

市販直後調査

2024年3月～2024年9月

対象：Lennox-Gastaut症候群

2024年9月改訂(第5版)

日本標準商品分類番号

871139

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領 2018(2019年更新版)に準拠して作成

抗てんかん剤

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

剤形	経口液剤
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1mL 中フェンフルラミン塩酸塩 2.5mg（フェンフルラミンとして 2.2mg）含有
一般名	和名：フェンフルラミン塩酸塩（JAN） 洋名：Fenfluramine Hydrochloride（JAN） fenfluramine（INN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2022年9月26日 薬価基準収載年月日：2022年11月16日 販売開始年月日：2022年11月16日
製造販売（輸入）・提携・ 販売会社名	製造販売元：ユーシービージャパン株式会社 販売元：日本新薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	日本新薬株式会社 製品情報担当 TEL 0120-321-372 FAX 075-321-9061 医療関係者向けホームページ https://med.nippon-shinyaku.co.jp/

本IFは2024年3月改訂の電子化された添付文書（電子添文）の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。
専用アプリ「添文ナビ」でGS1バーコードを読み取ることで、最新の電子添文等を閲覧できます。



(01)14987173019349

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、I F と略す）が誕生した。

1988 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第 2 小委員会が I F の位置付け、I F 記載様式、I F 記載要領を策定し、その後 1998 年に日病薬学術第 3 小委員会が、2008 年、2013 年に日病薬医薬情報委員会が I F 記載要領の改訂を行ってきた。

I F 記載要領 2008 以降、I F は P D F 等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加した I F が速やかに提供されることとなった。最新版の I F は、医薬品医療機器総合機構（以下、P M D A）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009 年より新医薬品の I F の情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々の I F が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ、I F 記載要領 2018 が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. I F とは

I F は「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

I F に記載する項目配列は日病薬が策定した I F 記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等は I F の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された I F は、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

I F の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. I F の利用にあたって

電子媒体の I F は、P M D A の医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って I F を作成・提供するが、I F の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や I F 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、I F の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上に関する事項に関しては、I F が改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I F の使用にあたっては、最新の添付文書を P M D A の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

I F を日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。I F は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが I F の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I F を活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	1
3. 製品の製剤学的特性	2
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	3
6. RMPの概要	3

II. 名称に関する項目

1. 販売名	4
2. 一般名	4
3. 構造式又は示性式	4
4. 分子式及び分子量	4
5. 化学名（命名法）又は本質	4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質	5
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6
3. 有効成分の確認試験法、定量法	6

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形	7
2. 製剤の組成	7
3. 添付溶解液の組成及び容量	7
4. 力価	7
5. 混入する可能性のある夾雑物	7
6. 製剤の各種条件下における安定性	8
7. 調製法及び溶解後の安定性	8
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	8
9. 溶出性	8
10. 容器・包装	8
11. 別途提供される資材類	9
12. その他	9

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果	10
2. 効能又は効果に関連する注意	11
3. 用法及び用量	11
4. 用法及び用量に関連する注意	13
5. 臨床成績	15

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	64
2. 薬理作用	64

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移	70
2. 薬物速度論的パラメータ	80
3. 母集団（ポピュレーション）解析	81
4. 吸収	82
5. 分布	82
6. 代謝	84
7. 排泄	85

8. トランスポーターに関する情報	86
9. 透析等による除去率	86
10. 特定の背景を有する患者	86
11. その他	88

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由	89
2. 禁忌内容とその理由	89
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	89
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	89
5. 重要な基本的注意とその理由	89
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	90
7. 相互作用	92
8. 副作用	94
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	101
10. 過量投与	101
11. 適用上の注意	101
12. その他の注意	101

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	103
2. 毒性試験	104

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	108
2. 有効期間	108
3. 包装状態での貯法	108
4. 取扱い上の注意	108
5. 患者向け資材	108
6. 同一成分・同効薬	108
7. 国際誕生年月日	108
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、 薬価基準収載年月日、販売開始年月日	109
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の 年月日及びその内容	109
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	109
11. 再審査期間	109
12. 投薬期間制限に関する情報	109
13. 各種コード	109
14. 保険給付上の注意	109

XI. 文献

1. 引用文献	110
2. その他の参考文献	112

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	113
2. 海外における臨床支援情報	115

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに あたっての参考情報	119
2. その他の関連資料	119

略語表

略語・略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
5-HT	5-hydroxytryptamine (serotonin)	5-ヒドロキシトリプタミン（セロトニン）
ALT	Alanine Aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANCOVA	analysis of covariance	共分散分析
ANOVA	analysis of variance	分散分析
AST	Aspartate Aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area Under the Plasma Concentration–Time Curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC ₀₋₂₄	area under the plasma concentration–time curve from time 0 to 24 hours	0～24 時間の血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC _{0-24, ss}	area under the plasma concentration–time curve from time 0 to 24 hours at steady state	定常状態での0～24時間の血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC _{0-inf}	area under the plasma concentration–time curve from time 0 extrapolated to infinity	0～無限大時間の血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC _{0-t}	area under the plasma concentration–time curve from time 0 to the last measured concentration	0～最終測定可能時点の血漿中濃度－時間曲線下面積
BiP	binding immunoglobulin protein	BiP（タンパク質）：結合免疫グロブリンタンパク質
BMI	body mass index	－
BRIEF	Behavior Rating Inventory of Executive Function	実行機能に関する行動評価尺度
CCSI	Company core safety information	企業中核安全性情報
CD-COBS	strain of rats	ラット系統名
CGI-I	Clinical Global Impression - Improvement	臨床全般印象度－改善度
CI	confidence interval	信頼区間
C _{max}	maximum (plasma) concentration, peak plasma drug concentration	最高（血漿中）濃度
C _{min}	minimum plasma drug concentration	最低血漿中濃度
CV	coefficient of variation	変動係数
CVw	intra-subject variability	被験者内変動
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
ESC	Epilepsy Study Consortium	－
GMR	geometric mean ratio	幾何平均値の比
IC ₅₀	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
MATE	Multidrug and Toxin Extrusion	多剤排出輸送体
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
mITT	Modified Intent-to-Treat	－
Na _v	voltage-gated sodium channel	電位依存性ナトリウムチャネル
QT	QT Interval, Measured from Beginning of Q Wave to End of T Wave	Q 波の始まりから T 波の終わりに至る時間
QTc	QT interval corrected for heart rate	心拍数で補正した QT 間隔
QTcB	QT interval corrected for heart rate using Bazett’s formula	Bazett 式を用いて心拍数で補正した QT 間隔
QTcF	QT interval corrected for heart rate using Fridericia’s formula	Fridericia 式を用いて心拍数で補正した QT 間隔
SAF	Safety (Population)	安全性（解析対象集団）
SCN1A	sodium channel, voltage-gated, type 1 alpha subunit (gene)	電位依存性ナトリウムチャネル α サブユニット 1 型（遺伝子）
SD	Standard Deviation	標準偏差
t _{1/2}	Elimination Half-Life, terminal half life	消失半減期、終末相の半減期
T _{max}	time to maximum (plasma) concentration	最高（血漿中）濃度到達時間
TQT	thorough QT/QTc (study)	QT/QTc 評価（試験）
ULN	upper limit of normal	正常範囲上限
Vz/F	apparent volume distribution	見かけの分布容積

注）承認時評価資料（CTD）では「フェンフルラミン塩酸塩」の用量表記であるが、本インタビューフォームでは「フェンフルラミン」として用量を記載している（換算係数：0.864）。

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

フィンテプラ®内用液 2.2mg/mL（一般名：フェンフルラミン塩酸塩）は、フェンフルラミンを有効成分とする経口剤である。

Dravet 症候群は薬物療法に強い抵抗性を示す難治性てんかん症候群であり^{1,2)}、国が指定する指定難病である。様々な種類の発作が頻発し、神経行動、認知、発達及び運動に関わる重大な併存疾患を伴うことから、患者やその家族の生活の質（QOL）に重大な悪影響を及ぼす。そのため、Dravet 症候群に伴うてんかん発作の治療には、発作回数を減少させ、発作が起きない期間を長く維持することが求められている。

フェンフルラミンは、かつて成人の肥満治療のための食欲抑制剤として欧州（1960 年代）や米国（1970 年代）で承認、118 カ国で販売されていた（用量：60～120mg/日）。しかし、心臓弁膜症や肺動脈性肺高血圧症の発生との関連が報告され、1997 年に世界中で販売が中止された。一方で 1980 年代に難治性てんかんに対するフェンフルラミンの有効性が報告されたことから、ベルギーにおいて長期の非盲検試験（最長 32 年間投与）が実施された^{3,4)}。

これを受けて、2015 年 Zogenix 社（現ユーシービー社）は、Dravet 症候群患者におけるてんかん発作に対して、フェンフルラミンの臨床評価を開始し、米国、欧州及び日本などでも 2016 年より Dravet 症候群に対する本剤の開発が始まった。

2～18 歳の小児及び若年成人の Dravet 症候群患者を対象とした、海外無作為化二重盲検プラセボ対照第Ⅲ相臨床試験（試験 1⁵⁾及び試験 2 コホート 2⁶⁾）及び非盲検継続試験（1503 試験の中間解析⁷⁾）等が実施され、2020 年に米国と欧州でそれぞれ承認を取得した。

国内においては、海外の試験データに加えて、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 3⁸⁾）を根拠として、2021 年 12 月に申請を行い、2022 年 9 月に「他の抗てんかん薬で十分な効果が認められない Dravet 症候群患者におけるてんかん発作に対する抗てんかん薬との併用療法」を効能又は効果として製造販売承認を取得した。

なお、本剤は 2021 年 8 月 24 日付で Dravet 症候群に対する希少疾病用医薬品〔指定番号（R3 薬）第 519 号〕に指定されている。

さらに、2023 年 6 月に Lennox-Gastaut 症候群の適応取得を目的とした承認事項の一部変更承認申請が行われた。Lennox-Gastaut 症候群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が知られている。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なく、新たな抗てんかん発作薬に対するメディカルニーズが存在していた。

Lennox-Gastaut 症候群の小児及び成人を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（1601 試験^{9, 10)}）が実施され、有効性及び安全性が確認された結果、2024 年 3 月に「他の抗てんかん薬で十分な効果が認められない Lennox-Gastaut 症候群患者におけるてんかん発作に対する抗てんかん薬との併用療法」への効能又は効果の一部変更が承認された。

なお、本剤は 2023 年 5 月 23 日付で Lennox-Gastaut 症候群に対する希少疾病用医薬品〔指定番号（R5 薬）第 572 号〕に指定されている。

2. 製品の治療学的特性

- （1）フェンフルラミンは、a) セロトニン放出作用、b) 5-HT_{1D}、5-HT_{2A} 及び 5-HT_{2C} 受容体に対する作動性作用、c) シグマ-1 受容体に対する正のモジュレーターとしての作用を介して、Dravet 症候群の発作減少に寄与すると考えられる治療薬である。（「VI. 2. （2）薬効を裏付ける試験成績」の項参照）

I. 概要に関する項目

- (2) フェンフルラミンは、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）で、Dravet症候群患者の痙攣発作回数をプラセボ投与に比べて統計学的に有意に減少させ（ $p < 0.0001$ 、ANCOVA モデル）、無発作期間を延長した（0.7mg/kg/日群： $p < 0.0001$ 、0.2mg/kg/日群： $p = 0.0002$ 、Wilcoxon 順位和検定）。（「V. 5. (4) 1）有効性検証試験」の項参照）
- (3) フェンフルラミンは、国際共同第Ⅲ相臨床試験（1601 試験パート 1 コホート A）で、Lennox-Gastaut 症候群患者の転倒発作回数をプラセボ投与に比べて統計学的に有意に減少させ（Hodges-Lehmann (HL) 法を用いて推定）、転倒発作回数がベースラインから 50%以上減少した患者はプラセボ投与に比べて統計学的に有意に高い割合であった。（0.7mg/kg/日群： $p = 0.0150$ 、0.2mg/kg/日群： $p = 0.0051$ 、ロジスティックス回帰モデル）（「V. 5. (4) 1）有効性検証試験」の項参照）
- (4) フェンフルラミンの重大な副作用は心臓弁膜症、肺動脈性肺高血圧症及びセロトニン症候群である。（「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）
主な副作用は、疲労、食欲減退、傾眠、下痢、体重減少、心エコー像異常^{注)}、嗜眠及び痙攣発作であった。
注) 病理的变化ではない
- (5) フェンフルラミンをスチリペントールと併用した時、スチリペントールにより代謝酵素が阻害されるため、フェンフルラミンの血漿中濃度が上昇する。（「Ⅶ. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照）
- (6) フェンフルラミンを投与した時の、フェンフルラミン及びその活性代謝物（ノルフェンフルラミン）の薬物動態パラメータに対する食事の影響は認められなかった。（「Ⅶ. 1. (4) 食事・併用薬の影響」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

該当しない

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料	有無	タイトル、参照先
医薬品リスク管理計画 (RMP)	有	(「I. 6. RMPの概要」の項参照)
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	有	・医療従事者向け資料：フィンテプラ®内用液 2.2mg/mL 適正使用ガイド (「XⅢ. 2. その他の関連資料」の項参照) ・患者/介助者向け資料：フィンテプラ®を服用される患者さんにご家族へ (「XⅢ. 2. その他の関連資料」の項参照)
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

本剤は、「Dravet 症候群に伴うてんかん発作の治療」を予定効能・効果として、2021 年 8 月 24 日付で希少疾病用医薬品〔指定番号：(R3 薬) 第 519 号〕、及び「他の抗てんかん薬で十分な効果が認められない Lennox-Gastaut 症候群患者におけるてんかん発作に対する抗てんかん薬との併用療法」を予定される効能・効果として、2023 年 5 月 23 日付で希少疾病用医薬品〔指定番号：(R5 薬) 第 572 号〕に指定されている。

I. 概要に関する項目

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

- 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。（「I. 6. RMPの概要」の項参照）
- 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。（「V. 5. (6) 治療的使用」の項参照）

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

医薬品リスク管理計画（RMP）の概要

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

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動 自発報告、文献／学会情報、外国措置報告等の収集、確認及び分析に基づく安全対策の検討及び実行。
追加の医薬品安全性監視活動 ・特定使用成績調査（長期使用全例調査） Dravet 症候群及び Lennox-Gastaut 症候群
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動 電子添文及び患者向医薬品ガイドを通じて、本剤投与のリスクに関する情報を提供する。
追加のリスク最小化活動 ・医療従事者向け資材（フィンテプラ®内用液 2.2mg/mL 適正使用ガイド）の作成、配布 ・患者／介助者向け資材（フィンテプラ®を服用される患者さんにご家族へ）の作成、提供

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

フィンテプラ内用液 2.2 mg/mL

(2) 洋名

Fintepla Oral Solution 2.2 mg/mL

(3) 名称の由来

特になし

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

フェンフルラミン塩酸塩 (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

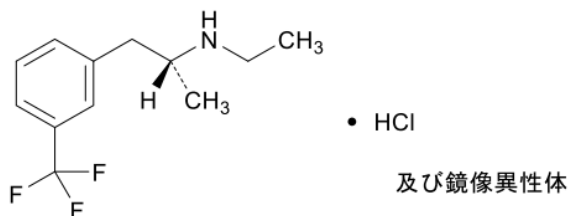
Fenfluramine Hydrochloride (JAN)

fenfluramine (INN)

(3) ステム

不明

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : $C_{12}H_{16}F_3N \cdot HCl$

分子量 : 267.72

5. 化学名 (命名法) 又は本質

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

社内コード : ZX008

C A S 登録番号 : 404-82-0 (塩酸塩)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色から灰色を帯びた白色の粉末

(2) 溶解性

1) 各種溶媒における溶解度 (25℃)

溶媒	溶解度 (mg/mL)	溶解度表記
エタノール (99.5%)	150	溶けやすい
ジクロロメタン	30～35	やや溶けやすい
酢酸エチル、テトラヒドロフラン、 トルエン、アセトニトリル	1～5	溶けにくい

2) 各種 pH 溶媒における溶解度 (25℃、37℃)

条件	溶解度 (mg/mL)		溶解度表記
	25 °C	37 °C	
pH 1.73 (緩衝液)	25.3	53.7	やや溶けにくい
pH 3.43 (緩衝液)	29.5	62.0	やや溶けにくい
pH 6.41 (緩衝液)	37.4	95.6	やや溶けやすい
pH 6.69 (水)	54.1	71.2	やや溶けやすい

3) 遊離酸又は塩基の溶解度 (25℃)

溶媒	溶解度 (mg/mL)	溶解度表記
水 (遊離塩基)	3.9	溶けにくい
0.9% NaCl (遊離塩基)	3.1	溶けにくい

(3) 吸湿性

吸湿性なし

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点 : 172℃ (熔融/昇華)

(5) 酸塩基解離定数

pKa=10.2 (水)

(6) 分配係数

3.36 (オクタノール/水)

(7) その他の主な示性値

該当しない

Ⅲ. 有効成分に関する項目

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験の種類		保存条件		保存形態	保存期間	結果
長期保存試験		25℃／ 60%RH		二重の低密度ポリエチレンバッグ／高密度ポリエチレン缶 ^{a)}	60 ヲ月	規格内
加速試験		40℃／ 75%RH		二重の低密度ポリエチレンバッグ／高密度ポリエチレン缶 ^{a)}	6 ヲ月	規格内
苛 酷 試 験	固 体	温度・湿度	80℃／80%RH	褐色ガラス瓶	7 日	規格内
		光分解	擬似太陽光照射	曝光	冷白色蛍光灯 360 万 lx・hr 後に紫外線 600w・ hr/m ²	規格内
	水 溶 液	温度	80℃	褐色ガラス瓶	7 日	規格内
		加水分解 (塩基)	NaOH 最大 2mol/L (80℃)	褐色ガラス瓶	48 時間	内容物の変化 ^{b)} 規格 外、その他規格内
		加水分解 (酸)	HCl 最大 2mol/L (80℃)	褐色ガラス瓶	48 時間	規格内
		光分解	擬似太陽光照射	曝光	冷白色蛍光灯 360 万 lx・hr 後に紫外線 600w・ hr/m ²	規格内
		酸化	3% H_2O_2	褐色ガラス瓶	14 日	規格外 ^{c)}

測定項目：性状（外観）、類縁物質、水分、微生物限度等

a) 一次包装として直鎖状低密度ポリエチレン（LLDPE）フィルムでヒートシール包装し、次いで、二次包装として低密度ポリエチレン（LDPE）バッグに入れてケーブルタイで結束し、二次包装した袋は、高密度ポリエチレン（HDPE）製の缶に収納した。

b) 曝露後に溶液が白濁した。

c) 分解生成物が認められ、フェンフルラミンの純度が 1.8%低下した。

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：赤外吸収スペクトル測定（ATR 法）

定性反応（塩化物）

定量法：液体クロマトグラフィー

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：210nm）

カラム：内径 4.6mm、長さ 15cm のステンレス管に 3.5 μm の液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリカゲルを充填する

カラム温度：35℃付近の一定温度

移動相 A：水／液体クロマトグラフィー用アセトニトリル／液体クロマトグラフィー用トリフルオロ酢酸混液（800：200：1）

移動相 B：液体クロマトグラフィー用アセトニトリル／水／液体クロマトグラフィー用トリフルオロ酢酸混液（800：200：1）

流量：毎分 1.0mL

Ⅳ. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

経口液剤

(2) 製剤の外観及び性状

無色澄明の液体で、チェリー風味

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH : 4.5～5.5

粘度 : 80～200mPa・s

密度 : 1.011g/mL (25℃付近の成り行き温度)

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

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

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

- ・原薬由来の不純物である 4-フェンフルラミンは製剤中でも検出されるが、増加は認められない。
- ・製剤由来の不純物であるパラオキシ安息香酸は、保存剤のパラオキシ安息香酸メチルナトリウム及びパラオキシ安息香酸エチルナトリウムの加水分解物であり、FDA より食品添加物に与えられる安全基準合格証（Generally Recognized As Safe : GRAS）におけるパラベン保存剤のヒトの主要代謝物であることから、安全性の懸念は低いと考えられる。

IV. 製剤に関する項目

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験の種類	保存条件			保存期間	結果
	温度／湿度	光	容 器		
長期保存試験	25°C±2°C／ 60%RH±5%RH	—	高密度ポリエチレンボトル（正置及び倒置保存）	48 ヲ月	規格内
加速試験	40°C±2°C／ 75%RH±5%RH	—	高密度ポリエチレンボトル（正置及び倒置保存）	6 ヲ月	規格内
苛酷試験（光）	25°C±2°C／ 60%RH±5%RH	冷白色蛍光灯 近紫外線	高密度ポリエチレンボトル（正置保存）	120 万 lx・hr 以上、200w・hr/m ² 以上	規格内
	25°C±2°C／ 60%RH±5%RH	冷白色蛍光灯 近紫外線	透明ガラスビーカー（正置保存）	120 万 lx・hr 以上、200w・hr/m ² 以上	規格外。 直接光に曝露後に個々の類縁物質、類縁物質の合計量及び粘度が判定基準を満たさなかった ^{a)}

測定項目：性状（外観）、類縁物質、pH、粘度、微生物限度等

a) 本剤の一次容器である高密度ポリエチレンボトルでは曝露後においても判定基準に適合したため、本試験の結果は、一次容器の必要性を裏付けるものである。

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

（1）注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

本剤のボトルの栓はチャイルドレジスタンスキャップで、タンパーエビデンス機能シールがあり、開封方法が図示されている。



（2）包装

60mL [1 ボトル]

IV. 製剤に関する項目

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

	ボトル	キャップ	キャップの接液部（内側）
一次容器	高密度ポリエチレン	高密度ポリエチレン （発泡ポリエチレン製 ライナー付き）	ポリプロピレン及び 低密度ポリエチレン
二次包装	紙箱		

11. 別途提供される資材類

＜製品（フィンテプラ®内用液ボトル）と共に提供される資材＞

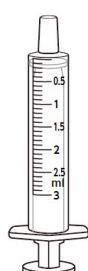
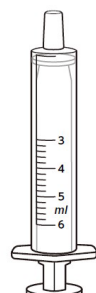
特約店を通じて、以下の1セットが提供される。

- ・アダプター（中栓）
- ・経口ピペット（3mL 2本、6mL 2本）
- ・医療従事者向け使用説明書 1部
- ・患者さん向け使用説明書 1部（「X. 5. 患者向け資材」の項参照）

＜追加発注時に提供される資材（専用容器セット）＞

必要時は、特約店に追加発注することができる。

- ・専用投薬瓶
- ・アダプター（中栓）
- ・経口ピペット（3mL 2本、6mL 2本）
- ・医療従事者向け使用説明書 1部
- ・患者さん向け使用説明書 1部（「X. 5. 患者向け資材」の項参照）

フィンテプラ®内用液ボトル/ 専用投薬瓶	アダプター（中栓）	経口ピペット	
		3mL	6mL
			

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 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

【解説】

〈Dravet 症候群〉

フェンフルラミンの効能又は効果は、日本人を含めた国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験 3）、海外第Ⅲ相臨床試験（試験 1）、スチリペントール併用海外第Ⅲ相臨床試験（試験 2 コホート 2）の成績に基づき設定した。

試験 3 は、2 歳から 18 歳の日本人を含む Dravet 症候群の患者を対象にフェンフルラミン（0.2 又は 0.7mg/kg/日）投与における有効性と安全性を評価した国際共同、無作為化、二重盲検、並行群間比較、プラセボ対照試験で、本剤 0.2mg/kg/日群及び本剤 0.7mg/kg/日群はプラセボ群に対して、14 週間の治療期間の 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の有意（ANCOVA、いずれも $p<0.0001$ ）な低下を示した。

試験 1 は、2 歳から 18 歳の Dravet 症候群の患者を対象にフェンフルラミン（0.2 又は 0.7mg/kg/日）投与における有効性と安全性を評価した海外、無作為化、二重盲検、並行群間比較、プラセボ対照試験で、本剤 0.2mg/kg/日群及び本剤 0.7mg/kg/日群はプラセボ群に対して、14 週間の治療期間の 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の有意（ANCOVA、0.2mg/kg/日群： $p=0.021$ 、0.7mg/kg/日群： $p<0.001$ ）な低下を示した。

試験 2 コホート 2 は、2 歳から 18 歳の Dravet 症候群でスチリペントール（クロバザム及びバルプロ酸の併用）を服用している患者を対象にフェンフルラミン（0.4mg/kg/日）投与における有効性と安全性を評価した海外、無作為化、二重盲検、並行群間比較、プラセボ対照試験で、本剤 0.4mg/kg/日群はプラセボ群に対して、15 週間の治療期間の 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の有意（ANCOVA、 $p<0.001$ ）な低下を示した。

試験 3、試験 1 及び試験 2 コホート 2 の長期継続投与試験（1503 試験）においてフェンフルラミン 0.2～0.7mg/kg/日、スチリペントール併用時はフェンフルラミン 0.2～0.4mg/kg/日の有効性、安全性及び忍容性が確認された。

以上の成績から、フェンフルラミンは、Dravet 症候群に伴うてんかん発作に有用であることが示されたことから、効能又は効果は「他の抗てんかん薬で十分な効果が認められない Dravet 症候群患者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」と設定した。

Dravet 症候群において、抗てんかん薬を用いた併用療法は世界中で標準的な治療法であり、日本においても治療ガイドライン等で推奨されている。

抗てんかん薬を併用した本剤の臨床試験において、Dravet 症候群に伴うてんかん発作抑制等を評価し、プラセボ群に比べて本剤の高い有効性が示された。なお、本剤の全ての無作為化対照試験において単剤試験は実施されていない。

〈Lennox-Gastaut 症候群〉

Lennox-Gastaut 症候群における国際共同第Ⅲ相臨床試験 1601 試験パート 1 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）において、有効性データ（発作減少に関する評価項目、

V. 治療に関する項目

発作以外の評価項目) から、小児及び成人 Lennox-Gastaut 症候群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効果が持続的に認められることが裏付けられた。さらに、1601 試験パート 1 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) において、Dravet 症候群の国際共同第 III 相臨床試験 (試験 3) と同様の選択基準が用いられており、Lennox-Gastaut 症候群においても Dravet 症候群の効能又は効果の記載と同様とすることが妥当と考えられた。

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

〈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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

〈Dravet 症候群〉

1) スチリペントールを併用する場合

スチリペントール (クロバザム及びバルプロ酸と併用) がフェンフルラミン及び活性代謝物ノルフェンフルラミンの薬物動態に及ぼす影響についての臨床試験 (1505 試験のパート 1、1803 試験、試験 2 コホート 1) を実施し、スチリペントールと併用する試験 2 コホート 2 の本剤の用量 (フェンフルラミン 0.4mg/kg/日、最大 17mg/日) が選定され、本剤の投与アルゴリズム (すなわち、0.2mg/kg/日で投与を開始し、その後、各患者の反応に応じて、効果が認められるまで用量を漸増する方法: 0.4mg/kg/日、最大 17mg/日) が裏付けられたため設定した。

2) スチリペントールを併用しない場合

本剤の臨床試験 (試験 1、3: スチリペントール非併用) の主要評価項目において用量反応性が認められ、フェンフルラミン 0.7mg/kg/日群の痙攣発作回数の減少はフェンフルラミン 0.2mg/kg/日群に比べて大きかった。また、フェンフルラミン 0.7mg/kg/日群及び 0.2mg/kg/日群のいずれもプラセボ群に比べて痙攣発作回数が統計学的に有意に減少した (試験 1: $p<0.001$ 及び $p=0.021$ 、試験 3: 共に $p<0.0001$ 、ANCOVA)。解析の結果、本剤の投与アルゴリズム (0.2mg/kg/日で投与

V. 治療に関する項目

を開始し、その後、各患者の反応に応じて、効果が認められるまで用量を漸増する方法：0.7mg/kg/日、最大 26mg/日）が裏付けられたため設定した。

なお、本剤をスチリペントール（クロバザムと併用）併用下及び非併用下で投与したときのフェンフルラミン及びノルフェンフルラミンの曝露量は、いずれも日本人被験者と白人被験者で同様であることが示されている（1803 試験）。

〈Lennox-Gastaut 症候群〉

Lennox-Gastaut 症候群における国際共同第 III 相臨床試験 1601 試験パート 1 及び非盲検長期継続試験 1601 試験パート 2 のコホート A 及び日本で実施した第 III 相臨床試験 1601 試験パート 1 及び非盲検長期継続試験 1601 試験パート 2 のコホート B の成績に基づき設定された。

2～35 歳の Lennox-Gastaut 症候群患者を対象とした 1601 試験パート 1 コホート A 及び長期継続試験 1601 試験パート 2 コホート A は、0.2～0.7mg/kg/日での用量で試験が実施され、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。これらの試験で得られた結果は、日本で実施した第 III 相臨床試験 1601 試験パート 1 及び非盲検長期継続試験 1601 試験パート 2 のコホート B から裏付けられた。てんかん発作頻度の減少は、1601 試験パート 1 で早期に認められ、長期継続試験を通して持続したことから、フェンフルラミン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。1601 試験パート 1 コホート A では、転倒発作頻度の減少に対するフェンフルラミン投与による効果は、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。0.7mg/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-I の結果に基づく臨床的に意味のある改善が認められた。0.2mg/kg/日群では、0.7mg/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 Lennox-Gastaut 患者でベネフィットをもたらす可能性のある 0.2mg/kg/日投与を開始用量とするのが合理的であることが示唆された。

V. 治療に関する項目

4. 用法及び用量に関連する注意

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。

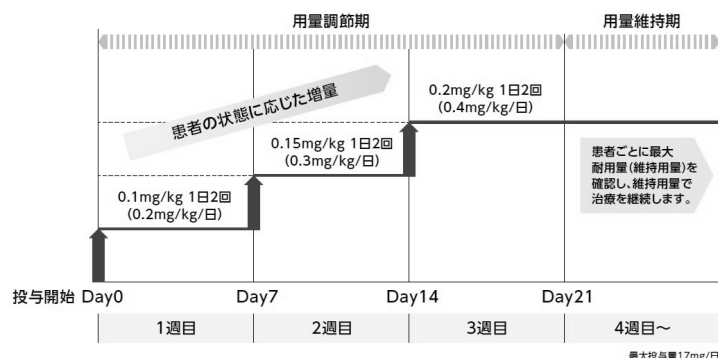
7.4 重度の肝機能障害のある患者 (Child-Pugh 分類 C) には、本剤の投与量を減量することが推奨される。これらの患者の最大推奨維持用量は 1 日 0.4mg/kg を 1 日 2 回に分けて、ただし、1 日最大投与量は 17mg とする。[9.3、16.6.2 参照]

【解説】

7.1 用法及び用量に関連する注意事項として、用量調整、漸増スケジュールに関し、臨床試験成績に基づき設定した。臨床試験では、スチリペントールを併用する場合は 0.2～0.4 mg/kg/日 (最大 1 日量 17 mg)、スチリペントールを併用しない場合はフェンフルラミンとして 0.2～0.7 mg/kg/日 (最大 1 日量 26 mg) を投与量として設定した。臨床試験では、投与開始を 0 日目として、4 日目以降 (試験 1、3: スチリペントール併用なし)、7 日目以降 (試験 2 コホート 2: スチリペントール併用あり) に増量するスケジュールで実施した。初回投与を 0 日目として、7 日目以降、14 日目以降に増量すること。(「V. 3. (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠」の項参照)

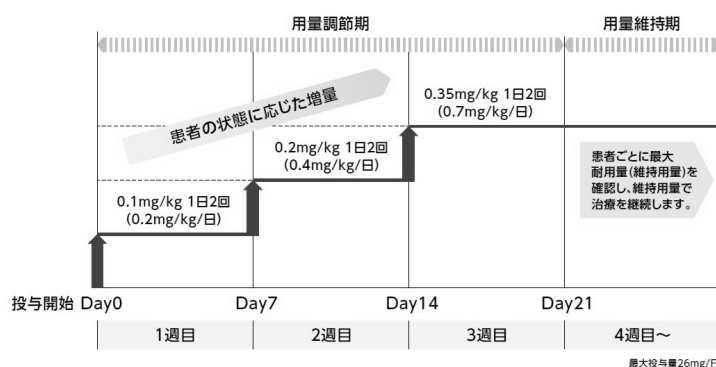
V. 治療に関する項目

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) スチリペントールはクロバザム及びバルプロ酸と併用。

本剤の推奨漸増スケジュール(スチリペントールを併用しない場合)



注) より急速な増量が必要な場合は、4日ごとに増量しても差し支えありません。

7.2 Dravet 症候群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、スチリペントールは Dravet 症候群でのみ承認されていることから、スチリペントールと併用しない場合のスケジュールのみの記載とした。警告及び重要な基本的注意における心臓弁膜症及び肺動脈性肺高血圧症に関する注意喚起を踏まえて、本剤の用量については有効性が期待できる最小用量に留めることが適切であることから設定した。

7.3 警告及び重要な基本的注意における心臓弁膜症及び肺動脈性肺高血圧症に関する注意喚起を踏まえて、本剤の用量については有効性が期待できる最小用量に留めることが適切であることから設定した。また、Lennox-Gastaut 症候群についても効能共通の記載とした。

7.4 臨床試験で、重度肝機能障害を有する Dravet 症候群患者に本剤をスチリペントールと併用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定常状態の AUC_{0-24} の推定値は、肝機能が正常な Dravet 症候群患者を対象に行われた試験の曝露量の範囲内であったが、重度の肝機能障害患者 (Child-Pugh 分類 C に該当) では、複数の疾患に罹患している割合が高く、多剤併用の可能性が高いことから、本剤の 1 日用量を減量することが推奨されるため設定した。また、重度の肝機能障害のある患者には Lennox-Gastaut 症候群についても注意すべき点は同様であるため効能共通の記載とした。(「VII. 3. 母集団 (ポピュレーション) 解析」「VII. 10. 特定の背景を有する患者」の項参照)

V. 治療に関する項目

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

■ 評価資料

試験番号	試験の相	試験の目的	治験薬（用量）	安全性解析対象被験者数	治験薬の投与期間
無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験（Dravet 症候群患者）					
試験 1 ^{a)}	3	有効性、安全性及び薬物動態	フェンフルラミン（0.2mg/kg/日、0.7mg/kg/日；最高用量 26mg/日）、プラセボ	119 例	16 週間
試験 2 コホート 2	3	有効性、安全性及び薬物動態	フェンフルラミン（0.4mg/kg/日；最高用量 17mg/日）、プラセボ スチリペントール併用	87 例	17 週間
試験 3 ^{b)}	3	有効性、安全性及び薬物動態	フェンフルラミン（0.2mg/kg/日、0.7mg/kg/日；最高用量 26mg/日）、プラセボ	142 例（日本人 13 例）	16 週間
非盲検継続試験（Dravet 症候群患者）					
1503	3	長期の安全性及び有効性	フェンフルラミン（0.2～0.7mg/kg/日） ^{c)} スチリペントール併用例含む	232 例（外国人のみ） （2018 年 3 月 13 日時点）	3 年
				13 例（日本人のみ） （2020 年 11 月 30 日時点）	
				330 例 （2019 年 10 月 14 日時点）	
無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験（Lennox-Gastaut 症候群患者）					
1601 パート 1 コホート A	3	有効性及び安全性	フェンフルラミン（0.2mg/kg/日、0.7mg/kg/日；最高用量 26mg/日）、プラセボ	263 例	16 週間
1601 パート 1 コホート B	3	有効性及び安全性	フェンフルラミン（0.2mg/kg/日、0.7mg/kg/日；最高用量 26mg/日）、プラセボ	33 例（日本人のみ）	16 週間
非盲検継続試験（Lennox-Gastaut 症候群患者）					
1601 パート 2 コホート A	3	長期の安全性及び有効性	フェンフルラミン（0.2～0.7mg/kg/日；最高用量 26mg/日）	247 例 （2020 年 10 月 19 日時点）	54 週間
1601 パート 2 コホート B	3	長期の安全性及び有効性	フェンフルラミン（0.2～0.7mg/kg/日；最高用量 26mg/日）	32 例（日本人のみ） （2022 年 9 月 9 日時点）	最大で 72 ヵ月
薬物動態試験（健康成人）					
1803	1	日本人と白人の薬物動態（フェンフルラミン＋スチリペントール〔クロバザムと併用〕）及び安全性	フェンフルラミン（0.35mg/kg）	日本人：27 例 白人：16 例	単回投与

V. 治療に関する項目

■参考資料

試験番号	試験の相	試験の目的	治験薬（用量）	安全性解析対象被験者数	治験薬の投与期間
薬物動態試験（Dravet 症候群患者）					
試験 2 コホート 1	1	薬物動態及び安全性	フェンフルラミン (0.2mg/kg、0.35mg/kg) スチリペントール併用例含む	18 例	単回投与、移行 期最長 24 週間
薬物動態試験（健康成人）					
1505	1	パート 1：薬物相互作用（フェンフルラミン+スチリペントール [クロバザム及びバルプロ酸と併用]）及び安全性 パート 2：食事の影響及び安全性	フェンフルラミン (0.7mg/kg)	パート 1：26 例 パート 2：14 例	単回投与
1603	1	TQT、薬物動態及び安全性	フェンフルラミン（13mg、52mg） プラセボ	180 例	7 日間
1604	1	薬物相互作用（フェンフルラミン+カンナビジオール）及び安全性	フェンフルラミン (0.35mg/kg)	32 例	単回投与
1902	1	腎機能障害患者の薬物動態及び安全性	フェンフルラミン (0.35mg/kg)	パート 1：16 例 パート 2：NA ^{d)}	単回投与
1903	1	肝機能障害患者の薬物動態及び安全性	フェンフルラミン (0.35mg/kg)	45 例	単回投与
1904	1	薬物相互作用（フェンフルラミン+フルボキサミン [CYP1A2 阻害剤] 又はパロキセチン [CYP2D6 阻害剤] 又はリファンピシン [CYP2B6 誘導薬]）及び安全性	フェンフルラミン (0.35mg/kg)	55 例	単回投与

- a) 試験1は、1501試験（北米で実施）及び1502試験（欧州、オーストラリア及び日本で実施）の2つの試験で無作為化された最初の119例の前向き併合解析。
- b) 試験3は、試験1のデータベースロック後に無作為化された1501試験及び1502試験（日本人被験者含む）の残りの被験者142例（日本人13例）の前向き併合解析。
- c) 1503試験のフェンフルラミンの投与量は0.2～0.7mg/kg/日（最大26mg/日）、スチリペントール併用時は0.2～0.4mg/kg/日（最大17mg/日）。
- d) 重度腎機能障害を有する患者の薬物動態検討（パート1）で臨床的に有意な影響が観察された場合にのみ、パート2試験（軽度及び中等度の腎機能障害を有する患者の薬物動態を目的とした試験）を実施することとした。安全性監視委員会によるパート1データの検討の結果、パート2の実施は不要であると判断され試験は終了した。

（2）臨床薬理試験

1）忍容性に関する検討

①日本人及び白人の健康成人を対象とした第 I 相試験（1803 試験）^{11, 12)}

健康成人 43 例（白人 16 例、日本人 27 例）に、スチリペントール（クロバザムと併用）の併用下又は非併用下でフェンフルラミン 0.35mg/kg を単回投与したとき、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。本試験全体での有害事象の発現割合は 65.1%（28／43 例）であった。フェンフルラミン単独投与では有害事象の発現割合は白人で 25.0%（4／16 例）、日本人で 14.8%（4／27 例）、フェンフルラミンとスチリペントール（クロバザムと併用）の併用投与では白人で 68.8%（11／16 例）、日本人で 81.3%（13／16 例）であった。副作用の発現割合は、62.8%（27／43 例）であった。全体で発現割合が 10%以上の有害事象は、傾眠、平衡障害、頭痛、不眠症、浮動性めまい及び食欲減退であり、大部分が軽度又は

