

審議結果報告書

令和4年8月29日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販売名] 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
[申請者名] ユーシービージャパン株式会社
[申請年月日] 令和3年12月21日

[審議結果]

令和4年8月25日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は10年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

[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。
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。

審査報告書の修正表

[販売名] フィンテプラ内用液 2.2 mg/mL
[一般名] フェンフルラミン塩酸塩
[申請者] Zogenix Japan 株式会社 (現 ユーシービージャパン株式会社)
[申請年月日] 令和3年12月21日

令和4年8月12日付の上記品目の審査報告書について、下記のとおり修正を行う。この修正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	修正後	修正前
p59	下から6	情報収集する <u>必要がある</u> 。	情報収集する <u>が必要と考える</u> 。
p60	1	プロラクチン関連の有害事象 ⁴⁵⁾	プロラクチン関連の有害事象 ⁴⁵⁾ <u>の有害事象</u>

(下線部変更)

以上

審査報告書

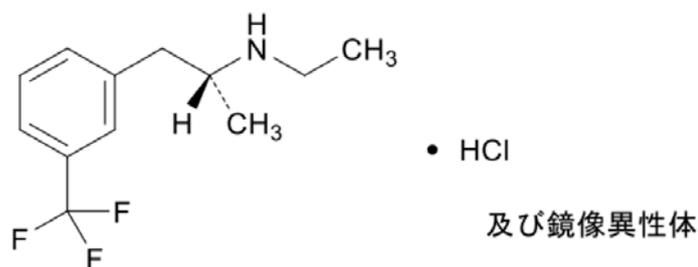
令和4年8月12日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販売名] フィンテプラ内用液 2.2 mg/mL
[一般名] フェンフルラミン塩酸塩
[申請者] Zogenix Japan 株式会社 (現 ユーシービージャパン株式会社)
[申請年月日] 令和3年12月21日
[剤形・含量] 1 mL 中にフェンフルラミン塩酸塩 2.5 mg (フェンフルラミンとして 2.2 mg) を含有する経口液剤
[申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化学構造]



分子式: $C_{12}H_{16}F_3N \cdot HCl$

分子量: 267.72

化学名:

(日本名) (2RS)-N-エチル-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-2-アミン 一塩酸塩

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

- [特記事項] 希少疾病用医薬品 (指定番号: (R3薬) 第519号、令和3年8月24日付け薬生薬審発0824第5号)
[審査担当部] 新薬審査第三部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の他の抗てんかん薬で十分な効果が認められない 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に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

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

[用法及び用量]

(1) スチリペントールを併用する場合

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

(2) スチリペントールを併用しない場合

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

[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。
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。

審査報告(1)

令和4年7月5日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販売名] フィンテプラ内用液 2.2 mg/mL
[一般名] フェンフルラミン塩酸塩
[申請者] Zogenix Japan 株式会社 (現 ユーシービージャパン株式会社)
[申請年月日] 令和3年12月21日
[剤形・含量] 1 mL 中にフェンフルラミン塩酸塩 2.5 mg (フェンフルラミンとして 2.2 mg) を含有する経口液剤

[申請時の効能・効果]

ドラベ症候群に伴うてんかん発作の治療

[申請時の用法・用量]

2歳以上の患者に、フェンフルラミンとして 0.1~0.35 mg/kg (1日最大投与量 26 mg) を1日2回経口投与する。

2歳以上のスチリペントール(クロバザム及びバルプロ酸と併用)を服用している患者に、フェンフルラミンとして 0.1~0.2 mg/kg (1日最大投与量 17 mg) を1日2回経口投与する。

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等.....	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	5
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	11
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	17
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	29
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略.....	38
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断.....	72
9. 審査報告(1)作成時における総合評価	72

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

Dravet 症候群は、精神運動発達、行動発達及び神経学的発達の重大な障害につながる進行性の脳機能障害を伴う、薬剤抵抗性の難治性てんかん症候群であり、本邦では指定難病とされている。発熱や入浴で誘発される持続的な一側性又は全般性間代発作が 1 歳までに生じることが多く、1 歳以降に、全般性間代発作、全般性強直間代発作、ミオクロニー発作、非定型欠神等の発作型が発現し始める (Dev Med Child Neurol 2011; 53 Suppl 2: 1-6、Epilepsia 2014; 55: 528-38)。

ほぼすべての Dravet 症候群患者で持続性の発達障害が生じ、介護が必要となることが多い。また、Dravet 症候群患者は、一般的なたんかん患者と比較して SUDEP 発現率が 6 倍高いとの報告もある (Epilepsia 2011; 52 Suppl 2: 95-101)。本邦における Dravet 症候群患者の死亡率は 10.1%と推定され、死因の 53%を SUDEP が占めている (Epilepsia 2011; 52: 1144-9)。

本薬は、5-HT_{1D} 受容体、5-HT_{2A} 受容体及び 5-HT_{2C} 受容体に対するセロトニン受容体アゴニストであり、セロトニン放出作用に加え、シグマ-1 受容体に対するアロステリック修飾作用を有する。本薬は、成人における肥満治療のための食欲抑制剤として、欧州で 1960 年代に、米国で 1970 年代に承認されて以降、118 カ国で使用されてきたが、原発性肺高血圧症及び心臓弁膜異常との関連が報告されたため、1997 年に米国で販売が中止されて以降、世界中で販売が中止された (MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1997; 46: 1061-6、N Engl J Med 1997; 337: 581-8、Cleve Clin J Med 1998; 65: 35-41)。しかしながら、本薬が Dravet 症候群患者の発作回数を長期間にわたり減少させたとする臨床研究結果を受け (Epilepsia 2012; 53: 1131-39)、2016 年から Zogenix 社によって Dravet 症候群を対象とした本剤の開発が開始された。本邦では、2019 年 7 月から Dravet 症候群を対象とした臨床試験が開始され、今般、申請者は、Dravet 症候群に対する有効性及び安全性が確認されたとして、製造販売承認申請を行った。

海外では、本剤は Dravet 症候群に係る効能・効果で、米国で 2020 年 6 月に、欧州で 2020 年 12 月に承認されている。

本剤は、「ドラベ症候群に伴うてんかん発作の治療」を予定される効能・効果として希少疾病用医薬品に指定されている (指定番号: (R3 薬) 第 519 号、令和 3 年 8 月 24 日付け薬生薬審発 0824 第 5 号)。

本邦では、Dravet 症候群に係る効能・効果を有する治療薬として、「クロバザム及びバルプロ酸ナトリウムで十分な効果が認められない Dravet 症候群患者における間代発作又は強直間代発作に対するクロバザム及びバルプロ酸ナトリウムとの併用療法」を効能・効果とするスチリピントール (販売名: デイアコミットドライシロップ分包 250 mg、同ドライシロップ分包 500 mg、同カプセル 250 mg) が承認されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 特性

原薬は白色～灰色を帯びた白色の粉末であり、性状、融点、熱重量分析、解離定数、溶解性、紫外吸収スペクトル、吸湿性、結晶多形及び分配係数について検討されている。

原薬の化学構造は、元素分析、IR、紫外可視吸収スペクトル、NMR (¹H-、¹³C-、¹⁹F-NMR) 及び質量分析により確認されている。また、原薬はラセミ体である。

2.1.2 製造方法

原薬は [REDACTED] を出発物質として合成される。重要工程として、[REDACTED] 及び [REDACTED] 並びに [REDACTED] の合成工程が設

定されている。また、重要中間体として、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXXが管理されている。

2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（IR、XXXXXXXXXX）、純度試験〔類縁物質（HPLC）、残留溶媒（ガスクロマトグラフィー）〕、水分、強熱残分、XXXXXXXXXX及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.1.4 原薬の安定性

原薬で実施された主な安定性試験は表1のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、原薬は光に安定であった。

表1 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産/3ロット	25℃	60% RH	低密度ポリエチレン袋（二重）+ 高密度ポリエチレン製ドラム	60カ月
加速試験		40℃	75% RH		6カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、二重の低密度ポリエチレン袋に入れ、これを高密度ポリエチレン製ドラムで室温保存するとき、XXXXカ月と設定された。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1ボトル（60 mL）あたり原薬 150 mg（フェンフルラミンとして 132 mg）を含有する経口液剤である。製剤には、パラオキシ安息香酸メチルナトリウム、パラオキシ安息香酸エチルナトリウム、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、クエン酸水和物及び精製水が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤の製造方法は、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、ろ過、XXXXXXXXXX、並びに包装・表示・試験及び保管からなり、重要工程として、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXX工程が設定されている。なお、XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXX工程に、工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（HPLC）、pH、粘度、純度試験〔類縁物質（HPLC）〕XXXXXXXXXX含量（HPLC）、XXXXXXXXXX（HPLC）、微生物限度及び定量法（HPLC）が設定されている。

なお、XXXXXXXXXX含量（HPLC）、XXXXXXXXXX（HPLC）は、審査の過程において設定された。

2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表2のとおりであり、長期保存試験及び加速試験の結果は、3カ月時点の一部のロットにおいて性状の逸脱（目に見える粒子の存在）が認められた点を除き（2.R.1 参照）、安定であった。また、光安定性試験の結果、製剤の溶液は光に不安定であったが、高密度ポリエチレンキャップ/高密度ポリエチレンボトルに充填された製剤は光に安定であった。なお、使用時を想定した安定性試験¹⁾の結果、95日間まで安定であった。

1) 申請製剤1ロット及び容量の異なる製剤（120、360又は500 mL）4ロットを25℃/60%RHにて保存し、保存中に経口投与用ピペットで1日2回の頻度（週5日、月曜日と金曜日にはそれぞれ1回追加で採取）で0.25、0.5又は1 mL/回ずつ溶液を抜き取った。

表2 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産/4 ロット ^{a)}	25℃	60%RH	高密度ポリエチレンボトル/ 高密度ポリエチレンキャップ	48 カ月
加速試験		40℃	75%RH		6 カ月

a) 製法 A で製造した 3 ロット及び申請製法で製造した 1 ロット。申請製法は、製法 A に薬液調製後のろ過工程等を追加した製法 (2.R.1 参照) であり、製法 A で製造された製剤と申請製法で製造された製剤の品質は同等であることが確認されている。

以上より、製剤の有効期間は、高密度ポリエチレンキャップにより施栓された高密度ポリエチレンボトルに充填して室温保存するとき、48 カ月と設定された。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討等から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

2.R.1 製剤の安定性について

機構は、製剤の安定性試験において、3 カ月時点の一部のロットで報告された性状の逸脱（目に見える粒子の存在）について、原因及び対策も含めて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 製法 A で製造した安定性試験製剤の一部ロット（長期保存試験 1 ロット及び加速試験 3 ロット）の 3 カ月時点において、肉眼で確認できる程度の複数の粒子が認められた。なお、これらのロットで、3 カ月時点以外の測定時点に粒子は認められなかった。
- フーリエ変換型 IR 分光法及び X 線マイクロアナリシスを用いて分析した結果、粒子の大きさは約 μm ～ mm であり、主に μm である μm からなることが判明した。また、当該粒子は、 μm 製造時の乾燥及び粉碎工程で生じる、炭化した粒子に由来するものであり、製剤の製造工程や保管中に形成されるものではないと考えられた。なお、当該粒子には、他の添加剤（主として μm 及び μm ）が少量含まれるものの、原薬の成分は含まれていなかったことから、製法 A で製造した安定性試験製剤の一部ロットで認められた粒子は、性状以外の製剤品質には影響を及ぼさず、安全性上の懸念にもつながらないとする。
- しかしながら、製法 A で製造した安定性試験製剤の一部のロットで粒子が認められたことを踏まえ、申請製法では、製法 A にバルク薬液のろ過操作（孔径 μm の μm 製フィルターによるろ過）を追加する等の変更が行われた。申請製法により製造したすべての製剤のロット分析及び安定性試験結果において性状の逸脱は認められておらず、バルク薬液のろ過操作の追加により適切に粒子が除去できていると考える。なお、製法 A で製造された製剤と申請製法で製造された製剤との間で、性状以外の項目のロット分析及び安定性試験の結果は同様であった。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

2.R.2 新添加剤について

製剤には、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が新添加剤として含有されている。

機構は、提出された資料から規格及び試験方法並びに安定性について特段の問題はないものと判断した。また、提出された資料から、製剤中の使用量における安全性上の問題はないと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

非臨床薬理試験として、効力を裏付ける試験、副次的薬理試験、安全性薬理試験及び薬力学的薬物相互作用試験の成績が提出された。なお、特に記載のない限り、本薬の量はフェンフルラミン塩酸塩の量であり、数値は平均値又は平均値±標準誤差で示している。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 *In vitro* 試験

3.1.1.1 各種 5-HT 受容体及びシグマ-1 受容体結合活性 (CTD 4.2.1.1-2)

放射性リガンド結合試験により、本薬及びノルフェンフルラミンの各光学異性体の各種5-HT受容体²⁾及びシグマ-1受容体への結合能を検討した結果は表3のとおりであった。

表3 本薬及びノルフェンフルラミンの各光学異性体の受容体結合能

受容体	Ki (μmol/L)			
	本薬 (d体)	本薬 (l体)	ノルフェンフルラミン (d体)	ノルフェンフルラミン (l体)
5-HT _{1A} 受容体 ^{a)}	0.711	0.402	1.14	0.409
5-HT _{2A} 受容体 ^{b)}	4.21	1.70	2.74	1.67
5-HT _{2B} 受容体 ^{b)}	4.63	1.44	0.242	1.20
5-HT _{2C} 受容体 ^{b)}	2.91	1.29	0.356	0.38
シグマ-1受容体 ^{c)}	0.109	0.502	2.61	4.60

a) ラット大脳皮質、b) 遺伝子組換え体 (ヒト型)、c) モルモット脳

3.1.1.2 シグマ-1 受容体に対する作用 (CTD 4.2.1.1-5)

BiPアッセイ³⁾により、PRE-084 (シグマ-1受容体アゴニスト) 存在下又は非存在下における本薬0.1～10 μmol/Lのシグマ-1受容体に対する作用を検討した結果、本薬単独ではBiP-シグマ-1受容体複合体の会合作用がなく、シグマ-1受容体のアゴニストとして作用しなかった。また、PRE-084単独時及び本薬とPRE-084の併用時のBiP-シグマ-1受容体複合体の割合はそれぞれ51.8～71.6%及び35.1～67.9%であり、本薬はPRE-084のシグマ-1受容体活性化作用を増強した。

3.1.2 *Ex vivo* 試験

3.1.2.1 ラット嗅内皮質のてんかん様活動に対する作用 (Epilepsia 2000; 41: 925-8)

Wistar ラットの嗅内皮質を含む水平脳切片を用いて、ラット嗅内皮質のてんかん様活動に対する本薬200 μmol/L～1 mmol/Lの作用を検討した結果、500 μmol/L以上で嗅内皮質のてんかん様活動を阻害した。また、当該水平脳切片にパロキセチン 50 μmol/L 又は WAY100635 (5-HT_{1A} 受容体阻害薬) 40～80 μmol/Lを添加した後、本薬を添加すると、本薬の抗発作活性は抑制された。

3.1.3 *In vivo* 試験

3.1.3.1 ゼブラフィッシュモデルに対する作用

2) *In vivo* における検討から、本薬は5-HT_{1D}も介して抗てんかん作用を示すことが示唆されているが、5-HT_{1D}に対する *in vitro* での検討は行われていない。

3) BiPはシグマ-1受容体と複合体を形成しており、被験化合物により解離が増加することは、被験化合物のシグマ-1受容体に対する活性を意味する。

Dravet 症候群のモデル動物である *scn1lab* 遺伝子をノックダウンしたゼブラフィッシュモデルを用いて、以下の検討を行った。

本薬の発作活動阻害活性について検討した結果、カルバマゼピンは作用なし又は自発運動をわずかに増加させ、また、TPM、STP、VPA、CLB 及び本薬は自発運動を低下させた。前脳におけるてんかん様活動に対する作用について検討した結果、てんかん様活動は溶媒対照では、12 例中 10 例、本薬 50 $\mu\text{mol/L}$ 又は VPA 100 $\mu\text{mol/L}$ では 30 例中 1 例のみで認められた。さらに、温熱刺激誘発性の異常を抑制する可能性について検討した結果、本薬及び VPA は、温熱刺激誘発性の異常もわずかに抑制した (PLoS One 2015; 10: e0125898)。

本薬の抗てんかん活性及び疾患修飾活性の可能性を評価した結果、痙攣及びてんかん様活動の頻度は本薬とジアゼパムのいずれでも減少した一方、GABA 作動性神経細胞の樹状突起の減少は本薬で改善したが、ジアゼパムでは改善しなかった。また、本薬は放射状グリア細胞が多く存在する視蓋における細胞増殖マーカーの増加を野生型と同程度まで抑制した (Epilepsia 2020; 00: 1-12)。

本薬の自発運動評価及び脳波活動の測定を行った結果、100~500 $\mu\text{mol/L}$ で自発運動を抑制し、500 $\mu\text{mol/L}$ で野生型と同程度まで脳波上の発作を抑制した (eNeuro 2015; 2: e0068-15.2015)。

自発運動の評価を行った結果、本薬、SOMCL-668 (シグマ-1 受容体の正のモジュレーター) 並びに選択的 5-HT_{1D}、5-HT_{1E}、5-HT_{2A}、5-HT_{2C} 及び 5-HT₇ アゴニストは、自発運動を有意に低下させた。また、前脳での局所場電位測定によりてんかん様活動を評価した結果、本薬、SOMCL-668 並びに 5-HT_{1D}、5-HT_{2A} 及び 5-HT_{2C} アゴニストはてんかん様活動の頻度及び持続時間を抑制した (ACS Chem Neurosci 2016; 7: 588-98、CTD 4.2.1.1-7)。さらに、本薬による痙攣及びてんかん様活動の阻害は、5-HT_{1D} 及び 5-HT_{2C} の受容体アンタゴニストにより抑制されたが、5-HT_{2A} 受容体アンタゴニストでは抑制されなかった (Front Pharmacol 2017; 8: 191)。

3.1.3.2 マウス発作モデルに対する作用

PTZ 誘発性発作に対する本薬及び DOI (5-HT_{2A} 受容体アゴニスト) の活性を検討した結果、Dravet 症候群のモデル動物である *Scn1a*^{+/-}ノックアウトマウス及び全般てんかん熱性けいれんプラスのモデル動物である R1648H 変異型 *Scn1a*^{RH/+}ノックインマウスにおいて、本薬により初回の PTZ 誘発性全般強直間代発作までの潜時が延長し、DOI では、PTZ 誘発性発作に対する抵抗性が増した (FASEB J 2017; 31: 813.7)。

CD-1 マウスを用いて、NMDA 誘発性発作に対する本薬 (*d* 体) 及びノルフェンフルラミン (*d* 体) の抑制効果を検討した結果、本薬 (*d* 体) 及びノルフェンフルラミン (*d* 体) は、初回発作までの潜時を延長し、発作持続時間を短縮し、NMDA 誘発性の死亡を抑制した。また、4F4PP (5-HT_{2A} 受容体アンタゴニスト) の脳室内投与により、本薬 (*d* 体) 及びノルフェンフルラミン (*d* 体) の NMDA 誘発性発作に対する抑制効果は部分的に阻害された (Oncotarget 2018; 9: 23373-89)。

シグマ-1 受容体依存性の学習及び記憶モデルにおける本薬の作用を検討した結果、自発的交替行動試験及び受動的回避反応試験のいずれにおいても、dizocilpine 誘発性学習障害に対する PRE-084 の改善作用は、本薬により有意に増強した。また、いずれの試験においても、本薬と PRE-084 併用時の改善作用は、NE-100 (シグマ-1 受容体アンタゴニスト) により阻害された (Epilepsy Behav 2020; 105: 106989)。

3.1.3.3 ラット発作モデルに対する作用

最大電気ショック刺激による強直性後肢屈曲伸展反応に応答する伸筋ラット（SDラット）を用いて、本薬の後肢伸展の阻害作用を検討した結果、本薬、5-ヒドロキシトリプトファン、fluoxetine、5-メトキシ-*N,N*-ジメチルトリプタミン、シプロヘプタジン及びmethysergideは後肢伸展を阻害したが、レセルピン、pCA、pCPA、又は α -メチル-*p*-チロシンは後肢伸展を阻害しなかった。セロトニンを枯渇させるpCPAで伸筋ラットを前処理することにより、本薬、pCA、fluoxetine及びシプロヘプタジンの後肢伸展阻害作用は消失した（Life Sci 1978; 23: 2393-404）。

CD-COBSラットにクロニジン塩酸塩（0.01～1.0 mg/kg）又は本薬（*d*体）（5 mg/kg）をPTZ（90 mg/kg）投与30分前に腹腔内投与し、PTZ誘発性発作に対する本薬（*d*体）及びクロニジンの抑制作用を検討した結果、クロニジンは0.5 mg/kgで初回発作までの潜時を有意に延長し、PTZ誘発性の強直発作及び死亡率を抑制したが、1.0 mg/kgでは、PTZ誘発性の強直発作を抑制しなかった。一方、本薬（*d*体）は初回発作までの潜時には影響が認められなかったが、PTZ誘発性の強直発作を有意に抑制し、死亡を抑制した（Life Sci 1983; 32: 2343-8）。また、CD-COBSラットに本薬（*d*体）（1.25 mg/kg）、VPA 75 mg/kg若しくは本薬（*d*体）1.25 mg/kg及びVPA 75 mg/kgをPTZ（90 mg/kg）投与30分前に投与し、本薬（*d*体）及びVPAの抗痙攣作用を検討した結果、本薬（*d*体）又はVPA単独では、初回発作までの潜時に影響は認められなかったが、本薬（*d*体）及びVPA併用投与では、PTZ誘発性の強直発作及びPTZ誘発性の死亡が抑制された（Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 1983; 322: 147-52）。

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 本薬及びノルフェンフルラミンの各種受容体又はチャネル結合活性（CTD 4.2.1.1-2）

放射性リガンド結合試験により、本薬及びノルフェンフルラミンの各光学異性体の各種受容体又はチャネルに対する結合能を検討した結果は表4のとおりであった。

表4 本薬及びノルフェンフルラミンの各光学異性体の受容体結合能

受容体及びイオンチャネル	Ki ($\mu\text{mol/L}$)			
	本薬 (<i>d</i> 体)	本薬 (<i>l</i> 体)	ノルフェンフルラミン (<i>d</i> 体)	ノルフェンフルラミン (<i>l</i> 体)
β アドレナリン受容体 ^{a)}	16.1	13.6	9.76	8.48
β_2 アドレナリン受容体 ^{b)}	8.84	14.0	8.60	5.56
ムスカリンM ₁ 受容体 ^{c)}	8.30	11.5	3.27	4.00
ナトリウムイオンチャネル ^{a)}	5.76	9.71	5.37	3.04
5-HT ₇ 受容体 ^{b)}	7.10	3.70	1.50	1.80
非選択的シグマ受容体 ^{d)}	0.163	0.351	1.80	2.30
シグマ-2受容体 ^{d)}	0.431	0.800	2.98	3.21

a) ラット脳、b) 遺伝子組換え体（ヒト型）、c) ラット大脳皮質、d) モルモット脳

3.2.2 受容体に対する本薬及びノルフェンフルラミンの機能活性（CTD 4.2.1.1-3）

モルモット輸精管組織を用いた単収縮アッセイにより、シグマ受容体に対する非特異的アゴニスト活性及びアンタゴニスト活性を検討した結果、本薬（ラセミ体及び各光学異性体）は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。

細胞・核アッセイにより、 β_1 アドレナリン受容体、 β_2 アドレナリン受容体、5-HT_{1A}受容体及びムスカリンM₁受容体での機能活性を検討した結果、本薬、ノルフェンフルラミン及び各光学異性体はいずれの受容体に対してもアゴニスト活性を示さなかったが、本薬（ラセミ体及び各光学異性体）は49～64 $\mu\text{mol/L}$ で β_2 アドレナリン受容体のアンタゴニスト活性を示し、本薬（*d*体）は83 $\mu\text{mol/L}$ でムスカリンM₁受容体のアンタゴニスト活性を示した。ノルフェンフルラミン及びノルフェンフルラミン(*l*体)は67～70 $\mu\text{mol/L}$

で β_2 アドレナリン受容体のアンタゴニスト活性を示し、ノルフェンフルラミン (*l*体) は95 $\mu\text{mol/L}$ でムスカリン M_1 受容体のアンタゴニスト活性を示した。

3.2.3 ナトリウムチャンネル電流に対する作用 (CTD 4.2.1.1-6)

パッチクランプ法により、本薬、ノルフェンフルラミン及び各光学異性体のナトリウムチャンネル電流に対する IC_{50} 値を検討した結果は表5のとおりであり、本薬 (*l*体) 及びノルフェンフルラミンにおいてナトリウムチャンネルに対する影響が認められた (IC_{50} 値: 20 $\mu\text{mol/L}$ 以上)。

表5 本薬、ノルフェンフルラミン及び各光学異性体のナトリウムチャンネル電流に対する IC_{50} 値

	IC_{50} ($\mu\text{mol/L}$)					
	本薬	本薬 (<i>d</i> 体)	本薬 (<i>l</i> 体)	ノルフェンフル ラミン	ノルフェンフル ラミン (<i>d</i> 体)	ノルフェンフル ラミン (<i>l</i> 体)
hNav1.1	>30	>30	>30	>30	>30	>30
hNav1.2	>30	>30	>30	>30	>30	>30
hNav1.3	>30	>30	>30	>30	>30	>30
hNav1.4	>30	>30	>30	>30	>30	>30
hNav1.5	>30	>30	35.5	21.9	27.4	39.2
hNav1.6	>30	>30	>30	>30	>30	>30
hNav1.7	>30	>30	>30	>30	>30	>30
hNav1.8	>30	>30	>30	>30	>30	>30

3.2.4 プロラクチン及びコルチコステロン分泌に対する作用 (Neuroendocrinology 1985; 41: 283-8)

SD ラットに本薬を腹腔内投与し、プロラクチン及びコルチコステロンに対する作用を検討した結果、本薬の用量依存的に血漿中プロラクチン及びコルチコステロン濃度が上昇し、投与 30 分後にプロラクチン濃度、投与 2 時間後にコルチコステロン濃度が最大値を示した。本薬 (5 mg/kg) の腹腔内投与 30 分前に、SSRI である indalpine (10 mg/kg) を腹腔内投与したとき、indalpine は本薬による血漿中プロラクチン濃度上昇作用を阻害したが、血漿中コルチコステロン濃度には影響しなかった。また、本薬 (2 mg/kg) の腹腔内投与 1 時間前に、L-トリプトファン (100 mg/kg) を腹腔内投与したとき、本薬による血漿中プロラクチン濃度上昇作用を増強したが、コルチコステロン濃度には影響しなかった。

3.3 安全性薬理試験

幼若ラットを用いた 10 週間経口投与毒性試験において、安全性薬理作用について検討された。試験成績の概要は表 6 のとおりであった。また、イヌを用いた 43 週間反復投与毒性試験及び 28 日間回復性試験において検討された安全性薬理作用に関する試験成績の概要は表 7 のとおりであった⁴⁾。

表 6 安全性薬理試験成績 (中枢及び末梢神経系に対する作用) の概略

項目	試験系	評価項目・方法等	用量 (mg/kg/日)	投与 経路	所見	CTD
中枢及び末梢神経系	ラット (SD)	機能観察、驚愕反射、自発運動量、並びに学習及び記憶を含む神経行動	0 ^{a)} 、3.5、9、20	経口	3.5 mg/kg/日以上: 体温低下、自発運動量低下、水迷路試験のパフォーマンスにおけるエラー数増加 20 mg/kg/日: 立ち上がり行動回数低下 神経病理学的影響なし	4.2.1.3-1

a) 溶媒: 超純水

4) 非臨床安全性薬理データから QT 延長のリスクが認められていないこと、小児及び成人患者の臨床使用実績においても QT 延長のリスクが認められていないことから、hERG アッセイは実施しなかった。

表7 安全性薬理試験成績（心血管系及び呼吸器系に対する作用）の概略

項目	試験系	評価項目・方法等	用量 (mg/kg/日)	投与経路	所見	CTD
心血管系	イヌ (ビーグル)	心電図	0 ^{a)} 、2.5、5、10、 20/15 ^{b)} 、30/20 ^{b)} 、 50/25 ^{b)}	経口	変化なし	4.2.1.3-2
呼吸器系		呼吸			30/20 及び 50/25 mg/kg/日：浅速呼吸（回復期間中に消失）	

a) 溶媒：逆浸透脱イオン水

b) 20/15、30/20 及び 50/25 mg/kg/日群では、投与1日目にそれぞれ20、30及び50 mg/kg/日を投与して毒性所見が認められたため、2～5日目に休薬後、6日目から10 mg/kg/日の投与を再開し、15日目に15 mg/kg/日に増量された。15日目以降は、20/15 mg/kg/日群では15 mg/kg/日の投与を継続し、30/20 mg/kg/日群では1週間ごとに5 mg/kg/日ずつ漸増して20 mg/kg/日まで増量され、50/25 mg/kg/日群では1週間ごとに5 mg/kg/日ずつ漸増し、25 mg/kg/日まで増量された。

3.4 薬力学的薬物相互作用試験

本薬が MAO を介して他の薬剤と相互作用する可能性について検討した結果、本薬はラット脳中の MAO、並びにラット脳ホモジネート中の MAO-A 及び MAO-B に対して阻害効果を示さなかった (Int J Obes Relat Metab Disord 2001; 25: 1454-8、Neuropsychopharmacology 1994; 10: 231-8)。

本薬が SSRI と相互作用する可能性について検討した結果、ラット脳から得たシナプトソーム調製物を本薬とインキュベートしたとき、本薬 310 nmol/L (EC₅₀) でセロトニンが放出され、溶媒対照と比較して16%のセロトニンがシナプトソームに残留した。また、SSRI である fluoxetine 1 µmol/L をシナプトソームとインキュベートした後に本薬を添加すると、本薬によるセロトニン放出は阻害された (Eur J Pharmacol 1990; 177: 95-8)。

本薬 (d 体) と phentermine (アドレナリン受容体アゴニスト) の相互作用が摂餌量に及ぼす影響を検討した結果、本薬 (d 体) 又は AR630 (5-HT_{2C} 受容体アゴニスト) と phentermine を併用投与すると、phentermine 単独投与時と比較して、摂餌量に対する ED₅₀ が低下した (Psychopharmacology (Berl) 2015; 232: 1973-82)。

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 本薬の作用機序について

機構は、Dravet症候群におけるてんかん発作の発症機序及び本薬の作用機序を踏まえ、本薬がDravet症候群におけるてんかん発作に対して有効性を示すと考える根拠について説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- Dravet 症候群におけるてんかん発作の発症機序として、電位依存性ナトリウムチャネル遺伝子 *SCN1A* の機能損失変異が GABA 作動性抑制性介在ニューロンの抑制をもたらし、過剰興奮へつながると考えられる。Dravet 症候群のマウスモデルを用いた研究では、パルブアルブミン陽性介在ニューロンの軸索起始部に Nav1.1 が発現していることが示されており、Nav1.1 チャネルの機能が失われると抑制性介在ニューロンの発火が抑制され、興奮と抑制のバランスが崩れることが報告されている (Epilepsia 2011; 52 Suppl 2: 59-61)。また、Dravet 症候群における *SCN1A* ナトリウムチャネルの変異は、グルタミン酸受容体の過剰な活性化を伴う NMDA 受容体の調節不全を引き起こし、発作の発現に重要な役割を果たす GABA_A 受容体の活性を低下させる。持続性の痙攣発作の間、GABA_A 受容体の活性は低下し、その結果、グルタミン酸作動性 NMDA 受容体の活性が上昇し、難治性のもてんかん重積状態に至る (Oncotarget 2018; 9: 23373-89)。
- 本薬は 5-HT_{1D}、5-HT_{2A} 及び 5-HT_{2C} 受容体に対するアゴニストである (3.1.3.1 参照)。5-HT_{1D}、5-HT_{2A} 及び 5-HT_{2C} 受容体はてんかん発作時のニューロンの興奮と抑制のバランスの不均衡を回復す

る上で重要な役割を果たすと考えられ、5-HT_{1D}、5-HT_{2A}及び5-HT_{2C}受容体に対するアゴニストは、Dravet 症候群モデルをはじめとして、様々な非臨床てんかんモデルで抗発作活性を示すことが明らかにされている（ACS Chem Neurosci 2016; 7: 588-98、Front Pharmacol 2017; 8: 191 等⁵⁾）。

- 5-HT_{2A} 及び 5-HT_{2C} 受容体は、GABA 作動性抑制性介在ニューロンに発現する（Neuroscience 2015; 297: 22-37、Cereb Cortex 2017; 27: 3125-39）。5-HT_{2A} 及び 5-HT_{2C} 受容体にアゴニストが結合すると、細胞質内カルシウム濃度が上昇し、ニューロン興奮性の亢進をもたらす（Physiol Rev 2016; 96: 1261-96）。GABA 作動性抑制性介在ニューロンの興奮性を亢進させると、抑制性ニューロンのシグナル伝達が亢進し、てんかん発作が大幅に減少する（Int J Mol Sci 2021; 22: 3149）。
- 温熱刺激誘発発作に対する GR 46611 (5-HT_{1D} 受容体アゴニスト) の作用を検討した結果、Dravet 症候群のモデル動物である *Scn1a*^{+/+} ノックアウトマウスにおいて、GR 46611 の前投与により、温熱刺激誘発発作の閾値が上昇し、発作の重症度は抑制されたことが報告されている（Eur J Neurosci 2020; 52: 4370-4）。
- シグマ-1 受容体は、中枢神経系に広く分布する低分子タンパク質で、細胞内においては、ミトコンドリア関連小胞体膜上に局在し、アゴニスト又はカルシウム枯渇により活性化すると、細胞内に再分布し、興奮性 NMDA 受容体等と相互作用することで、小胞体からミトコンドリアへのカルシウムの流入を調節してカルシウム恒常性を維持する役割を果たしている（Front Neurosci 2019; 13: 862）。Dravet 症候群を含め、様々なてんかん動物モデルでシグマ-1 受容体に対する正のモジュレーター作用により痙攣発作を抑制することが報告されている（Br J Pharmacol 2015; 172: 4052-65、Behav Brain Res 2017; 328: 13-18）。

機構は、Dravet 症候群におけるてんかん発作に対する本薬の作用機序について、現時点で得られている知見に基づき適切に説明されているものと考え、以上の申請者の説明を了承した。なお、本剤のヒトにおける有効性については、臨床試験成績も踏まえて、7.R.2 で引き続き議論する。

3.R.2 本薬の安全性について

機構は、本薬の作用機序から想定される有害事象を踏まえ、本剤投与時の安全性について説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 本薬のセロトニン作動作用から想定される事象として、セロトニン症候群がある。セロトニン症候群は、中枢及び末梢の 5-HT 受容体の過剰な活性化を引き起こす薬剤により生じるものであり、5-HT 受容体の中でも特に 5-HT_{2A} 受容体が関与していると考えられている（Ochsner J 2013; 13: 533-40）。したがって、本薬は 5-HT_{1D}、5-HT_{2A} 及び 5-HT_{2C} 受容体に対するアゴニストであり（3.1.3.1 参照）、特に本薬を他のセロトニン作動薬と併用した場合にはセロトニン症候群が発現する可能性がある。
- ラットを用いて摂食量に及ぼす本薬の影響について検討した結果、本薬投与による摂食量の減少作用は 5-HT_{2C} アンタゴニストの前投与により阻害されたが、5-HT_{2A} 又は 5-HT_{2B} アンタゴニストの前投与では阻害されず、本薬による 5-HT_{2C} 受容体刺激が食欲減退に関与するとの報告がある（Neuropharmacology 2001; 41: 200-9）。実際、本薬の毒性試験では体重減少が比較的良好に認められ、

5) FASEB J 2017; 31: 813.7、Oncotarget 2018; 9: 23373-89

また、本剤の臨床試験⁶⁾において最もよく認められた有害事象は食欲減退であり（表 41 参照）、本薬は食欲減退を引き起こすと考えられる。

- 心臓には 5-HT_{2B} 受容体が発現しており、高濃度のセロトニンや 5-HT_{2B} 受容体の強力な作動薬が、心臓弁の細胞分裂促進に関与している可能性が報告されている（Expert Opin Drug Saf 2009; 8: 317-29、Pharmacol Ther 2011; 132: 146-57）。また、肥満症治療薬として本薬を投与した患者において心臓弁膜症が認められており（N Engl J Med 1997; 337: 581-8）、本薬は心臓弁膜症を引き起こす可能性があるが、本薬による心臓弁膜症の発現機序については解明されていない（5.R.3 参照）。

