

## 目次

2.5 臨床に関する概括評価 .....	8
2.5.1 製品開発の根拠.....	8
2.5.1.1 ドラベ症候群 .....	8
2.5.1.1.1 ドラベ症候群の診断及び臨床的特性.....	8
2.5.1.1.2 既存治療（標準治療） .....	9
2.5.1.2 ドラベ症候群のアンメットメディカルニーズ.....	11
2.5.1.3 申請予定の効能・効果と用法・用量.....	13
2.5.1.4 ZX008 の開発 .....	13
2.5.1.4.1 fenfluramine の臨床の歴史 .....	13
2.5.1.4.2 fenfluramine による発作治療.....	14
2.5.1.4.3 ZX008 の臨床開発計画 .....	16
2.5.1.4.3.1 米国及び EU での承認申請のための ZX008 の臨床開発計画.....	16
2.5.1.4.3.2 本邦での新薬承認申請のための ZX008 の臨床開発計画 .....	19
2.5.1.5 GCP の遵守.....	24
2.5.1.6 規制当局によるガイダンス及び助言の概要 .....	24
2.5.1.6.1 FDA 及び欧州規制当局との協議.....	24
2.5.1.6.2 PMDA／厚生労働省との協議.....	31
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価.....	33
2.5.2.1 生物薬剤学的分類.....	33
2.5.2.2 製剤の開発 .....	33
2.5.2.3 生体試料中薬物濃度分析法.....	34
2.5.2.3.1 バリデーション.....	35
2.5.2.3.2 試験内 Quality Control 試料分析の要約.....	35
2.5.2.4 生物薬剤学試験 .....	35
2.5.2.4.1 相対的バイオアベイラビリティ及び代謝.....	35
2.5.2.4.2 生物学的同等性試験.....	35
2.5.2.4.3 食事の影響 .....	36
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価.....	37
2.5.3.1 背景及び概観 .....	37
2.5.3.2 臨床薬理 .....	39
2.5.3.2.1 化学名及び構造.....	39
2.5.3.2.2 吸収 .....	39
2.5.3.2.3 分布 .....	40
2.5.3.2.4 代謝 .....	40
2.5.3.2.5 排泄 .....	40
2.5.3.3 薬物動態 .....	40
2.5.3.3.1 健康被験者での fenfluramine 及び norfenfluramine の PK パラメータの要約 .....	41

2.5.3.3.2	ドラベ症候群患者での fenfluramine 及び norfenfluramine の PK パラメータの要約	45
2.5.3.4	内因性因子に関連した薬物動態	47
2.5.3.4.1	年齢及び体重	47
2.5.3.4.2	肝機能障害及び腎機能障害	48
2.5.3.4.3	性別	51
2.5.3.4.4	人種/民族	51
2.5.3.4.5	妊婦及び授乳婦	51
2.5.3.5	外因性因子に関連した薬物動態	52
2.5.3.5.1	喫煙	52
2.5.3.6	薬物間相互作用	52
2.5.3.6.1	In vitro での他剤に対する ZX008 の影響	52
2.5.3.6.2	In vitro での fenfluramine に対する他剤の影響	52
2.5.3.6.3	In vivo での薬物相互作用	53
2.5.3.6.3.1	スチリペントール、クロバザム及びバルプロ酸	53
2.5.3.6.3.2	Cannabidiol	54
2.5.3.6.3.3	CYP 阻害剤及び誘導剤	54
2.5.3.7	遺伝的に起こり得る影響	55
2.5.3.8	母集団薬物動態モデル	55
2.5.3.9	生理学的薬物速度論 (PBPK) 解析	55
2.5.3.10	用量比例性	56
2.5.3.11	薬力学及び作用機序	56
2.5.3.11.1	作用機序	56
2.5.3.11.2	心血管系への影響	56
2.5.3.11.3	体重減少	57
2.5.3.12	曝露-反応解析	57
2.5.3.13	臨床薬理の結論	58
2.5.4	有効性の概括評価	60
2.5.4.1	試験デザイン	60
2.5.4.1.1	試験 1	61
2.5.4.1.2	試験 2 コホート 2	62
2.5.4.1.3	試験 3	62
2.5.4.1.4	1503 試験	63
2.5.4.2	有効性の評価項目	64
2.5.4.3	試験集団	64
2.5.4.4	統計手法	65
2.5.4.5	有効性の結果	66
2.5.4.5.1	有効性の主要評価項目	66
2.5.4.5.2	有効性の副次評価項目	66

---

2.5.4.5.2.1	事後感度分析 (DCR 前データ)	70
2.5.4.5.3	部分集団別の有効性	70
2.5.4.5.4	日本人被験者の有効性の結果	72
2.5.4.6	ドラベ症候群を対象としたその他の臨床経験	73
2.5.4.7	有効性の結論	74
2.5.5	安全性の概括評価	76
2.5.5.1	よくみられた重篤でない有害事象	78
2.5.5.2	重篤な有害事象	84
2.5.5.3	各試験結果の類似性及び相違点	89
2.5.5.4	投与量、投与方法及び投与期間と有害事象との関連性	90
2.5.5.4.1	投与量及び投与方法と有害事象との関連性	90
2.5.5.4.2	投与期間と有害事象との関連性	90
2.5.5.5	文献レビュー	91
2.5.6	ベネフィットとリスクに関する結論	97
2.5.6.1	治療の背景	97
2.5.6.1.1	疾患又は症状	97
2.5.6.1.2	既存の治療法	97
2.5.6.2	ベネフィット	99
2.5.6.3	リスク	108
2.5.6.3.1	臨床的安全性の要約	110
2.5.6.3.2	重要な潜在的リスク	112
2.5.6.3.3	特別な患者集団、乱用、離脱症状及び曝露解析	113
2.5.6.3.4	リスクの要約	114
2.5.6.4	ベネフィット・リスク評価	115
2.5.7	参考文献	117

### 表目次

表 2.5-1	本邦の新薬承認申請に用いた臨床データパッケージ	21
表 2.5-2	併合解析の対象集団	23
表 2.5-3	FDA との協議内容の概要	25
表 2.5-4	欧州規制当局との協議内容の概要	29
表 2.5-5	PK データを収集した臨床試験 (Zogenix 社が実施) の要約	41
表 2.5-6	健康被験者での fenfluramine の PK パラメータ (幾何平均値 [幾何 CV%])	42
表 2.5-7	健康被験者での norfenfluramine の PK パラメータ (幾何平均値 [幾何 CV%])	43
表 2.5-8	ドラベ症候群患者での fenfluramine 及び norfenfluramine の PK パラメータ (定常状態) の事後推定値 (幾何平均値 [CV%]) (試験 1、試験 2 コホート 2 及び試験 3)	47
表 2.5-9	安全性データパッケージに含められた ZX008 の臨床試験	76

表 2.5-10	ZX008 のいずれかの用量群で発現割合が 8%以上かつ ZX008 のいずれかの用量群の発現割合がプラセボ群に比べて高かった TEAE (ISS-DB-安全性解析対象集団) .....	81
表 2.5-11	ZX008 のいずれかの用量群で発現割合が 8%以上かつ ZX008 のいずれかの用量群の発現割合がプラセボ群に比べて高かった TEAE (安全性解析対象集団、試験 3) .....	82
表 2.5-12	弁逆流の有害事象 (ISS-DB-安全性解析対象集団、1503 試験の外国人を対象とした中間解析の安全性解析対象集団) .....	84
表 2.5-13	MedDRA SOC 別及び PT 別の重篤な TEAE .....	86
表 2.5-14	MedDRA SOC 別及び PT 別の重篤な TEAE (安全性解析対象集団、試験 3) .....	89
表 2.5-15	fenfluramine のプラセボ対照試験 (患者数 30 例以上及び/又は試験期間 8 週間以上) の文献報告 .....	92
表 2.5-16	dexfenfluramine のプラセボ対照試験 (患者数 30 例以上及び/又は試験期間 8 週間以上) の文献報告 .....	94
表 2.5-17	主要評価項目及び主な副次評価項目 (試験 1、試験 2 コホート 2、試験 3) .....	101

### 図目次

図 2.5-1	1501 試験及び 1502 試験から試験 1 及び試験 3 に併合された無作為化被験者数.....	17
図 2.5-2	第 III 相試験及び ISE に用いた解析対象集団の概略図.....	61
図 2.5-3	T+M 期の痙攣発作回数 (28 日間あたり) のベースラインからの変化率の中央値 (ISE-DB-mITT 集団) .....	104
図 2.5-4	T+M 期の痙攣発作回数 (28 日間あたり) のベースラインからの変化率の中央値 (mITT 集団、試験 3) .....	105
図 2.5-5	痙攣発作回数 (28 日間あたり) のコア試験ベースラインからの変化率の中央値 (LTE-DB 解析対象集団) .....	106

## 略語・略号一覧

略語・略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
5-HT	5-hydroxytryptamine	5-ヒドロキシトリプタミン
AED	antiepileptic drug	抗てんかん薬
AEMPS	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios	—
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC <sub>0-24</sub>	area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours	0～24 時間の血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC <sub>0-inf</sub>	area under the plasma concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity	0～無限大時間の血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC <sub>0-t</sub>	area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the last measured concentration	0～最終測定可能時点の血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC <sub>tau</sub> , AUC <sub>0-tau</sub>	area under the plasma concentration-time curve over a dosing interval tau	1 投与間隔の血漿中濃度－時間曲線下面積
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク質
BCS	Biopharmaceutics Classification System	—
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte	—
BID	twice daily	1 日 2 回
BL	baseline	ベースライン
BMI	body mass index	—
BRIEF	Behavior Rating Inventory of Executive Function	行動評価実行機能一覧
CAS	Chemical Abstract Service	—
CBD	cannabidiol	—
CBG	College ter Beoordeling van Geneesmiddelen	—
CDC	Centers for Disease Control and Prevention	—
CGI-I	Clinical Global Impression - Improvement	臨床全般印象度－改善度
CHMP	Committee for Medicinal Product for Human Use (EMA)	—
CI	confidence interval	信頼区間
CLB	clobazam	クロバザム
C <sub>max</sub>	peak plasma drug concentration	最高血漿中濃度
C <sub>max,ss</sub>	peak plasma drug concentration at steady state	定常状態での最高血漿中濃度
CMC	chemistry, manufacturing, and controls	化学、製造及び品質管理
C <sub>min</sub>	minimum plasma drug concentration	最低血漿中濃度
COMP	Committee for Orphan Medicinal Products	—
CSF	convulsive seizure frequency	痙攣発作回数
CSR	clinical study report	治験総括報告書
CT	computed tomography	コンピュータ断層撮影
CV	coefficient of variation	変動係数
CV ISS	Integrated Summary of Cardiovascular Safety	—
CYP	cytochrome P450	シトクロム P450
DB	double-blind	二重盲検
DCR	Data Change Request	—
DDI	drug-drug interaction	薬物相互作用
DHHS	Department of Health and Human Services, US	米国保健福祉省
DMA	Danish Medicines Agency	—
EAP	Early Access Program	早期アクセスプログラム
ECG	electrocardiogram	心電図

略語・略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
ECHO	echocardiogram, echocardiography	心エコー（図）
eDiary	electronic diary	電子日誌
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
EMA	European Agency for the Evaluation of Medicinal Products	—
EU	European Union	欧州連合
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
HDPE	high density polyethylene	高密度ポリエチレン
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
ICPD	Institute for Clinical Pharmacodynamics	—
ILAE	International League Against Epilepsy	国際抗てんかん連盟
IND	Investigational New Drug	—
INN	International Nonproprietary Name	国際一般名
ISE	Integrated Summary of Efficacy	—
ISS	Integrated Summary of Safety	—
JAN	Japanese Accepted Name	医薬品一般的名称
LC-MS/MS	liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー—タンデム質量分析
LTE	long-term efficacy	—
LTS	long-term safety	—
MAA	Marketing Authorisation Application	販売承認申請（EU）
MATE	multidrug and toxin extrusion protein	—
Max	maximum	最大値
MEB	Medicines Evaluation Board	—
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MHRA	Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency	—
Min	minimum	最小値
mITT	Modified Intent-to-Treat	—
MR	mitral valve regurgitation	僧帽弁逆流
NC	not calculated	算出せず
NDA	New Drug Application	新薬承認申請
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporter protein	有機アニオントランスポータータンパク質
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
OL	open-label	非盲検
OLE	open-label extension	非盲検継続
PASP	pulmonary artery systolic pressure	肺動脈収縮期圧
PBO	placebo	プラセボ
PBPK	physiologically-based pharmacokinetic(s)	生理学的薬物速度論
PDCO	Paediatric Committee	—
PDR	Physicians' Desk Reference	—
PedsQL	Pediatric Quality of Life Inventory	小児科 QOL インベントリー
P-gp	P-glycoprotein	P糖タンパク質
PIP	paediatric investigation plan	小児試験計画

略語・略号	略していない表現 (英語)	略していない表現 (日本語)
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	医薬品医療機器総合機構
PRAC	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee	—
PT	preferred term	基本語
QC	quality control	—
QOL	quality of life	生活の質
QOLCE	Quality of Life in Childhood Epilepsy	小児期てんかん QOL 質問票
QTc	QT interval corrected for heart rate	心拍数で補正した QT 間隔
QTcF	QT interval corrected for heart rate using Fridericia's formula	Fridericia 式を用いて心拍数で補正した QT 間隔
RTF	Refusal to File	—
SAE	serious adverse event	重篤な有害事象
SAF	Safety (Population)	安全性 (解析対象集団)
SAP	statistical analysis plan	統計解析計画書
<i>SCN1A</i>	sodium voltage-gated channel alpha subunit 1	電位依存性ナトリウムチャンネル $\alpha$ サブユニット 1
SD	standard deviation	標準偏差
SDTM	Study Data Tabulation Model	—
SME	small and medium-sized enterprise	中小企業
SOC	system organ class	器官別大分類
STP	stiripentol	スチリペントール
SUDEP	sudden unexpected death in epilepsy	てんかんの予期しない突然死
T+M	Titration + Maintenance	漸増期と維持期の統合期間
TEAE	treatment-emergent adverse event	治験薬投与下で発現した有害事象
THC	tetrahydrocannabinol	—
$t_{1/2}$	elimination half-life	終末相の半減期
$T_{max}$	time to peak plasma drug concentration	最高血漿中濃度到達時間
TQT	thorough QT/QTc (study)	QT/QTc 評価 (試験)
ULN	upper limit of normal	正常範囲上限
US	United States	米国
USAN	United States Adopted Name	米国一般名
VPA	valproic acid, valproate	バルプロ酸
WRO	written response only	—

## 2.5 臨床に関する概括評価

### 2.5.1 製品開発の根拠

ZX008 は、有効成分として fenfluramine hydrochloride (フェンフルラミン塩酸塩) 2.5 mg/mL (fenfluramine 2.2 mg/mL) を含有する経口液剤である。Zogenix 社は、ドラベ症候群に伴うてんかん発作の治療として、ZX008 を開発した。fenfluramine は、dexfenfluramine 及び levofenfluramine を含有するラセミ化合物である。d 体又は(+ )体 (別称 : dexfenfluramine 又は dextrofenfluramine) の立体化学構造は S-光学異性体に該当し、l 体又は(- )体 (levofenfluramine) の立体化学構造は R-光学異性体に該当する。

ZX008 の開発中、試験報告書には ZX008 の用量を fenfluramine hydrochloride として表記していた。そのため、本申請資料でも ZX008 の用量を fenfluramine hydrochloride として表記する。

#### 2.5.1.1 ドラベ症候群

以前は乳児重症ミオクロニーてんかんとして知られていたドラベ症候群は、希少かつ重度な形態のてんかんであり、1978 年に Charlotte Dravet によって初めて報告された (Dravet 1992; Dravet 2011)。国際抗てんかん連盟 (ILAE) は、ドラベ症候群をてんかん性脳症とみなし、「原因疾患のみからの発症が予測される障害以外に、てんかん性活動自体が直接、追加的な認知障害及び行動障害に寄与し、てんかん性活動を抑制することで、この追加的障害が最小限に抑えられる可能性がある病態」と位置付けている (Scheffer 2017)。

ドラベ症候群の発現率は 20000~40000 人に 1 人と推定されている (Hurst 1990; Dravet 2011)。近年の調査によると、米国では出生児 15700 人に 1 人 (Wu 2015)、欧州連合 (EU) では 20000 人に 1 人未満 (欧州医薬品庁 [EMA] 2014) に発症する可能性が示唆された。ドラベ症候群は、3 歳より前に発症する重度のてんかんの 7% を占めている (Ceulemans 2004)。本邦では、ドラベ症候群を対象とした全国的な疫学調査は報告されていないが、岡山県の疫学データに基づく、ドラベ症候群の有病率は 13 歳未満の小児 28000 人当たり 1 人と推定されている (Oka 2006)。指定難病 140 ドラベ症候群に関する厚生労働省の報告による国内患者数は約 3000 人である (Ministry of Health, Labour and Welfare 2016)。

##### 2.5.1.1.1 ドラベ症候群の診断及び臨床的特性

ドラベ症候群の診断は臨床兆候及び症状に基づいて行う。電位依存性ナトリウムチャンネル  $\alpha$  サブユニット 1 (SCN1A) 遺伝子変異の存在が同疾患のマーカーとなる可能性はあるが、決定的ではない (Dravet 2011; Fujiwara 2006)。ドラベ症候群は、通常少なくとも 1 歳までは診断されない (Cooper 2016)。ドラベ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。一般的に、最初の発作は生後 1 年まで (通常生後 5~8 ヶ月) の、発作以外は健康な乳児に発現し、ほとんどの場合、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の間代発作から成る (Orphanet 2014; Ceulemans 2004; Dravet 2011; Brunklaus 2012; Takayama 2014)。標準的な抗てんかん薬 (特に、フェニトイン及びカルバマゼピンなどのナトリウムチャンネル拮抗薬) では効果不十分であるか又は発作が悪化する (Dravet 2011)。

生後1年以降にしばしば他の型の発作が高頻度で起こり始め、発作型に(1)全般性間代発作、全般性強直間代発作又は交代性一側性間代発作から成る痙攣発作、(2)ミオクロニー発作(1~5歳で発現)、(3)非定型欠伸(生後4ヵ月~6歳の間、又は以降の様々な年齢で発現)、(4)二次性全般化の有無を問わない焦点性発作(生後4ヵ月~4歳で発現)又は(5)まれな強直発作がある(Dravet 2011)。ドラベ症候群患者(特に、より若い患者)では、傷害及び入院に至るてんかん重積状態のリスクがより高い(Ceulemans 2004)。

ドラベ症候群患者には、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も発現する(Dravet 2011)。発達の遅延及び停滞は、通常生後2年以内に明らかに認められるようになり、その後、自閉症様行動や注意欠陥障害などの認知障害及び神経行動障害がみられるようになる。6歳頃に認知障害が安定する小児もいるが、認知障害の程度は、少なくともある程度、発作の頻度と相関すると考えられ、繰り返し発症する脳低酸素症及び場合によれば神経炎症が原因であることが示唆されている(Acha 2014)。程度は異なるものの、すべての患者に持続性の発達障害が生じる。成人期まで生存した患者の大半は、24時間体制の介護を必要とし、場合によっては最終的にケア施設に入居することになる。

ドラベ症候群の死亡リスクは高く、小児期の死亡の原因はてんかんの予期しない突然死(SUDEP)が多い。SUDEPは、現在ドラベ症候群の死因として最も多く報告されている。2017年の調査では、ドラベ症候群患者で報告された死亡例の56%がSUDEPであり、1~3歳及び18歳超での発症が最も多い(Gataullina 2017b)。ドラベ症候群に特異的なSUDEP発現率は1000人年あたり9.32と報告されており(Cooper 2016)、これは一般的なてんかん患者集団で報告されているSUDEP発現率の6倍である(Skluzacek 2011)。米国神経学会の最新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の発現であり、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している(Harden 2017)。ドラベ症候群患者の約45%は、複数の抗てんかん薬を投与されているにもかかわらず月4回以上の強直間代発作が発現する(Aras 2015)。本邦では、ドラベ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%を占めている(Sakauchi 2011)。

#### 2.5.1.1.2 既存治療(標準治療)

ILAEなどが推奨するドラベ症候群の確立された治療法は現時点で存在しないが、治療の中心となる3つの主要戦略は以下のとおりである。

- 中核体温37°C超で生じる高熱誘発性の熱性痙攣の予防
- 長時間持続するてんかん重積状態予防のためのベンゾジアゼピンを用いた適切なレスキュー治療
- 全発作型の頻度及び持続時間を最小限に抑えるための抗てんかん薬による維持療法(Schoonjans 2017)

ドラベ症候群の早期診断は、(1)使用可能な最適治療法を選択し、ナトリウムチャンネル拮抗薬などの症状を悪化させる薬剤の使用を避けるため、(2)侵襲的な検査の必要性をなくすため、又はてんかん切除術などのリスクを伴う治療を避けるため、極めて重要である。ドラベ症候群の治療では、副作用を忍容可能な程度にとどめた発作の治療とし、かつ、てんかん重積状態を

予防し、併存疾患や死亡リスクを軽減するような薬剤の最適な組み合わせを見つけることである。治療の最優先事項は、持続性の痙攣発作やてんかん重積状態を消失又は著しく減少することである (Wirrell 2017)。

本邦の難病治療センターの診断・治療指針では、ドラベ症候群の治療法は「バルプロ酸 (VPA)、クロバザム (CLB)、スチリペンツール (STP)、臭化剤、トピラマートなどが用いられる。薬剤によっては悪化することがある。けいれん重積にはベンゾジアゼピン系薬剤などを使用する。ケトン食治療も行われる。」とされている (難病情報センター 2021)。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、ドラベ症候群の第一選択治療に VPA 又は CLB、第二選択治療に STP (VPA 及び CLB と併用)、トピラマート又はケトン食療法の追加を推奨した (Wirrell 2017)。欧州の専門家グループでは、2019 年、第一選択治療に VPA、第二選択治療に STP (CLB の併用の有無を問わない) の追加、第二選択の可能性のある治療に cannabidiol (CBD) 及び fenfluramine を提案し、第二選択治療のその他の選択肢として、ケトン食療法、CLB、トピラマート、臭化剤、迷走神経刺激療法を提案した (Cross 2019)。

現在、本邦ではドラベ症候群に伴うてんかん発作の治療として STP (ディアコミット®) のみが承認されており、CLB 及び VPA との併用が義務付けられている。STP はカナダ、欧州、米国でも承認されており、CLB との併用 (米国添付文書) 又は CLB 及び VPA との併用 (米国以外の添付文書) が義務づけられている。日本では承認されていないが、CBD もドラベ症候群に伴うてんかん発作の治療として米国 (Epidiolex®)、並びに欧州及びオーストラリア (Epidyolex®) で承認されている。また、fenfluramine (Fintepla®) がドラベ症候群に伴うてんかん発作の治療として米国及び欧州で承認されている。

STP が承認された臨床的根拠は、1 ヶ国で実施された 2 件の小規模な無作為化プラセボ対照試験 (STICLO-France 試験 [41 例]、STICLO-Italy 試験 [23 例])、及び複数件の長期非対照非盲検試験 (Thanh 2002; Wirrell 2013; Inoue 2015; De Liso 2016) から得られた。2 件のプラセボ対照試験では、発作回数を 8 週間の投与期とベースライン期で比較し、その結果、STP 群の発作回数はプラセボ群に比べて統計学的に有意に減少した。STICLO-France 試験及び STICLO-Italy 試験で報告された発作回数減少及び発作消失のデータは、ドラベ症候群患者に多く発現する痙攣発作の発作型である全般性強直発作及び全般性強直間代発作に基づいている。

本邦で初めて行われた STP の試験は、1~22 歳のドラベ症候群患者 25 例を対象とする非盲検試験であった。抗てんかん薬 1 剤以上の投与を受け、間代/強直間代発作が月 4 回以上認められる 1 歳以上のドラベ症候群患者に、本試験への参加を呼び掛けた。最初の治療期 (4 週間) では、50%を超える痙攣発作の減少が 14 例 (61%) に認められ、このうち 2 例で発作が消失した。第 2 治療期 (4 週間) では、50%を超える発作減少の維持が 11 例 (48%) に認められた (Inoue 2009)。Inoue が実施した 2 つ目の試験では、CLB 及び VPA (臭化剤の有無を問わない) 投与中に間代/強直間代発作回数 (30 日間当たり) が 4 回以上であったドラベ症候群患者 24 例に、STP を追加で 16 週間投与した。全体で、24 例中 16 例 (66.7%) の患者で間代又は強直間代発作の 50%の減少が認められ、4 例で間代又は強直間代発作が消失した (Inoue 2014)。19 例が

STP の投与をさらに最長 40 週間継続した。長期投与期終了時の 50%以上レスポonder率は 54%であった (Inoue 2015)。

STP と他の薬剤では複雑な薬物相互作用 (DDI) が認められるため、綿密なモニタリングが必要となり、副作用の管理が困難となる可能性がある。そのため、本邦では添付文書に「本剤はクロバザム及びバルプロ酸ナトリウムの代謝を阻害するため、本剤の投与開始又は増量により食欲減退、傾眠、ふらつき等が認められた場合には、各薬剤の血中濃度推移等を確認し、クロバザム及びバルプロ酸ナトリウムの減量についても考慮すること」と記載されている。

ドラベ症候群を適応とした承認を裏付ける CBD の有効性及び安全性のエビデンスは、2~18 歳の小児及び若年成人を対象とした補助療法としての CBD をプラセボと比較する国際共同、無作為化、二重盲検試験の 1 試験から得られた。本試験の結果は、発作回数の変化率の調整済み群間差 (CBD 群 [20 mg/kg/日投与] vs. プラセボ群) の中央値が 22.8% ( $p=0.001$ ) であり、痙攣発作回数の 50%以上レスポonder率は CBD 群で 43%、プラセボ群で 27%であった。発作が完全消失した被験者の割合は CBD 群で 5%、プラセボ群で 0%であった ( $p=0.08$ ) (Devinsky 2017)。補助療法としての CBD をプラセボと比較する 2 つ目の無作為化二重盲検試験では、CBD を 10 mg/kg/日及び 20 mg/kg/日の用量で検討し、その結果、いずれの用量でも前述の試験の CBD 20 mg/kg/日で得られた結果と同様であった (Miller 2020)。

トピラマート、レベチラセタム、臭化剤などの他の薬剤が補助療法として有効となる患者もいる (Chiron 2011)。しかし、レベチラセタム (Striano 2007)、ベラパミル (Iannetti 2009)、ケトン食療法 (Caraballo 2011a; Caraballo 2011b)、脳深部刺激療法 (Andrade 2010) 及び迷走神経刺激療法 (Zamponi 2011) を用いた既報の非対照試験では、臨床的に意味のある改善はほとんど認められなかった。カルバマゼピン、オクスカルバゼピン、ラモトリギン、フェニトイン及びビガバトリンの投与、並びに高用量のフェノバルビタール静脈内投与はしばしば発作を悪化させるため、避けるべきである (Sazgar 2005; Wirrell 2016; de Lange 2018)。日本人患者を対象とする報告では、臭化剤 (Oguni 1994)、ゾニサミド (Tanabe 2008) 又はケトン食療法の有効性を示すものもあるが、結果は決して満足と言えるものではなかった (Inoue 2009)。レスキュー薬 (クロナゼパム、ジアゼパム、ロラゼパム、ミダゾラムなど) は、てんかん重積状態に発展して緊急介入が必要となるような持続性発作を抑えるためにしばしば使用される。

本邦では、ドラベ症候群に対して現在使用可能な抗てんかん薬によって発作が消失又は大きく減少することはまれである。ドラベ症候群に伴う発作は重度かつ難治性であり、SUDEP による早期死亡、認知障害及びその他の神経障害のリスクの原因の 1 つとして頻発かつコントロール不良な発作活動があると考えられている。そのため、ドラベ症候群に伴うてんかん発作の治療には、発作回数を減少させ、無発作期間を提供する、より効果的なドラベ症候群の治療法が必要とされており、依然として緊急のアンメットメディカルニーズがある。

### 2.5.1.2 ドラベ症候群のアンメットメディカルニーズ

上述のように、ドラベ症候群は薬物療法に強い抵抗性を示す難治性てんかん症候群で、幼児、小児、青年及び成人が罹患する。障害を引き起こす様々な種類の発作が頻発し、神経行動、認

知、発達及び運動に関わる重大な併存疾患を伴う。このような特徴が患者の生活の質（QOL）やその家族に重大な悪影響を及ぼす。神経行動、認知、発達及び運動に関わる併存疾患の原因の1つに、発作のコントロール不良による脳の持続的な損傷がある（Wolff 2006; Ragona 2011; Nabbout 2013; Wirrell 2016）。ドラベ症候群は、SUDEPによる死亡率が高く、SUDEPの主要危険因子はコントロール不良の全般性強直間代発作の頻度である。

ドラベ症候群の主な治療目標は、発作の回数、持続時間及び重症度を低減させ、最終的に発作の完全消失又はほぼ消失を達成することである（Wirrell 2017）。発作の完全消失又はほぼ消失の達成は、特に発達の初期に重要である可能性がある。しかし、現在使用可能な抗てんかん薬を多剤投与しても発作の完全消失又はほぼ消失を達成することはまれである（Dravet 2000; Dravet 2005; Dravet 2011; Chiron 2011）。抗てんかん薬として処方されることの多いフェニトイン及びカルバマゼピンなどのナトリウムチャンネル拮抗薬は、ドラベ症候群では発作を悪化させるため禁忌とされている（Wirrell 2016）。また、若年期にナトリウムチャンネル拮抗薬を誤って投与されたドラベ症候群患者で、神経認知機能が悪化したことを示す試験が報告された（de Lange 2018）。

ドラベ症候群は、発作負荷が高く、重大な神経学的併存疾患が認められ、かつSUDEPに対する不安が常に存在するため、患者の家族及び介護者はこの疾患の深刻な悪影響を日々経験している。ドラベ症候群が患者の家族に与える影響は、感情的及び身体的に深刻であり、さらに経済的に深刻となる可能性がある。患者の親／介護者は、「次の発作に対する不安」や「この発作が我が子の命を奪うのではないか」という思いに関連する精神的疲労や不安に苦しむ（Campbell 2018）。発作頻度の高い患者は、併存疾患が多く、かつQOLが低い傾向がある（Lagae 2018）。2006年に実施された研究で、ドラベ症候群の小児患者を介護している親が直面する課題が明らかになった。その報告によると、持続的かつ重度な発作と発達、行動及び睡眠上の問題が組み合わさることによって、介護者のストレス負荷が高まり、休息や負担の軽減がほとんどできなくなる（Nolan 2006）。併存疾患、高い死亡率、疾患管理の必要性及び家族の適応の難しさが持続的な苦痛につながる（Skłuzacek 2011）。

さらに、ドラベ症候群患者には、医療利用及び集中的な介護者費用の増加による高額な医療費とともに、生産性、家族の時間及び余暇が失われるなどの間接的な負担も伴う（Whittington 2018）。持続性の発作が生じることによって、入院、緊急外来の受診、救急搬送などの医療資源の利用度が高まる（Strzelczyk 2014）。さらに、Campbellらの報告によると、ドラベ症候群患者の介護者に不安及びうつ病が認められた（Campbell 2018）。ドラベ症候群による影響のうち、医療従事者が治療上の決定を下すときに通常考慮しないものとして、家族に対する小児の表出的／受容的コミュニケーション、日常生活活動の破綻及び介護者の社会的相互作用などがある（Villas 2017; Nabbout 2013）。最近のデータによると、ドラベ症候群患者の兄弟姉妹にもうつ病及び不安の症状が認められることが示された（Bailey 2018）。

本邦では、日本人ドラベ症候群患者に対して一般的な抗てんかん薬が利用可能であり、かつドラベ症候群を適応として承認された薬剤（STP）があるにもかかわらず、多くのドラベ症候群患者は未だに高い発作負荷が頻発し、SUDEPによる死亡リスクの上昇が認められている。そのため、依然として本患者集団にアンメットニーズが存在している。

ドラベ症候群には、発作活動が消失又は大きく減少する患者を増やし、発作回数を減少させ、無発作期間を与えるような、より効果的な治療法が必要とされている。このような結果が得られることで、持続性の発作による慢性脳損傷及び神経炎症を軽減し、ドラベ症候群に関連する併存疾患が改善する可能性もある。

最終的には、診断までの時間を早め、発作を減少又は消失させる信頼性の高い治療法の開発に焦点を当てることで、小児ドラベ症候群患者に対する高いアンメットメディカルニーズの解決に大きく貢献することになる。

### 2.5.1.3 申請予定の効能・効果と用法・用量

ZX008 の申請する効能・効果は「ドラベ症候群に伴うてんかん発作の治療」であり、申請する用法・用量は以下のとおりである。

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。

### 2.5.1.4 ZX008 の開発

#### 2.5.1.4.1 fenfluramine の臨床の歴史

fenfluramine は成人の肥満治療のための食欲抑制剤として 60~120 mg/日の用量で、欧州で 1960 年代、米国で 1970 年代に承認された。また、phentermine との併用 (「Fen-Phen」) による適応外使用が広く行われていた。単一光学異性体である (+)fenfluramine (dexfenfluramine) も、Adifax 及び Redux® などの名称で食欲抑制剤として承認及び販売されていた。fenfluramine (ラセミ化合物) は 118 カ国で販売され、フランス (1962 年)、オランダ (1963 年)、英国 (1966 年)、オーストラリア (1966 年)、スペイン (1966 年)、ベルギー (1966 年)、南アフリカ (1968 年)、カナダ (1971 年)、ドイツ (1972 年)、イタリア (1973 年) 及び米国 (1973 年) で 20~30 年間臨床使用されていた。1963~1996 年の間、欧州で約 5000 万人が食欲抑制剤として fenfluramine を投与された (Barceloux 2012)。米国保健福祉省によると、1997 年に世界中で販売が中止されるまでの曝露は 6100 万人月を超えると推定された (Lee/ Department of Health and Human Services, US [DHHS] 1996)。

fenfluramine は心臓弁膜異常との関連が認められたため、1990 年代後半に世界中で販売が中止された (Centers for Disease Control and Prevention [CDC] 1997; Connolly 1997; Wong 1998)。EMA による審査の結果、肥満治療薬としての fenfluramine の安全性プロファイルは所定の使用条件下では許容できないと考えられること及びベネフィット/リスクのバランスが好ましくないことが判明した (EMA 1999)。

Zogenix 社は、1990 年代の fenfluramine 販売期間中にフランス及びベルギーで実施したてんかん疾患に対する fenfluramine の非盲検使用に基づき、2015 年に臨床開発計画を開始した。ドラベ症

候群に伴うてんかん発作の治療として fenfluramine を評価し、その後、Lennox-Gastaut 症候群及び CDKL5 欠損症に対して fenfluramine を評価している。fenfluramine は、ドラベ症候群に伴うてんかん発作の治療薬として米国及び欧州で承認され、それぞれ 2020 年 6 月及び 2020 年 12 月から販売されている。

米国以外の販売国で、fenfluramine は規制薬剤ではない。1970 年代以降、fenfluramine は広範囲の非臨床モデル及び臨床モデルで、乱用の可能性に関する作用が広く研究された。その研究の結果は、数十年にわたる調査で明らかな乱用及び乱用に関する公衆衛生上の問題の頻度が低いことと一致している。米国では、麻薬取締局によって Schedule IV の薬剤に分類されていたが、1997 年の販売中止直前に、fenfluramine 及びその d(+)光学異性体である dexfenfluramine を規制薬剤から除外する手続きが進められていた ([Federal Register 1997](#))。