V. 治療に関する項目

中等度であった。死亡及び重篤な有害事象は認められず、臨床検査値に臨床的に重要な異常値はみられなかった。

②外国人 Dravet 症候群患者 18 例を対象とした第 I 相試験（試験 2 コホート 1）^{13, 14)}

Dravet 症候群に対する標準治療（バルプロ酸+クロバザム+スチリペントール又はバルプロ酸+クロバザム）併用下でフェンフルラミン 0.2mg/kg 又は 0.35mg/kg を単回投与したとき、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。本試験全体での有害事象の発現割合は、94.4%（17/18 例）であり、副作用の発現割合は、33.3%（6/18 例）であった。主な有害事象は、発熱及び鼻炎（各 38.9%）、鼻咽頭炎（33.3%）、拡張期血圧上昇（27.8%）、胃腸炎及び食欲減退（各 22.2%）、無力症及び心エコー像異常（軽微な僧帽弁逆流）（各 16.7%）並びに嘔吐（11.1%）であり、大部分が軽度又は中等度であった。7 例（38.9%）に注目すべき有害事象が認められ、2 例は副作用と判定された。主な注目すべき有害事象は心エコー像異常（3 例、すべて軽微な僧帽弁逆流）及び拡張期血圧上昇（4 例）であった。臨床検査値の臨床的に重要な異常値は報告されなかった。

2) QT/QTc 評価試験

健康成人を対象とした QT/QTc 評価試験（1603 試験）^{15, 16)}

健康成人 180 例（治療量群 60 例、治療量を超える用量群 60 例、対照群 60 例）を対象として、治療量及び治療量を超える用量（13mg 及び 52mg、いずれも 1 日 2 回）のフェンフルラミンの反復投与（7 日間）が、心拍数で補正した QT 間隔（QTc）に及ぼす影響を評価する無作為化、二重盲検、ダブルダミー、プラセボ/陽性対照、並行 3 群 4 投与比較試験を実施した。フェンフルラミン投与とプラセボ投与での、Fridericia 式を用いて心拍数で補正した QT 間隔（QTcF）のベースラインからの変化量の差（ $\Delta\Delta\text{QTcF}$ ）（主要評価項目）を比較したところ、治療量及び治療量を超える用量のフェンフルラミン投与による QTc に及ぼす影響は認められず、いずれの用量のフェンフルラミンでも QTcF 延長はみられなかった。フェンフルラミン及びノルフェンフルラミンの曝露量と QTcF との間の関連も認められなかった。また、治療量及び治療量を超える用量のフェンフルラミンを反復投与したとき、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。

3) 薬力学

①体重減少作用¹⁷⁾

フェンフルラミン及びノルフェンフルラミンは、5-HT_{2c}受容体を介して食欲減退作用を示す¹⁸⁾。Integrated Summary of Safety (ISS) 解析での二重盲検投与期では、プラセボ投与被験者に比べてフェンフルラミン投与被験者で食欲減退（フェンフルラミン群 34.4% [42/122 例]、プラセボ群 8.3% [7/84 例]）及び体重減少（フェンフルラミン群 9.0% [11/122 例]、プラセボ群 1.2% [1/84 例]）の有害事象の発現割合が高かった。試験 3 では、体重減少の有害事象の発現割合に用量依存性が認められた（フェンフルラミン 0.7mg/kg/日群：8.3% [4/48 例]、フェンフルラミン 0.2mg/kg/日群：2.2% [1/46 例]、プラセボ群：0% [0/48 例]）¹⁹⁾。フェンフルラミンの高用量投与では、最初に体重減少が増加し、用量依存性が認められたが、体重がベースラインの 7%以上減少した被験者の、ISS 解析での二重盲検投与期及び非盲検継続投与期の体重の経時的な変化のプロットの結果では、小児集団で予測されるとおり、フェンフルラミン投与中に大部分の被験者で体重が再び増加した²⁰⁾。

V. 治療に関する項目

②ヒトでの学習及び記憶に及ぼす影響²¹⁾

小児患者を含めたヒトを対象とした試験ではさまざまな結果が示されている。5～15歳の小児患者では学習及び記憶に対する有害な影響は認められなかった。また、臨床試験のデータから得たBRIEF（実行機能に関する日常の行動評価尺度）の結果は、第Ⅲ相臨床試験（試験1、試験2のコホート2及び試験3）で実行機能に対する有害な影響はないことを示しており、試験1では実行機能に改善が認められた。

（3）用量反応探索試験

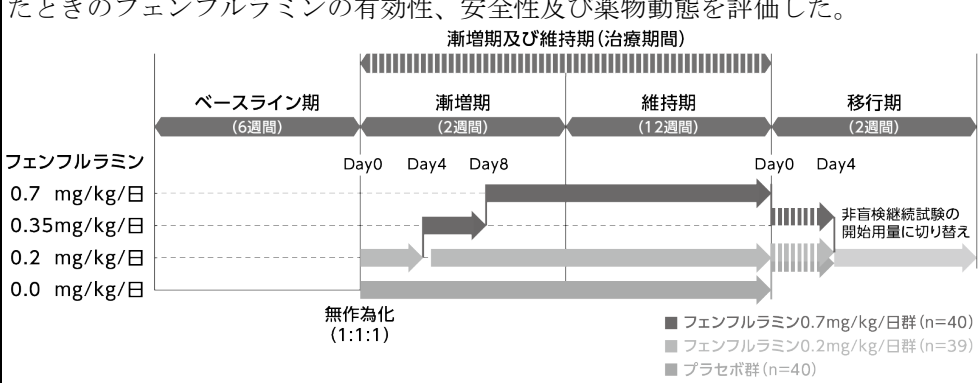
該当資料なし

V. 治療に関する項目

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

① Dravet 症候群患者を対象とした第Ⅲ相比較試験（試験 1：外国人データ）⁵⁾

目的	小児及び若年成人 Dravet 症候群患者に対する併用療法としてのフェンフルラミン 0.7mg/kg/日投与のプラセボ投与に対する優越性を、漸増期及び維持期（治療期間）の痙攣発作回数のベースラインからの変化率に基づき評価する。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間比較、プラセボ対照試験 [1501 試験（北米）及び 1502 試験（欧州及びオーストラリア）に参加した 38 施設]
対象	小児及び若年成人 Dravet 症候群患者：119 例（ITT、mITT、SAF）
主な選択基準	・ 2～18 歳の男女。 ・ Dravet 症候群の臨床診断を支持する病歴を有し、痙攣発作が従来の抗てんかん薬で完全にコントロールされていない。 ・ 以下の 5 項目すべてに合致する。 1. 生後 1 年以内の発作発現（発作以外は健康）。2. 全般性強直間代発作、一側性間代発作又は両側性間代発作のいずれかの持続性発作の発現歴を有する。3. 初期発達が正常であった。4. 核磁気共鳴画像法（MRI）で脳に皮質形成異常が認められず正常。5. 代替診断がない。 ・ 以下の 3 項目のうち 1 項目以上に合致する。 1. 最初の発作の後に、異なる種類の発作（ミオクロニー発作、全般性強直間代発作、強直発作、脱力発作、欠伸及び／又は焦点性発作等）が発現した。2. 高温環境下への長時間曝露、疾患又はワクチン接種による発熱等、急な温度変化等、強い光、特定の視覚的パターン等に誘発される発作のいずれかが発現した。3. Dravet 症候群の診断と整合する遺伝子検査結果を有する。 ・ スクリーニング前の 12 週間に、4 週間あたり 4 回以上の痙攣発作（強直発作、強直脱力発作、強直間代発作又は間代発作）の発現が確認された。等
主な除外基準	・ 次のいずれかの治療を併用している：中枢作動性の食欲抑制剤、モノアミン酸化酵素阻害剤、臨床的にセロトニン作動作用若しくは拮抗作用（セロトニン再取り込み阻害作用を含む）を有する中枢作動性の化合物、アトモキセチン若しくはその他の中枢作動性のノルアドレナリン作動薬、又はシプロヘプタジン（短期的な治療が必要とされる場合、メディカルモニターが症例ごとに対応した）。 ・ スチリペントールを投与されている、又はスクリーニング前 21 日以内に投与された。 ・ 維持療法として、カルバマゼピン、oxcarbazepine（国内未発売）、eslicarbazepine（国内未承認）、フェノバルビタール又はフェニトインを投与されている、又は過去 30 日以内に投与された。等
試験方法	試験 1 では同一デザインの 2 試験（1501 試験及び 1502 試験）を前向き統合解析したときのフェンフルラミンの有効性、安全性及び薬物動態を評価した。  ベースライン期（6 週間）終了後、適格被験者をフェンフルラミンの 2 用量 [0.2mg/kg/日群又は 0.7mg/kg/日群（最高用量 26mg/日）] 又はプラセボ群のいずれかに 1:1:1 の比で無作為化した（年齢 6 歳未満、6 歳以上で層別）。フェンフル

V. 治療に関する項目

	ラミン 1.1、2.2 又は 4.3mg/mL を含有する経口液剤を用いた。投与期間は漸増期 2 週間及び維持期 12 週間の合計 14 週間（漸減／移行期 2 週間を含め、最長約 16 週間）であった。 非盲検継続試験に移行しなかった被験者は 8 日間かけて盲検下で漸減し、非盲検継続試験に移行した被験者は維持期後の 2 週間に二重盲検下で非盲検継続試験の開始用量フェンフルラミン 0.2mg/kg/日に切り替えた。
主要評価項目	漸増期及び維持期（治療期間）の平均痙攣発作回数（28 日間あたり）のベースラインからの変化率（フェンフルラミン 0.7mg/kg/日群とプラセボ群との比較）
副次評価項目	・ 漸増期及び維持期（治療期間）の平均痙攣発作回数（28 日間あたり）のベースラインからの変化率（フェンフルラミン 0.2mg/kg/日群とプラセボ群との比較） ・ 漸増期及び維持期（治療期間）の 50%以上レスポンス率 ・ 漸増期及び維持期（治療期間）の痙攣発作の最長無発作期間 等
安全性評価項目	有害事象、臨床検査、バイタルサイン 等
解析計画	<u>有効性解析</u> 有効性の主要評価項目は、漸増期及び維持期（治療期間）の平均痙攣発作回数（28 日間あたり）のベースラインからの変化率であった。ベースライン期、漸増期及び維持期（治療期間）に得られたすべてのデータを用いて平均痙攣発作回数を算出した。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、治療群及び年齢群（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 モデルを用いて解析した。主要解析では、有意水準を 5%とした両側検定によってフェンフルラミン 0.7mg/kg/日群とプラセボ群とを比較した。 副次評価項目の 50%以上レスポンス率は、痙攣発作回数がベースラインから 50%以上減少した患者割合を、ベースライン期の痙攣発作回数、治療群、年齢群（6 歳未満、6 歳以上）を関数としたカテゴリー応答変数（50%減少達成又は未達成）を含む二項ロジスティック回帰モデルで解析した。また、痙攣発作の最長無発作期間は、Wilcoxon 順位和検定にて解析した。 <u>安全性解析</u> 漸増期及び維持期（治療期間）の治療薬投与下で発現した有害事象（治療薬初回投与後に発現した有害事象）を治療群別に解析した。

V. 治療に関する項目

■患者背景 (mITT 集団)

	プラセボ群 (n=40)	フェンフルラミン 0.2mg/kg/日群 (n=39)	フェンフルラミン 0.7mg/kg/日群 (n=40)	合計 (n=119)
年齢 (歳) 平均 (SD)	9.2 (5.1)	9.0 (4.5)	8.8 (4.4)	9.0 (4.7)
年齢 n (%)				
6 歳未満	11 (27.5)	9 (23.1)	11 (27.5)	31 (26.1)
6 歳以上	29 (72.5)	30 (76.9)	29 (72.5)	88 (73.9)
性別 n (%)				
男性	21 (52.5)	22 (56.4)	21 (52.5)	64 (53.8)
女性	19 (47.5)	17 (43.6)	19 (47.5)	55 (46.2)
人種 n (%)				
白人	31 (77.5)	33 (84.6)	34 (85.0)	98 (82.4)
アジア人	4 (10.0)	2 (5.1)	1 (2.5)	7 (5.9)
米国又はアラスカ先住民	1 (2.5)	1 (2.6)	0	2 (1.7)
その他・不明	4 (10.0)	3 (7.7)	5 (12.5)	12 (10.0)
ベースライン BMI (kg/m ²)				
例数	40	38	40	118
平均 (SD)	18.0 (3.8)	19.3 (5.7)	18.5 (3.5)	18.6 (4.4)
ベースラインの痙攣発作回数 (28 日間あたり)				
平均値	44.2	45.5	31.4	—
中央値	27.3	17.5	20.7	—
(最小値, 最大値)	(3.3, 147.3)	(4.7, 623.5)	(4.8, 124.0)	

V. 治療に関する項目

<有効性>

■主要評価項目：漸増期及び維持期（治療期間）の平均痙攣発作回数のベースラインからの変化率（フェンフルラミン 0.7mg/kg/日群とプラセボ群との比較）

漸増期及び維持期（治療期間）におけるベースラインからの痙攣発作回数（28日間あたり）の変化率（95%CI）は、プラセボ群と比較して、フェンフルラミン 0.7mg/kg/日群は 62.3%（47.7, 72.8）の低下であり、統計学的な有意差が示された（ $p<0.001$ 、ANCOVA）。

■副次評価項目：漸増期及び維持期（治療期間）の平均痙攣発作回数のベースラインからの変化率（フェンフルラミン 0.2mg/kg/日群とプラセボ群との比較）

漸増期及び維持期（治療期間）におけるベースラインからの痙攣発作回数（28日間あたり）の変化率（95%CI）は、プラセボ群と比較して、フェンフルラミン 0.2mg/kg/日群は 32.4%（6.2, 51.3）の低下であり、統計学的な有意差が示された（ $p=0.021$ 、ANCOVA）。

漸増期及び維持期（治療期間）の 28 日間あたりの痙攣発作回数（mITT 集団）

	プラセボ群 (n=40)	フェンフルラミン 0.2mg/kg/日群 [副次評価項目] (n=39)	フェンフルラミン 0.7mg/kg/日群 [主要評価項目] (n=40)
最小二乗平均値 (LS 平均)	19.7	13.3	7.4
ベースラインからの変化量 (中央値)	-3.02	-5.18	-10.05
プラセボに対するベースラインからの変化率 (95%CI) ^{a)}	—	32.4 (6.2, 51.3)	62.3 (47.7, 72.8)
p 値 ^{b)}	—	0.021	<0.001

漸増期及び維持期（治療期間）：漸増期 2 週間及び維持期 12 週間の合計 14 週間

ベースライン期、維持期と、漸増期及び維持期（治療期間）の値を反応変数とした ANCOVA モデルを用いて解析した。対数が 0 になるのを避けるため、対数換算の前に維持期と、漸増期及び維持期の値に 1 を追加した。

a) $100 \times [1 - \exp(-\text{ANCOVA モデルに基づく対数変換した漸増期及び維持期の 28 日間あたりの痙攣発作回数の最小二乗平均値の群間差})]$ により算出。

b) 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、治療群及び年齢群（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。

■副次評価項目：漸増期及び維持期（治療期間）の 50%以上レスポンス率

ベースラインから 50%以上の痙攣発作回数減少がみられた患者割合は、プラセボ群で 12.5%、フェンフルラミン 0.2mg/kg/日群で 38.5%、フェンフルラミン 0.7mg/kg/日群で 67.5%であり、フェンフルラミンのいずれの用量群でもプラセボ群に比べて有意に高かった（フェンフルラミン 0.2mg/kg/日群で $p=0.009$ 、フェンフルラミン 0.7mg/kg/日群で $p<0.001$ 、二項ロジスティック回帰モデル）。

	プラセボ群 (n=40)	フェンフルラミン 0.2mg/kg/日群 (n=39)	フェンフルラミン 0.7mg/kg/日群 (n=40)
痙攣発作が 50%以上減少した患者 n (%)	5 (12.5)	15 (38.5)	27 (67.5)
オッズ比 (95%CI)	—	4.8 (1.5, 15.5)	15.0 (4.5, 49.9)
p 値 ^{a)}	—	0.009	<0.001

a) ベースライン期の痙攣発作回数、治療群（プラセボ群又はフェンフルラミン群）、年齢群（6 歳未満、6 歳以上）を関数としたカテゴリー反応変数（50%減少達成又は未達成）を含む二項ロジスティック回帰モデルで解析した。

V. 治療に関する項目

■副次評価項目：漸増期及び維持期（治療期間）の痙攣発作の最長無発作期間

最長無発作期間の日数（中央値）は、プラセボ群で 9.5 日、フェンフルラミン 0.2mg/kg/日群で 15.0 日、フェンフルラミン 0.7mg/kg/日群で 25.0 日であり、フェンフルラミンのいずれの用量群でもプラセボ群に比べて有意に長かった（フェンフルラミン 0.2mg/kg/日群で $p=0.035$ 、フェンフルラミン 0.7mg/kg/日群で $p<0.001$ 、Wilcoxon 順位和検定）。

	プラセボ群 (n=40)	フェンフルラミン 0.2mg/kg/日群 (n=39)	フェンフルラミン 0.7mg/kg/日群 (n=40)
中央値	9.5	15.0	25.0
平均 (SD)	10.7 (6.0)	26.0 (31.7)	32.9 (27.5)
最小値	2.0	3.0	2.0
最大値	23.0	106.0	97.0
群間差中央値の推定	—	4.5	15.5
群間差の95%CI ^{a)}	—	0.0, 9.0	6.0, 25.0
p値 ^{b)}	—	0.035	<0.001

a) Hodges-Lehmannによる群間差の推定値に基づく。

b) Wilcoxon順位和検定

<安全性>

■治験薬との因果関係のある有害事象発現状況

副作用（治験薬との因果関係のある有害事象）の発現率は、プラセボ群で 17.5%（7/40 例）、フェンフルラミン 0.2mg/kg/日群で 43.6%（17/39 例）、0.7mg/kg/日群で 67.5%（27/40 例）であり、主な副作用は下記の通りであった。

主な副作用（いずれかの群で発現率が 10%以上の副作用）

事象名	プラセボ群 (n=40)	フェンフルラミン 0.2mg/kg/日群 (n=39)	フェンフルラミン 0.7mg/kg/日群 (n=40)
食欲減退	2 (5.0)	8 (20.5)	14 (35.0)
心エコー像異常 ^{注)}	1 (2.5)	1 (2.6)	7 (17.5)
嗜眠	1 (2.5)	3 (7.7)	6 (15.0)
傾眠	2 (5.0)	5 (12.8)	4 (10.0)
下痢	0 (0.0)	5 (12.8)	1 (2.5)

注) 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

データ表記方法：例数 (%)

重篤な副作用は、フェンフルラミン 0.2mg/kg/日群で 0 例、0.7mg/kg/日群で 2 例（嗜眠・下痢、痙攣発作・体重減少・食欲減退・傾眠が各 1 例）であった。

投与中止に至った副作用は、フェンフルラミン 0.2mg/kg/日群で 0 例、0.7mg/kg/日群で 4 例（嗜眠・下痢、体重減少・食欲減退・傾眠、傾眠、攻撃性が各 1 例）であった。

死亡に至った副作用はなかった。

V. 治療に関する項目

②Dravet 症候群患者を対象とした第Ⅲ相比較試験（試験 3）⁸⁾

目的	小児及び若年成人 Dravet 症候群患者に対する併用療法としてのフェンフルラミン 0.7mg/kg/日投与のプラセボ投与に対する優越性を、漸増期及び維持期（治療期間）の痙攣発作回数のベースラインからの変化率に基づき評価する。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間比較、プラセボ対照試験 [1501 試験（北米）及び 1502 試験（欧州、オーストラリア及び日本）に参加した 48 施設]
対象	小児及び若年成人 Dravet 症候群患者：143 例*（日本人 13 例含む）（mITT, SAF） *うち 1 例治験薬投与前に中止
主な選択基準	・ 2～18 歳の男女。 ・ Dravet 症候群の臨床診断を支持する病歴を有し、痙攣発作が従来の抗てんかん薬で完全にコントロールされていない。 ・ 以下の 5 項目すべてに合致する。 1. 生後 1 年以内の発作発現（発作以外は健康）。2. 全般性強直間代発作、一側性間代発作又は両側性間代発作のいずれかの持続性発作の発現歴を有する。3. 初期発達が正常であった。4. 核磁気共鳴画像法（MRI）で脳に皮質形成異常が認められず正常。5. 代替診断がない。 ・ 以下の 3 項目のうち 1 項目以上に合致する。 1. 最初の発作の後に、異なる種類の発作（ミオクロニー発作、全般性強直間代発作、強直発作、脱力発作、欠神及び／又は焦点性発作等）が発現した。2. 高温環境下への長時間曝露、疾患又はワクチン接種による発熱等、急な温度変化等、強い光、特定の視覚的パターン等に誘発される発作のいずれかが発現した。3. Dravet 症候群の診断と整合する遺伝子検査結果を有する。 ・ スクリーニング前の 12 週間に、4 週間あたり 4 回以上の痙攣発作（強直発作、強直脱力発作、強直間代発作又は間代発作）の発現が確認された。等
主な除外基準	・ 次のいずれかの治療を併用している：中枢作動性の食欲抑制剤、モノアミン酸化酵素阻害剤、臨床的にセロトニン作動作用若しくは拮抗作用（セロトニン再取り込み阻害作用を含む）を有する中枢作動性の化合物、アトモキセチン若しくはその他の中枢作動性のノルアドレナリン作動薬、又はシプロヘプタジン（短期的な治療が必要とされる場合、メディカルモニターが症例ごとに対応した）。 ・ スチリペントールを投与されている、又はスクリーニング前 21 日以内に投与された。 ・ 維持療法として、カルバマゼピン、oxcarbazepine（国内未発売）、eslicarbazepine（国内未承認）、フェノバルビタール又はフェニトインを投与されている、又は過去 30 日以内に投与された。等
試験方法	試験 3 では、同一デザインの 2 試験（1501 試験及び 1502 試験）を前向き統合解析し、本剤の有効性、安全性及び薬物動態を評価した。 投与方法は試験 1 と同じ。 非盲検継続試験に移行しなかった被験者は 8 日間かけて盲検下で漸減し、非盲検継続試験に移行した被験者は維持期後の 2 週間に二重盲検下で非盲検継続試験の開始用量フェンフルラミン 0.2mg/kg/日に切り替えた。

V. 治療に関する項目

主要評価項目	漸増期及び維持期（治療期間）の平均痙攣発作回数（28 日間あたり）のベースラインからの変化率（フェンフルラミン 0.7mg/kg/日群とプラセボ群との比較）
副次評価項目	・ 漸増期及び維持期（治療期間）の平均痙攣発作回数（28 日間あたり）のベースラインからの変化率（フェンフルラミン 0.2mg/kg/日群とプラセボ群との比較） ・ 漸増期及び維持期（治療期間）の 50%以上レスポnder率 ・ 漸増期及び維持期（治療期間）の痙攣発作の最長無発作期間 等
安全性評価項目	有害事象、臨床検査、バイタルサイン 等
解析計画	<u>有効性解析</u> 有効性の主要評価項目は、漸増期及び維持期（治療期間）の平均痙攣発作回数（28 日間あたり）のベースラインからの変化率であった。ベースライン期、漸増期及び維持期（治療期間）に得られたすべてのデータを用いて平均痙攣発作回数を算出した。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、治療群及び年齢群（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 モデルを用いて解析した。主要解析では、有意水準を 5%とした両側検定によってフェンフルラミン 0.7 mg/kg/日群とプラセボ群とを比較した。 副次評価項目の 50%以上レスポnder率は、痙攣発作回数がベースラインから 50%以上減少した患者割合を、ベースライン期の痙攣発作回数、治療群、年齢群（6 歳未満、6 歳以上）を関数としたカテゴリー応答変数（50%減少達成又は未達成）を含む二項ロジスティック回帰モデルで解析した。また、痙攣発作の最長無発作期間は、Wilcoxon 順位和検定にて解析した。 <u>安全性解析</u> Visit 13 までの治験薬投与下で発現した有害事象（治験薬初回投与後に発現した有害事象）を治療群別に解析した。

V. 治療に関する項目

■患者背景 (mITT 集団)

	プラセボ群 (n=48)	フェンフルラミン 0.2mg/kg/日群 (n=46)	フェンフルラミン 0.7mg/kg/日群 (n=48)	合計 (n=142)
年齢 (歳) 平均 (SD)	9.0 (4.3)	9.6 (4.4)	9.4 (5.3)	9.3 (4.7)
年齢 n (%)				
6 歳未満	11 (22.9)	12 (26.1)	13 (27.1)	36 (25.4)
6 歳以上	37 (77.1)	34 (73.9)	35 (72.9)	106 (74.6)
性別 n (%)				
男性	27 (56.3)	24 (52.2)	22 (45.8)	73 (51.4)
女性	21 (43.8)	22 (47.8)	26 (54.2)	69 (48.6)
人種 n (%)				
白人	36 (75.0)	37 (80.4)	33 (68.8)	106 (74.6)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	0	1 (2.2)	1 (2.1)	2 (1.4)
アジア人	7 (14.6)	5 (10.9)	8 (16.7)	20 (14.1)
その他・不明	5 (10.4)	3 (6.5)	6 (12.4)	14 (9.9)
ベースライン BMI (kg/m ²)				
例数	48	46	48	142
平均 (SD)	19.5 (4.3)	18.3 (4.5)	17.7 (3.6)	18.5 (4.2)
ベースラインの痙攣発作回数 (28 日間あたり) (全体)				—
平均値	24.5	67.7	96.4	
中央値	12.7	18.0	13.0	—
(最小値, 最大値)	(4.0, 229.3)	(4.0, 1464.0)	(2.7, 2700.7)	
ベースラインの痙攣発作回数 (28 日間あたり) (日本人)				—
平均値	21.5	62.0	17.0	
中央値	12.0	62.9	9.3	—
(最小値, 最大値)	(5.3, 70.0)	(6.0, 118.0)	(4.7, 38.7)	

V. 治療に関する項目

<有効性>

■主要評価項目：漸増期及び維持期（治療期間）の平均痙攣発作回数のベースラインからの変化率（フェンフルラミン 0.7mg/kg/日群とプラセボ群の比較）

漸増期及び維持期（治療期間）におけるベースラインからの痙攣発作回数（28日間あたり）の変化率（95%CI）は、プラセボ群と比較して、フェンフルラミン 0.7mg/kg/日群は 64.8%（51.9, 74.2）の低下であり、統計学的な有意差が示された（ $p<0.0001$ 、ANCOVA）。

■副次評価項目：漸増期及び維持期（治療期間）の平均痙攣発作回数のベースラインからの変化率（フェンフルラミン 0.2mg/kg/日群とプラセボ群の比較）

漸増期及び維持期（治療期間）におけるベースラインからの痙攣発作回数（28日間あたり）の変化率（95%CI）はプラセボ群と比較して、フェンフルラミン 0.2mg/kg/日群は 49.9%（31.3, 63.4）の低下であり、統計学的な有意差が示された（ $p<0.0001$ 、ANCOVA）。

漸増期及び維持期（治療期間）の 28 日間あたりの痙攣発作回数（mITT 集団）

	プラセボ群 (n=48)	フェンフルラミン 0.2mg/kg/日群 [副次評価項目] (n=46)	フェンフルラミン 0.7mg/kg/日群 [主要評価項目] (n=48)
最小二乗平均値 (LS 平均)	18.3	9.2	6.4
ベースラインからの変化量 (中央値)	-0.93	-5.10	-8.15
プラセボに対するベースラインからの変化率 (95%CI) ^{a)}	—	49.9 (31.3, 63.4)	64.8 (51.9, 74.2)
p 値 ^{b)}	—	<0.0001	<0.0001

漸増期及び維持期（治療期間）：漸増期 2 週間及び維持期 12 週間の合計 14 週間

ベースライン期と、漸増期及び維持期（治療期間）の値を反応変数とした ANCOVA モデルを用いて解析した。対数が 0 になるのを避けるため、対数換算の前に漸増期及び維持期の値に 1 を追加した。

a) $100 \times [1 - \exp(-\text{ANCOVAモデルに基づく対数変換した漸増期及び維持期の28日間あたりの痙攣発作回数の最小二乗平均値の群間差})]$ により算出。

b) 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、治療群及び年齢群（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。

■副次評価項目：漸増期及び維持期（治療期間）の 50%以上レスポンス率

ベースラインから 50%以上の痙攣発作回数減少がみられた患者割合は、プラセボ群で 6.3%、フェンフルラミン 0.2mg/kg/日群で 45.7%、フェンフルラミン 0.7mg/kg/日群で 72.9%であり、フェンフルラミンのいずれの用量群でもプラセボ群に比べて有意に高かった（フェンフルラミン 0.2mg/kg/日群で $p=0.0001$ 、フェンフルラミン 0.7mg/kg/日群で $p<0.0001$ 、ロジスティック回帰モデル）。

	プラセボ群 (n=48)	フェンフルラミン 0.2mg/kg/日群 (n=46)	フェンフルラミン 0.7mg/kg/日群 (n=48)
痙攣発作が 50%以上減少した患者 n (%)	3 (6.3)	21 (45.7)	35 (72.9)
オッズ比 (95%CI)	—	13.4 (3.6, 49.8)	53.3 (12.9, 220.5)
p 値 ^{a)}	—	0.0001	<0.0001

a) ベースライン期の痙攣発作回数を共変量とし、治療群（プラセボ群vsフェンフルラミン群）、年齢群（6歳未満、6歳以上）を関数としたカテゴリー反応変数（50%減少達成又は未達成）を含むロジスティック回帰モデルで解析した。

V. 治療に関する項目

■副次評価項目：漸増期及び維持期（治療期間）の痙攣発作の最長無発作期間

最長無発作期間の日数（中央値）は、プラセボ群で 10.0 日、フェンフルラミン 0.2mg/kg/日群で 18.5 日、フェンフルラミン 0.7mg/kg/日群で 30.0 日であり、フェンフルラミンのいずれの用量群でもプラセボ群に比べて有意に長かった（フェンフルラミン 0.2mg/kg/日群で $p=0.0002$ 、フェンフルラミン 0.7mg/kg/日群で $p<0.0001$ 、Wilcoxon 順位和検定）。

	プラセボ群 (n=48)	フェンフルラミン 0.2mg/kg/日群 (n=46)	フェンフルラミン 0.7mg/kg/日群 (n=48)
中央値	10.0	18.5	30.0
平均 (SD)	13.3 (10.9)	24.0 (19.9)	43.0 (33.6)
最小値	2.0	2.0	2.0
最大値	65.0	100.0	104.0
群間差中央値の推定	—	7.5	23.5
群間差の 95%CI ^{a)}	—	4.0, 11.0	9.0, 38.0
p 値 ^{b)}	—	0.0002	<0.0001

a) Hodges-Lehmannによる群間差の推定値に基づく。

b) Wilcoxon順位和検定

<安全性>

■治験薬との因果関係のある有害事象発現状況

副作用（治験薬との因果関係のある有害事象）の発現率は、プラセボ群で 35.4%（17/48 例）、フェンフルラミン 0.2mg/kg/日群で 47.8%（22/46 例）、0.7mg/kg/日群で 66.7%（32/48 例）であり、主な副作用は下記の通りであった。

主な副作用（いずれかの群で発現率が 10%以上の副作用）

事象名	プラセボ群 (n=48)	フェンフルラミン 0.2mg/kg/日群 (n=46)	フェンフルラミン 0.7mg/kg/日群 (n=48)
食欲減退	3 (6.3)	10 (21.7)	17 (35.4)
傾眠	5 (10.4)	4 (8.7)	10 (20.8)
心エコー像異常 ^{注)}	2 (4.2)	6 (13.0)	5 (10.4)
疲労	1 (2.1)	3 (6.5)	5 (10.4)
下痢	2 (4.2)	5 (10.9)	3 (6.3)

注) 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

データ表記方法：例数 (%)

重篤な副作用は、フェンフルラミン 0.2mg/kg/日群で 0 例、0.7mg/kg/日群で 1 例（肝酵素上昇）であった。

投与中止に至った副作用は、フェンフルラミン 0.2mg/kg/日群で 0 例、0.7mg/kg/日群で 1 例（傾眠）であった。

死亡に至った副作用はなかった。

V. 治療に関する項目

③Dravet 症候群患者に本剤とスチリペントールを併用投与した第Ⅲ相比較試験（試験 2 コホート 2：外国人データ）⁶⁾

目的	小児及び若年成人 Dravet 症候群患者を対象として、一定用量のスチリペントール（クロバザム及びバルプロ酸の併用）と併用したときの本剤投与のプラセボ投与に対する優越性を、漸増期及び維持期（治療期間）の痙攣発作回数のベースラインからの変化率に基づき評価する。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間比較、プラセボ対照試験 [28 施設（カナダ 2 施設、フランス 9 施設、ドイツ 3 施設、オランダ 2 施設、スペイン 3 施設、英国 4 施設、米国 5 施設）]
対象	小児及び若年成人 Dravet 症候群患者：87 例（ITT、mITT、SAF）
選択基準	・2～18 歳の男女。 ・Dravet 症候群の臨床診断を支持する病歴を有し、痙攣発作が従来の抗てんかん薬で完全にコントロールされていない。 ・以下の 5 項目すべてに合致する。 1. 生後 1 年以内の発作発現（発作以外は健康）。2. 全般性強直間代発作、一側性間代発作又は両側性間代発作のいずれかの持続性発作の発現歴を有する。3. 初期発達が正常であった。4. 磁気共鳴画像法（MRI）で脳に皮質形成異常が認められず正常。5. 代替診断がない。 ・以下の 3 項目のうち 1 項目以上に合致する。 1. 最初の発作の後に、異なる種類の発作（ミオクロニー発作、全般性強直間代発作、強直発作、脱力発作、欠神及び／又は焦点性発作等）が発現した。2. 高温環境への長時間曝露、疾患又はワクチン接種による発熱等、急な温度変化等、強い光、特定の視覚的パターン等に誘発される発作のいずれかが発現した。3. Dravet 症候群の診断と整合する遺伝子検査結果を有する。 ・スクリーニング前の 4 週間以上にわたり、てんかんに対する投薬又は介入（ケトン食療法及び迷走神経刺激療法を含む）に変更がなく、試験期間中も維持される予定である。
主な除外基準	・次のいずれかの治療を併用している：中枢作動性の食欲抑制剤、モノアミン酸化酵素阻害剤、臨床的にセロトニン作動作用若しくは拮抗作用（セロトニン再取り込み阻害作用を含む）を有する中枢作動性の化合物、トリプタン、アトモキセチン若しくはその他の中枢作動性のノルアドレナリン作動薬、又はシプロヘプタジン（短期的な治療が必要とされる場合、メディカルモニターが症例ごとに対応した）。 ・維持療法として、カルバマゼピン、oxcarbazepine（国内未発売）、eslicarbazepine（国内未承認）、フェノバルビタール又はフェニトインを投与されている、又は過去 30 日以内に投与された。等
試験方法	試験 2 コホート 1 で 18 例の被験者から得られた薬物動態データ・安全性データ及び、1505 試験（健康成人を対象とした薬物相互作用試験）のデータを併せて評価し、本コホートで用いるフェンフルラミンの用量を 0.4mg/kg/日（最高用量 17mg/日）に決定した。 本コホートでは、ベースライン期（6 週間）の終了後に、適格被験者を以下のいずれかの治療群に 1:1 の比となるように二重盲検下で無作為化した。 ・一定用量のスチリペントール（クロバザム及びバルプロ酸の併用）併用下でフェンフルラミン 0.4mg/kg/日（最高用量 17mg/日）を 1 日 2 回に均等に分けて投与 ・一定用量のスチリペントール（クロバザム及びバルプロ酸の併用）併用下でプラセボを 1 日 2 回投与 治療群間で均衡を取るため、各年齢群の被験者の 25%以上がいずれの治療群にも含まれるように、年齢（6 歳未満、6 歳以上）で層別して無作為化した。 21 日間の漸増期に、すべての被験者に対して、治療薬を無作為化された用量まで盲検下で漸増投与した。3 段階で漸増し、Day 0～Day 6 にフェンフルラミン

V. 治療に関する項目

	0.2mg/kg/日（又は対応するプラセボ）で開始した後、Day 7～Day 13 に 0.35mg/kg/日、Day 14～Day 20 に 0.4mg/kg/日に増量した。いずれの時点でも最高用量を17mg/日とした。 フェンフルラミン 0.4 mg/kg/日 0.35mg/kg/日 0.2 mg/kg/日 0.0 mg/kg/日 無作為化 (1:1) ■ フェンフルラミン0.4mg/kg/日群 (n=43) ■ プラセボ群 (n=44) 最高用量17mg/日 漸増期終了後、12 週間の維持期を設け、無作為化された用量で治験薬投与（フェンフルラミン 0.4mg/kg/日又はプラセボ）を継続した。漸増期開始から維持期終了までの合計投与期間は最長 15 週間であった。 非盲検継続試験に移行しなかった被験者は 14 日間かけて漸減し、非盲検継続試験に移行した被験者は維持期後の 2 週間に盲検下で非盲検継続試験の開始用量フェンフルラミン 0.2mg/kg/日に切り替えた。
主要評価項目	漸増期及び維持期（治療期間）の平均痙攣発作回数（28 日間あたり）のベースラインからの変化率
副次評価項目	・ 漸増期及び維持期（治療期間）の 50%以上レスポンス率 ・ 漸増期及び維持期（治療期間）の痙攣発作の最長無発作期間（日）等
安全性評価項目	有害事象、臨床検査、バイタルサイン 等
解析計画	<u>有効性解析</u> 有効性の主要評価項目は、漸増期及び維持期（治療期間）の痙攣発作回数（28 日間あたり）のベースラインからの変化率であった。ベースライン期、漸増期及び維持期（治療期間）に得られたすべてのデータを用いて痙攣発作回数を算出した。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、治療群及び年齢群（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数とする ANCOVA モデルを用いて解析した。主要解析では、有意水準を 5%とした両側検定によってフェンフルラミン 0.4mg/kg/日群とプラセボ群とを比較した。 副次評価項目の 50%以上レスポンス率は、痙攣発作回数がベースラインから 50%以上減少した患者割合を、ベースライン期の痙攣発作回数、治療群、年齢群（6 歳未満、6 歳以上）を関数としたカテゴリー反応変数（50%減少達成又は未達成）を含むロジスティック回帰モデルで解析した。また、痙攣発作の最長無発作期間は、Wilcoxon 順位和検定にて解析した。 <u>安全性解析</u> 治験薬投与下で発現した有害事象（治験薬初回投与後に発現した有害事象）を投与群別に解析した。

V. 治療に関する項目

■患者背景 (mITT 集団)

	プラセボ群 (n=44)	フェンフルラミン 0.4mg/kg/日群 (n=43)	全体 (n=87)
年齢 (歳) 平均 (SD)	9.4 (5.1)	8.8 (4.6)	9.1 (4.8)
年齢 n (%)			
6 歳未満	12 (27.3)	12 (27.9)	24 (27.6)
6 歳以上	32 (72.7)	31 (72.1)	63 (72.4)
性別 n (%)			
男性	27 (61.4)	23 (53.5)	50 (57.5)
女性	17 (38.6)	20 (46.5)	37 (42.5)
人種 n (%)			
白人	29 (65.9)	23 (53.5)	52 (59.8)
黒人又は アフリカ系アメリカ人	2 (4.5)	1 (2.3)	3 (3.4)
アジア人	1 (2.3)	2 (4.7)	3 (3.4)
その他・不明	12 (27.3)	17 (39.5)	29 (33.3)
ベースライン BMI (kg/m ²) 平均 (SD)	19.1 (4.9)	17.3 (2.7)	18.2 (4.0)
ベースラインの痙攣発作回数 (28 日間あたり)			
平均値	21.6	27.9	—
中央値	10.7	14.0	—
(最小値, 最大値)	(2.7, 162.7)	(2.7, 213.3)	

<有効性>

■主要評価項目：漸増期及び維持期（治療期間）の平均痙攣発作回数（28 日間あたり）のベースラインからの変化率

漸増期及び維持期（治療期間）におけるベースラインからの痙攣発作回数の変化率（95%CI）は、プラセボ群と比較して、フェンフルラミン 0.4mg/kg/日群は 54.0%（35.6, 67.2）の低下であり、統計学的な有意差が示された（ $p<0.001$ 、ANCOVA）。

漸増期及び維持期（治療期間）の 28 日間あたりの痙攣発作回数 (mITT 集団)

	プラセボ群 (n=44)	フェンフルラミン 0.4mg/kg/日群 (n=43)
最小二乗平均値 (LS 平均)	15.1	7.0
ベースラインからの変化量 (中央値)	-0.38	-4.29
プラセボに対するベースラインからの変化率 (95%CI) ^{a)}	—	54.0 (35.6, 67.2)
p 値 ^{b)}	—	<0.001

