

フィンテプラ内用液2.2 mg/mL
に係る医薬品リスク管理計画書

ユーシービージャパン株式会社

フィンテプラ内用液 2.2 mg/mL に係る
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	フィンテプラ内用液2.2 mg/mL	有効成分	フェンフルラミン塩酸塩
製造販売業者	ユーシービージャパン株式会社	薬効分類	871139
提出年月日		令和7年1月31日	

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	セロトニン症候群	なし
肺動脈性肺高血圧症	自殺念慮・自殺企図	
食欲減退・体重減少		

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
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）
3. 有効性に関する調査・試験の概要
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
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

各項目の内容はRMPの本文でご確認下さい。

(別紙様式1)

医薬品リスク管理計画書

会社名：ユーシービージャパン株式会社

品目の概要			
承認年月日	2022年9月26日	薬効分類	871139
再審査期間	〈Dravet 症候群〉 10年(2032年9月25日まで) 〈Lennox-Gastaut 症候群〉 10年(2034年3月25日まで)	承認番号	30400AMX00433000
国際誕生日	2020年6月25日		
販売名	フィンテプラ内用液 2.2mg/mL		
有効成分	フェンフルラミン塩酸塩		
含量及び剤型	1 ボトル (60 mL) 中にフェンフルラミン塩酸塩 2.5 mg/mL (フェンフルラミンとして 2.2 mg/mL) を含有する経口液剤		
用法及び用量	<p>〈Dravet 症候群〉</p> <p>(1) スチリペントールを併用する場合 通常、成人及び2歳以上の小児には、フェンフルラミンとして1日 0.2 mg/kg を1日2回に分けて経口投与する。なお、症状により1日 0.4 mg/kg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて行うこと。また、1日用量として 17 mg を超えないこと。</p> <p>(2) スチリペントールを併用しない場合 通常、成人及び2歳以上の小児には、フェンフルラミンとして1日 0.2 mg/kg を1日2回に分けて経口投与する。なお、症状により1日 0.7 mg/kg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて行うこと。また、1日用量として 26 mg を超えないこと。</p> <p>〈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。</p>		

<p>効能又は効果</p>	<p>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</p> <ul style="list-style-type: none"> ○Dravet 症候群 ○Lennox-Gastaut 症候群
<p>承認条件</p>	<p>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。</p> <p>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。</p>
<p>備考</p>	<p>2024年3月26日に「他の抗てんかん薬で十分な効果が認められない Lennox-Gastaut 症候群患者におけるてんかん発作に対する抗てんかん薬との併用療法」の効能・効果で承認事項の一部変更承認を取得。</p>

<p>変更の履歴</p>	
<p>前回提出日：令和6年3月26日</p>	
<p>変更内容の概要：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 「2. 医薬品安全性監視計画の概要」の項、「4. リスク最小化計画の概要」の項の市販直後調査（Lennox-Gastaut症候群）による情報提供に関する記載を削除。（軽微変更） 2. 「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」の項及び「5.3 リスク最小化計画の一覧」の項の市販直後調査（Lennox-Gastaut症候群）の実施状況の実施状況及び作成予定日を変更。（軽微変更） 3. 医療従事者向け資材「適正使用ガイド」の改訂 	
<p>変更理由：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1, 2. 市販直後調査（Lennox-Gastaut 症候群）を終了したため。 3. 記載整備したため。 	