機構は、安全性薬理試験で認められた所見が臨床上問題となる可能性がないか説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 幼若ラットを用いた 10 週間反復経口投与毒性試験（CTD 4.2.1.3-1）において、神経行動学的能力の変化が認められたが、神経病理学的影響は認められず、有害とはみなされなかった。無毒性量（9 mg/kg/日）における①本薬及び②ノルフェンフルラミンの曝露量（C_{max} 及び AUC_{0-t}、雌雄平均）は、①538 ng/mL 及び 4080 ng·h/mL、②311.5 ng/mL 及び 5340 ng·h/mL であり、Dravet 症候群患者における臨床用量（本剤 0.5 mg/kg/日、STP 併用）投与時の本薬曝露量（C_{max}: 146 ng/mL、AUC_{0-24h}: 3150 ng·h/mL）及びノルフェンフルラミン曝露量（C_{max}: 15.1 ng/mL、AUC_{0-24h}: 357 ng·h/mL）⁷⁾と比較して、①本薬では 3.7 及び 1.3 倍、②ノルフェンフルラミンでは 21 倍及び 15 倍であった（5.5 参照）。
- イヌ 43 週間反復投与毒性試験及び 28 日間回復性試験（CTD 4.2.1.3-2）において、本薬 2.5～50 mg/kg/日を投与したとき、いずれの用量でも、本薬に関連した呼吸器系への有害な影響が示唆される明らかな一般状態の変化及び病理学的徴候は認められなかった。浅速呼吸が本薬 30/20 mg/kg/日群の雌及び本薬 50/25 mg/kg/日群の雌雄に認められたが、有害な作用とは判断されず、回復期間中に完全に消失した。無毒性量（10 mg/kg/日）における①本薬及び②ノルフェンフルラミンの曝露量（C_{max} 及び AUC_{0-t}、雌雄平均）は、①770.5 ng/mL 及び 2965 ng·h/mL、②912.5 ng/mL 及び 11300 ng·h/mL であり、Dravet 症候群患者における臨床用量（本剤 0.5 mg/kg/日、STP 併用）投与時の本薬曝露量（C_{max}: 146 ng/mL、AUC_{0-24h}: 3150 ng·h/mL）及びノルフェンフルラミン曝露量（C_{max}: 15.1 ng/mL、AUC_{0-24h}: 357 ng·h/mL）⁷⁾と比較して、①本薬では 5.3 倍及び 0.94 倍、②ノルフェンフルラミンでは 60 倍及び 32 倍であった（5.2 参照）。

機構は、以上の申請者の説明について了承するが、心臓弁膜症、肺動脈性肺高血圧症及び神経毒性については、5.R.3 及び 5.R.4 において引き続き議論する。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の非臨床薬物動態試験として、マウス、ラット、ウサギ、イヌ等における吸収、分布、代謝及び排泄に関する試験成績が提出された。生体試料中の未変化体及び代謝物（ノルフェンフルラミン）濃度は、LC-MS/MS を用いて測定された（定量下限：1.0～10.0 ng/mL）。

6) CTD 5.3.5.1-1: 試験 1、CTD 5.3.5.1-2: 試験 2 コホート 2

7) 外国人 Dravet 症候群患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-2: 試験 2 コホート 2）において、本剤 0.5 mg/kg/日を STP 併用下で投与したときの曝露量の推定値

なお、特に記載のない限り、本薬の量はフェンフルラミン塩酸塩の量で、薬物動態パラメータのうち、 t_{max} は中央値で、その他は平均値又は平均値±標準偏差で示している。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与

マウス、ラット又はイヌに、本薬 5 mg/kg (ラット) 又は 20 mg/kg (マウス及びイヌ) 若しくは本薬 (*d* 体) 2.5 mg/kg (ラット) 又は 10 mg/kg (マウス及びイヌ) を単回経口投与したときの薬物動態パラメータは表 8 のとおりであった (Arch Int Pharmacodyn Ther 1982; 258: 15-28)。

表 8 本薬又は本薬 (*d* 体) 単回経口投与時の血漿中未変化体及び代謝物の薬物動態パラメータ

動物種	用量	例数	C_{max} (µg/mL)		AUC (µg·h/mL)		$t_{1/2}$ (h)	
			<i>d</i> 体	<i>l</i> 体	<i>d</i> 体	<i>l</i> 体	<i>d</i> 体	<i>l</i> 体
未変化体 (フェンフルラミン)								
ラット	本薬 5 mg/kg	4	0.06 ± 0.01	0.03 ± 0.01	0.39	0.08	2.6	1.1
	<i>d</i> -F 2.5 mg/kg	4	0.09 ± 0.01	n/a	0.30	n/a	2.3	n/a
マウス	本薬 20 mg/kg	4	0.27 ± 0.04	0.26 ± 0.05	1.39	1.10	4.3	3.7
	<i>d</i> -F 10 mg/kg	4	0.30 ± 0.04	n/a	1.37	n/a	4.1	n/a
イヌ	本薬 20 mg/kg	4	0.30 ± 0.02	0.30 ± 0.02	1.37 ± 0.08	1.49 ± 0.12	2.5 ± 0.2	2.7 ± 0.4
	<i>d</i> -F 10 mg/kg	4	0.31 ± 0.06	n/a	1.12 ± 0.10	n/a	2.3 ± 0.3	n/a
代謝物 (ノルフェンフルラミン)								
ラット	本薬 5 mg/kg	4	0.04 ± 0.01	0.07 ± 0.01	0.80	1.28	12.0	12.6
	<i>d</i> -F 2.5 mg/kg	4	0.04 ± 0.01	n/a	0.85	n/a	12.5	n/a
マウス	本薬 20 mg/kg	4	0.03 ± 0.0	0.05 ± 0.0	0.45	0.79	7.7	7.7
	<i>d</i> -F 10 mg/kg	4	0.03 ± 0.0	n/a	0.46	n/a	7.4	n/a
イヌ	本薬 20 mg/kg	4	0.28 ± 0.01	0.29 ± 0.01	6.03 ± 0.80	7.61 ± 1.22	12.8 ± 2.2	14.9 ± 2.0
	<i>d</i> -F 10 mg/kg	4	0.30 ± 0.05	n/a	5.82 ± 0.49	n/a	11.6 ± 2.1	n/a

平均値又は平均値±標準誤差

d-F: 本薬 (*d* 体)、n/a: 該当なし

4.1.2 反復投与 (トキシコキネティクス)

マウス、ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験、マウス及びラットを用いたがん原性試験、並びにラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験において、トキシコキネティクスが検討された。主な試験における薬物動態パラメータは表 9 及び表 10 のとおりであった。

表9 マウス又はラットに本薬反復経口投与時の血漿中未変化体及び代謝物の薬物動態パラメータ

動物種	測定時点	用量 (mg/kg/日)	性別	例数/時点	未変化体 (フェンフルラミン)				代謝物 (ノルフェンフルラミン)				CTD
					C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₄ (ng·h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₄ (ng·h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	
マウス	1日目	10/5 ^{a)}	雄	3	691 ± 19.7	3140 ± 108	0.5	3.4	178 ± 26.7	2550 ± 143	4	NC	4.2.2.2-3
			雌	3	605 ± 47.2	1700 ± 68.1	0.5	NC	122 ± 21.3	795 ± 45.9	2	NC	
		20/15 ^{b)}	雄	3	1410 ± 80.7	6920 ± 589	0.5	5.4	281 ± 57.7	4720 ± 597	8	NC	
			雌	3	1210 ± 59.6	6030 ± 526	0.5	3.6	184 ± 26.7	2490 ± 252	2	4.8	
		40	雄	3	2630 ± 57.3	18600 ± 1030	1	8.9	462 ± 22.2	9090 ± 318	8	NC	
			雌	3	2450 ± 161	13200 ± 537	0.5	4.3	256 ± 10.3	3890 ± 230	4	NC	
		60	雄	3	3400 ± 223	25600 ± 1850	0.5	8.8	608 ± 60.9	11600 ± 880	8	NC	
			雌	3	3670 ± 292	25800 ± 1630	0.5	9.9	339 ± 16.5	6720 ± 437	8	NC	
	182日目	10/5 ^{a)}	雄	3	307 ± 29.0	1030 ± 31.1	0.5	NC	136 ± 4.1	1860 ± 77.6	4	NC	
			雌	3	204 ± 21.9	664 ± 34.3	0.5	2.6	73.2 ± 9.7	410 ± 17.9	2	NC	
		20/15 ^{b)}	雄	3	887 ± 79.2	4560 ± 322	1	3.1	363 ± 40.8	5480 ± 294	2	7.1	
			雌	3	798 ± 35.7	2710 ± 133	0.5	3.2	192 ± 22.8	1840 ± 92.1	2	5.2	
		40	雄	3	2970 ± 1180	15400 ± 723	0.5	4.3	1010 ± 48.8	17400 ± 961	4	NC	
			雌	3	1950 ± 263	12500 ± 1240	1	4.2	392 ± 45.8	5370 ± 314	1	6.1	
		60	雄	3	2800 ± 569	26400 ± 1160	2	8.2	1550 ± 46.2	31200 ± 972	8	NC	
			雌	3	2420 ± 565	19900 ± 1880	1	4.4	530 ± 132	9010 ± 1340	8	NC	
ラット	1日目	5	雄	3	64.7 ± 7.48	270 ± 44.3	1	—	129 ± 12.0	2270 ± 131	6	—	4.2.2.2-5
			雌	3	79.0 ± 6.84	415 ± 44.0	1	—	118 ± 3.34	2140 ± 36.8	12	—	
		10	雄	3	177 ± 20.8	1300 ± 86.2	1	—	232 ± 13.5	4320 ± 154	8	—	
			雌	3	217 ± 30.8	1610 ± 182	2	—	246 ± 23.1	4290 ± 242	12	—	
		20	雄	3	430 ± 30.4	5360 ± 205	2	—	346 ± 16.4	7240 ± 305	6	—	
			雌	3	471 ± 131	6430 ± 329	2	—	342 ± 6.61	6820 ± 198	12	—	
		30	雄	3	563 ± 116	8470 ± 600	1	—	485 ± 66.0	9530 ± 482	24	—	
			雌	3	742 ± 134	8740 ± 573	1	—	458 ± 11.7	8840 ± 269	24	—	
	182日目	5	雄	3	279 ± 9.89	2900 ± 143	2	5.0	373 ± 29.4	10400 ± 643	12	3.7	
			雌	3	342 ± 19.4	2990 ± 107	2	3.8	355 ± 37.5	9230 ± 687	6	10.9	
		10	雄	3	541 ± 56.4	6690 ± 351	2	2.8	616 ± 48.7	17800 ± 967	6	9.6	
			雌	3	580 ± 18.0	6180 ± 341	1	4.3	677 ± 57.2	19500 ± 1580	4	9.9	
		20	雄	3	1260 ± 98.9	18900 ± 2270	2	6.1	1390 ± 283	42500 ± 3560	12	8.6	
			雌	3	1550 ± 90.0	20100 ± 1650	2	8.8	1470 ± 141	47000 ± 3880	2	26.0	
		30	雄	3	1470 ± 160	28700 ± 2250	2	9.0	1880 ± 390	66300 ± 4880	0.5	16.2	
			雌	3	1760 ± 146	35600 ± 2690	2	10.2	2100 ± 156	88200 ± 4190	4	NC	
幼若ラット	出生後7日目 (投与1日目)	3.5	雄	3	95.2 ± 65.6	1060 ± 164	0.5	4.6	110 ± 6.7	1900 ± 131	4	NC	4.2.2.2-9
			雌	3	161 ± 24.3	679 ± 86.0	1	NC	110 ± 24.6	2210 ± 262	8	NC	
		9	雄	3	622 ± 161	3910 ± 172	0.5	6.3	212 ± 11.0	4490 ± 197	24	NC	
			雌	3	398 ± 54.3	4400 ± 519	0.5	5.4	254 ± 72.3	5330 ± 626	24	NC	
		20	雄	3	944 ± 87.1	15200 ± 598	2	10.2	355 ± 21.0	7240 ± 345	8	NC	
			雌	3	1140 ± 12.9	17000 ± 964	4	NC	371 ± 22.0	7620 ± 476	4	NC	
	出生後76日目 (投与70日目)	3.5	雄	3	147 ± 77.9	662 ± 316	0.5	NC	170 ± 38.0	1930 ± 147	4	NC	
			雌	3	166 ± 2.6	764 ± 55.4	1	3.4	138 ± 1.6	2400 ± 70.7	8	NC	
		9	雄	3	456 ± 15.2	3480 ± 277	1	3.3	270 ± 4.0	4470 ± 193	8	NC	
			雌	3	620 ± 75.6	4680 ± 366	1	3.2	353 ± 43.5	6210 ± 479	8	NC	
		20	雄	3	1020 ± 67.0	12100 ± 793	1	5.4	652 ± 15.4	13300 ± 474	8	NC	
			雌	3	1210 ± 99.0	14500 ± 726	4	NC	823 ± 7.7	16700 ± 1320	4	NC	

平均値又は平均値±標準誤差、NC：算出できず

a) 15日目以降は5 mg/kg/日が投与された、b) 15日目以降は15 mg/kg/日が投与された

表 10 ウサギ又はイヌに本薬反復経口投与時の血漿中未変化体及び代謝物の薬物動態パラメータ

動物種	測定時点	用量 (mg/kg/日)	性別	例数	未変化体 (フェンフルラミン)				代謝物 (ノルフェンフルラミン)				CTD
					C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-t} (ng・h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-t} (ng・h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	
妊娠ウサギ	妊娠 7 日目 (投与 1 日目)	5	雌	3	100 ± 19.2	165 ± 48.7	0.5 [0.5, 0.5]	1.6 ± 0.1	117 ± 18.1	449 ± 68.5	1 [0.5, 1]	2.1 ± 0.2	4.2.2.2 -12
		10	雌	2	406, 448 ^{a)}	882, 853 ^{a)}	0.5, 0.5 ^{a)}	1.9, 1.8 ^{a)}	247, 325 ^{a)}	1990, 1370 ^{a)}	1, 1 ^{a)}	2.8, NC ^{a)}	
		15	雌	3	574 ± 66.1	1300 ± 185	0.5 [0.5, 0.5]	2.0 ± 0.3	364 ± 32.6	2910 ± 995	1 [1, 1]	2.4, 2.9 ^{a)}	
	妊娠 19 日目 (投与 13 日目)	5	雌	3	119 ± 81.4	232 ± 148	0.5 [0.5, 0.5]	1.6 ± 0.2	143 ± 13.3	537 ± 117	1 [1, 1]	1.8 ± 0.1	
		10	雌	2	388, 365 ^{a)}	890, 943 ^{a)}	0.5, 0.5 ^{a)}	1.9, 1.9 ^{a)}	230, 270 ^{a)}	1730, 2360 ^{a)}	2, 2 ^{a)}	2.8, 2.5 ^{a)}	
		15	雌	3	766 ± 117	2740 ± 554	0.5 [0.5, 0.5]	2.4 ± 0.4	407 ± 67.5	4340 ± 184	4 [4, 4]	NC	
イヌ	1 日目	2.5	雄	4	194 ± 34.3	533 ± 122	1 [0.5, 1]	1.6 ± 0.3	132 ± 11.8	1190 ± 141	3 [2, 6]	NC	4.2.2.2 -13
			雌	4	123 ± 49.6	255 ± 88.9	1 [1, 1]	NC	161 ± 19.0	1270 ± 206	2 [2, 4]	NC	
		5	雄	4	381 ± 50.4	1240 ± 169	1 [1, 1]	1.9 ± 0.1	318 ± 52.1	4370 ± 527	4 [4, 4]	4.8 ± 0.5	
			雌	4	481 ± 107	1170 ± 210	0.75 [0.5, 1]	1.7 ± 0.3	296 ± 94.3	3630 ± 1420	3 [2, 4]	4.3 ± 0.4 ^{b)}	
		10	雄	4	846 ± 206	2980 ± 704	0.75 [0.5, 2]	2.2 ± 0.4	609 ± 183	8590 ± 2620	4 [2, 6]	6.0 ± 1.1	
			雌	4	819 ± 205	2870 ± 677	1 [1, 2]	2.4 ± 0.0	685 ± 78.4	10500 ± 1380	6 [4, 6]	7.1 ± 0.9	
		20/15 ^{c)}	雄	6	1330 ± 940	4870 ± 3970	0.75 [0.5, 2]	2.1 ± 0.3	918 ± 455	14000 ± 8310	6 [2, 6]	5.5 ± 0.6 ^{c)}	
			雌	6	1620 ± 560	4730 ± 2820	1 [0.5, 1]	2.0 ± 0.4 ^{d)}	1240 ± 573	15500 ± 7220	3 [2, 4]	5.5 ± 0.5 ^{d)}	
		30/20 ^{d)}	雄	6	2540 ± 1060	9340 ± 5910 ^{d)}	0.75 [0.5, 2]	2.6 ± 0.7 ^{e)}	1380 ± 786	23100 ± 12100 ^{d)}	4 [0.5, 8]	5.5, 5.9 ^{a)}	
			雌	6	2630 ± 542	9070 ± 4030	0.5 [0.5, 2]	2.4 ± 0.3	1280 ± 347	18700 ± 5550	4 [2, 6]	6.9 ± 1.2 ^{d)}	
		50/25 ^{e)}	雄	6	2440 ± 2160	18500 ± 29600	1 [0.5, 2]	2.3 ± 0.5 ^{d)}	1300 ± 758	19700 ± 12600	6 [2, 6]	6.6 ± 1.5 ^{c)}	
			雌	6	2710 ± 1630	13500 ± 13500	1 [0.5, 4]	2.6 ± 0.3	1770 ± 1070	23300 ± 12900	4 [4, 6]	7.4 ± 1.7	
	301 日目	2.5	雄	4	176 ± 71.9	604 ± 136	1 [0.5, 1]	1.9 ± 0.3	196 ± 32.8	2050 ± 636	4 [2, 6]	4.9 ± 0.7 ^{b)}	
			雌	4	102 ± 33.8	257 ± 78.1	1 [1, 1]	1.6 ± 0.0 ^{b)}	203 ± 17.8	1490 ± 220	2 [2, 4]	3.9 ± 0.2	
		5	雄	4	386 ± 140	1300 ± 468	1 [0.5, 1]	2.0 ± 0.2	410 ± 110	5520 ± 1370	4 [4, 6]	4.1 ± 0.8	
			雌	4	346 ± 80.0	1060 ± 228	1 [0.5, 1]	1.6 ± 0.0	390 ± 108	3990 ± 1510	4 [2, 4]	3.4 ± 0.4 ^{b)}	
		10	雄	4	795 ± 157	3290 ± 1120	1 [1, 1]	2.0 ± 0.2	959 ± 228	12000 ± 2440	4 [2, 6]	5.6 ± 0.5	
			雌	4	746 ± 285	2640 ± 997	1 [1, 2]	1.7 ± 0.3	866 ± 109	10600 ± 923	4 [4, 6]	4.1 ± 0.7	
20/15 ^{c)}		雄	5	1350 ± 301	5120 ± 1270	1 [1, 2]	2.0 ± 0.1	1390 ± 91.5	18400 ± 1870	4 [4, 4]	7.2 ± 0.8		
		雌	6	1170 ± 470	3830 ± 1720	1 [0.5, 2]	1.8 ± 0.1	1430 ± 460	18500 ± 6910	5 [4, 6]	4.6 ± 1.1		
30/20 ^{d)}		雄	6	1540 ± 610	5950 ± 2430	1 [0.5, 2]	1.8 ± 0.1	2100 ± 657	28200 ± 9370	6 [4, 6]	4.8 ± 1.1		
		雌	6	1960 ± 445	7560 ± 2070	1 [1, 2]	1.8 ± 0.1	1960 ± 292	24500 ± 3900	5 [4, 8]	4.1 ± 0.7		
50/25 ^{e)}	雄	6	2150 ± 541	8480 ± 2600	1.5 [1, 2]	1.8 ± 0.1	2440 ± 525	30900 ± 5820	5 [4, 6]	4.6 ± 0.9			
	雌	6	2340 ± 688	8840 ± 3130	1 [1, 2]	1.9 ± 0.2	2320 ± 537	28500 ± 7290	4 [4, 8]	4.1 ± 0.9 ^{d)}			

平均値又は平均値±標準偏差、t_{max}は中央値〔範囲〕、NC：算出できず

a) 個別値、b) 3 例、c) 4 例、d) 5 例

e) 投与 1 日目に 20 mg/kg/日を投与して毒性所見が認められたため、2~5 日目に休薬後、6 日目から 10 mg/kg/日の投与を再開し、15 日目を以降は 15 mg/kg/日まで増量された。

f) 投与 1 日目に 30 mg/kg/日を投与して毒性所見が認められたため、2~5 日目に休薬後、6 日目から 10 mg/kg/日の投与を再開し、15 日目に 15 mg/kg/日に増量後、1 週間ごとに 5 mg/kg/日ずつ漸増し、20 mg/kg/日まで増量された。

g) 投与 1 日目に 50 mg/kg/日を投与して毒性所見が認められたため、2~5 日目に休薬後、6 日目から 10 mg/kg/日の投与を再開し、15 日目に 15 mg/kg/日に増量後、1 週間ごとに 5 mg/kg/日ずつ漸増し、25 mg/kg/日まで増量された。

4.2 分布

4.2.1 組織内分布

ラットに本薬 5 mg/kg 又は本薬 (d 体) 2.5 mg/kg を単回経口投与したとき、未変化体及びノルフェンフルラミンの脳内濃度は、血漿中濃度よりも高かった (Arch Int Pharmacodyn Ther 1982; 258: 15-28)。

ラットに本薬 (d 体) 5 mg/kg を 2 時間ごとに 3 回反復皮下投与、2 mg/kg を単回皮下投与、又は 10 mg/kg を単回腹腔内投与したとき、脳組織 (前頭皮質、視床下部、尾状核/被殻、黒質) 中の未変化体及びノルフェンフルラミン濃度は血漿中濃度よりも高かった (J Pharmacol Exp Ther 1998; 284: 618-24)。

4.2.2 タンパク結合及び血球中への移行

ラット及びイヌの血漿に本薬 10 ng/mL 又は 100 ng/mL 若しくはノルフェンフルラミン 10 ng/mL 又は 100 ng/mL を添加し、平衡透析法により血漿タンパク結合率を検討したとき、未変化体及びノルフェンフルラミンの血漿タンパク結合率は表 11 のとおりであった (CTD 4.2.2.3-1)。

表 11 ラット及びイヌの血漿における血漿タンパク結合率

添加量	未変化体		ノルフェンフルラミン	
	10 ng/mL	100 ng/mL	10 ng/mL	100 ng/mL
ラット	50.4 ± 4.1%	46.2 ± 2.2%	43.8 ± 6.8%	55.5 ± 7.2%
イヌ	62.2 ± 8.6%	52.1 ± 12.0%	50.7 ± 4.5%	51.0 ± 14.7%

マウス、ラット及びイヌの全血又は血漿に本薬又はノルフェンフルラミンを添加したとき、未変化体及びノルフェンフルラミンの血液と血漿濃度の比はそれぞれ、マウスで 1.28 及び 1.56、ラットで 1.39 及び 1.52、イヌで 1.23 及び 1.22 であった。また、赤血球と血漿濃度の比はそれぞれ、マウスで 1.77 及び 2.54、ラットで 1.84 及び 2.14、イヌで 1.58 及び 1.55 であった (CTD 4.2.2.3-2)。

4.2.3 メラニン結合性

本薬又はノルフェンフルラミン 10 µmol/L をメラニン 1 mg/mL に添加してインキュベートし、メラニン結合性を検討した結果、本薬及びノルフェンフルラミンのメラニン結合性は認められなかった (CTD 4.2.2.3-3)。

4.2.4 胎盤透過

妊娠ラットに本薬 5、10 又は 40 mg/kg/日を妊娠 6 日目から 17 日目に反復経口投与したとき、妊娠 18 日目の胎児の血漿中未変化体又はノルフェンフルラミン濃度は表 12 のとおりであった (CTD 4.2.2.2-8)。

表 12 妊娠ラットに本薬を投与したときの胎児の血漿中未変化体又はノルフェンフルラミン濃度

	胎児 (3 例)		
	5 mg/kg/日	10 mg/kg/日	40 mg/kg/日
未変化体 (ng/mL)	18.1 ± 2.9	176 ± 28.1	2470, 1720 ^{a)}
ノルフェンフルラミン (ng/mL)	187 ± 71.5	561 ± 175	2370, 1950 ^{a)}

平均値 ± 標準偏差又は個別値

a) 2 例

妊娠ウサギに本薬 5、10 又は 15 mg/kg/日を妊娠 7 日目から 19 日目に反復経口投与したとき、妊娠 20 日目の胎児の血漿中未変化体又はノルフェンフルラミン濃度は表 13 のとおりであった (CTD 4.2.2.2-12)。

表 13 妊娠ウサギに本薬を投与したときの胎児の血漿中未変化体又はノルフェンフルラミン濃度

	胎児 (3例)		
	5 mg/kg/日	10 mg/kg/日	40 mg/kg/日
未変化体 (ng/mL)	BQL	1.3, 4.2 ^{a)}	2.7, 3.6 ^{a)}
ノルフェンフルラミン (ng/mL)	1.2 ^{b)}	3.8, 7.7 ^{a)}	5.0 ± 2.0

平均値±標準偏差又は個別値、BQL：定量下限未満

a) 2例、b) 1例

4.3 代謝

4.3.1 *In vitro* 代謝

ラット又はイヌの肝及び腸の S9 画分に本薬 10 µmol/L を添加し、NADP 存在下又は非存在下、37°C で 120 分間インキュベートしたとき、添加した本薬のうち、肝の S9 画分では、ラットで 43.8%、イヌで 79.2%、腸の S9 画分では、ラットで 46.6%、イヌで 25.0% が消失し、代謝物として、肝の S9 画分及びラットの腸の S9 画分ではノルフェンフルラミンとノルフェンフルラミンの代謝物が、イヌの腸の S9 画分ではノルフェンフルラミンのみが認められた (CTD 4.2.2.4-4)。

4.3.2 *In vivo* 代謝

マウス (雄 8 例)、ラット (雄 12 例)、イヌ (2 例) に、¹⁴C 標識体 (本薬) 1 mg/kg を単回経口投与したとき、マウス及びラットの血漿中では主に未変化体及びノルフェンフルラミンが認められ、イヌの血漿中では主にジオールグルクロン酸抱合体が認められた。また、マウス及びラットの尿中では主に未変化体及びノルフェンフルラミンが認められ、イヌの尿中では主にジオールグルクロン酸抱合体が認められた (Xenobiotica 1992; 22: 1251-66)。

4.4 排泄

4.4.1 尿中及び糞中への排泄

マウス (雄 8 例)、ラット (雄 12 例)、イヌ (雄 2 例) に、¹⁴C 標識体 (本薬) 1 mg/kg を単回経口投与したとき、すべての動物種において、投与後 168 時間後までに総投与放射能の 80% 以上が尿中に排泄された (Xenobiotica 1992; 22: 1251-66)。

4.R 機構における審査の概略

4.R.1 乳汁排泄について

機構は、本申請に当たり本薬の乳汁への排泄を検討した試験が実施されていないことから、本薬が乳汁へ排泄される可能性について説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、成人の肥満治療のための食欲抑制剤として海外で承認されていた Redux[®]において、ラットに経口投与された ¹⁴C 標識した本薬 (d 体) 及びその代謝物であるノルフェンフルラミン (d 体) が乳汁中に認められたとの報告 (Redux[®] NDA No.20-344, 1996) があることを説明し、本薬は乳汁中へ排泄される可能性があることを説明した。

機構は、上記 4.R.1 の検討を含め、非臨床薬物動態に関する試験成績について、以下のように考える。

- マウス、ウサギ及びイヌにおいて、概ね用量に比例した本薬の曝露量の増加が認められており、反復投与により曝露が増加する傾向は認められていない。ラットにおいては、本薬の曝露量は用量比

以上に増加しており、反復投与により曝露が増加する傾向が認められている。また、幼若ラットでは成獣に比べ曝露量が大きかった。

なお、ヒトの小児における薬物動態については、6.2.3において、引き続き検討する。また、本薬の乳汁排泄については現時点で得られている知見を踏まえ、新たに追加の検討を行う必要はないと考える。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験及びその他の試験の成績が提出された。なお、特に記載のない限り、本薬の量はフェンフルラミン塩酸塩の量で示す。

5.1 単回投与毒性試験

本薬を用いた単回投与毒性試験は実施されず、ラット及びイヌを用いた3日間反復経口投与による薬物動態試験並びにイヌを用いた43週間反復経口投与毒性試験において本薬の急性毒性及び概略の致死量が評価された(表14)。本薬の経口投与時の概略の致死量はラットで20 mg/kg超、イヌで50 mg/kg超と判断された。

表14 単回投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	用量 (mg/kg/日)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg/日)	CTD
雌雄ラット (SD)	経口	0 ^{a)} 、20	20: 立毛、被毛の赤色汚れ、眼漏、泌尿生殖器領域の黄色変色・湿気	>20	参考 4.2.3.1-1
雄性イヌ (ビーグル)	経口	0 ^{a)} 、20/10 ^{b)}	10: 赤色眼、啼鳴 20: 過度な舐め行動、散瞳、凝視、嘔吐、啼鳴、浅速呼吸、協調運動障害、四肢の限定使用	>20	参考 4.2.3.1-2
雌雄イヌ (ビーグル)	経口	0 ^{c)} 、2.5、5、10、20/15 ^{d)} 、30/20 ^{d)} 、50/25 ^{d)}	≥5: 活動性低下 ≥10: 後肢開脚、啼鳴 ≥20: 非持続性の痙攣 ≥30: 振戦、反応性亢進 50: 円背位	>50	4.2.3.1-3

a) 溶媒: 滅菌水、b) 20 mg/kg を単回投与し、投与後の所見に基づき、用量を10 mg/kg に減量して3日間投与した

c) 溶媒: 逆浸透脱イオン水、d) 5.2 項の脚注 c) 参照

5.2 反復投与毒性試験

ラットを用いた反復経口投与毒性試験(13及び26週間)及びイヌを用いた反復経口投与毒性試験(43週間)が実施された(表15)。主な毒性所見として、本薬の薬理作用に関連する顕著な体重減少又は体重増加抑制並びに摂餌量の減少、一般状態変化(外観の痩身化及び痙攣)、細胞外好酸性物質・炎症細胞浸潤を伴う肺胞マクロファージ凝集が認められた。他の変化は病理組織学的に炎症や壊死を伴わなかったこと、又は機能的な変化を伴わなかったこと等から、毒性とは判断されなかった。

ラットを用いた26週間反復経口投与毒性試験及びイヌを用いた43週間反復経口投与毒性試験の無毒性量(ラット: 10 mg/kg/日、イヌ: 10 mg/kg/日)における①本薬及び②ノルフェンフルラミンの曝露量(C_{max}及びAUC_{0-t}、雌雄平均)は、①ラットで560.5 ng/mL及び6435 ng・h/mL、イヌで770.5 ng/mL及び2965 ng・h/mL、②ラットで646.5 ng/mL及び18650 ng・h/mL、イヌで912.5 ng/mL及び11300 ng・h/mLであり、Dravet 症候群患者における臨床用量(本剤0.5 mg/kg/日、STP併用)投与時の本薬曝露量(C_{max}: 146 ng/mL、AUC_{0-24h}: 3150 ng・h/mL)及びノルフェンフルラミン曝露量(C_{max}: 15.1 ng/mL、AUC_{0-24h}: 357 ng・h/mL)⁷⁾と比較して、①本薬ではラットで3.8倍及び2.0倍、イヌで5.3倍及び0.94倍、②ノルフェンフルラミンではラットで43倍及び52倍、イヌで60倍及び32倍であった。

表 15 反復投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	CTD
雌雄ラット (SD)	経口	13 週間 (1 回/日)	0 ^{a)} 、3.5、5、8、13、20	<p>≧3.5：体重・体重増加量・摂餌量減少、鼻腔嗅上皮の好酸性小球・細胞質空胞化</p> <p>≧5：肝臓小葉中心性肝細胞肥大</p> <p>≧13：被毛の赤色汚れ、精巢上体上皮空胞化</p> <p>20：非持続性の痙攣、反応性亢進、過敏症、立毛、部分的な眼瞼閉鎖、流涎、肝重量増加</p>	20 ^{d)}	4.2.3.2-1
雌雄ラット (SD)	経口	26 週間 (1 回/日) + 休薬 4 週間	0 ^{b)} 、5、10、20、30	<p>死亡又は安楽死^{e)}：20 (雌 1/32 例)、30 (雄 1/32 例、雌 2/32 例)</p> <p>≧5：体重・摂餌量の減少傾向又は減少、血清 ALT・ソルビトール脱水素酵素の上昇、肺重量増加、肺胞マクロファージ凝集、鼻腔嗅上皮の好酸性小体・空胞化、腎臓皮質尿細管上皮黄褐色顆粒状色素増加</p> <p>10：肺の暗色化</p> <p>≧10：肝重量増加、小葉中心性肝細胞の肥大・空胞化、腎臓乳頭の壊死・間質浮腫</p> <p>≧20：血清トリグリセリドの低下、腎重量増加、甲状腺/副甲状腺重量増加、脾臓重量増加、心臓重量減少、精巢上体上皮微小空胞化</p> <p>30：白血球数・好中球数・単球数の増加、血清グルコースの低下、肺の蒼白巣・不全/虚脱、副腎重量増加、細胞外好酸性物質・炎症細胞浸潤を含む肺胞マクロファージ凝集</p> <p>回復性：体重減少を除き、他の変化は回復又は回復傾向あり</p>	10 ^{g)}	4.2.3.2-2
雌雄イヌ (ビーグル)	経口	43 週間 (1 回/日) + 休薬 4 週間	0 ^{b)} 、2.5、5、10、20/15 ^{e)} 、30/20 ^{e)} 、50/25 ^{e)}	<p>安楽死：20/15 (雄 1/6 例)^{e)}</p> <p>≧2.5：軟便、散瞳、眼脂、協調運動障害、活動性低下、体重減少</p> <p>≧5：流涎、摂餌量減少</p> <p>≧10：赤色眼、振戦、後肢開脚、啼鳴、褐色歯</p> <p>≧20/15：外観の痩身化、痙攣、反応性亢進</p> <p>≧30/20：浅速呼吸、血小板数の増加</p> <p>回復性：血小板数の増加を除き、20/15 mg/kg 以上で認められた所見は休薬後も完全には消失せず</p>	10 ^{h)}	4.2.3.2-3

a) 溶媒：超純水、b) 溶媒：逆浸透脱イオン水

c) 20/15、30/20 及び 50/25 mg/kg/日群では、投与 1 日目にそれぞれ 20、30 及び 50 mg/kg/日を投与して毒性所見が認められたため、2～5 日目に休薬後、6 日目から 10 mg/kg/日の投与を再開し、15 日目に 15 mg/kg/日に増量された。15 日目以降は、20/15 mg/kg/日群では 15 mg/kg/日の投与を継続し、30/20 mg/kg/日群では 1 週間ごとに 5 mg/kg/日ずつ漸増して 20 mg/kg/日まで増量され、50/25 mg/kg/日群では 1 週間ごとに 5 mg/kg/日ずつ漸増し、25 mg/kg/日まで増量された。

d) 死因は特定されなかったが、計画殺動物では死亡又は安楽死の動物で認められた所見と同様の所見は認められなかったことから、本薬との関連性は乏しいと判断されている。

e) 剖検及び病理組織学的検査の結果、死因は強制経口投与時の過誤であり、本薬との関連性はないと判断されている。

f) 一般状態変化（中枢神経系に対する影響）、体重及び摂餌量の変化は本薬の薬理作用に関連する変化であること、他の変化は病理組織学的に炎症や壊死を伴わなかったこと、機能的な変化を伴わなかったことから、毒性とは判断されなかった。

g) 20 mg/kg/日以上で認められた体重及び摂餌量の減少、及び 30 mg/kg/日群で認められた細胞外好酸性物質及び炎症性細胞浸潤の混入を伴う肺胞腔の大部分における肺胞マクロファージ凝集が毒性と判断された。肺胞マクロファージ凝集はリン脂質症と判断されている。

h) 20/15 mg/kg/日以上で認められた一般状態変化（外観の痩身化及び痙攣）、50/25 mg/kg/日群で認められた体重の減少が毒性と判断された。

5.3 遺伝毒性試験

以下の試験が実施され、遺伝毒性は認められなかった（表 16）。

表 16 遺伝毒性試験成績の概略

試験の種類		試験系	代謝活性化 (処置)	濃度又は用量	試験経過	CTD
in vitro	細菌を用いる復帰突然変異試験	ネズミチフス菌：TA98、TA100、TA1535、TA1537 大腸菌：WP2uvrA	S9-/+	0 ^{a)} 、1.58、5.0、15.8、50、158、500、1581、5000 (µg/plate)	陰性	4.2.3.3.1-1
	げっ歯類を用いる小核試験	雌雄ラット (SD) 骨髄	/	0 ^{b)} 、17.5、35、70 (mg/kg/日) (経口、1回/日、3日間)	陰性	4.2.3.3.2-1
in vivo	コメット試験	雌雄ラット (SD) 肝臓	/	0 ^{b)} 、17.5、35、70 (mg/kg/日) (経口、1回/日、3日間)	陰性	

a) 溶媒：注射用水、b) 溶媒：超純水

5.4 がん原性試験

Tg rasH2 マウス及びラットを用いたがん原性試験が実施され、本薬投与に関連する腫瘍性変化は認められなかった (表 17)。

マウス及びラットの非発がん量 (マウス：60 mg/kg/日、ラット：8 mg/kg/日) における①本薬及び②ノルフェンフルラミンの曝露量 (C_{max} 及び AUC_{0-t}) は、①マウスで 2610 ng/mL 及び 23150 ng・h/mL (雌雄平均)、ラットで 507 ng/mL 及び 6455 ng・h/mL (雌雄平均)、②マウス (雄) で 1550 ng/mL 及び 31200 ng・h/mL、マウス (雌) で 530 ng/mL 及び 9010 ng・h/mL、ラットで 531.5 ng/mL 及び 9665 ng・h/mL (雌雄平均)、であり、Dravet 症候群患者における臨床用量 (本剤 0.5 mg/kg、STP 併用) 投与時の本薬曝露量 (C_{max}: 146 ng/mL、AUC_{0-24h}: 3150 ng・h/mL) 及びノルフェンフルラミン曝露量 (C_{max}: 15.1 ng/mL、AUC_{0-24h}: 357 ng・h/mL) ⁷⁾と比較して、①本薬ではマウスで 18 倍及び 7.3 倍、ラットで 3.5 倍及び 2.0 倍、②ノルフェンフルラミンではマウス (雄) で 103 倍及び 87 倍、マウス (雌) で 35 倍及び 25 倍、ラットで 35 倍及び 27 倍であった。