漸増期及び維持期（治療期間）：漸増期21日間及び維持期12週間の合計最長15週間

ベースライン期と、漸増期及び維持期（治療期間）の値を反応変数としたANCOVAモデルを用いて解析した。対数が0になるのを避けるため、対数換算の前に維持期と、漸増期及び維持期（治療期間）の値に1を追加した。

a) $100 \times [1 - \exp(-\text{ANCOVAモデルに基づく対数変換した漸増期及び維持期の28日間あたりの痙攣発作回数の最小二乗平均値の群間差})]$ により算出。

b) 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、治療群及び年齢群（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。

V. 治療に関する項目

■副次評価項目：漸増期及び維持期（治療期間）の50%以上レスポンス率

ベースラインから50%以上の痙攣発作回数減少がみられた患者割合は、フェンフルラミン0.4mg/kg/日群で53.5%、プラセボ群で4.5%であり、プラセボ群に比べて、フェンフルラミン0.4mg/kg/日群で有意に高かった（ $p<0.001$ 、ロジスティック回帰モデル）。

	プラセボ群 (n=44)	フェンフルラミン 0.4mg/kg/日群 (n=43)
痙攣発作が50%以上減少した患者 n (%)	2 (4.5)	23 (53.5)
オッズ比 (95%CI)	—	26.0 (5.5, 123.2)
p 値 ^{a)}	—	<0.001

a) ベースライン期の痙攣発作回数、治療群（プラセボ群又はフェンフルラミン群）、年齢群（6歳未満、6歳以上）の関数としたカテゴリー反応変数（50%減少達成又は未達成）を含むロジスティック回帰モデルで解析した。

■副次評価項目：漸増期及び維持期（治療期間）の痙攣発作の最長無発作期間

最長無発作期間の日数（中央値）は、フェンフルラミン0.4mg/kg/日群で22.0日、プラセボ群で13.0日であり、プラセボ群に比べて、フェンフルラミン0.4mg/kg/日群で有意に長かった（ $p=0.004$ 、Wilcoxon順位和検定）。

	プラセボ群 (n=44)	フェンフルラミン 0.4mg/kg/日群 (n=43)
中央値	13.0	22.0
平均 (SD)	13.4 (7.5)	29.7 (27.3)
最小値	1.0	3.0
最大値	40.0	105.0
群間差中央値の推定	—	8.5
群間差の95%CI ^{a)}	—	2.0, 15.0
p 値 ^{b)}	—	0.004

a) Hodges-Lehmannによる群間差の推定値に基づく。

b) Wilcoxon順位和検定

<安全性>

■治験薬との因果関係のある有害事象発現状況

副作用（治験薬との因果関係のある有害事象）の発現率は、プラセボ群で34.1%（15/44例）、フェンフルラミン0.4mg/kg/日群で72.1%（31/43例）であり、主な副作用は下記の通りであった。

主な副作用（いずれかの群で発現率が10%以上の副作用）

事象名	プラセボ群 (n=44)	フェンフルラミン 0.4mg/kg/日群 (n=43)
食欲減退	5 (11.4)	17 (39.5)
疲労	2 (4.5)	7 (16.3)
嗜眠	2 (4.5)	6 (14.0)

データ表記方法：例数 (%)

重篤な副作用は、フェンフルラミン0.4mg/kg/日群で1例（嗜眠）であった。

投与中止に至った副作用は、フェンフルラミン0.4mg/kg/日群で2例（運動失調・構語障害、食欲減退が各1例）であった。

死亡に至った副作用はなかった。

V. 治療に関する項目

④Lennox-Gastaut 症候群患者を対象とした第Ⅲ相比較試験（1601 試験パート 1 コホート A：外国人データ）⁹⁾

目的	小児及び成人 Lennox-Gastaut 症候群患者を対象として、コントロール不良の発作に対する他の抗てんかん薬との併用療法としてのフェンフルラミン 0.7mg/kg/日投与の有効性を、プラセボ投与を対照として、漸増期と維持期の統合期間における転倒発作回数のベースラインからの変化率に基づき評価する。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間比較、プラセボ対照試験 [北米、欧州及びオーストラリアの 65 施設]
対象	小児及び成人 Lennox-Gastaut 症候群患者 263 例 (mITT、SAF)
主な選択基準	・ 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 Lennox-Gastaut 症候群と診断された（正式に診断されていない患者であっても、他のすべての基準を満たす場合は、治験依頼者の判断により組み入れることができる）。 ・ 以下に示す Lennox-Gastaut 症候群の 4 つの基準（本治験の治験実施計画書の規定に基づく）をすべて満たす a. 発作の発症年齢が 11 歳以下である b. 計数可能な転倒を伴う運動発作を含め、複数の発作型（強直発作又は強直/脱力発作は必須とする）を示す。計数可能な運動発作として組み入れ可能な発作型は、全般性強直間代発作、強直発作、間代発作、脱力発作、明確な運動徴候を伴う焦点発作、及び転倒を伴うミオクロニー発作とする c. 認知機能の発達に異常がある d. 脳波検査 (EEG) で 2.5Hz 未満の遅棘徐波を伴う背景活動異常所見の既往を有する（脳波の写し、EEG 報告書又は医師が脳波所見を適切に記述した文書は証拠として認められる） ・ スクリーニング前 4 週間以内に 8 回以上の転倒を伴う発作の発現（スクリーニング前 4 週間のうち最初の 2 週間で 4 回以上、後半の 2 週間で 4 回以上の転倒を伴う発作の発現）が、親又は保護者から治験担当医師への報告又は治験担当医師の診療記録から確認できる。 ・ 1 種類以上、かつ 4 種類以下の抗てんかん薬を併用中である。ケトン食療法及び迷走神経刺激療法は併用可能とするが、抗てんかん薬として数えない。発作に対するレスキュー薬も抗てんかん薬には含まれない。 ・ スクリーニング来院の 4 週間以上前からてんかんに対するいずれの薬剤及び治療（ケトン食療法及び迷走神経刺激療法を含む）にも変更がなく、治験期間を通して変更されないと推察される。
主な除外基準	・ フェンフルラミン又は治験薬の添加物に対する過敏症の既往を有する。 ・ 発作の原因が神経変性疾患である。 ・ 生後 1 年以内の半側間代発作の既往を有する。 ・ 個々の発作の発現を正確に区別できない転倒を伴う発作の群発のみが認められ、発作が計数できない。 ・ 肺動脈性肺高血圧症を有する。 ・ 心臓弁膜症、心筋梗塞、脳卒中等の心血管若しくは脳血管疾患、又は臨床的に重要な心臓の構造異常（僧帽弁逸脱、心房/心室中隔欠損症、動脈管開存症等）の合併若しくは既往を有する（卵円孔開存及び二尖弁は除外基準とみなされない）。 ・ 過去 1 年の間に 1 ヶ月以上にわたる薬物治療又は心理療法を必要とする、神経性無食欲症、過食症又はうつ病の合併又は最近の既往を有する。 ・ 緑内障の合併又は既往を有する。 ・ スクリーニング来院前 6 ヶ月以内に蘇生を必要とする無酸素症のエピソードが発現した。 ・ 中等度又は重度の肝機能障害を有する。無症状の軽度肝機能障害 [基準値上限 (ULN) の 3 倍未満の肝酵素上昇又は ULN の 2 倍未満のビリルビン増加] を有する患者は、合併症及び併用薬を考慮し、治験依頼者との協議に基づきメディカルモニターの評価と承認が得られた場合は組み入れ可能とする。

V. 治療に関する項目

	・重度の腎機能障害（推定糸球体濾過率が 30mL/min/1.73m² 未満）を有する。 ・次のいずれかの薬剤を併用中である：中枢性食欲抑制剤、モノアミン酸化酵素阻害剤、セロトニンアゴニスト又はアンタゴニスト作用を有する薬物を臨床的に影響のある量で含有する中枢作用薬（セロトニン再取り込み阻害薬を含む）、アトモセチンを含むその他の中枢性ノルアドレナリン作動薬、シプロヘプタジン。 ・スクリーニング来院時に、尿若しくは血清中に tetrahydrocannabinol が検出された、又は全血中に cannabidiol が検出された。 ・スクリーニング前 1 年未満にわたり felbamate を使用している、肝機能及び血液学的検査値に変動がみられる、又はスクリーニング来院前 60 日以上にわたり felbamate の用量が安定していない。 ・ヒト免疫不全ウイルス（HIV）陽性が確認されている。 ・活動性ウイルス性肝炎（B 型又は C 型）と診断されている。 ・他の治験薬を投与中である。
試験方法	ベースライン期（4 週間）終了後、適格患者をフェンフルラミンの 2 用量〔0.2mg/kg/日又は 0.7mg/kg/日（最高用量 26mg/日）〕又はプラセボのいずれかに 1:1:1 の比で無作為化した（体重 37.5kg 未満、37.5kg 以上で層別）。フェンフルラミン 1.1、2.2 又は 4.3mg/mL を含有する経口液剤を用いた。投与期間は漸増期（T 期）2 週間及び維持期（M 期）12 週間の合計 14 週間（漸減/移行期 2 週間を含め、最長約 16 週間）であった。 フェンフルラミン 0.7 mg/kg/日 0.35mg/kg/日 0.2 mg/kg/日 0.0 mg/kg/日 漸増期及び維持期（治療期間） ベースライン期（4週間） 漸増期（2週間） 維持期（12週間） 漸減/移行期（2週間） Day0 Day4 Day8 無作為化（1:1:1） ■ フェンフルラミン0.7mg/kg/日群（n=87） ■ フェンフルラミン0.2mg/kg/日群（n=89） ■ プラセボ群（n=87） 最高用量26mg/日 非盲検継続試験に移行しなかった被験者は 8 日間かけて漸減し、非盲検継続試験に移行した被験者は維持期後の 2 週間に盲検下で非盲検継続試験の開始用量フェンフルラミン 0.2mg/kg/日まで段階的に用量を変更した。
主要評価項目	漸増期及び維持期（治療期間）における転倒発作回数のベースラインからの変化率（フェンフルラミン 0.7mg/kg/日群とプラセボ群の比較）
副次評価項目	・漸増期及び維持期（治療期間）における転倒発作回数のベースラインからの変化率（フェンフルラミン 0.2mg/kg/日群とプラセボ群の比較） ・転倒発作回数がベースラインから 50%以上減少した患者割合 ・治験責任医師が評価した CGI-I の結果に基づく改善（軽度改善、中等度改善、又は著明改善）が認められた患者割合 等
安全性評価項目	有害事象、臨床検査、バイタルサイン 等
解析計画	<u>有効性解析</u> 有効性の主要評価項目は、投与群及び体重（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回数（28 日あたりの転倒発作回数）の順位を共変量、漸増期及び維持期（治療期間）における転倒発作回数（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順位を目的変数とする、ノンパラメトリック順位共分散分析（ANCOVA）を用いて、漸増期及び維持期（治療期間）における転倒発作回数のベースラインからの変化率を評価した。主解析では、有意水準を 5%としてフェンフルラミン 0.7mg/kg/日群とプラセボ群を比較した。フェンフルラミン 0.7mg/kg/日群とプラセボ群の転倒発作回数のベースラインから

V. 治療に関する項目

	の変化率の差及びその 95%CI は、Hodges-Lehmann (HL) 法を用いて推定した。副次評価項目の転倒発作回数がベースラインから 50%以上減少した患者割合については、主解析と同じ因子のロジスティック回帰モデルを用いて、フェンフルラミン 0.7mg/kg/日群及び 0.2mg/kg/日群の各群とプラセボ群を比較した。治験責任医師が評価した CGI-I の結果に基づく改善（軽度改善、中等度改善、又は著明改善）が認められた患者割合については、体重で層別化した Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) 検定を用いて、フェンフルラミン 0.7mg/kg/日群及び 0.2mg/kg/日群の各群とプラセボ群を比較した。 <u>安全性解析</u> 治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）が認められた患者の数及び割合は、MedDRA version 20.1 を用いて、投与群ごとに SOC 別及び PT 別に要約した。また、重症度別及び治験薬との因果関係評価別での TEAE の要約も示した。同様に、注目すべき TEAE、重篤な TEAE、及び治験中止に至った TEAE についても要約した。臨床検査値、バイタルサイン、体重、BMI、身体的所見、神経学的検査、12 誘導 ECG、ドップラー心エコー、C-SSRS、及びタナー段階のデータは、投与群ごとに、適宜、記述統計量、又は頻度及び割合を用いて要約した。
--	---

■患者背景（mITT 集団）

	プラセボ群 (n=87)	フェンフルラミン 0.2mg/kg/日群 (n=89)	フェンフルラミン 0.7mg/kg/日群 (n=87)	全体 (n=263)
年齢 (歳) 平均 (SD)	14.4 (7.7)	13.4 (7.3)	13.4 (7.8)	13.7 (7.6)
年齢 n (%)				
2~18 歳未満	61 (70.1)	62 (71.3)	64 (71.9)	187 (71.1)
18~35 歳	26 (29.9)	25 (28.7)	25 (28.1)	76 (28.9)
性別 n (%)				
男性	46 (52.9)	54 (62.1)	46 (51.7)	146 (55.5)
女性	41 (47.1)	33 (37.9)	43 (48.3)	117 (44.5)
人種 n (%)				
白人	71 (81.6)	70 (80.5)	67 (75.3)	208 (79.1)
黒人又は アフリカ系アメリカ人	4 (4.6)	3 (3.4)	5 (5.6)	12 (4.6)
アジア人	2 (2.3)	4 (4.6)	3 (3.4)	9 (3.4)
その他・不明	10 (11.5)	10 (11.5)	14 (15.7)	34 (12.9)
BMI (kg/m ²) 例数 平均 (SD)	87 19.7 (5.1)	88 19.6 (5.2)	87 19.7 (5.0)	262 19.7 (5.1)
転倒発作回数 (28 日間あたり) 平均値 中央値 (最小値, 最大値)	164.4 53.0 (2.0, 1761.0)	223.0 85.0 (4.1, 2943.0)	195.0 83.0 (6.5, 1803.0)	— — —
転倒発作の内訳 n (%)				
全般性強直間代発作	40 (46.0)	38 (42.7)	39 (44.8)	117 (44.5)
二次性全般性強直間代発作	8 (9.2)	6 (6.7)	9 (10.3)	23 (8.7)
強直発作	68 (78.2)	67 (75.3)	67 (79.3)	202 (76.8)
脱力発作	31 (35.6)	34 (38.2)	36 (41.4)	101 (38.4)
強直/脱力発作	21 (24.1)	21 (23.6)	16 (18.4)	58 (22.1)

V. 治療に関する項目

■抗てんかん薬の併用状況と全体の25%以上の患者が併用していた薬剤

	プラセボ群 (n=87)	フェンフルラミン 0.2mg/kg/日群 (n=89)	フェンフルラミン 0.7mg/kg/日群 (n=87)	全体 (n=263)
抗てんかん薬の併用数				
1種類	12 (13.8)	11 (12.4)	4 (4.6)	27 (10.3)
2種類	19 (21.8)	24 (27.0)	24 (27.6)	67 (25.5)
3種類	34 (39.1)	30 (33.7)	32 (36.8)	96 (36.5)
4種類	21 (24.1)	23 (25.8)	26 (29.9)	70 (26.6)
5種類	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)
バルプロ酸全般	49 (56.3)	52 (58.4)	46 (52.9)	147 (55.9)
バルプロ酸	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)
バルプロ酸ナトリウム	17 (19.5)	14 (15.7)	10 (11.5)	41 (15.6)
バルプロ酸セミナトリウム	8 (9.2)	3 (3.4)	11 (12.6)	22 (8.4)
バルプロ酸ナトリウム /バルプロ酸	7 (8.0)	4 (4.5)	6 (6.9)	17 (6.5)
バルプロ酸マグネシウム	17 (19.5)	30 (33.7)	19 (21.8)	66 (25.1)
クロバザム	9 (10.3)	12 (13.5)	8 (9.2)	29 (11.0)
ラモトリギン	29 (33.3)	30 (33.7)	29 (33.3)	88 (33.5)

<有効性>

■主要評価項目：漸増期及び維持期（治療期間）の転倒発作頻度（28日間あたり）のベースラインからの変化率（フェンフルラミン 0.7mg/kg/日群とプラセボ群の比較）

漸増期及び維持期（治療期間）におけるベースラインからの転倒発作回数の変化率（中央値）は、プラセボ群と比較して、フェンフルラミン 0.7mg/kg/日群は 19.88%の低下であり、統計学的な有意差が示された（ $p=0.0013$ 、ANCOVA）。

■副次評価項目：漸増期及び維持期（治療期間）の転倒発作頻度（28日間あたり）のベースラインからの変化率（フェンフルラミン 0.2mg/kg/日群とプラセボ群の比較）

漸増期及び維持期（治療期間）におけるベースラインからの転倒発作回数の変化率（中央値）は、プラセボ群と比較して、0.2mg/kg/日群で 10.50%の低下であった（ $p=0.0939$ 、ANCOVA）。

漸増期及び維持期（治療期間）の転倒発作頻度のベースラインからの変化率（mITT集団）

	プラセボ群 (n=87)	フェンフルラミン 0.2mg/kg/日群 [副次評価項目] (n=89)	フェンフルラミン 0.7mg/kg/日群 [主要評価項目] (n=87)
漸増期及び維持期（治療期間）の転倒発作回数（28日間あたり）：中央値	46.85	61.82	54.57
漸増期及び維持期（治療期間）における転倒発作回数のベースラインからの変化量：中央値	-7.59	-14.16	-26.49
転倒発作回数のベースラインからの変化率 vs プラセボ群：推定値（SE） ^{a)}	—	-10.50 (7.391)	-19.88 (5.684)
p 値 ^{b)} vs プラセボ群	—	0.0939	0.0013

a：Hodges-Lehmann法を用いて推定

b：治療群（3用量）と体重グループ（<37.5kg、≥37.5kg）を因子、ベースラインの発作回数の順位を共変量、漸増期及び維持期（治療期間）の発作頻度のベースラインからの変化率の順位を反応変数としたノンパラメトリック ANCOVA モデルに基づき p 値を得た。

V. 治療に関する項目

- 副次評価項目：漸増期及び維持期（治療期間）における転倒発作回数がベースラインから50%以上減少した患者割合

漸増期及び維持期（治療期間）における転倒発作回数がベースラインから50%以上減少した患者割合は、0.7mg/kg/日群で25.3%、0.2mg/kg/日群で28.1%、プラセボ群で10.3%であり、フェンフルラミンのいずれの用量群でもプラセボ群と比較して有意に高かった（0.7mg/kg/日群：p=0.0150、0.2mg/kg/日群：p=0.0051、ロジスティック回帰モデル）。

	プラセボ群 (n=87)	フェンフルラミン 0.2mg/kg/日群 (n=89)	フェンフルラミン 0.7mg/kg/日群 (n=87)
漸増期及び維持期（治療期間）の転倒発作回数がベースラインから50%以上減少した患者数（%）	9 (10.3)	25 (28.1)	22 (25.3)
オッズ比（95%CI）		3.30 (1.43, 7.59)	2.87 (1.23, 6.70)
p 値 ^{a)} vs プラセボ群		0.0051	0.0150

CI：信頼区間

a：カテゴリー応答変数（%ポイントの減少達成、yes/no）、体重グループ（<37.5kg、≥37.5kg）、および共変量としてのベースライン転倒発作回数を含むロジスティック回帰モデルで解析した。

- 副次評価項目：試験終了時来院に治験責任医師が評価した CGI-I の結果に基づく改善が認められた患者割合

治験責任医師が評価した CGI-I スコアに改善（「軽度改善」、「中等度改善」又は「著明改善」）が認められた患者割合は、フェンフルラミン 0.7mg/kg/日群で48.8%、0.2mg/kg/日群で44.7%、プラセボ群で33.8%であり、フェンフルラミンのいずれの用量群でも、プラセボ群と比較して統計学的な有意差は認められなかった（0.7mg/kg/日群：p=0.0567、0.2mg/kg/日群：p=0.1565、Cochran-Mantel-Haenszel 検定）。

	プラセボ群 (n=87)	フェンフルラミン 0.2mg/kg/日群 (n=89)	フェンフルラミン 0.7mg/kg/日群 (n=87)
試験終了時来院時点（Day99）の CGI-I スコア n（%）			
1＝著明改善	0	4 (4.7)	2 (2.5)
2＝中等度改善	5 (6.3)	13 (15.3)	19 (23.8)
3＝軽度改善	22 (27.5)	21 (24.7)	18 (22.5)
4＝変化なし	46 (57.5)	37 (43.5)	33 (41.3)
5＝軽度悪化	7 (8.8)	8 (9.4)	5 (6.3)
6＝中等度悪化	0	2 (2.4)	2 (2.5)
7＝著明悪化	0	0	1 (1.3)
改善（軽度改善、中等度改善、又は著明改善）が認められた患者割合 n（%）	27 (33.8)	38 (44.7)	39 (48.8)
オッズ比（95%CI）	—	1.58 (0.84, 2.97)	1.86 (0.98, 3.52)
p 値 a vs プラセボ群	—	0.1565	0.0567

CI：信頼区間

a：プラセボとの比較において、体重グループ（<37.5kg、≥37.5kg）で調整後、Cochran-Mantel-Haenszel 検定により p 値を算出した。

V. 治療に関する項目

<安全性>

■ 治験薬との因果関係のある有害事象発現状況

副作用（治験薬との因果関係のある有害事象）の発現率は、プラセボ群で 39.1%（34／87 例）、フェンフルラミン 0.2mg/kg/日群で 34.8%（31／89 例）、フェンフルラミン 0.7mg/kg/日群で 55.2%（48／87 例）であり、主な副作用は下記の通りであった。

主な副作用（いずれかの群で発現率が 10%以上の副作用）

事象名	プラセボ群 (n=87)	フェンフルラミン 0.2mg/kg/日群 (n=89)	フェンフルラミン 0.7mg/kg/日群 (n=87)
疲労	5 (5.7)	6 (6.7)	15 (17.2)
食欲減退	7 (8.0)	13 (14.6)	26 (29.9)
傾眠	7 (8.0)	7 (7.9)	13 (14.9)

データ表記方法：例数 (%)

重篤な副作用は、フェンフルラミン 0.2mg/kg/日群で 1 例（発作症状の変化）、0.7mg/kg/日群で 1 例（傾眠）であった。

治験中止に至った副作用は、フェンフルラミン 0.2mg/kg/日群で 3 例（痙攣発作 3 例、嘔吐、食欲減退が各 1 例）、0.7mg/kg/日群で 5 例（傾眠 3 例、側反弓、攻撃性が各 1 例）であった。死亡に至った副作用はなかった。

V. 治療に関する項目

⑤Lennox-Gastaut 症候群患者を対象とした第Ⅲ相比較試験（1601 試験パート 1 コホート B：日本人データ）¹⁰⁾

目的	日本人小児及び成人 Lennox-Gastaut 症候群患者を対象として、コントロール不良の発作に対する他の抗てんかん薬との併用療法としてのフェンフルラミン 0.7mg/kg/日投与の有効性を、プラセボ投与を対照として、漸増期及び維持期（治療期間）における転倒発作回数のベースラインからの変化率に基づき評価する。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間比較、プラセボ対照試験 [日本の 8 施設]
対象	小児及び成人 Lennox-Gastaut 症候群日本人患者 33 例 (mITT、SAF)
主な選択基準	・ 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 Lennox-Gastaut 症候群と診断された（正式に診断されていない患者であっても、他のすべての基準を満たす場合は、治験依頼者の判断により組み入れることができる）。 ・ 以下に示す Lennox-Gastaut 症候群の 4 つの基準（本治験の治験実施計画書の規定に基づく）をすべて満たす a. 発作の発症年齢が 11 歳以下である b. 計数可能な転倒を伴う運動発作を含め、複数の発作型（強直発作又は強直/脱力発作は必須とする）を示す。計数可能な運動発作として組み入れ可能な発作型は、全般性強直間代発作、強直発作、間代発作、脱力発作、明確な運動徴候を伴う焦点発作、及び転倒を伴うミオクロニー発作とする c. 認知機能の発達に異常がある d. 脳波検査 (EEG) で 2.5Hz 未満の遅棘徐波を伴う背景活動異常所見の既往を有する（脳波の写し、EEG 報告書又は医師が脳波所見を適切に記述した文書は証拠として認められる） ・ スクリーニング前 4 週間以内に 8 回以上の転倒を伴う発作の発現（スクリーニング前 4 週間のうち最初の 2 週間で 4 回以上、後半の 2 週間で 4 回以上の転倒を伴う発作の発現）が、親又は保護者から治験担当医師への報告又は治験担当医師の診療記録から確認できる。 ・ 1 種類以上、かつ 4 種類以下の抗てんかん薬を併用中である。ケトン食療法及び迷走神経刺激療法は併用可能とするが、抗てんかん薬として数えない。発作に対するレスキュー薬も抗てんかん薬には含まれない。 ・ スクリーニング来院の 4 週間以上前からてんかんに対するいずれの薬剤及び治療（ケトン食療法及び迷走神経刺激療法を含む）にも変更がなく、治験期間を通して変更されないと推察される。
主な除外基準	・ フェンフルラミン又は治験薬の添加物に対する過敏症の既往を有する。 ・ 発作の原因が神経変性疾患である。 ・ 生後 1 年以内の半側間代発作の既往を有する。 ・ 個々の発作の発現を正確に区別できない転倒を伴う発作の群発のみが認められ、発作が計数できない。 ・ 肺動脈性肺高血圧症を有する。 ・ 心臓弁膜症、心筋梗塞、脳卒中等の心血管若しくは脳血管疾患、又は臨床的に重要な心臓の構造異常（僧帽弁逸脱、心房/心室中隔欠損症、動脈管開存症等）の合併若しくは既往を有する（卵円孔開存及び二尖弁は除外基準とみなされない）。 ・ 過去 1 年の間に 1 ヶ月以上にわたる薬物治療又は心理療法を必要とする、神経性無食欲症、過食症又はうつ病の合併又は最近の既往を有する。 ・ 緑内障の合併又は既往を有する。 ・ スクリーニング来院前 6 ヶ月以内に蘇生を必要とする無酸素症のエピソードが発現した。 ・ 中等度又は重度の肝機能障害を有する。無症状の軽度肝機能障害 [基準値上限 (ULN) の 3 倍未満の肝酵素上昇又は ULN の 2 倍未満のビリルビン増加] を有する患者は、合併症及び併用薬を考慮し、治験依頼者との協議に基づきメディカルモニターの評価と承認が得られた場合は組み入れ可能とする。

V. 治療に関する項目

	・重度の腎機能障害（推定糸球体濾過率が 30mL/min/1.73m² 未満）を有する。 ・次のいずれかの薬剤を併用中である：中枢性食欲抑制剤、モノアミン酸化酵素阻害剤、セロトニンアゴニスト又はアンタゴニスト作用を有する薬物を臨床的に影響のある量で含有する中枢作用薬（セロトニン再取り込み阻害薬を含む）、アトモセチンを含むその他の中枢性ノルアドレナリン作動薬、シプロヘプタジン。 ・スクリーニング来院時に、尿若しくは血清中に tetrahydrocannabinol が検出された、又は全血中に cannabidiol が検出された。 ・スクリーニング前 1 年未満にわたり felbamate を使用している、肝機能及び血液学的検査値に変動がみられる、又はスクリーニング来院前 60 日以上にわたり felbamate の用量が安定していない。 ・ヒト免疫不全ウイルス（HIV）陽性が確認されている。 ・活動性ウイルス性肝炎（B 型又は C 型）と診断されている。 ・他の治験薬を投与中である。
試験方法	ベースライン期（4 週間）終了後、適格患者をフェンフルラミンの 2 用量〔0.2mg/kg/日又は 0.7mg/kg/日（最高用量 26mg/日）〕又はプラセボのいずれかに 1 : 1 : 1 の比で無作為化した（体重 37.5kg 未満、37.5kg 以上で層別）。フェンフルラミン 1.1、2.2 又は 4.3mg/mL を含有する経口液剤を用いた。投与期間は漸増期 2 週間及び維持期 12 週間の合計 14 週間（漸減/移行期 2 週間を含め、最長約 16 週間）であった。 フェンフルラミン 0.7 mg/kg/日 0.35mg/kg/日 0.2 mg/kg/日 0.0 mg/kg/日 漸増期及び維持期（治療期間） ベースライン期（4週間） 漸増期（2週間） 維持期（12週間） 漸減/移行期（2週間） Day0 Day4 Day8 無作為化（1:1:1） ■ フェンフルラミン0.7mg/kg/日群（n=11） ■ フェンフルラミン0.2mg/kg/日群（n=11） ■ プラセボ群（n=11） 最高用量26mg/日 非盲検継続試験に移行しなかった被験者は 8 日間かけて漸減し、非盲検継続試験に移行した被験者は維持期後の 2 週間に盲検下で非盲検継続試験の開始用量フェンフルラミン 0.2mg/kg/日まで段階的に用量を変更した。
主要評価項目	漸増期及び維持期（治療期間）における転倒発作回数のベースラインからの変化率（フェンフルラミン 0.7mg/kg/日群とプラセボ群の比較）
副次評価項目	・漸増期及び維持期（治療期間）における転倒発作回数のベースラインからの変化率（フェンフルラミン 0.2mg/kg/日群とプラセボ群の比較） ・転倒発作回数がベースラインから 50%以上減少した患者割合 ・治験責任医師が評価した CGI-I の結果に基づく改善（軽度改善、中等度改善、又は著明改善）が認められた患者割合 等
安全性評価項目	有害事象、臨床検査、バイタルサイン 等
解析計画	<u>有効性解析</u> 有効性の主要評価項目は、投与群及び体重（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回数（28 日あたりの転倒発作回数）の順位を共変量、漸増期及び維持期（治療期間）における転倒発作回数（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順位を目的変数とする、ノンパラメトリック順位共分散分析（ANCOVA）を用いて、漸増期及び維持期（治療期間）における転倒発作回数のベースラインからの変化率を評価した。主解析では、有意水準を 5%としてフェンフルラミン 0.7mg/kg/日群とプラセボ群を比較した。フェンフルラミン 0.7mg/kg/日群とプラセボ群の転倒発作回数のベースラインからの変

V. 治療に関する項目

	化率の差及びその 95%CI は、Hodges-Lehmann (HL) 法を用いて推定した。 副次評価項目の転倒発作回数がベースラインから 50%以上減少した患者割合については、主解析と同じ因子のロジスティック回帰モデルを用いて、フェンフルラミン 0.7mg/kg/日群及び 0.2mg/kg/日群の各群とプラセボ群を比較した。治験責任医師が評価した CGI-I の結果に基づく改善（軽度改善、中等度改善、又は著明改善）が認められた患者割合については、体重で層別化した Cochran-Mantel-Haensze (1CMH) 検定を用いて、フェンフルラミン 0.7mg/kg/日群及び 0.2mg/kg/日群の各群とプラセボ群を比較した。 <u>安全性解析</u> 治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）が認められた患者の数及び割合は、MedDRA version 20.1 を用いて、投与群ごとに SOC 別及び PT 別に要約した。また、重症度別及び治験薬との因果関係評価別での TEAE の要約も示した。同様に、注目すべき TEAE、重篤な TEAE、及び治験中止に至った TEAE についても要約した。臨床検査値、バイタルサイン、体重、BMI、身体的所見、神経学的検査、12 誘導 ECG、ドップラー心エコー、C-SSRS、及びタナー段階のデータは、投与群ごとに、適宜、記述統計量、又は頻度及び割合を用いて要約した。
--	---

■ 患者背景 (mITT 集団)

	プラセボ群 (n=11)	フェンフルラミン 0.2mg/kg/日群 (n=11)	フェンフルラミン 0.7mg/kg/日群 (n=11)	全体 (n=33)
年齢 (歳)				
平均 (SD)	18.5 (7.8)	20.1 (7.8)	18.5 (7.9)	19.1 (7.6)
年齢 n (%)				
2~18 歳未満	7 (63.6)	5 (45.5)	5 (45.5)	17 (51.5)
18~35 歳	4 (36.4)	6 (54.5)	6 (54.5)	16 (48.5)
性別 n (%)				
男性	6 (54.5)	9 (81.8)	9 (81.8)	24 (72.7)
女性	5 (45.5)	2 (18.2)	2 (18.2)	9 (27.3)
BMI (kg/m ²)				
例数	11	11	11	33
平均 (SD)	18.7 (3.4)	19.8 (4.4)	19.9 (4.7)	19.5 (4.1)
転倒発作回数 (28 日間あたり)				
平均値	76.5	71.4	75.9	—
中央値	53	44	58	—
(最小値, 最大値)	(11.0, 337.0)	(11.0, 253.0)	(14.0, 285.0)	
転倒発作の内訳 n (%)				
全般性強直間代発作	2 (18.2)	3 (27.3)	3 (27.3)	8 (24.2)
二次性全般性強直間代発作	1 (9.1)	0	0	1 (3.0)
強直発作	11 (100)	10 (90.9)	10 (90.9)	31 (93.9)
脱力発作	1 (9.1)	1 (9.1)	4 (36.4)	6 (18.2)
強直/脱力発作	0	3 (27.3)	2 (18.2)	5 (15.2)

V. 治療に関する項目

■抗てんかん薬の併用状況と全体の25%以上の患者が併用していた薬剤

	プラセボ群 (n=11)	フェンフルラミン 0.2mg/kg/日群 (n=11)	フェンフルラミン 0.7mg/kg/日群 (n=11)	全体 (n=33)
抗てんかん薬の併用数				
1種類	0	1 (9.1)	0	1 (3.0)
2種類	3 (27.3)	1 (9.1)	1 (9.1)	5 (15.2)
3種類	4 (36.4)	2 (18.2)	5 (45.5)	11 (33.3)
4種類	4 (36.4)	7 (63.6)	5 (45.5)	16 (48.5)
バルプロ酸全般	9 (81.8)	10 (90.9)	8 (72.7)	27 (81.8)
ラモトリギン	3 (27.3)	4 (36.4)	7 (63.6)	14 (42.4)
ルフィナミド	5 (45.5)	3 (27.3)	5 (45.5)	13 (39.4)

<有効性>

■主要評価項目：漸増期及び維持期（治療期間）の転倒発作頻度（28日間あたり）のベースラインからの変化率（フェンフルラミン 0.7mg/kg/日群とプラセボ群の比較）

漸増期及び維持期（治療期間）におけるベースラインからの転倒発作回数の変化率（中央値）は、プラセボ群と比較して、フェンフルラミン 0.7mg/kg/日群は 20.21%の低下であった（ $p=0.2203$ 、ANCOVA）。

■副次評価項目：漸増期及び維持期（治療期間）の転倒発作頻度（28日間あたり）のベースラインからの変化率（フェンフルラミン 0.2mg/kg/日群とプラセボ群の比較）

漸増期及び維持期（治療期間）におけるベースラインからの転倒発作回数の変化率（中央値）は、プラセボ群と比較して、0.2mg/kg/日群で 5.73%の低下であった（ $p=0.8144$ 、ANCOVA）。

漸増期及び維持期（治療期間）の転倒発作頻度のベースラインからの変化率（mITT集団）

	プラセボ群 (n=11)	フェンフルラミン 0.2mg/kg/日群 [副次評価項目] (n=11)	フェンフルラミン 0.7mg/kg/日群 [主要評価項目] (n=11)
漸増期及び維持期（治療期間）の転倒発作回数（28日間あたり）：中央値	50.91	37.79	37.14
漸増期及び維持期（治療期間）における転倒発作回数のベースラインからの変化量：中央値	-17.89	-14.12	-34.52
転倒発作回数のベースラインからの変化率 vs プラセボ群：推定値（SE） a)	—	-5.73% (20.833)	-20.21% (17.451)
p 値 ^{b)} vs プラセボ群	—	0.8144	0.2203

a：Hodges-Lehmann法を用いて推定

b：治療群（3用量）と体重グループ（<37.5kg、≥37.5kg）を因子、ベースラインの発作回数の順位を共変量、漸増期及び維持期（治療期間）の発作頻度のベースラインからの変化率の順位を反応変数としたノンパラメトリックANCOVAモデルに基づきp値を得た。

■副次評価項目：漸増期及び維持期（治療期間）における転倒発作回数がベースラインから50%以上減少した患者割合

漸増期及び維持期（治療期間）における転倒発作回数がベースラインから50%以上減少した

V. 治療に関する項目

患者割合は、0.7mg/kg/日群で 36.4%、0.2mg/kg/日群で 36.4%、プラセボ群で 9.1%であり、フェンフルラミンのいずれの用量群でもプラセボ群と比較して統計学的な有意差は認められなかった（0.7mg/kg/日群：p=0.1260、0.2mg/kg/日群：p=0.1418、ロジスティック回帰モデル）。

	プラセボ群 (n=11)	フェンフルラミン 0.2mg/kg/日群 (n=11)	フェンフルラミン 0.7mg/kg/日群 (n=11)
漸増期及び維持期（治療期間）の転倒発作回数がベースラインから 50%以上減少した患者数（%）	1 (9.1)	4 (36.4)	4 (36.4)
オッズ比（95%CI）	—	6.84 (0.53, 88.80)	7.47 (0.57, 98.20)
p 値 ^{a)} vs プラセボ群	—	0.1418	0.1260

CI：信頼区間

a：カテゴリー応答変数（%ポイントの減少達成、yes/no）、体重グループ（<37.5kg、≥37.5kg）、および共変量としてのベースライン転倒発作回数を含むロジスティック回帰モデルで解析した。

■副次評価項目：試験終了時来院に治験責任医師が評価した CGI-I の結果に基づく改善が認められた患者割合

治験責任医師が評価した CGI-I スコアに改善（「軽度改善」、「中等度改善」又は「著明改善」）が認められた患者割合は、フェンフルラミン 0.7mg/kg/日群で 72.7%、0.2mg/kg/日群で 45.5%、プラセボ群で 9.1%であり、フェンフルラミンのいずれの用量群でも、プラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった（0.7mg/kg/日群：p=0.0040、0.2mg/kg/日群：p=0.0491、Cochran-Mantel-Haenszel 検定）。

	プラセボ群 (n=11)	フェンフルラミン 0.2mg/kg/日群 (n=11)	フェンフルラミン 0.7mg/kg/日群 (n=11)
試験終了時来院時点（Day99）の CGI-I スコア n（%）			
1=著明改善	1 (9.1)	1 (9.1)	0
2=中等度改善	0	2 (18.2)	4 (36.4)
3=軽度改善	0	2 (18.2)	4 (36.4)
4=変化なし	9 (81.8)	6 (54.5)	3 (27.3)
5=軽度悪化	1 (9.1)	0	0
6=中等度悪化	0	0	0
7=著明悪化	0	0	0
改善（軽度改善、中等度改善、又は著明改善）が認められた患者割合 n（%）	1 (9.1)	5 (45.5)	8 (72.7)
オッズ比（95%CI）	—	17.00 (0.75, 387.06)	12.93 (1.60, 104.66)
p 値 ^a vs プラセボ群	—	0.0491	0.0040

CI：信頼区間

a：プラセボとの比較において、体重グループ（<37.5kg、≥37.5kg）で調整後、Cochran-Mantel-Haenszel検定によりp値を算出した。

V. 治療に関する項目

<安全性>

■ 治験薬との因果関係のある有害事象発現状況

副作用（治験薬との因果関係のある有害事象）の発現率は、プラセボ群で 18.2%（2/11 例）、フェンフルラミン 0.2mg/kg/日群で 63.6%（7/11 例）、フェンフルラミン 0.7mg/kg/日群で 63.6%（7/11 例）であり、主な副作用は下記の通りであった。

主な副作用（いずれかの群で 2 例以上に発現した副作用）

事象名	プラセボ群 (n=11)	フェンフルラミン 0.2mg/kg/日群 (n=11)	フェンフルラミン 0.7mg/kg/日群 (n=11)
傾眠	0	4 (36.4)	3 (27.3)
食欲減退	2 (18.2)	3 (27.3)	3 (27.3)
体重減少	1 (9.1)	2 (18.2)	3 (27.3)
下痢	0	3 (27.3)	2 (18.2)

データ表記方法：例数（%）

重篤な副作用は、プラセボ群で 0 例、フェンフルラミン 0.2mg/kg/日群で 1 例（傾眠）、0.7mg/kg/日群で 0 例であった。

治験中止に至った副作用は、フェンフルラミン 0.2mg/kg/日群で 1 例（感情障害）、0.7mg/kg/日群で 0 例であった。

死亡に至った副作用はなかった。

V. 治療に関する項目

2) 安全性試験

① Dravet 症候群患者を対象に併用療法として本剤の長期安全性を評価する第Ⅲ相非盲検継続試験（1503 試験）中間報告（データカットオフ日：2018 年 3 月 13 日）（外国人データ）⁷⁾