#### 2.5.1.4.2 fenfluramine による発作治療

発作に対する fenfluramine の効果は、セロトニン放出に対する作用、5-ヒドロキシトリプタミン (5-HT)<sub>1D</sub>、5-HT<sub>2A</sub>、5-HT<sub>2C</sub> 受容体での特異的セロトニン受容体作動薬としての作用及びシグマ 1 受容体の促進性アロステリック修飾作用を介して発揮されると考えられている ([Martin 2021](#); ZX008-P1-001A 試験報告 [4.2.1.1])。この効果は、in vivo 及び ex vivo 試験でこれらの受容体を介したてんかん発作の抑制作用が認められたことで裏付けられた。ラット嗅内皮質スライスを用いた ex vivo 試験で、fenfluramine は低マグネシウムイオン (Mg<sup>2+</sup>) 誘発発作活動を低下させており、これはセロトニン作動性の効果であった ([Gentsch 2000](#))。多数のマウス及びラットモデル (最大電撃閾値モデル、ペンチレンテトラゾールモデル、ビククリンモデル及びカイニン酸誘発てんかん重積状態モデルなど) を用いた in vivo 試験で、シグマ 1 受容体の促進性アロステリック修飾作用物質が発作活動を低下させることが示された ([Guo 2015](#); [Vavers 2017](#))。

ドラベ症候群のゼブラフィッシュモデルを用いた試験で、fenfluramine によって発作活動が低下することが示された ([Zhang 2015](#); [Sourbron 2016](#); [Sourbron 2017](#))。ゼブラフィッシュモデルを用いた薬理試験から、5-HT<sub>1D</sub> 受容体、5-HT<sub>2A</sub> 受容体、5-HT<sub>2C</sub> 受容体及びシグマ 1 受容体が fenfluramine による抗てんかん活性に関与していると考えられた ([Sourbron 2016](#); [Sourbron 2017](#))。一方、現在ドラベ症候群の治療として使用されている他の抗てんかん薬は、γアミノ酪酸伝達を変化させる (CLB、felbamate 及びクロナゼパム)、イオンチャンネルに作用する (ルフィナミド)、又はその両方 (VPA、トピラマート及びラモトリギン) である。また、ドラベ症候群のゼブラフィッシュモデルを用いた実験で、fenfluramine による疾患修飾変化 (脳神経樹状突起の分枝数が正常まで修復したことを含む) が認められた ([Tiraboschi 2020](#))。ZX008 の作用機序は、ドラベ症候群患者のコントロール不良の発作に対する新たな治療アプローチを提供するものである。

ベルギーで実施された非盲検長期試験 (毎日投与、現時点で 25 年以上) で、ドラベ症候群患者の発作抑制に対する fenfluramine の確固とした有効性が初めて示された。本試験は、fenfluramine 販売中止前に開始し、ベルギー政府国王令 (コンパッションネートユースプログラム) の下で継続している非盲検の proof-of-concept 試験である。ILAE のドラベ症候群の診断基準 (1989 年) を満たし、かつ Dravet が提唱したドラベ症候群の中核的な特徴 ([Dravet 2011](#)) を示す生後 6 ヶ

月から50歳までの患者21例を対象にfenfluramineが投与された (Ceulemans 2012; Ceulemans 2016)。本試験には、ZXIIS2015-004 (5.3.5.4-1) の治験実施計画書に基づく新しいプロスペクティブなコホートも含まれている。すべての患者は、fenfluramine 投与開始前、標準的な抗てんかん薬に難治性であった。これらの試験では、有効量として5~40 mg/日が固定用量として投与され、最も多く投与された用量は5 mg 又は10 mg の1日2回投与であった。これらの用量は、幼児患者では約0.8~1.0 mg/kg/日、年齢の高い患者では0.1~0.3 mg/kg/日に相当した。本試験の非盲検下の治療経験から、第III相臨床試験で使用する用量を0.2及び0.8 mg/kg/日に決定した。

この試験の最初のコホート (ベルギーの小児ドラベ症候群患者12例) の結果が2012年に公表された。12例は、他の抗てんかん薬の補助療法として低用量のfenfluramine (10~20 mg/日) を投与された。最初の公表時点で、本コホートのfenfluramine の曝露期間は1~19年であった。最終来院時点でfenfluramine の投与を継続していた被験者7例に、1年以上発作消失が認められ、無発作期間の平均値は6年 (範囲: 1~19年) であった。また、7例は観察期間中に一時的にfenfluramine の投与が中断され (供給が中断されたため)、発作が消失していた3例に発作の再発が認められた。その後、fenfluramine の投与が再開され、これら3例の発作はコントロールされた。すべての患者に対して、fenfluramine は良好な忍容性を示し、副作用によってfenfluramine を投与中止した患者はいなかった。また、定期的な心エコー (ECHO) 検査によって心臓弁膜症及び肺動脈性肺高血圧症が認められた患者もいなかった (Ceulemans 2012)。

最初のコホートの10例を対象に追跡調査 (2014年までの5年間の観察期間) を実施した。その結果、5年間の観察期間に無発作であった患者は3例であり、無発作期間の合計はそれぞれ15年間、13年間及び9.5年間であった。別の4例は5年間の観察期間のうち2年間以上無発作であった。患者の90%は、観察期間全体の発作回数 (1ヵ月間あたり) の平均値が1回未満であった。全体として、10例の合計追跡期間50年のうち28年 (56%) が無発作であった。一部の患者は、最長30年間、fenfluramine を毎日投与されたが、定期的なECHO検査によって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。ECHOの最終検査時で2例に軽度の (安定した) 弁肥厚が認められたが、臨床的に重要ではないと判断された (Ceulemans 2016)。

小児及び成人のドラベ症候群患者を対象とした新しいプロスペクティブコホート (ZXIIS2015-004 試験) の結果が2016年に公表され、これまでに得られた知見を裏付けた。本試験結果では、9例 (1.2~29.8歳) にfenfluramine が0.3~5.1年間 (中央値1.5年間) 投与された。投与期間中に主な運動発作 (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ーニー発作と定義) の発作回数の減少が全例に認められ、減少率の中央値は75% (範囲: 28%~100%) であった。主な運動発作回数が50%以上減少した被験者は7例 (78%) であった。最もよくみられた有害事象は傾眠 (5例) であり、次いで食欲不振 (4例) であった。本コホートでは、ECHO検査を、最初の1年目は3ヵ月ごと、2年目は6ヵ月ごと、その後は1年ごとに実施した。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 (Schoonjans 2017)。

このベルギーで実施された長期の非盲検試験 (一部の患者は最長32年間投与) は、ドラベ症候群患者の発作をfenfluramine によって抑えることができるという明確な有効性を初めて示した。

さらに、fenfluramine を長期投与したときの心臓弁の変化をモニタリングするためには、ECHO 検査が適していることを示した (Ceulemans 2016; Schoonjans 2017)。本試験の結果は、心毒性を発現せずに、長期間にわたり発作回数が大きく減少するという点で良好なベネフィット/リスクを明確に示した。

以上の結果から、ZX008 は、ドラベ症候群患者の発作負荷を顕著に減少させる新たな治療法となることが示された。

#### 2.5.1.4.3 ZX008 の臨床開発計画

ベルギーで実施したドラベ症候群の発作に対する fenfluramine の試験が成功したことから、米国、欧州及び日本などで ZX008 の臨床開発計画を開始した。

##### 2.5.1.4.3.1 米国及び EU での承認申請のための ZX008 の臨床開発計画

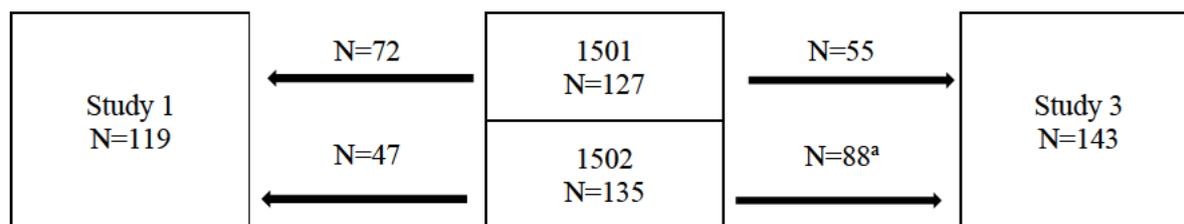
米国の新薬承認申請 (NDA) 及び EU の販売承認申請 (MAA) のための 2~18 歳の小児及び若年成人のドラベ症候群患者を対象とした ZX008 の第 III 相臨床開発計画に以下の試験が含まれた。

- 試験 1 (5.3.5.1-1) : 補助療法として ZX008 経口服液剤を 2 種類の固定用量で投与したときの有効性、安全性及び薬物動態 (PK) を評価する、多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間比較、プラセボ対照試験
- 試験 2<sup>1</sup> コホート 2 (5.3.5.1-2) : STP による抗てんかん治療の補助療法として ZX008 経口服液剤を投与したときの有効性、安全性及び忍容性を評価する、多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間比較、プラセボ対照試験
- ZX008-1503 試験 (以下、「1503 試験」とする) (5.3.5.2-1、5.3.5.2-2) : 補助療法として ZX008 経口服液剤を長期投与したときの安全性を評価する多施設共同、非盲検継続試験 (継続中)

図 2.5-1 に示すとおり、試験 1 は、ZX008-1501 試験 (以下、「1501 試験」) 及び ZX008-1502 試験 (以下、「1502 試験」) に無作為化された被験者の前向き併合解析である。1501 試験と 1502 試験は同一のデザインであり、1501 試験は北米で、1502 試験は欧州、オーストラリア及び日本で実施された。1501 試験及び 1502 試験の組入れが遅く、両試験を単独で完了するには十分な患者が確保できていなかったことから、両試験を併合解析した。1501 試験又は 1502 試験で無作為化された最初の 119 例を併合して試験 1 として報告し、以降に両試験で無作為化された残りの被験者 143 例を併合して、両試験終了時に試験 3 として報告した。なお、NDA 及び MAA の時点で試験 3 は継続中であった。日本人被験者は試験 3 のみに含まれた。

<sup>1</sup> 米国の添付文書で ZX008-1504 試験 (「1504 試験」とも呼ばれる) が「試験 2」として記載されていたため、1504 試験の試験名を「試験 2」に変更した。

図 2.5-1 1501 試験及び 1502 試験から試験 1 及び試験 3 に併合された無作為化被験者数



a 日本人被験者 13 例を含む

1501 試験及び 1502 試験は同一のデザインであり、1501 試験は北米で実施され、1502 試験は欧州、オーストラリア及び日本で実施された。1501 試験及び 1502 試験の主要目的は、小児及び若年成人ドラベ症候群患者の発作治療に対する補助療法としての ZX008 0.8 mg/kg/日投与のプラセボ投与に対する優越性を、漸増期と維持期の統合期間（T+M 期）の痙攣発作回数のベースラインからの変化に基づき評価することであった。主要評価項目となる発作型を、全般性強直間代発作、強直発作、間代発作、失立発作（強直脱力発作）、半側間代発作、明確な運動徴候を伴う焦点性発作とした。主な副次目的は、50%以上レスポンス率及び痙攣発作の最長無発作期間を、ZX008 0.8 mg/kg/日投与とプラセボ投与で比較することであった。さらに、上記と同じ評価項目について ZX008 0.2 mg/kg/日投与とプラセボ投与の比較も実施した。安全性に関する目的は、有害事象、臨床検査、身体検査、神経学的検査、バイタルサイン（血圧、心拍数、体温、呼吸数）、心電図（ECG）、ECHO 及び体重から、ZX008 0.8 mg/kg/日投与及び ZX008 0.2 mg/kg/日投与とプラセボ投与の安全性及び忍容性を評価することであった。さらに、年齢に応じた行動評価実行機能一覧（BRIEF）を用いて認知機能のベースラインからの変化を評価した。

試験 2 は 2 部構成の試験であった。パート 1（コホート 1）（5.3.3.2-1）は適格となったドラベ症候群患者 18 例を対象とした非盲検試験である。代謝相互作用によって、STP が fenfluramine の血中濃度に影響を与えることが予測されたため、STP レジメンと併用して ZX008 を投与したときの PK 及び安全性を評価し、パート 2（コホート 2）で使用する ZX008 の用量を選定することを目的とした。パート 2（コホート 2）は、無作為化、二重盲検、並行群間比較、プラセボ対照試験であり、STP、VPA 及び／又は CLB と併用投与したときの ZX008 を評価することを目的とした。試験 2 コホート 1 の結果に基づき、試験 2 コホート 2 の ZX008 の用量を 0.5 mg/kg/日（最高用量 20 mg/日）とした。この用量については、STP、VPA 及び／又は CLB 併用下で ZX008 を投与したときに予測される DDI を考慮して決定した。試験 2 コホート 2 の主要目的は、小児及び若年成人ドラベ症候群患者の発作に対する補助療法として、ZX008 0.5 mg/kg/日投与のプラセボ投与に対する優越性を、T+M 期の痙攣発作回数のベースラインからの変化に基づき評価することであった。主要評価項目となる発作型は、試験 1 及び試験 3 と同様であった。主な副次目的は、50%以上レスポンス率及び痙攣発作の最長無発作期間を、ZX008 0.5 mg/kg/日投与とプラセボ投与で比較することであった。安全性に関する目的は、有害事象、臨床検査、身体検査、神経学的検査、バイタルサイン（血圧、心拍数、体温、呼吸数）、ECG、ECHO、胸部 X 線画像検査及び体重から、ZX008 0.5 mg/kg/日投与とプラセボ投与の安全性及び忍容性を評価する

ことであった。さらに、年齢に応じた BRIEF を用いて認知機能のベースラインからの変化を評価した。

1503 試験は、継続中の長期、非盲検継続試験であり、コア試験（1501 試験、1502 試験、及び試験 2 [コホート 1 及び 2]）のいずれかに組み入れられた被験者を対象とした。さらに、治験実施計画書改訂第 4 版（20██年██月██日）に基づき、スクリーニング時の年齢が 18 歳超 35 歳以下の新規患者が、他のすべての適格基準を満たしている場合、メディカルモニターと治験依頼者が ZX008 投与で起こり得るリスクとベネフィットを議論した後に、それらの新規患者を本試験に組み入れることを可能とした。1503 試験のすべての被験者に対して、ZX008 0.2 mg/kg/日 で投与開始し、その後は有効性、安全性及び忍容性に応じて 0.2 mg/kg ずつ漸増投与することが認められた。ZX008 の最高用量は、STP 非併用下で 0.8 mg/kg/日（30 mg/日）、STP 併用下で 0.5 mg/kg/日（20 mg/日）とした。1503 試験の主要目的は、有害事象、臨床検査、身体検査、神経学的検査、自殺傾向、認知機能（BRIEF）、バイタルサイン（血圧、心拍数、体温、呼吸数）、ECG、ECHO、体重及び body mass index（BMI）から、ZX008 の長期安全性及び忍容性を評価することである。

さらに、ドラベ症候群に対する ZX008 の開発を支持するため、ZX008 の臨床開発計画に、米国の NDA 及び EU の MAA の時点で完了していた以下の第 I 相試験 4 試験を含めた。

- 試験 2 コホート 1：小児及び若年成人ドラベ症候群患者を対象に、標準治療と併用して ZX008 経口液剤を単回投与したときの PK プロファイル及び安全性プロファイルを評価する試験
- ZX008-1505 試験（以下、「1505 試験」）（5.3.3.4-1）：健康成人被験者を対象に 2 パート構成で実施された ZX008 経口液剤と STP レジメン（STP + CLB + VPA）との DDI を評価する無作為化、非盲検、単回投与、3 期クロスオーバー試験（パート 1）、及び ZX008 の食事の影響を評価する無作為化、非盲検、単回投与、2 期クロスオーバー試験（パート 2）
- ZX008-1603 試験（以下、「1603 試験」）（5.3.3.1-2）：健康成人被験者を対象に、ZX008 経口液剤の反復投与が心拍数で補正した QT 間隔（QTc）に及ぼす影響を評価する無作為化、二重盲検、ダブルダミー、プラセボ／陽性対照、並行 3 群 4 投与比較試験
- ZX008-1604 試験（以下、「1604 試験」）（5.3.3.4-2）：娯楽用麻薬を使用している健康成人被験者を対象に、CBD 併用下（1 日 2 回、18 日間投与）及び非併用下で ZX008 経口液剤を単回投与したときの ZX008 の PK を評価する非盲検、一方向投与順、DDI 試験

米国の NDA 及び EU の MAA のため、申請者は、完了した第 III 相プラセボ対照試験 2 試験（試験 1 及び試験 2 コホート 2）及び継続中の非盲検継続試験（1503 試験）の中間解析（データカットオフ日：2018 年 3 月 13 日）からの安全性及び有効性データ、並びに第 I 相試験 4 試験（試験 2 コホート 1、1505 試験、1603 試験及び 1604 試験）からの PK 及び／又は安全性データを米国食品医薬品局（FDA）及び EMA に提出した。試験 3 は、NDA 及び MAA の提出時点で継続中であり、盲検性が維持されていたため、NDA 及び MAA の資料に含めなかった。

fenfluramine は、2 歳以上の患者のドラベ症候群に伴うてんかん発作の治療として米国で 2020 年 6 月、EU で 2020 年 12 月に承認された。

ドラベ症候群の治療アルゴリズムを発表した北米のコンセンサスパネル (Wirrell 2017) に出資していた米国を代表するドラベ症候群患者擁護団体であるドラベ症候群財団は、FDA による fenfluramine 承認後に fenfluramine も「第一選択薬 (の 1 つ) として妥当である」と宣言した (Dravet Syndrome Foundation, Inc. 2021)。

#### 2.5.1.4.3.2 本邦での新薬承認申請のための ZX008 の臨床開発計画

本邦の NDA では、米国及び EU の承認申請のために提出した試験 (2.5.1.4.3.1 項参照) に加えて、試験 3 (第 III 相二重盲検試験、完了)、1503 試験 (第 III 相非盲検継続試験、継続中) の日本人被験者のみの追加データ、ZX008-1803 試験 (以下、「1803 試験」とする) (第 I 相民族間の比較試験、完了)、ZX008-1902 試験 (以下、「1902 試験」とする) (腎機能障害の影響を評価する試験、完了)、ZX008-1904 試験 (以下、「1904 試験」とする) (DDI 試験、完了) 及び ZX008-1903 試験 (以下、「1903 試験」とする) (肝機能障害の影響を評価する試験、完了) のデータを提出する。

試験 3<sup>2</sup> (5.3.5.1-3) は、試験 1 のデータカットオフ後に 1501 試験又は 1502 試験に無作為化された残りの被験者の前向き併合解析であり、日本人被験者も含む。日本人被験者は 1502 試験の治療実施計画書に従って組み入れられた。14 例の日本人被験者が 1502 試験に組み入れられ、このうち 13 例が無作為化された。1501 試験及び 1502 試験の試験デザインについては 2.5.1.4.3.1 項を参照のこと。

1503 試験の試験デザインについては 2.5.1.4.3.1 項を参照のこと。本申請時点で 1503 試験は継続中であり、本試験には試験 3 から移行した日本人被験者 13 例が含まれる。米国及び EU の承認申請のために、日本人被験者を本試験に組み入れる前に中間解析 (データカットオフ日: 2018 年 3 月 13 日) (以下、外国人を対象とした中間解析) を実施し、1503 試験中間報告書 (2018 年) (5.3.5.2-1) として報告した。本中間解析には最長 2 年間の被験者データを含めた。本邦の承認申請のために、1503 試験の日本人被験者のみの非盲検データで追加中間解析 (データカットオフ日: 20 年 月 日) (以下、日本人を対象とした中間解析) を実施し、1503 試験中間報告書 (20 年) (5.3.5.2-2) として報告した。そのため、本邦の NDA の臨床データパッケージとして、米国及び EU の承認申請用の 1503 試験中間報告書 (2018 年) 及び 1503 試験の日本人を対象とした中間報告書 (20 年) を含めた。さらに、米国の承認申請のために提出した Day 120 Safety Update (データカットオフ日: 20 年 月 日) (5.3.5.2-3) も提出した。Safety Update には、データカットオフ時点までに 1503 試験に組み入れられ、かつ最長 3 年間の安全性データを有する被験者 330 例の安全性及び主な有効性の結果が含まれている。

1803 試験 (5.3.3.1-1) は、ZX008 の PK プロファイルを日本人と白人の健康成人被験者で比較する第 I 相試験 (米国及び EU の承認申請後に完了) であり、日本の承認申請を裏付けるために米

<sup>2</sup> 試験 3 は当初「試験 2」であったが、米国の添付文書で当初 1504 試験であった試験が試験 2 に変更されたことから、混同を避けるため、「試験 3」に変更された。

国で実施した。1803 試験のデザインは非盲検、2 期、並行群間比較、単回投与、一方向投与順であった。主要目的は、定常状態の STP レジメン (STP/CLB) 併用下及び非併用下で、ZX008 経口液剤を単回投与したときの fenfluramine (及び norfenfluramine) の PK プロファイルを、日本人と白人の健康成人被験者で比較することであった。

1902 試験 (5.3.3.3-1) は、様々な程度の腎機能障害被験者及び正常腎機能被験者を対象に、ZX008 経口液剤を単回投与したときの PK に対する腎機能障害の影響を評価する第 I 相、非盲検、複数パート試験であった (米国及び EU の承認申請後に完了)。パート 1 には、重度の腎機能障害被験者及びマッチする健康被験者を組み入れた。パート 2 に移行前に、パート 1 の PK データ及び曝露 ( $C_{max}$ 、AUC) を評価した。パート 2 は軽度及び中等度腎機能障害被験者に対する fenfluramine の PK を評価することとしており、パート 1 の重度の腎機能障害被験者で fenfluramine 及び norfenfluramine の PK に対する臨床的に重要な影響が認められた場合のみ実施することとした。安全性モニター委員会によるパート 1 データのレビュー後、パート 2 は不要とし、本試験を終了することを決定した。

1903 試験 (5.3.3.3-2) は、ZX008 の PK に対する肝機能障害の影響を評価する第 I 相、非盲検、多段階試験であった (米国及び EU の承認申請後に完了)。本試験のステージ 1 では、軽度及び中等度の肝機能障害被験者並びにマッチする健康被験者を組み入れた。ステージ 1 の被験者の安全性及び PK データを評価し、メディカルモニター、治験責任医師及び治験依頼者が次の投与を開始しても安全であると合意した場合に、ステージ 2 で重度の肝機能障害被験者の最初の 2 例の組入れ及び ZX008 の投与を行った。これら 2 例の重度の肝機能障害被験者の中間データを評価し、メディカルモニター、治験責任医師及び治験依頼者が次の投与を開始しても安全であると合意した場合に、重度の肝機能障害被験者の残りの被験者及びマッチする健康被験者の組入れ及び ZX008 の投与を行った。

1904 試験 (5.3.3.4-3) は、健康成人被験者を対象に、定常状態でのシトクロム P450 (CYP) プロブ薬物 (フルボキサミン [CYP1A2 阻害剤]、パロキセチン [CYP2D6 阻害剤]、リファンピリン [CYP2B6 誘導剤]) のそれぞれの併用下及び非併用下で、ZX008 経口液剤を単回投与したときの PK、安全性及び忍容性を評価する第 I 相、非盲検、3 コホート、2 期クロスオーバー試験であった。1904 試験は米国及び EU の承認申請時に完了していなかったため、米国及び EU の承認申請に含めなかったが、本邦のドラベ症候群を適応とした NDA の臨床データパッケージには含めた。

本邦の NDA の臨床データパッケージを表 2.5-1 に示す。本文書内で記載したとおり、本申請資料に含まれている適切に管理された比較試験である第 III 相二重盲検プラセボ対照試験 3 試験 (試験 1、試験 2 コホート 2、試験 3) で良好な結果が認められ、2 歳以上のドラベ症候群患者に ZX008 を投与することによって痙攣発作回数が著しく減少することが示された。これらの 3 試験で全体的に ZX008 の大きなベネフィットが認められ、安全性及び忍容性プロファイルは明確かつ忍容可能であった。同様に、長期の非盲検継続試験 (1503 試験) の最長 3 年間の ZX008 投与でも ZX008 の大きなベネフィットが認められ、安全性及び忍容性プロファイルは明確かつ忍容可能であった。

表 2.5-1 本邦の新薬承認申請に用いた臨床データパッケージ

試験番号	試験の相	試験の目的	治験薬（用量）	安全性解析対象被験者数	治験薬の投与期間	試験の状況、報告書の種類/添付場所/種別
無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験（ドラベ症候群患者）						
試験 1 <sup>a</sup>	3	有効性、安全性及び PK	ZX008（0.2 mg/kg/日、0.8 mg/kg/日；最高用量 30 mg/日）、プラセボ	119 例	16 週間	完了/ 5.3.5.1-1/ 評価資料
試験 2 コホート 2	3	有効性、安全性及び PK	ZX008（0.5 mg/kg/日；最高用量 20 mg/日）、プラセボ	87 例	17 週間	完了/ 5.3.5.1-2/ 評価資料
試験 3 <sup>b</sup>	3	有効性、安全性及び PK	ZX008（0.2 mg/kg/日、0.8 mg/kg/日；最高用量 30 mg/日）、プラセボ	142 例（日本人 13 例）	16 週間	完了/ 5.3.5.1-3/ 評価資料
非盲検継続試験（ドラベ症候群患者）						
1503	3	長期の安全性及び有効性	ZX008（0.2～0.8 mg/kg/日） <sup>c</sup>	232 例（外国人のみ） （2018 年 3 月 13 日時点）	3 年	継続中（中間報告書 [2018 年]）/ 5.3.5.2-1/ 評価資料
				13 例（日本人のみ） （20 年 月 日時点）		継続中（中間報告書 [20 年]）/ 5.3.5.2-2/ 評価資料
				330 例 （20 年 月 日時点）		継続中（Day 120 Safety Update）/ 5.3.5.2-3/
PK 試験（ドラベ症候群患者）						
試験 2 コホート 1	1	PK 及び安全性	ZX008（0.2 mg/kg、0.4 mg/kg）	18 例	単回投与、移行期最長 24 週間	完了/ 5.3.3.2-1/ 参考資料/
PK 試験（健康被験者）						
1803	1	日本人と白人の PK（ZX008 + STP/CLB）及び安全性	ZX008（0.4 mg/kg）	日本人：27 例 白人 16 例	単回投与	完了/ 5.3.3.1-1/ 評価資料/
1505	1	パート 1： DDI-PK（ZX008 + STP + CLB + VPA）及び安全性  パート 2： 食事の影響及び安全性	ZX008（0.8 mg/kg）	パート 1：26 例 パート 2：14 例	単回投与	完了/ 5.3.3.4-1/ 参考資料/

表 2.5-1 本邦の新薬承認申請に用いた臨床データパッケージ (続き)

試験番号	試験の相	試験の目的	治験薬 (用量)	安全性解析対象被験者数	治験薬の投与期間	試験の状況、報告書の種類/添付場所/種別
1603	1	TQT、PK 及び安全性	ZX008 (15 mg/kg、60 mg/kg)、プラセボ	180	8 日間	完了/ 5.3.3.1-2/ 参考資料
1604	1	DDI-PK (ZX008 + CBD) 及び安全性	ZX008 (0.4 mg/kg)	32 例	単回投与	完了/ 5.3.3.4-2/ 参考資料
1902	1	腎機能障害被験者の PK 及び安全性	ZX008 (0.4 mg/kg)	パート 1 : 16 例 パート 2 : NA <sup>d</sup>	単回投与	完了/ 5.3.3.3-1/ 参考資料
1903	1	肝機能障害被験者の PK 及び安全性	ZX008 (0.4 mg/kg)	45 例	単回投与	完了/ 5.3.3.3-2/ 参考資料
1904	1	DDI-PK (ZX008 + フルボキサミン [CYP1A2 阻害剤] / パロキシセチン [CYP2D6 阻害剤] / リファンピン [CYP2B6 誘導剤] ) 及び安全性	ZX008 (0.4 mg/kg)	55 例	単回投与	完了/ 5.3.3.4-3/ 参考資料

Abbreviations: AED = antiepileptic drug; CBD = cannabidiol; CLB = clobazam; CYP = cytochrome P450; DDI = drug-drug interaction; NA = not applicable; PK = pharmacokinetic(s); STP = stiripentol; TQT = thorough QT/QTc; VPA = valproate.

- a Study 1 represents the prospective merged analysis of the first 119 consecutive subjects randomized in 2 identical studies, Study 1501 conducted in North America and Study 1502 conducted in Europe, Australia, and Japan.
- b Study 3 represents the prospective merged analysis of the remaining subjects from Study 1501 and Study 1502 randomized after database lock for Study 1, including subjects from Japan.
- c Dosing in Study 1503 was flexible, ranging from 0.2 mg/kg/day to 0.8 mg/kg/day given as 2 daily doses up to a maximum of 30 mg/day, or 0.2 mg/kg/day to 0.5 mg/kg/day given as 2 daily doses up to a maximum of 20 mg/day when STP was present as a concomitant AED.
- d Part 2, intended to investigate PK in subjects with mild and moderate renal impairment, was to be conducted only if a clinically significant effect on PK was observed in subjects with severe renal impairment (Part 1). After review of Part 1 data by a safety monitoring committee, it was determined that Part 2 was not necessary and the study was closed.

さらに、米国の NDA に用いた Integrated Summary of Efficacy (ISE) (5.3.5.3-1) 及び Integrated Summary of Safety (ISS) (5.3.5.3-2) も提出する。ISE 及び ISS での解析対象集団を表 2.5-2 に示す。

表 2.5-2 併合解析の対象集団

	コア試験				例数	併合解析対象集団		
	試験 1	試験 2 コホート 2	試験 2 コホート 1	試験 3 <sup>a</sup>		ISE	ISS	CV ISS
試験に組み入れられた被験者数	119	87	18	58	282	--	--	--
試験に組み入れられ、かつ心エコー図を1つ以上有する被験者数	119	87	16	58	280	--	--	--
データカットオフ時点 <sup>b</sup> までにコア試験又は非盲検継続試験（1503 試験）で ZX008 又はプラセボを1回以上投与された被験者数	119	67	18	58	262	--	--	--
無作為化された被験者数（試験 3 を除く）	119	87	18	--	224	--	ISS-ALL	--
無作為化された被験者数（試験 1 及び試験 2 コホート 2 のみ）	119	87	--	--	206	ISE-DB	ISS-DB, ISS-DB-SAF	ISS-DB
非盲検継続試験（1503 試験）に組み入れられ、データカットオフ時点 <sup>b</sup> までに ZX008 を1回以上投与された被験者数	110	48	16	58	232 <sup>c</sup>	--	LTS-ALL	LTS
試験 1 又は試験 2 コホート 2 から非盲検継続試験（1503 試験）に移行し、データカットオフ時点 <sup>b</sup> までに ZX008 を1回以上投与された被験者数	110	48	--	--	158	LTE-DB	LTS-DB	LTS-DB
コア試験（試験 3 を除く）から非盲検継続試験（1503 試験）に移行し、データカットオフ時点 <sup>b</sup> までに ZX008 を1回以上投与された被験者数	110	48	16	--	174	--	LTS	--

Abbreviations: CV ISS = Integrated Summary of Cardiovascular Safety; DB = double-blind; ISE = Integrated Summary of Efficacy; ISS = Integrated Summary of Safety; LTE = long-term efficacy; LTS = long-term safety; MAA = Marketing Authorisation Application; NDA = New Drug Application; OLE = open-label extension; SAF = Safety; US = United States.

<sup>a</sup> At the time of the US NDA and MAA, Study 3 was ongoing, and randomized dose group remained blinded at the time of integrated analysis. Open-label data from Study 1503 only for subjects who had continued in the OLE study (Study 1503) were included.

<sup>b</sup> Interim data cutoff date: 13 March 2018

<sup>c</sup> Represents the Study 1503 SAF Population.

### 2.5.1.5 GCP の遵守

ZX008 の臨床開発計画のすべての試験は、医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）の原則に準拠した標準的な実施手順に基づき実施された。すべての試験は、倫理委員会又は治験審査委員会の承認を得て実施された。これらの試験に参加したすべての被験者からインフォームド・コンセントを取得した。必要に応じて、関連する規制当局の承認を得た。

### 2.5.1.6 規制当局によるガイダンス及び助言の概要

#### 2.5.1.6.1 FDA 及び欧州規制当局との協議

FDA との協議で受けたガイダンス及び助言の概要を [表 2.5-3](#) に、欧州規制当局との協議で受けたガイダンスの概要を [表 2.5-4](#) に示す。

---



表 2.5-3 FDA との協議内容の概要 (続き)

文書番号	日付	協議内容
[Redacted]	20[Redacted]	[Redacted]

表 2.5-3 FDA との協議内容の概要 (続き)

文書番号	日付	協議内容
[REDACTED]	20[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	2019/02/05	ドラベ症候群に伴う発作を適応症とする ZX008 の NDA を提出した (NDA 212102、[REDACTED]) 。
[REDACTED]	20[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	20[REDACTED]	[REDACTED]

表 2.5-3 FDA との協議内容の概要 (続き)

文書番号	日付	協議内容
[REDACTED]	20[REDACTED]	[REDACTED]
NDA 212102	2019/09/25	ZX008 の NDA を再提出した。
NDA 212102	2020/06/25	ZX008 の NDA が承認された。

Abbreviations: CMC = chemistry, manufacturing, and controls; CYP = cytochrome P450; FDA = Food and Drug Administration; GLP = Good Laboratory Practice; IND = Investigational New Drug; ISE = Integrated Summary of Efficacy; ISS = Integrated Summary of Safety; NDA = New Drug Application; PBPK = physiologically-based pharmacokinetic(s); PK = pharmacokinetic(s); QTc = QT interval corrected for heart rate; RTF = Refusal to File; SDTM = Study Data Tabulation Model; WRO = written response only.

表 2.5-4 欧州規制当局との協議内容の概要

会社	文書番号	日付	規制当局	協議内容
Brabant		20[ ]/[ ]/[ ]	BfArM、ドイツ	[ ]
		20[ ]/[ ]/[ ]	MHRA、英国	[ ]
		20[ ]/[ ]/[ ]	CBG/MEB、オランダ	[ ]
		2013/12/18	欧州委員会	ドラベ症候群に対する ZX008 の希少疾病用医薬品指定について委員会が肯定的な決定。
		20[ ]/[ ]/[ ]	EMA	[ ]
		20[ ]/[ ]/[ ]	EMA : CHMP	[ ]
		20[ ]/[ ]/[ ]	EMA : COMP	[ ]
Zogenix		20[ ]/[ ]/[ ]	EMA : SME、小児部門、オーファン部門	[ ]
		20[ ]/[ ]/[ ]	EMA : SME、小児部門、オーファン部門	[ ]
		20[ ]/[ ]/[ ]	EMA : PDCO	[ ]
		20[ ]/[ ]/[ ]	EMA : SME、小児部門、オーファン部門	[ ]
		20[ ]/[ ]/[ ]	AEMPS、スペイン	[ ]
		20[ ]/[ ]/[ ]	EMA	[ ]
		20[ ]/[ ]/[ ]	DMA、デンマーク	[ ]
		20[ ]/[ ]/[ ]	CBG-MEB、オランダ BfArM、ドイツ	[ ]
		20[ ]/[ ]/[ ]	DMA、デンマーク CBG-MEB、オランダ BfArM、ドイツ	[ ]
	EMEA/H/C/00 3933	2019/02/05	EMA	ZX008 の MAA を申請した。

表 2.5-4 欧州規制当局との協議内容の概要（続き）

会社	文書番号	日付	規制当局	協議内容
	EMA/H/C/00 3933	2020/12/18	EMA	ZX008 の MAA が承認された。

Abbreviations: AEMPS = Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; BfArM = Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte; CBG = College ter Beoordeling van Geneesmiddelen; CHMP = Committee for Medicinal Product for Human Use (EMA); COMP = Committee for Orphan Medicinal Products; DMA = Danish Medicines Agency; EMA = European Medicines Agency; EMEA = European Agency for the Evaluation of Medicinal Products; ISE = Integrated Summary of Efficacy; ISS = Integrated Summary of Safety; MAA = Marketing Authorisation Application; MEB = Medicines Evaluation Board; MHRA = Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency; PDCO = Paediatric Committee; PIP = paediatric investigation plan; PRAC = Pharmacovigilance Risk Assessment Committee; SME = small and medium-sized enterprise.





