照]。

レノックス・ガストー症候群

- レノックス・ガストー症候群患者では、初回の開始用量は 0.1 mg/kg 1 日 2 回とし、忍容性に基づき週 1 回増量すること。推奨される漸増スケジュールを表 1 に示す。
- スチリペントールを併用せず FINTEPLA に対し忍容性があるレノックス・ガストー症候群患者は、推奨維持用量 0.35 mg/kg 1 日 2 回（1 日最大投与量 26 mg）まで漸増すること。
- スチリペントール及びクロバザムを併用し、FINTEPLA に対し忍容性があるレノックス・ガストー症候群患者は、推奨維持用量 0.2 mg/kg 1 日 2 回（1 日最大投与量 17 mg）まで漸増すること [薬物相互作用 (7.1) 参照]。

表 1: FINTEPLA 推奨漸増スケジュール*

	スチリペントール非併用*		スチリペントール及びクロバザム併用	
	体重に基づく用量	1 日最大投与量 [‡]	体重に基づく用量	1 日最大投与量 [‡]
初回投与量 [†]	0.1 mg/kg 1 日 2 回	26 mg	0.1 mg/kg 1 日 2 回	17 mg
7 日目	0.2 mg/kg 1 日 2 回	26 mg	0.15 mg/kg 1 日 2 回	17 mg
14 日目**	0.35 mg/kg 1 日 2 回	26 mg	0.2 mg/kg 1 日 2 回	17 mg

* スチリペントール非併用患者で、より急速な漸増が必要な場合は、4 日ごとに増量してもよい。

† ドラベ症候群患者では、必要な場合、臨床症状に基づき最大推奨用量まで用量を増量してもよい。

** レノックス・ガストー症候群患者では、推奨維持用量で忍容性が認められる場合（14 日目）、用量を増量すること。

‡ 本剤の最大投与量による投与時に、強力な CYP1A2 又は CYP2D6 阻害薬を併用する場合、又は重篤な腎障

害患者に投与する場合は、「用法・用量」(2.3、2.4)を参照。

2.3 強力な CYP1A2 又は CYP2D6 阻害薬を併用する患者での用量調節 (DS 及び LGS)

強力な CYP1A2 又は CYP2D6 阻害薬と FINTEPLA を併用する患者では、スチリペントールを併用しない場合は 1 日最大投与量 20 mg、またスチリペントール及びクロバザムを併用する場合は 17 mg が推奨される [薬物相互作用 (7.1) 参照]。

2.4 重篤な腎障害患者での用量調節 (DS 及び LGS)

重篤な腎障害患者 [推算糸球体濾過量 (eGFR) が 15~29 mL/min/1.73m²] では、スチリペントールを併用しない場合は 1 日最大投与量 20 mg、またスチリペントール及びクロバザムを併用する場合は 17 mg が推奨される [特定の集団 (8.6) 参照]。

2.5 FINTEPLA 投与中及び投与後の評価

心臓弁膜疾患及び肺動脈性肺高血圧症の有無を評価するため、FINTEPLA 投与中は 6 ヶ月ごと、また投与終了後は 3~6 ヶ月目に心エコー検査による評価を行うこと [警告及び使用上の注意 (5.1、5.2) 参照]。

2.6 投与方法

目盛り付きの測定器具 (3 mL 又は 6 mL のいずれかの経口投与用シリンジ) が薬局から提供され、定められた用量を正確に測定し投与することが推奨される [供給・保管及び取扱い (16.1) 参照]。家庭で使用する小さじや大さは適切な測定器具ではないため、使用すべきではない。未使用の FINTEPLA 内用液は、ボトルの最初の開封から 3 ヶ月後、又はボトルの「廃棄」日のいずれか早い日に廃棄する。

FINTEPLA は市販の胃及び経鼻胃栄養チューブに適合する。

2.7 FINTEPLA の中止

FINTEPLA の投与を中止する場合には、漸減すること。すべての抗てんかん薬と同様に、発作頻度の増加及びてんかん重積状態のリスクを最小限に抑えるために、可能な限り急速な中止を避けること [警告及び使用上の注意 (5.7) 参照]。

3 剤形及び含量

内用液：フェンフルラミン 2.2 mg/mL を有する無色澄明のチェリー味の液体である。

4 禁忌

以下の患者では、FINTEPLA の投与を禁忌とする：

- フェンフルラミン又は FINTEPLA の添加剤に対して過敏症のある患者 [組成・性状 (11) 参照]
- セロトニン症候群のリスクが増加するため、モノアミン酸化酵素阻害薬との併用又は投与後 14 日以内の患者 [警告及び使用上の注意 (5.8) 参照]

5 警告及び使用上の注意

5.1 心臓弁膜疾患及び肺動脈性肺高血圧症

フェンフルラミン（FINTEPLA の有効成分）などの 5-HT_{2B} 受容体アゴニスト活性を有するセロトニン作動薬は心臓弁膜疾患（VHD）及び肺動脈性肺高血圧症（PAH）との関連性があることから、FINTEPLA の投与開始前、投与中及び投与終了後に心臓のモニタリングが必要である。心エコー検査による心臓のモニタリングは、患者が症状を示す前に心臓弁膜疾患及び肺動脈性肺高血圧症のエビデンスを特定することが可能なことから、この症状の早期発見に役立つ。最長 3 年間実施した DS 及び LGS の臨床試験で、FINTEPLA 投与により心臓弁膜疾患及び肺動脈性肺高血圧症を発症した患者は認められなかった [枠囲警告及び副作用 (6.1) 参照]。

モニタリング

投与開始前に、患者は心臓弁膜疾患及び肺動脈性肺高血圧症の有無を評価するために心エコー検査を受ける必要がある。

心エコー検査は 6 ヶ月ごとに繰り返し、FINTEPLA 投与終了後 3～6 ヶ月目に 1 回行う必要がある。

心エコー検査で以下の兆候のいずれかが認められた場合、処方者は FINTEPLA の投与開始又は継続のベネフィットとリスクを検討する必要がある。

- 心臓弁膜の異常又は心エコー検査により確認された新たな異常
- 軽度以上の大動脈弁逆流又は中等度以上の僧帽弁逆流により示され、その他 VHD の特徴（例：弁膜肥厚又は心臓弁運動の制限）が認められる VHD
- 右心／肺動脈圧の上昇（PASP > 35 mm Hg）により示される PAH

FINTEPLA は、REMS プログラムと呼ばれるプログラムの枠組み内でのみ使用可能である [警告及び使用上の注意 (5.2) 参照]。

5.2 FINTEPLA REMS プログラム

心臓弁膜疾患や肺動脈性肺高血圧症のリスクがあるため、FINTEPLA は、FINTEPLA REMS と呼ばれるプログラムの枠組み内でのみ使用可能である [警告及び使用上の注意 (5.1) 参照]。

FINTEPLA REMS プログラムの重要な要件は以下の通りである：

- 処方者は FINTEPLA REMS プログラムに登録して認定を受ける必要がある。
- 処方者は、心臓弁膜疾患及び肺動脈性肺高血圧症のリスク、心臓弁膜疾患及び肺動脈性肺高血圧症の徴候及び症状を認識する方法、ベースライン（投与開始前）及び FINTEPLA 投与中に定期的な心エコー検査による心臓モニタリングが必要となること、並びに FINTEPLA 投与終了後の心臓モニタリングについて、FINTEPLA を投与されている患者に知らせる必要がある。
- 患者は REMS プログラムに登録し、継続的なモニタリング要件を遵守する必要がある [警告及び使用上の注意 (5.1) 参照]。
- 薬局は REMS プログラムに登録して認定を受ける必要があり、FINTEPLA の投与が認定された患者のみに調剤する必要がある。
- 卸売業者及び流通業者は、流通を認定薬局に限定する必要がある。

詳細については、ウェブサイト www.FinteplaREMS.com、又は電話：1-877-964-3649 で入手可能である。

5.3 食欲減退及び体重減少

FINTEPLA は食欲減退及び体重減少を引き起こす可能性がある。DS を対象とするプラセボ対照試験（試験 1 と試験 2 の合計）で、FINTEPLA を投与した患者の約 37%では副作用として食欲減退、また約 9%では体重減少が報告されたのに対し、プラセボ投与患者ではそれぞれ 8%、1%であった。LGS を対象とするプラセボ対照試験（試験 3）で、FINTEPLA を投与した患者の約 28%では副作用として食欲減退、また約 5%では体重減少が報告されたのに対し、プラセボ投与患者ではそれぞれ 15%及び 2%であった [副作用 (6.1) 参照]。比較対照試験の終了時までには体重がベースラインから 7%以上減少したのは、FINTEPLA 投与患者のうち DS 患者では 19%（試験 1 及び試験 2 の合計）、また LGS 患者では 7%（試験 3）であったのに対し、プラセボ投与患者では 2%（試験 1 及び試験 2）及び 0%（試験 3）であった。この体重測定値の減少は用量に依存して認められた。DS を対象とするプラセボ対照試験で、体重がベースラインから 7%以上減少した割合は、FINTEPLA 0.7 mg/kg/日の投与患者（試験 1）で 26%、FINTEPLA 0.4 mg/kg/日をスチリペントールと併用投与した患者（試験 2）では 19%、また FINTEPLA 0.2 mg/kg/日の投与患者（試験 1）では 13%であった。LGS を対照とするプラセボ対照試験で、体重がベースラインから 7%以上減少した割合は、FINTEPLA 0.7 mg/kg/日の投与患者（試験 3）で 9%、FINTEPLA 0.2 mg/kg/日の投与患者（試験 3）の 6%であった。LGS 患者の約半数及び DS 患者のほとんどは、非盲検延長試験期間中に体重増加の期待される測定値まで回復した。これらの副作用の頻度を考慮すると、FINTEPLA を投与した小児患者の成長を十分に観察する必要がある。FINTEPLA の投与中は定期的に体重をモニタリングし、体重の減少が認められた場合には用量の変更を検討する必要がある。

5.4 傾眠、鎮静及び嗜眠

FINTEPLA は傾眠、鎮静及び嗜眠を引き起こす可能性がある。DS を対象とするプラセボ対照試験（試験 1 と試験 2 の合計）で、傾眠、鎮静及び嗜眠の発現率は FINTEPLA 群で 25%に対し、プラセボ群では 11%であった。LGS を対象とするプラセボ対照試験（試験 3）で、傾眠、鎮静及び嗜眠の発現率は FINTEPLA 群で 19%に対し、プラセボ群では 16%であった。一般に、これらの作用は継続投与により減弱することがある [副作用 (6.1) 参照]。

アルコールを含む他の中枢神経系（CNS）抑制薬は、FINTEPLA のこれらの作用を増強する可能性がある。

処方者は、傾眠及び鎮静について患者をモニタリングし、患者には、FINTEPLA の十分な使用経験により自らの運転能力又は機械の操作能力への悪影響の有無を判断できるまで、運転や機械の操作を行わないよう指導すること。

5.5 自殺行動及び自殺念慮

FINTEPLA などの抗てんかん薬（AED）は、あらゆる適応症でこれらの薬物を服用している患者において、自殺念慮又は自殺行動のリスクを高める。AED 投与患者では適応症を問わず、うつ病、自殺念慮又は自殺行動の出現又は悪化、あるいは気分又は行動の異常な変化についてモニタリングする必要がある。

FINTEPLA 以外の 11 種類の AED を対象とした 199 件のプラセボ対照臨床試験（単独療法及び補助療法）の統合解析で、AED のうちの 1 剤に割付けられた患者では、プラセボに割付けられた患者と比較して、自殺念慮又は自殺行動のリスクが約 2 倍（調整相対リスク 1.8、95% CI: 1.2、2.7）

であったことが示された。これらの試験の投与期間は中央値で 12 週間であり、自殺行動又は自殺念慮の推定発生率は AED 投与患者 27,863 例では 0.43%であったのに対し、プラセボ投与患者 16,029 例では 0.24%であり、AED の投与を受けた患者では自殺念慮又は自殺行動が 530 例につき約 1 例の割合で増加したことを表している。試験では AED 投与患者に 4 例の自殺が認められ、プラセボ投与患者には自殺は認められなかったが、その数が少なすぎるため薬物の自殺への影響について結論を出すことはできなかった。

AED による自殺念慮又は自殺行動のリスクの増加は、早ければ AED 投与開始後 1 週間で観察され、評価対象の投与期間中持続した。解析対象としたほとんどの試験は 24 週間を超えていなかったため、24 週間を超える自殺念慮又は自殺行動のリスクは評価できなかった。

自殺念慮又は自殺行動のリスクは、解析データにおいて薬物間で概ね一致していた。作用機序が様々であり、あらゆる適応症に用いられる AED によりリスクが増加している結果から、そのリスクが適応症を問わず使用されるすべての AED にあてはまることが示されている。解析した臨床試験では、リスクは年齢（5～100 歳）によって大きく異なることはなかった。評価したすべての AED について、絶対リスク及び相対的リスクを適応症ごとに表 2 に示す。

表 2： 統合解析した抗てんかん薬の適応症別の自殺念慮又は自殺行動のリスク

適応症	プラセボ投与患者 1000 例あたりで事 象が認められた例数	AED 投与患者 1000 例あたりで事象が認 められた例数	相対的リスク： AED 投与患者での 事象の発現率／プラ セボ投与患者での事 象の発現率	リスク差： AED を投与するこ とにより 1000 例あ たりの事象の増加数
てんかん	1.0	3.4	3.5	2.4
精神疾患	5.7	8.5	1.5	2.9
その他	1.0	1.8	1.9	0.9
合計	2.4	4.3	1.8	1.9

てんかん患者を対象とした臨床試験では、精神疾患などを対象とした臨床試験と比較して、自殺念慮又は自殺行動の相対的リスクが高かったが、その絶対リスク差はてんかん及び精神疾患の適応症については同程度であった。

FINTEPLA 又はその他の AED の処方を検討する場合、自殺念慮及び自殺行動のリスクと未治療の疾患リスクとのバランスを検討する必要がある。てんかんをはじめ AED が処方される多くの疾患は、その疾患自体が罹病率及び死亡率、並びに自殺念慮及び自殺行動のリスク増加と関連している。投与中に自殺願望や自殺行動が発現した場合、患者におけるこれらの症状の発現が投与対象の疾患と関連している可能性があるかどうかを検討すること。

5.6 抗てんかん薬の中止

ほとんどの AED と同様に、FINTEPLA は発作頻度の増加及びてんかん重積状態のリスクがあるため、通常は漸減し中止すること。重篤な副作用のために中止が必要な場合は、急速な中止を考慮してもよい。

5.7 セロトニン症候群

セロトニン症候群は生命を脅かす可能性があり、FINTEPLA の投与、特に FINTEPLA と以下のセロトニン作動薬との併用によりセロトニン症候群が発現する可能性がある：選択的セロトニン・ノルエピネフリン再取り込み阻害薬（SNRI）、選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）、三環系抗うつ薬（TCA）、ブプロピオン、トリプタン、栄養補助食品（セント・ジョーンズ・ワート、トリプトファンなど）、セロトニンの代謝阻害薬（FINTEPLA で禁忌とされているモノアミン酸化酵素阻害薬 [MAOI] を含む [禁忌 (4) 参照]）、デキストロメトルファン、リチウム、トラマドール、セロトニン作動アゴニスト活性を有する抗精神病薬を含むがこれらに限定されるわけではない。精神状態の変化（興奮、幻覚、昏睡など）、自律神経の不安定性（頻脈、不安定血圧、高体温症など）、神経筋症状（反射亢進、協調運動障害など）、及び／又は消化器症状（嘔気、嘔吐、下痢など）などのセロトニン症候群の徴候及び症状の出現について、患者をモニタリングすること。セロトニン症候群が疑われる場合は、直ちに FINTEPLA の投与を中止し、対症療法を開始すること。

5.8 血圧上昇

FINTEPLA は血圧上昇を引き起こす可能性がある [副作用 (6.1) 参照]。フェンフルラミンを投与した成人患者では、高血圧の既往のない患者を含め、高血圧クリーゼなどの血圧の有意な上昇が稀に報告されている。最長 3 年間の臨床試験で高血圧クリーゼを発症した小児患者は認められなかった。FINTEPLA を投与した患者の血圧をモニタリングすること。

5.9 緑内障

フェンフルラミンは散瞳を引き起こし、閉塞隅角緑内障を誘発する可能性がある。急激な視力低下又は眼痛が認められた場合は FINTEPLA の投与中止を検討すること。

6 副作用

以下の臨床的に重要な副作用については、本添付文書の他の項で詳細に記載する：

- ・ 心臓弁膜疾患及び肺動脈性肺高血圧症 [警告及び使用上の注意 (5.1) 参照]
- ・ 食欲減退及び体重減少 [警告及び使用上の注意 (5.3) 参照]
- ・ 傾眠、鎮静及び嗜眠 [警告及び使用上の注意 (5.4) 参照]
- ・ 自殺行動及び自殺念慮 [警告及び使用上の注意 (5.5) 参照]
- ・ 抗てんかん薬の中止 [警告及び使用上の注意 (5.6) 参照]
- ・ セロトニン症候群 [警告及び使用上の注意 (5.7) 参照]
- ・ 血圧上昇 [警告及び使用上の注意 (5.8) 参照]
- ・ 緑内障 [警告及び使用上の注意 (5.9) 参照]

6.1 臨床試験での経験

臨床試験は多岐にわたる条件下で行われるため、ある薬剤の臨床試験で認められた副作用の発現率を他剤の臨床試験で認められた発現率と直接比較できず、臨床現場で観察される発現率が反映されない可能性がある。

ドラベ症候群（DS）患者を対象とした対照試験及び非対照試験では、341 例が FINTEPLA を投与

された。このうち 312 例が 6 ヶ月以上、284 例が 1 年以上、138 例が 2 年以上投与された。
レノックス・ガストー症候群（LGS）患者を対象とした対照試験及び非対照試験では、262 例が FINTEPLA を投与された。このうち 219 例が 6 ヶ月以上、172 例が 1 年以上、127 例が 2 年以上投与された。

ドラベ症候群

標準治療薬である AED を併用する DS 患者を対象としたプラセボ対照試験では、122 例が FINTEPLA を、また 84 例がプラセボを投与され〔臨床試験 (14.1) 参照〕、投与期間は 16 週間（試験 1）又は 17 週間（試験 2）であった。試験 1 及び試験 2 の患者の平均年齢は 9 歳（範囲：2～19 歳）であり、約 46%が女性、74%が白人であった。全ての患者が少なくとも FINTEPLA 以外に AED を 1 剤投与されていた。

試験 1 及び試験 2 において、副作用により中止した患者の割合は、FINTEPLA 0.7 mg/kg/日投与で 13%、FINTEPLA 0.2 mg/kg/日投与で 0%、及び FINTEPLA 0.4 mg/kg/日とスチリペンツールとの併用投与で 7%であったのに対し、プラセボ投与では 6%であった。すべての用量での FINTEPLA 投与患者において投与中止に至った最も頻度の高い副作用は傾眠（3%）であった。

FINTEPLA 投与患者で発現した主な副作用（発現率が 10%以上且つプラセボを上回る）は、食欲減退、傾眠、鎮静、嗜眠、下痢、便秘、心エコー像異常、疲労、倦怠感、無力症、運動失調、平衡障害、歩行障害、血圧上昇、よだれ、流延過多、発熱、上気道感染、嘔吐、体重減少、転倒、てんかん重積状態であった。

試験 1 及び試験 2 の漸増期間及び維持期間において、FINTEPLA 投与患者で発現率が 5%以上且つプラセボを上回る副作用を表 3 に示す。

表 3： ドラベ症候群を対象とするプラセボ対照試験（試験 1 及び試験 2）における FINTEPLA 投与患者で発現率が 5%以上且つプラセボを上回る副作用

有害事象	FINTEPLA 投与群			プラセボ 群合計 ⁽²⁾
	試験 1		試験 2	
	0.2 mg/kg/日	0.7 mg/kg/日	0.4 mg/kg/日 (1)	
	N=39 %	N=40 %	N=43 %	N=84 %
食欲減退	23	38	49	8
傾眠、鎮静、嗜眠	26	25	23	11
心エコー像異常 ⁽³⁾	18	23	9	6
下痢	31	15	23	6
便秘	3	10	7	0
疲労、倦怠感、無力症	15	10	30	5
運動失調、平衡障害、歩行障害	10	10	7	1
異常行動	0	8	9	0
血圧上昇	13	8	0	5
よだれ、流延過多	13	8	2	0
筋緊張低下	0	8	0	0

有害事象	FINTEPLA 投与群			プラセボ 群合計 ⁽²⁾
	試験 1		試験 2	
	0.2 mg/kg/日	0.7 mg/kg/日	0.4 mg/kg/日 (1)	
	N=39 %	N=40 %	N=43 %	
発疹	8	8	5	4
血中プロラクチン増加	0	5	0	0
悪寒	0	5	2	0
活動性低下	0	5	0	1
脱水	0	5	0	0
不眠症	0	5	5	2
発熱	15	5	21	14
常同症	0	5	0	0
上気道感染	21	5	7	10
嘔吐	10	5	5	8
体重減少	13	5	7	1
クループ	5	3	0	1
耳部感染	8	3	9	5
胃腸炎	8	3	2	0
心拍数増加	5	3	0	2
易刺激性	0	3	9	2
鼻炎	8	3	7	2
振戦	3	3	9	0
尿失禁	5	3	0	0
血中ブドウ糖減少	0	0	9	1
気管支炎	3	0	9	1
挫傷	5	0	0	0
湿疹	0	0	5	0
遺尿	5	0	0	0
転倒	10	0	0	4
頭痛	8	0	0	2
喉頭炎	0	0	5	0
拒絶症	5	0	0	0
てんかん重積状態	3	0	12	2
尿路感染	5	0	5	0
ウイルス感染	0	0	5	1

(1) 0.4 mg/kg/日は中間用量ではなかった。また、0.4 mg/kg/日群ではスチリペントール及びクロバザムの併用投与が行われており、FINTEPLAの曝露量が増加していた。

(2) 試験1及び2のプラセボ群の患者を統合。

(3) 生理的と考えられる微量及び軽度の僧帽弁逆流並びに微量の大動脈弁逆流。

レノックス・ガストー症候群

標準治療薬である AED を併用する LGS 患者を対象としたプラセボ対照試験（試験 3）では、176 例が FINTEPLA を、また 87 例がプラセボを投与され [臨床試験 (14.2) 参照]、投与期間は 16 週間であった。患者の平均年齢は 13.7 歳（範囲：2～35 歳）であり、約 29%が 18 歳以上、45%が女性、79%が白人であった。全ての患者が少なくとも FINTEPLA 以外に AED を 1 剤投与されていた。

副作用により中止した患者の割合は、FINTEPLA 0.7 mg/kg/日投与で 6%、FINTEPLA 0.2 mg/kg/日投与で 5%であったのに対し、プラセボ投与では 1%であった。すべての用量での FINTEPLA 投与患者において投与中止に至った最も頻度の高い副作用は痙攣発作（2%）及び傾眠（2%）であった。

FINTEPLA 投与患者で発現した主な副作用（発現率が 10%以上且つプラセボを上回る）は、下痢、食欲減退、疲労、傾眠、嘔吐であった。

試験 3 の漸増期間及び維持期間において、FINTEPLA 投与患者で発現率が 5%以上且つプラセボを上回る副作用を表 4 に示す。

表 4： レノックス・ガストー症候群を対象とするプラセボ対照試験（試験 3）における FINTEPLA 投与患者で発現率が 5%以上且つプラセボを上回る副作用

有害事象	FINTEPLA 投与群		プラセボ群
	試験 3		
	0.2 mg/kg/日	0.7 mg/kg/日	
	N=89 %	N=87 %	
食欲減退	20	36	12
疲労、倦怠感、無力症	14	24	16
傾眠、鎮静、嗜眠	12	22	16
下痢	11	13	5
便秘	6	9	6
嘔吐	14	8	6
体重減少	2	8	2
上気道感染	8	7	3
痙攣発作	9	5	7
易刺激性	8	3	6

心エコー検査による心臓弁膜疾患及び肺動脈性肺高血圧症の安全性評価

プラセボ対照試験及び非盲検延長試験において、心エコー検査により心臓弁膜疾患及び肺動脈性肺高血圧症について DS 患者 341 例及び LGS 患者 263 例を対象に最長 3 年間評価が行われた [警告及び使用上の注意 (5.1) 参照]。心臓弁膜症のスクリーニングでは、軽度以上の大動脈弁逆流又は中等度以上の僧帽弁逆流について評価し、またその他 VHD の特徴（例：弁膜肥厚又は心臓弁連動の制限）について評価した。

これらの臨床試験において、LGS 患者 2 例は軽度の大動脈弁逆流（AR）が認められたが、いずれの症例も心臓の徴候や症状、弁膜の構造変化を示すものは認められていない。また、いずれの患者も VHD を発症していない。軽度の AR の発現率は、治療前のスクリーニング期間（LGS の試験で 3 例、DS の試験で 1 例）の発現率と同程度であった。

7 薬物相互作用

7.1 FINTEPLA に対する他剤の影響

スチリペントール及びクロバザム

FINTEPLA をスチリペントール及びクロバザムと併用投与した場合、バルプロ酸併用の有無にかかわらずフェンフルラミンの血漿中濃度が上昇する [臨床薬理 (12.3) 参照]。FINTEPLA をスチリペントール及びクロバザムと併用する場合、FINTEPLA の最大維持用量は 0.2 mg/kg 1 日 2 回 (1 日最大投与量 17 mg) とする [用法・用量 (2.2) 参照]。

強力な CYP1A2、CYP2B6 又は CYP3A の誘導薬

FINTEPLA と強力な CYP1A2、CYP2B6 又は CYP3A の誘導薬との併用投与により、フェンフルラミンの血漿中濃度が低下し、FINTEPLA の有効性が低下する可能性がある [臨床薬理 (12.3) 参照]。

強力な CYP1A2、CYP2B6 又は CYP3A の誘導薬との併用投与を避けることを推奨する。FINTEPLA と強力な CYP1A2、CYP2B6 又は CYP3A の誘導薬との併用投与が必要な場合、有効性が低下を観察し、必要な場合には FINTEPLA の増量を行う。ただし、FINTEPLA の 1 日最大投与量を超えないこと [用法・用量 (2.2) 参照]。

FINTEPLA による維持期間に強力な CYP1A2、CYP2B6 又は CYP3A の誘導薬を中止する場合、FINTEPLA については誘導薬併用開始前の用量への段階的減量を検討すること [警告及び使用上の注意 (5.6) 参照]。

強力な CYP1A2 又は CYP2B6 の阻害薬

FINTEPLA を強力な CYP1A2 又は CYP2B6 の阻害薬と併用投与した場合、フェンフルラミンの血漿中濃度が上昇する [臨床薬理 (12.3) 参照]。FINTEPLA を強力な CYP1A2 又は CYP2B6 の阻害薬と併用投与する場合、FINTEPLA の 1 日最大投与量は 20 mg とする [用法・用量 (2.3) 参照]。

FINTEPLA による維持期間に強力な CYP1A2 又は CYP2B6 の阻害薬を中止する場合、FINTEPLA については CYP1A2 又は CYP2B6 の阻害薬と併用投与開始前の用量への段階的増量を検討すること。ただし、FINTEPLA の 1 日最大投与量を超えないこと [用法・用量 (2.2) 参照]。

FINTEPLA をスチリペントール及び強力な CYP1A2 又は CYP2B6 の阻害薬と併用投与する場合、FINTEPLA の 1 日最大投与量である 17 mg を超えないこと [用法・用量 (2.3) 参照]。

7.2 セロトニン受容体拮抗薬の影響

シプロヘプタジン及び強力なセロトニン受容体 5-HT_{1A}、5-HT_{1D}、5-HT_{2A} 及び 5-HT_{2C} 拮抗薬は、FINTEPLA の有効性を低下させる可能性がある。シプロヘプタジン又は強力なセロトニン受容体 5-HT_{1A}、5-HT_{1D}、5-HT_{2A} 及び 5-HT_{2C} 拮抗薬を FINTEPLA と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。

7.3 セロトニン作動薬

FINTEPLA は、セロトニンを増加させる薬剤 (SSRI、SNRI、TCA、MAOI、トラゾドンなど)、OTC 薬 (デキストロメトルフアンなど) 又はハーブ系サプリメント (セント・ジョーンズ・ワートなど) との併用投与により、セロトニン症候群のリスクが高まる可能性がある [警告及び使用上の注意 (5.7) 参照]。FINTEPLA は、MAOI 服用後 14 日以内は禁忌である。セロトニンを増加させ

る他の薬剤を服用している患者には慎重に FINTEPLA を投与すること。

8 特殊な患者集団での使用

8.1 妊婦

妊娠曝露登録システム

妊娠中に FINTEPLA などの抗てんかん薬 (AED) に曝露した女性について、妊娠の転帰をモニタリングする妊娠曝露登録システムがある。妊娠中に FINTEPLA を服用している女性は、通話料無料 1-888-233-2334 又はウェブサイト <http://www.aedpregnancyregistry.org> にアクセスし、北米抗てんかん薬 (North American Antiepileptic Drug ; NAAED) 妊娠登録システムに登録するよう推奨する。

リスクに関する概要

妊婦への FINTEPLA 使用に関するデータはない。フェンフルラミン又はデクスフェンフルラミンを用いた疫学研究のデータは不十分であり、重大な先天異常、流産、その他の母体や胎児での有害転帰といった薬剤関連リスクを評価することはできない。FINTEPLA は食欲減退及び体重減少を引き起す可能性がある [警告及び使用上の注意 (5.3) 参照]。妊娠中の適切な体重増加についてモニタリングすること。動物実験では、器官形成期 (ラット及びウサギ) 及び妊娠授乳期 (ラット) のフェンフルラミン投与により、フェンフルラミン及びその主要な活性代謝物の臨床的に意味のある母動物血漿中濃度で母体毒性が認められ、発生へ有害作用 (胎児奇形、胚胎児及び出生児死亡並びに発育障害) を及ぼした (「データ」参照)。

本適応症の対象集団における主な先天異常及び自然流産の推定背景リスクは不明である。全ての妊娠で先天異常、欠損、その他の有害転帰の背景リスクが存在する。米国の一般集団では、臨床的に認められる妊娠での主な先天異常及び自然流産の推定背景リスクは、それぞれ 2~4% 及び 15~20% である。

データ

動物に関するデータ

器官形成期の妊娠ラットへのフェンフルラミン (0、5、10 及び 40 mg/kg/日) 経口投与では、試験での最高用量で、母体毒性に関連する胎児体重の減少及び胎児奇形 (外表、内臓及び骨格) の顕著な増加が認められた。ラットの胚・胎児発生に対する有害作用に関する無影響量 (10 mg/kg/日) では、フェンフルラミン及びノルフェンフルラミン (主要代謝物) の母動物血漿中曝露量 (AUC) は、ヒト最大推奨用量 (MRHD) である 26 mg/日での血漿中曝露量と比較してそれぞれ約 2 倍及び 5 倍であった。

器官形成期の妊娠ウサギへのフェンフルラミン (0、5、10 及び 15 mg/kg/日) 経口投与では、すべての用量で胚・胎児死亡率が増加し、試験での最高用量で胎児奇形 (外表及び骨格) の増加が認められ、母体毒性を示した。ウサギの胚・胎児発生への有害作用に関する無毒性量は特定されなかった。ウサギを用いた試験での最低用量 (5 mg/kg/日) で、フェンフルラミン及びノルフェンフルラミンの母動物血漿中曝露量は MRHD でのヒトの血漿中曝露量より少なかった。

妊娠期及び授乳期の雌ラットにフェンフルラミン (0、5、10 及び 40 mg/kg/日) を経口投与した結果、試験での最高用量で死産仔及び出生仔死亡が顕著に増加し、すべての用量で離乳前期間を通じて成長及び反射神経の発達の遅延が認められた。母動物の体重増加量は、すべての用量で妊娠期間中減少し、最高用量及び二番目に高い用量で授乳期間中に減少した。ラットの出生前及び出生後の発生に関する無毒性量は特定されなかった。ラットを用いた試験での最低用量 (5 mg/kg/日) で、フェンフルラミン及びノルフェンフルラミンの母動物血漿中曝露量は、MRHD でのヒト

血漿中曝露量のそれぞれ約 0.5 倍及び 3 倍であった。

8.2 授乳婦

リスクに関する概要

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。

母親が FINTEPLA を臨床的に必要とすること、また FINTEPLA 又は母親の基礎疾患による有害な影響が授乳児に及ぶ可能性があることに加え、授乳による発育及び健康へのベネフィットを検討すること。

8.3 雌雄動物の生殖能

不妊

動物試験では、親動物毒性が認められる臨床的に重要な用量でフェンフルラミンを経口投与した結果、雌雄で生殖への有害作用がみられた [非臨床毒性試験 (13.1) 参照]。

8.4 小児への使用

DS 及び LGS に伴うてんかん発作の治療に対する FINTEPLA の安全性及び有効性については、2 歳以上の患者で確立されている。

2 歳以上の患者を対象とする DS に伴うてんかん発作の治療に対する FINTEPLA の使用は、2～18 歳の患者 202 例を対象とした 2 つの無作為化二重盲検プラセボ対照試験で裏付けられている。

LGS に伴うてんかん発作の治療に対する FINTEPLA の使用は、18 歳未満の患者 187 例を含む 2～35 歳の患者 263 例を対象とした無作為化二重盲検プラセボ対照試験で裏付けられている [枠囲警告、使用上の注意 (5)、副作用 (6.1) 及び臨床試験 (14) 参照]。

FINTEPLA は食欲減退及び体重減少を引き起こす可能性がある。FINTEPLA を投与した小児患者の成長を十分に観察する必要がある。

2 歳未満の患者での安全性及び有効性は確立されていない。

幼若動物に関するデータ

若齢ラットにフェンフルラミン (0、3.5、9 及び 20 mg/kg/日) を出生後 7 日目から 10 週間経口投与した結果、試験でのすべての用量で体重の減少及び神経行動学的変化 (自発運動の減少及び学習・記憶障害) が認められた。

投与中止後も神経行動学的影響が持続した。骨の大きさは中用量及び高用量で減少し、脳の大きさは最高用量で減少した。これらの評価項目については、部分的又は完全な回復が認められた。出生後の発生毒性に関する無毒性量は確認されなかった。試験での最低用量 (3.5 mg/kg/日) では、ヒト最大推奨用量 (MRHD 26 mg/日) での血漿中フェンフルラミン曝露量よりも少なく、また MRHD での約 2 倍のノルフェンフルラミン (代謝物) 曝露量 (AUC) が認められた。

8.5 高齢者への使用

DS 又は LGS の治療を目的とした FINTEPLA の臨床試験では、65 歳以上の患者は含まれず、若年患者と比較して反応の差異を確認する評価を行っていない。

一般に、高齢患者に対する用量の選択は慎重に行うことが必要であり、肝機能、腎機能及び心機能の低下、また合併症又は他の薬物療法の頻度が高いことを反映し、通常は投与範囲の低用量か

ら開始すること。

8.6 腎機能障害

推算糸球体濾過量（eGFR）が 15～29 mL/分/1.73 m² の患者では、FINTEPLA の 1 日最大投与量は 20 mg を超えないこと。eGFR が 15～29 mL/分/1.73 m² かつスチリペントールを併用している患者では、FINTEPLA の 1 日最大投与量は 17 mg を超えないこと [用法・用量（2.2）及び臨床薬理（12.3）参照]。eGFR が 15 mL/分/1.73 m² 未満の患者に対する FINTEPLA 使用の試験は行われていない。

8.7 肝機能障害

肝機能障害患者への投与は推奨されない [臨床薬理（12.3）参照]。

9 薬物乱用及び依存

9.1 規制物質

FINTEPLA は、スケジュールIVの規制物質であるフェンフルラミンを含む。

10 過量投与

FINTEPLA の臨床試験プログラムでは過量投与は認められていない。しかしながら、FINTEPLA の有効成分であるフェンフルラミンの過量投与は、臨床試験プログラムで対象とする用量よりも高用量で報告されている。致死的な症例もみられた。過量投与後の事象として、散瞳、頻脈、潮紅、振戦／攣縮／筋攣縮、激越／落ち着きのなさ／不安、筋緊張亢進／筋固縮／後弓反張、呼吸窮迫又は呼吸不全、発作などが報告されている。致死的な過量投与のほとんどで、発作、昏睡、心肺停止が報告されている。

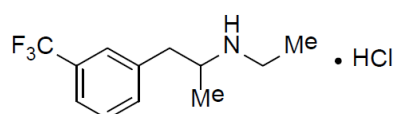
FINTEPLA の過量投与反応に利用可能な特定の解毒剤はない。過量投与の場合には、薬物過量投与の管理のための標準的な医療行為を行うこと。適切な気道確保、酸素投与及び換気を確保すべきであり、心調律のモニタリング及びバイタルサイン測定が推奨される。FINTEPLA の過量投与管理に関する最新情報については、認定毒物管理センターに問い合わせること。

11 組成・性状

FINTEPLA 内用液はフェンフルラミン 2.2 mg/mL を含有し、フェンフルラミン塩酸塩 2.5 mg/mL に相当する。

有効成分のフェンフルラミン塩酸塩の化学名は、N-エチル- α メチル-3-（トリフルオロメチル）フェネチルアミン塩酸塩である。

構造式：



フェンフルラミン塩酸塩は白色～灰白色の結晶性の固体である。フェンフルラミンの pKa は 10.2 である。

FINTEPLA は無色澄明の液体で、pH 5 である。

FINTEPLA は、チェリー味の香料、クエン酸、エチルパラベンヒドロキシエチルセルロース、メチルパラベン、クエン酸カリウム、スクラロース及び水を添加剤として含有している。

FINTEPLA は、グルテン含有穀物（小麦、大麦及びライ麦）を原料とする成分を含有しておらず、炭水化物の含有量は 0.1%以下であり、これは、チェリー味の香料のみに由来している。

12 臨床薬理

12.1 作用機序

ドラベ症候群及びレノックス・ガストー症候群に伴うてんかん発作の治療においてフェンフルラミンがその治療効果を発現する正確な作用機序は不明である。

フェンフルラミンとその代謝物であるノルフェンフルラミンは、セロトニン 5HT-2 受容体アゴニスト活性を示す。フェンフルラミン及びノルフェンフルラミンなどの 5-HT_{2B} 受容体アゴニスト活性を有するセロトニン作動薬は、心臓弁膜疾患及び肺動脈性肺高血圧症との関連性が認められる。

12.2 薬力学

心臓電気生理学

FINTEPLA を最大推奨用量の 4 倍の用量で成人集団に投与した時、QT 間隔を延長しなかった。

12.3 薬物動態

フェンフルラミン及びノルフェンフルラミンの薬物動態を健常者、小児 DS 患者、小児及び成人 LGS 患者で検討した。フェンフルラミンの定常状態での全身曝露量 (C_{max} 及び AUC) は、フェンフルラミン 13~51.8 mg 1 日 2 回の用量範囲（最大推奨用量の 1~4 倍）で用量比例性をわずかに上回った。フェンフルラミンの 1 日最大投与量を 26 mg までとして、FINTEPLA を 0.7 mg/kg/日 で投与された小児 DS 患者のフェンフルラミンの定常状態における C_{max} の幾何平均値(変動係数) は 68.0 ng/mL (41%)、 AUC_{0-24h} は 1390 ng*h/mL (44%) であった。

吸収

フェンフルラミンの定常状態における最高血漿中濃度到達時間 (T_{max}) は 3~5 時間である。フェンフルラミンの絶対的バイオアベイラビリティは約 68~74%である。フェンフルラミン及び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なかった。

分布

健康被験者への FINTEPLA の経口投与でのフェンフルラミンの見かけの分布容積 (V_z/F) の幾何平均値 (CV%) は 11.9 L/kg (16.5%) である。フェンフルラミンは *in vitro* でヒト血漿蛋白と 50% 結合し、結合は薬物濃度とは無関係である。

排泄

健康被験者への FINTEPLA の経口投与でのフェンフルラミンの消失半減期は 20 時間、クリアランス (CL/F) の幾何平均値 (CV%) は 24.8 L/h (29%) であった。

代謝

フェンフルラミンの 75%以上は、主に CYP1A2、CYP2B6 及び CYP2D6 により、排泄前にノルフェンフルラミンに代謝される。わずかに関与する他の CYP 酵素は、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP3A4/5 である。その後、ノルフェンフルラミンは脱アミノ化及び酸化により不活性代謝物を

形成する。

排泄

フェンフルラミンの経口投与量の（90%を超える）大部分は、フェンフルラミン、ノルフェンフルラミン及びその他の代謝物として尿中に排泄され、フェンフルラミン及びノルフェンフルラミンの割合は全体の 25%未満である。糞中では 5%未満である。

特定の集団

年齢（範囲：2～50 歳）、性別及び人種の影響は、フェンフルラミンの薬物動態に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。

腎機能障害

重度腎機能障害を有する被験者（MDRD 式による $eGFR$ 30 mL/分/1.73 m² 未満）を対象に FINTEPLA 0.4 mg/kg を単回投与した時の薬物動態を健康被験者対照群と比較する専用の臨床試験では、重度の腎機能障害を有する被験者のフェンフルラミンの C_{max} と AUC_{0-12h} の値はそれぞれ 20%及び 88%高く、ノルフェンフルラミンの C_{max} と AUC_{0-12h} の値はそれぞれ 13%及び 21%高かった [特殊な患者集団での使用 (8.6) 参照]。 $eGFR$ が 15 mL/分/1.73 m² 未満（MDRD 式による）の患者に対する FINTEPLA 使用の試験は行っていない。フェンフルラミン及びノルフェンフルラミンが透析可能かは不明である。

薬物相互作用試験

臨床試験

スチリペントール、クロバザム及びバルプロ酸配合剤の単回投与の影響：

健康被験者に FINTEPLA 0.7 mg/kg 単回投与とスチリペントール、クロバザム及びバルプロ酸配合剤を単回併用投与した場合、FINTEPLA 単回投与と比較して、フェンフルラミンの AUC_{0-12h} が 69%、 C_{max} が 18%増加し、ノルフェンフルラミンの AUC_{0-72h} が 41%、 C_{max} が 42%減少した。

バルプロ酸併用及び非併用時の、定常状態におけるスチリペントール及びクロバザムの影響：

フェンフルラミンの薬物動態データを、試験 1 及び試験 2 で複数回フェンフルラミン投与を受けた後の患者から収集した。母集団薬物動態モデリング&シミュレーションを用いて、バルプロ酸併用及び非併用時で、スチリペントール及びクロバザムがフェンフルラミンの薬物動態に及ぼす影響を評価した。バルプロ酸の併用有無にかかわらず、スチリペントール及びクロバザムのフェンフルラミンの薬物動態に及ぼす影響は、FINTEPLA が定常状態にある場合の方が FINTEPLA の初回投与時よりも大きい。定常状態においては、FINTEPLA 0.1 mg/kg 1 日 2 回（0.2 mg/kg/日）、最大 17 mg/日をスチリペントール及びクロバザムと併用投与すると、バルプロ酸の併用有無にかかわらず、FINTEPLA 0.2 mg/kg/日、最大 26 mg/日の単回投与時と比較して、フェンフルラミン AUC_{0-24h} が 166%増加し、ノルフェンフルラミン AUC_{0-24h} が 38%減少することが予想される [用法・用量 (2.1、2.2) 及び薬物相互作用 (7.1) 参照]。

定常状態におけるカンナビジオールの影響：

カンナビジオールの反復投与時に、FINTEPLA 0.35 mg/kg を単回併用投与した場合、FINTEPLA 単回投与と比較して、フェンフルラミンの AUC_{0-12h} が 59%、 C_{max} が 10%増加し、ノルフェンフルラミンの AUC_{0-12h} が 22%、 C_{max} が 33%減少した。この相互作用は臨床的に重要であるとは想定されない。

強力な CYP1A2 又は CYP2D6 阻害薬の影響：

健康被験者に FINTEPLA 0.4 mg/kg 単回投与とフルボキサミン（強力な CYP1A2 阻害薬）の定常状態（1 日 1 回 50 mg）での併用投与を行った場合、FINTEPLA 単回投与と比較して、フェンフル

ラミンの AUC_{0-INF} が 102%、 C_{max} が 22%増加し、ノルフェンフルラミンの AUC_{0-INF} が 22%、 C_{max} が 44%減少した [薬物相互作用 (7.1) 参照]。

健康被験者に FINTEPLA 0.4 mg/kg 単回投与とパロキセチン（強力な CYP2D6 阻害薬）の定常状態（1 日 1 回 30 mg）での併用投与を行った場合、FINTEPLA 単独投与と比較して、フェンフルラミンの AUC_{0-INF} が 81%、 C_{max} が 13%増加し、ノルフェンフルラミンの AUC_{0-INF} が 13%、 C_{max} が 29%減少した [薬物相互作用 (7.1) 参照]。

強力な CYP1A2、CYP2B6 又は CYP3A 誘導薬の影響：

健康被験者に FINTEPLA 0.4 mg/kg 単回投与とリファンピシン（CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A 誘導薬）の定常状態（1 日 1 回 600 mg）での併用投与を行った場合、FINTEPLA 単独投与と比較して、フェンフルラミンの AUC_{0-INF} が 58%、 C_{max} が 40%減少し、ノルフェンフルラミンの AUC_{0-INF} が 50%減少、 C_{max} が 13%増加した [薬物相互作用 (7.1) 参照]。

FINTEPLA の他の薬剤への影響：

FINTEPLA 0.7 mg/kg 単回投与とスチリペントール、クロバザム及びバルプロ酸配合剤の単回併用投与は、スチリペントール、クロバザム及びバルプロ酸配合剤の単独投与と比較して、スチリペントールの薬物動態に影響を及ぼさず、クロバザム及び N-脱メチル代謝物であるノルクロバザムの薬物動態にも、バルプロ酸の薬物動態にも影響を及ぼさなかった。カンナビジオール単独投与時と比較して、カンナビジオール反復投与時の FINTEPLA 0.35 mg/kg 単回併用投与は、カンナビジオールの薬物動態に影響は認められなかった。

In vitro 試験

フェンフルラミンは、in vitro で主に CYP1A2、CYP2B6、及び CYP2D6 により代謝される。わずかに関与する他の CYP 酵素は、CYP2C9、CYP2C19、及び CYP3A4/5 である。

CYP 基質に対するフェンフルラミン及びノルフェンフルラミンの影響：フェンフルラミン及びノルフェンフルラミンは、臨床的に重要となる濃度で、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4 の阻害薬又は誘導薬とはならない。

フェンフルラミン及びノルフェンフルラミンに対するトランスポーターの影響：フェンフルラミン及びノルフェンフルラミンは、P-g、BCRP、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K トランスポーターの基質ではない。

トランスポーターに対する FINTEPLA の作用：フェンフルラミン及びノルフェンフルラミンは、P-gp、BCRP、OAT1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K トランスポーターの阻害薬ではない。

13 非臨床毒性

13.1 発がん性、変異原性及び受胎能への影響

発がん性

Tg.rasH2 マウスにフェンフルラミン（0、5、15、40 及び 60 mg/kg/日）を 26 週間、また雌雄ラットにフェンフルラミン（0、1、2.5 及び 8 mg/kg/日）をそれぞれ 89 週間及び 97 週間経口投与した結果、いずれの動物種でも薬剤誘発性腫瘍の所見は認められなかった。ラットでは、試験での最高用量でのフェンフルラミン及びノルフェンフルラミン（主要代謝物）の血漿中曝露量（AUC）は、ヒト最大推奨用量（MRHD）である 26 mg/日でのヒトの血漿中曝露量と比較してそれぞれ約 5 倍及び 11 倍であった。