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
心臓弁膜疾患	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>フェンフルラミンとその代謝物であるノルフェンフルラミンは、セロトニントランスポーター蛋白との相互作用を介してセロトニンの細胞外レベルを上昇させ、セロトニン 5-HT2B 受容体アゴニスト活性を示す。心臓の主なセロトニン受容体である 5-HT2B 受容体に対して高い親和性を持ち、アゴニストとして機能することが知られている薬剤は、心臓弁肥厚のリスク増大に関連している可能性があるとの仮説がある^{1,2)}。しかしながら、5-HT2B 受容体を直接的又は間接的に活性化することが知られている薬剤で治療した患者の大規模集団を対象とした追跡調査において、心臓弁肥厚との関連性を見出すことはできなかった³⁾。したがって、心臓弁膜疾患（VHD）の発症に対するセロトニン関与説は仮説のままであり、科学的には証明されていない。</p> <p>本リスクの想定される作用機序は、フェンフルラミンのセロトニン放出剤としての作用に関連していると考えられるが、完全には解明されておらず、これまでのところ、どの動物モデルでも再現されていない。</p> <p>てんかん治療における用量よりも高用量な、成人の肥満治療における用量（60～120 mg/日）のフェンフルラミン投与例で、いくつかの重度又は致死的な VHD が報告された。フェンフルラミンは心臓弁膜異常との関連が報告されたことから、1997 年に世界中で販売が中止された^{4,5,6)}。</p> <p>フェンフルラミンを食欲抑制剤として高用量で投与したとき、VHD との関連が示唆されたことから、臨床試験では、心臓の安全性をモニタリングするために心エコー検査を実施した⁴⁾。Lennox-Gastaut 症候群患者に本剤を投与した、ZX008-1601 試験において、二重盲検期の日本人集団（パート 1 コホート B）の 0.2 mg/kg/日群で、僧帽弁閉鎖不全症が 1 例（9.1%：微量の僧帽弁逆流であり病的な逆流所見ではない）報告されている。</p> <p>また、海外の製造販売後安全性情報において、VHD の可能性がある症例が 1 例報告されている。</p> <p>成人の肥満治療において、VHD が副作用として報告されていることから、重要な特定されたリスクに設定した。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】 通常の医薬品安全性監視活動 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）</p> <p>【選択理由】 当該事象の発現状況を収集し、特定されたリスクのさらなる特徴付けのため実施する。 追加の医薬品安全性監視活動により、VHD の特定されたリスクのさらなる評価のためのデータを収集する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p>

	<ul style="list-style-type: none"> ・通常のリスク最小化活動 <ol style="list-style-type: none"> 1. 電子添文の「1. 警告」、「8. 重要な基本的注意」、「9.1 合併症・既往歴等のある患者」、「11.1 重大な副作用」の各項で注意喚起する。 2. 患者向医薬品ガイドによる情報提供 ・追加のリスク最小化活動 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材の作成、配布 2. 患者及び介助者向け資材の作成、提供 <p>【選択理由】 当該事象に関する情報を医療従事者及び患者／介助者に提供し、適正使用に関する理解を促し、本剤の治療開始及び継続の際に従うべき全ステップに関する指導と、VHD の症状が認められた場合の対処法について周知する。</p>
肺動脈性肺高血圧症	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>フェンフルラミンは、肺動脈性肺高血圧症（PAH）を誘発すると考えられている 16 種類を超える化合物の一つとされている⁷⁾。</p> <p>Dravet 症候群患者及び Lennox-Gastaut 症候群患者を対象に本剤を最長 3 年間投与したいずれの臨床試験においても、PAH を発現した患者は認められていない。しかしながら、成人の肥満治療における高用量（60～120 mg/日）のフェンフルラミン投与例で、稀ではあるが、致死的な PAH（死因が述べられていない）を含む、重篤な PAH が報告されている^{8,9,10,11)}。</p> <p>また、海外の製造販売後安全性情報において、PAH の可能性がある症例が 1 例報告されている。</p> <p>成人の肥満治療において、PAH が副作用として報告されていることから、重要な特定されたリスクに設定した。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】 通常のみ薬品安全性監視活動 追加のみ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）</p> <p>【選択理由】 当該事象の発現状況を収集し、特定されたリスクのさらなる特徴付けのために実施する。追加のみ薬品安全性監視活動により、PAH の特定されたリスクのさらなる評価のためのデータを収集する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常のリスク最小化活動 <ol style="list-style-type: none"> 1. 電子添文の「1. 警告」、「8. 重要な基本的注意」、「9.1 合併症・既往歴等のある患者」、「11.1 重大な副作用」の各項で注意喚起する。 2. 患者向医薬品ガイドによる情報提供 ・追加のリスク最小化活動 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材の作成、配布 2. 患者及び介助者向け資材の作成、提供

【選択理由】

当該事象に関する情報を医療従事者及び患者／介助者に提供し、適正使用に関する理解を促し、本剤の治療開始及び継続の際に従うべき全ステップに関する指導と、PAHの症状が認められた場合の対処法について周知する。

食欲減退・体重減少

重要な特定されたリスクとした理由：

Dravet 症候群患者及び Lennox-Gastaut 症候群患者に本剤を投与した臨床試験において、食欲減退と体重減少は最も多く報告された有害事象であった。

Dravet 症候群患者に本剤を投与した、二重盲検試験（DB-SAF 集団）において、本剤群に無作為化された患者では、プラセボ群と比較して、食欲減退（34.4%対 8.3%）及び 7%以上の体重減少（18.9%対 2.4%）が多く認められた。