## 2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

溶解性、透過性、バイオアベイラビリティ、食事の影響及び生体試料中薬物濃度分析法のバリデーションなどの生物薬剤学試験、並びに化学、製造及び品質管理（CMC）のデータに基づき、ZX008 の生物薬剤学評価を実施した。これらの試験の詳細を 2.7.1（生物薬剤学及び関連する分析法の概要）及び 2.3（品質に関する概括資料）に示し、重要な結果を以下に要約する。

### 2.5.2.1 生物薬剤学的分類

fenfluramine は、等量の dexfenfluramine 及び levofenfluramine を含有するラセミ化合物である。ZX008 製剤の有効成分は fenfluramine hydrochloride である。fenfluramine の化学式は  $C_{12}H_{16}F_3N \cdot HCl$ 、分子量は 262.72 である。

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 外観：白色～灰白色 国際一般名（INN）：fenfluramine 医薬品一般的名称（JAN）：フェンフルラミン塩酸塩 米国一般名（USAN）：fenfluramine hydrochloride Chemical Abstract Service（CAS）登録番号：404-82-0
--

市販予定製剤は fenfluramine hydrochloride 2.5 mg/mL（fenfluramine 2.2 mg/mL に相当）を含有する経口液剤である。市販予定製剤中の fenfluramine hydrochloride 濃度は、fenfluramine hydrochloride の水溶解度（37°C かつ生理的な pH 範囲での溶解度は 54～96 mg/mL）を大幅に下回る。fenfluramine hydrochloride は高溶解性物質であり、消化管中で溶解していると考えられる。また、fenfluramine は透過性が高く、P 糖タンパク質（P-gp）の基質ではない。正式な Biopharmaceutics Classification System（BCS）の評価を実施していないが、fenfluramine hydrochloride は BCS クラス 1 に該当すると推定される。さらに、ZX008 は fenfluramine の液剤であるため、固体の溶出性は関係するとはみなされない。また、ZX008 の添加剤が fenfluramine の経口バイオアベイラビリティ及び PK に影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。

### 2.5.2.2 製剤の開発

fenfluramine 経口液剤はチェリー味の無色液体で、fenfluramine hydrochloride を 2.5 mg/mL 含有する水溶液である。

ドラベ症候群患者を対象とした非盲検、proof-of-concept 試験（ZXIIS2015-004）では、固形経口剤（fenfluramine hydrochloride と ■■■ の混合物を含有するカプセル剤）を用いた。小児患者には、事前にカプセル剤の内容物を液体中に分散させて投与した。経口液剤は Zogenix 社の試験用が開発された。第 III 相試験では 3 種類の含量（fenfluramine hydrochloride 1.25、2.5 及び

5 mg/mL) の経口液剤を使用した。このうち 1 種類の含量 (2.5 mg/mL) の経口液剤のみを市販予定である。

製剤開発の概観を 2.3.P.2 及び 3.2.P.2.2 に示す。製剤の各成分の選択については 3.2.P.2.2.1 に示す。

対象患者集団への適合性に関連する側面を中心とした製剤開発の概観を以下に示す。

一般的に、経口液剤は新生児など低年齢の小児にも投与可能な剤形であると考えられる。液剤を使用することで、年齢又は体重をベースとした投与量の調整が容易になる。目標投与量を投与するために必要な市販予定製剤 (2.5 mg/mL) の容量 (0.5~6 mL) は少量であり、経口シリンジで用量測定 of 正確性を落とさずに計量して小児に投与できる。

複数の第 III 相試験で用いた製剤には、プラセボ溶液と製剤の間の盲検性を確保するために赤色着色料 ( ) が添加されたが、市販予定製剤には着色料は添加されていない。

fenfluramine の経口液剤には、小児が服用しやすいように甘みと香りが加えられている。製剤に対する受容性及び嗜好性を、2~19 歳の被験者を対象とした進行中の非盲検継続試験である 1503 試験で評価した (1503 試験中間報告書 [2018 年])。1503 試験の結果から、ドラベ症候群の小児患者及び青年患者に長期投与した場合の fenfluramine の経口液剤に対する良好な受容性及び嗜好性が示された (1503 試験中間報告書 [2018 年])。

ZX008 製剤は極めて少量の可消化炭水化物 (デキストロース) を含み、ケトン食と併用できる (2.7.1.1.2)。ケトン食療法を開始又は継続する患者への ZX008 の投与がケトン食療法の遵守に悪影響を及ぼすとは考えにくい。試験 1、試験 2 コホート 2 及び試験 3 ではケトン食療法が認められている。2 歳以上のドラベ症候群患者を対象とした二重盲検、プラセボ対照、固定用量試験 3 試験 (試験 1、試験 2 コホート 2 及び試験 3) 及び非盲検継続試験 (1503 試験) の結果から、迷走神経刺激療法及びケトン食療法などの非薬理的介入の有無を問わず、標準治療としての抗てんかん薬に加えて ZX008 を投与することの臨床的ベネフィットが示された。

臨床試験で使用した製剤と市販予定製剤の相違点を 3.2.P.2.2.1 及び 2.7.1.1.2 に示す。要約すると、両製剤は定量的及び定性的に非常に類似しており、相違点はチェリーフレーバー及びクエン酸の含量のわずかな違い並びに赤色着色料の含有の有無のみであった。そのため、両者に大きな違いはないと考えられた。第 III 相臨床試験 (1503 試験) では市販予定製剤を使用した。

市販予定製剤は、幼児の誤飲防止機能及び不正開封防止機能を備えたフタを有する高密度ポリエチレン (HDPE) の複数回使用ボトルで供給される。HDPE ボトルでの製剤の保管期限は 4 年とした。

### 2.5.2.3 生体試料中薬物濃度分析法

fenfluramine、その活性代謝物である norfenfluramine 及び併用薬の定量に使用したすべての生体試料中薬物濃度分析法の各バリデーション報告書を 2.7.1 の付録に示す。

ヒト血漿中の fenfluramine 及び norfenfluramine の濃度分析法では、 を使用し、液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析



#### 2.5.2.4.3 食事の影響

fenfluramine 及び norfenfluramine の PK に及ぼす食事の影響を、1505 試験のパート 2 で、2 期クロスオーバーデザインによって評価した。本試験では、13 例の健康被験者を対象として、空腹時及び食後（高脂肪食摂取後）に ZX008 0.8 mg/kg を単回経口投与した。fenfluramine 及び norfenfluramine の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-inf}$  の幾何平均比の 90%信頼区間 (CI) が生物学的同等性許容域内 (80%~125%) であったことから、食事は fenfluramine 及び norfenfluramine の PK に影響を及ぼさないことが示された。したがって、ZX008 は食事のタイミングを考慮せずに投与可能である。

### 2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

#### 2.5.3.1 背景及び概観

ドラベ症候群患者での ZX008 の臨床薬理を、小児患者及び若年成人患者を対象とした、完了済みの、無作為化、二重盲検、第 III 相試験 3 試験（試験 1、試験 2 コホート 2 及び試験 3）で評価した。また、第 I 相試験 8 試験（試験 2 コホート 1、1505 試験、1603 試験、1604 試験、1803 試験、1902 試験、1903 試験及び 1904 試験）によってドラベ症候群患者を対象とした ZX008 の申請用法・用量が支持された。これら 8 試験では、薬物動態学的相互作用、QT 間隔延長の可能性、fenfluramine の経口吸収に及ぼす食事の影響、PK に及ぼす腎機能障害の影響及び PK に及ぼす肝機能障害の影響の評価並びに日本人と白人での fenfluramine の PK の比較評価を行った。これらの試験の詳細を 2.7.2 に示す。

以下のファーマコメトリクス解析、すなわち、fenfluramine 及び norfenfluramine の PK を記述するために開発した母集団 PK モデルによる解析（Institute for Clinical Pharmacodynamics [ICPD] Report 00445-1 [5.3.3.5-1]）、生理学的薬物速度論（PBPK）モデルによる解析（ICPD Report 00445-2 [5.3.3.5-2]）並びに有効性及び安全性に関する曝露－反応解析（ICPD Report 00445-4 [5.3.3.5-4]）を実施した。また、NDA 及び MAA 申請時に日本人被験者のデータは得られていなかったため、ドラベ症候群患者を対象とした母集団 PK モデル及び PBPK モデルを用いた解析によって fenfluramine 及び norfenfluramine の PK プロファイル並びに fenfluramine 及び norfenfluramine の PK に及ぼす内因性因子及び外因性因子の影響を検討した（ICPD Report 00445-3 [5.3.3.5-3] , ICPD Report 00445-2, ICPD Report 00445-6 [5.3.3.5-6]）。過去に fenfluramine が市販されていた時期に得られた健康被験者及び肥満成人からの PK データは限定的であったこと（Caccia 1982; Caccia 1985; Cheymol 1995）、ZX008 の開発の開始前に小児での fenfluramine の PK に関する信頼できるデータが得られていなかったことから、これらのファーマコメトリクス解析は重要であった。

健康被験者を対象とした臨床試験の結果から、ZX008 は QT 間隔延長作用を有していないこと、食事の影響を受けずに投与可能であることが示された。健康被験者を対象とした試験では、ZX008 の曝露量は用量比を若干上回って上昇したが、臨床的に重要なものではないと考えられた。

日本人及び白人の健康成人被験者を対象とした臨床試験（1803 試験）の結果から、ZX008 を STP/CLB 併用下又は非併用下で投与したとき、fenfluramine 及び norfenfluramine の曝露量はいずれも日本人被験者と白人被験者で同程度（曝露量の比の点推定値がほぼ 1）であり、臨床的に意味のある差は認められなかった。ZX008、STP 及び CLB の投与で認められた有害事象は各薬剤でよくみられる有害事象と同様であり、ZX008 の安全性が本試験で示された。

重度の腎機能障害被験者及びマッチする健康被験者を対象とした臨床試験（1902 試験）の結果から、重度の腎機能障害被験者で認められた fenfluramine の曝露量の増加は臨床的に重要ではなかった。ZX008 を腎機能障害患者に投与する場合、ZX008 の用量調節は不要と考えられる。

肝機能障害被験者及び肝機能が正常なマッチする健康被験者を対象とした臨床試験（1903 試験）の結果から、ZX008 を単回投与したとき、軽度、中等度及び重度の肝機能障害被験者で fenfluramine の曝露量の増加が示された。norfenfluramine の曝露量の変化は最小限であり、臨床的に重要なものではないと考えられた。また、これまでに ZX008 を投与された被験者での安全性及び忍容性のデータに基づくと、軽度及び中等度の肝機能障害被験者でみられた fenfluramine の曝露量の増加は臨床的に重要なものではない。したがって、軽度（Child-Pugh クラス A）又は中等度（Child-Pugh クラス B）の肝機能障害患者では ZX008 の用量調節は不要である。重度の肝機能障害患者（Child-Pugh クラス C）では、腎機能障害を含む複数の疾患に罹患している割合が高く、多剤を併用している可能性が高いこと（Choi 2014; Wong 2020, Kumar 2021; Franz 2013; Hayward 2020）を考慮すると、ZX008 の減量が推奨される。以上から、重度の肝機能障害患者では、ZX008 の 1 日用量を最高 0.5 mg/kg/日（最高用量は 20 mg/日）とすることが示唆される。ZX008 に対する忍容性及び反応に基づいて徐々に ZX008 の用量を漸増するため、1 日最高用量の範囲内で各被験者の ZX008 の用量を調節することで重度の肝機能障害患者での曝露量の変化を適切かつ安全に管理できる。

母集団 PK モデルの結果から、fenfluramine 及び norfenfluramine の PK はドラベ症候群患者及び健康被験者の幅広い年齢層（2～55 歳）で同様であることが示された。内因性因子（年齢、性別、民族／人種及び BMI）は fenfluramine 及び norfenfluramine の曝露量及びクリアランスに顕著な影響を及ぼさないことが示された。臨床データ及び PK モデルを用いた解析の結果から、ZX008 を VPA 又は CLB と併用投与する場合には、用量調節は推奨されない。ZX008 を STP のみと併用投与、STP 並びに CLB 及び／又は VPA と併用投与する場合には、ZX008 の最高用量を 0.5 mg/kg/日（最高用量 20 mg/日）に調整し、1 日 2 回に分けて投与することが推奨される。臨床試験の結果に基づくと、ZX008 を CYP1A2 若しくは CYP2D6 の阻害剤又は CBD と併用投与する場合には、ZX008 の用量調節は不要である。一方、ZX008 をリファンピン又は CYP1A2 若しくは CYP2B6 の誘導剤と併用投与する場合には、ZX008 の用量調節を考慮する必要があると考えられる。

第 III 相試験の曝露－反応解析では、曝露量（fenfluramine の定常状態の  $AUC_{0-24}$ ）と発作回数の減少との間に有意な関連が認められた。fenfluramine の曝露量が大きい被験者では、痙攣発作回数（28 日間あたり）のベースラインからの減少率が大きくなる傾向が示された。この関連はすべての曝露量パラメータ（ $AUC_{0-24}$ 、 $C_{max}$  及び  $C_{min}$ ）と被験物質（fenfluramine、norfenfluramine 及びそれらの合計）との間に成立した。これらの曝露量パラメータのうち、fenfluramine の  $AUC_{0-24}$  が ZX008 投与に応じた変動を最も正確に予測する変数であった。試験 1 で ZX008 0.2 mg/kg/日及び 0.8 mg/kg/日を投与したとき、定常状態の fenfluramine の  $AUC_{0-24}$ （幾何平均値）はそれぞれ 375 ng\*h/mL 及び 1390 ng/h/mL であった。fenfluramine の定常状態の曝露量は、試験 2 コホート 2（0.5 mg/kg/日）の被験者で fenfluramine のクリアランスに STP が影響したために最も大きく、試験 1（0.2 mg/kg/日）の被験者で最も小さかった。試験 2 コホート 2 で ZX008 0.5 mg/kg/日を STP レジメンと投与したとき、試験 1 で ZX008 0.8 mg/kg/日を単独投与したときと比べて、定常状態での fenfluramine の  $AUC_{0-24}$  は約 127%増加し、norfenfluramine の  $AUC_{0-24}$  は約 60%減少した。fenfluramine の曝露量の大きい被験者では、モデルで推定した発作回数の平均

減少率が高かったが、試験 1 で ZX008 0.2 mg/kg/日の投与を受けた、曝露量が比較的小さい多くの被験者でも、発作回数の大幅な減少が認められた。曝露-反応解析の結果は有効性解析の結果と概ね一貫していた。2.7.3.3.3 に示したとおり、試験 1 の T+M 期で、痙攣発作回数（28 日間あたり）のベースラインからの変化率のプラセボとの差は ZX008 0.2 mg/kg/日群と比較して ZX008 0.8 mg/kg/日群で大きかった。ZX008 0.5 mg/kg/日群の有効性は、ZX008 0.2 mg/kg/日群と ZX008 0.8 mg/kg/日群の間であった。各試験で ZX008 0.2 mg/kg/日群を含むすべての用量で統計学的に有意な痙攣発作回数の減少が認められたことから、ZX008 0.2 mg/kg/日が用量範囲の下限であることが示唆される。このことから、開始用量を 0.2 mg/kg/日とし、各患者の反応に応じて 0.8 mg/kg/日（最高用量 30 mg/日）まで漸増するという ZX008 の申請する投与アルゴリズムが支持される。安全性に関する曝露-反応解析では、fenfluramine の定常状態での曝露量（AUC<sub>0-24</sub>）と体重の最大減少との間に弱い有意な関連がみられた。ただし、fenfluramine の AUC<sub>0-24</sub> の 90 パーセンタイル値での ZX008 群の体重とプラセボ群の体重の差は 4%にすぎなかった。fenfluramine の定常状態での曝露量（AUC<sub>0-24</sub>）と血小板数の最大減少率との間にも弱い有意な関連がみられた。定常状態での fenfluramine の曝露量と血中グルコース濃度又は軽微な僧帽弁逆流発現の間には関連はみられなかった。安全性に関する曝露-反応解析の結果から、ZX008 は幅広い曝露量範囲で、良好な安全性プロファイルを示すと考えられる。総合すると、これらの安全性及び有効性に関する曝露-反応解析によって、幅広い患者集団で許容できる曝露量の範囲が決定され、2 歳以上のドラベ症候群患者を対象とした申請用法・用量が支持された。

### 2.5.3.2 臨床薬理

#### 2.5.3.2.1 化学名及び構造

fenfluramine は、等量の dex- (d-) fenfluramine 及び levo- (l-) fenfluramine を含有するラセミ化合物である。ラセミ化合物の fenfluramine の有望な有効性は、ドラベ症候群患者を対象としてベルギーで実施された、初期の、医師主導、非盲検、proof-of-concept 試験（ZXIIS2015-004）で示された。ZXIIS2015-004 試験でラセミ化合物の fenfluramine の有効性が認められ、また、両異性体の PK プロファイル及び代謝が同様であったことから、ラセミ混合物の fenfluramine を開発し、ZX008 臨床開発計画で使用した。fenfluramine の生物薬剤学的分類を 2.5.2.1 項に示す。

#### 2.5.3.2.2 吸収

fenfluramine は、消化管から速やかかつ完全に吸収される（Marchant 1992）。fenfluramine は、初回通過代謝を受け、経口バイオアベイラビリティは 68%~83%、T<sub>max</sub> は 3~5 時間である（Bever 1997; Redux US NDA 20-344; Richards 1985; 2.7.2.2.1.5; 2.7.2.2.2.1）。1505 試験で、fenfluramine の血漿中濃度は ZX008 単回投与後 3 時間以内にピークに達した。

食事は、fenfluramine の吸収（C<sub>max</sub>、T<sub>max</sub> 又は AUC）に影響を及ぼさなかった（1505 試験パート 2）。1505 試験の詳細を 2.7.1 に示す。

### 2.5.3.2.3 分布

fenfluramine は全身に分布する (Pinder 1975)。in vitro での fenfluramine 及び norfenfluramine の血漿中タンパク結合率の平均値はいずれも約 50%であり、タンパク結合は血漿中 fenfluramine 及び norfenfluramine 濃度の影響を受けない (2.7.2.2.3.1)。

### 2.5.3.2.4 代謝

fenfluramine は主に肝臓で代謝される。fenfluramine とヒトの肝臓及び腸管の S9 画分とのインキュベーションにより、7種類の fenfluramine 関連代謝物が検出された。これらの代謝物は、N-脱アルキル化、酸化及び脱水素又はそれらの組み合わせを受けた化合物であり、グルクロン酸抱合を受けた化合物も含まれた (2.7.2.2.3.2)。ヒトの肝臓 S9 画分インキュベーション系で認められた代謝物は、norfenfluramine 及び norfenfluramine の N-酸化生成物のみであった。ヒトの腸管 S9 画分インキュベーション系で認められた代謝物は norfenfluramine のみであった (2.7.2.2.3.2)。

fenfluramine は in vitro で主に CYP1A2、CYP2B6 及び CYP2D6 で代謝され、さらに CYP2C9、CYP2C19 及び CYP3A4 でも代謝される (2.7.2.2.3.3)。norfenfluramine は in vitro で CYP1A2、CYP2B6、CYP2C19 及び CYP2D6 で代謝される (基質の 20%未満) (2.7.2.2.3.4) が、1505 試験の結果からいずれの CYP 酵素に対しても強力な基質ではないと考えられる。fenfluramine 及び norfenfluramine には複数の消失経路があるため、1つの消失経路が阻害されても、fenfluramine のクリアランスに顕著な影響を及ぼす可能性は低い。

### 2.5.3.2.5 排泄

ヒトでの主な排泄経路は腎排泄である (投与した放射性標識 fenfluramine の 90%超が未変化体又は代謝物として尿中に排泄され、糞中には少量しか排泄されなかった) (Marchant 1992; Bruce 1968)。fenfluramine を単回経口投与したとき、fenfluramine 及び norfenfluramine の尿中排泄は尿中 pH に依存し、酸性 (pH が 5 以下) に比べてアルカリ性で尿中排泄量が少なくなる。その他の代謝物で同様の影響がみられるかは不明である。

### 2.5.3.3 薬物動態

Zogenix 社の臨床試験で、健康成人及びドラベ症候群の小児患者から PK データを収集した (表 2.5-5)。

表 2.5-5 PK データを収集した臨床試験 (Zogenix 社が実施) の要約

試験番号	目的	対象集団	PK 試料を採取した被験者数	単回/反復投与
1505 パート 1	DDI-PK (ZX008 + STP/CLB/VPA)	健康成人	25	単回投与
1505 パート 2	食事の影響	健康成人	14	単回投与
1604	DDI-PK (ZX008 + CBD)	健康成人	24	単回投与
1904 コホート 1	DDI-PK (フルボキサミン、 CYP1A2 阻害剤)	健康成人	18	単回投与
1904 コホート 2	DDI-PK (パロキセチン、 CYP2D6 阻害剤)	健康成人	18	単回投与
1904 コホート 3	DDI-PK (リファンピン、 CYP2B6 誘導剤)	健康成人	19	単回投与
1603	TQT、PK	健康成人	119	反復投与
1803	日本人と白人の PK 比較 (ZX008 + STP/CLB)	健康成人	43	単回投与
1902 パート 1	腎機能障害被験者での PK	健康成人 重度の腎機能障害 被験者	16	単回投与
1902 パート 2 <sup>a</sup>		健康成人 軽度及び中等度の 腎機能障害被験者	実施せず (不要)	単回投与
1903	肝機能障害被験者での PK	健康成人 軽度、中等度及び 重度の肝機能障害 被験者	45	単回投与
試験 2 コホート 1	ドラベ症候群患者を対象と した DDI-PK	ドラベ症候群患者 (2~17 歳)	18	単回投与
試験 2 コホート 2	第 III 相 (STP 併用)	ドラベ症候群患者 (2~19 歳)	65	反復投与
試験 1	第 III 相	ドラベ症候群患者 (2~18 歳)	75	反復投与
試験 3	第 III 相	ドラベ症候群患者 (2~18 歳)	89	反復投与

Abbreviations: CBD = cannabidiol; CLB = clobazam; CYP = cytochrome P450; DDI = drug-drug interaction; PK = pharmacokinetic(s); STP = stiripentol; TQT = thorough QT/QTc; VPA = valproate.

<sup>a</sup> Part 2, intended to investigate PK in subjects with mild and moderate renal impairment, was to be conducted only if a clinically significant effect on PK was observed in subjects with severe renal impairment (Part 1). After review of Part 1 data by a safety monitoring committee, it was determined that Part 2 was not necessary and the study was closed.

### 2.5.3.3.1 健康被験者での fenfluramine 及び norfenfluramine の PK パラメータの要約

健康被験者に ZX008 を単回又は反復経口投与したときの ZX008 の PK を評価した。健康被験者を対象として実施した臨床試験 3 試験 (1505 試験、1803 試験及び 1603 試験) から得られた、ノンコンパートメント解析による fenfluramine 及び norfenfluramine の PK パラメータ (幾何平均値) をそれぞれ表 2.5-6 及び表 2.5-7 に示す。血漿中の  $t_{1/2}$  は fenfluramine で約 20 時間、norfenfluramine で約 23 時間であり (1505 試験)、血漿中濃度は約 4 日 (消失半減期の 4 倍) で定常状態の約 94% に達すると考えられた。1603 試験で、Day 5~Day 7 の fenfluramine のトラフ濃度上昇の程度は 15 mg の 1 日 2 回投与では約 12% (59 例)、60 mg の 1 日 2 回投与では約 6% (60 例) であり、Day 7 までに、事実上定常状態に達していることが示された。ZX008 を単回

経口投与したときの fenfluramine 及び norfenfluramine の曝露量は白人被験者と日本人被験者で同程度（点推定値がほぼ 1）であり、臨床的に意味のある差は認められなかった（1803 試験）。これらの試験の詳細を 5.3 に示す。

**表 2.5-6 健康被験者での fenfluramine の PK パラメータ（幾何平均値 [幾何 CV%]**

Pharmacokinetic Parameter		ZX008 Dose	T <sub>max</sub> (h) Median (Min, Max)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-t</sub> (ng*h/mL)	AUC <sub>0-inf</sub> (ng*h/mL)
Single Dose Study	Study 1505 Part 1 (n = 19)	0.8 mg/kg	3.00 (2.00, 12.00)	61.9 (14.1)	1600 (29.7)	1660 (28.9) <sup>c</sup>
	Study 1803 (n = 16, Caucasian)	0.4 mg/kg	2.75 (1.50, 6.00)	25.7 (18.4)	NC	619 (38.2)
	Study 1803 (n = 19, Japanese)	0.4 mg/kg	2.50 (1.50, 9.00)	26.1 (13.6)	NC	595 (29.3) <sup>c</sup>
Multiple Dose Study <sup>a</sup>	Study 1603 (n = 59)	15 mg BID	5.51 (3.00, 8.01)	44.8 (26.0)	478 (26.8) <sup>b</sup>	NC
	Study 1603 (n = 60)	60 mg BID	4.00 (2.00, 8.00)	233.7 (31.7)	2493 (33.1) <sup>b</sup>	NC

Abbreviations: AUC<sub>0-inf</sub> = area under the plasma concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity;

AUC<sub>0-t</sub> = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the last measured concentration; BID = twice daily (in 2 divided doses); C<sub>max</sub> = peak plasma drug concentration; CSR = clinical study report; CV = coefficient of variation; Max = maximum; Min = minimum; NC = not calculated; PK = pharmacokinetic(s); T<sub>max</sub> = time to peak plasma drug concentration.

<sup>a</sup> Steady state at Day 7.

<sup>b</sup> AUC<sub>tau</sub> = area under the plasma concentration-time curve over a dosing interval, tau

<sup>c</sup> n = 17

Source: Study 1505 CSR Table 11, Study 1603 CSR Table 14.2.2.1.3 and Table 14.2.2.1.4, and Study 1803 CSR Table 7 and Table 10

表 2.5-7 健康被験者での norfenfluramine の PK パラメータ (幾何平均値 [幾何 CV%])

Pharmacokinetic Parameter		ZX008 Dose	T <sub>max</sub> (h) Median (Min, Max)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-t</sub> (ng*h/mL)	AUC <sub>0-inf</sub> (ng*h/mL)
Single Dose Study	Study 1505 Part 1 (n = 19)	0.8 mg/kg	12.05 (9.02, 36.00)	15.8 (31.1)	779 (26.9)	836 (9.5) <sup>c</sup>
	Study 1803 (n = 16, Caucasian)	0.4 mg/kg	11.99 (6.00, 36.07)	9.5 (19.6)	NC	577 (38.2)
	Study 1803 (n = 19, Japanese)	0.4 mg/kg	11.98 (6.00, 36.02)	10.8 (25.9)	NC	690 (49.1) <sup>d</sup>
Multiple Dose Study <sup>a</sup>	Study 1603 (n = 59)	15 mg BID	8.00 (0.00, 12.00)	24.1 (33.8)	269 (33.5) <sup>b</sup>	NC
	Study 1603 (n = 60)	60 mg BID	8.00 (0.00, 12.00)	101.9 (38.9)	1141 (39.1) <sup>b</sup>	NC

Abbreviations: AUC<sub>0-inf</sub> = area under the plasma concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity;

AUC<sub>0-t</sub> = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the last measured concentration; BID = twice daily (in 2 divided doses); C<sub>max</sub> = peak plasma drug concentration; CSR = clinical study report; CV = coefficient of variation; Max = maximum; Min = minimum; NC = not calculated; PK = pharmacokinetic(s); T<sub>max</sub> = time to peak plasma drug concentration.

<sup>a</sup> Steady state at Day 7.

<sup>b</sup> AUC<sub>tau</sub> = area under the plasma concentration-time curve over a dosing interval, tau

<sup>c</sup> n = 4

<sup>d</sup> n = 17

Source: Study 1505 CSR Table 11, Study 1603 CSR Table 14.2.3.1.3 and Table 14.2.3.1.4, and Study 1803 CSR Table 12 and Table 15

1505 試験パート 1 では、健康被験者を対象として STP レジメン (STP/CLB/VPA) 併用下又は非併用下で ZX008 0.8 mg/kg を単回経口投与したときの fenfluramine 及び norfenfluramine の PK パラメータを評価した。ZX008 は STP、CLB 及びその代謝物である norclobazam、並びに VPA のいずれの PK にも有意な影響を及ぼさなかった。しかし、ZX008 を STP レジメンと併用したとき、fenfluramine の C<sub>max</sub> は約 20% 上昇、AUC<sub>0-t</sub> は約 70% 増加し、いずれの増加も統計学的に有意であった (C<sub>max</sub> : p = 0.002、AUC<sub>0-t</sub> : p < 0.001)。また、ZX008 を STP レジメンと併用したとき、norfenfluramine の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-t</sub> はいずれも約 40% 減少し、いずれの減少も統計学的に有意であった (C<sub>max</sub> : p < 0.001、AUC<sub>0-t</sub> : p < 0.001)。2.5.3.6.3.1 項に示すとおり、試験 2 コホート 2 で ZX008 0.2 mg/kg/日 (最高用量 20 mg/日) を STP レジメン併用で定常状態まで投与したとき、試験 1 で ZX008 0.2 mg/kg/日 (最高用量 30 mg/日) を単独投与したときと比べて DDI の程度はさらに大きくなった。ZX008 を STP レジメンと併用投与すると fenfluramine の曝露量が増加するため、ZX008 を STP レジメンと併用する患者では、ZX008 の減量が推奨される。1505 試験の詳細を 5.3 に示す。

1803 試験では、白人及び日本人の健康成人被験者を対象として STP レジメン (STP/CLB) 併用下又は非併用下で ZX008 0.4 mg/kg を単回経口投与したときの fenfluramine 及び norfenfluramine の PK プロファイルを評価した。ZX008 の単独投与及び STP レジメン (STP/CLB) との併用投与のいずれも、白人被験者と日本人被験者で fenfluramine の曝露量及び t<sub>1/2</sub> は同程度であった。ZX008 と STP レジメン (STP/CLB) との DDI を評価した結果、ZX008 を STP レジメンと併用投与したとき、STP レジメンが fenfluramine 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。ZX008 を STP レジメン (STP/CLB) と併用したとき、ZX008 を単独投与したときと比べて、fenfluramine の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-inf}$  は、白人被験者で 33% 及び 148%、日本人被験者で 26% 及び 120% 増加し、norfenfluramine の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-inf}$  は、白人被験者で 71% 及び 55%、日本人被験者で 66% 及び 46% 減少した。1803 試験の詳細を 5.3 に示す。1803 試験及び母集団 PK モデルを用いて算出したドラベ症候群患者での曝露量などの解析結果に基づき、日本人被験者で用量調節は不要である。

1604 試験は、ZX008 0.4 mg/kg を CBD (食後の CBD 400 mg の 1 日 2 回投与) と併用投与したとき、CBD が fenfluramine 及び norfenfluramine の PK プロファイルに及ぼす影響を評価した DDI 試験であった。1604 試験では、CBD 製剤として CBD と tetrahydrocannabinol (THC) の比が 20 : 1 の、低濃度の THC を含む CanniMed<sup>®</sup> Oil を使用した。Cannabis の使用経験がない健康被験者に比べて THC による影響を受けにくいと考えられたため、娯楽用麻薬として Cannabis の直近の使用経験を有する健康被験者を本試験に組み入れた。THC の CYP 酵素阻害能は CBD に比べて低い (Stout 2014)。また、CanniMed<sup>®</sup> Oil の THC 含量は CBD に比べてかなり少なく、THC の曝露量 ( $C_{max}$ ) は CBD の約 5% である。THC の曝露量及び CYP 酵素阻害能が低いため、THC は 1604 試験の PK の目的に影響を及ぼすとはみなされなかった。

1604 試験の結果から、ZX008 を CBD と併用投与したとき、ZX008 単独投与と比べて fenfluramine の  $C_{max}$  は約 10% 上昇、 $AUC_{0-t}$  は約 60% 増加し、norfenfluramine の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-t}$  は減少することが示された。CBD 及び THC の *in vitro* での CYP 酵素阻害能に基づく、この結果は ZX008 と CBD との相互作用によるものであった。

1604 試験では、CBD を反復投与し、最悪の場合の CBD との相互作用を評価した。その結果、CBD 併用によって増加した fenfluramine の曝露量 ( $AUC$  が 60% 増加) は、試験 2 コホート 2 で STP 併用によって増加した曝露量より小さいことが予想されたため、CBD との併用投与は安全性及び忍容性に問題がないと考えられた。以上から、CBD 併用時に ZX008 の用量調節は推奨されない。1604 試験の詳細を 5.3 に示す。

1904 試験は、フルボキサミン (CYP1A2 阻害剤)、パロキセチン (CYP2D6 阻害剤) 若しくはリファンピン (CYP2B6 誘導剤) の併用下又は非併用下で ZX008 0.4 mg/kg を投与したときに、CYP 阻害剤又は誘導剤が fenfluramine 及び norfenfluramine の PK プロファイルに及ぼす影響を評価した DDI 試験であった。

1904 試験で、ZX008 をフルボキサミンと併用投与したとき、ZX008 を単独投与したときと比べて fenfluramine の  $AUC$  は約 100% 増加し、norfenfluramine の  $AUC_{0-t}$  及び  $AUC_{0-inf}$  はそれぞれ約 33% 及び約 22% 減少した。ZX008 をパロキセチンと併用投与したとき、ZX008 を単独投与したときと比べて fenfluramine の  $AUC$  は約 80% 増加し、norfenfluramine の  $AUC_{0-t}$  及び  $AUC_{0-inf}$  はそれぞれ約 16% 及び約 13% 減少した。これらの fenfluramine の曝露量の変化と同程度の変化 (例えば、CBD を ZX008 0.4 mg/kg と併用投与したとき、ZX008 単独投与したときと比べて  $AUC_{0-inf}$  は 59% 増加 [1.6 倍]) は、臨床的に重要ではないと考えられている (Fintepla 米国添付文書 2020)。したがって、1904 試験でみられた曝露量の増加は臨床的に重要な変化ではないと考えられる。また、fenfluramine の曝露量がさらに顕著に増加した場合でも許容できる安全性プロファ

イルを有することが示された。例えば、ドラベ症候群患者を対象に ZX008 0.2 mg/kg/日（最高用量 20 mg/日）を STP 並びに CLB 及び／又は VPA と投与したとき、ZX008 0.2 mg/kg/日（最高用量 30 mg/日）を単独投与したときと比べて fenfluramine の定常状態での AUC<sub>0-24</sub> は 166%増加（2.7 倍）した（Fintepla 米国添付文書 2020; ICPD Report 00445-3）。また、ドラベ症候群患者を対象に試験 2 コホート 2 で ZX008 0.5 mg/kg/日（最高用量 20 mg/kg/日）を投与したとき、試験 1 の高用量群（0.8 mg/kg/日、最高用量 30 mg/kg/日）と比べて fenfluramine の定常状態での AUC<sub>0-24</sub> は約 127%増加（2.3 倍）した（ICPD Report 00445-3）。試験 1 及び試験 2 コホート 2 で ZX008 は許容できる安全性プロファイルを有し、忍容性に問題はなかった。試験 1 と試験 2 コホート 2 で有害事象プロファイルは同様であった。以上の結果から、ZX008 を CYP1A2 又は CYP2D6 阻害剤と併用投与する場合には、ZX008 の用量調節は不要であることが示された。