表 17 がん原性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	主な病変	性	用量 (mg/kg/日)					非発がん量 (mg/kg/日)	CTD
					0 ^{a)}	10/5 ^{b)}	20/15 ^{b)}	40	60		
マウス (Tg rasH2)	経口	26 週 (1回/日)	腫瘍性変化	雄	なし					60	4.2.3.4.1-1
			非腫瘍性変化	雌	≧10/5：肝臓グリコーゲン枯渇						
ラット (SD)	経口	88-97 週 (1回/日)	主な病変	性	用量 (mg/kg/日)					8	4.2.3.4.1-2
				例数	0 ^{a)}	1	2.5	8	/		
			腫瘍性変化	雄	なし						
			非腫瘍性変化	雌	≧1：嗅上皮空胞化 ≧2.5：肝臓小葉中心性肝細胞肥大 8：腎乳頭の壊死・間質水腫、肺泡マクロファージ集簇、精巣上体上皮空胞化						

a) 溶媒：超純水

b) 10/5 及び 20/15 mg/kg/日群では、投与 1~14 日目はそれぞれ 10 及び 20 mg/kg/日、15 日目からそれぞれ 5 及び 15 mg/kg/日が投与された。

5.5 生殖発生毒性試験

ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験、並びにラットを用いた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が実施された (表 18)。

受胎能及び着床までの初期胚発生への影響として、母動物では本薬 8 mg/kg/日以上、父動物では本薬 20 mg/kg/日で受胎率の減少が認められた。胚・胎児への影響として、ラット (本薬 40 mg/kg/日) において奇形 (後肢回転異常及び口蓋裂) の発生率の増加、ウサギ (本薬 5 mg/kg/日以上) で着床後胚損失の増加が認められた。さらに、出生前及び出生後の発生への影響として、ラット (本薬 40 mg/kg/日) で F1 出生児の生存率低下が認められた。

ラット及びウサギの胚・胎児発生に対する無毒性量 (ラット：10 mg/kg/日、ウサギ：5 mg/kg/日未満) における①本薬及び②ノルフェンフルラミンの曝露量 (C_{max} 及び AUC_{0-t}) は、①ラットで 545 ng/mL 及

び 6890 ng·h/mL、ウサギで 119 ng/mL 及び 232 ng·h/mL、②ラットで 312 ng/mL 及び 6670 ng·h/mL、ウサギで 143 ng/mL 及び 537 ng·h/mL であり、Dravet 症候群患者における臨床用量（本剤 0.5 mg/kg、STP 併用）投与時の本薬曝露量（ C_{max} : 146 ng/mL、 AUC_{0-24h} : 3150 ng·h/mL）及びノルフェンフルラミン曝露量（ C_{max} : 15.1 ng/mL、 AUC_{0-24h} : 357 ng·h/mL）⁷⁾と比較して、①本薬ではラットで 3.7 倍及び 2.2 倍、ウサギで 0.8 倍未満及び 0.07 倍未満、②ノルフェンフルラミンではラットで 21 倍及び 19 倍、ウサギで 9.5 倍未満及び 1.5 倍未満であった。

ラットの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においてトキシコキネティクス検査は実施されなかったが、ラットの胚・胎児発生に関する試験のトキシコキネティクス検査を参考にした場合、本薬 5 又は 10 mg/kg/日を投与した際の①本薬及び②ノルフェンフルラミンの曝露量（ C_{max} 及び AUC_{0-t} ）は、①5 mg/kg/日で 320 ng/mL 及び 2810 ng·h/mL、10 mg/kg/日で 545 ng/mL 及び 6890 ng·h/mL、②5 mg/kg/日で 144 ng/mL 及び 3040 ng·h/mL、10 mg/kg/日で 312 ng/mL 及び 6670 ng·h/mL であり、Dravet 症候群患者における臨床用量（本剤 0.5 mg/kg、STP 併用）投与時の本薬曝露量（ C_{max} : 146 ng/mL、 AUC_{0-24h} : 3150 ng·h/mL）及びノルフェンフルラミン曝露量（ C_{max} : 15.1 ng/mL、 AUC_{0-24h} : 357 ng·h/mL）⁷⁾と比較して、①本薬では 5 mg/kg/日で 2.2 倍及び 0.9 倍、10 mg/kg/日で 3.7 倍及び 2.2 倍、②ノルフェンフルラミンでは 5 mg/kg/日で 9.5 倍及び 8.5 倍、10 mg/kg/日で 21 倍及び 19 倍であった。

表 18 生殖発生毒性試験成績の概略

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	CTD
受胎能及び着床までの初期胚発生試験	雌雄ラット (SD)	経口	雌：交配 15 日前～妊娠 7 日 (1 回/日) 雄：交配 28 日前～安楽死前日 (1 回/日)	0 ^{a)} 、3.5、8、20	親動物 切迫安楽死：20 (雌雄 1/22 例) ^{b)} 雌動物 ≥3.5：立毛、体重増加量・摂餌量減少 ≥8：体重減少、生存胚数減少、着床数減少、黄体数減少、着床後胚損失率増加 20：円背位、脱水、受胎率の減少、着床前胚損失率増加 雄動物 ≥3.5：立毛、体重増加量・摂餌量減少 ≥8：脱水、円背位、色素涙、体重減少 20：自発運動低下、啼鳴、接触に対する反応性亢進、頻呼吸、間代性痙攣、精巢上体上皮空胞化、精子異常割合の増加 (頭部離断精子・頭部欠落精子の増加に起因)、受胎率の減少	雌動物 (生殖能)：3.5 雄動物 (生殖能)：8	4.2.3.5.1-1
胚・胎児発生に関する試験	雌ラット (SD)	経口	妊娠 6 日～17 日 (1 回/日)	0 ^{a)} 、5、10、40	親動物 ≥5：立毛 ≥10：脱水、円背位、体重増加量・摂餌量減少 40：消瘦、流涎、鼻口部の黒色・赤色分泌物 胚・胎児 40：体重減少、外表・内臓・骨格奇形 (口蓋裂、後肢回転異常)、骨格変異 (胸椎中心部二分骨化)、前肢指骨・中足骨・後肢指骨の骨化平均数の減少	母動物 (一般毒性)：5 胚・胎児発生：10	4.2.3.5.2-2
	雌ウサギ (New Zealand White)	経口	妊娠 7 日～19 日 (1 回/日)	0 ^{a)} 、5、10、15	親動物 死亡又は安楽死 ^{c)} ：0 (2/19 例)、5 (2/19 例)、15 (1/20 例) ≥5：体重増加量・摂餌量減少、体重減少 ≥10：散瞳 15：呼吸数増加、振戦 胚・胎児 ≥5：着床後胚損失率増加、早期吸収胚増加 10：後期吸収胚増加	母動物 (一般毒性)：5 未満 胚・胎児発生：5 未満	4.2.3.5.2-4
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	雌ラット (SD)	経口	妊娠 6 日～分娩後 20 日 (1 回/日)	0 ^{a)} 、5、10、40	親動物 死亡又は安楽死 ^{d)} ：0 (2/21 例)、5 (1/21 例)、40 (1/21 例) ≥5：体重・摂餌量減少 40：立毛、脱水、反応性亢進、自発運動低下、四肢蒼白、体重・摂餌量減少、死産児を有する母動物の割合・死産児の平均数・死産児の総割合の増加、出産率の減少 F1 出生児 (離乳前) 死亡：40 (分娩後 4 日までに全ての出生児が死亡) ≥5：体重減少、平面正向反射達成割合減少 (分娩後 3 から 7 日) 10：負の走地性達成割合減少 (分娩後 9 日) F1 出生児 (離乳後) 安楽死：10 (雌雄 1/22 例) ^{e)} 影響なし	母動物 (一般毒性)：10 F1 出生児 (発生・発達)：10 ^{f)}	4.2.3.5.3-1

a) 溶媒：逆浸透脱イオン水

b) 20 mg/kg/日群の雄 1 例が投与 50 日目に本薬投与との関連性が明らかでない一般状態の悪化のため切迫安楽死された。また、20 mg/kg/日群の雌 1 例が飼育作業 (ケージ交換等) による尾傷害により、妊娠 5 日目に切迫安楽死された。

c) 対照群及び 5 mg/kg/日群の 2 例で妊娠 21～24 日に体重及び摂餌量の減少のため切迫安楽死された。また、15 mg/kg/日群の 1 例で誤投与 (挿管ミス) により妊娠 12 日に死亡した。いずれも本薬投与とは関連しないと判断された。

d) 対照群の 2 例、5 mg/kg/日群及び 40 mg/kg/日群の 1 例は出産合併症のため死亡した。これらの死亡はいずれも本薬投与とは関連しないと判断された。

e) 10 mg/kg/日群の雄 1 例で出生後 104 日目に事故による眼球創傷及び破裂のため切迫安楽死された。10 mg/kg/日群の雌 1 例で出生後

31 日目に骨端板骨折事故のため安楽死された。いずれも本薬投与とは関連しないと判断された。

f) 離乳前検査において、体重、平面正向反射達成及び負の走地性達成割合の減少が認められ、発育遅延の可能性が考えられたが、離乳前期間に認められた軽度かつ一過性の変化であり、離乳後期間には認められなかったことから、毒性とは判断されなかった。

また、幼若ラットを用いた反復経口投与毒性試験が実施された（表 19）。その結果、すべての用量で体重減少及び神経行動学的変化（自発運動の減少及び学習・記憶障害）が認められ、投与中止後も神経行動学的影響（自発運動の減少）が持続したが、本薬の薬理作用との関連、変化の程度、持続期間及び可逆性、病理組織学的な関連病変の有無等を踏まえ、9 mg/kg/日が無毒性量と判断されている（5.R.4 参照）。

当該試験の 3.5 及び 9 mg/kg/日における①本薬及び②ノルフェンフルラミンの曝露量（ C_{max} 及び AUC_{0-24h} 、雌雄平均）は、①3.5 mg/kg/日で 156.5 ng/mL 及び 713 ng·h/mL、9 mg/kg/日で 538 ng/mL 及び 4080 ng·h/mL、②3.5 mg/kg/日で 154 ng/mL 及び 2165 ng·h/mL、9 mg/kg/日で 311.5 ng/mL 及び 5340 ng·h/mL であり、Dravet 症候群患者における臨床用量（本剤 0.5 mg/kg、STP 併用）投与時の本薬曝露量（ C_{max} : 146 ng/mL、 AUC_{0-24h} : 3150 ng·h/mL）及びノルフェンフルラミン曝露量（ C_{max} : 15.1 ng/mL、 AUC_{0-24h} : 357 ng·h/mL）⁷⁾と比較して、①本薬では 3.5 mg/kg/日で 1.1 倍及び 0.2 倍、9 mg/kg/日で 3.7 及び 1.3 倍、②ノルフェンフルラミンでは 3.5 mg/kg/日で 10 倍及び 6.1 倍、9 mg/kg/日で 21 倍及び 15 倍であった。

表 19 幼若動物試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	CTD
雌雄ラット (SD)	経口	10 週間、 出生後 7～76 日 (1 回/日) + 休薬 4 週間	0 ^{a)} 、 3.5、9、 20	死亡又は安楽死 ^{b)} 離乳前：20 (雄 2/66 例、雌 1/66 例) 離乳後：0 (雄 1/44 例)、9 (雄 2/66 例)、20 (雄 1/66 例) ≥3.5：自発運動の減少、直腸温低下、シンシナティ水迷路でのエラー数増加 (水路 B) ^{c)} 、血小板数の増加、グロブリンの増加、血中ナトリウム・塩素減少、嗅上皮好酸球小球 ≥9：振戦、協調運動障害、歩行異常、立毛、脱水、反応性亢進、過敏症、被毛の毛づくろい消失、活動性低下、体重増加量・摂餌量減少、活性化トロンボプラスチン時間の減少、副腎重量の減少 20：頭殿長減少、アリーナでの立ち上がり率の低下、網赤血球数の増加、血中グルコース低下、血中コレステロール増加、血中カリウム増加 回復性：体重増加量・摂餌量減少、自発運動の減少、体温低下等の変化が残存	9 ^{d)}	4.2.3.5.4-2

a) 溶媒：超純水

b) 死亡動物の発現頻度に鑑み、対照群及び 9 mg/kg/日群で認められた死亡は本薬投与に関連しないと判断された一方、20 mg/kg/日群で認められた死亡は本薬投与に関連すると判断されている。

c) 3.5 及び 9 mg/kg/日では雄で 1 回の試験でのみエラー回数が増加した。

d) 9 mg/kg/日以下で認められた変化に関しては、本薬の薬理作用との関連、変化の程度、持続期間及び可逆性、病理組織学的な関連病変の有無等を踏まえ、9 mg/kg/日以下で認められた体重増加量の減少及び神経行動学的変化を含む一般状態変化等の変化は毒性とは判断されなかった。

5.6 その他

5.6.1 依存性試験

依存性・薬物乱用について、以下の知見より、非臨床の観点から本薬が依存性・薬物乱用を引き起こす可能性は低いと申請者は説明している（5.R.2 参照）。

- 受容体及びイオンチャネルに対する結合試験において、本薬及びノルフェンフルラミンは、 β アドレナリン受容体、 β_2 アドレナリン受容体、5-HT_{1A} 受容体、シグマ受容体、ムスカリン M₁ 受容体及びナトリウムチャネルに結合したが、乱用に関連するドパミントランスポーターに対する活性は示さなかった（CTD 4.2.1.1-1）。また、本薬の活性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及びノルアドレナリントランスポーターに作用するが、ドパミントランスポーターにほとんど作用しなかった (J Pharmacol Exp Ther 2003; 305: 1191-9)。

- 幼若ラットを用いた反復経口投与毒性試験において、本薬 3.5、9 及び 20 mg/kg/日 を出生後 7 日から 10 週間経口投与した時の一般行動 (機能観察バッテリー及び驚愕反射、行動活性) を評価した結果、本薬における機能観察バッテリー評価での変化は小さく、本薬は聴覚性驚愕反射には影響せず、行動活性を低下させた (CTD 4.2.1.3-1)。
- ラット、ヒヒ、アカゲザル及びイヌを用いた薬物自己投与試験に関する公表文献に基づき評価され、いずれも自己投与が継続することはなく、本薬は強化因子として作用しなかった (CTD 5.3.5.4-2)。
- ラット、サル又はハトを用いた薬物弁別試験に関する公表論文に基づき評価され、ハトを用いた一部の試験で弱い弁別効果が認められたものの、ラット又はサルではアンフェタミンやコカイン等の覚せい剤に対する弁別効果は認められなかった (CTD 5.3.5.4-2)。
- ラットを用いた条件付け場所嗜好性試験に関する公表文献に基づき評価され、本薬に起因する場所嫌悪性が認められたが、場所嗜好性は認められなかった (CTD 5.3.5.4-2)。
- 本薬の身体的依存又は離脱に関する公表文献は存在しない。なお、ラットを用いた 13 週間及び 26 週間反復経口投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-1、CTD 4.2.3.2-2) 並びにイヌを用いた 43 週間経口反復投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-3) における回復期間中の評価において、身体依存性の懸念を示唆する所見は認められなかった。

5.6.2 光毒性試験

本薬の光毒性について、以下の点に加え、本薬は海外における臨床使用経験があり光毒性に関する懸念は示唆されていないことを踏まえ、本薬は光毒性を示さないと、申請者は説明している。

- 本薬水溶液の紫外～可視光領域の吸収スペクトル評価において、290～700 nm の範囲で光を吸収しなかったこと。
- *In vitro* メラニン結合性試験において、本薬及びノルフェンフルラミンのメラニン結合性は認められなかったこと (4.2.3 参照)。
- 有色又は非有色にかかわらず、いずれの動物種を用いた毒性試験 (5.2 及び 5.5 参照) においても、眼及び皮膚毒性は認められなかったこと。

5.R 機構における審査の概略

5.R.1 胎児及び出生児に対する影響について

機構は、ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験 (CTD 4.2.3.5.2-2) で、対照群 (溶媒群) と比較して本薬 40 mg/kg/日において奇形 (後肢回転異常及び口蓋裂) の増加が認められていること、ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験 (CTD 4.2.3.5.2-4) で、対照群 (溶媒群) と比較して本薬 5 mg/kg/日以上で着床後胚損失率及び吸収胚の増加が認められていること、ラットを用いた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 (CTD 4.2.3.5.3-1) で本薬 40 mg/kg/日において出生児死亡が認められていることから (5.5 参照)、ヒトでの胎児及び出生児に対する影響について説明するよう、申請者に求めた。

まず、申請者は、胎児への影響について、以下のよう説明した。

- ラットで認められた奇形について、母動物の状態悪化に伴いラットで奇形が生じるとの知見はなく、母動物及び胎児の本薬又はノルフェンフルラミンへの高曝露に起因した変化である可能性がある。本薬投与の二次的影響として用量依存的にグルココルチコイドである血漿中コルチコステロンが上

昇すること（3.2.4 参照、Neuroendocrinology 1985;41:283-8）、グルココルチコイドは奇形を誘発させること（Pediatr Res 1979; 13: 1188、Teratog Carcinog Mutagen 1983; 3: 313-9）が報告されていることから、奇形の発現にグルココルチコイドが寄与している可能性がある。

- 本薬を投与したウサギで認められた着床後胚損失率及び吸収胚の増加について、ウサギにおいて母動物の摂餌量制限とそれに伴う母動物の体重減少により吸収胚／胎児損失の増加が生じる旨が報告されており（Toxicology 1981; 22: 255-9、J Toxicol Sci 2006; 31: 169-75）、着床後胚損失率及び吸収胚の増加は、母動物毒性が顕著に認められた用量において認められている。したがって、本薬の薬理作用による摂餌量減少、体重減少及び体重増加量の減少による母動物毒性に伴う変化と考えられる。
- 以上より、ラットで認められた奇形（後肢回転異常及び口蓋裂）について、本薬の二次的作用に伴うオフターゲット作用により発現した可能性があるが、奇形が発現しない用量（本薬 10 mg/kg/日）における曝露量と臨床用量において想定される曝露量⁷⁾（本薬の AUC_{0-24h}: 3150 ng・h/mL、ノルフェンフルラミンの AUC_{0-24h}: 357 ng・h/mL）の間には本薬及びノルフェンフルラミンにおいてそれぞれ 2.2 倍及び 19 倍の安全域がある。一方、ウサギで認められた着床後胚損失率及び吸収胚の増加について、最低用量である 5 mg/kg/日から本薬の薬理作用に伴う母動物毒性に関連して発現した可能性があり、当該用量投与時の曝露量と臨床用量において想定される曝露量⁷⁾（本薬の AUC_{0-24h}: 3150 ng・h/mL、ノルフェンフルラミンの AUC_{0-24h}: 357 ng・h/mL）の間には本薬及びノルフェンフルラミンにおいてそれぞれ 0.07 倍及び 1.5 倍の安全域しかない（無毒性量は定まっていない）。しかしながら、ヒトでは、肥満症治療を目的として本薬を投与した妊婦において、本薬投与による出生児に対するリスクの増加は示唆されなかったとの報告がある（Int J Risk Saf Med 1992; 3: 207-14、Teratology 2002; 65: 125-30）。ヒトにおける知見に基づくと、肥満症治療よりも用量が低い本剤の用法・用量において妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対して本薬が生殖発生毒性を引き起こす懸念は低いと考えるが、動物における知見を踏まえ、患者の状態（体重を含む。）を慎重にモニタリングし、体重減少が認められる場合には本剤の用量調整を検討すること等で、ヒトでの胚・胎児発生のリスクは管理可能と考える。
- したがって、添付文書において、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のみ投与すること、また、本薬投与によりラットで奇形（後肢回転異常及び口蓋裂）が認められたこと、患者の状態（体重を含む。）を慎重にモニタリングし、体重減少が認められる場合には本剤の用量調整を検討することについて、注意喚起する。

次に、申請者は、出生児への影響について、以下のように説明した。

- ラットの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において本薬 40 mg/kg/日を投与した母動物の F1 出生児に全例（合計 194 匹、うち解剖可能であったのは 179 匹（死産 106 匹、死亡発見 73 匹））で認められた死亡について、分娩後 1 日目に死亡が発見され剖検が行われた出生児のうち、胃内に乳汁が認められなかった児は 46/73 匹（63.0%）であり、多くの F1 出生児は乳汁を摂取していなかったこと、本薬の胎盤通過性が認められたこと（4.2.4 参照）から、母体毒性が発現する用量での胎児期における本薬の曝露により死亡に至った可能性がある。なお、5 及び 10 mg/kg/日群の F1 出生児において、体重、平面正向反射達成及び負の走地性達成割合の減少が認められたが、離乳前期間に認められた軽度かつ一過性の変化であり、離乳後期間には認められなかったことから、毒性とは判断しなかった。

- F1 出生児死亡が認められない、かつ F1 出生児に対する無毒性量と判断された本薬 10 mg/kg/日 を投与したときの本薬及びノルフェンフルラミンの曝露量 (AUC_{0-t}) は、臨床用量において想定される曝露量 (AUC_{0-24h})⁷⁾と比較して、それぞれ 2.2 倍及び 19 倍であり、母動物毒性が生じた本薬 40 mg/kg/日でのみ F1 出生児の死亡が認められたことを踏まえると、本剤をヒトの妊婦に投与したときに出生児に重大な影響を及ぼす可能性は低いと考える。
- ヒト乳汁中への本薬及びその代謝物の移行性及び授乳児への影響に関するデータはないこと、また、授乳婦に本薬を投与したデータは得られていないことから、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旨を注意喚起する。

機構は、以下のように考える。

- ラットで認められた奇形（後肢回転異常及び口蓋裂）は本薬の二次的作用に伴うオフターゲット作用により発現した可能性があり、ヒトへの外挿性を否定することはできない。しかしながら、以下の点を踏まえると、本薬投与によりラットで奇形（後肢回転異常及び口蓋裂）が認められたことを添付文書において注意喚起することを前提とすれば、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合には、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対して本剤を投与することは許容可能と考える。
 - ▶ ラットで奇形が生じない用量における曝露量と臨床において想定される曝露量の間には、本薬及びノルフェンフルラミンにおいてそれぞれ 2.2 倍及び 19 倍の安全域があること
 - ▶ 本薬の申請用量を超える用量を投与した妊娠女性において、出生児への特段の影響が認められなかったとの報告があること
- また、臨床において想定される曝露量を下回る曝露量でウサギの母動物に毒性が生じ、胚・胎児毒性（着床後胚損失率及び吸収胚の増加）が認められたことを踏まえ、本剤投与中は患者の体重を慎重にモニタリングし、体重減少が認められる場合には本剤の用量の調節を検討すること等を添付文書において注意喚起することで胎児のリスクが管理可能との申請者の説明は許容可能である。したがって、本薬の薬理作用により体重や摂餌量の減少が生じ、二次的に妊娠に悪影響が生じる可能性があることについて、添付文書において、注意喚起する必要がある。
- F1 出生児に対する無毒性量を本薬 10 mg/kg/日群と判断することについて（表 18）、40 mg/kg/日群において胎生期曝露により全出生児が死亡しており、胎生期の本薬の曝露との関連性は否定できないと考えること、また、本薬 5 mg/kg/日群の出生児で体重の減少及び平面正向反射達成割合の減少が認められていることを踏まえると、F1 出生児に対する無毒性量については 5 mg/kg/日未満と判断することが適切である。無毒性量を 5 mg/kg/日未満とした場合の本薬及びノルフェンフルラミンの曝露量 (AUC_{0-t}) は、臨床曝露量 (AUC_{0-24h})⁷⁾と比較して、それぞれ 0.9 倍及び 8.5 倍未満であるが、本薬 5 及び 10 mg/kg/日群の出生児で認められた事象（体重の減少、平面正向反射達成及び負の走地性達成割合の減少）は軽度かつ一過性の変化であり、離乳後期間には認められなかったことを踏まえると、本剤を妊婦に投与したときに出生児に重大な影響を及ぼす可能性は低いとの申請者の説明は許容可能である。
- ラットでは、本薬 (d 体) 及びノルフェンフルラミン (d 体) の乳汁中への移行が認められたとの報告があるものの、ヒト乳汁中への本薬及びその代謝物の移行性及び授乳児への影響に関するデータはないこと、また、授乳婦に本薬を投与したデータは得られていないことから、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旨を注意喚起することに問題はない。

5.R.2 依存性・乱用について

申請者は、本薬とアンフェタミンの化学構造が類似していることを踏まえ、本剤の乱用・依存性のリスクについて、以下のように説明している。

- 本薬を全身曝露した際に、脳の皮質領域に分布するものの、ドパミン作動性活性はなく、一般行動評価（機能観察バッテリー及び驚愕反射、行動活性）において行動活性を刺激しなかった（5.6.1 参照）。また、本薬が分解や代謝によってアンフェタミン様化合物に変換される可能性は低い。
- 本薬の依存性・乱用に関し、ラットを用いた条件付け場所指向性試験において本薬に対して場所嫌悪性を示したが場所嗜好性は示さなかった。供試動物において本薬はアンフェタミンやコカイン等の覚せい剤に対する弁別効果を示さなかった。自己投与試験において本薬は強化因子として作用しなかった。ラット及びイヌ経口反復投与毒性試験の回復期間中の評価において身体依存性の懸念を示唆する所見は認められなかった。

機構は、本薬が乱用を惹起する可能性について、本剤がてんかん発作の治療薬であることから発作治療に用いられるジアゼパム又はフェノバルビタールに対して本剤が般化又は置換する可能性がないか説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- ジアゼパム又はフェノバルビタールを訓練薬とした薬物弁別試験やジアゼパム又はフェノバルビタールで自己投与を形成している動物を用いて置換反応を評価する試験は実施していない。また、ジアゼパム又はフェノバルビタールと同様に GABA_A 受容体に作用する薬剤を用いた以下の知見が報告されているが、一貫した結果が得られていない。したがって、本薬がジアゼパム又はフェノバルビタールに般化又は置換するかは不明である。
 - GABA_A 受容体に作用するクロルジアゼポキシドを含む複数の他剤との薬物弁別試験が実施され、本薬はクロルジアゼポキシドには般化しないことが報告されている（Psychopharmacology (Berl) 1984; 83: 172-8）。
 - アンフェタミンとペントバルビタールを区別するように訓練されたラットに本薬を投与した際に、本薬は部分的にペントバルビタールに般化することが報告されている（Pharmacol Biochem Behav 1981; 15: 371-5）。

機構は、提示された非臨床成績（5.6.1 参照）を総合的に評価した際に、本薬が依存性・乱用を惹起する可能性を示す成績は得られていないと考えるものの、より適切な評価を行うためには、本剤がてんかん発作の治療薬であることから発作治療に用いられるジアゼパム又はフェノバルビタールを訓練薬とした薬物弁別試験やジアゼパム又はフェノバルビタールで自己投与を形成している動物を用いて置換反応を評価する試験の成績を得ておくことが適切であったと考える。なお、本薬の依存性・乱用のリスクについては、臨床試験成績も踏まえて、7.R.3.8 で引き続き議論する。

5.R.3 心臓弁膜症及び肺高血圧症について

申請者は、本剤が成人の肥満症に対する食欲抑制剤として販売されていた際に心臓弁膜症及び肺高血圧症のリスクが認められたことに関し、本薬が心臓弁膜症及び肺高血圧症を誘発する機序について、以下のように説明している。

- *In vitro* での結合試験により、心臓に分布する主な 5-HT 受容体である 5-HT_{2B} 受容体の強力なアゴニストが心臓弁の分裂応答に関与し、心臓弁膜症を発現する可能性が示唆されており (Expert Opin Drug Saf 2009; 8: 317-29、Pharmacol Ther 2011; 132: 146-57)、本薬においてもブタ大動脈弁内皮下細胞に対する増殖作用が認められている (J Heart Valve Dis 2017; 26: 467-71)。ただし、セロトニン及びノルフェンフルラミンのブタ僧帽弁組織に対する増殖作用の検討において、セロトニン及びノルフェンフルラミンは増殖を誘導したが、細胞外基質の構成成分の変化は、セロトニン及びノルフェンフルラミンで異なり、一部の構成成分の発現は 5-HT_{2B} 受容体アンタゴニストの存在の有無によって変化しなかったとの報告がある (J Heart Valve Dis 2010; 19: 626-35)。
- *In vivo* 試験として、ラット又はマウスにおける本薬 (*d* 体) 又はノルフェンフルラミン (*d* 体) の心臓弁に対する影響が評価され、僧帽弁に肥厚が認められたとする報告がある (Eur J Pharmacol 1999; 369: R1-3、Br J Pharmacol 2017; 174: 4123-39)。一方、本薬を用いた反復投与毒性試験、幼若動物を用いた毒性試験及びがん原性試験における病理組織学的検査において、本薬の心臓弁に対する影響は認められなかった。
- 本薬は、肺動脈性肺高血圧症を誘発すると考えられている化合物の一つとされている (Adv Pulm Hypertens 2017; 15: 133-7)。本薬が肺動脈性肺高血圧症を誘発する機序として、本薬の代謝物であるノルフェンフルラミン (*d* 体) が肺動脈の血管収縮の原因である可能性が示唆されており、*in vitro* 及び *in vivo* においてノルフェンフルラミン (*d* 体) がラットの動脈を収縮させ、動脈収縮は 5-HT_{2A} 受容体を介して生じることが報告されている (J Pharm Exp Ther 2004; 309: 845-52)。また、ラットの肺及び肺動脈で肺の血管収縮が本薬 (*d* 体) よりもノルフェンフルラミン (*d* 体) の方が強いことが報告されている (Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2004; 286: L531-38)。
- セロトニンは、5-HT_{1B} 受容体及びセロトニントランスポーターに作用して肺動脈平滑筋細胞を収縮させ (Adv Exp Med Biol 2010; 661:309-22、Br J Pharmacol 2008; 155: 455-62)、5-HT_{2B} 受容体に作用して肺動脈平滑筋細胞を増殖させる (Cardiovasc Res 2003; 60: 518-28、Nat Med 2002; 8: 1129-35) が、本薬投与後の血漿中セロトニン濃度は低いため、セロトニンを介して肺動脈に影響した可能性は低い。
- 以上より、心臓弁膜症の発現には、5-HT_{2B} 受容体に対する活性が関与している可能性が示唆されているが、本剤による心臓弁膜症の機序は完全には明らかとなっていない。また、肺動脈性肺高血圧症の発現には、ノルフェンフルラミンが関与している可能性があるが、1 年以上本薬を服用した患者における肺動脈性肺高血圧症の発現頻度は 1 万人あたり約 1 例との報告 (Eur Respir J 2002; 20: 518-23) もあり、頻度が低いうえ、肺動脈性肺高血圧症の発症には、慢性閉塞性肺疾患、間質性肺疾患、閉塞性睡眠時無呼吸等の多くのリスク因子と関連しており、本薬に関連する肺動脈性肺高血圧症の機序の特定には至っていない。

機構は、既存の情報に基づき可能な範囲で心臓弁膜症及び肺動脈性肺高血圧症の発症機序について考察されていると考え、以上の申請者の説明について了承した。また、本薬の反復投与毒性試験、がん原性試験、幼若動物を用いる試験 (5.2、5.4 及び 5.5 参照) 等の毒性試験の成績から、心臓弁膜症や肺高血圧症との関連を示唆する心臓での変化は認められず、毒性試験において特段の懸念は示唆されていないものの、当該事象のヒトにおける安全性については、臨床試験成績を踏まえ、7.R.3.3 で引き続き議論する。

5.R.4 神経毒性について

機構は、本薬を投与した動物及びヒトにおいて、学習や記憶に対する機能的な影響が認められたとする公表論文等を踏まえ、本剤をヒトに投与した際に学習及び記憶に対して機能的な影響を及ぼす可能性がないか説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 新生児ラット (Eur J Neurosci 2002; 16: 491-500) に本薬 (*d* 体) をフェンフルラミンとして 20~60 mg/kg/日投与したとき、及び成熟ラット (Neurotoxicol Teratol 2002; 24: 783-96) に本薬をフェンフルラミンとして 60 mg/kg/日投与したとき、シンシナティ水迷路試験において学習及び記憶に悪影響を及ぼすことが示唆された。しかしながら、これらの用量は、体表面積換算後のヒト等価用量では 3.2~9.7 mg/kg/日に相当する用量であり、本剤の用量 (フェンフルラミンとして最大 0.7 mg/kg/日、ただし 26 mg/日を超えない) を上回っている。
- 若年成人に本薬 60 mg 又は本薬 (*d* 体) 30 mg (いずれもフェンフルラミンとしての量) 投与した際に、記憶障害が認められたとの報告がある (J Psychopharmacol 1995; 9: 1-8, Cereb Cortex 1998; 8: 18-226)。しかしながら、これらの影響は本剤の用量 (フェンフルラミンとして最大 0.7 mg/kg/日、ただし 26 mg/日を超えない) を上回る用量で認められた影響であり、Dravet 症候群患者に対する用量において、本薬が学習及び記憶に対して機能的な影響を及ぼす可能性は低い。
- 幼若ラットを用いた 10 週間反復経口投与毒性試験 (CTD 4.2.3.5.4-2) において、本薬 3.5~20 mg/kg/日を出生後 7~76 日まで 10 週間経口投与したとき、20 mg/kg/日では、明条件下のシンシナティ水迷路試験においてエラー回数が増加した。また、当該試験の無毒性量 (9 mg/kg/日) における本薬及びノルフェンフルラミンの曝露量 (AUC_{0-t}) は、臨床で想定される曝露量 (AUC_{0-24h}) ⁷⁾と比較して、それぞれ 1.3 倍及び 15 倍であった。なお、本薬によるエラーの増加は、コルチゾール合成阻害薬であるメチラポンをラットに投与することで軽減されることから、本薬投与に伴うコルチゾール濃度の上昇が関連しているとの報告がある (Neurotoxicol Teratol 2016; 57: 1-19)。
- マウスに本薬、ノルフェンフルラミン、又は各光学異性体を 0.1~3.0 mg/kg の用量で腹腔内投与し、dizocilpine 誘発性の記憶障害に対する影響を評価した際に、本薬及び本薬 (*d* 体) は 2 種類の記憶課題 (空間作業記憶と非空間的長期記憶) に対して抑制的に作用したとの報告がある (Epilepsy Behav 2020; 105: 106989, Int J Mol Sci 2021; 22: 8416, Epilepsy Behav 2022; 127: 108526)。
- 本剤の第Ⅲ相試験 (試験 1、試験 2 コホート 2 及び試験 3) のいずれの試験でも、実行機能に関する日常の行動評価尺度において、本剤投与による悪影響は認められなかった。
- 以上より、本薬を投与した動物において、学習や記憶に対する機能的な影響が認められたとする報告があり、幼若ラットを用いた 10 週間反復投与毒性試験において神経学的影響 (自発運動の減少及び学習・記憶障害) が認められているものの、本薬 3.5 及び 9 mg/kg/日で認められたシンシナティ水迷路での影響は雄のみに 1 回の試験で認められた軽度の変化で、脳サイズ測定における変化又は病理組織学的変化は伴わず、Dravet 症候群患者を対象とした臨床試験において記憶及び学習に対する悪影響が示唆されていないことから、本剤が学習及び記憶に対して機能的なリスクを有する可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。