非盲検継続試験（LTS 集団）では、中間データカットオフ時点（2019 年 10 月 14 日）で、患者の大多数は 7%を超える体重増加を示したが、7%以上の体重減少を示した患者の割合は 10%未満にとどまった。継続試験でベースラインから 7%を超える体重増加及び 7%以上の体重減少を示した患者の割合は、12 ヶ月後ではそれぞれ 37.3%及び 9.1%、24 ヶ月後ではそれぞれ 65.9%及び 3.1%であった。体重減少について、食欲減退という有害事象との明確な関係は認められなかった。

全体として、DB-SAF 及び LTS 集団では、計 4 例が食欲減退により、また 1 例が体重減少により試験参加を早期に中止した。

試験中止に至る割合が低いことから、大多数の患者では、①これらの有害事象が忍容可能であること、②自然に消失すること、③介助者が臨床的影響を軽減する方策を見つけることが可能なこと、及び／又は④介助者と治験医師が本剤のベネフィットは副作用のリスクを上回ると考えたことなど、いくつかの可能性が示唆されている。また、食欲減退と体重減少については、介助者が容易に確認できることから、患者の栄養状態を適切に維持するにあたり、栄養士が介助者を支援することが可能である。

Lennox-Gastaut 症候群患者に本剤を投与した、ZX008-1601 試験において、二重盲検期の日本人以外の集団（パート 1 コホート A）及び日本人集団（パート 1 コホート B）の食欲減退はそれぞれ 24.0%（プラセボ群 14.9%、0.2 mg/kg/日群 20.2%、0.7 mg/kg/日群 36.8%）、24.2%（プラセボ群 18.2%、0.2 mg/kg/日群 27.3%、0.7 mg/kg/日群 27.3%）、体重減少はそれぞれ 4.6%（プラセボ群 2.3%、0.2 mg/kg/日群 3.4%、0.7 mg/kg/日群 8.0%）、21.2%（プラセボ群 9.1%、0.2 mg/kg/日群 18.2%、0.7 mg/kg/日群 36.4%）であった。

非盲検継続試験の日本人以外の集団（パート 2 コホート A）及び日本人集団（パート 2 コホート B）では、中間データカットオフ時点（2022 年 9 月 9 日）で食欲減退はそれぞれ 16.2%、9.4%、体重減少はそれぞれ 4.9%、12.5%であった。

食欲抑制は、中枢作用性のセロトニン作動薬としての作用機序によって生じるフェンフルラミンの既知の作用である。視床下部の摂食行動の中枢におけるセロトニン作動性伝達の亢進は食欲を抑制し、食物摂取量の減少及び栄養障害をもたらし、慢性的に最適なカロリー摂取量を下回ることにより、最終的には身体的発達に影響を及ぼす可能性がある。なお、Dravet 症候群及び Lennox-Gastaut 症候群患者は、成長に問題があることが知られている^{12, 13, 14}。

本剤は成人の肥満治療において使用されていたこと、並びに Dravet 症候群及び Lennox-Gastaut 症候群患者を対象とした臨床試験における発現状況を踏まえ、食欲減退・体重減少を重要な特定されたリスクに設定した。

	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】 通常 医薬品安全性監視活動 追加 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）</p> <p>【選択理由】 国内における使用実態下での食欲減退・体重減少関連事象の発現頻度、発現状況を詳細に把握する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常 risks 最小化活動 <ol style="list-style-type: none"> 1. 電子添文の「8. 重要な基本的注意」、「11.2 その他の副作用」の各項で注意喚起する。 2. 患者向医薬品ガイドによる情報提供 ・ 追加 risks 最小化活動 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材の作成、配布 2. 患者及び介助者向け資材の作成、提供 <p>【選択理由】 当該事象に関する情報を医療従事者及び患者／介助者に提供し、適正使用に関する理解を促し、本剤の治療開始及び継続の際に従うべき全ステップに関する指導と、食欲減退・体重減少が認められた場合の対処法について周知する。</p>