変異原性

フェンフルラミンは、*in vitro* 細菌突然変異 (Ames) 試験及びラットでの *in vivo* 小核試験及びコメット試験で陰性であった。

受胎能への影響

雌雄ラットに交配前の期間から交配期間中にフェンフルラミン (0、3.5、8 及び 20 mg/kg/日) を経口投与し、雌ラットに妊娠 7 日目まで投与を継続した結果、試験での最高用量で受胎能の低下、異常精子数の増加及び精巣上皮空胞化が認められ、中用量及び高用量で発情周期の変化、黄体及び着床の減少、胚死亡率の上昇が認められた。これらの用量で親動物毒性との関連があった。ラットの受胎能及び生殖能に対する無毒性量(雄ラット及び雌ラットでそれぞれ 8 及び 3.5 mg/kg/日) は、MRHD でのヒトの血漿中曝露量 (AUC) のそれぞれ約 3 倍及び約 0.6 倍のフェンフルラミンの血漿中曝露量、またそれぞれ約 5 倍及び約 3 倍のノルフェンフルラミンの曝露量と関連があった。

14 臨床試験

14.1 ドラベ症候群

2 歳以上の患者を対象とする DS に伴うてんかん発作の治療に対する FINTEPLA の有効性は、2～18 歳の患者を対象とした 2 つの無作為化二重盲検プラセボ対照試験で確立されている。

試験 1 (N=117) では、スチリペントールを投与されていない患者を対象に、FINTEPLA 0.7 mg/kg/日及び 0.2 mg/kg/日投与をプラセボと比較した (NCT02682927 及び NCT02826863)。試験 2 (N=85) では、スチリペントール及びクロバザムとバルプロ酸のいずれか又はその両方を投与されている患者を対象に、FINTEPLA 0.4 mg/kg/日投与をプラセボと比較した (NCT02926898)。両試験において、患者は DS の臨床診断を受けており、少なくとも AED1 剤又は迷走神経刺激又はケトン食療法など他の抗発作治療ではコントロール不良であった。

両試験とも 6 週間のベースライン期間があり、その間、安定した AED 療法を受けている間に最低 6 回の痙攣発作を起こす患者を対象とした。痙攣発作には、強直性、間代性、全身性強直間代性、強直性-弛緩性、二次性全身性強直間代性、半クローン性及び観察可能な運動徴候が認められる焦点発作を対象とした。ベースライン期間後に無作為割付して、2 週間 (試験 1) 又は 3 週間 (試験 2) の漸増期間及び、その後 FINTEPLA の用量を一定として 12 週間の維持期間とした。

試験 1 では、98%の患者が 1～4 種類の AED を併用していた。最も頻繁 (患者の 25%以上) に併用された AED は、バルプロ酸 (61%)、クロバザム (59%) 及びトピラマート (25%) であった。試験 2 では、100%の患者が 2～4 種類の AED を併用していた。最も頻繁 (患者の 25%以上) に併用された AED は、スチリペントール (100%)、クロバザム (94%) 及びバルプロ酸 (89%) であった。

両試験における有効性の主要評価項目は、14 週間 (試験 1) 又は 15 週間 (試験 2) の漸増期間及び維持期間 (すなわち投与期間) での 28 日あたりの痙攣発作頻度のベースラインからの変化量とした。また痙攣発作間の最長間隔の中央値も評価した。

試験 1 及び試験 2 において、28 日あたりの痙攣発作頻度の減少は、FINTEPLA の全用量群でプラセボと比較して統計学的に有意に大きかった (表 5)。FINTEPLA 投与開始後 3～4 週間以内に痙攣発作の減少が認められ、その効果は 14 週間又は 15 週間の投与期間にわたり概ね一定であった。

表 5 : ドラベ症候群患者における投与期間中の痙攣発作頻度の変化量（試験 1 及び試験 2）

痙攣発作頻度（28 日あたり）	プラセボ	FINTEPLA 0.2 mg/kg/日	FINTEPLA 0.7 mg/kg/日	FINTEPLA 0.4 mg/kg/日
試験 1	N=39	N=38	N=40	NA
ベースライン期間の中央値 プラセボとの相対差（%）* プラセボと比較した p 値	29.4	18.1 -31.7% 0.043	18.7 -70.0% <0.001	NA
試験 2	N=42	NA	NA	N=43
ベースライン期間中央値 プラセボとの相対差（%）* プラセボと比較した p 値	11.5	NA	NA	15.0 -59.5% <0.001

* 主要解析モデルより

0.4 mg/kg/日の患者もスチリペンツールを併用しており、FINTEPLA の曝露量が増加していた。

試験 1 及び試験 2 における投与期間中の痙攣発作頻度（28 日あたり）のベースラインからの発作反応のカテゴリー別の患者割合を図 1 及び図 2 にそれぞれ示す。

図 1 : ドラベ症候群患者における FINTEPLA 及びプラセボの発作反応のカテゴリー別の患者の割合（試験 1）

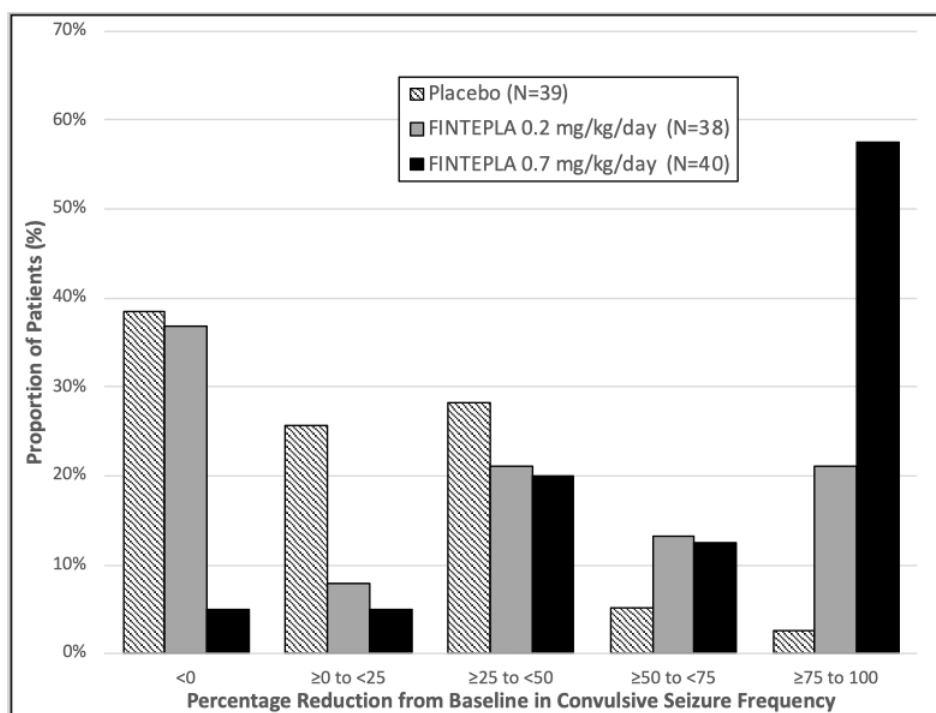
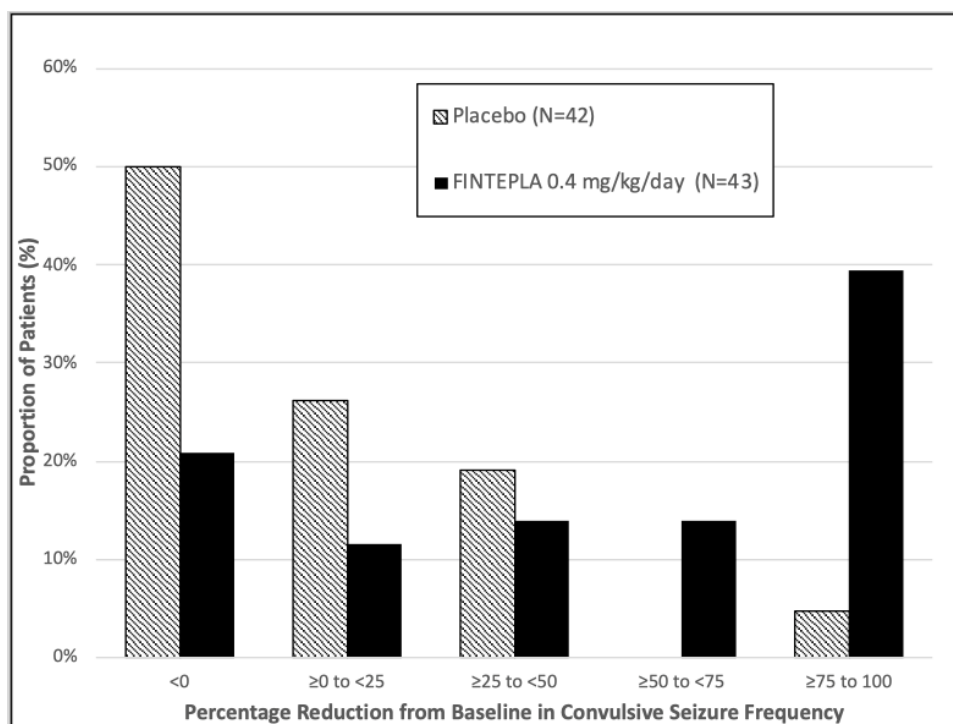


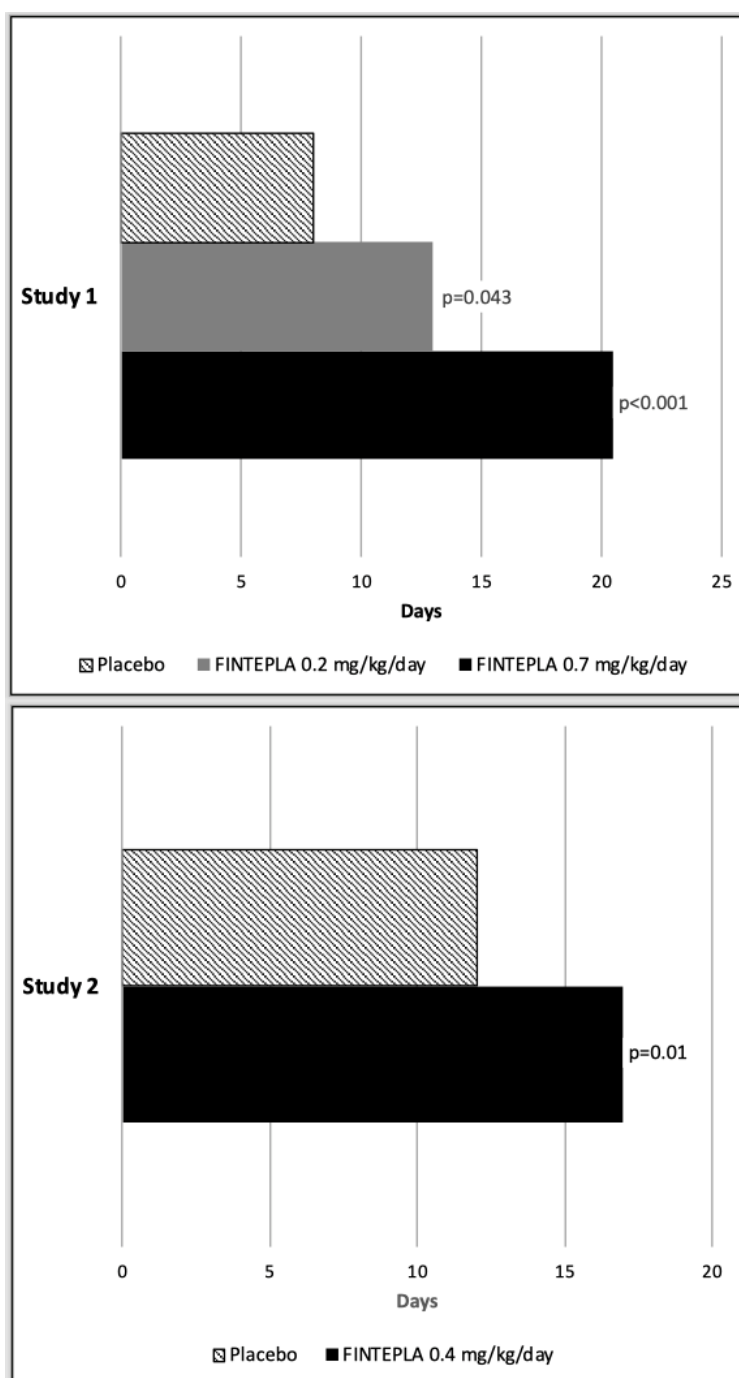
図 2 : ドラベ症候群患者における FINTEPLA 及びプラセボの発作反応のカテゴリ別の患者の割合（試験 2）



試験 1 で、投与期間中 14 週間で痙攣発作の報告がなかった症例は、FINTEPLA 0.7 mg/kg/日群では 40 例中 3 例（8%）、FINTEPLA 0.2 mg/kg/日群では 38 例中 3 例（8%）、これに対しプラセボ群では 0 例であった。試験 2 で、投与期間中 15 週間で痙攣発作の報告がなかった症例は、FINTEPLA 0.4 mg/kg/日群の 43 例中 1 例（2%）、これに対しプラセボ群では 0 例であった。

試験 1 及び試験 2 において、FINTEPLA はプラセボと比較して痙攣発作間の間隔が統計学的に有意に延長された（図 3）。

図 3 : ドラベ症候群患者における痙攣発作間の最長間隔の中央値 (試験 1 及び試験 2)



14.2 レノックス・ガストー症候群

2 歳以上の患者を対象とする LGS に伴うてんかん発作の治療に対する FINTEPLA の有効性は、2 ～35 歳の患者 263 例を対象とした無作為化二重盲検プラセボ対照試験で確立されている (試験 3 ; NCT03355209)。

試験 3 では、FINTEPLA 0.7 mg/kg/日及び 0.2 mg/kg/日投与をプラセボと比較した。患者は LGS の診断を受けており、迷走神経刺激又はケトン食療法による治療の有無にかかわらず、少なくとも AED 1 剤ではコントロール不良であった。試験には 4 週間のベースライン期間があり、その間、

安定した AED 療法を受けている間に最低 8 回の転倒発作を起こす患者を対象とした。転倒発作は転倒につながる事が認められる全般強直間代発作、二次性全般化強直間代発作、強直発作、脱力発作、強直間代発作である。ベースライン期間後に無作為割付して、2 週間の漸増期間及び、その後 FINTEPLA の用量を一定として 12 週間の維持期間とした。

試験 3 では、99%の患者が 1～4 種類の AED を併用していた。最も頻繁（患者の 25%以上）に併用された AED は、クロバザム（45%）、ラモトリギン（34%）及びバルプロ酸（56%）であった。試験 3 における有効性の主要評価項目は、14 週間の漸増期間及び維持期間（すなわち投与期間）での 28 日あたりの転倒発作頻度のベースラインからの変化率の中央値とした。治験責任医師が評価した臨床全般印象度（CGI-I）による改善（軽度改善、中等度改善、著明改善）が認められた患者の割合を副次評価項目に設定した。

試験 3 において、28 日あたりの転倒発作頻度のベースラインからの変化率（減少）の中央値は、FINTEPLA の 0.7 mg/kg/日投与群でプラセボと比較して有意に大きかった（表 6）。FINTEPLA 投与開始後 2 週間以内に転倒発作の減少が認められ、その効果は 14 週間の投与期間にわたり概ね一定であった。

28 日あたりの転倒発作頻度のベースラインからの減少率の中央値は、低用量（0.2 mg/kg/日）の FINTEPLA 投与群ではプラセボと比較して統計学的有意差が認められなかった（表 6）。

表 6： レノックス・ガストー症候群患者の投与期間の転倒発作頻度の変化（試験 3）

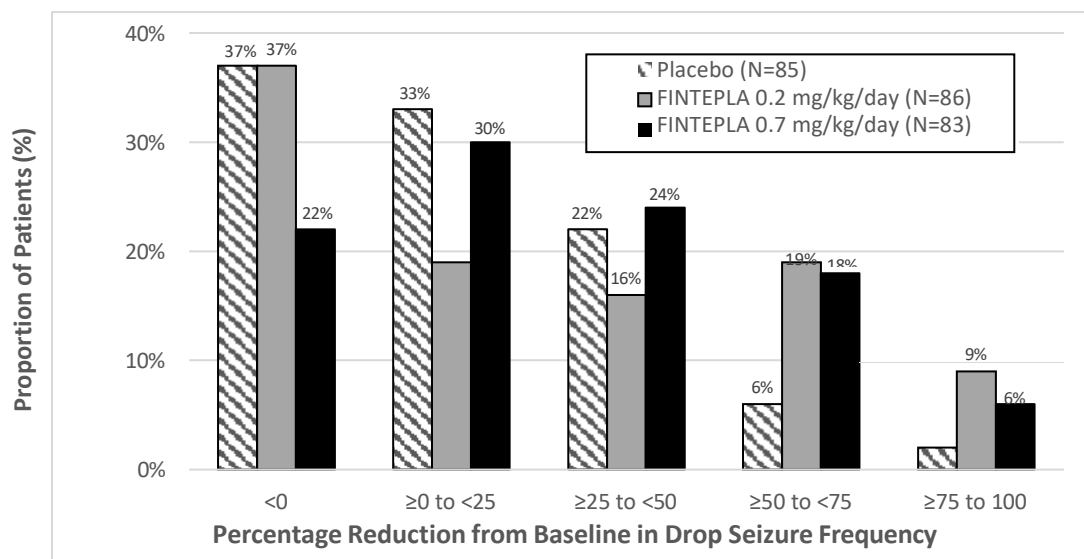
転倒発作頻度（28 日あたり）	プラセボ	FINTEPLA 0.2 mg/kg/日	FINTEPLA 0.7 mg/kg/日
試験 3	N=85*	N=86	N=83*
ベースライン期間の発作頻度の中央値	55.0	77.8	80.0
投与期間のベースラインからの変化率の中央値	-8.7%	-13.2%	-23.7%
プラセボと比較した p 値		0.1917 [#]	0.0037

* 有効性解析の対象となった総患者数は、無作為化二重盲検プラセボ対照試験の対象となった総患者数より少ない。これは欠測データが生じた患者を有効性解析から除外したためである。

統計学的に有意ではない

試験 3 における投与期間中の 28 日あたりの転倒発作頻度のベースラインからの減少のカテゴリ別の患者割合を図 4 に示す。

図 4 : レノックス・ガストー症候群患者における FINTEPLA 及びプラセボの発作反応のカテゴリ別の患者の割合（試験 3）



FINTEPLA を投与した患者では、プラセボに比べ治験責任医師が評価した CGI-I で数値上大きな改善が認められた。

16 供給、保管及び取扱い

16.1 供給方法

FINTEPLA 内用液は、フェンフルラミン 2.2 mg/mL を有する無色澄明のチェリー味の液体であり、チャイルドレジスタンススクロージャー付の白色のプラスチックボトルで下記の形態で提供される：

- 360 mL ボトル（NDC 43376-322-36）1 本入りカートン
- 30 mL ボトル（NDC 43376-322-30）1 本入りカートン

調剤前に薬剤師が圧入ボトルアダプターを調剤ボトルに挿入する。薬局は 3 mL 又は 6 mL の目盛り付き経口投与用シリンジを提供する。

16.2 保管及び取扱い

FINTEPLA は 20～25°C（68～77°F）の室温で保存し、温度域として 15～30°C（59～86°F）が許容される [USP 管理室温参照]。

冷蔵又は凍結しないこと。ボトルとシリンジを一緒に保管する。

ボトルの最初の開封から 3 ヶ月後、又はボトルの「廃棄」日のいずれか早い日に、未使用分があれば廃棄する。

17 患者向け情報

米国食品医薬品局（FDA）承認済の患者向け情報（医薬品ガイド）を参照するよう患者に指導すること。

投与情報

FINTEPLA を処方されている患者には、薬局が提供する経口投与用シリンジを使用するよう指導すること [用法・用量 (2.6) 及び患者向け情報 (医薬品ガイド) 参照]。未使用の FINTEPLA は、開封から 3 ヶ月経過後、又はボトルの「廃棄」日が過ぎた時点のいずれか早い時期に廃棄するよう患者に指導すること [供給・保管及び取扱い (16.1), 16.2 参照]。

心臓弁膜疾患及び肺動脈性肺高血圧症

重篤な心臓弁の変化及び肺動脈の高血圧をモニタリングするために、心エコー検査により心臓モニタリングを実施しなければならないことを患者に知らせること [警告及び使用上の注意 (5.1) 参照]。

FINTEPLA REMS プログラム

FINTEPLA は、FINTEPLA REMS と呼ばれるプログラムの枠組み内でのみ使用可能である [「警告及び使用上の注意 (5.2)」参照]。以下の重要な要件を患者に知らせること：

- 患者はプログラムに登録し、継続する心エコー検査のモニタリング要件を遵守すること [警告及び使用上の注意 (5.1) 参照]。

FINTEPLA は認定された医療従事者によってのみ処方され、プログラムに参加している認定された薬局でのみ調剤される。したがって、本製品の入手方法に関する情報について患者に電話番号及びウェブサイトを提供すること [警告及び使用上の注意 (5.2) 参照]。

食欲減退、体重減少

FINTEPLA の投与中に食欲減退が頻発し、体重減少の原因となりうることを患者に知らせること [警告及び使用上の注意 (5.3) 参照]。

傾眠、鎮静、嗜眠

FINTEPLA は傾眠、鎮静、嗜眠を生じる可能性があることを患者に知らせること。自動車など危険を伴う機械の操作について、FINTEPLA が患者に悪影響（判断力、思考力、運動能力の障害）を及ぼさないとある程度判断できるまで、患者に注意すること [警告及び使用上の注意 (5.4) 参照]。

自殺念慮及び自殺行動

抗てんかん薬が自殺念慮や自殺行動のリスクを高める可能性があることを、患者、その介護者及びその家族に知らせ、うつ病の症状の発現や悪化、気分や行動の異常な変化、又は自殺念慮、自殺行動、自傷行為の思考の発現などに注意するよう促すこと。患者、介護者及び家族に、懸念される行動を直ちに医療従事者に報告するよう指導すること [警告及び使用上の注意 (5.5) 参照]。

抗てんかん薬 (AED) の中止

医療従事者と相談せずに FINTEPLA の使用を中止しないよう患者に知らせること。発作頻度の増加及びてんかん重積状態の可能性を軽減するため、FINTEPLA は通常徐々に中止する [用法・用量 (2.7)、警告及び使用上の注意 (5.6) 参照]。

セロトニン症候群

生命を脅かす可能性のあるセロトニン症候群のリスクについて患者に知らせること。セロトニン症候群の徴候及び症状について患者に知らせ、特定の OTC 薬及びハーブサプリメントがこのリスクを増大させる可能性があることを知らせること [警告及び使用上の注意 (5.7) 参照]。

血圧上昇

FINTEPLA は血圧上昇を引き起こす可能性があることを患者に知らせること [警告及び使用上の注意 (5.8) 参照]。

緑内障

FINTEPLA は散瞳を引き起こし、閉塞隅角緑内障を誘発する可能性があることを患者に知らせること。急激な視力低下又は眼痛が認められた場合には、医療従事者に連絡するよう患者に指導すること [警告及び使用上の注意 (5.9) 参照]。

妊娠登録

FINTEPLA 投与中に患者が妊娠した場合や妊娠するつもりである場合には、医療従事者に連絡するよう患者に知らせること。FINTEPLA を服用している女性が妊娠した場合は、北米てんかん薬 (North American Antiepileptic Drug ; NAAED) 妊娠登録システムに登録するよう推奨すること。この登録システムは、妊娠中の抗てんかん薬の安全性に関する情報を収集している [特殊な患者集団での使用 (8.1) 参照]。

販売者：Zogenix 社

5959 Horton Street, Suite 500, Emeryville CA, 94608

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Fintepla 2.2 mg/mL oral solution

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each mL contains 2.2 mg of fenfluramine (as fenfluramine hydrochloride).

Excipient(s) with known effect

Glucose (maize): 0.627 mg/mL

Sodium ethyl para-hydroxybenzoate (E 215): 0.23 mg/mL

Sodium methyl para-hydroxybenzoate (E 219): 2.3 mg/mL

Sulfur dioxide (E 220): 0.000009 mg/mL

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Oral solution.

Clear, colourless, slightly viscous liquid, with a pH of 5.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Fintepla is indicated for the treatment of seizures associated with Dravet syndrome as an add-on therapy to other anti-epileptic medicines for patients 2 years of age and older.

4.2 Posology and method of administration

Fintepla should be initiated and supervised by physicians with experience in the treatment of epilepsy.

Fintepla is prescribed and dispensed according to the Fintepla controlled access programme (see section 4.4).

Posology

Paediatric (children aged 2 years and older) and adult populations

Table 1: Dosage recommendations

	<u>without</u> stiripentol	<u>with</u> stiripentol
Starting dose – first week	0.1 mg/kg taken twice daily (0.2 mg/kg/day)	

Day 7 - second week*	0.2 mg/kg twice daily (0.4 mg/kg/day)	Maintenance dose 0.2 mg/kg twice daily (0.4 mg/kg/day)
Day 14 - Further titration as applicable*	0.35 mg/kg twice daily (0.7 mg/kg/day)	Not applicable
Maximal recommended dose	26 mg (13 mg twice daily i.e. 6.0 mL twice daily)	17 mg (8.6 mg twice daily i.e. 4.0 mL twice daily)

* For patients who are tolerating fenfluramine and require a further reduction of seizures. For patients requiring more rapid titration, the dose may be increased every 4 days.

If the calculated dose is 3.0 mL or less, the green printed 3 mL syringe should be used.
If the calculated dose is more than 3.0 mL, the purple printed 6 mL syringe should be used.
The calculated dose should be rounded to the nearest graduated increment.

Discontinuation of treatment

When discontinuing treatment, the dose should be decreased gradually. As with all anti-epileptic medicines, abrupt discontinuation should be avoided when possible to minimize the risk of increased seizure frequency and status epilepticus.

Special populations

Patients with renal impairment

There are no clinical data available in subjects with renal impairment.

Patients with hepatic impairment

There are no clinical data available in subjects with hepatic impairment.
Administration to patients with moderate or severe liver impairment is not recommended.

Elderly

There are no data on the use of Fintepla in elderly patients.

Paediatric population

The safety and efficacy of Fintepla in children below 2 years of age has not yet been established. No data are available.

Method of administration

Fintepla is to be administered orally.
Fintepla may be taken with or without food.
Fintepla is compatible with commercially available gastric and nasogastric feeding tubes (see section 6.6).
Fintepla contains a very limited amount of digestible carbohydrates and is compatible with a ketogenic diet.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or any of the excipients listed in section 6.1.
Aortic or mitral valvular heart disease.
Pulmonary arterial hypertension.

Within 14 days of the administration of monoamine oxidase inhibitors due to an increased risk of serotonin syndrome.

4.4 Special warnings and precautions for use

Aortic or mitral valvular heart disease and pulmonary arterial hypertension

Because of reported cases of valvular heart disease that may have been caused by fenfluramine at higher doses used to treat adult obesity, cardiac monitoring must be performed using echocardiography. In the controlled clinical studies of fenfluramine for the treatment of Dravet syndrome, no valvular heart disease was observed.

Prior to starting treatment, patients must undergo an echocardiogram to establish a baseline prior to initiating treatment (see section 4.3) and exclude any pre-existing valvular heart disease or pulmonary hypertension.

Echocardiogram monitoring should be conducted every 6 months for the first 2 years and annually thereafter. If an echocardiogram indicates pathological valvular changes, a follow-up echocardiogram should be considered at an earlier timeframe to evaluate whether the abnormality is persistent. If pathological abnormalities on the echocardiogram are observed, it is recommended to evaluate the benefit versus risk of continuing fenfluramine treatment with the prescriber, caregiver, and cardiologist.

If treatment is stopped because of aortic or mitral valvular heart disease, appropriate monitoring and follow-up should be provided in accordance with local guidelines for the treatment of aortic or mitral valvular heart disease.

With past use in higher doses to treat adult obesity, fenfluramine was reported to be associated with pulmonary arterial hypertension. Pulmonary arterial hypertension was not observed in the clinical programme, but because of the low incidence of this disease, the clinical trial experience with fenfluramine is inadequate to determine if fenfluramine increases the risk for pulmonary arterial hypertension in patients with Dravet syndrome.

If echocardiogram findings are suggestive of pulmonary arterial hypertension, a repeat echocardiogram should be performed as soon as possible and within 3 months to confirm these findings. If the echocardiogram finding is confirmed suggestive of an increased probability of pulmonary arterial hypertension defined as “intermediate probability” by the 2015 European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS) Guidelines, it should lead to a benefit-risk evaluation of continuation of Fintepla by the prescriber, carer, and cardiologist. If the echocardiogram finding, after confirmation, suggests a high probability of pulmonary arterial hypertension, as defined by the 2015 ESC and ERS Guidelines, it is recommended fenfluramine treatment should be stopped.

Decreased appetite and weight loss

Fenfluramine can cause decreased appetite and weight loss (see section 4.8). An additive effect on decreased appetite can occur when fenfluramine is combined with other anti-epileptic medicines, for example stiripentol. The decrease in weight appears to be dose related. Most subjects resumed weight gain over time while continuing treatment. The patient's weight should be monitored. A benefit risk evaluation should be undertaken prior to commencing treatment with fenfluramine in patients with a history of anorexia nervosa or bulimia nervosa.

Fintepla controlled access programme

A controlled access programme has been created to 1) prevent off-label use in weight management in obese patients and 2) confirm that prescribing physicians have been informed of the need for periodic cardiac monitoring in patients taking Fintepla.

Somnolence

Fenfluramine can cause somnolence.

Other central nervous system depressants, including alcohol, could potentiate the somnolence effect of fenfluramine (see sections 4.5 and 4.7).

Suicidal behaviour and ideation

Suicidal behaviour and ideation have been reported in patients treated with anti-epileptic medicines in several indications. A meta-analysis of randomised placebo-controlled trials with anti-epileptic medicines that did not include fenfluramine has shown a small increased risk of suicidal behaviour and ideation. The mechanism of this risk is not known, and the available data do not exclude the possibility of an increased risk for fenfluramine. Patients and caregivers of patients should be advised to seek medical advice should any signs of suicidal behaviour and ideation emerge.

Serotonin syndrome

As with other serotonergic agents, serotonin syndrome, a potentially life-threatening condition, may occur with fenfluramine treatment, particularly with concomitant use of other serotonergic agents (including SSRIs, SNRIs, tricyclic antidepressants, or triptans); with agents that impair metabolism of serotonin such as MAOIs; or with antipsychotics that may affect the serotonergic neurotransmitter systems (see sections 4.3 and 4.5).

Serotonin syndrome symptoms may include mental status changes (eg, agitation, hallucinations, coma), autonomic instability (eg, tachycardia, labile blood pressure, hyperthermia), neuromuscular aberrations (eg, hyperreflexia, incoordination), and/or gastrointestinal symptoms (eg, nausea, vomiting, diarrhoea).

If concomitant treatment with fenfluramine and other serotonergic agents that may affect the serotonergic systems is clinically warranted, careful observation of the patient is advised, particularly during treatment initiation and dose increases.

Increased seizure frequency

As with other anti-epileptic medicines, a clinically relevant increase in seizure frequency may occur during treatment with fenfluramine, which may require adjustment in the dose of fenfluramine and/or concomitant anti-epileptic medicines, or discontinuation of fenfluramine, should the benefit-risk be negative.

Cyproheptadine

Cyproheptadine is a potent serotonin receptor antagonist and may therefore decrease the efficacy of fenfluramine. If cyproheptadine is added to treatment with fenfluramine, patients should be monitored for worsening of seizures. If fenfluramine treatment is initiated in a patient taking cyproheptadine, fenfluramine's efficacy may be reduced.

Glaucoma

Fenfluramine can cause mydriasis and can precipitate angle closure glaucoma. Discontinue therapy in patients with acute decreases in visual acuity. Consider discontinuation if there is ocular pain and another cause cannot be determined.

Strong CYP1A2 or CYP2B6 inducers

Co-administration with strong CYP1A2 inducers or CYP2B6 inducers may decrease fenfluramine plasma concentrations (see section 4.5).

An increase in fenfluramine dosage should be considered when co-administered with a strong CYP1A2 or CYP2B6 inducer; the maximum daily dose should not be exceeded.

Excipients

This medicinal product contains sodium ethyl para-hydroxybenzoate (E 215) and sodium methyl para-hydroxybenzoate (E 219) which may cause allergic reactions (possibly delayed).

It also contains sulfur dioxide (E 220) which may rarely cause severe hypersensitivity reactions and bronchospasm.

Patients with rare glucose-galactose malabsorption should not take this medicinal product.

This medicinal product contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per the maximum daily dose of 12 mL, that is to say essentially 'sodium-free'.

This medicinal product contains glucose which may be harmful to the teeth.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Pharmacodynamic interactions

Pharmacodynamic interactions with other central nervous system depressants increase the risk of aggravated central nervous system depression. Examples of such depressants are other serotonergic agents (including SSRIs, SNRIs, tricyclic antidepressants, or triptans); agents that impair metabolism of serotonin such as MAOIs; or antipsychotics that may affect the serotonergic neurotransmitter systems (see sections 4.3 and 4.4).

Pharmacokinetic interactions

Clinical studies

Effect of steady state stiripentol plus clobazam and/or valproate on fenfluramine

At steady state in the Phase 3 studies, the co-administration of 0.2 mg/kg twice daily (0.4 mg/kg/day), maximum 17 mg/day, fenfluramine with a standard anti-epileptic medicine regimen of stiripentol plus clobazam and/or valproate, resulted in a 130% increase in fenfluramine AUC₀₋₂₄ and a 60% decrease in norfenfluramine AUC₀₋₂₄, as compared to 0.35 mg/kg twice daily (0.7 mg/kg/day), maximum 26 mg/day, fenfluramine without stiripentol (see section 4.2).

Effect of steady state cannabidiol on fenfluramine

Co-administration of a single 0.35 mg/kg dose of fenfluramine with repeated doses of cannabidiol increased the AUC_{0-INF} of fenfluramine by 59% and the C_{max} by 10%, and decreased the AUC_{0-INF} of norfenfluramine by 22% and the C_{max} by 33%, as compared to fenfluramine administered alone. Co-administration of a single 0.35 mg/kg dose of fenfluramine, with repeated doses of cannabidiol, did not affect the pharmacokinetics of cannabidiol, as compared to cannabidiol alone. No dose adjustment is necessary when fenfluramine is co-administered with cannabidiol.

In vitro studies

Co-administration with strong CYP1A2 inducers or CYP2B6 inducers may decrease fenfluramine plasma concentrations.

Effect of fenfluramine on other medicinal products

Co-administration of a single 0.7 mg/kg dose of fenfluramine, with a single dose of a stiripentol, clobazam, and valproic acid combination, did not affect the pharmacokinetics of stiripentol, nor the pharmacokinetics of clobazam or its N-desmethyl-metabolite norclobazam, nor the pharmacokinetics of valproic acid, as compared to the stiripentol, clobazam, and valproic acid combination alone.

Effect of fenfluramine on CYP2D6 substrates

In vitro studies indicate that fenfluramine may inhibit CYP2D6. It has been reported that steady-state desipramine concentrations increase approximately 2-fold with concomitant administration of fenfluramine. Co-administration of fenfluramine with CYP2D6 substrates may increase their plasma concentrations.

Effect of fenfluramine on CYP2B6 and CYP3A4 substrates

In vitro studies indicate that fenfluramine may induce CYP2B6 and may induce intestinal CYP3A4. Co-administration of fenfluramine with CYP2B6 substrates or CYP3A4 substrates may decrease their plasma concentrations.

Effect of fenfluramine on MATE1 substrates

In vitro studies indicate that norfenfluramine (major and pharmacologically active metabolite) may inhibit MATE1 at clinically relevant concentrations. Co-administration of fenfluramine with MATE1 substrates may increase their plasma concentrations.

4.6 Fertility, pregnancy, and lactation

Pregnancy

There are limited data (less than 300 pregnancy outcomes) from the use of fenfluramine in pregnant women.

Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to reproductive toxicity in the absence of paternal or maternal toxicity (see section 5.3).

As a precautionary measure, it is preferable to avoid the use of Fintepla during pregnancy.

Breast-feeding

It is unknown whether fenfluramine/metabolites are excreted in human milk.

Available pharmacokinetic data in animals have shown excretion of fenfluramine/metabolites in milk (see section 5.3).

A risk to the suckling child cannot be excluded.

A decision must be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue/abstain from Fintepla therapy taking into account the benefit of breast-feeding for the child and the benefit of therapy for the woman.

Fertility

No effects of fenfluramine on human fertility up to clinical doses of 104 mg/day were noted. However, animal studies suggest that Fintepla may possibly affect female fertility (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Fintepla has moderate influence on the ability to drive and use machines because it may cause somnolence and fatigue. Patients should be advised not to drive or operate machinery until they have gained sufficient experience to gauge whether it adversely affects their abilities (see section 4.8).

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The most commonly reported adverse reactions are decreased appetite (44.2%), diarrhoea (30.8%), pyrexia (25.6%), fatigue (25.6%), upper respiratory tract infection (20.5%), lethargy (17.5%), somnolence (15.4%), and bronchitis (11.6%).

Tabulated list of adverse reactions

Adverse reactions reported with fenfluramine in placebo-controlled clinical studies are listed in the table below by System Organ Class and frequency. Frequencies are defined as very common ($\geq 1/10$) or common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$).

Table 2: Adverse reactions

MedDRA System Organ Class	Very common	Common
Infections and infestations	Bronchitis Upper respiratory tract infection	Ear infection
Metabolism and nutrition disorders	Decreased appetite	
Psychiatric disorders		Abnormal behaviour Irritability
Nervous system disorders	Lethargy Somnolence Status epilepticus Tremor	
Gastrointestinal disorders	Constipation Diarrhoea Vomiting	
General disorders and administration site conditions	Pyrexia Fatigue	
Investigations	Blood glucose decreased Echocardiogram abnormal (trace regurgitation) Weight decreased	
Injury, poisoning, and procedural complications	Fall	

Description of selected adverse reactions

Long-term safety

Fenfluramine was used by 330 patients in an open-label trial for up to 3 years. The most commonly reported adverse reactions were decreased appetite (18.8%), echocardiogram abnormal (trace regurgitation) (8.2%), weight decreased (6.1%) and abnormal behaviour (5.2%).

Decreased appetite and weight loss

Fenfluramine can cause decreased appetite and weight loss. In the controlled trials of children and young adults with Dravet syndrome 34.4% of fenfluramine-treated patients had decreased appetite, compared to 8.3% of patients on placebo and approximately 18.9% of fenfluramine-treated patients

had a decrease in weight $\geq 7\%$ from their baseline weight, compared to 2.4% of patients on placebo. The decreases in appetite and weight appeared to be dose related. Most subjects resumed weight gain over time while continuing fenfluramine treatment.

Status epilepticus

In the phase 3 clinical trials the observed frequency of status epilepticus was 2.4% in the placebo group and 6.6% in the fenfluramine group. There were no discontinuations due to status epilepticus.

Echocardiographic safety assessments of valvular regurgitation

The possible occurrence of valvular heart disease was evaluated in the placebo-controlled and open-label extension studies for up to 3 years duration.

No patient developed any valvular heart disease in the double-blind studies or during the open-label extension study with treatment up to 3 years duration. Trace mitral valve regurgitation was reported 17.9% of subjects in the 0.2 mg/kg/day group (n=7/39), 22.5% in the 0.7 mg/kg/day group (n= 9/40), 20.9% in the 0.4 mg/kg/day group (n=9/43) and in 9.5% in the placebo group (n= 8/84). Mild mitral regurgitation was reported in 2.3% of the 0.4 mg/kg/day group (n=1/43). Trace aortic regurgitation was reported in 7.9% of the subjects in the 0.7 mg/kg/day group (n= 3/40). However, trace and mild mitral regurgitation, and trace aortic regurgitation are all non-pathologic findings as defined by the 2015 ESC and ERS Guidelines. All of the incidences reported were transient.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via [the national reporting system listed in Appendix V](#).

4.9 Overdose

Only limited data have been reported concerning clinical effects and management of overdose of fenfluramine. Agitation, drowsiness, confusion, flushing, tremor (or shivering), fever, sweating, abdominal pain, hyperventilation, and dilated non-reactive pupils were reported at much higher doses of fenfluramine than those included in the clinical trial program.

Reportedly, the treatment of fenfluramine intoxication should include gastric lavage. Vital functions should be monitored closely, and supportive treatment administered in case of convulsions, arrhythmias, or respiratory difficulties.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: antiepileptics, other antiepileptics; ATC code: N03AX26

Mechanism of action

Fenfluramine is a serotonin releasing agent, and thereby stimulates multiple 5-HT receptor sub-types through the release of serotonin. Fenfluramine may reduce seizures by acting as an agonist at specific serotonin receptors in the brain, including the 5-HT1D, 5-HT2A, and 5-HT2C receptors, and also by acting on the sigma-1 receptor. The precise mode of action of fenfluramine in Dravet syndrome is not known.

Clinical efficacy

Children and young adults

The effectiveness of fenfluramine in children and young adults with Dravet syndrome was evaluated in two randomised, multicentre, placebo-controlled studies.

Study 1 (N=119) was a 3-arm, multicentre, randomised, double-blind, parallel group, placebo-controlled study consisting of a 6-week baseline period followed by a 2-week titration period and a 12-week maintenance period for a total of 14 weeks treatment. Eligible patients were randomised 1:1:1 to one of two doses of fenfluramine (0.7 mg/kg/day or 0.2 mg/kg/day, maximum 26 mg/day) or placebo. The mean (standard deviation) age of patients enrolled in Study 1 was 9.0 (4.7) years, with a range of 2 to 18 years. The majority of patients were ≥ 6 years of age (73.9%) and the minority < 6 years (26.1%), male (53.8%), and white (82.4%). All enrolled patients were inadequately controlled on at least one anti-epileptic medicine, with or without vagal nerve stimulation and/or ketogenic diet. Patients were taking between one and five anti-epileptic medicines at study entry. The most frequently used concomitant anti-epileptic medicines ($\geq 25\%$ overall) were valproate (59.6%), clobazam (58.8%), and topiramate (25.2%). In Study 1, the median baseline convulsive seizure frequency per 28 days was 34.0, 17.5, and 21.2 in the placebo, fenfluramine 0.2 mg/kg/day, and fenfluramine 0.7 mg/kg/day groups, respectively.

Study 2 (previously known as 1504) (N=87) was a 2-arm, multicentre, randomised, double-blind, parallel group, placebo-controlled study consisting of a 6-week baseline period followed by a 3-week titration period and a 12-week maintenance period for a total of 15 weeks treatment. Eligible patients were randomised 1:1 to fenfluramine 0.4 mg/kg/day (maximum 17 mg/day) or placebo added to their stable standard of care regimen of stiripentol (plus clobazam and/or valproate) and possibly other anti-epileptic medicines. The mean (standard deviation) age of patients enrolled in Study 2 was 9.1 (4.80) years, with a range of 2 to 19 years. The majority of patients were ≥ 6 years of age (72.4%) and the minority < 6 years (27.6%), male (57.5%) and, where reported, white (59.8%). All enrolled subjects were inadequately controlled on at least one anti-epileptic medicine, which included stiripentol, with or without vagal nerve stimulation and/or ketogenic diet. The median baseline convulsive seizure frequency per 28 days was 10.7 and 14.3 in the placebo and fenfluramine 0.4 mg/kg/day groups, respectively.

Table 3: Study 1 and Study 2 (previously known as 1504): results of primary and selected secondary efficacy endpoints

		Study 1			Study 2	
		Placebo	Fenfluramine 0.2 mg/kg/day	Fenfluramine 0.7 mg/kg/day	Placebo + stiripentol	Fenfluramine 0.4 mg/kg/day + stiripentol
Convulsive Seizure Frequency	N	39	39	40	44	43
	Baseline. Median (min, max)	34.0 (3.3, 147.3)	17.5 (4.8, 623.5)	21.2 (4.9, 127.0)	10.7 (2.7, 162.7)	14.3 (2.7, 213.3)
Maintenance period	N	39	39	40	44	42
	At end of maintenance period. Median (min, max)	25.7 (3.6, 204.7)	17.1 (0.0, 194.3)	4.9 (0, 105.5)	11.4 (0.7, 169.3)	3.9 (0.0, 518.0)
	Reduction in mean monthly baseline-adjusted Convulsive Seizure Frequency compared to	-	36.7% p=0.016	67.3% p<0.001	-	54.9 % p<0.001

		Study 1			Study 2	
		Placebo	Fenfluramine 0.2 mg/kg/day	Fenfluramine 0.7 mg/kg/day	Placebo + stiripentol	Fenfluramine 0.4 mg/kg/day + stiripentol
	Placebo					
% reduction in convulsive seizures	Number (%) of patients with ≥50% reduction in monthly convulsive seizures - change from baseline Effect size ¹ Relative Risk	4 (10.3%)	17 (43.6%) ES=33.3% RR: 4.25	29 (72.5%) ES=62.2% RR: 7.07	4 (9.1%)	23 (54.8%) ES=45.7 RR: 6.02
Maintenance period						
	Number (%) of patients with ≥75% reduction in monthly convulsive seizures - change from baseline Effect size ¹ Relative Risk	2 (5.1%)	10 (25.6%) ES=20.5% RR: 5.00	21 (52.5%) ES=47.4% RR: 10.24	2 (4.5%)	17 (40.5%) ES=36.0% RR: 8.90
	Number (%) of patients with ≥100% reduction in monthly convulsive seizures - change from baseline Effect size ¹	0 (0%)	6 (15.4%) ES=15.4%	6 (15.0%) ES=15.0%	0 (0%)	2 (4.8%) ES=4.8%
Longest seizure-free interval (median)		9.5 days	15.0 days p=0.035	25.0 days p<0.001	13.0 days	22.0 days p=0.004
Titration + maintenance period						

¹ Effect size (ES) (Risk difference) calculated as proportion of Active-Placebo; RR: Relative Risk

Adults

The Dravet syndrome population in Study 1 and Study 2 was predominantly paediatric patients, with only 7 adult patients who were 18-19 years old (3.4%), and therefore limited efficacy and safety data were obtained in the adult Dravet syndrome population.

Open-label data

Patients who participated in Study 1 and Study 2 could participate in an open-label extension study. The primary objective of the open-label study was long-term effectiveness and safety of fenfluramine at doses of 0.2 to 0.7 mg/kg/day, whereby the dose of fenfluramine could be titrated to optimize treatment. Data are reported for 330 patients who participated in the open-label study and received fenfluramine for up to 3 years (median treatment period: 631 days; range: 7-1086). A total of 23% of subjects discontinued study participation during the open-label extension treatment period, including 15% due to lack of efficacy and 1% due to adverse events.

Paediatric population

The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with Fintepla in one or more subsets of the paediatric population in Dravet syndrome (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

Pharmacokinetics

The pharmacokinetics of fenfluramine and norfenfluramine were studied in healthy subjects and in paediatric patients with Dravet syndrome.

Absorption

For fenfluramine, the C_{max} occurs ~3 h following a single oral dose in healthy volunteers and is 28.6 ng/mL following a dose of 0.35 mg/kg and 59.3 ng/mL following a dose of 0.7 mg/kg fenfluramine. The AUC_{inf} is 673 ng × h/mL and 1660 ng × h/mL following 0.35 mg/kg and 0.7 mg/kg, respectively. For norfenfluramine, the C_{max} occurs ~12 h following a single oral dose in healthy volunteers and is 11.7 ng/mL and 16.1 ng/mL following a dose of 0.354 mg/kg or 0.78 mg/kg, respectively. The AUC_{inf} is 798 ng × h/mL and ~800 ng × h/mL following 0.35 mg/kg and 0.7 mg/kg, respectively. C_{max} and AUC_{inf} of fenfluramine appear dose proportional over the 0.35 to 0.7 mg/kg dose range in healthy volunteers. The C_{max} and AUC_{inf} of norfenfluramine are less than dose proportional over the 0.35 to 0.7 mg/kg dose range in healthy volunteers. The AUC_{inf} increase was 0.5-fold for the 0.7 mg/kg dose compared to the 0.35 mg/kg dose. The C_{max} increase was 0.7-fold for the 0.7 mg/kg dose compared to the 0.35 mg/kg dose.

