フィンテプラ内用液 2.2mg/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

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

fenfluramine 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。

Lennox-Gastaut 症候群（LGS）は重度かつ複雑なてんかん性脳症であり、抗てんかん薬で発作をコントロールできないこと、発作に伴う転倒によって負傷する可能性があること、90%を超える患者に知的障害が認められること、重大な心理社会的影響を及ぼし、長期予後は不良なことから、専門家は「破局てんかん（catastrophic epilepsy)」としている。まれに発作が消失した場合でも、行動障害や精神障害はほぼ常に存在し、言語は頻繁に影響を受け、精神障害は時間とともに悪化する傾向がある。当然のことながら、LGS には広範なヘルスケアが必要となり、患者の介護者には大きな負担となる上、数値化はされていないが、不十分な就業／失業、睡眠、ストレス、社会的関係、及び精神的健康に関わる間接的な費用負担も多大となる可能性が高い。

LGS が患者家族に及ぼす影響は、情緒面でも身体面でも非常に大きく、家計にも深刻な影響を及ぼす場合がある。親／介護者は、次の発作がいつ起きるかと常に不安を感じ、てんかんの突然死（SUDEP）に怯え、毎日 24 時間の介護、睡眠不足、孤立、罪悪感、悲嘆、そして発作や攻撃的行動による負傷をはじめとするその他数々の負担を強いられるため、情緒的・心理的ストレスにさらされている。

LGS の病因、病態生理、発作型は多岐にわたるため、さまざまな治療が試みられているが、多くの場合ほとんど効果がなく、薬剤抵抗性であることが多い。いずれの抗てんかん薬でも単独で高い効果が得られたというエビデンスはまだなく、特定の 1 剤が他剤より優れていることを示したデータもない。LGS の発作は難治性で完全に消失させることは難しいため、最も重度の発作のコントロールと合併症の回避及び忍容性との間で妥協点を探りながら患者の QOL を改善することが、主な治療目標となる。ほとんどの LGS 患者では、多剤併用療法を行っても発作を完全に消失させることは難しく、少なくとも一部の患者において小児期の頻回発作によって引き起こされると考えられる発達及び認知障害を考慮すると、新たな抗てんかん発作薬に対するメディカルニーズが依然として存在する。予後の不良を考慮すると、発作のコントロールと合併症の回避及び忍容性を最適化するため、新規の治療を提供することが必要とされている。

ZX008 は米国、欧州、日本においてそれぞれ 2020 年 6 月、2020 年 12 月、2022 年 9 月に、Dravet 症候群を適応とする医薬品の承認を受けた。米国では 2022 年 3 月、欧州では 2023 年 2 月、LGS が追加適応として承認された。ZX008 は米国、欧州、日本においてそれぞれ 2017 年 6 月、2017 年 2 月、2023 年 5 月に、LGS に関する希少疾病用医薬品として指定された。ZX008 は米国、欧州、日本においてそれぞれ 2013 年 12 月、2014 年 1 月、2021 年 8 月に、Dravet 症候群に関する希少疾病用医薬品として指定された。加えて、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ている。

本承認申請は、日本における LGS の適応取得を目的とした承認事項の一部変更承認申請であり、その概要を表 1-1 に示す。

表 1-1 今回の一部変更承認申請の概要

販売名	フィンテプラ内用液 2.2mg/mL
申請区分	医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品
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下記の患者におけるてんかん発作に対する抗てんかん薬との併用療法 ○Dravet 症候群 ○Lennox-Gastaut 症候群 （下線部追加）
用法・用量	〈Dravet 症候群〉 (1) スチリペントールを併用する場合 通常、成人及び 2 歳以上の小児には、フェンフルラミンとして 1 日 0.2mg/kg を 1 日 2 回に分けて経口投与する。なお、症状により 1 日 0.4mg/kg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて行うこと。また、1 日用量として 17mg を超えないこと。 (2) スチリペントールを併用しない場合 通常、成人及び 2 歳以上の小児には、フェンフルラミンとして 1 日 0.2mg/kg を 1 日 2 回に分けて経口投与する。なお、症状により 1 日 0.7mg/kg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて行うこと。また、1 日用量として 26mg を超えないこと。 〈Lennox-Gastaut 症候群〉 通常、成人及び 2 歳以上の小児には、フェンフルラミンとして 1 日 0.2mg/kg を開始用量として 1 日 2 回に分けて経口投与し、患者の状態に応じて、1 週間以上の間隔をあけて 1 日 0.7mg/kg まで増量できる。1 日用量として 26mg を超えないこと。 （下線部追加）

本承認申請は承認事項の一部変更承認申請であり、品質及び非臨床試験に関する試験の経緯の詳細については初回承認申請資料に記載されている。本承認申請に係る開発の経緯等については、当該内容を主に Module 2.5 に記載することで、Module 1 での記載を省略した。表 1-2 に Module 2 での記載箇所を示し、図 1-1 に開発の経緯を示した。

表 1-2 CTD Module 1.5 の内容の記載箇所

CTD Module 1.5の内容	CTD Module 2における記載箇所
起源又は発見の経緯	2.5.1.4 ZX008の開発
目標適応症の病態及び疫学	2.5.1.1 Lennox-Gastaut症候群 2.5.1.2 LGS治療のアンメットメディカルニーズ
目標適応症の治療の現状	2.5.1.1.1 Lennox-Gastaut症候群の診断及び臨床的特徴 2.5.1.1.2 既存治療：標準治療
品質に関する試験の経緯[a]	－
非臨床試験の経緯[a]	－
臨床開発の経緯、及び承認申請に用いる臨床データパッケージ	2.5.1.4.3 ZX008 臨床開発計画 2.5.1.6 規制当局によるガイダンス及び助言の概要
申請効能・効果に対する有用性	2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

a: 初回承認申請時に提出済みであり、今回の承認事項一部変更承認申請にあたり、新たに提出する資料はない。

図 1-1 開発の経緯図

試験項目	
臨床試験	第III相試験 ZX008-1601 Part 1 Cohort A(海外で実施)
	第III相試験 ZX008-1601 Part 2 Cohort A(海外で実施)
	第III相試験 ZX008-1601 Part 1 Cohort B(日本で実施)
	第III相試験 ZX008-1601 Part 2 Cohort B(日本で実施)
LGSに係わる対面助言等	[redacted]相談 ([redacted])
	[redacted]相談 ([redacted])
	[redacted]相談 ([redacted])
	[redacted]相談 ([redacted])

[redacted]

1. 外国における使用状況等に関する資料

本剤は 2024 年 1 月時点において、米国、欧州連合、英国、イスラエルで承認されており、表 1-1 に米国及び欧州連合における概要を示す。

承認された米国添付文書の原文及び和訳を 1.1 項に、欧州製品概要の原文及び和訳を 1.2 項に、企業中核安全性情報（CCDS）の原文を 1.3 項に参考として添付する。

表 1-1 外国における使用状況

<table>
<tr><th>国又は地域</th><th>承認日</th><th>販売名</th><th>承認効能・効果</th><th>承認用法・用量</th></tr>
<tr><td>米国</td><td>2020 年
6 月 25 日</td><td>FINTEPLA 内用液</td><td>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。</td><td>
● 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。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*
<table>
<tr><th></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></th><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>
<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>
</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、重度の腎機能障害患者、又は肝機能障害患者に投与する場合は、「用法・用量」（2.3、2.4、2.5）を参照。
</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>国又は地域</th><th>承認日</th><th>販売名</th><th>承認効能・効果</th><th>承認用法・用量</th></tr>
<tr><td>欧州連合</td><td>ドラベ症候群
2020 年
12 月 18 日

レノックス・ガストー症候群
2023 年
2 月 8 日</td><td>Fintepla 2.2 mg/mL 内用液</td><td>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。</td><td><u>小児（2 歳以上の小児）及び成人</u>
表 1： ドラベ症候群に対する推奨用量
<table>
<tr><th></th><th>スチリペントール<u>非併用</u></th><th>スチリペントール<u>併用</u></th></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。

表 2： レノックス・ガストー症候群に対する推奨用量
<table>
<tr><td>初回投与量～1 週目</td><td>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></tr>
<tr><td>14 日目～維持用量**</td><td>0.35 mg/kg 1 日 2 回
（0.7 mg/kg/日）</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></tr>
</table>
** 推奨維持用量（14 日目）で忍容性が認められる場合、維持用量まで用量を増量すること。</td></tr>
</table>

1.1 米国における添付文書の原文及び和訳

1.1.1 米国における添付文書　原文

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
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-HT2B 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, 2.6, 5.1)**
- **FINTEPLA is available only through a restricted program called the FINTEPLA REMS. (5.2)**

----------RECENT MAJOR CHANGES----------
Dosage and Administration (2.2, 2.3, 2.4, 2.5) 1/2023

----------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)
  - The maximum daily maintenance dosage of FINTEPLA is 0.35 mg/kg twice daily (maximum daily dosage of 26 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)
  - The recommended maintenance dosage of FINTEPLA is 0.35 mg/kg twice daily (maximum daily dosage of 26 mg). (2.2)
- Dravet Syndrome and Lennox-Gastaut Syndrome
  - Dose adjustment is required in patients taking concomitant stiripentol plus clobazam: the maximum daily maintenance dosage of FINTEPLA is 0.2 mg/kg twice daily (maximum daily dosage of 17 mg). (2.2, 2.3, 2.4, 7.1)
- Dosage adjustment is recommended in patients:
  - Taking strong CYP1A2 or CYP2D6 inhibitors (2.3, 7.1)
  - With severe renal impairment (2.4, 8.6)
  - With mild, moderate, and severe hepatic impairment (2.5, 8.7)

----------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 UCB, Inc. at 1 844-599-2273 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 or CYP2D6 inhibitors: a dose adjustment is recommended (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)

----------USE IN SPECIFIC POPULATIONS----------
- Pregnancy: Based on animal data, may cause fetal harm (8.1)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide.

Revised: 03/2023

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 Dosage Modifications for Patients with Mild, Moderate, and Severe Hepatic Impairment (DS and LGS)

2.6 Assessments During and After Administration of FINTEPLA

2.7 Administration Instructions

2.8 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

10 OVERDOSAGE

11 DESCRIPTION

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

12.2 Pharmacodynamics

12.3 Pharmacokinetics

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

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-HT2B 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, 2.6) 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 (2.6) 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±**	**Weight-based Dosage**	**Maximum Total Daily Dosage±**
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).

± For maximum dosage with concomitant use of strong CYP1A2 or CYP2D6 inhibitors, in patients with severe renal impairment, or in patients with hepatic impairment see Dosage and Administration 2.3, 2.4, 2.5.

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/1.73m^2), 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 Dosage Modifications for Patients with Mild, Moderate, and Severe Hepatic Impairment (DS and LGS)

See Table 2 for dosage adjustments and recommendations for patients with hepatic impairment *[see Use in Specific Populations (8.7)]*.

Table 2: FINTEPLA Dosage Modifications and Recommendations for Patients with Hepatic Impairment

Hepatic Impairment Classification	**Without concomitant stiripentol***	**With concomitant stiripentol plus clobazam**
	Maximum total daily dosage	Maximum total daily dosage
Mild (Child-Pugh A)	20 mg	13 mg*
Moderate (Child-Pugh B)	20 mg	Use not recommended
Severe (Child-Pugh C)	17 mg	Use not recommended

* titrate as recommended *[see Dosage and Administration (2.2)]*

2.6 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)]*.

2.7 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.

2.8 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-HT2B 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 3 shows absolute and relative risk by indication for all evaluated AEDs.

Table 3: 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 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 1 and Study 2.

Table 4: 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)

	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]	
Adverse Reaction	N=39 %	N=40 %	N=43 %	N=84 %
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
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

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 %	N=84 %
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 5 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 5: 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		
	0.2 mg/kg/day	0.7mg/kg/day	Placebo Group
	N=89 %	N=87 %	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-HT1A, 5-HT1D, 5-HT2A, and 5-HT2C serotonin receptor antagonists may decrease the efficacy of FINTEPLA. If cyproheptadine or potent 5--HT1A, 5--HT1D, 5-HT2A, or 5-HT2C 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, 4.5, 8.6, or 34.6 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 (8.6 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, 4.3, 8.6, 13.0 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 (4.3 mg/kg/day), maternal plasma exposures of fenfluramine and norfenfluramine were lower than those in humans at the MRHD.

Oral administration of fenfluramine (0, 4.3, 8,6, or 34.6 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 (4.3 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, 3.0, 7,8, or 17.3 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 (3.0 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/1.73m^2, do not exceed the maximum daily dosage of FINTEPLA of 20 mg. In patients with eGFR 15 to 29 ml/min/1.73m^2 and concomitant stiripentol use, do not exceed the maximum daily dosage of FINTEPLA of 17 mg *[see Dosage and Administration (2.4) and Clinical Pharmacology (12.3)].* FINTEPLA has not been studied in patients with eGFR < 15 mL/min/1.73m^2.

8.7 Hepatic Impairment

Combined molar exposures of fenfluramine and norfenfluramine were increased in subjects with various degrees of hepatic impairment (Child-Pugh Class A, B, and C), necessitating a dosage adjustment in these patients *[see Dosage and Administration (2.5) and Clinical Pharmacology (12.3)]*.

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.

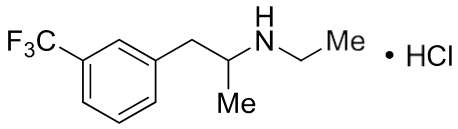
There is no available specific antidote to the overdose reactions of FINTEPLA. In the event of overdose, standard medical practice for the management of drug overdosage should be used. An adequate airway, oxygenation, and ventilation should be ensured; monitoring of cardiac rhythm and vital sign measurement 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-HT2B 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 (Vz/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. Both fenfluramine and norfenfluramine are pharmacologically active. Norfenfluramine is further 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.

Patients with Renal Impairment

In a dedicated clinical study comparing the pharmacokinetics of a single dose of 0.35 mg/kg FINTEPLA in subjects with severe renal impairment (eGFR < 30 mL/min/1.73m^2 determined by MDRD) and matched healthy volunteers, C_{max} and AUC_{0-inf} of fenfluramine increased by 20% and 88%, respectively, and C_{max} and AUC_{0-inf} 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 mL/min/1.73m^2 (determined by MDRD). It is not known if fenfluramine or norfenfluramine is dialyzable.

Patients with Hepatic Impairment

In a study comparing the pharmacokinetics of a single dose of 0.35 mg/kg FINTEPLA in subjects with mild, moderate, or severe hepatic impairment (Child-Pugh Class A, B, or C) and subjects with normal liver function, AUC_{0-t} of fenfluramine increased by 95%, 113%, and 185% in subjects with mild, moderate, and severe hepatic impairment, respectively. C_{max} of fenfluramine increased by 19%, 16%, and 29% in subjects with mild, moderate, and severe hepatic impairment, respectively. AUC_{0-t} of norfenfluramine increased by 18% in mild hepatic impairment, 4% in moderate hepatic impairment, and decreased by 11% in severe hepatic impairment. C_{max} of norfenfluramine decreased by 21%, 36%, and 45% in subjects with mild, moderate, and severe hepatic impairment, respectively. Combined molar AUC_{0-t} of fenfluramine and norfenfluramine increased by 55%, 56%, and 82% in subjects with mild, moderate, and severe hepatic impairment, respectively. Combined molar C_{max} of fenfluramine and norfenfluramine increased by 7.5%, 1.3%, and 8% in subjects with mild, moderate, and severe hepatic impairment, respectively. The maximum daily dosage of FINTEPLA should be reduced in patients with mild hepatic impairment with/without stiripentol plus clobazam. The maximum daily dosage of FINTEPLA should be reduced in patients with moderate or severe hepatic impairment without stiripentol plus clobazam *[see Dosage and Administration (2.5) and Use in Specific Populations (8.7)]*.

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-inf} of fenfluramine by 69% and the C_{max} by 18%, and decreased the $AUC_{0-72\ hours}$ 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 $AUC_{0\text{-}inf}$ of fenfluramine by 59% and the C_{max} by 10%, and decreased the $AUC_{0\text{-}inf}$ 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 0.35 mg/kg dose of FINTEPLA with fluvoxamine (a strong CYP1A2 inhibitor) at steady state (50 mg once daily) in healthy volunteers increased the $AUC_{0\text{-}inf}$ of fenfluramine by 102% and the C_{max} by 22%, and decreased the $AUC_{0\text{-}inf}$ 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 0.35 mg/kg dose of FINTEPLA with paroxetine (a strong CYP2D6 inhibitor) at steady state (30 mg once daily) in healthy volunteers increased the $AUC_{0\text{-}inf}$ of fenfluramine by 81% and the C_{max} by 13%, and decreased the $AUC_{0\text{-}inf}$ 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 0.35 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 $AUC_{0\text{-}inf}$ of fenfluramine by 58% and the C_{max} by 40%, and decreased the $AUC_{0\text{-}inf}$ 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, 4.3, 13.0, 34.6, or 51.8 mg/kg/day) for 26 weeks and to male and female rats (0, 0.9 2.2, or 6.9 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, 3.0, 6.9, or 17.3 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 embryolethality 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 (6.9 and 3.0 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 6). 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 6: 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)

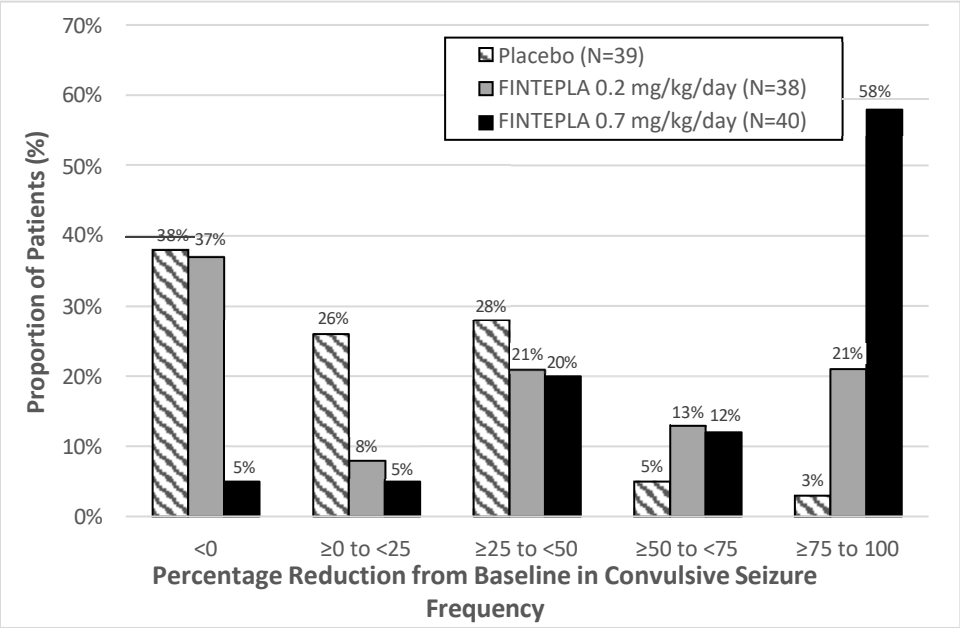
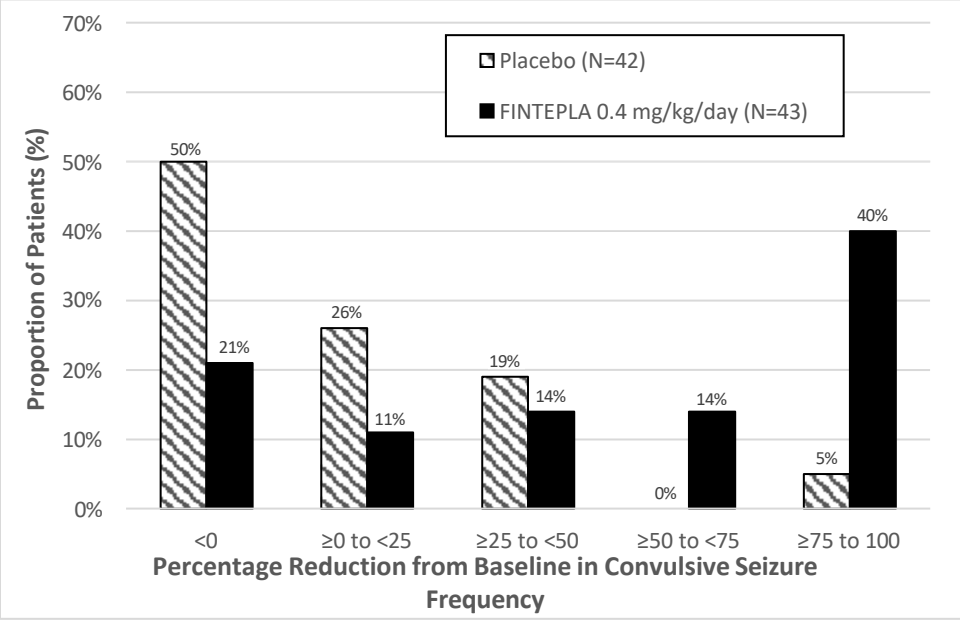


Figure 2: Proportion of Patients by Category of Seizure Response for FINTEPLA and Placebo in Patients with Dravet Syndrome (Study 2)

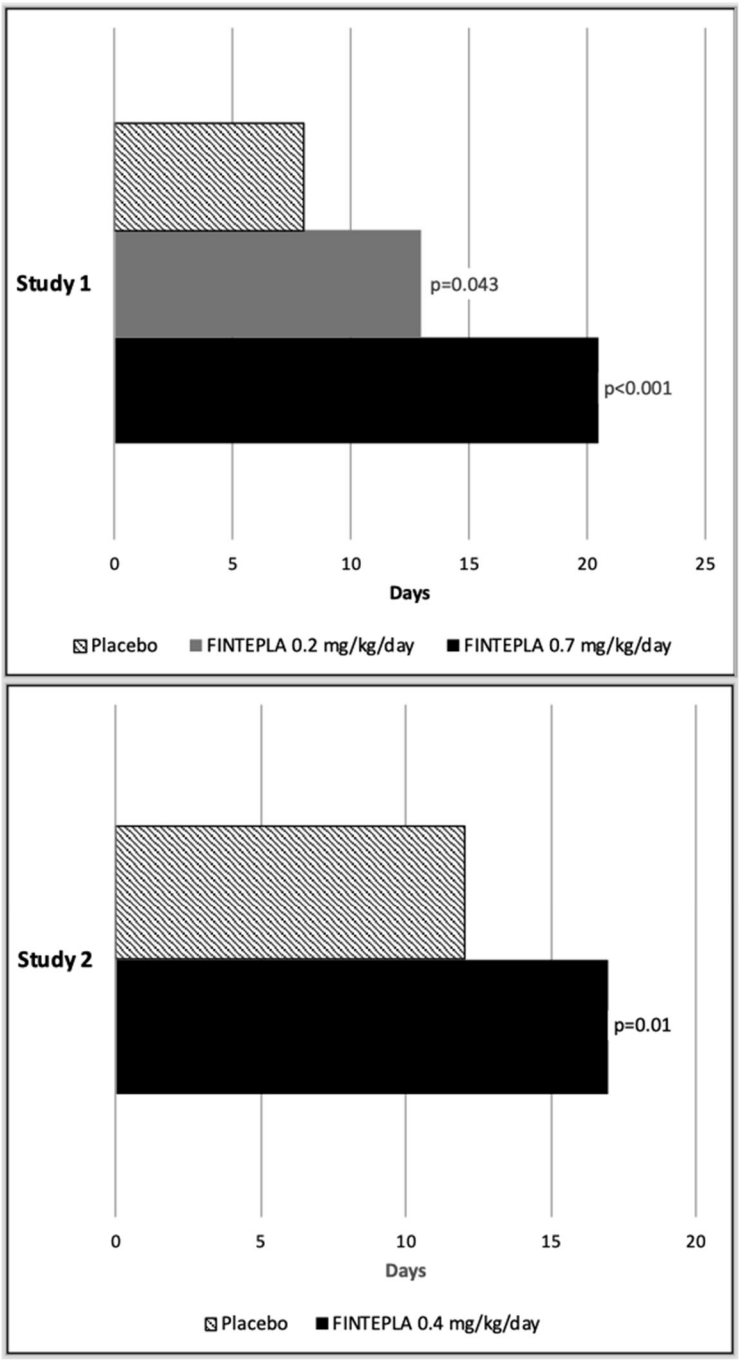


In Study 1, 3 of 40 (8%) patients in the FINTEPLA 0.7 mg/kg/day group and 3 of 38 (8%) patients in the FINTEPLA 0.2 mg/kg/day group reported no convulsive seizures during the 14-week treatment period, compared to 0 patients in the placebo group. In Study 2, 1 of 43 (2%)

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 7). 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 7).

Table 7: Change in Drop Seizure Frequency during the Treatment Period in Patients with Lennox-Gastaut Syndrome (Study 3)

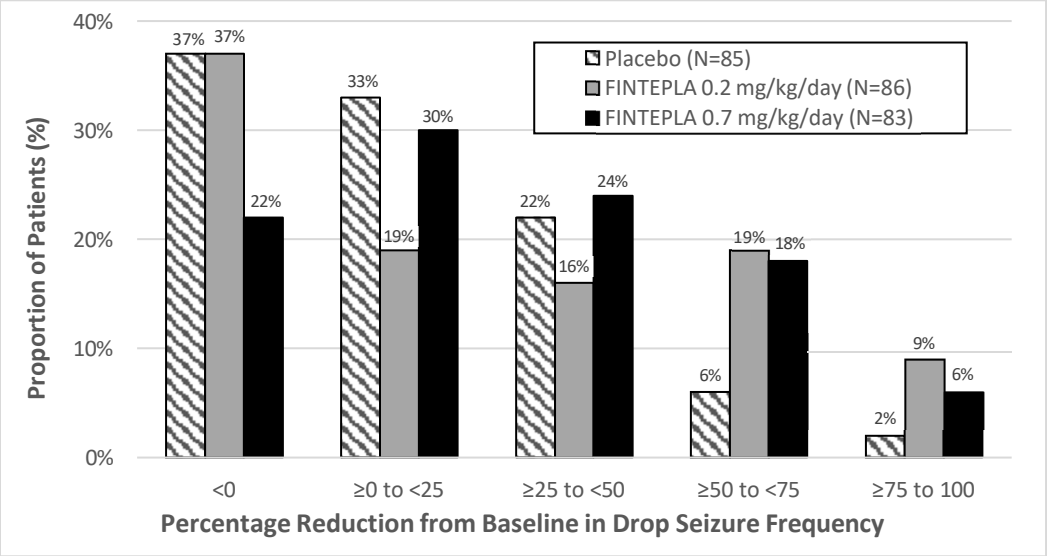
Drop Seizure Frequency (per 28 days)	**Placebo**	**FINTEPLA 0.2 mg/kg/day**	**FINTEPLA 0.7 mg/kg/day**
Study 3	**N=85***	**N=86***	**N=83***
Baseline Period Median Seizure Frequency	55.0	77.8	80.0
Median Percentage Change from Baseline During Treatment	-8.7%	-13.2%	-23.7%
p-value compared to placebo		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 (2.7) 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 (2.8), 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)]*.

Manufactured for:
UCB, Inc.
1950 Lake Park Drive
Smyrna, GA 30080

FINTEPLA® is a registered trademark of the UCB Group of Companies.
©2023 UCB, Inc., Smyrna, GA 30080.
All rights reserved.