<p>重要な潜在的リスク</p>	
<p>セロトニン症候群</p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>フェンフルラミンは、軸索性セロトニントランスポーターのフラックスの反転に関与すると考えられるメカニズムで、シナプス領域外の脳内セロトニンを増加させるため¹⁵⁾、非常に稀な潜在的クラス効果として、セロトニン症候群のリスクがある。Dravet 症候群及び Lennox-Gastaut 症候群患者に本剤を投与した臨床試験において、セロトニン症候群を発現した症例は認められていない。</p> <p>セロトニン症候群は望ましくない臨床結果であり、フェンフルラミン使用時、特に他のセロトニン作動薬との併用投与時に発現する可能性がある。</p> <p>本剤との因果関係が示唆される副作用への該当を完全には否定できないことから、重要な潜在的リスクに設定した。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】 通常 医薬品安全性監視活動 追加 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）</p> <p>【選択理由】</p>

	<p>国内における使用実態下でのセロトニン症候群関連事象の発現頻度、発現状況を詳細に把握する。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動 <ol style="list-style-type: none"> 1. 電子添文の「10.1 併用禁忌」、「10.2 併用注意」、「11.1 重大な副作用」の各項で注意喚起する。 2. 患者向医薬品ガイドによる情報提供 ・ 追加のリスク最小化活動 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材の作成、配布 2. 患者及び介助者向け資材の作成、提供 <p>【選択理由】</p> <p>セロトニン症候群関連事象に関する情報を医療関係者に対し情報提供を行い、適正使用に関する理解を促す。</p>
<p>自殺念慮・自殺企図</p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>Dravet 症候群患者に本剤を投与した、二重盲検試験（試験 1 注）及び ZX008-1504 試験（コホート 2）において、自殺念慮又は自殺行為を示した患者はいなかった。自殺念慮を伴わない自傷行動が 1 例認められたが、本剤投与を開始する前のベースライン時点で、これと同じ行動を示していた。さらに、非盲検継続試験において、1 例の患者が visit 1 でロンビア-自殺重症度評価尺度（C-SSRS）による評価で自殺念慮を示し、6 ヶ月目まで持続した。3 ヶ月目に臭化物レベルの上昇が認められ、その後投与量が調整された。患者は 16 ヶ月目に再度の自殺念慮を示した。</p> <p>Lennox-Gastaut 症候群患者に本剤を投与した、ZX008-1601 試験において、日本人以外の集団（コホート A）の 1 例で二重盲検試験時に自殺行為又は自殺念慮、並びに（自殺を目的としない）自傷行動が認められなかった 1 例で、非盲検継続投与期 Day 270 に（自殺を目的としない）自傷行動が報告された。また、別の 1 例では、二重盲検試験時に（自殺を目的としない）自傷行動及び自殺念慮の両方が報告されていたが、非盲検継続投与期 Day 180 の最終評価時に自殺念慮のみが報告された。更に、二重盲検試験時に自殺念慮が報告された 2 例では、非盲検継続投与期間中に自殺行為又は自殺念慮、及び（自殺を目的としない）自傷行動のいずれも報告されなかった。日本人の集団（コホート B）において、自殺念慮又は自殺行為を示した患者はいなかった。</p> <p>一般に、自殺念慮及び自殺行為は、抗てんかん薬の電子添文内で注意喚起しているが、正確な作用機序は不明である。</p> <p>うつ病と自殺行為は、てんかんを含む慢性疾患でよく認められている。ある研究によると、てんかん患者は健康人と比較して、自殺念慮や自殺行為が強くなる傾向が示されている¹⁶⁾。精神疾患は、一般集団における自殺念慮及び自殺行為のリスク因子の一つであり、うつ病及び／又は自殺念慮もしくは自殺行為の既往歴のある患者では、本剤による治療のリスクとベネフィットを慎重に検討する必要がある。</p> <p>以上のことから、重要な潜在的リスクに設定した。</p> <p>注) 試験 1：試験 ZX008-1501（試験 1501）及び試験 ZX008-1502（試験 1502）に連続的に組み入れられた最初の 119 例に関する前向き統合解析。試験 1501 及び試験 1502 は同一デザインの試験で、それぞれ北米、並びに欧州、オーストラリア及び日本で実施。</p>

<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】 通常 of 医薬品安全性監視活動</p> <p>【選択理由】 国内における使用実態下での自殺関連事象の発現頻度、発現状況を詳細に把握する。</p>
<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常 of リスク最小化活動 <ol style="list-style-type: none"> 1. 電子添文の「15.1 臨床使用に基づく情報」項にて、当該リスクに関する情報を提供する。 ・ 追加 of リスク最小化活動 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材の作成、配布 <p>【選択理由】 自殺関連事象に関する情報を医療関係者に対し情報提供を行い、適正使用に関する理解を促す。</p>