また、ZX008 をリファンピン（CYP2B6 誘導剤）と併用投与したとき、ZX008 単独投与と比べて fenfluramine の AUC は約 60%減少、C<sub>max</sub> は約 40%低下し、norfenfluramine の AUC は約 50%減少、C<sub>max</sub> は約 13%上昇した。ZX008 をリファンピン又は CYP1A2 若しくは CYP2B6 の誘導剤と併用する場合、fenfluramine の血漿中濃度が低下し、ZX008 の有効性が低下する可能性がある。これらの薬剤を併用する必要がある場合、有効性の低下をモニタリングし、必要に応じて ZX008 の増量（1 日最高用量の 2 倍まで）を考慮する必要がある。1904 試験の詳細を 5.3 に示す。

1603 試験では、健康被験者を対象として治療量（30 mg/日、すなわち 15 mg を 1 日 2 回）及び治療量を超える用量（120 mg/日、すなわち 60 mg を 1 日 2 回）の ZX008 を反復経口投与したときに、ZX008 が QTc に及ぼす影響を、モキシフロキサシンを陽性対照として評価した。ZX008 60 mg を 1 日 2 回反復投与したときの fenfluramine の定常状態での全身曝露量（AUC<sub>tau</sub>）及びピーク曝露量（C<sub>max,ss</sub>）の幾何平均値は、ZX008 15 mg を 1 日 2 回反復投与したときの約 5.2 倍であった。ZX008 60 mg 1 日 2 回投与群の norfenfluramine の AUC<sub>tau</sub> 及び C<sub>max,ss</sub> の幾何平均値は、ZX008 15 mg 1 日 2 回投与群の約 4.2 倍であった。治療量及び治療量を超える用量の ZX008 投与による QTc に及ぼす影響は認められず、いずれの用量の ZX008 でも Fridericia 式を用いて心拍数で補正した QT 間隔（QTcF）延長はみられなかった。fenfluramine 及び norfenfluramine の曝露量と QTcF との間の関連も認められなかった。QTc 延長がモキシフロキサシンでは認められ、いずれの用量の ZX008 でも認められなかったことから、モキシフロキサシンの陽性対照としての分析感度を確認した。1603 試験の詳細を 5.3 に示す。

### 2.5.3.3.2 ドラベ症候群患者での fenfluramine 及び norfenfluramine の PK パラメータの要約

試験 1 及び試験 3 は、小児及び若年成人ドラベ症候群患者に補助療法として ZX008 を 2 種類の固定用量（0.2 mg/kg/日及び 0.8 mg/kg/日 [最高用量 30 mg/日]）を 1 日 2 回投与）で経口投与したときの有効性及び安全性を評価する、多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間比較、プラセボ対照試験であった。2 歳以上の被験者で得られた投与前、投与 1、2 及び 4~6 時間後の PK データは、従来のノンコンパートメント法で正確な PK パラメータを算出するには少なかった。

試験 2 コホート 1 では、ZX008 を CLB + VPA 又は STP レジメン（STP + CLB + VPA）と併用して単回投与したときの ZX008 の PK を評価した。試験 2 コホート 1 で PK 及び安全性データを収

集し、試験2コホート2でのZX008の用量を決定した。試験2コホート2では、2歳以上のドラベ症候群患者にSTPレジメンによる抗てんかん治療の補助療法としてZX008を投与したときの有効性及び安全性を評価した。ZX008をSTP+CLB+VPAと併用投与されたドラベ症候群患者では、fenfluramineの平均血漿中濃度が上昇し、norfenfluramineの平均血漿中濃度が低下した。ドラベ症候群患者から得られたこれらのデータ及び1505試験パート1(DDI試験)から得られたデータを用いて、初期バージョンのPBPKモデルを構築し、試験2コホート2の用量選択(0.5 mg/kg/日 [最高用量 20 mg/日])に使用した。

試験2コホート2は、STP並びにCLB及び/又はVPAの投与を受けている小児及び若年成人ドラベ症候群患者に補助療法としてZX008を1種類の固定用量(0.5 mg/kg/日、最高用量 20 mg/日、1日2回投与)で経口投与したときのZX008の有効性及び安全性を評価する、多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間比較、プラセボ対照試験であった。プラセボ投与被験者からのPK評価用試料の採取を避けるため、すべての被験者が0.2 mg/kg/日を投与される試験2コホート2の移行期に、PKデータを収集した。ZX008 0.5 mg/kg/日群のPKの結果は母集団PKモデルを用いて算出した。モデリングの結果から、試験2コホート2でZX008 0.5 mg/kg/日を投与したときのfenfluramineのAUC<sub>0-24</sub>は試験1の高用量群(0.8 mg/kg/日、最高用量 30 mg/日、1日2回投与)と比べて127%増加し、norfenfluramineのAUC<sub>0-24</sub>は約60%減少することが示された。しかし、有効性(2.7.3)及び有害事象プロファイル(2.7.4)が試験1及び試験2で同様であったことから、STPレジメン併用に対して検討したZX008の用量調節は適切であることが示された。

試験2コホート1と試験2コホート2のCSRを別々に作成した。試験の詳細を5.3に示す。

試験1、試験2コホート2及び試験3のドラベ症候群患者でのfenfluramine及びnorfenfluramineのPKパラメータについて、母集団PKモデルを用いて算出した結果を表2.5-8に示す。試験1、試験2コホート2及び試験3の詳細を5.3に示す。

表 2.5-8 ドラベ症候群患者での fenfluramine 及び norfenfluramine の PK パラメータ (定常状態) の事後推定値 (幾何平均値 [CV%]) (試験 1、試験 2 コホート 2 及び試験 3)

Analyte		Fenfluramine Dose (mg/kg/day)	T <sub>max</sub> (h) Median (Min, Max)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-24</sub> (ng*h/mL)
Study 1	Fenfluramine	0.2	3.00 (3.00, 3.50)	18.5 (29.1)	375 (32.9)
		0.8	3.00 (3.00, 3.50)	68.0 (40.7)	1390 (43.5)
	Norfenfluramine	0.2	4.00 (3.50, 5.00)	9.60 (52.8)	220 (55.5)
		0.8	4.50 (3.50, 5.00)	37.8 (49.9)	872 (52.1)
Study 3	Fenfluramine	0.2	2.90 (2.80, 3.10)	17.4 (32.3)	348 (37.1)
		0.8	2.90 (2.70, 3.20)	64.5 (36.6)	1290 (42.6)
	Norfenfluramine	0.2	4.20 (3.40, 4.80)	10.6 (45.1)	243 (47.4)
		0.8	4.20 (3.00, 4.80)	33.4 (41.0)	763 (43.9)
Study 2 Cohort 2 <sup>a</sup>	Fenfluramine	0.2	1.50 (1.50 - 2.00)	48.0 (75.1)	999 (85.4)
		0.5 <sup>b</sup>	2.00 (1.50 - 2.00)	146 (71.2)	3150 (80.3)
	Norfenfluramine	0.2	5.00 (4.00 - 5.50)	5.78 (42.7)	135 (44.1)
		0.5 <sup>b</sup>	5.00 (4.50 - 5.50)	15.1 (42.4)	357 (42.9)

Abbreviations: AUC<sub>0-24</sub> = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours; C<sub>max</sub> = peak plasma drug concentration; CV = coefficient of variation; ICPD = Institute for Clinical Pharmacodynamics; Max = maximum; Min = minimum; PK = pharmacokinetic(s); popPK = population pharmacokinetic(s); STP = stiripentol; T<sub>max</sub> = time to peak plasma drug concentration.

Note: Summary statistics presented as geometric mean (CV%) for all but T<sub>max</sub>, which is median (Min, Max).

<sup>a</sup> Maximum of 20 mg/day ZX008 and STP as a concomitant medication.

<sup>b</sup> Values are extrapolated based on popPK model-derived PK parameter estimates derived from concentrations drawn during the transition phase when subjects were on 0.2 mg/kg/day of ZX008.

Source: ICPD Report 00445-3 Table 5 (for Study 1 and Study 2), ICPD Report 00445-6 Table 5 and Table 6 (for Study 3)

### 2.5.3.4 内因性因子に関連した薬物動態

#### 2.5.3.4.1 年齢及び体重

母集団 PK モデルで検討した全年齢群 (2~55 歳) で fenfluramine 及び norfenfluramine のクリアランス、AUC<sub>0-24</sub> 及び C<sub>max</sub> に年齢に関連した傾向はみられなかった (ICPD Report 00445-3)。いずれの年齢群でも小児及び成人の各被験者の推定曝露量は同程度であり、体重に基づく用量 (mg/kg) で 1 日用量に上限を設けて投与したとき、検討した幅広い年齢層で一定の曝露量となることが示唆された。したがって、ZX008 の申請用量 (0.8 mg/kg/日、最高用量 30 mg/日) を成人に投与したときの fenfluramine 及び norfenfluramine の曝露量は、青年及び若年成人と同様であると考えられる。

母集団 PK 解析の結果から、fenfluramine 及び norfenfluramine の PK パラメータは、患者の体重と関連することが示されている (ICPD Report 00445-1) が、ZX008 を体重に基づく申請用量で投与した場合、曝露量は幅広い年齢層の患者で同程度になると予想される。事後に推定した PK パラメータ及び曝露量と BMI との関連を検討したところ、fenfluramine 及び norfenfluramine の薬物クリアランス及び曝露量は、幅広い範囲の BMI (12.3~35 kg/m<sup>2</sup>) で一定であることが示された (ICPD Report 00445-3)。これらのデータから、体重に基づく用量で 1 日用量に上限を設けて投与したとき、幅広い範囲の BMI で一定の曝露量が得られることが示される。

試験 1 及び試験 2 コホート 2 で ZX008 投与に割り付けられた 2 歳以上 18 歳以下のドラベ症候群患者 110 例の PK 及び有効性のデータを曝露-反応解析に含めた。ドラベ症候群の成人患者のデータは限られているが (2.5.4.5.3 項)、曝露-反応解析の結果、PK と有効性との間に相関が確認され、幅広い範囲の曝露量で ZX008 の安全性が認められた。これらの解析結果と、年齢に応じた PK パラメータの変化に関する知見及び ZX008 を申請用法・用量で投与したときに成人と小児で一定の曝露量が得られるという推定から、成人での ZX008 の使用が支持される (ICPD Report 00445-3)。したがって、成人での ZX008 の有効性及び安全性を、小児での有効性及び安全性に基づいて PK と関連づけて推測し、裏付けることが可能である。この方法での小児から成人へのブリッジングは、成人での有効性を小児患者に外挿するアプローチ (「General Clinical Pharmacology Considerations for Pediatric Studies for Drugs and Biological Products」[FDA 2014](#); 「Reflection paper on the use of extrapolation in the development of medicines for paediatrics」[EMA 2018](#); 「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンスについて」[厚生省 2000](#)) と一致する。

#### 2.5.3.4.2 肝機能障害及び腎機能障害

fenfluramine は肝臓で代謝されるため、重度の肝機能障害を有する患者では fenfluramine の血漿中濃度に影響がみられる可能性がある。軽度、中等度及び重度の肝機能障害 (それぞれ Child-Pugh クラス A、B 及び C に該当) 被験者を対象に実施した 1903 試験で、ZX008 0.4 mg/kg を単回投与したときの ZX008 の PK、安全性及び忍容性を評価した。fenfluramine の C<sub>max</sub>、AUC<sub>0-t</sub> 及び AUC<sub>0-inf</sub> は、正常肝機能被験者群と比べて、軽度の肝機能障害被験者ではそれぞれ 19%、95% 及び 98%、中等度の肝機能障害被験者ではそれぞれ 16%、113% 及び 113%、重度の肝機能障害被験者ではそれぞれ 29%、185% 及び 177% 増加した。軽度及び中等度及び重度の肝機能障害被験者でみられた norfenfluramine の曝露量の変化は最小限であり、臨床的に重要な変化ではないと考えられた。軽度及び中等度の肝機能障害被験者でみられた fenfluramine の全身曝露量の増加の程度は中程度であり、a) 試験 2 コホート 2 で ZX008 を事前に減量 (ZX008 0.5 mg/kg/日、最高用量 20 mg/日) して STP と併用したとき (2.5.3.3.2 項)、b) ZX008 を CYP1A2 若しくは CYP2D6 の阻害剤と併用したとき (2.5.3.6.3.3 項) 又は c) ZX008 を重度の腎機能障害被験者に投与したとき (以下参照) にみられた全身曝露量の増加と同程度又はそれらと比べて小さかった。ZX008 を CYP1A2 若しくは CYP2D6 の阻害剤と併用投与する場合又は腎機能障害患者に投与する場合、用量調節は不要であると考えられている。軽度又は中等度の肝機能障害被験者でみられた fenfluramine の曝露量の増加は許容可能な安全性プロファイルを示し、これまでに

ZX008 を投与された被験者の安全性及び忍容性のデータから、臨床的に重要な変化と考えるに  
くい。そのため、軽度又は中等度の肝機能障害患者では ZX008 の用量調節は不要である。ドラベ  
症候群患者を対象とした第 III 相試験の安全性の曝露-反応解析の評価 (2.5.3.12 項) から  
fenfluramine の曝露量が顕著に増加しても有害事象プロファイルに影響を及ぼさないと考えられ  
る。重度の肝機能障害患者では、腎機能障害を含む複数の疾患に罹患している割合が高く、多  
剤を併用している可能性が高いこと (Choi 2014; Wong 2020, Kumar 2021; Franz 2013; Hayward  
2020) を考慮すると、ZX008 の減量によってベネフィットが得られることが示唆される。ZX008  
に対する忍容性及び反応に基づいて徐々に ZX008 の用量を漸増するため、1 日最高用量の範囲  
内で各被験者の ZX008 の用量を調節することで重度の肝機能障害患者での曝露量の変化を適切  
かつ安全に管理できる。

第 III 相試験では、中等度又は重度の肝機能障害被験者は対象から除外された。無症状の軽度肝  
機能障害 (正常範囲上限 [ULN] の 3 倍未満の肝酵素上昇及び/又は ULN の 2 倍未満のビリル  
ビン増加) を有する被験者は、合併症及び併用薬を考慮し、治験依頼者との協議に基づきメデ  
ィカルモニターによる評価を実施し、承認が得られた後に、試験に組み入れられた。

1903 試験の結果が得られる前の PMDA からの要請に従い、試験 1、試験 2 コホート 2 及び試験  
3 のドラベ症候群患者を対象に、肝機能障害が fenfluramine 及び norfenfluramine の全身曝露量に  
及ぼす影響を、母集団 PK モデルで事後推定した曝露量 (AUC<sub>0-24</sub>、C<sub>max</sub> 及び C<sub>min</sub>) を用いて検  
討した。これらの試験では、被験者の肝機能障害の分類に必要なパラメータを収集しておらず  
(腹水及び脳障害を含まなかった)、Child-Pugh 分類などの正式な肝機能障害カテゴリに分類し  
なかつた。fenfluramine 及び norfenfluramine の全身曝露量を検討するため、被験者をアスパラギ  
ン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 及びビリ  
ルビンのベースライン値に基づき、ULN 以下、ULN の 1 倍超~1.5 倍以下、ULN の 1.5 倍超~2  
倍以下、ULN の 2 倍超のカテゴリに分類した。これらのカテゴリごとの被験者数及び全身曝露  
量を ICPD Report 00445-7 (5.3.3.5-7) に示す。AST、ALT 又はビリルビンのベースライン値で  
分類したカテゴリで、ドラベ症候群患者の Day 43 の fenfluramine 及び norfenfluramine の曝露量  
(定常状態) に臨床的に重要な変化はみられなかった。以上から、検討した用量範囲  
(0.2 mg/kg/日~0.8 mg/kg/日) での fenfluramine 及び norfenfluramine の曝露量 (定常状態) は、  
第 III 相試験で定義された軽度肝機能障害 (肝酵素の上昇が ULN の 3 倍未満及び/又はビリル  
ビンの上昇が ULN の 2 倍未満) を有する被験者と肝機能が正常な被験者 (ベースラインの  
AST、ALT 及びビリルビン値が ULN 以下) で同程度であった。

試験 1 では、軽度肝機能障害を有する被験者全体の治験薬投与下で発現した有害事象 (TEAE)  
の発現割合は 95.2% (20/21 例) であり、ZX008 0.2 mg/kg/日群では 100% (11/11 例)、ZX008  
0.8 mg/kg/日群では 90.0% (9/10 例) であった。プラセボ群で軽度肝機能障害を有する被験者は  
いなかった。

試験 2 コホート 2 では、軽度肝機能障害を有する被験者全体の TEAE の発現割合は 100% (12/12  
例) であり、ZX008 0.5 mg/kg/日群では 100% (6/6 例)、プラセボ群では 100% (6/6 例) であ  
った。

試験3では、軽度肝機能障害を有する被験者全体の TEAE の発現割合は 84.6% (11/13 例) であり、ZX008 0.2 mg/kg/日群では 100% (6/6 例)、ZX008 0.8 mg/kg/日群では 71.4% (5/7 例) であった。プラセボ群で軽度肝機能障害を有する被験者はいなかった。

ベースライン時に軽度肝機能障害を有した被験者の ZX008 群 (全体及び各用量群) での TEAE の発現割合は、試験対象集団全体の ZX008 群での TEAE の発現割合 (91.3%~97.7%) と比べて同程度又は低い値であった。ベースライン時に軽度肝機能障害を有した被験者の治験薬との因果関係のある TEAE の発現割合は、試験対象集団全体の結果と同程度であった。また、軽度肝機能障害を有する被験者でみられた TEAE は試験対象集団全体でよくみられた TEAE と同様であった (2.7.4.5.1.3)。

被験者数が少ないことによるデータのばらつきを考慮すると、全体としてベースライン時に軽度肝機能障害を有した患者での ZX008 投与の安全性及び忍容性は、肝機能が正常な被験者での結果と一致すると考えられる。

主要評価項目は、T+M 期の平均痙攣発作回数 (28 日間あたり) のベースラインからの変化であり、試験1及び試験3では ZX008 0.8 mg/kg/日群とプラセボ群、試験2 コホート2では ZX008 0.5 mg/kg/日群とプラセボ群を比較した。試験1及び試験3では、主な副次評価項目の1つとして ZX008 0.2 mg/kg/日群とプラセボ群を比較した。

試験1及び試験3では、ベースライン時に軽度肝機能障害を有する被験者がプラセボ群にいなかったため、ZX008 とプラセボとの比較は不可能であった。試験1及び試験3いずれも、ベースライン時に軽度肝機能障害を有した被験者でみられた痙攣発作回数のベースラインからの減少は、全体集団でみられた結果 (2.7.3.2.1.1、2.7.3.2.1.3) と同様であった (2.7.3.3.4.7)。

試験2 コホート2では、軽度の肝機能障害被験者で ZX008 0.5 mg/kg/日群とプラセボ群を比較したとき、T+M 期のベースラインで調整した痙攣発作回数の差の推定値は 40.40% であり、統計学的に有意であった ( $p = 0.031$ ) (2.7.3.3.4.7)。ZX008 0.5 mg/kg/日群での痙攣発作回数 (28 日間あたり) の中央値は 8.63 回であり、ベースライン期の 11.33 回から減少した。プラセボ群での痙攣発作回数 (28 日間あたり) の中央値は 16.25 回であり、ベースライン期の 16.00 回から減少した。軽度の肝機能障害被験者に認められた結果は、全体集団で認められた結果 (2.7.3.2.1.2) と同様であった。

主な副次評価項目である、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 (50%以上レスポンス率) は、各試験の軽度の肝機能障害被験者と全体集団で同様であった (2.7.3.3.4.7)。

もう一つの副次評価項目である痙攣発作の最長無発作期間の平均値 (標準偏差 [SD]) は、試験1及び試験3では、ZX008 0.8 mg/kg/日群でそれぞれ 17.9 (16.18) 日及び 35.1 (35.70) 日、ZX008 0.2 mg/kg/日群でそれぞれ 26.4 (31.67) 日及び 23.0 (13.61) 日であった。試験2 コホート2では、ZX008 0.5 mg/kg/日群で 22.5 (16.55) 日、プラセボ群で 13.2 (4.96) 日であった ( $p = 0.4217$ ) (2.7.3.3.4.7)。

被験者数が少ないことによるデータのばらつきを考慮すると、ZX008の有効性は、ベースライン時に軽度の肝機能障害を有した被験者と肝機能が正常な被験者と同様であることが示唆された。

腎排泄は、fenfluramineの主要な排泄経路である。投与量の90%超が未変化体又は代謝物として尿中に排泄され、fenfluramine及びnorfenfluramineは全体の25%未満である (Marchant 1992; Fintepla 米国添付文書 2020)。腎機能障害被験者を対象とした1902試験の結果、ZX008を単回投与したとき、重度の腎機能障害被験者では、マッチする健康被験者と比べて血漿中fenfluramineのAUC<sub>0-t</sub>が87%増加、AUC<sub>0-inf</sub>が88%増加、C<sub>max</sub>が20%上昇した。このfenfluramineの全身曝露量の増加と同程度の変化は臨床的に重要ではないことが、これまでの臨床開発計画で示されている。また、軽度又は中等度の腎機能障害被験者でのfenfluramineの増加の程度は、重度の腎機能障害被験者と比べて小さいことが予想される。重度の腎機能障害被験者でのnorfenfluramineのAUC<sub>0-t</sub>及びAUC<sub>0-inf</sub>の増加の程度はいずれも約13% (C<sub>max</sub>の低下は21%)と小さく、これらの変化は臨床的に重要であるとは考えにくい。以上の結果から、腎機能障害患者ではZX008の用量調節は不要と考えられる。この結論は、曝露-反応解析によって支持されており (2.7.2.3.5)、fenfluramineの曝露量の大きな変化が、TEAE (血中グルコース濃度の低下、血小板数の減少、体重減少及びECHOでの僧帽弁逆流)の発現割合に何らかの顕著な影響を及ぼすとはみなされていない。

#### 2.5.3.4.3 性別

性別は、fenfluramine及びnorfenfluramineのクリアランス及び曝露量に著しい影響を及ぼさなかった。試験1で、定常状態のAUC<sub>0-24</sub>及びC<sub>max</sub>の分布は男女間で重複していた (ICPD Report 00445-3)。

#### 2.5.3.4.4 人種/民族

母集団PKモデルで、fenfluramine及びnorfenfluramineのPKに及ぼす人種及び民族の影響はみられなかった。臨床試験において白人以外の例数は少なかったが、遺伝子多型のPKへの影響がみられなかったことから、人種はfenfluramine及びnorfenfluramineのPKに影響を及ぼさないと考えられた。

1803試験 (日本人被験者と白人被験者のPK)の結果によると、ZX008をSTP/CLB併用下又は非併用下で投与したとき、fenfluramine及びnorfenfluramineの曝露量は日本人被験者と白人被験者で同程度 (曝露量の比の点推定値がほぼ1)であり、臨床的に意味のある差は認められなかった (2.7.2.2.1.1)。

#### 2.5.3.4.5 妊婦及び授乳婦

妊娠がfenfluramineのPKに及ぼす影響は不明である。fenfluramine及びnorfenfluramineのヒトの乳汁への移行に関するデータは得られていない。

### 2.5.3.5 外因性因子に関連した薬物動態

#### 2.5.3.5.1 喫煙

ドラベ症候群に罹患している患者集団では喫煙の可能性は低いと考えられるため、ZX008 の臨床開発計画では喫煙の影響を評価しなかった。

### 2.5.3.6 薬物間相互作用

薬物間相互作用試験の要約を [2.7.2.3.2](#) に記載し、試験報告書を 5.3 に添付する。

#### 2.5.3.6.1 In vitro での他剤に対する ZX008 の影響

in vitro では、ZX008 は乳癌耐性タンパク質 (BCRP)、P-gp、有機アニオントランスポーター (OAT) 1、OAT3、有機カチオントランスポーター (OCT) 2、multidrug and toxin extrusion protein (MATE) 1、MATE2-K、有機アニオントランスポータータンパク質 (OATP) 1B1 及び OATP1B3 のいずれのトランスポーターに対しても顕著な阻害作用を示さなかった (Study Report XT168020 [[4.2.2.6-3](#)])。fenfluramine 及び norfenfluramine は P-gp トランスポーターによる能動輸送を受けなかった (Study Report XT158035 [[4.2.2.6-4](#)])。in vitro で fenfluramine 及びその活性代謝物である norfenfluramine の CYP 酵素に対する阻害作用及び誘導作用を評価したところ、fenfluramine 及び norfenfluramine は、CYP2D6 に対する弱い阻害作用並びに CYP2B6 及び CYP3A4 に対する弱い誘導作用を示した。fenfluramine 及び norfenfluramine は、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP3A4 に対しては阻害作用を示さず、CYP1A2 に対しては誘導作用を示さなかった。詳細を Study Report XT153038 ([4.2.2.6-1](#)) 及び Study Report XT155050 ([4.2.2.6-2](#)) に示す。

FDA が発行したガイダンス (「In Vitro Drug Interaction Studies - Cytochrome P450 Enzyme- and Transporter-Mediated Drug Interactions Guidance for Industry」 [FDA 2020](#)) で示されているメカニズムに基づく静的薬物速度論モデルから、ZX008 を申請最高用量 (0.8 mg/kg/日、1 日 2 回投与) で投与したときの CYP2D6 に対する R 値は fenfluramine で 1.15、norfenfluramine で 1.01 であり、いずれも CYP 酵素を阻害する可能性は低かった (R 値が 1.25 未満の場合、相互作用を示す可能性は低い [[FDA 2020](#)])。したがって、fenfluramine 及び norfenfluramine の CYP2D6 に対する弱い阻害作用は臨床的に重要ではないと考えられた。また、R 値が 0.8 超であるため、fenfluramine 及び norfenfluramine が CYP 酵素を誘導する可能性も低かった (R 値が 0.8 超の場合、相互作用を示す可能性は低い [[FDA 2020](#)])。本解析の結果から、fenfluramine の DDI をさらに評価する臨床試験は必要ないことが示される。

#### 2.5.3.6.2 In vitro での fenfluramine に対する他剤の影響

fenfluramine の代謝を評価した in vitro 試験 ([2.7.2.2.3.3](#)) で、fenfluramine は主に CYP1A2、CYP2B6 及び CYP2D6 によって norfenfluramine へ代謝されることが示されている。また、程度は低いですが、その他の CYP 酵素 (CYP2C9、CYP2C19 及び CYP3A4) も fenfluramine の代謝に関与する。fenfluramine 及び norfenfluramine には複数の消失経路があり、1 つの経路が阻害されて

も影響を受けない他の経路があるため、fenfluramine のクリアランスに顕著な変化が生じる可能性は低い。

### 2.5.3.6.3 In vivo での薬物相互作用

#### 2.5.3.6.3.1 ステリペントール、クロバザム及びバルプロ酸

STP レジメン (STP、CLB 及び/又は VPA) が fenfluramine 及び norfenfluramine の PK に及ぼす影響を、健康被験者を対象とした 1505 試験パート 1 及び 1803 試験並びに小児及び若年成人のドラベ症候群患者を対象とした試験 2 コホート 1 の臨床試験 3 試験で評価した。

1505 試験パート 1 の結果から、STP レジメン (STP/CLB/VPA) が、fenfluramine 及び norfenfluramine の PK に統計学的に有意な影響を及ぼすこと (fenfluramine では  $C_{max}$  の上昇及び  $AUC_{0-t}$  の増加、norfenfluramine では  $C_{max}$  の低下及び  $AUC_{0-t}$  の減少) が示された (2.7.2.2.1.2)。1803 試験でも、STP レジメン (STP/CLB) が fenfluramine 及び norfenfluramine の PK に顕著な影響を及ぼすことが示された。STP レジメン (STP/CLB) が fenfluramine 及び norfenfluramine 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様であった (2.7.2.2.1.1)。STP の併用下又は非併用下で、ZX008 を CLB 及び VPA と併用投与した試験 2 コホート 1 では、STP レジメンと ZX008 との相互作用の程度についてさらなるデータが得られた (2.7.2.2.2.3)。1505 試験パート 1 及び試験 2 コホート 1 のデータを初期バージョンの PBPK モデルに組み込み、試験 2 コホート 2 (ZX008 を STP レジメンと併用するコホート) での ZX008 の用量選択 (0.5 mg/kg/日、最高用量 20 mg/日) に使用した。

臨床試験で測定した PK データ、母集団 PK モデル、PBPK モデル及び文献から、VPA、CLB 及び STP が fenfluramine 及び norfenfluramine の PK に対して個別に及ぼす影響が明らかにされている。ZX008 との DDI の要因となる薬剤は STP であり、VPA 及び CLB は STP の併用、非併用を問わず、fenfluramine 及び norfenfluramine の PK に対して顕著な影響を及ぼさない。

STP レジメンを用いた第 III 相試験の試験 2 コホート 2 では、DDI が生じることが予想されたため、ZX008 の用量を 0.5 mg/kg/日、最高用量 20 mg/日とした。試験 1 の高用量群の被験者には、STP 非併用で ZX008 0.8 mg/kg/日 (最高用量 30 mg/日) を投与した。試験 2 コホート 2 で ZX008 0.2 mg/kg/日 (最高用量 20 mg/日) を STP レジメンと投与したとき、試験 1 で ZX008 0.2 mg/kg/日 (最高用量 30 mg/日) を単独投与したときと比べて、定常状態での fenfluramine の  $AUC_{0-24}$  は 166%増加し、norfenfluramine の  $AUC_{0-24}$  は 39%減少した (Fintepla 米国添付文書 2020; ICPD Report 00445-3)。また、試験 1 の高用量群 (ZX008 0.8 mg/kg/日) と比べて試験 2 コホート 2 (ZX008 0.5 mg/kg/日) では、定常状態での fenfluramine の  $AUC_{0-24}$  が約 127%増加し、norfenfluramine の  $AUC_{0-24}$  が約 60%減少した (ICPD Report 00445-3)。試験 1 と試験 2 で有効性 (2.7.3) 及び有害事象プロファイル (2.7.4) が同様であったため、試験 2 コホート 2 の結果から、STP 併用 (CLB 及び/又は VPA の併用、非併用を問わず) に対して検討した ZX008 の用量調節は適切であることが示された。ZX008 を STP レジメンと併用投与する場合、申請予定の用量調節は日本人患者にも適用可能である。

各試験の詳細を 5.3 に示す。

### 2.5.3.6.3.2 Cannabidiol

1604 試験では、抗痙攣作用を有する化合物である CBD (400 mg 1 日 2 回) を ZX008 (0.4 mg/kg) と併用投与したとき、CBD が ZX008 の PK に及ぼす影響を検討した。

2.5.3.3.1 に記載したとおり、1604 試験では CBD 製剤として CBD と THC の比が 20 : 1 の、低濃度の THC を含む CanniMed® Oil を使用した。THC の曝露量及び CYP 酵素阻害能が低いことから、THC は 1604 試験の PK の目的に影響を及ぼすとはみなされなかった。

1604 試験の結果から、CBD の併用投与により、fenfluramine の  $C_{max}$  は約 10% 上昇、 $AUC_{0-t}$  は約 60% 増加し、norfenfluramine の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-t}$  は減少することが示された。CBD 及び THC の *in vitro* での CYP 酵素阻害能に基づくと、この結果は ZX008 と CBD との相互作用によるものであった。

1604 試験では、CBD を反復投与し、最悪の場合の CBD との相互作用を評価した。その結果、CBD の併用投与によって増加した fenfluramine の曝露量 ( $AUC$  が 60% 増加) は、試験 2 コホート 2 で STP を併用投与したときに認められた曝露量を下回ると予想されたため、ZX008 を CBD と併用投与したときの安全性に問題はないと考えられた。以上から、ZX008 を CBD と併用投与する場合、用量調節は不要である。

1604 試験の詳細を 5.3 に示す。

### 2.5.3.6.3.3 CYP 阻害剤及び誘導剤

1904 試験では、フルボキサミン (CYP1A2 阻害剤)、パロキセチン (CYP2D6 阻害剤) 又はリファンピン (CYP2B6 誘導剤) の併用下又は非併用下で ZX008 0.4 mg/kg を投与したときに、CYP 阻害剤又は誘導剤が fenfluramine 及び norfenfluramine の PK プロファイルに及ぼす影響を検討した。

ZX008 をフルボキサミン (CYP1A2 阻害剤) と併用投与したとき、ZX008 を単独投与したときと比べて fenfluramine の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-inf}$  はそれぞれ約 22% 及び約 100% 増加し、norfenfluramine の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-inf}$  はそれぞれ約 44% 及び約 22% 減少した。ZX008 をパロキセチン (CYP2D6 阻害剤) と併用投与したとき、ZX008 を単独投与したときと比べて fenfluramine の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-inf}$  はそれぞれ約 13% 及び約 80% 増加し、norfenfluramine の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-inf}$  はそれぞれ約 29% 及び約 13% 減少した。これらの fenfluramine の曝露量の変化と同程度の変化 (例えば、CBD を ZX008 0.4 mg/kg と併用投与したとき、ZX008 単独投与したときと比べて  $AUC_{0-inf}$  は 59% 増加 [1.6 倍]) は、臨床的に重要ではないと考えられている。(Fintepla 米国添付文書 2020)。したがって、1904 試験でみられた増加は臨床的に重要な変化ではないと予測される。また、ドラベ症候群を対象とした ZX008 の臨床開発計画では、fenfluramine の曝露量がさらに顕著に増加した場合でも安全性が認められた。例えば、ドラベ症候群患者集団を対象として、ZX008 0.2 mg/kg/日 (最高用量 20 mg/日) を STP 並びに CLB 及び/又は VPA と投与したとき、ZX008 0.2 mg/kg/日 (最高用量 30 mg/日) を単独投与したときと比べて fenfluramine の定常状態での  $AUC_{0-24}$  は 166% 増加 (2.7 倍) した (Fintepla 米国添付文書 2020; ICPD Report 00445-3)。これらの患者では、試験 2 コホート 2 で ZX008 0.5 mg/kg/日 (最高用量 20 mg/kg/日) を投与したとき、試験 1

の高用量群（0.8 mg/kg/日、最高用量 30 mg/kg/日）と比べて fenfluramine の定常状態での  $AUC_{0-24}$  は約 127%増加（2.3 倍）した（ICPD Report 00445-3）。試験 1 及び試験 2 コホート 2 で ZX008 は許容できる安全性プロファイルを有し、忍容性に問題はなかった。試験 1 と試験 2 コホート 2 で有害事象プロファイルは同様であった。以上の結果から、CYP1A2 又は CYP2D6 阻害剤を ZX008 と併用投与するときに、ZX008 の用量調節は不要であることが示された。

また、ZX008 をリファンピン（CYP2B6 誘導剤）と併用投与したとき、ZX008 単独投与と比べて fenfluramine の AUC は約 60%減少、 $C_{max}$  は約 40%低下し、norfenfluramine の AUC は約 50%減少、 $C_{max}$  は約 13%上昇した。ZX008 をリファンピン又は CYP1A2 若しくは CYP2B6 の誘導剤と併用する場合、fenfluramine の血漿中濃度が低下し、ZX008 の有効性が低下する可能性がある。これらの薬剤を併用する必要がある場合、有効性の低下をモニタリングし、必要に応じて ZX008 の増量（1 日最高用量の 2 倍まで）を考慮する必要がある。