1.1.2 米国における添付文書　和訳

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
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-HT2B 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、2.6、5.1）。**
- **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（5.2）。**

主な改訂

用法・用量（2.2, 2.3, 2.4, 2.5）　2023 年 1 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）。
  - 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）。
- 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）。
  - FINTEPLA の推奨維持用量は 0.35 mg/kg 1 日 2 回（1 日最大投与量 26 mg）とする（2.2）。
- ドラベ症候群及びレノックス・ガストー症候群
  - スチリペントール及びクロバザムを併用している患者には用量調節が必要である：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, 2.3, 2.4, 7.1）。
- 以下に示す患者では用量調節が推奨される。
  - 強力な CYP1A2 又は CYP2D6 阻害薬を服用している患者（2.3, 7.1）
  - 重度の腎機能障害患者（2.4, 8.6）
  - 軽度、中等度又は重度な肝機能障害患者（2.5, 8.7）

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、UCB Inc.［電話：1-844-599-2273、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 又は CYP2D6 の阻害薬：FINTEPLA の用量調節を検討すること（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）。

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）。

患者向け情報（17）と医薬品ガイドを参照すること。

改訂日：2023 年 3 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

1. 効能・効果

2. 用法・用量

2.1 FINTEPLA 投与開始前の評価

2.2 投与情報

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）

2.4 重度の腎機能障害患者での用量調節（DS 及び LGS）

2.5 軽度、中等度又は重度の肝機能障害患者での用量調節（DS 及び LGS）

2.6 FINTEPLA 投与中及び投与後の評価

2.7 投与方法

2.8 FINTEPLA の中止

3. 剤形及び含量

4. 禁忌

5. 警告及び使用上の注意

5.1 心臓弁膜疾患及び肺動脈肺高血圧症

5.2 FINTEPLA REMS プログラム

5.3 食欲減退及び体重減少

5.4 傾眠、鎮静及び嗜眠

5.5 自殺行動及び自殺念慮

5.6 抗てんかん薬の中止

5.7 セロトニン症候群

5.8 血圧上昇

5.9 緑内障

6. 副作用

6.1 臨床試験での経験

7 薬物相互作用

7.1 FINTEPLA に対する他剤の影響

7.2 セロトニン受容体拮抗薬の影響

7.3 セロトニン作動薬

8. 特殊な患者集団での使用

8.1 妊婦

8.2 授乳婦

8.3 雌雄動物の生殖能

8.4 小児への使用

8.5 高齢者への使用

8.6 腎機能障害

8.7 肝機能障害

10. 過量投与

11. 組成・性状

12. 臨床薬理

12.1 作用機序

12.2 薬力学

12.3 薬物動態

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

14. 臨床試験

14.1 ドラベ症候群

14.2 レノックス・ガストー症候群

16. 供給、保管及び取扱い

16.1 供給方法

16.2 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。

添付文書

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-HT2B** 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、2.6）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（2.6）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、重度の腎機能障

害患者、又は肝機能障害患者に投与する場合は、「用法・用量」（2.3、2.4、2.5）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　重度の腎機能障害患者での用量調節（DS 及び LGS）

重度の腎機能障害患者［推算糸球体濾過量（eGFR）が 15～29 mL/min/1.73m^2］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　軽度、中等度又は重度の肝機能障害患者での用量調節（DS 及び LGS）

肝機能障害患者に対する用量調節及び推奨用量を表 2 に示す *［肝機能障害（8.7）参照］*。

表 2：肝機能障害患者に対する FINTEPLA の用量調節及び推奨用量

肝機能障害の分類	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
	1 日最大投与量	1 日最大投与量
軽度 （Child-Pugh 分類 A）	20 mg	13 mg*
中等度 （Child-Pugh 分類 B）	20 mg	投与は推奨されない
重度 （Child-Pugh 分類 C）	17 mg	投与は推奨されない

*　推奨用量 *［用法・用量（2.2）参照］*。

2.6　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 ヵ月ごと、また投与終了後は 3～6 ヵ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）参照］*。

2.7　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じ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 ヵ月後、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。

2.8　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（5.6）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（5.7）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-HT2B 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］*。

<u>モニタリング</u>

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 ヵ月ごとに繰り返し、FINTEPLA 投与終了後 3～6 ヵ月目に 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連動の制限）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 剤に割り付けられた患者では、プラセボに割り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 3 に示す。

表 3：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 ヵ月以上、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 例に FINTEPLA が投与された。このうち 219 例が 6 ヵ月以上、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/日とスチリペント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 4 に示す。

表 4：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
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

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 %
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 5 に示す。

表 5： 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 %	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

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 %	N=87 %
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 CYP2D6 の阻害薬

FINTEPLA を強力な CYP1A2 又は CYP2D6 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 CYP2D6 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 CYP2D6 の阻害薬を中止する場合、FINTEPLA については CYP1A2 又は CYP2D6 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 CYP2D6 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-HT1A、5-HT1D、5-HT2A 及び 5-HT2C 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-HT1A、5-HT1D、5-HT2A 及び 5-HT2C 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ァンなど）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、4.5、8.6 及び 34.6 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（8.6 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、4.3、8.6 及び 13.0 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（4.3 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、4.3、8.6 及び 34.6 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（4.3 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、3.0、7.8 及び 17.3 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（3.0 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 m^2 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 m^2 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（2.4）及び臨床薬理（12.3）参照］*。eGFR が 15 mL/分/1.73 m^2 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

肝機能障害患者では、本剤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合計曝露量が肝機能障害の程度（Child-Pugh 分類 A、B,及び C）によって増加するので、本剤の投与量を調節する必要がある*［用法・用量（2.5）及び臨床薬理（12.3）参照］*。

10　過量投与

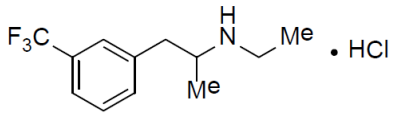
FINTEPLA の臨床試験プログラムでは過量投与は認められていない。しかしながら、FINTEPLA の有効成分であるフェンフルラミンの過量投与は、臨床試験プログラムで対象とする用量よりも高用量で報告されている。致死的な症例もみられた。過量投与後の事象として、散瞳、頻脈、潮紅、振戦／攣縮／筋攣縮、激越／落ち着きのなさ／不安、筋緊張亢進／筋固縮／後弓反張、呼吸窮迫又は呼吸不全、発作などが報告されている。致死的な過量投与のほとんどで、発作、昏睡、

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 5-HT2 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-HT2B 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%）、$AUC_{0\text{-}24h}$ 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（Vz/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。

消失

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。フェンフルラミン及びノルフェンフルラミンは、いずれも薬理学的に活性を有する。更に、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。

腎機能障害患者

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 m^2 未満）を対象に FINTEPLA 0.35 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 $AUC_{0\text{-}inf}$ 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 $AUC_{0\text{-}inf}$ 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 m^2 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。

肝機能障害患者

肝機能障害患者（軽度：Child-Pugh 分類 A、中等度：分類 B、重度：分類 C）及び健康被験者を対象に FINTEPLA 0.35mg/kg を単回経口投与し、薬物動態に及ぼす肝機能障害の影響を評価した。その結果、フェンフルラミンの $AUC_{0\text{-}t}$ は、健康被験者と比較して、軽度の肝機能障害患者では 95%、中等度の肝機能障害患者では 113%、及び重度の肝機能障害患者では 185%増加し、フェンフルラミンの C_{max} はそれぞれ 19%、16%、及び 29%増加した。また、ノルフェンフルラミンの

$AUC_{0\text{-}t}$は、健康被験者と比較して、軽度の肝機能障害患者では18%増加、中等度の肝機能障害患者では4%増加、及び重度の肝機能障害患者では11%減少し、C_{max}はそれぞれ21%、36%、及び45%増加した。フェンフルラミン及びノルフェンフルラミンの合計曝露量（$AUC_{0\text{-}t}$）は、健康被験者と比較して、軽度の肝機能障害患者では55%、中等度の肝機能障害患者では56%、及び重度の肝機能障害患者では82%増加し、C_{max}はそれぞれ7.5%、1.3%、及び8%増加した。軽度の肝機能障害患者では、スチリペントール及びクロバザム併用の有無にかかわらずFINTEPLAの1日最大投与量を減量するべきである。中等度又は重度の肝機能障害患者では、スチリペントール及びクロバザムを併用しない場合でもFINTEPLAの1日最大投与量を減量するべきである*［用法・用量（2.5）及び特殊な患者集団での使用（8.7）参照］*。

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 単独投与と比較して、フェンフルラミンの $AUC_{0\text{-}inf}$ が69%、C_{max} が18%増加し、ノルフェンフルラミンの $AUC_{0\text{-}72h}$ 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/日の単独投与時と比較して、フェンフルラミン $AUC_{0\text{-}24h}$ が166%増加し、ノルフェンフルラミン $AUC_{0\text{-}24h}$ 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 単独投与と比較して、フェンフルラミンの $AUC_{0\text{-}inf}$ が59%、C_{max} が10%増加し、ノルフェンフルラミンの $AUC_{0\text{-}inf}$ 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 0.35 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単独投与と比較して、フェンフルラミンの $AUC_{0\text{-}inf}$ が102%、C_{max} が22%増加し、ノルフェンフルラミンの $AUC_{0\text{-}inf}$ 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 0.35 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 $AUC_{0\text{-}inf}$ が81%、C_{max} が13%増加し、ノルフェンフルラミンの $AUC_{0\text{-}inf}$ 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 0.35 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 $AUC_{0\text{-}inf}$ が 58%、C_{max} が 40%減少し、ノルフェンフルラミンの $AUC_{0\text{-}inf}$ 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、4.3、13.0、34.6 及び 51.8 mg/kg/日）を 26 週間、また雌雄ラットにフェンフルラミン（0、0.9、2.2 及び 6.9 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、3.0、6.9 及び 17.3 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体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 6.9 及び 3.0 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 6）。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 6： 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 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	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ト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）

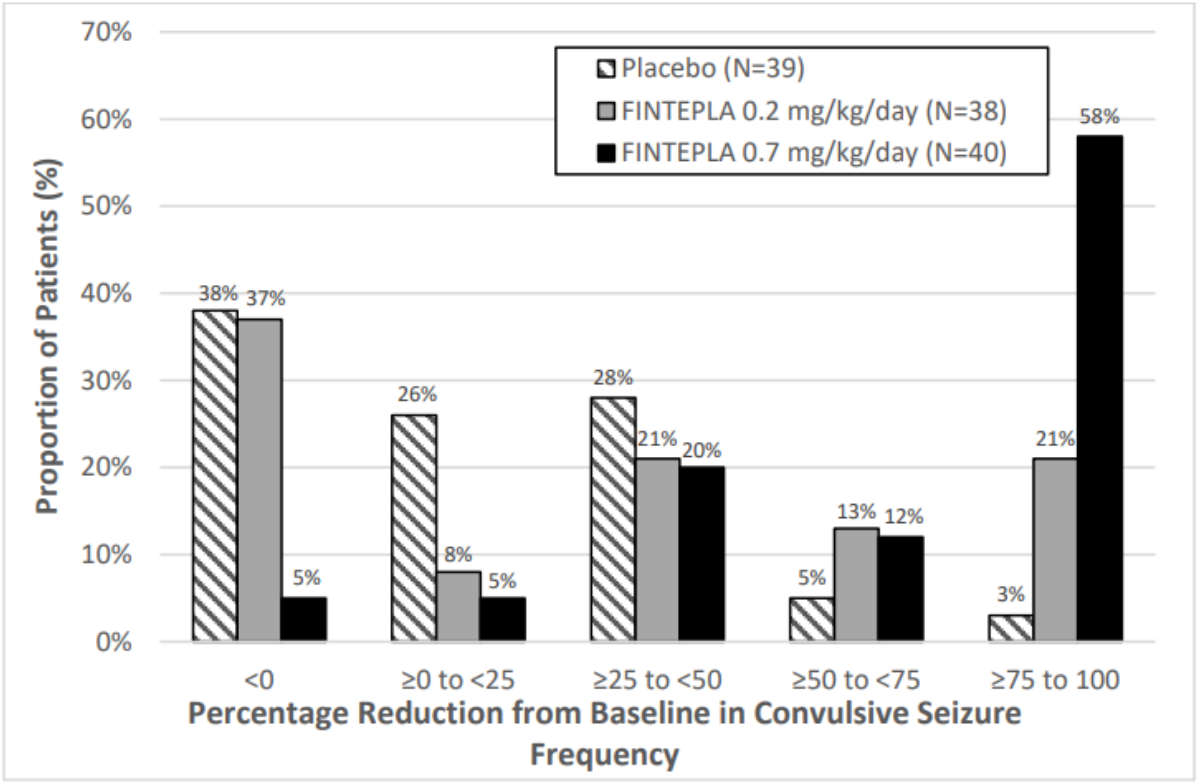
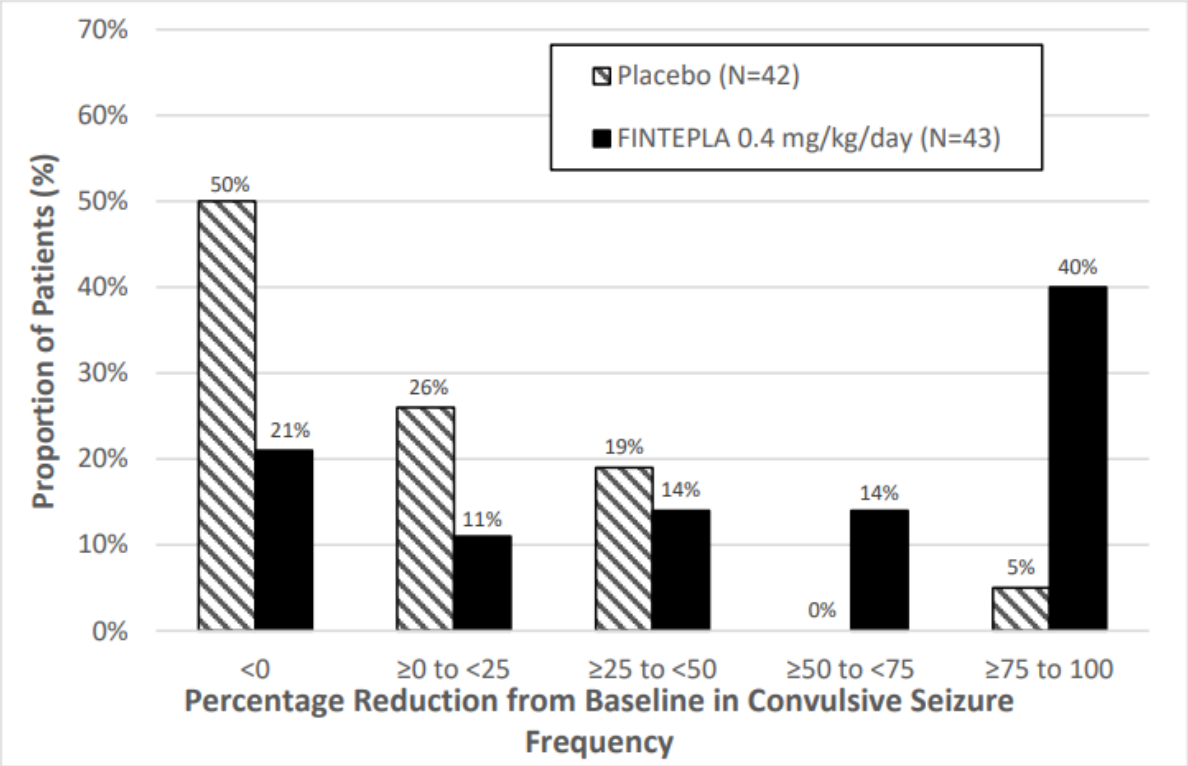
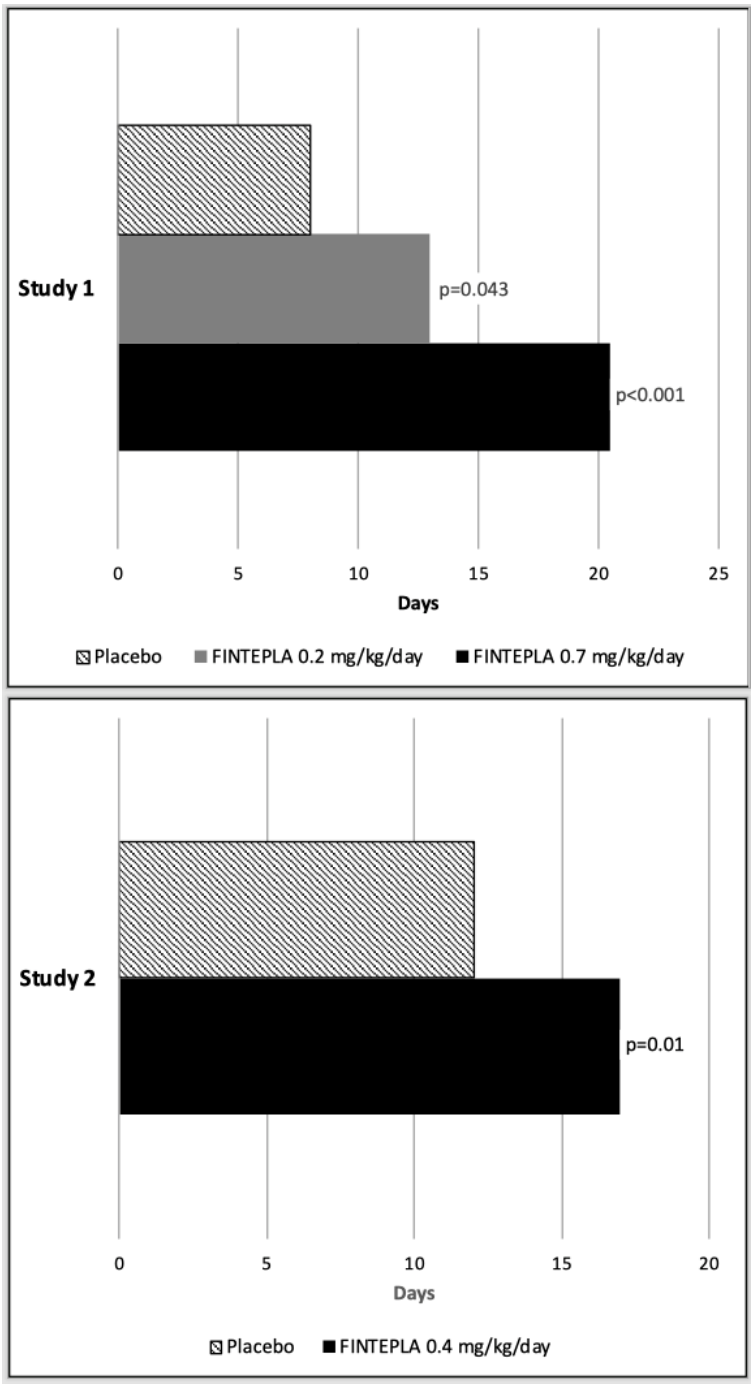


図 2：ドラベ症候群患者における FINTEPLA 及びプラセボの発作反応のカテゴリー別の患者の割合（試験 2）



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こと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 7）。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 7）。

表 7： 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）

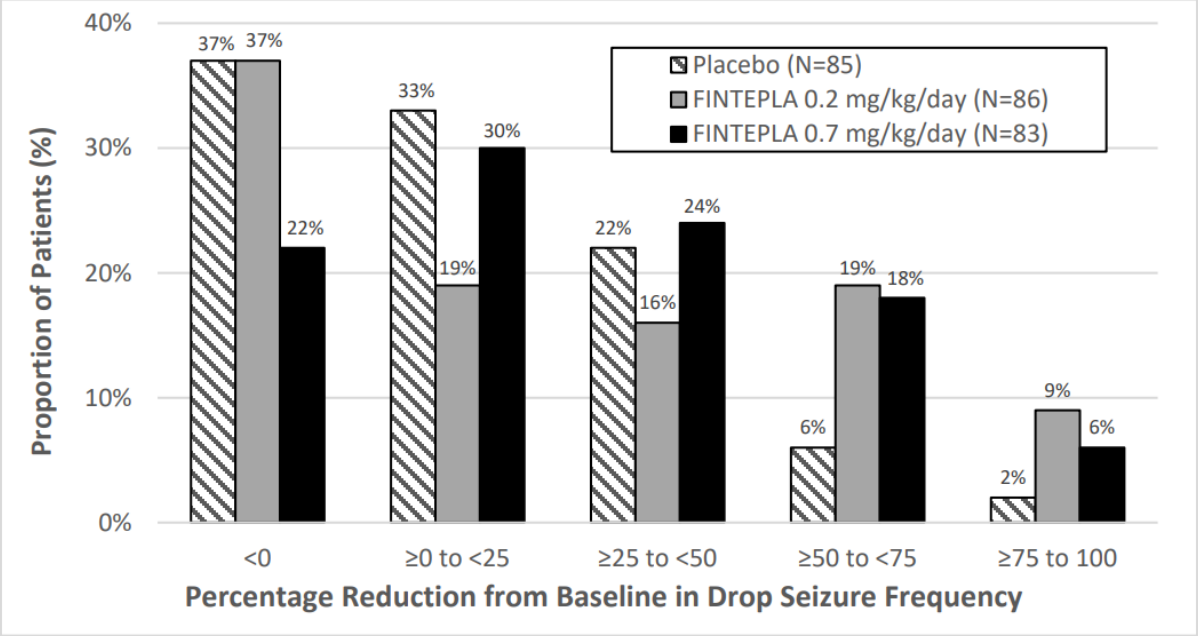
転倒発作頻度（28 日あたり）	**プラセボ**	**FINTEPLA 0.2 mg/kg/日**	**FINTEPLA 0.7 mg/kg/日**
試験 3	**N=85***	**N=86**	**N=83***
ベースライン期間の発作頻度の中央値	55.0	77.8	80.0
投与期間のベースラインからの変化率の中央値	-8.7%	-13.2%	-23.7%
プラセボと比較した p 値		0.1917#	0.0037

* 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ー別の患者割合を図 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ー別の患者の割合（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 ヵ月後、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（2.7）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 ヵ月経過後、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（2.8）、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：UCB 社
1950 Lake Park Drive
Smyrna, GA 30080

FINTEPLA® is a registered trademark of the UCB Group of Companies.
©2023 UCB, Inc., Smyrna, GA 30080.
All rights reserved.

1.2 欧州における製品特性概要の原文及び和訳

1.2.1 欧州における製品特性概要　原文

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 and Lennox-Gastaut 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 for Dravet Syndrome

	without stiripentol	**with** 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.

Table 2. Dosage recommendations for Lennox-Gastaut Syndrome

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)
Day 14 - maintenance dose**	0.35 mg/kg twice daily (0.7 mg/kg/day)
Maximal recommended dose	26 mg (13 mg twice daily i.e. 6.0 mL twice daily)

**The dosage should be increased as tolerated to the recommended maintenance dosage (i.e., Day 14).

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
Generally, no dose adjustment is recommended when Fintepla is administered to patients with mild to severe renal impairment, however, a slower titration may be considered. If adverse reactions are reported, a dose reduction may be needed. (see section 5.2)
Fintepla has not been studied in patients with end-stage renal disease. It is not known if fenfluramine or its active metabolite, norfenfluramine, is dialyzable.

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. Patients with valvular heart disease or pulmonary arterial hypertension were excluded from the controlled clinical studies of fenfluramine for the treatment of Dravet syndrome and Lennox-Gastaut syndrome. No valvular heart disease was observed during these studies.

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 and Lennox-Gastaut 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 of 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.

Effect of CYP1A2 and CYP2B6 inducers

Co-administration with strong CYP1A2 inducers or CYP2B6 inducers will decrease fenfluramine plasma concentrations, which may lower the efficacy of fenfluramine (see section 4.5). If co-administration of a strong CYP1A2 or CYP2B6 inducer with fenfluramine is considered necessary, the patient should be monitored for reduced efficacy and a dose increase of fenfluramine could be considered provided that it does not exceed twice the maximum daily dose (52 mg/day) (see section 4.2). If a strong CYP1A2 or CYP2B6 inducer is discontinued during maintenance treatment with fenfluramine, consider gradual reduction of the fenfluramine dosage to the dose administered prior to initiating the inducer (see section 4.2).

Effect of CYP1A2 or CYP2D6 inhibitors

Initiation of concomitant treatment with a strong CYP1A2 or CYP2D6 inhibitor may result in higher exposure and, therefore, adverse events should be monitored, and a dose reduction may be needed in some patients.

Coadministration of a single 0.35 mg/kg dose of fenfluramine with fluvoxamine (a strong CYP1A2 inhibitor) at steady state (50 mg once daily) in healthy volunteers increased the AUC0-t of fenfluramine by a ratio of 2.1-fold and the Cmax by a ratio of 1.2-fold, and decreased the AUC0-t of norfenfluramine by a ratio of 1.3-fold and the Cmax by a ratio of 1.4-fold, as compared to fenfluramine administered alone.

Coadministration of a single 0.35 mg/kg dose of fenfluramine with paroxetine (a strong CYP2D6 inhibitor) at steady state (30 mg once daily) in healthy volunteers increased the AUC0-t of fenfluramine by a ratio of 1.8-fold and the Cmax by a ratio of 1.1-fold, and decreased the AUC0-t of norfenfluramine by a ratio of 1.2-fold and the Cmax by a ratio of 1.3-fold, as compared to fenfluramine administered alone.

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 AUC_{0-24} and a 60% decrease in norfenfluramine AUC_{0-24}, 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.

Effect of rifampicin (a strong inducer of CYP3A and 2C19 and a moderate inducer of CYP1A2, 2B6, 2C8 and 2C9), or strong CYP1A2 or CYP2B6 inducers
Rifampicin induces multiple CYP enzymes which metabolize fenfluramine and norfenfluramine. Coadministration of a single 0.354 mg/kg dose of Finteplafenfluramine with rifampicin at steady state (600 mg once daily) in healthy volunteers decreased the AUC0--t of fenfluramine by 58% and the Cmax by 40%, and decreased the AUC0-t of norfenfluramine by 50%, and increased the Cmax of norfenfluramine by 13%, as compared to fenfluramine Fintepla administered alone. An increase in fenfluramine Fintepla dose may be necessary when coadministered with rifampicin or a strong CYP1A2 or CYP2B6 inducer (see section 4.4).

Effect of CYP1A2 or CYP2D6 inhibitors
Coadministration of a single 0.35 mg/kg dose of fenfluramine with fluvoxamine (a strong CYP1A2 inhibitor) at steady state (50 mg once daily) in healthy volunteers increased the AUC0-t of fenfluramine by a ratio of 2.1-fold and the Cmax by a ratio of 1.2-fold, and decreased the AUC0-t of norfenfluramine by a ratio of 1.3-fold and the Cmax by a ratio of 1.4-fold, as compared to fenfluramine administered alone.

Coadministration of a single 0.35 mg/kg dose of fenfluramine with paroxetine (a strong CYP2D6 inhibitor) at steady state (30 mg once daily) in healthy volunteers increased the AUC0-t of fenfluramine by a ratio of 1.8-fold and the Cmax by a ratio of 1.1-fold, and decreased the AUC0-t of norfenfluramine by a ratio of 1.2-fold and the Cmax by a ratio of 1.3-fold, as compared to fenfluramine administered alone.

In vitro studies

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 Ndesmethyl-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 for Dravet Syndrome

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%).

Summary of the safety profile for Lennox-Gastaut Syndrome

The most commonly reported adverse reactions are decreased appetite (35.6%), fatigue (18.4%), somnolence (17.2%), vomiting (13.5%) and diarrhoea (12.6%).

Tabulated list of adverse reactions

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

Table 3: Adverse reactions for Dravet Syndrome

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	

Table 4: Adverse reactions for Lennox-Gastaut Syndrome

MedDRA System Organ Class	**Very common**	**Common**
Infections and infestations	Upper respiratory tract infection	Bronchitis Influenza Otitis media Pneumonia
Metabolism and nutrition disorders	Decreased appetite	
Nervous system disorders	Somnolence	Seizure Status epilepticus Lethargy Tremor
Gastrointestinal disorders	Diarrhoea Vomiting	Constipation Salivary hypersecretion
General disorders and administrative site conditions	Fatigue	
Investigations		Blood prolactin increased Weight decreased
Injury, poisoning and procedural complications		Fall

Description of selected adverse reactions

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 an adverse reaction of decreased appetite, compared to 8.3% of patients on placebo, and approximately 18.9% of fenfluramine-treated patients had a decrease in weight ≥7% from their baseline weight, compared to 2.4% of patients on placebo. In the controlled clinical trials of children and adults with Lennox-Gastaut syndrome, 35.6% of fenfluramine-treated patients had an adverse reaction of decreased appetite, compared to 10.3% of patients on placebo, and approximately 8.0% of fenfluramine-treated

patients had a decrease in weight of ≥7% from their baseline weight, compared to 0% 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 and seizures

In the Dravet syndrome phase 3 clinical trials, the observed frequency of status epilepticus was 2.4% in the placebo group and 6.6% in the combined fenfluramine group. In the LGS phase 3 clinical trial, the observed frequency of status epilepticus was 1.1% in the placebo group and 3.4% in the fenfluramine group. There were no discontinuations due to status epilepticus in the Dravet syndrome and the LGS phase 3 clinical trials.

In the controlled trials in patients with Dravet syndrome, adverse reactions of seizures were reported more frequently in fenfluramine-treated patients compared to placebo with 4.1% in fenfluramine-treated patients compared to 2.3% of patients on placebo. In the LGS trial, seizures were reported with a similar frequency in the fenfluramine treated patients (6.8%) and patients on placebo (6.9%). However, seizures assessed as related to the study drug were more commonly reported in fenfluramine treated patients than placebo, 6.3% of fenfluramine-treated patients compared to 1.1% of patients on placebo.

The mean days to onset of seizure events in the LGS phase 3 trial after starting treatment was 26.3 days in the fenfluramine 0.2 mg/kg/day group, 31.3 days in the fenfluramine 0.8 mg/kg/day and 31.3 days in the placebo group.

Echocardiographic safety assessments of valvular regurgitation

Valvular heart disease and pulmonary arterial hypertension were evaluated in the placebo-controlled and open-label extension studies via echocardiography for 341 Dravet syndrome patients and 263 Lennox-Gastaut syndrome patients. No patient developed valvular heart disease or pulmonary arterial hypertension in the placebo-controlled studies or during the open-label extension studies with exposure of up to 3 years. In the Dravet syndrome double-blind studies, trace mitral valve regurgitation was reported in 17.9% of patients in the fenfluramine 0.2 mg/kg/day group (n=7/39), 23.3% in the fenfluramine 0.4 mg/kg/day group (n=10/43), 22.5% in the fenfluramine 0.7 mg/kg/day group (n=9/40), and in 9.5% in the placebo group (n=8/84). Mild mitral valve regurgitation was reported in 2.3% of patients in the fenfluramine 0.4 mg/kg/day group (n=1/43). Trace aortic valve regurgitation was reported in 7.9% of patients in the fenfluramine 0.7 mg/kg/day group (n=3/40). In the Lennox-Gastaut syndrome double-blind study, trace mitral valve regurgitation was reported in 14.8% of patients in the fenfluramine 0.2 mg/kg/day group (n=13/89), 17.6% in the fenfluramine 0.7 mg/kg/day group (n=15/87), (and 22.1% in the placebo group (n=19/87). Mild mitral valve regurgitation was reported in 1.1% of patients in the fenfluramine 0.7 mg/kg/day group (n=1/87). Trace aortic valve regurgitation was reported in 5.6% of patients in the fenfluramine 0.2 mg/kg/day group (n=5/89) and 2.3% in the placebo group (n=2/87). One 11-year-old patient in the fenfluramine 0.2 mg/kg/day group exhibited mild aortic valve regurgitation. No abnormalities in valve morphology were observed, and upon a diagnostic evaluation via transoesophageal echocardiogram, the finding was downgraded to absent. Trace and mild mitral regurgitation and trace aortic regurgitation are all non-pathologic findings as defined by the 2015 ESC and ERS Guidelines. Where trace mitral or aortic regurgitation were observed, the results were often transient.

Lethargy, somnolence, and fatigue

In the controlled trials in subjects with Dravet syndrome, lethargy, somnolence and fatigue/asthenia were very commonly reported in 13.9%, 10.7% and 15.6%, respectively in the fenfluramine treatment groups combined. In the controlled study with Lennox-Gastaut syndrome, lethargy was commonly reported in 4% of subjects. Fatigue/asthenia and somnolence were very commonly reported in 18.8% and 13.6% subjects, respectively. The majority of the adverse reactions of lethargy, somnolence, and

fatigue/asthenia were reported in the first 2 weeks of treatment with fenfluramine and were mild or moderate in severity. Discontinuation due to lethargy, somnolence, and fatigue/asthenia was rare and, in most cases, these adverse events resolved or improved with ongoing treatment. In the controlled trials with Dravet syndrome, 0.8% and 1.6%nsubjects in the fenfluramine treatment groups combined discontinued due to lethargy and somnolence, respectively. In the LGS study, 1.7% subjects in the fenfluramine treatment group discontinued due to somnolence.

Gastrointestinal disorders

In the Phase 3 LGS controlled trial in children and young adults, diarrhoea (11.9%) and vomiting (10.8%) were observed more frequently in the combined fenfluramine groups than in the placebo group (4.6% and 5.7%, respectively) during the 14-week titration and maintenance periods. The mean time to onset of diarrhoea in the fenfluramine groups was 25.0 and 26.1 days in the 0.2 mg/kg/day and 0.8 mg/kg/day groups respectively versus 46.0 days in the placebo group while the mean time to onset of vomiting in the fenfluramine groups was 29.8 and 29.1 days in the 0.2 mg/kg/day and 0.8 mg/kg/day groups respectively versus 42.8 days in the placebo group.

In the LGS controlled trial through the open-label trial, diarrhoea and constipation were observed more frequently in the higher dose groups. The mean time to onset of diarrhoea was 215.7 days, 95.2 days, and 79.6 days in the >0 - <0.4 mg/kg/day, 0.4 - <0.6 mg/kg/day, and ≥0.6 mg/kg/day mean daily dose groups respectively while the mean time to onset of constipation was 113.0 days, 173.7 days, and 140.1 days in the >0 - <0.4 mg/kg/day, 0.4 - <0.6 mg/kg/day, and ≥0.6 mg/kg/day mean daily dose groups respectively.

All events reported for diarrhoea and constipation were mild or moderate in severity.

Infections and infestations disorders

In the Phase 3 LGS controlled trial in children and young adults, upper respiratory tract infection (7.4%) was observed more frequently in the combined fenfluramine groups than in the placebo group (3.4%) during the 14 week titration and maintenance periods. The mean time to onset of upper respiratory tract infection in the fenfluramine groups was 42.9 days and 40.8 days in the 0.2 mg/kg/day and 0.8 mg/kg/day groups respectively versus 46.7 days in the placebo group.

A higher frequency of infections was reported in the active arm among 2–6-year-old age group in the LGS controlled study. The combined incidences of upper respiratory tract infections (including streptococcal pharyngitis, pharyngotonsillitis, rhinitis, sinusitis and viral upper respiratory tract infection) was most commonly reported in 14.2% of subjects in the fenfluramine treatment group. Bronchitis (2.3%), influenza (2.3%), otitis media (1.1%), and pneumonia (2.3%) were commonly reported. Most of these infections were reported for 2 or more subjects in the fenfluramine treatment group and were not reported in the placebo group.In the LGS controlled trial through the open-label trial, nasopharyngitis, upper respiratory tract infection, gastroenteritis viral, and pneumonia were observed more frequently in the higher dose groups. The mean time to onset of these events was 6.0 – 155.1 days, 107.1 – 212.5 days, and 155.7 – 320.7 days in the >0 - <0.4 mg/kg/day, 0.4 - <0.6 mg/kg/day, and ≥0.6 mg/kg/day mean daily dose groups respectively.

All events reported for nasopharyngitis, upper respiratory tract infection, gastroenteritis viral, were mild or moderate in severity. Two cases of severe pneumonia were reported in the 0.4 - < 0.6 mg/kg/day mean daily dose group during the open-label part of the trial.

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.

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 and Lennox-Gastaut syndrome is not known.