重要な不足情報
なし

参考文献：

- 1) Maréchaux S, Rusinaru D, Jobic Y, Ederhy S, Donal E, Réant P, Arnalsteen E, Boulanger J, Garban T, Ennezat PV, Jeu A, Szymanski C, Tribouilloy C. Food and Drug Administration criteria for the diagnosis of drug-induced valvular heart disease in patients previously exposed to benfluorex: a prospective multicentre study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(2):158-65.
- 2) Ennezat P-V, Bruneval P, et al. Drug-induced aortic valve stenosis: An under recognized entity. *International Journal of Cardiology*. 2016;220:429-434.
- 3) Lapi F, Nicotra F, Scotti L, Vannacci A, Thompson M, Pieri F, Mugelli N, Zambon A, Corrao G, Mugelli A, Rubino A. Use of antidepressant serotonergic medications and cardiac valvulopathy: a nested case-control study in the health improvement network (THIN) database. *Br J Clin Pharmacol*. 2012;74(3):536-44.
- 4) Center for Disease Control and Prevention. Cardiac valvulopathy associated with exposure to fenfluramine or dexfenfluramine: U.S. Department of Health and Human Services Interim Public Health Recommendations, November 1997. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 1997;46(45):1061-1066.
- 5) Connolly HM, Crary JL, McGoon MD, Hensrud DD, Edwards BS, Edwards WD, Schaff HV. Valvular heart disease associated with fenfluramine-phentermine. *New Engl J Med*. 1997;337(9):581-588. Erratum in: *N Engl J Med*. 1997;337(24):1783.
- 6) Wong J, Reddy SS, Klein AL. Anorectic drugs and valvular heart disease: a biological and clinical perspective. *Cleve Clin J Med*. 1998;65(1):35-41.
- 7) Perez VA de Jesus. Drug-induced pulmonary hypertension: The First 50 years. *Advances in Pulmonary Hypertension* 2017;15(3):133-137.
- 8) Douglas JG, Munro JF, Kitchin AH, Muir AL, Proudfoot AT. Pulmonary hypertension and fenfluramine. *Br Med J*. 1981;283:881-883.

-
- 9) McMurray J, Bloomfield P, Miller H. Irreversible pulmonary hypertension after treatment with fenfluramine. *Br Med J.* 1986;292:239-240.
 - 10) Pouwels HM, Smeets JL, Cheriex EC, Wouters EF. Pulmonary hypertension and fenfluramine. *Eur Respir J.* 1990;3(5):606-607.
 - 11) European Medicines Evaluation Agency (1999). Committee for Proprietary Medicinal Products, 1999.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2009/12/WC500017629.pdf
 - 12) Eschbach K, Scarbro S, Juarez-Colunga E, Allen V, Hsu S, Knupp K. Growth and endocrine function in children with Dravet syndrome. *Seizure.* 2017;52:117-122.
 - 13) Villas N, Meskis MA, Goodlife S. Dravet syndrome: characteristics, comorbidities, and caregiver concerns. *Epilepsy Behav.* 2017;74:1–6.
 - 14) Cherian KA, Updated: Aug 06, 2020, Medscape Registration:
<https://emedicine.medscape.com/article/1176735-clinical?form=fpf>
 - 15) Baumann MH, Bulling S, Benaderet TS, Saha K, Ayestas MA, Partilla JS, Ali SF, Stockner T, Rothman RB, Sandtner W, Sitte HH. Evidence for a role of transporter-mediated currents in the depletion of brain serotonin induced by serotonin transporter substrates. *Neuropsychopharmacology.* 2014;39(6):1355-65.
 - 16) Hesdorffer DC, Ishihara L, Webb DJ, Mynepalli L, Galwey NW, Hauser WA. Occurrence and Recurrence of Attempted Suicide Among People With Epilepsy. *JAMA Psychiatry.* 2016;73(1):80.