In paediatric patients following fenfluramine dosing of 0.2 mg/kg/day, administered twice daily, steady state exposure (AUC_{0-24}) is 371 ng*h/mL for fenfluramine and 222 ng*h/mL for norfenfluramine. In paediatric patients following fenfluramine dosing of 0.7 mg/kg/day, administered twice daily with a maximum of 26 mg/day; steady state AUC_{0-24} is 1400 ng*h/mL for fenfluramine and 869 ng*h/mL for norfenfluramine following a dose of 0.7 mg/kg/day, administered twice daily. $C_{max,ss}$ was 68.6 ng/mL for fenfluramine and 37.8 ng/mL for norfenfluramine. When stiripentol is given concomitantly, the steady state AUC_{0-24} is 1030 ng*h/mL for fenfluramine and 139 ng*h/mL for norfenfluramine following a dose of 0.2 mg/kg/day, administered twice daily; the steady state AUC_{0-24} is 3240 ng*h/mL for fenfluramine and 364 ng*h/mL for norfenfluramine following a dose of 0.35 mg/kg/day, administered twice daily.

The absolute bioavailability of fenfluramine is approximately 75-83%. There was no effect of food on the pharmacokinetics of fenfluramine or norfenfluramine.

The plasma half-life of fenfluramine and norfenfluramine indicates that approximately 94% of steady-state would be reached in approximately 4 days for fenfluramine and 5 days for norfenfluramine (4 half-lives). In healthy subjects, the C_{max} accumulation ratio is 3.7-fold for fenfluramine and 6.4-fold for norfenfluramine and the AUC_{0-24} accumulation ratio is 2.6-fold for fenfluramine and 3.7-fold for norfenfluramine.

Distribution

Fenfluramine is 50% bound to human plasma proteins in vitro and binding is independent of fenfluramine concentrations. The geometric mean (CV%) volume of distribution (V_z/F) of fenfluramine is 11.9 (16.5%) L/kg following oral administration of fenfluramine in healthy subjects.

Biotransformation

Over 75% of fenfluramine is metabolised to norfenfluramine prior to elimination, primarily by CYP1A2, CYP2B6, and CYP2D6. Norfenfluramine is then deaminated and oxidized to form inactive metabolites. The extent to which these inactive metabolites are present in plasma and urine is unknown. The involvement of enzymes other than CYPs (e.g. UGTs) in the metabolism of norfenfluramine is unknown, but literature data indicate that norfenfluramine may be glucuronidated to a significant extent.

Transporters

Fenfluramine and norfenfluramine were not *in vitro* substrates of P-glycoprotein, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OATP1A2, OATP2B1, OCT1, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 and MATE2-K.

Elimination

Most of an orally administered dose of fenfluramine (>90%) is excreted in the urine mainly as metabolite; less than 5% is found in faeces. The geometric mean (CV%) clearance (CL/F) of fenfluramine is 6.9 L/h (29%) and the half-life is 20 hours following oral administration of fenfluramine in healthy subjects. The elimination half-life of norfenfluramine is ~30 h.

Special populations

Genetic polymorphisms

No impact of genotype in CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6, or CYP3A4 on fenfluramine or norfenfluramine PK was observed.

Renal impairment

Renal elimination is the predominant route of elimination of fenfluramine-related products, with more than 90% of the administered dose eliminated in the urine as parent or metabolites. There are no human clinical data on the effect of renal impairment on the PK of fenfluramine and norfenfluramine.

Hepatic impairment

No studies on the effect of hepatic impairment on the PK of fenfluramine in adults or children were found. With hepatic metabolism of fenfluramine, plasma drug concentrations may be affected in patients with significant hepatic impairment. Subjects with moderate or severe hepatic impairment were excluded from the phase 3 clinical trials.

Body weight

Drug clearance and PK exposure of fenfluramine and norfenfluramine are consistent across a broad range of BMI (12.3 to 35 kg/m²).

Gender

The pharmacokinetics of fenfluramine and norfenfluramine were consistent between males and females.

Race

The evaluation was limited by the small sample size of non-white subjects that no conclusion on the effect of race on the pharmacokinetics can be made. The genetic polymorphs of the enzymes that metabolize fenfluramine are similar across races, only their frequency differs. Thus, although the mean exposure may differ slightly depending on race, the range of exposure would be expected to be similar.

5.3 Preclinical safety data

Non-clinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, repeated dose toxicity or genotoxicity. Knowledge of potential long-term toxicity including carcinogenic potential is however still limited.

In a lactation study, rats were dosed orally with radiolabeled dexfenfluramine at 1.2 mg/kg, and samples of plasma and milk were collected over 24 hours following the dose. Both dexfenfluramine and nordexfenfluramine were found in milk at 2 hours after dosing and levels declined over 24 hours. No dexfenfluramine was found in the milk at 24 hours. Nordexfenfluramine was present in small amounts at 24 hours. The radioactivity milk:plasma ratio was 9 ± 2 at 2 hours and 5 ± 1 at 24 hours. Based on a bodyweight comparison, the human equivalent dose (0.2 mg/kg dexfenfluramine) is less than the maximum recommended human dose of Fintepla.

Reproduction and development

Fenfluramine and norfenfluramine crossed the placenta in pregnant rats and rabbits. Plasma exposures were higher in rat foetuses than in the dams, while plasma exposures in rabbits were comparable between does and foetuses; however the effects in human foetuses are unknown.

In an embryofoetal development study in rats, decreased foetal body weight and increased incidences of external and skeletal malformations were observed at the high dose level in association with maternal toxicity. No foetal abnormalities were noted at exposures at least five-fold the plasma AUC in humans administered the maximum recommended therapeutic dose of Fintepla.

No fenfluramine-related external, visceral or skeletal malformations or variations were determined in an embryofoetal development study in rabbits but increased post-implantation losses were evident at all doses secondarily to fenfluramine maternal toxicity (body weight loss and decreased food consumption). Additional clinical signs of dilated pupils and increased respiration rate and tremors were observed. Plasma exposures (AUC) in rabbits were below those in humans at the maximum recommended therapeutic dose of Fintepla.

In a pre- and post-natal study in rats, maternal toxicity was associated with an increase in stillbirths at the high dose. No adverse effects on the F₀ and F₁ generations were confirmed at five-fold higher plasma exposures (AUC) than in humans at the maximum recommended therapeutic dose of Fintepla. In the first generation of offspring, there were no effects on overall reproductive function.

Fenfluramine did not affect the reproductive performance of male rats. In female rats, a reduction in the fertility index (defined by the proportion of matings that resulted in pregnancies) was observed at maternally toxic doses that correlated with less corpora lutea, significantly fewer implantation sites and a higher percentage of pre- and post-implantation losses. No effects on the fertility index were noticed at plasma exposures (AUC) approximately equivalent to those in humans at the maximum recommended therapeutic dose of Fintepla.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Sodium ethyl para-hydroxybenzoate (E 215)
Sodium methyl para-hydroxybenzoate (E 219)
Sucralose (E 955)
Hydroxyethylcellulose (E 1525)
Monosodium phosphate (E 339)
Disodium phosphate (E 339)
Cherry flavouring powder:
 Acacia (E 414)
 Glucose (maize)
 Ethyl benzoate
 Natural flavouring preparations
 Natural flavouring substances
 Flavouring substances

Maltodextrin (maize)
Sulfur dioxide (E 220)
Potassium citrate (E 332)
Citric acid monohydrate (E 330)
Water for injections

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

4 years.

Shelf life after first opening

This medicinal product should be used within 3 months of first opening the bottle.

6.4 Special precautions for storage

This medicinal product does not require any special storage conditions. Do not refrigerate or freeze.

6.5 Nature and contents of container

Fintepla is presented in a white High Density Polyethylene (HDPE) bottle with a child-resistant, tamper-evident cap packaged in a carton, a Low Density Polyethylene (LDPE) press-in bottle adaptor, and Polypropylene (PP)/HDPE oral syringes. The oral syringe included in the pack should be used to administer the prescribed dose.

Presentations:

Bottle containing 60 mL oral solution, a bottle adaptor, two 3 mL oral syringes with 0.1 mL graduations, and two 6 mL syringes with 0.2 mL graduations.

Bottle containing 120 mL oral solution, a bottle adaptor, two 3 mL oral syringes with 0.1 mL graduations, and two 6 mL syringes with 0.2 mL graduations.

Bottle containing 250 mL oral solution, a bottle adaptor, two 3 mL oral syringes with 0.1 mL graduations, and two 6 mL syringes with 0.2 mL graduations.

Bottle containing 360 mL oral solution, a bottle adaptor, two 3 mL oral syringes with 0.1 mL graduations, and two 6 mL syringes with 0.2 mL graduations.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

Inserting the bottle adaptor:

When the bottle is first opened the bottle adaptor must be pushed into the bottle.

Wash and dry hands.

Remove the bottle adaptor packaging.

Place the bottle on a flat, firm surface.

Open the bottle.

Hold the bottle firmly.

Align the bottle adaptor with the open top of the bottle.

Push the bottle adaptor into the bottle using the palm of the hand.
The bottle adaptor should be flush with the top of the bottle.
The bottle adaptor should not be removed after each use.
The bottle cap can be screwed onto the bottle with the bottle adaptor in place.

Cleaning the syringe:

Separate the plunger from the syringe to rinse each part.
Rinse the oral syringe with clean water and allow it to air dry after each use.
Rinse the inside of the syringe and the plunger.
The syringe and plunger can be cleaned in a dishwasher.
Clean water can be pulled into the syringe with the plunger and pushed out several times to clean the syringe.
The syringe and plunger must be completely dry before the next use.

Feeding tubes

Fintepla oral solution is compatible with most enteral feeding tubes.
To flush the feeding tube, fill the syringe used for dosing with water and flush the tube. Do this 3 times.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Zogenix ROI Limited,
Trinity House,
Charleston Road,
Ranelagh,
Dublin 6,
D06 C8X4
Ireland

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/20/1491/001
EU/1/20/1491/002
EU/1/20/1491/003
EU/1/20/1491/004

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 18 December 2020

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>.

欧州製品概要

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

▼ 本医薬品は、追加監視の対象である。これにより新たな安全性情報の迅速特定が可能となる。医療従事者は、副作用の疑いがある場合に報告することが求められている。副作用の報告方法については、4.8を参照。

1. 医薬品名

Fintepla 2.2 mg/mL 内用液

2. 組成及び含量

1 mL 中にフェンフルラミン 2.2 mg（フェンフルラミン塩酸塩として）を含有する。

既知の作用のある添加物：

ブドウ糖（トウモロコシ）：0.627 mg/mL

パラオキシ安息香酸エチルナトリウム塩（E 215）：0.23 mg/mL

パラオキシ安息香酸メチルナトリウム塩（E 219）：2.3 mg/mL

二酸化硫黄（E 220）：0.000009 mg/mL

全ての添加物の一覧は 6.1 を参照すること。

3. 剤形・性状

経口液剤。

無色透明のわずかに粘稠性のある液体で、pH 5 である。

4. 臨床的特性

4.1 治療の対象となる適応症

Fintepla は、2 歳以上の患者を対象とし、他の抗てんかん薬の追加療法として、ドラベ症候群に伴うてんかん発作の治療を適応とする。

4.2 用法・用量

Fintepla は、てんかん治療の経験を有する医師により投与開始及び監視されなければならない。Fintepla は、Fintepla コントロールアクセスプログラムに従って処方及び調剤される。（4.4 参照）

用量

小児（2 歳以上の小児）及び成人

表 1：推奨用量

	スチリペンツール非併用	スチリペンツール併用
初回投与量～1 週目	0.1 mg/kg 1 日 2 回（0.2 mg/kg/日）	

7日目～2週目*	0.2 mg/kg 1日2回 (0.4 mg/kg/日)	維持用量 0.2 mg/kg 1日2回 (0.4 mg/kg/日)
14日目～ 必要に応じさらに漸増*	0.35 mg/kg 1日2回 (0.7 mg/kg/日)	該当なし
最大推奨用量	26 mg (13 mg 1日2回、 すなわち6.0 mL 1日2回)	17 mg (8.6 mg 1日2回、 すなわち4.0 mL 1日2回)

* フェンフルラミンに忍容性があり、さらに発作の軽減が必要な患者。より急速な漸増が必要な患者には、4日ごとに増量してもよい。

算出された投与量が 3.0 mL 以下の場合は、緑色で印字された 3 mL シリンジを使用すること。
算出された投与量が 3.0 mL を超える場合は、紫色で印字された 6 mL シリンジを使用すること。
算出された投与量は、四捨五入した最も近い投与量の目盛りとすること。

投与の中止

投与を中止する場合には、漸減すること。すべての抗てんかん薬と同様に、発作頻度の増加及びてんかん重積状態のリスクを最小限に抑えるために、可能な限り急速な中止を避けること。

特殊な患者集団

腎機能障害患者

腎機能障害を有する被験者を対象とした臨床データは得られていない。

肝障害のある患者

肝機能障害を有する被験者を対象とした臨床データは得られていない。
中等度以上の肝機能障害患者への投与は推奨されない。

高齢者

高齢患者を対象とした Fintepla 使用に関するデータは得られていない。

小児集団

2歳未満の小児に対する Fintepla の安全性及び有効性は確立されていない。データは得られていない。

投与方法

Fintepla は経口投与とする。

Fintepla は食事の有無にかかわらず服用可能である。

Fintepla は市販の胃及び経鼻胃栄養チューブに適合する（6.6 参照）。

Fintepla の含有する消化可能な炭水化物は微量であるため、ケトン食療法に適合する。

4.3 禁忌

6.1 に記載されている活性物質又は添加剤に対して過敏症のある患者。

大動脈弁又は僧帽弁の心臓弁膜疾患の患者。

肺動脈性肺高血圧症の患者。

セロトニン症候群のリスクが増加するため、モノアミン酸化酵素阻害薬の投与後 14 日以内の患者。

4.4 特別な警告及び使用上の注意

大動脈弁又は僧帽弁の心臓弁膜疾患及び肺動脈性肺高血圧症

フェンフルラミンを高用量で成人肥満の治療に使用して生じた可能性のある心臓弁膜疾患が報告されているため、心エコー検査による心臓のモニタリングを実施すること。ドラベ症候群の治療を目的としたフェンフルラミンの比較臨床試験では、心臓弁膜疾患を発症した患者は認められなかった。

投与開始前に、患者は心エコー検査を受け投与開始前のベースラインを設定し（4.3 参照）、心臓弁膜疾患又は肺動脈性肺高血圧症の既往のある患者を除外すること。

心エコー検査は、投与開始から 2 年間は 6 カ月毎、その後は毎年実施する必要がある。心エコー検査が病理学的な弁の変化を示している場合は、異常の持続の有無を評価するため、早期にフォローアップの心エコー検査を考慮すべきである。心エコー検査で病理学的異常が認められた場合、処方者、介護者、及び心臓専門医とフェンフルラミン投与継続のベネフィットとリスクの評価を実施することが推奨される。

大動脈弁又は僧帽弁の心臓弁膜疾患のため投与を中止する場合は、大動脈弁又は僧帽弁の心臓弁膜疾患の治療に関する地域の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必要がある。

過去に成人肥満患者で高用量のフェンフルラミンを使用した際に肺動脈性肺高血圧症が報告されている。肺動脈性肺高血圧症は臨床プログラムでは観察されていないが、本疾患の発現率が低いため、フェンフルラミンの臨床試験での経験からは、ドラベ症候群患者において肺動脈性肺高血圧症のリスクが増加するか判断するには不十分である。

心エコー検査の所見が肺動脈性肺高血圧症を示唆している場合は、これらの所見を確認するために、できるだけ早く 3 ヶ月以内に心エコー検査を再度実施すること。心エコー検査の所見により、2015 年の欧州心臓病学会（ESC）及び欧州呼吸器学会（ERS）ガイドラインで定義されている肺動脈性肺高血圧症の確率が「中程度の確率（intermediate probability）」に増加した疑いが認められた場合、処方者、介護者及び心臓専門医による Fintepla の継続のベネフィットとリスクの評価を実施すること。2015 年の ESC 及び ERS ガイドラインで定義されているように、確認後の心エコー検査の所見が肺動脈性肺高血圧症の可能性が高いことを示唆している場合は、フェンフルラミンの投与を中止することが推奨される。

食欲減退、体重減少

フェンフルラミンは食欲減退及び体重減少を引き起こす可能性がある（4.8 参照）。フェンフルラミンをスチリペントールなどの他の抗てんかん薬との併用で、食欲減退に対する相加作用が生じる可能性がある。体重の減少は用量に依存していると考えられる。ほとんどの被験者は、投与継続中に経時的に体重増加が回復した。患者の体重を観察する必要がある。神経性食欲不振症又は神経性過食症の既往がある患者では、フェンフルラミンの投与を開始する前にベネフィットとリスクの評価を実施すること。

Fintepla コントロールアクセスプログラム

コントロールアクセスプログラムは、1) 肥満患者の体重管理への適応外使用を防止し、2) Fintepla 服用患者を対象にした定期的な心臓モニタリングの必要性を処方医に周知していることを確認するために作成されたプログラムである。

傾眠

フェンフルラミンは傾眠を引き起こす可能性がある。

アルコールを含む他の中樞神経系抑制薬は、フェンフルラミンの傾眠作用を増強する可能性がある（4.5 及び 4.7 参照）。

自殺行動及び自殺念慮

数種類の適応症を対象として抗てんかん薬を投与された患者で、自殺行動及び自殺念慮が報告されている。フェンフルラミンを含まない抗てんかん薬を用いた無作為化プラセボ対照臨

床試験の統合解析で、自殺行動及び自殺念慮のリスクがわずかに増加することが示されている。このリスクの作用機序は不明であり、得られているデータからはフェンフルラミンのリスク増大の可能性を否定することはできない。患者及び患者の介護者には、自殺行動及び自殺念慮の徴候が現れた場合には医学的助言を求めるよう指導すること。

セロトニン症候群

他のセロトニン作動薬と同様に、フェンフルラミンの投与、特に他のセロトニン作動薬(SSRI、SNRI、三環系抗うつ薬又はトリプタンを含む)、MAOIなどのセロトニン代謝阻害薬又はセロトニン作動性神経伝達系に影響を及ぼす可能性のある抗精神病薬との併用により、生命を脅かす可能性のあるセロトニン症候群が発現する可能性がある(4.3及び4.5参照)。

セロトニン症候群の症状には、精神状態の変化(興奮、幻覚、昏睡など)、自律神経の不安定性(頻脈、不安定血圧、高体温症など)、神経筋症状(反射亢進、協調運動障害など)、及び/又は消化器症状(嘔気、嘔吐、下痢など)などがある。

セロトニン作動系に影響を及ぼす可能性のあるフェンフルラミン及び他のセロトニン作動薬との併用投与が臨床的に必要である場合には、特に投与開始時及び用量増加時に患者を注意深く観察することが推奨される。

発作頻度の増加

他の抗てんかん薬と同様に、フェンフルラミン投与による臨床的に重要な発作頻度の増加が発現する可能性があり、フェンフルラミン及び/又は併用抗てんかん薬の用量の調節、又はフェンフルラミンの中止が必要となる場合があるが、ベネフィットとリスクの評価が好ましくない場合には、フェンフルラミンの投与を中止する必要がある。

シプロヘプタジン

シプロヘプタジンは強力なセロトニン受容体拮抗薬であるため、フェンフルラミンの有効性を低下させる可能性がある。フェンフルラミン投与中にシプロヘプタジンを追加する場合は、発作の悪化について患者をモニタリングすること。シプロヘプタジン投与中の患者にフェンフルラミン投与を開始する場合、フェンフルラミンの有効性を低下させる可能性がある。

緑内障

フェンフルラミンは散瞳を引き起こし、閉塞隅角緑内障を誘発する可能性がある。急激な視力低下が認められた場合は投与を中止すること。他の原因が特定できない眼痛が認められた場合は投与中止を検討すること。

強力な CYP1A2 又は CYP2B6 の誘導薬

強力な CYP1A2 誘導薬又は CYP2B6 誘導薬との併用により、フェンフルラミンの血漿中濃度が低下する可能性がある(4.5参照)。

強力な CYP1A2 又は CYP2B6 誘導薬と併用する場合には、フェンフルラミンの増量を検討すること。ただし、1日最大投与量を超えないこと。

添加剤

本剤はパラオキシ安息香酸エチルナトリウム(E 215)及びパラオキシ安息香酸メチルナトリウム(E 219)を含有しており、遅延型アレルギー反応を起こすおそれがある。

また、まれに重篤な過敏反応や気管支痙攣を起こす可能性がある二酸化硫黄(E 220)を含有している。

まれなグルコースーガラクトース吸収不良の患者に本剤を投与しないこと。

本剤には、1日最大投与量である12 mLあたり1 mmol(23 mg)未満のナトリウムを含有する。すなわち本質的に「ナトリウムフリー」である。

本剤は歯に害を及ぼす可能性のあるブドウ糖を含有している。

4.5 他の薬剤との相互作用及びその他の相互作用

薬物相互作用

他の中枢神経系抑制薬との薬力学的相互作用により、中枢神経系抑制の悪化のリスクが増大する。こうした抑制薬の例としては、他のセロトニン作動薬（SSRI、SNRI、三環系抗うつ薬又はトリプタンを含む）、MAOI などのセロトニン代謝阻害薬、又はセロトニン作動性神経伝達系に影響を及ぼす可能性のある抗精神病薬がある（4.3 及び 4.4 参照）。

薬物動態学的相互作用

臨床試験

定常状態のスチリペントール、クロバザム及び／又はバルプロ酸のフェンフルラミンに対する影響

第 III 相試験の定常状態において、スチリペントールを併用しないフェンフルラミン 0.35 mg/kg 1 日 2 回（0.7 mg/kg/日、最大 26 mg/日）と比較して、フェンフルラミン 0.2 mg/kg 1 日 2 回（0.4 mg/kg/日、最大 17 mg/日）を標準的な抗てんかん薬投与レジメンのスチリペントール、クロバザム及び／又はバルプロ酸のと併用投与により、フェンフルラミンの AUC₀₋₂₄ は 130% 増加し、ノルフェンフルラミンの AUC₀₋₂₄ は 60% 減少した（4.2 参照）。

定常状態のカンナビジオールがフェンフルラミンに対する影響

カンナビジオールの反復投与時に、フェンフルラミン 0.35 mg/kg を単回併用投与した場合、フェンフルラミン単独投与時と比較し、フェンフルラミンの AUC_{0-INF} が 59%、C_{max} が 10% 増加し、ノルフェンフルラミンの AUC_{0-INF} が 22%、C_{max} が 33% 減少した。また、カンナビジオールの反復投与時に、フェンフルラミン 0.35 mg/kg を単回併用投与した場合、カンナビジオール単独投与時と比較し、カンナビジオールの薬物動態に影響は認められなかった。フェンフルラミンをカンナビジオールと同時投与する場合、用量調節は不要である。

In vitro 試験

強力な CYP1A2 誘導薬又は CYP2B6 誘導薬との併用により、フェンフルラミンの血漿中濃度が低下する可能性がある。

他の薬剤に対するフェンフルラミンの影響

フェンフルラミン 0.7 mg/kg 単回投与とスチリペントール、クロバザム及びバルプロ酸配合剤の単回併用投与は、スチリペントール、クロバザム及びバルプロ酸併用単独投与と比較して、スチリペントールの薬物動態、クロバザム又はその N-脱メチル代謝物であるノルクロバザムの薬物動態、並びにバルプロ酸の薬物動態に影響を及ぼさなかった。

CYP2D6 基質に対するフェンフルラミンの影響

In vitro 試験では、フェンフルラミンが CYP2D6 を阻害する可能性が示されている。フェンフルラミンとの併用により、定常状態におけるデシプラミン濃度が約 2 倍に上昇することが報告されている。フェンフルラミンと CYP2D6 基質との併用により、それらの血漿濃度が上昇する可能性がある。

CYP2B6 及び CYP3A4 基質に対するフェンフルラミンの影響

In vitro 試験では、フェンフルラミンが CYP2B6 を誘導し、腸管 CYP3A4 を誘導する可能性が示されている。フェンフルラミンと CYP2B6 基質又は CYP3A4 基質との併用により、各基質の血漿中濃度が低下する可能性がある。

MATE1 基質に対するフェンフルラミンの影響

In vitro 試験では、ノルフェンフルラミン（主代謝物及び薬理活性代謝物）が臨床的に重要な濃度で MATE1 を阻害する可能性が示されている。フェンフルラミンと MATE1 基質との併用により、それらの血漿濃度が上昇する可能性がある。

4.6 受胎能、妊娠、授乳

妊娠

妊婦へのフェンフルラミン投与に関するデータは限られている（妊娠に関する転帰は 300 例未満）。

動物実験では、父動物又は母動物に毒性が認められない場合の生殖毒性に関して直接的又は間接的な有害作用は示されていない（5.3 参照）。

予防措置として、妊娠中の Fintepla の投与を避けることが望ましい。

授乳

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は不明である。

動物で得られている薬物動態データから、フェンフルラミン及びその代謝物の乳汁中への移行性が示されている（5.3 参照）。

授乳中の乳児へのリスクを排除することはできない。

授乳児への授乳の有益性及び母親への治療の有益性を検討し、授乳を中止するか、Fintepla 投与を中断／中止するかを検討すること。

受胎能

臨床用量である 104 mg/日まで、フェンフルラミンがヒトの受胎能に対する影響は認められなかった。しかし、動物実験では、Fintepla が雌の受胎能に影響を及ぼす可能性が示唆されている（5.3 参照）。

4.7 運転及び機械操作能力への影響

Fintepla は傾眠や疲労を引き起こす可能性があるため、運転や機械の操作にわずかに影響を及ぼす。患者には、十分な使用経験により自らの能力への悪影響の有無を判断できるまで、運転や機械の操作を行わないように指導すること（4.8 参照）。

4.8 望ましくない作用

安全性プロファイルの概要

主な副作用は、食欲減退（44.2%）、下痢（30.8%）、発熱（25.6%）、疲労（25.6%）、上気道感染（20.5%）、嗜眠（17.5%）、傾眠（15.4%）、気管支炎（11.6%）である。

副作用一覧表

プラセボを対照とした臨床試験において、フェンフルラミンで報告された副作用を器官別大分類及び頻度別に以下の表に示す。頻度は極めて高頻度（ $\geq 1/10$ ）又は高頻度（ $\geq 1/100 \sim < 1/10$ ）で分類される。

表 2：副作用

MedDRA 器官別大分類	極めて高頻度	高頻度
感染症および寄生虫症	気管支炎 上気道感染	耳部感染
代謝および栄養障害	食欲減退	
精神障害		異常行動 易刺激性
神経系障害	嗜眠 傾眠 てんかん重積状態	

	振戦	
胃腸障害	便秘 下痢 嘔吐	
一般・全身障害および投与部位の状態	発熱 疲労	
臨床検査	血中ブドウ糖減少 心エコー像異常（微量の逆流） 体重減少	
傷害、中毒および処置合併症	転落	

選択された副作用の説明

長期投与の安全性

非盲検試験で 330 例が最長 3 年間フェンフルラミンが投与された。主な副作用は食欲減退（18.8%）、心エコー像異常（微量の逆流）（8.2%）、体重減少（6.1%）、異常行動（5.2%）などであった。

食欲減退、体重減少

フェンフルラミンは食欲減退及び体重減少を引き起こす可能性がある。ドラベ症候群の小児及び若年成人を対象とした比較試験では、食欲減退がフェンフルラミン投与患者の 34.4%、プラセボ投与患者の 8.3%に認められ、ベースライン体重から 7%以上の体重減少がフェンフルラミン投与患者の約 18.9%、プラセボ投与患者の 2.4%に認められた。食欲減退及び体重減少は用量に依存すると考えられる。ほとんどの被験者は、フェンフルラミン投与を継続しながら経時的に体重増加が再開した。

てんかん重積状態

第 3 相臨床試験において、てんかん重積状態の発現頻度は、プラセボ群 2.4%、フェンフルラミン群 6.6%であった。てんかん重積状態による中止例はなかった。

心エコー検査による弁逆流の安全性評価

心臓弁膜疾患の発現の可能性について、プラセボ対照試験及び非盲検延長試験において最長 3 年間評価した。

最長 3 年間のプラセボ対照試験及び非盲検延長試験の投与期間中に、心臓弁膜疾患を発現した患者は認められなかった。微量の僧帽弁逆流は、0.2 mg/kg/日群で 17.9% (n=7/39)、0.7 mg/kg/日群で 22.5% (n=9/40)、0.4 mg/kg/日群で 20.9% (n=9/43)、プラセボ群で 9.5% (n=8/84) 報告された。軽度の僧帽弁逆流は、0.4 mg/kg/日群で 2.3% (n=1/43) 報告された。微量の大動脈弁逆流は、0.7 mg/kg/日群で 7.9% (n=3/40) 報告された。しかし、微量・軽度の僧帽弁逆流、微量の大動脈弁逆流はいずれも 2015 年の ESC・ERS ガイドラインで定義されている非病理学的所見である。報告された事象はいずれも一過性であった。

副作用の疑いを報告する

医薬品承認後に疑われる副作用について、報告が重要である。これにより、医薬品のベネフィットとリスクのバランスについて継続した監視が可能となる。医療従事者には、Appendix V に記載されている全国報告システムを用いて、副作用の疑いがあれば報告することが求められる。

4.9 過量投与

フェンフルラミンの過量投与の臨床効果及び管理に関しては、限られたデータしか報告されていない。激越、傾眠、錯乱、潮紅、振戦（又は戦慄）、発熱、発汗、腹痛、過換気、及び無反応性の散瞳が、臨床試験プログラムで対象とする用量よりもはるかに高用量のフェンフルラミンで報告されている。

報告によれば、フェンフルラミン中毒の治療には胃洗浄を含めるべきである。生体機能を注意深く観察し、痙攣、不整脈、呼吸困難が発現した場合には支持療法を行うこと。

5. 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

薬効大分類：抗てんかん薬、その他の抗てんかん薬；ATCコード：N03AX26

作用機序

フェンフルラミンはセロトニン放出薬であり、セロトニンの放出を介して複数の 5-HT 受容体サブタイプを活性化する。フェンフルラミンは、5-HT_{1D} 受容体、5-HT_{2A} 受容体、5-HT_{2C} 受容体など脳内の特異的セロトニン受容体にアゴニストとして作用し、sigma-1 受容体にも作用することで発作を減少させる可能性がある。ドラベ症候群を対象にしたフェンフルラミンの正確な作用機序は不明である。

臨床的有効性

小児及び若年成人

ドラベ症候群の小児及び若年成人を対象にしたフェンフルラミンの有効性は、2つの多施設共同無作為化プラセボ対照試験で評価された。

試験 1 (N=119) は、6 週間のベースライン期間後、2 週間の漸増期間及び 12 週間の維持期間を設け、計 14 週間の投与を行う 3 群多施設共同無作為化二重盲検並行群間プラセボ対照試験であった。適格患者は、フェンフルラミン 2 用量 (0.7 mg/kg/日又は 0.2 mg/kg/日、最大 26 mg/日) 又はプラセボのいずれかに 1:1:1 の割合で無作為に割付けられた。試験 1 への登録患者の平均年齢 (標準偏差) は 9.0 (4.7) 歳であり、範囲は 2~18 歳であった。患者の大半は 6 歳以上 (73.9%) で 6 歳未満 (26.1%) は少数であり、男性が 53.8%、白人が 82.4%であった。全登録患者は、迷走神経刺激及び/又はケトン食療法の有無にかかわらず、少なくとも 1 種類の抗てんかん薬ではコントロール不良であった。患者は試験登録時に 1~5 種類の抗てんかん薬を服用していた。最も頻用された併用抗てんかん薬 (全体の 25%以上) は、バルプロ酸 (59.6%)、クロバザム (58.8%)、トピラマート (25.2%) であった。試験 1 において、28 日あたりのベースラインの痙攣発作頻度の中央値は、プラセボ群、フェンフルラミン 0.2 mg/kg/日群及びフェンフルラミン 0.7 mg/kg/日群でそれぞれ 34.0、17.5 及び 21.2 であった。

試験 2 (変更前の試験名：1504 試験) (N=87) は、6 週間のベースライン期間後、3 週間の漸増期間及び 12 週間の維持期間を設け、計 15 週間の投与を行う 2 群多施設共同無作為化二重盲検並行群間プラセボ対照試験であった。適格患者は、フェンフルラミン 0.4 mg/kg/日 (最大 17 mg/日) 群又はプラセボ群に 1:1 の割合で無作為に割付けられ、スチリペンツール (及びクロバザム及び/又はバルプロ酸) あるいは他の抗てんかん薬の安定した標準治療レジメンを併用した。試験 2 への登録患者の平均年齢 (標準偏差) は 9.1 (4.80) 歳であり、範囲は 2~19 歳であった。患者の大半は 6 歳以上 (72.4%) で 6 歳未満 (27.6%) は少数であり、男性が 57.5%、白人が 59.8% (報告されている場合) であった。全登録被験者は、迷走神経刺激及び/又はケトン食療法の有無にかかわらず、スチリペンツールを含む少なくとも 1 種類の抗てんかん薬ではコントロール不良であった。28 日あたりのベースラインの痙攣発作頻度の中央値は、プラセボ群及びフェンフルラミン 0.4 mg/kg/日群でそれぞれ 10.7 及び 14.3 であった。

表 3：試験 1 及び試験 2 (変更前の試験名：1504 試験)：有効性の主要評価項目及び選択された副次的評価項目の結果

		試験 1		試験 2	
		プラセボ	フェンフルラミン 0.2 mg/kg/日	プラセボ+スチリペンツール	フェンフルラミン 0.4 mg/kg/日

		試験 1			試験 2	
						+スチリペン トール
痙攣発作頻度	N ベースライン 中央値（最小値、 最大値）	39 34.0 (3.3, 147.3)	39 17.5 (4.8, 623.5)	40 21.2 (4.9, 127.0)	44 10.7 (2.7, 162.7)	43 14.3 (2.7, 213.3)
維持期間	N 維持期間 終了時点 中央値（最小値、 最大値）	39 25.7 (3.6, 204.7)	39 17.1 (0.0, 194.3)	40 4.9 (0, 105.5)	44 11.4 (0.7, 169.3)	42 3.9 (0.0, 518.0)
	プラセボと比較し たベースライン調 整平均月間痙攣 発作頻度の減少	-	36.7% p=0.016	67.3% p<0.001	-	54.9 % p<0.001
痙攣発作の減 少 (%)	毎月の痙攣発作 が 50%以上減少 した患者の数 (%) ーベースラインか らの変化 効果量 ¹ 相対リスク	4 (10.3%)	17 (43.6%) ES=33.3% RR: 4.25	29 (72.5%) ES=62.2% RR: 7.07	4 (9.1%)	23 (54.8%) ES=45.7 RR: 6.02
	毎月の痙攣発作 が 75%以上減少 した患者の数 (%) ーベースラインか らの変化 効果量 ¹ 相対リスク	2 (5.1%)	10 (25.6%) ES=20.5% RR: 5.00	21 (52.5%) ES=47.4% RR: 10.24	2 (4.5%)	17 (40.5%) ES=36.0% RR: 8.90
	毎月の痙攣発作 が 100%減少した 患者の数 (%) ー ベースラインから の変化 効果量 ¹	0 (0%)	6 (15.4%) ES=15.4%	6 (15.0%) ES=15.0%	0 (0%)	2 (4.8%) ES=4.8%
痙攣発作間の最長間隔（中央値） 漸増期間+維持期間		9.5 days	15.0 days p=0.035	25.0 days p<0.001	13.0 days	22.0 days p=0.004

¹ 実薬ープラセボの割合として算出した効果量（Effect size: ES）（リスク差）；RR (Relative Risk)：相対リスク

成人

試験 1 及び試験 2 のドラベ症候群集団は主に小児患者であり、18～19 歳の成人患者は 7 例 (3.4%) のみであったことから、成人ドラベ症候群集団を対象にした有効性及び安全性のデータは限られている。

非盲検データ

試験 1 及び試験 2 に参加した患者は、非盲検延長試験への参加を可能とされた。非盲検試験の主要目的は、0.2～0.7 mg/kg/日の用量のフェンフルラミンを長期投与した時の有効性及び安全性の評価であり、これによりフェンフルラミンの用量を漸増して治療を最適化することができた。非盲検試験に参加し、フェンフルラミンを最長 3 年間投与された 330 例のデータが報告されている（投与期間の中央値：631 日、範囲：7～1086 日）。非盲検延長投与期間中に治験参加を中止した被験者は 23%であり、その内訳は有効性の欠如によるものが 15%、有害事象によるものが 1%であった。

小児集団

欧州医薬品庁は、ドラベ症候群小児集団サブセットの 1 集団以上を対象にした Fintepla を用いた試験結果の提出義務を延期した（小児での使用に関する情報については、4.2 参照）。

5.2 薬物動態学的特性

薬物動態

健康被験者及び小児ドラベ症候群患者を対象に、フェンフルラミン及びノルフェンフルラミンの薬物動態が検討された。

吸収

フェンフルラミンの健康被験者での C_{max} は、単回経口投与約 3 時間後に到達し、フェンフルラミン 0.35 mg/kg 投与では 28.6 ng/mL、0.7 mg/kg 投与では 59.3 ng/mL であった。 AUC_{inf} は、0.35 mg/kg 投与では 673 ng×h/mL、0.7 mg/kg 投与では 1660 ng×h/mL であった。ノルフェンフルラミンの健康被験者での C_{max} は、単回経口投与約 12 時間後に到達し、0.354 mg/kg 又は 0.78 mg/kg 投与ではそれぞれ 11.7 ng/mL 又は 16.1 ng/mL であった。 AUC_{inf} は、0.35 mg/kg 投与では 798 ng×h/mL、0.7 mg/kg 投与では約 800 ng×h/mL であった。フェンフルラミンの健康被験者での C_{max} 及び AUC_{inf} は、0.35～0.7 mg/kg の用量範囲で用量比例性を示すと考えられる。ノルフェンフルラミンの健康被験者での C_{max} 及び AUC_{inf} は、0.35～0.7 mg/kg の用量範囲で用量比例性が示された。 AUC_{inf} の増加は、0.35 mg/kg 投与と比較して 0.7 mg/kg 投与では 0.5 倍であった。 C_{max} の増加は、0.35 mg/kg 投与と比較して 0.7 mg/kg 投与では 0.7 倍であった。小児患者へのフェンフルラミン 0.2 mg/kg/日 (1 日 2 回) 投与での定常状態における曝露量 (AUC_{0-24}) は、フェンフルラミンが 371 ng×h/mL、ノルフェンフルラミンが 222 ng×h/mL であった。小児患者へのフェンフルラミン 0.7 mg/kg/日 (1 日 2 回、最大 26 mg/日) 投与での定常状態における AUC_{0-24} は、フェンフルラミンが 1400 ng×h/mL、また 0.7 mg/kg/日 (1 日 2 回) 投与でのノルフェンフルラミンが 869 ng×h/mL であった。 $C_{max,ss}$ は、フェンフルラミンが 68.6 ng/mL、ノルフェンフルラミンが 37.8 ng/mL であった。スチリペントール併用時、フェンフルラミン 0.2 mg/kg/日 (1 日 2 回) 投与での定常状態における AUC_{0-24} は、フェンフルラミンが 1030 ng×h/mL、ノルフェンフルラミンが 139 ng×h/mL であり、0.35 mg/kg/日 (1 日 2 回) 投与での定常状態における AUC_{0-24} は、フェンフルラミンが 3240 ng×h/mL、ノルフェンフルラミンが 364 ng×h/mL であった。フェンフルラミンの絶対的バイオアベイラビリティは約 75～83% である。フェンフルラミン及びノルフェンフルラミンの薬物動態に食事の影響は認められなかった。フェンフルラミン及びノルフェンフルラミンの血漿中半減期から、定常状態の約 94% がフェンフルラミンでは約 4 日、ノルフェンフルラミンでは約 5 日で到達することが示された (半減期の 4 倍)。健康被験者での C_{max} 蓄積比はフェンフルラミンで 3.7 倍、ノルフェンフルラミンで 6.4 倍であり、 AUC_{0-24} 蓄積比はフェンフルラミンで 2.6 倍、ノルフェンフルラミンで 3.7 倍である。

分布

フェンフルラミンは *in vitro* でヒト血漿蛋白と 50% 結合し、結合はフェンフルラミン濃度とは無関係である。健康被験者へのフェンフルラミン経口投与でのフェンフルラミンの分布容積 (V_z/F) の幾何平均値 (変動係数%) は 11.9 L/kg (16.5%) である。

生体内変換

フェンフルラミンの 75% 以上は、主に CYP1A2、CYP2B6 及び CYP2D6 により、排泄前にノルフェンフルラミンに代謝される。その後ノルフェンフルラミンは脱アミノ化され、酸化されて不活性代謝物となる。これらの不活性代謝物の血漿中及び尿中濃度は不明である。ノルフェンフルラミンの代謝における CYP 以外の酵素 (UGT 等) の関与は不明であるが、文献データではノルフェンフルラミンはかなりの割合でグルクロン酸抱合を受けている可能性が示されている。

トランスポーター

フェンフルラミン及びノルフェンフルラミンは、P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OATP1A2、OATP2B1、OCT1、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K の *in vitro* 基質ではないことが示された。

排泄

経口投与されたフェンフルラミンの大部分（90%以上）は、主に代謝物として尿中に排泄され、糞中への排出は5%未満である。健康被験者へのフェンフルラミン経口投与でのフェンフルラミンのクリアランス（CL/F）の幾何平均値（変動係数%）は6.9L/h（29%）であり、半減期は20時間である。ノルフェンフルラミンの消失半減期は約30時間である。

特別な集団

遺伝子多型

CYP1A2、CYP2B6、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4 の遺伝子型がフェンフルラミン及びノルフェンフルラミンの PK に及ぼす影響は認められなかった。

腎機能障害

フェンフルラミン類縁物質の主な排泄経路は腎排泄であり、投与量の90%以上がフェンフルラミン又はその代謝物として尿中に排泄される。フェンフルラミン及びノルフェンフルラミンの PK に及ぼす腎機能障害の影響に関するヒトでの臨床データはない。

肝機能障害

成人及び小児を対象にしたフェンフルラミンの PK に及ぼす肝機能障害の影響に関する試験成績はない。フェンフルラミンの肝代謝により、重大な肝機能障害のある患者では血漿中薬物濃度に影響を及ぼす可能性がある。なお、中等度以上の肝機能障害を有する被験者は第3相臨床試験から除外されている。

体重

フェンフルラミン及びノルフェンフルラミンの薬物クリアランス及び PK 曝露量は、BMI の広い範囲（12.3～35 kg/m²）にわたって一貫している。

性別

フェンフルラミンとノルフェンフルラミンの薬物動態は男女間で一致していた。

人種

白人以外の被験者の症例数が少なかったことから評価には限界があり、人種が薬物動態に及ぼす影響について結論を出すことはできない。フェンフルラミンを代謝する酵素の遺伝子多型は人種間で類似しており、その頻度のみが異なる。したがって、平均曝露量は人種によって若干異なる可能性があるが、曝露量の範囲は同様であると予想される。

5.3 前臨床安全性データ

安全性薬理、反復投与毒性又は遺伝毒性の従来の試験に基づき、非臨床データによりヒトに対する特別な有害性がないことが明らかにされている。しかし、発がん性を含む長期毒性の可能性についての知見はまだ少ない。

授乳期投与試験では、ラットに放射性標識デクスフェンフルラミン 1.2 mg/kg を経口投与し、投与後24時間にわたって血漿及び乳汁の試料を採取した。デクスフェンフルラミンとノルデクスフェンフルラミンはいずれも投与2時間後に乳汁中に認められ、その濃度は24時間にわたって低下した。24時間後の乳汁中にデクスフェンフルラミンは認められなかった。ノルデクスフェンフルラミンは24時間後に少量存在した。乳汁対血漿の放射能割合は2時間後で9±2、24時間後で5±1であった。体重の比較に基づく、ヒト等価用量（0.2 mg/kg デクスフェンフルラミン）は、Fintepla の推奨されるヒト最大投与量よりも少ない。

生殖と発生

フェンフルラミン及びノルフェンフルラミンは妊娠ラットとウサギで胎盤通過性を示した。血漿曝露量はラット胎児では母動物よりも高かったが、ウサギの血漿曝露量は母動物と胎児で同程度であった。しかし、ヒト胎児への影響は不明である。

ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験では、母体毒性に関連して、高用量群で胎児体重の低値、外表奇形及び骨格奇形の発現頻度の増加が認められた。ヒトへの Fintepla 最大推奨投与量投与での血漿中 AUC の 5 倍以上の曝露量において、胎児異常は認められなかった。

ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験では、フェンフルラミンに関連した外表、内臓及び骨格の奇形及び変異は認められなかったが、いずれの用量においても、フェンフルラミンの母動物毒性（体重減少及び摂餌量の減少）による着床後胚損失の増加が認められた。瞳孔散大、呼吸数増加、振戦のその他の一般状態の変化が認められた。ウサギにおける血漿中曝露量（AUC）は、Fintepla の最大推奨投与量でのヒトの血漿曝露量を下回っていた。

ラットを用いた出生前及び出生後の試験では、高用量で母体毒性による死産の増加が認められた。Fintepla の最大推奨投与量において、ヒトの 5 倍の血漿中曝露量（AUC）で F0 及び F1 世代に対する悪影響は確認されなかった。出生児の第 1 世代では、全体的な生殖機能への影響は認められなかった。

フェンフルラミンは雄ラットの生殖能力に影響しなかった。雌ラットでは、受胎率（妊娠に至った交配の比率で定義）の低下が、黄体数の減少、着床部位の有意な減少、着床前及び着床後胚損失率の増加と相関する母体毒性用量で観察された。Fintepla の最大推奨投与量でのヒトとほぼ同等の血漿中曝露量（AUC）では、受胎率への影響は認められなかった。

6. 医薬品特性

6.1 添加物リスト

パラオキシ安息香酸エチルナトリウム（E 215）

パラオキシ安息香酸メチルナトリウム（E 219）

スクラロース（E 955）

ヒドロキシエチルセルロース（E 1525）

リン酸一ナトリウム（E 339）

リン酸二ナトリウム（E 339）

チェリーフレーバーパウダー：

アカシア（E 414）

グルコース（トウモロコシ）

安息香酸エチル

天然香料

天然香料物質

香料物質

マルトデキストリン（トウモロコシ）

二酸化硫黄（E 220）

クエン酸カリウム（E 332）

クエン酸一水和物（E 330）

注射用水

6.2 配合禁忌

該当せず。

6.3 有効期間

4 年間。

初回開封後の有効期間

本剤は、最初にボトルを開封してから 3 ヶ月以内に使用すること。

6.4 保管上の特別な注意

本剤は特別な保存条件を必要としない。冷蔵又は凍結しないこと。

6.5 容器の性質及び内容

Fintepla は、チャイルドレジスタンスの不正開封防止キャップのある白色高比重ポリエチレン (HDPE) ボトル、低比重ポリエチレン (LDPE) 圧入ボトルアダプター、ポリプロピレン (PP) /HDPE 経ロシリンジが包装されたカートンで提供される。パックに含まれている経ロシリンジを用いて、処方用量を投与すること。

表示：

60 mL 内用液を封入したボトル、ボトルアダプター、0.1 mL 目盛りの 3 mL 経ロシリンジ 2 本、0.2 mL 目盛りの 6 mL シリンジ 2 本。

120 mL 内用液を封入したボトル、ボトルアダプター、0.1 mL 目盛りの 3 mL 経ロシリンジ 2 本、0.2 mL 目盛りの 6 mL シリンジ 2 本。

250 mL 内用液を封入したボトル、ボトルアダプター、0.1 mL 目盛りの 3 mL 経ロシリンジ 2 本、0.2 mL 目盛りの 6 mL シリンジ 2 本。

360 mL 内用液を封入したボトル、ボトルアダプター、0.1 mL 目盛りの 3 mL 経ロシリンジ 2 本、0.2 mL 目盛りの 6 mL シリンジ 2 本。