- Dravet 症候群患者を対象とした本剤の臨床試験において、記憶及び学習に対する悪影響が示唆されていないことから、申請用法・用量において本薬が学習及び記憶に対して機能的なリスクを有する

可能性は低いと考えるとの申請者の説明は理解できる。しかしながら、本薬を投与した動物及びヒトでの公表文献において、学習や記憶に対する機能的な影響が認められたとする報告があることに加え、幼若ラットを用いた本薬の10週間反復投与毒性試験において、本薬3.5 mg/kg/日においても軽度の神経学的影響（自発運動の減少及び学習・記憶障害）が認められており、臨床で想定される曝露量⁷⁾に対する本薬3.5 mg/kg/日投与時の本薬及びノルフェンフルラミンの曝露量の比は、AUCでの比較でそれぞれ0.2倍及び6.1倍であり安全域は狭いことを踏まえると、ヒトにおいても本薬の記憶及び学習に対する影響が認められる可能性は否定できない。

- したがって、幼若ラットを用いた本薬の10週間反復投与毒性試験において神経学的影響（自発運動の減少及び学習・記憶障害）が認められたことを、添付文書において注意喚起する必要がある。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

参考資料として、外国人健康成人を対象とした食事の影響に関する試験（参考CTD 5.3.3.4-1: ZX008-1505 試験パート2）の成績が提出された。血漿中未変化体及び代謝物濃度は、LC-MS/MS（定量下限：0.25 ng/mL（未変化体及びノルフェンフルラミン））を用いて測定された。特に記載のない限り、本剤の用量はフェンフルラミン塩酸塩の量で示している。

6.1.1 食事の影響（参考CTD 5.3.3.4-1: ZX008-1505 試験パート2）

外国人健康被験者を対象に、本剤（臨床試験用赤色製剤）0.8 mg/kgを絶食下又は高脂肪食摂食後に単回経口投与し、交叉比較法にて未変化体及び代謝物の薬物動態に及ぼす食事の影響を検討したとき、血漿中未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-inf} の幾何平均値の比（高脂肪食摂食後／絶食下）並びに血漿中ノルフェンフルラミンの C_{max} 及び AUC_{0-t} の幾何平均値の比〔90%信頼区間〕（高脂肪食摂食後／絶食下）は、それぞれ104.2 [97.9, 111.0] %及び102.7 [98.9, 106.7] %並びに97.4 [92.1, 103.0] %及び98.1 [93.0, 103.5] %であり、食事による影響は認められなかった。

6.2 臨床薬理試験

評価資料として、日本人及び外国人健康成人を対象とした薬物動態試験（CTD 5.3.3.1-1: ZX008-1803 試験）が提出された。また、参考資料として、外国人Dravet症候群患者を対象とした薬物動態試験（参考CTD 5.3.3.2-1: 試験2 コホート1）、特別な背景を有する患者を対象とした薬物動態試験⁸⁾、薬物相互作用試験⁹⁾、Thorough QT試験（参考CTD 5.3.3.1-2: ZX008-1603 試験）、母集団薬物動態解析¹⁰⁾の成績が提出された。その他、ヒト生体試料を用いた*in vitro*試験¹¹⁾の成績も提出された。特に記載のない限り、本薬の量はフェンフルラミン塩酸塩の量で、薬物動態パラメータのうち t_{max} は中央値で、その他は平均値±標準偏差で示している。なお、以下では主な薬物動態試験成績のみを記載する。

6.2.1 ヒト生体試料を用いた試験

8) 参考CTD 5.3.3.3-1: ZX008-1902 試験、参考CTD 5.3.3.3-2: ZX008-1903 試験

9) 参考CTD 5.3.3.4-1: ZX008-1505 試験パート1、参考CTD 5.3.3.4-2: ZX008-1604 試験、参考CTD 5.3.3.4-3: ZX008-1904 試験

10) 参考CTD 5.3.3.5-1、参考CTD 5.3.3.5-2、参考CTD 5.3.3.5-3、参考CTD 5.3.3.5-4、参考CTD 5.3.3.5-5、参考CTD 5.3.3.5-6、参考CTD 5.3.3.5-7

11) 参考CTD 5.3.2.2-1、参考CTD 5.3.2.2-2、参考CTD 5.3.2.2-3、参考CTD 5.3.2.2-4、参考CTD 5.3.2.3-1、参考CTD 5.3.2.3-2、参考CTD 5.3.2.3-3、参考CTD 5.3.2.3-4、参考CTD 5.3.2.3-5、参考CTD 4.2.2.3-1、参考CTD 4.2.2.4-3、参考CTD 4.2.2.4-4

ヒト血漿に本薬 10 ng/mL 又は 100 ng/mL 若しくはノルフェンフルラミン 10 ng/mL 又は 100 ng/mL を添加したとき、平衡透析法による血漿タンパク結合率はそれぞれ 44.8～50.1% 又は 49.7～48.0% であった (CTD 4.2.2.3-1)。

ヒトの肝及び腸の S9 画分に本薬 10 µmol/L を添加し、NADP 存在下、37°C で 120 分間インキュベートしたとき、添加した本薬のうち、肝の S9 画分では 24.4%、腸の S9 画分では 27.3% が消失し、代謝物として、肝の S9 画分ではノルフェンフルラミンとノルフェンフルラミンの代謝物が、腸の S9 画分ではノルフェンフルラミンのみが認められた。(CTD 4.2.2.4-4)。

各遺伝子組換えヒト P450 分子種 (CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A) に本薬 1 又は 10 µmol/L を添加し、37°C で 60 分間インキュベートしたとき、本薬 (未変化体) の消失率は、CYP2D6、CYP2C19、CYP1A2、CYP2B6 の順に高かった。また、ヒト肝ミクロソームに本薬 1 µmol/L を添加し、各 P450 分子種の阻害剤¹²⁾存在下、37°C で 60 分間インキュベートしたとき、本薬 (未変化体) の代謝は、CYP1A2 阻害剤、CYP2B6 阻害剤及び CYP2D6 阻害剤により阻害された (参考 CTD 5.3.2.3-1)。

各遺伝子組換えヒト P450 分子種 (CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A) にノルフェンフルラミン 0.1 又は 1 µmol/L を添加し、37°C で 60 分間インキュベートしたとき、ノルフェンフルラミンは、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C19 及び CYP2D6 により代謝された。また、ヒト肝ミクロソームにノルフェンフルラミン 0.1 µmol/L を添加し、各 CYP 阻害剤¹²⁾存在下、37°C で 120 分間インキュベートしたとき、ノルフェンフルラミンの代謝は、CYP2A6、CYP2E1、CYP3A4、CYP2C8 及び CYP2B6 阻害剤により阻害された (参考 CTD 5.3.2.3-2)。

各 P450 分子種 (CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A) の基質¹³⁾を用いて、本薬又はノルフェンフルラミンによる代謝阻害作用を検討したとき、本薬 (未変化体) 及びノルフェンフルラミンは CYP2D6 に対して弱い阻害作用 (IC₅₀: (未変化体) 4.7 µmol/L、(ノルフェンフルラミン) 16 µmol/L) を示した (参考 CTD 5.3.2.2-2)。

ヒト肝細胞に本薬 0.5～40 µmol/L 又はノルフェンフルラミン 0.5～50 µmol/L を添加し、CYP1A2、CYP2B6 又は CYP3A に対する本薬又はノルフェンフルラミンの誘導能を検討したとき、本薬 (未変化体) は CYP2B6 をわずかに誘導 (EC₅₀: 4.6～13.6 µmol/L) した。ノルフェンフルラミンでは、各 P450 分子種に対する明確な誘導作用は認められなかった (参考 CTD 5.3.2.2-1)。

Caco-2 細胞に本薬 1～100 µmol/L 又はノルフェンフルラミン 1～100 µmol/L を添加したとき、本薬 (未変化体) 及びノルフェンフルラミンは P-gp の基質ではなかった (参考 CTD 5.3.2.2-4)。

Caco-2 細胞、BCRP を発現させた MDCK II 細胞、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 又は MATE2-K を発現させた HEK293 細胞に本薬 0.03～300 µmol/L 又はノルフェンフルラミン 0.1～50 µmol/L を添加したとき、本薬 (未変化体) 及びノルフェンフルラミンは、OCT2 (IC₅₀: (未変化体) 19.8 µmol/L、(ノルフェンフルラミン) 5.2 µmol/L) 及び MATE1 (IC₅₀: (未変化体) 9.0 µmol/L、(ノルフェンフルラミン) 4.6 µmol/L) に対して阻害作用を示した (参考 CTD 5.3.2.2-3)。

6.2.2 健康成人における検討

6.2.2.1 日本人及び外国人健康成人を対象とした単回投与試験 (CTD 5.3.3.1-1: ZX008-1803 試験)

12) Furfurylline、レトロゾール、Phencyclidine、Gemfibrozil glucuronide、Tienilic acid、エソメブラゾール、キニジン、パロキセチン、Diethylthiocarbamate、Troleandomycin、ケトコナゾール

13) フェナセチン、エファピレンツ、amodiaquine、ジクロフェナク、S-mephenytoin、デキストロメトルファン、ミダゾラム、テストステロン

日本人及び外国人健康成人（薬物動態評価例数はそれぞれ 27 例及び 16 例）を対象に、STP 及び CLB との併用下（第 1 投与期）又は非併用下（第 2 投与期）で本剤 0.4 mg/kg を単回経口投与したときの未変化体及びノルフェンフルラミンの薬物動態パラメータは表 20 のとおりであった（7.1.1 参照）。

表 20 日本人及び外国人健康成人に本剤 0.4 mg/kg を単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

STP/ CLB	日本人					外国人				
	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
未変化体										
非併用	27	26.4 ± 3.7 ^{a)}	618.1 ± 179.7 ^{b)}	2.5 [1.5, 9.0] ^{a)}	19.0 ± 3.9 ^{b)}	16	26.1 ± 4.7	666.0 ± 318.2	2.8 [1.5, 6.0]	20.7 ± 6.4
併用	16 ^{c)}	33.1 ± 3.5	1330 ± 277.8	3.0 [1.5, 6.0]	31.1 ± 6.9	16	34.7 ± 6.9 ^{d)}	1658 ± 781.2 ^{e)}	4.0 [1.5, 9.1] ^{d)}	38.7 ± 19.8 ^{d)}
ノルフェンフルラミン										
非併用	27	11.1 ± 2.7 ^{a)}	765.2 ± 370.8 ^{b)}	12.0 [6.0, 36.0] ^{a)}	31.2 ± 8.5 ^{b)}	16	9.7 ± 1.9	617.4 ± 247.6	12.0 [6.0, 36.1]	29.0 ± 9.0
併用	16 ^{c)}	4.6 ± 3.1	542.4 ± 488.0 ^{e)}	17.8 [11.4, 71.8]	38.7 ± 15.5 ^{d)}	16	3.1 ± 1.4 ^{d)}	274.9 ± 119.0 ^{d)}	11.8 [2.5, 47.8] ^{d)}	42.9 ± 19.9 ^{d)}

平均値 ± 標準偏差、t_{max} は中央値 [範囲]

a) 19 例、b) 17 例、c) 第 2 投与期において、無作為化番号の割当てエラーにより日本人被験者 8 例で体重にマッチしない用量の本剤が投与され、これらの被験者では試験が中止された、d) 15 例、e) 14 例、f) 13 例

6.2.2.2 外国人健康成人を対象とした単回投与試験（参考 CTD 5.3.3.4-1: ZX008-1505 試験パート 1）

外国人健康成人（薬物動態評価例数：25 例）に、STP、CLB 及び VPA 併用下又は非併用下で本剤 0.8 mg/kg を単回経口投与したときの未変化体及びノルフェンフルラミンの薬物動態パラメータは表 21 のとおりであった。

表 21 外国人健康成人に本剤 0.8 mg/kg を単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

	STP/CLB/VPA	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
未変化体	非併用	19	62.4 ± 8.5	1720 ± 491 ^{a)}	3.0 [2.0, 12.0]	20.1 ± 3.3 ^{a)}
	併用	24	75.7 ± 14.7	2440 ± 821 ^{b)}	3.0 [1.0, 9.0]	22.6 ± 3.8 ^{b)}
ノルフェンフルラミン	非併用	19	16.4 ± 4.4	839 ± 78.7 ^{c)}	12.1 [9.0, 36.0]	23.5 ± 2.3 ^{c)}
	併用	24	10.2 ± 4.2	520 ± 191 ^{d)}	24.0 [2.0, 72.2]	NC

平均値 ± 標準偏差、t_{max} は中央値 [範囲]、NC：算出せず

a) 17 例、b) 12 例、c) 4 例、d) AUC_{0-t}

6.2.3 患者における検討（参考 CTD 5.3.3.2-1: 試験 2 コホート 1）

2～18 歳の外国人 Dravet 症候群患者（目標被験者数：レジメン 1 及び 2 が各 5 例、レジメン 3 が 10 例）を対象に、表 22 の用法・用量で本剤を投与したときの未変化体及びノルフェンフルラミンの血漿中濃度は表 23 のとおりであった。

表 22 試験 2 コホート 1 における用法・用量

レジメン 1	CLB 及び VPA 併用下で、本剤 0.2 mg/kg を単回経口投与
レジメン 2	CLB 及び VPA 併用下で、本剤 0.4 mg/kg を単回経口投与
レジメン 3	CLB、VPA 及び STP 併用下で、本剤 0.2 mg/kg を単回経口投与

表 23 外国人 Dravet 症候群患者に本剤を投与したときの未変化体及びノルフェンフルラミンの血漿中濃度

	投与後時間	レジメン 1 (3 例)	レジメン 2 (5 例)	レジメン 3 (10 例)
未変化体 (ng/mL)	2 時間後	4.7 ± 1.5	20.8 ± 11.3	9.1 ± 3.9
	4 時間後	9.4 ± 5.4	20.1 ± 4.3	10.3 ± 2.4
	8 時間後	8.7 ± 4.8	15.9 ± 3.3	9.1 ± 2.8
	12 時間後	7.2 ± 4.3	12.3 ± 3.8	8.3 ± 2.6 ^{a)}
	24~36 時間後	4.7 ± 4.1	6.6 ± 3.0	5.9 ± 2.7
ノルフェンフルラミン (ng/mL)	2 時間後	1.0 ± 0.2	5.2 ± 2.5	1.0 ± 0.8 ^{b)}
	4 時間後	2.7 ± 1.0	7.5 ± 2.1	1.4 ± 1.0 ^{a)}
	8 時間後	4.2 ± 1.7	9.7 ± 2.2	1.7 ± 1.2
	12 時間後	4.4 ± 1.3	10.2 ± 1.7	1.5 ± 0.8 ^{a)}
	24~36 時間後	4.3 ± 2.4	8.8 ± 2.0	1.7 ± 1.2

平均値 ± 標準偏差

a) 9 例、b) 8 例

6.2.4 内因性要因の検討

6.2.4.1 腎機能の影響 (参考 CTD 5.3.3.3-1: ZX008-1902 試験)

外国人健康成人（腎機能正常者）又は重度の腎機能障害（eGFR が 30 mL/min/1.73 m² 未満）を有する患者（16 例）を対象に、本剤 0.4 mg/kg を単回経口投与したときの未変化体の薬物動態パラメータは表 24 のとおりであり、腎機能正常者に対する重度の腎機能障害患者の AUC_{0-t} の幾何平均値の比 [90%信頼区間] は、1.87 [1.29, 2.72]であった。

表 24 健康成人又は重度の腎機能障害患者に本剤を投与したときの未変化体及びノルフェンフルラミンの薬物動態パラメータ

	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-t} (ng·h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	幾何平均値の比 [90%信頼区間]	
						C _{max}	AUC _{0-t}
未変化体							
健康被験者	8	28.2 ± 9.2	729 ± 341	3.0 [2.0, 6.0]	19.9 ± 5.7	1.20 [0.92, 1.58]	1.87 [1.29, 2.72]
重度の腎機能障害被験者	8	32.5 ± 5.9	1300 ± 460	3.25 [2.0, 9.0]	28.1 ± 6.6		
ノルフェンフルラミン							
健康被験者	8	13.0 ± 5.1	840 ± 230	24.0 [6.0, 36.0]	34.9 ± 6.9	0.79 [0.61, 1.03]	1.13 [0.87, 1.46]
重度の腎機能障害被験者	8	10.1 ± 2.9	955 ± 326	36.0 [12.0, 36.1]	49.6 ± 13.9		

平均値 ± 標準偏差、t_{max} は中央値 [範囲]

6.2.4.2 肝機能の影響 (参考 CTD 5.3.3.3-2: ZX008-1903 試験)

外国人健康成人又は肝機能障害（Child-Pugh 分類 A（軽度）、B（中等度）又は C（重度））を有する患者（45 例）を対象に、本剤 0.4 mg/kg を単回経口投与したときの未変化体及びノルフェンフルラミンの薬物動態パラメータは表 25 のとおりであった。

表 25 健康被験者又は肝機能障害患者に本剤を投与したときの未変化体及びノルフェンフルラミンの薬物動態パラメータ

	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-t} (ng·h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	幾何平均値の比 ^{a)} [90%信頼区間]	
						C _{max}	AUC _{0-t}
未変化体							
健康被験者	22	27.5 ± 7.6	773 ± 441	3.0 [2.0, 6.0]	22.8 ± 9.6		
軽度肝機能障害被験者	8	32.5 ± 9.4	1436 ± 656	4.0 [2.0, 9.0]	34.5 ± 15.3	1.19 [0.93, 1.51]	1.95 [1.36, 2.80]
中等度肝機能障害被験者	8	32.6 ± 13.9	1515 ± 499	6.0 [1.0, 9.0]	41.1 ± 16.9	1.16 [0.91, 1.47]	2.13 [1.49, 3.07]
重度肝機能障害被験者	7	34.3 ± 6.7	2020 ± 690	3.0 [1.0, 12.0]	54.6 ± 34.8	1.29 [1.00, 1.66]	2.85 [1.95, 4.17]
ノルフェンフルラミン							
健康被験者	22	9.9 ± 3.7	683 ± 237	12.0 [6.0, 36.0]	30.2 ± 6.2 ^{a)}		
軽度肝機能障害被験者	8	7.4 ± 2.1	779 ± 209	36.0 [12.0, 73.5]	54.0 ± 22.2	0.79 [0.57, 1.08]	1.18 [0.89, 1.56]
中等度肝機能障害被験者	8	6.5 ± 3.0	713 ± 246	42.0 [24.0, 72.0]	72.5 ± 43.3	0.64 [0.47, 0.88]	1.04 [0.79, 1.38]
重度肝機能障害被験者	7	5.6 ± 2.6	646 ± 326	72.1 [24.0, 120.0]	69.0 ± 34.8 ^{b)}	0.55 [0.39, 0.76]	0.89 [0.66, 1.20]

平均値 ± 標準偏差、t_{max} は中央値 [範囲]

a) 20 例、b) 4 例

6.2.5 薬物相互作用試験 (参考 CTD 5.3.3.4-3: ZX008-1904 試験)

本剤とフルボキサミン、パロキセチン、リファンピシンの薬物相互作用試験における結果は、それぞれ表 26 のとおりであった。

表 26 併用薬が未変化体及びノルフェンフルラミンの薬物動態に及ぼす影響

本剤の用法・用量	併用薬 (用法・用量)	血漿中における測定対象	評価例数	幾何平均値の比 ^{a)} [90%信頼区間]	
				C _{max}	AUC _{0-inf}
0.4 mg/kg 単回投与	フルボキサミン (50 mg を 1 日 1 回又は 1 日 2 回)	未変化体	18	1.22 [1.09, 1.37]	2.02 [1.60, 2.54]
		ノルフェンフルラミン	18	0.56 [0.46, 0.67]	0.78 [0.70, 0.86]
	パロキセチン (10、20 又は 30 mg を 1 日 1 回)	未変化体	18	1.13 [1.07, 1.19]	1.81 [1.61, 2.04]
		ノルフェンフルラミン	18	0.71 [0.65, 0.77]	0.87 [0.80, 0.94]
	リファンピシン (600 mg を 1 日 1 回)	未変化体	19	0.60 [0.56, 0.64]	0.42 [0.39, 0.45]
		ノルフェンフルラミン	19	1.13 [1.05, 1.21]	0.49 [0.46, 0.53]

a) 併用投与時/単独投与時

6.2.6 QT/QTc 間隔に対する影響 (参考 CTD 5.3.3.1-2: ZX008-1603 試験)

外国人健康成人 (薬理学評価例数: 177 例) を対象に、プラセボ、本剤 15 mg 若しくは 60 mg を 1 日 2 回 7 日間 (7 日目は朝のみ) 反復経口投与、又はモキシフロキサシン 400 mg を単回経口投与し、QT/QTc 間隔に対する影響を検討した。QTcF 間隔の各測定時点を一致させたベースラインからの変化量におけるプラセボ群との差 (ΔQTcF 間隔) の平均値と 90%信頼区間は表 27 のとおりであり、本剤群ではすべての評価時点で 90%信頼区間の上限値は 0 msec を下回った。

表 27 外国人健康成人に本剤又はモキシフロキサシンを経口投与したときの $\Delta \Delta Q_{TcF}$ 間隔

投与後時間	本剤 15 mg	本剤 60 mg	モキシフロキサシン
0.5 時間	-8.5 [-12.7, -4.4]	-7.0 [-11.2, -2.9]	
1 時間	-10.1 [-14.3, -5.9]	-9.5 [-13.7, -5.4]	11.4 [9.7, 13.2]
2 時間	-9.5 [-13.7, -5.3]	-8.7 [-12.9, -4.5]	12.8 [11.0, 14.6]
3 時間	-10.1 [-14.3, -5.8]	-8.9 [-13.1, -4.7]	14.7 [13.0, 16.5]
4 時間	-9.6 [-13.8, -5.5]	-8.8 [-13.0, -4.6]	14.3 [12.5, 16.0]
5.5 時間	-8.5 [-12.9, -4.1]	-5.3 [-9.7, -0.9]	
6 時間	-6.7 [-11.1, -2.4]	-5.3 [-9.7, -1.0]	
8 時間	-7.5 [-11.9, -3.2]	-6.8 [-11.1, -2.4]	
10 時間	-6.8 [-11.1, -2.4]	-4.7 [-9.0, -0.4]	
12 時間	-8.1 [-12.4, -3.8]	-7.0 [-11.3, -2.8]	
15 時間	-8.9 [-13.2, -4.5]	-9.6 [-14.0, -5.2]	
23.5 時間	-7.7 [-11.9, -3.5]	-5.9 [-10.1, -1.7]	

最小二乗平均 [90%信頼区間] (msec)

6.2.7 母集団薬物動態解析 (参考 CTD 5.3.3.5-1、参考 CTD 5.3.3.5-6)

ZX008-1505 試験パート 1、試験 1、試験 2 及び ZX008-1603 試験から得られた血漿中未変化体又はノルフェンフルラミン濃度データ (312 例、5413 測定点)¹⁴⁾を用いて母集団薬物動態解析が実施された。その結果、本薬を経口投与したときの未変化体及びノルフェンフルラミンの薬物動態は、1 次吸収過程を伴う 2-コンパートメントにより記述された¹⁵⁾。共変量探索の結果¹⁶⁾、共変量として STP 併用の有無が選択された。

また、構築したモデルに、試験 3 及び ZX008-1803 試験から得られた血漿中未変化体又はノルフェンフルラミン濃度データ (132 例、3066 測定点)を追加して、モデルが更新された (計 434 例、8479 測定点)。最終モデルにおける未変化体及びノルフェンフルラミンの母集団薬物動態パラメータは、表 28 のとおりであった。

表 28 未変化体及びノルフェンフルラミンの母集団薬物動態パラメータ

CL _{FEN} (L/h/70kg)	V _{C_{FEN}} (L/70kg)	CL _{d_{FEN}} (L/h/70kg)	V _{p_{FEN}} (L/70kg)	CL _{NFEN} (L/h/70kg)	V _{C_{NFEN}} (L/70kg)	CL _{d_{NFEN}} (L/h/70kg)	V _{p_{NFEN}} (L/70kg)	K _{a_{FEN}} (/h)	K _{a_{NFEN}} (/h)	STP- CL _{FEN}
28.4 (2.7)	375 (2.2)	150 (4.8)	500 ^{a)}	53.6 (2.8)	652 (2.6)	50.0 (7.5)	500 ^{a)}	0.83 (1.2)	1.8 (5.3)	0.4 (6.9)

推定値 (標準誤差)、FEN: 未変化体、NFEN: ノルフェンフルラミン

a) 固定値 (中枢移行性があるため、大きい分布容積を推定し、固定値とされた。)

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 日本人と外国人における薬物動態の差異について

申請者は、日本人と外国人における薬物動態の差異について、以下のように説明している。

- 日本人及び外国人健康成人を対象とした第 I 相試験 (CTD 5.3.3.1-1: ZX008-1803 試験) における日本人と外国人での本剤単回投与時の血漿中未変化体及びノルフェンフルラミンの薬物動態パラメータは同様であり (表 20)、本剤を単独で単回投与した時の未変化体又はノルフェンフルラミンの C_{max} 及び AUC_{0-inf} の日本人に対する外国人 (白人) の幾何平均値の比 [90%信頼区間] は、未変化体で 0.98 [0.90, 1.07]及び 1.04 [0.86, 1.26]、ノルフェンフルラミンで 0.88 [0.77, 1.00]及び 0.84 [0.65, 1.07]であった。

14) ZX008-1603 試験から得られたデータ (119 例、2850 測定点) は外部バリデーションとして用いられた。

15) CL_{FEN}、CL_{NFEN}、V_{C_{FEN}}、V_{C_{NFEN}}、CL_{d_{FEN}}、CL_{d_{NFEN}}、V_{p_{FEN}}、V_{p_{NFEN}} に対するアロメトリック調整因子として、基本モデルに体重が組み込まれた。

16) CL_{FEN} 及び CL_{NFEN} に対して、年齢、BMI、CL_{cr}、性別、人種 (白人/非白人)、併用薬 (CLB、VPA 又は TPM)、併用 STP 量が検討された。

- 母集団薬物動態解析において、日本人の被験者数が少なく評価に限界はあるが、人種は共変量として選択されず、未変化体及びノルフェンフルラミンの薬物動態に及ぼす人種の影響は認められなかった（6.2.7 参照）。
- したがって、民族的要因が本剤の薬物動態に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

機構は、以上の申請者の説明について了承し、本剤の薬物動態が日本人と外国人で異なる傾向は認められていないと考える。

6.R.2 肝機能障害患者における用量調節の必要性について

機構は、肝機能障害患者を対象とした臨床試験（参考 CTD 5.3.3.3-2: ZX008-1903 試験）において、肝機能障害患者では健康被験者と比較し本剤の曝露量が高いことから、肝機能障害患者における用量調節の必要性について説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 正常肝機能被験者群と比べて、未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-t} が、軽度の肝機能障害被験者では約 1.2 倍及び約 2.0 倍、中等度の肝機能障害被験者では約 1.2 倍及び約 2.1 倍、重度の肝機能障害被験者では約 1.3 倍及び約 2.9 倍に増加した。また、ノルフェンフルラミンの C_{max} 及び AUC_{0-t} が、軽度の肝機能障害被験者では約 0.8 倍及び約 1.2 倍、中等度の肝機能障害被験者では約 0.6 倍及び約 1.0 倍、重度の肝機能障害被験者では約 0.6 倍及び約 0.9 倍であった（6.2.4.2 参照）。
- STP は本薬の代謝に関連するすべての P450 分子種を阻害するため、最も影響の大きい薬物相互作用に相当すると考えられ、母集団薬物動態解析から、本剤 0.5 mg/kg/日を STP と併用したとき、本剤 0.8 mg/kg/日を単独投与したときと比べて、 AUC_{0-24h} は約 2.3 倍に増加することが推定された。したがって、軽度又は中等度の肝機能障害患者に本剤 0.8 mg/kg/日を STP 非併用下で投与したときの曝露量は、本剤 0.5 mg/kg/日を STP 併用下で投与したときの曝露量を下回ると考えられる。
- 試験 2 コホート 2 の曝露量範囲において、食欲減退は用量依存的に増加したが、安全性に特段の懸念は認められていない（7.R.3 参照）。また、本剤の第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1: 試験 1、CTD 5.3.5.1-2: 試験 2 コホート 2、CTD 5.3.5.1-3: 試験 3）における軽度の肝機能障害を有する患者における有害事象の発現状況は表 29 のとおりであり、軽度の肝機能障害を有する患者と海外第Ⅲ相試験（試験 1 及び試験 2 コホート 2）を併合した ISS-DB-安全性解析対象集団における安全性に特段の差異は認められていない。

表 29 軽度肝機能障害を有する患者における有害事象の発現割合（安全性解析集団）

	ISS-DB-安全性解析対象集団 ^{a)}				軽度肝機能障害 ^{b)}								
					試験 1			試験 2 コホート 2		試験 3			
	プラセボ群	本剤 0.2 mg/kg/日群	本剤 0.5 mg/kg/日群	本剤 0.8 mg/kg/日群	プラセボ群	本剤 0.2 mg/kg/日群	本剤 0.8 mg/kg/日群	プラセボ群	本剤 0.5 mg/kg/日群	プラセボ群	本剤 0.2 mg/kg/日群	本剤 0.8 mg/kg/日群	
例数	84	39	43	40	0	11	10	6	6	0	6	7	
すべての有害事象	81.0 (68)	94.9 (37)	97.7 (42)	95.0 (38)	0	100 (11)	90.0 (9)	100 (6)	100 (6)	0	100 (6)	71.4 (5)	
因果関係が否定できない事象	26.2 (22)	46.2 (18)	72.1 (31)	67.5 (27)	0	36.4 (4)	50.0 (5)	33.3 (2)	100 (6)	0	16.7 (1)	57.1 (4)	

発現割合 (%) (該当例数)

a) 試験 1 及び試験 2 コホート 2 の併合集団

b) 正常範囲上限の 3 倍未満の肝酵素上昇又は正常範囲上限の 2 倍未満のビリルビン増加

- 重度の肝機能障害患者では、STP 併用時と同程度の曝露量の上昇が認められ、また、重度の肝障害患者では合併症のために複数の薬剤が併用される可能性が高いことを考慮すると、重度の肝機能障害を有する患者では STP の併用の有無によらず本剤の用量を 0.5 mg/kg/日（最大 20 mg/日）へと減量することが推奨される。
- 以上より、添付文書において、重度の肝機能障害患者では、本剤の用量を減量することを推奨し、最大推奨維持用量を 0.5 mg/kg/日（最大 20 mg/日）とするよう注意喚起する。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、重度の肝機能障害を有する患者では STP の併用の有無によらず本剤の用量を減量することを推奨し、最大推奨維持用量を 0.5 mg/kg/日（最大 20 mg/日）とすることに問題はないと考える。

6.R.3 薬物相互作用について

機構は、本剤は主に CYP1A2、CYP2B6 及び CYP2D6 で代謝されることから、CYP1A2、CYP2B6 又は CYP2D6 の阻害作用や誘導作用を有する薬剤と本剤を併用する場合の注意喚起の適切性について説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 本剤をフルボキサミン（CYP1A2 阻害剤）、パロキセチン（CYP2D6 阻害剤）と併用したときの薬物動態パラメータは表 26 のとおりであった。フルボキサミンとの併用では、非併用時と比較して、未変化体の C_{max} が約 1.2 倍、 AUC_{0-inf} が約 2.0 倍に増加し、ノルフェンフルラミンの C_{max} が約 0.6 倍、 AUC_{0-inf} が約 0.8 倍に減少した。パロキセチンとの併用では、非併用時と比較して、未変化体の C_{max} が約 1.1 倍、 AUC_{0-inf} が約 1.8 倍に増加し、ノルフェンフルラミンの C_{max} が約 0.7 倍、 AUC_{0-inf} が約 0.9 倍に減少した。したがって、CYP1A2 阻害剤又は CYP2D6 阻害剤を併用したときに、未変化体の C_{max} が約 1.2 倍、 AUC_{0-inf} が約 2 倍に増加する可能性がある。
- 本剤は、CYP1A2、CYP2B6 及び CYP2D6 の他に CYP2C9 や CYP2C19、CYP3A によっても代謝される。CYP1A2 や CYP2B6 等の複数の P450 を阻害する STP 併用下で本剤 0.4 mg/kg/日を単回経口投与したとき、未変化体の C_{max} が約 1.3 倍、 AUC_{0-inf} が約 2.2 倍に増加した（表 20 参照）。また、母集団薬物動態解析から、本剤 0.5 mg/kg/日を STP と併用したとき、本剤 0.8 mg/kg/日を単独投与したときと比べて、 AUC_{0-24h} は約 2.3 倍に増加することが推定された。
- 試験 2 コホート 2 の曝露量範囲において、食欲減退は用量依存的に増加したが、安全性に特段の懸念は認められていない（7.R.3 参照）。
- したがって、本剤 0.8 mg/kg/日と CYP1A2 阻害剤又は CYP2D6 阻害剤を併用時に本剤の曝露量 (AUC) が 2 倍程度上昇したとしても、本剤 0.5 mg/kg/日を STP 併用時に認められた曝露量の増大（約 2.3 倍）を下回ると考えられ、本剤 0.5 mg/kg/日を STP 併用時に認められた曝露量の範囲において、安全性に懸念が認められていないことから、本剤と CYP1A2 阻害剤又は CYP2D6 阻害剤の併用において本剤の用量を調節する必要はない。
- また、本剤をリファンピシン（CYP1A2 及び CYP2B6 の誘導剤）と併用したとき、非併用時と比較して、未変化体の C_{max} が約 0.6 倍、AUC が約 0.4 倍に減少し、ノルフェンフルラミンの C_{max} が約 1.1 倍に増加、AUC が約 0.5 倍に減少した（表 26）。そのため、本剤と CYP1A2 誘導剤又は CYP2B6 の誘導剤を併用した場合、本剤の血中濃度が低下し、有効性が減弱する可能性がある。

- 以上より、CYP1A2 又は CYP2B6 誘導剤との併用について、本剤と併用した際には曝露量が減少する可能性があることを添付文書において注意喚起することが適切と考える。

機構は、以上の申請者の説明について了承するが、添付文書においては、CYP1A2 又は CYP2B6 誘導剤と本剤を併用した際には曝露量が減少する可能性があることに加え、CYP1A2、CYP2D6 阻害剤と併用する際には本剤の曝露量が増大する可能性があることを注意喚起することが適切と考える。

6.R.4 STP 併用の有無による用量の調節について

機構は、STP 併用時では本剤の用量は 0.5 mg/kg/日である一方、STP 非併用時では 0.8 mg/kg/日であることについて、試験 2 コホート 2 における用量の設定根拠を踏まえて説明するよう、申請者に求めた。申請者は、以下のように説明した。

- 外国人健康成人を対象とした第 I 相試験（参考 CTD 5.3.3.4-1: ZX008-1505 試験）のパート 1 において、本剤 0.8 mg/kg/日を単独投与したときに対する STP、CLB 及び VPA と併用投与したときの未変化体及びノルフェンフルラミンの C_{max} 及び AUC_{0-t} の比 [90%信頼区間] は、未変化体でそれぞれ 1.18 [1.09, 1.27] 及び 1.66 [1.52, 1.82]、ノルフェンフルラミンでそれぞれ 0.58 [0.49, 0.68] 及び 0.59 [0.50, 0.68] であった (6.2.2.2 参照)。また、日本人及び外国人健康成人を対象とした第 I 相試験 (CTD 5.3.3.1-1: ZX008-1803 試験) において、本剤 0.4 mg/kg を単独投与したときに対する STP 及び CLB と併用投与したときの C_{max} 及び AUC_{0-t} の比 [90%信頼区間] は、日本人では、未変化体で 1.26 [1.18, 1.34] 及び 2.20 [1.95, 2.49]、ノルフェンフルラミンで 0.34 [0.27, 0.42] 及び 0.46 [0.37, 0.57]、外国人では、未変化体で 1.33 [1.21, 1.46] 及び 2.52 [2.22, 2.86]、ノルフェンフルラミンで 0.29 [0.23, 0.36] 及び 0.37 [0.30, 0.46] であった (6.2.2.1 参照)。
- ZX008-1505 試験のパート 1 及び試験 2 のコホート 1 のデータを用いて構築した生理学的薬物速度論モデルを用いて、STP 併用下又は非併用下で本剤を投与したときの曝露量を推定した結果 (図 1)、STP の非併用下で本剤 0.8 mg/kg/日 (最高用量 30 mg/日) を投与したときの曝露量に相当する STP 併用下での本剤の用量は 0.5 mg/kg/日 (最高用量 20 mg/日) と推定されたことから、STP と併用する試験 2 コホート 2 の本剤の用量は 0.5 mg/kg/日 (最大 20 mg/日) とした。