目的	本剤の長期安全性及び忍容性を評価する。 副次目的として、有効性を評価する。
試験デザイン	第Ⅲ相、多施設共同、非盲検、長期安全性試験 [56 施設（オーストラリア 3 施設、ベルギー 1 施設、カナダ 2 施設、デンマーク 1 施設、フランス 5 施設、ドイツ 7 施設、イタリア 7 施設、オランダ 2 施設、スペイン 3 施設、英国 6 施設、米国 19 施設）]
対象	1501 試験（21 施設）、1502 試験（35 施設）及び試験 2（21 施設）のいずれかに参加していた小児及び若年成人 Dravet 症候群患者 232 例
主な選択基準	「V. 5.（4）1）①試験 1」の項参照
主な除外基準	「V. 5.（4）1）①試験 1」の項参照
試験方法	コア試験の 3 試験（1501 試験、1502 試験又は試験 2 コホート 2）のいずれかで 14 週間又は 15 週間の漸増期及び維持期（治療期間）を完了した被験者又はコア試験の試験 2 コホート 1 を完了した被験者を対象に、本試験で継続投与を行った。中間解析の時点では、本試験の構成は 24 ヶ月間の非盲検継続投与期及び 2 週間の後観察期であった。 非盲検継続投与期では、すべての被験者でフェンフルラミン 0.2mg/kg/日の有効性を評価するため、最初の 1 ヶ月間はすべての被験者にフェンフルラミン 0.2mg/kg/日を投与した。フェンフルラミン 0.2mg/kg/日を 1 ヶ月間投与した後は、各被験者の有効性、安全性及び忍容性に基づきフェンフルラミンの用量を調節することが認められた。スチリペントールを併用しない被験者ではフェンフルラミンを最高 0.7mg/kg/日（ただし、26mg/日を超えない）まで増量可とし、スチリペントールを併用する被験者ではフェンフルラミンを最高 0.4mg/kg/日（ただし、17mg/日を超えない）まで増量可とした。 また、本剤を一定用量で 6 ヶ月以上投与した被験者に対して、治験責任医師の判断により、併用抗てんかん薬の用量を調節することが認められた。抗てんかん薬の投与中止も認められたが、すべての被験者は少なくとも 1 種類の抗てんかん薬を本剤と併用して継続投与する必要があった。なお、本試験中に新規に抗てんかん薬又は抗てんかん治療を開始することは不可とした。
有効性評価項目	<u>主な有効性評価項目</u> 非盲検継続投与期の痙攣発作回数（28 日間あたり）のコア試験ベースラインからの変化率 Endpoint 1：非盲検継続投与期（Day 0～最終来院時）の痙攣発作回数（28 日間あたり）のコア試験ベースラインからの変化率 Endpoint 2：Month 2～最終来院時（Day 30～最終来院時）の痙攣発作回数（28 日間あたり）のコア試験ベースラインからの変化率 <u>その他の有効性評価項目</u> ・ 50%以上レスポnder率 ・ 25%以上レスポnder率及び 75%以上レスポnder率 等
安全性評価項目	有害事象、臨床検査、バイタルサイン 等
解析計画	<u>有効性解析</u> 主な有効性評価項目は、非盲検継続投与期の痙攣発作回数（28 日間あたり）のコア試験ベースラインからの変化率であった。痙攣発作回数に関連した 2 つの主な評価項目を以下に示す。 Endpoint 1：非盲検継続投与期（Day 0～最終来院時）の痙攣発作回数（28 日間あたり）のコア試験ベースラインからの変化率 Endpoint 2：Month 2～最終来院時（Day 30～最終来院時）の痙攣発作回数（28 日間あたり）のコア試験ベースラインからの変化率

V. 治療に関する項目

	さらに、以下の期間の痙攣発作回数を評価することとした。 ・コア試験のベースライン期、コア試験の漸増期及び維持期（治療期間）、コア試験の最後の1週間〔注：コア試験の最後の1週間は、コア試験の漸増期及び維持期（治療期間）の一部である〕。 ・非盲検継続投与期の Month 1、Month 2、Month 3、Month 4～Month 6、Month 7～Month 9、Month 10～Month 12、Month 13～Month 15、Month 16～Month 18、Month 19～Month 21、Month 22～Month 24。 発作に関するすべての解析で、ベースラインとしてコア試験のベースラインを使用した。なお、試験2コホート1はベースライン期のデータが得られなかったため、試験2コホート1から移行した被験者をこれらの解析に含めなかった。各期間のコア試験ベースラインからの変化量を要約し、その変化量の有意性を Wilcoxon 符号順位検定で評価した。 <u>安全性解析</u> すべての安全性解析に SAF 集団を用い、被験者全体の結果を示した。本中間解析では治療群別の解析を実施しなかった。 <u>中間解析</u> 本中間報告では、データカットオフ時点（2018年3月13日）までに本試験に組み入れられた被験者の主な安全性及び有効性のデータを示した。安全性データには、データカットオフ時点で本剤を1回以上投与された被験者の2018年4月27日までのデータを含めた。これらの被験者のうち、データカットオフ時点で1ヵ月以上の発作日誌データを有する被験者の2018年6月18日までの日誌データを有効性の解析に含めた。
--	--

■患者背景（SAF 集団）

	フェンフルラミン 非盲検継続投与期 (n=232)
年齢 (歳) 平均 (SD)	9.1 (4.7)
年齢 n (%) 6 歳未満 6-18 歳 18 歳超	65 (28.0) 166 (71.6) 1 (0.4)
性別 n (%) 男性 女性	128 (55.2) 104 (44.8)
人種 n (%) 白人 黒人、アフリカ系アメリカ人 アジア人 その他・不明	172 (74.1) 1 (0.4) 9 (3.9) 50 (21.6)
ベースライン BMI (kg/m ²) 平均 (SD)	17.9 (4.2)
ベースラインの痙攣発作回数 (28 日間あたり) 平均値 中央値 (最小値, 最大値)	44.0 19.7 (0, 1464.0)

試験1から移行した1例は迷走神経刺激療法のみを併用していたが、その他のすべての被験者は抗てんかん薬を併用していた。SAF 集団で多く併用された抗てんかん薬は、バルプロ酸全般 [74.6%：バルプロ酸ナトリウムが 25.0%、バルプロ酸セミナトリウムが 22.0%、バルプロ酸が 19.0%、ergenyl chrono（国内未承認）が 8.6%]、クロバザム（68.5%）、スチリペンツール（27.2%）、トピラマート（27.2%）及びレベチラセタム（25.0%）であった。

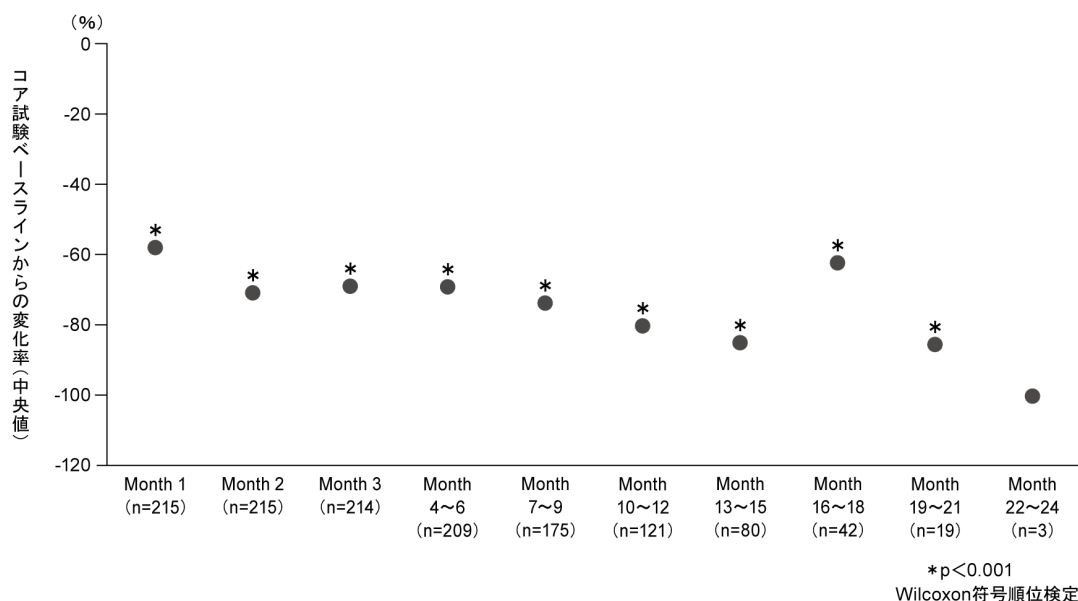
V. 治療に関する項目

<有効性>

■主な有効性評価項目：非盲検継続投与期の痙攣発作回数（28日間あたり）のコア試験ベースラインからの変化率

非盲検継続投与期（Endpoint 1：Day 0～最終来院時）の痙攣発作回数のコア試験ベースラインからの変化率（中央値）は 66.8%の低下、Month 2～最終来院時（Endpoint 2：Day 30～最終来院時）の痙攣発作回数のコア試験ベースラインからの変化率（中央値）は 68.2%の低下であり、統計学的な有意差が示された（各 $p < 0.001$ 、Wilcoxon 符号順位検定）。

非盲検継続投与期の痙攣発作回数（28日間あたり）のコア試験ベースラインからの変化率の推移（中央値）（mITT 集団）



■その他の有効性評価項目：25%以上、50%以上、75%以上及び 100%レスポンド率

非盲検継続投与期の痙攣発作回数がベースラインから減少した患者割合は、下記の通りであった。

痙攣発作回数のコア試験ベースラインからの変化率の分布

	フェンフルラミン 非盲検継続投与期 (n=232)
痙攣発作が 25%以上減少した患者 n (%)95%CI ^{a)}	168 (77.8) 71.6, 83.1
痙攣発作が 50%以上減少した患者 n (%)95%CI ^{a)}	139 (64.4) 57.6, 70.7
痙攣発作が 75%以上減少した患者 n (%)95%CI ^{a)}	89 (41.2) 34.6, 48.1
痙攣発作が 100%減少した患者 n (%)95%CI ^{a)}	6 (2.8) 1.0, 5.9

a)Clopper-Pearson の正確信頼区間

<安全性>

■治験薬との因果関係のある有害事象発現状況

データカットオフ時点までの非盲検継続投与期の副作用の発現率は 41.4%（96/232 例）であり、主な副作用は食欲減退 31 例（13.4%）、心エコー像異常 14 例（6.0%）であった。重篤な副作用は 3 例（小発作てんかん、痙攣発作、低ナトリウム血症が各 1 例）であった。投与中止に至った副作用は 4 例（食欲減退・体重減少、食欲減退・異常行動、異常行動・筋緊張低下、異常行動が各 1 例）であった。死亡に至った副作用はなかった。

V. 治療に関する項目

②Dravet 症候群患者を対象に併用療法として本剤の長期安全性を評価する第Ⅲ相非盲検継続試験（1503 試験）中間報告（データカットオフ日：2020 年 11 月 30 日）（日本人データ）²²⁾

目的	本剤の長期安全性及び忍容性を評価する。 副次目的として、有効性を評価する。
試験デザイン	多施設共同、非盲検、長期安全性試験 [3 施設（日本）]
対象	試験 3 に組み入れられた日本人の小児及び若年成人 Dravet 症候群患者 13 例 （データカットオフ日：2020 年 11 月 30 日）
主な選択基準	「V. 5.（4）1）①試験 1」の項参照
主な除外基準	「V. 5.（4）1）①試験 1」の項参照
試験方法	本試験は、最長 36 ヶ月間の非盲検継続投与期及び 2 週間の後観察期で構成される。 非盲検継続投与期では、すべての患者でフェンフルラミン 0.2mg/kg/日の有効性を評価するため、最初の 1 ヶ月間はすべての被験者にフェンフルラミン 0.2mg/kg/日を投与した。その後は、各被験者の有効性及び忍容性に基づきフェンフルラミンの用量を調節することが認められた。フェンフルラミンの用量を 0.2mg/kg/日ずつ 0.7mg/kg/日まで増量可（ただし、1 日最大投与量 26mg）とした（本試験の対象被験者はスチリペントールを併用していない）。また、フェンフルラミンを一定用量で 6 ヶ月以上投与した患者に対して、治験責任医師の判断により、併用中の抗てんかん薬の用量を調節することが認められた。抗てんかん薬の投与中止も認められたが、すべての被験者は少なくとも 1 種類の抗てんかん薬をフェンフルラミンと併用して継続投与する必要があった。なお、本試験中の新規に抗てんかん薬又は抗てんかん治療を開始することは不可とした。
有効性 評価項目	<u>主な有効性評価項目</u> 非盲検継続投与期の痙攣発作回数（28 日間あたり）のコア試験ベースラインからの変化率。 Endpoint 1：非盲検継続投与期（Day 0～最終来院時）の痙攣発作回数（28 日間あたり）のコア試験ベースラインからの変化率 Endpoint 2：Month 2～最終来院時（Day 30～最終来院時）の痙攣発作回数（28 日間あたり）のコア試験ベースラインからの変化率 <u>その他の有効性評価項目</u> ・ 50%以上レスポnder率 ・ 25%以上レスポnder率及び 75%以上レスポnder率 等
安全性 評価項目	有害事象、臨床検査、バイタルサイン 等
解析計画	<u>有効性解析</u> 主な有効性評価項目は、非盲検継続投与期の痙攣発作回数（28 日間あたり）のコア試験ベースラインからの変化率であった。痙攣発作回数に関連した 2 つの主な評価項目を以下に示す。 Endpoint 1：非盲検継続投与期（Day 0～最終来院時）の痙攣発作回数（28 日間あたり）のコア試験ベースラインからの変化率 Endpoint 2：Month 2～最終来院時（Day 30～最終来院時）の痙攣発作回数（28 日間あたり）のコア試験ベースラインからの変化率 さらに、以下の期間の痙攣発作回数を評価することとした。 ・ コア試験のベースライン期、コア試験の漸増期及び維持期（治療期間）、コア試験の最後の 1 週間 [注：コア試験の最後の 1 週間は、コア試験の漸増期及び維持期（治療期間）の一部である]。 ・ 非盲検継続投与期の Month 1、Month 2、Month 3、Month 4～Month 6、Month 7～Month 9、Month 10～Month 12、Month 13～Month 15、Month 16～Month 18、Month 19～Month 21、Month 22～Month 24、Month 25～Month 27、Month 28～Month 30、Month 31～Month 33、Month 34～Month 36。 発作に関するすべての解析で、ベースラインとしてコア試験のベースラインを使用し、コア試験ベースラインからの変化量及び変化率の要約統計量を示した。各

V. 治療に関する項目

	期間のコア試験ベースラインからの変化量の有意性を、Wilcoxon 符号順位検定で評価した。 <u>安全性解析</u> すべての安全性解析に SAF 集団を用い、被験者全体の結果を示した。本中間解析では治療群別の解析を実施しなかった。 <u>中間解析</u> 本中間報告書では、データカットオフ時点（2020 年 11 月 30 日）までに 1503 試験に組み入れられた日本人被験者の主な安全性及び有効性のデータを示した。安全性データには、データカットオフ時点でフェンフルラミンを 1 回以上投与された被験者の 2020 年 11 月 30 日までのデータを含めた。これらの被験者のうち、データカットオフ時点で 1 ヶ月以上の発作日誌データを有する患者の 2020 年 11 月 30 日までの日誌データを有効性の解析に含めた。
--	--

■ 患者背景（SAF 集団）

	フェンフルラミン 非盲検継続投与期 (n=13)
年齢 (歳) 平均 (SD)	12.7 (5.1)
年齢 n (%)	
6 歳未満	1 (7.7)
6-18 歳	11 (84.6)
18 歳超	1 (7.7)
性別 n (%)	
男性	5 (38.5)
女性	8 (61.5)
人種 n (%)	
日本人	13 (100.0)
ベースライン BMI (kg/m ²) 平均 (SD)	16.8 (4.6)
ベースラインの痙攣発作回数 (28 日間あたり) 平均値 中央値 (最小値, 最大値)	25.6 10.0 (4.7, 118.0)

試験期間中、すべての被験者が 2 種類以上の抗てんかん治療を併用していた。50%超の被験者が併用していた抗てんかん薬は、バルプロ酸全般（100%：バルプロ酸が 84.6%、バルプロ酸ナトリウムが 15.4%）、トピラマート（69.2%）、クロバザム（53.8%）であった。スチリペントールを併用していた被験者はいなかった。

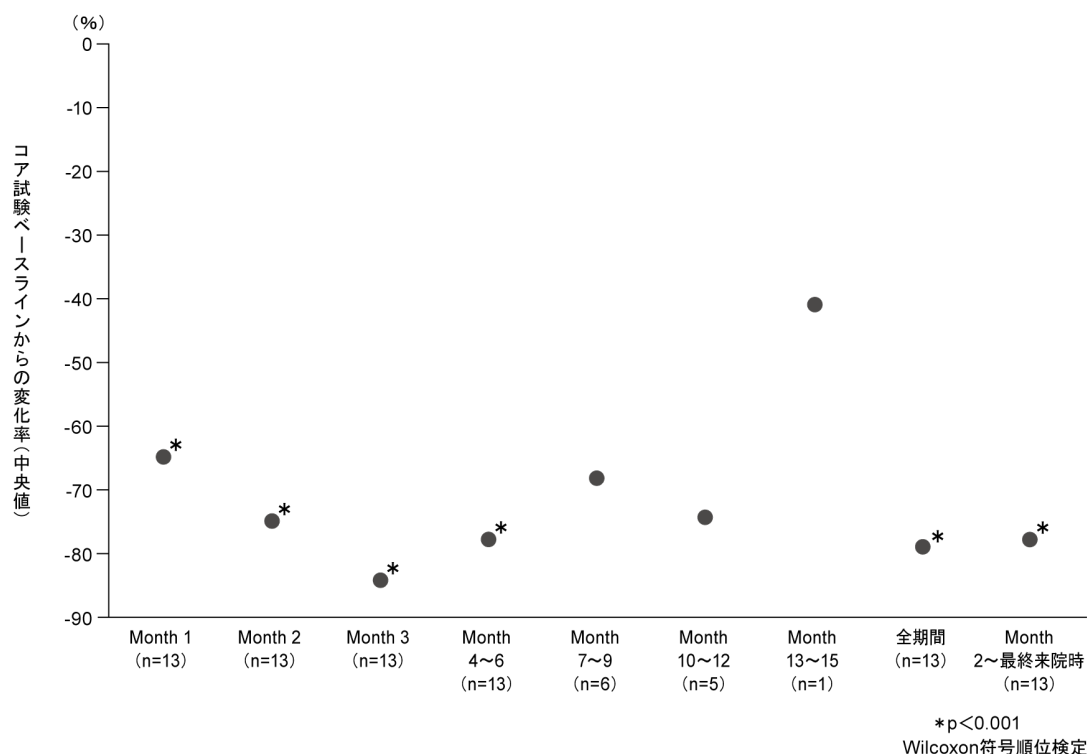
<有効性>

■ 主な有効性評価項目：非盲検継続投与期の痙攣発作回数（28 日間あたり）のコア試験ベースラインからの変化率

非盲検継続投与期（Endpoint 1：Day 0～最終来院時）の痙攣発作回数のコア試験ベースラインからの変化率（中央値）は 79.3%の低下、Month 2～最終来院時（Endpoint 2：Day 30～最終来院時）の痙攣発作回数のコア試験ベースラインからの変化率（中央値）は 77.9%の低下であり、統計学的な有意差が示された（各 $p < 0.001$ 、Wilcoxon 符号順位検定）。

V. 治療に関する項目

非盲検継続投与期の痙攣発作回数（28日間あたり）のコア試験ベースラインからの変化率の推移（中央値）（mITT 集団）



■その他の有効性評価項目：25%以上、50%以上、75%以上及び100%レスポnder率

非盲検継続投与期の痙攣発作回数がベースラインから減少した患者割合は、下記の通りであった。

痙攣発作回数のコア試験ベースラインからの変化率の分布

	フェンフルラミン 非盲検継続投与期 (n=13)	
痙攣発作が 25%以上減少した患者 n (%)95%CI ^{a)}	13 (100.0)	75.3, 100.0
痙攣発作が 50%以上減少した患者 n (%)95%CI ^{a)}	11 (84.6)	54.6, 98.1
痙攣発作が 75%以上減少した患者 n (%)95%CI ^{a)}	7 (53.8)	25.1, 80.8
痙攣発作が 100%減少した患者 n (%)95%CI ^{a)}	1 (7.7)	0.2, 36.0

a)Clopper-Pearsonの正確信頼区間

<安全性>

■治験薬との因果関係のある有害事象発現状況

データカットオフ時点までの非盲検継続投与期の副作用の発現率は 53.8%（7/13 例）であり、主な副作用は体重減少、食欲減退、傾眠が各 2 例（15.4%）であった。

データカットオフ時点までの非盲検継続投与期で、重篤な副作用、投与中止に至った副作用、死亡に至った副作用はなかった。

V. 治療に関する項目

③Lennox-Gastaut 症候群患者を対象に本剤の長期安全性を評価する第Ⅲ相非盲検継続試験 (1601 試験パート2 コホート A) 中間報告 (データカットオフ日: 2020 年 10 月 19 日) (外国人データ)²³⁾

目的	小児及び成人 Lennox-Gastaut 症候群患者を対象に本剤の長期安全性及び忍容性を評価する。 副次目的として、有効性を評価する。
試験デザイン	第Ⅲ相、多施設共同、非盲検、可変用量継続試験 [63 施設 (オーストラリア 2 施設、欧州 29 施設、米国 32 施設)]
対象	1601 試験パート 1 に参加していた小児及び成人 Lennox-Gastaut 症候群患者 247 例
主な選択基準	・パート 1 の組入れ基準 (発作頻度に関する基準を除く) を引き続き満たす患者。パート 2 に参加する被験者が、パート 1 の心血管異常に関する無作為化基準 2 を満たさない場合、本試験の試験実施計画書 8.9.1 項「心血管所見の追跡調査」の手順を適用し、パート 2 への参加継続の適否を判断する ・本試験のパート 1 を問題なく完了したと試験担当医師及び試験依頼者が判断したすべての患者 ・パート 2 の Visit 15 の手順を開始する前に、選択基準及び除外基準を確認し、親又は保護者の同意並びに未成年者のアセント (参加意思を表明する能力がある場合) を文書で取得している患者 ・試験担当医師の医学的評価により、フェンフルラミン の長期継続投与が可能であると判断された患者。以下に示した基準に該当する患者は、継続投与の候補にならない a. 試験担当医師又は被験者／介護者が本試験の試験実施計画書に規定された以外の治療やフェンフルラミン 以外の治療を施すことが被験者にとって最大の利益となると判断した、臨床的に重要な発作増悪が認められる患者。臨床的に重要な増悪とは、既存の発作の頻度、重症度若しくは持続時間の増加、又は (症例によっては) 新しい発作型の出現と考えられる。レスキュー薬の使用回数又は使用量が増加した場合は、増悪を示唆している可能性がある b. 関連する病歴がなく、ベースライン時にはみられなかったが、1 週間以内に実施した再検査で確認され、他の併用薬が原因であるとは考えられない、臨床的に重要な臨床検査所見 [有害事象共通用語規準 (CTCAE) グレード 3 以上のアラニンアミノトランスフェラーゼ値上昇及び血小板数減少等] が認められる患者 c. 漸増期及び維持期 (治療期間) 期に安定しない 15%超の体重減少が認められ、フェンフルラミン の継続投与に支障を及ぼすと試験担当医師が判断した患者 ・パート 1 の 12 週間の維持期を完了しなかった被験者については、早期中止の状況及びフェンフルラミン-1601 試験への参加を継続することによる潜在的なベネフィット・リスクを個別に考慮した上で、組入れ可能と判断される可能性がある。パート 1 を完了しなかった被験者に対するパート 2 への参加の可否の判断は試験依頼者のみに委ねられ、試験依頼者は試験担当医師に対し、ベネフィット・リスク評価と共に、パート 2 への早期移行を正式に要請する。試験依頼者は、試験担当医師、並びに、国際心疾患諮問委員会若しくは独立データ安全性モニター委員会又はその両方の委員会に助言を求め、以下の事項を考慮した上で決定することができる a. 症状が悪化しており、その悪化がパート 1 の治療に関連する可能性は低いと試験担当医師が判断した被験者 b. パート 1 の期間の半分 (Visit 8) を過ぎても病状が進行していた被験者 c. パート 1 の評価及び要件を遵守した被験者 d. 非盲検投与を開始することに対して他の禁忌がない被験者
主な除外基準	1601 試験パート 2 コホート A では、除外基準を設定しなかった。
試験方法	1601 試験パート 1 での 14 週間 (漸増期と維持期の統合期間) の投与を終了し、長期継続投与が可能であると判断された被験者を対象とした。

V. 治療に関する項目

	非盲検継続試験のパート 2 は、12 ヶ月間の非盲検継続投与期及び 2 週間の後観察期で構成された。このため、パート 1 でフェンフルラミンを投与する群に割り付けられ、パート 2 を完了した被験者のフェンフルラミンの投与期間は、少なくとも 70 週間（パート 1 及びパート 2 の参加期間を含む）であった。 フェンフルラミンの最小有効量をすべての被験者で評価するため、パート 2 に移行したすべての被験者に対して、フェンフルラミン 0.2mg/kg/日投与への切替えを盲検下で行い、1 ヶ月間継続してフェンフルラミン 0.2mg/kg/日投与した。1 ヶ月後、有効性、安全性及び忍容性に応じて、適宜、用量を調整できることとした。 パート 1 及びパート 2 のいずれでも、親又は介護者が、発作の回数、発作の種類、発現時間及び持続時間、発作による転倒の有無、治験薬の投与、並びにレスキュー薬の使用状況について、毎日、電子日誌に記録した。
有効性 評価項目	・転倒発作頻度のベースラインからの変化率 ・非盲検継続投与期における、ESC により転倒発作と確定されたか否かに関わらず、通常、転倒を伴うすべての発作（すなわち、GTC、SGTC、TS、AS、及び TA）頻度のベースラインからの変化率 ・転倒発作、並びに ESC により転倒発作と確定されたか否かに関わらず、通常、転倒を伴う発作の頻度が、ベースラインから増加した（すなわち、0%以下の減少）被験者の割合、ベースラインから 0%超、25%以上、50%以上、75%以上、及び 100%減少した被験者の割合、並びに「ほぼ完全に消失した」（すなわち、発作回数 0～1 回）被験者の割合 ・転倒発作が発現しなかった日数と定義する無発作日数 ・転倒発作の発現間隔の最長期間 ・治験責任医師が評価した CGI-I の結果 ・親又は介護者が評価した CGI-I の結果
安全性 評価項目	有害事象、臨床検査、バイタルサイン 等
解析計画	有効性解析 有効性の最初の評価項目は、転倒発作頻度（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とした。パート 1 の投与群別（全被験者でのデータを含む）及びパート 2 での ZX008 の平均 1 日用量別（全用量でのデータを含む）に、パート 1 ベースラインの転倒発作頻度を示し、以下の期間における転倒発作頻度のパート 1 ベースラインからの変化量及び変化率を示した。 ・パート 1 の漸増期及び維持期（治療期間） ・パート 1 の漸増期及び維持期（治療期間）（二重盲検投与期）の最終週 ・パート 1 の移行期 ・パート 2 の非盲検継続投与期の第 1 ヶ月目（Month 1）、第 2 ヶ月目（Month 2）、及び第 3 ヶ月目（Month 3） ・パート 2 の非盲検継続投与期の Month 4 以降は、残りの非盲検継続投与期で 3 ヶ月間ごと ・パート 2 の非盲検継続投与期の全期間 ・パート 2 の Month 2～非盲検継続投与期終了、早期中止、又は本中間解析のデータカットオフ日時点での最終来院のいずれか早い時点（以下、EOS） 発作頻度の解析では、非盲検継続投与期終了、早期中止、又は本中間解析のデータカットオフ日時点での最終来院のいずれか早い時点を「EOS」と記載した。パート 2 では、転倒発作頻度に関する主な評価項目として、以下の 2 つを設定した。 ・非盲検継続投与期の全期間（パート 2 の Day 1～EOS）における転倒発作頻度とパート 1 ベースラインの転倒発作頻度の差 ・パート 2 の Month 2～EOS（Day 31～EOS）における転倒発作頻度とパート 1 ベースラインの転倒発作頻度の差 転倒発作頻度のベースラインからの変化量及び変化率の要約統計量を示した。転

V. 治療に関する項目

	倒発作頻度のベースラインからの変化率（中央値）の統計学的有意性は、Wilcoxon の符号付き順位検定を用いて評価した。 <u>安全性解析</u> 治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）が認められた被験者数及びその割合は、MedDRA version 20.1 を用いて、SOC 別及び PT 別に要約した。また、重症度別及び治験薬との因果関係評価別での TEAE の要約も示した。同様に、注目すべき TEAE、重篤な TEAE、及び治験薬の投与中止に至った TEAE についても要約した。臨床検査値、バイタルサイン、体重、BMI、身体的所見、神経学的検査、12 誘導 ECG、ドップラー心エコー、C-SSRS、及びタナー段階のデータは、適宜、記述統計量、又は頻度及び割合を用いて要約した。
--	--

■患者背景（SAF 集団）

	フェンフルラミン 非盲検継続投与期 (n=247)
年齢 (歳) 平均 (SD)	14.3 (7.56)
年齢 n (%)	
2-6 歳未満	28 (11.3)
6-12 歳未満	69 (27.9)
12-18 歳未満	71 (28.7)
18-36 歳	79 (32.0)
性別 n (%)	
男性	136 (55.1)
女性	111 (44.9)
人種 n (%)	
白人	199 (80.6)
黒人、アフリカ系アメリカ人	12 (4.9)
アジア人	8 (3.2)
その他・不明	28 (11.3)
ベースライン BMI (kg/m ²) 平均 (SD)	19.5 (5.2)
ベースラインの痙攣発作回数（28 日間あたり）	(n=241)
平均値	188.7
中央値	75.0
(最小値, 最大値)	(4.0, 2943.0)

パート 2 では、治験期間を通して、ほとんどの被験者（98.4%）が 1～5 種類の抗てんかん薬を併用していた。併用された抗てんかん薬の薬剤数（中央値）は、いずれのパート 1 の投与群でも 3 種類であった。よく併用された抗てんかん薬（全被験者で 25%以上）は、バルプロ酸、クロバザム、及びラモトリギンであった。

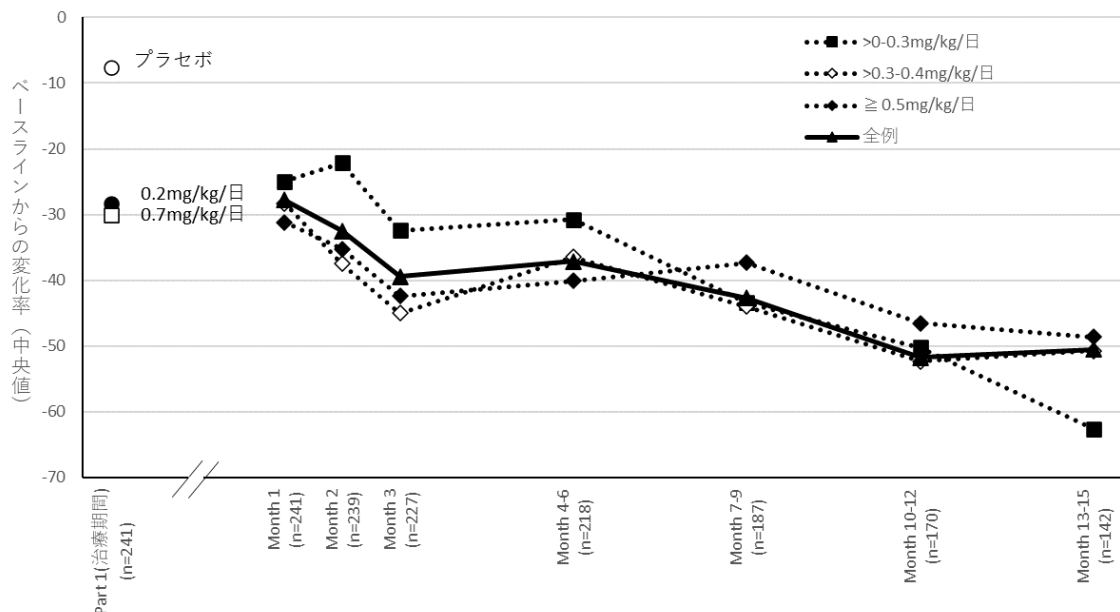
V. 治療に関する項目

<有効性>

■ 主な有効性評価項目：非盲検継続投与期の痙攣発作回数（28 日間あたり）の 1601 試験パート 1 ベースラインからの変化率

非盲検継続投与期の全期間〔パート 2 の Month 1～EOS（Day 1～EOS）〕における転倒発作頻度のパート 1 ベースラインからの変化率（中央値）は-28.6%であり、統計学的に有意であった（ $p<0.0001$ ）。非盲検継続投与期の最初の 1 ヶ月間は、すべての被験者がフェンフルラミン 0.2mg/kg/日を投与されたが、非盲検継続投与期で必要に応じて用量調節が可能であった期間（パート 2 の Month 2～EOS）における転倒発作頻度のパート 1 ベースラインからの変化率（中央値）は-30.5%であり、非盲検継続投与期の全期間での結果と同様に、統計学的に有意であった（ $p<0.0001$ ）。フェンフルラミンの平均 1 日用量別（0<~0.4mg/kg/日未満、0.4~0.6mg/kg/日未満、及び 0.6mg/kg/日以上）の用量区分に分類）の解析では、転倒発作頻度のパート 1 ベースラインからの変化（減少）率（中央値）は、0.6mg/kg/日以上で最も大きく、用量反応性が認められた。転倒発作頻度のパート 1 ベースラインからの減少は、パート 2 の Month 1 までに認められ、非盲検継続投与期を通して持続した。

非盲検継続投与期における転倒発作頻度（28 日間あたり）の 1601 試験パート 1 ベースラインからの変化率（中央値）（mITT 集団）



パート 2 コホート A の中間解析の最終評価時点で、パート 1 ベースライン（治験薬投与開始前）と比較して、治験責任医師が評価した、CGI-I の結果に基づく改善（CGI-I スコア 1、2、又は 3）が認められた被験者の割合は 56.5%、臨床的に意味のあるより高度な改善（CGI-I スコア 1 又は 2）が認められた被験者の割合は 37.6%であった。また、親又は介護者が評価した CGI-I の結果では、本中間解析の最終評価時点で、改善が認められた被験者の割合は 59.1%、臨床的に意味のあるより高度な改善が認められた被験者の割合は 35.2%であり、治験責任医師が評価した結果と同程度であった。

V. 治療に関する項目

<安全性>

■ 治験薬との因果関係のある有害事象発現状況

パート 2 コホート A の副作用の発現率は 41.3% (102/247 例) であり、主な副作用は食欲減退 33 例 (13.4%)、疲労 21 例 (8.5%)、傾眠 15 例 (6.1%) であった。重篤な副作用は、11 例 (4.5%) に認められ、てんかん重積状態、傾眠、及び発作症状の変化が各 2 例 (0.8%)、並びに全身性強直性間代性発作、体重減少、食欲減退、低アルブミン血症、及び無力症が各 1 例 (0.4%) であった。死亡に至った副作用はなかった。

V. 治療に関する項目

④Lennox-Gastaut 症候群患者を対象に本剤の長期安全性を評価する第Ⅲ相非盲検継続試験 (1601 試験パート 2 コホート B) 中間報告 (データカットオフ日: 2022 年 9 月 9 日) (日本人データ)²⁴⁾

目的	日本人小児及び成人 Lennox-Gastaut 症候群患者を対象に本剤の長期安全性及び忍容性を評価する。 副次目的として、有効性を評価する。
試験デザイン	第Ⅲ相、多施設共同、非盲検、可変用量継続試験 [8 施設 (日本)]
対象	1601 試験パート 1 コホート B に参加していた日本人の小児及び成人 Lennox-Gastaut 症候群患者 32 例
主な選択基準	・パート 1 の組入れ基準 (発作頻度に関する基準を除く) を引き続き満たす患者。パート 2 に参加する被験者が、パート 1 の心血管異常に関する無作為化基準 2 を満たさない場合、本試験の試験実施計画書 8.9.1 項「心血管所見の追跡調査」の手順を適用し、パート 2 への参加継続の適否を判断する ・本試験のパート 1 を問題なく完了したと試験担当医師及び試験依頼者が判断したすべての患者 ・パート 2 の Visit 15 の手順を開始する前に、選択基準及び除外基準を確認し、親又は保護者の同意並びに未成年者のアセント (参加意思を表明する能力がある場合) を文書で取得している患者 ・試験担当医師の医学的評価により、フェンフルラミン の長期継続投与が可能であると判断された患者。以下に示した基準に該当する患者は、継続投与の候補にならない a. 試験担当医師又は被験者／介護者が本試験の試験実施計画書に規定された以外の治療やフェンフルラミン 以外の治療を施すことが被験者にとって最大の利益となると判断した、臨床的に重要な発作増悪が認められる患者。臨床的に重要な増悪とは、既存の発作の頻度、重症度若しくは持続時間の増加、又は (症例によっては) 新しい発作型の出現と考えられる。レスキュー薬の使用回数又は使用量が増加した場合は、増悪を示唆している可能性がある b. 関連する病歴がなく、ベースライン時にはみられなかったが、1 週間以内に実施した再検査で確認され、他の併用薬が原因であるとは考えられない、臨床的に重要な臨床検査所見 [有害事象共通用語規準 (CTCAE) グレード 3 以上のアラニンアミノトランスフェラーゼ値上昇及び血小板数減少等] が認められる患者 c. 漸増期及び維持期 (治療期間) 期に安定しない 15%超の体重減少が認められ、フェンフルラミン の継続投与に支障を及ぼすと試験担当医師が判断した患者 ・パート 1 の 12 週間の維持期を完了しなかった被験者については、早期中止の状況及びフェンフルラミン-1601 試験への参加を継続することによる潜在的なベネフィット・リスクを個別に考慮した上で、組入れ可能と判断される可能性がある。パート 1 を完了しなかった被験者に対するパート 2 への参加の可否の判断は試験依頼者のみに委ねられ、試験依頼者は試験担当医師に対し、ベネフィット・リスク評価と共に、パート 2 への早期移行を正式に要請する。試験依頼者は、試験担当医師、並びに、国際心疾患諮問委員会若しくは独立データ安全性モニター委員会又はその両方の委員会に助言を求め、以下の事項を考慮した上で決定することができる a. 症状が悪化しており、その悪化がパート 1 の治療に関連する可能性は低いと試験担当医師が判断した被験者 b. パート 1 の期間の半分 (Visit 8) を過ぎても病状が進行していた被験者 c. パート 1 の評価及び要件を遵守した被験者 d. 非盲検投与を開始することに対して他の禁忌がない被験者
主な除外基準	1601 試験パート 2 コホート A では、除外基準を設定しなかった。
試験方法	1601 試験パート 1 での 14 週間 (漸増期と維持期の統合期間) の投与を終了し、長期継続投与が可能であると判断された被験者を対象とした。