試験の詳細を 5.3 に示す。

### 2.5.3.7 遺伝的に起こり得る影響

1505 試験、1603 試験及び 1803 試験で CYP の遺伝子多型を解析した。1505 試験では、大半の被験者が CYP2D6 の extensive metabolizer であり、CYP2C19 の ultra-rapid metabolizer 又は extensive metabolizer であった。fenfluramine 又は norfenfluramine の  $AUC_{0-t}$  及び  $AUC_{0-inf}$  に対する CYP2D6 及び CYP2C19 の表現型の影響は認められなかった。1603 試験でも同様の知見が得られ、fenfluramine の定常状態での  $AUC_{0-tau}$  のデータ（目視による散布図の評価に基づく）と CYP1A2、CYP2B6、CYP2C19、CYP2D6 又は CYP3A4 の遺伝子型に基づく表現型との間に明らかな関連は認められなかった。1803 試験では、CYP の表現型ごとの被験者数が少なかったものの、日本人被験者及び白人被験者で fenfluramine の曝露量と CYP の表現型との間に強い関連はないと考えられた。

### 2.5.3.8 母集団薬物動態モデル

母集団 PK モデルを構築し、ドラベ症候群の治療薬として ZX008 を評価する第 III 相試験に組み入れられた、2 歳以上の各被験者での fenfluramine 及び norfenfluramine の曝露量を推定した。成人及び小児被験者を対象とした第 I 相及び第 III 相試験で収集された PK データを用いた母集団 PK 解析から、年齢、性別、人種及び BMI は fenfluramine 及び norfenfluramine のクリアランスと曝露量に顕著な影響を及ぼさないことが示された。母集団 PK モデルを実測データに当てはめて得られた曝露量の事後推定値を用いて併用薬の影響を評価したところ、STP は fenfluramine 及び norfenfluramine の曝露量に顕著な影響を及ぼすことが明らかになった。CLB 及び VPA を ZX008 と併用投与したとき、CLB 及び VPA は fenfluramine に対する STP の作用に顕著な影響を及ぼさなかった。

### 2.5.3.9 生理学的薬物速度論（PBPK）解析

PBPK モデルを構築し、ZX008 を単独投与したときと、STP、CLB 又はその他の CYP 阻害剤と併用投与したときの fenfluramine 及び norfenfluramine の血漿中濃度を予測した。ドラベ症候群の小児患者を対象とした第 III 相試験（試験 1 及び試験 2 コホート 2）の一環として収集した PK

データに PBPK モデルを適用した場合、定常状態の濃度-時間データは適切に予測され、本患者集団での ZX008 の適切な用法・用量の評価に役立つシミュレーションを十分に実施可能であると考えられる。臨床開発計画が進行するにつれ、STP 単独、STP 並びに CLB 及び/又は VPA の影響を含め、健康被験者並びに試験 1、試験 2 コホート 2 及び試験 3 のドラベ症候群患者の fenfluramine 及び norfenfluramine の曝露量を適切に予測できる頑健性の高い母集団 PK モデルが構築された。この母集団 PK モデルによって、日本人被験者及び外国人被験者に ZX008 を投与したときの fenfluramine 及び norfenfluramine の曝露量を記述することが可能になった。これらの被験者には、民族間の PK 比較に特化した、症例数の多い 1803 試験に組み入れられた健康な日本人被験者及び白人被験者並びに試験 3 に組み入れられたドラベ症候群の日本人被験者が含まれた。そのため、日本人被験者を含めた PBPK モデルへ更新しなかった。

PK モデルの構築及びシミュレーション解析の詳細を、[2.7.2.2.5](#) 及び 5.3 に示す。

### 2.5.3.10 用量比例性

複数の試験で用量比例性を評価した。1603 試験では、ZX008 60 mg 1 日 2 回の反復経口投与と ZX008 15 mg 1 日 2 回の反復経口投与を比較したとき（用量比は 4）、 $AUC_{0-tau}$  の平均値の比は fenfluramine が 5.2、norfenfluramine が 4.2 であった。また、母集団 PK モデルから事後に推定した曝露量（1603 試験、試験 1 及び試験 3）を用いて ZX008 の用量比例性を検討したところ、ZX008 の用量比が 4 の場合（1603 試験では 30 mg/日又は 120 mg/日、試験 1 及び試験 3 では 0.2 mg/kg/日又は 0.8 mg/kg/日）、曝露量の比は約 4 であることが示された。さらに、CYP2D6 の代謝経路に特有の非線形性を考慮した PBPK モデルによるシミュレーションでは、曝露量の比は用量比から予測される比をやや上回ることが示された。これらの評価で示された用量比例性からの若干の逸脱は、臨床的に重要である可能性は低いと考えられた。全体として、ZX008 の増量に伴う曝露量の増加は概ね用量比例性を示した。

### 2.5.3.11 薬力学及び作用機序

#### 2.5.3.11.1 作用機序

in vitro で、fenfluramine の受容体結合アッセイ及び機能アッセイを実施した。また、ドラベ症候群のゼブラフィッシュモデルを用いて、fenfluramine の抗痙攣作用の作用機序を検討した。げっ歯類の発作モデルに対する fenfluramine の作用も検討した。fenfluramine は選択的セロトニン放出薬であるため、セロトニンの放出を介して 5-HT 受容体の複数のサブタイプを刺激する。fenfluramine は、脳内の特定のセロトニン受容体（5-HT<sub>1D</sub>、5-HT<sub>2A</sub> 及び 5-HT<sub>2C</sub> 受容体など）に対する作動薬及びシグマ-1 受容体の正のモジュレーターとして作用することで、発作を軽減することが示されている（[2.6.2](#)）。

#### 2.5.3.11.2 心血管系への影響

QT/QTc 評価（TQT）試験である 1603 試験で、QTcF に及ぼす、健康成人を対象に ZX008 を治療量（30 mg/日）及び治療量を超える用量（120 mg/日）で反復経口投与したときの ZX008 の影響を評価した。試験結果から、治療量及び治療量を超える用量の反復投与による QTcF の延長は認

められず (2.7.2.3.3.6)、いずれの用量の ZX008 でも有意な QTc 延長作用は示されなかった。また、fenfluramine 及び norfenfluramine の曝露量と QTcF との間の関連も認められなかった。

試験の詳細を 5.3 に示す。

### 2.5.3.11.3 体重減少

fenfluramine は、過去に成人の肥満治療のための食欲抑制薬として承認され、市販されていた。fenfluramine 及び norfenfluramine は、5-HT<sub>2C</sub> 受容体を介して食欲減退作用を示す (Vickers 2001)。ISS 解析での二重盲検投与期では、プラセボ投与被験者に比べて ZX008 投与被験者で体重減少の有害事象の発現割合が高く (ZX008 群 9.0%、プラセボ群 1.2%)、試験 3 でも同様であった (ZX008 0.8 mg/kg/日群 : 8.3%、ZX008 0.2 mg/kg/日群 : 2.2%、プラセボ群 : 0%) (2.5.5 項)。3 群で評価した試験 1 及び試験 3 いずれも ZX008 の用量に依存した作用がみられ、ベースライン後の来院時に体重がベースラインの 7%以上減少した被験者数の割合は ZX008 0.8 mg/kg/日群で ZX008 0.2 mg/kg/日群に比べて高く、いずれの ZX008 投与群もプラセボ群と比べて高かった。ISS 解析での二重盲検投与期及び非盲検継続投与期では、ZX008 の高用量投与で最初に体重減少が増加し、用量依存性が認められたが、体重がベースラインの 7%以上減少した被験者の体重の経時的な変化のプロットの結果では、小児集団で予測されるとおり、ZX008 投与中に大部分の被験者で体重が再び増加した (2.7.4.4.5.1)。

日本人被験者の体重減少については、試験 3 で体重がベースラインの 7%以上減少した日本人被験者は、ZX008 0.8 mg/kg/日群で 6 例中 2 例、体重がベースラインの 7%以上増加した日本人被験者はプラセボ群で 5 例中 1 例であった (試験 3 CSR Table 63)。非盲検継続投与試験の 1503 試験でベースライン後の来院時に体重がベースラインから 7%以上変化した被験者は 13 例中 5 例 (38.5%) であった (1503 試験中間報告書 [2011 年] Table 14.4.1.5.1)。全体として、非盲検継続投与期の体重の変化率は -11.73% (体重減少) ~9.52% (体重増加) の範囲であった。体重がベースラインの 7%以上増加した被験者は 2 例 (15.4%)、ベースラインの 7%以上減少した被験者は 3 例 (23.1%) であった。中間データカットオフ前の非盲検継続期間の最終来院時点で体重減少は未回復であった。

### 2.5.3.12 曝露-反応解析

試験 1 及び試験 2 コホート 2 に組み入れられた被験者のデータを母集団 PK モデルに当てはめ、fenfluramine 及び norfenfluramine の曝露量を推定した。個々の被験者の曝露量の推定値を用いて曝露-反応解析を行い、fenfluramine 及び norfenfluramine の曝露量と痙攣発作の頻度 (有効性) との関連並びに fenfluramine 及び norfenfluramine の曝露量と体重減少、血小板数、血中グルコース濃度及び ECHO での僧帽弁逆流の発現 (安全性) との関連を探索的に評価した (ICPD Report 00445-4)。定常状態の曝露量 (fenfluramine の AUC<sub>0-24</sub>) と痙攣発作回数との間に統計学的に有意な関連が認められた。安全性の曝露-反応解析の結果、fenfluramine の AUC<sub>0-24</sub> は体重の最大減少率及び血小板数の最大減少率のいずれとも弱い関連がみられた。一方、fenfluramine の AUC<sub>0-24</sub> と血中グルコース濃度又は軽微な僧帽弁逆流発現との間に関連はみられなかった。曝露-反応解析の結果、ZX008 は幅広い範囲の曝露量で良好な安全性プロファイルを示した。

### 2.5.3.13 臨床薬理の結論

ZX008 の PK 及び曝露－反応解析の結果から、2 歳以上のドラベ症候群患者の治療に対して第 III 相試験で検討した用量を使用することが支持される。

- fenfluramine hydrochloride を 0.2～0.8 mg/kg/日（最高用量 30 mg/日）を 1 日 2 回に分けて投与

ZX008 の臨床薬理の結果から以下が確認された：

- 日本人被験者と白人被験者との間で STP レジメン（STP/CLB）併用の有無を問わず、fenfluramine 及び norfenfluramine の全身曝露量に臨床的に意味のある差は認められなかった。
  - 母集団 PK 解析の結果から、患者の内因性因子（年齢、性別、人種／民族及び BMI）は、fenfluramine 及び norfenfluramine のクリアランス及び曝露量に顕著な影響を及ぼさないことが示された。
  - 事後に推定した PK パラメータ及び PBPK モデルによるシミュレーションに基づく、検討した用量範囲（用量比 4）で ZX008 の PK におおむね用量比例性が認められることが予測された。
  - ZX008 を STP のみと併用投与、STP 並びに CLB 及び／又は VPA と併用投与する患者では、ZX008 の用量を最高 0.5 mg/kg/日 1 日 2 回（最高用量 20 mg/日）に用量調節することが推奨される。
  - ZX008 を CBD と併用投与する場合、用量調節は推奨されない。
  - CYP 代謝能の表現型（1505 試験では CYP2D6 及び CYP2C19、1603 試験では CYP1A2、CYP2B6、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4、並びに 1803 試験では CYP1A2、CYP2B6、CYP2C19、CYP2C9、CYP2D6 及び CYP3A4 を評価）は fenfluramine 及び norfenfluramine の PK に影響を及ぼさなかった。
  - DDI 試験の結果から、ZX008 を CYP1A2 又は CYP2D6 の阻害剤と併用投与する場合、用量調節は不要であることが示唆された。
  - ZX008 をリファンピン又は CYP1A2 若しくは CYP2B6 の誘導剤と併用投与する場合、ZX008 の増量（1 日最高用量の 2 倍まで）を考慮する必要があると考えられる。
  - ZX008 を腎機能障害患者に投与する場合、ZX008 の用量調節は推奨されない。
  - ZX008 を肝機能障害患者に投与する場合、軽度（Child-Pugh クラス A）及び中等度（Child-Pugh クラス B）の肝機能障害患者では、ZX008 の用量調節は不要と考えられる。重度の肝機能障害患者（Child-Pugh クラス C）では、ZX008 の減量が推奨される。重度の肝機能障害患者では、ZX008 の 1 日用量を最高 0.5 mg/kg/日（最高用量は 20 mg/日）とすることが示唆される。
-

- 治療量及び治療量を超える用量の ZX008 はいずれも QTc に影響せず、fenfluramine 及び norfenfluramine の曝露量と QTcF との間に関連は認められなかった。
-

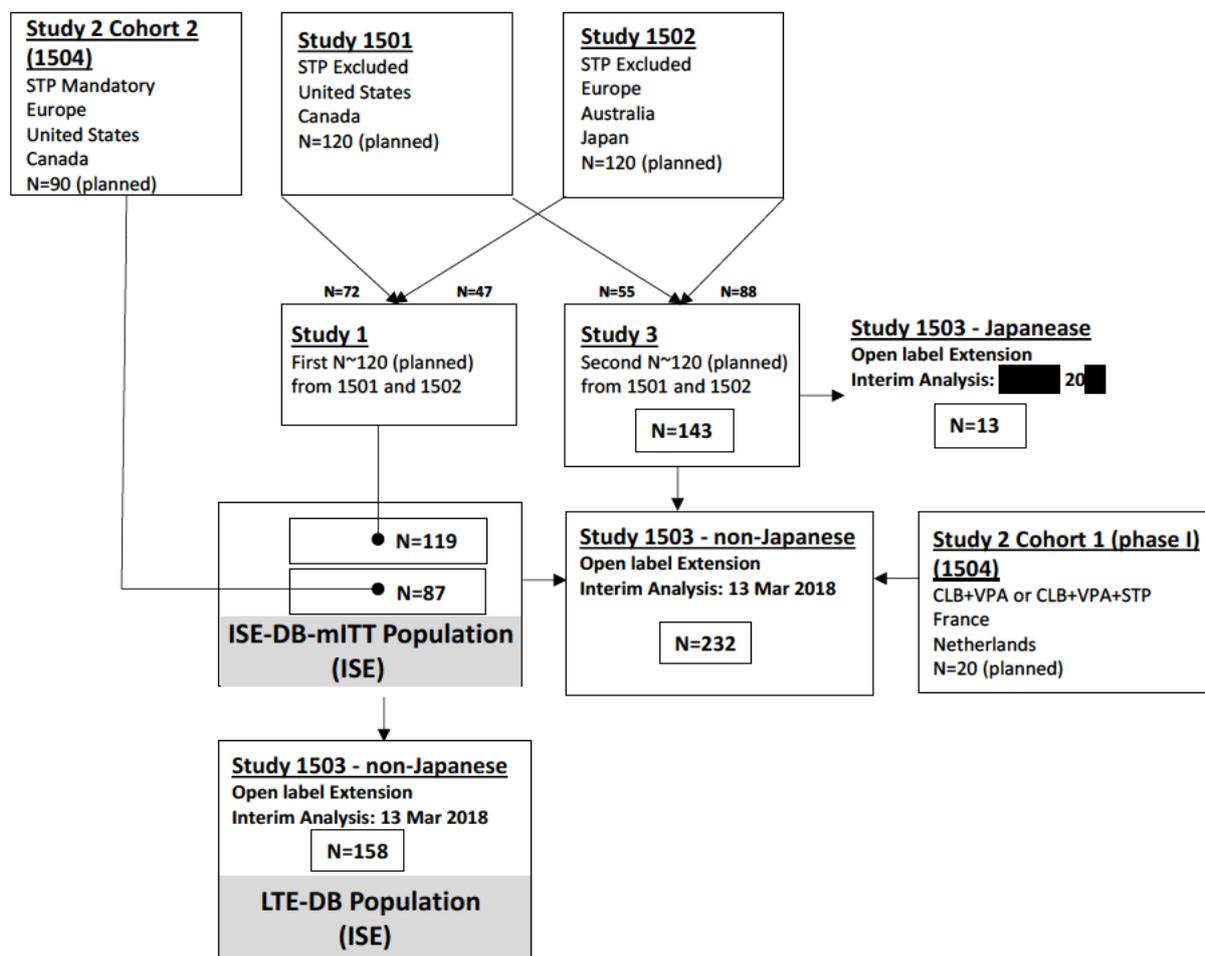
#### 2.5.4 有効性の概括評価

2歳以上のドラベ症候群患者の発作治療としてのZX008の有効性は、適切に管理された比較試験である第III相プラセボ対照試験3試験（試験1、試験2コホート2、試験3）の結果から確認された。これらの3試験に加えて、ZX008の長期有効性を裏付けるデータが、継続中の第III相長期非盲検継続試験（1503試験）の外国人を対象とした中間解析（カットオフ時点2018年3月13日）、日本人を対象とした中間解析（カットオフ時点20■年■月■日）及びDay 120 Safety Update（報告された外国人被験者数が232例から330例に増加）から得られた。試験1、試験2コホート2及び試験3の完全な結果をモジュール5の個々のCSRに示す。また、1503試験の外国人を対象とした中間解析及び日本人を対象とした中間解析の結果を、モジュール5のそれぞれの中間報告書に示す。さらに、試験3以外の第III相プラセボ対照試験（試験1、試験2コホート2）及び1503試験の外国人を対象とした中間解析の有効性結果の包括的な要約をISEに示す。

##### 2.5.4.1 試験デザイン

有効性データパッケージに含まれたZX008の第III相試験及びISEに用いた解析対象集団の概略図を図2.5-2に示す。

図 2.5-2 第 III 相試験及び ISE に用いた解析対象集団の概略図



Abbreviations: CLB = clobazam; DB = double-blind; ISE = Integrated Summary of Efficacy; LTE = long-term efficacy; mITT = Modified Intent-to-Treat; STP = stiripentol; VPA = valproate.

#### 2.5.4.1.1 試験 1

2.5.1.4.3 項に示したとおり、試験 1 は、1501 試験及び 1502 試験に無作為化された最初の 119 例の前向き併合解析であり、これらの被験者を単一のデータセットとして併合した適切に管理された比較試験である。なお、これ以降に 1501 試験及び 1502 試験で無作為化された被験者を、別の適切に管理された比較試験（試験 3）の対象集団としており、試験 3 には日本人被験者 13 例が含まれていた。試験 3 は ISE の併合解析時点で継続中であり、盲検性が維持されていたため、ISE に含まれていない。

試験 1 の一般的な試験デザインは、他の抗てんかん薬の臨床試験と同様であった。試験 1 は、標準治療として抗てんかん薬（STP を除く）を投与されている小児及び若年成人ドラベ症候群患者（2~18 歳）を対象とした多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間比較、プラセボ対照試験であった。6 週間のベースライン期を設け、この期間中に痙攣発作（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)を6回以上発現した被験者を適格とした。ベースライン期の間、Epilepsy Study Consortium (大学医療研究センターの科学研究者で構成する独立したグループ)が各被験者に発現した発作の発作型を評価し、診断及び組入れを促進するとともに、一貫した命名となるよう発作を定義及び分類して、発作の報告の正確性を高めた。ベースライン期終了後、適格被験者は3つの投与 (ZX008 0.8 mg/kg/日、ZX008 0.2 mg/kg/日、プラセボ) のいずれかに無作為化され、2週間の漸増期に移行した。その後12週間の維持期に移行し、計14週間の投与が行われた。維持期終了後、2週間の漸減期又は非盲検継続試験への移行期に移行した。なお、漸減期及び移行期のデータを有効性の解析には含めなかった。投与期間を通して、すべての被験者は標準治療としての抗てんかん薬を一定用量で投与された。有効性の主要評価項目はT+M期の痙攣発作回数(28日間あたり)のベースラインからの変化とした。発作データは電子発作日誌(電子日誌[eDiary])を用いて収集され、発作以外の副次評価項目(質問票を含む)は治験実施医療機関のタブレットコンピュータを経由して収集された。

173例がスクリーニングされ、このうち適格被験者119例が無作為化され、ZX008 0.8 mg/kg/日、ZX008 0.2 mg/kg/日又はプラセボに1:1:1の比で割り付けられた。

#### 2.5.4.1.2 試験2 コホート2

試験2 コホート2は、適切に管理された比較試験である。試験デザインは、試験1と非常に類似しており、小児及び若年成人ドラベ症候群患者を対象とした多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間比較、プラセボ対照試験であった。試験2 コホート2では、標準治療としてSTPレジメンを含む抗てんかん薬を投与されている患者(2~19歳)を対象としており、補助療法としてのZX008とプラセボを比較した。STP、VPA及び/又はCLBと併用してZX008を投与したときに予想されるDDIを考慮して、試験2 コホート2のZX008の用量を0.5 mg/kg/日とした。

ベースライン期終了後、適格被験者は2つの投与 (ZX008 0.5 mg/kg/日、プラセボ) のいずれかに無作為化され、3週間の漸増期に移行した。その後12週間の維持期に移行し、計15週間の投与が行われた。試験1と同様に、投与期間を通して、すべての被験者は標準治療としての抗てんかん薬を一定用量で投与された。

115例がスクリーニングされ、このうち適格被験者87例が無作為化され、ZX008 0.5 mg/kg/日又はプラセボにほぼ均等に割り付けられた。

#### 2.5.4.1.3 試験3

試験3は、試験1のデータカットオフ後に1501試験又は1502試験に無作為化された143例の前向き併合解析であり、国内3施設からの日本人患者13例も含む。試験3の試験デザインは、国内の治験実施医療機関追加を考慮して目標被験者数を増やした以外は、試験1と同一である。適切な対照を置き、143例の被験者を単一のデータセットとして併合したため、試験3は適切に管理された比較試験である。

169例がスクリーニングされ、このうち適格被験者143例が無作為化され、ZX008 0.8 mg/kg/日、ZX008 0.2 mg/kg/日又はプラセボに1:1:1の比で割り付けられた。

#### 2.5.4.1.4 1503 試験

1503 試験は、小児及び若年成人ドラベ症候群患者を対象に補助療法として ZX008 を投与したときの長期安全性を評価する、継続中の多施設共同、非盲検継続試験である。コア試験（試験 1、試験 2 コホート 1、試験 2 コホート 2、試験 3）のいずれかに組み入れられた被験者を対象とした。さらに、治験実施計画書改訂第 4 版（20 年 月 日）に基づき、スクリーニング時の年齢が 18 歳超 35 歳以下の新規患者を本試験に組み入れることを可能とした。

1503 試験では、すべての被験者に対して ZX008 0.2 mg/kg/日で投与開始し、0.2 mg/kg/日を 1 ヶ月間投与した後は有効性、安全性及び忍容性に基づき用量を調整することが認められた。ZX008 の最高用量は、STP 非併用下で 0.8 mg/kg/日（30 mg/日）、STP 併用下で 0.5 mg/kg/日（20 mg/日）とした（なお、二重盲検のコア試験である試験 1、試験 2 コホート 2 及び試験 3 から移行したすべての被験者は二重盲検下で ZX008 の用量調整が行われた。用量調整は、STP 非併用下で 0.8 mg/kg/日 [最大 30 mg/日] からの漸減投与、STP 併用下で 0.5 mg/kg/日 [最大 20 mg/日] からの漸減投与、プラセボ投与からの漸増投与及び 0.2 mg/kg/日からの用量変更なしのいずれかであった）。

現時点で、1503 試験は 3 つの中間解析が実施されている。1 つ目の中間解析はデータカットオフ時点が 2018 年 3 月 13 日であり、FDA に対する米国の NDA 及び EMA に対する MAA で試験結果の報告に用いられた。1 つ目の中間解析では、データカットオフ時点が日本人被験者が本試験に組み入れられる前であったため、外国人被験者のみを対象とした結果を示した。2 つ目の中間解析はデータカットオフ時点が 20 年 月 日であり、FDA に対する Day 120 Safety Update の試験結果の報告に用いられた。3 つ目の中間解析はデータカットオフ時点が 20 年 月 日であり、1 つ目の中間解析のデータカットオフ時点より後に組み入れられた日本人被験者のみが含まれた。本有効性の概括評価では、1 つ目の中間解析（外国人を対象とした中間解析）と 3 つ目の中間解析（日本人を対象とした中間解析）の結果を要約した。なお、これらの中間解析結果に 18 歳超 35 歳以下の新規患者は含まれていない。

1503 試験の外国人を対象とした中間解析のデータセットは、組入れ基準を満たした 232 例の被験者で構成された。また、ISE で用いた LTE-DB 解析対象集団には、データカットオフ時点（2018 年 3 月 13 日）までに試験 1 又は試験 2 コホート 2 から 1503 試験に移行し、1 ヶ月以上の発作日誌データを有する被験者（158 例）のみのデータを含めた。試験 3 は、ISE の解析時点で治験薬の割付けが盲検下のままであったこと、また、試験 2 コホート 1 は比較のためのベースライン期が設定されていないことから、これら試験から移行した被験者を LTE-DB 解析対象集団に含めなかった。

1503 試験の日本人を対象とした中間解析のデータセットは、組入れ基準を満たした 13 例の日本人被験者で構成された。試験 3 で無作為化されたすべての日本人被験者が、データカットオフ時点（20 年 月 日）までに 1503 試験に移行した。

### 2.5.4.2 有効性の評価項目

試験 1、試験 2 コホート 2 及び試験 3 は、EMA の「Guideline on Clinical Investigation of Medicinal Products in the Treatment of Epileptic Disorders」（2010 年 7 月）（EMA 2010）に従いデザインされた。これらの試験は、FDA、EMA 及び PMDA からのガイドライン及び助言に基づいており、既に抗てんかん薬を 1 剤以上投与されている患者を対象に、補助療法としての ZX008 を評価することを目的としている。

有効性の主要評価項目は、14 週間（試験 1 及び試験 3）又は 15 週間（試験 2 コホート 2）の T+M 期での痙攣発作回数（28 日間あたり）のベースラインからの変化であった。主解析は、試験 1 及び試験 3 では ZX008 0.8 mg/kg/日群とプラセボ群を比較し、試験 2 コホート 2 では ZX008 0.5 mg/kg/日群とプラセボ群を比較した。試験 1 及び試験 3 では、主な副次評価項目として、主要評価項目と同じ方法で ZX008 0.2 mg/kg/日群とプラセボ群を比較した。

痙攣発作はドラベ症候群の主要な特徴であるため、有効性の主要評価項目として痙攣発作を選択することは適切である。また、痙攣発作回数をベースライン期と T+M 期で比較することは、抗てんかん薬の有効性を評価する臨床試験の主要評価項目として適切かつ標準的である。ベースライン値と比較することで各被験者のベースライン値を自身の対照にすることができ、これは、本患者集団の発作頻度及び発作型の個々の変動を考慮すると適切である。

これら 3 試験での上記以外の主な副次評価項目として、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（50%以上レスポンス率）及び痙攣発作の最長無発作期間（中央値）を、群間で比較した。

さらに、その他の副次評価項目は以下のとおりである。

- 痙攣発作回数がベースラインから 25%以上、75%以上又は 100%減少した被験者の割合
- 非痙攣性発作回数のベースラインからの変化
- 総発作回数（非痙攣性発作回数+痙攣発作回数）のベースラインからの変化
- 親/介護者及び治験責任医師が評価した臨床全般印象度—改善度（CGI-I）
- 小児期てんかん QOL 質問票（QOLCE）
- 小児科 QOL インベントリー（PedsQL）及び PedsQL 家族への影響モジュール

上記以外の有効性の評価項目については個々の CSR を参照のこと。

### 2.5.4.3 試験集団

第 III 相プラセボ対照試験（試験 1、試験 2 コホート 2、試験 3）には、申請予定の患者集団を代表する被験者を組み入れた。

試験 1、試験 2 コホート 2 及び試験 3 はいずれも世界各国で実施された。試験 1 はオーストラリア、ベルギー、カナダ、デンマーク、ドイツ、イタリア、スペイン、英国及び米国の被験者が、試験 2 コホート 2 はカナダ、フランス、ドイツ、オランダ、スペイン、英国及び米国の被験者が、試験 3 は日本、米国、カナダ、オーストラリア、ベルギー、デンマーク、フランス、ドイツ、イタリア、スペイン及び英国の被験者が参加した。これら試験の被験者のスクリーニ

ング時の年齢は2～19歳であった。試験1では、年齢の平均値(SD)は9.0(4.65)歳、範囲は2～18歳であり、過半数の被験者が6歳以上(73.9%)、男性(53.8%)及び白人(82.4%)であった。試験2コホート2では、年齢の平均値(SD)は9.1(4.80)歳、範囲は2～19歳であり、過半数の被験者が6歳以上(72.4%)、男性(57.5%)であった。また、人種の情報を報告した被験者の過半数が白人(59.8%)であった。試験3では、年齢の平均値(SD)は9.3(4.68)歳、範囲は2～18歳であり、過半数の被験者が6歳以上(74.6%)、男性(51.4%)及び白人(74.6%)であった。試験3の日本人被験者では、年齢の平均値(SD)は12.5(4.84)歳、範囲は2～18歳であり、1例を除く全例が6歳以上であった。約40%の被験者が男性であった。

これらの3試験の被験者は、標準治療として抗てんかん薬を一定用量で投与されていたが、依然として発作回数が多く、ベースライン期の痙攣発作回数(28日間あたり)の中央値は約10～27回であった。被験者は、スクリーニング前の4週間以上にわたり、てんかんに対する投薬に変更がなく、試験期間中も維持される予定であることが求められた。そのため、すべての被験者は、標準治療として抗てんかん薬を一定用量で投与されることに加えて、ZX008又はプラセボが投与された。試験2コホート2では、標準治療としてSTP、CLB及び/又はVPAを必須としており、100%の被験者がSTP、94.3%がCLB、75.8%がVPAを併用投与された。試験1及び試験3ではSTPの併用投与は不可であり、多く併用投与された抗てんかん薬(全体の25%以上)は、試験1でVPA(バルプロ酸ナトリウム23.5%、バルプロ酸セミナトリウム21.8%、バルプロ酸14.3%)、CLB(58.8%)及びトピラマート(25.2%)、試験3でVPA(バルプロ酸33.1%、バルプロ酸ナトリウム24.6%、バルプロ酸セミナトリウム14.1%)、CLB(56.3%)、レベチラセタム(28.2%)及びトピラマート(26.8%)、試験3の日本人被験者でVPA(バルプロ酸84.6%、バルプロ酸ナトリウム15.4%)、トピラマート(69.2%)、CLB(53.8%)及びペランパネル(38.5%)であった。抗てんかん薬として処方されることの多いナトリウムチャンネル拮抗薬(フェニトインやカルバマゼピンなど)は、ドラベ症候群の発作を悪化させることが報告されているため(Sazgar 2005; Wirrell 2016; de Lange 2018)、併用禁止とした。無作為化のための選択基準は、6週間のベースライン期の痙攣発作回数が6回以上(前半の3週間に2回以上、後半の3週間に2回以上)とした。ベースライン期に6回以上の痙攣発作が一定の間隔で発現した被験者をコントロール不良の発作を有する被験者として無作為化に適格とみなし、群発発作のみを有する被験者及び発作が一時的でかつ発作回数が少ない被験者を無作為化から除外した。いずれの試験でも、試験期間中にセロトニンアゴニスト作用又はセロトニンアンタゴニスト作用を有する薬剤の併用を禁止した。

#### 2.5.4.4 統計手法

統計手法の詳細についてはISEのAppendix 11.1(統計解析計画書[SAP])、並びに個々のCSRのAppendix 16.1.9(SAP)を参照のこと。特に記載のない限り、すべての有効性評価項目を要約統計量(評価例数、平均値、SD、中央値、最小値、最大値)で示した。

プラセボ対照試験(試験1、試験2コホート2、試験3)では、主要評価項目について投与群及び年齢グループ(6歳未満、6歳以上)を因子、ベースライン期の痙攣発作回数の対数換算値を共変量、T+M期の痙攣発作回数の対数換算値を反応変数としたパラメトリック共分散分析モデ

ルを用いて解析した。主要解析では、有意水準を5%とした両側検定によってZX008の各用量群とプラセボ群を比較した。主要評価項目及び主な副次評価項目を通して第1種の過誤確率5%を維持するために、シリアルゲートキーピング法を用いて制御した。

1503試験では、痙攣発作回数のベースラインからの変化の有意性を、Wilcoxon符号順位検定を用いて評価した。

#### 2.5.4.5 有効性の結果

試験1、試験2コホート2、試験3及び1503試験の結果から、ドラベ症候群に対するZX008の頑健な有効性が裏づけられた。4試験のいずれも、痙攣発作回数の減少、痙攣発作の最長無発作期間及び臨床全般印象度で臨床的に大きな改善が認められた。ZX008の効果は早期に認められ、T+M期及び非盲検継続投与期を通して持続したことから、ZX008の作用はすみやかに発現し、長期間にわたってベネフィットが持続することが示された。また、これらの4試験で、発作以外の評価項目である全般的なQOL改善も認められたことから、ZX008の臨床的ベネフィットが裏づけられた。試験1、試験2コホート2、試験3及び1503試験の外国人被験者の結果の概要を2.5.4.5.1項～2.5.4.5.3項に、試験3の日本人被験者及び1503試験の日本人被験者の結果の概要を2.5.4.5.4項に示す。

##### 2.5.4.5.1 有効性の主要評価項目

試験1、試験2コホート2及び試験3のいずれも、主要評価項目で良好な結果が認められ、痙攣発作回数がZX008のいずれの用量群でもプラセボ群に比べて統計学的に有意に減少した。

試験1では、平均痙攣発作回数(28日間あたり)は、ZX008 0.8 mg/kg/日群(40例)でプラセボ群(40例)に比べて62.3%大きく減少し、その群間差は統計学的に有意であった( $p < 0.001$ )。ベースラインの痙攣発作回数(28日間あたり)の中央値は、ZX008 0.8 mg/kg/日群で20.7回、プラセボ群で27.3回であった。

試験2コホート2では、平均痙攣発作回数(28日間あたり)は、ZX008 0.5 mg/kg/日群(43例)でプラセボ群(44例)に比べて54.0%大きく減少し、その群間差は統計学的に有意であった( $p < 0.001$ )。ベースラインの痙攣発作回数(28日間あたり)の中央値は、ZX008 0.5 mg/kg/日群で14.0回、プラセボ群で10.7回であった。

試験3では、平均痙攣発作回数(28日間あたり)は、ZX008 0.8 mg/kg/日群(48例)でプラセボ群(48例)に比べて64.8%大きく減少し、その群間差は統計学的に有意であった( $p < 0.0001$ )。ベースラインの痙攣発作回数(28日間あたり)の中央値は、ZX008 0.8 mg/kg/日群で13.0回、プラセボ群で12.7回であった。

##### 2.5.4.5.2 有効性の副次評価項目

###### 試験1、試験2コホート2、試験3

試験1及び試験3の主な副次評価項目の1つとして、ZX008 0.8 mg/kg/日よりも低用量のZX008 0.2 mg/kg/日を用いて、ZX008 0.8 mg/kg/日を用いた主要評価項目と同じ解析を実施した。試験1では、平均痙攣発作回数(28日間あたり)は、ZX008 0.2 mg/kg/日群(39例)でプラセボ群に比