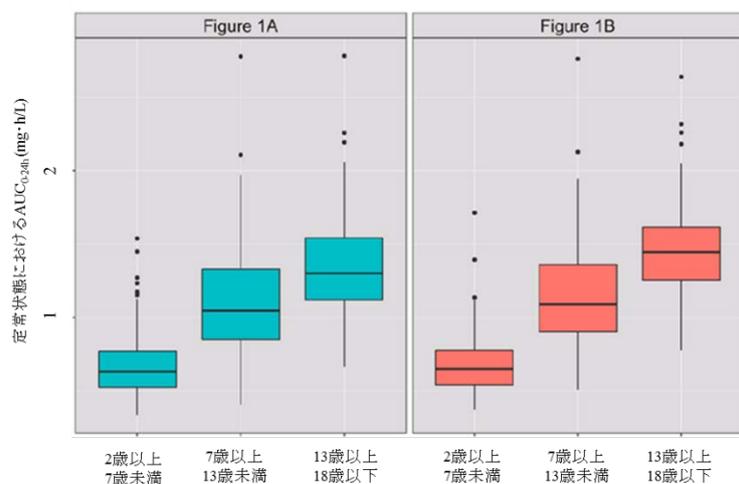


図 1 本剤 0.8mg/kg/日を STP 非併用下 (左図)、又は本剤 0.5 mg/kg/日を STP 併用下 (右図) で投与したときの年齢別の定常状態における AUC_{0-24h} の推定値

- 試験 2 コホート 2 等のデータを用いて構築した母集団薬物動態モデル (6.2.7 参照) において、本剤 0.5 mg/kg/日を STP と併用したとき、本剤 0.8 mg/kg/日を単独投与したときと比べて、AUC_{0-24h} は約 2.3 倍に増加することが推定された。これは、臨床試験計画時の用量の検討段階では、STP による P450 に対する時間依存的な阻害効果を想定しなかったためと考えられる。
- 試験 2 コホート 2 を含む本剤の臨床試験における安全性に特段の懸念は示されていない (7.R.3 参照)。
- 以上から、STP を併用する患者では、本剤の用量を 0.5 mg/kg/日 (最高用量 20 mg/日) とするのが適切である。

機構は、以上の申請者の説明について了承するが、用法・用量の適切性については、有効性及び安全性の成績も踏まえ、7.R.6 で議論する。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 30 に示す 5 試験が提出された。その他、参考資料として、海外で実施された臨床試験の成績が提出された。以下では主な試験成績を記載する。なお、特に記載のない限り、本剤の用量はフェンフルラミン塩酸塩としての量で示されている。

表 30 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名 CTD	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	海外	ZX008-1803 試験 5 3 3 1-1	I	健康成人 (日本人及び白人)	43 例 (日本人 27 例、 白人 16 例)	第 1 投与期: 1 日目にに本剤 0.4 mg/kg を単回経口投与 第 2 投与期: 8 日目に STP、10 日目に CLB の投与を開始し、24 日目朝に、本剤 0.4 mg/kg を単回経口投与	薬物動態 安全性
	海外	試験 1 5 3 5 1-1	III	抗てんかん薬 (STP 除く) を使用している 2~18 歳の Dravet 症候群患者	119 例	プラセボ又は本剤 0.2 若しくは 0.8 mg/kg/日を 1 日 2 回に分けて経口投与 (本剤 0.8 mg/kg/日群では本剤 0.2 mg/kg/日から開始し、5 日目に 0.4 mg/kg/日、9 日目に 0.8 mg/kg/日に増量)	有効性 安全性 薬物動態
	海外	試験 2 コホート 2 5 3 5 1-2	III	STP、CLB 又は VPA を含む標準治療を併用している 2~18 歳の Dravet 症候群患者	87 例	プラセボ又は本剤 0.5 mg/kg/日 (本剤 0.2 mg/kg/日から開始し、8 日目に 0.4 mg/kg/日、15 日目に 0.5 mg/kg/日に増量) を 1 日 2 回に分けて経口投与	有効性 安全性 薬物動態
	国際共同	試験 3 5 3 5 1-3	III	抗てんかん薬 (STP 除く) を使用中の 2~18 歳の Dravet 症候群患者	143 例 (日本人 13 例)	プラセボ又は本剤 0.2 若しくは 0.8 mg/kg/日を 1 日 2 回に分けて経口投与 (本剤 0.8 mg/kg/日群では本剤 0.2 mg/kg/日から開始し、5 日目に 0.4 mg/kg/日、9 日目に 0.8 mg/kg/日に増量)	有効性 安全性 薬物動態
	国際共同	ZX008-1503 試験 5 3 5 2-1 5 3 5 2-2	III (長期投与)	抗てんかん薬を使用している 2~35 歳の Dravet 症候群患者	外国人 232 例 日本人 13 例	本剤 0.2 mg/kg/日を 1 日 2 回に分けて 1 カ月間経口投与し、その後、STP を併用していない被験者は 0.8 mg/kg/日、STP を併用している被験者は 0.5 mg/kg/日まで増量可で 1 日 2 回に分けて経口投与	安全性 有効性

7.1 第 I 相試験

7.1.1 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.1-1: ZX008-1803 試験<20██年██月~20██年██月>)

健康成人 (目標被験者数 32 例、うち日本人 16 例) を対象に、本剤を単回経口投与又は本剤と STP 及び CLB の併用下で単回経口投与したときの薬物動態及び安全性を評価するための非盲検非対照試験が実施された (薬物動態については、6.2.2.1 参照)。

用法・用量は、第 1 投与期には本剤 0.4 mg/kg を単回経口投与し、第 2 投与期には、STP 及び CLB の併用下で本剤 0.4 mg/kg を単回経口投与するとされた。

組み入れられた 43 例（日本人 27 例、白人 16 例）全例が安全性解析対象集団とされた。中止例は 16 例であり、主な中止理由は、治験実施計画書からの逸脱¹⁷⁾8 例、被験者の希望 5 例であった。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は 65.1%（28/43 例）に認められた。死亡を含む重篤な有害事象は認められなかった。

因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は 62.8%（27/43 例）に認められ、主な事象は、傾眠（16 例）、平衡障害（9 例）、頭痛（7 例）、不眠症（5 例）、食欲減退（5 例）であった。

バイタルサイン（血圧、脈拍数、酸素飽和度、体温、呼吸数）及び心電図について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

7.2 第Ⅲ相試験

7.2.1 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-3: 試験 3<20 年 月～20 年 月>）

既存の抗てんかん薬で十分な効果が認められず、抗てんかん薬（STP を除く。）を使用している 2～18 歳の Dravet 症候群患者¹⁸⁾（目標被験者数 120 例¹⁹⁾：プラセボ群 40 例、本剤 0.2 mg/kg/日群 40 例、本剤 0.8 mg/kg/日群 40 例）を対象に、本剤を他の抗てんかん薬と併用したときの有効性、安全性及び薬物動態を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が 11 カ国²⁰⁾で実施された。本試験は、同一デザインの 2 つの第Ⅲ相試験（ZX008-1501 試験及び ZX008-1502 試験）で試験 1 のデータベースロック後に無作為化された 143 例²¹⁾の被験者を対象とした前向き併合解析である（試験 1 については、7.2.2 参照）。

本試験は、ベースライン期 6 週間²²⁾、漸増期 2 週間、維持期 12 週間及び移行／漸減期 2 週間で構成された。用法・用量は、プラセボ又は本剤 0.2 mg/kg/日若しくは 0.8 mg/kg/日を 1 日 2 回に分けて経口投与すると設定され、本剤 0.8 mg/kg/日群では、本剤 0.2 mg/kg/日から開始し、4 日間おきに 0.4 mg/kg/日、0.8 mg/kg/日（最高用量は 30 mg/日）へと漸増することとされた。移行／漸減期では 4 日間おきに 0.4 mg/kg/日、0.2 mg/kg/日へと漸減すると設定された。また、本剤の継続投与を希望する患者は、移行／漸減期終了後、非盲検継続試験（CTD 5.3.5.2-1: ZX008-1503 試験）へ移行可能とされた。

無作為化²³⁾症例 143 例（プラセボ群 48 例、本剤 0.2 mg/kg/日群 46 例、本剤 0.8 mg/kg/日群 49 例、以下同順）のうち、治験薬投与前に中止した 1 例を除いた 142 例（48 例、46 例、48 例）が安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団の mITT 集団²⁴⁾とされた。中止例は 9 例（5 例、1 例、3 例）であり、主

17) 無作為化番号の割当てエラーにより日本人被験者 8 例において体重にマッチしない用量の本剤が投与され、これらの被験者では試験が中止された。

18) 主な選択基準として、①既存の抗てんかん薬でコントロール不十分な痙攣発作を有し、Dravet 症候群と診断されている、②スクリーニング前の 12 週間以内に 4 週間に 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、間代発作）の発現が、親/介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患者、③スクリーニングの 4 週間以上前からてんかんに対する薬剤及び治療（ケトン食療法及び迷走神経刺激療法を含む）に変更がなく、治験期間を通じて変更されないと予測される患者が設定された。

主な除外基準として、①肺動脈性肺高血圧症を有する患者、②心臓弁膜症、心筋梗塞、脳卒中等の心血管又は脳血管疾患の合併又は既往を有する患者、③過去 1 年以内に、1 カ月以上にわたる薬物治療又は心理治療を要する神経性無食欲症、過食症又はうつ病の合併又は既往を有する患者が設定された。

19) 28 日間あたりの痙攣発作回数のベースラインからの変化量について、プラセボ群と本剤群の平均値の差を 40%、標準偏差を 55%と仮定したとき、両側有意水準 0.05 とする両側検定において 90%の検出力を得るためには、計 120 例（各群 40 例）の被験者が必要となるため、目標被験者数は 120 例と設定された。

20) イギリス、イタリア、オーストラリア、カナダ、デンマーク、スペイン、ドイツ、日本、フランス、米国、ベルギー

21) ZX008-1501 試験の被験者 55 例、ZX008-1502 試験の被験者 88 例

22) ベースライン期に痙攣発作（強直発作、間代発作、全般性強直間代発作、強直／脱力発作、二次性全般性強直間代発作、半側間代発作、明確な運動徴候を伴う焦点性発作）を 6 回以上発現した被験者を適格として無作為化した。

23) 年齢（6 歳未満／6 歳以上）を層別因子とした無作為割付が行われた。

24) 無作為化され、治験薬を 1 回以上投与された被験者のうち、1 週間以上の日誌記録を有する被験者

な中止理由は、有効性の欠如（1例、0例、0例）、被験者の希望（0例、1例、1例）、有害事象（1例、0例、2例）、死亡（1例、0例、0例）であった。

主要評価項目である T+M 期の 28 日間あたりの痙攣発作²⁵⁾回数のベースライン期からの変化量は表 31 のとおりであり、本剤 0.2 mg/kg/日群及び 0.8 mg/kg/日群とプラセボ群との間に統計学的な有意差が認められた。

表 31 試験 3 における T+M 期の 28 日間あたりの痙攣発作回数 (mITT 集団)

投与群	評価例数	28 日間あたりの痙攣発作回数		ベースラインからの変化量	プラセボとの比較 ^{a)}	
		ベースライン	T+M 期		変化率 [95%信頼区間] ^{b)}	p 値 ^{c)}
プラセボ群	48	12.67 (4.0, 229.3)	11.96 (0.9, 137.8)	-0.93 (-99.8, 79.8)		
本剤 0.2 mg/kg/日群	46	18.00 (4.0, 1464.0)	6.62 (0.5, 1990.0)	-5.10 (-121.1, 526.0)	49.9 [31.3, 63.4]	< 0.0001
本剤 0.8 mg/kg/日群	48	13.00 (2.7, 2700.7)	3.10 (0.0, 3498.6)	-8.15 (-160.4, 797.9)	64.8 [51.9, 74.2]	< 0.0001

中央値 (最小値, 最大値)

- a) 対数変換した T+M 期の 28 日間あたりの痙攣発作回数を反応変数とし、投与群及び年齢群 (6 歳未満/6 歳以上) を固定効果、対数変換したベースライン期の 28 日間あたりの痙攣発作回数を共変量とする ANCOVA モデルを用いて解析された。
- b) $100 \times [1 - \exp(-\text{ANCOVA モデルに基づく対数変換した T+M 期の 28 日間あたりの痙攣発作回数の最小二乗平均値の群間差})]$ により算出。
- c) 有意水準は両側 0.05。本剤各用量群とプラセボ群との比較における検定の多重性を調整するため、予め設定された階層順序により段階的に検定を実施することとされた。主解析は本剤 0.8 mg/kg/日群とプラセボ群との比較であり、本剤 0.2 mg/kg/日群とプラセボ群との比較は副次解析として実施された。

有害事象 (臨床検査値異常を含む。) は、プラセボ群の 83.3% (40/48 例)、本剤 0.2 mg/kg/日群の 91.3% (42/46 例)、本剤 0.8 mg/kg/日群の 91.7% (44/48 例) に認められた。死亡はプラセボ群の 1 例 (SUDEP) に認められ、死亡以外の重篤な有害事象は、プラセボ群の 1 例 (ウイルス性胃腸炎・下気道感染・痙攣発作)、本剤 0.2 mg/kg/日群の 3 例 (呼吸窮迫、てんかん重積状態、胃腸炎・頭蓋骨骨折・痙攣発作各 1 例)、本剤 0.8 mg/kg/日群の 3 例 (肝酵素上昇、各種物質毒性、水痘各 1 例) に認められた。そのうち、本剤 0.8 mg/kg/日群の肝酵素上昇 1 例については、治験薬との因果関係が否定されなかった。

因果関係が否定されなかった有害事象 (臨床検査値異常を含む。) は、プラセボ群の 35.4% (17/48 例)、本剤 0.2 mg/kg/日群の 47.8% (22/46 例)、本剤 0.8 mg/kg/日群の 66.7% (32/48 例) に認められた。主な事象は、下痢 (プラセボ群 2 例、本剤 0.2 mg/kg/日群 5 例、本剤 0.8 mg/kg/日群 3 例、以下同順)、疲労 (1 例、3 例、5 例)、食欲減退 (3 例、10 例、17 例)、傾眠 (5 例、4 例、10 例)、心エコー像異常 (2 例、6 例、5 例) 等であった。

バイタルサイン (血圧、脈拍数、体温、呼吸数)、心エコー及び心電図について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

7.2.2 海外第Ⅲ相試験① (CTD 5.3.5.1-1: 試験 1<2016 年 1 月~2017 年 8 月>)

既存の抗てんかん薬で十分な効果が認められず、抗てんかん薬 (STP は除く) を使用している 2~18 歳の Dravet 症候群患者¹⁸⁾ (目標被験者数 120 例¹⁹⁾: プラセボ群 40 例、本剤 0.2 mg/kg/日群 40 例、本剤 0.8 mg/kg/日群 40 例) を対象に、本剤を他の抗てんかん薬と併用したときの有効性、安全性及び薬物動態を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が 9 カ国²⁶⁾ で実施された。本試験は、同一デザインの 2 つの第Ⅲ相試験 (ZX008-1501 試験及び ZX008-1502 試験) で無作為化された最初

25) 全般性強直間代発作、強直発作、間代発作、強直/脱力発作、二次性全般化強直間代発作、半側間代発作、明確な運動徴候を伴う焦点性発作から成る

26) イタリア、イギリス、オーストラリア、カナダ、スペイン、デンマーク、ドイツ、米国、ベルギー

の119例²⁷⁾の前向き併合解析であり、残りの被験者を含めた併合解析は試験3とされた（試験3については、7.2.1参照）。

本試験は、ベースライン期6週間²²⁾、漸増期2週間、維持期12週間及び移行/漸減期2週間で構成された。用法・用量は、プラセボ又は本剤0.2 mg/kg/日若しくは0.8 mg/kg/日を1日2回に分けて経口投与すると設定され、本剤0.8 mg/kg/日群では、本剤0.2 mg/kg/日から開始し、4日間おきに0.4 mg/kg/日、0.8 mg/kg/日（最高用量は30 mg/日）へと漸増することとされた。移行/漸減期では4日間おきに0.4 mg/kg/日、0.2 mg/kg/日へと漸減すると設定された。また、本剤の継続投与を希望する患者は、移行/漸減期終了後、非盲検継続試験（CTD 5.3.5.2-1: ZX008-1503 試験）へ移行可能とされた。

無作為化²³⁾された119例（プラセボ群40例、本剤0.2 mg/kg/日群39例、本剤0.8 mg/kg/日群40例、以下同順）全例が安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団のmITT集団²⁴⁾とされた。中止例は9例（3例、0例、6例）であり、中止理由は、有害事象（0例、0例、5例）、被験者の希望（2例、0例、1例）、有効性の欠如（1例、0例、0例）であった。

主要評価項目であるT+M期の28日間あたりの痙攣発作²⁵⁾回数のベースライン期からの変化量は表32のとおりであり、本剤0.2 mg/kg/日群及び本剤0.8 mg/kg/日群とプラセボ群との間に統計学的な有意差が認められた。

表 32 試験1におけるT+M期の28日間あたりの痙攣発作回数（mITT集団）

投与群	評価例数	28日間あたりの痙攣発作回数		ベースライン期からの変化量	プラセボとの比較 ^{a)}	
		ベースライン期	T+M期		変化率 [95%信頼区間] ^{b)}	p値 ^{c)}
プラセボ群	40	27.33 (3.3, 147.3)	22.01 (3.0, 164.0)	-3.02 (-107.0, 33.3)		
本剤0.2 mg/kg/日群	39	17.50 (4.7, 623.5)	12.57 (0.0, 200.0)	-5.18 (-552.7, 58.0)	32.4 [6.2, 51.3]	0.021
本剤0.8 mg/kg/日群	40	20.67 (4.8, 124.0)	4.71 (0.0, 169.9)	-10.05 (-67.0, 112.6)	62.3 [47.7, 72.8]	<0.001

中央値（最小値，最大値）

- 対数変換したT+M期の28日間あたりの痙攣発作回数を反応変数とし、投与群及び年齢群（6歳未満/6歳以上）を固定効果、対数変換したベースライン期の28日間あたりの痙攣発作回数を共変数とするANCOVAモデルを用いて解析された。
- $100 \times [1 - \exp(-\text{ANCOVAモデルに基づく対数変換したT+M期の28日間あたりの痙攣発作回数の最小二乗平均値の群間差})]$ により算出。
- 有意水準は両側0.05。本剤各用量群とプラセボ群との比較における検定の多重性を調整するため、予め設定された階層順序により段階的に検定を実施することとされた。主解析は本剤0.8 mg/kg/日群とプラセボ群との比較であり、本剤0.2 mg/kg/日群とプラセボ群との比較は副次解析として実施された。

有害事象（臨床検査値異常を含む。）は、プラセボ群の65.0%（26/40例）、本剤0.2 mg/kg/日群の94.9%（37/39例）、本剤0.8 mg/kg/日群の95.0%（38/40例）に認められた。死亡は認められず、死亡以外の重篤な有害事象は、プラセボ群の4例（てんかん重積状態、肺炎、痙攣発作、てんかん重積状態・熱性痙攣・頭部損傷・全身性強直性間代性発作各1例）、本剤0.2 mg/kg/日群の4例（痙攣発作、てんかん重積状態、低酸素症、下気道感染各1例）、本剤0.8 mg/kg/日群の5例（てんかん重積状態2例、嗜眠・下痢、痙攣発作・体重減少・食欲減退・傾眠、医薬品副作用各1例）に認められた。そのうち、本剤0.8 mg/kg/日群の嗜眠・下痢、痙攣発作・体重減少・食欲減退・傾眠各1例については、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む。）は、プラセボ群の17.5%（7/40例）、本剤0.2 mg/kg/日群の43.6%（17/39例）、本剤0.8 mg/kg/日群の67.5%（27/40例）に認められた。主な事象は、食欲減退（プラセボ群2例、本剤0.2 mg/kg/日群8例、本剤0.8 mg/kg/日群14例、以下同順）、傾眠（2例、5例、4例）、嗜眠（1例、3例、6例）、心エコー像異常（1例、1例、7例）、下痢（0例、5例、1例）であった。

27) ZX008-1501 試験の被験者72例及びZX008-1502 試験の被験者47例

バイタルサイン（血圧、脈拍数、体温、呼吸数）、心エコー及び心電図について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

7.2.3 海外第Ⅲ相試験②（CTD 5.3.5.1-2: 試験 2 コホート 2 <2017 年 1 月～2018 年 6 月>）

既存の抗てんかん薬で十分な効果が認められず、STP と CLB 又は VPA を併用している 2～18 歳の Dravet 症候群患者²⁸⁾（目標被験者数 90 例²⁹⁾、プラセボ群 45 例、本剤 0.5 mg/kg/日群 45 例）を対象に、本剤を STP と CLB 又は VPA と併用したときの有効性、安全性及び薬物動態を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が 7 カ国³⁰⁾で実施された。

本試験は、ベースライン期 6 週間²²⁾、漸増期 3 週間、維持期 12 週間、移行/漸減期 2 週間で構成された。用法・用量は、一定用量の STP と CLB 又は VPA 併用下、プラセボ又は本剤 0.5 mg/kg/日を 1 日 2 回に分けて経口投与すると設定され、本剤 0.5 mg/kg/日群では、0.2 mg/kg/日から開始し、1 週間おきに 0.4 mg/kg/日、0.5 mg/kg/日（最高用量は 20 mg/日）へと漸増すると設定された。維持期終了後は 1 週間おきに 0.4 mg/kg/日、0.2 mg/kg/日と漸減すると設定された。また、本剤の継続投与を希望する患者は、移行/漸減期終了後、非盲検継続試験（CTD 5.3.5.2-1: ZX008-1503 試験）へ移行可能とされた。

無作為化²³⁾症例 87 例（プラセボ群 44 例、本剤 0.5 mg/kg/日群 43 例、以下同順）の全例が安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団の mITT²⁴⁾とされた。中止例は 10 例（3 例、7 例）であり、主な中止理由は、有害事象（1 例、2 例）、発作の悪化（1 例、1 例）であった。

主要評価項目である T+M 期の 28 日間あたりの痙攣発作²⁵⁾回数のベースライン期からの変化量は表 33 のとおりであり、本剤 0.5 mg/kg/日群とプラセボ群との間に統計学的な有意差が認められた。

表 33 試験 2 コホート 2 における T+M 期の 28 日間あたりの痙攣発作回数（mITT 集団）

投与群	評価例数	28 日間あたりの痙攣発作回数		ベースライン期からの変化量	プラセボとの比較 ^{a)}	
		ベースライン期	T+M 期		変化率 [95%信頼区間] ^{b)}	p 値 ^{c)}
プラセボ群	44	10.67 (2.7, 162.7)	11.43 (2.2, 170.1)	-0.38 (-25.4, 23.2)		
本剤 0.5 mg/kg/日群	43	14.00 (2.7, 213.3)	5.17 (0.0, 458.6)	-4.29 (-78.0, 245.2)	54.0 [35.6, 67.2]	<0.001

中央値（最小値、最大値）

- a) 対数変換した T+M 期の 28 日間あたりの痙攣発作回数を反応変数とし、投与群及び年齢群（6 歳未満/6 歳以上）を固定効果、対数変換したベースライン期の 28 日間あたりの痙攣発作回数を共変数とする ANCOVA モデルを用いて解析された。
b) $100 \times [1 - \exp(\text{ANCOVA モデルに基づく対数変換した T+M 期の 28 日間あたりの痙攣発作回数の最小二乗平均値の群間差})]$ により算出。
c) 有意水準は両側 0.05。

有害事象（臨床検査値異常を含む。）は、プラセボ群の 95.5%（42/44 例）、本剤 0.5 mg/kg/日群の 97.7%（42/43 例）に認められた。死亡は認められず、死亡以外の重篤な有害事象は、プラセボ群の 7 例（下気道感染、群発発作・痙攣発作、痙攣発作、痙攣発作・全身性強直性間代性発作、肺炎・痙攣発作、ウイルス性胃腸炎、腹痛・発熱各 1 例）、本剤 0.5 mg/kg/日群の 6 例（てんかん重積状態 3 例、痙攣発作、嗜

28) 主な選択基準として、①Dravet 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、②スクリーニング前の 12 週間以内に 4 週間に 4 回以上の痙攣発作（強直間代発作、強直発作、間代発作）の発現が、親/介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患者③スクリーニングの 4 週間以上前からてんかんに対する薬剤及び治療（ケトン食療法及び迷走神経刺激療法を含む）に変更がなく、治験期間を通じて変更されないと予測される患者が設定された。

主な除外基準として、①肺動脈性肺高血圧症を有する患者、②心臓弁膜症、心筋梗塞、脳卒中等の心血管又は脳血管疾患の合併又は既往を有する患者、③過去 1 年以内に、1 カ月以上にわたる薬物治療又は心理治療を要する神経性無食欲症、過食症又はうつ病の合併又は既往を有する患者が設定された。

29) 28 日間あたりの痙攣発作回数のベースラインからの変化量について、プラセボ群と本剤群の平均値の差を 40%、標準偏差を 58% と仮定したとき、両側有意水準 0.05 とする両側検定において 90% の検出力を得るためには、計 90 例（各群 45 例）の被験者が必要となるため、目標被験者数は 90 例と設定された。

30) イギリス、オランダ、カナダ、スペイン、ドイツ、フランス、米国

眠、骨軟骨炎各 1 例) に認められ、そのうち、プラセボ群の群発発作・痙攣発作 1 例、本剤 0.5 mg/kg/日群の嗜眠 1 例については、治験薬との因果関係が否定されなかった。

因果関係が否定されなかった有害事象(臨床検査値異常を含む。)は、プラセボ群の 34.1% (15/44 例)、本剤 0.5 mg/kg/日群の 72.1% (31/43 例) に認められた。主な事象は、疲労(プラセボ群 2 例、本剤 0.5 mg/kg/日群 7 例、以下同順)、食欲減退(5 例、17 例)であった。

バイタルサイン(血圧、脈拍数、体温、呼吸数)、心エコー及び心電図について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

7.2.4 国際共同長期継続投与試験(CTD 5.3.5.2-1~3: ZX008-1503 試験<2016 年 6 月~継続中>)

試験 1、試験 2 コホート 2 又は試験 3 のいずれかで T+M 期を完了した被験者、試験 2 コホート 1 を完了した被験者、並びに本剤投与経験はないこと以外の選択・除外基準を満たす 19~35 歳の被験者(目標被験者数は試験 1~3 に参加した被験者が 340 例、参加していない被験者が 50 例)を対象に、本剤を長期投与したときの安全性及び忍容性を検討するため、非盲検非対照試験が 12 カ国³¹⁾で実施された。

用法・用量は、すべての被験者で本剤 0.2 mg/kg/日を 1 日 2 回に分けて 1 カ月間投与後、有効性³²⁾及び忍容性に基づき治験担当医師の判断により用量を調節可と設定され、0.4 mg/kg/日に増量された。0.4 mg/kg/日を 4 日間以上投与しても症状が安定しない場合には、STP を併用していない被験者では、0.2 mg/kg/日ずつ 0.8 mg/kg/日(最高用量は 30 mg/日)まで増量可、STP を併用している被験者では、0.5 mg/kg/日(最高用量は 20 mg/日)まで増量可とされた。なお、各用量での投与を少なくとも 14 日間継続するまでは増量しないこととされた。

2018 年 3 月 13 日データカットオフ時点(CTD 5.3.5.2-1)において、総投与症例 232 例³³⁾の全例が安全性解析対象集団であり、216 例が有効性解析対象集団の mITT 集団³⁴⁾とされた。中止例は 22 例であり、中止理由は、有効性の欠如(16 例)、被験者の希望(2 例)、有害事象発現、介護者の希望及び医師の判断が各 1 例であった。

有効性評価項目である非盲検継続投与期の 28 日間あたり痙攣発作²⁵⁾回数のコア試験ベースライン期からの変化は表 34 のとおりであった。

表 34 ZX008-1503 試験の中間解析(2018 年 3 月 13 日データカットオフ、外国人のみ)における非盲検継続投与期の 28 日間あたりの痙攣発作回数(mITT 集団)

評価期間	評価例数	28 日間あたりの痙攣発作回数	コア試験ベースライン期からの変化量	コア試験ベースライン期からの変化率(%) ^{a)}
コア試験のベースライン期	216	19.67 (0.0, 1464.0)		
全治療期間 (Day1~最終来院時)	216	5.62 (0.0, 2116.9)	-8.1 (-600.5, 652.9)	-66.8 (-100.00, 234.9)
Day31~最終来院時	216	5.01 (0.0, 2143.6)	-8.6 (-602.1, 679.6)	-68.2 (-100.0, 247.5)

中央値(最小値, 最大値)

a) (28 日間あたりの痙攣発作回数のコア試験ベースライン期からの変化量) × 100 / (コア試験ベースライン期の 28 日間あたりの痙攣発作回数) により算出。

有害事象(臨床検査値異常を含む。)は 89.7% (208/232 例) に認められた。死亡は 1 例(SUDEP)に認められ、死亡以外の重篤な有害事象は 15.1% (35/232 例)(痙攣発作(9 例)、てんかん重積状態(4 例)、インフルエンザ(2 例)発熱・胃腸炎・咽頭炎、低ナトリウム血症、ウイルス性胃腸炎、頭部損

31) イギリス、イタリア、オーストラリア、オランダ、カナダ、スペイン、デンマーク、ドイツ、日本、フランス、米国、ベルギー

32) 直近の治療と比較して発作型、発作頻度又は発作持続時間の臨床的に重要な悪化が認められた場合

33) 各試験から組み入れられた被験者数は次のとおりであった。なお、すべて外国人であり日本人は含まれなかった。

試験 1 : 110 例、試験 2 コホート 1 : 16 例、試験 2 コホート 2 : 48 例、試験 3 : 58 例

34) 本剤を 1 回以上投与され、1 カ月以上の有効な発作データを有する被験者。試験 2 コホート 1 ではベースライン時の発作回数が得られなかったことから、試験 2 コホート 1 から移行した被験者を mITT 集団に含めなかった。

傷、小発作てんかん、異物誤嚥・てんかん重積状態、脳震盪、歩行不能、インフルエンザ・脱水、痙攣発作・てんかん重積状態、上気道感染、栄養補給不耐性・吐血、胃腸炎、ウイルス感染、脳出血、嚥下障害、投薬欠落、肺炎、第二度房室ブロック、インフルエンザ・肺炎（各1例）が認められた。そのうち、小発作てんかん、痙攣発作及び低ナトリウム血症（各1例）については本剤との因果関係は否定されなかった。

因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は、41.4%（96/232例）に認められた。主な事象は、食欲減退（31例）、心エコー像異常（14例）であった。

バイタルサイン（血圧、心拍数、体温、呼吸数）、心エコー及び心電図について、臨床上問題となる変動は認められなかった。

日本人被験者のみを対象とした中間解析（20██年██月██日データカットオフ、CTD 5.3.5.2-2）において、日本人総投与症例13例全例が安全性解析対象集団であり、有効性解析対象集団のmITT集団とされた。中止例はいなかった。

非盲検継続投与期の28日間あたり痙攣発作²⁵⁾回数のコア試験ベースライン期からの変化は表35のとおりであり、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減少が認められた。

表 35 ZX008-1503 試験の中間解析（20██年██月██日データカットオフ、日本人のみ）における非盲検継続投与期の28日間あたりの痙攣発作回数（mITT 集団）

評価期間	評価例数	28日間あたりの痙攣発作回数	コア試験ベースライン期からの変化量	コア試験ベースライン期からの変化率(%) ^{a)}
コア試験のベースライン期	13	10.00 (4.7, 118.0)		
全治療期間 (Day1～最終来院時)	13	3.94 (0.0, 21.4)	-5.3 (-96.6, -2.9)	-79.3 (-100.0, -41.9)
Day31～最終来院時	13	3.88 (0.0, 18.0)	-5.3 (-100.0, -2.7)	-77.9 (-100.0, -41.4)

中央値（最小値，最大値）

a) (28日間あたりの痙攣発作回数のコア試験ベースライン期からの変化量) × 100 / (コア試験ベースライン期の28日間あたりの痙攣発作回数) により算出。

有害事象（臨床検査値異常を含む。）は76.9%（10/13例）に認められた。死亡を含め、重篤な有害事象は認められなかった。

因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む。）は、53.8%（7/13例）に認められた。主な事象は、体重減少、食欲減退及び傾眠（各2例）であった。

バイタルサイン（血圧、心拍数、体温、呼吸数）、心エコー及び心電図について、臨床上問題となる変動は認められなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 開発の経緯について

申請者は、本剤の開発経緯について、以下のように説明した。

- ベルギーで実施された Dravet 症候群患者を対象とした臨床研究（Epilepsia 2012; 53: 1131-9, Epilepsia 2016; 57: e129-34）では、国際抗てんかん連盟の Dravet 症候群の診断基準（1989年）を満たし、かつ Dravet が提唱した Dravet 症候群の中核的な特徴（Dev Med Child Neurol 2011; 53 Suppl 2: 1-6）を示す Dravet 症候群患者 21 例を対象に本薬が投与され、ほとんどの患者で本薬投与により発作の消失が認められた。また、最長で 30 年間にわたり本薬を投与されたが、心臓弁膜症又は肺動脈性肺高血圧症が認められた患者はいなかった。
- 本剤の Dravet 症候群に対する有効性を探索的に検討するため、ベルギーで実施中の臨床研究のプロスペクティブコホートとして、ZXIIS2015-004 試験（参考 CTD 5.3.5.4-1）を実施した。投与期間中

に全 9 例で主な運動発作³⁵⁾の発作回数の減少が認められ、減少率の中央値は 75% (範囲: 28%~100%) であった。心臓弁膜症又は肺動脈性肺高血圧症が認められた患者はいなかった (Eur J Neurol 2017; 24: 309-14)。

- ZXIIS2015-004 試験を受け、Dravet 症候群患者の発作治療に対する補助療法の開発として、2 つの検証的試験 (ZX008-1501 試験及び ZX008-1502 試験) を計画し、実施した。
- ZX008-1501 試験は 2016 年 1 月から、ZX008-1502 試験は 2016 年 7 月から開始されたが、ZX008-1501 試験及び ZX008-1502 試験の組入れが遅く、米国及び欧州への申請までに両試験を単独で完了するには十分な患者が確保できなかったことから、ZX008-1501 試験及び ZX008-1502 試験の実施中に各試験の統計解析計画書の改訂 (20 年 月改訂) を実施し、いずれかの試験で無作為化された最初の 119 例 (ZX008-1501 試験: 72 例、ZX008-1502 試験: 47 例) を併合した海外第Ⅲ相試験① (CTD 5.3.5.1-1: 試験 1) として報告書を作成することとした。
- また、試験 1 終了以降に ZX008-1501 試験又は ZX008-1502 試験に無作為化された被験者 143 例 (ZX008-1501 試験: 55 例、ZX008-1502 試験: 88 例) を国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-3: 試験 3) として報告書を作成することとした。
- なお、ZX008-1501 試験及び ZX008-1502 試験の被験者集団の結果を実施時期別に併合して試験 1 及び試験 3 として評価することについて、以下の点から大きな問題はないと判断した。
 - ZX008-1501 試験と ZX008-1502 試験は実施国が異なるものの、並行して実施されており、両試験は患者集団、デザイン、無作為化の手順、統計解析計画が同一であった。また、試験 1 の盲検を解除して試験 1 の結果を報告した後に ZX008-1501 試験及び ZX008-1502 試験の治験計画に変更を加えていない。
 - 試験 1 及び試験 3 として評価した結果、いずれにおいても ZX008-1501 試験と ZX008-1502 試験から組み入れられた被験者背景に特段の差異は認められなかった。また、主要評価項目及び重要な副次評価項目について、いずれにおいても ZX008-1501 試験と ZX008-1502 試験で組み入れられた被験者集団で同様の結果であることが確認された。

機構は、以上の説明について了承し、当初に計画された ZX008-1501 試験及び ZX008-1502 試験を併合して、試験 1 と試験 3 として報告書を作成したことに問題はないと判断する。日本人 Dravet 症候群患者における本剤の有効性及び安全性を、主に国際共同第Ⅲ相試験である試験 3 の成績に基づき評価することについては、7.R.2.2 において引き続き検討する。

7.R.2 有効性について

7.R.2.1 痙攣発作の記録及びデータ変更依頼について

申請者は、痙攣発作の記録方法及び適時的にデータ変更を可能としたことの適切性について、以下のように説明した。

- 本剤の第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-1: 試験 1、CTD 5.3.5.1-2: 試験 2 コホート 2、CTD 5.3.5.1-3: 試験 3) では、eDiary を使用し、発作の種類・持続時間・発生時間、治験薬・レスキュー薬の使用状況等のデータを介護者が記録した。介護者による eDiary 入力の支援策として、介護者へのオンサイトトレーニング、多言語サポートライン、トレーニングビデオ等を提供した。