Clinical efficacy

Dravet syndrome
Children and young adults with Dravet syndrome
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 (≥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 5. Dravet syndrome: 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 **Maintenance period**	N Baseline. Median (min, max)	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)
	N At end of maintenance period. Median (min, max)	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)
	Reduction in mean monthly baseline-adjusted Convulsive Seizure Frequency compared to Placebo	-	36.7% p=0.016	67.3% p<0.001	-	54.9 % p<0.001
% reduction in convulsive seizures **Maintenance period**	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
	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 -	0 (0%)	6 (15.4%) ES=15.4%	6 (15.0%) ES=15.0%	0 (0%)	2 (4.8%) ES=4.8%

		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**
	change from baseline Effect size[1]					
Longest seizure-free interval (median) **Titration + maintenance period**		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] 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
Dravet syndrome patients who participated in Study 1 and Study 2 could participate in an open-label extension study (Study 3). 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 patients discontinued study participation during the open-label extension treatment period, including 15% due to lack of efficacy and 1% due to adverse events.

Lennox-Gastaut syndrome

Children and adults with Lennox-Gastaut syndrome
The effectiveness of fenfluramine for the treatment of seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome in patients 2 to 35 years of age was evaluated in a randomized, double-blind, placebo-controlled study (Study 4 Part 1).

Study 4 Part 1 compared a 0.7 mg/kg/day (N=87) and a 0.2 mg/kg/day (N=89) dose (up to a maximum dose per day of 26 mg/kg) of fenfluramine with placebo. Patients had a diagnosis of Lennox-Gastaut syndrome and were inadequately controlled on at least one anti-epileptic medicine, 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 anti-epileptic medicine therapy. Drop seizures included: 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 fenfluramine remained stable.

In Study 4 Part 1, 99% of patients were taking between 1 and 4 concomitant anti-epileptic medicines. The most frequently used concomitant anti-epileptic medicines (in at least 25% of patients) were clobazam (45.2%), lamotrigine (33.5%), and valproate (55.9%).

The primary efficacy endpoint in Study 4 Part 1 was 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) in the fenfluramine 0.7 mg/kg/day group compared to the placebo group. Key secondary endpoints included the proportion of patients who achieve a ≥50% reduction from baseline in drop seizure frequency per 28 days for the fenfluramine 0.7 mg/kg/day group compared to the placebo group and proportion of patients who achieve improvement (minimally, much, or very much

improved) in the Clinical Global Impression – Improvement (CGI-I) as assessed by the Principal Investigator for the fenfluramine 0.7 mg/kg/day group compared to the placebo group.

In Study 4 Part 1, the median percent change from baseline (reduction) in the frequency of drop seizures per 28 days was significantly greater for the fenfluramine 0.7 mg/kg/day group compared with the placebo group (Table 6). A reduction in drop seizures was observed within 2 weeks of initiating treatment with fenfluramine, and the effect remained consistent over the 14-week treatment period.

Among subjects with ≥124 drop seizures per 28 days during Baseline, the reduction in DSF were -19.98%, -7.37%, -11.21% for subjects in the fenfluramine 0.7 mg/kg/day group, 0.2 mg/kg/day group, and placebo group respectively.

Table 6 Lennox-Gastaut syndrome: results of selected endpoints in Study 4 Part 1 (Maintenance Period)

	Placebo (N = 87)	**Fenfluramine 0.7 mg/kg/day (N = 87)**
Primary Endpoint: Percentage Change from BL in DSF During M		
DSF Summary Statistics [a]		
Median at BL	53.00	82.00
Median during M	47.33	55.73
Median Percentage Change from BL During M	-7.28	-27.16
Nonparametric Model [b]		
p-value for comparison with placebo	—	0.0018
HL Estimate for Median Difference (A-P)		
Estimate (Std Err)	—	-20 (5.795)
95% CI	—	-31.61, -8.89
Key Secondary Endpoint: Percentage of Patients with ≥ 50% Reduction from BL in DSF (50% Responder Rate) During M		
≥ 50% reduction in DSF, n (%)	11 (12.6)	27 (31.4)
p-value for comparison with placebo [c]		0.0044
Key Secondary Endpoint: Percentage of Patients with Improvement [d] on the CGI-I Investigator Rating at End of M		
Subjects with score 1, 2, or 3, n (%)	27 (33.8)	39 (48.8)
p-value vs placebo [e]		0.0567

ANCOVA = analysis of covariance; A-P = active group–placebo group; BL = Baseline Period; CGI I = Clinical Global Impression – Improvement; CI = confidence interval; DSF = drop seizure frequency per 28 days; HL = Hodges-Lehmann; Std Err = standard error; T+M = Titration and Maintenance Periods

a BL, T+M, and percentage change from BL in M values for seizure frequency per 28 days are presented in original scale.

b Results are based on a nonparametric ANCOVA model with treatment group (3 levels) and weight strata (< 37.5 kg, ≥ 37.5 kg) as factors, rank of BL seizure frequency as a covariate, and rank of percentage change from BL in seizure frequency during treatment (M) as response

c Based on a logistic regression model that included a categorical response variable (achieved percentage point reduction, yes or no), weight group strata (< 37.5 kg, ≥ 37.5 kg), and Baseline DSF as a covariate.

d Minimally, much, or very much improved

e Based on a Cochran-Mantel-Haenszel test comparing active treatment with placebo, after adjusting for weight strata

The median percent reduction from baseline in drop seizure frequency per 28 days for the lower dose of fenfluramine (0.2 mg/kg/day) during the Maintenance Period did not reach statistical significance compared to placebo (Median change between 0.2 group of patients and placebo in % change from baseline during Maintenance Period -11.48 [95% CI -26.61, 3.31]).

The seizure type with the greatest median percentage change from Baseline in the fenfluramine 0.7 mg/kg/day group relative to the placebo group was generalised tonic-clonic seizures (-45.7% fenfluramine 0.7 mg/kg/day [n=38] versus 3.7% placebo [n=38]).

Lennox-Gastaut patients who completed Study 4 Part 1 could participate in Part 2, an open-label, 52-week, flexible-dose extension study for patients with Lennox-Gastaut syndrome who completed Part 1. The primary objective of Study 4 Part 2 was to assess the long-term safety and tolerability of fenfluramine at doses of 0.2 mg/kg/day to 0.7 mg/kg/day. All patients received fenfluramine 0.2 mg/kg/day for 1 month, then the dose was titrated to optimize treatment.

Among the 172 LGS subjects treated with Fintepla for ≥ 12 months, 46.5% had received a mean daily dose of 0.4 to <0.6 mg/kg/day, 33.7% received a mean daily dose ≥ 0.6 mg/kg/day, 19.8% received a mean daily dose of >0 to <0.4 mg/kg/day.

Data are reported for 247 patients who enrolled in Study 4 Part 2 and received fenfluramine for a median duration of 364 days (range: 19-542 days). A total of 143 subjects had completed the study, 19 subjects were ongoing, and 85 subjects had withdrawn. The most common reason for discontinuation was lack of efficacy (55 [22.3%]), adverse event (13 [5.3%]), and withdrawal by subject (13 [5.3%]).

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, in paediatric patients with Dravet syndrome, and in paediatric and adult patients with Lennox-Gastaut syndrome.

Absorption

Fenfluramine has a time to maximum plasma concentration (T_{max}) in the range of 3 to 5 hours at steady state. The absolute bioavailability of fenfluramine is approximately 68%-83%. There was no effect of food on the pharmacokinetics of fenfluramine or norfenfluramine.

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 Dravet syndrome 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.

In paediatric and adult patients with Lennox-Gastaut syndrome who receive Fintepla 0.7 mg/kg/day, administered twice daily, up to a total daily dose of 26 mg fenfluramine, steady-state systemic exposure (C_{max} and AUC_{0-24h}) of fenfluramine is slightly lower on average but not considered to be meaningfully different than in patients with Dravet syndrome.

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-, with more than 90% of the administered dose eliminated in the urine as parent or metabolites. . In a study comparing the pharmacokinetics of a single dose of 0.35 mg/kg fenfluramine hydrochloride in subjects with severe

renal impairment (determined by modification of diet in renal disease estimated glomerular filtration rate < 30 mL/min/1.73m2) and matched healthy volunteers, Cmax and AUC0-t of fenfluramine increased by 20% and 87%, respectively, in severe renal impairment. These increases in fenfluramine exposures are not clinically significant. Small and insignificant changes in AUC0-t and Cmax of norfenfluramine were observed in subjects with severe renal impairment. No dose adjustment is recommended when Fintepla is administered to patients with mild to severe renal impairment, however, a slower titration may be considered. If adverse reactions are reported, a dose reduction may be needed.

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, genotoxicity, carcinogenic potential, toxicity to reproduction and development.

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 F_0 and F_1 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

UCB Pharma S.A.,
Allée de la Recherche 60,
B-1070 Bruxelles,
Belgium

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.

1.2.2 欧州における製品特性概要　和訳

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。

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：ドラベ症候群に対する推奨用量

	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）

* 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。

表 2：レノックス・ガストー症候群に対する推奨用量

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）
14 日目～維持用量**	0.35 mg/kg 1 日 2 回 （0.7 mg/kg/日）
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）

** 推奨維持用量（14 日目）で忍容性が認められる場合、維持用量まで用量を増量すること。

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
通常、軽度以上の腎機能障害患者での Fintepla の用量調節は必要ないが、緩徐な漸増を検討してもよい。副作用が報告された場合は、減量が必要となる可能性がある（5.2 参照）。
末期の腎疾患患者を対象とした臨床試験は実施されていない。フェンフルラミン及びその活性代謝物であるノルフェンフルラミンが透析可能かは不明である。

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。ドラベ症候群及びレノックス・ガストー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、心臓弁膜疾患及び肺動脈性肺高血圧症を有する患者を除外した。これらの試験期間中に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）、心臓弁膜疾症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、その後は毎年に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、ドラベ症候群患者及びレノックス・ガストー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 ヵ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枢神経系抑制薬は、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。

CYP1A2 及び CYP2B6 の誘導薬の影響
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し、フェンフルラミンの有効性が低下する可能性がある（4.5 参照）。フェンフルラミンと強力な CYP1A2 又は CYP2B6 誘導薬との併用が必要であると判断された場合は、有効性低下のために患者を観察する必要があり、1 日最大投与量の 2 倍（52 mg/日）を超えない範囲でフェンフルラミンの増量を検討することができる（4.2 参照）。フェンフルラミンによる維持期間に強力な CYP1A2 又は CYP2B6 誘導薬を中止する場合、フェンフルラミン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（4.2 参照）。

CYP1A2 又は CYP2D6 の阻害薬の影響
強力な CYP1A2 又は CYP2D6 阻害薬との併用開始により、フェンフルラミンの血漿中濃度が上昇する可能性がある。このため、有害事象を観察する必要があり、一部の患者では減量が必要な場合がある。
健康被験者にフェンフルラミン 0.35 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、フェンフルラミン単独投与と比較して、フェンフルラミンの $AUC_{0\text{-}t}$ が 2.1 倍、C_{max} が 1.2 倍の比率で増加し、ノルフェンフルラミンの $AUC_{0\text{-}t}$ が 1.3 倍、C_{max} が 1.4 倍の比率で減少した。

健康被験者にフェンフルラミン 0.35 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、フェンフルラミン単独投与と比較して、フェンフルラミンの AUC_{0-t} が 1.8 倍、C_{max} が 1.1 倍の比率で増加し、ノルフェンフルラミンの AUC_{0-t} が 1.2 倍、C_{max} が 1.3 倍の比率で減少した。

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 AUC_{0-24} は 130%増加し、ノルフェンフルラミンの AUC_{0-24} 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。

リファンピシン（強力な CYP3A 及び CYP2C19 誘導薬、並びに中程度の CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、及び CYP2C9 誘導薬）又は強力な CYP1A2 若しくは CYP2B6 誘導薬の影響
リファンピシンは、フェンフルラミン及びノルフェンフルラミンを代謝する複数の CYP 酵素を誘導する。健康被験者にフェンフルラミン 0.35 mg/kg 単回投与とリファンピシンの定常状態（1 日 1 回 600 mg）での併用投与を行った場合、フェンフルラミン単独投与と比較して、フェンフルラミンの AUC_{0-t} が 58%、C_{max} が 40%減少し、ノルフェンフルラミンの AUC_{0-t} が 50%減少、C_{max} が 13%増加した。リファンピシン又は強力な CYP1A2 若しくは CYP2B6 誘導薬を併用する場合は、フェンフルラミンの増量が必要な場合がある（4.4 参照）。

CYP1A2 又は CYP2D6 阻害薬の影響
健康被験者にフェンフルラミン 0.35 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、フェンフルラミン単独投与と比較して、

フェンフルラミンの AUC_{0-t} が 2.1 倍、C_{max} が 1.2 倍の比率で増加し、ノルフェンフルラミンの AUC_{0-t} が 1.3 倍、C_{max} が 1.4 倍の比率で減少した。
健康被験者にフェンフルラミン 0.35 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、フェンフルラミン単独投与と比較して、フェンフルラミンの AUC_{0-t} が 1.8 倍、C_{max} が 1.1 倍の比率で増加し、ノルフェンフルラミンの AUC_{0-t} が 1.2 倍、C_{max} が 1.3 倍の比率で減少した。

In vitro 試験
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

ドラベ症候群における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。

レノックス・ガストー症候群における安全性プロファイルの概要

主な副作用は、食欲減退（35.6%）、疲労（18.4%）、傾眠（17.2%）、嘔吐（13.5%）、下痢（12.6%）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（≥1/10）又は高頻度（≥1/100～<1/10）で分類される。

表 3：ドラベ症候群における副作用

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（軽微な逆流） 体重減少	
傷害、中毒および処置合併症	転倒	

表 4：レノックス・ガストー症候群における副作用

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	上気道感染	気管支炎 インフルエンザ 中耳炎 肺炎
代謝および栄養障害	食欲減退	
神経系障害	傾眠	痙攣発作 てんかん重積状態 嗜眠 振戦
胃腸障害	下痢 嘔吐	便秘 流涎過多
一般・全身障害および投与部位の状態	疲労	
臨床検査		血中プロラクチン増加 体重減少
傷害、中毒および処置合併症		転倒

選択された副作用の説明

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、食欲減退の副作用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。レノックス・ガストー症候群の小児及び成人を対象とした比較試験では、食欲減退の副作用がフェンフルラミン投与患者の 35.6%、プラセボ投与患者の 10.3%に認められた。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 8.0%に認められたが、プラセボ投与患者では認められなかった。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。

てんかん重積状態及び痙攣発作

ドラベ症候群の第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%、フェンフルラミンの全用量群 6.6%であった。レノックス・ガストー症候群の第 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 1.1%、フェンフルラミン群 3.4%であった。ドラベ症候群及びレノックス・ガストー症候群の第 3 相臨床試験において、てんかん重積状態による中止例はなかった。

ドラベ症候群患者を対象とした比較試験では、痙攣発作の副作用がプラセボ投与患者と比較してフェンフルラミン投与患者で多く報告され、発現頻度はフェンフルラミン投与患者 4.1%、プラセボ投与患者 2.3%であった。レノックス・ガストー症候群患者を対象とした試験では、報告された痙攣発作の発現頻度はフェンフルラミン投与患者（6.8%）とプラセボ投与患者（6.9%）で同程度であったが、治験薬と関連ありと判定された痙攣発作の発現頻度は、プラセボ投与患者（1.1%）と比較して、フェンフルラミン投与患者（6.3%）で高かった。

レノックス・ガストー症候群の第 3 相試験において、治験薬投与開始から痙攣発作発現までの平均日数は、フェンフルラミン 0.2 mg/kg/日群で 26.3 日、フェンフルラミン 0.8 mg/kg/日群で 31.3 日、プラセボ群で 31.3 日であった。

心エコー検査による弁逆流の安全性評価

プラセボ対照試験及び非盲検延長試験では、ドラベ症候群患者 341 例及びレノックス・ガストー症候群患者 263 例を対象として、心エコー検査で心臓弁膜疾患及び肺動脈性肺高血圧症を評価し

た。プラセボ対照試験でも、非盲検延長試験期間中でも、最長 3 年間の曝露で、心臓弁膜疾患又は肺動脈性肺高血圧症を発現した患者はいなかった。ドラベ症候群患者を対象とした二重盲検比較試験では、軽微な僧帽弁逆流は、フェンフルラミン 0.2 mg/kg/日群で 17.9%（n=7/39）、フェンフルラミン 0.4 mg/kg/日群で 23.3%（n=10/43）、フェンフルラミン 0.7 mg/kg/日群で 22.5%（n=9/40）、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、フェンフルラミン 0.4 mg/kg/日群で 2.3%（n=1/43）報告された。軽微な大動脈弁逆流は、フェンフルラミン 0.7 mg/kg/日群で 7.9%（n=3/40）報告された。レノックス・ガストー症候群患者を対象とした二重盲検比較試験では、軽微な僧帽弁逆流は、フェンフルラミン 0.2 mg/kg/日群で 14.8%（n=13/89）、フェンフルラミン 0.7 mg/kg/日群で 17.6%（n=15/87）、プラセボ群で 22.1%（n=19/87）報告された。軽度の僧帽弁逆流は、フェンフルラミン 0.7 mg/kg/日群で 1.1%（n=1/87）報告された。軽微な大動脈弁逆流は、フェンフルラミン 0.2 mg/kg/日群で 5.6%（n=5/89）、プラセボ群で 2.3%（n=2/87）報告された。フェンフルラミン 0.2 mg/kg/日群の 1 例（11 歳）で軽度の大動脈弁逆流が発現したが、弁の形態異常は認められず、経食道心エコー診断の結果、大動脈弁逆流の重症度は兆候なしに下がった。軽微・軽度の僧帽弁逆流及び軽微な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。軽微な僧帽弁逆流及び軽微な大動脈弁逆流が認められたが、多くは一過性であった。

嗜眠、傾眠、及び疲労
ドラベ症候群患者を対象とした比較試験では、フェンフルラミンの全用量群で嗜眠、傾眠、及び疲労／無力症が極めて高頻度に報告された（それぞれ、13.9%、10.7%、及び 15.6%）。レノックス・ガストー症候群患者を対象とした比較試験では、嗜眠が高頻度（被験者の 4%）、疲労／無力症及び傾眠が極めて高頻度（それぞれ、被験者の 18.8%及び 13.6%）に報告された。嗜眠、傾眠、及び疲労／無力症の副作用の大半はフェンフルラミン投与から最初の 2 週間で報告され、重症度は軽度又は中等度であった。嗜眠、傾眠、及び疲労／無力症による中止は稀で、これらの有害事象は、ほとんどの症例で投与継続中に回復又は軽快した。ドラベ症候群患者を対象とした比較試験では、嗜眠及び傾眠により中止した被験者の割合は、フェンフルラミンの全用量群でそれぞれ 0.8%及び 1.6%であった。レノックス・ガストー症候群患者を対象とした試験では、傾眠により中止した被験者の割合は、フェンフルラミン群で 1.7%であった。

胃腸障害
レノックス・ガストー症候群患者の小児及び若年成人を対象とした第 3 相比較試験では、14 週間の漸増期間と維持期間の統合期間における下痢及び嘔吐の発現頻度は、プラセボ群（それぞれ 4.6%及び 5.7%）と比較して、フェンフルラミンの全用量群（それぞれ 11.9%及び 10.8%）で高かった。下痢の発現までの平均日数は、プラセボ群では 46.0 日であったが、フェンフルラミン 0.2 mg/kg/日群では 25.0 日、フェンフルラミン 0.8 mg/kg/日群では 26.1 日であった。嘔吐の発現までの平均日数は、プラセボ群では 42.8 日であったが、フェンフルラミン 0.2 mg/kg/日群では 29.8 日、フェンフルラミン 0.8 mg/kg/日群では 29.1 日であった。
レノックス・ガストー症候群患者を対象とした比較試験（非盲検延長試験期間を含む）では、フェンフルラミンの平均 1 日用量が高い群ほど下痢及び便秘が多く認められた。下痢の発現までの平均日数は、>0～<0.4 mg/kg/日で 215.7 日、0.4～<0.6 mg/kg/日で 95.2 日、≥0.6 mg/kg/日で 79.6 日であった。便秘の発現までの平均日数は、>0～<0.4 mg/kg/日で 113.0 日、0.4～<0.6 mg/kg/日で 173.7 日、≥0.6 mg/kg/日で 140.1 日であった。

報告された下痢及び便秘の重症度はいずれも軽度又は中等度であった。

感染症および寄生虫症
レノックス・ガストー症候群患者の小児及び若年成人を対象とした第 3 相比較試験では、14 週間の漸増期間と維持期間の統合期間における上気道感染の発現頻度は、プラセボ群（3.4%）と比較して、フェンフルラミンの全用量群（7.4%）で高かった。上気道感染の発現までの平均日数は、プラセボ群では 46.7 日であったが、フェンフルラミン 0.2 mg/kg/日群では 42.9 日、フェンフルラミン 0.8 mg/kg/日群では 40.8 日であった。

レノックス・ガストー症候群患者を対象とした比較試験では、2～6 歳の実薬群で感染症の発現頻度が高かった。上気道感染（レンサ球菌性咽頭炎、咽頭扁桃炎、鼻炎、副鼻腔炎、及びウイルス性上気道感染を含む）の発現頻度はフェンフルラミン群で 14.2%であり、極めて高頻度であった。気管支炎（2.3%）、インフルエンザ（2.3%）、中耳炎（1.1%）、及び肺炎（2.3%）は高頻度に報告された。これらの感染症のほとんどはフェンフルラミン群で 2 例以上に報告されたが、プラセボ群では報告がなかった。レノックス・ガストー症候群患者を対象とした比較試験（非盲検延長試験期間を含む）では、フェンフルラミンの平均 1 日用量が高い群ほど上咽頭炎、上気道感染、ウイルス性胃腸炎、及び肺炎が多く認められた。これらの事象の発現までの平均日数は、>0～<0.4 mg/kg/日で 6.0～155.1 日、0.4～<0.6 mg/kg/日で 107.1～212.5 日、≥0.6 mg/kg/日で 155.7～320.7 日であった。
報告された上咽頭炎、上気道感染、及びウイルス性胃腸炎の重症度はいずれも軽度又は中等度であった。レノックス・ガストー症候群患者を対象とした比較試験の非盲検延長試験期間中に 0.4～<0.6 mg/kg/日で重症度が高度の肺炎が 2 例に報告された。

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。
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-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、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。ドラベ症候群及びレノックス・ガストー症候群における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
ドラベ症候群
ドラベ症候群の小児及び若年成人
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り付けられた。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り付けられ、スチリペントール（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、スチリペント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 5：ドラベ症候群：試験 1 及び試験 2（変更前の試験名：1504 試験）における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**	**フェンフルラミン 0.7 mg/kg/日**	**プラセボ+スチリペントール**	**フェンフルラミン 0.4 mg/kg/日 +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 維持期間の終了時点における中央値（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（%） **維持期間**	毎月の痙攣発作が50%以上減少した患者の数（%）－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（%）－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（%）－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－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 に参加したドラベ症候群患者は、非盲検延長試験（試験 3）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。

レノックス・ガストー症候群
レノックス・ガストー症候群の小児及び成人
2～35 歳のレノックス・ガストー症候群患者の発作に対する治療としてのフェンフルラミンの有効性は、無作為化二重盲検プラセボ対照試験（試験 4 パート 1）で評価された。
試験 4 パート 1 では、フェンフルラミン 0.7 mg/kg/日（N=87）及びフェンフルラミン 0.2 mg/kg/日（N=89）（1 日最大投与量 26 mg/日）とプラセボを比較した。患者はレノックス・ガストー症候群と診断され、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。4 週間のベースライン期間中に転倒発作が 8 回以上あり、抗てんかん薬で安定している患者であることとした。転倒発作には、転倒を伴うことが確定された、全般強直間代発作、二次性全般化発作、強直発作、脱力発作、及び強直／脱力発作が含まれた。ベースライン期間後に無作為化を実施し、2 週間の漸増期間、その後はフェンフルラミンの用量を維持する 12 週間の維持期間を設けた。
試験 4 パート 1 では、99%の患者が 1～4 種類の抗てんかん薬を併用していた。最も頻用された併用抗てんかん薬（患者の 25%以上）は、クロバザム（45.2%）、ラモトリギン（33.5%）、及びバルプロ酸（55.9%）であった。
試験 4 パート 1 の有効性の主要評価項目は、漸増期間と維持期間の統合期間（すなわち 14 週間の投与期間）における 28 日あたりの転倒発作回数のベースラインからの変化率をフェンフルラミン 0.7 mg/kg/日群とプラセボ群とで比較することであった。主な副次評価項目には、28 日あたりの転倒発作回数がベースラインから 50%以上減少した患者の割合をフェンフルラミン 0.7 mg/kg/日群とプラセボ群とで比較すること、及び治験責任医師が評価した臨床全般印象度－改善度（CGI-I）の結果に基づく改善（軽度改善、中等度改善、又は著明改善）が認められた患者の割合をフェンフルラミン 0.7 mg/kg/日群とプラセボ群とで比較することが含まれた。
試験 4 パート 1 では、28 日あたりの転倒発作回数のベースラインからの変化率の中央値は、プラセボ群と比較して、フェンフルラミン 0.7 mg/kg/日群で統計学的に有意に減少した（表 6）。転倒発作頻度の減少はフェンフルラミン投与開始後 2 週間以内に認められ、その効果は 14 週間の投与期間を通じて持続した。
ベースライン期間中に 124 回以上の転倒発作が認められた被験者では、転倒発作頻度の変化率は、フェンフルラミン 0.7 mg/kg/日群で−19.98%、フェンフルラミン 0.2 mg/kg/日群で−7.37%、プラセボ群で−11.21%であった。

表 6：レノックス・ガストー症候群：試験 4 パート 1（維持期間）における選択された評価項目の結果

	プラセボ （N = 87）	フェンフルラミン 0.7 mg/kg/日 （N = 87）
主要評価項目：維持期間における転倒発作頻度のベースラインからの変化率		
転倒発作頻度の要約統計量 [a]		
ベースライン（中央値）	53.00	82.00
維持期間（中央値）	47.33	55.73
維持期間におけるベースラインからの変化率（中央値）	−7.28	−27.16
ノンパラメトリックモデル [b]		
プラセボ群と比較した p 値	—	0.0018
HL 法で推定した実薬群とプラセボ群（中央値）の差		
推定値（標準誤差）	—	−20 (5.795)
95% CI	—	−31.61, −8.89
主な副次評価項目：維持期間における転倒発作頻度がベースラインから 50%以上減少した患者の割合		
転倒発作頻度の 50%以上減少、n（%）	11 (12.6)	27 (31.4)
プラセボ群と比較した p 値 [c]		0.0044
主な副次評価項目：維持期間の終了時点における治験責任医師が評価した CGI-I の結果に基づく改善 [d] が認められた患者の割合		
スコア 1、2、又は 3、n（%）	27 (33.8)	39 (48.8)
プラセボに対する p 値 [e]		0.0567

ANCOVA = 共分散分析；CGI-I = 臨床全般印象度－改善度；CI = 信頼区間；HL = Hodges-Lehmann

a ベースライン及び維持期間における 28 日あたりの転倒発作回数、並びに維持期間における 28 日あたりの転倒発作回数のベースラインからの変化率を示した

b 投与群（3 群）及び体重（37.5kg 未満、37.5kg 以上）を因子、ベースライン期における転倒発作頻度の順位を共変量、維持期間における転倒発作頻度のベースラインからの変化率の順位を目的変数とする、ノンパラメトリック ANCOVA モデルに基づく結果

c 維持期間における転倒発作頻度がベースラインから 50%以上減少した患者の割合について、体重（37.5kg 未満、37.5kg 以上）及びベースライン期における転倒発作頻度を共変量とする、ロジスティック回帰モデルに基づいて解析した

d 軽度改善、中等度改善、又は著明改善

e 体重の層で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定に基づく、実薬群とプラセボ群の比較

フェンフルラミン低用量（0.2 mg/kg/日）群では、維持期間における 28 日あたりの転倒発作回数のベースラインからの変化率の中央値に、プラセボ群に対する統計学的に有意な減少は認められなかった［フェンフルラミン 0.2 mg/kg/日群とプラセボ群の維持期間における転倒発作頻度のベースラインからの変化率の中央値の差は−11.48（95% CI：−26.61，3.31）］。
フェンフルラミン0.7 mg/kg/日群とプラセボ群の発作頻度のベースラインからの変化率の中央値の差が最も大きかった発作型は、全般強直間代発作であった［フェンフルラミン0.7 mg/kg/日群（n=38）−45.7%、プラセボ群（n=38）3.7%］。
試験 4 パート 1 を完了したレノックス・ガストー症候群患者は、パート 2（レノックス・ガストー症候群患者を対象とした 52 週間の非盲検可変用量延長試験）への参加を可能とした。試験 4 パート 2 の主要な目的は、フェンフルラミンを 0.2～0.7 mg/kg/日で投与したときの長期安全性及び忍容性を評価することであった。すべての被験者にフェンフルラミン 0.2mg/kg/日を 1 ヵ月間投与した後、治療が最適となるよう、フェンフルラミンの用量を増量した。
Fintepla を 12 ヵ月以上投与されたレノックス・ガストー症候群被験者 172 例のうち、平均 1 日用量が 0.4～<0.6 mg/kg/日、≥ 0.6mg/kg/日、及び>0～<0.4 mg/kg/日であった被験者は、それぞれ 46.5%、33.7%、及び 19.8%であった。
試験 4 パート 2 に登録された 247 例［フェンフルラミンの投与期間の中央値は 364 日（範囲：19～542 日）］のデータでは、143 例が試験を完了し、19 例が試験を継続、85 例が試験を中止した。

主な中止理由は効果不十分［55 例（22.3%）］、有害事象［13 例（5.3%）］、及び同意撤回［13 例（5.3%）］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、小児ドラベ症候群患者、並びに小児及び成人レノックス・ガストー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
定常状態におけるフェンフルラミンの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 68～83%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検者での 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。
小児ドラベ症候群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。
小児及び成人レノックス・ガストー症候群患者へのフェンフルラミン 0.7 mg/kg/日（1 日 2 回、フェンフルラミンの 1 日最大投与量 26 mg）投与での定常状態におけるフェンフルラミンの全身曝露量（C_{max} 及び AUC_{0-24h}）の平均値は、ドラベ症候群患者と比較して若干低かったが、意味のある差とは判断されなかった。
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（Vz/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。重度の腎機能障害［Modification of Diet in Renal Disease Study（MDRD）式に基づく推算糸球体濾過量が 30 mgL/分/1.73m^2 未満］を有する被験者と対応する健康被験者でフェンフルラミン塩酸塩 0.35 mg/kg 単回投与での薬物動態を比較した試験では、重度の腎機能障害を有する被験者でフェンフルラミンの C_{max} が 20%、AUC_{0-t} が 87%増加した。これらのフェンフルラミン曝露量の増加は、臨床的に有意ではなかった。重度の腎機能障害を有する被験者におけるノルフェンフルラミンの AUC_{0-t} 及び C_{max} の変化量は小さく、有意ではなかった。軽度以上の腎機能障害患者での Fintepla の用量調節は必要ないが、緩徐な漸増を検討してもよい。副作用が報告された場合は、減量が必要となる可能性がある。

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/m^2）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、遺伝毒性、発がん性、及び生殖・発生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。

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と、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 ヵ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 経口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口シリンジを用いて、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 経口シリンジ 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 経口シリンジ 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 経口シリンジ 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 経口シリンジ 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。
清潔な水で経口シリンジをすすぎ、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
D06 C8X4UCB Pharma S.A.,
Allée de la Recherche 60,
B-1070 Bruxelles,
Belgium

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。

1.3 企業中核安全性情報（CCDS：Company Core Data Sheet）

以下24枚は削除

1.7 同種同効品一覧表

同種同効品として、ラモトリギン（販売名：ラミクタール®錠小児用 2mg、ラミクタール®錠小児用 5mg、ラミクタール®錠 25mg、ラミクタール®錠 100mg）、ルフィナミド（販売名：イノベロン®錠 100mg、イノベロン®錠 200mg）を選定し、この製剤の効能・効果等を本剤と対比して表 1-1 に示す。