べて 32.4%大きく減少し、その群間差は統計学的に有意であった ( $p = 0.021$ )。ベースラインの痙攣発作回数 (28 日間あたり) の中央値は、ZX008 0.2 mg/kg/日群で 17.5 回であった。試験 3 では、平均痙攣発作回数 (28 日間あたり) は、ZX008 0.2 mg/kg/日群 (46 例) でプラセボ群に比べて 49.9%大きく減少し、その群間差は統計学的に有意であった ( $p < 0.0001$ )。ベースラインの痙攣発作回数 (28 日間あたり) の中央値は、ZX008 0.2 mg/kg/日群で 18.0 回であった。両試験ともに、発作回数減少の結果を ZX008 0.8 mg/kg/日群と ZX008 0.2 mg/kg/日群と比較した結果、発作に対する ZX008 の用量反応効果が示唆された。ZX008 0.2 mg/kg/日群の個々の反応パターンから、最小効果用量として 0.2 mg/kg/日を選択したことが裏付けられた。

試験 1、試験 2 コホート 2 及び試験 3 のその他の主な副次評価項目は、50%以上レスポonder率及び痙攣発作の最長無発作期間の中央値とした。さらに、その他の副次評価項目として、発作以外の評価項目 (CGI-I、被験者の QOL の客観的評価 [QOLCE、PedsQL]、親/介護者の QOL の客観的評価 [PedsQL 家族への影響モジュール] など) に及ぼす ZX008 の効果を評価した。レスキュー薬の使用頻度、入院頻度及びその他の医療資源の利用頻度も評価した。

ZX008 0.8 mg/kg/日群及び 0.2 mg/kg/日群 (試験 1 及び試験 3) 並びに 0.5 mg/kg/日群 (試験 2 コホート 2) の主な副次評価項目はいずれも良好な結果が認められた。

試験 1 の 50%以上レスポonder率は、ZX008 0.8 mg/kg/日群で 67.5%、ZX008 0.2 mg/kg/日群で 38.5%、プラセボ群で 12.5%であり、ZX008 のいずれの用量群でもプラセボ群との差は統計学的に有意であった (ZX008 0.8 mg/kg/日群で  $p < 0.001$ 、ZX008 0.2 mg/kg/日群で  $p = 0.009$ )。試験 2 コホート 2 の 50%以上レスポonder率は、ZX008 0.5 mg/kg/日群で 53.5%、プラセボ群で 4.5%であり、群間差は統計学的に有意であった ( $p < 0.001$ )。試験 3 の 50%以上レスポonder率は、ZX008 0.8 mg/kg/日群で 72.9%、ZX008 0.2 mg/kg/日群で 45.7%、プラセボ群で 6.3%であり、ZX008 のいずれの用量群でもプラセボ群との差は統計学的に有意であった (ZX008 0.8 mg/kg/日群で  $p < 0.0001$ 、ZX008 0.2 mg/kg/日群で  $p = 0.0001$ )。

ドラベ症候群の治療目標は、発作回数を減少させること及び無発作期間を与えることである。そのため、痙攣発作回数 (28 日間あたり) が 75%以上減少した場合に、治験責任医師は顕著な治療効果があるとみなした。ISE-DB-Modified Intent-to-Treat (mITT) 集団 (試験 1 又は試験 2 コホート 2 で無作為化され、ZX008 又はプラセボを 1 回以上投与された被験者のうち、1 週間以上の日誌データを有する被験者) では、75%以上レスポonder率は、ZX008 0.8 mg/kg/日群で 50.0%、ZX008 0.5 mg/kg/日群で 34.9%、ZX008 0.2 mg/kg/日群で 23.1%、プラセボ群で 2.4%であった。さらに、T+M 期に痙攣発作が完全消失又はほぼ消失 (発作回数が 0 又は 1 回) した被験者の割合は、ZX008 0.8 mg/kg/日群で 25.0%、ZX008 0.5 mg/kg/日群で 11.6%、ZX008 0.2 mg/kg/日群で 12.8%であり、プラセボ群では 0%であった。なお、試験 1 及び試験 2 コホート 2 のベースラインの痙攣発作回数 (28 日間あたり) の中央値は約 14~21 回であった。ISE-DB-mITT 集団を対象とした T+M 期の痙攣発作回数 (28 日間あたり) 減少率の累積反応曲線を ISE Figure 9 に示す。試験 3 の 75%以上レスポonder率は、ZX008 0.8 mg/kg/日群で 47.9%、ZX008 0.2 mg/kg/日群で 28.3%、プラセボ群で 4.2%であった。さらに、T+M 期に痙攣発作が完全消失又はほぼ消失 (発作回数が 0 又は 1 回) した被験者の割合は、ZX008 0.8 mg/kg/日群で 16.7%であり、

ZX008 0.2 mg/kg/日群及びプラセボ群では 0%であった。なお、試験 3 のベースラインの痙攣発作回数（28 日間あたり）の中央値は約 13~18 回であった。mITT 集団を対象とした T+M 期の痙攣発作回数（28 日間あたり）減少率の累積反応曲線を試験 3 CSR 11.1.5.2 項（Figure 6）に示す。

痙攣発作の無発作期間を長くすることは、患者にとって重要な臨床的ベネフィットであり、さらに、患者及び家族の QOL 改善につながる可能性がある。試験 1 での痙攣発作の最長無発作期間の中央値は、ZX008 0.8 mg/kg/日群で 25.0 日、ZX008 0.2 mg/kg/日群で 15.0 日、プラセボ群で 9.5 日であり、ZX008 のいずれの用量群でもプラセボ群との差は統計学的に有意であった

（ZX008 0.8 mg/kg/日群で  $p < 0.001$ 、ZX008 0.2 mg/kg/日群で  $p = 0.035$ ）。試験 2 コホート 2 での痙攣発作の最長無発作期間の中央値は、ZX008 0.5 mg/kg/日群で 22.0 日、プラセボ群で 13.0 日であり、その群間差は統計学的に有意であった（ $p = 0.004$ ）。試験 3 での痙攣発作の最長無発作期間の中央値は、ZX008 0.8 mg/kg/日群で 30.0 日、ZX008 0.2 mg/kg/日群で 18.5 日、プラセボ群で 10.0 日であり、ZX008 のいずれの用量群でもプラセボ群との差は統計学的に有意であった

（ZX008 0.8 mg/kg/日群で  $p < 0.0001$ 、ZX008 0.2 mg/kg/日群で  $p = 0.0002$ ）。

副次評価項目の 1 つとして非痙攣性発作回数及び総発作回数（痙攣発作回数+非痙攣性発作回数）のベースラインからの変化についても評価した。被験者は、適格とされた痙攣発作（医学的により重度な発作）に基づき、組み入れられた。非痙攣性発作の解析は、群間で不均衡であり、被験者間でも大きなばらつきが認められた。試験 1 では、非痙攣性発作回数（28 日間あたり）及び総発作回数（28 日間あたり）のベースラインからの変化（中央値）は、プラセボ群でそれぞれ 55.6%及び 16.2%減少したのに対して、ZX008 0.8 mg/kg/日群でそれぞれ 76.0%及び 68.3%減少し、ZX008 0.2 mg/kg/日群でそれぞれ 50.6%及び 41.1%減少した。試験 3 では、非痙攣性発作回数（28 日間あたり）及び総発作回数（28 日間あたり）のベースラインからの変化（中央値）は、プラセボ群でそれぞれ 21.0%及び 8.6%減少したのに対して、ZX008 0.8 mg/kg/日群でそれぞれ 76.8%及び 65.9%減少し、ZX008 0.2 mg/kg/日群でそれぞれ 46.2%及び 40.9%減少した。試験 1 及び試験 3 のいずれも、ZX008 0.2 mg/kg/日群の非痙攣性発作回数の変化にプラセボ群と比べて有意な差が認められなかったが、ZX008 0.8 mg/kg/日群では、非痙攣性発作回数及び総発作回数の変化にプラセボ群と比べて有意な差が認められた。試験 2 コホート 2 では、非痙攣性発作回数のベースラインからの変化に ZX008 0.5 mg/kg/日群とプラセボ群との間で有意な差が認められなかったが、これは複数の被験者の非痙攣性発作回数に大きなばらつきがみられたことが原因と考えている。これらの結果から、ZX008 は高用量で、痙攣発作と同様に非痙攣性発作にも有効であることが示された。

有効性の別の評価項目を用いて、痙攣発作に及ぼす ZX008 の効果がドラベ症候群に関連する併存疾患の改善につながるか否かを評価した。その結果、CGI-I、QOLCE、PedsQL の評価項目で改善が認められたことから、標準治療の補助療法として ZX008 を投与することで有効性がさらに高まることが示唆された。CGI-I は被験者の全体的な臨床状態を包括的に評価する指標である。親/介護者及び治験責任医師が臨床的に意味のある改善（「著明改善」又は「中等度改善」）と評価した被験者の割合は、ZX008 のいずれの用量群でもプラセボ群に比べて高かった。

CGI-Iの結果はQOLCEの改善から裏付けられた。すなわち、QOLCEの複数のサブスケール及びQOL全体スコアに、ZX008 0.8 mg/kg/日群でプラセボ群に比べて統計学的に有意な改善又は改善傾向が認められた。さらに、PedsQL及びPedsQL家族への影響モジュールの複数のスケールで、ZX008のいずれの用量群でもプラセボ群に比べて有意な改善又は改善傾向が認められ、QOLに対する全体的な効果が裏付けられた。以上の結果から、患者及び家族のQOL全体に対するZX008の効果を示すエビデンスが得られた。

抗てんかん薬の大部分は認知機能に負の影響を及ぼすことが知られており、そのためにQOLも低下する。認知機能の重要な構成要素である実行機能に対してZX008が負の影響を及ぼす可能性を評価するために、試験1、試験2コホート2、試験3の治験実施計画書では、実行機能/認知に及ぼす影響(BRIEF)を安全性評価項目とした。これらの試験のBRIEFの結果から、実行機能への負の影響は認められず、むしろ、ZX008投与に伴う実行機能の改善を示唆する結果が一部に認められた。なお、このような良好な結果が認められたことから、米国NDAでは、BRIEFの結果(試験1及び試験2コホート2)をISSだけでなく、ISE及び2.7.3項にも示し、米国の添付文書にBRIEFデータを含めようとした。米国の申請資料と同様に、本申請資料にもBRIEFの結果(試験1、試験2コホート2及び試験3)を2.7.3.3.3.9.4及び以下に記載する。

T+M期(14~15週間)にレスキュー薬を使用した被験者の割合は、ZX008 0.2 mg/kg/日群及びプラセボ群でベースラインから増加し、一方、ZX008 0.8 mg/kg/日群及びZX008 0.5 mg/kg/日群ではベースラインから減少した。レスキュー薬の使用がZX008群でプラセボ群に比べて減少したことから、ZX008の効果は、発作回数だけでなく、発作の持続時間や重症度にも及ぶことが示唆された。

### 1503 試験

1503試験は主に安全性を評価する試験であるが、本試験の被験者は発作日誌を毎日記録し続けており、全体的な有効性及びQOLの評価スケールも継続して記入していた。主な有効性評価項目は、非盲検継続投与期の痙攣発作回数(28日間あたり)のZX008投与前ベースラインからの変化であった。痙攣発作回数のベースラインからの変化に関する解析ではいずれも、ベースラインとしてコア試験のベースラインを使用した。本項では、ISEで用いたLTE-DB解析対象集団158例を対象とした有効性の結果を示す。

非盲検継続投与期(Day 1~最終来院時)での痙攣発作回数(28日間あたり)のコア試験ベースラインからの変化率の中央値は-62.9% ( $p < 0.001$ )であった。非盲検継続投与期での痙攣発作回数(28日間あたり)のコア試験ベースラインからの変化率を、各評価期間(Month 1、Month 2、Month 3、以降は3ヵ月間ごとにMonth 22~24の期間まで)ごとに解析した結果、統計学的に有意な減少はMonth 1で認められ、その減少はMonth 19~21まで維持された。さらに、データカットオフ時点で非盲検継続投与期の22~24ヵ月を完了した被験者は3例であり、いずれの被験者もMonth 22~24の期間に発作が認められなかった。これらの結果から、ZX008の効果は長期間持続し、かつ耐性の発現を伴わないことが示された。

非盲検継続投与期の発作以外の評価項目（CGI-I 及び認知機能の測定など）を評価した結果、ドラベ症候群に伴う発作及びドラベ症候群に関連する併存疾患に対して、ZX008 の持続的かつ臨床的に意味のある効果を示す強いエビデンスが継続して得られた。

非盲検継続投与期の時間の経過とともに、親／介護者及び治験責任医師が CGI-I で臨床的に意味のある改善（「著明改善」又は「中等度改善」）と評価した被験者の割合は増加した。非盲検継続投与期で、QOLCE の全般的な健康項目、QOL 項目及び QOL 全体スコアにコア試験ベースラインからの改善傾向が認められ、また、PedsQL 及び PedsQL 家族への影響モジュールにコア試験ベースラインからの改善傾向が認められたことから、持続的かつ臨床的に意味のある痙攣発作の減少が、QOL の改善ももたらすことが示唆された。

非盲検継続投与期でのレスキュー薬の使用傾向を評価したところ、コア試験の投与群のいずれも、コア試験ベースライン及び非盲検継続投与期の Month 1 に比べて、非盲検継続投与期の間レスキュー薬を使用した日数が減少した。

#### 2.5.4.5.2.1 事後感度分析（DCR 前データ）

PMDA と合意し、本申請資料に、試験 1、試験 2 コホート 2 及び試験 3 の発作日誌データの遡及的追加及び編集に関する事後感度分析を含めた。これらの試験で事前に規定されたすべての解析では、データ変更依頼（DCR）後データセットを用いて実施しており、DCR 後データセットには、最初のデータ入力後に、DCR を介して治験実施医療機関及び被験者から報告された eDiary 発作データの遡及的追加及び編集を含む。感度分析のために、DCR を介して行われた変更を元の発作データに戻す DCR 前データセットを作成した。主要評価項目及び主な副次評価項目の事後感度分析を、DCR 前データセットを用いて実施した。試験 1 及び試験 2 コホート 2 の感度分析結果を ZX008 Study 1 and Study 2: Post hoc Analysis Report (5.3.5.1-4) に、試験 3 の感度分析結果を試験 3 CSR に示す。

試験 1、試験 2 コホート 2 及び試験 3 では、主要評価項目及び主な副次評価項目の全体的な効果の大きさ及びプラセボに対する優越性という点で、ZX008 群とプラセボ群との差の大きさ及び有意性は、オリジナルの解析結果（DCR 後データ）と感度分析結果（DCR 前データ）で同様であった。これらの結果から、DCR を介した発作データの遡及的追加及び編集が主要評価項目及び主な副次評価項目の結果に及ぼす影響は無視できる程度であることが示された (2.7.3.3.5.1、2.7.3.3.5.2)。

#### 2.5.4.5.3 部分集団別の有効性

ドラベ症候群は、より年齢が低い患者の方が痙攣発作の発作回数及び重症度が高くなることが報告されている (Dravet 2011)。そのため、プラセボ対照試験（試験 1、試験 2 コホート 2 及び試験 3）では、年齢（6 歳未満、6 歳以上）で層別し、被験者の 25%以上がいずれかの年齢グループに組み入れられるように無作為化し、年齢別の探索的な有効性評価を実施しやすくした。6 歳未満の被験者の割合は、試験 1 で 26.1%、試験 2 コホート 2 で 27.6%、試験 3 で 25.4%であった。

プラセボ対照試験（試験 1、試験 2 コホート 2 及び試験 3）では、年齢は ZX008 の効果予測因子ではなかった。プラセボ対照試験で各年齢グループ（6 歳未満、6 歳以上）に ZX008 の効果が認められた（6 歳未満の一部の被験者では痙攣発作が完全消失又はほぼ消失）。

以下に要約したとおり、プラセボ対照試験では 2～18 歳の被験者を対象としていたが、複数の情報から得られたデータにより、18 歳以上の成人のドラベ症候群患者に対する ZX008 の有効性が裏付けられた（詳細は 2.7.3.3.6 を参照のこと）。

成人のドラベ症候群患者の痙攣発作に対する ZX008 の有効性を最初に評価するために、ISE-DB-mITT 集団の 12 歳以上の被験者 63 例（ZX008 0.8 mg/kg/日群 9 例、ZX008 0.5 mg/kg/日群 12 例、ZX008 0.2 mg/kg/日群 11 例、プラセボ群 31 例）を対象に部分集団解析を実施した。全体的に、12 歳以上の被験者の結果はすべての年齢層の結果と同様であり、2 歳以上の患者に対する ZX008 の有効性を裏付けるものであった。ベースラインで調整した T+M 期の痙攣発作回数（28 日間あたり）は、併合 ZX008 群でプラセボ群に比べて 63.9%低かった（ $p < 0.001$ ）。この結果は、試験 1 の全体集団の ZX008 0.8 mg/kg/日群及び試験 2 コホート 2 の全体集団の ZX008 0.5 mg/kg/日群で認められた結果と同様であった。

また、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（ZX008 0.8 mg/kg/日群 2 例、ZX008 0.5 mg/kg/日群 1 例、プラセボ群 4 例）の部分集団の追加解析を実施した（なお、19 歳の組入れは治験実施計画書からの逸脱であった）。その結果、維持期間の痙攣発作回数（28 日間あたり）のベースラインからの変化率は、ZX008 群（3 例）で -67.4%～-96.1%、プラセボ群（4 例）で +18.0%～-36.1%の範囲であった。これらのデータは、成人に対する ZX008 の有効性をさらに裏付けるものであった。

プラセボ対照試験（試験 1、試験 2 コホート 2、試験 3）から非盲検継続試験（1503 試験）に移行した成人被験者（18 歳以上）9 例の有効性データから、痙攣発作回数（28 日間あたり）の減少は頑健であることが示された。1503 試験の ZX008 投与前ベースラインからの減少率の中央値は 59.0%であった。また、1503 試験の中間解析時点で継続中であった被験者のみを対象とした場合（2 例は最初の 1 ヶ月で中止）、1503 試験の ZX008 投与前ベースラインからの減少率の中央値は 72.6%であった。

非盲検継続試験（1503 試験）では、プラセボ対照試験に参加せずに、新規に ZX008 を投与された成人被験者（18 歳以上）28 例を対象とした予備データが得られている。これらの被験者のうち、発作日誌データが得られた 17 例を対象とした非盲検継続投与期（Day 1～最終来院時）の痙攣発作回数（28 日間あたり）のベースラインからの減少率の中央値は 50.2%であった

（ $p < 0.001$ ）。50%以上レスポンス率は 52.9%（9/17 例）であった。顕著な治療効果がみられた被験者の割合（75%以上レスポンス率）は 35.3%（6/17 例）であった。治験責任医師による CGI-I 評価が得られ、かつ ZX008 投与継続中の被験者は 22 例であり、このうち 17 例（77.3%）が直近の来院時に臨床的に意味のある改善（「著明改善」又は「中等度改善」と評価された。

ベルギーで実施した非盲検試験（ZXIIS2015-004）（2.5.4.6 項）の 12 歳以上の被験者 7 例のデータからも、2 歳以上の患者に対する ZX008 の有効性を裏付けるものであった（2.7.3.3.6）。

fenfluramine 投与期間中の主な運動発作回数（1 ヶ月あたり）の中央値（最小値、最大値）は 2.0（0.2、9.1）回であり、ベースラインからの変化率の中央値は-76.3%であった。1 例を除くすべての被験者で主な運動発作回数がベースラインから 50%以上減少した。18 歳以上の被験者は 7 例中 3 例であり、主な運動発作のベースラインからの減少率は、それぞれ 17.1%、67.2%及び 92.3%であった。3 例中 2 例（66.7%）で主な運動発作がベースラインから 50%以上減少した。さらに、ベルギーで実施した試験の最初のコホートのデータ（2.5.4.6）からも、成人のドラベ候群患者に対する fenfluramine の有効性が裏付けられた（Ceulemans 2012; Ceulemans 2016）。

欧州では、他に治療の選択肢（臨床試験への参加を含む）がないドラベ症候群患者に ZX008 を提供するため、早期アクセスプログラム（EAP）を 20 年 月に開始した。20 年 月時点で、34 例の成人患者が EAP に組み入れられ、このうち 19 例が 12 ヶ月以上の治療を受けていた。26 例の成人患者から有効性データが得られた。26 例中 4 例（15.4%）が無発作、19 例（73.1%）が改善、3 例（11.5%）が変化なしであり、悪化した患者は認められなかった。

以上のこれらの複数のデータから、ZX008 は、小児被験者と同様に、成人被験者に対しても痙攣発作の負荷を軽減するという、一貫的かつ良好な臨床的に意味のある効果を示した。プラセボ対照試験（試験 1、試験 2 コホート 2、試験 3）では、年齢以外の部分集団解析も実施し、ZX008 の有効性を探索的に評価した。解析した部分集団は、カテゴリ変数としてのベースラインの痙攣発作回数、性別（男性、女性）、VPA 及び/又は CLB の併用の有無、地域（試験 1 及び試験 2 コホート 2 では北米、欧州/オーストラリア。試験 3 では日本、外国）であった。すべての部分集団解析で ZX008 の効果が認められたことから、ZX008 の有効性は限定的でなく、すべてのドラベ症候群患者に対して ZX008 が有効であることが裏付けられた。

#### 2.5.4.5.4 日本人被験者の有効性の結果

##### 試験 3 の日本人被験者

試験 3 の日本人被験者を対象とした主要評価項目、主な副次評価項目及びその他の副次評価項目の結果は、試験 3 の全体集団（mITT 集団）とおおむね同様であった。

平均痙攣発作回数（28 日間あたり）は、プラセボ群（5 例）に比べて、ZX008 0.8 mg/kg/日群（6 例）及び ZX008 0.2 mg/kg/日群（2 例）でそれぞれ 73.9%及び 60.6%大きく減少した。ベースラインの痙攣発作回数（28 日間あたり）の中央値は、ZX008 0.8 mg/kg/日群で 9.3 回、ZX008 0.2 mg/kg/日群で 62.0 回、プラセボ群で 12.0 回であった。

50%以上レスポンス率は、ZX008 0.8 mg/kg/日群及び ZX008 0.2 mg/kg/日群で 100%であり、プラセボ群では 0%であった。75%以上レスポンス率は、ZX008 0.8 mg/kg/日群で 83.3%、ZX008 0.2 mg/kg/日群で 50.0%、プラセボ群で 0%であった。さらに、T+M 期に痙攣発作が完全消失又はほぼ消失（発作回数 0 又は 1 回）した被験者の割合は、ZX008 0.8 mg/kg/日群で 33.3%であり、ZX008 0.2 mg/kg/日群及びプラセボ群では 0%であった。痙攣発作の最長無発作期間の中央値は、ZX008 0.8 mg/kg/日群で 36.5 日、ZX008 0.2 mg/kg/日群で 24.0 日、プラセボ群で 9.0 日であった。

ベースライン期に非痙攣性発作を発現した日本人被験者は、ZX008 0.8 mg/kg/日群で3例、プラセボ群で1例であり、ZX008 0.2 mg/kg/日群では認められなかった。非痙攣性発作回数（28日間あたり）及び総発作回数（痙攣発作回数+非痙攣性発作回数）（28日間あたり）のベースラインからの変化（中央値）は、プラセボ群でそれぞれ36.7%及び16.8%減少したのに対して、ZX008 0.8 mg/kg/日群でそれぞれ100%及び94.1%減少した。

親/介護者が Visit 12 に CGI-I で臨床的に意味のある改善（「著明改善」又は「中等度改善」）と評価した日本人被験者の割合は、ZX008 0.8 mg/kg/日群で83.3%（5/6例）、ZX008 0.2 mg/kg/日群で50.0%（1/2例）、プラセボ群で0%（0/5例）であった。治験責任医師が Visit 12 に CGI-I で臨床的に意味のある改善（「著明改善」又は「中等度改善」）と評価した日本人被験者の割合は、ZX008 0.8 mg/kg/日群で83.3%（5/6例）、ZX008 0.2 mg/kg/日群で50.0%（1/2例）、プラセボ群で0%（0/5例）であった。

#### 1503 試験の日本人被験者

本項では、1503 試験の日本人被験者13例を対象とした有効性解析（データカットオフ日：20██年██月██日）の結果を示す。

非盲検継続投与期（Day 1～最終来院時）での痙攣発作回数（28日間あたり）のコア試験ベースラインからの変化率の中央値は-79.3%（ $p < 0.001$ ）であった。非盲検継続投与期での痙攣発作回数（28日間あたり）のコア試験ベースラインからの変化率を、各評価期間（Month 1、Month 2、Month 3、以降は3ヵ月間ごとに Month 13～Month 15 の期間まで）ごとに解析した結果、有意な減少は Month 1 で認められ、その減少は Month 9 まで維持された。Month 10～Month 12 での痙攣発作回数（28日間あたり）のコア試験ベースラインからの変化率の中央値は-74.5%であり、有意ではなかったが、これは被験者数が5例と少なかったためと考えられた。データカットオフ時点で非盲検継続投与期を12ヵ月超える被験者は1例であり、本被験者での Month 13～Month 15 の痙攣発作回数（28日間あたり）のコア試験ベースラインからの変化率は-41.3%であった。これらの結果から、ZX008 の効果は長期間持続することが示された。

非盲検継続投与期の最終来院時に親/介護者及び治験責任医師が CGI-I で臨床的に意味のある改善（「著明改善」又は「中等度改善」）と評価した被験者の割合は、非盲検継続投与期の Month 1 から増加した。CGI-I の結果からも、ZX008 の持続的かつ臨床的に意味のある効果を示す強いエビデンスが継続して得られた。

レスキュー薬の使用日数の平均値は非盲検継続投与期の参加期間の経過とともに減少する傾向があった。

#### 2.5.4.6 ドラベ症候群を対象としたその他の臨床経験

ドラベ症候群に対する fenfluramine のその他の臨床経験は、ベルギーで行われた非盲検の長期試験（毎日投与、現時点で30年以上）から得られた（2.5.1.4.2 項）。本試験には、最初の cohorts（[Ceulemans 2012](#); [Ceulemans 2016](#)）及び新しいプロスペクティブな cohorts（ZXIIS2015-004）（[Schoonjans 2017](#)）が含まれた。ZXIIS2015-004 の結果については 5.3.5.4-1 にも示す。2012 年の最初の報告によると、ドラベ症候群患者12例（平均年齢19歳、範囲3～35歳）に fenfluramine

を1～19年間投与した結果、7例に1年以上の発作消失が認められ、無発作期間の平均値は6年（範囲1～19年）であった（Ceulemans 2012）。その後、12例中10例を対象に5年間の追跡調査を実施した結果、5年間の観察期間に無発作であった被験者は3例であり、無発作期間は合計でそれぞれ15年間、13年間及び9.5年間持続した。別の4例は5年間の観察期間のうち2年間以上無発作であった。全体として、10例の被験者に対して、合計追跡期間50年のうち28年（56%）が無発作であった（Ceulemans 2016）。新しいプロスペクティブコホート（ZXIIS2015-004試験）では、ドラベ症候群患者9例にfenfluramineを0.3～5.1年間投与した結果、投与期間中に主な運動発作（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、ミオクロニー発作と定義）の発作回数の減少が全例に認められ、減少率の中央値は75%（範囲：28%～100%）であった。主な運動発作回数が50%以上減少した被験者は7例（78%）であった（Schoonjans 2017）。この継続中の非盲検試験（30年超）の結果から、長期間にわたって発作回数の顕著な減少が持続するというfenfluramineのベネフィットが明確に裏付けられた。

#### 2.5.4.7 有効性の結論

ドラベ症候群は、小児期に発症する希少かつ重度な形態のてんかんであり、頻発かつ重度な難治性てんかん発作を特徴とする（Dravet 1992; Dravet 2011）。ドラベ症候群はてんかん性脳症に分類されており、その理由は、小児及び成人ドラベ症候群患者にみられる神経行動、認知、発達及び運動に関わる重大な併存疾患の原因が頻発かつコントロール不良な発作にあると考えられているからである（Wolff 2006; Ragona 2011; Nabbout 2013; Wirrell 2016）。ドラベ症候群患者はSUDEPの発現率が高く、また、SUDEPの主要危険因子は全般性強直間代発作の発現である（Harden 2017）。高い発作負荷及び関連する併存疾患を考慮すると、ドラベ症候群患者の大部分は24時間体制の管理を必要とし、成人期に自立した生活を送ることができない。

現在、ドラベ症候群に対して利用可能な抗てんかん薬はあるが、発作を消失又は大きく減少させることはまれである。そのため、ドラベ症候群には、発作活動が消失又は大きく減少する患者を増やし、発作回数を減少させ、長期にわたる無発作期間を与えるような、より効果的な治療法が必要とされている。このような効果が得られることで、持続性の発作を原因とする慢性脳損傷及び神経炎症が軽減し、ドラベ症候群に関連する併存疾患が改善する可能性がある。

2歳以上のドラベ症候群患者を対象とした第III相、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、固定用量試験3試験（試験1、試験2コホート2、試験3）の結果から、抗てんかん療法を一定用量投与されている患者にZX008を追加で投与したときの大きなベネフィットが示された。痙攣発作回数の減少の程度、痙攣発作回数の臨床的に意味のある及び／又は顕著な減少が認められた被験者の割合、痙攣発作の無発作期間の延長に関して、ZX008による痙攣発作負荷の軽減効果は著しく高かった。ISEで実施した非盲検継続試験（1503試験）の外国人を対象とした有効性解析の結果から、コア試験である試験1及び試験2コホート2で認められたZX008の効果が長期にわたり持続することが示された。1503試験の非盲検継続投与期を通して痙攣発作の減少は持続し、耐性の発現を伴わなかった。

ZX008投与による痙攣発作の顕著な減少は、プラセボ対照試験（試験1、試験2コホート2、試験3）及び非盲検継続試験（1503試験）で発作以外の評価項目に良好な結果が認められたこと

からも裏付けられた。全体的に、ZX008 投与によって、ドラベ症候群患者の日常の機能及び QOL に意味のある改善が認められた。

試験 3 で日本人被験者 13 例が無作為化された。日本人被験者の有効性の結果は全体集団（mITT 集団）とおおむね同様であり、ZX008 投与によって痙攣発作が顕著に減少し、この減少は維持された。さらに、ZX008 投与によって発作以外の評価項目である CGI-I にも良好な結果が認められた。試験 3 の日本人被験者 13 例全例は、非盲検継続試験（1503 試験）に移行した。1503 試験の日本人を対象とした有効性の結果は、外国人を対象とした有効性の結果とおおむね同様であり、ZX008 投与によって痙攣発作の顕著な減少が維持され、さらに、CGI-I でも良好な結果が維持された。

要約すると、適切に管理された比較試験 3 試験（試験 1、試験 2 コホート 2、試験 3）から、ドラベ症候群患者の発作負荷に対する ZX008 の統計学的に有意かつ臨床的に意味のある改善効果を示す強いエビデンスが得られた。また、日本人被験者にも、同様の高い効果が認められた。ZX008 の効果は用量依存性を示し、人口統計学的特性及び併用療法に影響を受けないことが示された。以上から、ZX008 は、ドラベ症候群患者に対して重要かつ価値のある新しい治療の選択肢を与える薬剤であることを明確に証明した。

## 2.5.5 安全性の概括評価

ドラベ症候群に対する治療での ZX008 の安全性評価では、関連する試験対象集団での安全性を十分に評価する包括的な評価を実施した。ZX008 の臨床開発計画で、予測できない又は新たな安全性上のシグナルは確認されなかった。ZX008 の有害事象プロファイルから、一部の被験者では ZX008 を最長 2 年間反復投与したときの安全性プロファイルは許容できるものであり、良好な忍容性が示された。重要な点として、心毒性は確認されず、2021 年 10 月時点で心臓弁膜症又は肺動脈性肺高血圧症を発現した ZX008 投与被験者はいなかった。

安全性データパッケージに含められた ZX008 の臨床試験の一覧を表 2.5-9 に示す。第 III 相試験（試験 1、試験 2 コホート 2、試験 3 及び 1503 試験 [データカットオフ時点 2018 年 3 月 13 日の中間解析、最大 2 年間の被験者データ]）の安全性の結果を、モジュール 5 の個々の CSR に示す。さらに、試験 3 以外の第 III 相試験（試験 1、試験 2 コホート 2 及び 1503 試験 [データカットオフ時点 2018 年 3 月 13 日の中間解析]）の安全性結果の包括的な要約を ISS (5.3.5.3-2) に示す。1503 試験のデータカットオフ時点の 20 年 月 日までの日本人の安全性データの結果を、CSR (5.3.5.2-2) に示す。1503 試験のデータカットオフ時点の 20 年 月 日までの安全性データ（最大 3 年間の安全性データ）の結果である Day 120 Safety Update 報告を 5.3.5.2-3 に示す。

表 2.5-9 安全性データパッケージに含められた ZX008 の臨床試験

Study Identifier	Objectives of the Study	Test Product(s): Regimen	Subjects	Number of Subjects Analyzed for Safety
Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled Studies (Dravet Syndrome)				
Study 1	Efficacy, safety, and PK	ZX008 0.2 mg/kg/day, 0.8 mg/kg/day; maximum dose: 30 mg/day, placebo	Patients with Dravet syndrome	119
Study 2 Cohort 2	Efficacy, safety, and PK	ZX008 0.5 mg/kg/day; maximum dose: 20 mg/day, placebo	Patients with Dravet syndrome	87
Study 3	Efficacy, safety, and PK	ZX008 0.2 mg/kg/day, 0.8 mg/kg/day; maximum dose: 30 mg/day, placebo	Patients with Dravet syndrome	142 (Japanese: 13)
Open-label Extension Study (Dravet Syndrome)				
1503	Long-term safety and efficacy	ZX008 0.2 to 0.8 mg/kg/day; maximum dose: 20 or 30 mg/day	Patients with Dravet syndrome	2018 CSR(as of 13 March 2018): 232 (non-Japanese only) 20 年 月 日 CSR(as of 20 年 月 日): 13 (Japanese only) Day 120 Safety Update (as of 20 年 月 日): 330
PK Study in patients with Dravet syndrome				
Study 2 Cohort 1	PK and safety	ZX008 0.2 mg/kg, 0.4 mg/kg single dose when added to CLB + VPA or CLB + VPA + STP	Patients with Dravet syndrome	18
PK Studies in Healthy Volunteers				
1803	PK and safety in Japanese and Caucasian (ZX008 + STP/CLB)	Treatment period 1: ZX008 0.4 mg/kg single dose Treatment period 2: ZX008 0.4 mg/kg single dose plus STP/CLB	Healthy volunteers including Japanese subjects and Caucasian subjects	Japanese: 27 Caucasian: 16

表 2.5-9 安全性データパッケージに含まれた ZX008 の臨床試験（続き）

Study Identifier	Objectives of the Study	Test Product(s): Regimen	Subjects	Number of Subjects Analyzed for Safety
1505	DDI-PK (Part 1), Food effect (Part 2) and safety	Part 1: ZX008 0.8 mg/kg single dose with and without co-administration of CLB + VPA + STP Part 2: ZX008 0.8 mg/kg single dose following an overnight fast or a high-fat breakfast	Healthy volunteers	Part 1: 26 Part 2: 14
1603	TQT, PK and safety	<u>Cohort 1:</u> ZX008 15 mg <u>Cohort 2:</u> ZX008 60 mg <u>Cohort 3:</u> Placebo, moxifloxacin	Healthy volunteers	180
1604	DDI-PK and safety	ZX008 0.4 mg/kg single dose with and without co-administration of CBD	Healthy volunteers recreational drug users	32
1902	PK and safety	ZX008 0.4 mg/kg single dose	Subjects with renal impairment and healthy volunteers	Part 1: 16
1903	PK and safety	ZX008 0.4 mg/kg single dose	Subjects with hepatic impairment and healthy volunteers	45
1904	DDI-PK and safety	ZX008 0.4 mg/kg single dose with and without co-administration of fluvoxamine (CYP1A2 inhibitor), paroxetine (CYP2D6 inhibitor), and rifampin (CYP2B6 inducer)	Healthy volunteers	55

Abbreviations: CBD = cannabidiol; CLB = clobazam; CSR = clinical study report; CYP = cytochrome P450; DDI = drug-drug interaction; PK = pharmacokinetic(s); STP = stiripentol; TQT = thorough QT/QTc; VPA = valproate.