35) 30 秒超持続する、強直発作、間代発作、強直間代発作、脱力発作及びミオクロニー発作

- eDiary への入力について、発作が発現してから7日間はデータ入力を可能とし、データを入力・保存した後は、データ変更依頼フォームを利用した場合のみデータの修正が可能であり、ベースライン期では認められなかった新たな発作型が治験中に発現した場合や介護者が入力ミスに気付く等、発作の発現から7日以内に eDiary を正確に記入できなかった場合もあったため、データ変更依頼フォームを通じた介護者の要求に応じて、実施医療機関、治験チーム、及びデータ管理担当者が、変更の根拠となるデータを確認した上で、eDiary を適時的に編集することが許容された。なお、発作型を再分類する場合には、Epilepsy Study Consortium³⁶⁾による審査を経て、データの修正が行われた。
- 試験 1、試験 2 コホート 2 及び試験 3 の開鍵前に、データ変更依頼に基づく変更を含む発作データベースのスナップショットを取り、データ固定した。
- データ変更依頼の対象となった被験者は、試験 1 で 87.4% (104/119 例)、試験 2 コホート 2 で 90.8% (79/87 例) 及び試験 3 で 95.1% (136/143 例) であり、データ変更依頼手続きの対象となった発作記録の割合は、試験 1 で 4.2% (3042/72693)、試験 2 で 2.9% (864/29109) 及び試験 3 で 13.1% (12622/96625) であった。
- データ変更依頼が有効性評価に与えた影響について、データ変更依頼前のデータに基づく T+M 期の 28 日間あたりの痙攣発作回数について事後的に感度分析を実施した結果は表 36 のとおりであり、データ変更依頼後のデータを用いた解析結果 (7.2 参照) と同様であった。

表 36 第Ⅲ相試験における T+M 期の 28 日間あたりの痙攣発作回数 (mITT 集団、データ変更依頼前データに基づく事後感度分析)

試験名	投与群	評価例数	28 日間あたりの痙攣発作回数		プラセボとの比較 ^{a)}	
			ベースライン期	T+M 期	変化率 [95%信頼区間] ^{b)}	p 値 ^{c)}
試験 1	プラセボ群	39	29.44 (3.3, 148.2)	24.57 (2.7, 163.7)		
	本剤 0.2 mg/kg/日群	38	18.14 (2.7, 623.5)	11.64 (0.0, 199.7)	30.1 [1.6, 50.4]	0.043
	本剤 0.8 mg/kg/日群	40	18.67 (6.0, 124.0)	3.74 (0.0, 169.9)	66.6 [53.2, 76.2]	< 0.001
試験 2 コホート 2	プラセボ群	42	11.48 (0.7, 162.7)	11.71 (2.4, 170.1)		
	本剤 0.5 mg/日群	43	15.02 (2.0, 213.3)	5.03 (0.0, 469.0)	55.8 [34.5, 69.7]	< 0.001
試験 3	プラセボ群	48	12.67 (0.0, 229.3)	12.30 (0.0, 137.5)		
	本剤 0.2 mg/kg/日群	46	14.85 (0.0, 1464.0)	6.36 (0.5, 1989.7)	45.7 [15.4, 65.2]	0.0080
	本剤 0.8 mg/kg/日群	48	8.00 (0.0, 265.3)	2.57 (0.0, 2678.3)	56.6 [32.4, 72.2]	0.0003

中央値 (最小値, 最大値)

- 対数変換した T+M 期の 28 日間あたりの痙攣発作回数を反応変数とし、投与群及び年齢群 (6 歳未満/6 歳以上) を固定効果、対数変換したベースライン期の 28 日間あたりの痙攣発作回数を共変数とする ANCOVA モデルを用いて解析された。
- $100 \times [1 - \exp(-\text{ANCOVA モデルに基づく対数変換した T+M 期の 28 日間あたりの痙攣発作回数の最小二乗平均値の群間差})]$ により算出。
- 有意水準は両側 0.05。本剤各用量群とプラセボ群との比較における検定の多重性を調整するため、予め設定された階層順序により段階的に検定を実施することとされた。

機構は、以下のように考える。

- 発作の記録方法として eDiary を用いたことに問題ない。
- データ変更依頼フォームを通じてデータの修正が可能であったことについて、本剤の有効性評価に影響を及ぼした可能性はある。しかしながら、家庭外での発作を即座に記録することや新規のてんかん発作型を適切に入力することは困難と考えられ、適時的に変更が必要となったことはやむを得ない部分もある。また、データ変更依頼後のデータを用いた解析結果とデータ変更依頼前データを用いた解析結果に大きな差異はなく、本剤の有効性評価に対してデータ変更依頼が与えた影響は限定的であることを考慮すると、データ変更依頼後のデータに基づき本剤の有効性を評価することに問題はない。

36) てんかんの専門医で構成される独立したグループ

7.R.2.2 国際共同試験として実施したことの適切性について

機構は、日本人 Dravet 症候群患者における本剤の有効性を評価した国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-3: 試験 3）は国際共同試験として実施されていることから、本剤の有効性及び安全性に及ぼす内因性及び外因性の民族的要因について説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 健康成人を対象とした第Ⅰ相試験（CTD 5.3.3.1-1: ZX008-1803 試験）における本剤単回投与時の血漿中未変化体及びノルフェンフルラミンの薬物動態は日本人と外国人で同程度であり、また、母集団薬物動態解析において血漿中未変化体及びノルフェンフルラミンの薬物動態に影響を及ぼす共変量として人種は選択されず、民族的要因が本剤の薬物動態に及ぼす影響は認められていない（6.R.1 参照）。
- Dravet 症候群の診断基準は試験 3 に参加した国・地域と同様であることに加え、Epilepsy Study Consortium³⁶が各被験者における Dravet 症候群の診断及び痙攣発作回数に係る基準を確認するように実施計画書において規定した。
- Dravet 症候群の治療法として、本邦では VPA、CLB、STP、臭化剤、TPM、ケトン食療法等が用いられる。北米の専門家会議が 2017 年に発表した治療アルゴリズムでは、第一治療選択肢として VPA 又は CLB が提案され、第二治療選択肢として STP（VPA 及び CLB と併用）、TPM 又はケトン食療法を追加することが提案されている。第三治療選択肢として、クロナゼパム、レベチラセタム、ゾニサミド、エトスクシミド、フェノバルビタールの追加又は迷走神経刺激療法が提案されている（*Pediatr Neurol* 2017; 68: 18-34）。また、欧州の専門家グループは、第一治療選択肢として VPA を提案し、第二治療選択肢として STP（CLB の併用の有無を問わない）を追加することを提案している。その他の第二治療選択肢として cannabidiol 又は本剤を提案し、その他の選択肢として、ケトン食療法、CLB、TPM、臭化剤、迷走神経刺激療法が提案されている（*Epilepsia* 2019; 60 Suppl 3: S39-48）。
- 以上より、本剤の有効性及び安全性に影響を及ぼすような内因性及び外因性の民族的要因は認められておらず、試験 3 を国際共同試験として実施したことに問題はないと考える。

機構は、試験 3 における全体集団、外国人集団及び日本人集団における有効性及び安全性について説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 試験 3 における全体集団及び日本人集団での T+M 期の 28 日間あたりの痙攣発作回数は表 37 のとおりであり、本剤 0.2 mg/kg/日群及び 0.8 mg/kg/日群においてプラセボ群と比較して、痙攣発作回数の減少を認めた。

表 37 試験 3 における全体集団、外国人集団及び日本人集団での T+M 期の 28 日間あたりの痙攣発作回数 (mITT 集団)

	投与群	評価例数	28 日間あたりの痙攣発作回数		ベースラインからの変化量	プラセボと比較した変化率 [95%信頼区間] ^{a)}
			ベースライン	T+M 期		
全体集団	プラセボ群	48	12.67 (4.0, 229.3)	11.96 (0.9, 137.8)	-0.93 (-99.8, 79.8)	
	本剤 0.2 mg/kg/日群	46	18.00 (4.0, 1464.0)	6.62 (0.5, 1990.0)	-5.10 (-121.1, 526.0)	49.9 [31.3, 63.4]
	本剤 0.8 mg/kg/日群	48	13.00 (2.7, 2700.7)	3.10 (0.0, 3498.6)	-8.15 (-160.4, 797.9)	64.8 [51.9, 74.2]
外国人集団	プラセボ群	43	13.33 (4.0, 229.3)	12.15 (0.9, 137.8)	-0.93 (-99.8, 79.8)	
	本剤 0.2 mg/kg/日群	44	18.00 (4.0, 1464.0)	6.62 (0.5, 1990.0)	-5.10 (-121.1, 526.0)	49.2 [28.8, 63.8]
	本剤 0.8 mg/kg/日群	42	14.33 (2.7, 2700.7)	3.84 (0.0, 3498.6)	-8.15 (-160.4, 797.9)	62.3 [46.9, 73.3]
日本人集団	プラセボ群	5	12.00 (5.3, 70.0)	10.26 (4.9, 67.1)	-1.23 (-2.9, 0.4)	
	本剤 0.2 mg/kg/日群	2	62.00 (6.0, 118.0)	22.38 (1.4, 43.3)	-39.62 (-74.7, -4.6)	60.6 [46.0, 71.2]
	本剤 0.8 mg/kg/日群	6	9.33 (4.7, 38.7)	1.27 (0.0, 9.7)	-8.34 (-32.2, -4.7)	73.9 [67.1, 79.3]

中央値 (最小値, 最大値)

a) 対数変換した T+M 期の 28 日間あたりの痙攣発作回数を反応変数とし、投与群及び年齢群 (6 歳未満/6 歳以上) を固定効果、対数変換したベースライン期の 28 日間あたりの痙攣発作回数を共変数とする ANCOVA モデルを用いて解析され、 $100 \times [1 - \exp(-\text{ANCOVA モデルに基づく対数変換した T+M 期の 28 日間あたりの痙攣発作回数の最小二乗平均値の群間差})]$ により算出された。

- 試験 3 における有害事象の発現割合は表 38 のとおりであり、全体集団と日本人集団で大きく異なる傾向は認められなかった。

表 38 全体集団及び日本人集団での有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団、試験 3)

	全体集団			日本人集団		
	プラセボ群	本剤 0.2 mg/kg/日群	本剤 0.8 mg/kg/日群	プラセボ群	本剤 0.2 mg/kg/日群	本剤 0.8 mg/kg/日群
評価例数	48	46	48	5	2	6
すべての有害事象	40 (83.3)	42 (91.3)	44 (91.7)	5 (100)	2 (100)	6 (100)
死亡に至った有害事象	1 (2.1)	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	2 (4.2)	3 (6.5)	3 (6.3)	0	0	0
投与中止に至った有害事象	1 (2.1)	1 (2.2)	2 (4.2)	0	0	1 (16.7)
主な有害事象						
食欲減退	3 (6.3)	12 (26.1)	18 (37.5)	2 (40.0)	2 (100)	4 (66.7)
傾眠	5 (10.4)	5 (10.9)	10 (20.8)	2 (40.0)	1 (50.0)	5 (83.3)
発熱	4 (8.3)	5 (10.9)	9 (18.8)	0	0	1 (16.7)
血中ブドウ糖減少	6 (12.5)	11 (23.9)	8 (16.7)	1 (20.0)	1 (50.0)	1 (16.7)
心エコー像異常	5 (10.4)	11 (23.9)	8 (16.7)	0	0	0
下痢	4 (8.3)	7 (15.2)	7 (14.6)	0	1 (50.0)	0
振戦	1 (2.1)	1 (2.2)	6 (12.5)	0	0	1 (16.7)
疲労	1 (2.1)	3 (6.5)	5 (10.4)	0	0	0
鼻咽頭炎	5 (10.4)	4 (8.7)	1 (2.1)	0	0	0
インフルエンザ	2 (4.2)	1 (2.2)	1 (2.1)	0	0	0
上気道感染	2 (4.2)	3 (6.5)	4 (8.3)	0	0	0
痙攣発作	1 (2.1)	1 (2.2)	1 (2.1)	0	0	0
抗痙攣剤濃度増加	0	0	0	0	0	0
体重減少	0	1 (2.2)	4 (8.3)	0	0	1 (16.7)

発現例数 (割合 (%))

機構は、申請者の説明を了承し、国際共同試験として実施された試験 3 に基づき、日本人 Dravet 症候群患者に対する本剤の有効性を評価することに問題はないと考える。

7.R.2.3 痙攣発作及び非痙攣発作に対する有効性について

申請者は痙攣発作及び非痙攣発作に対する有効性について、以下のように説明した。

- 本剤の第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-1: 試験 1, CTD 5.3.5.1-2: 試験 2 コホート 2, CTD 5.3.5.1-3: 試験 3) では、主要評価項目である痙攣発作に含まれる発作型として全般性強直間代発作、二次性全般化強直間代発作、強直発作、間代発作、強直/脱力発作、半側間代発作、及び明確な運動徴候を伴う焦点性発作を収集し、非痙攣発作に含まれる発作型として欠神発作、非定型欠神発作、ミオクロニー

発作、脱力発作、點頭てんかん、てんかん性スパズム、明確な運動徴候を伴わない焦点性発作、その他、及び分類不能を収集した。

- 第Ⅲ相試験の主要評価項目である痙攣発作では統計学的に有意な発作回数の減少が認められた（表 31～33 参照）。また、副次評価項目である T+M 期の 28 日間あたりの痙攣発作回数がベースラインから 50%以上減少した被験者の割合について、試験 1（プラセボ群 12.5%、本剤 0.2 mg/kg/日群 38.5%、本剤 0.8 mg/kg/日群 67.5%）、試験 2 コホート 2（プラセボ群 4.5%、本剤 0.5 mg/kg/日群 53.5%）、試験 3（プラセボ群 6.3%、本剤 0.2 mg/kg/日群 45.7%、本剤 0.8 mg/kg/日群 72.9%）のいずれにおいても良好な結果が認められたことから、本剤により臨床的に意味のある痙攣発作回数の減少が認められた。
- 第Ⅲ相試験における非痙攣発作のベースラインからの変化率は表 39 のとおりであり、28 日間あたりの非痙攣発作回数について、いずれの試験においてもベースライン期と比較して T+M 期で減少が認められた。また、ベースラインからの変化率について、試験 2 コホート 2 ではプラセボ群と比較して本剤群で減少する傾向は認められなかったが、試験 1 及び試験 3 ではプラセボ群と比較して本剤群で減少する傾向が認められた。

表 39 第Ⅲ相試験における非痙攣発作のベースラインからの変化率（mITT 集団）

試験名	投与群	評価例数	28 日間あたりの非痙攣発作回数		ベースラインからの変化率 (%) ^{a)}
			ベースライン期	T+M 期	
試験 1	プラセボ群	21	37.33 (0.7, 320.0)	21.14 (0.0, 2146.8)	-55.61 (-100, 723.6)
	本剤 0.2 mg/kg/日群	23	25.33 (0.7, 2111.3)	4.86 (0.0, 1035.7)	-50.55 (-100, 534.0)
	本剤 0.8 mg/kg/日群	24	46.92 (4.3, 3332.7)	14.41 (0.0, 1267.8)	-75.99 (-100, 69.2)
試験 2 コホート 2	プラセボ群	22	4.33 (0.7, 2287.3)	3.79 (0.0, 1757.3)	-49.67 (-100.0, 529.4)
	本剤 0.5 mg/kg/日群	17	13.33 (0.7, 224.0)	8.88 (0.0, 560.7)	-0.47 (-100.0, 611.2)
試験 3	プラセボ群	26	15.18 (0.7, 1178.0)	12.89 (0.0, 2491.1)	-20.96 (-100.0, 240.9)
	本剤 0.2 mg/kg/日群	25	4.00 (0.7, 207.3)	1.44 (0.0, 188.2)	-46.23 (-100.0, 16700.0)
	本剤 0.8 mg/kg/日群	30	10.67 (0.7, 3878.0)	4.63 (0.0, 2467.4)	-76.78 (-100.0, 338.0)

中央値（最小値，最大値）

a) (ベースライン期から T+M 期の 28 日間あたりの非痙攣発作回数の変化量) ×100 / (ベースライン期の 28 日間あたりの非痙攣発作回数) により算出。

- 第Ⅲ相試験の主要評価項目である T+M 期の 28 日間あたりの痙攣発作回数（表 31～33）と同様に、非痙攣発作に対しても本剤投与により発作回数の減少が認められており、本剤は痙攣性及び非痙攣性いずれの発作に対しても有効性が期待できると考える。

機構は、以下のように考える。

- 本剤の有効性について、非痙攣発作においても本剤投与により痙攣発作回数の減少が認められており、痙攣性及び非痙攣性を問わず、Dravet 症候群におけるてんかん発作に対して本剤の有効性が期待できると判断する。
- なお、効能・効果については、7.R.5 で引き続き議論する。

7.R.2.4 有効性に影響を及ぼす因子について

機構は、本剤の有効性に影響を及ぼす背景因子について説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-3: 試験 3）における患者背景因子別の部分集団解析結果は表 40 のとおりであり、いずれの背景因子別の解析においてもプラセボ群と比較して痙攣発作回数が減少し、本剤の有効性が認められた。

表 40 患者背景因子別での T+M 期の 28 日間あたりの痙攣発作回数 (試験 3, mITT 集団)

患者背景		投与群	評価例数	28 日間あたりの痙攣発作回数		プラセボと比較した変化率 [95%信頼区間] ^{a)}
				ベースライン期	T+M 期	
性別	男性	プラセボ群	27	14.67 (4.7, 229.3)	13.14 (3.4, 129.5)	
		本剤 0.2 mg/kg/日群	24	15.52 (5.3, 453.3)	6.62 (0.5, 332.2)	55.84 [36.92, 69.09]
		本剤 0.8 mg/kg/日群	22	12.33 (2.7, 279.3)	3.59 (0.0, 135.6)	57.71 [39.33, 70.52]
	女性	プラセボ群	21	10.67 (4.0, 88.0)	9.04 (0.9, 137.8)	
		本剤 0.2 mg/kg/日群	22	19.00 (4.0, 1464.0)	9.17 (1.2, 1990.0)	44.69 [3.97, 68.14]
		本剤 0.8 mg/kg/日群	26	13.33 (4.7, 2700.7)	2.69 (0.0, 3498.6)	71.65 [52.03, 83.25]
年齢	6 歳未満	プラセボ群	11	13.33 (6.0, 49.3)	13.14 (4.5, 63.9)	
		本剤 0.2 mg/kg/日群	12	52.33 (5.3, 1464.0)	10.46 (2.0, 1990.0)	63.22 [18.55, 83.39]
		本剤 0.8 mg/kg/日群	13	14.00 (2.7, 2700.7)	2.33 (0.0, 3498.6)	62.06 [19.10, 82.21]
	6 歳以上	プラセボ群	37	12.67 (4.0, 229.3)	10.26 (0.9, 137.8)	
		本剤 0.2 mg/kg/日群	34	14.67 (4.0, 118.0)	6.55 (0.5, 43.3)	45.77 [24.20, 61.20]
		本剤 0.8 mg/kg/日群	35	12.00 (4.7, 217.3)	3.39 (0.0, 123.1)	66.05 [52.60, 75.68]
ベースライン時の痙攣発作回数	10 回未満	プラセボ群	17	6.00 (4.0, 9.3)	4.91 (0.9, 13.1)	
		本剤 0.2 mg/kg/日群	16	6.56 (4.0, 9.3)	4.07 (0.5, 9.1)	19.72 [-54.10, 58.18]
		本剤 0.8 mg/kg/日群	18	6.67 (2.7, 9.6)	1.14 (0.0, 59.7)	57.18 [19.10, 77.34]
	10 回以上 50 回以下	プラセボ群	26	19.67 (10.7, 49.3)	16.15 (4.5, 75.3)	
		本剤 0.2 mg/kg/日群	22	21.26 (12.0, 46.0)	9.95 (2.0, 43.0)	37.77 [-7.45, 63.95]
		本剤 0.8 mg/kg/日群	19	17.50 (10.0, 40.0)	3.39 (0.0, 29.4)	74.80 [55.45, 85.75]
	50 回超	プラセボ群	5	70.00 (56.0, 229.3)	119.74 (67.1, 137.8)	
		本剤 0.2 mg/kg/日群	8	93.67 (60.7, 1464.0)	27.62 (2.0, 1990.0)	64.00 [-8.88, 88.09]
		本剤 0.8 mg/kg/日群	11	118.00 (52.7, 2700.7)	64.86 (23.0, 3498.6)	15.40 [-135.83, 69.65]
VPA の併用	有	プラセボ群	34	12.00 (4.0, 88.0)	8.90 (1.6, 119.7)	
		本剤 0.2 mg/kg/日群	33	14.00 (4.0, 453.3)	6.51 (0.5, 332.2)	52.99 [32.90, 67.07]
		本剤 0.8 mg/kg/日群	35	17.50 (2.7, 2700.7)	2.33 (0.0, 3498.6)	69.95 [57.14, 78.93]
	無	プラセボ群	14	21.00 (4.0, 229.3)	18.21 (0.9, 137.8)	
		本剤 0.2 mg/kg/日群	13	28.67 (4.7, 1464.0)	21.00 (2.2, 1990.0)	40.50 [-13.64, 68.84]
		本剤 0.8 mg/kg/日群	13	9.56 (4.7, 279.3)	5.48 (0.0, 135.6)	44.11 [-7.44, 70.93]
CLB の併用	有	プラセボ群	32	12.33 (4.7, 229.3)	11.96 (1.6, 137.8)	
		本剤 0.2 mg/kg/日群	20	36.67 (4.0, 1464.0)	12.86 (1.2, 1990.0)	54.87 [26.96, 72.12]
		本剤 0.8 mg/kg/日群	30	14.33 (2.7, 2700.7)	2.54 (0.0, 3498.6)	66.73 [49.06, 78.27]
	無	プラセボ群	16	13.00 (4.0, 70.0)	11.77 (0.9, 67.1)	
		本剤 0.2 mg/kg/日群	26	13.33 (4.7, 88.7)	6.58 (0.5, 31.5)	47.51 [19.36, 65.84]
		本剤 0.8 mg/kg/日群	18	10.58 (4.7, 217.3)	4.33 (0.0, 123.1)	61.70 [38.88, 76.00]
SCN1A 遺伝子変異	有	プラセボ群	43	12.67 (4.0, 229.3)	12.15 (1.6, 137.8)	
		本剤 0.2 mg/kg/日群	41	19.33 (4.0, 1464.0)	6.59 (0.5, 1990.0)	50.57 [30.95, 64.62]
		本剤 0.8 mg/kg/日群	44	14.33 (3.3, 2700.7)	3.10 (0.0, 3498.6)	66.19 [53.05, 75.66]
	無	プラセボ群	5	6.67 (4.0, 56.0)	3.83 (0.9, 97.7)	
		本剤 0.2 mg/kg/日群	5	15.71 (6.0, 66.0)	7.38 (1.4, 27.1)	41.36 [-86.62, 81.58]
		本剤 0.8 mg/kg/日群	4	10.33 (2.7, 217.3)	2.71 (0.6, 123.1)	47.21 [-76.38, 84.20]
併用抗てんかん薬数	1 剤	プラセボ群	7	20.00 (4.7, 58.0)	20.86 (6.4, 137.8)	
		本剤 0.2 mg/kg/日群	8	12.33 (5.3, 46.0)	6.25 (1.4, 43.0)	47.85 [-36.10, 80.02]
		本剤 0.8 mg/kg/日群	8	9.11 (4.7, 217.3)	4.33 (0.0, 123.1)	45.43 [-43.68, 79.28]
	2 剤	プラセボ群	19	12.67 (4.0, 88.0)	12.15 (0.9, 119.7)	
		本剤 0.2 mg/kg/日群	19	15.33 (4.7, 453.3)	4.91 (0.5, 332.2)	56.44 [33.74, 71.36]
		本剤 0.8 mg/kg/日群	16	10.58 (3.3, 2700.7)	4.44 (0.0, 3498.6)	63.68 [43.59, 76.61]
	3 剤以上	プラセボ群	22	11.67 (4.0, 229.3)	9.19 (3.4, 129.5)	
		本剤 0.2 mg/kg/日群	19	19.33 (4.0, 1464.0)	7.38 (1.2, 1990.0)	47.19 [13.80, 67.64]
		本剤 0.8 mg/kg/日群	24	26.08 (2.7, 279.3)	1.77 (0.0, 142.7)	71.65 [55.12, 82.09]
レスキュー薬の使用	有	プラセボ群	29	19.33 (4.0, 229.3)	15.17 (0.9, 137.8)	
		本剤 0.2 mg/kg/日群	30	18.00 (4.0, 1464.0)	6.58 (1.2, 1990.0)	45.67 [17.11, 64.38]
		本剤 0.8 mg/kg/日群	23	33.33 (6.0, 217.3)	12.44 (0.6, 142.7)	49.03 [19.63, 67.68]
	無	プラセボ群	19	12.00 (4.7, 88.0)	10.10 (3.8, 119.7)	
		本剤 0.2 mg/kg/日群	16	16.33 (4.7, 118.0)	7.25 (0.5, 43.3)	53.94 [27.35, 70.80]
		本剤 0.8 mg/kg/日群	25	9.56 (2.7, 2700.7)	1.13 (0.0, 3498.6)	74.92 [62.47, 83.24]

中央値 (最小値, 最大値)

a) 対数変換した T+M 期の 28 日間あたりの痙攣発作回数を反応変数とし、投与群及び年齢群 (6 歳未満/6 歳以上) を固定効果、対数変換したベースライン期の 28 日間あたりの痙攣発作回数を共変量とする ANCOVA モデルを用いて解析され、 $100 \times [1 - \exp(-\text{ANCOVA モデルに基づく対数変換した T+M 期の 28 日間あたりの痙攣発作回数の最小二乗平均値の群間差})]$ により算出された。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本剤の有効性に影響を及ぼす因子は認められていないと判断する。

7.R.2.5 STP 併用時の有効性について

機構は、外国人 Dravet 症候群患者を対象とした STP 併用時の本剤の有効性及び安全性を検討した海外第Ⅲ相試験② (CTD 5.3.5.1-2: 試験 2 コホート 2) の結果から日本人 Dravet 症候群患者における STP 併用時の本剤の有効性及び安全性を評価することの適切性について説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- STP 併用時の本薬未変化体及びノルフェンフルラミンの薬物動態プロファイルを評価した第 I 相試験 (CTD 5.3.3.1-1: ZX008-1803 試験) では、STP が本薬未変化体及びノルフェンフルラミンの曝露量に及ぼす影響は白人被験者と日本人被験者で同程度であった (表 20 参照)。
- 試験 2 コホート 2 と STP 非併用時の本剤の有効性を検討した海外第Ⅲ相試験① (CTD 5.3.5.1-1: 試験 1) における有効性は同様であった (表 32 及び表 33)。
- STP 非併用時の本剤の有効性を検討した国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-3: 試験 3) において、日本人集団と全体集団のいずれにおいても本剤投与により痙攣発作回数の減少が認められた (7.R.2.2 参照)。また、全体集団と日本人集団で安全性プロファイルが大きく異なる傾向は認められなかった (7.R.2.2 参照)。
- 以上を踏まえ、試験 2 コホート 2 の結果に基づき日本人患者における STP 併用時の本剤の有効性を評価することは可能であると考える。

機構は、以上の説明を了承し、日本人 Dravet 症候群患者における STP 併用時の本剤の有効性は期待できると考える。

7.R.3 安全性について

7.R.3.1 本剤の安全性について

機構は、本剤投与時の安全性について説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

海外第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-1: 試験 1 及び CTD 5.3.5.1.2: 試験 2 コホート 2) を併合した ISS-DB-安全性解析対象集団で認められた有害事象は表 41 のとおりであった。また、国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-3: 試験 3) における主な有害事象は表 38 のとおりであった。ISS-DB-安全性解析対象集団において、プラセボ群と比べて、いずれの本剤群でも発現割合が高かった事象は、食欲減退、下痢、心エコー像異常、疲労、嗜眠及び体重減少であった。しかしながら、認められた事象の多くは軽度又は中等度の事象であり、重篤な有害事象の発現割合について本剤群とプラセボ群で差異は認められなかった。

表 41 二重盲検期に発現した主な有害事象の発現状況（安全性解析集団）

	ISS-DB-安全性解析対象集団 ^{a)}			
	プラセボ群	本剤 0.2 mg/kg/日群	本剤 0.5 mg/kg/日群	本剤 0.8 mg/kg/日群
評価例数	84	39	43	40
すべての有害事象	68 (81.0)	37 (94.9)	42 (97.7)	38 (95.0)
死亡に至った有害事象	0	0	0	0
重篤な有害事象	11 (13.1)	4 (10.3)	6 (14.0)	5 (12.5)
投与中止に至った有害事象	1 (1.2)	0	2 (4.7)	5 (12.5)
主な有害事象				
便秘	1 (1.2)	1 (2.6)	4 (9.3)	4 (10.0)
下痢	6 (7.1)	12 (30.8)	10 (23.3)	7 (17.5)
嘔吐	7 (8.3)	4 (10.3)	2 (4.7)	3 (7.5)
疲労	3 (3.6)	4 (10.3)	11 (25.6)	4 (10.0)
発熱	12 (14.3)	7 (17.9)	11 (25.6)	2 (5.0)
気管支炎	2 (2.4)	1 (2.6)	5 (11.6)	0
上咽頭炎	20 (23.8)	4 (10.3)	7 (16.3)	7 (17.5)
上気道感染	8 (9.5)	8 (20.5)	4 (9.3)	0
転倒	4 (4.8)	4 (10.3)	0	0
血中ブドウ糖減少	2 (2.4)	0	6 (14.0)	0
心エコー像異常	5 (6.0)	7 (17.9)	4 (9.3)	9 (22.5)
体重減少	1 (1.2)	5 (12.8)	4 (9.3)	2 (5.0)
食欲減退	7 (8.3)	8 (20.5)	19 (44.2)	15 (37.5)
嗜眠	4 (4.8)	4 (10.3)	6 (14.0)	7 (17.5)
痙攣発作	12 (14.3)	4 (10.3)	2 (4.7)	3 (7.5)
傾眠	6 (7.1)	6 (15.4)	3 (7.0)	4 (10.0)
てんかん重積状態	2 (2.4)	1 (2.6)	5 (11.6)	2 (5.0)
振戦	1 (1.2)	1 (2.6)	5 (11.6)	1 (2.5)

発現例数（割合（％））

a) 試験 1 及び試験 2 コホート 2 の併合集団

機構は、以上の申請者の説明及び以下の検討も踏まえ、各事象について適切な注意喚起等を行うことを前提とすれば、Dravet 症候群患者に対する本剤の安全性は許容可能であり、重大な懸念は認められていないと判断した（7.R.3.2～7.R.3.10 参照）。

7.R.3.2 中枢神経系の有害事象及びセロトニン症候群について

機構は、本剤投与による中枢神経系の有害事象及びセロトニン症候群の発現状況について説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 本剤の臨床試験³⁷⁾で認められた中枢神経系の有害事象³⁸⁾は表 42 のとおりであり、プラセボ群と比較して本剤群で傾眠、嗜眠が多かった。嗜眠及び傾眠はいずれも維持期と比べて漸増期に多くみられたが、大半は重症度が軽度又は中等度であり、試験の中止又は用量の変更に至った事象は少数であった。

37) CTD 5.3.5.1-1: 試験 1、CTD 5.3.5.1-2: 試験 2 コホート 2、CTD 5.3.5.1-3: 試験 3、CTD 5.3.5.2-1～3: ZX008-1503 試験

38) MedDRA SOC 「神経系障害」に該当する有害事象

表 42 中枢神経系の有害事象の発現状況（安全性解析集団）

	ISS-DB-安全性解析対象集団 ^{a)}				試験 3			ZX008-1503 試験	
	プラセボ 群	本剤 0.2 mg/kg/日 群	本剤 0.5 mg/kg/日 群	本剤 0.8 mg/kg/日 群	プラセボ 群	本剤 0.2 mg/kg/日 群	本剤 0.8 mg/kg/日 群	カットオ フ① ^{b)}	カットオ フ② ^{c)}
評価例数	84	39	43	40	48	46	48	330	13
すべての有害事象	28 (33.3)	20 (51.3)	24 (55.8)	16 (40.0)	14 (29.2)	21 (45.7)	19 (39.6)	137 (41.5)	3 (23.1)
死亡に至った有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0	0
死亡以外の重篤な有害 事象	7 (8.3)	2 (5.1)	5 (11.6)	4 (10.0)	1 (2.1)	2 (4.3)	0	42 (12.7)	0
投与中止に至った有害 事象	1 (1.2)	0	1 (2.3)	3 (7.5)	0	0	1 (2.1)	7 (2.1)	0
主な有害事象									
運動失調	1 (1.2)	2 (5.1)	2 (4.7)	3 (7.5)	1 (2.1)	0	2 (4.2)	8 (2.4)	0
平衡障害	0	2 (5.1)	0	1 (2.5)	1 (2.1)	0	2 (4.2)	5 (1.5)	0
よだれ	0	3 (7.7)	1 (2.3)	2 (5.0)	0	1 (2.2)	2 (4.2)	4 (1.2)	0
頭痛	2 (2.4)	3 (7.7)	0	0	1 (2.1)	1 (2.2)	0	8 (2.4)	0
筋緊張低下	0	0	0	3 (7.5)	0	0	1 (2.1)	7 (2.1)	0
嗜眠	4 (4.8)	4 (10.3)	6 (14.0)	7 (17.5)	2 (4.2)	1 (2.2)	3 (6.3)	13 (3.9)	0
痙攣発作	12 (14.3)	4 (10.3)	2 (4.7)	3 (7.5)	1 (2.1)	1 (2.2)	1 (2.1)	55 (16.7)	0
群発発作	1 (1.2)	2 (5.1)	0	0	0	1 (2.2)	0	8 (2.4)	0
傾眠	6 (7.1)	6 (15.4)	3 (7.0)	4 (10.0)	5 (10.4)	5 (10.9)	10 (20.8)	20 (6.1)	3 (23.1)
てんかん重積状態	2 (2.4)	1 (2.6)	5 (11.6)	2 (5.0)	0	3 (6.5)	0	15 (4.5)	0
振戦	1 (1.2)	1 (2.6)	5 (11.6)	1 (2.5)	1 (2.1)	1 (2.2)	6 (12.5)	16 (4.8)	0
鎮静	0	0	1 (2.3)	0	3 (6.3)	0	0	1 (0.3)	0

発現例数（割合（％））

a) 試験 1 及び試験 2 コホート 2 の併合集団、b) 20 年 月 日データカットオフ（外国人被験者のみ）、c) 20 年 月 日データカットオフ（日本人被験者のみ）

- 本剤の臨床試験³⁷⁾におけるセロトニン症候群関連の有害事象³⁹⁾は表 43 のとおりであった。試験 3 の本剤 0.8 mg/kg/日群の 1 例において、錯乱状態、ミオクローヌス、振戦及び協調運動異常が同日に発現し、セロトニン症候群の可能性が考えられたが、治験担当医師によりセロトニン症候群ではないと判断された。

39) Dunkley らの報告（QJM 2003; 96: 635-42）に記載された基準に基づき、MedDRA PT「錯乱状態」、「軽躁」、「激越」、「ミオクローヌス」、「反射亢進」、「多汗症」、「悪寒」、「振戦」、「下痢」、「協調運動異常」、「発熱」に該当する有害事象

表 43 セロトニン症候群関連の有害事象の発現状況（安全性解析集団）

	ISS-DB-安全性解析対象集団 ^{a)}				試験 3			ZX008-1503 試験	
	プラセボ 群	本剤 0.2 mg/kg/日 群	本剤 0.5 mg/kg/日 群	本剤 0.8 mg/kg/日 群	プラセボ 群	本剤 0.2 mg/kg/日 群	本剤 0.8 mg/kg/日 群	カットオ フ① ^{b)}	カットオ フ② ^{c)}
評価例数	84	39	43	40	48	46	48	330	13
すべての有害事象	18 (21.4)	20 (51.3)	21 (48.8)	10 (25.0)	9 (18.8)	12 (26.1)	17 (35.4)	138 (41.8)	2 (15.4)
死亡に至った有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0	0
死亡以外の重篤な有害 事象	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0
投与中止に至った有害 事象	0	0	0	1 (2.5)	0	0	0	2 (0.6)	0
主な有害事象									
錯乱状態	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)	0	0
軽躁	0	0	0	0	0	0	0	0	0
激越	1 (1.2)	0	1 (2.3)	1 (2.5)	0	1 (2.2)	1 (2.1)	8 (2.4)	0
ミオクローヌス	1 (1.2)	1 (2.6)	0	0	0	1 (2.2)	1 (2.1)	2 (0.6)	0
反射亢進	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0
多汗症	0	0	0	0	0	0	0	0	0
悪寒	0	0	1 (2.3)	2 (5.0)	0	0	0	1 (0.3)	0
振戦	1 (1.2)	1 (2.6)	5 (11.6)	1 (2.5)	1 (2.1)	1 (2.2)	6 (12.5)	16 (4.8)	0
下痢	6 (7.1)	12 (30.8)	10 (23.3)	7 (17.5)	4 (8.3)	7 (15.2)	7 (14.6)	60 (18.2)	1 (7.7)
協調運動異常	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)	0	0
発熱	12 (14.3)	7 (17.9)	11 (25.6)	2 (5.0)	4 (8.3)	5 (10.9)	9 (18.8)	93 (28.2)	1 (7.7)