すべてのパックサイズが市販されているわけではない。

6.6 廃棄及びその他の取り扱いについての特別な注意

未使用の薬剤又は廃棄物は、各地域の要件に従って廃棄すること。

ボトルアダプターの挿入：

ボトルを最初に開く時には、必ずボトルアダプターをボトル内に押し込むこと。

手を洗い乾かす。

ボトルアダプター包装を外す。

平らで堅い面にボトルを置く。

ボトルを開ける。

ボトルを固定する。

ボトルアダプターをボトルの開いた上端に合わせる。

手のひらを使ってボトルアダプターをボトルに押し込む。

ボトルアダプターはボトルの上部と同じ高さにすること。

使用のたびにボトルアダプターを取り外さないこと。

ボトルのキャップは、ボトルアダプターを装着した状態で、ボトルにねじ込むことができる。

シリンジの洗浄：

シリンジからプランジャーを離し、各部をすすぐ。

清潔な水で経ロシリンジをすすぎ、使用するたびに空気乾燥する。

シリンジとプランジャーの内側をすすぐ。

シリンジとプランジャーは食器洗浄機で洗浄できる。

清浄な水をプランジャーでシリンジに引き込み、数回押し出してシリンジを清浄する。

シリンジとプランジャーは、次に使用する前に完全に乾燥していなければならない。

栄養チューブ

Fintepla 内用液は、ほとんどの経腸栄養チューブに適合する。

栄養チューブを洗い流すために、投与に使用したシリンジに水を満たし、チューブを洗い流すこと。これを 3 回行う。

7. 製造販売業者

Zogenix ROI Limited,
Trinity House,
Charleston Road,
Ranelagh,
Dublin 6,
D06 C8X4
Ireland

8. 販売承認番号

EU/1/20/1491/001
EU/1/20/1491/002
EU/1/20/1491/003
EU/1/20/1491/004

9. 初回承認／承認更新日

初回承認日：2020年12月18日

10. 本文の改訂日

本医薬品の詳細情報については、欧州医薬品庁ウェブサイト <http://www.ema.europa.eu> を参照。

CCSI (Company Core Safety Information)

以下非公表につき省略

1.7 同種同効品一覧表

同種同効品として、スチリペントール（販売名：ディアコミット®ドライシロップ分包 250 mg、ディアコミット®ドライシロップ分包 500 mg 及びディアコミット®カプセル 250 mg）を選定し、この製剤の効能・効果等を本剤と対比して表 1.7-1 に示す。

表 1.7-1 同種同効品一覧

販売名	フィンテプラ®内用液 2.2 mg/mL	ディアコミット®ドライシロップ 分包 250 mg ディアコミット®ドライシロップ 分包 500 mg ディアコミット®カプセル 250 mg
一般名	フェンフルラミン塩酸塩	スチリペントール
会社名	ユーシービージャパン株式会社	Meiji Seika ファルマ株式会社
効能・効果	他の抗てんかん薬で十分な効果が認められない 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	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
添付文書 改訂日	—	2020 年 11 月改訂（第 2 版）

最新の添付文書を参照すること

貯 法：室温保存
有効期間：3年
劇薬
処方箋医薬品^{注)}

抗てんかん剤

スチリペントール製剤

ディアコミット[®] ドライシロップ分包250mg

ディアコミット[®] ドライシロップ分包500mg

ディアコミット[®] カプセル250mg

DIACOMIT[®] DRYSYRUP、CAPSULES

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

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

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

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	有効成分	添加剤
ディアコミット ドライシロップ 分包250mg	1包中 スチリペントール250mg	ポビドン、デンプン、グリコール酸ナトリウム、デキストリン、赤色3号、酸化チタン、アスパルテーム(L-フェニルアラニン化合物)、カルメロースナトリウムEP、ヒドロキシエチルセルロース、香料、バニリン
ディアコミット ドライシロップ 分包500mg	1包中 スチリペントール500mg	
ディアコミット カプセル250mg	1カプセル中 スチリペントール250mg	ポビドン、デンプン、グリコール酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、カプセル本体：ゼラチン、酸化チタン、赤色3号、青色2号

3.2 製剤の性状

販売名	1包中の重量(mg)	剤形	性状	におい
ディアコミットドライシロップ分包250mg	846	ドライシロップ剤	ごくうすい 帯赤白色の 顆粒 分包品	芳香
ディアコミットドライシロップ分包500mg	1692			
販売名	剤形	色	外形	カプセル番号
* ディアコミット カプセル250mg	硬カプセル剤	明るい 帯赤色		2
			直径(mm)	
			長径：18.1 短径：6.1	
			重量(g)	
			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。

7. 用法・用量に関連する注意

- 7.1 本剤は単独では投与せず、クロバザム及びバルプロ酸ナトリウムと併用して投与すること。本剤単独投与での使用経験はない。
[16.1.3、17.1.1、17.1.2、18.1.2参照]
7.2 本剤はクロバザム及びバルプロ酸ナトリウムの代謝を阻害するため、本剤の投与開始又は増量により食欲減退、傾眠、ふらつき

等が認められた場合には、各薬剤の血中濃度推移等を確認し、クロバザム及びバルプロ酸ナトリウムの減量についても考慮すること。
[16.7.1参照]

- 7.3 本剤の吸収は食事の影響を受けやすく、有効性及び安全性は食事中又は食直後投与により確認されていることから、必ず食事中又は食直後に服用するよう指導すること。吸収が低下し、作用が減弱するおそれがある。
[16.2.1、17.1.1、17.1.2参照]
7.4 カプセル剤ではドライシロップ剤と比較してCmaxが低くなるので、切り替える場合には、血中濃度を測定するなど、患者の状態を十分に観察すること。
[16.1.4参照]
7.5 肝機能障害又は腎機能障害を有する患者に投与する場合には、低用量から開始し、本剤及び併用抗てんかん薬の血中濃度測定を行い、患者の状態を慎重に観察しながら徐々に増量すること。
[9.2、9.3、15.2.2参照]

8. 重要な基本的注意

- 8.1 血液障害(好中球減少症、血小板減少症等)、肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与前及び投与中は、定期的に血液検査、肝機能検査を行うこと。
[9.1.1、9.3、11.1.1参照]
8.2 腎機能障害があらわれるおそれがあるため、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ため、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ため、本剤投与中の患者には自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

- 9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.1 血液障害のある患者
血液障害を悪化させるおそれがある。
[8.1、11.1.1参照]
9.1.2 呼吸器疾患を有する患者
呼吸機能が抑制されるおそれがある。
[15.2.1参照]
9.1.3 QT延長のある患者
QT間隔を過度に延長させるおそれがある。
[8.3、10.2参照]
9.2 腎機能障害患者
腎機能障害を悪化させるおそれがある。本剤及び本剤の代謝物の血中濃度が上昇すると考えられている。
[7.5、8.2、15.2.2参照]
9.3 肝機能障害患者
肝機能障害を悪化させるおそれがある。本剤及び本剤の代謝物の血中濃度が上昇すると考えられている。
[7.5、8.1参照]
9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。ラットの生殖発生毒性試験において、催奇形性は認められなかったが、母動物に一般状態の悪化及び死亡がみられる用量(800mg/kg/日)

で、出生児生存率の低下、胎児及び出生児の体重低下、骨化遅延並びに反射に影響が認められている¹⁾。

9.6 授乳婦

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

9.7 小児等

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

9.8 高齢者

高齢者に対する安全性は確立していない。

10. 相互作用

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

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
麦角アルカロイド エルゴタミン酒石酸塩 ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩 メチルエルゴメトリンマレイン酸塩 エルゴメトリンマレイン酸塩等	これらの薬剤の血中濃度が上昇し、麦角中毒を引き起こすおそれがある。	本剤は肝臓で代謝されるこれらの薬剤の代謝酵素(CYP3A4)を阻害する。
ビモジド キニジン硫酸塩水和物 ペブリジル塩酸塩水和物	これらの薬剤の血中濃度が上昇することにより、QT延長、心室性不整脈を起こすおそれがある。	本剤は肝臓で代謝されるこれらの薬剤の代謝酵素(CYP3A4、CYP2D6、CYP1A2等)を阻害する。
フェニトイン フェノバルビタール カルバマゼピン [16.7.3、16.7.4参照]	これらの薬剤の血中濃度上昇や薬理学的相互作用により中枢神経抑制作用が増強されるおそれがある。また、本剤の血中濃度が低下するおそれがある。併用する場合には、必要に応じてこれらの薬剤を減量する、血中濃度を測定するなど、注意して投与すること。	本剤は肝臓で代謝されるこれらの薬剤の代謝酵素(CYP2C9、CYP2C19、CYP3A4等)を阻害する。これら薬剤による代謝酵素(CYP1A2、CYP3A4等)誘導作用により本剤の代謝が促進される。また、本剤とこれらの薬剤は共に中枢神経抑制作用を有する。
抗てんかん薬 ブリミドン ニトラゼパム エトスクシミド ゾニサミド トピラマート等	これらの薬剤の血中濃度上昇や薬理学的相互作用により中枢神経抑制作用が増強されるおそれがある。併用する場合には、必要に応じてこれらの薬剤を減量する、血中濃度を測定するなど、注意して投与すること。	本剤は肝臓で代謝されるこれらの薬剤の代謝酵素(CYP2C19、CYP3A4等)を阻害する。また、本剤とこれらの薬剤は共に中枢神経抑制作用を有する。
ベンゾジアゼピン系薬剤 ジアゼパム ミダゾラム トリアゾラム アルプラゾラム クロラゼパ酸二カリウム等	これらの薬剤の血中濃度上昇や薬理学的相互作用により過度の鎮静が起こることがある。併用する場合にはこれらの薬剤を減量するなど、注意して投与すること。	本剤は肝臓で代謝されるこれらの薬剤の代謝酵素(CYP3A4)を阻害する。また、本剤とこれらの薬剤は共に中枢神経抑制作用を有する。
スタチン系薬剤 アトルバスタチンカルシウム水和物 シンバスタチン等	これらの薬剤の血中濃度が上昇し、横紋筋融解症などの副作用の発現頻度が増加するおそれがある。併用する場合には、これらの薬剤を減量するなど、注意して投与すること。	本剤は肝臓で代謝されるこれらの薬剤の代謝酵素(CYP3A4等)を阻害する。
免疫抑制剤 タクロリムス水和物 シクロスポリン等	これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。併用する場合には、必要に応じてこれらの薬剤を減量する、血中濃度を測定するなど、注意して投与すること。	本剤は肝臓で代謝されるこれらの薬剤の代謝酵素(CYP3A4)を阻害する。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
キサンチン系薬剤 カフェイン等	これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。併用する場合には、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血作用が増強されるおそれがある。併用する場合には、必要に応じてワルファリンカリウムを減量する、血液凝固能を確認するなど、注意して投与すること。	本剤は肝臓で代謝されるワルファリンカリウムの代謝酵素(CYP2C9等)を阻害する。
HIVプロテアーゼ阻害剤 リトナビル サキナビルメシル酸塩 ネルフィナビルメシル酸塩等 クロルフェニラミンマレイン酸塩 カルシウム拮抗薬 ニフェジピン ニカルジピン塩酸塩 ニソルジピン等	これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。併用する場合には、これらの薬剤を減量するなど、注意して投与すること。	本剤は肝臓で代謝されるこれらの薬剤の代謝酵素(CYP3A4)を阻害する。
経口避妊薬 ノルエチステロン・エチニルエストラジオール等	これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。併用する場合には、注意して投与すること。	
マクロライド系抗生物質 エリスロマイシン クラリスロマイシン テリスロマイシン等 アゾール系抗真菌剤 フルコナゾール イトラコナゾール等	本剤及びこれらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。併用する場合には、これらの薬剤を減量するなど、注意して投与すること。	本剤及びこれらの薬剤の肝薬物代謝酵素(CYP3A4)に対する阻害作用により、相互に代謝を抑制する。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
β遮断薬 プロプラノロール塩酸塩 カルベジロール チモロールマレイン酸塩等 抗うつ薬 パロキセチン塩酸塩水和物 セルトラリン塩酸塩 イミプラミン塩酸塩 クロミプラミン塩酸塩等 ハロペリドール コデインリン酸塩水和物 デキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物 トラマドール塩酸塩	これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。併用する場合には、これらの薬剤を減量するなど、注意して投与すること。	本剤は肝臓で代謝されるこれらの薬剤の代謝酵素(CYP2D6)を阻害する。
クロロプロマジン塩酸塩 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	A S T 上昇、 γ -G T P 上昇(37.5%)	Al-P上昇	アンモニア増加	肝機能検査異常
血液		好中球減少、血小板減少、白血球減少		
その他			転倒	

13. 過量投与

特異的な解毒剤や体内除去法は知られていない。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

〈ドライシロップ剤〉

14.1.1 包装に入れた状態で保存し、服用時に開封するよう指導すること。

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

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

〈カプセル剤〉

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

14.1.5 ボトル開封後は湿気を避けて保存すること。

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

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

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

15.1.2 臨床試験において、本剤の依存性の可能性は評価されていない。

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 ラットの反復投与毒性試験(26週間経口投与)において、220mg/kg/日(最大臨床用量50mg/kg/日におけるヒト全身曝露量(AUC)の0.8倍に相当)以上で死亡又は瀕死例が認められ、死亡例の一部は呼吸困難を伴ったが、死因の詳細は不明であった。80mg/kg/日(最大臨床用量50mg/kg/日におけるヒト全身曝露量(AUC)の0.1～0.2倍に相当)では、死亡又は瀕死例は認められなかった³⁾。[9.1.2参照]

15.2.2 サルの反復投与毒性試験(4週間経口投与)において、900mg/kg/日(最大臨床用量50mg/kg/日におけるヒト全身曝露量(AUC)の3.0～6.6倍に相当)で腎障害による死亡例が認められた。300mg/kg/日(最大臨床用量50mg/kg/日におけるヒト全身曝露量(AUC)の1.2～2.6倍に相当)では、死亡又は瀕死例は認められなかった。また、ラットの反復投与毒性試験(26週間経口投与)において、220mg/kg/日(最大臨床用量50mg/kg/日におけるヒト全身曝露量(AUC)の0.8倍に相当)以上で腎障害が認められた³⁾。[7.5、8.2、9.2参照]

15.2.3 イヌの反復投与毒性試験(13ヵ月間経口投与)において、62.5mg/kg/日で網膜の点状出血、156.25mg/kg/日で眼圧上昇が認められた。25mg/kg/日(最大臨床用量50mg/kg/日におけるヒト全身曝露量(AUC)の0.2倍に相当)では、眼に対する影響は認められなかった³⁾。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

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

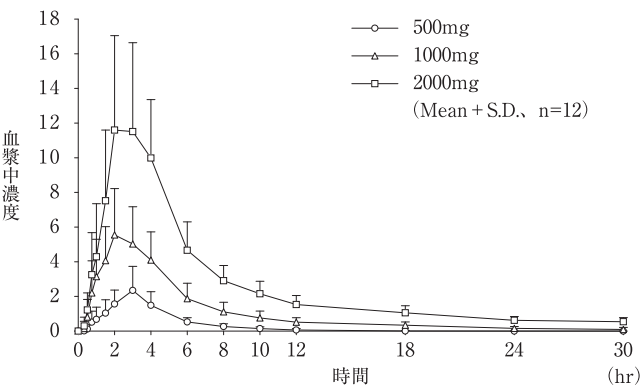


図1 健康成人におけるスチリベントールの血漿中濃度推移

表1 健康成人の薬物動態パラメータ

パラメータ	500mg (n=12)	1000mg (n=12)	2000mg (n=12)
Cmax(μg/mL)	2.63±1.18	6.63±1.83	13.8±4.83
Tmax(hr)	2.42±0.76	2.42±1.00	2.96±1.01
T _{1/2} (hr)	—	7.82±1.86	11.0±4.18
AUC _{0-30hr} (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

—: 算出できず

Mean±S.D.

16.1.2 反復投与

外国人健康成人に、スチリペントールを1日3回、600、1200及び1800mg/日の用量でそれぞれ2、4及び7日間反復投与(各投与量6例)したときの定常状態の血中濃度は、それぞれ0.70±0.34、2.86±1.44及び5.11±2.19µg/mLであったとの文献報告がある。これは、投与量比の増加を上回って増加した。各投与量の経口クリアランスは、それぞれ1090±624、506±219及び405±151L/日で、高用量ではクリアランスが有意に低下した⁵⁾(外国人データ)。

16.1.3 患者における薬物動態

クロバザム及びバルプロ酸ナトリウムが併用されている小児及び成人の日本人Dravet症候群患者において、スチリペントールを1日2～3回、50mg/kg/日の用量で併用投与したときの血漿中スチリペントール濃度は小児では約4～24µg/mL、成人では約9～15µg/mLの範囲であった⁴⁾。クロバザム、バルプロ酸ナトリウム及び臭化剤が併用されている小児及び成人の日本人Dravet症候群患者において、スチリペントールを1日2～3回、50mg/kg/日の用量で併用投与したときの血漿中スチリペントール濃度は小児では約4～25µg/mL、成人では約8～19µg/mLの範囲であった⁴⁾。[7.1、16.7.1、16.7.2参照]

16.1.4 生物学的同等性試験

カプセル剤とドライシロップ剤との生物学的同等性を、健康成人男性に1000mgを食後に単回経口投与することにより検討した。両製剤はAUCに関しては生物学的同等性の基準を満たしていたが、Cmaxに関しては、ドライシロップ剤でカプセル剤に比べ23%高く、生物学的同等性の基準を満たさなかった⁴⁾(外国人データ)。[7.4参照]

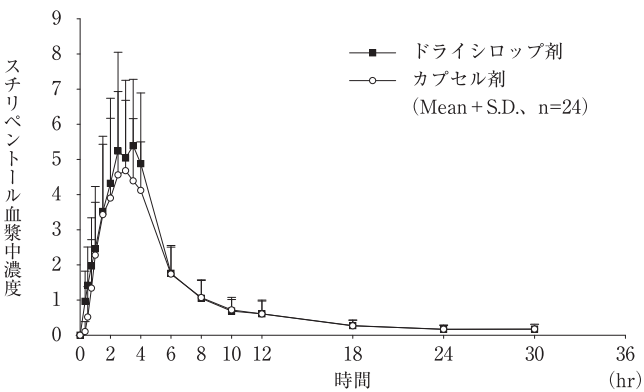


図2 健康成人にスチリペントール1000mg(500mgドライシロップ×2及び500mgカプセル×2)を単回経口投与したときの血漿中濃度推移

表2 健康成人にスチリペントール1000mg(500mgドライシロップ×2及び500mgカプセル×2)を単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

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

Mean±S.D.

a)中央値(最小値～最大値)、b)有意差なし(Wilcoxonの順位検定)

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

食事の影響の評価を目的とした試験は実施されていないが、スチリペントールを空腹時に投与したとき⁶⁾に比べ、食後に投与したときにはスチリペントールの血中濃度が高い傾向を示す報告がある⁴⁾。[7.3参照]

表3 健康成人にスチリペントールを空腹時又は食後に投与した各試験における薬物動態パラメータ

投与時期	例数	投与量 (mg)	Cmax (µg/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC _{0-36hr} (µg・hr/mL)
食後	12	1000	6.63±1.83	2.00 (1.00～4.00) ^{a)}	7.82±1.86	32.1±10.7
食後	24	1000	5.99±1.75	3.00 (1.00～4.00) ^{a)}	17.4±11.4	30.2±10.8 ^{b)}
空腹時	6	1200	3.43	1.58	—	12.6 ^{c)}

—:算出できず

Mean±S.D.

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

16.3 分布

平衡透析法により測定したヒト血漿蛋白との結合率は30又は60µg/mLの濃度で約99%であった。また、ヒト血清及びヒト血清アルブミンを用いた*in vitro*試験より、本薬の結合タンパク種は主にアルブミンである可能性が示唆された^{4,6)}(外国人データ)。

16.4 代謝

スチリペントールのヒト代謝に関与する主なチトクロームP450分子種はCYP1A2、CYP2C19、CYP3A4と考えられる⁴⁾(*in vitro*)。また、スチリペントールは、いくつかのCYP分子種(CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4)を阻害することが明らかにされている⁷⁾(*in vitro*)。健康成人被験者に対するスチリペントールの反復投与(平均投与量44mg/kg/日)後に、

CYP1A2及びCYP3A4の有意な阻害が認められたが、CYP2D6の阻害は認められなかった⁷⁾(*in vivo*、外国人データ)。[10.参照]

16.5 排泄

スチリペントールは、抱合及び酸化反応により代謝され、主に尿中に排泄される。健康成人にスチリペントール600mgを単回経口投与又は1200mgを7日間反復経口投与後、尿中にそれぞれ投与量の73及び98%に相当する13種類の代謝物(未変化体を含む)が排泄された。スチリペントール1200mgを単回経口投与後の糞中には、投与量の13～24%が未変化体として回収された⁸⁾(外国人データ)。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 クロバザム、バルプロ酸ナトリウム

クロバザム(0.05～0.78mg/kg/日)及びバルプロ酸ナトリウム(9.3～44.3mg/kg/日)併用療法中のDravet症候群患者(1～18歳20例、19～30歳4例)に、クロバザム及びバルプロ酸ナトリウムの減量を許容してスチリペントール(50mg/kg/日)を反復投与したとき、スチリペントール投与前と比較して、クロバザム、ノルクロバザム(クロバザムの活性代謝物)及びバルプロ酸の血漿中トラフ濃度(µg/mL、CYP2C19の遺伝子多型別)は以下のとおりであった⁴⁾。[7.2、16.1.3、18.1.2参照]

表4 スチリペントール投与前後におけるクロバザム、ノルクロバザム及びバルプロ酸の血漿中トラフ濃度(µg/mL)

	クロバザム		ノルクロバザム		バルプロ酸	
	投与前	投与後	投与前	投与後	投与前	投与後
CYP2C19 のEM	0.11 ±0.07 ^{a)}	0.17 ±0.13 ^{a)}	0.46 ±0.35 ^{a)}	2.57 ±1.90 ^{a)}	68.22 ±29.56 ^{c)}	73.15 ±28.01 ^{d)}
CYP2C19 のPM	0.12 ±0.10 ^{b)}	0.27 ±0.32 ^{b)}	4.64 ±3.53 ^{b)}	3.21 ±2.86 ^{b)}	57.33 ±36.23 ^{e)}	54.70 ±28.15 ^{e)}

a)n=17、b)n=3、c)n=20、d)n=19、e)n=4

Mean±S.D.

16.7.2 臭化剤(臭化ナトリウム及び臭化カリウム)

クロバザム(0.07～0.50mg/kg/日)、バルプロ酸ナトリウム(14.88～44.25mg/kg/日)及び臭化剤(13.27～59.32mg/kg/日)併用療法中のDravet症候群患者(1～18歳9例、19～30歳1例；CYP2C19のEM)に、クロバザム及びバルプロ酸ナトリウムの減量を許容してスチリペントール(50mg/kg/日)を反復投与したとき、臭化剤の血漿中トラフ濃度は、スチリペントール投与前と比較して5%増加した⁴⁾。[16.1.3参照]

16.7.3 カルバマゼピン

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

※本剤の承認された1日最大投与量は50mg/kg又は2500mgのいずれか低い方である。

16.7.4 フェニトイン、フェノバルビタール

抗てんかん薬(フェニトイン、フェノバルビタール、カルバマゼピン、クロバザム又はバルプロ酸ナトリウム)を投与中のてんかん患者(成人)11例を対象に、投与中の抗てんかん薬を4～16週間維持投与した後、本剤の投与を開始し、4週間かけて本剤を漸増するとともに併用抗てんかん薬の血漿中濃度が本剤投与前と同程度になるよう用量調節を行い、その後本剤及び他の抗てんかん薬の用量を固定して8週間投与したとき、フェニトイン及びフェノバルビタールの投与量は、本剤投与により、それぞれ45.0及び26.3%減少したとの文献報告がある⁹⁾(外国人データ)。[10.2参照]

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相試験

(1)短期投与期

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

表1 Responder rate

年齢区分	1～18歳 (n=20)	19～30歳 (n=4)
Responder rate (95%信頼区間)	65.0% (40.8%～84.6%)	75.0% (19.4%～99.4%)

Responder rate: 評価時期の間代発作又は強直間代発作の発作回数の合計(30日換算値)がベースライン期と比較して50%以上減少した患者の割合

(2)長期投与期

短期投与期から移行したDravet症候群患者(1～18歳18例、19～30歳3例)を対象として、スチリペントール、クロバザム及びバルプロ酸ナトリウムを40週継続投与する長期投与試験を実施した。長期投与期移行後の痙攣発作の発作回数の合計(30日換算値)は表2のとおりであった^{10,12)}。[7.1、7.3参照]

表2 痙攣発作の発作回数の合計の推移		ベースライン期 (第Ⅲ相試験 開始時)	16週 (長期投与期 開始時)	28週	40週	56週
1～18歳	評価 例数	18	18	17	16	16
	発作 回数	10.55 (4.6, 157.9)	4.20 (0.0, 54.8)	4.80 (0.0, 82.8)	4.50 (0.0, 82.7)	3.70 (0.0, 121.0)
19～30歳	評価 例数	3	3	3	3	3
	発作 回数	12.00 (7.2, 18.4)	3.10 (0.0, 3.2)	1.40 (1.1, 14.0)	5.30 (5.3, 5.3)	6.00 (6.0, 7.5)

発作回数：中央値(最小値、最大値)

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

17.1.2 海外第Ⅲ相試験

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

表3 Responder rate		
投与群	スチリペントール群 (n=12)	プラセボ群 (n=11)
Responder rate (95%信頼区間)	66.7% (34.9%～90.1%)	9.1% (0.2%～41.3%)
Responder rateの差 (差の95%信頼区間)	57.6% (26.0%～89.2%)	
p値 (Fisherの直接確率)	0.0094	

Responder rate：評価時期の間代発作又は強直間代発作の発作回数の合計(30日換算値)がベースライン期と比較して50%以上減少した患者の割合

Responder rateの差：スチリペントール群-プラセボ群

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

18.1.1 本剤は、GABA取り込み阻害作用¹⁴⁾、GABAトランスアミナーゼ活性低下作用¹⁵⁾、脳組織中GABA濃度の増加作用¹⁴⁾及びGABA_A受容体に対する促進性アロステリック調節作用¹⁶⁾により、GABA神経伝達を亢進する。本剤は、 α 3あるいは β サブユニットを有するGABA_A受容体に、より強い活性を示す¹⁷⁾。

18.1.2 本剤は、CYP阻害作用に基づく薬物代謝阻害により、併用抗てんかん薬の血中濃度を高め、その抗痙攣作用を増強する。[7.1、16.7.1参照]

18.2 抗痙攣作用

各種てんかん動物モデルにおいて、抗痙攣作用を示すことが報告されている。

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

18.2.2 マウス及びラットの最大電撃痙攣を抑制した^{14,19)}。

18.2.3 ピククリン及びストリキニーネによりマウスに誘発される痙攣を抑制した¹⁴⁾。

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

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

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：スチリペントール(Stiripentol)

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

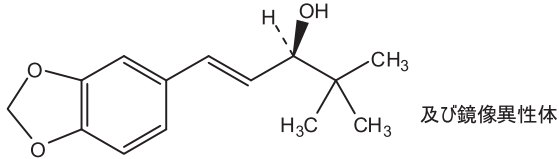
分子式：C₁₄H₁₈O₃

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。

化学構造式：



融 点：約75℃

分配係数(LogP)：2.94(オクタノール/水系)

20. 取扱い上の注意

〈ドライシロップ剤〉

使用色素により赤褐色の粒が見られることがある。

21. 承認条件

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、一定数の症例にかかるデータが集積されるまでの間は、全症例を対象とした使用成績調査を実施することにより、本剤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

〈ディアコミットドライシロップ分包250mg〉

60包

〈ディアコミットドライシロップ分包500mg〉

60包

〈ディアコミットカプセル250mg〉

バラ包装(ボトル入) 60カプセル

23. 主要文献

- 社内資料：生殖発生毒性試験(2012年9月28日承認、CTD2.6.6.6)
- 社内資料：乳汁移行試験(2012年9月28日承認、CTD2.6.4.6)
- 社内資料：反復毒性試験(2012年9月28日承認、CTD2.6.6.3)
- 社内資料：臨床薬理試験(2012年9月28日承認、CTD2.7.1.2、2.7.1.3、2.7.2.2、2.7.2.3)
- Levy, R. H., et al.：Epilepsia. 1984；25(4)：486-491
- Levy, R. H., et al.：J. Clin. Pharmacol. 1983；23：523-533
- Tran, A., et al.：Clin. Pharmacol. Ther. 1997；62(5)：490-504
- Moreland, T. A., et al.：Drug Metab. Dispos. 1986；14(6)：654-662
- Loiseau, P., et al.：Rev. Neurol.(Paris). 1988；144(3)：165-172
- 社内資料：国内臨床試験(2012年9月28日承認、CTD2.7.3.2)
- Inoue, Y., et al.：Epilepsy Res. 2014；108：725-731
- Inoue, Y., et al.：Epilepsy Res. 2015；113：90-97
- 社内資料：海外臨床試験(2012年9月28日承認、CTD2.7.3.2)
- Poisson, M., et al.：Arzneim.-Forsch./Drug Res. 1984；34(2)：199-204
- Wegmann, R., et al.：Cell. Mol. Biol. 1978；23：455-480
- Quilichini, P. P., et al.：Epilepsia. 2006；47(4)：704-716
- Fisher, J. L.：Neuropharmacology. 2009；56：190-197
- Shen, D. D., et al.：Epilepsy Res. 1990；7：40-48
- 社内資料：薬効薬理試験(2012年9月28日承認、CTD2.6.2.2)
- Lockard, J. S., et al.：Epilepsia. 1985；26：704-712

24. 文献請求先及び問い合わせ先

Meiji Seika ファルマ株式会社 くすり相談室

〒104-8002 東京都中央区京橋2-4-16

フリーダイヤル(0120)093-396 電話(03)3273-3539

FAX(03)3272-2438

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

Meiji Seika ファルマ株式会社

東京都中央区京橋 2 - 4 - 16

目次

1.8 添付文書（案）	2
1.8.1 添付文書（案）	2
1.8.2 効能又は効果（案）及びその設定理由	11
1.8.3 用法及び用量（案）及びその設定理由	14
1.8.4 使用上の注意（案）及びその設定根拠	17
1.8.5 参考文献	26

1.8 添付文書（案）**1.8.1 添付文書（案）**

フィンテプラ内用液 2.2 mg/mL（以下、本剤）の添付文書（案）を以下に示す。

貯法：室温保存
有効期間：48 カ月

劇薬
処方箋医薬品^{注)}

抗てんかん剤

フィンテプラ[®]内用液 2.2 mg/mL
Fintepla[®] Oral Solution
フェンフルラミン塩酸塩内用液

承認番号	
販売開始	

注) 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]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	フィンテプラ内用液 2.2 mg/mL
有効成分	1 mL 中フェンフルラミン塩酸塩 2.5 mg (フェンフルラミンとして 2.2 mg)
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

3.2 製剤の性状

販売名	フィンテプラ内用液 2.2 mg/mL
剤形	経口液剤
性状	無色澄明の液体で、チェリー風味

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 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

6. 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 0.2 mg/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 0.4 mg/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 17 mg 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 0.2 mg/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 0.7 mg/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 26 mg を超えないこと。

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 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、増量すること。
[10.2、16.7.1 参照]

本剤の推奨漸増スケジュール

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

注 1) スチリペントールと併用しない場合で、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

注 2) スチリペントールはクロバザム及びバルプロ酸と併用

- 7.2 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すること。
7.3 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。これらの患者の最大推奨維持用量は 1 日 2 回 0.2 mg/kg、ただし、1 日最大投与量は 17 mg とする。[9.3、16.6.2 参照]

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。本剤の投与開始前及び投与期間中は、循環器を専門とする医師との連携のもと、定期的な心エコー検査による心臓モニタリングを行う必要がある。また、本剤の投与期間中は、十分な観察（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。[1.、8.2、9.1.1、11.1.1、11.1.2 参照]

- 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従事しないよう注意すること。
- 8.5** 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。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拡張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。[7.3、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取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。

10. 相互作用

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（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-トリプトファンを含有する製	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	体内セロトニンが増加すると考えられる。

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]	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。	
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。	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 シプロヘプタジ ン、トラゾド ン、クロザピン 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。

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 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 ヶ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		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
臨床検査	心エコー像異常 ^(注)	体重減少	血中ブドウ糖減少、血小板数減少、拡張期血圧上昇	血圧上昇
代謝及び栄養障害	食欲減退			
神経系障害	傾眠	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
精神障害			異常行動、易刺激性、攻撃性、不眠症、激越、拒絶症	
呼吸器、胸部及び縦隔障害				鼻漏
皮膚及び皮下組織障害			発疹	

(注) 病理的变化ではない

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、過換気及び拡張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 (3 mL又は6 mL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 ヶ月以内に使用するよう指

1.8 添付文書 (案)

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。

16. 薬物動態

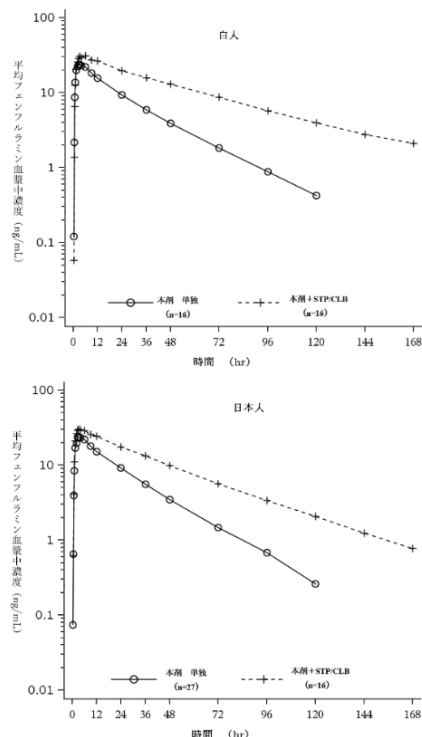
16.1 血中濃度

フェンフルラミンの薬物動態を健康成人及び小児 Dravet 症候群患者で検討した。

16.1.1 健康成人での単回投与

スチリペントール及びクロバザムとの併用及び単独でフェンフルラミン（0.35 mg/kg）を投与したときのフェンフルラミンの血漿中濃度及び薬物動態パラメータを図 1 及び表 1 に示す。フェンフルラミン及びノルフェンフルラミンの曝露量は、スチリペントール及びクロバザムとの併用の有無に関わらず白人健康成人と日本人健康成人とで同様であった¹⁾。

図 1：白人及び日本人健康成人でのフェンフルラミン（0.35 mg/kg）単回経口投与後の平均フェンフルラミン血漿中濃度



STP：スチリペントール、CLB：クロバザム

表 1：白人及び日本人健康成人でのフェンフルラミン（0.35 mg/kg）単回投与後のフェンフルラミン薬物動態パラメータ

		白人		日本人	
		本剤 単独	本剤 + STP/CLB	本剤 単独	本剤 + STP/CLB
C_{max} (ng/mL)	n	16	15	19	16
	Geomean (CV%)	25.7 (18.4)	34.2 (18.5)	26.1 (13.6)	33.0 (10.5)
T_{max} (h)	n	16	15	19	16
	Median (Min-Max)	2.75 (1.50-6.00)	4.00 (1.50-9.05)	2.50 (1.50-9.00)	2.99 (1.50-6.03)
AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	n	16	14	17	16
	Geomean (CV%)	618.6 (38.2)	1544 (37.2)	594.6 (29.3)	1302 (21.9)
$t_{1/2}$ (h)	n	16	15	17	16
	Geomean (CV%)	20.04 (26.0)	35.22 (43.9)	18.55 (21.9)	30.37 (22.3)

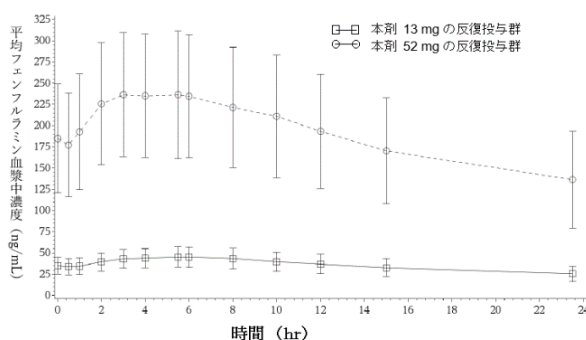
Geomean = 幾何学平均

16.1.2 健康成人での反復投与

健康成人（18～55 歳）にフェンフルラミンとして 13 mg 又は 52 mg^{注)}を 1 日 2 回投与したときの血漿中フェンフルラミン濃度及び薬物動態パラメータを図 2 及び表 2 に示す。フェンフルラミンの定常状態における全身曝露量（ C_{max} 及び AUC ）は用量比をわずかに上回る増加を示した（外国人データ）。

注) 本剤の承認された 1 日最高用量は、スチリペントール併用で 0.4 mg/kg（最大 17 mg）、スチリペントール非併用で 0.7 mg/kg（最大 26 mg）である²⁾。

図 2：フェンフルラミン 13 mg 及び 52 mg の反復投与後の血漿フェンフルラミン濃度の推移（Day 7、平均値±標準偏差、n=59～60）



差、n=59～60)

表 2：フェンフルラミン 13 mg 及び 52 mg の反復投与後のフェンフルラミン薬物動態パラメータ（Day 7）

	$t_{max,ss}$ (h)		$C_{max,ss}$ (ng/mL)		AUC_{tau} (ng·h/mL)	
	13 mg 1 日 2 回 [n=59]	52 mg 1 日 2 回 [n=60]	13 mg 1 日 2 回 [n=59]	52 mg 1 日 2 回 [n=60]	13 mg 1 日 2 回 [n=59]	52 mg 1 日 2 回 [n=60]
フェンフルラミン	5.5 (3.0, 8.0)	4.0 (2.0, 8.0)	44.84 (26.0)	233.7 (31.7)	478.2 (26.8)	2493 (33.1)

$t_{max,ss}$ は中央値（最小値、最大値）で表示

AUC_{tau} 及び $C_{max,ss}$ は幾何平均及び幾何変動係数（%）で表示

16.1.3 Dravet 症候群患者での反復投与

Dravet 症候群患者（2～18 歳）を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（試験 3）及び海外第Ⅲ相試験（試験 2 コホート 2）等から得られた血漿中データを用いて実施した母集団薬物動態解析から、スチリペントール非併用でフェンフルラミンとして 0.2 又は 0.7 mg/kg/日

(最大 26 mg/日) 若しくはスチリペントール併用でフェンフルラミンとして 0.4 mg/kg/日 (最大 17 mg/日) を投与した時のフェンフルラミンの薬物動態パラメータの推定値を表 3 に示す³⁾⁴⁾⁵⁾ (外国人データ)。フェンフルラミンの定常状態における全身曝露量はほぼ用量に比例して増加した。

表 3 : Dravet 症候群患者における定常状態でのフェンフルラミン薬物動態パラメータの推定値 (試験 3 及び試験 2 コホート 2)

試験名	STP	用量	C _{max,ss} (ng/mL)	AUC _{0-24,ss} (ng·h/mL)	CL/F (L/h)	Vss/F (L)
試験 3	非併用	0.2 mg/kg/日 [N=45]	17.4 (32.3)	348 (37.1)	15.2 (37.3)	371 (45.0)
		0.7 mg/kg/日 [N=44]	64.5 (36.6)	1290 (42.6)	14.2 (41.2)	357 (49.1)
試験 2 コホート 2	併用	0.4 mg/kg/日 [N=43]	146 (71.2)	3150 (80.3)	1.51 (141)	331 (46.8)

幾何平均及び幾何変動係数 (%) で表示

16.2 吸収

フェンフルラミンの絶対的バイオアベイラビリティは約 68~83%であった。フェンフルラミン及び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なかった⁶⁾ (外国人データ)。

16.3 分布

16.3.1 血漿タンパク結合率

フェンフルラミンのヒト血漿タンパクとの結合率は 100ng/mL までの濃度で 50%であった⁷⁾ (*In vitro*)。

16.4 代謝

フェンフルラミンの 75%以上は、主に CYP1A2、CYP2B6 及び CYP2D6 により、ノルフェンフルラミンに代謝された。ノルフェンフルラミンは脱アミノ化及び酸化により不活性化代謝物を形成した⁸⁾⁹⁾ (*In vitro*)。[10.2 参照]

16.5 排泄

経口投与したフェンフルラミンの大部分 (90%を超える) は、フェンフルラミン、ノルフェンフルラミン及びその他の代謝物として尿中に排泄され、尿中排泄されたフェンフルラミン及びノルフェンフルラミンの割合は投与量全体の 25%未満であった。糞中には 5%未満が排出された¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾ (外国人データ)。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

フェンフルラミン 0.35 mg/kg 単回投与の薬物動態について、重度の腎機能障害患者 (eGFR が 30 mL/min/1.73m² 未満) 及び健康被験者 (eGFR が 90 mL/min/1.73m² を超える) を対象に試験した。フェンフルラミンの C_{max} 及び AUC_{0-inf} は、重度の腎機能障害患者で 20%及び 88%高かった。ノルフェンフルラミンの AUC_{0-inf} 及び C_{max} は、重度の腎機能障害患者で、わずかな変化が認められた¹³⁾ (外国人データ)。

16.6.2 肝機能障害患者

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 0.35 mg/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} が正常な健康被験者群と比べて、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 19~29%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¹⁴⁾ (外国人データ)。[7.3、9.3 参照]

16.7 薬物相互作用

16.7.1 スチリペントール及びクロバザム併用時及び非併用時の定常状態におけるフェンフルラミンへの影響

定常状態においてスチリペントール及びクロバザムを併用又は非併用下で本剤 (0.35 mg/kg) を投与したときのフェンフルラミン及びノルフェンフルラミンの薬物動態について、白人及び日本人健康成人を対象に評価した。スチリペントール及びクロバザムを併用又は非併用下でのフェンフルラミン及びノルフェンフルラミンの曝露量は、白人及び日本人ともに同様であった。本剤単独投与時と比較し、スチリペントール及びクロバザム併用下のフェンフルラミン AUC_{0-inf} は、白人で 148% (2.48 倍)、日本人で 120% (2.20 倍) 増加し、ノルフェンフルラミン AUC_{0-inf} は、白人で 55%、日本人で 46%減少した¹⁾。[7.1、10.2 参照]

16.7.2 CYP1A2 又は CYP2B6 誘導薬の影響

健康成人にリファンピシン (CYP1A2 及び CYP2B6 誘導薬) の定常状態 (1 日 1 回 600 mg) でフェンフルラミン 0.35 mg/kg を単回併用投与したとき、本剤単独投与時と比較して、フェンフルラミンの AUC_{0-inf} は 58%減少し C_{max} は 40%減少し、ノルフェンフルラミンの AUC_{0-inf} は 50%減少し C_{max} は 13%増加した¹⁵⁾ (外国人データ)。[10.2 参照]

16.7.3 その他の薬剤

(1) フルボキサミン (CYP1A2 阻害薬) の影響

健康成人にフルボキサミン (CYP1A2 阻害薬) の定常状態 (1 日 1 回 50 mg) でフェンフルラミン 0.35 mg/kg を単回併用投与したとき、本剤単独投与時と比較して、フェンフルラミンの AUC_{0-inf} は 102%増加し C_{max} は 22%増加し、ノルフェンフルラミンの AUC_{0-inf} は 22%減少し C_{max} は 44%減少した¹⁵⁾ (外国人データ)。[10.2 参照]

(2) パロキセチン (CYP2D6 阻害薬) の影響

健康成人にパロキセチン (CYP2D6 阻害薬) の定常状態 (1 日 1 回 30 mg) でフェンフルラミン 0.35 mg/kg を単回併用投与したとき、本剤単独投与時と比較して、フェンフルラミンの AUC_{0-inf} は 81%増加し C_{max} は 13%増加し、ノルフェンフルラミンの AUC_{0-inf} は 13%減少し C_{max} は 29%減少した¹⁵⁾ (外国人データ)。[10.2 参照]

(3) フェンフルラミンの併用薬への影響

フェンフルラミン 0.7 mg/kg 単回投与とスチリペントール、クロバザム及びバルプロ酸の単回併用投与は、スチリペントール、クロバザム及びバルプロ酸の単独投与と比較して、スチリペントールの薬物動態に影響を及ぼさなかった。また、クロバザム、ノルクロバザム (*N*-脱メチル代謝物) 及びバルプロ酸の薬物動態にも影響を及ぼさなかった⁶⁾ (外国人データ)。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 日本人を含めた国際共同無作為化二重盲検プラセボ対照Ⅲ相臨床試験 (試験 3)

国際共同、無作為化、二重盲検、並行群間比較、プラセボ対照Ⅲ相臨床試験において、2 歳から 18 歳のスチリペントール非併用の Dravet 症候群患者 (143 例^{注 1)} [うち日本人被験者は 13 例]) を対象に、フェンフルラミン 0.7 mg/kg/日、フェンフルラミン 0.2 mg/kg/日又はプラセボを 1 日 2 回に分けて経口投与した。

14 週間の漸増期及び維持期 (治療期間) の 28 日間あたりの痙攣発作頻度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 0.7 mg/kg/日群で 64.8%、フェンフルラミン 0.2 mg/kg/日群で 49.9%の低下であり、プラセボ群に対しいずれの本剤群でも統計学的な有意差が認められた。

	例数	漸増期及び維持期における ベースラインからの痙攣発作頻度 の変化量 ^{a)}	プラセボに対する ベースラインからの 変化率 ^{b)} [95%信頼区間]	p 値 ^{c)}
プラセボ	48	-0.93	-	-
フェンフルラミン 0.2 mg/kg/日	46	-5.10	49.9 [31.3, 63.4] %	<0.0001
フェンフルラミン 0.7 mg/kg/日	48	-8.15	64.8 [51.9, 74.2] %	<0.0001

a) 中央値
b) $100 \times [1 - \exp (\text{ANCOVA モデルに基づく対数変換した漸増期及び維持期の 28 日間あたりの痙攣発作回数の最小二乗平均値の群間差})]$ により算出。
c) 対数変換した漸増期及び維持期の 28 日間あたりの痙攣発作回数を反応変数とし、投与群及び年齢群 (6 歳未満/6 歳以上) を固定効果、対数変換したベースライン期の 28 日間あたりの痙攣発作回数を共変量とする ANCOVA モデルによりプラセボ群と比較。主解析はフェンフルラミン 0.7mg/kg/日群とプラセボ群との比較でありフェンフルラミン 0.2mg/kg/日群とのプラセボ群との比較は副次解析として実施。

本剤群での副作用発現率は 57.4% (54/94 例) で、主な副作用は、下痢 8.5% (8/94 例)、疲労 8.5% (8/94 例)、食欲減退 28.7% (27/94 例)、傾眠 14.9% (14/94 例)、心エコー像異常^{注 2)} 11.7% (11/94 例) であった。

本剤群での日本人被験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¹⁶⁾。

注 1) 1 例治療薬投与前に中止
注 2) 病理的ではなく、生理的と考えられる微量及び軽度の僧帽弁逆流並びに微量の大動脈弁逆流。

17.1.2 海外試験：無作為化二重盲検プラセボ対照Ⅲ相臨床試験 (試験 1)

海外、無作為化、二重盲検、並行群間比較、プラセボ対照Ⅲ相臨床試験において、2 歳から 18 歳のスチリペントール非併用の Dravet 症候群患者 (119 例) を対象に、フェンフルラミン 0.7 mg/kg/日、フェンフルラミン 0.2 mg/kg/日又はプラセボを 1 日 2 回に分けて経口投与した。

14 週間の漸増期及び維持期 (治療期間) の 28 日間あたりの痙攣発作頻度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 0.7 mg/kg/日群で 62.3%、フェンフルラミン 0.2 mg/kg/日群で 32.4%の低下であり、プラセボ群に対しいずれの本剤群でも統計学的な有意差が認められた。