臨床試験でみられた有害事象は、fenfluramine との関連が既知、ドラベ症候群患者集団に処方される他の多くの抗てんかん薬でよくみられる事象、並びに検討した年齢群及び患者集団でよくみられる事象であった。具体的には、よくみられた有害事象は、下痢、疲労、発熱、上気道感染、血中ブドウ糖減少、体重減少、食欲減退、嗜眠及び振戦であった。これらの有害事象の発現割合は経時的に増加せず、その多くは投与継続とともに消失することが、非盲検データの検討によって示された。食欲減退及び体重減少により中止に至った被験者数は少なく、これらの有害事象は短期間に発現し、消失した。ZX008 投与 1 年以上後、体重が増加した被験者数は、体重が減少した被験者数に比べて多かった。同様に、嗜眠、傾眠及び疲労による中止は少なく、多くの被験者で投与継続とともに、これらの有害事象は改善又は消失した。

fenfluramine が、成人の肥満治療のために、高用量（60～120 mg/日）で、主に phentermine との併用で処方された過去の実績から、FDA の要請により、すべての試験に対して詳細な心モニタリングを実施した。ZX008 の臨床開発計画の当初、治験実施計画書の規定に従い、僧帽弁及び大動脈弁のすべての兆候なし以外の ECHO 検査結果を、注目すべき有害事象として記録した。その際、これらの ECHO 検査結果を、治験実施計画書の規定に従い臨床的重要性又はこれに伴

う兆候／症状にかかわらず、データベースに有害事象として記録した。重要な点として、健康小児及び若年成人で既知の正常な生理学的所見（軽微又は軽度な僧帽弁逆流、軽微な大動脈弁逆流）も、これらの記録された事象に含まれる。臨床試験での非病的（生理学的）な僧帽弁逆流及び大動脈弁逆流の頻度は、文献で報告された同様な年齢の健康小児の有病率と同程度であった（Webb 2015; Colan 2020）。また、ZX008 の安全性評価には、バイタルサインのモニタリング、身体学的検査、神経学的検査、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査、成長検査、早発思春期検査及び凝固検査）、実行機能、思春期変異、自殺行動及び自殺念慮のリスク、有害事象、注目すべき有害事象、並びに DDI 試験が含まれた。長期の安全性評価により、離脱症状及び反跳現象を評価した。

ベルギーでは、小児及び成人のドラベ症候群患者（年齢 3.3～31.7 歳）を対象に、fenfluramine の非盲検単施設試験が継続中である（ZXIIS2015-004 [5.3.5.4-1]）。2018 年 4 月のデータカットオフ時点の中間報告では、ドラベ症候群患者 14 例が組み入れられた。安全性評価に含められた他の臨床試験と比べて注目すべき異常はみられなかった。

ZX008 の有害事象のプロファイルから、痙攣発作のコントロールを目的にドラベ症候群患者に ZX008 を最長 2 年間反復投与したときの安全性プロファイルは許容できるものであり、良好な忍容性が示された。

#### 2.5.5.1 よくみられた重篤でない有害事象

試験 1 及び試験 2 コホート 2 を含む ISS 解析での ISS-DB-安全性解析対象集団を対象とした ZX008 のいずれかの用量群で発現割合が 8%以上、かつ ZX008 のいずれかの用量群の発現割合がプラセボ群に比べて高い TEAE を表 2.5-10 に示す。試験 3 で、ZX008 のいずれかの用量群で発現割合が 8%以上、かつ ZX008 のいずれかの用量群の発現割合がプラセボ群に比べて高い TEAE を表 2.5-11 に示す。

ISS で解析した二重盲検投与期では、fenfluramine で既知の食欲減退及び体重減少の TEAE が報告された。ISS-DB-安全性解析対象集団を対象とした食欲減退の TEAE の発現割合は ZX008 群で 34.4%、プラセボ群で 8.3%、体重減少の TEAE の発現割合は ZX008 群で 9.0%、プラセボ群で 1.2%であり、いずれもプラセボ群に比べて ZX008 群で高かった。ISS で解析した二重盲検投与期及び非盲検継続投与期の LTS-DB 解析対象集団にも同様の結果がみられ、全被験者での食欲減退の TEAE の発現割合は 38.0%、体重減少の TEAE の発現割合は 12.7%であった。食欲減退に用量依存性がみられ、食欲減退作用が既知の STP を ZX008 と併用したときに食欲減退が多く発現した。体重減少に関して、ISS-DB-安全性解析対象集団を対象とした体重がベースラインの 7%以上減少した被験者の割合は、ZX008 群で 18.9%、プラセボ群で 2.4%であった。食欲減退と体重減少の有害事象の発現に関連はみられなかった。体重がベースラインの 7%以上減少した被験者を対象として、ISS で解析した二重盲検投与期及び非盲検継続投与期の LTS-DB 解析対象集団を対象とした経時的な体重変化のプロットでは、大部分の被験者で投与 12 ヶ月後までに、体重が増加した（ISS Figure 6）。食欲減退及びベースラインの 7%以上の体重減少が一部の被験者でみられたものの、投与中止に至った被験者数は少なく、多くの場合、これらの効果は ZX008 の投与継続とともに改善又は消失した。

試験 3 では、食欲減退の TEAE が、ZX008 0.8 mg/kg/日群で 48 例中 18 例 (37.5%)、ZX008 0.2 mg/kg/日群で 46 例中 12 例 (26.1%)、プラセボ群で 48 例中 3 例 (6.3%) に、体重減少の TEAE が、ZX008 0.8 mg/kg/日群で 48 例中 4 例 (8.3%)、ZX008 0.2 mg/kg/日群で 46 例中 1 例 (2.2%)、プラセボ群で 0 例に発現した。体重減少に関して、体重がベースラインの 7%以上減少した被験者の割合は、ZX008 0.8 mg/kg/日群で 29.2% (14 例)、ZX008 0.2 mg/kg/日群で 8.7% (4 例)、プラセボ群で 2.1% (1 例) であった。試験 3 の日本人では、食欲減退の TEAE が、ZX008 0.8 mg/kg/日群で 6 例中 4 例 (66.7%)、ZX008 0.2 mg/kg/日群で 2 例中 2 例 (100%)、プラセボ群で 5 例中 2 例 (40.0%) に発現した。体重減少の TEAE は、ZX008 0.8 mg/kg/日群の 6 例中 1 例 (16.7%) のみに発現した。1503 試験の日本人を対象とした中間解析結果では、ZX008 の非盲検継続投与期に食欲減退の TEAE が 13 例中 2 例 (15.4%)、体重減少の TEAE が 13 例中 2 例 (15.4%) に発現した。

ドラベ症候群患者は食欲障害を有することが既知であり、また多くの患者は食欲減退及び体重減少を引き起こす可能性がある他の抗てんかん薬を投与されるため、臨床現場で本患者集団は、これらの有害事象が定期的にモニタリングされている。

ISS-DB-安全性解析対象集団を対象とした嗜眠、傾眠及び疲労を発現した被験者数は、プラセボ群に比べて ZX008 の各用量群で多かったが、用量依存性はみられなかった。嗜眠、傾眠及び疲労による中止は少なく、これらの有害事象は多くの被験者で ZX008 投与継続とともに改善又は消失した。試験 3 では、嗜眠の TEAE は ZX008 0.8 mg/kg/日群で 48 例中 3 例 (6.3%)、ZX008 0.2 mg/kg/日群で 46 例中 1 例 (2.2%)、プラセボ群で 48 例中 2 例 (4.2%) に発現した。傾眠及び疲労の TEAE のいずれも ZX008 0.2 mg/kg/日群及びプラセボ群に比べて ZX008 0.8 mg/kg/日群で発現割合が高かった。試験 3 の日本人では、傾眠の TEAE は、ZX008 0.8 mg/kg/日群で 6 例中 5 例 (83.3%)、ZX008 0.2 mg/kg/日群で 2 例中 1 例 (50.0%)、プラセボ群で 5 例中 2 例 (40.0%) に発現し、嗜眠及び疲労の TEAE の発現はなかった。1503 試験の日本人を対象とした中間解析結果では、傾眠の TEAE が 13 例中 3 例 (23.1%) に発現した。これらの事象のうち、2 件はデータカットオフ時点までに消失した。嗜眠、傾眠及び疲労の有害事象は、ドラベ症候群患者で現在使用される他の抗てんかん薬の投与時にも多く発現し、多くは治療継続とともに消失する。

ISS 解析に含められた ZX008 の臨床試験で、感染症の TEAE がよくみられた。ISS-DB-安全性解析対象集団を対象とした感染症の発現被験者数は、ZX008 群に比べてプラセボ群でわずかに多かった。報告された感染症の種類に投与群間で大きな差はみられなかった。試験 3 では、器官別大分類 (SOC) 「感染症および寄生虫症」の TEAE の発現被験者数が、全投与群で同程度であり、感染症の種類に投与群間で大きな違いはなかった。試験 3 の日本人被験者では、ZX008 0.8 mg/kg/日群の 1 例のみに SOC 「感染症および寄生虫症」の TEAE が発現した。感染症の発現は、ドラベ症候群の臨床像として報告され ([Gataullina 2017a](#); [Villas 2017](#))、小児を対象とした臨床試験でよくみられる有害事象である。

臨床検査に関して、安全性上のシグナルは確認されなかった。臨床検査では、プロラクチン、低血糖及び血小板数に特に注目して検討した。fenfluramine 投与 ([Delgado 1991](#)) 及び痙攣 ([Chen 2005](#)) によるプロラクチン濃度の上昇は以前から報告されている。ISS-DB-安全性解析対

象集団を対象とした血清中プロラクチン濃度の平均値及び中央値は、プラセボ群でベースラインからわずかに低下し、ZX008 群でわずかに上昇したが、プラセボ群及び ZX008 群のいずれも平均値及び中央値は、正常範囲内を維持した。また、用量依存性はみられなかった。ISS-DB-安全性解析対象集団を対象とした低血糖の発現被験者数に投与群間で大きな差はみられず、低血糖及び血中ブドウ糖減少の有害事象はいずれも一過性であり、処置なく消失した。ISS-DB-安全性解析対象集団を対象とした血小板数の平均値は、ZX008 のいずれの用量群でもベースラインからわずかに減少したが、正常範囲内で維持した。血小板数は VPA 投与により減少することが報告されているため (Valproate 米国添付文書 2013 [Depacon<sup>®</sup>])、血小板数が  $100 \times 10^9/L$  未満の被験者を対象に VPA の併用あり又はなしで層別解析を実施した。その結果、ZX008 を VPA と併用投与したとき、一部の被験者で血小板数が減少した。しかし、VPA を併用投与した 4 例中 2 例で ZX008 投与継続時に血小板数がベースライン値に回復又は正常範囲内となったため、本効果は一過性であると考えられる。1 例では、3 つの測定値が、正常範囲内から低値であった。したがって、血小板数の評価後、懸念される安全性上のシグナルは検出されなかった。試験 3 では、ZX008 0.2 mg/kg/日群の 1 例に血中プロラクチン増加の TEAE が、プラセボ群の 1 例に高プロラクチン血症の TEAE が発現した。ZX008 0.8 mg/kg/日群の 8 例 (日本人 1 例を含む)、ZX008 0.2 mg/kg/日群の 11 例 (日本人 1 例を含む) 及びプラセボ群の 6 例 (日本人 1 例を含む) に血中ブドウ糖減少の TEAE が発現した。血中プロラクチン増加、高プロラクチン血症及び血中ブドウ糖減少のいずれの事象も、重症度は軽度であり、治験薬との因果関係はなしと判断された。ZX008 0.8 mg/kg/日群の VPA を併用投与した 4 例に、血小板数減少に関する TEAE が発現した。このうち 1 例の血小板数減少は、重症度が中等度で治験薬との因果関係があると判断された。本事象は他の治療により消失した。2 例では、血液検査 1 件で血小板数低値を示す血小板数減少の TEAE が発現した。2 例の TEAE は、治験薬との因果関係を否定され、重症度は軽度であり、消失した。ベースライン時に血小板数低値を示し、Visit 3 に血小板数が正常値の 1 例では、試験期間中に血小板数低値が持続してみられ、最終来院時に正常値に回復しなかった。1503 試験の日本人を対象とした中間解析結果では、血中プロラクチン増加及び血中ブドウ糖減少の TEAE が各 1 例に発現した。血小板数の異常に関する TEAE を発現した被験者はいなかった。

表 2.5-10 ZX008 のいずれかの用量群で発現割合が 8%以上かつ ZX008 のいずれかの用量群の発現割合がプラセボ群に比べて高かった TEAE (ISS-DB-安全性解析対象集団)

MedDRA Preferred Term		ZX008			Placebo (N = 84) n (%)
		0.2 mg/kg (N = 39) n (%)	0.5 mg/kg (N = 43) n (%)	0.8 mg/kg (N = 40) n (%)	
Abnormal behaviour	異常行動	0	4 (9.3)	3 (7.5)	1 (1.2)
Blood glucose decreased	血中ブドウ糖減少	0	6 (14.0)	0	2 (2.4)
Bronchitis	気管支炎	1 (2.6)	5 (11.6)	0	2 (2.4)
Constipation	便秘	1 (2.6)	4 (9.3)	4 (10.0)	1 (1.2)
Decreased appetite	食欲減退	8 (20.5)	19 (44.2)	15 (37.5)	7 (8.3)
Diarrhoea	下痢	12 (30.8)	10 (23.3)	7 (17.5)	6 (7.1)
Ear infection	耳感染	2 (5.1)	4 (9.3)	1 (2.5)	2 (2.4)
Echocardiogram abnormal	心エコー像異常	7 (17.9)	4 (9.3)	9 (22.5)	5 (6.0)
Fall	転倒	4 (10.3)	0	0	4 (4.8)
Fatigue	疲労	4 (10.3)	11 (25.6)	4 (10.0)	3 (3.6)
Irritability	易刺激性	0	4 (9.3)	1 (2.5)	2 (2.4)
Lethargy	嗜眠	4 (10.3)	6 (14.0)	7 (17.5)	4 (4.8)
Pyrexia	発熱	7 (17.9)	11 (25.6)	2 (5.0)	12 (14.3)
Somnolence	傾眠	6 (15.4)	3 (7.0)	4 (10.0)	6 (7.1)
Status epilepticus	てんかん重積状態	1 (2.6)	5 (11.6)	2 (5.0)	2 (2.4)
Tremor	振戦	1 (2.6)	5 (11.6)	1 (2.5)	1 (1.2)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	8 (20.5)	4 (9.3)	0	8 (9.5)
Vomiting	嘔吐	4 (10.3)	2 (4.7)	3 (7.5)	7 (8.3)
Weight decreased	体重減少	5 (12.8)	4 (9.3)	2 (5.0)	1 (1.2)

Abbreviations: DB = double-blind; ISS = Integrated Summary of Safety; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory

Activities; TEAE = treatment-emergent adverse event.

Adverse events were coded using MedDRA version 21.0.

Source: ISS Table SADR12

表 2.5-11 ZX008 のいずれかの用量群で発現割合が 8%以上かつ ZX008 のいずれかの用量群の発現割合がプラセボ群に比べて高かった TEAE (安全性解析対象集団、試験 3)

MedDRA System Organ Class Preferred Term		Placebo (N = 48) n (%)	ZX008 0.2 mg/kg/day (N = 46) n (%)	ZX008 0.8 mg/kg/day (N = 48) n (%)	ZX008 Combined (N = 94) n (%)
Subjects with any TEAE		40 (83.3%)	42 (91.3%)	44 (91.7%)	86 (91.5%)
Gastrointestinal disorders Diarrhoea	胃腸障害 下痢	9 (18.8%) 4 (8.3%)	14 (30.4%) 7 (15.2%)	11 (22.9%) 7 (14.6%)	25 (26.6%) 14 (14.9%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害およ び投与部位の状態	8 (16.7%)	12 (26.1%)	19 (39.6%)	31 (33.0%)
Fatigue	疲労	1 (2.1%)	3 (6.5%)	5 (10.4%)	8 (8.5%)
Pyrexia	発熱	4 (8.3%)	5 (10.9%)	9 (18.8%)	14 (14.9%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫 症	18 (37.5%)	18 (39.1%)	18 (37.5%)	36 (38.3%)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	2 (4.2%)	3 (6.5%)	4 (8.3%)	7 (7.4%)
Investigations	臨床検査	18 (37.5%)	25 (54.3%)	26 (54.2%)	51 (54.3%)
Blood glucose decreased	血中ブドウ糖 減少	6 (12.5%)	11 (23.9%)	8 (16.7%)	19 (20.2%)
Echocardiogram abnormal <sup>a</sup>	心エコー像異 常	5 (10.4%)	11 (23.9%)	8 (16.7%)	19 (20.2%)
Platelet count decreased	血小板数減少	0	0	4 (8.3%)	4 (4.3%)
Weight decreased	体重減少	0	1 (2.2%)	4 (8.3%)	5 (5.3%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	4 (8.3%)	12 (26.1%)	20 (41.7%)	32 (34.0%)
Decreased appetite	食欲減退	3 (6.3%)	12 (26.1%)	18 (37.5%)	30 (31.9%)
Nervous system disorders	神経系障害	14 (29.2%)	21 (45.7%)	19 (39.6%)	40 (42.6%)
Somnolence	傾眠	5 (10.4%)	5 (10.9%)	10 (20.8%)	15 (16.0%)
Tremor	振戦	1 (2.1%)	1 (2.2%)	6 (12.5%)	7 (7.4%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織 障害	1 (2.1%)	1 (2.2%)	6 (12.5%)	7 (7.4%)
Rash	発疹	1 (2.1%)	0	4 (8.3%)	4 (4.3%)

Abbreviations: CSR = clinical study report; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT = preferred term; SOC = system organ class; TEAE = treatment-emergent adverse event.

a All TEAEs for echocardiogram abnormal were nonpathologic findings of physiologic regurgitation.

Notes: Adverse events are classified as treatment-emergent if they started on or after the date of first dose of study treatment. Adverse events with partial or missing start dates are classified as treatment-emergent, unless the non-missing components of the start date confirm otherwise. A subject with > 1 TEAE with the same PT is counted once for that term. A subject with > 1 TEAE under a SOC is counted once for that class.

Adverse events were coded using MedDRA version 19.0.

Source: Study 3 CSR Table 14.3.1.7

Integrated Summary of Cardiovascular Safety (CV ISS) 解析での ECHO 検査の解析の主要評価項目は、20 年 月の報告時点でのドラベ症候群の試験期間中に心臓弁膜症又は肺動脈性肺高血圧症を発現した被験者数であった (ISS Appendix 6)。本申請書の作成時点 (20 年 月時点) の解析でも同様であった。ISS-DB-安全性解析対象集団を対象とした ECHO 検査異常 (弁逆流) の有害事象を発現した被験者数は、ZX008 0.8 mg/kg/日群で 9 例 (22.5%)、ZX008 0.5 mg/kg/日群で 4 例 (9.3%)、ZX008 0.2 mg/kg/日群で 7 例 (17.9%)、プラセボ群で 5 例 (6.0%) であった (表 2.5-12)。ECHO 検査異常 (弁逆流) の有害事象を発現した被験者数はプラセボ群に比べて

ZX008 群で多かったが、いずれも生理学的な逆流であった。また、最長 24 ヶ月間投与したとき、逆流が進行した被験者はおらず、ECHO 検査で軽微な逆流がみられた被験者の大部分は、軽微な逆流から逆流の兆候なしの間で変動した。

試験 1 では、治験実施計画書の規定に従い、兆候なし以外のすべての ECHO 検査結果を注目すべき有害事象として記録した。本試験で心エコー像異常の有害事象が発現した被験者は全体で 21 例 (17.6%) であり、その内訳は ZX008 0.8 mg/kg/日群で 9 例 (22.5%)、ZX008 0.2 mg/kg/日群で 7 例 (17.9%)、プラセボ群で 5 例 (12.5%) であった。試験 2 コホート 2 では、治験実施計画書を改訂し、軽微な ECHO 検査異常は注目すべき有害事象として記録しなかった。本試験で兆候なし以外の僧帽弁逆流及び大動脈弁逆流の ECHO 検査結果がみられた被験者は、ZX008 0.5 mg/kg/日群で 4 例 (9.3%)、プラセボ群で 0 例であった。また、心エコー像異常の有害事象は、プラセボ群では発現せず、ZX008 0.5 mg/kg/日群で 4 例 (9.3%) に発現した。試験 3 の Visit 8 又は Visit 12 のいずれかで軽微な僧帽弁逆流がみられた被験者は 22 例 (15.5%) であり、ZX008 0.2 mg/kg/日群でその割合が最も高かった (23.9% [11 例])。さらに、ZX008 群の 1 例は、Visit 10 の計画外の評価時期に軽微な僧帽弁逆流がみられた。本被験者は Visit 8 のみに軽度の病的でない僧帽弁逆流がみられたが、僧帽弁の形態学的な異常はみられなかった。ZX008 0.8 mg/kg/日群の 1 例 (2.1%) に Visit 8 で軽微な大動脈弁逆流がみられ、1 例に Visit 12 で軽微な大動脈弁逆流がみられた。心エコー像異常の TEAE は、ZX008 0.8 mg/kg/日群で 8 例 (16.7%)、ZX008 0.2 mg/kg/日群で 11 例 (23.9%)、プラセボ群で 5 例 (10.4%) に発現したが、いずれも非病的な軽微な弁逆流又は生理学的弁逆流であった。いずれの投与群も心臓弁膜症又は肺動脈性肺高血圧症はみられなかった。1503 試験の日本人を対象とした中間解析結果では、兆候なし以外の僧帽弁逆流及び大動脈弁逆流は、Month 9 に 1 例でみられた軽微な僧帽弁逆流のみであった。臨床計画中にみられた軽微な逆流の有病率は、年齢 5.5~17.7 歳の健康小児の試験で報告された有病率と同程度であり、健康小児での有病率は、生理学的な僧帽弁逆流が 14.9%~16.0%、生理学的な大動脈弁逆流が 2%~3.0%であった (Webb 2015; Colan 2020)。また、弁構造又は形態の変化はみられなかった。

1503 試験の Day 120 Safety Update では、1 例に ECHO 検査で軽度の大動脈弁逆流が確認された。しかし、本被験者では経食道 ECHO 検査及びコンピュータ断層撮影 (CT) 血管造影を含む詳細な診断評価後に逆流なしの正常な大動脈弁機能が確認された。

**表 2.5-12 弁逆流の有害事象（ISS-DB-安全性解析対象集団、1503 試験の外国人を対象とした中間解析の安全性解析対象集団）**

	Randomized double-blind controlled clinical studies				Open-label extension study
	ZX008 0.2 mg/kg (N = 39) n (%)	ZX008 0.5 mg/kg (N = 43) n (%)	ZX008 0.8 mg/kg (N = 40) n (%)	Placebo (N = 84) n (%)	Variable dose (N = 232) n (%)
FDA-defined Valvulopathy	0	0	0	0	0
Trace mitral regurgitation	7 (17.9%)	4 (9.3%)	9 (22.5%)	5 (6%)	33 (14.2%)
Mild mitral regurgitation	0	1 (2.3%)*	0	0	0
Trace aortic regurgitation	0	0	3 (7.5%)	0	1 (0.4%)

Abbreviations: CSR = clinical study report; CV ISS = Integrated Summary of Cardiovascular Safety; DB = double-blind; ECHO = echocardiogram; FDA = Food and Drug Administration; ISS = Integrated Summary of Safety; MR = mitral valve regurgitation.

\* Subject [REDACTED] had a pre-existing finding of mild MR at an initial screen that was absent on a subsequent screen and the subject was inadvertently enrolled. A subsequent ECHO after study discontinuation showed trace MR.

Source: Study 1 CSR Listing 16.2.7.1; Study 2 Cohort 2 CSR Listing 16.2.7b; Study 1503 2018 CSR Listing 16.2.7.1; CV ISS (ISS Appendix 6) Tables: 6.1

### 2.5.5.2 重篤な有害事象

ISS-ALL 解析対象集団（試験 1、試験 2 コホート 1 及び試験 2 コホート 2 で、又は非盲検継続試験である 1503 試験の中間カットオフ時点 [2018 年] までに ZX008 又はプラセボを 1 回以上投与されたすべての被験者で、試験 3 から 1503 試験に組み入れられた 58 例を除く被験者）を対象とした重篤な TEAE を表 2.5-13 に示す。試験 3 の重篤な TEAE を表 2.5-14 に示す。試験 3 の日本人被験者及び 1503 試験の日本人を対象とした中間解析では、重篤な TEAE は報告されなかった。懸念される又は予測できない安全性上のシグナルは確認されなかった。

ISS-ALL 解析対象集団を対象とした二重盲検投与期及び非盲検継続投与期で、SOC「神経系障害」の重篤な TEAE が多く発現した。これらの重篤な TEAE のうち、痙攣発作が 9 例（5.2%）に、てんかん重積状態が 4 例（2.3%）に発現した。全身性强直性間代性発作の重篤な TEAE がプラセボ群の 2 例（2.4%）に発現したが、その他の投与群には発現しなかった。ISS-DB-安全性解析対象集団で、傾眠の重篤な TEAE が ZX008 0.8 mg/kg/日群の 1 例（2.5%）に発現し、嗜眠の重篤な TEAE が ZX008 0.8 mg/kg/日群の 1 例（2.5%）及び ZX008 0.5 mg/kg/日群の 1 例（2.3%）に発現した。1503 試験の外国人を対象とした中間解析では、傾眠又は嗜眠の重篤な TEAE が発現した被験者はいなかった。試験 3 では、SOC「神経系障害」の重篤な TEAE の発現割合は少なく、ZX008 群とプラセボ群で同程度であった。痙攣発作の重篤な TEAE が ZX008 0.2 mg/kg 群 1 例（2.2%）及びプラセボ群 1 例（2.1%）に、てんかん重積状態の重篤な TEAE が ZX008 0.2 mg/kg 群 1 例（2.2%）に発現した。てんかんにおける原因不明の突然死の重篤な TEAE がプラセボ群 1 例（2.1%）に発現した。

試験 1 で、食欲減退及び体重減少の重篤な TEAE が ZX008 0.8 mg/kg/日群の 1 例（同一被験者）に発現した（実際の体重低下量は 1 kg 未満）。試験 2 コホート 2 及び 1503 試験の外国人を対象とした中間解析では、食欲減退又は体重減少の重篤な TEAE が発現した被験者はいなかった。試験 3 では、食欲減退及び体重減少の重篤な TEAE は報告されなかった。

SOC「感染症および寄生虫症」の重篤な TEAE が、ISS-DB-安全性解析対象集団のうち ZX008 0.2 mg/kg/日群の 1 例 (2.6%) 及びプラセボ群の 4 例 (4.8%) に、ISS-ALL 解析対象集団のうち 8 例 (4.6%) に発現した。これらの重篤な TEAE には、ISS-DB-安全性解析対象集団で発現した肺炎 (プラセボ群の 2 例 [2.4%])、ISS-ALL 解析対象集団で発現したインフルエンザ (3 例 [1.7%]) 及び肺炎 (2 例 [1.1%]) が含まれた。試験 3 では、SOC「感染症および寄生虫症」の重篤な TEAE が、各投与群 1 例に発現し、ウイルス性胃腸炎及び下気道感染がプラセボ群で 1 例、胃腸炎が ZX008 0.2 mg/kg/日群で 1 例、水痘が ZX008 0.8 mg/kg/日群で 1 例に発現した。

ISS-ALL 解析対象集団の各投与群で、上述した重篤な TEAE の他に、2 例以上に発現した基本語 (PT) 別の重篤な TEAE はなかった。試験 3 では、PT 別で各投与群で 2 例以上に発現した重篤な TEAE はなかった。

ドラベ症候群に対する ZX008 の臨床開発計画で、死亡が 4 例に報告された。いずれも SUDEP に関連した。3 例の死亡は 1503 試験の外国人被験者、1 例の死亡は試験 3 でプラセボ群に割り付けられた外国人被験者であった。4 例のうち 1 例は、1503 試験の Day 980 (全体の試験開始から 1162 日目) に死亡が確認された。ドラベ症候群は、SUDEP の発現頻度が高いことが既知であり、SUDEP による死亡の患者割合は 10%~15%となる (Cooper 2016)。

重要な点として、ZX008 の臨床開発計画で予測できない又は懸念される重篤な TEAE はみられず、非盲検継続試験での投与期間の延長とともに発現頻度がわずかに低下することが、これらのデータから示された。





表 2.5-13 MedDRA SOC 別及び PT 別の重篤な TEAE (続き)

MedDRA System Organ Class Preferred Term		Study 2 Cohort 1		Double-blind Studies (Study 1 + Study 2 Cohort 2) (ISS-DB-SAF Population)				Study 1503 (ISS-LTS Population) <sup>a</sup>
		Study 2 Cohort 1 PK Period (N = 18) n (%)	Transition Period: ZX008 0.2 mg/kg (N = 15) n (%)	Placebo (N = 84) n (%)	ZX008 0.2 mg/kg (N = 39) n (%)	ZX008 0.5 mg/kg + STP (N = 43) n (%)	ZX008 0.8 mg/kg (N = 40) n (%)	ZX008 Open-label (N = 174) n (%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	0	1 (2.3%)	0	0
Osteochondritis	骨軟骨炎	0	0	0	0	1 (2.3%)	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (6.7%)	0	1 (2.6%)	0	0	0
Hypoxia	低酸素症	0	0	0	1 (2.6%)	0	0	0
Pneumonia aspiration	誤嚥性肺炎	0	1 (6.7%)	0	0	0	0	0

Abbreviations: DB = double-blind; ISS = Integrated Summary of Safety; LTS = Long-term Safety; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; OLE = open-label extension; PK = pharmacokinetic(s); PT = preferred term; SAE = serious adverse event; SAF = Safety; SOC = system organ class; STP = stiripentol; TEAE = treatment-emergent adverse event.

Note: Events considered are all TEAEs occurring during Core study or OLE. Study 1503 column consists of all subjects who received at least one dose of study drug in the long-term safety Study 1503, excluding de novo subjects (ie, excluding subjects who entered Study 1503 without having enrolled in any of the feeder studies).

Note: Adverse events are classified as treatment-emergent if they started on or after the date of first dose of study treatment.

Note: Adverse events are coded using MedDRA version 21.0.

<sup>a</sup> ISS-LTS Population includes subjects from Study 1 and Study 2 Cohort 1 and Cohort 2. Study 3 subjects are excluded from the ISS-LTS Population.

Source: ISS Table SSAE1 and ISS Listing SSAEL1

表 2.5-14 MedDRA SOC 別及び PT 別の重篤な TEAE (安全性解析対象集団、試験 3)

MedDRA System Organ Class Preferred Term		Placebo (N = 48) n (%)	ZX008 0.2 mg/kg/day (N = 46) n (%)	ZX008 0.8 mg/kg/day (N = 48) n (%)	ZX008 Combined (N = 94) n (%)
Subjects with any Serious TEAEs		2 (4.2%)	3 (6.5%)	3 (6.3%)	6 (6.4%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投 与部位の状態	1 (2.1%)	0	0	0
Sudden unexplained death in epilepsy	てんかんにおける原 因不明の突然死	1 (2.1%)	0	0	0
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	1 (2.1%)	1 (2.2%)	1 (2.1%)	2 (2.1%)
Gastroenteritis	胃腸炎	0	1 (2.2%)	0	1 (1.1%)
Gastroenteritis viral	ウイルス性胃腸炎	1 (2.1%)	0	0	0
Lower respiratory tract infection	下気道感染	1 (2.1%)	0	0	0
Varicella	水痘	0	0	1 (2.1%)	1 (1.1%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合 併症	0	1 (2.2%)	1 (2.1%)	2 (2.1%)
Skull fracture	頭蓋骨骨折	0	1 (2.2%)	0	1 (1.1%)
Toxicity to various agents	各種物質毒性	0	0	1 (2.1%)	1 (1.1%)
Investigations	臨床検査	0	0	1 (2.1%)	1 (1.1%)
Hepatic enzyme increased	肝酵素上昇	0	0	1 (2.1%)	1 (1.1%)
Nervous system disorders	神経系障害	1 (2.1%)	2 (4.3%)	0	2 (2.1%)
Seizure	痙攣発作	1 (2.1%)	1 (2.2%)	0	1 (1.1%)
Status epilepticus	てんかん重積状態	0	1 (2.2%)	0	1 (1.1%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔 障害	0	1 (2.2%)	0	1 (1.1%)
Respiratory distress	呼吸窮迫	0	1 (2.2%)	0	1 (1.1%)

Abbreviations: CSR = clinical study report; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT = preferred term; SAF = Safety; SOC = system organ class; TEAE = treatment-emergent adverse event.

Note: Percentages are calculated based on the number of subjects in the SAF population.

Note: Adverse events are classified as treatment-emergent if they started on or after the date of first dose of study treatment. Adverse events with partial or missing start dates are classified as treatment-emergent, unless the non-missing components of the start date confirm otherwise.

Note: A subject with more than one TEAE with the same PT is counted once for that term. A subject with more than one TEAE under a SOC is counted once for that class.

Note: Adverse events are coded using MedDRA version 19.0.