発現例数（割合（%））

a) 試験 1 及び試験 2 コホート 2 の併合集団、b) 20 年 月 日データカットオフ（外国人被験者のみ）、c) 20 年 月 日データ
カットオフ（日本人被験者のみ）

- 以上の中樞神経系の事象及びセロトニン症候群関連の有害事象の発現状況を踏まえ、添付文書において以下の注意喚起を行うことが適切と考える。
 - 「8. 重要な基本的注意」の項において、本剤は傾眠、鎮静及び嗜眠を引き起こす可能性があることを注意喚起する。
 - 「10.1 併用禁忌」及び「10.2 併用注意」の項において、セロトニン症候群が発症する可能性があるため、MAO 阻害剤との併用は禁忌とし、他のセロトニン刺激薬との併用は、セロトニン症候群のリスクが高まる可能性があるため併用注意とする。

機構は、以上の本剤による中樞神経系の有害事象及びセロトニン症候群関連の有害事象の発現状況についての申請者の説明については了承するが、セロトニン症候群に関する注意喚起について、本剤の作用機序から想定される事象であること、臨床試験でセロトニン症候群の可能性のある症例が 1 例認められていること、及びセロトニン症候群は重症化した場合には横紋筋融解症、腎不全、播種性血管内凝固症候群等を併発する可能性が高くなり、死亡に至る場合もあることを考慮すると、添付文書において、他剤との併用に限らず本剤投与によりセロトニン症候群が発現する可能性について注意喚起することが適切である。また、製造販売後において引き続き情報収集することが必要と考える。

7.R.3.3 心血管系の有害事象について

機構は、海外において本薬が成人の肥満治療のための食欲抑制剤として使用されていたものの、原発性肺高血圧症及び心臓弁膜異常との関連が報告され、販売中止となった経緯があることを踏まえ、本剤投与による心血管系の有害事象の発現状況について説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 本剤の臨床試験³⁷⁾で認められた心血管系の有害事象⁴⁰⁾は表 44 のとおりであり、プラセボ群と比較して本剤群で心エコー像異常が多く認められた。本剤の臨床試験では、僧帽弁及び大動脈弁に兆候なしを超える所見（軽微以上の逆流所見）がみられた場合、有害事象として記録することとしたことから、病的異常の有無にかかわらず、軽微以上の逆流が心エコー像異常の有害事象として収集された。ISS-DB-安全性解析対象集団の本剤 0.5 mg/kg 群の 1 例を除き、軽度の事象であった。いずれの試験においても心臓弁膜症⁴¹⁾及び肺動脈性肺高血圧症は認められなかった。

表 44 心血管系の有害事象の発現状況（安全性解析集団）

	ISS-DB-安全性解析対象集団 ^{a)}				試験 3			ZX008-1503 試験	
	プラセボ群	本剤 0.2 mg/kg/日群	本剤 0.5 mg/kg/日群	本剤 0.8 mg/kg/日群	プラセボ群	本剤 0.2 mg/kg/日群	本剤 0.8 mg/kg/日群	カットオフ① ^{b)}	カットオフ② ^{c)}
評価例数	84	39	43	40	48	46	48	330	13
すべての有害事象	8 (9.5)	7 (17.9)	5 (11.6)	10 (25.0)	6 (12.5)	12 (26.1)	9 (18.8)	74 (22.4)	0
死亡に至った有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0	0
死亡以外の重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0
投与中止に至った有害事象	0	0	0	0	1 (2.1)	1 (2.2)	0	0	0
主な有害事象									
徐脈	0	0	1 (2.3)	0	0	1 (2.2)	0	2 (0.6)	0
心嚢液貯留	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
洞性頻脈	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
頻脈	1 (1.2)	0	0	1 (2.5)	1 (2.1)	1 (2.2)	0	5 (1.5)	0
心エコー像異常	5 (6.0)	7 (17.9)	4 (9.3)	9 (22.5)	5 (10.4)	11 (23.9)	8 (16.7)	64 (19.4)	0
動悸	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)	0	0
チアノーゼ	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.6)	0
上室性頻脈	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0
心室性期外収縮	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0
僧帽弁閉鎖不全症	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0
第二度房室ブロック	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0

発現例数（割合（％））

a) 試験 1 及び試験 2 コホート 2 の併合集団、b) 20 年 月 日データカットオフ（外国人被験者のみ）、c) 20 年 月 日データカットオフ（日本人被験者のみ）

- 心エコー検査で認められた心臓弁膜症に関連する検査所見の発現割合は表 45 のとおりであった。ISS-DB 解析対象集団では、プラセボ群と比較して本剤群で僧帽弁逆流を認めた被験者の割合が高かったものの、本剤 0.5 mg/kg/日群の 1 例でスクリーニング時に認められた軽度の僧帽弁逆流を除き、軽微な事象であった。また、試験 3 では、本剤 0.2 mg/kg/日群 1 例で軽度の僧帽弁逆流が認められたが、病的な異常は認められなかった。

40) MedDRA SOC「心臓障害」、HLGT「心臓弁膜障害」、PT「心エコー像異常」、SMQ「肺高血圧症（狭域）」に該当する有害事象

41) 弁膜症、軽度以上の大動脈弁逆流又は中等度以上の僧帽弁逆流を発現した場合を心臓弁膜症として扱った。

表 45 心エコー検査で認められた心臓弁膜症に関連する検査所見の発現割合（安全性解析集団）

	ISS-DB 解析対象集団 ^{a)}				試験 3		
	プラセボ群	本剤 0.2 mg/kg/日群	本剤 0.5 mg/kg/日群	本剤 0.8 mg/kg/日群	プラセボ群	本剤 0.2 mg/kg/日群	本剤 0.8 mg/kg/日群
僧帽弁逆流症							
ベースライン	0 (0/84)	0 (0/39)	0 (0/43)	0 (0/40)	4.2 (2/48) (2, 0)	2.2 (1/46) (1, 0)	2.1 (1/48) (1, 0)
投与 7 週目	7.6 (6/79) (6, 0)	5.3 (2/38) (2, 0)	16.2 (6/37) (5, 1)	8.6 (3/35) (3, 0)	4.5 (2/44) (2, 0)	9.3 (4/43) (3, 1)	4.7 (2/43) (2, 0)
終了時 (投与 15 週目)	3.8 (3/80) (3, 0)	15.4 (6/39) (6, 0)	14.3 (6/42) (6, 0)	19.4 (7/36) (7, 0)	4.5 (2/44) (2, 0)	17.8 (8/45) (8, 0)	11.4 (5/44) (5, 0)
大動脈弁逆流症							
ベースライン	0 (0/84)	0 (0/39)	0 (0/43)	0 (0/40)	0 (0/48)	0 (0/46)	0 (0/48)
投与 7 週目	0 (0/79)	0 (0/38)	0 (0/37)	0 (0/35)	0 (0/44)	0 (0/43)	2.3 (1/43) (1, 0)
終了時 (投与 15 週目)	0 (0/80)	0 (0/39)	0 (0/42)	5.6 (2/36) (2, 0)	0 (0/44)	0 (0/45)	2.3 (1/44) (1, 0)
三尖弁逆流症							
ベースライン	84.5 (71/84) (10, 1)	84.6 (33/39) (32, 1)	83.7 (36/43) (34, 2)	80.0 (32/40) (32, 0)	79.2 (38/48) (37, 1)	67.4 (31/46) (31, 0)	83.3 (40/48) (40, 0)
投与 7 週目	73.4 (58/79) (56, 2)	89.5 (34/38) (34, 0)	91.9 (34/37) (30, 4)	80.0 (28/35) (27, 1)	77.3 (34/44) (34, 0)	83.7 (36/43) (36, 0)	79.1 (34/43) (33, 1)
終了時 (投与 15 週目)	76.3 (61/80) (60, 1)	84.6 (33/39) (33, 0)	88.1 (37/42) (36, 1)	83.3 (30/36) (30, 0)	72.7 (32/44) (31, 1)	82.2 (37/45) (37, 0)	81.8 (36/44) (36, 0)
肺動脈弁逆流症							
ベースライン	77.4 (65/84) (65, 0)	82.1 (32/39) (32, 0)	81.4 (35/43) (35, 0)	75.0 (30/40) (30, 0)	58.3 (28/48) (28, 0)	67.4 (31/46) (31, 0)	70.8 (34/48) (34, 0)
投与 7 週目	70.0 (56/79) (56, 0)	94.7 (36/38) (36, 0)	70.3 (26/37) (25, 1)	82.9 (29/35) (29, 0)	65.9 (29/44) (29, 0)	62.8 (27/43) (27, 0)	62.8 (27/43) (27, 0)
終了時 (投与 15 週目)	73.8 (59/80) (59, 0)	82.1 (32/39) (32, 0)	59.5 (25/42) (25, 0)	80.6 (29/36) (28, 1)	61.4 (27/44) (27, 0)	71.1 (32/45) (32, 0)	75.0 (33/44) (33, 0)

上段: 割合（発現例数/評価例数）、下段: 発現例数の内訳（軽微、軽度）

a) 試験 1 及び試験 2 コホート 2 の併合集団

- ISS-DB 解析対象集団で肺動脈収縮期圧のベースラインからの平均変化量は表 46 のとおりであり、本剤 0.8 mg/kg/日群で肺動脈収縮期圧の増加が認められたが、正常範囲上限（35 mmHg）を超えた被験者は認められなかった。また、試験 3 において、本剤 0.8 mg/kg/日群の 1 例で投与 47 日目に肺動脈収縮期圧が 39.6 mmHg であり正常範囲上限（35 mmHg）を超えたが、本剤の投与を中止することなく、投与 68 日目に 33.4 mmHg、投与 97 日目に 16.1 mmHg と、正常範囲まで減少した。

表 46 肺動脈収縮期圧のベースラインからの平均変化量（安全性解析集団）

	ISS-DB 解析対象集団 ^{a)}			
	プラセボ群	本剤 0.2 mg/kg/日群	本剤 0.5 mg/kg/日群	本剤 0.8 mg/kg/日群
ベースライン	18.60 ± 4.62 (46)	17.75 ± 5.84 (17)	18.89 ± 2.88 (25)	15.97 ± 5.25 (18)
終了時 (投与 15 週目)	18.53 ± 6.02 (39)	17.24 ± 4.44 (23)	18.86 ± 5.26 (28)	20.03 ± 3.865 (22)
ベースラインからの変化量	0.60 ± 6.30 (27)	-0.15 ± 4.88 (12)	-0.06 ± 4.16 (19)	2.42 ± 5.88 (13)

平均値 ± 標準偏差（評価例数）

a) 試験 1 及び試験 2 コホート 2 の併合集団

その上で申請者は、心血管系の有害事象に対するリスク管理策について、以下のように説明した。

- 臨床試験（試験 1、試験 2 コホート 2、試験 3）では、心臓モニタリングとして、ベースライン時、6 週時及び 12 週時（試験終了時）に心エコー検査を実施した。また、非盲検継続投与試験（ZX008-1503 試験）では、3 カ月ごとに心エコー検査を実施する計画とした。
- 製造販売後においても、本剤の投与開始時及び投与期間中に心エコー検査を実施し、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ないかモニタリングする必要があることを、添付文書において注意喚起するとともに、医療従事者向け資料において情報提供する。なお、心エコー検査の実施頻度について、米国心臓病学会／米国心臓協会の成人の心臓弁膜症治療ガイドライン

(Circulation 2021; 143: e35-71)における心エコー検査の推奨頻度は、軽度の大動脈弁逆流及び僧帽弁逆流では3～5年ごと、中等度の大動脈弁逆流と僧帽弁逆流では1～2年ごととされている。弁膜症又は肺動脈性肺高血圧症の早期発見は可能と考える。したがって、本剤投与に伴う心エコー検査は、本剤投与開始時、本剤投与開始後2年間は6カ月ごと、その後は1年ごと、本剤投与終了3～6カ月後に実施するよう注意喚起する。

- また、心エコー検査は、心臓専門医又はトレーニングを受けた検査技師等によって実施、読影される必要があると考えることから、循環器専門医又は有資格の検査技師と連携のもと、心エコー検査によるモニタリングを行うよう注意喚起する。
- 心エコー検査で弁膜の異常が認められた場合には、以下の対応を行うよう、添付文書で注意喚起する。
 - 心エコー検査で弁膜の異常が認められた場合、追加の心エコー検査を早い時期に実施し、異常が持続していないかを評価する。
 - 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、医師は本剤の投与開始又は継続の可否を慎重に判断する。
- 臨床試験では、本剤の投与を開始する際に、心血管系の安全性に関するシグナルを明確に特定するために、心血管系又は脳血管系の異常があることが判明している被験者は試験に組み入れなかった。一方で、臨床試験において心臓弁膜異常や原発性肺高血圧症を発現した被験者は認められず、本剤の投与に当たっては心エコー検査によるモニタリングを実施することを踏まえると、心血管系又は心肺系に異常のある患者、若しくは心血管系又は脳血管疾患の既往歴のある患者を一律に禁忌とするのではなく、循環器専門医が患者のリスク／ベネフィットを評価し、本剤の投与開始の可否を判断することが適切と考える。
- 医薬品リスク管理計画の重要な特定されたリスクとして、心臓弁膜症及び肺動脈性肺高血圧症を設定し、製造販売後においても引き続き情報収集する。

機構は、以下のように考える。

- 本剤の心臓弁膜異常及び肺動脈性肺高血圧症に関するリスクについて、Dravet 症候群患者を対象とした臨床試験での用量よりも高い用量ではあるが、海外で成人の肥満治療のための食欲抑制剤として使用時に心臓弁膜異常及び原発性肺高血圧症との関連が報告され、本薬の用量又は投与期間依存的に重症化することが報告されている (Int J Obes Relat Metab Disord 1999; 23: 926-8, N Engl J Med 1998; 339: 719-24 等⁴²⁾)。また、臨床試験において心エコー異常等の事象がプラセボ群と比較して本剤群で高い割合で認められている。公表文献及び臨床試験で認められている事象を踏まえると、同様の機序で心臓弁膜異常のリスクを有する麦角系ドパミンアゴニストと同様に、心エコー検査に加えて、医師による十分な観察（聴診等の身体所見、胸部 X 線、CT 等）を行うよう、添付文書において注意喚起する必要がある。
- 臨床試験では心血管疾患又は脳血管疾患の既往歴がある患者や投与前の心エコー検査等で心血管異常又は心肺異常が認められた患者は除外されていたことから、本剤の投与開始に当たり心エコー検査等により異常が認められた患者については本剤の投与対象とすることは慎重に検討すべきである。

42) Am Heart J 2002; 144: 1065-73、BMC medicine 2008; 6: 34

- 心臓弁膜異常又は肺動脈性肺高血圧症を認めた場合には本剤の中止を含む適切な対処を検討する必要があることから、心エコー検査による投与開始時の評価及び定期的なモニタリングは循環器科等との連携のもとで実施することが適切である。
- 上記の対応を行うことを前提とすれば、Dravet 症候群が希少な疾患であり治療選択肢が限られていることを考慮すると、心血管系又は心肺系に異常のある患者、若しくは心血管系又は脳血管疾患の既往歴のある患者を一律に禁忌としないことは許容可能である。
- 心血管系の有害事象の発現状況について、製造販売後においても引き続き情報収集を行う必要がある。
- 以上の内容について、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.3.4 代謝・栄養障害関連の有害事象並びに体重減少について

申請者は、代謝及び栄養障害に関する有害事象⁴³⁾並びに体重減少について、以下のように説明した。

- 本剤の臨床試験³⁷⁾における代謝及び栄養障害に関する有害事象は表 47 のとおりであり、用量増加とともに食欲減退の発現割合が増加した。

表 47 代謝及び栄養障害関連の有害事象の発現状況（安全性解析集団）

	ISS-DB-安全性解析対象集団 ^{a)}				試験 3			ZX008-1503 試験	
	プラセボ群	本剤 0.2 mg/kg/日群	本剤 0.5 mg/kg/日群	本剤 0.8 mg/kg/日群	プラセボ群	本剤 0.2 mg/kg/日群	本剤 0.8 mg/kg/日群	カットオフ① ^{b)}	カットオフ② ^{c)}
評価例数	84	39	43	40	48	46	48	330	13
すべての有害事象	12 (14.3)	9 (23.1)	21 (48.8)	17 (42.5)	4 (8.3)	12 (26.1)	20 (41.7)	110 (33.3)	2 (15.4)
死亡に至った有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0	0
死亡以外の重篤な有害事象	0	0	0	1 (2.5)	0	0	0	3 (0.9)	0
投与中止に至った有害事象	0	0	1 (2.3)	1 (2.5)	0	0	0	2 (0.6)	0
主な有害事象									
過小食	0	1 (2.6)	2 (4.7)	0	0	0	0	2 (0.6)	0
食欲減退	7 (8.3)	8 (20.5)	19 (44.2)	15 (37.5)	3 (6.3)	12 (26.1)	18 (37.5)	76 (23.0)	2 (15.4)
脱水	0	0	0	2 (5.0)	0	0	0	5 (1.5)	0
低血糖	2 (2.4)	1 (2.6)	1 (2.3)	1 (2.5)	1 (2.1)	0	3 (6.3)	31 (9.4)	0
食欲亢進	2 (2.4)	0	0	0	0	0	0	0	0

発現例数（割合（％））

a) 試験 1 及び試験 2 コホート 2 の併合集団、b) 20 年 月 日データカットオフ（外国人被験者のみ）、c) 20 年 月 日データカットオフ（日本人被験者のみ）

- LTS-DB 解析対象集団⁴⁴⁾における体重の変化量別の被験者の割合は表 48 のとおりであり、二重盲検期終了時点では、本剤群において体重減少が用量依存的に認められたが、本剤群においても投与を継続するにつれ、体重が増加する被験者の割合は増加した。

43) SOC「代謝および栄養障害」に該当する有害事象

44) 試験 1 又は試験 2 コホート 2 から非盲検継続試験である ZX008-1503 試験に移行し、2018 年 3 月 13 日のカットオフ時点で本剤を 1 回以上投与された被験者

表 48 ベースラインからの体重の変化量別の被験者の割合（安全性解析対象集団）

評価時点	ベースラインからの体重の変化量	LTS-DB 解析対象集団			
		プラセボ群	本剤 0.2 mg/kg/日群	本剤 0.5 mg/kg/日群	本剤 0.8 mg/kg/日群
二重盲検期終了時	評価例数	83	39	43	38
	-10%以上	0 (0.0)	3 (7.7)	2 (4.7)	4 (10.5)
	-7%以上	2 (2.4)	5 (12.8)	8 (18.6)	10 (26.3)
	+7%以上	13 (15.7)	1 (2.6)	2 (4.7)	0 (0.0)
	+10%以上	6 (7.2)	1 (2.6)	1 (2.3)	0 (0.0)
長期投与試験 3 カ月目	評価例数	58	38	18	35
	-10%以上	1 (1.7)	6 (15.8)	1 (5.6)	5 (14.3)
	-7%以上	6 (10.3)	8 (21.1)	3 (16.7)	8 (22.9)
	+7%以上	12 (20.7)	6 (15.8)	3 (16.7)	4 (11.4)
	+10%以上	6 (10.3)	2 (5.3)	0 (0.0)	2 (5.7)
長期投与試験 12 カ月目	評価例数	18	19	0	17
	-10%以上	0	2 (10.5)	0	1 (5.9)
	-7%以上	0	4 (21.1)	0	3 (17.6)
	+7%以上	7 (38.9)	8 (42.1)	0	6 (35.3)
	+10%以上	6 (33.3)	7 (36.8)	0	6 (35.3)

該当例数（割合（％））

- また、試験 3 において、試験終了時に体重がベースラインから 7%以上減少した被験者の割合は、本剤 0.8 mg/kg/日群で 29.2%（14/48 例）、本剤 0.2 mg/kg/日群で 8.7%（4/46 例）、プラセボ群で 2.1%（1/48 例）であった。体重がベースラインから 7%以上減少した本剤群の 18 例のうち 11 例では食欲減退も認められた。試験終了時に体重がベースラインから 7%以上増加した被験者の割合は、本剤 0.8 mg/kg/日群で 4.2%（2/48 例）、本剤 0.2 mg/kg/日群で 8.7%（4/46 例）、プラセボ群で 20.8%（10/48 例）であった。体重がベースラインから 7%以上増加した本剤群の 6 例及びプラセボ群の 10 例のうち、各 2 例では食欲減退が認められた。
- 本剤は 5-HT_{2c} 受容体に対する作用を介して食欲減退を引き起こすと考えられており（Neuropharmacology 2001; 41: 200-9）、臨床試験においても食欲減退が認められていること、また、特に本剤投与開始初期に体重減少が認められていることから、添付文書において、食欲減退が認められることがある旨、及び本剤投与中は定期的に体重を測定する等患者の状態を慎重に観察する必要がある旨を注意喚起する。

機構は、以下のように考える。

- 本剤投与により、食欲減退及び体重減少が認められることから、添付文書において注意喚起することに加えて、医療従事者向け及び患者向け資材においても情報提供をする必要がある。
- 食欲減退及び体重減少は成長に影響する可能性があることから、製造販売後において情報収集が必要と考える。

7.R.3.5 プロラクチン関連の有害事象について

機構は、本剤投与によるプロラクチン関連の有害事象の発現状況について説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 本剤の臨床試験³⁷⁾におけるプロラクチン関連の有害事象⁴⁵⁾の有害事象の発現割合は表 49 のとおりであり、ISS-DB-安全性解析対象集団及び試験 3 では、本剤群でのみ血中プロラクチン増加が認められたが、いずれの試験においても重篤な事象は認められなかった。

表 49 プロラクチン関連の有害事象の発現状況（安全性解析集団）

	ISS-DB-安全性解析対象集団 ^{a)}				試験 3			ZX008-1503 試験	
	プラセボ群	本剤 0.2 mg/kg/日群	本剤 0.5 mg/kg/日群	本剤 0.8 mg/kg/日群	プラセボ群	本剤 0.2 mg/kg/日群	本剤 0.8 mg/kg/日群	カットオフ① ^{b)}	カットオフ② ^{c)}
評価例数	84	39	43	40	48	46	48	330	13
すべての有害事象	1 (1.2)	0	0	3 (7.5)	1 (2.1)	1 (2.2)	0	7 (2.1)	1 (7.7)
死亡に至った有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0	0
死亡以外の重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0	0
すべての有害事象									
血中プロラクチン増加	0	0	0	3 (7.5)	0	1 (2.2)	0	4 (1.2)	1 (7.7)
高プロラクチン血症	0	0	0	0	1 (2.1)	0	0	1 (0.3)	0
月経前症候群	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
無月経	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0
月経困難症	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0
月経過多	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0

発現例数（割合（％））

a) 試験 1 及び試験 2 コホート 2 の併合集団、b) 20 年 月 日データカットオフ（外国人被験者のみ）、c) 20 年 月 日データカットオフ（日本人被験者のみ）

機構は、以上について了承するが、本剤はセロトニン作動薬であり、プロラクチン関連の有害事象を引き起こす可能性があることから、製造販売後に引き続き情報収集する必要があると考える。

7.R.3.6 消化器系の有害事象について

機構は、本剤投与による消化器系の有害事象の発現状況について説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 本剤の臨床試験³⁷⁾における消化器系の有害事象⁴⁶⁾の発現状況は表 50 のとおりであり、ISS-DB-安全性解析対象集団及び試験 3 では、プラセボ群と比べて本剤群で下痢及び便秘の発現割合が高かったが、プラセボ群の 1 例（腹痛）及び本剤 0.8 mg/kg/日群の 1 例（下痢）を除き、いずれも非重篤であった。

45) MedDRA PT 「無月経、乳汁漏出無月経症候群、月経困難症、月経過多、月経前症候群、乳汁漏出症、女性化乳房、希発月経、血中プロラクチン増加、無オルガズム症、勃起不全、女性性機能不全、リビドー減退、リビドー障害、リビドー消失、男性性機能不全、オルガズム異常、オルガズム感減少、性機能不全、乳房分泌、乳房痛、乳房圧痛、乳房腫大、不規則月経、血中プロラクチン異常、血中プロラクチン、高プロラクチン血症、射精遅延、射精障害、プロラクチン産生性下垂体腫瘍」に該当する事象

46) SOC 「胃腸障害」に該当する有害事象

表 50 消化器系の有害事象の発現状況（安全性解析集団）

	ISS-DB-安全性解析対象集団 ^{a)}				試験 3			ZX008-1503 試験	
	プラセボ群	本剤 0.2 mg/kg/日 群	本剤 0.5 mg/kg/日 群	本剤 0.8 mg/kg/日 群	プラセボ群	本剤 0.2 mg/kg/日 群	本剤 0.8 mg/kg/日 群	カットオフ ^{①b)}	カットオフ ^{②c)}
評価例数	84	39	43	40	48	46	48	330	13
すべての有害事象	17 (20.2)	20 (51.3)	16 (37.2)	15 (37.5)	9 (18.8%)	14 (30.4%)	11 (22.9%)	104 (31.5)	2 (15.4)
死亡に至った有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0	0
死亡以外の重篤な有害事象	1 (1.2)	0	0	1 (2.5)	0	0	0	6 (1.8)	0
投与中止に至った有害事象	0	0	0	1 (2.5)	0	0	0	1 (0.3)	0
主な有害事象									
便秘	1 (1.2)	1 (2.6)	4 (9.3)	4 (10.0)	0	2 (4.3)	1 (2.1)	17 (5.2)	1 (7.7)
下痢	6 (7.1)	12 (30.8)	10 (23.3)	7 (17.5)	4 (8.3%)	7 (15.2%)	7 (14.6%)	60 (18.2)	1 (7.7)
流涎過多	0	2 (5.1)	0	1 (2.5)	0	1 (2.2)	0	4 (1.2)	0
嘔吐	7 (8.3)	4 (10.3)	2 (4.7)	3 (7.5)	3 (6.3%)	0	3 (6.3%)	32 (9.7)	0

発現例数（割合（％））

a) 試験 1 及び試験 2 コホート 2 の併合集団、b) 20 年 月 日データカットオフ（外国人被験者のみ）、c) 20 年 月 日データカットオフ（日本人被験者のみ）

- 本剤の臨床試験において消化器系の有害事象に対する懸念は認められていないことから、添付文書等において特段の注意喚起は不要と考える。

機構は、以上の説明を了承した。

7.R.3.7 精神障害関連の有害事象及び自殺関連の有害事象について

機構は、本剤投与による精神障害関連の有害事象及び自殺関連の有害事象の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 本剤の臨床試験³⁷⁾で認められた精神障害関連の有害事象⁴⁷⁾の発現状況は表 51 のとおりであり、ISS-DB-安全性解析対象集団及び試験 3 では、プラセボ群と比較して本剤群で異常行動、易刺激性が多かったが、いずれも非重篤であった。

47) SOC「精神障害」及びSMQ「敵意／攻撃性」に該当する有害事象

表 51 精神障害関連の有害事象の発現状況（安全性解析集団）

	ISS-DB-安全性解析対象集団 ^{a)}				試験 3			ZX008-1503 試験	
	プラセボ群	本剤 0.2 mg/kg/日 群	本剤 0.5 mg/kg/日 群	本剤 0.8 mg/kg/日 群	プラセボ群	本剤 0.2 mg/kg/日 群	本剤 0.8 mg/kg/日 群	カットオフ① ^{b)}	カットオフ② ^{c)}
評価例数	84	39	43	40	48	46	48	330	13
すべての有害事象	8 (9.5)	6 (15.4)	15 (34.9)	10 (25.0)	7 (14.6)	3 (6.5)	10 (20.8)	105 (31.8)	1 (7.7)
死亡に至った有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0	0
死亡以外の重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.6)	0
投与中止に至った有害事象	0	0	0	1 (2.5)	0	0	0	4 (1.2)	0
主な有害事象									
遺尿	0	2 (5.1)	0	0	0	0	0	3 (0.9)	0
異常行動	1 (1.2)	0	4 (9.3)	3 (7.5)	1 (2.1)	1 (2.2)	2 (4.2)	27 (8.2)	0
易刺激性	2 (2.4)	0	4 (9.3)	1 (2.5)	3 (6.3)	2 (4.3)	1 (2.1)	8 (2.4)	0
拒絶症	1 (1.2)	2 (5.1)	0	0	0	0	0	3 (0.9)	0
常同症	0	0	0	2 (5.0)	0	0	0	0	0
激越	1 (1.2)	0	1 (2.3)	1 (2.5)	0	1 (2.2)	1 (2.1)	8 (2.4)	0
不眠症	2 (2.4)	0	2 (4.7)	1 (2.5)	0	0	2 (4.2)	13 (3.9)	0
攻撃性	0	1 (2.6)	2 (4.7)	1 (2.5)	0	0	1 (2.1)	14 (4.2)	0

発現例数（割合（％））

a) 試験 1 及び試験 2 コホート 2 の併合集団、b) 20 年 月 日データカットオフ（外国人被験者のみ）、c) 20 年 月 日データカットオフ（日本人被験者のみ）

- 本剤の臨床試験³⁷⁾における自殺関連の有害事象⁴⁸⁾は表 52 のとおりであり、ISS-DB-安全性解析対象集団及び試験 3 において、プラセボ群と比較して本剤群で特に発現割合が高い事象は認められなかった。また、いずれの試験においても重篤な事象は認められなかった。

48) MedDRA SMQ 「自殺／自傷、うつ病」に該当する有害事象

表 52 自殺関連の有害事象の発現状況（安全性解析集団）

	ISS-DB-安全性解析対象集団 ^{a)}				試験 3			ZX008-1503 試験	
	プラセボ 群	本剤 0.2 mg/kg/日 群	本剤 0.5 mg/kg/日 群	本剤 0.8 mg/kg/日 群	プラセボ 群	本剤 0.2 mg/kg/日 群	本剤 0.8 mg/kg/日 群	データカ ットオフ ① ^{b)}	データカ ットオフ ② ^{c)}
評価例数	84	39	43	40	48	46	48	330	13
すべての有害事象	2 (2.4)	3 (7.7)	2 (4.7)	4 (10.0)	0	0	3 (6.3)	13 (3.9)	0
死亡に至った有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0	0
死亡以外の重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0	0
すべての有害事象									
泣き	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0
注意力障害	0	1 (2.6)	1 (2.3)	1 (2.5)	0	0	0	0	0
過眠症	0	1 (2.6)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0
睡眠の質低下	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)	0	0
精神運動亢進	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	2 (0.6)	0
無感情	0	0	0	1 (2.5)	0	0	1 (2.1)	1 (0.3)	0
抑うつ気分	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)	1 (0.3)	0
初期不眠症	0	0	0	1 (2.5)	0	0	0	1 (0.3)	0
気分動揺	0	1 (2.6)	1 (2.3)	1 (2.5)	0	0	0	0	0
感情不安定	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.6)	0
中期不眠症	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.6)	0
気分変化	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.6)	0

発現例数（割合 (%)）

a) 試験 1 及び試験 2 コホート 2 の併合集団、b) 20 年 月 日データカットオフ（外国人被験者のみ）、c) 20 年 月 日データカットオフ（日本人被験者のみ）

- 以上より、本剤投与による精神障害関連の事象及び自殺関連の事象に対する懸念は認められていないと考える。なお、既存の抗てんかん薬において自殺念慮及び自殺企図の発現リスクが増加したとの報告があることを添付文書において注意喚起する。

機構は、以上の説明を了承するが、自殺関連の事象については、他の抗てんかん薬において、自殺行動及び自殺念慮のリスクが増加するとの報告があることから、医薬品リスク管理計画の重要な潜在的リスクとして設定した上で、製造販売後に引き続き情報収集する必要があると考える。

7.R.3.8 依存性及び乱用について

機構は、本剤投与による依存性及び乱用について説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 本剤の臨床試験³⁷⁾における依存・乱用に関連する有害事象⁴⁹⁾は、試験 2 コホート 2 のプラセボ群で 1 例（偶発的過量投与）、試験 3 の本剤 0.2 mg/kg/日群及び 0.8 mg/kg/日群で各 1 例（各種物質毒性各 1 例）、ZX008-1503 試験（20 年 月 日データカットオフ）で 1 例（各種物質毒性）に認められた。このうち、試験 3 の本剤 0.8 mg/kg/日群で認められた各種物質毒性は重篤な事象であったが、バルプロ酸中毒が認められた症例であり、VPA の用量を減量することで軽快した。
- 本薬は、アンフェタミンと類似した化学構造を有するが、受容体結合試験や毒性試験において、本剤の依存性や乱用のリスクを示唆する結果は認められていない（5.R.2 参照）。また、化学構造の安定性から、分解や代謝によりアンフェタミン様化合物へ変換される可能性は低い。

49) MedDRA SMQ「薬物乱用、依存および離脱」に該当する有害事象

- 本薬のヒトにおける乱用傾向に関しては、本薬を高用量で投与しても、重大な乱用の可能性を示さなかったとの報告がある（Br J Addict Alcohol Other Drugs 1972; 67: 39-44、Psychopharmacology (Berl) 1986; 89: 301-6）。
- 以上より、公表文献等において本剤の依存性又は乱用を示唆する情報は得られておらず、また、本剤の臨床試験において依存性・乱用に関連する有害事象の発現は認められていないことから、本剤が依存性や乱用を引き起こす可能性は低いと考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

7.R.3.9 緑内障関連の有害事象について

申請者は、緑内障関連の事象について、以下のように説明した。

- 本剤の臨床試験³⁷⁾で報告された緑内障関連の有害事象⁵⁰⁾は、試験3の本剤0.8 mg/kg/日群で羞明1例、ZX008-1503試験（20■■年■■月■■日データカットオフ）で眼痛2例、眼充血2例、霧視1例に認められた。重篤な有害事象、試験中止に至った有害事象及び休薬/減量に至った有害事象は認められなかった。
- 臨床試験において特段のリスクは認められていないものの、本剤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、添付文書において、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旨を注意喚起する。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

7.R.3.10 成長への影響について

機構は、本剤投与が成長に及ぼす影響について説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-3: 試験3）におけるベースラインから最終来院時までの身長及び体重の変化量は表53のとおりであり、投与群間で身長の臨床的に重要な変化はみられなかったが、本剤の高用量投与では体重減少が認められた。

50) MedDRA SMQ「緑内障」に該当する有害事象

表 53 試験 3 におけるベースラインから最終来院時までの身長及び体重の変化量

	6 歳未満			6 歳以上		
	プラセボ群	本剤 0.2 mg/kg/日群	本剤 0.8 mg/kg/日群	プラセボ群	本剤 0.2 mg/kg/日群	本剤 0.8 mg/kg/日群
身長 (cm)						
ベースライン	104.3 ± 8.37 (11)	102.8 ± 11.60 (12)	100.8 ± 9.00 (13)	136.5 ± 18.82 (37)	144.5 ± 16.68 (34)	141.2 ± 19.48 (35)
終了時 (試験 15 週目)	106.6 ± 7.55 (11)	105.3 ± 10.11 (12)	102.6 ± 9.30 (13)	138.7 ± 19.26 (35)	146.3 ± 15.98 (34)	142.3 ± 19.26 (34)
ベースラインから の変化量	2.2 ± 2.52 (11)	2.5 ± 2.18 (12)	1.8 ± 1.57 (13)	1.9 ± 2.84 (35)	1.9 ± 2.50 (34)	1.6 ± 1.40 (34)
体重 (kg)						
ベースライン	18.76 ± 4.18 (11)	17.74 ± 3.59 (12)	16.49 ± 2.97 (13)	38.44 ± 14.49 (37)	40.30 ± 18.34 (34)	37.44 ± 15.38 (35)
終了時 (試験 15 週目)	19.27 ± 4.27 (11)	17.59 ± 3.38 (12)	16.30 ± 2.89 (13)	39.19 ± 15.23 (35)	40.03 ± 17.57 (34)	35.53 ± 15.10 (34)
ベースラインから の変化量	0.51 ± 0.99 (11)	-0.15 ± 1.08 (12)	-0.19 ± 0.69 (13)	0.93 ± 1.54 (35)	-0.27 ± 1.93 (34)	-1.72 ± 2.75 (34)