	例数	漸増期及び維持期における ベースラインからの痙攣発作頻度 の変化量 ^{a)}	プラセボに対する ベースラインからの 変化率 ^{b)} [95%信頼区間]	p 値 ^{c)}
プラセボ	40	-3.02	-	-
フェンフルラミン 0.2 mg/kg/日	39	-5.18	32.4 [6.2, 51.3] %	0.021
フェンフルラミン 0.7 mg/kg/日	40	-10.05	62.3 [47.7, 72.8] %	<0.001

a) 中央値
b) $100 \times [1 - \exp (\text{ANCOVA モデルに基づく対数変換した漸増期及び維持期の 28 日間あたりの痙攣発作回数の最小二乗平均値の群間差})]$ により算出。
c) 対数変換した漸増期及び維持期の 28 日間あたりの痙攣発作回数を反応変数とし、投与群及び年齢群 (6 歳未満/6 歳以上) を固定効果、対数変換したベースライン期の 28 日間あたりの痙攣発作回数を共変量とする ANCOVA モデルによりプラセボ群と比較。主解析はフェンフルラミン 0.7mg/kg/日群とプラセボ群との比較でありフェンフルラミン 0.2mg/kg/日群とのプラセボ群との比較は副次解析として実施。

本剤群での副作用発現率は 55.7% (44/79 例) で、主な副作用は、食欲減退 27.8% (22/79 例)、嗜眠 11.4% (9/79 例)、傾眠 11.4% (9/79 例)、心エコー像異常^{注 3)} 10.1% (8/79 例)、下痢 7.6% (6/79 例)、疲労 7.6% (6/79 例)、運動失調 6.3% (5/79 例)、痙攣発作 6.3% (5/79 例)、よだれ 5.1% (4/79 例)、体重減少 5.1% (4/79 例) であった¹⁷⁾。

注 3) 病理的ではなく、生理的と考えられる微量及び軽度の僧帽弁逆流並びに微量の大動脈弁逆流。

17.1.3 海外試験：無作為化二重盲検プラセボ対照Ⅲ相臨床試験 (試験 2 コホート 2)

海外、無作為化、二重盲検、並行群間比較、プラセボ対照Ⅲ相臨床試験において、2 歳から 18 歳のスチリペントール (クロバザム及びバルプロ酸の併用) を服用している Dravet 症候群患者 (87 例) を対象に、フェンフルラミン 0.4 mg/kg/日又はプラセボを 1 日 2 回に分けて経口投与した。

主要評価項目である 15 週間の漸増期及び維持期 (治療期間) の 28 日間あたりの痙攣発作頻度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 0.4 mg/kg/日群で 54.0%の低下であり、プラセボ群に対し本剤群で統計学的な有意差が認められた。

	例数	漸増期及び維持期における ベースラインからの痙攣発作頻度 の変化量 ^{a)}	プラセボに対する ベースラインからの 変化率 ^{b)} [95%信頼区間]	p 値 ^{c)}
プラセボ	44	-0.38	-	-
フェンフルラミン 0.4 mg/kg/日	43	-4.29	54.0 [35.6, 67.2] %	<0.001

a) 中央値
b) $100 \times [1 - \exp (\text{ANCOVA モデルに基づく対数変換した漸増期及び維持期の 28 日間あたりの痙攣発作回数の最小二乗平均値の群間差})]$ により算出。
c) 対数変換した漸増期及び維持期の 28 日間あたりの痙攣発作回数を反応変数とし、投与群及び年齢群 (6 歳未満/6 歳以上) を固定効果、対数変換したベースライン期の 28 日間あたりの痙攣発作回数を共変量とする ANCOVA モデルによりプラセボ群と比較。

本剤群での副作用発現率は 72.1% (31/43 例) で、主な副作用は、食欲減退 39.5% (17/43 例)、疲労 16.3% (7/43 例)、嗜眠 14.0% (6/43 例)、体重減少 9.3% (4/43 例)、振戦 9.3% (4/43 例) であった¹⁸⁾。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤の作用機序は明確ではないものの、セロトニン放出を介した複数の 5-HT 受容体サブタイプの活性化作用を介して、Dravet 症候群の発作減少に寄与すると考えられる¹⁹⁾²⁰⁾。

18.2 In Vivo 試験

- 18.2.1 Dravet 症候群のゼブラフィッシュモデルにおけるてんかんの発作頻度及び持続時間を減少させた²¹⁾。
- 18.2.2 Dravet 症候群のマウスモデルにおいてペンテトラゾール誘発性強直間代発作を阻害した²²⁾。
- 18.2.3 マウスにおける NMDA 誘発発作及び死亡を阻害した²³⁾。
- 18.2.4 ラットの最大電撃誘発痙攣を阻害した²⁴⁾。
- 18.2.5 ラットのペンテトラゾール誘発性強直発作及び死亡を減少させた²⁵⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

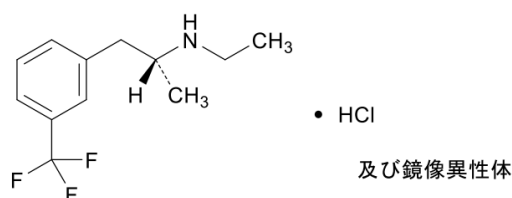
一般名：フェンフルラミン塩酸塩 (Fenfluramine Hydrochloride)

化学名：(2*RS*)-*N*-Ethyl-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]propan-2-amine monohydrochloride

分子式：C₁₂H₁₆F₃N・HCl

分子量：267.72

構造式：



性状：白色から灰色を帯びた白色の粉末

本品はエタノール（99.5%）に溶けやすく、ジクロロメタンにやや溶けやすく、アセトニトリルに溶けにくい

分配係数：3.36（オクタノール／水）

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

60 mL [1 ボトル]

23. 主要文献

- 1) 日本人及び白人健康成人を対象とした薬物動態試験（承認年月日：△年△月△日、CTD 2.7.2.2.1.1）
- 2) 健康成人における反復投与薬物動態（承認年月日：△年△月△日、CTD 2.7.2.2.1.5）
- 3) 母集団薬物動態モデルの検討（承認年月日：△年△月△日、CTD 2.7.2.2.5.1）
- 4) 薬物動態を含む第Ⅲ相臨床試験（承認年月日：△年△月△日、CTD 2.7.2.2.2.2）
- 5) 薬物動態を含む第Ⅲ相臨床試験（承認年月日：△年△月△日、CTD 2.7.2.2.2.3）
- 6) 薬物相互作用及び食事の影響（承認年月日：△年△月△日、CTD 2.7.2.2.1.2）
- 7) *In vitro* における蛋白結合に関する検討（承認年月日：△年△月△日、CTD 2.7.2.2.3.1）
- 8) *In vitro* における遺伝子組み換え酵素に関する検討（承認年月日：△年△月△日、CTD 2.7.2.2.3.6）
- 9) *In vitro* における CYP 表現型別の代謝に関する検討（承認年月日：△年△月△日、CTD 2.7.2.2.3.3）
- 10) Marchant NC, et al.: Xenobiotica. 1992; 22(11): 1251-1266.
- 11) Bruce RB, et al.: J Pharm Sci. 1968; 57(7): 1173-1176.
- 12) Beckett AH, et al.: J Pharm Pharmacol. 1967; 19(Suppl): 42S-9S
- 13) 腎機能障害患者における薬物動態の検討（承認年月日：△年△月△日、CTD 2.7.2.2.1.6）
- 14) 肝機能障害患者における薬物動態の検討（承認年月日：△年△月△日、CTD 2.7.2.2.1.7）
- 15) 健康被験者を対象とした薬物動態試験（承認年月日：△年△月△日、CTD 2.7.2.2.1.4）
- 16) 国際共同第Ⅲ相臨床試験（承認年月日：△年△月△日、CTD 2.7.6.10）
- 17) 国際共同第Ⅲ相臨床試験（承認年月日：△年△月△日、CTD 2.7.6.8）
- 18) 国際共同第Ⅲ相臨床試験（承認年月日：△年△月△日、CTD 2.7.6.9）
- 19) Hekmatpanah CR, et al.: Eur J Pharmacol. 1990; 177(1-2): 95-98.
- 20) Rothman RB et al.: Circulation. 2000; 102(23): 2836-2841.
- 21) Sourbron J, et al.: ACS Chem Neurosci. 2016; 7(5): 588-598.
- 22) Wong JC, et al.: FASEB J. 2017; 31(suppl 1): 813.7
- 23) Rodríguez-Muñoz M, et al.: Oncotarget. 2018 ;9(34):23373-23389.
- 24) Buterbaugh GG: Life Sci. 1978; 23(24): 2393-2404.
- 25) Lazarova M, et al.: Life Sci. 1983; 32(20): 2343-2348.

24. 文献請求先及び問い合わせ先

日本新薬株式会社 製品情報担当
〒601-8550 京都市南区吉祥院西ノ庄門口町 14
フリーダイヤル 0120-321-372
TEL 075-321-9064
FAX 075-321-9061

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

ユーシービージャパン株式会社
東京都新宿区西新宿 8 丁目 17 番 1 号

26.2 販売元

日本新薬株式会社
京都市南区吉祥院西ノ庄門口町 14

1.8.2 効能又は効果（案）及びその設定理由

1.8.2.1 効能又は効果（案）

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 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

1.8.2.2 効能又は効果の設定根拠

Dravet 症候群について

Dravet 症候群は、国際抗てんかん連盟（ILAE）によって発達性てんかん性脳症とみなされている。最初の発作は典型的には生後 1 年まで（通常生後 5～8 ヶ月）に、発熱によって誘発される持続的な一側性又は全般性の間代発作として発現する。その後、一側性又は全般性の間代発作に加えて、患者は頻繁に全般性強直間代発作、ミオクロニー発作、及び非定型欠神を含む様々なタイプの発作を経験し、てんかん重積状態になる危険性が高い。

本邦の難病治療センター（JIDIC）の診断・治療指針では、本邦での Dravet 症候群の治療法は「バルプロ酸（VPA）、クロバザム（CLB）、スチリペントール（STP）、臭化剤、トピラマートなどが用いられる。薬剤によっては悪化することがある。てんかん重積状態にはベンゾジアゼピン系薬剤を使用する。ケトン食治療も行われる。」とされている。

Dravet 症候群患者の治療目標を達成することは難しく、Dravet 症候群に対して現在使用可能な抗てんかん薬によって発作が消失又は大きく減少することはまれである。Dravet 症候群に伴う発作は重度かつ難治性であり、てんかんにおける予期せぬ突然死（SUDEP）による早期死亡、認知障害及びその他の神経障害のリスクの原因の 1 つとして頻発かつコントロール不良な発作活動があると考えられている。そのため、Dravet 症候群に伴うてんかん発作の治療には、発作回数を減少させ、死亡率と無症状率を改善させる無発作期間を提供することによるより効果的な Dravet 症候群の治療法が必要とされており、依然として緊急のアンメットメディカルニーズがある。

3 つの第Ⅲ相臨床試験で本剤の短期及び長期間の有意な発作回数の減少及び無発作期間の延長が確認されている。

本剤の 3 つの第Ⅲ相臨床試験（試験 1、試験 2 コホート 2、試験 3）では、2 歳以上の Dravet 症候群患者の治療に本剤の有効性及び安全性が評価された。3 件のプラセボ対照臨床試験に加えて、長期的な有効性を確認する非盲検継続試験試験（1503 試験）も継続中である。なお、臨床試験で使用されている用量はフェンフルラミン塩酸塩換算表示が使用されている。

- 試験 1 では、ベースラインの痙攣発作回数（28 日間あたり）の範囲は約 3～620 回以上であり、中央値は本剤 0.8 mg/kg/日群で 20.7 回、本剤 0.2 mg/kg/日群で 17.5 回、プラセボ群で 27.3 回であった。平均痙攣発作回数（28 日間あたり）は、高用量である本剤 0.8 mg/kg/日群でプラセボ群に比べて 62.3%大きく減少し、その群間差は統計学的に有

意であった ($p < 0.001$)。また、低用量である本剤 0.2 mg/kg/日群ではプラセボ群に比べて 32.4%大きく減少し、その群間差は統計学的に有意であった ($p = 0.021$)。

- 試験 2 コホート 2 (STP 併用を必須) では、ベースラインの痙攣発作回数 (28 日間あたり) の範囲は約 3~200 回以上であり、中央値は本剤 0.5 mg/kg/日群で 14.0 回、プラセボ群で 10.7 回であった。平均痙攣発作回数 (28 日間あたり) はプラセボ群に比べて 54.0%大きく減少し、その群間差は統計学的に有意であった ($p < 0.001$)。
- 試験 3 では、ベースラインの痙攣発作回数 (28 日間あたり) の範囲は約 3~2700 回であり、中央値は本剤 0.8 mg/kg/日群で 13.0 回、本剤 0.2 mg/kg/日群で 18.0 回、プラセボ群で 12.7 回であった。平均痙攣発作回数 (28 日間あたり) は、高用量である本剤 0.8 mg/kg/日群でプラセボ群に比べて 64.8%大きく減少し、その群間差は統計学的に有意であった ($p < 0.0001$)。また、低用量である本剤 0.2 mg/kg/日群ではプラセボ群に比べて 49.9%大きく減少し、その群間差は統計学的に有意であった ($p < 0.0001$)。

1503 試験の LTE-DB 解析対象集団では、痙攣発作回数 (28 日間あたり) のコア試験ベースラインからの変化率の中央値は-62.9% ($p < 0.001$) であった。一部の被験者は本剤を最長 24 ヶ月間投与された。プラセボ対照試験 (試験 1、試験 2 コホート 2 及び試験 3) の結果を表 1.8-1 に示す。

表 1.8-1 試験 1、試験 2 コホート 2 及び試験 3 の痙攣発作回数

Efficacy Endpoint	Study 1			Study 2 Cohort 2		Study 3		
	Placebo	ZX008 0.2 mg/kg	ZX008 0.8 mg/kg	Placebo	ZX008 0.5 mg/kg + STP	Placebo	ZX008 0.2 mg/kg	ZX008 0.8 mg/kg
Total number of subjects	40	39	40	44	43	48	46	48
Median Baseline CSF	27.3	17.5	20.7	10.7	14.0	12.7	18.0	13.0
Median T+M CSF	22.0	12.6	4.7	11.4	5.2	12.0	6.6	3.1
Estimated T+M % Difference from Placebo in CSF		32.4%	62.3%		54.0%		49.9%	64.8%
P-value		0.021	< 0.001		< 0.001		< 0.0001	< 0.0001

Abbreviations: CSF = convulsive seizure frequency; STP = stiripentol; T+M = titration + maintenance.

本剤は痙攣発作、非痙攣発作ともに軽減が認められている。

非痙攣発作頻度及び総発作頻度 (痙攣+非痙攣性) 発作頻度におけるベースラインからの変化も副次評価項目として評価した。試験 1 では、非痙攣性発作回数 (28 日間あたり) 及び総発作回数 (28 日間あたり) のベースラインからの変化 (中央値) は、プラセボ群でそれぞれ 55.6%及び 16.2%減少したのに対して、本剤 0.8 mg/kg/日群でそれぞれ 76.0%及び 68.3%減少し、本剤 0.2 mg/kg/日群で 50.6%及び 41.1%減少した。試験 3 では、非痙攣性発作回数 (28 日間あたり) 及び総発作回数 (28 日間あたり) のベースラインからの変化 (中央値) は、プラセボ群でそれぞれ 20.1%及び 8.6%減少したのに対して、本剤 0.8 mg/kg/日群でそれぞれ 76.8%及び 65.9%減少し、本剤 0.2 mg/kg/日群でそれぞれ 46.2%及び 40.9%減少した。いずれの試験においても、本剤 0.2 mg/kg/日群の非痙攣性発作回数の変化にプラセボ群と比べて有意な差が認められなかった

が、本剤 0.8 mg/kg/日群では、非痙攣性発作回数及び総発作回数の変化にプラセボ群と比べて有意な差が認められた。試験 2 コホート 2 では、非痙攣発作頻度のベースラインからの変化量において、本剤 0.5 mg/kg/日群とプラセボ群との間に統計学的に有意な差は認められなかった。これは、一部の被験者で非痙攣性発作が発現した回数にばらつきが大きかったためと考えられる。これら 3 試験の結果は、高用量での非痙攣発作及び痙攣発作への有効性を示している。これらの試験でみられた有害事象は、フェンフルラミンとの関連が既知、Dravet 症候群患者集団に処方される他の多くの抗てんかん薬でよくみられる事象、並びに検討した年齢群及び患者集団でよくみられる事象であった。具体的には、よくみられた有害事象は、下痢、疲労、発熱、上気道感染、血中ブドウ糖減少、体重減少、食欲減退、嗜眠及び振戦であった。

これらの有害事象の発現割合は経時的に増加せず、その多くは投与継続とともに消失することが示された。

他の抗てんかん薬との併用療法について

試験 1、2 及び 3 において、抗てんかん薬を 1 種類以上服用する標準治療に追加した場合の、本剤の有効性と安全性をプラセボと比較評価した。なお、試験 2 コホート 2 では、標準治療として STP レジメンを含めることを必須とした。Dravet 症候群及びその他の新規発症てんかんの治療には、一般的に CLB 及び VPA が単剤療法の第一選択薬として推奨されているが (Wirrell 2017; Kanner 2018)、CLB 及び VPA のいずれもレスポonder率が発与患者の 50%を下回ったことから、単剤療法としての CLB 及び VPA の有効性は最適ではないと考えられた (Dressler 2015; Wirrell 2019)。本剤の試験が開始された時点で、Dravet 症候群を適応として承認された抗てんかん薬は STP (VPA 及び CLB との併用) のみであり、欧州、カナダ、オーストラリア及び日本で承認されている。

Dravet 症候群に対する単剤療法の継続は非常に稀であり、一般的に Dravet 症候群の初期段階の治療又は予防的な治療として用いられている (Wirrell 2017)。さらに、大部分のてんかんガイドラインでは、抗てんかん薬の単剤療法で発作コントロールが不十分であった患者に対して、抗てんかん薬との併用療法を推奨している。得られているエビデンスから、小児の Dravet 症候群患者の大部分が、臨床的に有意な発作コントロールを達成するために 2 剤以上の抗てんかん薬を追加する必要があることが明らかになっている (Wirrell 2017)。そのため、Dravet 症候群患者の標準的な治療法は複数の薬剤投与であると考えられており、実際に、この治療方法が世界中で多く採用されている。Dravet 症候群の標準治療には、ほとんどの場合、1 種類以上の抗てんかん薬による補助療法が含まれており、臨床試験において、てんかん患者をプラセボのみで治療することは倫理的とは考えられないため、てんかん研究における標準的な試験デザインと同様に、少なくとも 1 種類の抗てんかん薬による治療に対する併用療法としての本剤の安全性及び有効性を評価した。さらに、この試験デザインは、試験に参加した患者が実際に治療される状態を反映している。

CLB 及び VPA の単剤療法としての Dravet 症候群における有効性が十分ではないと実証されているにもかかわらず、STP を除いた他の抗てんかん薬には、別の抗てんかん薬に対する併用療法として使用された場合の明らかな効果は認められていない。実際、多くの抗てんかん薬は、異なるてんかん性疾患について同一又は類似のエビデンスが知られている。複数の抗てんかん薬による治療は、Dravet 症候群の治療における標準的治療と考えられるため、Zogenix 社は、少なくとも 1 種類の既承認である抗てんかん薬による治療を受けている患者に対する併用療法として試験を実施した。複数の抗てんかん薬を用いた併用療法が、Dravet 症候群の治療パラダイムにおける普遍的な因子であることは明らかである。

米国添付文書（USPI）では、上述の理由により、フェンフルラミンは抗てんかん薬の併用治療としての使用について規定されずに承認されている。すなわち、併用治療は Dravet 症候群の治療の主流であり、抗てんかん薬での治療のバックグラウンドの記載は必要とされていない。欧州製品概要（SmPC）では、Dravet 症候群の治療のための併用療法として、投与に関する詳細を含んで記載された。

日本においても、上述のように抗てんかん薬を用いた併用療法は世界中で標準的な治療法であり、ほとんどの治療ガイドラインで推奨されていることから、効能又は効果に注意事項として記載した。患者を標準治療から離脱させることは倫理に反すると考えられるので、本剤の臨床試験においては、すべての無作為化対照試験では抗てんかん薬を併用しており、単剤療法の試験は実施されていない。

結論として、上記より効能・効果の設定は妥当であると考える。

1.8.3 用法及び用量（案）及びその設定理由

1.8.3.1 用法及び用量（案）

6. 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 0.2 mg/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 0.4 mg/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 17 mg 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 0.2 mg/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 0.7 mg/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 26 mg を超えないこと。

1.8.3.2 用法及び用量の設定根拠

臨床試験では、フェンフルラミン塩酸塩として、スチリペントール（STP）を使用しない場合は 0.2～0.8 mg/kg/日（最大 1 日量 30 mg）、STP を併用する場合は 0.2～0.5 mg/kg/日（最大 1 日量 20 mg）を投与量として設定した。これを踏まえ、申請用法・用量では、STP を併用しない場合はフェンフルラミンとして 0.2～0.7 mg/kg/日（最大 1 日量 26 mg）、STP を併用する場合は 0.2～0.4 mg/kg/日（最大 1 日量 17 mg）を投与量として設定した。

スチリペントールを併用しない場合

試験 1 の結果は、主要評価項目で用量反応性が認められ、本剤 0.8 mg/kg/日群の痙攣発作回数の減少は本剤 0.2 mg/kg/日群に比べて大きかった。特筆すべき点は、本剤 0.8 mg/kg/日群及び本剤 0.2 mg/kg/日群のいずれもプラセボ群に比べて痙攣発作回数が統計学的に有意に減少したことであり、これらの解析結果は、申請する本剤の投与アルゴリズム（すなわち、0.2 mg/kg/日で投与を開始し、その後、各患者の反応に応じて、効果が認められるまで用量を漸増する方法）を裏付けるものである。

1803 試験は、第 I 相 DDI 試験（民族間の比較試験）であり、本剤を STP レジメン（STP／CLB）併用下及び非併用下で投与したときのフェンフルラミン及びノルフェンフルラミンの曝露量は、いずれも日本人被験者と白人被験者で同様であることが示された。この結果から、海外臨床データを日本人患者に外挿することが可能であり、米国及び EU の推奨用法・用量は日本人患者に対しても臨床的に適切であると考えられる。

試験 1 の結果と一致して、試験 3 では、主要有効性評価項目に用量反応性が認められ、0.8 mg/kg/日群は、0.2 mg/kg/日群と比較して、発作頻度の大幅な減少をもたらした。発作頻度の統計学的に有意な改善が、プラセボと比較して両用量群で認められた。試験 3 の日本人被験者の有効性の結果は、全般的に試験 3 の母集団とほぼ同様であった。

プラセボ対照試験及び非盲検継続試験で重篤な有害事象は認められず、忍容性は良好であった。観察された有害事象の大部分は、食欲不振、体重減少、嗜眠、傾眠、疲労など、他の同様の薬剤でよくみられる有害事象及び／又はフェンフルラミンに関連する既知の有害事象であり、治験薬の投与中止に至ることがほとんどなく、本剤の投与継続中に消失した。

スチリペントールを併用する場合

STP レジメン（STP と CLB 及び／又は VPA の併用）がフェンフルラミン及びノルフェンフルラミンの薬物動態に及ぼす影響については、3 つの臨床試験、すなわち健康な被験者を対象とした 1505 試験のパート 1、1803 試験、及び Dravet 症候群の小児及び若年成人を対象とした 2 試験のコホート 1 で検討した。

1505 試験のパート 1 の結果から、STP レジメン（STP/CLB/VPA）がフェンフルラミン及びノルフェンフルラミンの PK に統計学的に有意な影響を及ぼすことが示された。また、1803 試験からは、STP レジメン（STP/CLB）がフェンフルラミン及びノルフェンフルラミンの PK に有意な

影響を及ぼし、フェンフルラミン及びノルフェンフルラミンの曝露に対する STP の影響は白人と日本人の間で同等であったことが示された。

STP レジメンと本剤との相互作用に関するさらなるデータは、試験 2 のコホート 1 で得られ、ここでは、STP の併用の有無にかかわらず、本剤と CLB 及び VPA を併用投与した。1505 試験のパート 1 及び試験 2 のコホート 1 のデータは、PBPK モデルの初期バージョンで用いられており、STP レジメンと併用する試験 2 のコホート 2 の本剤の用量（0.5 mg/kg/日、最大 20 mg/日）が選定された。

フェンフルラミン及びノルフェンフルラミンの PK に対する VPA、CLB、及び STP それぞれの影響は、観察された臨床 PK データ、PopPK モデル、及び PBPK モデル、並びに文献によって明らかにされている。STP は DDI に顕著な影響を与え、VPA 及び CLB は、STP との併用の有無にかかわらず、フェンフルラミン又はノルフェンフルラミンの薬物動態に有意な影響を及ぼさなかった。

第 III 相臨床試験である試験 2 コホート 2 では、予測された薬物相互作用を検証するために、STP レジメンを併用する本剤の用量を 0.5 mg/kg/日、最大 20 mg/日とした。試験 1 では、高用量群の被験者には STP との併用なしで 0.8 mg/kg/日（最大 30 mg/日）を投与した。試験 2 コホート 2 の結果により、有効性及び有害事象プロファイルは試験 1 と試験 2 の間で類似していたことが示されており、STP の併用（CLB 及び/又は VPA の併用の有無にかかわらず）について検討した用量調節は適切であることが示された。全体として、STP レジメンと併用した場合の本剤の提案された用量調節は、日本人患者にも適用可能である。

以上より、申請する本剤の投与アルゴリズム（すなわち、0.2 mg/kg/日で投与を開始し、その後、各患者の反応に応じて、効果が認められるまで用量を漸増する方法）が裏付けられた。

1.8.4 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）	設定根拠
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を使用すること。[8.1、8.2、9.1.1、11.1.1、11.1.2 参照]	フェンフルラミンなどの 5-HT_{2B} 受容体アゴニスト活性を有するセロトニン作動薬は心臓弁膜疾患及び肺動脈性肺高血圧症との関連性が報告されており、本剤の投与開始前、投与中及び投与終了後に心臓モニタリングが必要であること、また心臓モニタリングでその兆候及び症状が認められた場合は適切な処置を行うよう、CCSI（企業中核安全性情報）を参考に設定した。
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]	医薬品の一般的な注意として設定した。本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者は、本剤を投与することにより過敏症を発現する可能性があることから、CCSI を参考に設定した。 モノアミン酸化酵素阻害剤との併用投与により、セロトニン症候群のリスクが高まる可能性があることから、CCSI を参考に設定した。

使用上の注意（案）			設定根拠	
7. 用法及び用量に関連する注意				
7.1 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、増量すること。[10.2、16.7.1 参照]			1.8.3.2 用法及び用量の設定根拠を参照。	
本剤の推奨漸増スケジュール			用法・用量に関連する注意事項として、用量調整、漸増スケジュールに関し、臨床試験成績に基づき設定した。	
	スチリペントールと併用しない場合 ^{注1)}		スチリペントールと併用する場合 ^{注2)}	
	用量	1日最大投与量	用量	1日最大投与量
初回投与量	0.1 mg/kg 1日2回	26 mg	0.1 mg/kg 1日2回	17 mg
7日目	0.2 mg/kg 1日2回	26 mg	0.15 mg/kg 1日2回	17 mg
14日目	0.35 mg/kg 1日2回	26 mg	0.2 mg/kg 1日2回	17 mg
注1) スチリペントールと併用しない場合で、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				
注2) スチリペントールはクロバザム及びバルプロ酸と併用				
7.2 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すること。			1. 警告及び 8. 重要な基本的注意における心臓弁膜症及び肺動脈性肺高血圧症に関する注意喚起を踏まえ、本剤の用量については有効性が期待できる最小用量に留めることが適切であることから設定した。	
7.3 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。これらの患者の最大推奨維持用量は1日2回 0.2 mg/kg、ただし、1日最大投与量は 17 mg とする。[9.3、16.6.2 参照]			臨床試験で、重度肝機能障害を有する Dravet 症候群患者に本剤を STP と併用投与したときの fenfluramine 及び norfenfluramine の定常状態の AUC ₀₋₂₄ の推定値は、Dravet 症候群患者を対象に安全に試験が行われたときの曝露量の範囲内であったが、重度の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 C に該当）では、本剤の1日用量を減量することが推奨されるため設定した。	

使用上の注意（案）	設定根拠
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。本剤の投与開始前及び投与期間中は、循環器を専門とする医師との連携のもと、定期的な心エコー検査による心臓モニタリングを行う必要がある。また、本剤の投与期間中は、十分な観察（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。[1、8.2、9.1.1、11.1.1、11.1.2 参照]	フェンフルラミンなどの 5-HT_{2B} 受容体アゴニスト活性を有するセロトニン作動薬は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おり、本剤の投与開始前、投与中及び投与終了後に心臓モニタリングが必要であること、また心臓モニタリングでその兆候及び症状が認められた場合は適切な処置を行うよう、CCSI を参考に設定した。
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従事しないよう注意すること。 8.5 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。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。	フェンフルラミンは食欲減退及び体重減少を引き起こす可能性があり、STP などの他の抗てんかん薬との併用で、食欲減退に対する相加作用が生じる可能性があることから、CCSI を参考に設定した。 フェンフルラミンは傾眠、鎮静及び嗜眠を引き起こす可能性があることから、CCSI を参考に設定した。 フェンフルラミンは散瞳を引き起こし、閉塞隅角緑内障を誘発する可能性があることから、CCSI を参考に設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
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。	ほとんどの抗てんかん薬と同様に、フェンフルラミンは急激な減量/投与中止によって発作頻度の増加及びてんかん重積状態のリスクがあり、通常は漸減し中止することから、CCSIを参考に設定した。
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拡張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。[7.3、16.6.2 参照]	フェンフルラミンなどの 5-HT_{2B} 受容体アゴニスト活性を有するセロトニン作動薬は心臓弁膜疾患及び肺動脈性肺高血圧症との関連性が報告されていることから CCSI を参考に設定した。 フェンフルラミンは散瞳を引き起こし、閉塞隅角緑内障を誘発する可能性があることから、CCSI を参考に設定した。 臨床試験で、重度肝機能障害を有する Dravet 症候群患者に本剤を STP と併用投与したときの fenfluramine 及び norfenfluramine の定常状態の AUC₀₋₂₄ の推定値は、Dravet 症候群患者を対象に安全に試験が行われたときの曝露量の範囲内であったが、重度の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 C に該当）では、本剤の 1 日用量を減量することが推奨されるため設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
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取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。	妊婦へのフェンフルラミン投与に関するデータは限られていることから、薬生発0608第1号（平成29年6月8日）に基づき、CCSIを参考に、動物の生殖発生毒性試験のデータを含め設定した。 授乳婦へのフェンフルラミン投与の影響に関するデータがないことから、薬生発0608第1号（平成29年6月8日）に基づき、CCSIを参考に設定した。 2歳未満の患者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ことから、CCSIを参考に、幼若動物に関するデータを含め設定した。 高齢者を対象としたデータは得られていない。一般的に高齢者では生理機能が低下していることから、CCSIを参考に設定した。
10. 相互作用 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]	

使用上の注意（案）			設定根拠
10.1 併用禁忌（併用しないこと）			モノアミン酸化酵素阻害剤との併用投与により、セロトニン症候群のリスクが高まる可能性があることから、CCSIを参考に設定した。
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（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）			セロトニン作動薬との併用投与により、セロトニン症候群のリスクが高まる可能性があることから、CCSI を参考に設定した。 スチリペントールとの併用投与により、フェンフルラミンの代謝酵素を阻害し、フェンフルラミンの血漿中濃度が上昇することから、CCSI を参考に設定した。 CYP1A2 又は CYP2B6 の誘導薬との併用投与により、フェンフルラミンの代謝が促進し、フェンフルラミンの血漿中濃度が低下することから、CCSI を参考に設定した。
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 [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。	

使用上の注意（案）			設定根拠
スチリペンツール [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。	フェンフルラミンの代謝酵素を阻害するため。	CYP1A2 又は CYP2D6 阻害剤との併用投与により、フェンフルラミンの代謝酵素を阻害し、フェンフルラミンの血漿中濃度が上昇することから、USPI を参考に設定した。 セロトニン受容体拮抗薬は、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、フェンフルラミンの有効性を低下させる可能性があることから、CCSI を参考に設定した。
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 シプロヘプタジン、トラゾドン、クロザピン等	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。	
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 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 ヶ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]			フェンフルラミンなどの 5-HT _{2B} 受容体アゴニスト活性を有するセロトニン作動薬は心臓弁膜疾患及び肺動脈性肺高血圧症との関連性が報告されており、心臓モニタリングが必要であること、また心臓モニタリングでその兆候及び症状が認められた場合は適切な処置を行うよう、CCSI を参考に設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠																																																		
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 <table><tr><th>副作用分類</th><th>10%以上</th><th>5%～10%未満</th><th>5%未満</th><th>頻度不明</th></tr><tr><td>胃腸障害</td><td></td><td>下痢</td><td>便秘、流涎過多、嘔吐</td><td></td></tr><tr><td>一般・全身障害及び投与部位の状態</td><td>疲労</td><td></td><td>無力症、歩行障害、倦怠感</td><td>発熱</td></tr><tr><td>感染症及び寄生虫症</td><td></td><td></td><td>上気道感染</td><td>気管支炎、耳感染、胃腸炎、鼻炎</td></tr><tr><td>臨床検査</td><td>心エコー像異常^{注)}</td><td>体重減少</td><td>血中ブドウ糖減少、血小板数減少、拡張期血圧上昇</td><td>血圧上昇</td></tr><tr><td>代謝及び栄養障害</td><td>食欲減退</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>神経系障害</td><td>傾眠</td><td>嗜眠、痙攣発作</td><td>振戦、運動失調、平衡障害、よだれ、鎮静</td><td>てんかん重積状態</td></tr><tr><td>精神障害</td><td></td><td></td><td>異常行動、易刺激性、攻撃性、不眠症、激越、拒絶症</td><td></td></tr><tr><td>呼吸器、胸郭及び縦隔障害</td><td></td><td></td><td></td><td>鼻漏</td></tr><tr><td>皮膚及び皮下組織障害</td><td></td><td></td><td>発疹</td><td></td></tr></table> 注）病理的変化ではない	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		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	臨床検査	心エコー像異常 ^{注)}	体重減少	血中ブドウ糖減少、血小板数減少、拡張期血圧上昇	血圧上昇	代謝及び栄養障害	食欲減退				神経系障害	傾眠	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	精神障害			異常行動、易刺激性、攻撃性、不眠症、激越、拒絶症		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		他のセロトニン作動薬と同様に、セロトニン症候群が発現する可能性があるため、その兆候及び症状が認められた場合は適切な処置を行うこと、及び他のセロトニン作動薬との併用投与における注意をCCSIを参考に設定した。 臨床試験（試験1、2、3及び1503）に基づき、因果関係が否定できない有害事象を併合解析し、発現率2%以上の有害事象及びCCSIに記載された有害事象を一覧表に記載した。
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		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																																															
臨床検査	心エコー像異常 ^{注)}	体重減少	血中ブドウ糖減少、血小板数減少、拡張期血圧上昇	血圧上昇																																															
代謝及び栄養障害	食欲減退																																																		
神経系障害	傾眠	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																																															
精神障害			異常行動、易刺激性、攻撃性、不眠症、激越、拒絶症																																																
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																																																
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、過換気及び拡張した非反応性瞳孔が報告されている。	本剤の臨床試験では過量投与は認められていないが、対象とする用量よりも高用量の過量投与が報告されているこ																																																		

使用上の注意（案）	設定根拠
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る。	とから、CCSI 及び USPI を参考に設定した。
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（3 mL 又は 6 mL 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 ヶ月以内に使用するよう指導すること。	適用上の注意は、本剤が適切に投与されるように一般的な実臨床上の注意事項に基づき、USPI 及び SmPC を参考に設定した。
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。	抗てんかん薬は、あらゆる適応症でこれらの薬物を服用している患者において、自殺念慮又は自殺行動のリスクを高める可能性があることから、CCSI 及び USPI を参考に設定した。

1.8.5 参考文献

Dressler A, Trimmel-Schwahofer P, Reithofer E, et al. Efficacy and tolerability of the ketogenic diet in Dravet syndrome - Comparison with various standard antiepileptic drug regimen. *Epilepsy Res.* 2015;109:81-9.

Kanner AM, Ashman E, Gloss D, et al. Practice guideline update summary: Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I: Treatment of new-onset epilepsy: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology.* 2018;91(2):74-81.

Wirrell EC, Laux L, Donner E, et al. Optimizing the diagnosis and management of Dravet syndrome: Recommendations from a North American consensus panel. *Pediatr Neurol.* 2017;68:18-34.e3.

Wirrell EC, Nabbout R. Recent advances in the drug treatment of Dravet syndrome. *CNS Drugs.* 2019;33(9):867-81.

難病情報センター. ドラベ症候群（指定難病 140）. Available at: <https://www.nanbyou.or.jp/entry/4745>.
Updated August 2020. Accessed July 2021.Fi

1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 JAN

本剤の医薬品一般的名称は、医薬品名称専門協議で以下のように決定され、2021年5月11日付薬生薬審発0511第1号により通知された。

医 薬 品 一 般 的 名 称	日 本 名 : フェンフルラミン塩酸塩
	英 名 : Fenfluramine Hydrochloride
化 学 名 又 本 質 記 載	[日本名] (2 <i>RS</i>)- <i>N</i> -エチル-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-2-アミン 一塩酸塩 [英 名] (2 <i>RS</i>)- <i>N</i> -Ethyl-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]propan-2-amine monohydrochloride

1.9.2 INN

本剤の Recommended-INN (r-INN) は、WHO Chronicle, Vol. 20, No. 11, pp. 6, Recommended INN List 6 に掲載されている。

r-INN	fenfluramine
-------	--------------

薬生薬審発 0511 第 1 号
令和 3 年 5 月 11 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
（ 公 印 省 略 ）

医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年 3 月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところです。今般、我が国における医薬品の一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願います。

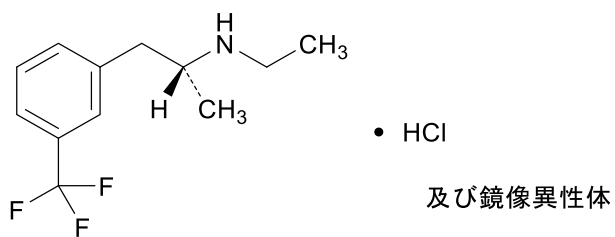
（参照）

「日本医薬品一般的名称データベース」<https://jpdb.nihs.go.jp/jan/Default.aspx>
（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。）

登録番号 302-5-B1

JAN（日本名）：フェンフルラミン塩酸塩

JAN（英 名）：Fenfluramine Hydrochloride



$C_{12}H_{16}F_3N \cdot HCl$

(2*RS*)-*N*-エチル-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-2-アミン 一塩酸塩

(2*RS*)-*N*-Ethyl-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]propan-2-amine monohydrochloride

※ JAN 以外の情報は、参考として掲載しました。

International Non-Proprietary Names for Pharmaceutical Preparations

In accordance with paragraph 7 of the Procedure for the Selection of Recommended International Non-Proprietary Names for Pharmaceutical Preparations,¹ notice is hereby given that the following are selected as recommended international non-proprietary names.

The inclusion of a name in the lists of recommended international non-proprietary names does not imply any recommendation for the use of the substance in medicine or pharmacy.

RECOMMENDED INTERNATIONAL NON-PROPRIETARY NAMES (*Rec. I.N.N.*): LIST 6²

<i>Recommended International Non-Proprietary Name (Latin, English)</i>	<i>Chemical Name or Description and Molecular Formula</i>
acecarbromalum	1-acetyl-3-(α -bromo- α -ethylbutyryl)urea
acecarbromal	$C_8H_{13}BrN_2O_2$
acefyllinum piperazinum	piperazine 7-theophyllineacetate
acefylline piperazine	$C_8H_{10}N_4O_4 \cdot C_7H_{10}N_2$
aceglutamidum	<i>N</i> ₂ -acetyl-L-glutamine
aceglutamide	$C_7H_{12}N_2O_4$
aceperonum	4-[4-(acetamidomethyl)-4-phenylpiperidino]-4'-fluoro-butyrophenone
aceperone	$C_{24}H_{29}FN_2O_2$
aceprometazinum	10-[2-(dimethylamino)propyl]phenothiazin-2-yl methyl ketone
aceprometazine	$C_{18}H_{22}N_2OS$
acidum etacrynicum	[2,3-dichloro-4-(2-methylenebutyryl)phenoxy]acetic acid
etacrynic acid	$C_{12}H_{12}Cl_2O_4$
acidum iobenzamicum	<i>N</i> -(3-amino-2,4,6-tri-iodobenzoyl)- <i>N</i> -phenyl- β -alanine
iobenzamic acid	$C_{15}H_{13}I_3N_2O_3$
acidum ioglycamicum	3,3'-(diglycoloyldiimino)bis[2,4,6-triiodobenzoic acid]
ioglycamic acid	$C_{18}H_{10}I_6N_2O_7$
acidum iosefamicum	5,5'-(sebacyldiimino) bis[2,4,6-triiodo- <i>N</i> -methylisophthamic acid]
iosefamic acid	$C_{28}H_{26}I_6N_4O_8$
acidum oxolinicum	5-ethyl-5,8-dihydro-8-oxo-1,3-dioxolo[4,5- <i>g</i>] quinoline-7-carboxylic acid
oxolinic acid	$C_{12}H_{11}NO_5$
acoxatrinum	($\pm$)- <i>N</i> [(1-(4-benzodioxan-2-yl)methyl)-4-phenyl-4-piperidyl] methylacetamide
acoxatrine	$C_{25}H_{28}N_2O_5$
actinoquinolum	8-ethoxy-5-quinclinesulfonic acid
actinoquinol	$C_{17}H_{17}NO_4S$
adenosini phosphas	5'-adenylic acid
adenosine phosphate	$C_{10}H_{14}N_5O_8P$

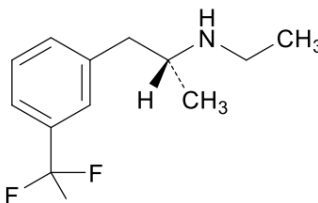
¹ *Off. Rec. Wild Hlth Org.*, 1955, 60, 3 (Resolution EB15.R7).

² Other lists of recommended international non-proprietary names can be found in *Chron. Wild Hlth Org.*, 1955, 9, 185; *WHO Chronicle*, 1959, 13, 106, 463; 1962, 16, 101; 1965, 19, 165, 206, 249.