表 1-1 同種同効品一覧

販売名	フィンテプラ®内用液 2.2 mg/mL	ラミクタール®錠小児用 2mg ラミクタール®錠小児用 5mg ラミクタール®錠 25mg ラミクタール®錠 100mg	イノベロン®錠 100mg イノベロン®錠 200mg
一般名	フェンフルラミン塩酸塩	ラモトリギン	ルフィナミド
会社名	ユーシービージャパン株式会社	グラクソ・スミスクライン株式会社	エーザイ株式会社
効能又は効果	他の抗てんかん薬で十分な効果が認められない下記の患者におけるてんかん発作に対する抗てんかん薬との併用療法 ○Dravet 症候群 ○Lennox-Gastaut 症候群 （本承認申請に伴い下線部を追加）	○てんかん患者の下記発作に対する単剤療法 部分発作（二次性全般化発作を含む）、強直間代発作、定型欠神発作 ○他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の下記発作に対する抗てんかん薬との併用療法 部分発作（二次性全般化発作を含む）、強直間代発作、Lennox-Gastaut 症候群における全般発作 ○双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制	他の抗てんかん薬で十分な効果が認められない Lennox-Gastaut 症候群における強直発作及び脱力発作に対する抗てんかん薬との併用療法
添付文書改訂日	－	2022 年 2 月改訂（第 4 版）	2022 年 11 月改訂（第 2 版）

＊＊2022年2月改訂（第4版）
＊2021年4月改訂（第3版）

最新の添付文書を参照すること

日本標準商品分類番号
871139、871179

貯法：室温保存
有効期間：3年

抗てんかん剤
ラモトリギン錠

ラミクタール錠小児用2mg
ラミクタール錠小児用5mg
Lamictal Tablets

抗てんかん剤、双極性障害治療薬
ラモトリギン錠

ラミクタール錠25mg
ラミクタール錠100mg
Lamictal Tablets

規制区分：
劇薬、
処方箋医薬品[注)]
注）注意－医師等の処方箋により使用すること

	小児用2mg	小児用5mg	25mg	100mg
承認番号	22000AMX02362	22000AMX02363	22000AMX02364	22000AMX02365
販売開始	2008年12月			

1. 警告

本剤の投与により中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、薬剤性過敏症症候群等の全身症状を伴う重篤な皮膚障害があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されているので、以下の事項に注意すること。

1.1 用法及び用量を超えて本剤を投与した場合に皮膚障害の発現率が高いことから、本剤の6.用法及び用量を遵守すること。

1.1.1 投与開始時は定められた用法及び用量を超えないこと。バルプロ酸ナトリウム併用時の投与開始2週間までは隔日投与にすること（成人のみ）。[7.1参照]

1.1.2 維持用量までの漸増時も定められた用法及び用量を超えないこと。また、増量時期を早めないこと。[7.1参照]

1.2 発疹発現時には早期に皮膚科専門医に相談し、適切な処置を行うこと。また、発疹に加え以下に示す症状があらわれた場合には重篤な皮膚障害に至ることがあるので、直ちに本剤の投与を中止すること。[11.1.1、11.1.2参照]
発熱（38℃以上）、眼充血、口唇・口腔粘膜のびらん、咽頭痛、全身倦怠感、リンパ節腫脹　等

1.3 重篤な皮膚障害の発現率は、小児において高いことが示されているので、特に注意すること。[8.1、9.7.1、17.3.3参照]

1.4 患者又は家族に対して、発疹や上記の症状があらわれた場合には直ちに受診するよう指導すること。

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	ラミクタール錠小児用2mg	ラミクタール錠小児用5mg	ラミクタール錠25mg	ラミクタール錠100mg
有効成分	1錠中ラモトリギン2mg	1錠中ラモトリギン5mg	1錠中ラモトリギン25mg	1錠中ラモトリギン100mg
添加剤	沈降炭酸カルシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ケイ酸マグネシウムアルミニウム、デンプングリコール酸ナトリウム、ポビドン、サッカリンナトリウム水和物、香料、ステアリン酸マグネシウム			

3.2 製剤の性状

販売名	ラミクタール錠小児用2mg	ラミクタール錠小児用5mg	ラミクタール錠25mg	ラミクタール錠100mg
剤形・性状	白色の素錠	白色の素錠	白色の素錠	白色の素錠
識別コード	LTG　2	GS　CL2	GS　CL5	GS　CL7
表（直径 mm）				
裏				
側面（厚さ mm）				
質量（mg）	40	101	63	253

4. 効能又は効果

○てんかん患者の下記発作に対する単剤療法
部分発作（二次性全般化発作を含む）
強直間代発作
定型欠神発作

○他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の下記発作に対する抗てんかん薬との併用療法
部分発作（二次性全般化発作を含む）
強直間代発作
Lennox-Gastaut症候群における全般発作

○双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制

5. 効能又は効果に関連する注意

〈定型欠神発作〉

5.1 15歳以上の患者における有効性及び安全性については確立していないため、15歳未満で本剤の治療を開始した患者において、15歳以降も継続して本剤を使用する場合には、患者の状態を十分観察し、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。

〈双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制〉

5.2 双極性障害の気分エピソードの急性期治療に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。

6. 用法及び用量

○てんかん患者に用いる場合

成人（ラミクタール錠25mg、ラミクタール錠100mg）

(1) 単剤療法の場合（部分発作（二次性全般化発作を含む）及び強直間代発作に用いる場合）
通常、ラモトリギンとして最初の2週間は1日25mgを1日1回経口投与し、次の2週間は1日50mgを1日1回経口投与し、5週目は1日100mgを1日1回又は2回に分割して経口投与する。その後は、1～2週間毎に1日量として最大100mgずつ漸増する。維持用量は1日100～200mgとし、1日1回又は2回に分割して経口投与する。症状に応じて適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて1日量として最大100mgずつ、1日用量は最大400mgまでとし、いずれも1日1回又は2回に分割して経口投与する。

(2) バルプロ酸ナトリウムを併用する場合
通常、ラモトリギンとして最初の2週間は1回25mgを隔日に経口投与し、次の2週間は1日25mgを1日1回経口投与する。その後は、1～2週間毎に1日量として25～50mgずつ漸増する。維持用量は1日100～200mgとし、1日2回に分割して経口投与する。

(3) バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合[注1)]

(3)-i) 本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤[注2)]を併用する場合
通常、ラモトリギンとして最初の2週間は1日50mgを1日1回経口投与し、次の2週間は1日100mgを1日2回に分割して経口投与する。その後は、1～2週間毎に1日量として最大100mgずつ漸増する。維持用量は1日200～400mgとし、1日2回に分割して経口投与する。

(3)-ii) (3)-i)以外の薬剤[注3)]を併用する場合
単剤療法の場合に従う。

参考：てんかん患者に用いる場合（成人）

本剤と併用する薬剤の種類	併用療法			(1) 単剤療法の場合（部分発作（二次性全般化発作を含む）及び強直間代発作に用いる場合）
	(2) バルプロ酸ナトリウムを併用する場合	(3) バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合[注1]		
		(3)-i) 本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤[注2] を併用する場合	(3)-ii) (3)-i) 以外の薬剤[注3] を併用する場合	
1・2週目	25mgを隔日投与	50mg/日（1日1回投与）	25mg/日（1日1回投与）	
3・4週目	25mg/日（1日1回投与）	100mg/日（1日2回に分割して投与）	50mg/日（1日1回投与）	
5週目以降	1～2週間毎に25～50mg/日ずつ漸増する。	1～2週間毎に最大100mg/日ずつ漸増する。	5週目は100mg/日（1日1回又は2回に分割して投与）その後1～2週間毎に最大100mg/日ずつ漸増する。	
維持用量	100～200mg/日（1日2回に分割して投与）	200～400mg/日（1日2回に分割して投与）	100～200mg/日（最大400mg/日）（1日1回又は2回に分割して投与）（増量は1週間以上の間隔をあけて最大100mg/日ずつ）	

本剤は主としてグルクロン酸転移酵素で代謝される。

注1）本剤のグルクロン酸抱合に対する影響が明らかでない薬剤による併用療法では、バルプロ酸ナトリウムを併用する場合の用法及び用量に従うこと。

注2）本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤：フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、プリミドン、リファンピシン、ロピナビル・リトナビル配合剤 [7.2、10.2、16.7.1、16.7.2参照]

注3）本剤のグルクロン酸抱合に対し影響を及ぼさない薬剤：アリピプラゾール、オランザピン、ゾニサミド、ガバペンチン、シメチジン、トピラマート、プレガバリン、リチウム、レベチラセタム、ペランパネル、ラコサミド [7.2、16.7.1、16.7.2参照]

小児（ラミクタール錠小児用2mg、ラミクタール錠小児用5mg、ラミクタール錠25mg、ラミクタール錠100mg）

(1) 単剤療法の場合（定型欠神発作に用いる場合）

通常、ラモトリギンとして最初の2週間は1日0.3mg/kgを1日1回又は2回に分割して経口投与し、次の2週間は1日0.6mg/kgを1日1回又は2回に分割して経口投与する。その後は、1～2週間毎に1日量として最大0.6mg/kgずつ漸増する。維持用量は1日1～10mg/kgとし、1日1回又は2回に分割して経口投与する。症状に応じて適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて1日量として最大0.6mg/kgずつ、1日用量は最大200mgまでとし、いずれも1日1回又は2回に分割して経口投与する。

(2) バルプロ酸ナトリウムを併用する場合

通常、ラモトリギンとして最初の2週間は1日0.15mg/kgを1日1回経口投与し、次の2週間は1日0.3mg/kgを1日1回経口投与する。その後は、1～2週間毎に1日量として最大0.3mg/kgずつ漸増する。維持用量は、バルプロ酸ナトリウムに加えて本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤[注2] を併用する場合は1日1～5mg/kgとし、本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤[注2] を併用していない場合は1日1～3mg/kgとし、1日2回に分割して経口投与する。なお、1日用量は最大200mgまでとする。

(3) バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合[注1]

(3)-i) 本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤[注2] を併用する場合

通常、ラモトリギンとして最初の2週間は1日0.6mg/kgを1日2回に分割して経口投与し、次の2週間は1日1.2mg/kgを1日2回に分割して経口投与する。その後は、1～2週間毎に1日量として最大1.2mg/kgずつ漸増する。維持用量は1日5～15mg/kgとし、1日2回に分割して経口投与する。なお、1日用量は最大400mgまでとする。

(3)-ii) (3)-i) 以外の薬剤[注3] を併用する場合

バルプロ酸ナトリウムを併用する場合に従う。

参考：てんかん患者に用いる場合（小児）

本剤と併用する薬剤の種類	併用療法				(1) 単剤療法の場合（定型欠神発作に用いる場合）
	(2) バルプロ酸ナトリウムを併用する場合		(3) バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合[注1]		
	本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤[注2] を併用する場合	本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤[注2] を併用しない場合	(3)-i) 本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤[注2] を併用する場合	(3)-ii) (3)-i) 以外の薬剤[注3] を併用する場合	
1・2週目	0.15mg/kg/日（1日1回投与）	0.15mg/kg/日（1日1回投与）	0.6mg/kg/日（1日2回に分割して投与）	0.15mg/kg/日（1日1回投与）	0.3mg/kg/日（1日1回又は2回に分割して投与）
3・4週目	0.3mg/kg/日（1日1回投与）	0.3mg/kg/日（1日1回投与）	1.2mg/kg/日（1日2回に分割して投与）	0.3mg/kg/日（1日1回投与）	0.6mg/kg/日（1日1回又は2回に分割して投与）
5週目以降	1～2週間毎に最大0.3mg/kg/日ずつ漸増する。	1～2週間毎に最大0.3mg/kg/日ずつ漸増する。	1～2週間毎に最大1.2mg/kg/日ずつ漸増する。	1～2週間毎に最大0.3mg/kg/日ずつ漸増する。	1～2週間毎に最大0.6mg/kg/日ずつ漸増する。
維持用量	1～5mg/kg/日（最大200mg/日）（1日2回に分割して投与）	1～3mg/kg/日（最大200mg/日）（1日2回に分割して投与）	5～15mg/kg/日（最大400mg/日）（1日2回に分割して投与）	1～3mg/kg/日（最大200mg/日）（1日2回に分割して投与）	1～10mg/kg/日（最大200mg/日）（1日1回又は2回に分割して投与）（増量は1週間以上の間隔をあけて最大0.6mg/kg/日ずつ）

本剤は主としてグルクロン酸転移酵素で代謝される。

注1）本剤のグルクロン酸抱合に対する影響が明らかでない薬剤による併用療法では、バルプロ酸ナトリウムを併用する場合の用法及び用量に従うこと。

注2）本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤：フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、プリミドン、リファンピシン、ロピナビル・リトナビル配合剤 [7.2、10.2、16.7.1、16.7.2参照]

注3）本剤のグルクロン酸抱合に対し影響を及ぼさない薬剤：アリピプラゾール、オランザピン、ゾニサミド、ガバペンチン、シメチジン、トピラマート、プレガバリン、リチウム、レベチラセタム、ペランパネル、ラコサミド [7.2、16.7.1、16.7.2参照]

○双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制に用いる場合（ラミクタール錠25mg、ラミクタール錠100mg）

(1) 単剤療法の場合

通常、成人にはラモトリギンとして最初の2週間は1日25mgを1日1回経口投与、次の2週間は1日50mgを1日1回又は2回に分割して経口投与し、5週目は1日100mgを1日1回又は2回に分割して経口投与する。6週目以降は維持用量として1日200mgを1日1回又は2回に分割して経口投与する。症状に応じて適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて1日量として最大100mgずつ、1日用量は最大400mgまでとし、いずれも1日1回又は2回に分割して経口投与する。

(2) バルプロ酸ナトリウムを併用する場合

通常、成人にはラモトリギンとして最初の2週間は1回25mgを隔日に経口投与、次の2週間は1日25mgを1日1回経口投与し、5週目は1日50mgを1日1回又は2回に分割して経口投与する。6週目以降は維持用量として1日100mgを1日1回又は2回に分割して経口投与する。症状に応じて適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて1日量として最大50mgずつ、1日用量は最大200mgまでとし、いずれも1日1回又は2回に分割して経口投与する。

(3) バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合[注1)]

(3)-i) 本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤[注2)]を併用する場合

通常、成人にはラモトリギンとして最初の2週間は1日50mgを1日1回経口投与、次の2週間は1日100mgを1日2回に分割して経口投与し、5週目は1日200mgを1日2回に分割して経口投与する。6週目は1日300mgを1日2回に分割して経口投与し、7週目以降は維持用量として1日300～400mgを1日2回に分割して経口投与する。症状に応じて適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて1日量として最大100mgずつ、1日用量は最大400mgまでとし、いずれも1日2回に分割して経口投与する。

(3)-ii) (3)-i) 以外の薬剤[注3)]を併用する場合

単剤療法の場合に従う。

参考：双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制に用いる場合（成人）

	併用療法			(1) 単剤療法の場合
本剤と併用する薬剤の種類	(2) バルプロ酸ナトリウムを併用する場合	(3) バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合[注1)]		
		(3)-i) 本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤[注2)]を併用する場合	(3)-ii) (3)-i) 以外の薬剤[注3)]を併用する場合	
1・2週目	25mgを隔日投与	50mg/日（1日1回投与）	25mg/日（1日1回投与）	
3・4週目	25mg/日（1日1回投与）	100mg/日（1日2回に分割して投与）	50mg/日（1日1回又は2回に分割して投与）	
5週目	50mg/日（1日1回又は2回に分割して投与）	200mg/日（1日2回に分割して投与）	100mg/日（1日1回又は2回に分割して投与）	
6週目以降	100mg/日（最大200mg/日）（1日1回又は2回に分割して投与）（増量は1週間以上の間隔をあけて最大50mg/日ずつ）	6週目 300mg/日 7週目以降300～400mg/日（最大400mg/日）（1日2回に分割して投与）（増量は1週間以上の間隔をあけて最大100mg/日ずつ）	200mg/日（最大400mg/日）（1日1回又は2回に分割して投与）（増量は1週間以上の間隔をあけて最大100mg/日ずつ）	

本剤は主としてグルクロン酸転移酵素で代謝される。

注1）本剤のグルクロン酸抱合に対する影響が明らかでない薬剤による併用療法では、バルプロ酸ナトリウムを併用する場合の用法及び用量に従うこと。

注2）本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤：フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、プリミドン、リファンピシン、ロピナビル・リトナビル配合剤 [7.2、10.2、16.7.1、16.7.2参照]

注3）本剤のグルクロン酸抱合に対し影響を及ぼさない薬剤：アリピプラゾール、オランザピン、ゾニサミド、ガバペンチン、シメチジン、トピラマート、プレガバリン、リチウム、レベチラセタム、ペランパネル、ラコサミド [7.2、16.7.1、16.7.2参照]

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 発疹等の皮膚障害の発現率は、定められた用法及び用量を超えて投与した場合に高いことが示されているので、併用する薬剤の組み合わせに留意して、6.用法及び用量を遵守すること。なお、体重換算等により調節した用量に一致する錠剤の組み合わせがない場合には、調節した用量に最も近く、かつ超えない用量になるよう錠剤を組み合わせて投与すること。[1.1.1、1.1.2、7.3、8.1、11.1.1、17.3.1、17.3.2参照]

7.2 併用する薬剤については以下のとおり分類されるので留意すること。なお、本剤のグルクロン酸抱合に対する影響が明らかでない薬剤による併用療法では、バルプロ酸ナトリウムを併用する場合の用法及び用量に従うこと。[6.、10.2、16.7.1、16.7.2参照]

・本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤
フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、プリミドン、リファンピシン、ロピナビル・リトナビル配合剤

・本剤のグルクロン酸抱合に対し影響を及ぼさない薬剤
アリピプラゾール、オランザピン、ゾニサミド、ガバペンチン、シメチジン、トピラマート、プレガバリン、リチウム、レベチラセタム、ペランパネル、ラコサミド

7.3 本剤による発疹等の皮膚症状のために投与を中止した場合には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合以外は再投与しないこと。再投与にあたっては、いかなる理由で投与を中止した患者においても、維持用量より低い用量から漸増すること。なお、投与中止から本剤の消失半減期の5倍の期間（バルプロ酸ナトリウムを併用した時は約350時間、バルプロ酸ナトリウムを併用せず本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤を併用した時は約65時間（いずれも外国人のデータ）、バルプロ酸ナトリウムも本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤も併用しなかった時は約170時間）を経過している場合は、初回用量から6.用法及び用量に従って再開することが推奨される。[7.1、10.2、16.7.1、16.7.2参照]

7.4 本剤投与中に、本剤のグルクロン酸抱合を阻害あるいは誘導する薬剤を投与開始又は投与中止する場合には、本剤の用量調節を考慮すること。

〈各種てんかんの治療〉

7.5 本剤を定型欠神発作以外の小児てんかん患者に用いる場合には、他の抗てんかん薬と併用して使用すること。定型欠神発作以外の国内臨床試験において、本剤単独投与での使用経験はない。[9.7.3参照]

7.6 小児てんかん患者へ投与する場合に、投与初期（1～2週）に体重換算した1日用量が1～2mgの範囲内であった場合は2mg錠を隔日に1錠服用する。体重換算した1日用量が1mg未満の場合は本剤を服用してはならない。本剤投与中は、体重変化を観察し、必要に応じ適切に用量の変更を行うこと。なお、2～6歳の小児の場合は維持用量の上限付近の用量が必要な場合がある。

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 本剤の投与による発疹は斑状・丘疹状にあらわれることが多く、重篤な皮膚障害の発現率は、本剤投与開始から8週間以内に高く、また、バルプロ酸ナトリウムと併用した場合、あるいは小児において高いことが示されているので、本剤の投与にあたっては十分に注意し、異常が認められた場合には、投与を中止し適切な処置を行うこと。[1.3、7.1、9.7.1、11.1.1、17.3.1-17.3.3参照]

8.2 双極性障害患者を含め、うつ症状を呈する患者は希死念慮があり、自殺企図のおそれがあるので、このような患者は投与開始早期並びに投与量を変更する際には患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。また、新たな自傷、気分変動、アカシジア/精神運動不穏等の情動不安定の発現、もしくはこれらの症状の増悪が観察された場合には、服薬量を増量せず、徐々に減量し、中止するなど適切な処置を行うこと。[8.3、8.4、9.1.1、15.1.1参照]

8.3 自殺目的での過量服用を防ぐため、自殺傾向が認められる患者に処方する場合には、1回分の処方日数を最小限にとどめること。[8.2、8.4、9.1.1、15.1.1参照]

8.4 家族等に自殺念慮や自殺企図、興奮、攻撃性、易刺激性等の行動の変化及び基礎疾患悪化があらわれるリスク等について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うよう指導すること。[8.2、8.3、9.1.1、15.1.1参照]

8.5 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。

〈各種てんかんの治療〉

8.6 てんかん患者では、連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により、てんかん発作の増悪又はてんかん重積状態があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、発疹の発現等安全性の観点から直ちに投与を中止しなければならない場合を除き、少なくとも2週間以上かけて徐々に減量するなど慎重に行うこと。

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 自殺念慮又は自殺企図の既往のある患者、自殺念慮のある患者

[8.2-8.4、15.1.1参照]

9.1.2 脳の器質的障害又は統合失調症の素因のある患者

精神症状を増悪させることがある。

9.1.3 他の抗てんかん薬に対しアレルギー歴又は発疹発現の既往歴がある患者

重篤ではない発疹の発現頻度が約3倍になる。

9.1.4 Brugada症候群の患者

Brugada症候群に特徴的な心電図変化（右脚ブロック及び右側胸部誘導（V1～V3）のcoved型ST上昇）が顕在化したとの報告がある。

＊＊**9.1.5 心不全、基礎心疾患（心筋梗塞、弁膜症、心筋症等）、刺激伝導障害のある患者**

刺激伝導障害を起こす又は悪化させる可能性がある。*In vitro* 試験においてヒト心筋型電位依存性Na^+チャネル電流を抑制し、抗不整脈薬クラスIb群に属する薬剤と同様の特性を有することが示された。

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 腎不全患者

腎クリアランスが低下しているために、主代謝物（グルクロン酸抱合体）の血漿中濃度が健康成人よりも高くなることがある。[16.6.1参照]

9.3 肝機能障害患者

減量を考慮すること。肝機能障害の程度に応じて本剤のクリアランスが低下し、消失半減期が延長することがある。[16.6.2参照]

9.5 妊婦

＊**9.5.1** 以下の報告を考慮し、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。

・海外での複数のプロスペクティブ調査において、妊娠第1三半期に本剤を単独投与された総計2000例以上の妊婦の情報が収集されている。本剤使用による大奇形発現リスクの実質的な増加は認められていないが、いくつかの妊娠調査において孤発性の口蓋口唇裂奇形発現リスクの増加が報告されている。ケースコントロール研究においては、他の奇形と比較して、本剤の使用に伴う口蓋口唇裂の発現リスクが高いとの結果は得られていない。本妊娠調査のデータは、多剤併用療法時の先天異常発現のリスクに対する本剤の影響について評価するのに十分なものではない。

・動物（ラット）において本剤の胎児への移行が認められたとの報告がある。

・動物を用いた生殖発生毒性試験において催奇形性作用は認められなかったが、本剤はジヒドロ葉酸還元酵素に対し弱い阻害作用を有するため、妊娠中に本剤を投与した場合、胎児奇形を誘発する危険性が考えられる。また、ラットでヒト最大用量である400mg/日の0.12倍以上の投与量［体表面積換算（mg/m^2）に基づく］において母動物の一般状態の悪化に関連した胎児体重の低値、着床後胚・胎児死亡率及び死産児数の増加、胎児骨格変異の発現頻度増加、出生児における神経行動学的異常、出生児回収率（哺育中の巣から出生児を離し、5分以内に母動物が巣内に出生児を連れ戻す）の低下又は出生後の生存率低下がみられた。

9.5.2 妊娠により本剤の血中濃度や治療効果に影響がみられる可能性があるため（妊娠中に本剤の血中濃度が低下したという報告がある）、妊婦に対し本剤を投与する場合には、患者の状態等に十分注意すること。

9.6 授乳婦

本剤投与中は授乳を避けさせること。本剤はヒト乳汁中へ移行し、授乳中の乳児における血中濃度は、授乳中の女性の血中濃度の最大約50%に達したとの報告がある[1)]。また、授乳されている新生児、乳児において、無呼吸、傾眠、体重増加不良等を起こすことが報告されている。

9.7 小児等

〈効能共通〉

9.7.1 重篤な皮膚障害の発現率は、小児において高いことが示されている。[1.3、8.1参照]

9.7.2 小児において、発疹の初期徴候は感染と誤診されやすいので、本剤投与開始8週間以内に発疹及び発熱等の症状が発現した場合には特に注意すること。

〈各種てんかんの治療〉

9.7.3 低出生体重児、新生児、乳児又は2歳未満の幼児、及び定型欠神発作以外の単剤療法に対する国内臨床試験は実施していない。[7.5参照]

〈双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制〉

9.7.4 小児及び18歳未満の患者を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に、生理機能が低下している。

10. 相互作用

ラモトリギンは主としてグルクロン酸転移酵素（主にUGT1A4）で代謝される。[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
バルプロ酸ナトリウム [7.2、7.3、16.7.1、16.7.2参照]	本剤の消失半減期が約2倍延長するとの報告がある。	肝におけるグルクロン酸抱合が競合する。
本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤 フェニトイン カルバマゼピン フェノバルビタール プリミドン リファンピシン ロピナビル・リトナビル配合剤 [7.2、7.3、16.7.1、16.7.2参照]	本剤の血中濃度が低下する。	肝における本剤のグルクロン酸抱合が促進される。
アタザナビル＋リトナビル [16.7.2参照]	アタザナビル及びリトナビル両剤と本剤を併用した場合に本剤の血中濃度が低下したとの報告がある。本剤維持用量投与中にアタザナビルとリトナビルを投与開始又は投与中止する場合には、本剤の用量調節を考慮すること。	肝における本剤のグルクロン酸抱合が促進される。
カルバマゼピン [6.参照]	本剤とカルバマゼピンの併用により、めまい、失調、複視、霧視、嘔気等が発現したという報告があり、通常、これらの症状はカルバマゼピンの減量により回復する。	機序不明
リスペリドン [16.7.2参照]	本剤とリスペリドンの併用時には、それぞれの単独投与時に比較して、傾眠の報告が多いとの報告がある。	機序不明

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
経口避妊薬（卵胞ホルモン・黄体ホルモン配合剤）[16.7.2参照]	本剤とエチニルエストラジオール・レボノルゲストレル配合剤との併用において、以下の報告がある。 1）本剤の血中濃度が減少したとの報告があるので、本剤維持用量投与中に経口避妊薬を投与開始又は投与中止する場合には、本剤の用量調節を考慮すること。 2）レボノルゲストレルの血中濃度が減少し、血中卵胞ホルモン（FSH）及び黄体形成ホルモン（LH）が上昇し、エストラジオールが僅かに上昇したとの報告がある。	1）肝における本剤のグルクロン酸抱合が促進される。 2）機序不明

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 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）（頻度不明）**、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）**（0.5%）**、多形紅斑**（頻度不明）

発熱、眼充血、顔面の腫脹、口唇・口腔粘膜や陰部のびらん、皮膚や粘膜の水疱、紅斑、咽頭痛、そう痒、全身倦怠感等の異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。[1.2、7.1、8.1参照]

11.1.2 薬剤性過敏症症候群（頻度不明）

発疹、発熱等が初期にみられることがあり、更にリンパ節腫脹、顔面浮腫、血液障害（好酸球増多、白血球増加、異型リンパ球の出現）及び臓器障害（肝機能障害等）の種々の全身症状があらわれることがある。薬剤性過敏症症候群の徴候又は症状[2]は遅発性に発現する。薬剤性過敏症症候群の徴候が認められた場合には、本剤の投与を直ちに中止し、適切な処置を行うこと。

また、ヒトヘルペスウイルス6（HHV-6）等のウイルスの再活性化を伴うことが多く、投与中止後も発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがある。なお、過敏症の初期症状は、発疹を伴わないこともあるので、発疹以外の症状（発熱又はリンパ節腫脹等）の発現にも注意が必要である。[1.2参照]

11.1.3 再生不良性貧血（頻度不明）**、汎血球減少**（頻度不明）**、無顆粒球症**（頻度不明）

11.1.4 血球貪食症候群（頻度不明）

発熱、発疹、神経症状、脾腫、リンパ節腫脹、血球減少、高フェリチン血症、高トリグリセリド血症、肝機能障害、血液凝固障害等の異常が認められた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.5 肝炎、肝機能障害及び黄疸（0.1%）

11.1.6 無菌性髄膜炎（頻度不明）

項部硬直、発熱、頭痛、悪心・嘔吐又は意識混濁等の症状を伴う無菌性髄膜炎があらわれることがある。本剤の再投与により、さらに重篤な症状を伴う無菌性髄膜炎が投与後すぐに再発したとの報告がある。

11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
皮膚	発疹		脱毛	
全身症状			発熱、疲労、疼痛	
精神神経系	傾眠（15%）、めまい	頭痛、不眠、不安・焦燥・興奮、てんかん発作回数の増加	易刺激性、運動障害、失調、振戦、幻覚、眼振、攻撃性	平衡障害、チック、錯乱、パーキンソン症状の悪化、錐体外路症状、舞踏病アテトーゼ、悪夢
消化器	胃腸障害（嘔気・嘔吐、下痢等）	食欲不振		
肝臓	肝機能検査値異常			
血液		白血球減少、好中球減少、貧血	血小板減少、リンパ節症	低ガンマグロブリン血症
眼		複視	霧視、結膜炎	
筋骨格系			背部痛、関節痛	
その他				ループス様反応

＊＊13．過量投与

13.1 症状

QRS延長の発現が報告されている。用量上限の10～20倍量により眼振、失調、意識障害、大発作痙攣、昏睡等の症状の発現が報告されている。

14．適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

14.1.2 本剤は少量の水と共にそのまま服用する、あるいは咀嚼又は少なくとも錠剤が浸る程度の少量の水に溶かして服用するよう指導すること。

15．その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 海外で実施された本剤を含む複数の抗てんかん薬における、てんかん、精神疾患等を対象とした199のプラセボ対照臨床試験の検討結果において、自殺念慮及び自殺企図の発現のリスクが、抗てんかん薬の服用群でプラセボ群と比較して約2倍高く（抗てんかん薬服用群：0.43%、プラセボ群：0.24%）、抗てんかん薬の服用群では、プラセボ群と比べ1000人あたり1.9人多いと計算された（95%信頼区間：0.6-3.9）。また、てんかん患者のサブグループでは、プラセボ群と比べ1000人あたり2.4人多いと計算されている。[8.2-8.4、9.1.1参照]

15.1.2 本剤はジヒドロ葉酸還元酵素に対し弱い阻害作用を有するため、長期投与により葉酸代謝を阻害する可能性がある。なお、ヒトにおける長期投与の成績において、投与1年目まではヘモグロビン値、平均赤血球容積、血清中及び赤血球中の葉酸濃度に有意な変化は認められず、また、投与5年目まで赤血球中の葉酸濃度に有意な変化は認められなかった。

16．薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 健康成人

健康成人6例にラモトリギン25～200mgを単回経口投与した時、投与後1.7～2.5時間でCmaxに達し、$t_{1/2}$は約31～38時間であった。Cmax及び$AUC_{0-\infty}$は投与量の増加に伴い増大した。また、健康成人6例にラモトリギン50mgを1日2回10日間反復経口投与した時、血漿中ラモトリギン濃度は投与6日目に定常状態に達した。