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

- 長期継続投与試験 (CTD 5.3.5.2-1~3: ZX008-1503 試験) における 2~18 歳の小児集団の標準値⁵¹⁾に対する体重及び身長のパーセンタイル値の推移は表 54 のとおりであり、ベースライン時点から身長及び体重が標準値よりも低く、24 カ月時点においても低かった。

表 54 ZX008-1503 試験におけるベースラインから最終来院時までの身長及び体重の標準値に対するパーセンタイル値

	カットオフ① ^{a)}	カットオフ② ^{b)}
身長 (cm)		
ベースライン	39.4 ± 30.6 (303)	10.6 ± 12.9 (8)
Month 6	38.0 ± 31.1 (297)	9.6 ± 6.8 (5)
Month 12	37.2 ± 31.2 (276)	80.7 (1)
Month 24	38.8 ± 30.9 (119)	
最終評価時点	37.2 ± 30.5 (300)	19.1 ± 27.3 (8)
体重 (kg)		
ベースライン	48.2 ± 34.4 (308)	10.1 ± 20.1 (8)
Month 6	39.4 ± 33.2 (301)	3.0 (5)
Month 12	37.3 ± 32.0 (281)	3.0 (1)
Month 24	33.1 ± 30.3 (123)	
最終評価時点	37.1 ± 32.1 (300)	6.4 ± 9.7 (8)

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

a) 20 年 月 日データカットオフ (外国人被験者のみ)

b) 20 年 月 日データカットオフ (日本人被験者のみ)

- Dravet 症候群では身長及び体重の発育異常が認められ、Dravet 症候群小児患者で認められる低身長は、内分泌機能異常に起因する可能性があることが報告されている (Seizure 2017; 52: 117-22)。本剤の臨床試験における身長の推移と Dravet 症候群患者で報告されている身長の推移の比較において、異なる傾向は認められなかった。
- 一方、本剤投与により体重の増加に対する影響は認められることから、添付文書の重要な基本的注意において定期的に体重計測を実施する等、患者の状態を観察するように注意喚起し、体重の減少が認められた場合には、用量の変更を検討するように注意喚起する。

機構は、以下のように考える。

51) 外国人集団はボストン小児病院アルゴリズム (<http://zscore.chboston.org/> 最終確認日: 2022 年 6 月 28 日)、日本人集団は Isojima らの報告 (Clin Pediatr Endocrinol. 2016; 25: 71-76) に基づき算出した。

- 本剤は食欲減退に伴い体重減少をきたすリスクがあり、体重減少を伴う全身状態は身長及び成長に影響すると考えられることから、添付文書の重要な基本的注意において申請者の提示する注意喚起することに異論はない。
- 本剤を Dravet 症候群の日本人小児に対して長期に投与したデータは限られることから、製造販売後において体重及び身長を含む成長に関する情報を収集することが必要と考える。

7.R.4 本剤の臨床的位置付けについて

機構は、本剤の想定される臨床的位置付けについて、国内外の診療ガイドラインや臨床試験における対象患者等を踏まえて説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- Dravet 症候群は、難治性てんかん発作を特徴とし、運動及び神経発達に関わる合併疾患を伴う希少かつ重度な形態のてんかんである。一般的に、1 歳（通常生後 5～8 カ月）までに、発熱や入浴によって誘発される持続的な一側性又は全般性間代発作が発現する（Dev Med Child Neurol 2011; 53 Suppl 2: 1-6、Epilepsia 2014; 55: 528-38）。
- Dravet 症候群の死亡リスクは高く、SUDEP は、現在 Dravet 症候群の死因として最も多く報告されている。Dravet 症候群における SUDEP 発現率は 1000 人年あたり 9.32 と報告されており（Epilepsy Res 2016; 128: 43-7）、一般的なたんかん患者で報告されている SUDEP 発現率と比べて 6 倍高いとの報告がある（Epilepsia 2011; 52 Suppl 2: 95-101）。また、本邦では、Dravet 症候群に罹患した患者の死亡率は 10.1%と推定され、そのうち SUDEP が死因の 53%を占めるとの報告もある（Epilepsia 2011; 52; 1144-9）。米国神経学会の診療ガイドラインによると、SUDEP の主要危険因子は全般性強直間代発作であり、SUDEP のリスクは全般性強直間代発作の発現率の増加と関連する（Neurology 2017; 88: 1674-80）。
- Dravet 症候群の治療では、持続性の痙攣発作やてんかん重積状態の回数減少・予防、併存疾患や死亡リスクの軽減が重要とされる（Pediatr Neurol 2017; 68: 18-34）。現時点において、Dravet 症候群の確立された治療法は存在しないが、本邦の難病情報センター⁵²⁾では、Dravet 症候群の治療法としては、VPA、CLB、STP、臭化剤、TPM が推奨され、けいれん重積に対してはベンゾジアゼピン系薬剤が用いられる旨が示されている。また、ケトン食治療も治療選択肢として示されている。なお、本邦において Dravet 症候群に係る効能・効果で承認されている薬剤は STP のみである。
- Dravet 症候群の治療では、多剤併用療法が主流である。北米の専門家会議が 2017 年に発表した治療アルゴリズムでは、第一治療選択肢として VPA 又は CLB が提案され、第二治療選択肢として STP（VPA 及び CLB と併用）、TPM 又はケトン食療法を追加することが提案されている。また、第三治療選択肢として、クロナゼパム、レベチラセタム、ゾニサミド、エトスクシミド、フェノバルビタール又は迷走神経刺激療法が提案されている（Pediatr Neurol 2017; 68: 18-34）。また、欧州の専門家グループは、第一治療選択肢として VPA を提案し、第二治療選択肢として STP（CLB の併用の有無を問わない）を追加することを提案している。また、その他の第二治療選択肢として cannabidiol 又は本剤を提案し、その他の選択肢として、ケトン食療法、CLB、TPM、臭化剤、迷走神経刺激療法が提案されている（Epilepsia 2019; 60 Suppl 3: S39-48）。

52) <https://www.nanbyou.or.jp/entry/4745>（最終確認日：2022 年 6 月 28 日）

- 海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1: 試験 1、CTD 5.3.5.1-2: 試験 2 コホート 2）及び国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-3: 試験 3）では、欧州医薬品局のてんかん治療薬の臨床試験に関するガイドライン（European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of epileptic disorders, 2010）を参考に、1 剤以上の抗てんかん薬に加えて、本剤を投与したときの有効性及び安全性を評価する計画とした。その結果、いずれの臨床試験においても、痙攣発作回数の減少が持続的に認められ（表 31～33 参照）、安全性プロファイルは許容可能であった（7.R.3 参照）。
- 以上より、本剤は他の抗てんかん薬で治療効果が十分でない場合の併用療法として、Dravet 症候群に対する新たな治療選択肢になると考えられる。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。なお、本剤の臨床的位置付けを踏まえた効能・効果の適切性については、7.R.5 で引き続き検討する。

7.R.5 効能・効果について

機構は、効能・効果を「ドラベ症候群に伴うてんかん発作の治療」とすることについて、Dravet 症候群によるてんかん発作のうち、対象となる発作型を限定する必要があるか説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-3: 試験 3）におけるてんかん発作の発作型別の有効性は表 55 のとおりであり、強直／脱力発作の本剤 0.8 mg/kg/日群等の一部の発作型で発作の減少が認められなかったことを除き、ほとんどの発作型において発作回数の減少が認められた。したがって、本剤の有効性は、Dravet 症候群におけるてんかん発作の発作型にかかわらず期待できると考える。

表 55 痙攣発作及び非痙攣性発作の発作型別のベースラインからの変化率（試験 3）

痙攣性／非痙攣性	発作型	投与群	評価例数	28日間あたりの発作回数		ベースラインからの変化率 (%) ^{a)}
				ベースライン	T+M 期	
痙攣発作	全般性強直間代発作	プラセボ群	37	10.67 (0.7, 70.0)	9.24 (0.0, 67.1)	-6.29 (-100.0, 482.2)
		本剤 0.2 mg/kg/日群	34	10.67 (1.3, 118.0)	4.74 (0.0, 43.3)	-47.17 (-100.0, 87.6)
		本剤 0.8 mg/kg/日群	38	7.26 (0.7, 118.0)	0.86 (0.0, 64.9)	-90.79 (-100.0, -3.6)
	明確な運動徴候を伴う焦点性発作	プラセボ群	18	6.33 (0.7, 52.0)	4.85 (0.0, 97.2)	-18.03 (-100.0, 995.7)
		本剤 0.2 mg/kg/日群	19	6.67 (0.7, 1382.0)	2.83 (0.0, 1937.7)	-56.70 (-100.0, 2600.0)
		本剤 0.8 mg/kg/日群	9	2.00 (0.7, 10.7)	0.89 (0.0, 10.7)	-61.11 (-100.0, 116.5)
	二次性全般化強直間代発作	プラセボ群	6	4.00 (1.3, 12.0)	1.41 (0.3, 3.8)	-38.79 (-97.7, 43.5)
		本剤 0.2 mg/kg/日群	12	4.65 (0.7, 21.9)	1.71 (0.0, 10.6)	-52.86 (-100.0, 154.5)
		本剤 0.8 mg/kg/日群	7	2.67 (1.3, 33.3)	1.08 (0.0, 29.4)	-62.94 (-100.0, -11.7)
	強直発作	プラセボ群	5	5.33 (1.9, 173.3)	6.42 (0.0, 103.5)	-40.28 (-100.0, 530.0)
		本剤 0.2 mg/kg/日群	6	12.59 (0.7, 48.0)	2.50 (0.0, 4.9)	-91.00 (-100.0, -43.4)
		本剤 0.8 mg/kg/日群	9	11.33 (0.7, 186.7)	2.80 (0.0, 104.3)	-65.40 (-100.0, 36.0)
	半側間代発作 (右側及び左側)	プラセボ群	5	5.33 (0.7, 46.0)	2.02 (0.0, 100.4)	-12.50 (-100.0, 118.2)
		本剤 0.2 mg/kg/日群	5	4.00 (1.3, 46.0)	2.86 (0.6, 43.0)	-28.57 (-79.5, 6.1)
		本剤 0.8 mg/kg/日群	7	4.67 (0.7, 87.3)	0.00 (0.0, 41.6)	-100.00 (-100.0, -52.4)
	間代発作	プラセボ群	5	10.67 (1.3, 32.7)	7.64 (2.0, 12.3)	-15.23 (-91.3, 48.5)
		本剤 0.2 mg/kg/日群	4	7.67 (2.2, 60.7)	2.17 (0.0, 35.6)	-73.35 (-100.0, -41.3)
		本剤 0.8 mg/kg/日群	5	17.33 (2.0, 2699.3)	15.06 (0.0, 3498.6)	-82.68 (-100.0, 29.6)
強直／脱力発作	プラセボ群	4	8.67 (0.7, 48.0)	8.57 (0.0, 54.2)	0.86 (-100.0, 12.9)	
	本剤 0.2 mg/kg/日群	1	450.67	331.38	-26.47	
	本剤 0.8 mg/kg/日群	2	179.98 (94.7, 265.3)	139.15 (135.6, 142.7)	0.94 (-48.9, 50.8)	
非痙攣発作	ミオクローニー発作	プラセボ群	21	8.67 (0.7, 1164.7)	10.97 (0.0, 2490.3)	-36.72 (-100.0, 240.9)
		本剤 0.2 mg/kg/日群	16	3.67 (0.7, 207.3)	2.00 (0.0, 187.6)	-56.92 (-100.0, 16526.8)
		本剤 0.8 mg/kg/日群	19	9.33 (0.7, 1108.0)	6.59 (0.0, 755.7)	-60.94 (-100.0, 338.0)
	欠伸発作又は非定型欠伸発作	プラセボ群	8	7.33 (2.0, 30.0)	4.25 (1.7, 55.4)	-19.31 (-83.0, 89.0)
		本剤 0.2 mg/kg/日群	12	2.69 (0.7, 170.0)	0.41 (0.0, 181.9)	-97.53 (-100.0, 7.0)
		本剤 0.8 mg/kg/日群	15	12.67 (1.3, 2770.0)	1.14 (0.0, 1711.7)	-71.72 (-100.0, 214.3)
	明確な運動徴候を伴わない焦点性発作	プラセボ群	6	8.00 (1.3, 48.7)	2.00 (0.0, 34.1)	-53.28 (-100.0, 17.9)
		本剤 0.2 mg/kg/日群	4	6.43 (1.3, 19.3)	4.10 (0.0, 11.5)	-29.57 (-100.0, 75.8)
		本剤 0.8 mg/kg/日群	2	1.68 (0.7, 2.7)	3.32 (0.0, 6.6)	24.48 (-100.0, 149.0)
	脱力発作	プラセボ群	1	59.33	81.20	36.85
		本剤 0.2 mg/kg/日群	1	0.67	0.87	29.90
		本剤 0.8 mg/kg/日群	3	14.67 (8.7, 188.7)	32.04 (0.0, 59.7)	-83.02 (-100.0, 306.9)
	てんかん性スパズム	プラセボ群	1	3.33	0.00	-100.00
		本剤 0.2 mg/kg/日群	0	-	-	-
		本剤 0.8 mg/kg/日群	0	-	-	-
	その他	プラセボ群	2	3.07 (0.7, 5.5)	7.00 (0.0, 14.0)	28.12 (-100.0, 156.3)
		本剤 0.2 mg/kg/日群	0	-	-	-
		本剤 0.8 mg/kg/日群	1	7.51	0.00	-100.00
分類不能	プラセボ群	0	-	-	-	
	本剤 0.2 mg/kg/日群	2	1.67 (1.3, 2.0)	0.14 (0.0, 0.3)	-89.39 (-100.0, -78.8)	
	本剤 0.8 mg/kg/日群	2	2.33 (1.3, 3.3)	0.14 (0.0, 0.3)	-95.88 (-100.0, -91.8)	

中央値（最小値，最大値）

a) (ベースライン期から T+M 期の 28 日間あたりの発作回数の変化量) × 100 / (ベースライン期の 28 日間あたりの発作回数) により算出。

機構は、本剤の臨床試験は他の抗てんかん薬で効果不十分な Dravet 症候群患者が対象とされていたことから、効能・効果において、他の抗てんかん薬で治療効果が十分でない場合に併用療法として使用する旨を記載することの必要性について説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- Dravet 症候群に対する治療は、抗てんかん薬の併用療法が主流であることから、本剤の臨床試験は抗てんかん薬を併用するデザインで実施した。
- Dravet 症候群の治療では併用療法が一般的であり、添付文書の効能・効果において併用療法を明記しなくとも本剤も併用療法として使用されることから、効能・効果に併用療法として使用する旨を記載する必要はない。なお、効能又は効果に関連する注意として、抗てんかん薬による治療で十分

は発作コントロールが得られない、効果不十分な患者に対する併用療法として、本剤を使用する旨を注意喚起する。

機構は、以下のように考える。

- 痙攣発作と非痙攣発作の発作型別の有効性について、主な発作型における有効性は一貫して認められており、発作型によらず本剤の有効性が期待できる。したがって、効能・効果において、発作型を限定しないことは可能と考える。
- 本剤の臨床試験（試験 1、試験 2 コホート 2 及び試験 3）は、既存の抗てんかん薬と併用するデザインで実施され、本剤単独で使用したときの有効性及び安全性の情報は得られていない。また、Dravet 症候群に対する治療は併用療法が主流であり、本剤も併用療法として使用されることが想定されると申請者より説明されていることを踏まえると、効能・効果において、本剤は既存の抗てんかん薬でてんかん発作を十分にコントロールできない場合に併用療法で使用されることを明確にすべきと考える。
- 効能・効果の適切性については、専門協議を踏まえて最終的に判断する。

7.R.6 用法・用量について

7.R.6.1 STP 非併用時の用法・用量について

申請者は、STP 非併用時の用法・用量について、以下のように説明した。

- 本剤の開発に先立ちベルギーで実施された臨床試験⁵³⁾（参考 CTD 5.3.5.4-1: ZXIIS2015-004 試験）では、本剤 0.25～1.0 mg/kg/日（最高 40 mg/日）の範囲で有効性及び忍容性に応じて調節し、被験者ごとに有効かつ忍容性のある用量を固定用量として 1 日 2 回に分けて投与した。ZXIIS2015-004 試験における本剤の用量の平均値±標準偏差は、2 歳以上 6 歳未満で 0.7±0.2 mg/kg/日、6 歳以上 18 歳以下で 0.4±0.2 mg/kg/日であったことから、試験 1 及び試験 3 における本剤の用法・用量を 0.2～0.8 mg/kg/日を 1 日 2 回に分けて経口投与すると設定した。
- また、肥満症成人患者で本剤投与後にみられた弃膜症は、本薬 40～60 mg/日を超える用量で 3 カ月以上投与したときに、用量依存的に重症化することが報告されている（Int J Obes Relat Metab Disord 1999; 23: 309-14）。肥満症成人で使用されていた用量での曝露量との重複を最小限に抑えるために、試験 1 及び試験 3 における本剤の最高用量を 30 mg/日とした。
- 試験 1 及び試験 3 のいずれにおいても、有効性の主要評価項目について用量反応性が認められ、本剤 0.8 mg/kg/日群の痙攣発作回数の減少は本剤 0.2 mg/kg/日群に比べて大きかった。また、本剤 0.8 mg/kg/日群及び本剤 0.2 mg/kg/日群のいずれもプラセボ群に比べて痙攣発作回数が統計学的に有意に減少し、忍容性は良好であった。
- 以上より、STP を併用しない場合は、本剤の用法・用量として、1 回 0.1～0.4 mg/kg（最大 30 mg/日）（フェンフルラミンとして 0.1～0.35 mg/kg（最大 26 mg/日））を 1 日 2 回経口投与すると設定することが適切と考えた。

7.R.6.2 STP 併用時の用法・用量について

申請者は、STP 併用時の用法・用量について、以下のように説明した。

53) 本試験は、本薬が抗肥満症治療薬として販売されていた時期から Dravet 症候群患者を対象とした臨床研究として開始され、一部のコホートとして、本剤の臨床試験（ZXIIS2015-004 試験）が含まれている。

- 本剤と STP を併用する場合、本薬（未変化体）の曝露量が増大し、ZX008-1505 試験のパート 1 及び試験 2 のコホート 1 のデータを用いて構築した生理学的薬物速度論モデルを用いた結果から、STP 非併用下で本剤 0.8 mg/kg/日（最高用量 30 mg/日）を投与したときの曝露量と STP 併用下で本剤 0.5 mg/kg/日（最高用量 20 mg/日）を投与したときの曝露量は同様であると推定されたことから、STP と併用する試験 2 コホート 2 の本剤の用法・用量を、0.5 mg/kg/日（最大 20 mg/日）を 1 日 2 回に分けて経口投与すると設定した（6.R.4 参照）。
- 試験 2 コホート 2 において、主要評価項目である T+M 期の 28 日間あたりの痙攣発作回数のベースライン期からの変化量について、本剤群で痙攣発作回数が減少し、本剤 0.5 mg/kg/日群とプラセボ群との間に統計学的な有意差が認められた（表 33 参照）。また、試験 2 コホート 2 における有害事象の発現状況は表 56 のとおりであり、プラセボ群と比べて本剤群で特段の懸念は認められなかった。

表 56 試験 2 コホート 2 における有害事象の発現状況

	プラセボ群 (44 例)	本剤 0.5 mg/kg/日群 (43 例)
すべての有害事象	42 (95.5)	42 (97.7)
重篤な有害事象	7 (15.9)	6 (14.0)
投与中止に至った有害事象	1 (2.3)	2 (4.7)

該当例数（割合（%））

- 以上より、STP を併用する場合は、本剤の用法・用量として、1 回 0.1～0.25 mg/kg（最大 20 mg/日）（フェンフルラミンとして 0.1～0.2 mg/kg（最大 17 mg/日））を 1 日 2 回経口投与すると設定することが適切と考えた。

7.R.6.3 対象となる年齢について

機構は、試験 1、試験 2 コホート 2 及び試験 3 は、2 歳～18 歳の Dravet 症候群患者を対象として実施されたことから、18 歳超の患者を本剤の投与対象に含めることの適切性について説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- Dravet 症候群の年齢が高い小児及び成人患者で多く認められる発作は、ミオクローニー発作、焦点性発作、非定型欠神発作等であり（*Pediatr Neurol* 2017; 68: 18-34）、小児期から青年期及び成人期まで痙攣発作の症候は類似している。
- 試験 1 及び試験 2 コホート 2 で初回投与時に 18～19 歳であった被験者 7 例（本剤 0.8 mg/kg/日群 2 例、本剤 0.5 mg/kg/日群 1 例、プラセボ群 4 例）の部分集団解析の結果は表 57 のとおりであり、T+M 期の 28 日間あたりの痙攣発作回数のベースラインからの変化率は、本剤群（3 例）で-64.8%～-96.7%、プラセボ群（4 例）で+29.2%～-35.5%であった。

表 57 試験 1 及び試験 2 コホート 2 における 18 歳以上の被験者を対象とした痙攣発作回数

投与群	評価例数	28 日間あたりの痙攣発作回数		ベースラインからの変化率 (%) ^{a)}
		ベースライン期	T+M 期	
プラセボ群	4	23.3	19.5	-16.7
本剤群	3	14.7	4.9	-79.9

中央値

a) (ベースライン期から T+M 期の 28 日間あたりの痙攣発作回数の変化量) ×100 / (ベースライン期の 28 日間あたりの痙攣発作回数) により算出。

- 2018 年 2 月以降、継続投与試験（CTD 5.3.5.2-1～3: ZX008-1503 試験）には、試験 1、試験 2 コホート 2 又は試験 3 に参加しておらず、スクリーニング時の年齢が 18 歳超～35 歳以下の患者も参加可

能な計画とした。18歳超35歳以下の被験者28例（平均年齢25.4歳（範囲：19.3～33.3歳））が組み入れられ、本剤の投与が開始された。そのうち、非盲検継続投与期のベースライン及びベースライン後の発作日誌データが記録されている被験者は17例であり、当該被験者集団における非盲検継続投与期の28日間あたりの痙攣発作回数のベースラインからの減少率（中央値）は50.2%であり、28日間あたりの痙攣発作回数がベースラインから50%以上減少した被験者の割合は52.9%（9/17例）であった。また、有害事象は92.9%（26/28例）、重篤な有害事象は15.4%（4/28例）に認められ、認められた重篤な有害事象は、てんかん・扁桃炎・急性精神病・嗜眠・足関節部骨折1例、大腸炎・脱水・精巣上体炎・胃腸炎1例、足骨折1例、痙攣発作1例であった。いずれの重篤な有害事象も本剤との因果関係は否定されている。

- したがって、18歳以上のDravet症候群患者に対しても本剤の有効性は期待でき、安全性に特段の問題は認められていないことから、本剤の投与対象に含めることは可能と考える。

機構は、上記7.R.6.1～7.R.6.3の検討を踏まえ、本剤の用法・用量について以下のように考える。

- STPを併用しない場合の用法・用量として、1回0.1～0.4 mg/kg（最大30 mg/日）（フェンフルラミンとして0.1～0.35 mg/kg（最大26 mg/日））を1日2回経口投与すると設定することに問題はない。
- STPを併用する場合の用法・用量として、1回0.1～0.25 mg/kg（最大20 mg/日）（フェンフルラミンとして0.1～0.2 mg/kg（最大17 mg/日））を1日2回経口投与すると設定することに問題はない。
- ただし、成人の食欲抑制剤として本薬40～60 mg/日を投与した際に、心臓弁膜異常との関連が認められていることを考慮すると、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。
- 投与対象となる患者を2歳以上の小児とすることに問題はない。また、限られた被験者数ではあるものの18歳超の被験者における有効性は示唆されており、18歳超の被験者における安全性に懸念は示されていないことから、18歳超の患者を本剤の投与対象とすることは可能である。
- 用法・用量の適切性については、専門協議における検討も踏まえて最終的に判断する。

7.R.7 本剤の適正使用について

申請者は、添付文書の注意喚起を徹底するための本剤の製造販売後における適正使用及び安全性確保のための具体的な方策について、以下のように説明している。

- 本剤の使用に当たっては、心臓弁膜疾患及び肺動脈高血圧症のリスク管理策として、心臓モニタリングを実施する必要がある。心臓弁膜疾患に関して、添付文書における注意喚起に加え、医療従事者向け及び患者向け資料において、定期的な心エコー検査によるモニタリングを実施し、本剤の投与開始の可否や投与継続の可否の判断を行うとともに、循環器科の専門医との連携により適切な対応がとられるよう注意喚起する（7.R.3.3参照）。
- 本剤投与により食欲減退・体重減少が生じるリスクがあることから（7.R.3.4参照）、定期的な体重計測及び患者の状態を観察するよう、医療従事者及び患者・家族へ、資料を使用して情報提供を行う。

機構は、本剤の適正使用のための必要な方策について、申請者の対応に加えて、以下に対応する必要があると考える。

- 患者向け資材において、保護者等が本剤を適切に投与できるように、投与方法等について情報提供する必要がある。
- 食欲抑制等を目的とした本剤の適応外での使用を避けるため、医療従事者向け資材において本剤の投与対象について十分な情報提供を行うとともに、患者向け日誌等を用いて本剤の用量を記録する等、本剤の適正使用を推進する必要がある。

7.R.8 製造販売後の検討事項について

申請者は、使用実態下における本剤の安全性に関する情報を収集するため、製造販売後調査として、本剤が投与された全患者を対象に、観察期間 1～8 年、目標症例数 600 例とする特定使用成績調査を実施予定であると説明している。

機構は、提出された臨床試験において、日本人 Dravet 症候群患者における本剤の投与経験は極めて限られていること等を踏まえると、製造販売後調査において、本剤が投与された全症例の背景情報、有効性、安全性等に関する情報を可能な限り早期に偏りなく収集し、適正使用に必要な情報提供を早期に行う必要があると考える。製造販売後の検討事項の適切性については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断する。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の Dravet 症候群に伴うてんかん発作の治療に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は、Dravet 症候群における新たな治療選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考えられる。また機構は、安全性、効能・効果、用法・用量、適正使用及び製造販売後の検討事項等については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和4年8月12日

申請品目

[販売名] フィンテプラ内用液 2.2 mg/mL
[一般名] フェンフルラミン塩酸塩
[申請者] Zogenix Japan 株式会社 (現 ユーシービージャパン株式会社)
[申請年月日] 令和3年12月21日

[略語等一覧]
別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成20年12月25日付け 20達第8号)の規定により、指名した。

1.1 有効性及び効能・効果について

機構は、日本人 Dravet 症候群患者における本剤の有効性は、主に国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-3: 試験 3) の成績に基づき評価することは可能であり、試験 3 の主要評価項目である T+M 期の 28 日間あたりの痙攣発作回数のベースライン期からの変化量において、プラセボ群と比較して本剤群で有意に減少していることから、本剤の有効性が示されていると考えた (審査報告 (1) 7.R.2.2 及び 7.R.2.3 参照)。また、機構は、主な発作型における有効性は一貫して認められており、効能・効果において発作型を限定しないことは可能と考えた。ただし、機構は、本剤の臨床試験 (CTD 5.3.5.1-1: 試験 1、CTD 5.3.5.1-2: 試験 2 コホート 2、試験 3) は、いずれも既存の抗てんかん薬と併用するデザインで実施されていること、Dravet 症候群に対する治療は併用療法が主流であり、本剤も他の抗てんかん薬との併用療法として使用されることが想定されるとの申請者の説明を踏まえると、効能・効果において、本剤は既存の抗てんかん薬でてんかん発作を十分にコントロールできない場合に併用療法で使用されることを明確にすべきと考えた (審査報告 (1) 7.R.5 参照)。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

以上を踏まえ、機構は、本剤の効能・効果を以下のように整備するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応した。

[効能・効果]

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

1.2 安全性について

機構は、本剤の安全性について、今般提出された臨床試験成績等を踏まえ、特に、心臓弁膜症、肺動脈性肺高血圧症、セロトニン症候群、食欲減退、体重減少について注意する必要があるものの、適切な注意喚起の下であれば管理可能であり、本剤の安全性は許容可能と考えた（審査報告(1) 7.R.3 参照）。また、機構は、上記事象に対する注意喚起について、主に以下のように考えた（審査報告(1) 7.R.3 参照）。

- 添付文書の重要な基本的注意の項において、本剤と同様の機序で心臓弁膜異常のリスクを有する麦角系ドパミンアゴニストのモニタリングの内容と同様に、心エコー検査に加えて、医師による十分な観察（聴診等の身体所見、胸部 X 線、CT 等）を行うよう注意喚起する必要がある。
- 心臓弁膜異常又は肺動脈性肺高血圧症を認めた場合には本剤の中止を含む適切な対処を検討する必要があることから、心エコー検査による投与開始時の評価及び定期的なモニタリングは循環器を専門とする医師等との連携のもとで実施することを、添付文書の警告及び重要な基本的注意の項で注意喚起することが適切である。
- Dravet 症候群が希少な疾患であり治療選択肢が限られていることを考慮すると、上記の注意喚起を適切に実施することを前提とすれば、臨床試験において除外された心血管系又は心肺系に異常のある患者、若しくは心血管系又は脳血管疾患の既往歴のある患者を一律に禁忌としないことは許容可能である。
- セロトニン症候群は本剤の作用機序から想定される事象であること、臨床試験でセロトニン症候群の可能性のある症例が 1 例認められていること及びセロトニン症候群は重症化した場合には横紋筋融解症等を併発する可能性が高くなり、死亡に至る場合もあることを考慮すると、添付文書の重大な副作用の項において、他剤との併用に限らず本剤の投与によりセロトニン症候群が発現する可能性があることについて注意喚起する必要がある。
- 本剤投与により、食欲減退及び体重減少が認められることから、添付文書において注意喚起することに加えて、医療従事者向け資材及び患者向け資材においても情報提供をする必要がある。

以上の機構の判断は、専門委員に概ね支持された。また、専門委員から、以下の意見が示された。

- 心臓弁膜症及び肺動脈性肺高血圧症をモニタリングする方法として、CT に伴う被爆のリスクも考慮し、幼児や小児が多い Dravet 症候群患者において、定期的な CT の実施を求めることは避けた方がよい。
- 心臓弁膜症及び肺動脈性肺高血圧症をモニタリングする方法に心電図を含めることを勧める。

以上を踏まえ、機構は、添付文書において必要な注意喚起を行うよう、また医療従事者向け資材及び患者向け資材において必要な情報提供を行うよう申請者に指示し、申請者は適切に対応した。

1.3 用法・用量について

機構は、本剤の用法・用量を、STP 非併用時の用法・用量として、1 回 0.1～0.4 mg/kg（最大 30 mg/日）（フェンフルラミンとして 0.1～0.35 mg/kg（最大 26 mg/日））を 1 日 2 回経口投与すると設定すること、STP 併用時の用法・用量として、1 回 0.1～0.25 mg/kg（最大 20 mg/日）（フェンフルラミンとして 0.1～0.2 mg/kg（最大 17 mg/日））を 1 日 2 回経口投与すると設定すること、投与対象は 18 歳超を含めて 2 歳以上とすることに問題はないと考えた（審査報告(1) 7.R.6 参照）。また、機構は、海外において成人

の食欲抑制剤として本薬 40～60 mg/日を投与した際に、心臓弁膜異常との関連が認められていることを考慮すると、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を、添付文書の用法及び用量に関連する注意の項において注意喚起する必要があると考えた（審査報告（1）7.R.6 参照）。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

以上を踏まえ、機構は、本剤の用法・用量を以下のように整備し、添付文書の用法及び用量に関連する注意の項に以下の内容を記載するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応した。

[用法・用量]

(1) スチリペントールを併用する場合

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

(2) スチリペントールを併用しない場合

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

[用法及び用量に関連する注意]

本剤の投与量は必要最小限となるよう、患者ごとに慎重に観察しながら調節すること。

1.4 適正使用について

機構は、申請者が考える適正使用及び安全性確保のための方策に加え、2歳以上への小児に対する使用に当たり、保護者等が本剤を適切に投与できるよう、投与方法等について情報提供の必要があると考えた。また、食欲抑制等を目的とした本剤の適応外での使用を避けるため、医療従事者向け資材において本剤の投与対象について十分な情報提供を行うとともに、患者向け日誌等を用いて本剤の用量を記録する等、本剤の適正使用を推進する必要があると考えた（審査報告（1）7.R.7 参照）。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

以上を踏まえ、機構は、医療従事者向け資材及び患者向け資材において必要な情報提供を行うこと、本剤の用量や発作頻度を記録するための患者向け資材として患者日誌を作成するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応した。

1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の「7.R.8 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表58に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表59に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 58 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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
<ul style="list-style-type: none"> 心臓弁膜疾患 肺動脈性肺高血圧症 食欲減退、体重減少 	<ul style="list-style-type: none"> セロトニン症候群 自殺念慮・自殺企図 	<ul style="list-style-type: none"> Dravet 症候群患者における長期安全性
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 59 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査 特定使用成績調査（全例調査） 製造販売後臨床試験^{a)} 	<ul style="list-style-type: none"> 医療従事者向け資材（フィンテプラ[®]内用液 2.2 mg/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[®]を服用される患者様、ご家族様へ）の作成、配布 市販直後調査による情報提供

a) 本剤の承認取得後に長期継続投与試験（ZX008-1503 試験）を製造販売後臨床試験に読み替えて実施。

以上を踏まえ機構は、上記の事項を検討するための製造販売後調査を実施するよう申請者に求めた。

申請者は、Dravet 症候群患者を対象として、表 60 に示す特定使用成績調査を実施することを説明した。

表 60 使用成績調査計画の骨子（案）

目的	使用実態下における本剤を長期投与したときの安全性及び有効性について検討する。
調査方法	全例調査方式
対象患者	本剤が投与されたすべての Dravet 症候群患者
観察期間	1～8 年間
予定症例数	600 例
主な調査項目	患者背景（性別、年齢、体重、合併症、Dravet 症候群の発症年月、SCN1A 遺伝子変異の遺伝子検査及び変異の有無、発作型、前治療薬等） 本剤の投与状況（1 日投与量、投与期間、投与量変更理由、中止理由等） 併用薬の投与状況 有害事象、心エコー検査 発作の発現状況

機構は、以上について了承するが、本調査により得られた結果について、速やかに医療現場に情報提供が必要があると考えます。

2. 審査報告（1）の訂正事項

審査報告（1）の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
p46	表 36	本剤 0.5 mg/日群	本剤 0.5 mg/kg/日群

3. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

3.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

3.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-3）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

4. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本品目は希少疾病用医薬品であることから再審査期間は 10 年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

[効能・効果]

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

[用法・用量]

(1) スチリペントールを併用する場合

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

(2) スチリペントールを併用しない場合

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

[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。
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。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ALT	Alanin 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
AUC	Area under concentration-time curve	濃度-時間曲線下面積
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein	乳がん耐性タンパク
BiP	Binding immunoglobulin protein	結合免疫グロブリンタンパク質
BMI	Body mass index	体格指数
Caco-2	Cancer Coli-2	—
CL	Clearance	クリアランス
CLB	Clobazam	クロバザム
CLcr	Creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CLd	Apparent distributional clearance	見かけの分布クリアランス
C _{max}	Maximum concentration	最高濃度
CT	Computed Tomography	コンピュータ断層撮影
CTD	Common Technical Document	コモン・テクニカル・ドキュメント
EC ₅₀	half maximal (50%) effective concentration	50%有効濃度
ED ₅₀	median effective dose	50%有効量
eGFR	estimated Glomerular Filtration Rate	推定糸球体ろ過量
GABA	γ- aminobutyric acid	γ-アミノ酪酸
HEK	Human Embryonic Kidney	ヒト胎児由来腎臓細胞
hERG	human ether-à-go-go related gene	ヒト急速活性型遅延整流カリウムチャネル遺伝子
HLGT	High Level Group Terms	高位グループ語
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
5-HT	5-hydroxytryptamine	セロトニン
IC ₅₀	Half Maximal (50%) Inhibitory Concentration	50%阻害濃度
IR	Infrared Absorption Spectrum	赤外吸収スペクトル
ISS-DB	Integrated Summary of Safety-double-blind	—
Ka	Absorption rate constant	吸収速度定数
Ki	Inhibitory Constant	阻害定数
LC-MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム型質量分析
LTS-DB	long-term safety- double-blind	—
MAO	Monoamine oxidase	モノアミン酸化酵素
MATE	Multidrug and toxic extrusion transporter	—
MDCK	Madin-Darby Canine Kidney Strain	イヌ腎臓尿細管上皮細胞
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
mITT	Modified Intent-to-Treat	—
NADP	Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
NMDA	N-methyl-D-aspartic acid	N-メチル-D-アスパラギン酸
NMR	Nuclear Magnetic Resonance Spectrum	核磁気共鳴スペクトル