V. 治療に関する項目

	非盲検継続試験のパート2は、12ヵ月間の非盲検継続投与期及び2週間の後観察期で構成された。このため、パート1でフェンフルラミンを投与する群に割り付けられ、パート2を完了した被験者のフェンフルラミンの投与期間は、少なくとも70週間（パート1及びパート2の参加期間を含む）であった。日本では、最大5回（5年間）の延長が可能であり、非盲検継続投与期での総投与期間は最長72ヵ月となる。フェンフルラミンの最小有効量をすべての被験者で評価するため、パート2に移行したすべての被験者に対して、フェンフルラミン 0.2mg/kg/日投与への切替えを盲検下で行い、1ヵ月間継続してフェンフルラミン 0.2mg/kg/日投与した。1ヵ月後、有効性、安全性及び忍容性に応じて、適宜、用量を調整できることとした。 パート1及びパート2のいずれでも、親又は介護者が、発作の回数、発作の種類、発現時間及び持続時間、発作による転倒の有無、治験薬の投与、並びにレスキュー薬の使用状況について、毎日、電子日誌に記録した。
有効性 評価項目	・転倒発作頻度のベースラインからの変化率 ・非盲検継続投与期における、ESCにより転倒発作と確定されたか否かに関わらず、通常、転倒を伴うすべての発作（すなわち、GTC、SGTC、TS、AS、及びTA）頻度のベースラインからの変化率 ・転倒発作、並びにESCにより転倒発作と確定されたか否かに関わらず、通常、転倒を伴う発作の頻度が、ベースラインから増加した（すなわち、0%以下の減少）被験者の割合、ベースラインから0%超、25%以上、50%以上、75%以上、及び100%減少した被験者の割合、並びに「ほぼ完全に消失した」（すなわち、発作回数0～1回）被験者の割合 ・転倒発作が発現しなかった日数と定義する無発作日数 ・転倒発作の発現間隔の最長期間 ・治験責任医師が評価したCGI-Iの結果 ・親又は介護者が評価したCGI-Iの結果
安全性 評価項目	有害事象、臨床検査、バイタルサイン 等
解析計画	<u>有効性解析</u> 有効性の最初の評価項目は、転倒発作頻度（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とした。パート1の投与群別（全被験者でのデータを含む）及びパート2でのZX008の平均1日用量別（全用量でのデータを含む）に、パート1ベースラインの転倒発作頻度を示し、以下の期間における転倒発作頻度のパート1ベースラインからの変化量及び変化率を示した。 ・パート1の漸増期及び維持期（治療期間） ・パート1の漸増期及び維持期（治療期間）（二重盲検投与期）の最終週 ・パート1の移行期 ・パート2の非盲検継続投与期の第1ヵ月目（Month 1）、第2ヵ月目（Month 2）、及び第3ヵ月目（Month 3） ・パート2の非盲検継続投与期のMonth 4以降は、残りの非盲検継続投与期で3ヵ月間ごと ・パート2の非盲検継続投与期の全期間 ・パート2のMonth 2～非盲検継続投与期終了、早期中止、又は本中間解析のデータカットオフ日時点での最終来院のいずれか早い時点（以下、EOS） 発作頻度の解析では、非盲検継続投与期終了、早期中止、又は本中間解析のデータカットオフ日時点での最終来院のいずれか早い時点「EOS」と記載した。パート2では、転倒発作頻度に関する主な評価項目として、以下の2つを設定した。 ・非盲検継続投与期の全期間（パート2のDay 1～EOS）における転倒発作頻度とパート1ベースラインの転倒発作頻度の差 ・パート2のMonth 2～EOS（Day 31～EOS）における転倒発作頻度とパート1ベースラインの転倒発作頻度の差

V. 治療に関する項目

	転倒発作頻度のベースラインからの変化量及び変化率の要約統計量を示した。転倒発作頻度のベースラインからの変化率（中央値）の統計学的有意性は、Wilcoxon の符号付き順位検定を用いて評価した。 <u>安全性解析</u> 治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）が認められた被験者数及びその割合は、MedDRA version 20.1 を用いて、SOC 別及び PT 別に要約した。また、重症度別及び治験薬との因果関係評価別での TEAE の要約も示した。同様に、注目すべき TEAE、重篤な TEAE、及び治験薬の投与中止に至った TEAE についても要約した。臨床検査値、バイタルサイン、体重、BMI、身体的所見、神経学的検査、12 誘導 ECG、ドプラー心エコー、C-SSRS、及びタナー段階のデータは、適宜、記述統計量、又は頻度及び割合を用いて要約した。
--	---

■患者背景（SAF 集団）

	フェンフルラミン 非盲検継続投与期 (n=32)
年齢 (歳) 平均 (SD)	19.8 (7.56)
年齢 n (%)	
2-6 歳未満	0
6-12 歳未満	6 (18.8)
12-18 歳未満	9 (28.1)
18-35 歳	17 (53.1)
性別 n (%)	
男性	23 (71.9)
女性	9 (28.1)
人種 n (%)	
日本人	32 (100.0)
ベースライン BMI (kg/m ²) 平均 (SD)	19.1 (3.8)
ベースラインの痙攣発作回数 (28 日間あたり) 平均値 中央値 (最小値, 最大値)	74.3 52.5 (11.0, 337.0)

パート 2 では、治験期間を通して、全被験者が 1～5 種類の抗てんかん薬を併用していた。よく併用された抗てんかん薬（全被験者で 25%以上）は、バルプロ酸ナトリウム（43.8%）、ラモトリギン（40.6%）、ルフィナミド（40.6%）、バルプロ酸（37.5%）、及びラコサミド（28.1%）であった。

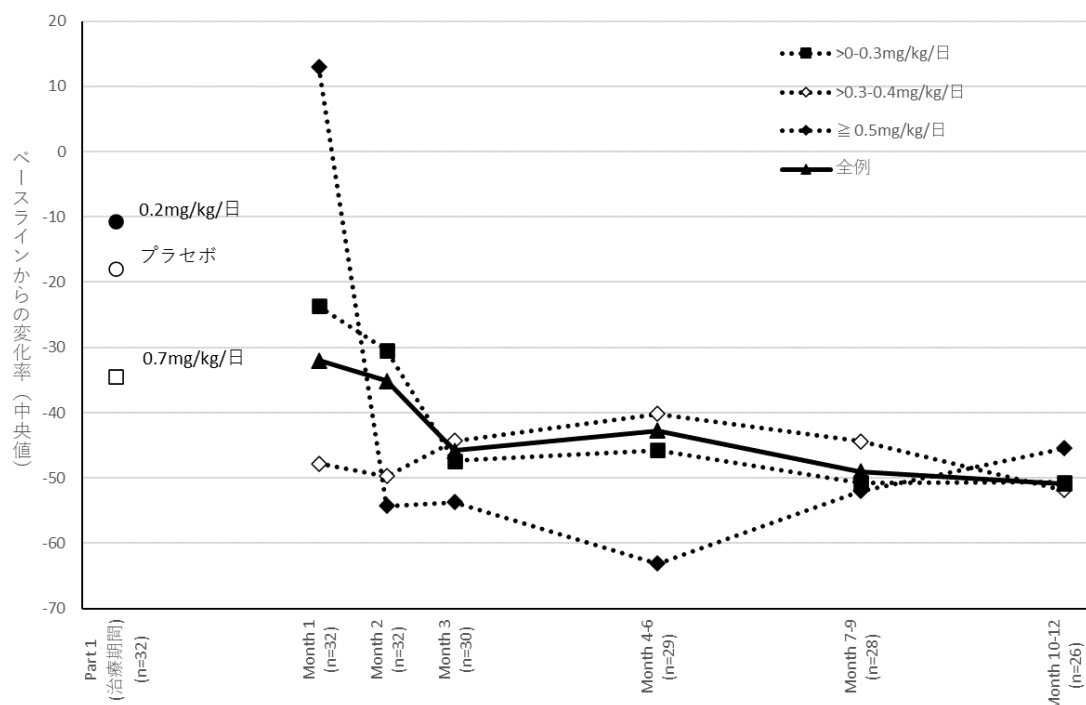
V. 治療に関する項目

<有効性>

■ 主な有効性評価項目：非盲検継続投与期の痙攣発作回数（28 日間あたり）の 1601 試験パート 1 ベースラインからの変化率

非盲検継続投与期の最初の 12 ヶ月間 [パート 2 の Month 1～Month 12 (Day 1～Month 12)] 及びパート 2 の Month 2～Month 12 (Day 31～Month 12) の両期間で評価した。その結果、いずれの期間でも、転倒発作頻度のパート 1 ベースラインからの変化率は統計学的に有意であった（いずれの期間でも $p<0.0001$ ）。転倒発作頻度のパート 1 ベースラインからの変化率（中央値）は、非盲検継続投与期の最初の 12 ヶ月間で -43.25% 、パート 2 の Month 2～Month 12 で -45.37% であった。レスポナー解析では、非盲検継続投与期の最初の 12 ヶ月間に、非盲検継続 mITT 集団の半数近く（ 46.9% ）の被験者が、転倒発作頻度に臨床的に意味のある減少（パート 1 ベースラインから 50% 以上の減少）を達成した。パート 2 の Month 2～Month 12 では、これと同程度の 43.8% の被験者が、転倒発作頻度に臨床的に意味のある減少（パート 1 ベースラインから 50% 以上の減少）を達成した。重要な点として、パート 2 の非盲検継続投与期の最初の 12 ヶ月間及びパート 2 の Month 2～Month 12 のいずれでも、7 例（ 21.9% ）が転倒発作頻度の大幅な減少（パート 1 ベースラインから 75% 以上の減少）を達成した。

非盲検継続投与期における転倒発作頻度（28 日間あたり）の 1601 試験パート 1 ベースラインからの変化率（中央値）（mITT 集団）



パート 2 コホート B の中間解析の最終評価時点で、パート 1 ベースライン（治験薬投与開始前）と比較して、治験責任医師が評価した、CGI-I の結果に基づく改善（CGI-I スコア 1、2、又は 3）が認められた被験者の割合は 59.4% 、臨床的に意味のあるより高度な改善（CGI-I スコア 1 又は 2）が認められた被験者の割合は 37.5% であった。また、親又は介護者が評価した CGI-I の結果では、本中間解析の最終評価時点で、改善が認められた被験者の割合は 68.8% 、臨床的に意味のあるより高度な改善が認められた被験者の割合は 28.1% であり、治験責任医師が評価した結果と同程度であった。

V. 治療に関する項目

<安全性>

■ 治験薬との因果関係のある有害事象発現状況

パート 2 コホート B の副作用の発現率は 65.6% (21/32 例) であり、主な副作用は傾眠 10 例 (31.3%)、血中プロラクチン増加 5 例 (15.6%)、体重減少 4 例 (12.5%)、下痢、食欲減退、易刺激性が各 3 例 (9.4%) であった。重篤な副作用は、傾眠が 1 例 (3.1%) に認められた。死亡は認められなかった。

V. 治療に関する項目

(5) 患者・病態別試験

1) 腎機能障害患者及び健康成人を対象として本剤の薬物動態に及ぼす腎機能障害の影響を評価した試験（外国人データ：1902試験）²⁵⁾

目的	腎機能障害患者及びマッチする健康成人に本剤を単回投与した時の薬物動態（主要目的）を比較し、安全性及び忍容性（副次目的）を評価する。
試験デザイン	第I相、非盲検、単回投与、アダプティブ
対象	重度の腎機能障害患者及び健康成人（各8例）
主な選択基準	年齢 18～75 歳の男女（妊婦又は授乳婦は除く）で、BMI 18～40kg/m ² 、体重 50.0 kg 以上の者 健康成人：腎機能正常者 [eGFR (mL/min/1.73m ²) : >90 (65 歳以上は>80)]、安静時の収縮期血圧が 90～150mmHg、拡張期血圧が 50～95mmHg、心拍数で補正した QT 間隔 (QTcF) が 450msec 未満の者 重度腎機能障害患者：eGFR を基に重度 [eGFR (mL/min/1.73m ²) : <30] の腎機能障害を有する者。腎不全又はその他の関連する合併症（例えば高血圧、糖尿病、貧血）の症状が投与前 3 ヶ月以上安定、安静時の収縮期血圧 90～180mmHg、拡張期血圧 50～105mmHg、高血圧（140/90mmHg 超）に対する治療により血圧が安定、QTcF が 500msec 未満の者
主な除外基準	心臓弁膜症、心筋梗塞及び／又は肺高血圧症等の心血管系又は脳血管系疾患の合併又は既往、脳卒中既往、緑内障の合併又は既往、心不全の重症度（ニューヨーク心臓協会による心機能分類：NYHA）がクラス 3～4、コロンビア自殺重症度評価尺度（C-SSRS）で評価した自殺念慮又は自殺行動の既往を有する者等
試験方法	健康成人群と腎機能障害患者群で、性別、年齢（±15 歳）及び BMI（±20%）が可能な限りマッチする被験者を組み入れ、Day 0 にフェンフルラミン 0.35mg/kg を単回経口投与した。薬物動態評価用の血液試料を 168 時間後まで採取し、Day 7 の退院後安全性情報を収集した。
主要評価項目	薬物動態及び安全性

■患者背景

すべて男性被験者であり、人種は白人（87.5%）、非ヒスパニック／ラテン系（62.5%）であった。年齢の平均値（範囲）は 59.6（50～74）歳、体重の平均値は 91.93kg、BMI の平均値は 29.99kg/m² であった。重度の腎機能障害患者群では予想されたとおり、eGFR の平均値が健康成人群に比べて低かった。

■薬物動態の結果

「VII. 10. 特定の背景を有する患者」の項参照

<安全性>

治験薬と因果関係のある有害事象は 2 例（12.5%）に発現し、下痢及び食欲減退が各 1 件であった。重篤な有害事象、投与中止又は死亡に至った有害事象は認められなかった。

V. 治療に関する項目

2) 肝機能障害患者及び健康成人を対象として本剤の薬物動態に及ぼす肝機能障害の影響を評価した試験（外国人データ：1903 試験）²⁶⁾

目的	各重症度の肝機能障害患者及びマッチする健康成人に本剤を単回投与した時の薬物動態（主要目的）を比較し、安全性及び忍容性（副次目的）を評価する。
試験デザイン	第 I 相、多施設共同、非盲検、単回投与
対象	肝機能障害患者 23 例（軽度の患者 8 例、中等度の患者 8 例、重度の患者 7 例）、及び健康成人 22 例
主な選択基準	年齢 18～75 歳の男女（妊婦又は授乳婦は除く）で、BMI 18～40kg/m ² 、体重 50.0kg 以上、安静時脈拍数が 50 拍／分以上 100 拍／分未満で、治験責任医師の判断で臨床的に重要な逸脱がない者 健康成人：肝機能が正常、安静時の収縮期血圧が 90～155mmHg、拡張期血圧が 60～95mmHg、心拍数で補正した QT 間隔（QTcF）が 450msec 未満の者 肝機能障害患者：Child-Pugh 分類で軽度（5～6 ポイント）、中等度（7～9 ポイント）又は重度（10～15 ポイント）と評価された慢性的（組入れ／スクリーニング前 6 ヶ月間以上肝硬変と診断など）及び安定した（肝機能増悪のためスクリーニング前 30 日以内に急性症状がみられなかった場合など）肝機能障害を有する者。安静時の収縮期血圧が 90～160mmHg、拡張期血圧が 50～100mmHg、QTcF が 480msec 未満の者
主な除外基準	心臓弁膜症、心筋梗塞及び／又は肺高血圧症等の心血管系又は脳血管系疾患の合併又は既往、脳卒中既往、緑内障の合併又は既往、コロンビア自殺重症度評価尺度（C-SSRS）で評価した自殺念慮又は自殺行動の既往、GFR の推定値が 50mL/min/1.73m ² 未満の者 等
試験方法	健康成人群と肝機能障害患者群で、性別、年齢（±10 歳）及び BMI（±20%）が各重症度の肝機能障害患者とマッチする被験者を組み入れ、Day 0 にフェンフルラミン 0.35mg/kg を単回経口投与した。薬物動態評価用の血液試料を 168 時間後まで採取し、Day 7 の退院後安全性情報を収集した。
主要評価項目	薬物動態及び安全性

■患者背景

被験者の 77.8%が男性であり、人種は白人（80.0%）、非ヒスパニック／ラテン系（55.6%）であった。年齢の平均値（範囲）は 59.4（20～75）歳、体重の平均値は 89.26kg、BMI の平均値は 29.97kg/m²であった。Child-Pugh 分類の平均値（範囲）は軽度の肝機能障害患者で 5.4（5～6）、中等度の肝機能障害患者で 7.8（7～9）、重度の肝機能障害患者で 11.1（10～12）であった。

■薬物動態の結果

「VII. 10. 特定の背景を有する患者」の項参照

<安全性>

治験薬と因果関係のある有害事象は 1 例（2.2%）に発現し、頭痛が 1 件であった。重篤な有害事象、投与中止又は死亡に至った有害事象は認められなかった。

V. 治療に関する項目

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

①特定使用成績調査

長期使用全例調査（実施中）

当該医薬品安全性監視活動は、製造販売後の使用実態下において本剤を投与された全ての患者を対象に、長期間の本剤使用における安全性を検討する。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

「V. 5. (6) 1) ①特定使用成績調査」の項参照

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

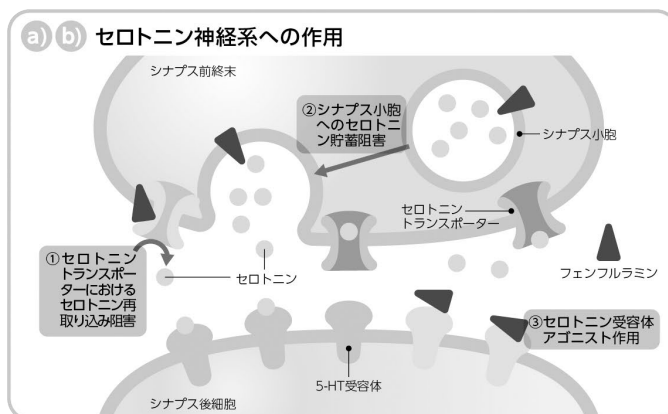
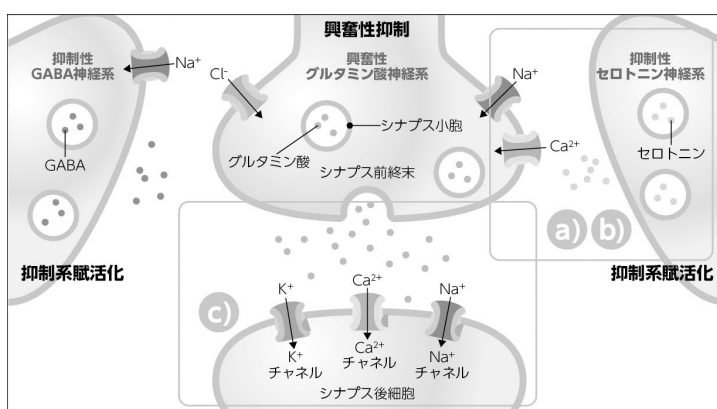
該当しない

2. 薬理作用

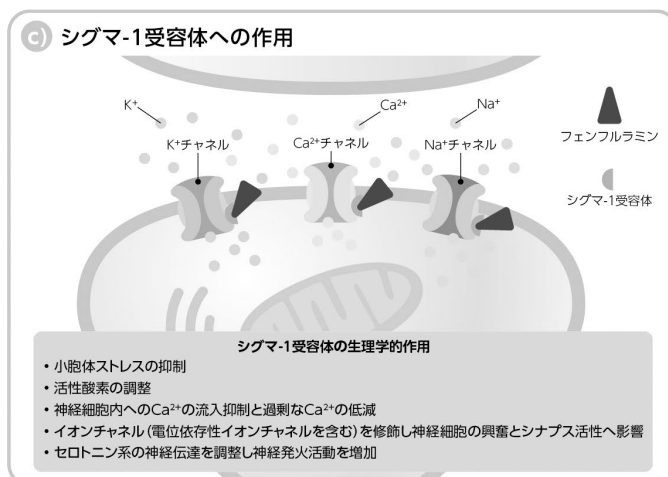
(1) 作用部位・作用機序²⁷⁻³²⁾

フェンフルラミンの作用機序には少なくとも3つの要素、すなわちa) セロトニン放出作用、b) 5-HT_{1D}、5-HT_{2A} 及び 5-HT_{2C} 受容体に対する作動性作用、c) シグマ-1 受容体に対する正のモジュレーターとしての作用があることが示された。このような作用機序は、現在 Dravet 症候群の治療薬として使用されている他の抗てんかん薬の作用機序とは異なっており、Dravet 症候群に対するフェンフルラミンの有効性が異なる理由もこの作用機序の違いによると考えられる。

フェンフルラミンの作用機序の推定模式図



5-HT受容体: 5-HT_{1D}、5-HT_{2A}、5-HT_{2C}、5-HT₄



VI. 薬効薬理に関する項目

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) *In vitro* 試験

①受容体結合特性試験³³⁾

フェンフルラミン及びノルフェンフルラミンの 47 種類の受容体及びイオンチャネルに対する結合能について、放射性リガンド結合試験で評価した。

放射線リガンド結合阻害率が 30%超を示した受容体及びイオンチャネルは、 β アドレナリン受容体（非選択的）、 β_2 アドレナリン受容体、ムスカリン M_1 受容体、ナトリウムイオンチャネル（サブユニットに対して非選択的）、セロトニン 5-HT_{1A} 受容体及びシグマ受容体であり、5-HT_{1A} 受容体及びシグマ受容体に対して強い競合阻害活性を示した。

②フェンフルラミン及びノルフェンフルラミンの鏡像異性体*受容体結合活性³⁴⁾

(±)-フェンフルラミン及び(±)-ノルフェンフルラミンの結合及び機能活性を示す 12 種類の受容体及びイオンチャネルに対する、フェンフルラミン及びノルフェンフルラミンの鏡像異性体（濃度 1×10^{-6} 及び 1×10^{-5} mol/L）の結合能について、放射性リガンド結合試験で評価した。

結合能の違いは、12 種類の受容体及びイオンチャネルでは認められなかったが、フェンフルラミンの両鏡像異性体は、代謝物であるノルフェンフルラミンの両鏡像異性体と比べて、5-HT_{1A}、シグマ-1 及びシグマ-2 受容体により強力に結合することが示された。一方、ノルフェンフルラミンの両鏡像異性体は、5-HT_{2B} 受容体及び 5-HT_{2C} 受容体に対してより強力に結合することが示された。

*デクスフェンフルラミン（D-フェンフルラミン）、レボフェンフルラミン（L-フェンフルラミン）、ノルデクスフェンフルラミン（D-ノルフェンフルラミン）、ノルレボフェンフルラミン（L-ノルフェンフルラミン）

受 容 体	Ki (mol/L)			
	D-フェンフルラミン	L-フェンフルラミン	D-ノルフェンフルラミン	L-ノルフェンフルラミン
β -アドレナリン受容体 (ラット脳)	1.61×10^{-5}	1.36×10^{-5}	9.76×10^{-6}	8.48×10^{-6}
β_2 -アドレナリン受容体 (ヒト組換え)	8.84×10^{-6}	1.40×10^{-5}	8.60×10^{-6}	5.56×10^{-6}
ムスカリン M_1 受容体 (ラット大脳皮質)	8.30×10^{-6}	1.15×10^{-5}	3.27×10^{-6}	4.00×10^{-6}
ナトリウムイオンチャネル (ラット脳)	5.76×10^{-6}	9.71×10^{-6}	5.37×10^{-6}	3.04×10^{-6}
セロトニン 5-HT _{1A} (ラット大脳皮質)	7.11×10^{-7}	4.02×10^{-7}	1.14×10^{-6}	4.09×10^{-7}
セロトニン 5-HT _{2A} (ヒト組換え)	4.21×10^{-6}	1.70×10^{-6}	2.74×10^{-6}	1.67×10^{-6}
セロトニン 5-HT _{2B} (ヒト組換え)	4.63×10^{-6}	1.44×10^{-6}	2.42×10^{-7}	1.20×10^{-6}
セロトニン 5-HT _{2C} (ヒト組換え)	2.91×10^{-6}	1.29×10^{-6}	3.56×10^{-7}	3.80×10^{-7}
セロトニン 5-HT ₇ (ヒト組換え)	7.10×10^{-6}	3.70×10^{-6}	1.50×10^{-6}	1.80×10^{-6}
非選択的シグマ受容体 (モルモット脳)	1.63×10^{-7}	3.51×10^{-7}	1.80×10^{-6}	2.30×10^{-6}
シグマ-1 (モルモット脳)	1.09×10^{-7}	5.02×10^{-7}	2.61×10^{-6}	4.60×10^{-6}
シグマ-2 (モルモット脳)	4.31×10^{-7}	8.00×10^{-7}	2.98×10^{-6}	3.21×10^{-6}

Ki：阻害定数= $IC_{50} / [1 + (L/Kd)]$ 、Kd：解離定数

VI. 薬効薬理に関する項目

③受容体におけるフェンフルラミン及びノルフェンフルラミンの機能活性³⁵⁾

受容体結合アッセイでフェンフルラミンの標的候補として特定した β_1 アドレナリン受容体、 β_2 アドレナリン受容体、ムスカリン M_1 受容体、5-HT_{1A} 受容体及び非特異的シグマ受容体に対する、(±)-フェンフルラミン、(±)-ノルフェンフルラミン及びそれらのエナンチオマーのアゴニスト及びアンタゴニスト活性について評価した。

モルモット輪精管組織を用いた単収縮 (twitch contraction) アッセイにより、非特異的シグマ受容体に対するアゴニスト活性及びアンタゴニスト活性を評価した。フェンフルラミン及びそのエナンチオマー単独では、単収縮アッセイで、アゴニスト活性及びアンタゴニスト活性を示さなかった。しかし、単収縮アッセイでは、シグマ-1 受容体アゴニストである (+)-SKF-10047 (N-アリルノルメタゾシン) の存在下で、フェンフルラミン及びそのエナンチオマーはシグマ-1 受容体アゴニスト (+)-SKF-10047 の作用を増強した。

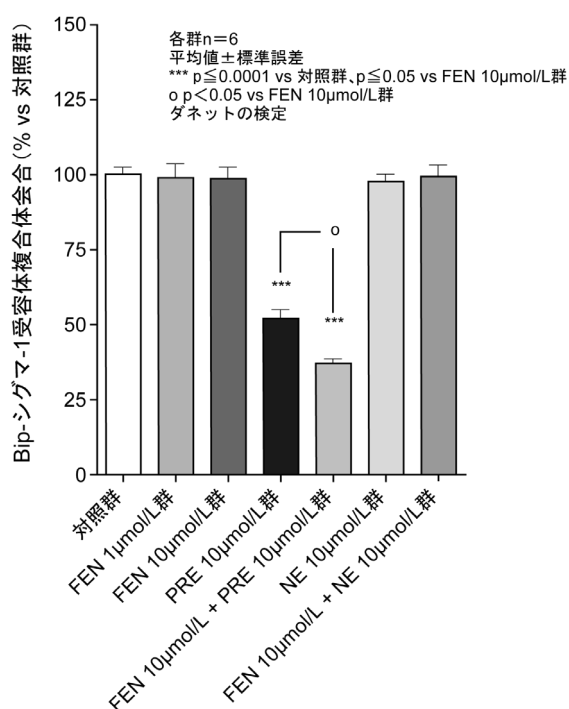
アッセイでは、フェンフルラミンの最高臨床用量 (0.7mg/kg/日) を投与した後に予測される脳内濃度範囲内である約 5 μ mol/L の濃度で正のモジュレーターとしての作用が認められた。

④シグマ-1 受容体に対するフェンフルラミンの作用³⁶⁾

結合免疫グロブリンタンパク質 (BiP) アッセイにより、フェンフルラミンのシグマ-1 受容体に対する作用を評価した。静止状態では、BiP はシグマ-1 受容体と複合体を形成している。アゴニストがシグマ-1 受容体に結合すると、受容体は BiP から解離し、細胞内の別の場所に移動する。したがって、被験化合物の存在下で解離が増加すること (すなわち、BiP とシグマ-1 受容体複合体の会合の減少) は、被験化合物の受容体に対する活性を意味する。

これらの試験により、フェンフルラミン単独では BiP-シグマ-1 受容体複合体の会合作用がなくフェンフルラミンはシグマ-1 受容体のアゴニストとして作用しないことが示された。一方、シグマ-1 受容体のアゴニストである PRE-084 単独投与で認められたシグマ-1 受容体の活性化作用 (BiP-シグマ-1 受容体複合体の会合の減少) は、PRE-084 とフェンフルラミン (10 μ mol/L) の併用投与により増強 (さらなる会合の減少) された。

30 分間の培地培養後におけるBiP-シグマ-1 受容体複合体会合に対するフェンフルラミンの作用



VI. 薬効薬理に関する項目

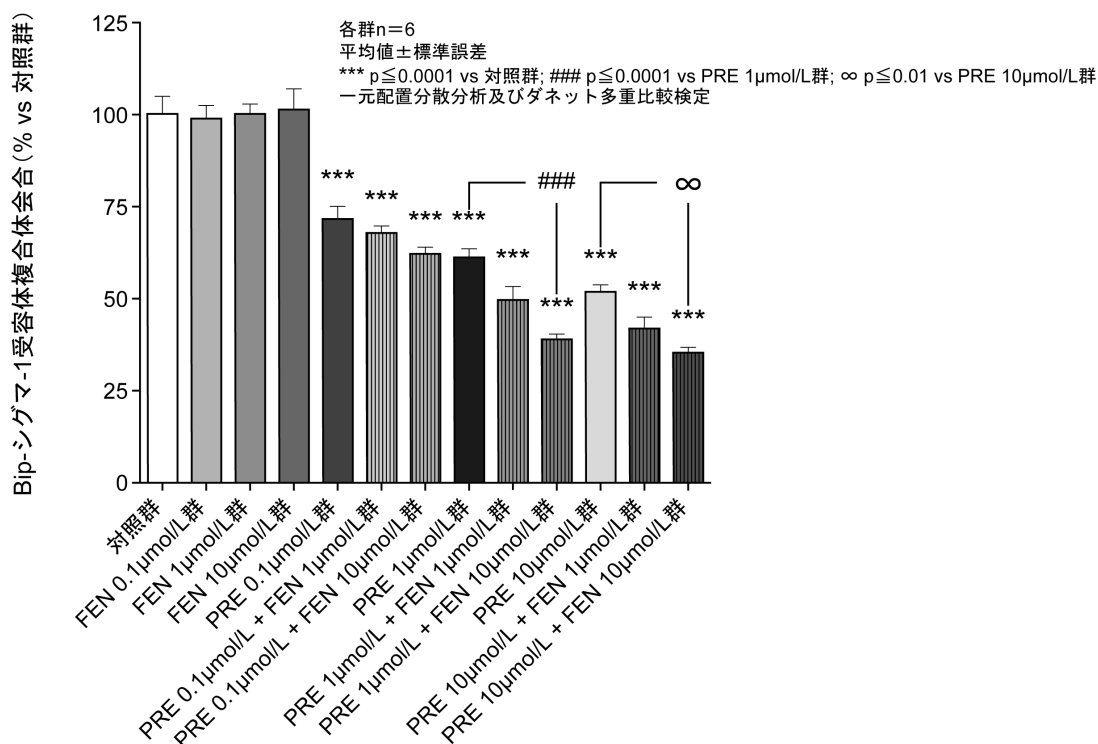
対照群：フェンフルラミン、PRE-084 又は NE-100 の非存在下で共免疫沈降を示す群、FEN：フェンフルラミン、PRE：PRE-084、NE：NE-100

方法：チャイニーズハムスターの卵巣細胞を用いて、シグマ-1 受容体に対するフェンフルラミン（1、10 μ mol/L）のアゴニスト／アンタゴニスト作用を、PRE-084 又は NE-100 併用有りと無しで調べた。

⑤ *In vitro* BiP アッセイにおけるフェンフルラミンの正のモジュレーターとしての作用³⁷⁾

BiP アッセイにより、フェンフルラミンがシグマ-1 受容体に対して正のモジュレーターとして作用することを確認した。正のモジュレーター的作用としては、単独では作用を示さないが、アゴニストと併用するとそのアゴニストの活性を増強する。したがって、アゴニストと被験物質の併用下で BiP-シグマ-1 受容体複合体の解離が増加することは、被験化合物が正のモジュレーターであることを示している。図に示すように、フェンフルラミンは単独では、BiP-シグマ-1 受容体複合体の解離に影響しなかった。

PRE-084 誘発性の BiP-シグマ-1 受容体複合体の解離に対するフェンフルラミンの作用



FEN：フェンフルラミン、PRE：PRE-084

方法：チャイニーズハムスターの卵巣細胞を用いて、PRE-084 の併用有りと無しによるフェンフルラミンの作用を、フェンフルラミン濃度 0.1、1、10 μ mol/L で検討した。

一方、シグマ-1 受容体アゴニストである PRE-084 は、BiP-シグマ-1 受容体の解離を濃度依存的に有意に増加させた。フェンフルラミンを PRE-084 と併用すると、PRE-084 の効果が有意に増加した。

これらの結果は、フェンフルラミンは、単独ではシグマ-1 受容体に対してアゴニストとして作用しないが、アゴニストの存在下では正のモジュレーターとして作用して、その活性を増強することを示している。

VI. 薬効薬理に関する項目

⑥ナトリウムチャネル電流 (IonChannelProfiler™) データの報告³⁸⁾

(±)-フェンフルラミン及び(±)-ノルフェンフルラミン、並びに対応するデクス異性体及びレボ異性体の hNa_v1.1、hNa_v1.2、hNa_v1.3、hNa_v1.4、hNa_v1.5、hNa_v1.6、hNa_v1.7 及び hNa_v1.8 の 8 種類のナトリウムチャネル電流に対する IC₅₀ 値を、0.37~30µmol/L 濃度範囲の 5 濃度で 20-パルスプロトコルを用いて測定した。

レボフェンフルラミン、(±)-ノルフェンフルラミン及びそのエナンチオマーは、hNa_v1.5 チャネルの活性のみを変化させ、IC₅₀ 値は 21.9~39.2µmol/L の濃度範囲であった。フェンフルラミンの最高臨床用量に基づいて予測されるフェンフルラミンの脳内濃度は、2~8µmol/L の濃度範囲であった。

2) In vivo 試験

①ゼブラフィッシュモデルに対する作用²⁹⁾

Dravet 症候群のゼブラフィッシュモデル*を用いた研究で、フェンフルラミン、5-HT_{2A}、5-HT_{2C} 及び 5-HT_{1D} は、てんかんの発作頻度及び持続時間を減少させた (フェンフルラミン、5-HT_{2A}、5-HT_{2C} : p<0.0001、5-HT_{1D} : p<0.001、Mann-Whitney 検定)。

対象 : *scn1Lab^{-/-}* 遺伝子変異を有するゼブラフィッシュ幼生 (各群 n≥8)

方法 : 受精後 6 日の対象ゼブラフィッシュを溶媒又は各化合物 (5-HT_{2A}、5-HT_{2C}、5-HT_{1D}、5-HT_{1E}、5-HT_{2B}、5-HT₇ アゴニスト及びフェンフルラミン) で 22hr インキュベートし、受精後 7 日に 2%低融点アガロース (麻酔薬不使用) で固定した。ガラス電極を前脳に挿入し、てんかんの発作頻度及び持続時間を記録した。

*SCN1A 遺伝子を改変することにより、その機能を欠失させて作製されたゼブラフィッシュ (*scn1Lab^{-/-}* 遺伝子変異)。Dravet 症候群患者の約 80%は SCN1A 遺伝子にこの変異を有している³⁹⁾。

Dravet 症候群のゼブラフィッシュモデルを用いた研究を総合すると、ゼブラフィッシュで観察される自発運動の亢進、てんかん様事象の頻度及び樹状突起形成がフェンフルラミンにより抑制されることが明らかとなった。さらに薬理試験では、発達性てんかん性脳症の動物モデルで認められるフェンフルラミンの活性は、5-HT_{1D}、5-HT_{2A} 及び 5-HT_{2C} 受容体に対する作動性作用、並びにシグマ-1 受容体に対する正のモジュレーターとしての作用と一致することが示された。

②マウス痙攣モデルに対する作用⁴⁰⁾

1 : ペンテトラゾール誘発性強直間代痙攣の阻害⁴¹⁾

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痙攣を阻害した。

発達性てんかん性脳症の 2 種類の SCN1A 変異マウスモデルにおいて、フェンフルラミンによりペンテトラゾール誘発性強直間代初回痙攣までの潜時が延長した。DOI (5-HT_{2A} 受容体アゴニスト) の試験においてもペンテトラゾール誘発性痙攣に対する抵抗性が増し、双方の SCN1A 変異マウスで 6Hz 誘発性痙攣及び最大電撃誘発性痙攣 (MES) という 2 種類の痙攣誘発指標に対する作用が示された。

対象 : *Scn1a^{+/-}* ノックアウトマウス (Dravet 症候群のモデル) 及び *R1648H* 変異を有するヒト SCN1A 遺伝子を導入したノックインマウス (全般てんかん熱性痙攣プラスのモデル)

方法 : ペンテトラゾール誘発性痙攣に対するフェンフルラミン及び 5-HT_{2A} 受容体アゴニストである DOI の活性を評価した。

VI. 薬効薬理に関する項目

2：NMDA（グルタミン酸作動性 *N*-メチル-*D*-アスパラギン酸）誘発痙攣及び死亡への影響⁴²⁾

デクスフェンフルラミン及びノルデクスフェンフルラミンは、マウスにおける NMDA 誘発痙攣及び死亡を予防した ($p < 0.05$ 、ANOVA、ダネット多重比較検定)。

対象：CD-1 マウス（各群 $n=6\sim9$ ）

方法：対象にモルヒネを脳室内投与し、24 時間後に NMDA を脳室内投与することにより痙攣を誘発した（強迫性立ち上がり、自発運動の亢進、間代痙攣、強直痙攣及び死亡を誘発）。デクスフェンフルラミン及びノルデクスフェンフルラミンは、NMDA 投与の 30 分前にそれぞれ 3nmol を脳室内投与した。

③ラット痙攣モデルに対する作用⁴³⁾

1：最大電撃誘発痙攣への影響⁴⁴⁾

ラットの最大電撃による誘発痙攣（後肢伸展）は、フェンフルラミン処理により、生じなかった。

後肢伸展は、フェンフルラミン以外に、5-ヒドロキシトリプトファン（5-HTP）、フルオキセチン、5-メトキシ-*N,N*-ジメチルトリプタミン（5-MeO-DMT）、シプロヘプタジン及びメチセルジドによる処理でも生じなかった。しかし、レセルピン、*p*-クロロアンフェタミン（pCA）、*p*-クロロフェニルアラニン（pCPA）、又は α -メチル-*p*-チロシン（ α -MPT）による処理では生じた。セロトニンを枯渇させる pCPA で伸筋ラットを前処理すると、フェンフルラミン、pCA、フルオキセチン及びシプロヘプタジンの処理で生じなかった後肢伸展が生じた。

対象：雄性 SD ラット（各群 $n=6\sim8$ ）

方法：対象に、薬剤無処理で最大電撃による刺激を与え、痙攣発射の拡散の指標と解釈される強直性後肢屈曲伸展反応に応答する伸筋ラットと後肢伸展を痙攣として示さない非伸筋ラットを選別後、試験を行った。薬物は生理食塩水に溶かし、1mL/kg を腹腔内投与した。

2：ペンテトラゾール誘発性強直痙攣及び死亡への影響⁴⁵⁾

デクスフェンフルラミンは、ラットのペンテトラゾール誘発性痙攣及び死亡を減少させた（各 $p < 0.05$ 、 $p < 0.01$ 、カイ二乗検定）。

対象：雄性 SD 系（CD-COBS）ラット（各群 $n \geq 15$ ）

方法：ペンテトラゾール誘発性痙攣は、対象ラットに 90mg/kg のペンテトラゾールを皮下投与して誘発した。ペンテトラゾールの投与量は、約 50%のラットが強直又は間代痙攣を示し、ペンテトラゾール誘発性痙攣の増強及び減少が評価できるように選択された。ラットには、ペンテトラゾール投与 30 分前に、クロニジン塩酸塩（0.01、0.1、0.5 又は 1.0mg/kg）又はデクスフェンフルラミン（4.3mg/kg）を腹腔内投与した。対照群には生理食塩水を等容量投与した。初回痙攣までの潜時、強直痙攣、全般性間代痙攣及び 1 時間以内の死亡率などのパラメータを評価した。

（3）作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

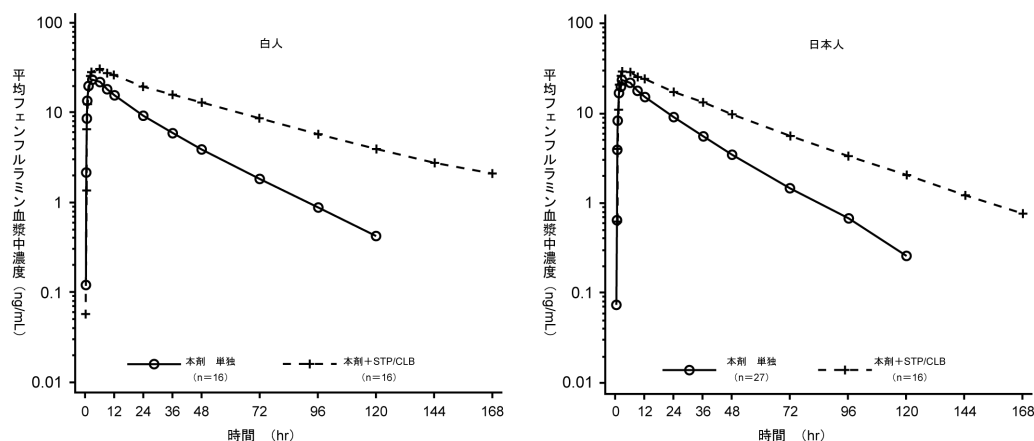
1) 健康成人における薬物動態（一部外国人データを含む）

<単回投与^{11, 46)}>

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（0.35mg/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下記に示した。