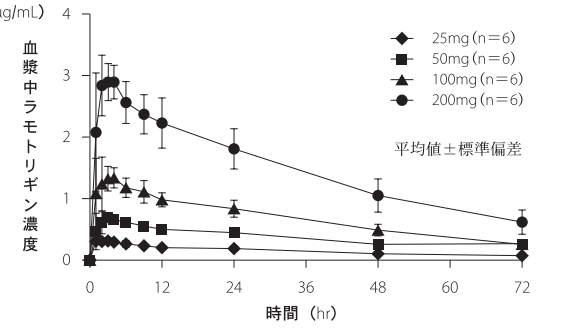


図1 健康成人にラモトリギン25～200mgを単回経口投与した時の血漿中濃度推移

表1　健康成人にラモトリギン25～200mgを単回経口投与した時のラモトリギンの薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	例	Cmax (μg/mL)	Tmax (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (μg・hr/mL)	CLt/F (mL/min)	Vd/F (L)
25	6	0.338±0.031	1.7±0.8	37.9±11.1	15.2±4.9	29.77±9.12	91.0±8.1
50	6	0.718±0.049	2.5±1.2	35.0±4.7	33.7±5.9	25.33±4.09	75.2±4.8
100	6	1.488±0.261	2.3±1.4	30.5±3.3	59.9±12.1	28.79±5.65	74.2±9.2
200	6	3.075±0.336	2.5±1.0	32.4±5.5	136.1±33.2	25.64±5.69	69.8±9.3

平均値±標準偏差

＊＊16.1.2 てんかん患者

成人てんかん患者を対象とした国内臨床試験において、本剤200mgを投与した時の血中ラモトリギン濃度は、バルプロ酸ナトリウムを併用し、本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤を併用しない場合は9.6μg/mL、バルプロ酸ナトリウムを併用せず、本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤を併用した場合は2.2μg/mLであった。

成人又は小児てんかん患者を対象とした国内臨床試験において、既存の抗てんかん薬の投与を受けている患者にラモトリギンを投与した時の定常状態における血中ラモトリギン濃度、並びに成人及び小児てんかん患者を対象とした日韓共同試験において、抗てんかん薬を併用しなかった時の日本人患者での定常状態における血中ラモトリギン濃度を以下に示した。併用抗てんかん薬によりラモトリギンの維持用量は異なるが、同様の血中濃度が示された。また、ラモトリギンの投与前後で併用抗てんかん薬の血中濃度に顕著な差は認められなかった。

表2　成人患者における血中濃度

併用薬剤			ラモトリギン維持用量 (mg/日)	患者数（サンプル数）	血漿中ラモトリギン濃度[注2] (μg/mL)
バルプロ酸ナトリウム	ラモトリギンのグルクロン酸抱合を誘導する薬剤[注1]	ラモトリギンとの薬物相互作用が明らかでない抗てんかん薬			
併用	併用又は非併用	併用又は非併用	100～200	5（10）	3.25 (1.44～9.58)
非併用	併用	併用又は非併用	200～400	60（99）	2.81 (0.32～7.28)[注3]
非併用	非併用	非併用	100～400	25（25）	4.12 (2.0～13.3)

注1）カルバマゼピン、フェノバルビタール、プリミドン、フェニトイン
注2）中央値（最小値～最大値）
注3）検出下限未満であった1サンプルを除く

表3　小児患者における血中濃度

併用薬剤			ラモトリギン維持用量 (mg/kg/日)	患者数（サンプル数）	血漿中ラモトリギン濃度[注2] (μg/mL)
バルプロ酸ナトリウム	ラモトリギンのグルクロン酸抱合を誘導する薬剤[注1]	ラモトリギンとの薬物相互作用が明らかでない抗てんかん薬			
併用	非併用	併用又は非併用	1～3	18（45）	3.85 (1.07～11.38)
	併用		1～5	48（101）	2.32 (0.29～5.91)
非併用	非併用	併用			
	併用	併用又は非併用	5～15	30（54）	3.30 (0.70～9.82)
非併用	非併用	非併用	2～10	12（12）	6.53 (2.70～13.90)

注1）カルバマゼピン、フェノバルビタール、プリミドン、フェニトイン
注2）中央値（最小値～最大値）

グルクロン酸転移酵素を誘導する抗てんかん薬を併用した時のラモトリギンの$t_{1/2}$は約13時間であった（外国人データ）。なお、外国人健康成人にバルプロ酸ナトリウムを併用した時のラモトリギンの$t_{1/2}$は約70時間であった[3)～9)]。

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人12例にラモトリギン150mgを空腹時及び食後に単回経口投与した時、食後投与では空腹時に比べ血漿中ラモトリギンのTmaxは遅延したが、AUCに有意な差を認めなかった（外国人データ）。

16.2.2 生物学的利用率

健康成人8例にラモトリギン75mgを単回経口投与した時の生物学的利用率は97.6%であった（外国人データ）。

16.3 分布

*In vitro*でのラモトリギン（1～10μg/mL）のヒト血漿蛋白結合率は53.1～56.2%であった。

16.4 代謝

ラモトリギンは主としてグルクロン酸転移酵素（主にUGT1A4）で代謝される。ヒト肝細胞にアミトリプチリン、クロナゼパム、ハロペリドール、もしくはロラゼパム（臨床血漿中濃度）存在下で^{14}C-ラモトリギンを添加した時、ラモトリギン-N2-グルクロン酸抱合体の生成が17～29%低下した[10),11)]。[10.参照]

16.5 排泄

健康成人6例に^{14}C-ラモトリギン240mg（15μCi）を単回経口投与した時、投与後168時間までに糞中に約2%、尿中に約94%が排泄された。尿中へは主にラモトリギン-N2-グルクロン酸抱合体（約71%）として排泄され、以下未変化体（10%）、ラモトリギン-N5-グルクロン酸抱合体（5～10%）及びラモトリギン-N2-メチル体（0.14%）の順であった（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

腎機能障害患者12例（クレアチニンクリアランス：平均13mL/min）及び透析患者6例（血清クレアチニン：平均854μmol/L）にラモトリギン100mgを単回経口投与した時、ラモトリギンの$t_{1/2}$は健康成人のそれぞれ約1.6倍及び約2.2倍に遅延し、AUCは腎機能障害患者で約1.8倍に増加した。また血液透析を4時間実施した場合、体内に存在するラモトリギンの約20%が透析により除去された[12)]（外国人データ）。[9.2.1参照]

16.6.2 肝機能障害患者

健康成人12例及び肝硬変患者24例にラモトリギン100mgを単回経口投与した時のラモトリギンの薬物動態パラメータを以下に示した。中等度肝硬変患者においてCmaxの低下がみられたものの、他のパラメータでは健康成人との間に顕著な差はみられなかった。重度肝硬変患者では健康成人と比較してCmax及びTmax以外のパラメータに差がみられ、$AUC_{0-\infty}$及び$t_{1/2}$は腹水なしで約2倍、腹水ありで約4倍増加し、CL/Fは腹水なしで2/3、腹水ありで1/3に減少した[13)]（外国人データ）。[9.3参照]

表4　肝機能障害患者におけるラモトリギンの薬物動態パラメータ

	健康被験者（対照群）（12例）	中等度肝硬変患者（12例）	重度肝硬変患者	
			腹水なし（7例）	腹水あり（5例）
Child-Pugh分類	−	A	B	C
Cmax (μg/mL)	1.61 (1.14-2.53)	1.34 (0.99-1.81)	1.48 (1.22-2.26)	1.65 (1.12-1.84)
Tmax (hr)	1.00 (1.00-8.00)	1.00 (1.00-4.00)	1.00 (1.00-4.00)	2.00 (1.00-9.52)
$t_{1/2}$ (hr)	32.16 (22.27-49.29)	35.99 (30.16-89.08)	59.68 (34.79-145.12)	110.13 (50.11-158.14)
$AUC_{0-\infty}$ (μg・hr/mL)	69.07 (38.77-98.09)	70.60 (47.86-215.75)	110.72 (73.53-225.35)	248.86 (73.72-368.62)
CL/F (mL/min/kg)	0.338 (0.267-0.593)	0.312 (0.165-0.443)	0.237 (0.114-0.356)	0.103 (0.061-0.260)

中央値（範囲）

16.6.3 高齢者

高齢者12例（65歳以上、クレアチニンクリアランス：平均61mL/min）にラモトリギン150mgを単回経口投与した時、ラモトリギンのCmax、$AUC_{0-\infty}$、$t_{1/2}$及びCL/Fの平均値（標準偏差）は各々2.35（0.40）μg/mL、93.8（21.0）μg・hr/mL、31.2（5.4）時間及び0.396（0.063）mL/min/kgであった[14)]。これらは、健康成人男性にラモトリギン150mgを単回経口投与した時のCmax、$AUC_{0-\infty}$、$t_{1/2}$及びCL/Fの平均値（標準偏差）、各々2.45（0.18）μg/mL、117.30（24.61）μg・hr/mL、31.2（6.4）時間、0.313（0.087）mL/min/kgと顕著な差はなかった（外国人データ）。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 本剤のグルクロン酸抱合における併用薬剤の影響

[6.、7.2、7.3、10.2参照]

本剤とグルクロン酸抱合が競合する薬剤	本剤のグルクロン酸抱合を誘導（促進）する薬剤	本剤のグルクロン酸抱合に影響を及ぼさない薬剤
バルプロ酸ナトリウム	フェニトイン	アリピプラゾール
	カルバマゼピン	オランザピン
	フェノバルビタール	ゾニサミド
	プリミドン	ガバペンチン
	リファンピシン	シメチジン
	ロピナビル・リトナビル配合剤	トピラマート
	アタザナビル+リトナビル	プレガバリン
	エチニルエストラジオール・レボノルゲストレル配合剤（経口避妊薬）	リチウム
		レベチラセタム
		ペランパネル
		ラコサミド

16.7.2 他剤との併用試験

(1) バルプロ酸ナトリウム

健康成人男性にバルプロ酸ナトリウム500mg（1日2回）と本剤50mg、100mg及び150mg（1日1回）を反復併用した時のラモトリギンの薬物動態を以下に示した。健康成人に本剤のみを反復経口投与した時の成績と比べ、バルプロ酸ナトリウム併用時のラモトリギンの$t_{1/2}$は2倍以上であり、CLt/Fは1/2以下であった。また、血漿中バルプロ酸濃度に変動はみられたものの一定の傾向はみられず、その有効濃度域を維持していた（外国人データ）。[7.2、7.3、10.2参照]

表5　健康成人にバルプロ酸ナトリウムとラモトリギンを併用した時のラモトリギンの薬物動態パラメータ

本剤投与量	例	Cmax (μg/mL)	Cmin (μg/mL)	Tmax (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	AUCss (μg・hr/mL)	CLt/F (mL/min/kg)	Vd/F (L/kg)
50mg	18	3.45±0.61	2.53±0.46	1.83±0.98	75.3±14.1	66.7±10.9	0.17±0.03	0.94±0.10
100mg		6.78±1.13	5.02±0.97	1.96±1.00	69.6±14.3	132.5±22.6	0.17±0.04	0.88±0.09
150mg		9.44±1.71	6.48±1.52	2.02±0.96	69.6±14.8	178.2±37.1	0.20±0.05	1.03±0.18

平均値±標準偏差

(2) リファンピシン

健康成人男性にリファンピシン600mg（1日1回）を5日間投与した翌日に本剤25mgを単回経口投与した時のラモトリギンのみかけのクリアランス値及び$t_{1/2}$はそれぞれ5.13L/hr及び14.1時間であった。本剤単独投与（プラセボ5日間投与の翌日に本剤25mgを単回経口投与）した時のみかけのクリアランス値及び$t_{1/2}$はそれぞれ2.6L/hr及び23.8時間であり、リファンピシンの前投与によりラモトリギンのみかけのクリアランス値は有意に増加し、$t_{1/2}$は有意に短縮した[15]（外国人データ）。[6.、7.2、7.3、10.2参照]

(3) ロピナビル・リトナビル配合剤

健康成人を対象とした試験において、本剤とロピナビル・リトナビル配合剤との併用投与により、ラモトリギンの血中濃度が約50%低下した[16]（外国人データ）。[6.、7.2、7.3、10.2参照]

(4) アタザナビル+リトナビル

健康成人男性を対象とした試験において、本剤（100mg）とアタザナビル（300mg）、リトナビル（100mg）の3剤を併用投与した時のラモトリギンのAUC、Cmaxは、本剤（100mg）を単回投与した時と比較してそれぞれ32%、6%低下した[17]（外国人データ）。[10.2参照]

(5) リスペリドン

健康成人を対象とした試験において、本剤（400mg/日）の反復投与はリスペリドン単回投与時（2mg）の薬物動態に臨床的に問題となる影響を与えなかった。リスペリドン2mgとラモトリギンの併用投与後、14例中12例に傾眠がみられた。ラモトリギン単独投与例では傾眠の報告はなく、リスペリドン単独投与では20例中1例に傾眠がみられた（外国人データ）。[10.2参照]

(6) 経口避妊薬（エチニルエストラジオール30μg及びレボノルゲストレル150μg含有）

健康成人女性に本剤300mgと経口避妊薬を併用した時、血漿中ラモトリギンの$AUC_{0\text{-}24}$及びCmaxは本剤の単独投与時のそれぞれ48%及び61%であり、経口避妊薬との併用により血漿中ラモトリギン濃度は明らかに低下した。経口避妊薬休薬期間（7日間）では、本剤の血中濃度が徐々に上昇し、休薬終了時には経口避妊薬服用期間と比較して平均約2倍となった。また、レボノルゲストレルの$AUC_{0\text{-}24}$及びCmaxは経口避妊薬単独投与時のそれぞれ81%及び88%であった。一方、エチニルエストラジオールの$AUC_{0\text{-}24}$は経口避妊薬単独投与時の93%であったが、Cmaxに違いはみられなかった（外国人データ）。[10.2参照]

(7) オランザピン

健康成人男性に本剤200mg（1日1回）とオランザピン15mg（1日1回）を反復投与した時の定常状態（56日目）におけるラモトリギンの$AUC_{0\text{-}24}$及びCmaxはラモトリギン単独投与時のそれぞれ76%及び80%に低下した。またラモトリギン併用投与時のオランザピンの$AUC_{0\text{-}24}$及びCmaxの幾何平均値はオランザピン単独投与時と同程度であった（外国人データ）。[6.、7.2参照]

(8) ゾニサミド

てんかん患者において、本剤（150～500mg/日）とゾニサミド（200～400mg/日）を35日間併用した時、ラモトリギンの薬物動態に影響を与えなかった[18]。[6.、7.2参照]

(9) ガバペンチン

本剤単独及び本剤とガバペンチンの併用投与を受けた34例のてんかん患者におけるレトロスペクティブ分析によれば、ガバペンチンはラモトリギンのみかけのクリアランスに影響を与えなかった[19]（外国人データ）。[6.、7.2参照]

(10) トピラマート

てんかん患者において、本剤とトピラマート（最高：400mg/日）との併用はラモトリギンの定常状態時のAUC、Cmin、Cmaxに影響を与えなかった[20]（外国人データ）。[6.、7.2参照]

(11) レベチラセタム

てんかん患者において、本剤とレベチラセタム（1000～4000mg/日）との併用は、相互の薬物動態に影響を与えなかった[21),22)]（外国人データ）。[6.、7.2参照]

(12) ペランパネル

てんかん患者において、本剤とペランパネル（12mg/日）を併用投与した時のラモトリギンのみかけのクリアランスは、ペランパネル非併用時と比較して9.3%の増加と推定され、顕著な差はみられなかった[23]（外国人データ）。[6.、7.2参照]

(13) ラコサミド

てんかん患者において、本剤とラコサミド（200、400mg/日）との併用は、血漿中ラモトリギン濃度に影響を与えなかった[24]（外国人データ）。[6.、7.2参照]

(14) プレガバリン

本剤（100～600mg/日）を単剤で維持投与しているてんかん患者にプレガバリン200mg（1日3回）を反復経口投与した時、プレガバリンは定常状態における血漿中ラモトリギン濃度（トラフ値）に影響を与えなかった[25]（外国人データ）。[6.、7.2参照]

(15) シメチジン

健康成人男性にシメチジン400mg（1日2回）を5日間投与した翌日に本剤25mgを単回経口投与した時と本剤単独投与（プラセボ5日間投与の翌日に本剤25mgを単回経口投与）した時のラモトリギンの薬物動態パラメータに顕著な差はみられなかった[15]（外国人データ）。[6.、7.2参照]

(16) リチウム

健康成人男性に本剤100mg（1日1回）と無水グルコン酸リチウム2g（1日2回）を6日間反復経口投与した時と無水グルコン酸リチウム単独投与時のリチウムの薬物動態パラメータに顕著な差はみられなかった（外国人データ）。[6.、7.2参照]

(17) アリピプラゾール

本剤100～400mg/日を維持投与している双極性障害患者において、アリピプラゾール10～30mg/日を併用投与した時、ラモトリギンのCmax及びAUCは約10%低下した[26]（外国人データ）。[6.、7.2参照]

16.7.3 *In vitro*試験

ラモトリギンは有機カチオントランスポーター（OCT2）を介した腎尿細管分泌を阻害する可能性が示された。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈各種てんかんの治療〉

17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（成人、単剤療法）

成人における部分発作又は強直間代発作を有する新たに診断されたてんかん患者及び再発したてんかん患者（未治療）65例（日本人39例）を対象に、日本及び韓国において非対照非盲検試験[27]を実施した。維持用量を200mg/日となるよう設定して実施した。発作型別の維持療法期（漸増期終了時から24週間）における発作消失維持率は、下表のとおりであった。

発作型	評価例数	発作消失維持例	発作消失維持率[注] (%) [95%信頼区間]
すべての発作型	65	28	43.1 [30.85,55.96]
部分発作	55	22	40.0 [27.02,54.09]
強直間代発作	10	8	80.0 [44.39,97.48]

注）維持療法期に発作消失が維持された症例数/本剤投与症例数

維持投与期を終了した後の継続投与期（24週間）における発作消失維持率は、下表のとおりであった。なお、継続投与期は日本のみで実施された。

発作型	評価例数	発作消失維持例	発作消失維持率[注] (%) [95%信頼区間]
すべての発作型	19	16	84.2 [60.42,96.62]
部分発作	13	12	92.3 [63.97,99.81]
強直間代発作	6	5	83.3 [35.88,99.58]

注）継続投与期に発作消失が維持された症例数/本剤投与症例数

副作用発現頻度は、31%（20/65例）であった。主な副作用は、発疹15%（10/65例）、頭痛、めまい、及び胃腸障害各3%（2/65例）であった（承認時）。

17.1.2 国際共同第Ⅲ相試験（小児、単剤療法）

小児における定型欠神発作を有する新たに診断された4歳から12歳のてんかん患者（未治療）20例（日本人16例）を対象に、日本及び韓国において単剤投与による非対照非盲検試験[28]を実施した。維持用量は発作の状態や安全性を考慮して1.2～10.2mg/kg/日又は400mg/日（いずれか低い用量）[注]の範囲内で増減可能とした。

維持療法期終了時（維持療法期における12週時）においてHV-EEGにより定型欠神発作の消失が確認された被験者数は、治験薬投与症例数20例中7例であり、その割合（95%信頼区間）は、35.0（15.39～59.22）%であった。

維持療法期を終了した後の継続投与期12週時において、HV-EEGにより定型欠神発作の消失が確認された被験者数は、継続投与期に移行した7例中6例であり、その割合（95%信頼区間）は85.7（42.13～99.64）%であった。

副作用発現頻度は、35%（7/20例）であった。その内訳は、発疹25%（5/20例）、肝機能検査値異常及び頭痛各5%（1/20例）であった（承認時）。

注）小児の定型欠神発作に対する承認された本剤の単剤投与の維持用量は1日1～10mg/kg、最大200mgである。

17.1.3 海外第Ⅲ相試験（小児及び成人、単剤療法）

部分発作又は強直間代発作を有する新たに診断されたてんかん患者及び再発したてんかん患者（未治療）343例（12～72歳）を対象に、カルバマゼピン対照非盲検試験[29]を実施した。本剤の維持用量を100mg/日又は200mg/日と設定した。維持投与期（漸増期終了時から24週間）における発作消失維持率は、下表のとおりであった。

	本剤100mg/日群	本剤200mg/日群	カルバマゼピン群
評価例数	115	111	117
発作消失維持例	59	67	64
発作消失維持率[注] (%) [95%信頼区間]	51.3 [41.81,60.73]	60.4 [50.63,69.52]	54.7 [45.23,63.92]

注）維持投与期に発作消失が維持された症例数/本剤投与症例数

本剤群における副作用発現頻度は、26%（58/226例）であった。

17.1.4 国内第Ⅲ相試験（成人、併用療法）

成人における部分発作及び全般発作に対するAdd-on投与による第Ⅲ相試験（二重盲検比較試験）[30]を実施した。本剤の維持用量はバルプロ酸ナトリウム併用患者には150mg、バルプロ酸ナトリウム非併用患者には300mg、維持用量期間8週間と設定して実施した。有効性解析対象症例における最終全般改善度及び各発作型における最終全般改善度は以下のとおりであった。

投与群	症例数	最終全般改善度						検定 Wilcoxon
		著明改善	改善	やや改善	不変	悪化	判定不能	
ラモトリギン群	87	10 (11%)	20 (23%)	16 (18%)	26 (30%)	12 (14%)	3 (3%)	p=0.0119
プラセボ群	89	8 (9%)	13 (15%)	9 (10%)	34 (38%)	23 (26%)	2 (2%)	

発作型	投与群	症例数	著明改善	改善	やや改善	不変	悪化	判定不能	改善率
部分発作	ラモトリギン群	66	6	17	9	22	10	2	23（35%）
	プラセボ群	66	6	12	7	20	20	1	18（27%）
強直間代発作	ラモトリギン群	7	0	3	2	1	1	0	3（43%）
	プラセボ群	11	1	1	1	7	1	0	2（18%）
Lennox-Gastaut症候群の全般発作	ラモトリギン群	11	1	3	3	2	2	0	4（36%）
	プラセボ群	16	1	0	1	10	4	0	1（6%）

本剤群における副作用発現頻度は、37%（32/87例）であった。主な副作用は、傾眠20%（17/87例）、浮動性めまい13%（11/87例）、頭痛及び複視各5%（4/87例）であった。

17.1.5 国内第Ⅲ相試験（小児、併用療法）

小児における部分発作及び全般発作に対するAdd-on投与による第Ⅲ相試験（単盲検比較試験）[31]を実施した。本剤の維持用量はバルプロ酸ナトリウム併用患者には約1～5mg/kg/日（バルプロ酸ナトリウムを併用し、グルクロン酸抱合を誘導する薬剤を非併用の患者には約1～3mg/kg/日）、バルプロ酸ナトリウム非併用患者には約5～15mg/kg/日、維持用量期間8週間と設定して実施した。有効性解析対象症例における最終全般改善度及び各発作型における最終全般改善度は以下のとおりであった。

投与群	症例数	最終全般改善度						検定 Wilcoxon
		著明改善	改善	やや改善	不変	悪化	判定不能	
ラモトリギン群	86	12（14%）	26（30%）	18（21%）	18（21%）	9（10%）	3（3%）	p=0.0009
ゾニサミド群	82	3（4%）	17（21%）	17（21%）	22（27%）	20（24%）	3（4%）	

発作型	投与群	症例数	著明改善	改善	やや改善	不変	悪化	判定不能	改善率
部分発作	ラモトリギン群	33	5	7	7	9	5	0	12（36%）
	ゾニサミド群	39	3	11	9	8	6	2	14（36%）
強直間代発作	ラモトリギン群	17	3	9	1	2	1	1	12（71%）
	ゾニサミド群	12	0	1	3	4	4	0	1（8%）
Lennox-Gastaut症候群の全般発作	ラモトリギン群	33	3	11	8	6	4	1	14（42%）
	ゾニサミド群	34	0	5	6	11	12	0	5（15%）

本剤群における副作用発現頻度は、43%（37/87例）であった。主な副作用は、傾眠26%（23/87例）、浮動性めまい7%（6/87例）であった。

17.1.6 海外臨床試験（成人、併用療法）

成人における部分発作に対するAdd-on投与による二重盲検クロスオーバー比較試験[32),33)]を実施した。本剤の維持用量を400mg/日（バルプロ酸ナトリウム非併用）、維持用量期間9週間と設定して実施した結果、本剤群における発作頻度減少率はプラセボ群と比較して有意に高かった。

本剤投与期における副作用発現頻度は、70%（66/94例）であった。主な副作用は、浮動性めまい30%（28/94例）、失調27%（25/94例）、複視18%（17/94例）であった。

また、本剤の維持用量を300mg/日（バルプロ酸ナトリウム非併用）又は150mg/日（バルプロ酸ナトリウム併用）、維持用量期間12週間と設定して実施した結果、本剤群における発作頻度減少率はプラセボ群と比較して有意に高かった。

本剤投与期における副作用発現頻度は、71%（29/41例）であった。主な副作用は、浮動性めまい17%（7/41例）、悪心15%（6/41例）、頭痛及び失調各12%（5/41例）であった。

投与量	症例数	発作頻度減少率中央値[注1)]
400mg	88	25%***
150mg[注2)] 又は300mg	41	26%***

注1）プラセボとの差

注2）バルプロ酸ナトリウム併用の場合

***：p<0.001

17.1.7 海外臨床試験（小児、併用療法）

小児における部分発作に対するAdd-on投与による二重盲検並行群間比較試験[34)]を実施した。本剤の維持用量をバルプロ酸ナトリウム併用患者には約5mg/kg/日（最大250mg/日）、バルプロ酸ナトリウム非併用患者には約15mg/kg/日（最大750mg/日）、維持用量期間12週間と設定して実施した結果、本剤群における発作頻度減少率はプラセボ群と比較して有意に高かった。

投与群	症例数	発作頻度減少率中央値
ラモトリギン群	98	36%**
プラセボ群	101	7%

**：p<0.01

本剤群における副作用発現頻度は、65%（64/98例）であった。主な副作用は、傾眠18%（18/98例）、浮動性めまい15%（15/98例）、失調10%（10/98例）であった。

17.1.8 海外臨床試験（小児及び成人、併用療法）

Lennox-Gastaut症候群（3～25歳）における全般発作に対するAdd-on投与による二重盲検並行群間比較試験[35)]を実施した。本剤の維持用量をバルプロ酸ナトリウム併用患者には約5mg/kg/日（最大200mg/日）、バルプロ酸ナトリウム非併用患者には約15mg/kg/日（最大400mg/日）、維持用量期間10週間と設定して実施した結果、本剤群における発作頻度減少率はプラセボ群と比較して有意に高かった。

投与群	症例数	発作頻度減少率中央値
ラモトリギン群	78	32%*
プラセボ群	89	9%

*：p<0.05

本剤群における副作用発現頻度は、30%（24/79例）であった。主な副作用は、発疹8%（6/79例）、嘔吐、悪心及び失調各4%（3/79例）であった。

17.1.9 海外臨床試験（小児及び成人、併用療法）

強直間代発作（2～55歳）に対するAdd-on投与による二重盲検並行群間比較試験[36)]を実施した。本剤の維持用量をバルプロ酸ナトリウム併用患者では、2～12歳には約3mg/kg/日（最大200mg/日）、12歳超には200mg/日、バルプロ酸ナトリウム非併用患者では、2～12歳には12mg/kg/日（最大400mg/日）、12歳超には400mg/日、維持用量期間12週間と設定して実施した結果、本剤群における発作頻度減少率はプラセボ群と比較して有意に高かった。

投与群	症例数	発作頻度減少率中央値
ラモトリギン群	58	82%**
プラセボ群	59	43%

**：p=0.006

本剤群における副作用発現頻度は、22%（13/58例）であった。主な副作用は、浮動性めまい、傾眠及び悪心各5%（3/58例）であった。

〈双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制〉

17.1.10 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（成人）

双極I型障害を有する患者（215例）を対象に、第1期（8～16週間）として非盲検下で本剤200mgを投与し、第2期（26週間）として、症状が安定した患者を対象にプラセボ対照ランダム化治療中止試験[37)]を実施した。主要評価項目である第2期開始から治験を中止・脱落するまでの期間（Time to withdrawal from study：TWS）は、下図表のとおりであり、イベント発現までの時間は、ラモトリギン群ではプラセボ群と比較して長く、統計学的な有意差が認められた（p=0.010、ログランク検定）。

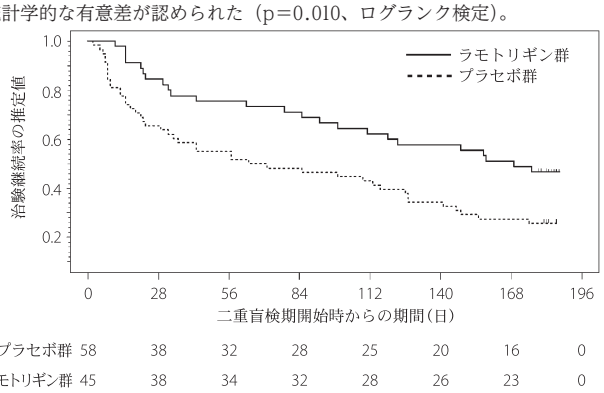


図1 第Ⅱ/Ⅲ相試験におけるTWSのKaplan-Meier曲線

表1 第Ⅱ/Ⅲ相試験におけるTWS

	プラセボ群	ラモトリギン群
評価例数	58例	45例
イベント発現割合	74.1%（43例）	53.3%（24例）
TWS中央値［95%信頼区間］（日）	67.5［32.0,127.0］	169.0［111.0,n/c］
プラセボ群との比較[注)]		p=0.010

n/c：算出不能

注）ログランク検定

副作用発現頻度は、34%（74/215例）であった。主な副作用は、発疹7%（15/215例）、頭痛4.2%（9/215例）、胃腸障害及び傾眠各3.7%（8/215例）であった。

17.1.11 国内長期投与試験（成人）

第Ⅱ/Ⅲ相試験に継続して実施した52週間の非盲検長期投与試験において、併用薬により調節した用法及び用量（50～400mg/日）で本剤を投与した結果は、下表のとおりであった。

評価時期	例数	CGI-S[注1)]		HAM-D17[注2)]		YMRS[注3)]	
		合計点	変化量	合計点	変化量	合計点	変化量
試験開始時	92	2.9±1.1	−	9.7±8.0	−	3.0±5.5	−
6週	84	2.2±0.9	-0.7±1.0	4.3±4.9	-4.7±7.2	2.6±4.4	-0.3±5.9
16週	78	2.1±0.9	-0.7±1.2	5.2±6.0	-3.8±7.5	1.7±3.0	-1.3±6.1
28週	77	2.1±1.0	-0.7±1.2	4.5±5.1	-4.5±7.7	2.0±5.2	-1.1±5.8
40週	70	2.1±1.0	-0.6±1.2	4.7±5.5	-3.9±7.7	1.7±4.0	-1.1±6.7
52週	68	1.8±0.8	-1.0±1.1	3.9±5.3	-4.4±6.9	0.8±1.7	-2.1±6.0
最終評価時[注4)]	92	2.1±1.2	-0.8±1.2	5.5±7.3	-4.3±7.2	1.9±5.6	-1.1±7.1

平均値±標準偏差

注1）対象疾患の重症度

注2）ハミルトンうつ病評価尺度（17項目）

注3）ヤング躁病評価尺度

注4）LOCF（Last Observation Carried Forward）にて欠測値を補完、HAM-D17及びYMRSについては91例

長期投与試験に移行した症例における副作用発現頻度は、21%（19/92例）であった。主な副作用は、胃腸障害5.4%（5/92例）であった（承認時）。

17.3 その他

17.3.1 国内臨床試験における用量の違いによる発疹等の皮膚障害の発現率（バルプロ酸ナトリウム併用患者）

承認用量（初回用量及びその後の漸増用量）より高い用量で投与した国内臨床試験（バルプロ酸ナトリウム併用患者）での発疹等の皮膚障害の発現率は10.4%（18/173例）であったのに対し、バルプロ酸ナトリウム併用患者において承認用量で投与した第Ⅲ相臨床試験では2.9%（3/102例）であった。[7.1、8.1参照]