1.2 有効性に関する検討事項

なし

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	
通常の医薬品安全性監視活動の概要： 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）	
	<p>[安全性検討事項] 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</p> <p>[目的] 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 Dravet 症候群及び Lennox-Gastaut 症候群患者を対象に、長期間の本剤使用における安全性を検討する。あわせて、使用実態下における有効性について検討する。</p> <p>[実施計画案] 目標症例数：600 例（うち、Lennox-Gastaut 症候群患者 300 例を目標とする） 登録期間：販売開始から 7 年（販売開始日～2029 年 11 月 30 日） ただし、販売開始日から 7 年または、調査予定症例登録に到達した時点のいずれか早い時点までとする。 調査期間：販売開始から 8 年（販売開始日～2030 年 11 月 30 日） 実施方法：中央登録方式 全例調査 観察期間：1～8 年</p> <p>[実施計画の根拠] 心臓弁膜疾患（VHD）の発生率は、40 歳未満の一般集団では稀であり、心エコー検査で評価した病的僧帽弁逆流または大動脈弁逆流の頻度が 0.5%であるという仮説の下で、副作用として少なくとも 1 例の VHD が検出される 95.1%の確率を得るためには、600 例の患者が必要である。 本剤は長期にわたり使用されることが想定されるため、観察期間を 1～8 年間に設定した。 国内における使用実態下での肺動脈性肺高血圧症、食欲減退・体重減少、セロトニン症候群の発現状況、発現割合を把握する。</p> <p>[節目となる予定の時期及びその根拠] - 安全性定期報告書提出時 - 中間報告書作成時（調査開始から 4 年後の予定） - 最終報告書作成時（調査開始から 8 年後の予定）</p> <p>[当該医薬品安全性監視活動の結果に基づき実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準]</p>

参考文献：

- 1) Webb RH, Gentles TL, Stirling JW et al. Valvular regurgitation using portable echocardiography in a healthy student population: implications for rheumatic heart disease screening. *J Am Soc Echocardiogr.* Aug 2015;28:981-8.3

安全性定期報告、中間報告及び最終報告の結果を踏まえ、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。

- 新たな安全性検討事項に対する追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を設定する必要があるかについての評価
- 現行の安全性検討事項に対する追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を変更する必要があるかについての評価

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

なし

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要： 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	
	<p>[安全性検討事項] 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</p> <p>[目的] 本剤の安全性情報、副作用の早期検出と適切な診断・治療のための情報を医療従事者に提供し、適正使用及び安全性に関する理解と注意を促す。</p> <p>[具体的な方法] - 納入時に医薬情報担当者（MR）が提供・説明し、当該資材の活用を依頼する。 - 企業のウェブサイトに掲載する。</p> <p>[節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置] 安全性定期報告時及び再審査申請時に、安全性検討事項に該当する項目を確認する。新たなリスク最小化活動の実施が必要な場合又は新たな安全性検討事項が追加された場合は、資材の改訂又は追加資材の作成を検討する。</p>
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	
	<p>[安全性検討事項] 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</p> <p>[目的] 本剤による副作用の早期発見につながる自覚症状について、患者及び介助者の確実な理解を促すため。</p> <p>[具体的な方法] - 納入時に医療従事者に対して MR が患者／介助者向け資材を提供・説明し、資材の活用（患者／介助者に対する説明と提供）を依頼する。 - 企業のウェブサイトに掲載する。</p> <p>[節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置] 安全性定期報告時及び再審査申請時に、安全性検討事項に該当する項目を確認する。新たなリスク最小化活動の実施が必要な場合又は新たな安全性検討事項が追加された場合は、資材の改訂又は追加資材の作成を検討する。</p>

5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

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				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
市販直後調査 (Dravet 症候群)	該当せず	販売開始後 6 ヶ月	終了	作成済み (2023 年 7 月提出)
市販直後調査 (Lennox-Gastaut 症候群)	該当せず	承認 (効能追加) から 6 ヶ月	終了	作成済み (2024 年 11 月提出)
特定使用成績調査 (長期使用全例調査)	600 例	- 安全性定期報告書提出時 - 中間報告書作成時 - 最終報告書作成時	実施中	- 中間報告書作成時 (調査開始から 4 年後の予定) - 最終報告書作成時 (調査開始から 8 年後の予定)

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
なし	—	—	—	—

5.3 リスク最小化計画の一覧

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		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況
市販直後調査による情報提供 (Dravet 症候群)	販売開始後 6 ヶ月	終了
市販直後調査による情報提供 (Lennox-Gastaut 症候群)	承認 (効能追加) から 6 ヶ月	<u>終了</u>
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	- 安全性定期報告書提出時 - 再審査申請時	実施中
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 とご家族へ) の作成、提供	- 安全性定期報告書提出時 - 再審査申請時	実施中