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。

白人及び日本人健康成人でのフェンフルラミン（0.35mg/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

フェンフルラミン（単独）を投与したときのフェンフルラミン薬物動態パラメータ

人種	C_{max}^a (ng/mL)	T_{max}^b (hr)	AUC_{0-inf}^c (ng·hr/mL)	$t_{1/2}^c$ (hr)
白人 (n=16)	25.7 (18.4)	2.75 (1.50, 6.00)	618.6 (38.2)	20.04 (26.0)
日本人 (n=19)	26.1 (13.6)	2.50 (1.50, 9.00)	594.6 (29.3)	18.55 (21.9)
GMR (90%CI)	0.98 (0.90, 1.07)	—	1.04 (0.86, 1.26)	—

a)幾何平均値（CV%）、b)中央値（最小値, 最大値）、c)幾何平均値（CV%） [日本人 17 例]

フェンフルラミンをスチリペントール（クロバザムと併用）と併用投与したときのフェンフルラミン薬物動態パラメータ

人種	C_{max}^a (ng/mL)	T_{max}^b (hr)	AUC_{0-inf}^c (ng·hr/mL)	$t_{1/2}^a$ (hr)
白人 (n=15)	34.2 (18.5)	4.00 (1.50, 9.05)	1544 (37.2)	35.22 (43.9)
日本人 (n=16)	33.0 (10.5)	2.99 (1.50, 6.03)	1302 (21.9)	30.37 (22.3)
GMR (90%CI)	1.04 (0.95, 1.13)	—	1.19 (0.99, 1.42)	—

a)幾何平均値（CV%）、b)中央値（最小値, 最大値）、c)幾何平均値（CV%） [白人 14 例]

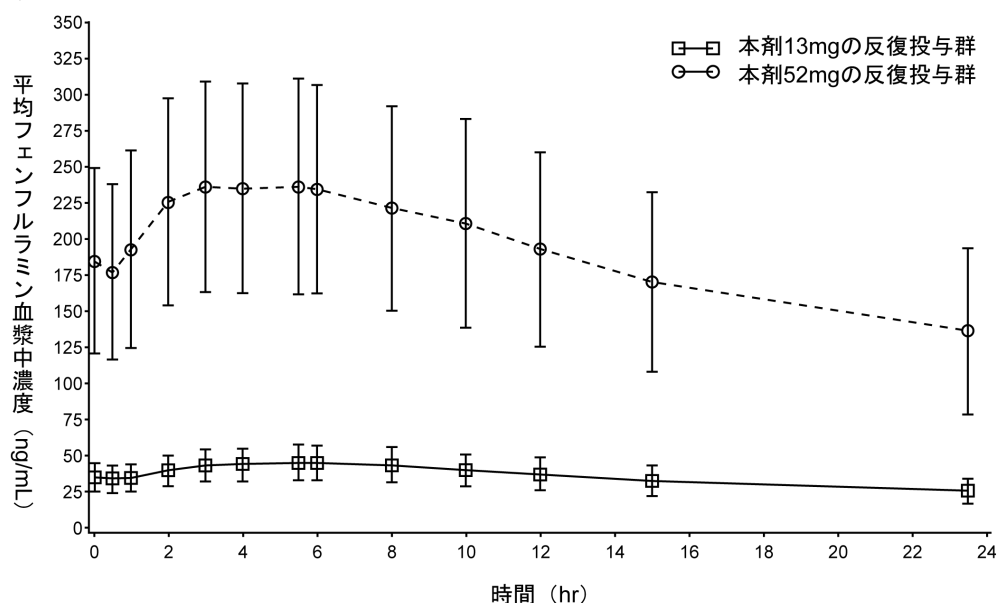
注：国内承認用量（2歳以上）はスチリペントール（クロバザム及びバルプロ酸と併用）併用投与時「0.1～0.2mg/kg（1日最大投与量17mg）、1日2回経口投与」である。承認用法・用量の詳細は「V. 治療に関する項目」の項参照。

VII. 薬物動態に関する項目

<反復投与^{15, 47)}>

健康成人（18～55歳）にフェンフルラミンとして13mg又は52mg^{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下記に示した。フェンフルラミンの定常状態における全身曝露量（ C_{max} 及び AUC ）は用量比をわずかに上回る増加を示した（外国人データ）。

フェンフルラミン 13mg 及び 52mg 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±SD、n=59～60)



フェンフルラミンを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)

治療群 ^{a)}	$C_{max, ss}$ ^{b)} (ng/mL)	$T_{max, ss}$ ^{c)} (hr)	AUC_{tau} ^{d)} (ng・hr/mL)
フェンフルラミン 13mg 反復投与群 (n=59)	44.84 (26.0)	5.5 (3.00, 8.01)	478.2 (26.8)
フェンフルラミン 52mg 反復投与群 (n=60)	233.7 (31.7)	4.0 (2.00, 8.00)	2493 (33.1)

a) 1日2回を6日間連日投与し7日目の朝に単回投与した、b) 定常状態の C_{max} (幾何平均値: CV%)、
c) 定常状態の T_{max} 中央値 (最小値, 最大値)、d) 定常状態での投与間隔における AUC (幾何平均値: CV%)

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0.4mg/kg (最大17mg)、スチリペントール非併用で0.7mg/kg (最大26mg) である。

2) Dravet 症候群患者における薬物動態 (外国人データ)⁴⁸⁻⁵⁰⁾

<反復投与>

2～18歳の小児及び若年成人 Dravet 症候群患者に併用療法としてフェンフルラミン 0.2mg/kg/日及び 0.7mg/kg/日～1日最大投与量 26mg を経口投与した試験 (試験 3) と、スチリペントール (クロバザム及びバルプロ酸と併用) の投与を受けている小児及び若年成人 Dravet 症候群患者に併用療法としてフェンフルラミン 0.4mg/kg/日～1日最大投与量 17mg を経口投与した試験 (試験 2 コホート 2) におけ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パラメータについて母集団薬物動態モデルを用いて算出した。
フェンフルラミン及びノルフェンフルラミンの定常状態における血漿中濃度は投与後 3～5 時間で最高値 (T_{max}) であった。

VII. 薬物動態に関する項目

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。

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）

	フェンフルラミン投与量	T _{max} ^{a)} (hr)	C _{max, ss} ^{b)} (ng/mL)	AUC _{0-24, ss} ^{b)} (ng・hr/mL)	CL/F (L/hr)	V _{ss} /F (L)
試験 3 (スチリペントール非併用)	0.2mg/kg/日 (n=45)	2.9 (2.8, 3.1)	17.4 (32.3)	348 (37.1)	15.2 (37.3)	371 (45.0)
	0.7mg/kg/日 (n=44)	2.9 (2.7, 3.2)	64.5 (36.6)	1290 (42.6)	14.2 (41.2)	357 (49.1)
試験 2 コホート 2 (スチリペントール併用)	0.4mg/kg/日 (n=43)	2.0 (1.5, 2.0)	146 (71.2)	3150 (80.3)	1.51 (141)	331 (46.8)

CL/F：見かけのクリアランス、V_{ss}/F：定常状態での見かけの分布容積

a)中央値（最小値, 最大値）、b)幾何平均値（CV%）

3) Lennox-Gastaut 症候群患者における薬物動態（外国人データ）⁵¹⁾

<反復投与>

2～35 歳の小児及び成人 Lennox-Gastaut 症候群患者にフェンフルラミン 0.2mg/kg/日又は 0.7mg/kg/日を経口投与した国際共同第Ⅲ相試験（1601 試験パート 1 コホート A）におけ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パラメータについて母集団薬物動態モデルを用いて推定した。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 0.7mg/kg/日（最大 26mg/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から、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。

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)	V _{ss} /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

（3）中毒域

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響 ⁵²⁻⁵⁴⁾

①本剤及び代謝物（ノルフェンフルラミン）の薬物動態に及ぼす食事の影響（外国人データ：1505 試験パート2）

健康被験者 14 例を対象とし、フェンフルラミン及びその代謝物ノルフェンフルラミンの薬物動態に及ぼす食事（高脂肪食）の影響を評価した。

1：フェンフルラミンの薬物動態

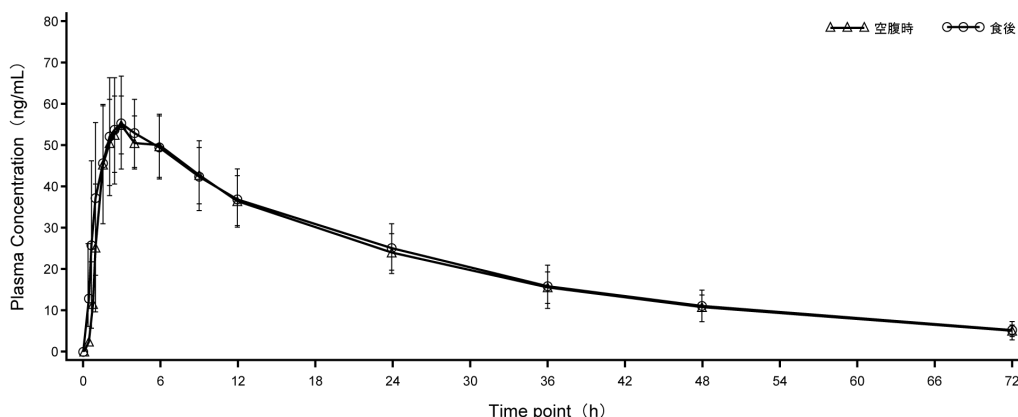
空腹時及び食後に本剤 0.7mg/kg を単回経口投与したときの主な薬物動態パラメータの幾何平均値（CV%）を表に示し、血漿中フェンフルラミン濃度の算術平均値の推移を図に線形スケールで示す。

空腹時及び食後に本剤を単回経口投与したときのフェンフルラミンの主な薬物動態パラメータ（幾何平均値 [CV%]）

レジメン	C _{max} (ng/mL)	T _{max} ^{a)} (hr)	AUC _{0-inf} (ng・hr/mL)	t _{1/2} (hr)
空腹時 (n=14)	56.6 (17.5)	3.000 (1.50, 4.00)	1580 (23.2)	20.948 (17.5)
高脂肪食摂取後 (n=13)	58.8 (22.8)	3.000 (0.75, 6.02)	1630 (28.2)	21.076 (15.9)

a)中央値（最小値, 最大値）

空腹時及び食後に本剤 0.7mg/kg を単回経口投与したときの血漿中フェンフルラミン濃度（ng/mL）^{a)}、線形スケール（薬物動態解析対象集団、1505 試験パート2）



a)算術平均（エラーバー：算術 SD）

本剤の空腹時投与に対する食後投与の GMR（90%CI）は C_{max} が 104.23%（97.85%、111.02%）、AUC_{0-inf} が 102.74%（98.91%、106.71%）であった。GMR（90%CI）は、C_{max} 及び AUC_{0-inf} のいずれも同等性基準である 80.00～125.00%の範囲内であり、空腹時及び食後に本剤 0.7mg/kg を単回経口投与したとき、フェンフルラミンのバイオアベイラビリティに対する食事の影響はないと結論付けられた。

空腹時及び食後に本剤 0.7mg/kg を単回経口投与したときのフェンフルラミンのバイオアベイラビリティに及ぼす食事の影響

パラメータ	食後投与		空腹時投与		比 (%) ^{a)}	90%CI (%)	p 値 ^{b)}	CVw (%)
	n	Adj Geo Mean	n	Adj Geo Mean				
C _{max} (ng/mL)	13	59.1	13	56.7	104.23	(97.85, 111.02)	0.26	8.95
AUC _{0-inf} (ng・hr/mL)	13	1640	13	1600	102.74	(98.91, 106.71)	0.23	5.37

Adj Geo Mean：調整幾何平均、CI＝調整幾何平均値の比の信頼区間

a)調整幾何平均の比（食後/空腹時）、b)治療差がないという帰無仮説の p 値

注：国内承認用量（2 歳以上）は本剤単剤投与時「0.1～0.35mg/kg（1 日最大投与量 26mg）、1 日 2 回経口投与」である。承認用法・用量の詳細は「V. 治療に関する項目」の項参照。

VII. 薬物動態に関する項目

2: ノルフェンフルラミンの薬物動態

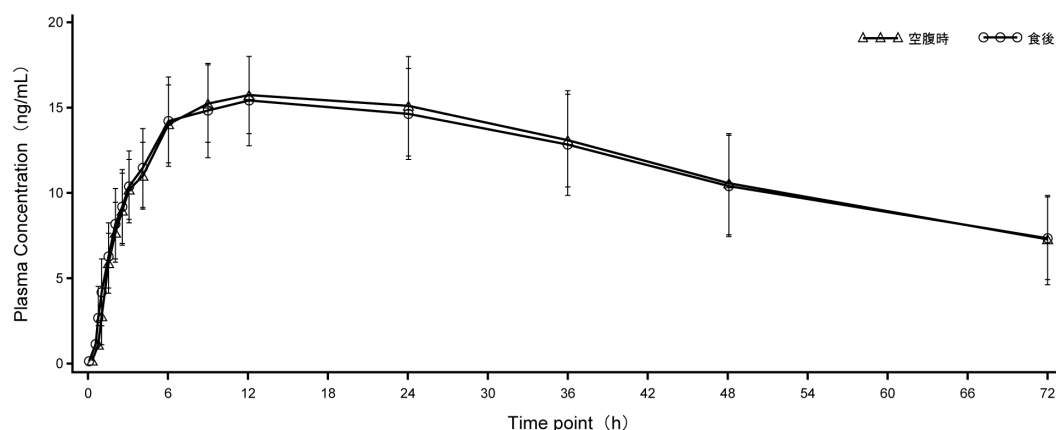
空腹時及び食後に本剤 0.7mg/kg を単回経口投与したときの主な薬物動態パラメータの幾何平均値 (CV%) を表に示し、血漿中ノルフェンフルラミン濃度の算術平均値の推移を図に線形スケールで示す。

空腹時及び食後に本剤を単回経口投与したときのノルフェンフルラミンの主な薬物動態パラメータ (幾何平均値 [CV%])

レジメン	C _{max} (ng/mL)	T _{max} ^{a)} (hr)	AUC _{0-inf} ^{b)} (ng・hr/mL)	t _{1/2} (hr)
空腹時 (n=14)	16.4 (14.0)	12.000 (9.00, 36.00)	776 (8.0)	39.693 (29.1)
高脂肪食摂取後 (n=13)	16.0 (15.3)	12.000 (6.00, 36.03)	846 (22.2)	44.856 (38.8)

a)中央値 (最小値, 最大値)、b)空腹時・高脂肪食接種後各 n=2

空腹時及び食後に本剤 0.7mg/kg を単回経口投与したときの血漿中ノルフェンフルラミン濃度 (ng/mL) ^{a)}、線形スケール (薬物動態解析対象集団、1505 試験パート 2)



a)算術平均 (エラーバー: 算術 SD)

本剤の空腹時投与に対する食後投与の GMR (90%CI) は C_{max} が 97.41% (92.12%、103.00%)、AUC_{0-t} が 98.10% (92.99%、103.50%) であった。GMR から算出した、血漿中ノルフェンフルラミンの C_{max} 及び AUC_{0-t} の空腹時と食後の幾何平均値の差は、いずれも 3%以下であった。ペアワイズ比較を実施したところ、有意水準 10%で統計学的有意差を示さなかった (p>0.10)。なお、ノルフェンフルラミンの t_{1/2} が採取間隔より長くなる場合があり、ノルフェンフルラミンの AUC_{0-inf} の大半を正確に算出できなかったため、ノルフェンフルラミンの解析には AUC_{0-inf} ではなく、AUC_{0-t} を用いた。

空腹時及び食後に本剤 0.7mg/kg を単回経口投与したときのノルフェンフルラミンのバイオアベイラビリティに及ぼす食事の影響

パラメータ	食後投与		空腹時投与		比 (%) ^{a)}	90%CI (%)	p 値 ^{b)}	CVw (%)
	n	Adj Geo Mean	n	Adj Geo Mean				
C _{max} (ng/mL)	13	16.0	13	16.4	97.41	(92.12, 103.00)	0.42	7.92
AUC _{0-t} (ng・hr/mL)	13	831	13	847	98.10	(92.99, 103.50)	0.53	7.59

Adj Geo Mean : 調整幾何平均、CI = 調整幾何平均値の比の信頼区間

a)調整幾何平均の比 (食後/空腹時)、b)治療差がないという帰無仮説の p 値

注: 国内承認用量 (2 歳以上) は本剤単剤投与時「0.1~0.35mg/kg (1 日最大投与量 26mg)、1 日 2 回経口投与」である。承認用法・用量の詳細は「V. 治療に関する項目」の項参照。

VII. 薬物動態に関する項目

2) 併用薬の影響

① スチリペントール（クロバザムと併用）と本剤との薬物相互作用（一部外国人データを含む：1803 試験）¹¹⁾

健康成人被験者（日本人 27 例及び白人 16 例）を対象に、スチリペントール（クロバザムと併用）併用下に本剤 0.35mg/kg を単回投与した。

1: フェンフルラミンへの影響

白人被験者及び日本人被験者のいずれも、本剤を単独投与したときに比べてスチリペントール（クロバザムと併用）との併用投与によりフェンフルラミンの曝露量は増加した（表）。本剤を単独投与したときに比べてスチリペントール（クロバザムと併用）と併用投与したとき、フェンフルラミンの C_{max} 及び AUC_{0-inf} は白人被験者でそれぞれ 33%及び 148%増加し、日本人被験者でそれぞれ 26%及び 120%増加した。

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の曝露量は白人被験者と日本人被験者で同様であった。

白人被験者でのフェンフルラミンの薬物相互作用を評価した解析結果

民族性 パラメータ(単位)	本剤単独		本剤+スチリペン トール（クロ バザムと併用）		比 [本剤+スチリペン トール（クロバザ ムと併用）] ／本剤単独	比の 90%CI	被験者内 CV%
白人 (N=16)	n		n				
C _{max} (ng/mL)	16	25.66	15	34.11	1.33	(1.21, 1.46)	14.4
AUC _{0-t} (ng・hr/mL)	16	605.30	15	1525.48	2.52	(2.22, 2.86)	20.2
AUC ₀₋₂₄ (ng・hr/mL)	16	366.55	15	576.93	1.57	(1.45, 1.71)	13.4
AUC ₀₋₇₂ (ng・hr/mL)	16	567.18	15	1185.14	2.09	(1.88, 2.32)	16.8
AUC _{0-inf} (ng・hr/mL)	16	618.55	14	1535.69	2.48	(2.21, 2.79)	17.6

日本人被験者でのフェンフルラミンの薬物相互作用を評価した解析結果

民族性 パラメータ (単位)	本剤単独		本剤+スチリペン トール (クロ バザムと併用)		比 [本剤+スチリペン トール (クロバザ ムと併用)] ／本剤単独	比の 90%CI	被験者内 CV%
日本人 (N=27)	n		n				
C _{max} (ng/mL)	19	26.15	16	32.92	1.26	(1.18, 1.34)	11.0
AUC _{0-t} (ng・hr/mL)	19	572.62	16	1262.42	2.20	(1.95, 2.49)	20.2
AUC ₀₋₂₄ (ng・hr/mL)	19	360.06	16	543.43	1.51	(1.40, 1.63)	13.2
AUC ₀₋₇₂ (ng・hr/mL)	17	553.32	16	1046.66	1.89	(1.70, 2.10)	17.5
AUC _{0-inf} (ng・hr/mL)	17	594.63	16	1308.55	2.20	(1.94, 2.49)	20.6

AUC_{0-24} : 投与前（時間 0）から 24 時間までの AUC、 AUC_{0-72} : 投与前（時間 0）から 72 時間までの AUC、 AUC_{0-inf} : 投与前（時間 0）から無限大までの AUC、 AUC_{0-t} : 投与前（時間 0）から最後の定量化可能な濃度（tlast）までの AUC

注：国内承認用量（2 歳以上）は本剤単剤投与時「0.1～0.35mg/kg（1 日最大投与量 26mg）、1 日 2 回経口投与」及びスチリペントール（クロバザム及びバルプロ酸と併用）併用投与時「0.1～0.2mg/kg（1 日最大投与量 17mg）、1 日 2 回経口投与」である。承認用法・用量の詳細は「V. 治療に関する項目」の項参照。

VII. 薬物動態に関する項目

2: ノルフェンフルラミンへの影響

ノルフェンフルラミンの曝露量に対するスチリペントール（クロバザムと併用）併用投与の影響を評価した。白人被験者及び日本人被験者のいずれにおいても、本剤を単独投与したときに比べてスチリペントール（クロバザムと併用）と併用投与したときにノルフェンフルラミンの曝露量は減少した。本剤を単独投与したときに比べてスチリペントール（クロバザムと併用）と併用投与したとき、ノルフェンフルラミンの C_{max} 及び AUC_{0-inf} は白人被験者でそれぞれ 71% 及び 55% 減少し、日本人被験者でそれぞれ 66% 及び 46% 減少した。

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ノルフェンフルラミンの曝露量は白人被験者と日本人被験者で同様であった。

白人被験者でのノルフェンフルラミンの薬物相互作用を評価した解析結果

民族性 パラメータ (単位)	本剤単独	本剤+スチリペ ントール (クロ バザムと併用)	比 [本剤+スチリペン トール (クロバザ ムと併用)] ／本剤単独	比の 90%CI	被験者内 CV%
白人 (N=16)	n	n			
C_{max} (ng/mL)	16 9.49	15 2.72	0.29	(0.23, 0.36)	37.0
AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	16 551.94	15 203.81	0.37	(0.30, 0.46)	36.1
AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	16 184.51	15 51.22	0.28	(0.22, 0.35)	38.6
AUC_{0-72} (ng·hr/mL)	16 432.09	15 145.14	0.34	(0.27, 0.42)	37.1
AUC_{0-inf} (ng·hr/mL)	16 577.35	13 259.90	0.45	(0.40, 0.50)	15.4

日本人被験者でのノルフェンフルラミンの薬物相互作用を評価した解析結果

民族性 パラメータ (単位)	本剤単独	本剤+スチリペ ントール (クロ バザムと併用)	比 [本剤+スチリペン トール (クロバザ ムと併用)] ／本剤単独	比の 90%CI	被験者内 CV%
日本人 (N=27)	n	n			
C_{max} (ng/mL)	19 10.79	16 3.66	0.34	(0.27, 0.42)	35.5
AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	19 622.04	16 286.55	0.46	(0.37, 0.57)	35.1
AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	19 208.92	16 67.66	0.32	(0.27, 0.39)	30.9
AUC_{0-72} (ng·hr/mL)	17 520.65	16 204.98	0.39	(0.32, 0.48)	32.9
AUC_{0-inf} (ng·hr/mL)	17 690.20	14 372.87	0.54	(0.45, 0.65)	29.3

注：国内承認用量（2歳以上）は本剤単剤投与時「0.1～0.35mg/kg（1日最大投与量 26mg）、1日2回経口投与」及びスチリペントール（クロバザム及びバルプロ酸と併用）併用投与時「0.1～0.2mg/kg（1日最大投与量 17mg）、1日2回経口投与」である。承認用法・用量の詳細は「V. 治療に関する項目」の項参照。

VII. 薬物動態に関する項目

②CYP 阻害薬／誘導薬との薬物相互作用試験（外国人データ：1904 試験）^{55, 56)}

健康被験者 55 例に、フルボキサミン（CYP1A2 阻害薬）、パロキセチン（CYP2D6 阻害薬）及びリファンピシン（CYP1A2 及び CYP2B6 誘導薬）の併用（定常状態）下及び非併用下でフェンフルラミン 0.35mg/kg を単回経口投与したときの、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プロファイルと比較した。

1：フルボキサミン（CYP1A2 阻害薬）と本剤の薬物相互作用

フルボキサミンの定常状態（1 日 1 回 50mg）でフェンフルラミン 0.35mg/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。

フルボキサミン併用／非併用下で本剤を単回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パラメータ（幾何平均値）

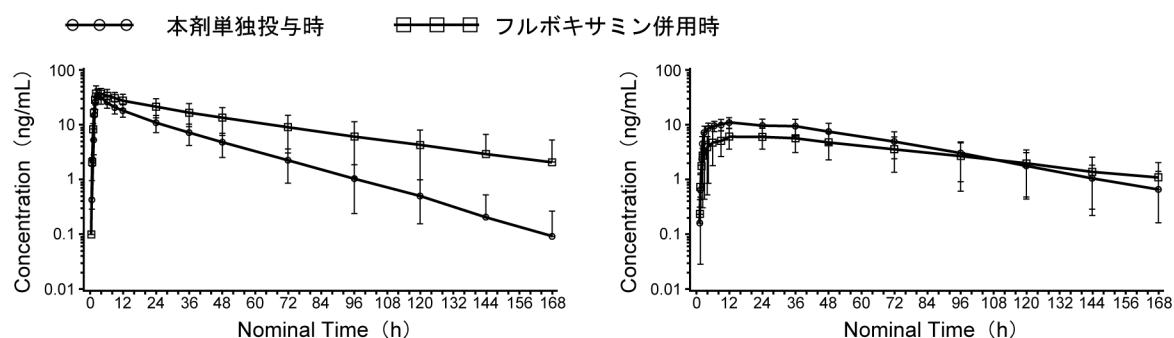
パラメータ	フェンフルラミン				ノルフェンフルラミン			
	n	本剤 0.35mg/kg	n	本剤 0.35mg/kg +フルボキサミン	n	本剤 0.35mg/kg	n	本剤 0.35mg/kg +フルボキサミン
T_{max} (hr), 中央値 (最小値, 最大値)	18	3.00 (2.00, 6.00)	18	3.00 (1.00, 9.00)	18	12.00 (4.00, 36.00)	18	23.92 (4.00, 71.92)
C_{max} (ng/mL)	18	31.8	18	38.8	18	10.9	18	6.08
AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	18	712	18	1480	18	709	18	478
AUC_{0-inf} (ng·hr/mL)	18	725	17	1460	18	740	13	575
$t_{1/2}$ (hr), 平均値 (CV%)	18	20.8 (28.1)	18	35.2 (57.1)	18	29.2 (28.6)	17	48.8 (47.6)
GMR (90%CI)	—	—	18	1.22 (1.09, 1.37)	—	—	18	0.556 (0.462, 0.669)
C_{max} GMR (90%CI)	—	—	18	2.08 (1.66, 2.61)	—	—	18	0.673 (0.580, 0.781)
AUC_{0-t} GMR (90%CI)	—	—	17	2.02 (1.60, 2.54)	—	—	13	0.778 (0.701, 0.863)

GMR = [本剤+フルボキサミン] / 本剤単独の幾何平均値の比

試験方法：Day 9～Day 12 にフルボキサミン 50mg を 1 日 1 回反復経口投与し、Day 13～Day 23 には 50mg の 1 日 2 回投与（1 日あたりの投与量 100mg）に増量して反復経口投与した後、Day 24～Day 25 に 50mg を 1 日 1 回投与に減量した。Day 17 に本剤 0.35mg/kg を併用投与（単回経口投与）した。

注：国内承認用量（2 歳以上）は本剤単剤投与時「0.1～0.35mg/kg（1 日最大投与量 26mg）、1 日 2 回経口投与」である。承認用法・用量の詳細は「V. 治療に関する項目」の項参照。

血漿中フェンフルラミン（左）及びノルフェンフルラミン（右）濃度（平均値±SD）－時間推移（片対数グラフ）



VII. 薬物動態に関する項目

2: パロキセチン（CYP2D6 阻害薬）と本剤の薬物相互作用

パロキセチンの定常状態（1日1回30mg）でフェンフルラミン 0.35mg/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（外国人データ）。

パロキセチン併用／非併用下で本剤を単回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パラメータ（幾何平均値）

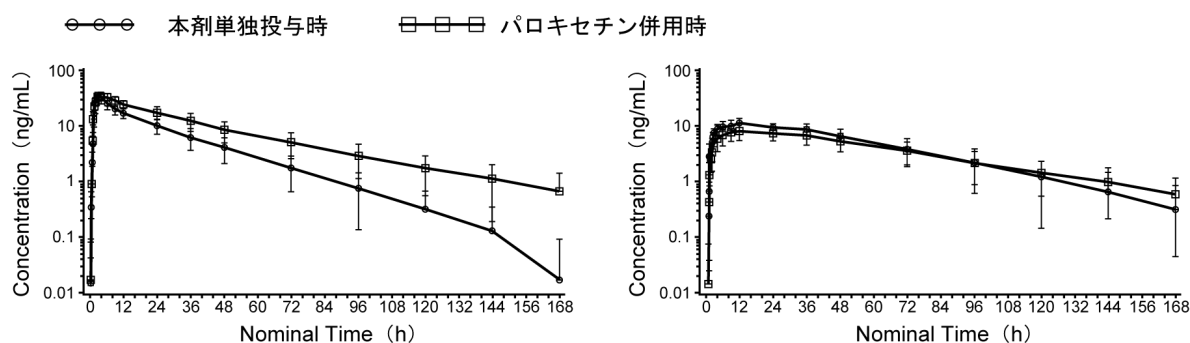
パラメータ	フェンフルラミン				ノルフェンフルラミン			
	n	本剤 0.35mg/kg	n	本剤 0.35mg/kg +パロキセチン	n	本剤 0.35mg/kg	n	本剤 0.35mg/kg +パロキセチン
T_{max} (hr), 中央値 (最小値, 最大値)	18	3.00 (2.00, 6.00)	18	4.00 (1.50, 6.07)	18	12.00 (6.00, 36.03)	18	12.00 (9.00, 36.00)
C_{max} (ng/mL)	18	32.7	18	37.0	18	11.0	18	7.79
AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	18	668	18	1200	18	650	18	545
AUC_{0-inf} (ng·hr/mL)	18	681	18	1230	18	669	18	580
$t_{1/2}$ (hr), 平均値 (CV%)	18	19.0 (26.3)	18	31.1 (20.9)	18	25.7 (24.2)	18	37.7 (28.8)
GMR (90%CI)	—	—	18	1.13 (1.07, 1.19)	—	—	18	0.708 (0.650, 0.771)
C_{max}	—	—	18	1.79	—	—	18	0.838
GMR (90%CI)	—	—	18	(1.60, 2.01)	—	—	18	(0.770, 0.913)
AUC_{0-t}	—	—	18	1.81	—	—	18	0.866
GMR (90%CI)	—	—	18	(1.61, 2.04)	—	—	18	(0.797, 0.942)

GMR = [本剤+パロキセチン] / 本剤単独の幾何平均値の比

試験方法：Day 9～Day 12 にパロキセチン 20mg を 1 日 1 回反復経口投与し、Day 13～Day 24 には 30mg の 1 日 1 回投与に増量して反復経口投与した後、Day 25 に 1 日 1 回 20mg、Day 26 に 1 日 1 回 10mg 投与に漸減した。Day 18 に本剤 0.35mg/kg を併用投与（単回経口投与）した。

注：国内承認用量（2 歳以上）は本剤単剤投与時「0.1～0.35mg/kg（1 日最大投与量 26mg）、1 日 2 回経口投与」である。承認用法・用量の詳細は「V. 治療に関する項目」の項参照。

血漿中フェンフルラミン（左）及びノルフェンフルラミン（右）濃度（平均値±SD）一時間推移（片対数グラフ）



VII. 薬物動態に関する項目

3：リファンピシン（CYP1A2 及び CYP2B6 誘導薬）と本剤の薬物相互作用

リファンピシンの定常状態（1 日 1 回 600mg）でフェンフルラミン 0.35mg/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（外国人データ）。

リファンピシン併用／非併用下で本剤を単回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パラメータ（幾何平均値）

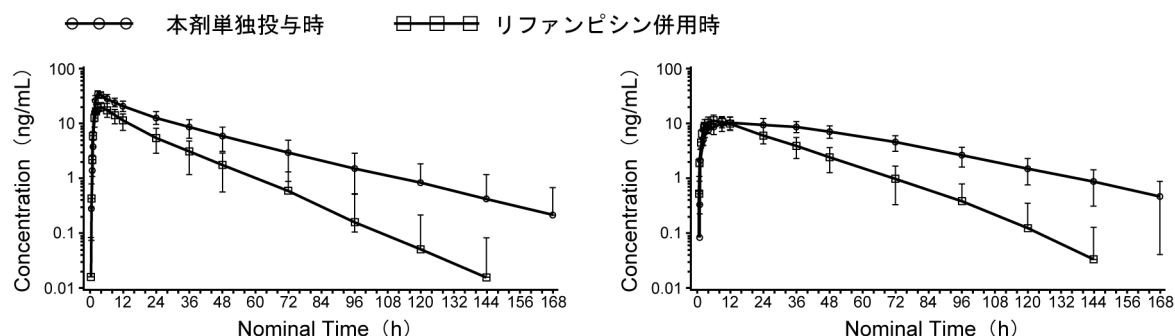
パラメータ	フェンフルラミン				ノルフェンフルラミン			
	n	本剤 0.35mg/kg	n	本剤 0.35mg/kg +リファンピシン	n	本剤 0.35mg/kg	n	本剤 0.35mg/kg +リファンピシン
T _{max} (hr), 中央値 (最小値, 最大値)	19	3.00 (2.50, 4.05)	18	3.00 (2.50, 6.00)	19	12.00 (9.00, 48.00)	18	6.00 (3.00, 12.00)
C _{max} (ng/mL)	19	35.8	18	21.3	19	10.7	18	12.1
AUC _{0-t} (ng・hr/mL)	18	872	18	362	18	725	18	361
AUC _{0-inf} (ng・hr/mL)	19	894	18	375	19	768	18	379
t _{1/2} (hr), 平均値 (CV%)	19	23.4 (28.5)	18	14.2 (24.9)	19	29.4 (23.4)	18	18.1 (28.2)
GMR (90%CI)	—	—	18	0.596 (0.555, 0.638)	—	—	18	1.13 (1.05, 1.21)
C _{max} GMR (90%CI)	—	—	18	0.415 (0.382, 0.451)	—	—	18	0.498 (0.465, 0.534)
AUC _{0-t} GMR (90%CI)	—	—	18	0.419 (0.387, 0.454)	—	—	18	0.493 (0.463, 0.525)

GRM=[本剤+リファンピシン]／本剤単独の幾何平均値の比

試験方法：Day 9～Day 26 にリファンピシン 600mg を 1 日 1 回反復経口投与し、Day 19 に本剤 0.35mg/kg を併用投与（単回経口投与）した。

注：国内承認用量（2 歳以上）は本剤単剤投与時「0.1～0.35mg/kg（1 日最大投与量 26mg）、1 日 2 回経口投与」である。承認用法・用量の詳細は「V. 治療に関する項目」の項参照。

血漿中フェンフルラミン（左）及びノルフェンフルラミン（右）濃度（平均値±SD）－時間推移（片対数グラフ）



VII. 薬物動態に関する項目

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

薬物動態の解析：ノンコンパートメントモデル解析

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

- ・健康成人 55 例に本剤 0.35mg/kg を単回経口投与したときの CL/F の平均値 (CV%) は 30.4L/h (24.1%) ~42.6L/h (29.2%) であった (外国人データ)⁵⁵⁾。
- ・腎機能障害患者及び健康成人を対象に本剤 0.35mg/kg を単回経口投与したときの CL/F の平均値は、健康成人 (53.6L/h) に比べて重度の腎機能障害患者群 (25.5L/h) で低かった (外国人データ)²⁵⁾。

(5) 分布容積

- ・健康成人 55 例に本剤 0.35mg/kg を単回経口投与したときの Vz/F の平均値 (CV%) は 971L (16.4%) ~1110L (19.6%) であった (外国人データ)⁵⁵⁾。
- ・腎機能障害患者及び健康成人を対象に本剤 0.35mg/kg を単回経口投与したときの Vz/F の平均値は、健康成人群 (1400L) に比べて重度の腎機能障害患者群 (975L) で低かった (外国人データ)²⁵⁾。

(6) その他

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

3. 母集団（ポピュレーション）解析

〈Dravet 症候群〉

（1）解析方法

母集団薬物動態の最終モデルのデータセットに、1505 試験、試験 1、試験 2 及び 1603 試験、その後併合した試験 3 及び 1803 試験の計 434 例の被験者から得た 8479 件の濃度データを含めた。初めに、シンプルなフェンフルラミンの一次吸収を伴う 1-及び 2-コンパートメントモデルを試みた。次に、この基本構造モデルを、ベイズ推定及び母集団薬物動態モデルの同データへの当てはめを用いて第Ⅲ相試験の薬物動態データに適用させた。続いて、この母集団薬物動態モデルを Dravet 症候群患者のデータに当てはめ、共変量解析を実施した。1603 試験のデータを用いて、母集団薬物動態モデルの適格性を外部検証し、スチリペントール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定常状態の薬物動態を予測する同モデルの性能を探索的に評価した。

（2）パラメータ変動要因

■**重要な共変量**：体重及びスチリペントールの併用のみであった。検討したその他の共変量はいずれもフェンフルラミン又はノルフェンフルラミンの薬物動態の被験者間変動に顕著な影響を及ぼすものではなかった。Dravet 症候群患者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の推定値は正確で偏りのない値であると予測される。

■**併用薬**：母集団薬物動態モデルを使用して、第Ⅲ相試験で使用した併用薬が本剤に及ぼす影響を評価した。解析の結果、本剤とバルプロ酸及びクロバザムとの併用投与はフェンフルラミン又はノルフェンフルラミンの薬物動態に臨床的に重要な影響を及ぼすことはない結論付けられた。

スチリペントールについては、母集団薬物動態モデルに基づくシミュレーションで本剤の用量を一定として、試験 1 [フェンフルラミン 0.2mg/kg/日（最高用量 26mg/日）] 及び試験 2 コホート 2 [フェンフルラミン 0.2mg/kg/日（最高用量 17mg/日）、スチリペントール併用] の定常状態での曝露量を比較した結果、本剤をスチリペントール併用で投与した場合、フェンフルラミンの AUC が約 166%増加（2.7 倍）し、ノルフェンフルラミンの AUC が 39%減少した。また、試験 1 の高用量群 [フェンフルラミン 0.7mg/kg/日（最高用量 26mg/日）、スチリペントール非併用] と試験 2 コホート 2 [フェンフルラミン 0.4mg/kg/日（最高用量 17mg/日）、スチリペントール併用] の曝露量を比較した結果、試験 2 コホート 2 では、試験 1 の高用量群と比べてフェンフルラミンの定常状態の AUC が約 127%増加（2.3 倍）し、ノルフェンフルラミンの定常状態の AUC が約 60%減少した⁵⁷⁾。

■**内因性要因**：母集団薬物動態解析により事後に推定した曝露量を用いて、患者の内因性要因 [年齢、性別、BMI、人種、腎機能及び肝機能（ベースライン時の肝酵素及びビリルビンの上昇に基づき分類）など] の影響を評価した。モデルから推定した曝露量（AUC_{0-24, ss} など）を年齢別及び性別に比較し、フェンフルラミン及びノルフェンフルラミンの曝露量を評価したところ、年齢、性別、BMI、人種はフェンフルラミン又はノルフェンフルラミンの曝露量（C_{max} 及び AUC）に明らかな影響を及ぼさなかった。

・**肝機能⁵⁸⁾**：試験 1、試験 2 及び試験 3 の軽度肝機能障害（ベースライン時の AST、ALT 又はビリルビン値を ULN の倍数に基づき分類）の Dravet 症候群患者では、肝機能が正常な被験者（ベースライン時の AST、ALT 及びビリルビン値が ULN 以下）と比べて、検討した用量（フェンフルラミン 0.2mg/kg/日及び 0.7mg/kg/日）で Day 43 のフェンフルラミン及びノルフェンフル

VII. 薬物動態に関する項目

ルラミンの曝露量（定常状態）に臨床的に重要な変化はみられなかった。薬物動態パラメータ（ AUC_{0-24} 、 C_{max} 及び C_{min} ）の事後推定値から、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ベースライン時の ALT、AST 又はビリルビン値が ULN の 1 倍超～1.5 倍以下の被験者とベースライン時の肝機能が正常な被験者で同程度であることが示唆された。