試験	症例数	発疹等の皮膚障害の発現例数（発現率）
承認用量で投与した第Ⅲ相臨床試験	102	3（2.9%）
承認用量より高い用量で投与した国内臨床試験	173	18（10.4%）

17.3.2 国内臨床試験における皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）の発現率

成人及び小児てんかん患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験において、547例中3例（0.5%）に皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）が認められ、いずれもバルプロ酸ナトリウムを併用し、承認用量（初回用量及びその後の漸増用量）より高い用量を投与した症例であった（成人：335例中1例（0.3%）、小児：212例中2例（0.9%））。[7.1、8.1参照]

17.3.3 海外臨床試験における重篤な皮膚障害の発現率（小児及び成人）

てんかん患者を対象としたAdd-on投与による二重盲検比較試験8試験における重篤な皮膚障害の発現率は以下のとおりであった。[1.3、8.1参照]

試験		重篤な皮膚障害の発現例数（発現率）		
		バルプロ酸ナトリウム併用	バルプロ酸ナトリウム非併用	合計
承認用量[注)]で投与した海外臨床試験[36)]	成人	0/16（0%）	0/30（0%）	0/46（0%）
	小児	0/8（0%）	0/4（0%）	0/12（0%）
承認用量より高い用量で投与した海外臨床試験[32)～35),38)～40)]	成人	0/27（0%）	4/605（0.7%）	4/632（0.6%）
	小児	3/95（3.2%）	2/82（2.4%）	5/177（2.8%）
合計	成人	0/43（0%）	4/635（0.6%）	4/678（0.6%）
	小児	3/103（2.9%）	2/86（2.3%）	5/189（2.6%）

注）国内承認用量（初回用量及びその後の漸増用量）

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

Na^+チャネルを頻度依存的かつ電位依存的に抑制することによって神経膜を安定化させ、グルタミン酸等の興奮性神経伝達物質の遊離を抑制することにより抗痙攣作用を示すと考えられている[41),42)]。

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 マウス及びラットの最大電撃痙攣を抑制する[43)]。

18.2.2 薬物（ペンチレンテトラゾール、4-アミノピリジン及び6,7-dimethoxy-4-ethyl-β-carboline-3-carboxylate（DMCM））によりマウスに誘発される強直性痙攣を抑制する[43)～45)]。

18.2.3 ラット及びイヌの海馬における電気刺激誘発後発射を抑制する[46)]。

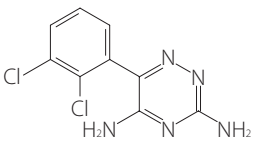
18.2.4 扁桃核及び海馬キンドリングラットにおいて、キンドリング発作を抑制し、後発射持続時間を短縮する[47),48)]。また、扁桃核キンドリングラットにおいてはキンドリングの形成を抑制する[48)]。

18.2.5 各種遺伝的てんかん動物モデル（聴原性発作マウス及びラット、ELマウス、lethargicマウス）のてんかん様発作を抑制する[49)～51)]。

18.2.6 ラットにおける協調性運動障害作用は弱く、治療係数（協調性運動障害を示すED_{50}値/抗痙攣作用のED_{50}値の比）は、フェニトインやジアゼパムよりも高い値を示す[50)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ラモトリギン（Lamotrigine）
化　学　名：3,5-Diamino-6-(2,3-dichlorophenyl)-1,2,4-triazine
分　子　式：$C_9H_7Cl_2N_5$
分　子　量：256.09
化学構造式：



性　　状：白色～微黄白色の粉末である。
分配係数：0.4（pH1.2、1-オクタノール／水系）
　　8.0（pH6.0、1-オクタノール／水系）

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

〈ラミクタール錠小児用2mg〉
140錠［14錠（PTP）×10］
〈ラミクタール錠小児用5mg〉
140錠［14錠（PTP）×10］
〈ラミクタール錠25mg〉
140錠［14錠（PTP）×10］
〈ラミクタール錠100mg〉
140錠［14錠（PTP）×10］

23. 主要文献

1) Newport DJ, et al.：Pediatrics. 2008；122：e223-231
2) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル　薬剤性過敏症症候群
3) Wolf P, et al.：J Epilepsy. 1992；5：73-79
4) Yuen AW, et al.：Br J Clin Pharmacol. 1992；33：511-513
5) Binnie CD, et al.：Epilepsia. 1986；27：248-254
6) Jawad S, et al.：Epilepsy Res. 1987；1：194-201
7) Anderson GD, et al.：Clin Pharmacol Ther. 1996；60：145-156
8) Morris RG, et al.：Br J Clin Pharmacol. 1998；46：547-551
9) Yuen WC, et al.：Br J Clin Pharmacol. 1988；26：242P
10) Magdalou J, et al.：J Pharmacol Exp Ther. 1992；260：1166-1173
11) Green MD, et al.：Drug Metab Dispos. 1995；23：299
12) Fillastre JP, et al.：Drugs Exp Clin Res. 1993；19：25-32
13) Marcellin P, et al.：Br J Clin Pharmacol. 2001；51：410-414
14) Posner J, et al.：J Pharm Med. 1991；1：121-128
15) Ebert U, et al.：Eur J Clin Pharmacol. 2000；56：299-304
16) van der Lee MJ, et al.：Clin Pharmacol Ther. 2006；80：159-168
17) Burger DM, et al.：Clin Pharmacol Ther. 2008；84：698-703
18) Levy RH, et al.：Ther Drug Monit. 2005；27：193-198
19) Weintraub D, et al.：Arch Neurol. 2005；62：1432-1436
20) Doose DR, et al.：Epilepsia. 2003；44：917-922
21) Gidal BE, et al.：Epilepsy Res. 2005；64：1-11
22) Perucca E, et al.：Epilepsy Res. 2003；53：47-56
23) Majid O, et al.：Br J Clin Pharmacol. 2016；82：422-430
24) Halász P, et al.：Epilepsia. 2009；50：443-453
25) Brodie MJ, et al.：Epilepsia. 2005；46：1407-1413
26) Schieber FC, et al.：Hum Psychopharmacol. 2009；24：145-152
27) Yamamoto T, et al.：Epilepsy & Seizure Journal of Japan Epilepsy Society. 2014；7：55-65
28) Yasumoto S, et al.：Brain Dev. 2016；38：407-413
29) Reunanen M, et al.：Epilepsy Res. 1996；23：149-155
30) 村崎光邦ほか：臨床精神薬理. 2008；11：117-134
31) 大田原俊輔ほか：てんかん研究. 2008；25：425-440
32) Messenheimer J, et al.：Epilepsia. 1994；35：113-121
33) Schapel GJ, et al.：J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1993；56：448-453
34) Duchowny M, et al.：Neurology. 1999；53：1724-1731
35) Motte J, et al.：N Engl J Med. 1997；337：1807-1812
36) Biton V, et al.：Neurology. 2005；65：1737-1743
37) 小山司ほか：臨床精神医学. 2011；40：369-383
38) Matsuo F, et al.：Neurology. 1993；43：2284-2291
39) Schachter SC, et al.：J Epilepsy. 1995；8：201-209
40) Sander JW, et al.：Epilepsy Res. 1990；6：221-226
41) Xie X, et al.：Pflügers Arch. 1995；430：437-446
42) Leach MJ, et al.：Epilepsia. 1986；27：490-497
43) Miller AA, et al.：Epilepsia. 1986；27：483-489
44) Cramer CL, et al.：Life Sci. 1994；54：PL271-275
45) Dalby NO, et al.：Epilepsy Res. 1997；28：63-72
46) Wheatley PL, et al.：Epilepsia. 1989；30：34-40
47) Otsuki K, et al.：Epilepsy Res. 1998；31：101-112
48) Stratton SC, et al.：Epilepsy Res. 2003；53：95-106
49) De Sarro G, et al.：Neuropharmacology. 1996；35：153-158
50) Smith SE, et al.：Epilepsy Res. 1993；15：101-111
51) Hosford DA, et al.：Epilepsia. 1997；38：408-414

24. 文献請求先及び問い合わせ先

グラクソ・スミスクライン株式会社
東京都港区赤坂1-8-1
カスタマー・ケア・センター
TEL：0120-561-007（9：00～17：45/土日祝日及び当社休業日を除く）
FAX：0120-561-047（24時間受付）

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

グラクソ･スミスクライン株式会社
東京都港区赤坂１－８－１
http://jp.gsk.com

2022年11月改訂（第２版　承認条件削除）
2019年９月改訂（第１版）

最新の添付文書を参照すること

日本標準商品分類番号
871139

貯　　法：室温保存
有効期間：5年

	錠100mg	錠200mg
承認番号	22500AMX00887000	22500AMX00888000
販売開始	2013年５月	2013年５月

抗てんかん剤
ルフィナミド製剤

処方箋医薬品注）

イノベロン®錠100mg
イノベロン®錠200mg

Inovelon® tablets

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）
本剤の成分又はトリアゾール誘導体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	イノベロン錠100mg	イノベロン錠200mg
有効成分	1錠中 ルフィナミド100mg	1錠中 ルフィナミド200mg
添加剤	クロスカルメロースナトリウム、軽質無水ケイ酸、結晶セルロース、酸化チタン、三二酸化鉄、ステアリン酸マグネシウム、タルク、トウモロコシデンプン、乳糖水和物、ヒプロメロース、マクロゴール6000、ラウリル硫酸ナトリウム	クロスカルメロースナトリウム、軽質無水ケイ酸、結晶セルロース、酸化チタン、三二酸化鉄、ステアリン酸マグネシウム、タルク、トウモロコシデンプン、乳糖水和物、ヒプロメロース、マクロゴール6000、ラウリル硫酸ナトリウム

3.2 製剤の性状

販売名		イノベロン錠100mg	イノベロン錠200mg
剤形		フィルムコーティング錠 （楕円形） （割線入り）	フィルムコーティング錠 （楕円形） （割線入り）
識別コード		ЄZ261	ЄZ262
外形	表		
	裏		
	側面		
長径（mm）		10.2	15.2
短径（mm）		5.4	6.2
質量（mg）		187	374
厚さ（mm）		4.0	4.5
色		淡赤色	淡赤色

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Lennox-Gastaut症候群における強直発作及び脱力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

4歳以上の小児
体重15.0～30.0kgの場合：通常、ルフィナミドとして、最初の2日間は1日200mgを1日2回に分けて食後に経口投与し、その後は2日ごとに1日用量として200mg以下ずつ漸増する。維持用量は1日1000mgとし、1日2回に分けて食後に経口投与する。なお、症状により、1日1000mgを超えない範囲で適宜増減するが、増量は2日以上の間隔をあけて1日用量として200mg以下ずつ行うこと。
体重30.1kg以上の場合：成人の用法・用量に従う。

成人
通常、ルフィナミドとして、最初の2日間は1日400mgを1日2回に分けて食後に経口投与し、その後は2日ごとに1日用量として400mg以下ずつ漸増する。維持用量は体重30.1～50.0kgの患者には1日1800mg、体重50.1～70.0kgの患者には1日2400mg、体重70.1kg以上の患者には1日3200mgとし、1日2回に分けて食後に経口投与する。なお、症状により維持用量を超えない範囲で適宜増減するが、増量は2日以上の間隔をあけて1日用量として400mg以下ずつ行うこと。

参考

	4歳以上の小児	4歳以上の小児及び成人		
体重	15.0～30.0kg	30.1～50.0kg	50.1～70.0kg	70.1kg以上
1・2日目	200mg/日	400mg/日		
3日目以降	2日間毎に200mg以下ずつ漸増する。	2日間毎に400mg以下ずつ漸増する。		
維持用量	1000mg/日	1800mg/日	2400mg/日	3200mg/日

7．用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤は他の抗てんかん薬と併用して使用すること。国内臨床試験において、本剤単独投与での使用経験はない。

7.2 バルプロ酸ナトリウムとの併用により本剤の血中濃度が上昇することがあるので、本剤の投与の際には、慎重に症状を観察しながら増量すること。体重30.0kg未満の患者では体重30.0kg以上の患者よりも大きな影響が認められているため特に注意すること。［10.2、16.7.1 参照］

8．重要な基本的注意

8.1 本剤の投与によりてんかん重積状態があらわれることがあるので、本剤投与中は患者の状態を十分に観察し、てんかん重積状態が生じた場合には適切な処置を行うこと。また、本剤投与後に新たな発作型の出現又はてんかん重積状態の頻度の増加が認められた場合には、本剤投与継続の必要性を慎重に判断すること。

8.2 連用中における投与量の急激な減量ないし投与中止により、てんかん発作の増悪又はてんかん重積状態があらわれることがあるので、本剤の投与を中止する場合には、発疹の発現等安全性の観点から直ちに投与を中止しなければならない場合を除き、少なくとも2日ごとに徐々に減量し、1週間以上かけて中止すること。

8.3 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等、危険を伴う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 他の抗てんかん薬に対しアレルギー歴又は発疹発現の既往歴がある患者
本剤の投与による薬剤性過敏症症候群が報告されている。［11.1.1 参照］

9.1.2 先天性QT短縮症候群の患者
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、本剤投与前及び投与中は定期的に心電図検査を実施するなど、患者の状態を慎重に観察すること。本剤投与によりQT間隔が過度に短縮するおそれがある。［17.3 参照］

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害患者
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、患者の状態を慎重に観察しながら投与することとし、必要に応じて投与量を調節するなど適切な処置を行うこと。重度の肝障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。

9.3.2 肝機能障害患者
本剤は肝臓で代謝されるため、血中濃度が上昇するおそれがある。

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。動物実験で、妊娠ラットに投与したとき、非妊娠ラットと比較して、母動物の摂餌量減少の増強及び体重増加抑制の増強が報告されている。また、妊娠ラットに150mg/kgを経口投与したとき、母動物毒性に起因する出生後初期の出生児死亡率の増加及び出生児の生後体重の増加抑制が報告されている。

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。ラット及びウサギに^{14}C - ルフィナミドを経口投与したとき、乳汁中へ移行することが報告されている。

9.7 小児等

9.7.1 発疹及び発熱等の症状が認められた場合には注意すること。小児には、発疹の初期徴候は感染と誤診されやすい。

9.7.2 低出生体重児、新生児、乳児、4歳未満又は体重15kg未満の幼児を対象とした国内臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

一般に高齢者では生理機能が低下している。なお、外国での試験では、高齢者と非高齢者との間で、薬物動態に明らかな差は認められていない。[16.6.2 参照]

10. 相互作用

本剤は主にカルボキシエステラーゼで代謝される。[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
バルプロ酸ナトリウム [7.2、16.7.1、16.7.5 参照]	本剤の血中濃度が上昇することがあるので、必要に応じて本剤の用量を調節すること。	相手薬剤により代謝酵素であるカルボキシエステラーゼが阻害され、本剤のクリアランスが低下する。
フェノバルビタール プリミドン カルバマゼピン [16.7.1 参照]	本剤の血中濃度が低下する可能性がある。	機序は不明である。
フェニトイン [16.7.1 参照]	本剤の血中濃度が低下する可能性がある。また、相手薬剤の血中濃度を上昇させるおそれがある。	機序は不明である。
CYP3A4（又はCYP3A）で代謝される薬剤 クロバザム カルバマゼピン エトスクシミド トピラマート ゾニサミド トリアゾラム等 [16.7.1、16.7.2 参照]	相手薬剤の代謝を促進し、作用を減弱させるおそれがある。	本剤のCYP3A4に対する誘導作用によると考えられる。
経口避妊薬 エチニルエストラジオール・ノルエチステロン [16.7.4 参照]	相手薬剤の代謝を促進し、作用を減弱させるおそれがある。	機序は不明である。

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 薬剤性過敏症症候群（頻度不明）

初期症状として発疹、発熱がみられ、さらにリンパ節腫脹、肝機能障害等の臓器障害、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがある。[9.1.1 参照]

11.1.2 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（頻度不明）

発熱、眼充血、紅斑、水疱・びらん、咽頭痛等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

	10%以上	3～10%未満	3%未満	頻度不明
過敏症		発疹		
消化器	食欲減退（17.2%） 嘔吐（12.1%） 便秘（10.3%）	悪心		
精神神経系	傾眠（20.7%）	浮動性めまい、てんかん重積状態、激越、頭痛	精神運動亢進、運動失調、痙攣	攻撃性、嗜眠
その他		体重減少		疲労、複視、霧視

13. 過量投与

本剤は血液透析により一部除去可能であり、発現している症状の程度に応じて血液透析の実施を考慮すること。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

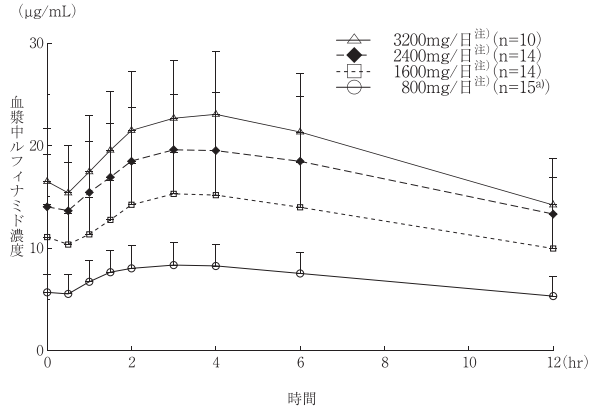
海外で実施された複数の抗てんかん薬における、てんかん、精神疾患等を対象とした199のプラセボ対照比較試験の検討結果において、自殺念慮及び自殺企図の発現リスクが、抗てんかん薬の服用群でプラセボ群と比較して約2倍高く（抗てんかん薬服用群:0.43%、プラセボ群:0.24%）、抗てんかん薬の服用群では、プラセボ群と比べ1000人あたり1.9人多いと計算された（95%信頼区間:0.6-3.9）。また、てんかん患者のサブグループでは、プラセボ群と比べ1000人あたり2.4人多いと計算されている。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 反復投与

健康成人を対象にルフィナミドを1日2回に分けて、800mg/日[注)]から食後に経口投与を開始し、3日ごとに増量した場合の800、1600、2400及び3200mg/日[注)]における定常状態の平均血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりである（被験者の体重の平均値±標準偏差は72.1±10.8kg）[1)]（外国人データ）。



健康成人での反復投与時の定常状態の血漿中濃度推移
（Mean+S.D.）

反復投与時の薬物動態パラメータ

1日投与量（mg/日）	n	C_{max}（μg/mL）	t_{max}[b]（hr）	$AUC_{0\text{-}12}$（μg・hr/mL）
800[注]	14[a]	8.93±1.89	3.00（2.00、6.04）	84.90±22.80
1600[注]	14	15.58±4.32	3.00（3.00、6.00）	153.00±46.20
2400[注]	14	20.41±5.75	3.50（1.99、6.01）	201.00±65.70
3200[注]	10	23.18±6.06	4.00（2.00、4.07）	229.00±57.10

（Mean±S.D.）

a）800mg/日のみ投与した1例は、血漿中濃度推移図の平均値の算出に含めたが、薬物動態パラメータの平均値の算出からは除いた。

b）中央値（最小値、最大値）

注）国内での承認用法及び用量と異なる。

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人に400mgを絶食下及び食後に単回経口投与[注]したとき、食後投与では絶食下と比べ血漿中ルフィナミドのC_{max}及びAUCはそれぞれ56%及び34%上昇したが、t_{max}及び$t_{1/2}$は一定であった[2]（外国人データ）。

注）国内での承認用法及び用量と異なる。

16.3 分布

16.3.1 血清蛋白結合率

34%（*in vitro*、濃度0.62～4.83μmol/L）[3]

16.4 代謝

ルフィナミドのヒト代謝に関与する主な酵素はカルボキシエステラーゼである。なお、主代謝物は薬理学的に不活性である。ヒトではチトクローム P450による酸化的代謝又はグルタチオン抱合は認められなかった[4),5)]。［10. 参照］

16.5 排泄

健康成人男性に^{14}C-ルフィナミド600mgを食後に単回経口投与[注]したとき、投与後48時間までに投与量の66%が主代謝物として、2%が未変化体として尿中より回収された。投与後168時間までに投与量の85%の放射能が尿中から、14%が糞中から回収された[5]（外国人データ）。

注）国内での承認用法及び用量と異なる。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス30mL/分未満）にルフィナミド400mgを食後に単回経口投与[注]した時の薬物動態は健康成人の薬物動態と類似していた。ルフィナミド400mgの食後単回経口投与[注] 3時間後に透析を受けた腎機能障害患者のC_{max}及びAUCはそれぞれ16%及び29%低下した[7]（外国人データ）。

16.6.2 高齢者

健康高齢者（66～77歳）及び健康成人を対象としてルフィナミドの単回経口投与時（400mg）[注]と反復経口投与時（800mg/日）[注]の薬物動態を検討した結果、ルフィナミドのC_{max}及びAUCに年齢に関連する有意な差は認められなかった[6]（外国人データ）。［9.8 参照］

注）国内での承認用法及び用量と異なる。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 抗てんかん薬

（1）**他の抗てんかん薬に対するルフィナミドの影響**

母集団薬物動態解析の結果より、ルフィナミド併用によるカルバマゼピン、ラモトリギン、フェノバルビタール及びフェニトインの血漿中濃度の変動は21%以内であった。また、フェニトインの血漿中濃度を7～21%上昇させると予測されたが、フェニトインは非線形性の薬物動態を示すため、フェニトインの血漿中濃度はモデル予測値を上回る可能性がある。なお、トピラマート及びバルプロ酸への影響は認められなかった[8]（外国人データ）。［10.2 参照］

（2）**ルフィナミドに対する他の抗てんかん薬の影響**

母集団薬物動態解析の結果より、カルバマゼピン、フェニトイン、プリミドン及びフェノバルビタールは、ルフィナミドの血漿中濃度を低下させることが示された。一方、バルプロ酸は、ルフィナミドの血漿中濃度を上昇させ、特に30kg未満の患者において、85%まで上昇させる可能性がある。なお、ラモトリギン、トピラマート及びベンゾジアゼピン系の薬剤の影響は認められなかった[9]（外国人データ）。［7.2、10.2 参照］

併用抗てんかん薬の相互作用の一覧[a]

併用抗てんかん薬	ルフィナミドの血漿中濃度に対する併用抗てんかん薬の影響
カルバマゼピン	22～30%減少[b]（カルバマゼピンの用量に依存）
フェノバルビタール フェニトイン プリミドン	26～50%減少[b]
バルプロ酸	14～85%増加[b]（バルプロ酸の血漿中濃度に依存）

a）母集団薬物動態モデルからの予測値

b）影響の程度は各併用抗てんかん薬の影響に加え、体表面積及び性別に依存する（体表面積の減少及び男性より女性において影響度合いは大きくなる）。

16.7.2 トリアゾラム

健康成人21名にルフィナミド800mg/日[注]を1日2回に分けて11日間食後に反復経口投与し、最終投与時にトリアゾラム0.25mgを食後併用投与したとき、単独投与時と比較してトリアゾラムのC_{max}及びAUCはそれぞれ24%及び36%低下した[10]（外国人データ）。［10.2 参照］

16.7.3 オランザピン

健康成人男性19名にルフィナミド800mg/日[注]を1日2回に分けて11日間食後に反復経口投与し、最終投与時にオランザピン5mgを食後に併用投与したとき、単独投与時と比較してオランザピンのC_{max}及びAUCに影響は認められなかった[10]（外国人データ）。

16.7.4 経口避妊薬（エチニルエストラジオール35μg及びノルエチステロン1mg合剤）

健康成人女性24名に経口避妊薬（1日1回）及びルフィナミド1600mg/日[注]を1日2回に分けて14日間食後に反復経口投与したとき、ルフィナミド併用時のエチニルエストラジオールのC_{max}及びAUCは、ルフィナミド非併用時と比較してそれぞれ31%及び22%低下した。一方、ノルエチステロンのC_{max}及びAUCは、それぞれ18%及び14%低下した[10]（外国人データ）。［10.2 参照］

16.7.5 *In vitro*試験

ルフィナミドのカルボキシエステラーゼによる代謝はバルプロ酸により阻害される可能性が示された[11]。［10.2 参照］

注）国内での承認用法及び用量と異なる。

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

体重15.0kg以上で4～30歳のLennox-Gastaut症候群患者59例を対象に本剤又はプラセボを12週間食後に経口投与する二重盲検比較試験（他の抗てんかん薬との併用療法）を実施した。維持用量は15.0～30.0kgの患者には1日1000mg、30.1～50.0kgの患者には1日1800mg、50.1～70.0kgの患者には1日2400mg、70.1kg以上の患者には1日3200mgと設定した。その結果、本剤群では強直・脱力発作頻度がプラセボ群と比較して有意に減少した。また、副作用の発現率は、本剤群62.1%（18/29例）、プラセボ群16.7%（5/30例）であった。本剤群で発現率の高かった副作用は、食欲減退17.2%（5/29例）、傾眠17.2%（5/29例）及び嘔吐13.8%（4/29例）であった。プラセボ群で複数例に発現した副作用はなかった[13]。

強直・脱力発作頻度変化率[a)]	ルフィナミド群（28例[b)]）	プラセボ群（30例）
中央値 最小値、最大値	-24.20% -93.5%、27.2%	-3.25% -81.6%、151.9%
群間差[c)] ［90%信頼区間］	-26.65% ［-40.30%、-11.80%］	
優越性検定[d)]	0.003	

a）発作頻度変化率は、観察期（4週間）と有効性評価期（漸増期2週間及び用量維持期10週間）の期間中に発現した発作回数を、それぞれ28日あたりの発作頻度に換算して算出した。
b）対象疾患の診断が妥当でないと判断された1例を除外した。
c）Hodges-Lehmann推定値
d）Wilcoxon順位和検定のp値、有意水準は両側10%

17.1.2 国内長期投与試験

第Ⅲ相試験を完了した54例を対象として、長期投与試験（最長約16.3ヵ月）を実施した。その結果、各評価時期において強直・脱力発作頻度の減少が継続して認められ、投与40週後の強直・脱力発作頻度変化率（中央値）は-47.60%であった。また、副作用発現率は68.5%（37/54例）であった。発現率10%以上の副作用は、傾眠20.4%（11/54例）、食欲減退16.7%（9/54例）、便秘11.1%（6/54例）嘔吐11.1%（6/54例）であった[14)]。

強直・脱力発作頻度変化率[a)]	12週	24週	32週	40週
例数	46	43	42	41
中央値	-39.30%	-40.60%	-46.80%	-47.60%
最小値	-100.0%	-100.0%	-100.0%	-100.0%
最大値	125.2%	85.7%	75.0%	833.2%

a）発作頻度変化率は、第Ⅲ相試験の観察期（4週間）の発作回数をベースラインとし、各評価時期の来院翌日から7日間に発現した発作回数を、それぞれ28日あたりの発作頻度に換算して算出した。

17.3 その他

17.3.1 QT/QTc評価試験

健康成人117名にルフィナミド2400、3200、4800及び7200mg/日又はプラセボを1日2回に分けて食後に3日ずつ漸増反復経口投与[注)]し、さらにプラセボ群では1日間の休薬後にモキシフロキサシン400mgを食後に単回投与した時のQTcF間隔を測定した。QTcF間隔は2400～7200mg/日投与で、プラセボと比較し最大16.1～20.2msec短縮した[12)]（外国人データ）。［9.1.2 参照］

時間を一致させたQTcF間隔のベースラインからの変化のルフィナミドとプラセボとの差の最大値

薬剤	投与後時間（hr）	プラセボとの差の最大値［90%信頼区間］（msec）
ルフィナミド2400mg/日[注)]	4	-16.7 ［-20.3、-13.1］
ルフィナミド3200mg/日[注)]	8	-16.1 ［-19.5、-12.7］
ルフィナミド4800mg/日[注)]	4	-20.2 ［-24.2、-16.2］
ルフィナミド7200mg/日[注)]	4	-20.2 ［-24.3、-16.1］
モキシフロキサシン400mg/日	3	18.7 ［14.9、22.5］

注）国内での承認用法及び用量と異なる。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ルフィナミドの作用機序は確定していないが、*in vitro*試験結果から、電位依存性ナトリウムチャネルの関与が示唆されている。ルフィナミドはラット大脳皮質神経細胞の電位依存性ナトリウムチャネルの不活性化状態からの回復を遅延させた。また、マウスの脊髄神経細胞におけるナトリウム依存性活動電位の持続性高頻度発火を抑制した[15)]。

18.2 抗痙攣作用

18.2.1 電撃痙攣モデル

マウス及びラットの最大電撃痙攣を抑制した。その抑制作用は強く、ED_{50}値は以下（18.2.2）モデルよりも低い値を示した[16)]。

18.2.2 薬物誘発痙攣モデル

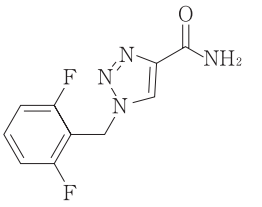
マウスにおけるペンチレンテトラゾール誘発痙攣を抑制したが、ラットでは抑制しなかった。マウスにおけるピクロトキシン誘発痙攣、ストリキニーネ誘発痙攣を高用量で部分的に抑制した[17)]。

18.2.3 キンドリングモデル

ネコにおける痙攣発現を抑制した[18)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：ルフィナミド（Rufinamide）
化学名：1-(2,6-Difluorobenzyl)-1*H*-1,2,3-triazole-4-carboxamide
分子式：$C_{10}H_8F_2N_4O$
分子量：238.19
性　状：ルフィナミドは白色の結晶性の粉末である。
本品はメタノール及びテトラヒドロフランに溶けにくく、エタノール（99.5）及びアセトニトリルには、極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。
構造式：



融　点：約238℃
分配係数：log P=0.65（1-オクタノール/水）

22. 包装

〈イノベロン錠100mg〉
100錠［10錠（PTP）×10］
〈イノベロン錠200mg〉
100錠［10錠（PTP）×10］

23. 主要文献

1）社内資料：外国人健康成人を対象とした臨床第I相反復投与試験（外国試験）（2013年3月25日承認、CTD 2.7.6.17）［INO-0001］
2）社内資料：外国人健康成人を対象とした食事の影響検討試験（外国試験）（2013年3月25日承認、CTD 2.7.6.8）［INO-0002］
3）社内資料：ルフィナミドの*in vitro*ヒト血清蛋白結合率（2013年3月25日承認、CTD 2.7.2）［INO-0003］
4）社内資料：ルフィナミドの*in vitro*代謝（2013年3月25日承認、CTD 2.6.4.5.7）［INO-0004］
5）社内資料：外国人健康成人を対象とした^{14}C-ルフィナミド単回投与時の薬物動態試験（外国試験）（2013年3月25日承認、CTD 2.7.6.14）［INO-0005］
6）社内資料：外国人健康高齢者を対象とした臨床第I相単回及び反復投与時の薬物動態試験（外国試験）（2013年3月25日承認、CTD 2.7.6.18）［INO-0006］
7）社内資料：腎機能障害患者を対象とした薬物動態試験（外国試験）（2013年3月25日承認、CTD 2.7.6.19）［INO-0007］
8）社内資料：併用抗てんかん薬の母集団薬物動態解析（2013年3月25日承認、CTD 2.7.2.3.2.4.3）［INO-0008］
9）社内資料：ルフィナミドの母集団薬物動態解析（2013年3月25日承認、CTD 2.7.2.3.2.4.2）［INO-0009］
10）Perucca, E. et al.: Epilepsia, 2008；49（7）：1123-1141［INO-0010］
11）Williams, E. T. et al.: Drug Metab. Lett., 2011；5（4）：280-289［INO-0011］
12）社内資料：外国人健康成人におけるQT／QTc評価試験（外国試験）（2013年3月25日承認、CTD 2.7.6.24）［INO-0012］
13）社内資料：Lennox-Gastaut症候群患者を対象とした臨床第Ⅲ相二重盲検比較試験（国内試験）（2013年3月25日承認、CTD 2.7.6.25）［INO-0013］
14）社内資料：Lennox-Gastaut症候群患者を対象とした臨床第Ⅲ相継続長期投与試験（国内試験）（2013年3月25日承認、CTD 2.7.6.27）［INO-0014］
15）社内資料：イオンチャネルに対する作用（2013年3月25日承認、CTD 2.6.2.2.1）［INO-0018］
16）社内資料：最大電撃痙攣に対する作用（ラット、マウス）（2013年3月25日承認、CTD 2.6.2.2.2.1）［INO-0015］
17）社内資料：薬物誘発痙攣に対する作用（マウス）（2013年3月25日承認、CTD 2.6.2.2.2.2.1）［INO-0016］
18）社内資料：キンドリングに対する作用（ネコ）（2013年3月25日承認、CTD 2.6.2.2.3.2）［INO-0017］