<i>Recommended International Non-Proprietary Name (Latin, English)</i>	<i>Chemical Name or Description and Molecular Formula</i>
fenfluraminum fenfluramine	3-trifluoromethyl- <i>N</i> -ethyl- α -methylphenethylamine $C_{12}H_{16}F_3N$
fenharmanum fenharmane	1-benzyl-2,3,4,9-tetrahydro-1 <i>H</i> -pyrido[3,4- <i>b</i>]indole $C_{16}H_{14}N_2$
fenmetramidum fenmetramide	5-methyl-3-oxo-6-phenyl-3-morpholin $C_{11}H_{13}NO_2$
fenozolonum fenozolone	2-ethylamino-4-oxo-5-phenyl-2-oxazolin $C_{11}H_{12}N_2O_2$
fentanylum fentanyl	1-phenethyl-4- <i>N</i> -propionylanilinopiperidine $C_{22}H_{28}N_2O$
ferrotreninum ferrotrenine	hydrogen bis[<i>N</i> -ethylidenethreoninato] diaquoferrate(II) $C_{12}H_{14}FeN_2O_4$
flavoxatum flavoxate	2-piperidinoethyl 3-methyl-4-oxo-2-phenyl-4 <i>H</i> -1-benzopyran-8- carboxylate $C_{24}H_{25}NO_4$
flucarbrilum flucarbril	1-methyl-6-2-oxo-trifluoromethylquinolin $C_{17}H_8F_3NO$
fluminorexum fluminorex	2-amino-5-(α,α,α -trifluoro- <i>p</i> -tolyl)-2-oxazoline $C_{10}H_8F_3N_2O$
flupentixolum flupentixol	2-trifluoromethyl-9-[3-[4-(2-hydroxyethyl) piperazin-1-yl]propylidene] thiaxanthen $C_{23}H_{25}F_3N_2OS$
fluspirilenum fluspirilene	8-[4,4-bis(<i>p</i> -fluorophenyl)butyl]-1-phenyl-1,3,8-triazaspiro[4,5]decan- 4-one $C_{28}H_{27}F_2N_3O$
formetorexum formetorex	<i>N</i> -(α -methylphenethyl)formamide $C_{10}H_{13}NO$
fosfestrolum fosfestrol	α,α' -diethyl-4,4'-stilbenediol bis(di- <i>H</i> phosphate) $C_{18}H_{22}O_8P_2$
furazolii chloridum furazolium chloride	6,7-dihydro-3-(5-nitro-2-furyl)-5 <i>H</i> -imidazo[2,1- <i>b</i>]thiazolium chloride $C_8H_8ClN_3O_2S$
furosemidum furosemide	4-chloro- <i>N</i> -(2-furylmethyl)-5-sulfamoylanthranilic acid $C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$
furterenum furterene	2,4,7-triamino-6-(2-furyl)pteridine $C_{10}H_5N_7O$
fusafunginum fusafungine	an antibiotic substance obtained from cultures of a <i>fusarium</i> belonging to <i>Lateritium</i> <i>Wr.</i> section, or the same substance produced by any other means
gefarnatum gefarnate	<i>trans</i> -3,7-dimethyl-2,6-octadienyl 5,9,13-trimethyl-4,8,12- tetradecatrienoate $C_{27}H_{44}O_2$
glafeninum glafenine	2,3-dihydroxypropyl <i>N</i> -(7-chloro-4-quinolyl) anthranilate $C_{19}H_{17}ClN_2O_4$
glybuzolum glybuzole	<i>N</i> -(5- <i>tert</i> -butyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)benzenesulfonamide $C_{12}H_{13}N_3O_2S_2$
glyhexamidum glyhexamide	1-cyclohexyl-3-(5-indanylsulfonyl)urea $C_{16}H_{23}N_3O_2S$
glyoctamidum glyoctamide	1-cyclooctyl-3(<i>p</i> -tolylsulfonyl)urea $C_{18}H_{25}N_3O_2S$
guanisoquinum guanisoquine	7-bromo-3,4-dihydro-2-(1 <i>H</i>)-isoquinolinecarboxamidine $C_{15}H_{12}BrN_3$

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	(2 <i>RS</i>)- <i>N</i> -エチル-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-2-アミン (別名：フェンフルラミン)、その塩類及びその製剤																																																																		
構造式	 及び鏡像異性体																																																																		
効能・効果	他の抗てんかん薬で十分な効果が認められない 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																																																																		
用法・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 0.2 mg/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 0.4 mg/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17 mg 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 0.2 mg/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 0.7 mg/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26 mg を超えないこと。																																																																		
劇薬等の指定																																																																			
市販名及び有効成分・分量	原体：フェンフルラミン塩酸塩 製剤：フィンテプラ内用液 2.2 mg/mL 1 mL 中フェンフルラミン塩酸塩 2.5 mg (フェンフルラミンとして 2.2 mg)																																																																		
毒性	単回投与毒性 <table border="1"> <thead> <tr> <th>動物種</th><th>性別</th><th>投与経路</th><th>概略の致死量 (mg/kg)</th></tr> </thead> <tbody> <tr><td>マウス</td><td>♂♀</td><td>経口</td><td>240</td></tr> <tr><td>マウス</td><td>♂♀</td><td>経口</td><td>180</td></tr> <tr><td>マウス</td><td>♀</td><td>腹腔内</td><td>111</td></tr> <tr><td>マウス</td><td>♀</td><td>腹腔内</td><td>108</td></tr> <tr><td>マウス</td><td>♂</td><td>静脈内</td><td>100</td></tr> <tr><td>マウス</td><td>♀</td><td>静脈内</td><td>90</td></tr> <tr><td>ラット</td><td>♀</td><td>経口</td><td>148</td></tr> <tr><td>ラット</td><td>♀</td><td>経口</td><td>74</td></tr> <tr><td>ラット</td><td>♀</td><td>経口</td><td>162</td></tr> <tr><td>ラット</td><td>♂</td><td>経口</td><td>126</td></tr> <tr><td>ラット</td><td>♀</td><td>腹腔内</td><td>90</td></tr> <tr><td>モルモット</td><td>♂♀</td><td>腹腔内</td><td>100</td></tr> <tr><td>ウサギ</td><td>♂♀</td><td>経口</td><td>50</td></tr> <tr><td>ネコ</td><td>♂♀</td><td>経口</td><td>60 (推定)</td></tr> <tr><td>イヌ</td><td>♂♀</td><td>経口</td><td>100 (推定)</td></tr> </tbody> </table>			動物種	性別	投与経路	概略の致死量 (mg/kg)	マウス	♂♀	経口	240	マウス	♂♀	経口	180	マウス	♀	腹腔内	111	マウス	♀	腹腔内	108	マウス	♂	静脈内	100	マウス	♀	静脈内	90	ラット	♀	経口	148	ラット	♀	経口	74	ラット	♀	経口	162	ラット	♂	経口	126	ラット	♀	腹腔内	90	モルモット	♂♀	腹腔内	100	ウサギ	♂♀	経口	50	ネコ	♂♀	経口	60 (推定)	イヌ	♂♀	経口	100 (推定)
動物種	性別	投与経路	概略の致死量 (mg/kg)																																																																
マウス	♂♀	経口	240																																																																
マウス	♂♀	経口	180																																																																
マウス	♀	腹腔内	111																																																																
マウス	♀	腹腔内	108																																																																
マウス	♂	静脈内	100																																																																
マウス	♀	静脈内	90																																																																
ラット	♀	経口	148																																																																
ラット	♀	経口	74																																																																
ラット	♀	経口	162																																																																
ラット	♂	経口	126																																																																
ラット	♀	腹腔内	90																																																																
モルモット	♂♀	腹腔内	100																																																																
ウサギ	♂♀	経口	50																																																																
ネコ	♂♀	経口	60 (推定)																																																																
イヌ	♂♀	経口	100 (推定)																																																																

	イヌ	♂♀	静脈内	25（推定）																		
反復投与毒性																						
	動物種	投与期間 (投与頻度)	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見																
	ラット	13 週	経口	0, 3.5, 5, 8, 13, 20	20	用量依存的な摂餌量減少及びそれに伴う体重増加量の減少。																
	ラット	26 週	経口	0, 5, 10, 20, 30	10	組織学的変化として肺胞マクロファージの凝集（5 [雄のみ]、10、20 及び 30 mg/kg/日群）、並びに摂餌量減少及び体重減少（5、10、20 及び 30 mg/kg/日群）。																
	イヌ	43 週	経口	0, 2.5, 5, 10, 20/15, 30/20, 50/25*	10	20/15 mg/kg/日以上で消瘦及び痙攣、50/25 mg/kg/日で平均体重の低値。																
* 第1群（溶媒）、第5群（20/15 mg/kg/日）、第6群（30/20 mg/kg/日）第7群（50/25 mg/kg/日）残りの雌雄各2例以下は、最短28日間の回復性試験に供した。第5群、第6群及び第7群の動物に、投与初日にそれぞれ20、30及び50 mg/kg/日の用量で投与した後、2日目は投与を中止した。投与6日目に第5群、第6群及び第7群の動物に10 mg/kg/日で投与を再開して14日目まで継続し、15日目に15 mg/kg/日に用量を上げて21日まで継続した。22日目に第5群の動物には15 mg/kg/日で投与し、残りの投与期間まで継続させた。第6群及び第7群の動物に22日目に20 mg/kg/日に用量を上げて28日目まで継続した。第6群の動物には29日目に20 mg/kg/日で投与し、残りの投与期間まで継続させた。第7群の動物に29日目に25 mg/kg/日に用量を上げて、残りの投与期間までこの投与量を維持させた。																						
副作用	第Ⅲ相臨床試験*の安全性解析対象集団216例中129例（59.7%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた（申請時）。 * 試験1、試験2コホート2及び試験3であり、これらの試験からの継続試験（1503試験）は含まない。 副作用発現率 129/216=59.7% <table><tr><td>副作用の種類</td><td>例数</td></tr><tr><td>食欲減退</td><td>66</td></tr><tr><td>傾眠</td><td>25</td></tr><tr><td>心エコー像異常**</td><td>22</td></tr><tr><td>疲労</td><td>21</td></tr><tr><td>嗜眠</td><td>19</td></tr><tr><td>下痢</td><td>15</td></tr><tr><td>体重減少</td><td>13</td></tr></table> ** 病理的变化ではない。						副作用の種類	例数	食欲減退	66	傾眠	25	心エコー像異常**	22	疲労	21	嗜眠	19	下痢	15	体重減少	13
副作用の種類	例数																					
食欲減退	66																					
傾眠	25																					
心エコー像異常**	22																					
疲労	21																					
嗜眠	19																					
下痢	15																					
体重減少	13																					
会社	ユーシービージャパン株式会社																					

添付資料 番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
第3部(モジュール3): 品質に関する文書					
3.2 データ又は報告書					
3.2.S 原薬					
3.2.S.1 General Information					
3.2.S.1.1	NOMENCLATURE	海外	社内資料	評価	—
3.2.S.1.2	STRUCTURE	海外	社内資料	評価	—
3.2.S.1.3	GENERAL PROPERTIES	海外	社内資料	評価	—
3.2.S.2 Manufacture					
3.2.S.2.1	MANUFACTURER(S)	海外	社内資料	評価	—
3.2.S.2.2	DESCRIPTION OF MANUFACTURING PROCESS AND PROCESS CONTROLS	海外	社内資料	評価	—
3.2.S.2.3	CONTROL OF MATERIALS	海外	社内資料	評価	—
3.2.S.2.4	CONTROLS OF CRITICAL STEPS AND INTERMEDIATES	海外	社内資料	評価	—
3.2.S.2.5	PROCESS VALIDATION AND/OR EVALUATION	海外	社内資料	評価	—
3.2.S.2.6	MANUFACTURING PROCESS DEVELOPMENT	海外	社内資料	評価	—
3.2.S.3 Characterization					

添付資料 番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
3.2.S.3.1	ELUCIDATION OF STRUCTURE AND OTHER CHARACTERISTICS	海外	社内資料	評価	—
3.2.S.3.2	IMPURITIES	海外	社内資料	評価	—
3.2.S.4 Control of Drug Substance					
3.2.S.4.1	SPECIFICATION	海外	社内資料	評価	—
3.2.S.4.2	ANALYTICAL PROCEDURES	海外	社内資料	評価	—
3.2.S.4.3	VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURES	海外	社内資料	評価	—
3.2.S.4.4	BATCH ANALYSES	海外	社内資料	評価	—
3.2.S.4.5	JUSTIFICATION OF SPECIFICATION	海外	社内資料	評価	—
3.2.S.5 Reference Standards or Material					
3.2.S.5.1	REFERENCE STANDARD FOR TESTING OF THE ACTIVE MOIETY	海外	社内資料	評価	—
3.2.S.5.2	REFERENCE STANDARDS FOR KNOWN IMPURITIES OF FENFLURAMINE	海外	社内資料	評価	—
3.2.S.6 Container Closure System					
3.2.S.6.1	DESCRIPTION OF CONTAINER CLOSURE	海外	社内資料	評価	—

添付資料 番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
3.2.S.7 Stability					
3.2.S.7.1	STABILITY SUMMARY AND CONCLUSIONS	海外	社内資料	評価	—
3.2.S.7.2	POST-APPROVAL STABILITY PROTOCOL AND STABILITY COMMITMENT	海外	社内資料	評価	—
3.2.S.7.3	STABILITY DATA	海外	社内資料	評価	—
3.2.P 製剤					
3.2.P.1 Description and Composition of the Drug Product					
3.2.P.1.1	DESCRIPTION OF THE DOSAGE FORM	海外	社内資料	評価	—
3.2.P.1.2	CONTAINER CLOSURE	海外	社内資料	評価	—
3.2.P.2 Pharmaceutical Development					
3.2.P.2.1	COMPONENTS OF THE DRUG PRODUCT	海外	社内資料	評価	—
3.2.P.2.2	FORMULATION DEVELOPMENT	海外	社内資料	評価	—
3.2.P.2.3	MANUFACTURING PROCESS DEVELOPMENT	海外	社内資料	評価	—
3.2.P.2.4	CONTAINER CLOSURE SYSTEM	海外	社内資料	評価	—

添付資料 番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
3.2.P.2.5	MICROBIOLOGICAL ATTRIBUTES	海外	社内資料	評価	—
3.2.P.2.6	COMPATIBILITY	海外	社内資料	評価	—
3.2.P.3 Manufacture					
3.2.P.3.1	MANUFACTURERS	海外	社内資料	評価	—
3.2.P.3.2	BATCH FORMULA	海外	社内資料	評価	—
3.2.P.3.3	DESCRIPTION OF MANUFACTURING PROCESS AND PROCESS CONTROLS	海外	社内資料	評価	—
3.2.P.3.4	CONTROLS OF CRITICAL STEPS AND INTERMEDIATES	海外	社内資料	評価	—
3.2.P.3.5	PROCESS VALIDATION AND/OR EVALUATION	海外	社内資料	評価	—
3.2.P.4 Control of Excipients					
3.2.P.4.1	SPECIFICATIONS	海外	社内資料	評価	—
3.2.P.4.2	ANALYTICAL PROCEDURES	海外	社内資料	評価	—
3.2.P.4.3	VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURES	海外	社内資料	評価	—

添付資料 番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
3.2.P.4.4	JUSTIFICATION OF SPECIFICATIONS	海外	社内資料	評価	—
3.2.P.4.5	EXCIPIENTS OF HUMAN OR ANIMAL ORIGIN	海外	社内資料	評価	—
3.2.P.4.6	NOVEL EXCIPIENTS	海外	社内資料	評価	—
3.2.P.5 Control of Drug Product					
3.2.P.5.1	SPECIFICATIONS	海外/国内	社内資料	評価	—
3.2.P.5.2	ANALYTICAL PROCEDURES	海外/国内	社内資料	評価	—
3.2.P.5.3	VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURES	海外/国内	社内資料	評価	—
3.2.P.5.4	BATCH ANALYSES	海外	社内資料	評価	—
3.2.P.5.5	CHARACTERIZATION OF IMPURITIES	海外	社内資料	評価	—
3.2.P.5.6	JUSTIFICATION OF SPECIFICATIONS	海外	社内資料	評価	—
3.2.P.6 Reference Standards or Materials					
3.2.P.6.1	Reference Standards or Materials	海外	社内資料	評価	—
3.2.P.7 Container Closure System					

添付資料 番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
3.2.P.7.1	PRIMARY PACKAGING	海外	社内資料	評価	—
3.2.P.8 Stability					
3.2.P.8.1	STABILITY SUMMARY AND CONCLUSIONS	海外	社内資料	評価	—
3.2.P.8.2	POSTAPPROVAL STABILITY PROTOCOL AND STABILITY COMMITMENT	海外	社内資料	評価	—
3.2.P.8.3	STABILITY DATA	海外	社内資料	評価	—
3.2.A その他					
3.2.A.1	FACILITIES AND EQUIPMENT				
3.2.A.2	SAFETY EVALUATION OF ADVENTITIOUS INFECTIOUS FACTORS				
3.2.A.3	EXCIPIENTS				
3.3 参考文献					
3.3-01	Kamada A, Yata N, Kubo K, Arakawa M. Stability of p-Hydroxybenzoic Acid Esters in an Acidic Medium. Chem Pharm Bull. 1973; 21(9): 2073-76.				

添付資料 番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
第4部(モジュール4):非臨床試験報告書					
4.2 試験報告書					
4.2.1 薬理試験					
4.2.1.1 効力を裏付ける試験					
4.2.1.1-1	Effects of fenfluramine and norfenfluramine on various receptors XS-0691	国内	社内資料	評価	—
4.2.1.1-2	Effects of (+)-fenfluramine, (-)-fenfluramine, (+)-norfenfluramine, and (-)-norfenfluramine on various receptors XS-0715	国内	社内資料	評価	—
4.2.1.1-3	In Vitro Pharmacology Study of Several Compounds 100026029	海外	社内資料	評価	—
4.2.1.1-4	Characterization of agonist/antagonist properties of Fenfluramine and Lorcaserin on sigma1 receptor in vitro AM354	海外	社内資料	評価	—
4.2.1.1-5	Characterization of allosteric modulation of sigma1 receptor agonist property of PRE-084 by fenfluramine in vitro AM335	海外	社内資料	評価	—
4.2.1.1-6	IonChannelProfiler™ Data Report ZOG121515-1	海外	社内資料	評価	—

添付資料 番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
4.2.1.1-7	Fenfluramine: A Positive Modulator of the Sigma-1 Receptor in a Dravet Model of Zebrafish ZX008-P1-001A	海外	社内資料	評価	—
4.2.1.2 副次的薬理試験					
4.2.1.2-1	Effects of fenfluramine and norfenfluramine on various receptors XS-0691	国内	社内資料	評価	—
4.2.1.3 安全性薬理試験					
4.2.1.3-1	A 10-Week Oral Gavage Toxicity Study of Fenfluramine Hydrochloride in the Juvenile Albino Rats with a 4-week Recovery Period 9000406	海外	社内資料	評価	—
4.2.1.3-2	A 43-Week Study of Fenfluramine Hydrochloride by Oral Gavage Administration in Beagle Dogs with a 28-Day Recovery Period 01127008	海外	社内資料	評価	—
4.2.2 薬物動態試験					
4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書					
4.2.2.1-1	Partial Validation of a Method for the Determination of Fenfluramine and Desethyl Fenfluramine in Mouse Plasma (K ₂ EDTA) by Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry (LC-MS/MS) 1401437	海外	社内資料	評価	—
4.2.2.1-2	Validation of a Method for the Determination of Fenfluramine and Desethyl Fenfluramine in Mouse Plasma (K ₂ EDTA) by Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry (LC-MS/MS) 1002067	海外	社内資料	評価	—

添付資料 番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
4.2.2.1-3	Validation of a Method for the Determination of Fenfluramine and Desethyl Fenfluramine in Rat Plasma (K ₂ EDTA) by Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry (LC-MS/MS) 1000676	海外	社内資料	評価	—
4.2.2.1-4	Partial Validation of a Method for the Determination of Fenfluramine and Desethyl Fenfluramine in Rat Plasma (K ₂ EDTA) by Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry (LC-MS/MS) 1401643	海外	社内資料	評価	—
4.2.2.1-5	Partial Validation of a Method for the Determination of Fenfluramine and Desethyl Fenfluramine in Rat Plasma (K ₂ EDTA) by Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry (LC-MS/MS) 1401854	海外	社内資料	評価	—
4.2.2.1-6	Partial Validation of a Method for the Determination of Fenfluramine and Desethyl Fenfluramine in Rabbit Plasma (K ₂ EDTA) by Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry (LC-MS/MS) 1401438	海外	社内資料	評価	—
4.2.2.1-7	Partial Validation of a Method for the Determination of Fenfluramine and Desethyl Fenfluramine in Dog Plasma (K ₂ EDTA) by Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry (LC-MS/MS) 1401827	海外	社内資料	評価	—
4.2.2.1-8	In vitro assessment of fenfluramine and norfenfluramine protein binding in rat, dog, and human plasma by equilibrium dialysis XS-0688	国内	社内資料	評価	—

添付資料 番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
4.2.2.1-9	In Vitro Bidirectional Permeability Determination of Fenfluramine and Norfenfluramine across Caco-2 Cells XT158035	海外	社内資料	評価	—
4.2.2.1-10	Metabolic Stability of Fenfluramine in Rat, Dog, Human Liver and Intestinal S9 Fractions XT154061	海外	社内資料	評価	—
4.2.2.1-11	Metabolite Characterization of Fenfluramine in Rat, Dog and Human Liver and Intestinal S9 Fractions XT154063	海外	社内資料	評価	—
4.2.2.2 吸収					
4.2.2.2-1	A 14-day Study of Fenfluramine Hydrochloride in CByB6F1 Hybrid Mice 2016554	海外	社内資料	評価	—
4.2.2.2-2	A 28-day Oral Toxicity Study of Fenfluramine Hydrochloride in CByB6F1 Hybrid Mice with a 5-day Range-Finding Phase 2017821	海外	社内資料	評価	—
4.2.2.2-3	A 6-month Carcinogenicity Study of Fenfluramine Hydrochloride by Oral Gavage in CByB6F1/Tg rasH2 Hemizygous Mice 2017822	海外	社内資料	評価	—
4.2.2.2-4	A 13-Week Oral Gavage Study of Fenfluramine Hydrochloride in the Rats 8001991	海外	社内資料	評価	—

添付資料 番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
4.2.2.2-5	A 26-Week Study of Fenfluramine Hydrochloride by Oral Gavage in Sprague Dawley Rats with a 28-Day Recovery Period 01127007	海外	社内資料	評価	—
4.2.2.2-6	A 2-Year Oral Gavage Carcinogenicity Study of Fenfluramine Hydrochloride in Rats 8001993	海外	社内資料	評価	—
4.2.2.2-7	A Dose Range-Finding Embryo-Fetal Development Toxicity Study of Fenfluramine Hydrochloride by Oral (Gavage) in Pregnant Rats, including a 14-Day Toxicity Evaluation in Female and Male Rats 20■■7846	海外	社内資料	評価	—
4.2.2.2-8	An Embryo-Fetal Development Study of Fenfluramine Hydrochloride by Oral Gavage in Rats 20■■7847	海外	社内資料	評価	—
4.2.2.2-9	A 10-Week Oral Gavage Toxicity Study of Fenfluramine Hydrochloride in the Juvenile Albino Rats with a 4-week Recovery Period 9000406	海外	社内資料	評価	—
4.2.2.2-10	A Tolerability Dose Range Finding Oral Gavage Study of Fenfluramine Hydrochloride in the Juvenile Albino Rat 9000468	海外	社内資料	評価	—
4.2.2.2-11	A Dose Range-finding Embryo-Fetal Development Study of Fenfluramine Hydrochloride by Oral (Stomach Tube) in Pregnant Rabbits, including a Preliminary Evaluation in Non-Pregnant Rabbits 20■■7848	海外	社内資料	評価	—

添付資料 番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
4.2.2.2-12	An Embryo-Fetal Development Study of Fenfluramine Hydrochloride by Oral (Stomach Tube) in Rabbits 2017850	海外	社内資料	評価	—
4.2.2.2-13	A 43-Week Study of Fenfluramine Hydrochloride by Oral Gavage Administration in Beagle Dogs with a 28-Day Recovery Period 01127008	海外	社内資料	評価	—
4.2.2.3 分布					
4.2.2.3-1	In vitro assessment of fenfluramine and norfenfluramine protein binding in rat, dog, and human plasma by equilibrium dialysis XS-0688	国内	社内資料	評価	—
4.2.2.3-2	Red Blood Cell/Plasma Partition in Fresh Whole Blood 2010605-Z001-01	海外	社内資料	評価	—
4.2.2.3-3	Evaluation of Potential Binding to Melanin by Fenfluramine and Norfenfluramine In Vitro 201006-Z001-01	海外	社内資料	評価	—
4.2.2.4 代謝					
4.2.2.4-1	In Vitro Cytochrome P450 Reaction Phenotyping of Fenfluramine in Human Liver Microsomes and Recombinant Human CYP Enzymes XT154062	海外	社内資料	評価	—
4.2.2.4-2	In Vitro Cytochrome P450 Reaction Phenotyping of Norfenfluramine in Human Liver Microsomes and Recombinant Human CYP Enzymes XT164015	海外	社内資料	評価	—

添付資料 番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
4.2.2.4-3	Metabolic Stability of Fenfluramine in Rat, Dog, Human Liver and Intestinal S9 Fractions XT154061	海外	社内資料	評価	—
4.2.2.4-4	Metabolite Characterization of Fenfluramine in Rat, Dog and Human Liver and Intestinal S9 Fractions XT154063	海外	社内資料	評価	—
4.2.2.4-5	EXPOSURE OF RATS, DOGS, AND HUMANS TO THE DIOL METABOLITE OF FENFLURAMINE ZX008-M1-001	海外	社内資料	評価	—
4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用(非臨床)					
4.2.2.6-1	In Vitro Evaluation of Fenfluramine and Norfenfluramine as Inducers of Cytochrome P450 Expression in Cultured Human Hepatocytes XT153038	海外	社内資料	評価	—
4.2.2.6-2	In Vitro Evaluation of Fenfluramine and Norfenfluramine as Inhibitors of Cytochrome P450 (CYP) Enzymes in Human Liver Microsomes XT155050	海外	社内資料	評価	—
4.2.2.6-3	In Vitro Evaluation of Fenfluramine and Norfenfluramine as Inhibitor and Substrates of Human BCRP, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 and MATE2-K and as Inhibitors of P-gp, OATP1B1 and OATP1B XT168020	海外	社内資料	評価	—

添付資料 番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
4.2.2.6-4	In Vitro Bidirectional Permeability Determination of Fenfluramine and Norfenfluramine across Caco-2 Cells XT158035	海外	社内資料	評価	—
4.2.3 毒性試験					
4.2.3.1 単回投与毒性試験					
4.2.3.1-1	A 3-Day Pharmacokinetic Evaluation of Fenfluramine Hydrochloride following Oral Gavage Administration in Sprague Dawley Rats 01127006	海外	社内資料	参考	—
4.2.3.1-2	A 3-Day Pharmacokinetic Evaluation of Fenfluramine Hydrochloride following Oral Gavage Administration in Male Beagle Dogs 01127005	海外	社内資料	参考	—
4.2.3.1-3	A 43-Week Study of Fenfluramine Hydrochloride by Oral Gavage Administration in Beagle Dogs with a 28-Day Recovery Period 01127008	海外	社内資料	評価	—
4.2.3.2 反復投与毒性試験					
4.2.3.2-1	A 13-Week Oral Gavage Study of Fenfluramine Hydrochloride in the Rats 8001991	海外	社内資料	評価	—
4.2.3.2-2	A 26-Week Study of Fenfluramine Hydrochloride by Oral Gavage in Sprague Dawley Rats with a 28-Day Recovery Period 01127007	海外	社内資料	評価	—

添付資料 番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
4.2.3.2-3	A 43-Week Study of Fenfluramine Hydrochloride by Oral Gavage Administration in Beagle Dogs with a 28-Day Recovery Period 01127008	海外	社内資料	評価	—
4.2.3.3 遺伝毒性試験					
4.2.3.3.1 In Vitro試験					
4.2.3.3.1-1	Fenfluramine Hydrochloride Bacterial Reverse Mutation Test in Salmonella typhimurium and Escherichia coli 9601196	海外	社内資料	評価	—
4.2.3.3.2 In Vivo試験					
4.2.3.3.2-1	Fenfluramine Hydrochloride Combined Mammalian Erythrocyte Micronucleus Test in Rat Bone Marrow and Comet Assay in Liver 9800312	海外	社内資料	評価	—
4.2.3.4 がん原性試験					
4.2.3.4.1 長期がん原性試験					
4.2.3.4.1-1	A 6-month Carcinogenicity Study of Fenfluramine Hydrochloride by Oral Gavage in CByB6F1/Tg rasH2 Hemizygous Mice 2017822	海外	社内資料	評価	—
4.2.3.4.1-2	A 2-Year Oral Gavage Carcinogenicity Study of Fenfluramine Hydrochloride in Rats 8001993	海外	社内資料	評価	—
4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験					
4.2.3.4.2-1	A 14-day Study of Fenfluramine Hydrochloride in CByB6F1 Hybrid Mice 2016554	海外	社内資料	参考	—

添付資料 番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
4.2.3.4.2-2	A 28-day Oral Toxicity Study of Fenfluramine Hydrochloride in CByB6F1 Hybrid Mice with a 5-day Range-Finding Phase 20██7821	海外	社内資料	評価	—
4.2.3.5 生殖発生毒性試験					
4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験					
4.2.3.5.1-1	A Fertility and Early Embryonic Development Study of Fenfluramine Hydrochloride Administered by Oral (Gavage) in Rats 20██7851	海外	社内資料	評価	—
4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験					
4.2.3.5.2-1	A Dose Range-Finding Embryo-Fetal Development Toxicity Study of Fenfluramine Hydrochloride by Oral (Gavage) in Pregnant Rats, including a 14-Day Toxicity Evaluation in Female and Male Rats 20██7846	海外	社内資料	評価	—
4.2.3.5.2-2	An Embryo-Fetal Development Study of Fenfluramine Hydrochloride by Oral Gavage in Rats 20██7847	海外	社内資料	評価	—
4.2.3.5.2-3	A Dose Range-finding Embryo-Fetal Development Study of Fenfluramine Hydrochloride by Oral (Stomach Tube) in Pregnant Rabbits, including a Preliminary Evaluation in Non-Pregnant Rabbits 20██7848	海外	社内資料	評価	—
4.2.3.5.2-4	An Embryo-Fetal Development Study of Fenfluramine Hydrochloride by Oral (Stomach Tube) in Rabbits 20██7850	海外	社内資料	評価	—
4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験					

添付資料 番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
4.2.3.5.3-1	Developmental and Perinatal/Postnatal Reproduction Study of Fenfluramine Hydrochloride by Oral (Gavage) in Rats, Including a Postnatal Behavioral/Functional Evaluation 201707856	海外	社内資料	評価	—
4.2.3.5.4 新生児を用いた試験					
4.2.3.5.4-1	A Tolerability Dose Range Finding Oral Gavage Study of Fenfluramine Hydrochloride in the Juvenile Albino Rat 9000468	海外	社内資料	評価	—
4.2.3.5.4-2	A 10-Week Oral Gavage Toxicity Study of Fenfluramine Hydrochloride in the Juvenile Albino Rats with a 4-week Recovery Period 9000406	海外	社内資料	評価	—
4.2.3.7 その他の毒性試験					
4.2.3.7.7 その他の試験					
4.2.3.7.7-1	Photoabsorption of Fenfluramine Hydrochloride 1701-0102	海外	社内資料	参考	—
4.2.3.7.7-2	Evaluation of Potential Binding to Melanin by Fenfluramine and Norfenfluramine In Vitro 20171006-Z001-01	海外	社内資料	参考	—
4.3 参考文献					
4.3-01	Agarwal K, Mukherjee A, Sharma A, Sharma R, Bhardwaj KR, Sen S. Clastogenic effect of fenfluramine in mice bone marrow cells in vivo. Environ Mol Mutagen. 1992;19(4):323-326.				
4.3-02	Aman MG, Kern RA, Osborne P, Tumuluru R, Rojahn J, del Medico V. Fenfluramine and methylphenidate in children with mental retardation and borderline IQ: clinical effects. Am J Ment Retard. 1997;101(5):521-534.				

添付資料 番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
4.3-03	Developmental and reproductive safety assessment of fenfluramine. Unpublished report. Final 20				
4.3-04	Annerbrink K, Olsson M, Hedner J, Eriksson E. Acute and chronic treatment with serotonin reuptake inhibitors exert opposite effects on respiration in rats: possible implications for panic disorder. J Psychopharmacol. 2010;24(12):1793-1801.				
4.3-05	Appel NM, Mitchell WM, Contrera JF, De Souza EB. Effects of high-dose fenfluramine treatment on monoamine uptake sites in rat brain: assessment using quantitative autoradiography. Synapse. 1990;6(1):33-44.				
4.3-06	Archer SL, Djaballah K, Humbert M, Weir KE, Fartoukh M, Dall'ava-Santucci J, et al. Nitric oxide deficiency in fenfluramine- and dexfenfluramine-induced pulmonary hypertension. Am J Respir Crit Care Med. 1998;158(4):1061-1067.				
4.3-07	Ashrafian H, Harling L, Athanasiou T. Leonardo da Vinci and the first portrayal of quadricuspid semilunar valves and the nodules of Arantius. Int J Cardiol. 2013;165(3):560-561.				
4.3-08	American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS). Am J Respir Crit Care Med. 2000;161(2)(pt 1):646-664.				
4.3-09	Ayme-Dietrich E, Lawson R, Côté F, de Tapia C, Da Silva S, Ebel C, et al. The role of 5-HT2B receptors in mitral valvulopathy: bone marrow mobilization of endothelial progenitors. Br J Pharmacol. 2017;174(22):4123-4139.				
4.3-10	Barker-Haliski M, White HS. Validated animal models for antiseizure drug (ASD) discovery: Advantages and potential pitfalls in ASD screening. Neuropharmacology. 2020;167:107750.				
4.3-11	Barzilla JE, Acevedo FE, Grande-Allen KJ. Organ culture as a tool to identify early mechanisms of serotonergic valve disease. J Heart Valve Dis. 2010;19(5):626-635.				
4.3-12	Baumann MH, Bulling S, Benaderet TS, Saha K, Ayestas MA, Partilla JS, et al. Evidence for a role of transporter-mediated currents in the depletion of brain serotonin induced by serotonin transporter substrates. Neuropsychopharmacology. 2014;39(6):1355-1365.				
4.3-13	Baumgarten G, Garattini S, Lorens S, Wurtman R, Blundell JE, Nicolaidis S, et al. Dexfenfluramine and neurotoxicity. Lancet. 1992;339(8789):359-361.				

添付資料 番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
4.3-14	Beberok A, Wrzesniok D, Otreba M, Buszman E. Impact of sparfloracin on melanogenesis and antioxidant defense system in normal human melanocytes HEMA - LP - an in vitro study. Pharmacol Rep. 2015;67(1):38-43.				
4.3-15	Bever KA, Perry PJ. Dexfenfluramine hydrochloride: An anorexic agent. Am J Health Syst Pharm. 1997;54(18):2059-2072.				
4.3-16	Blanpain C, Le Poul E, Parma J, Knoop C, Detheux M, Parmentier M, et al. Serotonin 5-HT(2B) receptor loss of function mutation in a patient with fenfluramine-associated primary pulmonary hypertension. Cardiovasc Res. 2003;60(3):518-528.				
4.3-17	Bolon B, Garman R, Jensen K, Krinke G, Stuart B. Society of Toxicologic Pathology (STP) position paper. A 'best practices' approach to neuropathologic assessment in developmental neurotoxicity testing—for today. Toxicol Pathol. 2006;34(3):296-313.				
4.3-18	Bolon B, Garman RH, Pardo ID, et al. STP position paper: practices for sampling and processing the nervous system (brain, spinal cord, nerve, and eye) during nonclinical general toxicity studies. Toxicol Pathol. 2013;41(7):1028-1048.				
4.3-19	Bond AJ, Feizollah S, Lader MH. The effects of D-fenfluramine on mood and performance, and on neuroendocrine indicators of 5-HT function. 1995;9(1):1-8.				
4.3-20	Botros L, Van Nieuw Amerongen GP, Vonk Noordegraaf A, Bogaard HJ. Recovery from mitomycin-induced pulmonary arterial hypertension. Ann Am Thorac Soc. 2014;11(3):468-470.				
4.3-21	Bratter J, Gessner IH, Rowland NE. Effects of prenatal co-administration of phentermine and dexfenfluramine in rats. Eur J Pharmacol. 1999;369(3):R1-R3.				
4.3-22	Brownsill R, Wallace D, Taylor A, Campbell B. Study of human urinary metabolism of fenfluramine using gas chromatography-mass spectrometry. J Chromatogr. 1991;562(1-2):267-277.				
4.3-23	Butcher RE, Vorhees CV. A preliminary test battery for the investigation of the behavioral teratology of selected psychotropic drugs. Neurobehav Toxicol. 1979;1(suppl 1):207-212.				
4.3-24	Buterbaugh GG. Effect of drugs modifying central serotonergic function on the response of extensor and nonextensor rats to maximal electroshock. Life Sci. 1978;23(24):2393-2404.				

添付資料 番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
4.3-25	Caccia S, Jori A. Gas-liquid chromatographic determination of the optical isomers of fenfluramine and norfenfluramine in biological samples. J Chromatogr. 1977;144(1):127-131.				
4.3-26	Caccia S, Ballabio M, De Ponte P. Pharmacokinetics of fenfluramine enantiomers in man. Eur J Drug Metab Pharmacokinet. 1979;4(3):129-132.				
4.3-27	Caccia S, Dagnino G, Garattini S, Guio G, Madonna R, Zanini MG. Kinetics of fenfluramine isomers in the rat. Eur J Drug Metab Pharmacokinet. 1981;6(4):297-301.				
4.3-28	Caccia S, Ballabio M, Guiso G, Rocchetti M, Garattini S. Species differences in the kinetics and metabolism of fenfluramine isomers. Arch Int Pharmacodyn Ther. 1982;258(1):15-28.				
4.3-29	Cagnotto A, Bastone A, Mennini T. [3H](+)-pentazocine binding to rat brain $\delta 1$ receptors. Eur J Pharmacol. 1994;266:131-138.				
4.3-30	Callaway CW, Wing LL, Nichols DE, Geyer MA. Suppression of behavioral activity by norfenfluramine and related drugs in rats is not mediated by serotonin release. Psychopharmacology (Berl). 1993;111(2):169-178.				
4.3-31	Cappon GD, Fleeman TL, Chapin RE, Hurtt ME. Effects of feed restriction during organogenesis on embryo-fetal development in rabbit. Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol. 2005;74(5):424-430.				
4.3-32	Catarino CB, Liu JYW, Liagkouras I, et al. Dravet syndrome as epileptic encephalopathy: evidence from long-term course and neuropathology. Brain. 2011;134(Pt 10):2982-3010.				
4.3-33	Center for Drug Evaluation and Research (CDER), US Food and Drug Administration (FDA). Guidance for Industry: Safety Testing of Drug Metabolites. 2020.				
4.3-34	Ceulemans B, Cras P. "Severe Myoclonic Epilepsy in Infancy". Relevance for the clinician of severe epilepsy starting in infancy. Acta Neurol Belg. 2004;104(3):95-99.				
4.3-35	Ceulemans B, Boel M, Leyssens K, et al. Successful use of fenfluramine as an add-on treatment for Dravet syndrome. Epilepsia. 2012;53(7):1131-1139.				

添付資料 番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
4.3-36	Ceulemans B, Schoonjans A, Marchau F, Paelinck B, Lagae L. Five-year follow-up of Fenfluramine as add-on treatment in Dravet syndrome. Paper presented at: The European Paediatric Neurology Series; 27-30 May 2015; Vienna, Austria.				
4.3-37	Charles River Laboratories. Rationale for use of the Charles River Wistar Han rat as the default rat strain for safety testing. 2019.				
4.3-38	Clausing P, Rushing LG, Newport GD, Bowyer JF. Determination of D-fenfluramine, D-norfenfluramine and fluoxetine in plasma, brain tissue and brain microdialysate using high-performance liquid chromatography after precolumn derivatization with dansyl chloride. J Chromatogr B Biomed Sci Appl. 1997;692(2): 419-426.				
4.3-39	Clausing P, Newport GD, Bowyer JF. Fenfluramine and norfenfluramine levels in brain microdialysate, brain tissue and plasma of rats administered doses of d-fenfluramine known to deplete 5-hydroxytryptamine levels in brain. J Pharmacol Exp Ther. 1998;284(2):618-624.				
4.3-40	Colvin KL, Yeager ME. Animal models of pulmonary hypertension: matching disease mechanisms to etiology of the human disease. J Pulm Respir Med. 2014;4(4):198.				
4.3-41	Connolly HM, Crary JL, McGoon MD, et al. Valvular heart disease associated with fenfluramine-phentermine. New Engl J Med. 1997;337(9):581-588.				
4.3-42	Connolly JM, Bakay MA, Fulmer JT, Gorman RC, Gorman III JH, Oyama MA, et al. Fenfluramine disrupts the mitral valve interstitial cell response to serotonin. Am J Pathol. 2009;175(3):988-997.				
4.3-43	Creasy D, Bube A, de Rijk E, Kandori H, Kuwahara M, Masson R, et al. Proliferative and nonproliferative lesions of the rat and mouse male reproductive system. Toxicol Pathol. 2012;40(suppl 6):40S-121S.				
4.3-44	de Jesus Perez VA. Drug-induced pulmonary hypertension: the first 50 years. Adv Pulm Hypertens. 2017;15(3):133-137.				
4.3-45	Dempsey Y, MacLean MR. Pulmonary hypertension: therapeutic targets within the serotonin system. Brit J Pharmacol. 2008;155(4):455-462.				

添付資料 番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
4.3-46	Dempsie Y, MacRitchie NA, White K, Morecroft I, Wright AF, Nilsen M, et al. Dexfenfluramine and the oestrogen-metabolizing enzyme CYP1B1 in the development of pulmonary arterial hypertension. Cardiovasc Res. 2013; 99(1):24-34.				
4.3-47	Dinday MT, Baraban SC. Large-scale phenotype-based antiepileptic drug screening in a zebrafish model of Dravet syndrome. eNeuro. 2015;2(4):ENEURO0068-15.2015:1-19.				
4.3-48	Dravet C. The core Dravet syndrome phenotype. Epilepsia. 2011;52(suppl 2):3-9.				
4.3-49	Droogmans S., Franken PR, Garbar C, Weytjens C, Cosyns B, Lahoutte T, et al. In vivo model of drug-induced valvular heart disease in rats: pergolide-induced valvular heart disease demonstrated with echocardiography and correlation with pathology. Eur Heart J. 2007;28(17):2156-2162.				
4.3-50	Droogmans S, Roosens B, Cosyns B, Degaillier C, Hernot S, Weytjens C, et al. Cyproheptadine prevents pergolide-induced valvulopathy in rats: an echocardiographic and histopathological study. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2009b;296(6):H1940-H1948.				
4.3-51	Droogmans S, Roosens B, Cosyns B, Degaillier C, Hernot S, Weytjens C, et al. Dose dependency and reversibility of serotonin-induced valvular heart disease in rats. Cardiovasc Toxicol. 2009a;9(3):134-141.				
4.3-52	Elangbam CS, Colman KA, Lightfoot RM, Tyler RD, Wall HG. Endocardial myxomatous change in Harlan Sprague-Dawley rats (Hsd:S-D) and CD-1 mice: its microscopic resemblance to drug-induced valvulopathy in humans. Toxicol Pathol. 2002;30(4):483-491.				
4.3-53	Elangbam, C. 5-Hydroxytryptamine (5HT) receptors in the heart valves of cynomolgus monkeys and Sprague-Dawley rats. J Histochem Cytochem. 2005;53(5):671-677.				
4.3-54	Elangbam CS, Job LE, Zadrozny LM, Barton JC, Yoon LW, Gates LD, et al. 5-Hydroxytryptamine (5HT)-induced valvulopathy: compositional valvular alterations are associated with 5HT2B receptor and 5HT transporter transcript changes in Sprague-Dawley rats. Exp Toxicol Pathol. 2008;60(4 5):253-262.				
4.3-55	Elangbam C. Drug-induced valvulopathy: an update. Toxicol Pathol. 2010;38(6):837-848.				
4.3-56	Ennezat PV, Bruneval P, Czitrom D, Gueffet JP, Piriou N, Trochu JN, et al. Drug-induced aortic valve stenosis: an under recognized entity. Int J Cardiol. 2016;220:429-434.				

添付資料 番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
4.3-57	FDA. Guidance for Industry. Estimating the Maximum Safety Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers, 2005.				
4.3-58	Fornal C, Radulovacki M. Sleep suppressant action of fenfluramine in rats. I. Relation to postsynaptic serotonergic stimulation. J Pharmacol Exp Ther. 1983a;225(3):667-674.				
4.3-59	Fornal C, Radulovacki M. Sleep suppressant action of fenfluramine in rats. II. Evidence against the involvement of presynaptic serotonergic mechanism. J Pharmacol Exp Ther. 1983b;225(3):675-681.				
4.3-60	Foxwell MH, Funderburk WH, Ward JW. Studies on the site of action of a new anorectic agent, fenfluramine. J Pharmacol Exp Ther. 1969;165(1):60-70.				
4.3-61	Franko BV, Honkomp LJ, Ward JW. Cardiovascular and autonomic effects of fenfluramine hydrochloride. J Pharm Pharmacol. 1965;17:222-226.				
4.3-62	Fujiwara T. Clinical spectrum of mutations in SCN1A gene: severe myoclonic epilepsy in infancy and related epilepsies. Epilepsy Res. 2006;70(suppl 1):S223-S230.				
4.3-63	Garattini S. Importance of serotonin for explaining the action of some anorectic agents. In: Bray GA, ed. Recent Advances in Obesity Research: Vol. II. Newman; 1978:433-441.				
4.3-64	Garcia-Dorado D, Miller DD, Garcia EJ, Delcan JL, Maroto E, Chaitman BR, et al. An epidemic of pulmonary hypertension after toxic rapeseed oil ingestion in Spain. J Am Coll Cardiol. 1983;1(5):1216-1222.				
4.3-65	Gentsch K, Heinemann U, Schmitz B, Behr J. Fenfluramine blocks low-Mg ²⁺ -induced epileptiform activity in rat entorhinal cortex. Epilepsia. 2000;41(8):925-928.				
4.3-66	Gilbert DL, Franko BV, Ward JW, Woodard G, Courtney KD. Toxicologic studies of fenfluramine. Toxicol Appl Pharmacol. 1971;19(4):705-711.				
4.3-67	Gomez-Arroyo J, Saleem SJ, Mizuno S, Syed AA, Bogaard HJ, Abbate A, et al. A brief overview of mouse models of pulmonary arterial hypertension: problems and prospects. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2012;302(10):L977-L991.				

添付資料 番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
4.3-68	Grottick AJ, Whelan K, Sanabria EK, et al. Investigating interactions between phentermine, dexfenfluramine, and 5-HT _{2C} agonists, on food intake in the rat. Psychopharmacology (Berl). 2015;232(11):1973-1982.				
4.3-69	Guignabert C, Raffestin B, Benferhat R, Raoul W, Zadigue P, Rideau D, et al. Serotonin transporter inhibition prevents and reverses monocrotaline-induced pulmonary hypertension in rats. Circulation. 2005;111(21):2812-2819.				
4.3-70	Guo L, Chen Y, Zhao R, et al. Allosteric modulation of sigma-1 receptors elicits anti-seizure activities. Br J Pharmacol. 2015;172(16):4052-4065.				
4.3-71	Gustafsson BI, Tømmerås K, Nordrum I, Loennechen JP, Brunsvik A, Solligård E, et al. Long-term serotonin administration induces heart valve disease in rats. Circulation. 2005;111(12):1517-1522.				
4.3-72	Gustafsson BI, Hauso O, Drozdov I, Kidd M, Modlin IM. Carcinoid heart disease. Int J Cardiol. 2008;129(3):318-324.				
4.3-73	Harvey JA, McMaster SE. Fenfluramine: evidence for a neurotoxic action on midbrain and a long-term depletion of serotonin. Psychopharmacol Commun. 1975;1(2):217-228.				
4.3-74	Harvey JA, McMaster SE. Fenfluramine: cumulative neurotoxicity after chronic treatment with low dosages in the rat. Commun Psychopharmacol. 1977;1(1):3-17.				
4.3-75	Hatini PG, Commons KG. A 5-HT _{1D} -receptor agonist protects Dravet syndrome mice from seizure and early death. Eur J Neurosci. 2020;52(10):4370-4374.				
4.3-76	Hauso Ø, Gustafsson BI, Loennechen JP, Stunes AK, Nordrum I, Waldum HL, et al. Long-term serotonin effects in the rat are prevented by terguride. Regul Pept. 2007;143(1-3):39-46.				
4.3-77	Hekmatpanah CR, Peroutka SJ. 5-hydroxytryptamine uptake blockers attenuate the 5-hydroxytryptamine-releasing effect of 3,4-methylenedioxymethamphetamine and related agents. Eur J Pharmacol. 1990;177(1-2):95-98.				
4.3-78	Hinton RB, Yutzey KE. Heart valve structure and function in development and disease. Annu Rev Physiol. 2011;73:29-46.				

添付資料 番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
4.3-79	Ho HH, Lockitch G, Eaves L, Jacobson B. Blood serotonin concentrations and fenfluramine therapy in autistic children. J Pediatr. 1986;108(3):465-469.				
4.3-80	Ho SY. Structure and anatomy of the aortic root. Eur J Echocardiogr. 2009;10(1):i3-i10.				
4.3-81	Hong Z, Olschewski A, Reeve HL, Nelson DP, Hong F, Weir EK. Nordexfenfluramine causes more severe pulmonary vasoconstriction than dexfluramine. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2004;286(3):L531-L538.				
4.3-82	Humbert M, Deng Z, Simonneau G, Wolf M, Cuervo N, Moore KJ, et al. BMPR2 germline mutations in pulmonary hypertension associated with fenfluramine derivatives. Eur Respir J. 2002;20(3):518-523.				
4.3-83	Hunsinger RN, Wright D. A characterization of the acute cardiopulmonary toxicity of fenfluramine in the rat. Pharmacol Res. 1990;22(3):371-378.				
4.3-84	Hutcheson JD, Setola V, Roth BL, Merryman WD. Serotonin receptors and heart valve disease—it was meant 2B. Pharmacol Ther. 2011;132(2):146-157.				
4.3-85	International Council for Harmonisation (ICH). ICH Harmonised Tripartite Guideline. Topic Q3A(R2) Impurities in New Drug Substances. 2006.				
4.3-86	International Council for Harmonisation (ICH). ICH Harmonised Tripartite Guideline. Topic S2(R1) Genotoxicity Testing and Data Interpretation for Pharmaceuticals Intended for Human Use. 2012.				
4.3-87	Jansen JHM, Andrews JS. The effects of serotonergic drugs on short-term spatial memory in rats. J Psychopharmacol. 1994;8(3):157-163.				
4.3-88	Jian B, Xu J, Connolly J, Savani RC, Narula N, Liang B, et al. Serotonin mechanisms in heart valve disease I: serotonin-induced up-regulation of transforming growth factor- β 1 via G-protein signal transduction in aortic valve interstitial cells. Am J Pathol. 2002;161(6):2111-2121.				
4.3-89	Jones KL, Johnson KA, Dick LM, et al. Pregnancy outcomes after first trimester exposure to phentermine/fenfluramine. Teratology. 2002;65(3):125-130.				

添付資料 番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
4.3-90	Kalia M. Dexfenfluramine and neurotoxicity. Lancet. 1992;339(8789):360.				
4.3-91	Kaunisto J, Salomaa ER, Hodgson U, Kaarteenaho R, Myllärniemi M. Idiopathic pulmonary fibrosis-a systematic review on methodology for the collection of epidemiological data. BMC Pulm Med. 2013;13:53.				
4.3-92	Kilpatrick IC, Traut M, Heal DJ. Monoamine oxidase inhibition is unlikely to be relevant to the risks associated with phentermine and fenfluramine: a comparison with their abilities to evoke monoamine release. Int J Obes Relat Metab Disord. 2001;25(10):1454-1458.				
4.3-93	Kuitunen T, Kärkkäinen S, Ylitalo P. Comparison of the acute physical and mental effects of ephedrine, fenfluramine, phentermine and prolintane. Methods Find Exp Clin Pharmacol. 1984;6(5):265-270.				
4.3-94	Lapi F, Nicotra F, Scotti, L, Vannacci A, Thompson M, Pieri F, et al. Use of antidepressant serotonergic medications and cardiac valvulopathy: a nested case-control study in the health improvement network (THIN) database. Br J Clin Pharmacol. 2012;74(3):536-544.				
4.3-95	Launay J-M, Hervé P, Peoc'h K, Tournois C, Callebert J, Nebigil CG, et al. Function of the serotonin 5-hydroxytryptamine 2B receptor in pulmonary hypertension. Nat Med. 2002;8(10):1129-1135.				
4.3-96	Lazarova M, Samanin R. Serotonin mediation of the protective effect of clonidine against pentylentetrazol-induced seizures in rats. Life Sci. 1983a;32(20):2343-2348.				
4.3-97	Lazarova M, Bendotti C, Samanin R. Studies on the role of serotonin in different regions of the rat central nervous system on pentylentetrazol-induced seizures and the effect of di-n-propylacetate. Naunyn Schiedebergs Arch Pharmacol. 1983b;322(2):147-152.				
4.3-98	Lei S. Serotonergic modulation of neural activities in the entorhinal cortex. Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol. 2012;4(4):201-210.				
4.3-99	Leonardi ET, Azmitia EC. MDMA (ecstasy) inhibition of MAO type A and type B: comparisons with fenfluramine and fluoxetine (Prozac). Neuropsychopharmacology. 1994;10(4):231-238.				
4.3-100	Lewis SA, Oswald I, Dunleavy DLF. Chronic fenfluramine administration: some cerebral effects. Br Med J. 1971;3(5766):67-70.				