- **腎機能⁵⁹⁾**：フェンフルラミン関連製剤の主要な排泄経路は腎排泄であり、投与量の 90% 超が未変化体又は代謝物として尿中に排泄される⁵⁵⁾。臨床試験（1902 試験）の結果、本剤を単回投与したとき、重度の腎機能障害患者では、マッチする健康成人と比べてフェンフルラミンの C_{max} が 20% 上昇、 AUC_{0-t} が 87% 増加及び AUC_{0-inf} が 88% 増加した。重度の腎機能障害患者でのノルフェンフルラミンの AUC の増加の程度は約 13%（ C_{max} の低下は 21%）だった。以上の結果及び曝露－反応解析の結果より、腎機能障害患者では本剤の用量調節は不要と考えられる。末期の腎機能障害患者を対象に本剤を投与する試験は実施しておらず、フェンフルラミン又はノルフェンフルラミンが透析可能であるかは不明である。

〈Lennox-Gastaut 症候群〉

（1）解析方法

1601 試験パート 1 コホート A でフェンフルラミン 0.2 又は 0.7mg/kg/日を投与された Lennox-Gastaut 患者 164 例から得られた 1260 のフェンフルラミン及びノルフェンフルラミンの濃度データを解析に用いた。健康被験者及び Dravet 症候群患者を対象とした母集団薬物動態解析データとの併合解析は行わなかった。健康被験者及び Dravet 症候群患者を対象とした母集団薬物動態解析で構築した最終モデル（体重及び STP 併用を共変量として含む）を用いてパラメータの再推定および共変量解析を実施しモデルの更新を行った。

（2）パラメータ変動要因

共変量解析の結果、薬物動態に影響を及ぼす新たな併用薬や内因性要因は見出されなかった。母集団薬物動態解析により事後に推定したフェンフルラミン及びノルフェンフルラミンの曝露量の分布は、本解析の Lennox-Gastaut 患者と上述の Dravet 症候群患者で類似していた。

4. 吸収

フェンフルラミンは、消化管から速やかかつ完全に吸収される⁶⁰⁾。

経口バイオアベイラビリティは 68～83%^{61, 62)}である。本剤単回投与後のフェンフルラミンの血漿中濃度（ C_{max} ）は投与後 3 時間以内にピークに達した。

食事はフェンフルラミン及びノルフェンフルラミンの C_{max} 、 T_{max} 及び AUC に影響を及ぼさなかった⁴⁷⁾。

5. 分布

フェンフルラミンは吸収された後、全身に分布し、特に脳、腎臓、肝臓、胆汁及び尿中に高濃度で検出される⁶³⁾。

（1）血液－脳関門通過性

雄 CD-COBS ラットにフェンフルラミンを 1.1～10.8mg/kg の用量で単回静脈内投与した 2 時間後に脳内のレボフェンフルラミン及びレボノルフェンフルラミン濃度を測定した。脳内濃度は血漿中濃度の 15～20 倍であった⁶⁴⁾。

VII. 薬物動態に関する項目

(2) 血液－胎盤関門通過性

霊長類では、フェンフルラミンは容易に胎盤を通過することから、羊水中に高濃度で検出される⁶⁵⁾。

(参考)

ラットを用いたフェンフルラミンの強制経口投与による胚・胎児発生に関する試験⁶⁶⁾

妊娠雌ラット (SD 系／各群 3 例) にフェンフルラミン 4.3、8.6 又は 34.6mg/kg/日を妊娠日 (GD) 6 から GD17 に 1 日 1 回強制経口投与し、フェンフルラミン及びその代謝物ノルフェンフルラミンのトキシコキネティクス特性を検討したところ、フェンフルラミン及びノルフェンフルラミンの両方が胎盤を通過した。胎仔の平均フェンフルラミン血漿中濃度は、すべての治療群で、GD17 の投与後 24 時間における母体の平均フェンフルラミン濃度の約 2 倍高く、投与量の増加とともに増加し、投与量比を上回る増加を示した。代謝物ノルフェンフルラミンの胎仔血漿中濃度は GD17 の投与後 24 時間において、母体血漿中ノルフェンフルラミン濃度の 1.5～2 倍高く、ほぼ投与量に比例して増加した。

(3) 乳汁への移行性

現時点では、妊娠中の女性でのフェンフルラミンに関する文献情報は得られていない。

(参考)

フェンフルラミン及びノルフェンフルラミンがヒトの乳汁に移行するかは不明であるが、デクスフェンフルラミンは授乳ラットの乳汁に移行することが知られている⁶⁷⁾。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

■血球への移行⁶⁸⁾ (参考)

マウス、ラット、イヌ及びヒトの全血及び血漿試料を用いて、フェンフルラミン及びノルフェンフルラミンの赤血球 (RBC) /血漿分配について評価したところ、全動物種において、フェンフルラミン及びノルフェンフルラミンの平均血液／血漿濃度比はいずれも約 1/2 であった。これにより、フェンフルラミンは RBC 内に移行せず、RBC 及び血漿におけるフェンフルラミンの分布は、マウス、ラット、イヌ及びヒトで類似していることが示された。

(6) 血漿タンパク結合率⁶⁹⁾

男性から採取したヒト血漿中フェンフルラミン及びノルフェンフルラミンの *in vitro* での血漿タンパク結合を、平衡透析法及び液体クロマトグラフィー－タンデム質量分析 (LC-MS/MS) により測定した。フェンフルラミンの *in vitro* での血漿タンパク結合率の平均値は 10ng/mL で 44.8%、100ng/mL で 50.1%であった。ノルフェンフルラミンの *in vitro* での血漿タンパク結合率の平均値は 10ng/mL で 49.7%、100ng/mL で 48.0%であった。フェンフルラミンの *in vitro* で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。

VII. 薬物動態に関する項目

6. 代謝

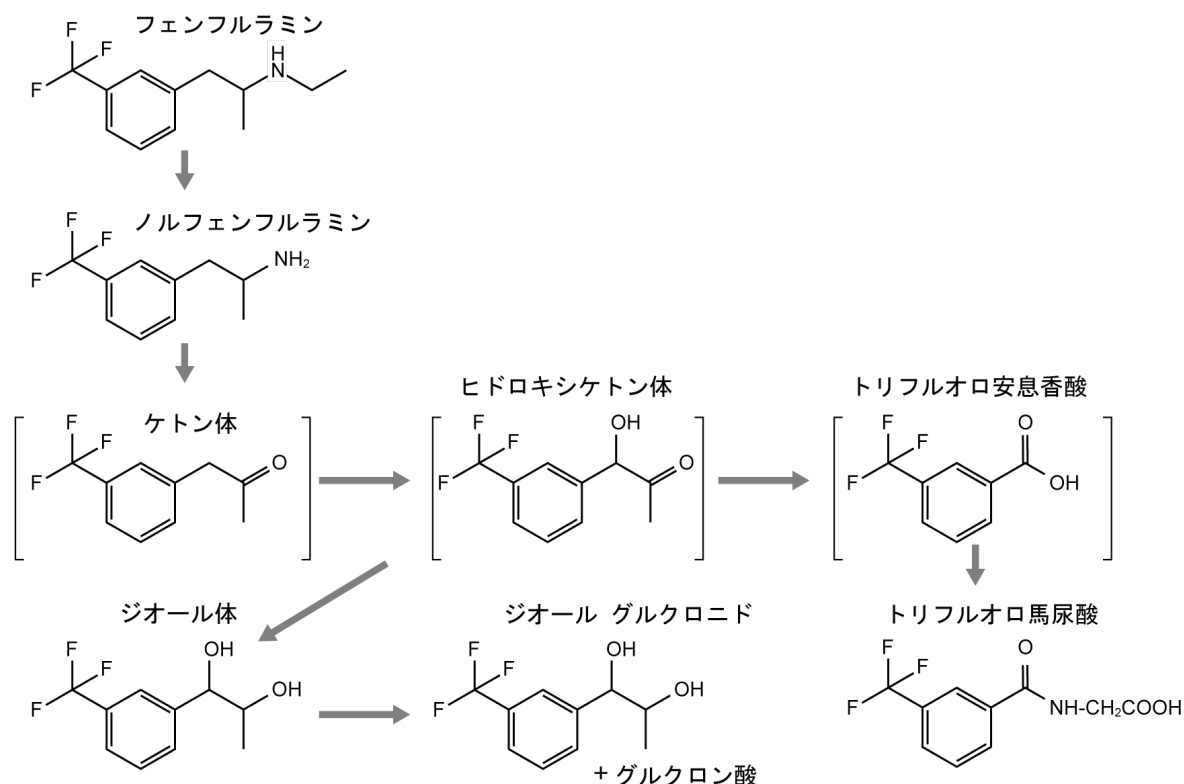
(1) 代謝部位及び代謝経路⁷⁰⁾

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 (*in vitro*)^{71, 72)}。

健康被験者にフェンフルラミンを 0.9mg/kg の用量で経口投与したところ、4 種類の代謝物及び未変化体のフェンフルラミンが尿中から回収された (外国人データ)⁷³⁾。

ノルフェンフルラミンは、酸化的に脱アミノ化されてケトン体になり、さらに C-酸化を経てヒドロキシケトン体及びジオール体に変換されると考えられる⁷³⁾。

フェンフルラミンの推定代謝経路



注：国内承認用量（2 歳以上）は本剤単剤投与時「0.1～0.35mg/kg（1 日最大投与量 26mg）、1 日 2 回経口投与」である。承認用法・用量の詳細は「V. 治療に関する項目」の項参照。

VII. 薬物動態に関する項目

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP等) の分子種、寄与率⁷⁰⁾

フェンフルラミン及びノルフェンフルラミンは、CYP酵素に対して顕著な阻害作用又は誘導作用を示さない。

In vitro では、フェンフルラミンは主に CYP1A2、CYP2B6 及び CYP2D6 で代謝され、さらに CYP2C9、CYP2C19 及び CYP3A4 でも代謝される。ノルフェンフルラミンは、いずれの CYP 酵素に対しても強力な基質ではないと考えられるが、*in vitro* では CYP1A2、CYP2B6、CYP2C19 及び CYP2D6 によって代謝される。フェンフルラミン及びその主要代謝物であるノルフェンフルラミンには、複数の消失経路があることから、1 つの経路が阻害されても、フェンフルラミン又はノルフェンフルラミンのクリアランスに顕著な変化が生じる可能性は低い。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

フェンフルラミンは、初回通過効果を受け、そのバイオアベイラビリティは 68～83%であった^{62, 74)}。

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

血漿中では ¹⁴C-フェンフルラミンをヒトに投与した後の主要な循環血中放射能標識物質は未変化のフェンフルラミンであり、薬物由来物質全体の約 38%であった。ノルフェンフルラミンは、薬物由来物質全体の 12%を占めた⁷⁵⁾。

ヒトではフェンフルラミンは脱アルキル化を経て活性代謝物であるノルフェンフルラミンとなり、さらに代謝されて極性代謝物となり、尿中に排泄される。（「VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照）

7. 排泄⁷⁶⁾

すべての動物種の放射能排泄の主な経路は尿中 (>80%) であり、少量が糞中にみられた⁷⁵⁾。

放射能標識したフェンフルラミンを経口投与すると、その投与量の大部分 (90%を超える) は尿中に未変化体フェンフルラミン、ノルフェンフルラミン又はその他の代謝物の放射性標識体として回収され、糞中には 5%未満が排出された (外国人データ)。

薄層クロマトグラフィー (TLC) により、ジオール抱合体がヒト尿 (0～24 時間) 複合試料中の放射能の 54%を占めていることが判明した。尿中の他の代謝物は、抱合体 (放射能の 2%及び 15%) と考えられた。TLC で検出されたように、フェンフルラミン及びノルフェンフルラミンはヒト尿中の放射能の 9%及び 4%であり、馬尿酸は 8%であった^{60, 77)}。

フェンフルラミン及びノルフェンフルラミンがどの程度排泄されるかは、尿中 pH に依存する。通常、投与量の 3～10%がフェンフルラミン、3～14%がノルフェンフルラミンとして排泄される。若年男性被験者 4～7 例を対象としたごく小規模の試験によると、フェンフルラミン及びノルフェンフルラミンの排泄率は尿が酸性の場合に上昇し、アルカリ性の場合に低下する⁷⁸⁾。

VII. 薬物動態に関する項目

8. トランスポーターに関する情報

■Caco-2 細胞でのフェンフルラミン及びノルフェンフルラミンの *in vitro* 双方向透過性試験⁷⁹⁾

フェンフルラミン及びノルフェンフルラミンの Caco-2 細胞での排出比はそれぞれ 2 未満であり、フェンフルラミン及びノルフェンフルラミンが P 糖タンパク質 (P-gp) トランスポーターによる能動輸送を受けないことが示された。フェンフルラミン及びノルフェンフルラミンの見かけの膜透過性を、既知の高透過性及び低透過性の物質と比較した。その結果、フェンフルラミン及びノルフェンフルラミンいずれも高透過性物質であることが示された。

■ヒト BCRP、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE-2 の阻害剤及び基質並びに P-gp、OATP1B1 及び OATP1B3 の阻害剤としてのフェンフルラミン及びノルフェンフルラミンの *in vitro* 試験⁸⁰⁾

本試験の条件下では、フェンフルラミン及びノルフェンフルラミンいずれも、P-gp、乳癌耐性タンパク質 (BCRP)、有機アニオントランスポーター (OAT) 1 及び OAT3、有機アニオントランスポータータンパク質 (OATP) 1B1 及び OATP1B3 並びに MATE2-K トランスポーターに対し、50%超の阻害作用を示さなかった。

フェンフルラミンは有機カチオントランスポーター (OCT) 2 ($IC_{50}=19.8\mu M$) 及び MATE1 トランスポーター ($IC_{50}=9.02\mu M$) を阻害した。また、ノルフェンフルラミンも OCT2 ($IC_{50}=5.21\mu M$) 及び MATE1 ($IC_{50}=4.60\mu M$) を阻害した。

フェンフルラミン及びノルフェンフルラミンいずれも、BCRP、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 又は MATE2-K の基質ではなかった。

9. 透析等による除去率

フェンフルラミン又はノルフェンフルラミンが透析可能であるかは不明である⁵⁹⁾。

10. 特定の背景を有する患者

■腎機能障害患者における薬物動態（外国人データ：1902 試験）^{25, 81)}

重度の腎機能障害患者 ($eGFR<30\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$) 8 例及び健康成人 ($eGFR>90\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$) 8 例を対象に本剤 0.35mg/kg を単回経口投与し、薬物動態に及ぼす腎機能障害の影響を評価した。

重度の腎機能障害患者と健康成人で、フェンフルラミンの $T_{\max}$ の中央値に差は認められなかった。フェンフルラミンの $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ は、重度の腎機能障害患者で 20%及び 88%高かった。

重度の腎機能障害患者及び健康成人を対象に本剤を単回投与したときのフェンフルラミンの薬物動態パラメータ（幾何最小二乗平均値）

対象被験者	$C_{\max}$ (ng/mL)	$T_{\max}^{\text{a)}$ (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (ng・hr/mL)	$t_{1/2}^{\text{b)}$ (hr)
健康成人 8 例	26.6	3.00 (2.00, 6.00)	669	19.9 (28.7)
腎機能障害患者群 8 例	32.0	3.25 (2.00, 9.00)	1260	28.1 (23.5)
GMR (90%CI)	1.20 (0.915, 1.58)	—	1.88 (1.29, 2.74)	—

a)中央値（最小値, 最大値）、b)平均値（CV%）

注：国内承認用量（2 歳以上）は本剤単剤投与時「0.1～0.35mg/kg（1 日最大投与量 26mg）、1 日 2 回経口投与」である。承認用法・用量の詳細は「V. 治療に関する項目」の項参照。

重度の腎機能障害患者と健康成人で、ノルフェンフルラミンの $T_{\max}$ の中央値に差は認められなかった（中央値の差の 90%CI は 0 を含む）。重度の腎機能障害患者でノルフェンフルラミンの $C_{\max}$ は 21%減少し、 $AUC_{0-\infty}$ は 13%高かった。

VII. 薬物動態に関する項目

重度の腎機能障害被験者及び健康成人を対象に本剤を単回投与したときのノルフェンフルラミンの薬物動態パラメータ（幾何最小二乗平均値 [CV%]）

対象被験者	C _{max} (ng/mL)	T _{max} ^{a)} (hr)	AUC _{0-inf} (ng・hr/mL)	t _{1/2} ^{b)} (hr)
健康成人群 8 例	12.4	24.00 (6.00, 36.00)	851	34.9 (19.7)
腎機能障害患者群 8 例	9.79	36.00 (12.00, 36.05)	966	49.6 (28.0)
GMR (90%CI)	0.790 (0.607, 1.03)	—	1.13 (0.835, 1.54)	—

a)中央値（最小値, 最大値）、b)平均値（CV%）

注：国内承認用量（2歳以上）は本剤単剤投与時「0.1～0.35mg/kg（1日最大投与量 26mg）、1日2回経口投与」である。承認用法・用量の詳細は「V. 治療に関する項目」の項参照。

■肝機能障害患者における薬物動態（外国人データ：1903試験）^{26, 82)}

肝機能障害患者 45 例（軽度 Child-Pugh 分類 A：8 例、中等度 分類 B：8 例、重度 分類 C：7 例）及び健康成人 22 例を対象に本剤 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。

フェンフルラミンの AUC_{0-t} は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。

肝機能障害患者及び健康成人を対象に本剤を単回投与したときのフェンフルラミンの薬物動態パラメータ（幾何平均値 [CV%]）

対象被験者	C _{max} (ng/mL)	T _{max} ^{a)} (hr)	AUC _{0-t} (ng・hr/mL)	t _{1/2} ^{b)} (hr)
健康成人群 22 例	26.1 (37.0)	3.00 (2.00, 6.00)	664 (63.0)	22.8 (42.2)
軽度肝機能障害患者群 8 例	31.0 (34.9)	4.00 (2.00, 9.00)	1296 (54.5)	34.5 (44.3)
GMR (90%CI) 軽度/正常	1.19 (0.934, 1.512)	—	1.95 (1.358, 2.803)	—
中等度肝機能障害患者群 8 例	30.2 (42.7)	6.00 (1.00, 9.00)	1418 (44.4)	41.1 (41.2)
GMR (90%CI) 中等度/正常	1.16 (0.910, 1.474)	—	2.13 (1.485, 3.066)	—
重度肝機能障害患者群 7 例	33.7 (21.0)	3.00 (1.00, 12.00)	1893 (43.8)	54.6 (63.6)
GMR (90%CI) 重度/正常	1.29 (1.001, 1.661)	—	2.85 (1.947, 4.171)	—

a)中央値（最小値, 最大値）、b)平均値（CV%）

注：国内承認用量（2歳以上）は本剤単剤投与時「0.1～0.35mg/kg（1日最大投与量 26mg）、1日2回経口投与」である。承認用法・用量の詳細は「V. 治療に関する項目」の項参照。

VII. 薬物動態に関する項目

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。

肝機能障害患者及び健康成人を対象に本剤を単回投与したときのノルフェンフルラミンの薬物動態パラメータ（幾何平均値 [CV%]）

対象被験者	C_{max} (ng/mL)	$T_{max}^{a)}$ (hr)	AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
健康成人群 22 例	9.13 (46.2)	12.00 (6.00, 36.00)	640 (40.1)	30.2 (20.6) ^{b)}
軽度肝機能障害患者群 8 例	7.17 (29.5)	36.00 (12.00, 73.50)	753 (29.1)	54.0 (41.0)
GMR (90%CI) 軽度/正常	0.79 (0.573, 1.076)	—	1.18 (0.886, 1.563)	—
中等度肝機能障害患者群 8 例	5.87 (55.6)	42.00 (24.00, 72.00)	667 (44.0)	72.5 (59.7)
GMR (90%CI) 中等度/正常	0.64 (0.489, 0.881)	—	1.04 (0.785, 1.384)	—
重度肝機能障害患者群 7 例	5.01 (60.9)	72.08 (24.00, 120.00)	569 (61.2)	69.0 (50.4) ^{c)}
GMR (90%CI) 重度/正常	0.55 (0.394, 0.764)	—	0.89 (0.660, 1.199)	—

a) 中央値（最小値, 最大値）、b) n=20、c) n=4

注：国内承認用量（2 歳以上）は本剤単剤投与時「0.1～0.35mg/kg（1 日最大投与量 26mg）、1 日 2 回経口投与」である。承認用法・用量の詳細は「V. 治療に関する項目」の項参照。

フェンフルラミンの全身曝露量（ C_{max} 及び AUC ）は肝機能障害の 3 つのいずれのカテゴリの被験者でも顕著な増加がみられ、マッチする健康成人と比べて見かけの経口クリアランスの低下がみられたものの、対象としたすべての被験者で本剤の忍容性は良好であり、肝機能障害患者で安全性に関わる問題は認められなかった。

そのため、軽度又は中等度の肝機能障害患者では本剤の用量調節は不要である。しかし、重度の肝機能障害患者では、腎機能障害を含む複数の疾患に罹患している割合が高いこと、多剤併用をしている可能性が高いことから、本剤の投与量の軽減が推奨されている [重度の肝機能障害のある患者（Child-Pugh 分類 C）の最大推奨維持用量は 1 日 2 回 0.2mg/kg、ただし、1 日最大投与量は 17mg]。

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

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]

【解説】

フェンフルラミンなどの 5-HT_{2B} 受容体アゴニスト活性を有するセロトニン作動薬は心臓弁膜症及び肺動脈性肺高血圧症との関連性が報告されており、本剤の投与開始前、投与中及び投与終了後に心エコー検査などが必要であること、また心エコー検査などでその兆候及び症状が認められた場合は適切な処置を行うよう、企業中核安全性情報（Company Core Safety Information：CCSI）を参考に設定した。

2. 禁忌内容とその理由

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]

【解説】

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者は、本剤を投与することにより再び過敏症状が発現する可能性があることから、CCSI を参考に設定した。

2.2 モノアミン酸化酵素阻害剤との併用投与により、セロトニン症候群のリスクが高まる可能性があることから、CCSI を参考に設定した。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」の項を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

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]

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- 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。

【解説】

- 8.1-2 フェンフルラミンなどの 5-HT_{2B} 受容体アゴニスト活性を有するセロトニン作動薬は心臓弁膜症及び肺動脈性肺高血圧症との関連性が報告されており、本剤の投与開始前及び投与期間中は、心エコー検査などが必要であること、また心エコー検査などでその兆候及び症状が認められた場合は適切な処置を行うよう、CCSI を参考に設定した。
- 8.3 フェンフルラミンは食欲減退及び体重減少を引き起こす可能性があり、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ことから、CCSI を参考に設定した。
- 8.4 フェンフルラミンは傾眠、鎮静及び嗜眠を引き起こす可能性があることから、CCSI を参考に設定した。
- 8.5 フェンフルラミンは散瞳を引き起こし、閉塞隅角緑内障を誘発する可能性があることから、CCSI を参考に設定した。
- 8.6 ほとんどの抗てんかん薬と同様に、フェンフルラミンは急激な減量／投与中止によって発作頻度の増加及びてんかん重積状態のリスクがあり、通常は漸減し中止することから、CCSI を参考に設定した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

（1）合併症・既往歴等のある患者

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。

【解説】

- 9.1.1 フェンフルラミンなどの 5-HT_{2B} 受容体アゴニスト活性を有するセロトニン作動薬は、心臓弁膜症及び肺動脈性肺高血圧症との関連性が報告されていることから、CCSI を参考に設定した。
- 9.1.2 フェンフルラミンは散瞳を引き起こし、閉塞隅角緑内障を誘発する可能性があることから、CCSI を参考に設定した。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

（２）腎機能障害患者

設定されていない

（３）肝機能障害患者

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〕

【解説】

臨床試験で、重度肝機能障害を有する Dravet 症候群患者に本剤をスチリペントールと併用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定常状態の AUC₀₋₂₄ の推定値は、肝機能が正常な Dravet 症候群患者を対象に行われた試験の曝露量の範囲内であったが、重度の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 C に該当）では、複数の疾患に罹患している割合が高く、多剤併用の可能性が高いことから、本剤の 1 日用量を減量することが推奨されるため設定した。

（「VII. 3. 母集団（ポピュレーション）解析」「VII. 10. 特定の背景を有する患者」の項参照）

（４）生殖能を有する者

設定されていない

（５）妊婦

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。

【解説】

妊婦へのフェンフルラミン投与に関するデータは限られていることから、薬生発 0608 第 1 号（平成 29 年 6 月 8 日）に基づき、CCSI を参考に、動物の生殖発生毒性試験のデータを含め設定した。（「IX. 2. （５）2）胚・胎児発生試験（ラット、ウサギ）」の項参照）

（６）授乳婦

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。

【解説】

授乳婦へのフェンフルラミン投与の影響に関するデータがないことから、薬生発 0608 第 1 号（平成 29 年 6 月 8 日）に基づき、CCSI を参考に設定した。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

（7）小児等

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。

【解説】

2歳未満の患者を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していないことから、CCSIを参考に、幼若動物に関するデータを含め設定した。（「IX. 2. （2）反復投与毒性試験」）の項参照）

（8）高齢者

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。

【解説】

高齢者を対象としたデータは得られていない。一般的に高齢者では生理機能が低下していることから、CCSIを参考に設定した。

7. 相互作用

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]

（1）併用禁忌とその理由

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。

【解説】

モノアミン酸化酵素阻害剤との併用投与により、セロトニン症候群のリスクが高まる可能性があることから、CCSIを参考に設定した。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

（2）併用注意とその理由

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。

【解説】

セロトニン作動薬との併用投与により、セロトニン症候群のリスクが高まる可能性があることから、CCSIを参考に設定した。

スチリペントールとの併用投与により、フェンフルラミンの代謝酵素を阻害し、フェンフルラミンの血漿中濃度が上昇することから、CCSIを参考に設定した。

CYP1A2 又は CYP2B6 の誘導薬との併用投与により、フェンフルラミンの代謝が促進し、フェンフルラミンの血漿中濃度が低下することから、CCSIを参考に設定した。

CYP1A2 又は CYP2D6 阻害剤との併用投与により、フェンフルラミンの代謝酵素を阻害し、フェンフルラミンの血漿中濃度が上昇することから、米国添付文書を参考に設定した。

セロトニン受容体拮抗薬は、フェンフルラミンのセロトニン受容体を介した作用が低下し、フェンフルラミンの有効性を低下させる可能性があることから、CCSIを参考に設定した。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

8. 副作用

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。

（１）重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 心臓弁膜症（頻度不明）

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

〔1.、8.1、8.2、9.1.1 参照〕

11.1.2 肺動脈性肺高血圧症（頻度不明）

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

11.1.3 セロトニン症候群（頻度不明）

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

【解説】

11.1.1-2 フェンフルラミンなどの 5-HT_{2B} 受容体アゴニスト活性を有するセロトニン作動薬は心臓弁膜症及び肺動脈性肺高血圧症との関連性が報告されており、心エコー検査などが必要であること、また心エコー検査などでその兆候及び症状が認められた場合は適切な処置を行うよう、CCSIを参考に設定した。

11.1.3 他のセロトニン作動薬と同様に、セロトニン症候群が発現する可能性があるため、その兆候及び症状が認められた場合は適切な処置を行うこと、及び他のセロトニン作動薬との併用投与における注意を CCSI を参考に設定した。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

（2）その他の副作用

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

【解説】

Dravet 症候群患者に対する臨床試験（試験 1、2、3 及び 1503）に基づき、因果関係が否定できない有害事象を併合解析し、発現率 2%以上の副作用及び CCSI に記載された副作用を一覧表に記載した。さらに、Lennox-Gastaut 症候群 患者に対する臨床試験（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。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用一覧表

1) Dravet 症候群 [スチリペントール非併用（日本人を含めた国際共同第Ⅲ相臨床試験：試験 1、試験 2、試験 3 及び 1503 試験）]

安全性調査対象症例数	388
副作用等の発現症例数	266
副作用等の発現率	68.6%

副作用の種類	例数 (%)
血液およびリンパ系障害	4 (1.0)
低色素性貧血	1 (0.3)
白血球減少症	2 (0.5)
好中球減少症	1 (0.3)
血小板減少症	3 (0.8)
心臓障害	3 (0.8)
徐脈	1 (0.3)
心臓弁膜疾患	1 (0.3)
頻脈	1 (0.3)
内分泌障害	1 (0.3)
高プロラクチン血症	1 (0.3)
眼障害	2 (0.5)
眼刺激	1 (0.3)
羞明	1 (0.3)
胃腸障害	46 (11.9)
上腹部痛	1 (0.3)
肛門失禁	2 (0.5)
呼気臭	1 (0.3)
便秘	10 (2.6)
下痢	26 (6.7)
口内乾燥	1 (0.3)
便量増加	1 (0.3)
変色便	1 (0.3)
排便回数増加	1 (0.3)
胃食道逆流性疾患	1 (0.3)
悪心	1 (0.3)
レッチング	1 (0.3)
流涎過多	4 (1.0)
嘔吐	2 (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	56 (14.4)
無力症	11 (2.8)
悪寒	2 (0.5)
泣き	1 (0.3)
活動性低下	3 (0.8)
疲労	36 (9.3)
歩行障害	8 (2.1)
重力性浮腫	1 (0.3)
低体温	1 (0.3)
倦怠感	1 (0.3)
感染症および寄生虫症	3 (0.8)
カンジダ感染	1 (0.3)

副作用の種類	例数 (%)
上咽頭炎	1 (0.3)
上気道感染	1 (0.3)
傷害、中毒および処置合併症	4 (1.0)
薬剤誤投与	1 (0.3)
転倒	1 (0.3)
口唇損傷	1 (0.3)
皮膚擦過傷	1 (0.3)
臨床検査	102 (26.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.3)
抗痙攣剤濃度増加	1 (0.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.3)
血中卵胞刺激ホルモン増加	1 (0.3)
血中ブドウ糖減少	10 (2.6)
血中成長ホルモン増加	1 (0.3)
血中免疫グロブリン A 減少	1 (0.3)
拡張期血圧上昇	1 (0.3)
血中プロラクチン増加	6 (1.5)
血中トリグリセリド増加	1 (0.3)
体温変動	1 (0.3)
心雑音	1 (0.3)
尿中結晶陽性	1 (0.3)
心エコー像異常	41 (10.6)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.3)
ヘマトクリット増加	1 (0.3)
ヘモグロビン増加	1 (0.3)
肝酵素上昇	1 (0.3)
肝機能検査値上昇	1 (0.3)
平均赤血球容積増加	1 (0.3)
好中球数減少	1 (0.3)
血小板数減少	4 (1.0)
赤血球数増加	1 (0.3)
尿量減少	1 (0.3)
ビタミン D 減少	1 (0.3)
体重減少	35 (9.0)
体重増加	1 (0.3)
白血球数減少	2 (0.5)
代謝および栄養障害	140 (36.1)
食欲減退	132 (34.0)
脱水	2 (0.5)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	例数 (%)	副作用の種類	例数 (%)
栄養補給障害	3 (0.8)	精神運動亢進	3 (0.8)
低血糖	5 (1.3)	安静時振戦	1 (0.3)
低ナトリウム血症	1 (0.3)	鎮静	2 (0.5)
過小食	3 (0.8)	痙攣発作	19 (4.9)
体重増加不良	1 (0.3)	群発発作	1 (0.3)
筋骨格系および結合組織障害	6 (1.5)	言語緩慢	2 (0.5)
背部痛	1 (0.3)	傾眠	46 (11.9)
運動性低下	1 (0.3)	会話障害	1 (0.3)
筋攣縮	1 (0.3)	てんかん重積状態	1 (0.3)
筋力低下	1 (0.3)	昏迷	1 (0.3)
筋肉痛	1 (0.3)	強直性痙攣	1 (0.3)
姿勢異常	1 (0.3)	振戦	17 (4.4)
神経系障害	123 (31.7)	精神障害	79 (20.4)
動作時振戦	1 (0.3)	異常行動	19 (4.9)
健忘	1 (0.3)	適応障害	1 (0.3)
失語症	1 (0.3)	感情不安定	2 (0.5)
運動失調	11 (2.8)	攻撃性	10 (2.6)
平衡障害	8 (2.1)	激越	7 (1.8)
発作症状の変化	2 (0.5)	怒り	1 (0.3)
間代性痙攣	2 (0.5)	不安	2 (0.5)
不器用	1 (0.3)	無感情	3 (0.8)
認知障害	2 (0.5)	錯乱状態	1 (0.3)
協調運動異常	1 (0.3)	反抗的行動	2 (0.5)
意識レベルの低下	2 (0.5)	抑うつ気分	2 (0.5)
注意力障害	2 (0.5)	失見当識	1 (0.3)
浮動性めまい	3 (0.8)	遺尿	2 (0.5)
よだれ	9 (2.3)	幻覚	1 (0.3)
構語障害	2 (0.5)	頭を激しくぶっつける	1 (0.3)
味覚異常	1 (0.3)	過覚醒	1 (0.3)
ジスキネジア	1 (0.3)	衝動行為	1 (0.3)
全身性強直性間代性発作	2 (0.5)	初期不眠症	2 (0.5)
頭痛	2 (0.5)	不眠症	7 (1.8)
知覚過敏	1 (0.3)	易刺激性	14 (3.6)
運動過多	1 (0.3)	学習障害	1 (0.3)
筋緊張亢進	1 (0.3)	精神状態変化	2 (0.5)
運動低下	1 (0.3)	気分動揺	2 (0.5)
筋緊張低下	7 (1.8)	拒絶症	7 (1.8)
企図振戦	1 (0.3)	強迫性障害	1 (0.3)
嗜眠	25 (6.4)	人格変化	1 (0.3)
記憶障害	1 (0.3)	精神症状	1 (0.3)
運動機能障害	2 (0.5)	落ち着きのなさ	3 (0.8)
運動障害	1 (0.3)	絶叫	1 (0.3)
ミオクロニーてんかん	1 (0.3)	睡眠障害	2 (0.5)
ミオクロヌス	4 (1.0)	ねごと	1 (0.3)
部分発作	1 (0.3)	常同症	2 (0.5)
小発作てんかん	1 (0.3)	頑固	1 (0.3)
睡眠の質低下	1 (0.3)	腎および尿路障害	4 (1.0)
姿勢時振戦	1 (0.3)	頻尿	1 (0.3)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	例数 (%)
多尿	1 (0.3)
尿失禁	1 (0.3)
尿閉	2 (0.5)
生殖系および乳房障害	1 (0.3)
希発月経	1 (0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (1.0)
咳嗽	1 (0.3)
呼吸困難	1 (0.3)
しゃっくり	2 (0.5)
皮膚および皮下組織障害	6 (1.5)
脱毛症	4 (1.0)

副作用の種類	例数 (%)
光線過敏性反応	1 (0.3)
発疹	1 (0.3)
血管障害	3 (0.8)
潮紅	1 (0.3)
低血圧	1 (0.3)
蒼白	1 (0.3)

承認時の日本人を含めた国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験1、試験2、試験3及び1503試験）を併合
MedDRA version 20.1

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

2) Lennox-Gastaut 症候群（国際共同第Ⅲ相臨床試験：1601 試験パート 1 コホート A、1601 試験パート 1 コホート B、1601 試験パート 2 コホート A、1601 試験パート 2 コホート B）

安全性調査対象症例数	295
副作用等の発現症例数	177
副作用等の発現率	60.0%

副作用の種類	例数 (%)
血液およびリンパ系障害	3 (1.0)
貧血	2 (0.7)
内出血発生の増加傾向	3 (1.0)
心臓障害	1 (0.3)
右脚ブロック	1 (0.3)
内分泌障害	4 (1.4)
高プロラクチン血症	4 (1.4)
胃腸障害	37 (12.5)
腹痛	1 (0.3)
呼気臭	1 (0.3)
便秘	7 (2.4)
下痢	15 (5.1)
嚥下障害	2 (0.7)
軟便	1 (0.3)
排便回数増加	1 (0.3)
流涎過多	3 (1.0)
嘔吐	7 (2.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	50 (16.9)
無力症	9 (3.1)
悪寒	1 (0.3)
泣き	2 (0.7)
疲労	38 (12.9)
歩行障害	4 (1.4)
発熱	1 (0.3)
感染症および寄生虫症	1 (0.3)
上気道感染	1 (0.3)
傷害、中毒および処置合併症	4 (1.4)
挫傷	2 (0.7)
眼外傷	1 (0.3)
頭部損傷	1 (0.3)
臨床検査	41 (13.9)
抗痙攣剤濃度増加	1 (0.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.3)
血中免疫グロブリン A 減少	1 (0.3)
血中プロラクチン増加	9 (3.1)
血中甲状腺刺激ホルモン減少	1 (0.3)
心エコー像異常	7 (2.4)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (0.7)
心拍数増加	1 (0.3)
平均赤血球容積増加	1 (0.3)
好中球数減少	1 (0.3)
血小板数減少	1 (0.3)
体重減少	23 (7.8)

副作用の種類	例数 (%)
体重増加	1 (0.3)
白血球数減少	1 (0.3)
代謝および栄養障害	77 (26.1)
食欲減退	76 (25.8)
過食	1 (0.3)
低アルブミン血症	1 (0.3)
過小食	1 (0.3)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.3)
筋緊張	1 (0.3)
神経系障害	91 (30.8)
動作時振戦	1 (0.3)
運動失調	2 (0.7)
発作症状の変化	10 (3.4)
意識レベルの低下	1 (0.3)
浮動性めまい	5 (1.7)
よだれ	3 (1.0)
測定障害	1 (0.3)
全身性強直性間代性発作	1 (0.3)
頭痛	1 (0.3)
知覚過敏	1 (0.3)
感覚鈍麻	1 (0.3)
筋緊張低下	3 (1.0)
嗜眠	13 (4.4)
精神的機能障害	1 (0.3)
小発作てんかん	1 (0.3)
側反弓	1 (0.3)
精神運動亢進	2 (0.7)
痙攣発作	16 (5.4)
群発発作	1 (0.3)
傾眠	48 (16.3)
会話障害	3 (1.0)
てんかん重積状態	2 (0.7)
振戦	7 (2.4)
精神障害	50 (16.9)
異常行動	7 (2.4)
感情不安定	2 (0.7)
感情障害	1 (0.3)
攻撃性	5 (1.7)
激越	2 (0.7)
不安	1 (0.3)
無感情	1 (0.3)
うつ病	1 (0.3)
摂食障害	1 (0.3)
遺尿	1 (0.3)
多幸気分	1 (0.3)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	例数 (%)
幻覚	1 (0.3)
過覚醒	1 (0.3)
不相応な情動	1 (0.3)
不眠症	9 (3.1)
易刺激性	11 (3.7)
気力低下	1 (0.3)
精神状態変化	1 (0.3)
気分動揺	1 (0.3)
拒絶症	1 (0.3)
神経過敏	1 (0.3)
悪夢	1 (0.3)
落ち着きのなさ	1 (0.3)
睡眠障害	5 (1.7)
社会逃避行動	1 (0.3)
腎および尿路障害	2 (0.7)
排尿回数減少	1 (0.3)
尿閉	1 (0.3)
生殖系および乳房障害	2 (0.7)
不規則月経	2 (0.7)

副作用の種類	例数 (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.3)
咳嗽	1 (0.3)
しゃっくり	1 (0.3)
皮膚および皮下組織障害	4 (1.4)
ざ瘡	1 (0.3)
脱毛症	2 (0.7)
男性型多毛症	1 (0.3)
発疹	1 (0.3)
血管障害	3 (1.0)
血腫	1 (0.3)
高血圧	1 (0.3)
低血圧	1 (0.3)

承認時の日本人を含めた国際共同第Ⅲ相臨床試験（1601試験）を併合

MedDRA version 20.1

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

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。

【解説】

本剤の臨床試験では過量投与は認められていないが、対象とする用量よりも高用量の過量投与が報告されていることから、CCSI及び米国添付文書を参考に設定した。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 薬剤交付前にアダプターをボトルに装着すること。

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

14.1.3 冷蔵又は凍結しないよう指導すること。

14.1.4 本剤は開封後3ヵ月以内に使用するよう指導すること。

【解説】

適用上の注意は本剤が適切に投与されるように一般的な実臨床上の注意事項に基づき、米国添付文書及び欧州連合製品概要を参考に設定した。

12. その他の注意

（1）臨床使用に基づく情報

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。

【解説】

抗てんかん薬は、あらゆる適応症でこれらの薬物を服用している患者において、自殺念慮又は自殺行動のリスクを高める可能性があることから、CCSI及び米国添付文書を参考に設定した。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