24. 文献請求先及び問い合わせ先

エーザイ株式会社　hhcホットライン
〒112-0088 東京都文京区小石川4-6-10
フリーダイヤル　0120-419-497

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

エーザイ株式会社
東京都文京区小石川4-6-10

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.....12
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.....16
1.8.5　References.....20

1.8　添付文書（案）

1.8.1　添付文書（案）

本承認申請は、Lennox-Gastaut 症候群に対する適応取得を目的とした一部変更承認申請である。

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。

改訂箇所の提示にあたっては、現行の本剤添付文書 第 3 版をベースとして、本承認申請により新たに追加・変更する箇所には、下線を付記した。

最新の添付文書を参照すること

日本標準商品分類番号
871139

*20XX 年 XX 月改訂（第○版、効能変更、用法用量変更）
2023 年 12 月改訂（第 3 版）
貯法：室温保存
有効期間：48 ヵ月

承認番号	30400AMX00433000
販売開始	2022 年 11 月

抗てんかん剤
劇薬、処方箋医薬品注)
フェンフルラミン塩酸塩内用液

フィンテプラ®内用液 2.2 mg/mL
Fintepla® oral solution

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下記の患者におけるてんかん発作に対する抗てんかん薬との併用療法
○Dravet 症候群
○Lennox-Gastaut 症候群

*6. 用法及び用量

〈Dravet 症候群〉
(1) スチリペントールを併用する場合
通常、成人及び 2 歳以上の小児には、フェンフルラミンとして 1 日 0.2 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。

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

7. 用法及び用量に関連する注意

〈Dravet 症候群〉
7.1 患者の状態に応じて、増量する場合には、以下の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

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

注 1）スチリペントールはクロバザム及びバルプロ酸と併用
注 2）スチリペントールを併用しない場合で、より急速な増量が必要な場合は、4 日ごとに増量してもよい

〈Lennox-Gastaut 症候群〉

*7.2 患者の状態に応じて、増量する場合には、以下の漸増スケジュールを参考に、増量すること。

本剤の推奨漸増スケジュール[注3)]

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

注3）より急速な増量が必要な場合は、4日ごとに増量してもよい

〈効能共通〉

7.3 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。

7.4 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 0.4 mg/kg を1日2回に分けて、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。循環器を専門とする医師との連携のもと、以下の検査等を行うこと。［1.、8.2、9.1.1、11.1.1、11.1.2 参照］

8.1.1 本剤の投与開始前は、心エコー検査及び十分な観察（聴診等の身体所見、胸部 X 線、心電図等）により、心疾患の有無を確認すること。

8.1.2 本剤の投与期間中も、心エコー検査及び十分な観察（症状、聴診等の身体所見、胸部 X 線、心電図等）を定期的に行うこと。

8.2 心エコー検査で心臓弁膜の異常が認められた場合、追加の心エコー検査を実施し、異常が持続していないかを評価すること。心エコー検査で心臓弁膜症又は肺動脈性肺高血圧症を示唆する所見が認められた場合は、本剤の投与開始又は投与継続のベネフィットとリスクを考慮し、投与の可否を慎重に判断すること。［1.、8.1、9.1.1、11.1.1、11.1.2 参照］

8.3 食欲減退があらわれることがあるので、あらかじめ患者及びその家族に十分に説明し、必要に応じて医師の診察を受けるよう、指導すること。また、体重減少があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に体重計測を実施するなど、患者の状態を慎重に観察し、体重の減少が認められた場合には、投与量の減量を検討すること。

8.4 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、患者又は保護者等に対し、自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に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散大がみられることがある。治療開始前に、光輪、視野ぼやけ、眼痛の既往歴について患者に確認すること。

9.3 肝機能障害患者

軽度及び中等度の肝機能障害のある患者（Child-Pugh 分類 A 及び B）への本剤の投与量の調節は必要ない。重度の肝機能障害のある患者（Child-Pugh 分類 C）には、本剤の投与量を減量することが推奨される。［7.4、16.6.2 参照］

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。生殖発生毒性試験において、ラットでは臨床曝露量の 12 倍に相当し、母動物毒性が認められた曝露量で胎児奇形（後肢回転異常及び口蓋裂）及び出生児死亡が認められ、ウサギでは臨床曝露量の 0.07 倍に相当する曝露量（当該試験の最低用量における曝露量）で母動物の体重及び摂餌量の減少に関連する着床後胚損失率及び吸収胚の増加が認められた。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト乳汁中へのフェンフルラミン及びその代謝物の移行性、授乳児への影響及び乳汁産生への影響に関するデータはない。

9.7 小児等

2 歳未満の患者を対象とした臨床試験は実施していない。幼若ラットを用いた毒性試験において、臨床曝露量の 0.2 倍に相当する曝露量（当該試験の最低用量における曝露量）で神経学的影響（自発運動の減少及び学習・記憶障害）が認められた。また、臨床曝露量の 1.3 倍に相当する曝露量で体重増加量及び摂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剤 リチウム製剤 トラマドール塩酸塩等 三環系抗うつ薬（TCA） セイヨウオトギリソウ（セント・ジョーンズ・ワート）含有食品 ［11.1.3 参照］	セロトニン症候群のリスクが高まる可能性がある。 セロトニン症候群の兆候と症状（精神状態の変化、自律神経の不安定性、神経筋症状及び/又は消化管症状等）の発現について観察し、異常が認められた場合には、直ちに本剤の投与を中止し、体冷却、水分補給等の全身管理と共に適切な処置を行うこと。	体内セロトニンが増加すると考えられる。
スチリペントール ［7.1、16.7.1 参照］	フェンフルラミンの血漿中濃度が上昇し、その代謝物であるノルフェンフルラミンが減少する可能性がある。 併用投与する場合には、本剤を減量するなど注意すること。	フェンフルラミンの代謝酵素を阻害するため。
CYP1A2 又は CYP2B6 の誘導薬 リファンピシン、カルバマゼピン等 ［16.7.2 参照］	本剤の有効性が低下する可能性がある。	フェンフルラミンの代謝を促進するため（フェンフルラミンの血漿中濃度が低下する）。
CYP1A2 阻害剤 フルボキサミン、シプロフロキサシン等 CYP2D6 阻害剤 パロキセチン、キニジン等 ［16.7.3 参照］	フェンフルラミンの血漿中濃度が上昇し、その代謝物であるノルフェンフルラミンが減少する可能性がある。	フェンフルラミンの代謝酵素を阻害するため。
セロトニン受容体拮抗薬 リスペリドン、アリピプラゾール、クエチアピン等	本剤の有効性が低下する可能性がある。 併用投与する場合には、患者の状態を適切にモニタリングすること。	フェンフルラミンのセロトニン受容体を介した作用が低下するため。

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ヵ月以内のできるだけ早い時期に心エコー検査を再度実施すること。［1.、8.1、8.2、9.1.1 参照］

11.1.3 セロトニン症候群（頻度不明）

不安、焦燥、興奮、錯乱、発汗、下痢、発熱、高血圧、固縮、頻脈、ミオクローヌス、自律神経不安定等があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、体冷却、水分補給等の全身管理とともに適切な処置を行うこと。セロトニン作動薬との併用時には、特に注意すること。［2.2、10.1、10.2 参照］

11.2 その他の副作用

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

注）病的な逆流所見ではない

13. 過量投与

13.1 症状

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

13.2 処置

本剤の過量投与に利用可能な特定の解毒剤はない。過量投与の場合には、薬物過量投与の管理のための標準的な医療行為を行うこと。適切な気道確保、酸素投与及び換気を確保し、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 ヵ月以内に使用するよう指導すること。

15.　その他の注意

15.1　臨床使用に基づく情報

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

16.　薬物動態

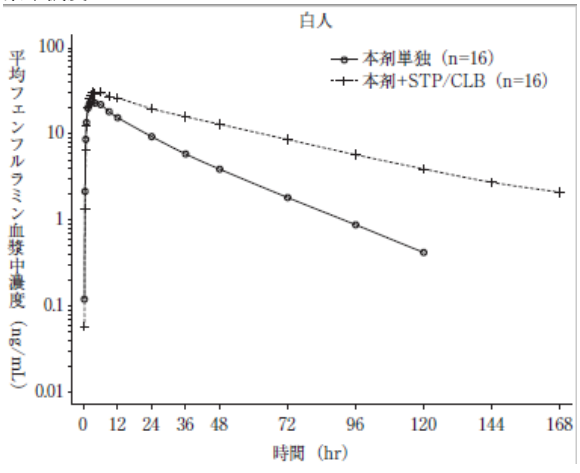
*16.1　血中濃度

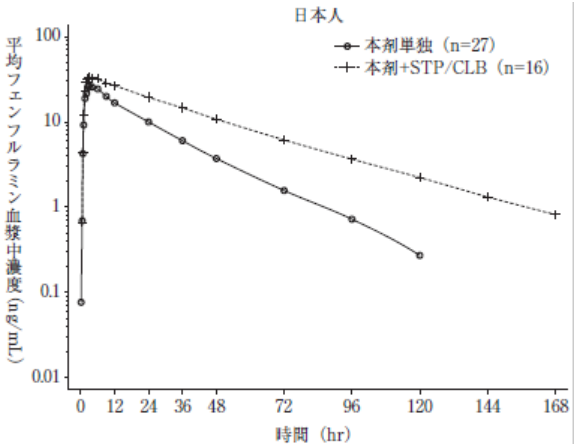
フェンフルラミンの薬物動態を健康成人、小児 Dravet 症候群患者及び Lennox-Gastaut 症候群患者で検討した。

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=幾何平均、CV=変動係数、Median=中央値、Min-Max=最小値-最大値

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 [2]（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

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中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）

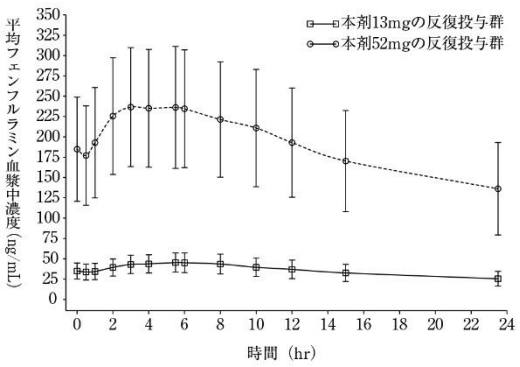


表2：フェンフルラミン13 mg及び52 mgの反復投与後のフェンフルラミン薬物動態パラメータ（Day 7）

	$t_{max,ss}$ (h)	$C_{max,ss}$ (ng/mL)	AUC_{tau} (ng·h/mL)
フェンフルラミン13 mg 1日2回 [n=59]	5.5 (3.0, 8.0)	44.84 (26.0)	478.2 (26.8)
フェンフルラミン52 mg 1日2回 [n=60]	4.0 (2.0, 8.0)	233.7 (31.7)	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。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[3),4),5)]（外国人データ）。

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

*16.1.4 Lennox-Gastaut症候群患者での反復投与

Lennox-Gastaut症候群患者（2～35歳）を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（1601試験パート1コホートA）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）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4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はほぼ用量に比例して増加した[6)]（外国人データ）。

表4：Lennox-Gastaut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（1601試験パート1コホートA）

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)
1601試験パート1コホートA	非併用	0.2 mg/kg/日 [N=84]	11.9 (56.1)	246 (63.0)	25.2 (57.8)	555 (54.8)
		0.7 mg/kg/日 [N=80]	44.8 (47.0)	933 (52.1)	20.9 (55.6)	511 (53.3)

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[7)]（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[8)]（*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代謝物を形成した[9),10)]（*in vitro*）。[10.参照]

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[11),12),13)]（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/1.73m^{2}未満）及び健康成人（eGFRが90 mL/min/1.73m^{2}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[14)]（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}が正常な健康成人群と比べて、軽度の肝機能障害患者は95%、中等度の肝機能障害患者は113%、重度の肝機能障害患者は185%増加した。フェンフルラミンのC_{max}は、肝機能障害患者において16～29%の範囲で増加した。ノルフェンフルラミンの全身曝露量は、肝機能障害患者でAUC_{0-t}が最大18%増加し、C_{max}が最大45%減少した[15)]（外国人データ）。[7.4、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 51%減少し C_{max} は 13%増加した[16]（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[16]（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[16]（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[7]（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

〈Dravet 症候群〉

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第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、プラセボ対照第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×［1 − exp（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[17]。

注 1）1 例治験薬投与前に中止

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第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、プラセボ対照第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×［1 − exp（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 0.7 mg/kg/日群とプラセボ群との比較でありフェンフルラミン 0.2 mg/kg/日群と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[18]。

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第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、プラセボ対照第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×［1 − exp（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[19]。

〈Lennox-Gastaut症候群〉

***17.1.4 国際共同無作為化二重盲検プラセボ対照第Ⅲ相臨床試験（1601試験）**

国際共同、無作為化、二重盲検、並行群間比較、プラセボ対照第Ⅲ相臨床試験として、コホートA（外国人コホート）及びコホートB（日本人コホート）から成る臨床試験を実施した。1～4種の抗てんかん薬でも転倒を伴う発作が十分管理されていない2歳から35歳のLennox-Gastaut症候群患者（コホートA：263例、コホートB：33例）を対象に、抗てんかん薬併用下でプラセボ、フェンフルラミン0.7 mg/kg/日又はフェンフルラミン0.2 mg/kg/日（最大26 mg/日）を1日2回に分けて経口投与した[注4)]。

〈コホートA：外国人コホート〉

漸増期及び維持期（合計14週間）における28日間あたりの転倒発作[注5)]頻度のベースラインからの変化率は下表のとおりであり、主要評価項目であるプラセボ群とフェンフルラミン0.7 mg/kg/日群の比較において、プラセボ群に対する本剤0.7 mg/kg/日群の優越性が検証された。

	例数	28日間あたりの転倒発作頻度 上段：ベースライン 下段：漸増期及び維持期	ベースラインからの変化率（%）	プラセボとの比較	
				変化率［95%信頼区間］の差（%）	p値 b) c)
プラセボ群	87	53.0 (2.0, 1761.0) / 46.85	-7.59 (-100, 557.1)		
		(0, 1683.8)			
フェンフルラミン 0.7 mg/kg/日群	87	83.0 (6.5, 1803.0) / 54.57 (0.3, 1562.0)	-26.49 (-95.2, 402.1)	-19.88 [-31.02, -8.74]	0.0013
フェンフルラミン 0.2 mg/kg/日群	89	85.0 (4.1, 2943.0) / 61.82 (0, 5110.9)	-14.16 (-100, 3307.3)	-10.50 [-24.99, 3.99]	0.0939

中央値（最小値, 最大値）

a)Hodges-Lehmann法により推定した中央値の群間差

b)漸増期及び維持期の転倒発作頻度のベースラインからの変化率の順位を目的変数とし、投与群及び体重群（37.5kg未満／37.5kg以上）を因子、ベースライン期の28日間あたりの転倒発作頻度の順位を共変量とするノンパラメトリックANCOVAモデルを用いて解析された

c)主要評価項目（フェンフルラミン0.7mg/kg/日群とプラセボ群との比較）の検定の有意水準は両側5%

副次評価項目（フェンフルラミン0.2mg/kg/日群とプラセボ群との比較）の検定の多重性は調整されておらず、名目上のp値を示した

本剤群での副作用発現率は47.7%（84/176例）で、主な副作用は、疲労11.9%（21/176例）、体重減少5.1%（9/176例）、食欲減退22.2%（39/176例）、嗜眠3.4%（6/176例）、痙攣発作6.3%（11/176例）、傾眠11.9%（21/176例）であった[20)]。

〈コホートB：日本人コホート〉

漸増期及び維持期（合計14週間）における28日間あたりの転倒発作[注5)]頻度のベースラインからの変化率は下表のとおりであった。

	例数	28日間あたりの転倒発作頻度 上段：ベースライン 下段：漸増期及び維持期	ベースラインからの変化率（%）	プラセボとの比較 変化率［95%信頼区間］の差（%）
プラセボ群	11	53.0 (11.0, 337.0) / 50.91 (1.4, 172.6)	-17.89 (-97.3, 61.8)	
フェンフルラミン 0.7 mg/kg/日群	11	58.0 (14.0, 285.0) / 37.14 (5.1, 91.7)	-34.52 (-69.4, 45.5)	-20.21 [-50.86, 17.54]
フェンフルラミン 0.2 mg/kg/日群	11	44.0 (11.0, 253.0) / 37.79 (4.0, 240.6)	-14.12 (-95.6, 66.4)	-5.73 [-41.61, 40.06]

中央値（最小値, 最大値）

a)Hodges-Lehmann法により推定した中央値の群間差

本剤群での副作用発現率は63.6%（14/22例）で、主な副作用は、傾眠31.8%（7/22例）、食欲減退27.3%（6/22例）、体重減少22.7%（5/22例）、下痢22.7%（5/22例）であった[20)]。

注4）0.7 mg/kg/日群のスチリペントール非併用時には、フェンフルラミン0.2 mg/kg/日から開始し、4日間おきに0.4 mg/kg/日、0.7 mg/kg/日に適宜増減（最大26 mg/日）することとされた

スチリペントール併用時（本邦ではLGSに対して承認されていない）には、フェンフルラミン0.2 mg/kg/日から開始し、4日間おきに0.3 mg/kg/日、0.4 mg/kg/日に適宜増減（最大17 mg/日）するこ

ととされた
注5）転倒を伴う全般強直間代発作、二次性全般化発作、強直発作、脱力発作、及び強直／脱力発作

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、てんかん発作の減少に寄与すると考えられる[21),22)]。

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[23)]。

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[24)]。

18.2.3 マウスにおけるNMDA誘発発作及び死亡を阻害した[25)]。

18.2.4 ラットの最大電撃誘発痙攣を阻害した[26)]。

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[27)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

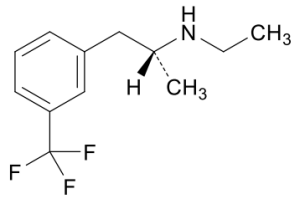
一般名：フェンフルラミン塩酸塩（Fenfluramine Hydrochloride）

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

分子式：$C_{12}H_{16}F_3N$ ○ HCl

分子量：267.72

構造式：



• HCl

及び鏡像異性体

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

〈効能共通〉

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。

〈Dravet症候群〉

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) 社内資料：日本人及び白人健康成人を対象とした薬物動態試験（2022年9月26日承認、CTD 2.7.2.2.1.1）
2) 社内資料：健康成人における反復投与薬物動態（2022年9月26日承認、CTD 2.7.2.2.1.5）
3) 社内資料：母集団薬物動態モデルの検討（2022年9月26日承認、CTD 2.7.2.2.5.1）
4) 社内資料：薬物動態を含む第Ⅲ相臨床試験（2022年9月26日承認、CTD 2.7.2.2.2.2）
5) 社内資料：薬物動態を含む第Ⅲ相臨床試験（2022年9月26日承認、CTD 2.7.2.2.2.3）
* 6) 社内資料：薬物動態を含む第Ⅲ相臨床試験（2024年XX月XX日承認、CTD 2.7.2.2.2.1）
7) 社内資料：薬物相互作用及び食事の影響（2022年9月26日承認、CTD 2.7.2.2.1.2）
8) 社内資料：*In vitro* における蛋白結合に関する検討（2022年9月26日承認、CTD 2.7.2.2.3.1）
9) 社内資料：*In vitro* における遺伝子組み換え酵素に関する検討（2022年9月26日承認、CTD 2.7.2.2.3.6）
10) 社内資料：*In vitro* におけるCYP表現型別の代謝に関する検討（2022年9月26日承認、CTD 2.7.2.2.3.3）
11) Marchant NC, et al.: Xenobiotica. 1992; 22 (11): 1251-1266
12) Bruce RB, et al.: J Pharm Sci. 1968; 57(7): 1173-1176
13) Beckett AH,et al.: J Pharm Pharmacol. 1967;19(Suppl):42S-49S
14) 社内資料：腎機能障害患者における薬物動態の検討（2022年9月26日承認、CTD 2.7.2.2.1.6）
15) 社内資料：肝機能障害患者における薬物動態の検討（2022年9月26日承認、CTD 2.7.2.2.1.7）
16) 社内資料：健康被験者を対象とした薬物動態試験（2022年9月26日承認、CTD 2.7.2.2.1.4）
17) 社内資料：国際共同第Ⅲ相臨床試験（2022年9月26日承認、CTD 2.7.6.10）
18) 社内資料：国際共同第Ⅲ相臨床試験（2022年9月26日承認、CTD 2.7.6.8）
19) 社内資料：国際共同第Ⅲ相臨床試験（2022年9月26日承認、CTD 2.7.6.9）
* 20) 社内資料：国際共同第Ⅲ相臨床試験
* 21) Hekmatpanah CR, et al.: Eur J Pharmacol. 1990; 177(1-2): 95-98
22) Rothman RB, et al.: Circulation. 2000; 102(23): 2836-2841
23) Sourbron J, et al.: ACS Chem Neurosci. 2016; 7(5): 588-598
24) Wong JC, et al.: FASEB J. 2017; 31(suppl 1): 813.7
25) Rodríguez-Muñoz M, et al.: Oncotarget. 2018 ;9(34):23373-23389
26) Buterbaugh GG: Life Sci. 1978; 23(24): 2393-2404
27) 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

®登録商標

LFL-FIN/XX

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下記の患者におけるてんかん発作に対する抗てんかん薬との併用療法

〇Dravet 症候群

〇Lennox-Gastaut 症候群

1.8.2.2　効能又は効果の設定根拠

Lennox-Gastaut 症候群（LGS）は重度かつ複雑なてんかん性脳症であり、抗てんかん薬で発作をコントロールできないこと、発作に伴う転倒によって負傷する可能性があること、90%を超える患者に知的障害が認められること、重大な心理社会的影響を及ぼし、長期予後は不良なことから、専門家は「破局てんかん（catastrophic epilepsy）」としている（Camfield 2002、Shields 2000）。まれに発作が消失した場合でも、行動障害や精神障害はほぼ常に存在し、言語は頻繁に影響を受け、精神障害は時間とともに悪化する傾向がある（Hancock 2013）。当然のことながら、LGS には広範なヘルスケアが必要となり、患者の介護者には大きな負担となる上、数値化はされていないが、不十分な就業／失業、睡眠、ストレス、社会的関係、及び精神的健康に関わる間接的な費用負担も多大となる可能性が高い（Reaven 2018、Story 2018）。

LGS が患者家族に及ぼす影響は、情緒面でも身体面でも非常に大きく、家計にも深刻な影響を及ぼす場合がある。親／介護者は、次の発作がいつ起きるかと常に不安を感じ、てんかんの突然死（SUDEP）に怯え、毎日 24 時間の介護、睡眠不足、孤立、罪悪感、悲嘆、そして発作や攻撃的行動による負傷をはじめとするその他数々の負担を強いられるため、情緒的・心理的ストレスにさらされている（Berg 2019）。

LGS の病因、病態生理、発作型は多岐にわたるため、さまざまな治療が試みられているが（Verotti 2018）、多くの場合ほとんど効果がなく、薬剤抵抗性であることが多い。いずれの抗てんかん薬でも単独で高い効果が得られたというエビデンスはまだなく、特定の 1 剤が他剤より優れていることを示したデータもない（Hancock 2013）。LGS の発作は難治性で完全に消失させることは難しいため、最も重度の発作のコントロールと合併症の回避及び忍容性との間で妥協点を探りながら患者の QOL を改善することが、主な治療目標となる（Cross 2017）。

ほとんどの LGS 患者では、多剤併用療法を行っても発作を完全に消失させることは難しく、少なくとも一部の患者において小児期の頻回発作によって引き起こされると考えられる発達及び認知障害を考慮すると、新たな抗てんかん発作薬に対するメディカルニーズが依然として存在する。予後の不良を考慮すると、発作のコントロールと合併症の回避及び忍容性を最適化するため、新規作用機序の治療を提供することが必要とされている。

LGS における国際共同第 III 相臨床試験 ZX008-1601 試験パート 1 コホート A 及びコホート B において、有効性データ（発作減少に関する評価項目、発作以外の評価項目）から、LGS に伴う発作の治療薬として、頑健で統計学的に有意かつ臨床的に意味のある ZX008 の効果が持続的に認められることが裏付けられた。本臨床的有効性の概要に示した有効性データ（発作減少に関する評価項目、発作以外の評価項目）から、小児及び成人 LGS 患者に伴う発作の治療薬として、頑健で統計学的に有意かつ臨床的に意味のある ZX008 の効果が持続的に認められることが裏付けられた。これらのデータ並びに ZX008 の新規作用機序及び最小限の薬物相互作用プロファイル（Module 2.7.2）から、ZX008 は、良好なベネフィット／リスクバランスを有し、深刻で医療費のかかる発達性てんかん性脳症を有する患者に対して、重要で価値のある新しい治療選択肢を提供できることが明確に示された。

また、LGS の治療での ZX008 の全般的な安全性評価には、関連する患者集団での安全性を適切に評価する包括的で広範囲にわたる評価が含まれている。ZX008 の LGS 臨床開発プログラムでは、予測できない又は新たな安全性シグナルは認められなかった。ZX008 の有害事象プロファイルは、LGS の小児及び成人の被験者に対して 0.2～0.8mg/kg/日（最大 30mg/日）の用量で最大 2.5 年間投与した結果、許容できる安全性プロファイル及び良好な忍容性が確認された。また、ZX008 の臨床開発プログラムの被験者及び市販のフィンテプラを使用している被験者ではいずれの適応症でも、現在までに心臓弁膜症及び肺動脈性高血圧症は認められていない。臨床開発プログラムの結果より、LGS 患者の重度なてんかん発作に対する fenfluramine の投与は心臓弁膜症や肺動脈性高血圧症のリスクが低く、ポジティブなリスク・ベネフィットプロファイルが示された。

上記より、本品目の他の抗てんかん薬で十分な効果が認められない LGS 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に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断した。

Dravet 症候群（DS）に対する初回承認申請において、承認された効能効果は「他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないドラベ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」とされている。

ZX008-1601 試験パート 1 コホート A 及びコホート B において、下記の選択基準のもと試験が実施されており、DS の国際共同第 III 相臨床プログラムにおいても同様の選択基準が用いられた。

選択基準 2： 転倒を伴う発作が現在のてんかん治療で十分にコントロールされていない LGS と診断された患者

選択基準 5： 1 種類以上、かつ 4 種類以下の AED を併用中の患者

LGS の効能又は効果においても DS の添付文書の記載と同様とすることが妥当と考えた。

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

〈Dravet 症候群〉

（1）スチリペントールを併用する場合

通常、成人及び 2 歳以上の小児には、フェンフルラミンとして 1 日 0.2 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。

〈Lennox-Gastaut 症候群〉

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

1.8.3.2 用法及び用量・用法及び用量に関連する注意の設定根拠

米国の添付文書では、用法及び用量と漸増スケジュールの記載は DS 及び LGS 共にスチリペントール（STP）との併用時の記載となっている。しかし、日本国内では STP は DS での承認に限られていることから、LGS の適応ではスチリペントールの併用に関する記載はなしとした。

ZX008 の PK、薬力学、及び曝露－反応解析の結果から、2 歳以上の LGS 患者の治療に対して ZX008 を 0.2～0.8mg/kg/日（fenfluramine 塩酸塩として最高用量 30mg/日）を等量で 1 日 2 回に分けて投与する推奨用量が支持された。

ZX008 の臨床薬理の結果から以下が確認されている。

- ZX008-1601 試験パート 1 コホート B の日本人 LGS 被験者での fenfluramine 及び norfenfluramine の血漿中濃度は、日本人以外の被験者集団と類似しており、試験で用いられた用量範囲での 2 つの被験者集団の間で曝露量が一貫していることが示された。
- 患者の内因性要因（年齢、性別、人種／民族及び BMI）は、fenfluramine 及び norfenfluramine の PK に顕著な影響を及ぼさなかった。

- 有効性の曝露－反応解析の結果、PK 曝露量（定常状態の fenfluramine の AUC_{0-24}）と T+M 期における転倒発作頻度の減少率の間で、統計学的に有意な関連が示された。
- 安全性評価項目の曝露－反応解析により、ZX008 は広範囲の曝露量で安全性プロファイルが良好であることが示された。
- 日本人 LGS 患者で ZX008 の投与レジメンを変更する必要はない。

上記に基づき Lennox-Gastaut 症候群（LGS）における国際共同第 III 相臨床試験プラセボ対照試験である ZX008-1601 試験パート 1（ピボタル試験）及びその後続の非盲検継続試験であるパート 2 コホート A、並びに ZX008-1601 試験パート 1 コホート B 及びパート 2 コホート B は、0.2～0.8mg/kg/日での用量で試験が実施され、LGS 患者のてんかん発作に対する治療薬としての ZX008 の頑健かつ持続的な有効性が裏付けられた。てんかん発作頻度及び臨床状態の改善の評価項目では、コホート A で統計学的に有意かつ臨床的に意味のある改善が認められた。コホート B の結果は、コホート A の結果と同様であり、一貫していた。てんかん発作頻度の減少は、ZX008-1601 試験パート 1 で早期に認められ、二重盲検試験及び非盲検継続試験を通して持続したことから、ZX008 の作用は速やかに発現し、長期間にわたってベネフィットが持続することが示された。

ZX008-1601 試験パート 1（ピボタル試験）コホート A では、転倒発作頻度の減少に対する ZX008 投与による効果は、成人（18 歳以上）及び小児（2～18 歳未満）のいずれの被験者でも認められ、プラセボ投与と同様のエフェクトサイズを示した。ZX008 0.8mg/kg/日群では、転倒発作頻度の減少に伴って、治験責任医師並びに親又は介護者が評価した CGI の結果に基づく臨床的に意味のある改善が認められた。ZX008 0.2mg/kg/日群では、ZX008 0.8mg/kg/日群と比較して結果にばらつきがあったものの、多くの被験者で転倒発作頻度及び全般的な臨床状態に意味のある改善が認められた。このため、一部の LGS 患者でベネフィットをもたらす可能性のある 0.2mg/kg/日投与を ZX008 の開始用量とするのが合理的であることが示唆された。

なお、0.8mg は fenfluramine 塩酸塩での表示で fenfluramine として 0.7mg である。

申請時の用法及び用量は「通常、成人及び 2 歳以上の小児には、フェンフルラミンとして 1 日 0.2mg/kg を開始用量とし、1 日 2 回に分けて経口投与する。忍容性を確認しながら 1 日 0.7mg/kg を超えない範囲で適宜増減する。増量は 1 週間以上の間隔をあけて行うこと。また、1 日用量として 26mg を超えないこと。」であったが、審査の過程で本用法及び用量に変更となった。