添付資料 番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
4.3-101	Lim KH, Candra J, Yeo JH, Duran CMG. Flat or curved pericardial aortic valve cusps: a finite element study. J Heart Valve Dis. 2004;13(5):792-797.				
4.3-102	Löscher W. Critical review of current animal models of seizures and epilepsy used in the discovery and development of new antiepileptic drugs. Seizure. 2011;20(5):359-368.				
4.3-103	Löscher W, Gillard M, Sands ZA, Kaminski RM, Klitgaard H. Synaptic vesicle glycoprotein 2A ligands in the treatment of epilepsy and beyond. CNS Drugs. 2016;30(11):1055-1077.				
4.3-104	Luciana M, Collins PF, Depue RA, Tournois C, Callebert J, Nebigil CG, Opposing roles for dopamine and serotonin in the modulation of human spatial working memory functions. Cereb Cortex. 1998;8(3):218-226.				
4.3-105	Maarman G, Lecour S, Butrous G, Thienemann F, Sliwa K. A comprehensive review: the evolution of animal models in pulmonary hypertension research; are we there yet? Pulm Circ. 2013;3(4):739-756.				
4.3-106	MacLean MR, Herve P, Eddahibi S, Adnot S. 5-hydroxytryptamine and the pulmonary circulation: receptors, transporters and relevance to pulmonary arterial hypertension. Br J Pharmacol. 2000;131(2):161-168.				
4.3-107	MacLean MR, Deuchar GA, Hicks MN, Morecroft I, Shen S, Sheward J, et al. Overexpression of the 5-hydroxytryptamine transporter gene: effect on pulmonary hemodynamics and hypoxia-induced pulmonary hypertension. Circulation. 2004;109(17):2150-2155.				
4.3-108	MacLean MR, Dempsie Y. The serotonin hypothesis of pulmonary hypertension revisited. Adv Exp Med Biol. 2010;661:309-322.				
4.3-109	Marchant NC, Breen MA, Wallace D, et al. Comparative biodisposition and metabolism of 14C-(±)-fenfluramine in mouse, rat, dog and man. Xenobiotica. 1992;22(11):1251-1266.				
4.3-110	Maréchaux S, Rusinaru D, Jobic Y, Ederhy S, Donal E, Réant P, et al. Food and Drug Administration criteria for the diagnosis of drug-induced valvular heart disease in patients previously exposed to benfluorex: a prospective multicentre study. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2015;16(2):158-165.				
4.3-111	Martin P, Reeder T, Sourbron J, et al. An Emerging Role for Sigma-1 Receptors in the Treatment of Developmental and Epileptic Encephalopathies. Int J Mol Sci. 2021 Aug 5;22(16):8416				

添付資料 番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
4.3-112	Martin P, de Witte PAM, Maurice T, et al. Fenfluramine acts as a positive modulator of sigma-1 receptors. Epilepsy Behav. 2020;105:106989.				
4.3-113	Matsuoka T, Mizoguchi Y, Haneda R, Otsuka E, Mizuguchi H, Fukuda K, et al. Effects of restricted feeding on fetal and placental development in pregnant rabbits. J Toxicol Sci. 2012;37(1):207-214.				
4.3-114	Matsuzawa T, Nakata M, Goto I, Tsushima M. Dietary deprivation induces fetal loss and abortion in rabbits. Toxicology. 1981;22(3):255-259.				
4.3-115	Maurice T, Hiramatsu M, Itoh J, et al. Behavioral evidence for a modulating role of sigma ligands in memory processes. I. Attenuation of dizocilpine (MK-801)-induced amnesia. Brain Res. 1994;647(1):44-56.				
4.3-116	McCann UD, Hatzidimitriou G, Ridenour A, Fischer C, Yuan J, Katz J, et al. Dexfenfluramine and serotonin neurotoxicity: further preclinical evidence that clinical caution is indicated. J Pharmacol Exp Ther. 1994;269(2):792-798.				
4.3-117	McCann UD, Yuan J, Ricaurte GA. Fenfluramine's appetite suppression and serotonin neurotoxicity are separable. Eur J Pharmacol. 1995;283(1-3):R5-R7.				
4.3-118	McCann UD, Seiden LS, Rubin LJ, Ricaurte GA, Seckin E, Wand G, Duval A, Brain serotonin neurotoxicity and primary pulmonary hypertension from fenfluramine and dexfenfluramine. A systematic review of the evidence. JAMA. 1997a;278(8):666-672.				
4.3-119	McCann UD, Yuan J, Ricaurte GA. Neurotoxic effects of +/-fenfluramine and phentermine, alone and in combination, on monoamine neurons in the mouse brain. Synapse. 1998;30(3):239-246.				
4.3-120	McCann UD, Szabo Z, Vranesic M, Seckin E, Wand G, Duval A, et al. Quantitative positron emission tomography studies of the serotonin transporter in humans previously treated with the appetite suppressants fenfluramine or dexfenfluramine. Mol Imaging Biol. 2007;9(3):151-157.				
4.3-121	McDonald PC, Wilson JE, Gao M, McNeill S, Spinelli JJ, Williams OD, et al. Quantitative analysis of human heart valves: does anorexigen exposure produce a distinctive morphological lesion? Cardiovasc Pathol. 2002;11(5):251-262.				
4.3-122	McLane MW, McCann U, Ricaurte G. Identifying the serotonin transporter signal in Western blot studies of the neurotoxic potential of MDMA and related drugs. Synapse. 2011;65(12):1368-1372.				

添付資料 番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
4.3-123	Meador KJ, Loring DW, Hendrix N, Nichols ME, Oberzan R, Moore EE. Synergistic anticholinergic and antiserotonergic effects in humans. J Clin Exp Neuropsychol. 1995;17(4):611-621.				
4.3-124	Methoxsalen NDA 20-969: US FDA. 1999.				
4.3-125	Medicine and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). YellowCard Interactive Drug Analysis Profile (IDAP) for FENFLURAMINE. https://www.gov.uk/government/organisations/medicines-and-healthcare-products-regulatory-agency				
4.3-126	Millan MJ, Maiofiss L, Cussac D, Audinot V, Boutin J-A, Newman-Tancredi A. Differential actions of antiparkinson agents at multiple classes of monoaminergic receptor. I. A multivariate analysis of the binding profiles of 14 drugs at 21 native and cloned human receptor subtypes. J Pharmacol Exp Ther. 2002;303(2):791-804.				
4.3-127	Miller DB, O'Callaghan JP. Environment-, drug- and stress-induced alternations in body temperature affect the neurotoxicity of substituted amphetamines in the C57BL/6J mouse. J Pharmacol Exp Ther. 1994;270(2):752-760.				
4.3-128	Miller DB, O'Callaghan JP. The role of temperature, stress, and other factors in the neurotoxicity of the substituted amphetamines 3,4-methylenedioxymethamphetamine and fenfluramine. Mol Neurobiol. 1995;11(1-3):177-192.				
4.3-129	MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report, US Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Cardiac valvulopathy associated with exposure to fenfluramine or dexfenfluramine: U.S. Department of Health and Human Services interim public health recommendations, November 1997. Morb Mortal Wkly Rep. 1997;46(45):1061-1066.				
4.3-130	Molliver M, Berger UV, Mamounas LA, et al. Neurotoxicity of MDMA and related compounds: anatomic studies. Ann N Y Acad Sci. 1990;600:649-661.				
4.3-131	Montani D, Bergot E, Günther S, Savale L, Bergeron A, Bourdin A, et al. Pulmonary arterial hypertension in patients treated by dasatinib. Circulation. 2012;125(17):2128-2137.				
4.3-132	Monticello TM, Morgan KT, Uraih L. Nonneoplastic nasal lesions in rats and mice. Enviro Health Perspect. 1990;85:249-274.				

添付資料 番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
4.3-133	Morbidity and Mortality Weekly Report, US CDC. Cardiac valvulopathy associated with exposure to fenfluramine or dexfenfluramine: U.S. Department of Health and Human Services interim public health recommendations, November 1997. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 1997;46(45):1061-1084				
4.3-134	Morford LL, Inman-Wood SL, Gudelsky GA, Williams MT, Vorhees CV. Impaired spatial and sequential learning in rats treated neonatally with D-fenfluramine. Eur J Neurosci. 2002;16(3):491-500.				
4.3-135	Mulley JC, Scheffer IE, Petrou S, et al. SCN1A mutations and epilepsy. Hum Mutat. 2005;25(6):535-542.				
4.3-136	Nebigil CG, Choi DS, Dierich A, Hickel P, Meur ML, Messaddeq N, et al. Serotonin 2B receptor is required for heart development. Proc Natl Acad Sci USA. 2000;97(17):9508-9513.				
4.3-137	Nebigil CG, Hickel P, Messaddeq N, Vonesch JL, Douchet MP, Monassier L, et al. Ablation of serotonin 5-HT2B receptors in mice leads to abnormal cardiac structure and function. Circulation. 2001;103(24):2973-2979.				
4.3-138	Nebigil CG, Jaffré F, Messaddeq N, Hickel P, Monassier L, Launay J-M, et al. Overexpression of the serotonin 5-HT2B receptor in heart leads to abnormal mitochondrial function and cardiac hypertrophy. Circulation. 2003;107(25):3223-3229.				
4.3-139	Ni W, Li MW, Thakali K, Fink GD, Watts SW. The fenfluramine metabolite (+)-norfenfluramine is vasoactive. J Pharm Exp Ther. 2004;309(2):845-852.				
4.3-140	Nogueira-Ferreira R, Faria-Costa G, Ferreira R, Henriques-Coelho T. Animal models for the study of pulmonary hypertension: potential and limitations. Cardiol Cardiovasc Med. 2016;1(1):1-22.				
4.3-141	Norris R, Milan D. White paper: Perception versus proof of fenfluramine and valvulopathy. 2018.				
4.3-142	O'Callaghan JP, Miller DB. Neurotoxicity profiles of substituted amphetamines in the C57BL/6J mouse. J Pharmacol Exp Ther. 1994;270(2):741-751.				
4.3-143	O'Callaghan JP, Miller DB. Brain serotonin neurotoxicity and fenfluramine and dexfenfluramine. JAMA. 1997;278(24):2141-2142.				

添付資料 番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
4.3-144	Ono C, Tanaka M. Binding characteristics of fluoroquinolones to synthetic levodopa melanin. J Pharm Pharmacol. 2003;55(8):1127-1133.				
4.3-145	Patsalos PN. Antiepileptic Drug Interactions A clinical Guide. Third Edition. Springer 2016.				
4.3-146	Physicians' Desk Reference. 52nd Ed. PDR Network; 1998.				
4.3-147	Petrere JA, Rohn WR, Grantham II LE, Anderson JA. Food Restriction during organogenesis in rabbits: effects on reproduction and the offspring. Fundam Appl Toxicol. 1993;21(4):517-522.				
4.3-148	Pirfenidone NDA 22-535: US FDA. 2010.				
4.3-149	Pondimin® NDA 16-618: US FDA. Summary Basis of Approval (SBA) 153329A. 1970.				
4.3-150	Raghu G, Weycker D, Edelsberg J, Bradford WZ, Oster G. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 2006;174(7):810-816.				
4.3-151	Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. Am J Respir Crit Care Med. 2011;183(6):788-824.				
4.3-152	Rajamannan NM. Fenfluramine-phentermine is associated with an increase in cellular proliferation ex vivo and in vitro. J Heart Valve Dis. 2017;26(4):467-471.				
4.3-153	Rayburn WF, Sienko AE, Gonzalez CL, Christensen HD, Kupiec TC, Paulsen AL, et al. Impact of antenatal exposure of mice to fenfluramine on cardiac development and long-term growth of the offspring. Drug Chem Toxicol. 2000;23(3):419-431.				
4.3-154	Rech RH, Borsini F, Samanin R. Effects of d-amphetamine and d-fenfluramine on performance of rats in a food maze. Pharmacol Biochem Behav. 1984;20(4):489-493.				

添付資料 番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
4.3-155	Redux® NDA 20-344: US FDA. SBA 144590A. 1996.				
4.3-156	Reinen J, van Sas P, van Huygevoort T, et al. Development of a phototoxicity testing strategy for accurate photosafety evaluation of pharmaceuticals based on the assessment of possible melanin-binding effects. Int J Toxicol. 2018;37(4):296-307.				
4.3-157	Richelson E. Pharmacology of antidepressants – characteristics of the ideal drug. Mayo Clin Proc. 1994;69(11):1069-1081.				
4.3-158	Robiolio PA, Rigolin VH, Wilson JS, Harrison JK, Sanders LL, Bashore TM, et al. Carcinoid heart disease. Correlation of high serotonin levels with valvular abnormalities detected by cardiac catheterization and echocardiography. Circulation. 1995;92(4):790-795.				
4.3-159	Rodríguez-Muñoz M, Sánchez-Blázquez P, Garzón J. Fenfluramine diminishes NMDA receptor-mediated seizures via its mixed activity at serotonin 5-HT _{2A} and type 1 sigma receptors. Oncotarget. 2018;9(34):23373-23389.				
4.3-160	Rose S, Hunt S, Collins P, Hindmarsh JG, Jenner P. Repeated administration of escalating high doses of dexfenfluramine does not produce morphological evidence for neurotoxicity in the cortex of rats. Neurodegeneration. 1996;5(2):145-152.				
4.3-161	Rosenberg EC, Patra PH, Whalley BJ. Therapeutic effects of cannabinoids in animal models of seizures, epilepsy, epileptogenesis, and epilepsy-related neuroprotection. Epilepsy Behav. 2017;70(Pt B):319-327.				
4.3-162	Rothman RB, Baumann MH, Savage JE, et al. Evidence for possible involvement of 5-HT _{2B} receptors in the cardiac valvulopathy associated with fenfluramine and other serotonergic medications. Circulation. 2000;102(23):2836-2841.				
4.3-163	Rothman RB, Baumann MH. Serotonergic drugs and valvular heart disease. Expert Opin Drug Saf. 2009;8(3):317-329.				
4.3-164	Rousseaux CG, Greene SF. Sigma receptors [σRs]: biology in normal and diseased states. J Recept Signal Transduct Res. 2016;36(4):327-388.				
4.3-165	Rowland NE, Carlton J. Neurobiology of an anorectic drug: fenfluramine. Prog Neurobiol. 1986;27(1):13-62.				

添付資料 番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
4.3-166	Rowland NE, Robertson RM. Administration of dexfenfluramine in pregnant rats: effect on brain serotonin parameters in offspring. Pharmacol Biochem Behav. 1992;42(4):855-858.				
4.3-167	Sauls K, de Vlaming A, Harris BS, Williams K, Wessels A, Levine RA, et al. Developmental basis for filamin-A-associated myxomatous mitral valve disease. Cardiovasc Res. 2012;96(1):109-119.				
4.3-168	Savale L, Chaumais M-C, Cottin V, Bergot E, Frachon I, Prevot G, et al. Pulmonary hypertension associated with benfluorex exposure. Eur Respir J. 2012;40(5):1164-1172.				
4.3-169	Savale L, Sattler C, Günther S, Montani D, Chaumais MC, Perrin S, et al. Pulmonary arterial hypertension in patients treated with interferon. Eur Respir J. 2014;44(6):1627-1634.				
4.3-170	Scheffel U, Szabo Z, Mathews WB, Finley PA, Yuan j, Callahan B, et al. Fenfluramine-induced loss of serotonin transporters in baboon brain visualized with PET. Synapse. 1996;24(4):395-398.				
4.3-171	Schoonjans A, Paelinck BP, Marchau F, et al. Low-dose fenfluramine significantly reduces seizure frequency in Dravet syndrome: a prospective study of a new cohort of patients. Eur J Neurol. 2017;24(2):309-314.				
4.3-172	Scialli A. Summaries of Human Literature Fenfluramine and Pregnancy Outcome. Unpublished Report. 8 January 2020.				
4.3-173	Setola V, Hufeisen SJ, Grande-Allen KJ, Vesely I, Glennon RA, Blough B, et al. 3,4- Methylenedioxymethamphetamine (MDMA, "ecstasy") induces fenfluramine-like proliferative actions on human cardiac valvular interstitial cells in vitro. Mol Pharmacol. 2003;63(6):1223-1229.				
4.3-174	Skelton MR, Blankenmeyer TL, Gudelsky GA, Brown-Strittholt CA, Vorhees CV, Williams MT. Metyrapone attenuates the sequential learning deficits but not monoamine depletions following d,l-fenfluramine administration to adult rats. Synapse. 2004;54(4):214-222.				
4.3-175	Sotelo C. Immunohistochemical study of short- and long-term effects of DL-fenfluramine on the serotonergic innervation of the rat hippocampal formation. Brain Res. 1991;541(2):309-326.				
4.3-176	Sourbron J, Schneider H, Kecskés A, et al. Serotonergic modulation as effective treatment for Dravet syndrome in a zebrafish mutant model. ACS Chem Neurosci. 2016;7(5):588-598.				

添付資料 番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
4.3-177	Sourbron J, Smolders I, de Witte P, Lagae L. Pharmacological analysis of the anti-epileptic mechanisms of fenfluramine in scn1a mutant zebrafish. Front Pharmacol. 2017;8:191.				
4.3-178	Sparfloxacin NDA 20677-000: US FDA. 1996.				
4.3-179	Spinelli R, Fracasso C, Guiso G, Garattini S, Caccia S. Disposition of (–)-fenfluramine and its active metabolite, (–)-norfenfluramine in rat: a single dose-proportionality study. Xenobiotica. 1988;18(5):573-584.				
4.3-180	Tang AH, Kirch JD. Appetite suppression and central nervous system stimulation in the rhesus monkey. Psychopharmacologia. 1971;21(2):139-146.				
4.3-181	Thakkar BK, Dastur DK, Manghani DK. Neuropathology & pathogenesis of experimental fenfluramine toxicity in young rodents. Indian J Med Res. 1990;92:54-65.				
4.3-182	Tiraboschi E, Martina S, van der Ent W, et al. New insights into the early mechanisms of epileptogenesis in a zebrafish model of Dravet syndrome. Epilepsia. 2020;61(3):549-560.				
4.3-183	Van de Kar LD, Urban JH, Richardson KD, Bethea CL. Pharmacological studies on the serotonergic and nonserotonin-mediated stimulation of prolactin and corticosterone secretion by fenfluramine. Effects of pretreatment with fluoxetine, indalpine, PCPA, and L-tryptophan. Neuroendocrinology. 1985;41(4):283-288.				
4.3-184	Vavers E, Svalbe B, Lauberte L, et al. The activity of selective sigma-1 receptor ligands in seizure models in vivo. Behav Brain Res. 2017;328:13-18.				
4.3-185	Vavers E, Zvejniece B, Stelfa G, et al. Genetic inactivation of the sigma-1 chaperone protein results in decreased expression of the R2 subunit of the GABA-B receptor and increased susceptibility to seizures. Neurobiol Dis. 2021;150:105244.				
4.3-186	Vial T, Robert E, Carlier P, Bertolotti E, Brun A. First-trimester in utero exposure to anorectics: a French collaborative study with special reference to dexfenfluramine. Int J Risk Saf Med. 1992;3(4):207-214.				

添付資料 番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
4.3-187	Vickers SP, Dourish CT, Kennett GA. Evidence that hypophagia induced by d-fenfluramine and d-norfenfluramine in the rat is mediated by 5-HT _{2C} receptors. <i>Neuropharmacology</i> . 2001;41(2):200-209.				
4.3-188	Volmar KE, Hutchins GM. Aortic and mitral fenfluramine-phentermine valvulopathy in 64 patients treated with anorectic agents. <i>Arch Pathol Lab Med</i> . 2001;125(12):1555-1561.				
4.3-189	Vorhees CV, Brunner RL, Butcher RE. Psychotropic drugs as behavioral teratogens. <i>Science</i> . 1979;205(4412):1220-1225.				
4.3-190	Vorhees CV, He E, Skelton MR, Graham DL, Schaefer TL, Grace CE, et al. Comparison of (+)-methamphetamine, $\pm$ -methylenedioxymethamphetamine, (+)-amphetamine and $\pm$ -fenfluramine in rats on egocentric learning in the Cincinnati water maze. <i>Synapse</i> . 2011;65(5):368-378.				
4.3-191	Vorhees CV, Williams MT. Cincinnati water maze: a review of the development, methods and evidence as a test of egocentric learning and memory. <i>Neurotoxicol Teratol</i> . 2016;57:1-19.				
4.3-192	Wang X, Baumann MH, Dersch CM, Rothman RB. Restoration of 3,4- methylenedioxymethamphetamine-induced 5-HT depletion by the administration of L-5-hydroxytryptophan. <i>Neuroscience</i> . 2007;148(1):212-220.				
4.3-193	Whigham LD, Dhurandhar NV, Rahko PS, Atkinson RL. Comparison of combinations of drugs for treatment of obesity: body weight and echocardiographic status. <i>Int J Obes (Lond)</i> . 2007;31(5):850-857.				
4.3-194	WHO. Pulmonary Hypertension Classification, 2018. Accessed September 2018 at https://pulmonaryhypertensionnews.com/pulmonary-hypertension-who-classification				
4.3-195	Williams MT, Morford LL, McCrea AE, Wood SL, Vorhees CV. Administration of D,L-fenfluramine to rats produces learning deficits in the Cincinnati water maze but not the Morris water maze: relationship to adrenal cortical output. <i>Neurotoxicol Teratol</i> . 2002;24(6):783-796.				
4.3-196	Witte I, Plappert U, de Wall H, Hartmann A. Genetic toxicity assessment: employing the best science for human safety evaluation part III: the comet assay as an alternative to in vitro clastogenicity tests for early drug candidate selection. <i>Toxicol Sci</i> . 2007;97(1):21-26.				
4.3-197	Wong J, Reddy SS, Klein AL. Anorectic drugs and valvular heart disease: a biological and clinical perspective. <i>Cleve Clin J Med</i> . 1998;65:35-41.				

添付資料 番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
4.3-198	Wong J, Murnane KS, Blough BE, Escayg A. Evaluating the therapeutic potential of serotonin modulators in scn1a-derived epilepsy. FASEB J. 2017;31(suppl 1):813.7.				
4.3-199	Wulf HC. Distribution and accumulation of radioactivity in mice following administration of 14C-8-MOP and 3H-8-MOP: an autoradiographic study. Photodermatol. 1984;1(6):293-297.				
4.3-200	Zeng JN, Dou L, Duda M, Stuting HH. New chiral high-performance liquid chromatographic methodology used for the pharmacokinetic evaluation of dexfenfluramine. J Chromatogr B Biomed Appl. 1994;654(2):231-248.				
4.3-201	Zhang Y, Kecskés A, Copmans D, et al. Pharmacological characterization of an antisense knockdown zebrafish model of Dravet syndrome: inhibition of epileptic seizures by the serotonin agonist fenfluramine. PLoS One. 2015;10(5):e0125898.				
4.3-202	Ziance RJ, Sipes IG, Kinnard Jr WJ, Buckley JP. Central nervous system effects of fenfluramine hydrochloride. J Pharmacol Exp Ther. 1972;180(1):110-117.				
4.3-203	Zolkowska D, Rothman RB, Baumann MH. Amphetamine analogs increase plasma serotonin: implications for cardiac and pulmonary disease. J Pharmacol Exp Ther. 2006;318(2):604-610.				
4.3-204	Zolkowska D, Baumann MH, Rothman RB. Chronic fenfluramine administration increases plasma serotonin (5-hydroxytryptamine) to nontoxic levels. J Pharmacol Exp Ther. 2008;324(2):791-797.				

添付資料 番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
第5部(モジュール5): 臨床試験報告書					
5.2 全臨床試験一覧表					
5.2	全臨床試験一覧表				
5.3 臨床試験報告書					
5.3.1 生物薬剤学試験報告書					
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書					
5.3.1.4-1	The Determination of Fenfluramine and Norfenfluramine in Human Plasma with K2EDTA as anticoagulant, by LC-MS/MS BZOGE1601P1	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-2	Validation of an HPLC Method Using MS/MS Detection For The Determination of Stiripentol in Human Plasma ZGI-W2-283	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-3	Validation of an HPLC Method Using MS/MS Detection For The Determination of Clobazam and N-Desmethyclobazam in Human Plasma ZGI-W0-233(R2)	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-4	Validation of an HPLC Method Using MS/MS Detection For The Determination of Varproic Acid in Human Plasma ZGI-W9-172	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-5	Validation of an HPLC Method Using MS/MS Detection For The Determination of Tetrahydrocannabinol, (±)-11-Hydroxy-Δ ⁹ -THC and Cannabidiol in Human Plasma CND-V6-670	海外	社内資料	参考	無
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態試験報告書					

添付資料 番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験					
5.3.2.2-1	In Vitro Evaluation of Fenfluramine and Norfenfluramine as Inducers of Cytochrome P450 Expression in Cultured Human Hepatocytes XT153038	海外	社内資料	参考	無
5.3.2.2-2	In Vitro Evaluation of Fenfluramine and Norfenfluramine as Inhibitors of Cytochrome P450 (CYP) Enzymes in Human Liver Microsomes XT155050	海外	社内資料	参考	無
5.3.2.2-3	In Vitro Evaluation of Fenfluramine and Norfenfluramine as Inhibitor and Substrates of Human BCRP, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 and MATE2-K and as Inhibitors of P-gp, OATP1B1 and OATP1B XT168020	海外	社内資料	参考	無
5.3.2.2-4	In Vitro Bidirectional Permeability Determination of Fenfluramine and Norfenfluramine across Caco-2 Cells XT158035	海外	社内資料	参考	無
5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験					
5.3.2.3-1	In Vitro Cytochrome P450 Reaction Phenotyping of Fenfluramine in Human Liver Microsomes and Recombinant Human CYP Enzymes XT154062	海外	社内資料	参考	無
5.3.2.3-2	In Vitro Cytochrome P450 Reaction Phenotyping of Norfenfluramine in Human Liver Microsomes and Recombinant Human CYP Enzymes XT164015	海外	社内資料	参考	無

添付資料 番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
5.3.2.3-3	Stability of Fenfluramine in Human Recombinant CYP2D6 QNT0801	海外	社内資料	参考	無
5.3.2.3-4	Reaction Phenotyping with Recombinant Enzymes QNT0802	海外	社内資料	参考	無
5.3.2.3-5	CYP450 Time-dependent Inhibition Determination QNT0803	海外	社内資料	参考	無
5.3.3 臨床薬物動態(PK)試験報告書					
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書					
5.3.3.1-1	An Open-Label, 2-Period, Parallel-Arm, 1-Way Treatment Sequence Study to Evaluate the Pharmacokinetic Profile Of ZX008 (Fenfluramine Hydrochloride) Oral Solution Administered as a Single Oral Dose With and Without the Stiripentol Regimen (Stiripentol/Clobazam) in Healthy Adult Japanese and Caucasian Subjects ZX008-1803	海外	社内資料	評価	有
5.3.3.1-2	A Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Placebo and Positive-Controlled, 3-Arm, 4-Treatment, Parallel Study to Evaluate the Effect of Multiple Doses of ZX008 on the QTc Interval in Healthy Adult Subjects ZX008-1603	海外	社内資料	参考	有
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書					

添付資料 番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
5.3.3.2-1	A Multicenter Trial to Assess the Pharmacokinetic and Safety Profile of a Single Dose of ZX008 (Fenfluramine Hydrochloride) Oral Solution When Added to Standard of Care Treatment in Children and Young Adults with Dravet Syndrome; ZX008-1504 Cohort 1	海外	社内資料	参考	有
5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書					
5.3.3.3-1	A Phase 1, Open-Label, Single-Dose, Adaptive, Multipart Study to Evaluate the Effects of Renal Impairment on the Pharmacokinetics of ZX008 (Fenfluramine Hydrochloride) in Subjects with Varying Degrees of Impaired and Normal Renal Function ZX008-1902	海外	社内資料	参考	有
5.3.3.3-2	A Phase 1, Open-Label, Single-Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of ZX008 (Fenfluramine Hydrochloride) in Subjects with Varying Degrees of Hepatic Impairment ZX008-1903	海外	社内資料	参考	有
5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書					
5.3.3.4-1	A Two Part, Randomized, Open-label, Single-dose, 3-way Crossover Study to Evaluate the Drug-drug Interaction Between ZX008 (Fenfluramine Hydrochloride) Oral Solution and Stiripentol Regimen (Stiripentol/Clobazam/Valproate) (Part 1) and Single-dose, 2-way Crossover Food Effect of ZX008 (Part 2) in Healthy Volunteers ZX008-1505	海外	社内資料	参考	有

添付資料 番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
5.3.3.4-2	An Open-label, 1-way Treatment Sequence, Drug-drug Interaction Study to Evaluate the Pharmacokinetics of ZX008 (Fenfluramine Hydrochloride) Oral Solution Administered as a Single Dose with and Without Cannabidiol BID for 18 Days in Recreational Drug Users ZX008-1604	海外	社内資料	参考	有
5.3.3.4-3	A Phase 1, Open-Label, 2-Period, Crossover, Multipart Study to Evaluate the Pharmacokinetics of ZX008 (Fenfluramine Hydrochloride) With and Without Fluvoxamine (CYP1A2 Inhibitor), Paroxetine (CYP2D6 Inhibitor), and Rifampin (CYP2B6 Inducer) in Healthy Subjects ZX008-1904	海外	社内資料	参考	有
5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書					
5.3.3.5-1	Modeling and Simulation Support for the Development of ZX008 in Subjects with Dravet Syndrome: Development of a Population Pharmacokinetic Model for ZX008 ICPD 00445-1	海外	社内資料	参考	有
5.3.3.5-2	Modeling and Simulation Support for the Development of ZX008 in Subjects with Dravet Syndrome: Development of a Physiologically-Based Pharmacokinetic Model System ICPD 00445-2	海外	社内資料	参考	有
5.3.3.5-3	Modelling and Simulation to Support the Development of ZX008 for the Treatment of Patients with Dravet Syndrome ICPD 00445-3	海外	社内資料	参考	有

添付資料 番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
5.3.3.5-4	Exposure-Response Analyses to Support the Development of ZX008 for the Treatment of Patients with Dravet Syndrome ICPD 00445-4	海外	社内資料	参考	有
5.3.3.5-5	Extrapolation of Fenfluramine Pharmacokinetics from Adults to Children: Implications for Dosing in Patients with Dravet Syndrome ICPD 09105-01	海外	社内資料	参考	無
5.3.3.5-6	Updates to the Population Pharmacokinetic Model for ZX008 in Healthy Volunteers and Patients with Dravet Syndrome ICPD 00445-6	海外	社内資料	参考	有
5.3.3.5-7	Output from Analysis of PK Parameters by Hepatic Function Category in Patients with Dravet Syndrome from the Fintepla/ZX008 Program ICPD 00445-7	海外	社内資料	参考	無
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書					
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書					
5.3.5.1-1	A Multicenter, Randomized, Double-blind, Parallel Group, Placebo-controlled Trial of Two Fixed Doses of ZX008 (Fenfluramine Hydrochloride) Oral Solution as an Adjunctive Therapy in Children and Young Adults with Dravet Syndrome (ZX008 Study 1: Subjects from Studies ZX008-1501 and ZX008-1502)	海外	社内資料	評価	有

添付資料 番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
5.3.5.1-2	A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Parallel Group Evaluation of the Efficacy, Safety, and Tolerability of ZX008 (Fenfluramine Hydrochloride) Oral Solution, as Adjunctive Antiepileptic Therapy to Stiripentol Treatment in Children and Young Adults with Dravet Syndrome: Study ZX008-1504 Cohort 2	海外	社内資料	評価	有
5.3.5.1-3	ZX008 Study 3: Subjects from Studies ZX008 1501 and ZX008-1502. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel Group, Placebo-Controlled Trial of Two Fixed Doses of ZX008 (Fenfluramine Hydrochloride) Oral Solution as an Adjunctive Therapy in Children and Young Adults with Dravet Syndrome (Note that the study was originally named Study 2 but was renamed as Study 3 in [REDACTED] 20[REDACTED] to avoid confusion with the study identified as Study 2 (Study ZX008-1504) in the United States product label for fenfluramine.)	国内/海外	社内資料	評価	有
5.3.5.1-4	ZX0008 Study 1 and Study 2: Post hoc Analysis Report	海外	社内資料	参考	無
5.3.5.2 非対照試験報告書					
5.3.5.2-1	An Open-Label Extension Trial to Assess the Long-Term Safety of ZX008 (Fenfluramine Hydrochloride) Oral Solution as an Adjunctive Therapy in Children and Young Adults with Dravet Syndrome (ZX008-1503) Interim Clinical Study Report	海外	社内資料	評価	有

添付資料 番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
5.3.5.2-2	An Open-Label Extension Trial to Assess the Long-Term Safety of ZX008 (Fenfluramine Hydrochloride) Oral Solution as an Adjunctive Therapy in Children and Young Adults with Dravet Syndrome (ZX008-1503) Interim Clinical Study Report Subjects Enrolled in Japan	国内	社内資料	評価	有
5.3.5.2-3	Day 120 Safety Update ZX008 (Fenfluramine Hydrochloride)	海外	社内資料	参考	有
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書					
5.3.5.3-1	Integrated Summary of Efficacy	海外	社内資料	参考	有
5.3.5.3-2	Integrated Summary of Safety	海外	社内資料	参考	有
5.3.5.3-3	Integrated Summary of Safety Cardiovascular Analysis of ZX008 ECHO and ECG	海外	社内資料	参考	有
5.3.5.4 その他の臨床試験報告書					
5.3.5.4-1	Interim Study Report: An Open-Label, Proof of Concept Study of Fenfluramine for the Treatment of Patients with Dravet Syndrome ZXIIS2015-004	海外	社内資料	参考	無

添付資料 番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
5.3.5.4-2	Assessment of the Abuse Potential of ZX008 (Fenfluramine Hydrochloride) Oral Solution. ■■■■■, 20■■■	海外	社内資料	参考	無
5.3.5.4-3	厚生労働省の情報提供要請に対する回答(20■■■年■■月■■日)	国内	社内資料	参考	無
5.3.5.4-4	PMDA COMMITMENT REPORT	海外	社内資料	参考	無
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書					
5.3.6-1	Quarterly Periodic Adverse Drug Experience Report (PADER) #1 Reporting Period: 25-Jun-2020 to 24-Sep-2020	海外	社内資料	参考	無
5.3.6-2	Quarterly Periodic Adverse Drug Experience Report (PADER) #2 Reporting Period: 25-Sep-2020 to 24-Dec-2020	海外	社内資料	参考	無
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録					
5.3.7-2	副作用発現症例一覧表	海外	社内資料	参考	無
5.3.7-3	重篤な副作用発現症例一覧表	海外	社内資料	参考	無

添付資料 番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
5.3.7-4	臨床検査値異常変動症例一覧表	海外	社内資料	参考	無
5.4 参考文献					
5.4-001	Acha J, Pérez A, Davidson DJ, et al. Cognitive characterization of children with Dravet syndrome: A neurodevelopmental perspective. Child Neuropsychol. 2014;21(5):693-715.				
5.4-002	Aigner TG, Balster RL. Rapid substitution procedure for intravenous drug self-administration studies in rhesus monkeys. Pharmacol Biochem Behav. 1979;10(1):105-12.				
5.4-003	Andersen T, Astrup A, Quaade F. Dexfenfluramine as adjuvant to a low-calorie formula diet in the treatment of obesity: a randomized clinical trial. Int J Obes Relat Metab Disord. 1992;16(1):35-40.				
5.4-004	Andrade DM, Hamani C, Lozano AM, et al. Dravet syndrome and deep brain stimulation: seizure control after 10 years of treatment. Epilepsia. 2010;51(7):1314-6.				
5.4-005	Aras LM, Isla J, Mingorance-Le Meur A. The European patient with Dravet syndrome: results from a parent-reported survey on antiepileptic drug use in the European population with Dravet syndrome. Epilepsy Behav. 2015;44:104-9.				
5.4-006	Ayabakan C, Ozkutlu S, Kiliç A. The Doppler echocardiographic assessment of valvular regurgitation in normal children. The Turkish Journal of Pediatrics. 2003; 45: 102-7.				
5.4-007	Bailey LD, Gammaitoni AR, Galer BS, et al. Impact of severe rare childhood epilepsy on siblings under 18 years of age. European Congress on Epilepsy (ECE), Vienna, Austria, August 26-30, 2018.				
5.4-008	Baker LE, Broadbent J, Michael EK, et al. Assessment of the discriminative stimulus effects of the optical isomers of ecstasy (3,4-methylenedioxymethamphetamine; MDMA). Behav Pharmacol. 1995;6(3):263-75.				
5.4-009	Baker LE, Virden TB, Miller ME, et al. Time course analysis of the discriminative stimulus effects of the optical isomers of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA). Pharmacol Biochem Behav. 1997;58(2):505-16.				

添付資料 番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
5.4-010	Barceloux DG. Medical Toxicology of Drug Abuse: Synthesized Chemicals and Psychoactive Plants. Hoboken, New Jersey, USA, John Wiley & Sons. (2 February 2012). pp. 255-262.				
5.4-011	Barrett RJ, Blackshear MA, Sanders-Bush E. Discriminative stimulus properties of L-5-hydroxytryptophan: behavioral evidence for multiple serotonin receptors. Psychopharmacology (Berl). 1982;76(1):29-35.				
5.4-012	Bauer CT, Banks ML, Blough BE, et al. Use of intracranial self-stimulation to evaluate abuse-related and abuse-limiting effects of monoamine releasers in rats. Br J Pharmacol. 2013;168(4):850-62.				
5.4-013	Baumann MH, Ayestas MA, Dersch CM, et al. Effects of phentermine and fenfluramine on extracellular dopamine and serotonin in rat nucleus accumbens: therapeutic implications. Synapse. 2000;36(2):102-13.				
5.4-014	Beckett AH, Brookes LG. The absorption and urinary excretion in man of fenfluramine and its main metabolites. J Pharm Pharmacol. 1967;19(Suppl):42S-9S.				
5.4-015	Beeghly JH, Kuperman S, Perry PJ, et al. Fenfluramine treatment of autism: relationship of treatment response to blood levels of fenfluramine and norfenfluramine. J Autism Dev Disord. 1987;17(4):541-8.				
5.4-016	Bendotti C, Borsini F, Zanini MG, et al. Effect of fenfluramine and norfenfluramine stereoisomers on stimulant effects of d-amphetamine and apomorphine in the rat. Pharmacol Res Commun. 1980;12(6):567-74.				
5.4-017	Berquist MD 2nd, Baker LE. Characterization of the discriminative stimulus effects of 3,4-methylenedioxypyrovalerone in male Sprague-Dawley rats. Behav Pharmacol. 2017;28(5):394-400.				
5.4-018	Bever KA, Perry PJ. Dexfenfluramine hydrochloride: An anorexigenic agent. Am J Health Syst Pharm. 1997;54(18):2059-72.				
5.4-019	Bigelow GE, Griffiths RR, Liebson I, et al. Double-blind evaluation of reinforcing and anorectic actions of weight control medications. Interaction of pharmacological and behavioral treatments. Arch Gen Psychiatry. 1980;37(10):1118-23.				
5.4-020	Body S, Kheramin S, Ho MY, et al. Effects of fenfluramine on free-operant timing behaviour: evidence for involvement of 5-HT2A receptors. Psychopharmacology (Berl). 2004;176(2):154-65.				

添付資料 番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
5.4-021	Boja JW, Schechter MD. Norfenfluramine, the fenfluramine metabolite, provides stimulus control: evidence for serotonergic mediation. Pharmacol Biochem Behav. 1988;31(2):305-11.				
5.4-022	Bourson A, Wanner D, Wyler R, et al. Pharmacologic evaluation of the discriminative stimulus of metachlorophenylpiperazine. Pharmacol Biochem Behav. 1996;53(1):107-14.				
5.4-023	Bremer JM, Scott RS, Lintott CJ. Dexfenfluramine reduces cardiovascular risk factors. Int J Obes Relat Metab Disord. 1994;18(4):199-205.				
5.4-024	Brownsill R, Wallace D, Taylor A, et al. Study of human urinary metabolism of fenfluramine using gas chromatography-mass spectrometry. J Chromatogr. 1991;562(1-2):267-77.				
5.4-025	Bruce RB, Maynard WR Jr. Fenfluramine metabolism. J Pharm Sci. 1968;57(7):1173-6.				
5.4-026	Brunklaus A, Dorris L, Zuberi SM. Comorbidities and predictors of health-related quality of life in Dravet syndrome. Epilepsia. 2011;52(8):1476-82.				
5.4-027	Brunklaus A, Ellis R, Reavey E, et al. Prognostic, clinical and demographic features in SCN1A mutation-positive Dravet syndrome. Brain. 2012;135(Pt 8):2329-36.				
5.4-028	Buck D, Jacoby A, Baker GA, et al. Cross-cultural differences in health-related quality of life of people with epilepsy: findings from a European study. Qual Life Res. 1999;8(8):675-85.				
5.4-029	Buelow JM, Shafer P, Shinnar R, et al. Perspectives on seizure clusters: Gaps in lexicon, awareness, and treatment. Epilepsy Behav. 2016;57(Pt A):16-22.				
5.4-030	Caccia S, Dagnino G, Garattini S, et al. Kinetics of fenfluramine isomers in the rat. Eur J Drug Metab Pharmacokinet. 1981;6(4):297-301.				
5.4-031	Caccia S, Ballabio M, Guiso G, et al. Species differences in the kinetics and metabolism of fenfluramine isomers. Arch Int Pharmacodyn Ther. 1982;258(1):15-28.				

添付資料 番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
5.4-032	Caccia S, Conforti I, Duchier J, et al. Pharmacokinetics of fenfluramine and norfenfluramine in volunteers given D- and DL-fenfluramine for 15 days. Eur J Clin Pharmacol. 1985;29(2):221-4.				
5.4-033	Caccia S, Anelli M, Fracasso C, et al. Anorectic effect and brain concentrations of D-fenfluramine in the marmoset: relationship to the in vivo and in vitro effects on serotonergic mechanisms. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 1993;347(3):306-12.				
5.4-034	Callahan PM, Appel JB. Differences in the stimulus properties of 3,4-methylenedioxyamphetamine and 3,4- methylenedioxymethamphetamine in animals trained to discriminate hallucinogens from saline. J Pharmacol Exp Ther. 1988;246(3):866-70.				
5.4-035	Callahan PM, Cunningham KA. Involvement of 5-HT _{2C} receptors in mediating the discriminative stimulus properties of m-chlorophenylpiperazine (mCPP). Eur J Pharmacol. 1994;257(1-2):27-38.				
5.4-036	Campbell DB, Turner P. Plasma concentrations of fenfluramine and its metabolite, norfenfluramine, after single and repeated oral administration. Br J Pharmacol. 1971;43(2):465P-6P.				
5.4-037	Campbell JD, Whittington MD, Kim CH, et al. Assessing the impact of caring for a child with Dravet syndrome: Results of a caregiver survey. Epilepsy Behav. 2018;80:152-6.				
5.4-038	Capon DA, Bochner F, Kerry N, et al. The influence of CYP2D6 polymorphism and quinidine on the disposition and antitussive effect of dextromethorphan in humans. Clin Pharmacol Ther 1996;60(3):295-307.				
5.4-039	Caraballo RH. Nonpharmacologic treatments of Dravet syndrome: focus on the ketogenic diet. Epilepsia. 2011a;52 Suppl 2:79-82.				
5.4-040	Caraballo R, Vaccarezza M, Cersósimo R, et al. Long-term follow-up of the ketogenic diet for refractory epilepsy: multicenter Argentinean experience in 216 pediatric patients. Seizure. 2011b;20(8):640-5.				
5.4-041	Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Cardiac valvulopathy associated with exposure to fenfluramine or dexfenfluramine: U.S. Department of Health and Human Services interim public health recommendations, November 1997. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 1997;46(45):1061-6.				
5.4-042	Ceulemans B, Boel M, Claes L, et al. Severe myoclonic epilepsy in infancy: toward an optimal treatment. J Child Neurol. 2004;19(7):516-21.				

添付資料 番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
5.4-043	Ceulemans B, Boel M, Leyssens K, et al. Successful use of fenfluramine as an add-on treatment for Dravet syndrome. <i>Epilepsia</i> . 2012;53(7):1131-9.				
5.4-044	Ceulemans B, Schoonjans AS, Marchau F, et al. Five-year extended follow-up status of 10 patients with Dravet syndrome treated with fenfluramine. <i>Epilepsia</i> . 2016;57(7):e129-34.				
5.4-045	Chait LD, Uhlenhuth EH, Johanson CE. The discriminative stimulus and subjective effects of d-amphetamine, phenmetrazine and fenfluramine in humans. <i>Psychopharmacology (Berl)</i> . 1986;89(3):301-6.				
5.4-046	Chen DK, So YT, Fisher RS. Use of serum prolactin in diagnosing epileptic seizures: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. <i>Neurology</i> . 2005;65(5):668-75.				
5.4-047	Cheng S. Fenfluramine and Valvulopathy, A Review in Historical Context; Zogenix Scientific Advisory Board White Paper, November 2018.				
5.4-048	Cheymol G, Weissenburger J, Poirier JM, et al. The pharmacokinetics of dexfenfluramine in obese and non-obese subjects. <i>Br J Clin Pharmacol</i> . 1995;39(6):684-7.				
5.4-049	Chiron C, Dulac O. The pharmacologic treatment of Dravet syndrome. <i>Epilepsia</i> . 2011;52 Suppl 2:72-5.				
5.4-050	Cho MJ, Scieszka JF, Burton PS. Citric acid as an adjuvant for transepithelial transport. <i>Int. J. Pharm</i> . 1989;52(1):79-81.				
5.4-051	Chow CC, Ko GT, Tsang LW, et al. Dexfenfluramine in obese Chinese NIDDM patients. A placebo-controlled investigation of the effects on body weight, glycemic control, and cardiovascular risk factors. <i>Diabetes Care</i> . 1997;20(7):1122-7.				
5.4-052	Clausing P, Newport GD, Bowyer JF. Fenfluramine and norfenfluramine levels in brain microdialysate, brain tissue and plasma of rats administered doses of d-fenfluramine known to deplete 5-hydroxytryptamine levels in brain. <i>J Pharmacol Exp Ther</i> . 1998;284(2):618-24.				
5.4-053	Colan SD, Sleeper LA. Longitudinal Variation in Presence and Severity of Cardiac Valve Regurgitation in Healthy Children. <i>J Am Soc Echocardiogr</i> . 2020;33(11):1400-6.				

添付資料 番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
5.4-054	Connolly HM, Crary JL, McGoon MD, et al. Valvular heart disease associated with fenfluramine-phentermine. N Engl J Med. 1997;337(9):581-8. Erratum in: N Engl J Med. 1997;337(24):1783.				
5.4-055	Connolly MB. Dravet Syndrome: Diagnosis and long-term course. Can J Neurol Sci. 2016;43 Suppl 3:S3-8.				
5.4-056	Cooper MS, McIntosh A, Crompton DE, et al. Mortality in Dravet syndrome. Epilepsy Res. 2016;128:43-7.				
5.4-057	Cosgrove KP, Kloczynski T, Nabulsi N, et al. Assessing the sensitivity of [¹¹ C]p943, a novel 5-HT _{1B} radioligand, to endogenous serotonin release. Synapse. 2011;65(10):1113-7.				
5.4-058	Court JM. A trial of fenfluramine in children with obesity associated with reduced muscle activity. S Afr Med J. 1972;46(6):132-3.				
5.4-059	Cross JH, Caraballo RH, Nabbout R, et al. Dravet syndrome: Treatment options and management of prolonged seizures. Epilepsia. 2019;60 Suppl 3:S39-S48.				
5.4-060	Cunningham KA, Appel JB. Possible 5-hydroxytryptamine ₁ (5-HT ₁) receptor involvement in the stimulus properties of 1-(m-trifluoromethylphenyl)piperazine (TFMPP). J Pharmacol Exp Ther. 1986a;237(2):369-77.				
5.4-061	Cunningham KA, Callahan PM, Appel JB. Discriminative stimulus properties of the serotonin agonist MK 212. Psychopharmacology (Berl). 1986b;90(2):193-7.				
5.4-062	Dahl CB, Götestam KG. Lack of self-administration of different fenfluramine isomers in rats. Addict Behav. 1989;14(3):239-47.				
5.4-063	Dare GL, Goldney RD. Fenfluramine abuse. Med J Aust. 1976;2(14):537, 540.				
5.4-064	Davies AM, Parker LA. Fenfluramine-induced place aversion in a three-choice apparatus. Pharmacol Biochem Behav. 1993;44(3):595-600.				