（２）非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験⁸³⁾

試験項目	動物種/系統	投与量・投与経路	結果
中枢神経系に及ぼす影響⁸⁴⁾			
機能観察総合評価 神経行動学的評価 (驚愕反射、自発運動量、学習・記憶) ⁸⁵⁾	SD ラット (雄雌各 n=10 / 群)	0、3.0、7.8、 17.3mg/kg/日 10 週間経口投与	全群：体温低下 全群（雄）：自発運動量の低下 17.3mg/kg/日群（雄）：立ち上がり行動回数の低下 7.8 及び 17.3mg/kg/日群（雌雄）：学習及び記憶のパフォーマンスにおけるエラー数の増加 (水迷路試験)
心血管系に及ぼす影響⁸⁶⁾			
血圧、心拍出量、全末梢血管抵抗、肺末梢血管抵抗、拍出量、心拍数、右心房圧、血液ガス ⁸⁶⁾	イヌ／ビーグル (雌雄各 n=3 / 群)	8.8mg/kg/日を 2 日間投与後、1.7mg/kg/日増量、最大 17.3mg/kg/日 13 週間経口投与	雄：肺動脈圧の減少（有意差あり） 雌：変化なし
心電図、頸動脈血圧 ⁸⁷⁾	イヌ／雑種 (雌雄・n 数不明)	0.9、1.7、3.5、6.9mg/kg 単回、又は 1.7mg/kg 反復静脈内投与（8 回） 4.3、8.6mg/kg 単回経口投与	0.9、1.7、3.5mg/kg 単回群：動脈圧の短時間の降圧応答、その後の長時間の大きな昇圧応答の二相性の変化 1.7mg/kg×8 回反復群：降圧期への影響なし 4.3mg/kg 単回群：血圧変化なし 8.6mg/kg 単回群：昇圧応答の増加
動脈圧他 ⁸⁷⁾	覚醒イヌ (系統・雌雄・n 数不明)	3.5mg/kg 静脈内投与	動脈圧が 60 分間で平均 28%上昇
心電図他 ⁸⁸⁾	イヌ／ビーグル (雌雄各 n=4、回復性試験各 n=2)	0、2.2、4.3、8.6mg/kg/日 17.3/13.0、25.9/17.3、43.2/21.6mg/kg/日* 43 週間経口投与 +28 日間回復性試験	心電図パラメータ変化なし
呼吸器系に及ぼす影響⁸⁴⁾			
呼吸数等 ⁸⁸⁾	イヌ／ビーグル (雌雄各 n=4、回復性試験 n=2)	0、2.2、4.3、8.6mg/kg/日 17.3/13.0、25.9/17.3、43.2/21.6mg/kg/日* 43 週間経口投与 +28 日間回復性試験	影響なし
呼吸数等 ⁸⁹⁾	イヌ (系統・雌雄・n 数不明)	0.9～8.6mg/kg 単回静脈内投与 4.3～8.6mg/kg 単回経口投与	影響なし
呼吸数等 ⁹⁰⁾	Wistar ラット (雄 n=10/群)	デクスフェンフルラミン 4.3mg/kg 単回腹腔内投与	デクスフェンフルラミンは呼吸数を減少させ、1 回換気量を増加させたが、分時換気量に影響なし

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

試験項目	動物種/系統	投与量・投与経路	結果
消化管及び泌尿生殖器系 ⁹¹⁾			
消化器系、泌尿器系への作用	イヌ (系統・雌雄・ n 数不明)	0.9～8.6mg/kg 単回静脈 内投与 4.3～8.6mg/kg 単回経口 投与	影響なし

* 投与量 (mg/kg/日)

投与群	1 日目	2-5 日目	6-14 日目	15-21 日目	22-28 日目	29 日目以降
17.3/13.0mg/kg/日群	17.3	0	8.6	13.0	13.0	13.0
25.9/17.3mg/kg/日群	25.9	0	8.6	13.0	17.3	17.3
43.2/21.6mg/kg/日群	43.2	0	8.6	13.0	17.3	21.6

(3) その他の薬理試験

- ・フェンフルラミンは、セロトニン作動性の作用機序を介して、間接的にドーパミンの放出を増加させると考えられている⁹²⁾。
- ・ラットのプロラクチン及びコルチコステロンに対するフェンフルラミンの副次的薬理作用として、フェンフルラミンがセロトニン作動性機序を介してプロラクチン分泌を刺激するが、コルチコステロンに対する効果はセロトニンによって仲介されないことが示された⁹³⁾。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験^{65, 94, 95)}

動物種	投与方法	投与量	毒性用量	結果
SD ラット (n=36)	1 日 1 回 3 日 間経口投与	17.3mg/kg/日	17.3mg/kg 超	立毛、被毛の赤色汚れ（鼻口部、眼瞼、眼窩周囲部）、眼漏、黄色変色・湿気（泌尿生殖器領域）
イヌ／ビーグル (雄 n=6)	単回投与 1 日 1 回 3 日 間経口投与	17.3mg/kg 8.6mg/kg/日 に減量	17.3mg/kg 超	過剰な舐め行動、散瞳、凝視、嘔吐、啼鳴の頻度上昇等 n=1 に赤色眼、啼鳴の頻度上昇
イヌ／ビーグル (雌雄各 n=4 ～6)	経口投与 (反復投与試験の初回投与データ)	0、2.2、4.3、 8.6、17.3、 25.9、 43.2mg/kg	43.2mg/kg 超	4.3mg/kg 以上の投与群：活動性低下 8.6mg/kg 以上の投与群：後肢開脚、啼鳴 17.3mg/kg 以上の投与群：痙攣（非持続性） 25.9mg/kg 以上の投与群：振戦、反応性亢進 43.2mg/kg 以上の投与群：円背位

(2) 反復投与毒性試験^{65, 96)}

動物種／系統	投与方法	投与量	無毒性量	結果（毒性と考えられる所見のみ記載）
ラット／SD (雌雄各 n=15)	13 週間経口投与	0、3.0、4.3、 6.9、11.2、 17.3mg/kg/日	17.3mg/kg/日	本剤の毒性に起因する所見はみられなかった。
ラット／SD (雌雄各 n=15、 回復性試験 n=5)	26 週間経口投与 +28 日間回復性試験	0、4.3、8.6、 17.3、 25.9mg/kg/日	8.6mg/kg/日	17.3mg/kg/日以上：平均体重、体重増加量及び摂餌量の減少。 25.9mg/kg/日：肺胞マクロファージの凝集（肺胞腔の大部分）と炎症細胞の浸潤。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

イヌ／ビーグル (雌雄各 n=4、回復性 試験 n=2)	43 週間経口投 与 +28 日間回復 性試験	0、2.2、4.3、 8.6mg/kg/日 17.3/13.0、 25.9/17.3、 43.2/21.6mg/k g/日*	8.6mg/kg/日	17.3/13.0mg/kg/日以上：外観痩身化、痙攣 (初回投与後のみ)が生じ、回復期間終了ま でに完全には消失しなかった。 43.2/21.6mg/kg/日：平均体重の減少。
---------------------------------------	----------------------------------	---	------------	--

*前頁「投与量」参照

(3) 遺伝毒性試験⁹⁷⁾

1) 細菌を用いた復帰突然変異試験 (*in vitro*)

ネズミチフス菌株 TA98、TA100、TA1535 及び TA1537、並びに大腸菌株 WP2*uvrA* を用い、代謝活性化系の存在下及び非存在下で変異原性の評価を行った結果、フェンフルラミンは変異原性を示さなかった。

2) ラット骨髄における小核試験及び肝臓を用いたコメットアッセイのコンビネーション試験 (*in vivo*)

フェンフルラミンを SD ラットに 0 (溶媒)、15.1、30.2 及び 60.5mg/kg の用量で強制経口投与した。60.5mg/kg/日は用量設定試験から最大耐量と判断した。その結果、フェンフルラミンは染色体損傷を誘発しなかった。

(4) がん原性試験

1) マウスを用いた試験 (短期試験)⁹⁸⁾

CByB6F1/Tg rasH2 ヘミ接合型 (トランスジェニック) マウスに 51.8mg/kg/日までの用量で 6 ヶ月間投与した試験 (5 群、雌雄各 n=25/群) では、いずれの投与量でもフェンフルラミン投与に関連する発がん性は認められなかった。

投与量 51.8mg/kg/日での雌雄平均化した AUC_{0-t} は、フェンフルラミンについてはヒト曝露量 (0.7mg/kg/日投与時) の約 17 倍、ノルフェンフルラミンについては約 23 倍であった。同様に、投与量 51.8mg/kg/日での雌雄平均化した C_{max} は、フェンフルラミンについてはヒト曝露量 (0.7mg/kg/日投与時) の約 38 倍、ノルフェンフルラミンについては約 28 倍であった。

2) ラットを用いた試験 (長期試験)⁹⁹⁾

SD ラットに 6.9mg/kg/日までの用量で 2 年間投与した試験 (4 群、雌雄各 n=60/群) において、いずれの投与量でもフェンフルラミン投与に関連する発がん性は認められなかった。

この試験における高用量 6.9mg/kg/日での雌雄平均化した AUC_{0-t} は、フェンフルラミンについてヒト曝露量 (0.7mg/kg/日投与時) は約 5 倍、ノルフェンフルラミンについては約 11 倍であった。同様に、高用量 6.9mg/kg/日での雌雄平均化した C_{max} は、フェンフルラミンについてはヒト曝露量 (0.7mg/kg/日投与時) の約 7 倍、ノルフェンフルラミンについては約 14 倍であった。

IX. 非臨床試験に関する項目

(5) 生殖発生毒性試験

1) 受胎能及び初期胚発生試験 (ラット) ¹⁰⁰⁾

SD ラットに 1 日 1 回 (0~17.3mg/kg/日) フェンフルラミンを経口投与したところ、雄では不妊との直接的な関連は認められなかった。雌でも子宮又は卵巣のその他の変化はみられず、胎盤又は性周期に対するフェンフルラミンの影響は認められなかった。

なお、生存胚及び着床数の減少、並びに着床前胚損失率及び着床後胚損失率の増加は、交配前期間及び妊娠初期双方の大幅な体重減少として実質的な母体毒性を伴う用量で認められた。

2) 胚・胎児発生試験 (ラット、ウサギ) ^{101, 102)}

SD ラットの母体毒性は、フェンフルラミン 8.6mg/kg/日以上で摂餌量減少及び体重増加減少又は体重減少が認められた。発生毒性は、いずれの投与量でもフェンフルラミンの影響は認められなかった。フェンフルラミン 34.6mg/kg/日投与で観察された奇形の増加は、胎児体重の減少、後肢回転異常及び口蓋裂の発生率上昇と関連した。

NZW ウサギの母体毒性は、散瞳がフェンフルラミン 8.6mg/kg/日 (ウサギ 3 匹に 16 回) 及び 13.0mg/kg/日 (ウサギ 12 匹に 40 回) 投与で認められ、呼吸数増加が 13.0mg/kg/日投与でのみ認められた。母動物の体重はすべての用量で減少した。発生毒性は、すべての投与量で着床後胚損失が認められた。

これらの所見に基づき、母動物に対する無毒性量は 13.0mg/kg/日と推定されたが、再評価により母動物に対する無毒性量は 4.3mg/kg/日未満が推奨された。

3) 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 (ラット) ¹⁰³⁾

SD ラット母動物の一般毒性は、フェンフルラミン 34.6mg/kg/日群の妊娠期間及び授乳期間中に認められた。体重の統計学的に有意な減少は、妊娠期間中すべての用量で認められた。

出生児毒性については、分娩後 4 日までにフェンフルラミン 34.6mg/kg/日群のすべての出生児が死亡した。出生児の平面正向反射は 4.3 及び 8.6mg/kg/日投与、走地性は 8.6mg/kg/日投与でフェンフルラミンによる影響を受けた。分娩後 3 日から 7 日で平面正向反射の基準を達成した出生児の割合が統計学的に有意に減少したが、分娩後 9 日以降では認められなかった。負の走地性の基準を達成した出生児の割合減少は分娩後 9 日にのみ認められたが、その後は対照群と同様であった。聴覚驚愕反射に関するフェンフルラミンの影響は認められなかった。

4) 幼若動物を用いた毒性試験 (ラット) ⁸⁵⁾

生後 7 日目の幼若 SD ラットに、生後 76 日目までフェンフルラミンを経口投与後、4 週間の回復性試験を行ったところ、フェンフルラミン投与に関連した行動変化は消失し、回復性が認められた。また、性成熟に影響は認められず、性周期、交配及び受胎率又は子宮及び卵巣パラメータへの影響は認められなかった。

(6) 局所刺激性試験 (ラット、イヌ) ¹⁰⁴⁾

フェンフルラミンの経口／胃腸管刺激は、ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験で評価しており、ラット及びイヌを用いた 13、26 及び 43 週間経口投与毒性試験又はマウス及びラットを用いたがん原性試験では、投与に関連した肉眼的又は顕微鏡的な病理学的所見は認められなかった。GLP (医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準) に適合した幼若ラットを用いた毒性試験でも、経口／胃腸管の局所有害作用のエビデンスは認められなかった。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

(7) その他の特殊毒性

1) 光毒性¹⁰⁵⁾

フェンフルラミンは 290～700nm の範囲の光を吸収しない。フェンフルラミン及びノルフェンフルラミンの *in vitro* でのメラニン結合性は、メラニン結合性が低い比較対照薬のピルフェニドンと同程度であった。フェンフルラミンの広範囲な臨床使用及び *in vitro* 試験において、フェンフルラミン及びノルフェンフルラミンは光反応性あるいは光毒性を示さなかった。

2) 免疫毒性¹⁰⁶⁾

げっ歯類及び非げっ歯類の動物種にフェンフルラミンを反復経口投与したところ、投与に関連する免疫毒性を示すエビデンスは認められなかった。

3) 依存性¹⁰⁷⁾

フェンフルラミンはアンフェタミン類縁体であり、脳の皮質領域に分布するが、ドーパミン作動性活性がなく、機能観察総合評価及び自発運動量検査では自発運動を刺激しない。フェンフルラミンは条件付け場所嗜好性試験で強化因子として働かず、動物はフェンフルラミンを自己投与しない。さらに、フェンフルラミンの内受容性シグナルは、アンフェタミンやコカインなどの他の覚せい剤に当てはまらない。

4) 心毒性（マウス、ラット、イヌ）¹⁰⁸⁾

フェンフルラミン、セロトニン、心臓弁の研究では、未だに心臓弁膜症の機序の明らかな知見は存在しない。大動脈弁及び僧帽弁の顕微鏡的検査を含む毒性試験が実施された¹⁰⁹⁾が、検討したいずれの用量でも弁変形所見は認められなかった。

5) 薬剤誘発性肺動脈性肺高血圧症¹¹⁰⁾

フェンフルラミンは肺動脈性肺高血圧症を誘発することが示唆されている 16 種類を超える構造的に異なる化合物の 1 つであり、肺動脈性肺高血圧症の発症は、慢性閉塞性肺疾患、間質性肺疾患、閉塞性睡眠時無呼吸、及びその他の疾患などの多くのリスク因子に関連すると報告されている。このため、フェンフルラミンの投与に関連する肺動脈性肺高血圧症の機序を特定するのは困難であり、その動物モデルはヒトでの本疾患を十分に示すものではなく、有用性は限定的である。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：フィンテプラ内用液 2.2mg/mL

劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

有効成分：フェンフルラミン塩酸塩

劇薬

2. 有効期間

有効期間：48 ヶ月

3. 包装状態での貯法

貯法：室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有

くすりのしおり：有

その他患者向け資材：有

フィンテプラ®を服用される患者さんご家族へ

（「I. 4. 適正使用に関して周知すべき特性」「IV. 1 1. 別途提供される資材類」「XIII. 2. その他の関連資料」の項参照）

6. 同一成分・同効薬

〈Dravet 症候群〉

同効薬：（成 分）スチリペントール製剤

（販売名）ディアコミット®ドライシロップ分包 250mg

ディアコミット®ドライシロップ分包 500mg

ディアコミット®カプセル 250mg

〈Lennox-Gastaut 症候群〉

同効薬：（成 分）ラモトリギン製剤

（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

（成 分）ルフィナミド製剤

（販売名）イノベロン®錠 100mg

イノベロン®錠 200mg

7. 国際誕生年月日

2020 年 6 月 25 日（米国）

X. 管理的事項に関する項目

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始 年月日
フィンテプラ 内用液 2.2mg/mL	2022 年 9 月 26 日	30400AMX00433000	2022 年 11 月 16 日	2022 年 11 月 16 日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

効能又は効果追加承認年月日：2024 年 3 月 26 日

内容：Lennox-Gastaut 症候群

用法及び用量追加承認年月日：2024 年 3 月 26 日

内容：Lennox-Gastaut 症候群に対する用法及び用量の追加

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

Dravet 症候群：

10 年：2022 年 9 月 26 日～2032 年 9 月 25 日（希少疾病用医薬品）

Lennox-Gastaut 症候群：

10 年：2024 年 3 月 26 日～2034 年 3 月 25 日（希少疾病用医薬品）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準収 載医薬品コード	個別医薬品コード (YJ コード)	HOT (9 桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
フィンテプラ 内用液 2.2mg/mL	1139016S1020	1139016S1020	129264001	622926401

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) Dravet C. : Dev Med Child Neurol. 2011 ; **53** (Suppl 2) : 1-6 (PMID : 21504424)
- 2) Takayama R, *et al.* : Epilepsia. 2014 ; **55** : 528-538 (PMID : 24502503)
- 3) Ceulemans B, *et al.* : Epilepsia. 2012 ; **53** : 1131-1139 (PMID : 22554283)
- 4) Ceulemans B, *et al.* : Epilepsia. 2016 ; **57** : e129-134 (PMID : 27197941)
- 5) 社内資料 : Dravet 症候群患者を対象とした国際共同第III相臨床試験 (試験 1) (2022 年 9 月 26 日承認、CTD2.7.6.8)
- 6) 社内資料 : Dravet 症候群患者に本剤とスチリペントールを併用投与した国際共同第III相臨床試験 (試験 2 コホート 2) (2022 年 9 月 26 日承認、CTD2.7.6.9)
- 7) 社内資料 : 長期安全性を評価した国際共同第III相非盲検継続試験 (中間報告データカットオフ日 : 2018 年 3 月 13 日) (1503 試験) (2022 年 9 月 26 日承認、CTD2.7.6.11)
- 8) 社内資料 : Dravet 症候群患者を対象とした国際共同第III相臨床試験 (試験 3) (2022 年 9 月 26 日承認、CTD2.7.6.10)
- 9) 社内資料 : Lennox-Gastaut 症候群患者を対象とした国際共同第III相臨床試験 (1601 試験パート 1 コホート A) (2024 年 3 月 26 日承認、CTD2.7.6.1.1)
- 10) 社内資料 : Lennox-Gastaut 症候群患者を対象とした国際共同第III相臨床試験 (1601 試験パート 1 コホート B) (2024 年 3 月 26 日承認、CTD2.7.6.1.2)
- 11) 社内資料 : 日本人及び白人の健康成人被験者を対象とした薬物動態及び薬物相互作用を評価する試験 (1803 試験) (2022 年 9 月 26 日承認、CTD2.7.6.1)
- 12) 社内資料 : 臨床的安全性－健康成人を対象とした第 I 相試験 (1803 試験) (2022 年 9 月 26 日承認、CTD2.7.4.4.8.2、2.7.4.1.5.1)
- 13) 社内資料 : Dravet 症候群患者に本剤とスチリペントールを併用投与した第 I 相、非盲検試験 (試験 2 コホート 1) (2022 年 9 月 26 日承認、CTD2.7.6.3)
- 14) 社内資料 : 臨床的安全性－Dravet 症候群患者を対象とした第 I 相試験 (試験 2 コホート 1) (2022 年 9 月 26 日承認、CTD2.7.4.4.8.1、2.7.4.1.4.1)
- 15) 社内資料 : 健康被験者を対象とした QT/QTc 評価試験 (1603 試験) (2022 年 9 月 26 日承認、CTD2.7.6.2)
- 16) 社内資料 : 健康被験者で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パラメータの要約 (2022 年 9 月 26 日承認、CTD2.5.3.3.1)
- 17) 社内資料 : 臨床薬理試験における体重減少 (2022 年 9 月 26 日承認、CTD2.7.2.3.3.5)
- 18) Vickers SP, *et al.* : Neuropharmacology. 2001 ; **41** : 200-209 (PMID : 11489456)
- 19) 社内資料 : 臨床的安全性－比較的よくみられる有害事象 (2022 年 9 月 26 日承認、CTD2.7.4.2.2)
- 20) 社内資料 : ISS-DB 安全性解析対象集団及び LTS-DB 解析対象集団 (2022 年 9 月 26 日承認、CTD2.7.4.4.5.1)
- 21) 社内資料 : ヒトでの学習及び記憶 (2022 年 9 月 26 日承認、CTD2.6.6.8.3.3)
- 22) 社内資料 : 長期安全性を評価した第III相非盲検継続試験 (中間報告データカットオフ日 : 2020 年 11 月 30 日) (1503 試験) (2022 年 9 月 26 日承認、CTD2.7.6.12)
- 23) 社内資料 : Lennox-Gastaut 症候群患者を対象とした国際共同第III相非盲検継続試験 (1601 試験パート 2 コホート A) (2024 年 3 月 26 日承認、CTD2.7.6.2.1)
- 24) 社内資料 : Lennox-Gastaut 症候群患者を対象とした国際共同第III相非盲検継続試験 (1601 試験パート 2 コホート B) (2024 年 3 月 26 日承認、CTD2.7.6.2.2)
- 25) 社内資料 : 腎機能障害患者における薬物動態の検討 (1902 試験) (2022 年 9 月 26 日承認、CTD2.7.6.4)
- 26) 社内資料 : 肝機能障害患者における薬物動態の検討 (1903 試験) (2022 年 9 月 26 日承認、CTD2.7.6.13)
- 27) Hekmatpanah CR and Peroutka SJ : Eur J Pharmacol. 1990 ; **177** : 95-98 (PMID : 1971219)
- 28) Rothman RB, *et al.* : Circulation. 2000 ; **102** : 2836-2841 (PMID : 11104741)
- 29) 社内資料 : ゼブラフィッシュモデルに対する作用 (2022 年 9 月 26 日承認、CTD2.6.2.2.3.1)
- 30) Sourbron J, *et al.* : ACS Chem Neurosci. 2016 ; **7** : 588-598 (PMID : 26822114)
- 31) Sourbron J, *et al.* : Front Pharmacol. 2017 ; **8** : 191 (PMID : 28428755)
- 32) Martin P, *et al.* : Int J Mol Sci. 2021 ; **22** : 8416 (PMID : 34445144)
- 33) 社内資料 : 受容体結合特性試験 (2022 年 9 月 26 日承認、CTD2.6.2.2.1.1)
- 34) 社内資料 : デクスフェンフルラミン、レボフェンフルラミン、ノルデクスフェンフルラミン及びノルレボフェンフルラミンの受容体結合活性 (2022 年 9 月 26 日承認、CTD2.6.2.2.1.2)
- 35) 社内資料 : 受容体におけるフェンフルラミン及びノルフェンフルラミンの機能活性 (2022 年 9 月 26 日承認、

XI. 文 献

- CTD2.6.2.2.1.3)
- 36) 社内資料：シグマ-1 受容体に対するフェンフルラミンの作用（2022 年 9 月 26 日承認、CTD2.6.2.2.1.4）
- 37) 社内資料：*In vitro* BiP アッセイにおけるフェンフルラミンの正のモジュレーターとしての作用（2022 年 9 月 26 日承認、CTD2.6.2.2.1.5）
- 38) 社内資料：ナトリウムチャンネル電流（IonChannelProfiler™）データの報告（2022 年 9 月 26 日承認、CTD2.6.2.2.1.6）
- 39) Catarino CB, *et al.* : Brain. 2011 ; **134**(Pt 10) : 2982-3010 (PMID : 21719429)
- 40) 社内資料：マウス発作モデルに対する作用（2022 年 9 月 26 日承認、CTD2.6.2.2.3.2）
- 41) Wong JC, *et al.* : FASEB J. 2017 ; **31**(suppl 1) : 813.7 (PMID : 該当なし)
- 42) Rodríguez-Muñoz M, *et al.* : Oncotarget. 2018 ; **9** : 23373-23389 (PMID : 29805740)
- 43) 社内資料：ラット発作モデルに対する作用（2022 年 9 月 26 日承認、CTD2.6.2.2.3.3）
- 44) Buterbaugh GG : Life Sci. 1978 ; **23** : 2393-2404 (PMID : 745519)
- 45) Lazarova M and Samanin R : Life Sci. 1983a ; **32** : 2343-2348 (PMID : 6843298)
- 46) 社内資料：日本人及び白人の健康成人を対象とした薬物動態試験（2022 年 9 月 26 日承認、CTD2.7.2.2.1.1）
- 47) 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、CTD2.7.2.2.1.5）
- 48) 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、CTD2.7.2.2.5.1）
- 49) 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、CTD2.7.2.2.2.2）
- 50) 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、CTD2.7.2.2.2.3）
- 51) 社内資料：薬物動態を含む第Ⅲ相臨床試験（2024 年 3 月 26 日承認、CTD2.7.2.2.2.1）
- 52) 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、CTD2.7.2.2.1.2）
- 53) 社内資料：本剤 0.7mg/kg を投与したときの薬物動態に及ぼす食事の影響（2022 年 9 月 26 日承認、CTD2.7.1.2.3.1）
- 54) 社内資料：健康被験者を対象とした薬物相互作用（パート 1）及び食事の影響（パート 2）を評価する試験（1505 試験）（2022 年 9 月 26 日承認、CTD2.7.6.5）
- 55) 社内資料：健康被験者を対象とした本剤と CYP 阻害剤／誘導剤との薬物相互作用試験（1904 試験）（2022 年 9 月 26 日承認、CTD2.7.6.7）
- 56) 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、CTD2.7.2.2.1.4）
- 57) 社内資料：母集団薬物動態モデル及び生理学的薬物速度論モデルの結果（2022 年 9 月 26 日承認、CTD2.7.2.2.5.3）
- 58) 社内資料：肝機能障害の影響（2022 年 9 月 26 日承認、CTD2.7.2.3.4.6）
- 59) 社内資料：腎機能障害の影響（2022 年 9 月 26 日承認、CTD2.7.2.3.4.5）
- 60) Marchant NC, *et al.* : Xenobiotica. 1992 ; **22** : 1251-1266 (PMID : 1492418)
- 61) 社内資料：吸収（2022 年 9 月 26 日承認、CTD2.7.2.3.1.1）
- 62) Bever KA and Perry PJ : Am J Health Syst Pharm. 1997 ; **54** : 2059-2072 (PMID : 9377205)
- 63) Pinder RM, *et al.* : Drugs. 1975 ; **10** : 241-323 (PMID : 765100)
- 64) Splnelli R, *et al.* : Xenobiotica. 1988 ; **18** : 573-584 (PMID : 3400275)
- 65) Gilbert DL, *et al.* : Toxicol Appl Pharmacol. 1971 ; **19** : 705-711 (PMID : 5002290)
- 66) 社内資料：ラットを用いたフェンフルラミン塩酸塩の強制経口投与による胚・胎児発生に関する試験（2022 年 9 月 26 日承認、CTD2.6.4.4.5.1）
- 67) 社内資料：妊婦及び授乳婦（2022 年 9 月 26 日承認、CTD2.7.2.3.4.7）
- 68) 社内資料：血球への移行（2022 年 9 月 26 日承認、CTD2.6.4.4.3.2）
- 69) 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、CTD2.7.2.2.3.1）
- 70) 社内資料：代謝（2022 年 9 月 26 日承認、CTD2.7.2.3.1.3）
- 71) 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、CTD2.7.2.2.3.6）
- 72) 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、CTD2.7.2.2.3.3）
- 73) Brownsill R, *et al.* : J Chromatogr. 1991 ; **562** : 267-277 (PMID : 2026697)
- 74) Richards R : Doctoral thesis, University of Surrey (United Kingdom). 1985 (PMID : 該当なし)
- 75) 社内資料：マウス、ラット、イヌ及びヒトにおけるフェンフルラミンの単回経口投与後の *in vivo* 代謝（2022 年 9 月 26 日承認、CTD2.6.4.5.5）

XI. 文 献

- 76) 社内資料：排泄（2022年9月26日承認、CTD2.7.2.3.1.4）
- 77) Bruce RB : J Pharm Sci. 1968 ; **57** : 1173-1176 (PMID : 5662056)
- 78) Beckett AH : J Pharm Pharmacol. 1967 ; **19**(Suppl) : 42S-49S (PMID : 4383855)
- 79) 社内資料：Caco-2細胞でのフェンフルラミン及びノルフェンフルラミンの *in vitro* 双方向透過性試験（2022年9月26日承認、CTD2.7.2.2.3.10）
- 80) 社内資料：トランスポーターに対する阻害作用及び基質特性を検討した *in vitro* 試験（2022年9月26日承認、CTD2.7.2.2.3.11）
- 81) 社内資料：腎機能障害患者における薬物動態の検討（1902試験）（2022年9月26日承認、CTD2.7.2.2.1.6）
- 82) 社内資料：肝機能障害患者における薬物動態の検討（1903試験）（2022年9月26日承認、CTD2.7.2.2.1.7）
- 83) 社内資料：安全性薬理試験（2022年9月26日承認、CTD2.6.2.4）
- 84) 社内資料：安全性薬理試験－中枢及び末梢神経系（2022年9月26日承認、CTD2.6.2.4.1）
- 85) 社内資料：幼若アルビノラットを用いたフェンフルラミン塩酸塩の10週間強制経口投与毒性試験及び4週間回復性試験（2022年9月26日承認、CTD2.6.6.6.2.2）
- 86) 社内資料：安全性薬理試験－心血管系（2022年9月26日承認、CTD2.6.2.4.2）
- 87) Franko BV, *et al.* : J Pharm Pharmacol. 1965 ; **17** : 222-226 (PMID : 14327709)
- 88) 社内資料：ビーグル犬を用いたフェンフルラミン塩酸塩の43週間強制経口投与試験及び28日間回復性試験（2022年9月26日承認、CTD2.6.6.3.2.1）
- 89) 社内資料：安全性薬理試験－呼吸器系（2022年9月26日承認、CTD2.6.2.4.3）
- 90) Annerbrink K, *et al.* : J Psychopharmacol. 2010 ; **24** : 1793-1801 (PMID : 19825902)
- 91) 社内資料：安全性薬理試験－消化管及び泌尿生殖器系（2022年9月26日承認、CTD2.6.2.4.4）
- 92) Rothman RB and Baumann M : Expert Opin Drug Saf. 2009 ; **8** : 317-329 (PMID : 19505264)
- 93) Van de Kar LD, *et al.* : Neuroendocrinology. 1985 ; **41** : 283-288 (PMID : 2931613)
- 94) 社内資料：単回投与毒性試験（2022年9月26日承認、CTD2.6.6.2）
- 95) 社内資料：ビーグル犬を用いたフェンフルラミン塩酸塩の43週間強制経口投与試験及び28日間回復性試験（2022年9月26日承認、CTD2.6.6.2.3）
- 96) 社内資料：反復投与毒性試験（2022年9月26日承認、CTD2.6.6.3）
- 97) 社内資料：遺伝毒性試験（2022年9月26日承認、CTD2.6.6.4）
- 98) 社内資料：CByB6F1/Tg rasH2 ヘミ接合マウスを用いたフェンフルラミン塩酸塩の6ヵ月間強制経口投与がん原性試験（2022年9月26日承認、CTD2.6.6.5.1.3）
- 99) 社内資料：ラットを用いたフェンフルラミン塩酸塩の2年間強制経口投与がん原性試験（2022年9月26日承認、CTD2.6.6.5.2.1）
- 100) 社内資料：ラットを用いたフェンフルラミン塩酸塩の受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（2022年9月26日承認、CTD2.6.6.6.1.1）
- 101) 社内資料：ラットを用いたフェンフルラミン塩酸塩の強制経口投与による胚・胎児発生に関する試験（2022年9月26日承認、CTD2.6.6.6.1.3）
- 102) 社内資料：ウサギを用いたフェンフルラミン塩酸塩の経口（胃管）投与による胚・胎児発生に関する試験（2022年9月26日承認、CTD2.6.6.6.1.5）
- 103) 社内資料：ラットを用いたフェンフルラミン塩酸塩の経口（強制）投与による出生前／出生後の発生に関する試験及び出産後の行動／機能評価（2022年9月26日承認、CTD2.6.6.6.1.6）
- 104) 社内資料：局所刺激性試験（2022年9月26日承認、CTD2.6.6.7）
- 105) 社内資料：光毒性試験（2022年9月26日承認、CTD2.6.6.8.6）
- 106) 社内資料：免疫毒性試験（2022年9月26日承認、CTD2.6.6.8.4）
- 107) 社内資料：依存性試験（2022年9月26日承認、CTD2.6.6.8.5）
- 108) 社内資料：心毒性（2022年9月26日承認、CTD2.6.6.8.1）
- 109) 社内資料：Zogenix 社が実施した毒性試験における弁の病理組織学的検査結果（2022年9月26日承認、CTD2.6.6.8.1.7）
- 110) 社内資料：薬剤誘発性肺動脈性肺高血圧症（2022年9月26日承認、CTD2.6.6.8.2）

2. その他の参考文献

該当しない

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤は、米国及び欧州連合で承認されている（2024年2月時点）。

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国の承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

4. 効能又は効果

他の抗てんかん薬で十分な効果が認められない下記の患者におけるてんかん発作に対する抗てんかん薬との併用療法

○Dravet 症候群

○Lennox-Gastaut 症候群

6. 用法及び用量

〈Dravet 症候群〉

(1) スチリペントールを併用する場合

通常、成人及び2歳以上の小児には、フェンフルラミンとして1日 0.2mg/kg を1日2回に分けて経口投与する。なお、症状により1日 0.4mg/kg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて行うこと。また、1日用量として 17mg を超えないこと。

(2) スチリペントールを併用しない場合

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

〈Lennox-Gastaut 症候群〉

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

米国における添付文書の概要

販売名	FINTEPLA 内用液
会社名	UCB, Inc.
剤形・規格	内用液：フェンフルラミン 2.2mg/mL
承認年月	2020年6月
効能又は効果	本剤は、2歳以上の患者を対象とし、Dravet 症候群及び Lennox-Gastaut 症候群に伴うてんかん発作の治療を適応とする。
用法及び用量	本剤投与開始前の評価 本剤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。 投与情報 本剤は経口投与とし、食事の有無にかかわらず服用可能である。 Dravet 症候群 ・ Dravet 症候群患者では、初回の開始用量及び維持用量は 0.1mg/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本剤 0.1mg/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 Dravet 症候群患者は、最大推奨維持用量 0.35mg/kg 1日2回（1日最大投与量 26mg）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。

XII. 参考資料

	・スチリペントール及びクロバザムを併用し、本剤 0.1mg/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 Dravet 症候群患者は、最大推奨維持用量 0.2mg/kg 1 日 2 回（1 日最大投与量 17mg）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。 Lennox-Gastaut 症候群 ・Lennox-Gastaut 症候群患者では、初回の開始用量は 0.1mg/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本剤に対し忍容性がある Lennox-Gastaut 症候群患者は、推奨維持用量 0.35mg/kg 1 日 2 回（1 日最大投与量 26mg）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、本剤に対し忍容性がある Lennox-Gastaut 症候群患者は、推奨維持用量 0.2mg/kg 1 日 2 回（1 日最大投与量 17mg）まで漸増すること。 表 1 FINTEPLA 推奨漸増スケジュール*																										
	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th><th colspan="2">スチリペントール非併用*</th><th colspan="2">スチリペントール 及びクロバザム併用</th></tr> <tr> <th>体重に基づく用量</th><th>1 日最大投与量[‡]</th><th>体重に基づく用量</th><th>1 日最大投与量[‡]</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>初回投与量[†]</td><td>0.1mg/kg 1 日 2 回</td><td>26mg</td><td>0.1mg/kg 1 日 2 回</td><td>17mg</td></tr> <tr> <td>7 日目</td><td>0.2mg/kg 1 日 2 回</td><td>26mg</td><td>0.15mg/kg 1 日 2 回</td><td>17mg</td></tr> <tr> <td>14 日目**</td><td>0.35 mg/kg 1 日 2 回</td><td>26 mg</td><td>0.2 mg/kg 1 日 2 回</td><td>17 mg</td></tr> </tbody> </table>					スチリペントール非併用*		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 [†]	0.1mg/kg 1 日 2 回	26mg	0.1mg/kg 1 日 2 回	17mg	7 日目	0.2mg/kg 1 日 2 回	26mg	0.15mg/kg 1 日 2 回	17mg	14 日目**	0.35 mg/kg 1 日 2 回	26 mg	0.2 mg/kg 1 日 2 回
	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 [†]	0.1mg/kg 1 日 2 回	26mg	0.1mg/kg 1 日 2 回	17mg																							
7 日目	0.2mg/kg 1 日 2 回	26mg	0.15mg/kg 1 日 2 回	17mg																							
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。

†Dravet 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。

**Lennox-Gastaut 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、重篤な腎障害患者、又は肝障害患者に投与する場合は、「用法・用量」を参照。

本剤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、本剤投与中は 6 ヶ月ごと、また投与終了後は 3～6 ヶ月目に心エコー検査による評価を行うこと。

本剤の中止

本剤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。

（米国添付文書：2023 年 12 月）

欧州連合における製品概要の概要

販売名	Fintepla 2.2mg/mL 内用液		
会社名	UCB Pharma S.A.		
剤形・規格	内用液：フェンフルラミン 2.2 mg/mL（フェンフルラミン塩酸塩として）		
承認年月	2020 年 12 月		
効能又は効果	本剤は、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、Dravet 症候群及び Lennox-Gastaut 症候群に伴うてんかん発作の治療を適応とする。		
用法及び用量	本剤は、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。		
	本剤は、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。		
	Dravet 症候群における推奨用量		
		スチリペントール <u>非併用</u>	スチリペントール <u>併用</u>
	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

XII. 参考資料

		(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)

* 本剤に忍容性があり、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。

Lennox-Gastaut 症候群における推奨用量

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～ 必要に応じさらに 漸増**	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)

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

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。

投与方法

本剤は経口投与とする。

本剤は食事の有無にかかわらず服用可能である。

本剤は市販の胃及び経鼻胃栄養チューブに適合する。

本剤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。

(欧州連合製品概要：2023年10月)

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦への投与に関する海外情報

日本の電子添文の「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国添付文書、欧州連合製品概要の記載及びオーストラリア分類とは異なる。

本邦における使用上の注意

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。

XII. 参考資料

FDA（米国添付文書の記載）

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.

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.

（米国添付文書：2023年12月）

欧州連合製品概要

4. CLINICAL PARTICULARS

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).

XII. 参考資料

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).

(欧州連合製品概要：2023 年 10 月)

TGA (オーストラリアの分類)

Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy: Category B2

参考：分類の概要

オーストラリアの分類：Category B2

Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals are inadequate or may be lacking, but available data show no evidence of an increased occurrence of fetal damage.

(TGA：2024 年 2 月)

XII. 参考資料

(2) 小児への投与に関する海外情報

日本の電子添文の記載は以下のとおりであり、米国添付文書及び欧州連合製品概要とは異なる。

本邦における使用上の注意

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。

出典	記載内容
米国添付文書 ：2023年12月	8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS 8.4 Pediatric Use The safety and effectiveness of FINTEPLA for the treatment of seizures associated with Dravet Syndrome and Lennox-Gastaut Syndrome have been established in patients 2 years of age and older. 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. <u>Juvenile Animal Data</u> 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.
欧州連合 製品概要 ：2023年10月	4. CLINICAL PARTICULARS 4.2 Posology and method of administration <u>Special populations</u> <i>Paediatric population</i> The safety and efficacy of Fintepla in children below 2 years of age has not yet been established. No data are available.

XIII. 備 考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

追加のリスク最小化活動に関連する資料：

- ・医療従事者向け資料：フィンテプラ®内用液 2.2mg/mL 適正使用ガイド
- ・患者向け資料：フィンテプラ®を服用される患者さんご家族へ
(独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページ参照)

<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch>