1.8.4 使用上の注意（案）及びその設定根拠

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>1. 警告
（略）</td><td>1 項：
変更なし。</td></tr>
<tr><td>2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
（略）</td><td>2 項：
変更なし。</td></tr>
<tr><td>7. 用法及び用量に関連する注意</td><td></td></tr>
<tr><td>〈Dravet 症候群〉
7.1（略）</td><td>7.1 項：
変更なし。</td></tr>
<tr><td>〈Lennox-Gastaut 症候群〉
**7.2 患者の状態に応じて、増量する場合には、以下の漸増スケジュールを参考に、増量すること。
本剤の推奨漸増スケジュール注 3)
<table>
<tr><th></th><th>用量</th><th>1 日最大投与量</th></tr>
<tr><td>初回投与（0 日目）</td><td>0.1 mg/kg 1 日 2 回</td><td>26 mg</td></tr>
<tr><td>7 日目</td><td>0.2 mg/kg 1 日 2 回</td><td>26 mg</td></tr>
<tr><td>14 日目</td><td>0.35 mg/kg 1 日 2 回</td><td>26 mg</td></tr>
</table>
注 3）より急速な増量が必要な場合は、4 日ごとに増量してもよい</td><td>7.2 項：
Dravet 症候群（DS）の承認事項である漸増スケジュールと同様とする。なお、日本国内において、スチリペントール（STP）は DS でのみ承認されていることから、STP と併用しない場合のスケジュールのみの記載とした。</td></tr>
<tr><td>〈効能共通〉
7.3 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。</td><td>7.3 項：
DS の承認申請の際の審査報告書（2）1.3 項で必要最小限となるよう注意喚起することが求められたことから、Lennox-Gastaut 症候群（LGS）についても同様の記載とした。</td></tr>
<tr><td>7.4 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 0.4mg/kg を 1 日 2 回に分けて、ただし、1 日最大投与量は 17 mg とする。［9.3、16.6.2 参照］</td><td>7.4 項：
重度の肝機能障害のある患者について LGS についても注意すべき点は同様であるため同様の記載とした。
また、1 日用量及び 1 回用量の明確化のため、記載整備を行った。</td></tr>
<tr><td>8. 重要な基本的注意
（略）</td><td>8 項：
変更なし。</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</td><td></td></tr>
<tr><td>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
（略）
9.1.2 閉塞隅角緑内障患者
閉塞隅角緑内障の前兆となる瞳孔散大がみられることがある。治療開始前に、光輪、視野ぼやけ、眼痛の既往歴について患者に確認すること。</td><td>9.1.1 項：
変更なし。
9.1.2 項
表現上の誤りのため、「瞳孔拡張」を「瞳孔散大」に変更した。</td></tr>
<tr><td>9.3 肝機能障害患者
軽度及び中等度の肝機能障害のある患者（Child-Pugh 分類 A 及び B）への本剤の投与量の調節は必要ない 。重度の肝機能障害のある患者（Child-Pugh 分類 C）には、本剤の投与量を減量することが推奨される。［7.4、16.6.2 参照］</td><td>9.3 項：
7.2 項の追加に伴い、「7.3、16.6.2 参照」を「7.4、16.6.2 参照」に変更した。</td></tr>
<tr><td>9.5（略）</td><td>9.5 項：
変更なし。</td></tr>
<tr><td>9.6（略）</td><td>9.6 項：
変更なし。</td></tr>
<tr><td>9.7（略）</td><td>9.7 項：
変更なし。</td></tr>
<tr><td>9.8（略）</td><td>9.8 項：
変更なし。</td></tr>
<tr><td>10. 相互作用</td><td></td></tr>
<tr><td>10.1（略）</td><td>10.1 項：
変更なし。</td></tr>
<tr><td>10.2 併用注意（併用に注意すること）
<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・
措置方法</th><th>機序・
危険因子</th></tr><tr><td>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</td><td>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</td><td>体内セロトニンが増加すると考えられる。</td></tr></table></td><td>10.2 項：
スチリペントールとの併用について、より十分な注意喚起を行うため、措置方法を追記した。
また、DS の添付文書で記載されているセロトニン受容体拮抗薬の薬剤が医療実態と相違があるとの指摘を医療現場より受けた。医師からの助言を基に変更を行った。</td></tr>
</table>

	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］	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。		
	スチリペントール ［7.1、16.7.1 参照］	フェンフルラミンの血漿中濃度が上昇し、その代謝物であるノルフェンフルラミンが減少する可能性がある。 併用投与する場合には、本剤を減量するなど注意すること。	フェンフルラミンの代謝酵素を阻害するため。	
	CYP1A2 又は CYP2B6 の誘導薬 リファンピシン、カルバマゼピン等 ［16.7.2 参照］	本剤の有効性が低下する可能性がある。	フェンフルラミンの代謝を促進するため（フェンフルラミンの血漿中濃度が低下する）。	
	CYP1A2 阻害剤 フルボキサミン、シプロフロキサシン等 CYP2D6 阻害剤 パロキセチン、キニジン等 ［16.7.3 参照］	フェンフルラミンの血漿中濃度が上昇し、その代謝物であるノルフェンフルラミンが減少する可能性がある。	フェンフルラミンの代謝酵素を阻害するため。	
	セロトニン受容体拮抗薬 リスペリドン、アリピプラゾール、クエチアピン等	本剤の有効性が低下する可能性がある。 併用投与する場合には、患者の状態を適切にモニタリングすること。	フェンフルラミンのセロトニン受容体を介した作用が低下するため。	

11. 副作用	
11.1（略）	11.1 項： 変更なし。
11.2 その他の副作用 副作用分類 / 10%以上 / 5%～10%未満 / 5%未満 / 頻度不明 胃腸障害 / / 下痢 / 便秘、流涎過多、嘔吐 / 一般・全身障害及び投与部位の状態 / 疲労（10.8%） / / 無力症、歩行障害、倦怠感 / 発熱 感染症及び寄生虫症 / / / 上気道感染 / 気管支炎、耳感染、胃腸炎、鼻	11.2 項： 既承認データ（DS 患者に対する臨床試験）に LGS 患者に対する臨床試験（ZX008-1601 試験）を併合解析し、発現率 2%以上の副作用及び企業中核データシート（CCDS）に記載された副作用を記載した。

					炎、インフルエンザ、肺炎
	臨床検査		体重減少、心エコー像異常注）	血中ブドウ糖減少、血小板数減少、拡張期血圧上昇、血中プロラクチン増加	血圧上昇
	代謝及び栄養障害	食欲減退（30.5%）			
	神経系障害	傾眠（13.8%）	嗜眠、痙攣発作	振戦、運動失調、平衡障害、よだれ、鎮静	てんかん重積状態、筋緊張低下
	精神障害			異常行動、易刺激性、攻撃性、不眠症、激越、拒絶症	気分動揺
	呼吸器、胸郭及び縦隔障害				鼻漏
	皮膚及び皮下組織障害			発疹	

注）病的な逆流所見ではない

13. 過量投与	
13.1 **症状** 激越、傾眠状態、錯乱、潮紅、振戦（又は戦慄）、発熱、発汗、腹痛、過換気及び散大した非反応性瞳孔が報告されている。	13.1 項： 表現上の誤りのため、「拡張した」を「散大した」に変更した。
13.2（略）	13.2 項： 変更なし
14. 適用上の注意 （略）	14 項： 変更なし。
15. その他の注意 （略）	15 項： 変更なし。

1.8.5 References

Berg AT, Kaiser K, Dixon-Salazar T, et al. Seizure burden in severe early-life epilepsy: Perspectives from parents. Epilepsia Open. 2019;4(2):293-301.

Camfield P, Camfield C. Epileptic syndromes in childhood: clinical features, outcomes, and treatment. Epilepsia. 2002;43 Suppl 3:27-32.

Cross JH, Auvin S, Falip M, et al. Expert opinion on the management of Lennox-Gastaut syndrome: treatment algorithms and practical considerations. Front Neurol. 2017;8:505.

Hancock EC, Cross JH. Treatment of Lennox-Gastaut syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2013;(2):CD003277.

Reaven NL, Funk SE, Montouris GD, Saurer TB, Story TJ. Burden of illness in patients with possible Lennox-Gastaut syndrome: A retrospective claims-based study. Epilepsy Behav. 2018;88:66-73.

Shields WD. Catastrophic epilepsy in childhood. Epilepsia. 2000;41 Suppl 2:S2-S6.

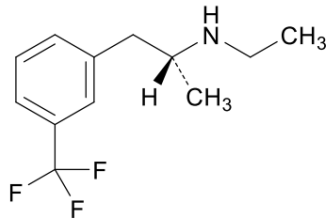
Story T, Montouris G, Funk S, et al. The direct cost burden of illness (BOI) of Lennox-Gastaut Syndrome (LGS) in the US. Neurol. 2018; 90(15 Supplement):P6.272. Accessed 16 September 2021. https://n.neurology.org/content/90/15_Supplement/P6.272.

Verotti A, Striano P, Iapadre G, et al. The pharmacological management of Lennox-Gastaut syndrome and critical literature review. Seizure. 2018 ;63:17-25.

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

＜現行＞

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	(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 （別名：フェンフルラミン）、その塩類及びその製剤
構造式	 • HCl 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

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/日以上で削痩及び痙攣、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%

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

** 病理的変化ではない。

会社

ユーシービージャパン株式会社

＜変更＞

変更箇所に下線を付記

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td></td></tr>
<tr><td>構造式</td><td></td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>他の抗てんかん薬で十分な効果が認められない下記の患者におけるてんかん発作に対する抗てんかん薬との併用療法

○Dravet 症候群
○Lennox-Gastaut 症候群</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>〈Dravet 症候群〉
（1）スチリペントールを併用する場合
通常、成人及び 2 歳以上の小児には、フェンフルラミンとして 1 日 0.2 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。
〈Lennox-Gastaut 症候群〉
通常、成人及び 2 歳以上の小児には、フェンフルラミンとして 1 日 0.2 mg/kg を開始用量として 1 日 0.2mg/kg を開始用量として 1 日 2 回に分けて経口投与し、患者の状態に応じて、1 週間以上の間隔をあけて 1 日 0.7mg/kg まで増量できる。1 日用量として 26mg を超えないこと。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び有効成分・分量</td><td></td></tr>
<tr><td>毒性</td><td></td></tr>
<tr><td>副作用</td><td>Dravet 症候群患者を対象とした第 III 相臨床試験*の本剤群のうち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><th>主な副作用の種類</th><th>例数</th></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>
</table></td></tr>
</table>

	体重減少 13

** 病理的変化ではない。

Lennox-Gastaut 症候群患者を対象とした第 III 相臨床試験コホート A（海外コホート）の本剤群のうち安全性解析対象集団 176 中 79 例（44.9%）、コホート B（日本人コホート）の本剤群のうち安全性解析対象集団 22 中 14 例（63.6%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた（申請時）。

コホート A の副作用発現率　79/176=44.9%

主な副作用の種類	例数
食欲減退	39
疲労	21
傾眠	20
体重減少	8
痙攣発作	8
嗜眠	5

コホート B の副作用発現率　14/22=63.6%

主な副作用の種類	例数
傾眠	7
食欲減退	6
体重減少	5
下痢	5

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	Listing of Clinical Studies				
5.3 臨床試験報告書					
5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書					
5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書					
5.3.3.5-1	Non-Compartmental Pharmacokinetic Analyses of Data from Study ZX008-1601 [redacted] Report 00619-1	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 Lennox-Gastaut Syndrome: Refinement of a Population Pharmacokinetic Model for ZX008 [redacted] Report 00619-2 (Amendment 3)	海外	社内資料	参考	有
5.3.3.5-3	Exposure-Response Analyses to Support the Development of ZX008 for the Treatment of Patients with Lennox-Gastaut Syndrome [redacted] Report 00619-3 (Amendment 2)	海外	社内資料	参考	有
5.3.3.5-4	Descriptive Pharmacokinetic Summary Report for Study ZX008-1601, Part 1 Cohort B [redacted] Report 00715	海外	社内資料	参考	有
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					

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
5.3.5.1-1	A Two-Part Study of ZX008 in Children and Adults with Lennox-Gastaut Syndrome (LGS); Part 1: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial of Two Fixed Doses of ZX008 (Fenfluramine Hydrochloride) Oral Solution as Adjunctive Therapy for Seizures in Children and Adults with LGS, Followed by Part 2: An Open-label Extension to Assess Long-Term Safety of ZX008 in Children and Adults with LGS ZX008 Study 1601 Part 1 Cohort A	海外	社内資料	評価	有
5.3.5.1-2	A Two-Part Study of ZX008 in Children and Adults with Lennox-Gastaut Syndrome (LGS); Part 1: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial of Two Fixed Doses of ZX008 (Fenfluramine Hydrochloride) Oral Solution as Adjunctive Therapy for Seizures in Children and Adults with LGS, Followed by Part 2: An Open-label Extension to Assess Long-Term Safety of ZX008 in Children and Adults with LGS ZX008 Study 1601 Part 1 Cohort B	国内	社内資料	評価	有
5.3.5.1-3	A Two-Part Study of ZX008 in Children and Adults with Lennox-Gastaut Syndrome (LGS); Part 1: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial of Two Fixed Doses of ZX008 (Fenfluramine Hydrochloride) Oral Solution as Adjunctive Therapy for Seizures in Children and Adults with LGS, Followed by Part 2: An Open-label Extension to Assess Long-Term Safety of ZX008 in Children and Adults with LGS ZX008 Study 1601 Part 1 Cohort A Analysis for Cardiovascular Endpoints	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
5.3.5.1-4	A Two-Part Study of ZX008 in Children and Adults with Lennox-Gastaut Syndrome (LGS); Part 1: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial of Two Fixed Doses of ZX008 (Fenfluramine Hydrochloride) Oral Solution as Adjunctive Therapy for Seizures in Children and Adults with LGS, Followed by Part 2: An Open-label Extension to Assess Long-Term Safety of ZX008 in Children and Adults with LGS ZX008 Study 1601 Part 1 Cohort B Analysis for Cardiovascular Endpoints	国内	社内資料	評価	有
5.3.5.2 非対照試験報告書					
5.3.5.2-1	A Two-Part Study of ZX008 in Children and Adults with Lennox-Gastaut Syndrome (LGS); Part 1: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial of Two Fixed Doses of ZX008 (Fenfluramine Hydrochloride) Oral Solution as Adjunctive Therapy for Seizures in Children and Adults with LGS, Followed by Part 2: An Open-label Extension to Assess Long-Term Safety of ZX008 in Children and Adults with LGS ZX008 Study 1601 Part 2 Cohort A	海外	社内資料	評価	有
5.3.5.2-2	A Two-Part Study of ZX008 in Children and Adults with Lennox-Gastaut Syndrome (LGS); Part 1: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial of Two Fixed Doses of ZX008 (Fenfluramine Hydrochloride) Oral Solution as Adjunctive Therapy for Seizures in Children and Adults with LGS, Followed by Part 2: An Open-label Extension to Assess Long-Term Safety of ZX008 in Children and Adults with LGS ZX008 Study 1601 Part 2 Cohort B	国内	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
5.3.5.2-3	A Two-Part Study of ZX008 in Children and Adults with Lennox-Gastaut Syndrome (LGS); Part 1: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial of Two Fixed Doses of ZX008 (Fenfluramine Hydrochloride) Oral Solution as Adjunctive Therapy for Seizures in Children and Adults with LGS, Followed by Part 2: An Open-label Extension to Assess Long-Term Safety of ZX008 in Children and Adults with LGS ZX008 Study 1601 Part 2 Cohort A Analysis for Cardiovascular Endpoints	海外	社内資料	評価	有
5.3.5.2-4	A Two-Part Study of ZX008 in Children and Adults with Lennox-Gastaut Syndrome (LGS); Part 1: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial of Two Fixed Doses of ZX008 (Fenfluramine Hydrochloride) Oral Solution as Adjunctive Therapy for Seizures in Children and Adults with LGS, Followed by Part 2: An Open-label Extension to Assess Long-Term Safety of ZX008 in Children and Adults with LGS ZX008 Study 1601 Part 2 Cohort B Analysis for Cardiovascular Endpoints	国内	社内資料	評価	有
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	国内/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	国内/海外	社内資料	参考	無
5.3.7-4	臨床検査値異常変動症例一覧表	国内/海外	社内資料	参考	無
5.4 参考文献					
5.4-001	Agarwal A, Galer B. Summary of Cardiac Safety Monitoring in the Fenfluramine Lennox Gastaut Syndrome Clinical Development Program. Zogenix internal white paper. September 2021.				

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
5.4-002	Akman CI, Montenegro MA, Jacob S, et al. Seizure frequency in children with epilepsy: Factors influencing accuracy and parental awareness. Seizure. 2009;18(7):524-9.				
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	Arzimanoglou A, French J, Blume WT, et al. Lennox-Gastaut syndrome: a consensus approach on diagnosis, assessment, management, and trial methodology. Lancet Neurol. 2009;8(1):82-93.				
5.4-005	Asadi-Pooya AA. Lennox-Gastaut syndrome: a comprehensive review. Neurol Sci. 2018;39(3):403-14.				
5.4-006	Auvin S, Damera V, Martin M, et al. The impact of seizure frequency on quality of life in patients with Lennox-Gastaut syndrome or Dravet Epilepsy Behav. 2021;123:108239.				
5.4-007	Ayabakan C, Ozkutlu S, Kilic A. The Doppler echocardiographic assessment of valvular regurgitation in normal children. Turk J Pediatr. 2003;45(2):102-7.				
5.4-008	Barceloux DG. Serotoninergic and mixed agents. In: Barceloux DG. Medical Toxicology of Drug Abuse: Synthesized Chemicals and Psychoactive Plants. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, Inc; 2012:255-74.				
5.4-009	Barstow C, Rerucha C. Evaluation of Short and Tall Stature in Children. Am Fam Physician. 2015; 92(1):43-50.				
5.4-010	Berg AT, Kaiser K, Dixon-Salazar T, et al. Seizure burden in severe early-life epilepsy: Perspectives from parents. Epilepsia Open. 2019;4(2):293-301.				
5.4-011	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.				
5.4-012	Buelow JM. Perspectives on seizure clusters: Gaps in lexicon, awareness, and treatment. Epilepsy Behav. 2016;57:16-22.				

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
5.4-013	Bremer JM, Scott RS, Lintott CJ. Dexfenfluramine reduces cardiovascular risk factors. Int J Obes Relat Metab Disord. 1994;18(4):199-205.				
5.4-014	Camfield P, Camfield C. Epileptic syndromes in childhood: clinical features, outcomes, and treatment. Epilepsia. 2002;43 Suppl 3:27-32.				
5.4-015	Camfield PR. Definition and natural history of Lennox-Gastaut Syndrome. Epilepsia. 2011;52(Suppl 5):3-9.				
5.4-016	Camfield PR, Bahi-Buisson N, Trinka E. Transition issues for children with diffuse cortical malformations, multifocal postnatal lesions, (infectious and traumatic) and Lennox–Gastaut and similar syndromes. Epilepsia. 2014;55 Suppl 3:24-8.				
5.4-017	CDC (Centers for Disease Control and Prevention). 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.				
5.4-018	Ceulemans B, Boel M, Leyssens K, et al. Successful use of fenfluramine as an add-on treatment for Dravet syndrome. Epilepsia. 2012;53(7):1131-9.				
5.4-019	Ceulemans B, Schoonjans AS, Marchau F, et al. Five-year extended follow-up status of 10 patients with Dravet syndrome treated with fenfluramine. Epilepsia. 2016;57(7):e129-e134.				
5.4-020	Chan SY. Fenfluramine and Pulmonary Arterial Hypertension. Zogenix internal document. 2018.				
5.4-021	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. Neurology. 2005;65(5):668-75.				
5.4-022	Cheng 2018: Physiologic vs. non-physiologic valvular regurgitation in youth; Zogenix Scientific Advisory Board White Paper. 2018.				
5.4-023	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. Diabetes Care. 1997;20(7):1122-7.				

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
5.4-024	Colan SD, Sleeper LA. Longitudinal variation in presence and severity of cardiac valve regurgitation in healthy children. J Am Soc Echocardiogr. 2020;33(11):1400-6.				
5.4-025	Connolly HM, Crary JL, McGoon MD, et al. Valvular heart disease associated with fenfluramine-phentermine. N Engl J Med. 1997;337(9):581-8.				
5.4-026	Court JM. A trial of fenfluramine in children with obesity associated with reduced muscle activity. S Afr Med J. 1972;46(6):132-3.				
5.4-027	Cross JH, Auvin S, Falip M, et al. Expert opinion on the management of Lennox-Gastaut syndrome: treatment algorithms and practical considerations. Front Neurol. 2017;8:505.				
5.4-028	Delgado PL, Charney DS. Neuroendocrine challenge tests in affective disorders: Implications for future pathophysiological investigations. In: Katona C. Biological Aspects of Affective Disorders. Cambridge, MA: Elsevier; 1991:145-90.				
5.4-029	Devinsky O, King LT, Schwartz D, et al. Effect of fenfluramine on convulsive seizures in CDKL5 deficiency disorder. Epilepsia. 2021;62(7):e98-e102.				
5.4-030	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.				
5.4-031	Douglas JG, Munro JF, Kitchin AH, et al. Pulmonary hypertension and fenfluramine. Br Med J (Clin Res Ed). 1981;283(6296):881-3.				
5.4-032	Douglas PS, DeCara JM, Devereux RB, et al. Echocardiographic Imaging in Clinical Trials: American Society of Echocardiography Standards for Echocardiography Core Laboratories. J Am Soc Echocardiogr. 2009;22(7):755-65.				
5.4-033	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.				
5.4-034	Elliott BW. A collaborative investigation of fenfluramine. Anorexigenic with sedative properties. Curr Ther Res Clin Exp. 1970;12(8):502-15.				

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
5.4-035	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.				
5.4-036	Epidiolex® (cannabidiol) United States Prescribing Information. Carlsbad, CA: Greenwich Biosciences. January 2023.				
5.4-037	European Medicines Agency. Clinical investigation of medicinal products in the treatment epileptic disorders. 2010. CPMP/EWP/566/1998 Rev. 2 Corr.				
5.4-038	Farrar JT, Pritchett YL, Robinson M, et al. The clinical importance of changes in the 0 to 10 numeric rating scale for worst, least, and average pain intensity: analyses of data from clinical trials of duloxetine in pain disorders. J Pain. 2010;11(2):109-18.				
5.4-039	Fitzgerald MP, Kaufman MC, Massey SL, et al. Assessing seizure burden in pediatric epilepsy using an electronic medical record-based tool through a common data element approach. Epilepsia. 2021;62(7):1617-28.				
5.4-040	Food and Drug Administration (FDA). Document used in FDA Press Release - Fenfluramine and dexgenfluramin - withdrawn : cardiotoxicity (USA) by World Health Organization. 1997;DRS/MtH/IEA.63				
5.4-041	Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Eur Heart J. 2009;30(20):2493-537. Erratum in: Eur Heart J. 2011;32(8):926.				
5.4-042	Gastaut H, Roger J, Soulayrol R, et al. Childhood epileptic encephalopathy with diffuse slow spike-waves (otherwise known as “petit ma1 variant”) or Lennox syndrome. Epilepsia. 1966;7(2):139-79.				
5.4-043	Gil-Nagel A, Sullivan J, Ceulemans B, et al. Treatment with fenfluramine in patients with Dravet syndrome has no long-term effects on weight and growth. Epilepsy Behav. 2021;122:108212.				
5.4-044	Grugni G, Guzzaloni G, Ardizzi A, et al. Dexfentluramine in the treatment of juvenile obesity. Minerva Pediatr. 1997;49(3):109-17.				
5.4-045	Guy-Grand B, Apfelbaum M, Crepaldi G, et al. International trial of long-term dexfenfluramine in obesity. Lancet. 1989;2(8672):1142-5.				

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
5.4-046	Hancock EC, Cross JH. Treatment of Lennox-Gastaut syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2013;(2):CD003277.				
5.4-047	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.				
5.4-048	[redacted] ([redacted]). Updates to the Population Pharmacokinetic Model for ZX008 in Healthy Volunteers and Patients with Dravet Syndrome. 20[redacted].				
5.4-049	Jone PN, Ivy DD. Echocardiography in pediatric pulmonary hypertension. Front Pediatr. 2014;2:124.				
5.4-050	Kim KR, Lee E, Namkoong K, et al, Caregiver's burden and quality of life in mitochondrial disease. Pediatric Neurology. 2010;42:271-6.				
5.4-051	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.				
5.4-052	Lagae L, Schoonjans A-S, Gammaitoni AR, et al. A pilot, open-label study of the effectiveness and tolerability of low-dose ZX008 (fenfluramine HCl) in Lennox-Gastaut syndrome. Epilepsia. 2018;59(10):1881-8.				
5.4-053	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(3):223–44.				
5.4-054	Lee PR. Department of Health and Human Services. Opinion Letter for removal of fenfluramine from the schedules of the Controlled Substance Act. June 3 1994, pp. 1-25.				
5.4-055	Loke YK, Derry S, Pritchard-Copley A. Appetite suppressants and valvular heart disease - a systematic review. BMC Clin Pharmacol. 2002;2:6.				
5.4-056	Lorcaserin FDA Advisory Committee Briefing Documents. 2012.				

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
5.4-057	McMurray J, Bloomfield P, Miller HC. Irreversible pulmonary hypertension after treatment with fenfluramine. Br Med J (Clin Res Ed). 1986;293(6538):51-2.				
5.4-058	Mathus-Vliegen EM, van de Voorde K, Kok AM, Res AM. 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.				
5.4-059	Millett D, Pach S. Fenfluramine in the successful treatment of super-refractory status epilepticus in a patient with Dravet syndrome. Epilepsy Behav Rep. 2021;16:100461.				
5.4-060	Munro JF, Seaton DA, Duncan LJ. Treatment of refractory obesity with fenfluramine. Br Med J. 1966;2(5514):624-5.				
5.4-061	Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2014;63(22):e57-185.				
5.4-062	Norris R, Milan D. Unpublished White Paper: Perception versus Proof of Fenfluramine and Valvulopathy. 31 August 2018.				
5.4-063	Okura H, Takada Y, Yamabe A, et al. Prevalence and correlates of physiological valvular regurgitation in healthy subjects. Circ J. 2011;75(11):2699-704.				
5.4-064	Onfi® (clobazam) United States Prescribing Information. Deerfield, IL: Lundbeck. January 2023.				
5.4-065	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.				
5.4-066	Panayiotopoulos CP. Idiopathic generalized epilepsies: a review and modern approach. Epilepsia. 2005;46(Suppl 9):1-6.				
5.4-067	Patel M, Daboul J, Iftikhar S, et al. Weight Loss Supplement-Induced Pulmonary Hypertension: A Decades Delayed Presentation of Fenfluramine-Phentermine. Am J Ther. 2021. Epub ahead of print.				

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
5.4-068	Persson I, Andersen U, Deckert T. Treatment of obesity with fenfluramine. Eur J Clin Pharmacol. 1973;6(2):93-7.				
5.4-069	Pondimin Summary Basis of Approval (SBA)153329A. CFR 2002. 1970.				
5.4-070	Pouwels HM, Smeets JL, Cheriex EC, et al. Pulmonary hypertension and fenfluramine. Eur Respir J. 1990;3(5):606-7.				
5.4-071	Reaven NL, Funk SE, Montouris GD, et al. Burden of illness in patients with possible Lennox-Gastaut syndrome: A retrospective claims-based study. Epilepsy Behav. 2018;88:66-73.				
5.4-072	Sabaz M, Cairns DR, Lawson JA, et al. Validation of a new quality of life measure for children with epilepsy. Epilepsia. 2000;41(6):765-74.				
5.4-073	Sachdev M, Miller WC, Ryan T, et al. Effect of fenfluramine-derivative diet pills on cardiac valves: a meta-analysis of observational studies. Am Heart J. 2002;144(6):1065-73.				
5.4-074	Sarkar M, Nicholas S. Rostral ventrolateral medullary compression: A rare but a cardinal cause of refractory hypertension (RFHTN). J Am Soc Nephrol. 2020;31:645.				
5.4-075	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.				
5.4-076	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.				
5.4-077	Schoonjans AS, Lagae L, Ceulemans B. Low-dose fenfluramine in the treatment of neurologic disorders: experience in Dravet syndrome. Ther Adv Neurol Disord. 2015;8(6):328-38.				
5.4-078	Scott ME, Nelson PG. Fenfluramine in the treatment of hypertensive patients with refractory obesity. Ulster Med J. 1975;44(1):56-61.				

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
5.4-079	Shields WD. Catastrophic epilepsy in childhood. Epilepsia. 2000;41 Suppl 2:S2-S6.				
5.4-080	Singh JP, Evans JC, Larson MG, et al. Prevalence and clinical determinants of mitral, tricuspid, and aortic regurgitation (the Framingham Heart Study). Am J Cardiol. 1999;83(6):897-902.				
5.4-081	Smith KM, Britton JW, Cascino GD. Late-onset Lennox-Gastaut syndrome: Diagnostic evaluation and outcome. Neurol Clin Pract. 2018;8(5):397-402.				
5.4-082	Specchio N, Wirrell E, Scheffer I, et al. International League Against Epilepsy classification and definition of epilepsy syndromes with onset in childhood: Position paper by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. Epilepsia. 2022 Jun;63(6):1398-442.				
5.4-083	Stunkard A, Rickels K, Hesbacher P. Fenfluramine in the treatment of obesity. Lancet. 1973;1(7802):503-5.				
5.4-084	Sugiyama H, Hoshiai M, Tan T, et al. Functional maturity of tricuspid and mitral valves in school children evaluated by echocardiography. Heart. 2005;91(11):1479-80.				
5.4-085	Sveinsson O, Andersson T, Mattsson P, et al. Clinical risk factors in SUDEP: A nationwide population-based case-control study. Neurol. 2020;94(4):e419-e429.				
5.4-086	Talarska D. The usefulness of Quality of Life Childhood Epilepsy (QOLCE) questionnaire in evaluating the quality of life of children with epilepsy. Advanc Med Sci. 2007;52:191-3.				
5.4-087	Tellier P. Fenfluramines, idiopathic pulmonary primary hypertension and cardiac valve disorders: facts and artifacts. Ann Med Interne (Paris). 2001;152(7):429-36.				
5.4-088	Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, et al. A definition and classification of status epilepticus–Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. Epilepsia. 2015;56(10):1515-23.				
5.4-089	Tukey JW. Exploratory Data Analysis. Reading, MA: Addison-Wesley Publishing Company, 1977.				

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
5.4-090	Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease, The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2007;28(2):230-68.				
5.4-091	Van de Kar LD, Urban JH, Richardson KD, Bethea CL. Pharmacological studies on the serotoninergic and nonserotonin-mediated stimulation of prolactin and corticosterone secretion by fenfluramine. Neuroendocrinol. 1985;41(4):283-8.				
5.4-092	van Rijckevorsel K. Treatment of Lennox-Gastaut syndrome: overview and recent findings. Neuropsychiatr Dis Treat. 2008;4(6):1001-19.				
5.4-093	Verotti A, Striano P, Iapadre G, et al. The pharmacological management of Lennox-Gastaut syndrome and critical literature review. Seizure. 2018 ;63:17-25.				
5.4-094	Vickers SP, Dourish CT, Kennett GA. Evidence that hypophagia induced by d-fenfluramine and d-norfenfluramine in the rat is mediated by 5-HT2C receptors. Neuropharmacol. 2001;41(2):200-9.				
5.4-095	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.				
5.4-096	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.				
5.4-097	Westphal-Guitti C, Alonso NB, Migliorini RC, et al. Quality of life and burden in caregivers of patients with epilepsy. J Neurosci. Nursing. 2007;39:354-60.				
5.4-098	Wheless JW, Clarke DF, Arzimanoglou A, et al. Treatment of pediatric epilepsy: European expert opinion, 2007. Epileptic Disord. 2007;9(4):353-412.				
5.4-099	Wicker E, Cole JW. Sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP): a review of risk factors and possible interventions in children. J Pediatr Pharmacol Ther. 2021;26(6):556-64.				
5.4-100	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.				

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
5.4-101	Yoshida K, Yoshikawa J, Shakudo M, et al. Color Doppler evaluation of valvular regurgitation in normal subjects. Circulation. 1988;78(4):840-7.				
5.4-102	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.				
5.4-103	デパケン®の国内添付文書 2021.				
5.4-104	フィンテプラ®の国内添付文書 2022.				

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
第4部(モジュール4):非臨床試験報告書
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
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書
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
5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験
5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験
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
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書
5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書
5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書
5.3.4 臨床薬力学(PD)試験報告書
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書
5.3.5.4 その他の臨床試験報告書
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書