添付資料 番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
5.4-065	Davis M, Svensson TH, Aghajanian GK. Effects of d- and l-amphetamine on habituation and sensitization of the acoustic startle response in rats. Psychopharmacologia. 1975;43(1):1-11.				
5.4-066	De la Garza R, Johanson CE. Discriminative stimulus properties of intragastrically administered d-amphetamine and pentobarbital in rhesus monkeys. J Pharmacol Exp Ther. 1987;243(3):955-62.				
5.4-067	de Lange IM, Gunning B, Sonsma ACM, et al. Influence of contraindicated medication use on cognitive outcome in Dravet syndrome and age at first afebrile seizure as a clinical predictor in SCN1A-related seizure phenotypes. Epilepsia. 2018;59(6):1154-65.				
5.4-068	Delgado PL, Charney DS. Neuroendocrine challenge tests in affective disorders: implications for future pathophysiological investigations. in Biological Aspects of Affective Disorders, Copyright © 1991 Elsevier Ltd.				
5.4-069	De Liso P, Chemaly N, Laschet J, et al. Patients with Dravet syndrome in the era of stiripentol: A French cohort cross-sectional study. Epilepsy Res. 2016;125:42-6.				
5.4-070	Depakene® (Valproic Acid) Package insert US2020				
5.4-071	Devinsky O, Cross JH, Laux L, et al. Trial of cannabidiol for drug-resistant seizures in the Dravet syndrome. N Engl J Med. 2017;376(21):2011-20.				
5.4-072	Ditschuneit HH, Flechtner-Mors M, Adler G. The effects of dexfenfluramine on weight loss and cardiovascular risk factors in female patients with upper and lower body obesity. J Cardiovasc Risk. 1996;3(4):397-403.				
5.4-073	Douglas JG, Munro JF, Kitchin AH, Muir AL, Proudfoot AT. Pulmonary hypertension and fenfluramine. Br Med J. 1981;283:881-883.				
5.4-074	Dravet C, Bureau M, Guerrini R, et al. Severe myoclonic epilepsy in infants. In: Pediatric Epilepsy. Eds: M Duchowny, JH Cross, A Arzimanoglou, McGraw-Hill Medical, 1992;2nd ed:7588.				
5.4-075	Dravet C. Severe myoclonic epilepsy in infants and its related syndromes. Epilepsia. 2000;41 Suppl 9:7.				

添付資料 番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
5.4-076	Dravet C, Bureau M, Oguni H, et al. Severe myoclonic epilepsy in infancy: Dravet syndrome. Adv Neurol. 2005;95:71-102.				
5.4-077	Dravet C. Dravet syndrome history. Dev Med Child Neurol. 2011;53 Suppl 2:1-6.				
5.4-078	Dressler A, Trimmel-Schwahofer P, Reithofer E, et al. Efficacy and tolerability of the ketogenic diet in Dravet syndrome - Comparison with various standard antiepileptic drug regimen. Epilepsy Res. 2015;109:81-9.				
5.4-079	Ekman G, Miranda-Linné F, Gillberg C, et al. Fenfluramine treatment of twenty children with autism. J Autism Dev Disord. 1989;19(4):511-32.				
5.4-080	Elliott BW. A collaborative investigation of fenfluramine. Anorexigenic with sedative properties. Curr Ther Res Clin Exp. 1970;12(8):502-15.				
5.4-081	European Medicines Agency (EMA). Committee for Proprietary Medicinal Products, 1999.				
5.4-082	European Medicines Agency (EMA). Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of epileptic disorders. 2010.				
5.4-083	European Medicines Agency (EMA). Reflection paper on the use of extrapolation in the development of medicines for paediatrics. October 2018.				
5.4-084	Ennezat PV, Arnaud-Crozat E, Guerbaai RA, et al. Fenfluramine induced mitral stenosis complicated by massive left atrial thrombosis. Acta Cardiol. 2021;76(2):216-7.				
5.4-085	Eschbach K, Scarbro S, Juarez-Colunga E, et al. Growth and endocrine function in children with Dravet syndrome. Seizure 2017;52:117-22.				
5.4-086	Evans SM, Johanson CE. Amphetamine-like effects of anorectics and related compounds in pigeons. J Pharmacol Exp Ther. 1987;241(3):817-25.				

添付資料 番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
5.4-087	Evans SM, Zacny JP, Johanson CE. Three-choice discrimination among (+)-amphetamine, fenfluramine and saline in pigeons. Pharmacol Biochem Behav. 1990;35(4):971-80.				
5.4-088	Farrell JS, Gaxiola-Valdez I, Wolff MD, et al. Postictal behavioural impairments are due to a severe prolonged hypoperfusion/hypoxia event that is COX-2 dependent. Elife. 2016;5:e19352.				
5.4-089	Food and Drug Administration (FDA). Guidance for Industry on Bioanalytical Method Validation. US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration (CDER and CVM). May 2001.				
5.4-090	Food and Drug Administration (FDA). Assessment of Abuse Potential of Drugs: Guidance for Industry. January 2017.				
5.4-091	Federal Register. Schedules of Controlled Substances: Proposed Removal of Fenfluramine From the Controlled Substances Act; Correction. A Proposed Rule by the Drug Enforcement Administration on May 19, 1997.				
5.4-092	Food and Drug Administration (FDA). Fintepla (fenfluramine) Summary Basis of Approval, 2020.				
5.4-093	Fintepla® Prescribing Information US 2020.				
5.4-094	Fiorella D, Rabin RA, Winter JC. Role of 5-HT _{2A} and 5-HT _{2C} receptors in the stimulus effects of hallucinogenic drugs. II: Reassessment of LSD false positives. Psychopharmacology (Berl). 1995;121(3):357-63.				
5.4-095	Fitzgerald LW, Burn TC, Brown BS, et al. Possible role of valvular serotonin 5-HT _{2B} receptors in the cardiopathy associated with fenfluramine. Mol Pharmacol. 2000;57(1):75-81.				
5.4-096	Fogelson DL. Fenfluramine and the cytochrome P450 system. Am J Psychiatry. 1997;154(3):436-7.				
5.4-097	Foltin RW, Haney M, Comer SD, et al. Effect of fenfluramine on food intake, mood, and performance of humans living in a residential laboratory. Physiol Behav. 1996;59(2):295-305.				

添付資料 番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
5.4-098	Fritts ME, Mueller K, Morris L. Amphetamine-induced locomotor stereotypy in rats is reduced by a D1 but not a D2 antagonist. Pharmacol Biochem Behav. 1997;58(4):1015-9.				
5.4-099	Fujiwara T. Clinical spectrum of mutations in SCN1A gene: severe myoclonic epilepsy in infancy and related epilepsies. Epilepsy Res. 2006;70 Suppl 1:S223-30.				
5.4-100	Gardner CR. The discriminative stimulus properties of the 5HT1 agonist RU24969. Pharmacol Biochem Behav. 1989;33(4):761-4.				
5.4-101	Gataullina S, Dulac O. Is epilepsy the cause of comorbidities in Dravet syndrome? Dev Med Child Neurol. 2017a;60(1):8.				
5.4-102	Gataullina S, Dulac O. From genotype to phenotype in Dravet disease. Seizure. 2017b;44:58-64.				
5.4-103	Gentsch K, Heinemann U, Schmitz B, et al. Fenfluramine blocks low-Mg ²⁺ -induced epileptiform activity in rat entorhinal cortex. Epilepsia. 2000;41(8):925-8.				
5.4-104	Gilbert DL, Franko BV, Ward JW, et al. Toxicologic studies of fenfluramine. Toxicol Appl Pharmacol. 1971;19(4):705-11.				
5.4-105	Giraud C, Treluyer J-M, Rey E, et al. In vitro and in vivo inhibitory effect of stiripentol on clobazam metabolism. Drug Metab Dispos. 2006;34(4):608-11.				
5.4-106	Glennon RA, Young R, Dukat M, et al. Initial characterization of PMMA as a discriminative stimulus. Pharmacol Biochem Behav. 1997;57(1-2):151-8.				
5.4-107	Gommans J, Hijzen TH, Maes RA, et al. Discriminative stimulus properties of mCPP: evidence for a 5-HT _{2C} receptor mode of action. Psychopharmacology (Berl). 1998;137(3):292-302.				
5.4-108	Goodwin AK, Baker LE. A three-choice discrimination procedure dissociates the discriminative stimulus effects of d-amphetamine and (+/-)-MDMA in rats. Exp Clin Psychopharmacol. 2000;8(3):415-23.				

添付資料 番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
5.4-109	Goodwin AK, Pynnonen DM, Baker LE. Serotonergic-dopaminergic mediation of MDMA's discriminative stimulus effects in a three-choice discrimination. Pharmacol Biochem Behav. 2003;74(4):987-95.				
5.4-110	Götestam KG, Gunne LM. Subjective effects of two anorexigenic agents fenfluramine and AN 448 in amphetamine-dependent subjects. Br J Addict Alcohol Other Drugs. 1972;67(1):39-44.				
5.4-111	Götestam KG, Andersson BE. Self-administration of amphetamine analogues in rats. Pharmacol Biochem Behav. 1975;3(2):229-33.				
5.4-112	Götestam KG. The discriminative properties of amphetamine analogues tested in self-administering rats under maintained stimulus control. Addict Behav. 1977;2(1):27-33.				
5.4-113	Goudie AJ. Discriminative stimulus properties of fenfluramine in an operant task: an analysis of its cue function. Psychopharmacology (Berl). 1977;53(1):97-102.				
5.4-114	Goudie AJ, Atkinson J, West CR. Discriminative properties of the psychostimulant dl-cathinone in a two lever operant task. Lack of evidence for dopaminergic mediation. Neuropharmacology. 1986;25(1):85-94.				
5.4-115	Griffith JD, Nutt JG, Jasinski DR. A comparison of fenfluramine and amphetamine in man. Clin Pharmacol Ther. 1975;18(5 Pt 1):563-70.				
5.4-116	Griffiths RR, Winger G, Brady JV, et al. Comparison of behavior maintained by infusions of eight phenylethylamines in baboons. Psychopharmacology (Berl). 1976;50(3):251-8.				
5.4-117	Griffiths RR, Brady JV, Snell JD. Progressive-ratio performance maintained by drug infusions: comparison of cocaine, diethylpropion, chlorphentermine, and fenfluramine. Psychopharmacology (Berl). 1978;56(1):5-13.				
5.4-118	Grugni G, Guzzaloni G, Ardizzi A, et al. Dexfenfluramine in the treatment of juvenile obesity. Minerva Pediatr. 1997;49(3):109-17.				
5.4-119	Guo L, Chen Y, Zhao R, et al. Allosteric modulation of sigma-1 receptors elicits anti-seizure activities. Br J Pharmacol. 2015;172(16):4052-65.				

添付資料 番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
5.4-120	Guy-Grand B, Apfelbaum M, Crepaldi G, et al. International trial of long-term dexfenfluramine in obesity. Lancet. 1989;2(8672):1142-5.				
5.4-121	Halford JC, Harrold JA. 5-HT(2C) receptor agonists and the control of appetite. Handb Exp Pharmacol. 2012;(209):349-56.				
5.4-122	Harden C, Tomson T, Gloss D, et al. Practice guideline summary: Sudden unexpected death in epilepsy incidence rates and risk factors: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. Neurology. 2017;88(17):1674-80.				
5.4-123	Harding T. Fenfluramine dependence. Br Med J. 1971;3(5769):305.				
5.4-124	Higgins GA, Ouagazzal AM, Grottick AJ. Influence of the 5-HT(2C) receptor antagonist SB242,084 on behaviour produced by the 5-HT(2) agonist Ro60-0175 and the indirect 5-HT agonist dexfenfluramine. Br J Pharmacol. 2001;133(4):459-66.				
5.4-125	Hogg RJ, Furth S, Lemley KV, et al; National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative clinical practice guidelines for chronic kidney disease in children and adolescents: evaluation, classification, and stratification. Pediatrics. 2003;111(6 Pt 1):1416-21.				
5.4-126	Holmstrand J, Jonsson J. Subjective effects of two anorexigenic agents--fenfluramine and AN 448 in normal subjects. Postgrad Med J. 1975;51 Suppl 1:183-6.				
5.4-127	Holtzman SG, Steinfels GF. Monoamine systems in the discriminative effects of spiradoline, a kappa-opioid agonist. Pharmacol Biochem Behav. 1994;47(3):575-8.				
5.4-128	Hurst DL. Epidemiology of severe myoclonic epilepsy of infancy. Epilepsia. 1990;31(4):397-400.				
5.4-129	Iannetti P, Parisi P, Spalice A, et al. Addition of verapamil in the treatment of severe myoclonic epilepsy in infancy. Epilepsy Res. 2009;85(1):89-95.				

添付資料 番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
5.4-130	Inoue Y, Ohtsuka Y, Oguni H, et al. Stiripentol open study in Japanese patients with Dravet syndrome. <i>Epilepsia</i> . 2009;50(11):2362-8.				
5.4-131	Inoue Y, Ohtsuka Y, STP-1 Study Group. Effectiveness of add-on stiripentol to clobazam and valproate in Japanese patients with Dravet syndrome: additional supportive evidence. <i>Epilepsy Res</i> . 2014;108(4):725-31.				
5.4-132	Inoue Y, Ohtsuka Y, STP-1 Study Group. Long-term safety and efficacy of stiripentol for the treatment of Dravet syndrome: A multicenter, open-label study in Japan. <i>Epilepsy Res</i> . 2015;113:90-7.				
5.4-133	Isquith PK, Crawford JS, Espy KA, et al. Assessment of executive function in preschool-aged children. <i>Ment Retard Dev Disabil Res Rev</i> . 2005;11(3):209-15.				
5.4-134	Johanson CE, Uhlenhuth EH. Drug preferences in humans. <i>Fed Proc</i> . 1982;41(2):228-33.				
5.4-135	Johanson CE. Report from the University of Chicago Drug Abuse Research Center. <i>NIDA Res Monogr</i> . 1984;55:76-81.				
5.4-136	Jones KL, Johnson KA, Dick LM, et al. Pregnancy outcomes after first trimester exposure to phentermine/fenfluramine. <i>Teratology</i> . 2002;65(3):125-30.				
5.4-137	Kanner AM, Ashman E, Gloss D, et al. Practice guideline update summary: Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I: Treatment of new-onset epilepsy: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. <i>Neurology</i> . 2018a;91(2):74-81.				
5.4-138	Kanner AM, Ashman E, Gloss D, et al. Practice guideline update summary: Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: Treatment-resistant epilepsy: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society [published correction appears in <i>Neurology</i> . 2018 Dec 11;91(24):1117]. <i>Neurology</i> . 2018b;91(2):82-90.				
5.4-139	Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, et al. Developmental pharmacology--drug disposition, action, and therapy in infants and children. <i>N Engl J Med</i> . 2003;349(12):1157-67.				

添付資料 番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
5.4-140	Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Rho JM. Ketogenic diets: an update for child neurologists. J Child Neurol. 2009;24(8):979-88.				
5.4-141	Kraehenmann R, Pokorny D, Vollenweider L, et al. Dreamlike effects of LSD on waking imagery in humans depend on serotonin 2A receptor activation. Psychopharmacology (Berl). 2017;234(13):2031-46.				
5.4-142	Krasner N, Moore MR, Goldberg A, et al. A trial of fenfluramine in the treatment of the chronic alcoholic patient. Br J Psychiatry. 1976;128:346-53.				
5.4-143	Lagae L, Brambilla I, Mingorance A, et al. Quality of life and comorbidities associated with Dravet syndrome severity: a multinational cohort survey. Dev Med Child Neurol. 2018;60(1):63-72.				
5.4-144	Lancellotti P, Tribouilloy C, Hagendorff, A et al. European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 1: aortic and pulmonary regurgitation (native valve disease). Eur J Echocardiogr. 2010;11:223-44.				
5.4-145	Lee PR; Department of Health and Human Services. June 3, 1996 Letter from Philip R. Lee, Assistant Secretary for Health, to Stephen H. Greene, Deputy Administrator, Drug Enforcement Administration, including Food and Drug Administration Basis for the Recommendation for Removing Fenfluramine from Schedule IV of the Controlled Substances Act.				
5.4-146	Levin A. Abuse of fenfluramine. Br Med J. 1973;2(5857):49.				
5.4-147	Levin A. The non-medical misuse of fenfluramine by drug-dependent young South Africans. Postgrad Med J. 1975;51 Suppl 1:186-8.				
5.4-148	Levy RH, Koch KM. Drug interactions with valproic acid. Drugs. 1982;24(6):543-56.				
5.4-149	Li JX, Rice KC, France CP. Discriminative stimulus effects of 1-(2,5-dimethoxy-4-methylphenyl)-2-aminopropane in rhesus monkeys. J Pharmacol Exp Ther. 2008;324(2):827-33.				

添付資料 番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
5.4-150	Locke KW, Levesque TR, Nicholson KL, et al. Dexfenfluramine lacks amphetamine-like abuse potential. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 1996;20(6):1019-35.				
5.4-151	Mabadeje AF. Fenfluramine-associated hypertension. West Afr J Pharmacol Drug Res. 1975;2(2):145-52.				
5.4-152	Marchant NC, Breen MA, Wallace D, et al. Comparative biodisposition and metabolism of 14C-(+/-)-fenfluramine in mouse, rat, dog and man. Xenobiotica. 1992;22(11):1251-66.				
5.4-153	Marona-Lewicka D, Nichols DE. Behavioral effects of the highly selective serotonin releasing agent 5-methoxy-6-methyl-2-aminoindan. Eur J Pharmacol. 1994;258(1-2):1-13.				
5.4-154	Marona-Lewicka D, Rhee GS, Sprague JE, et al. Reinforcing effects of certain serotonin-releasing amphetamine derivatives. Pharmacol Biochem Behav. 1996;53(1):99-105.				
5.4-155	Martin P, Reeder T, Sourbron J, et al. An Emerging Role for Sigma-1 Receptors in the Treatment of Developmental and Epileptic Encephalopathies. Int. J Mol Sci. 2021;22:8416.				
5.4-156	Mathus-Vliegen EM, van de Voorde K, Kok AM, et al. Dexfenfluramine in the treatment of severe obesity: a placebo-controlled investigation of the effects on weight loss, cardiovascular risk factors, food intake and eating behaviour. J Intern Med. 1992;232(2):119-27.				
5.4-157	McCreary AC, Filip M, Cunningham KA. Discriminative stimulus properties of (+/-)-fenfluramine: the role of 5-HT2 receptor subtypes. Behav Neurosci. 2003;117(2):212-21.				
5.4-158	McElroy JF, Feldman RS. Discriminative stimulus properties of fenfluramine: evidence for serotonergic involvement. Psychopharmacology (Berl). 1984;83(2):172-8.				
5.4-159	McElroy JF, O'Donnell JM. Discriminative stimulus properties of clenbuterol: evidence for beta adrenergic involvement. J Pharmacol Exp Ther. 1988;245(1):155-63.				
5.4-160	McKenney JD, Glennon RA. TFMPP may produce its stimulus effects via a 5-HT1B mechanism. Pharmacol Biochem Behav. 1986;24(1):43-7.				

添付資料 番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
5.4-161	McMurray J, Bloomfield P, Miller H. Irreversible pulmonary hypertension after treatment with fenfluramine. Br Med J. 1986;292:239-240.				
5.4-162	Meehan SM, Schechter MD. Conditioned place preference/aversion to fenfluramine in fawn hooded and sprague-Dawley rats. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 1994;18(3):575-84.				
5.4-163	Miller I, Scheffer IE, Gunning B, et al. Dose-Ranging Effect of Adjunctive Oral Cannabidiol vs Placebo on Convulsive Seizure Frequency in Dravet Syndrome: A Randomized Clinical Trial [published correction appears in JAMA Neurol. 2020 May 1;77(5):655]. JAMA Neurol. 2020;77(5):613-21.				
5.4-164	Mizutani T. PM frequencies of major CYPs in Asians and Caucasians. Drug Metab Rev. 2003;35(2-3):99-106.				
5.4-165	Momper JD, Mulugeta Y, Green DJ, et al. Adolescent dosing and labeling since the Food and Drug Administration Amendments Act of 2007. JAMA Pediatr. 2013;167(10):926-32.				
5.4-166	Mueller K, Kunko PM, Whiteside D, et al. Time course of amphetamine-induced locomotor stereotypy in an open field. Psychopharmacology (Berl). 1989;99(4):501-7.				
5.4-167	Munro JF, Seaton DA, Duncan LJ. Treatment of refractory obesity with fenfluramine. Br Med J. 1966;2(5514):624-5.				
5.4-168	Munzar P, Baumann MH, Shoaib M, et al. Effects of dopamine and serotonin-releasing agents on methamphetamine discrimination and self-administration in rats. Psychopharmacology (Berl). 1999;141(3):287-96.				
5.4-169	Nabbout R, Chemaly N, Chipaux M, et al. Encephalopathy in children with Dravet syndrome is not a pure consequence of epilepsy. Orphanet J Rare Dis. 2013;8:176.				
5.4-170	Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with Valvular Heart Disease: Executive Summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2014;129:2440-92.				
5.4-171	Nolan KJ, Camfield CS, Camfield PR. Coping with Dravet syndrome: parental experiences with a catastrophic epilepsy. Dev Med Child Neurol. 2006;48(9):761-5.				

添付資料 番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
5.4-172	Norris R, Milan D. White Paper: Perception versus Proof of Fenfluramine and Valvulopathy. 2018.				
5.4-173	Oguni H, Hayashi K, Oguni M, et al. Treatment of severe myoclonic epilepsy in infants with bromide and its borderline variant. Epilepsia. 1994;35(6):1140-5.				
5.4-174	Oka E, Ohtsuka Y, Yoshinaga H, et al. Prevalence of childhood epilepsy and distribution of epileptic syndromes: a population-based survey in Okayama, Japan. Epilepsia. 2006;47(3):626-30.				
5.4-175	Olds ME, Yuwiler A. Effects of acute and chronic fenfluramine on self-stimulation and its facilitation by amphetamine. Eur J Pharmacol. 1992;216(3):363-72.				
5.4-176	Onfi® Package insert US 2021.				
5.4-177	Oury C, Maréchal P, Donis N, et al. Dexfenfluramine and pergolide cause heart valve disease via valve metabolic reprogramming and ongoing matrix remodeling. Int J Mol Sci. 2020;21(11):4003.				
5.4-178	Papasava M, Singer G, Papasava C. Food deprivation fails to potentiate intravenous self-administration of fenfluramine in naive rats. Appetite. 1986;7(1):55-61.				
5.4-179	Penniston KL, Nakada SY, Holmes RP, et al. Quantitative assessment of citric acid in lemon juice, lime juice, and commercially-available fruit juice products. J Endourol. 2008;22(3):567-70.				
5.4-180	Perez VA de Jesus. Drug-induced pulmonary hypertension: The First 50 years. Advances in Pulmonary Hypertension 2017;15(3):133-137.				
5.4-181	Persson I, Andersen U, Deckert T. Treatment of obesity with fenfluramine. Eur J Clin Pharmacol. 1973;6(2):93-7.				
5.4-182	Perucca E, Hebdige S, Frigo GM, et al. Interaction between phenytoin and valproic acid: plasma protein binding and metabolic effects. Clin Pharmacol Ther. 1980;28(6):779-89.				

添付資料 番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
5.4-183	Pinder RM, Brogden RN, Sawyer PR, et al. Fenfluramine: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in obesity. Drugs. 1975;10(4):241-323.				
5.4-184	Pisani FD, Di Perri RG. Intravenous valproate: effects on plasma and saliva phenytoin levels. Neurology. 1981;31(4):467-70.				
5.4-185	Pouwels HM, Smeets JL, Cheriex EC, Wouters EF. Pulmonary hypertension and fenfluramine. Eur Respir J. 1990;3(5):606-607.				
5.4-186	Price LH, Charney DS, Delgado PL, et al. Fenfluramine augmentation in tricyclic-refractory depression. J Clin Psychopharmacol. 1990;10(5):312-7.				
5.4-187	Ragona F, Granata T, Dalla Bernardina B, et al. Cognitive development in Dravet syndrome: a retrospective, multicenter study of 26 patients. Epilepsia. 2011;52(2):386-92.				
5.4-188	Rea WP, Rothman RB, Shippenberg TS. Evaluation of the conditioned reinforcing effects of phentermine and fenfluramine in the rat: concordance with clinical studies. Synapse. 1998;30(1):107-11.				
5.4-189	Reid D, Goudie AJ. Discriminative stimulus properties of beta-phenylethylamine, deuterated beta-phenylethylamine, phenylethanolamine and some metabolites of phenylethylamine in rodents. Pharmacol Biochem Behav. 1986;24(6):1547-53.				
5.4-190	Rhodin MM, Anderson BJ, Peters AM, et al. Human renal function maturation: a quantitative description using weight and postmenstrual age. Pediatr Nephrol. 2009;24(1):67-76.				
5.4-191	Richards R. The Metabolism and Kinetics of Fenfluramine, its Optical Isomers and a Structural Analogue, Benfluorex. Doctoral thesis, University of Surrey (United Kingdom), 1985.				
5.4-192	Richelson E. Pharmacology of antidepressants – characteristics of the ideal drug. Mayo Clin Proc. 1994;69(11):1069-81.				
5.4-193	Risner ME, Silcox DL. Psychostimulant self-administration by beagle dogs in a progressive-ratio paradigm. Psychopharmacology (Berl). 1981;75(1):25-30.				

添付資料 番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
5.4-194	Rosenvinge HP. Letter: Abuse of fenfluramine. Br Med J. 1975;1(5960):735.				
5.4-195	Rothman RB, Baumann MH, Savage JE, et al. Evidence for possible involvement of 5-HT(2B) receptors in the cardiac valvulopathy associated with fenfluramine and other serotonergic medications. Circulation. 2000;102(23):2836-41.				
5.4-196	Rothman RB, Baumann MH, Dersch CM, Romero DV, Rice KC, Carroll FI, Partilla JS. Amphetamine-type central nervous system stimulants release norepinephrine more potently than they release dopamine and serotonin. Synapse. 2001;39:32-41.				
5.4-197	Rothman RB, Clark RD, Partilla JS, et al. (+)-Fenfluramine and its major metabolite, (+)-norfenfluramine, are potent substrates for norepinephrine transporters. J Pharmacol Exp Ther. 2003;305(3):1191-9.				
5.4-198	Rothman RB, Baumann MH. Serotonergic drugs and valvular heart disease. Expert Opinion in Drug Safety. 2009;8(3):317-29.				
5.4-199	Sakauchi M, Oguni H, Kato I, et al. Retrospective multiinstitutional study of the prevalence of early death in Dravet syndrome. Epilepsia. 2011;52(6):1144-9.				
5.4-200	Sarkar M, Nicholas S. Rostral ventrolateral medullary compression: A rare but a cardinal cause of refractory hypertension (RFHTN). [Abstract] J Am Soc Nephrol. 2020;31:645.				
5.4-201	Sasaki JE, Tatham TA, Barrett JE. The discriminative stimulus effects of methamphetamine in pigeons. Psychopharmacology (Berl). 1995;120(3):303-10.				
5.4-202	Sazgar M, Bourgeois BF. Aggravation of epilepsy by antiepileptic drugs. Pediatr Neurol. 2005;33(4):227-34.				
5.4-203	Schechter MD, Rosecrans JA. D-amphetamine as a discriminative cue: drugs with similar stimulus properties. Eur J Pharmacol. 1973;21(2):212-6.				
5.4-204	Schechter MD. Effect of fenfluramine and nicotine upon a stimulant-depressant continuum. Pharmacol Biochem Behav. 1981;15(3):371-5.				

添付資料 番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
5.4-205	Schechter MD, Finkelstein JA. Effect of dopamine agonists and fenfluramine on discriminative behavior in obese and lean Zucker rats. Pharmacol Biochem Behav. 1985;23(1):7-11.				
5.4-206	Schechter MD. Discriminative profile of MDMA. Pharmacol Biochem Behav. 1986a;24(6):1533-7.				
5.4-207	Schechter MD. Fenfluramine discrimination in obese and lean Zucker rats: serotonergic mediation of effect. Eur J Pharmacol. 1986b;125(1):135-41.				
5.4-208	Schechter MD. Serotonergic mediation of tetrahydro-beta-carboline. Pharmacol Biochem Behav. 1986c;24(5):1209-13.				
5.4-209	Schechter MD. Tetrahydro-beta-carboline may produce its stimulus effects via 5HT1B receptors. Pharmacol Biochem Behav. 1987;28(1):1-6.				
5.4-210	Schechter MD. Functional consequences of fenfluramine neurotoxicity. Pharmacol Biochem Behav. 1990a;37(4):623-6.				
5.4-211	Schechter MD. Temporal differences in behavioral effect of fenfluramine and norfenfluramine. Pharmacol Biochem Behav. 1990b;35(3):527-31.				
5.4-212	Schechter MD. Effect of serotonin depletion by p-chlorophenylalanine upon discriminative behaviours. Gen Pharmacol. 1991a;22(5):889-93.				
5.4-213	Schechter MD. Lack of neuroleptic-like activity of l-fenfluramine. Pharmacol Biochem Behav. 1991b;39(2):549-51.				
5.4-214	Schechter MD, Gordon TL. Comparison of the behavioral effects of ibogaine from three sources: mediation of discriminative activity. Eur J Pharmacol. 1993;249(1):79-84.				
5.4-215	Schechter MD. Serotonergic mediation of fenfluramine discriminative stimuli in fawn-hooded rats. Life Sci. 1997a;60(6):PL83-90.				

添付資料 番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
5.4-216	Schechter MD. Drug-drug discrimination: stimulus properties of drugs of abuse upon a serotonergic-dopaminergic continuum. Pharmacol Biochem Behav. 1997b;56(1):89-96.				
5.4-217	Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE commission for classification and terminology. Epilepsia. 2017;58(4):512-21.				
5.4-218	Schoonjans A, Paelinck BP, Marchau F, et al. Low-dose fenfluramine significantly reduces seizure frequency in Dravet syndrome: a prospective study of a new cohort of patients. Eur J Neurol. 2017;24(2):309-14.				
5.4-219	Scott ME, Nelson PG. Fenfluramine in the treatment of hypertensive patients with refractory obesity. Ulster Med J. 1975;44(1):56-61.				
5.4-220	Setola V, Hufeisen SJ, Grande-Allen J, Vesely I, Glennon RA, Blough B, Rothman RB, Roth B. 3,4-Methylenedioxymethamphetamine (MDMA, Ecstasy) induces fenfluramine-like proliferative actions on human cardiac valvular interstitial cells in vitro. Molecular Pharmacology. 2003;63:1223-1229.				
5.4-221	Shoaib M, Baumann MH, Rothman RB, et al. Behavioural and neurochemical characteristics of phentermine and fenfluramine administered separately and as a mixture in rats. Psychopharmacology (Berl). 1997;131(3):296-306.				
5.4-222	Skluzacek JV, Watts KP, Parsy O, et al. Dravet syndrome and parent associations: the IDEA League experience with comorbid conditions, mortality, management, adaptation, and grief. Epilepsia. 2011;52 Suppl 2:95-101.				
5.4-223	Smith RL, Gresch PJ, Barrett RJ, et al. Stimulus generalization by fenfluramine in a quipazine-ketanserin drug discrimination is not dependent on indirect serotonin release. Pharmacol Biochem Behav. 2002;72(1-2):77-85.				
5.4-224	Sourbron J, Schneider H, Kecskés A, et al. Serotonergic Modulation as Effective Treatment for Dravet Syndrome in a Zebrafish Mutant Model. ACS Chem Neurosci. 2016;7(5):588-98.				
5.4-225	Sourbron J, Smolders I, de Witte P, et al. Pharmacological Analysis of the Anti-epileptic Mechanisms of Fenfluramine in scn1a Mutant Zebrafish. Front Pharmacol. 2017;8:191.				
5.4-226	Spinelli R, Fracasso C, Guiso G, et al. Disposition of (-)-fenfluramine and its active metabolite, (-)-norfenfluramine in rat: a single dose-proportionality study. Xenobiotica. 1988;18(5):573-84.				

添付資料 番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
5.4-227	Stern LM, Walker MK, Sawyer MG, et al. A controlled crossover trial of fenfluramine in autism. J Child Psychol Psychiatry. 1990;31(4):569-85.				
5.4-228	Stevenson RW, Solyom L. The aphrodisiac effect of fenfluramine: two case reports of a possible side effect to the use of fenfluramine in the treatment of bulimia. J Clin Psychopharmacol. 1990;10(1):69-71.				
5.4-229	Stewart GO, Stein GR, Davis TM, et al. Dexfenfluramine in type II diabetes: effect on weight and diabetes control. Med J Aust. 1993;158(3):167-9.				
5.4-230	Stiripentol Package Insert, Diacomit®, FDA Approved, BIOCODOX, 1 avenue Blaise Pascal, 60000 BEAUVAIS – France, August 2018.				
5.4-231	Stone AA, Shiffman S, Schwartz JE, et al. Patient non-compliance with paper diaries. BMJ. 2002;324(7347):1193-4.				
5.4-232	Stout SM, Cimino NM. Exogenous cannabinoids as substrates, inhibitors, and inducers of human drug metabolizing enzymes: a systematic review. Drug Metab Rev. 2014;46(1):86-95.				
5.4-233	Striano P, Coppola A, Pezzella M, et al. An open-label trial of levetiracetam in severe myoclonic epilepsy of infancy. Neurology. 2007;69(3):250-4.				
5.4-234	Strolin Benedetti M, Baltes EL. Drug metabolism and disposition in children. Fundam Clin Pharmacol. 2003;17(3):281-99.				
5.4-235	Strzelczyk A, Schubert-Bast S, Reese JP, et al. Evaluation of health-care utilization in patients with Dravet syndrome and on adjunctive treatment with stiripentol and clobazam. Epilepsy Behav. 2014;34:86-91.				
5.4-236	Stunkard A, Rickels K, Hesbacher P. Fenfluramine in the treatment of obesity. Lancet. 1973;1(7802):503-5.				
5.4-237	Sugiyama H, Hoshiai M, Tan T, Nakazawa S. Functional maturity of tricuspid and mitral valves in school children evaluated by echocardiography. Heart. 2005; 91:1479-80.				

添付資料 番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
5.4-238	Takayama R, Fujiwara T, Shigematsu H, et al. Long-term course of Dravet syndrome: a study from an epilepsy center in Japan. Epilepsia. 2014;55(4):528-38.				
5.4-239	Tanabe T, Awaya Y, Matsuishi T, et al. Management of and prophylaxis against status epilepticus in children with severe myoclonic epilepsy in infancy (SMEI; Dravet syndrome)--a nationwide questionnaire survey in Japan. Brain Dev. 2008;30(10):629-35.				
5.4-240	Thanh TN, Chiron C, Dellatolas G, et al. [Long-term efficacy and tolerance of stiripentol in severe myoclonic epilepsy of infancy (Dravet's syndrome)]. (Article in French). Arch Pediatr. 2002;9(11):1120-7.				
5.4-241	Tiraboschi E, Martina S, van der Ent W, et al. New insights into the early mechanisms of epileptogenesis in a zebrafish model of Dravet syndrome. Epilepsia. 2020;61(3):549-60.				
5.4-242	Tod M, Nkoud-Mongo C, Gueyffier F. Impact of genetic polymorphism on drug-drug interactions mediated by cytochromes: a general approach. AAPS J. 2013;15(4):1242-52.				
5.4-243	Tompkins L, Lynch C, Haidar S, et al. Effects of commonly used excipients on the expression of CYP3A4 in colon and liver cells. Pharm Res. 2010;27(8):1703-12.				
5.4-244	Tran A, Rey E, Pons G, et al. Influence of stiripentol on cytochrome P450-mediated metabolic pathways in humans: in vitro and in vivo comparison and calculation of in vivo inhibition constants. Clin Pharmacol Ther 1997;62(5):490-504.				
5.4-245	Turenne SD, Miles C, Parker LA, et al. Individual differences in reactivity to the rewarding/aversive properties of drugs: assessment by taste and place conditioning. Pharmacol Biochem Behav. 1996;53(3):511-6.				
5.4-246	Upreti VV, Wahlstrom JL. Meta-analysis of hepatic cytochrome P450 ontogeny to underwrite the prediction of pediatric pharmacokinetics using physiologically based pharmacokinetic modeling. J Clin Pharmacol. 2016;56(3):266-83.				
5.4-247	Valproate (Depacon®) prescribing information. AbbVie, Inc. North Chicago, IL 60064, U.S.A. July 2013.				
5.4-248	Van de Kar LD, Urban JH, Richardson KD, et al. Pharmacological studies on the serotonergic and nonserotonin-mediated stimulation of prolactin and corticosterone secretion by fenfluramine Effects of pretreatment with fluoxetine, indalpine, PCPA, and L-tryptophan. Neuroendocrinology. 1985;41(4):283-8.				

添付資料 番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
5.4-249	Varner KJ, Daigle K, Weed PF, et al. Comparison of the behavioral and cardiovascular effects of mephedrone with other drugs of abuse in rats. Psychopharmacology (Berl). 2013;225(3):675-85.				
5.4-250	Vavers E, Svalbe B, Lauberte L, et al. The activity of selective sigma-1 receptor ligands in seizure models in vivo. Behav Brain Res. 2017;328:13-8.				
5.4-251	Vial T, Robert E, Carlier P, et al. First-trimester in utero exposure to anorectics: a French collaborative study with special reference to dexfenfluramine. Int J Risk Saf Med. 1992;3(4):207-14.				
5.4-252	Vickers SP, Dourish CT, Kennett GA. Evidence that hypophagia induced by d-fenfluramine and d-norfenfluramine in the rat is mediated by 5-HT _{2C} receptors. Neuropharmacology. 2001;41(2):200-9.				
5.4-253	Villas N, Meskis MA, Goodliffe S. Dravet syndrome: Characteristics, comorbidities, and caregiver concerns. Epilepsy Behav. 2017;74:81-6.				
5.4-254	Von Mühlendahl KE, Krienke EG. Fenfluramine poisoning. Clin Toxicol. 1979;14(1):97-106.				
5.4-255	Walker EA, Yamamoto T, Hollingsworth PJ, et al. Discriminative-stimulus effects of quipazine and l-5-hydroxytryptophan in relation to serotonin binding sites in the pigeon. J Pharmacol Exp Ther. 1991;259(2):772-82.				
5.4-256	Webb RH, Gentles TL, Stirling JW, et al. Valvular regurgitation using portable echocardiography in a healthy student population: implications for rheumatic heart disease screening. J Am Soc Echocardiogr. 2015;28(8):981-8.				
5.4-257	Weintraub M, Sriwatanakul K, Sundaresan PR, et al. Extended-release fenfluramine: patient acceptance and efficacy of evening dosing. Clin Pharmacol Ther. 1983;33(5):621-7.				
5.4-258	Weintraub M, Sundaresan PR, Schuster B, et al. Long-term weight control study. II (weeks 34 to 104). An open-label study of continuous fenfluramine plus phentermine versus targeted intermittent medication as adjuncts to behavior modification, caloric restriction, and exercise. Clin Pharmacol Ther. 1992;51(5):595-601.				

添付資料 番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
5.4-259	Weissman NJ. Appetite suppressants and valvular heart disease. Am J Med Sci. 2001;321(4):285-91.				
5.4-260	Welling SH, Hubálek F, Jacobsen J, et al. The role of citric acid in oral peptide and protein formulations: relationship between calcium chelation and proteolysis inhibition. Eur J Pharm. Biopharm. 2014;86(3):544-51.				
5.4-261	Wen X, Wang JS, Kivistö KT, et al. In vitro evaluation of valproic acid as an inhibitor of human cytochrome P450 isoforms: preferential inhibition of cytochrome P450 2C9 (CYP2C9). Br J Clin Pharmacol. 2001;52(5):547-53.				
5.4-262	Wheless JW, Fulton SP, Mudigoudar BD. Dravet Syndrome: A Review of Current Management. Pediatr Neurol. 2020;107:28-40.				
5.4-263	White FJ, Appel JB. A neuropharmacological analysis of the discriminative stimulus properties of fenfluramine. Psychopharmacology (Berl). 1981;73(2):110-5.				
5.4-264	Whittington MD, Knupp KG, Vanderveen G, et al. The direct and indirect costs of Dravet Syndrome. Epilepsy Behav. 2018;80:109-13.				
5.4-265	Wirrell EC, Laux L, Franz DN, et al. Stiripentol in Dravet syndrome: results of a retrospective U.S. study. Epilepsia. 2013;54(9):1595-604.				
5.4-266	Wirrell EC. Treatment of Dravet syndrome. Can J Neurol Sci. 2016;43 Suppl 3:S13-8.				
5.4-267	Wirrell EC, Laux L, Donner E, et al. Optimizing the diagnosis and management of Dravet syndrome: Recommendations from a North American Consensus Panel. Pediatr Neurol. 2017;68:18-34.e3.				
5.4-268	Wirrell EC, Nabbout R. Recent advances in the drug treatment of Dravet syndrome. CNS Drugs. 2019;33(9):867-81.				
5.4-269	Wolff M, Cassé-Perrot C, Dravet C. Severe myoclonic epilepsy of infants (Dravet syndrome): natural history and neuropsychological findings. Epilepsia. 2006;47 Suppl 2:45-8.				

添付資料 番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
5.4-270	Wong J, Reddy SS, Klein AL. Anorectic drugs and valvular heart disease: a biological and clinical perspective. Cleve Clin J Med. 1998;65(1):35-41.				
5.4-271	Wood DM, Emmett-Oglesby MW. Substitution and cross-tolerance profiles of anorectic drugs in rats trained to detect the discriminative stimulus properties of cocaine. Psychopharmacology (Berl). 1988;95(3):364-8.				
5.4-272	Woods JH, Tessel RE. Fenfluramine: amphetamine congener that fails to maintain drug-taking behavior in the rhesus monkey. Science. 1974;185(4156):1067-9.				
5.4-273	Wu YW, Sullivan J, McDaniel SS, et al. Incidence of Dravet Syndrome in a US Population. Pediatrics. 2015;136(5):e1310-5.				
5.4-274	Xu P, He Y, Cao X, et al. Activation of Serotonin 2C Receptors in Dopamine Neurons Inhibits Binge-like Eating in Mice. Biol Psychiatry. 2017;81(9):737-47.				
5.4-275	Yang KC, Stepanov V, Martinsson S, et al. Fenfluramine reduces [11C]Cimbi-36 binding to the 5-HT2A receptor in the nonhuman primate brain. Int J Neuropsychopharmacol. 2017;20(9):683-91.				
5.4-276	Yoshida K, Yoshikawa J, Shakudo M, et al. Color Doppler Evaluation of Valvular Regurgitation in Normal Subjects. Circulation. 1988; 78:840-7.				
5.4-277	Young R, Glennon RA. Discriminative stimulus effects of S(-)-methcathinone (CAT): a potent stimulant drug of abuse. Psychopharmacology (Berl). 1998;140(3):250-6.				
5.4-278	Young R, Glennon RA. The stimulus effect of 5,6,7,8-tetrahydro-1,3-dioxolo[4,5-g]isoquinoline is similar to that of cocaine but different from that of amphetamine. Pharmacol Biochem Behav. 2002;71(1-2):205-13.				
5.4-279	Young R, Glennon RA. S(-)Propranolol as a discriminative stimulus and its comparison to the stimulus effects of cocaine in rats. Psychopharmacology (Berl). 2009;203(2):369-82.				
5.4-280	Zajackowski W, Moryl E, Papp M. Discriminative stimulus effects of the NMDA receptor antagonists MK-801 and CGP 37849 in rats. Pharmacol Biochem Behav. 1996;55(1):163-8.				

添付資料 番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
5.4-281	Zamponi N, Passamonti C, Cappanera S, et al. Clinical course of young patients with Dravet syndrome after vagal nerve stimulation. Eur J Paediatr Neurol. 2011;15(1):8-14.				
5.4-282	Zhang Y, Kecskés A, Copmans D, et al. Pharmacological characterization of an antisense knockdown zebrafish model of Dravet syndrome: inhibition of epileptic seizures by the serotonin agonist fenfluramine. PLoS One. 2015;10(5):e0125898.				
5.4-283	Zhou Y, Ingelman-Sundberg M, Lauschke VM. Worldwide distribution of cytochrome P450 alleles: a meta-analysis of population-scale sequencing projects. Clin Pharmacol Ther. 2017;102(4):688-700.				
5.4-284	Zoghbi WA, Adams D, Bonow RO, et al. Recommendations for noninvasive evaluation of native valvular regurgitation: A report from the American Society of Echocardiography Developed in Collaboration with the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. J Am Soc Echocardiogr. 2017;30(4):303-71.				
5.4-285	厚生省医薬安全局審査管理課長通知. 小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンスについて, 医薬審第1334号. 2000年				
5.4-286	デパケン®錠100mg/200mg, 添付文書(2020年12月改訂)				
5.4-287	[REDACTED]				
5.4-288	Study ZX008-A1-001				
5.4-289	Choi YJ, Kim JH, Koo JK, et al. Prevalence of renal dysfunction in patients with cirrhosis according to ADQI-IAC working party proposal. Clin Mol Hepatol. 2014;20(2):185-91.				
5.4-290	Franz CC, Hildbrand C, Born C, et al. Dose adjustment in patients with liver cirrhosis: impact on adverse drug reactions and hospitalizations. Eur J Clin Pharmacol. 2013;69(8):1565-73.				

添付資料 番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
5.4-291	Frye RF, Zgheib NK, Matzke GR, et al. Liver disease selectively modulates cytochrome P450-mediated metabolism. Clin Pharmacol Ther. 2006;80(3):235-45.				
5.4-292	Hayward KL, Weersink RA. Improving medication-related outcomes in chronic liver disease. Hepatol Commun. 2020;4(11):1562-77.				
5.4-293	Kumar R, Priyadarshi RN, Anand U. Chronic renal dysfunction in cirrhosis: A new frontier in hepatology. World J Gastroenterol. 2021;27(11):990-1005.				
5.4-294	Lewis JH, Stine JG. Review article: prescribing medications in patients with cirrhosis - a practical guide. Aliment Pharmacol Ther. 2013;37(12):1132-56.				
5.4-295	Wong RJ, Cheung RC. Chronic kidney disease in patients with chronic liver disease: what is the price tag? Hepatol Commun. 2020;4(10):1389-91.				

添付すべき資料がない項目一覧

第3部(モジュール3):品質に関する文書
3.2.R 各極の要求資料
第4部(モジュール4):非臨床試験報告書
4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験
4.2.2.5 排泄
4.2.2.7 その他の薬物動態試験
4.2.3.4 がん原性試験
4.2.3.4.3 その他の試験
4.2.3.6 局所刺激性試験
4.2.3.7 その他の毒性試験
4.2.3.7.1 抗原性試験
4.2.3.7.2 免疫毒性試験
4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験
4.2.3.7.4 依存性試験
4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験
4.2.3.7.6 不純物の毒性試験
第5部(モジュール5):臨床試験報告書
5.3.1 生物薬剤学試験報告書
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ(BA)試験報告書
5.3.1.2 比較 BA 試験及び生物学的同等性(BE)試験報告書
5.3.1.3 In Vitro - In Vivo の関連を検討した試験報告書
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書
5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書
5.3.4 臨床薬力学(PD)試験報告書