Source: CSR Study 3 Table 14.3.1.4

### 2.5.5.3 各試験結果の類似性及び相違点

二重盲検試験 3 試験 (試験 1、試験 2 コホート 2 及び試験 3) に組み入れられた被験者の人口統計学的特性及びベースライン特性は同様であった。試験 1、試験 2 コホート 2 及び試験 3 では、治験実施計画書で規定された通り、すべての被験者は試験期間中に抗てんかん薬を 1 回以上併用投与することとした。迷走神経刺激療法のみを併用した試験 1 の 1 例を除き、すべての被験者は本要件に該当した。試験 1 及び試験 3 では、治験実施計画書で STP の併用投与を除外基準としており、試験 1 及び試験 3 では組み入れられた被験者の約半数が STP の使用歴があった。一方、試験 2 コホート 2 では、治験実施計画書の規定に従い、すべての被験者が STP を併用投

与されていた。また、痙攣発作回数は、試験 2 コホート 2 で平均値及び中央値が数値的にわずかに低かったものの、試験 1、試験 2 コホート 2 及び試験 3 のいずれも高かった。抗てんかん薬の投与でよくみられる有害事象の発現頻度は、STP を併用せずに ZX008 0.2 mg/kg/日又は ZX008 0.8 mg/kg/日を投与された被験者に比べて、STP を併用して ZX008 0.5 mg/kg/日を投与された被験者で多かった。これらの有害事象には、食欲減退／過小食、傾眠、疲労、嗜眠、異常行動、振戦、過敏症反応及び血中ブドウ糖減少が含まれた。STP との関連が既知の有害事象には、食欲減退、傾眠、疲労、激越、攻撃性及び振戦が含まれる (STP 米国添付文書)。

#### 2.5.5.4 投与量、投与方法及び投与期間と有害事象との関連性

##### 2.5.5.4.1 投与量及び投与方法と有害事象との関連性

ISS で解析した二重盲検投与期では、食欲減退の TEAE の発現割合が ZX008 の用量の増加に従い増加した。しかし、高用量であっても、食欲減退の TEAE により中止に至った被験者数は少なく、2 例のみであった。試験 3 では、食欲減退及び体重減少の発現割合が、ZX008 用量増加とともに増加した。しかし、食欲減退及び体重減少の TEAE により試験を中止した被験者はいなかった。

曝露－反応解析を実施し、曝露量と安全性評価項目 (体重、軽微な僧帽弁逆流、血小板数及び血中グルコース濃度を含む) との関連を探索した。fenfluramine 又は norfenfluramine の曝露量と軽微な僧帽弁逆流又は血中グルコース濃度との間に関連はみられなかった。定常状態での fenfluramine の曝露量 (AUC<sub>0-24</sub>) と血小板数のベースラインからの最大減少率との間に、弱いものの統計学的に有意な関連がみられた。ただし、この関連は統計学的に有意であったものの、血小板数の最大変化率の変動に対する fenfluramine の AUC<sub>0-24</sub> の相対的な寄与率は 6%未満と低いため、臨床的に重要ではないと考えられた。同様に、定常状態の fenfluramine の AUC<sub>0-24</sub> と体重の最大減少量との間に、統計学的に有意であるものの臨床的には重要でないと考えられる関連がみられ、体重減少の変動に対する fenfluramine の AUC<sub>0-24</sub> の寄与率は 17%のみであった。また、fenfluramine の AUC<sub>0-24</sub> の 90 パーセントタイル値 (5047 ng·h/mL) で推定される体重の最大減少率の平均値は、プラセボ群と比べて 4%のみ減少し、この関連は相対的に弱かった。

##### 2.5.5.4.2 投与期間と有害事象との関連性

1503 試験の外国人を対象とした中間解析の結果、非盲検継続投与期に TEAE を発現した被験者数は、経時的に減少した。TEAE を発現した被験者数は、1503 試験の 1 ヶ月目で 116 例 (50.0%)、2 ヶ月目で 97 例 (41.8%)、3 ヶ月目で 86 例 (37.1%) であった。投与期間の増加に伴う新たな TEAE の発現はみられず、他のいずれの TEAE も発現割合は経時的に減少又は一定であった。このデータから、ZX008 を長期投与したときの良好な忍容性が裏付けられた。

1503 試験の日本人を対象とした中間解析の結果、非盲検継続投与期に TEAE を発現した被験者数は、1 ヶ月目で 4 例 (30.8%)、2 ヶ月目で 4 例 (30.8%)、3 ヶ月目で 3 例 (23.1%) であった。TEAE の種類に、投与期間の経過に伴う一定の傾向はみられなかった。

ISS で解析した二重盲検投与期及び非盲検継続投与期 (試験 1 及び試験 2 コホート 2 から 2018 年 3 月 13 日のデータカットオフ時点で 1503 試験に組み入れられた被験者のデータを含む)

で、100人年あたりの発現率が併合 ZX008 群で 20/100 人以上の TEAE に、食欲減退、発熱、下痢、心エコー像異常（いずれも病的な所見ではなく、多くは軽微な僧帽弁逆流）及び上咽頭炎が含まれた。これらの TEAE の 100 人年あたりの発現率は、ZX008 0.5 mg/kg/日群で最も高かった。

したがって、長期安全性データから、ZX008 を長期投与したときの新たな安全性上の懸念はないことが示された。

### 2.5.5.5 文献レビュー

fenfluramine 及びその異性体の dexfenfluramine は、成人の肥満治療薬として 1997 年から数十年間世界的に市販されていた。fenfluramine は、成人の肥満治療のための短期使用の単剤として承認され、60~120 mg/日の用量で処方された。fenfluramine 及び phentermine の併用投与の安全性及び有効性は確立されておらず、いずれの規制当局でも承認されていないのにもかかわらず、fenfluramine は、phentermine と併用した適応外使用で多く使用された。併用投与は承認されていないが、fenfluramine 及び phentermine の処方回数合計は、1996 年までに 18000000 を超えると見積もられた (Connolly 1997)。Physicians' Desk Reference (PDR) Edition 52 で 1998 年までに得られた fenfluramine hydrochloride の処方情報は、処方医が関わる規制要件で要求される情報が得られる時点でアップデートされた。

PDR で最後の fenfluramine 情報が報告された時点は 1998 年であったことから、Zogenix は米国での承認申請時に US National Center for Biotechnology Information/PubMed

(www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed [National Library of Medicine]) で文献検索を行い、fenfluramine 投与に関連すると考えられ、1998 年の PDR に含まれなかった追加の副作用を特定した。本文献検索の詳細をモジュール 5.4 に示す。米国の NDA 申請から 20 年 月 日までに BIOSIS Previews<sup>®</sup>、Embase<sup>®</sup>、MEDLINE<sup>®</sup>及び Northern Light Life Sciences Conference Abstracts database の検索を行い、新たな又は重要と考えられる安全性の結果を含む文献を特定した。2.7.4.7.3 に示したとおり、3 つの追加文献が確認された。

また、米国での承認申請時に実施した fenfluramine 又は dexfenfluramine のプラセボ対照臨床試験の PubMed 検索（明らかに心毒性を主に検討した試験は除く）の結果、300 件を超える文献が確認された。頑健で対照が適切な試験（30 例以上及び/又は試験期間が 8 週間以上）で報告された fenfluramine の安全性及び忍容性の要約を表 2.5-15 (fenfluramine)、表 2.5-16

(dexfenfluramine)、2.7.4.2.12 に示す。大部分は成人の被験者が含まれるこれらの試験には、fenfluramine 又は dexfenfluramine を投与された 916 例、及びプラセボ対照を投与された 863 例が含まれる。よくみられた有害事象は、下痢、食欲喪失、傾眠状態及び疲労であった。なお、Ekman の報告では、自閉症の小児患者に fenfluramine を 48 週投与したとき、小児集団の治療に関連する特定の毒性は報告されなかった (Ekman 1989)。これらの試験で報告された結果から、Zogenix の臨床試験及び利用可能な文献から得たデータを用いて、fenfluramine の安全性プロファイルが十分に特定されることが裏付けられた。

表 2.5-15 fenfluramine のプラセボ対照試験（患者数 30 例以上及び／又は試験期間 8 週間以上）の文献報告

Author	Title of Article	Number of Patients	Placebo Events	Fenfluramine Events	Additional Comments
Bigelow GE (1980) Duration: 4 weeks	Double-blind Evaluation of Reinforcing and Anorectic Actions of Weight Control Medications	59	(n = 21) GI upset – 23 Reduced appetite – 22 CNS stimulation – 32	(n = 21) GI upset – 65 Reduced appetite – 18 CNS stimulation – 52	dexfenfluramine events (n = 17) GI upset – 23 Reduced appetite – 89 CNS stimulation – 71
Stunkard A (1973) Duration: 7 weeks	Fenfluramine in the Treatment of Obesity	90	(n = 30) Drowsiness – 15 Gastrointestinal – 15 Dry mouth – 7 Headache – 7	(n = 30) Drowsiness – 67 Gastrointestinal – 37 Dry mouth – 26 Insomnia – 22 Dizziness – 18 Headache – 15 Miscellaneous – 4	dexfenfluramine events (n = 30) Drowsiness – 7 Gastrointestinal – 11 Dry mouth – 7 Insomnia – 15 Dizziness – 4 Headache – 7 Miscellaneous – 11
Ekman G (1989) Duration: 48 weeks	Fenfluramine Treatment of Twenty Children with Autism	20	(n = 10) Tiredness – 1 Loss of appetite – 1 Weight loss – 1 Weight gain – 1 Aggressiveness – 1 Self-destructiveness – 2 Dry mouth – 1 Dizziness – 1 Irritability – 1 Mood changes – 1	(n = 10) Tiredness – 8 Loss of appetite – 6 Increase in crying – 3 Depression – 1 Weight loss – 1 Weight gain – 1 Aggressiveness – 1 Self-destructiveness – 1 Agitation – 1 Crankiness – 1 Teeth grinding – 1 Dry mouth – 1	
Elliott BW (1970) Duration: 12 weeks	A Collaborative Investigation of Fenfluramine: Anorexigenic with Sedative Properties	267	(n = 120) Drowsiness Dizziness Anxiety/nervousness Weakness/fatigue Dry mouth Nausea/vomiting Abdominal pain Diarrhea Insomnia Urinary frequency Headache	(n = 125) Drowsiness* Dizziness* Anxiety/nervousness Weakness/fatigue Dry mouth* Nausea/vomiting Abdominal pain Diarrhea* Insomnia Urinary frequency* Headache *most frequently reported side effects by fenfluramine patients	
Munro JF (1966) Duration: 12 weeks	Treatment of Refractory Obesity with Fenfluramine	60	(n = 25) Dry mouth – 1 Diarrhea – 5 Constipation – 1	(n = 25) Dry mouth – 4 Diarrhea – 10 Lightheaded – 3 Abdominal discomfort – 3	

表 2.5-15 fenfluramine のプラセボ対照試験（患者数 30 例以上及び／又は試験期間 8 週間以上）の文献報告（続き）

Author	Title of Article	Number of Patients	Placebo Events	Fenfluramine Events	Additional Comments
Krasner N (1976) Duration: 1 year	A Trial of Fenfluramine in the Treatment of the Chronic Alcoholic Patient	50	(n = 8)	(n = 8 in 120mg) (n = 7 in 60mg) Intentional overdose – 1 Somnolence Diarrhea Alterations in appetite Weight loss	Did not mention placebo side effects but noted the trial side effects were more prevalent in patients treated with fenfluramine and most prevalent in those on the 120 mg dose.
Persson I (1973) Duration: 6 to 12 months	Treatment of Obesity with Fenfluramine	50	(n = 24)	(n = 21) Hepatitis – 1 Loss of appetite – 14 Loose bowels – 11 Dizziness – 9 Nausea – 9 Heaviness in the head – 9 Restlessness – 9 Discomfort – 9	In addition to weight loss, patients on fenfluramine has improved glucose tolerance, and improved cholesterol levels (LDL and HDL)
Scott ME (1975) Duration: 12 weeks	Fenfluramine in the Treatment of Hypertensive Patients with Refractory Obesity	23	(n = 8) Death – 1 Anorexia – 6 Weakness – 1 Dizziness – 1 Diarrhea – 1 Mildly depressed – 2	(n = 8) Anorexia – 14 Diarrhea – 1 Weakness – 3 Drowsiness – 1 Mild diarrhea – 1	No difference was seen in patients with fenfluramine versus placebo on cholesterol, triglyceride, free fatty acids, or glucose
Court JM (1972) Duration: 8-12 weeks	A Trial of Fenfluramine in Children with Obesity Associated with Reduced Muscle Activity	24	(n was not provided) Diminished appetite Tiredness/lethargy Dizziness Bad temper	(n was not provided) Excessive sleepiness – 1 Diminished appetite Tiredness/lethargy Dizziness Bad temper	The publication only attributed the excessive sleepiness to the drug
Weintraub M (1983) Duration: 10 weeks	Extended-release fenfluramine: Patient acceptance and efficacy of evening dosing	51	(n = 25) Dry mouth – 25 Fatigue – 13 Vivid dreams – 10 Drowsiness – 4 Diarrhea – 10 Dizziness – 3 Nausea/vomiting – 3 Depression – 2	(n = 26) Dry mouth – 36 Fatigue – 21 Vivid dreams – 18 Drowsiness – 18 Diarrhea – 16 Dizziness – 12 Nausea/vomiting – 5 Depression – 4	In addition to weight loss, patients on fenfluramine reported lower hunger ratings, and greater fullness

Abbreviations: HDL = high-density lipoprotein; LDL = low-density lipoprotein.

表 2.5-16 dexfenfluramine のプラセボ対照試験（患者数 30 例以上及び／又は試験期間 8 週間以上）の文献報告

Author	Title of Article	Number of Patients	Placebo Events	Dexfenfluramine Events	Additional Comments
<a href="#">Ditschuneit HH (1996)</a> Duration: 1 year	The effects of dexfenfluramine on weight loss and cardiovascular risk factors in female patients with upper and lower body obesity	52	(n = 14) Tiredness – 2 Headache – 2 Diarrhea – 1 Sleep disturbances – 2	(n = 28) Tiredness – 5 Headache – 1 Diarrhea – 2 Sleep disturbances – 2 Dry mouth – 1 Polyuria – 1	In addition to weight loss, patients on dexfenfluramine reported improvements in blood glucose, serum insulin, triglycerides, and HDL versus placebo
<a href="#">Grugni G (1997)</a> Duration: 9 weeks	Dexfenfluramine in the treatment of juvenile obesity	103	(n = 52) Nausea – 2% Epigastralgia – 2%	(n = 51) Dry mouth – 6% Nausea – 2% Headache 2%	
<a href="#">Mathus-Vliegen EMH (1992)</a> Duration: 1 year	Dexfenfluramine in the treatment of severe obesity: a placebo-controlled investigation of the effects on weight loss, cardiovascular risk factors, food intake, and eating behavior	75	(n = 39) Abdominal discomfort – 5.0% Diarrhea – 0% Dry mouth – 1.9%	(n = 36) Abdominal discomfort – 7.6% Diarrhea – 6.9% Dry mouth – 6.9%	No change in cardiovascular risk factors such as HDL, LDL, blood pressure. There was a marginal, statistically significant difference in reduction of blood glucose in patients treated with dexfenfluramine vs placebo
<a href="#">Andersen T (1992)</a> Duration: 12 months	Dexfenfluramine as adjuvant to a low-calorie formula diet in the treatment of obesity: a randomized clinical trial	42	(n = 21) Fatigue – 1 Dizziness – 1 Depression – 1 Irritability – 1 Headache – 2 Dry mouth – 3 Constipation – 2 Diarrhea – 1 Back pains – 2 Joint pains (knees) – 1 Menstrual irregularities – 1	(n = 21) Fatigue – 2 Dizziness – 2 Depression – 2 Irritability – 2 Headache – 3 Orthostatic hypotension – 1 Dry mouth – 1 Constipation – 3 Diarrhea – 3 Myosis – 1 Back pains – 2 Joint pains (knees) – 1 Menstrual irregularities – 1 Pneumonia – 1 Loss of hair – 1	In addition to weight loss, there was a decrease in S-alkaline phosphate and s-uric acid in the dexfenfluramine group

表 2.5-16 dexfenfluramine のプラセボ対照試験（患者数 30 例以上及び／又は試験期間 8 週間以上）の文献報告（続き）

Author	Title of Article	Number of Patients	Placebo Events	Dexfenfluramine Events	Additional Comments
Bremer JM (1994) Duration: 12 weeks	Dexfenfluramine reduces cardiovascular risk factors	31	(n = 14) Tiredness Diarrhea Dry mouth Polyuria Drowsiness	(n = 12) Tiredness Diarrhea Dry mouth Polyuria Drowsiness	Did not differentiate Adverse events between treatment groups In addition to weight loss, there was a change in CV risk factors in patients on dexfenfluramine versus placebo: lower LDL, higher HDL, lower fasting glucose, triglycerides, systolic blood pressure, Apo B, and fibrinogen
Chow Chun-Chung (1997) Duration: 6 months	Dexfenfluramine in Obese Chinese NIDDM Patients	32	(n = 16) Tiredness Abdominal discomfort Loose stool Ankle swelling	(n = 16) Tiredness Abdominal discomfort Loose stool Ankle swelling	Did not differentiate Adverse events between treatment groups In addition to weight loss, there were lower glycemic indexes in patients on dexfenfluramine versus placebo
Guy-Grand B (1989) Duration: 1 year	International Trial of Long-Term Dexfenfluramine in Obesity	822	(n = 418) Cholelithiasis – 1 Gastric ulcer – 1 Asthma – 1 Trauma – 3 Surgical intervention – 1 Tiredness – 83 Abdominal discomfort – 101 Headache – 73 Sleep disturbance – 82 Diarrhea – 39 Dry mouth – 18 Anxiety – 39 Depressed mood – 27 Polyuria – 1 Dizziness – 20 Drowsiness – 10 Nausea – 17 Vomiting – 12	(n = 404) Hepatitis – 1 Pancreatitis – 1 Psoriasis – 1 Trauma – 2 Surgical intervention – 1 Tiredness – 115 Abdominal discomfort – 84 Headache – 81 Sleep disturbance – 78 Diarrhea – 62 Dry mouth – 49 Anxiety – 41 Depressed mood – 29 Polyuria – 28 Dizziness – 24 Drowsiness – 13 Nausea – 13 Vomiting – 7	

**表 2.5-16 dexfenfluramine のプラセボ対照試験（患者数 30 例以上及び／又は試験期間 8 週間以上）の文献報告（続き）**

Author	Title of Article	Number of Patients	Placebo Events	Dexfenfluramine Events	Additional Comments
Stewart GO (1993) Duration: 4 months	Dexfenfluramine in Type II Diabetes: effect on weight and diabetes control	40	(n = 18) Tiredness – 4 Dry mouth – 1 Constipation – 2 Depression – 1 Nasal dryness – 1	(n = 20) Tiredness – 3 Dry mouth – 4 Constipation – 0 Diarrhea – 1 Bloating – 1 Dizziness – 1 Loss of balance – 2 Depression – 1 Nocturia – 2 Heartburn – 1 Dreaming – 1	In addition to weight loss, there were lower glycemic index and triglycerides in patients on dexfenfluramine vs placebo

Abbreviations: CV = cardiovascular; HDL = high-density lipoprotein; LDL = low-density lipoprotein; NIDDM = non-insulin dependent diabetes mellitus.

成人患者での fenfluramine の安全性プロファイルは十分に確立されており、リスクは数百人の被験者を組み入れた無作為化比較試験の多数の文献から明らかになっている。注目すべき副作用である食欲減退及び体重減少はよくみられる事象であり、ZX008 を投与された被験者では管理可能及び／又は一過性であることが確認されている。さらに、これらの2つの副作用はドラベ症候群患者で既知の摂食異常であるため、臨床現場ですでに多くの追跡調査が行われている。ZX008 の臨床試験では、本申請書の作成時点（20■年■月）で、弁機能及び弁構造の縦断的観察により評価した心臓弁膜症、並びに肺動脈圧により評価した肺高血圧症を発現した被験者はいなかった。

## 2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

### 2.5.6.1 治療の背景

#### 2.5.6.1.1 疾患又は症状

ドラベ症候群は、小児期に発症するてんかん性脳症の中で最も治療が困難な疾患の一つである。ドラベ症候群患者は、重度かつ持続的で難治性の痙攣発作を頻発し、日常生活に支障をきたし、日常活動が制限されるため、QOL 全般に大きな影響を受ける。発作回数の多い患者は、併存疾患が多く、QOL が低い傾向にある (Lagae 2018)。ドラベ症候群患者の多くは、1日に複数回の痙攣発作を発現しており、てんかん重積状態のリスクが高く、てんかん重積状態によってしばしば傷害や入院に至る (Ceulemans 2004)。この高い発作負荷は、重大な神経行動、認知、運動及び発達の遅延をもたらし、加えて、筋緊張低下、発語遅延、体温調節障害、夜行発作、自閉傾向、睡眠問題、なんらかの精神的問題及び頻発する感染症などの幅広い併存疾患ももたらす (Wirrell 2017; Villas 2017; Gataullina 2017b)。さらに、ドラベ症候群は、医療利用及び介護者費用の増加による高額な医療費を伴うとともに、生産性が失われるなどの間接的な負担ももたらす。多くの家族は、次の大きな発作に対するストレスや不安が常に存在するため、質の高い家族の時間を楽しむことや余暇活動を計画することができない (Nolan 2006; Campbell 2018; Whittington 2018)。最近のデータでは、ドラベ症候群患者の兄弟姉妹にもうつ病及び不安の症状が認められることが示された (Bailey 2018)。

ドラベ症候群患者は、一般的なてんかん集団に比べて SUDEP による死亡リスクが非常に高い。全般性強直間代発作は、ドラベ症候群患者で最も多い発作型の 1 つであり (Connolly 2016; Lagae 2017)、SUDEP の主要な危険因子である (Harden 2017)。高い発作負荷及び関連する併存疾患を考慮すると、ドラベ症候群患者の大部分は 24 時間体制の介護を必要とし、成人期まで生存した患者の大半は最終的にはケア施設に入居する。

#### 2.5.6.1.2 既存の治療法

ILAE などが推奨するドラベ症候群の確立された治療法は現時点で存在しない。ドラベ症候群の治療で優先すべき事項には、痙攣発作回数の顕著な減少、てんかん重積状態の予防、併存疾患や死亡リスクの軽減をもたらす、かつ、副作用に対する忍容性のある薬剤の最適な組み合わせを見つけることが含まれる (Wirrell 2017)。

本邦の難病情報センターの診断・治療指針では、本邦でのドラベ症候群の治療法は「バルプロ酸、クロバザム、スチリペントール、臭化剤、トピラマートなどが用いられる。薬剤によっては悪化することがある。けいれん重積にはベンゾジアゼピン系薬剤などを使用する。ケトン食治療も行われる。」とされている (難病情報センター 2021)。

本邦で、ドラベ症候群に伴う発作の治療薬として承認されている薬剤は STP のみであり (STP はカナダ、欧州及び米国でも承認済み)、CLB 及び VPA との併用が義務づけられている。ドラベ症候群に伴う発作の治療薬として承認された STP が存在するものの、患者の多くは難治性のままであり、発作負荷が高い状態が続いていると考えられている。試験 2 コホート 2 では、ベースライン期を含むすべての期間で STP レジメン (STP + CLB 及び/又は VPA) の併用を必須

としていたが、ベースライン期の痙攣発作回数（28日間あたり）は約3回から200回超であった。

本邦では未承認だが、近年、ドラベ症候群に伴う発作の治療薬としてCBDが米国、EU及びオーストラリアで承認されている。ドラベ症候群患者を対象にしたEpidiolex®（CBD）の第III相ピボタル試験では、CBD投与後の痙攣発作回数（1ヵ月間あたり）の中央値は5.9回であり、範囲は0～2100回超であった。痙攣発作回数の臨床的に意味のある減少（50%以上の減少）が認められた被験者の割合はCBD群で43%、プラセボ群で27%であった（Devinsky 2017）。ZX008の臨床試験である試験3では、過去にCBD投与歴のある（すなわち、CBDで発作コントロールができなかった）被験者は25例（17.6%）であった。このことから、たとえ本邦でCBDが承認されて利用可能であったとしても、一部のドラベ症候群患者では、CBD投与で臨床的に意味のある痙攣発作の減少が得られないことが示唆された。

ドラベ症候群患者では多剤療法が一般的である。しかし、抗てんかん薬を多剤併用した場合でも、小児患者での発作消失又はほぼ消失の達成は極めて難しいと考えられ、ドラベ症候群ではまれである（Dravet 2000; Dravet 2005; Dravet 2011; Chiron 2011）。したがって、ドラベ症候群患者の多くは、現在利用可能な治療法及び承認された治療法では、痙攣発作の臨床的に意味のある減少が得られない可能性がある。

試験1、試験2コホート2及び試験3では、標準治療としての1剤以上の抗てんかん薬に加えて、ZX008を投与されたときの有効性及び安全性をプラセボと比べて評価した。なお、試験2コホート2では、標準治療としてSTPレジメンを含めることを必須とした。ドラベ症候群及びその他の新規発症てんかんの治療には、一般的にCLB及びVPAが単剤療法の第一選択薬として推奨されているが（Wirrell 2017; Kanner 2018a）、CLB及びVPAのいずれもレスポンス率が50%を下回ったことから、単剤療法としてのCLB及びVPAの有効性は最適ではないと考えられた（Dressler 2015; Wirrell 2019）。ドラベ症候群を対象としたZX008の試験が開始された時点で、ドラベ症候群を適応として承認された抗てんかん薬はSTP（VPA及びCLBとの併用）のみであり、欧州、カナダ、オーストラリア及び日本で承認されている。ドラベ症候群に対する単剤療法の継続は非常に稀であり、一般的にドラベ症候群の初期段階の治療又は予防的な治療として用いられている（Wirrell 2017）。さらに、大部分のてんかんガイドラインでは、抗てんかん薬の単剤療法で発作コントロールが不十分であった患者に対して、抗てんかん薬との併用療法を推奨している。得られているエビデンスから、小児のドラベ症候群患者の大部分が、臨床的に有意な発作コントロールを達成するために2剤以上の抗てんかん薬を追加する必要があることが明らかになっている（Wirrell 2017）。そのため、ドラベ症候群患者の標準的な治療法は複数の薬剤投与であると考えられており、実際に、この治療方法が世界中で多く採用されている。

ドラベ症候群の標準治療は、ほとんどの場合、発作コントロールが不十分なために1剤以上の抗てんかん薬との併用を含む治療に進むことから、臨床試験で重症のてんかん患者にプラセボのみを投与することは倫理的とは考えられない。そのため、ZX008の安全性及び有効性を評価する試験では、この倫理的配慮を維持しつつ、実際の治療状況に合わせるため、抗てんかん薬の併用を必須とすることが重要であった。ドラベ症候群の新しい治療法を評価する臨床試験

で、併用療法として抗てんかん薬を使用することは、標準的な医療行為に沿ったものであるため、一般的である (Kanner 2018a; Kanner 2018b)。CLB や VPA による単剤療法の有効性がドラベ症候群に対して認められている (十分ではないにせよ) にもかかわらず、STP を除いた他の抗てんかん薬には、別の抗てんかん薬との併用療法として用いた場合の明らかな効果は認められていない (Wheless 2020)。実際、抗てんかん薬の多くは、様々なてんかん疾患で同一又は類似したレベルのエビデンスを共有している (Kanner 2018a; Kanner 2018b)。このデータのレビューから、1 剤以上の抗てんかん薬との併用療法は、ドラベ症候群の治療パラダイムの普遍的な要素であることが明らかである。

fenfluramine の米国添付文書では、主に上述の理由のため、抗てんかん薬との併用療法として使用するという条件は記載されていない。つまり、併用療法はドラベ症候群の治療の柱であり、抗てんかん薬のバックグラウンド療法に関する文言を特別に記載する必要がなかった。上述のとおり、抗てんかん薬のバックグラウンド療法が世界的に標準的な医療行為であり、ほとんどの治療ガイドラインで推奨されていることから、本邦の添付文書にも、抗てんかん薬との併用療法についての文言を記載しない予定である。ドラベ症候群 (及びレノックス・ガストー症候群などの他のてんかん疾患) では併用療法のアプローチが一般的であることを考慮すると、抗てんかん薬との併用療法についての文言を本邦の添付文書に記載する必要はないと考える。また、ある抗てんかん薬が他の抗てんかん薬と比較して有効であることを示唆するデータが少ないことを考慮すると、このような文言は患者や医師に混乱を招く可能性があると考えられる。

### 2.5.6.2 ベネフィット

2.5.4 項に記載したとおり、2 歳以上のドラベ症候群患者の発作治療としての ZX008 の強い有効性が、適切に管理された比較試験である第 III 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験 3 試験 (試験 1、試験 2 コホート 2、試験 3) の結果から確認された。これらのプラセボ対照の 3 試験に加えて、ZX008 の長期有効性を裏付けるデータが、継続中の第 III 相長期非盲検継続試験 (1503 試験) の外国人を対象とした中間解析 (カットオフ時点 2018 年 3 月 13 日) 及び日本人を対象とした中間解析 (カットオフ時点 20■年■月■日) から得られた。2.5.4.5.3 項に記載したとおり、ZX008 は 2~18 歳未満の小児患者だけでなく、18 歳以上の成人患者にも有効であることが複数のデータから裏付けられた。さらに、部分集団解析では、各部分集団 (ベースラインの痙攣発作回数、性別、VPA 及び/又は CLB の併用の有無、地域) に対して ZX008 が有効であることが示され、ZX008 の有効性は限定的でなく、すべてのドラベ症候群患者に対して有効であることが裏付けられた。ドラベ症候群患者に対する ZX008 のベネフィットを示す主要データを以下に要約する。

プラセボ対照試験 (試験 1、試験 2 コホート 2 及び試験 3) の主要評価項目及びすべての主な副次評価項目で統計学的に有意で良好な結果が認められた。抗てんかん薬を一定用量で投与されている被験者に対して ZX008 を追加投与した結果、ZX008 のいずれの用量でも痙攣発作の頑健かつ臨床的に意味のある減少が持続的に認められた。継続中の非盲検継続試験 (1503 試験) の LTE-DB 解析対象集団の結果では、コア試験である試験 1 及び試験 2 コホート 2 で認められた痙

癲癇発作回数の頑健な減少が、1503 試験（全例が ZX008 を投与）でも認められ、その減少は最長 2 年間持続した。

- 試験 1 では、ベースラインの癲癇発作回数（28 日間あたり）の範囲は約 3～620 回超であり、中央値は ZX008 0.8 mg/kg/日群で 20.7 回、ZX008 0.2 mg/kg/日群で 17.5 回、プラセボ群で 27.3 回であった。平均癲癇発作回数（28 日間あたり）は、高用量である ZX008 0.8 mg/kg/日群でプラセボ群に比べて 62.3%大きく減少し、その群間差は統計学的に有意であった ( $p < 0.001$ )。また、低用量である ZX008 0.2 mg/kg/日群ではプラセボ群に比べて 32.4%大きく減少し、その群間差は統計学的に有意であった ( $p = 0.021$ )。
- 試験 2 コホート 2（STP 併用を必須）では、ベースラインの癲癇発作回数（28 日間あたり）の範囲は約 3～200 回超であり、中央値は ZX008 0.5 mg/kg/日群で 14.0 回、プラセボ群で 10.7 回であった。平均癲癇発作回数（28 日間あたり）はプラセボ群に比べて 54.0%大きく減少し、その群間差は統計学的に有意であった ( $p < 0.001$ )。
- 試験 3 では、ベースラインの癲癇発作回数（28 日間あたり）の範囲は約 3～2700 回であり、中央値は ZX008 0.8 mg/kg/日群で 13.0 回、ZX008 0.2 mg/kg/日群で 18.0 回、プラセボ群で 12.7 回であった。平均癲癇発作回数（28 日間あたり）は、高用量である ZX008 0.8 mg/kg/日群でプラセボ群に比べて 64.8%大きく減少し、その群間差は統計学的に有意であった ( $p < 0.0001$ )。また、低用量である ZX008 0.2 mg/kg/日群ではプラセボ群に比べて 49.9%大きく減少し、その群間差は統計学的に有意であった ( $p < 0.0001$ )。
- 1503 試験の LTE-DB 解析対象集団では、癲癇発作回数（28 日間あたり）のコア試験ベースラインからの変化率の中央値は-62.9% ( $p < 0.001$ ) であった。一部の被験者は ZX008 を最長 24 ヶ月間投与された。

プラセボ対照試験（試験 1、試験 2 コホート 2 及び試験 3）の主要評価項目及び主な副次評価項目の結果を表 2.5-17 に示す。

表 2.5-17 主要評価項目及び主な副次評価項目（試験 1、試験 2 コホート 2、試験 3）

Efficacy Endpoint	Study 1			Study 2 Cohort 2		Study 3		
	Placebo	ZX008 0.2 mg/kg	ZX008 0.8 mg/kg	Placebo	ZX008 0.5 mg/kg + STP	Placebo	ZX008 0.2 mg/kg	ZX008 0.8 mg/kg
Total number of subjects	40	39	40	44	43	48	46	48
Median Baseline CSF	27.3	17.5	20.7	10.7	14.0	12.7	18.0	13.0
Median T+M CSF	22.0	12.6	4.7	11.4	5.2	12.0	6.6	3.1
Primary Endpoint								
Estimated T+M % Difference from Placebo in CSF		32.4%	62.3%		54.0%		49.9%	64.8%
P-value		0.021	< 0.001		< 0.001		< 0.0001	< 0.0001
Key Secondary Endpoints								
Percent achieving a $\geq$ 50% reduction from Baseline in CSF	12.5%	38.5%	67.5%	4.5%	53.5%	6.3%	45.7%	72.9%
P-value		0.009	< 0.001		< 0.001		0.0001	< 0.0001
Median longest convulsive seizure free interval (days)	9.5	15.0	25.0	13.0	22.0	10.0	18.5	30.0
P-value		0.035	< 0.001		0.004		0.0002	< 0.0001

Abbreviations: CSF = convulsive seizure frequency; CSR = clinical study report; STP = stiripentol; T+M = Titration + Maintenance.

Source: Study 1 CSR Table 14.2.1.2, Table 14.2.2.1, Table 14.2.3.1; Study 2 Cohort 2 CSR Table 14.2.1.2b, Table 14.2.2.1.1b, Table 14.2.3.1b; Study 3 CSR Table 14.2.1.2, Table 14.2.2.1, Table 14.2.3.1

痙攣発作回数（28日間あたり）がベースラインから50%以上減少した被験者の割合（50%以上レスポonder率）は、ZX008のいずれの用量群でもプラセボ群に比べて高く、その群間差は統計学的に有意であった。試験1の50%以上レスポonder率のプラセボ群との差はZX008 0.8 mg/kg/日群で55.0%、ZX008 0.2 mg/kg/日群で26.0%であった。試験2コホート2の50%以上レスポonder率のプラセボ群との差はZX008 0.5 mg/kg/日群で49.0%であった。試験3の50%以上レスポonder率のプラセボ群との差はZX008 0.8 mg/kg/日群で66.6%、ZX008 0.2 mg/kg/日群で39.4%であった。また、痙攣発作の最長無発作期間の中央値は、試験1では、プラセボ群に比べてZX008 0.8 mg/kg/日群で15.5日、ZX008 0.2 mg/kg/日群で5.5日長く、試験2コホート2ではプラセボ群に比べてZX008 0.5 mg/kg/日群で9.0日長く、試験3ではプラセボ群に比べてZX008 0.8 mg/kg/日群で20.0日、ZX008 0.2 mg/kg/日群で8.5日長かった。

痙攣発作回数（28日間あたり）の50%以上の減少は臨床的に意味があり、患者の全般的な健康に関与するものの、痙攣発作回数（28日間あたり）の75%以上の減少は治験責任医師によって顕著な治療効果であるとみなされた。ISE-DB-mITT集団の75%以上レスポonder率は、ZX008 0.8 mg/kg/日群で50.0%、ZX008 0.5 mg/kg/日群で34.9%、ZX008 0.2 mg/kg/日群で23.1%、プラセボ群で2.4%であった。さらに、T+M期に痙攣発作が完全消失又はほぼ消失（発作回数が0又は1回）した被験者の割合は、ZX008 0.8 mg/kg/日群で25.0%、ZX008 0.5 mg/kg/日群で11.6%、ZX008 0.2 mg/kg/日群で12.8%であり、プラセボ群では0%であった。試験3の75%以上レスポonder率は、ZX008 0.8 mg/kg/日群で47.9%、ZX008 0.2 mg/kg/日群で28.3%、プラセボ群で4.2%であった。さらに、T+M期に痙攣発作が完全消失又はほぼ消失（発作回数が0又は1回）した被験者の割合は、ZX008 0.8 mg/kg/日群で16.7%であり、ZX008 0.2 mg/kg/日群及びプラセボ群では0%であった。ドラベ症候群の発作の治療に使用される他の抗てんかん薬で、発作のほぼ消失に相当する治療効果は、無作為化比較対照試験の結果から得られていない。

痙攣発作回数の減少及び無発作期間の延長は、関連する併存疾患に大きな影響を与えるとともに、QOLにも大きな影響を与える可能性がある。患者及び家族の視点からみると、無発作期間が延長すれば入院のために学校を欠席することがなくなり、発作後状態の時間が短縮すれば発作後状態の影響による学習の支障がなくなり、家族は発作による中断の可能性を下げた活動計画を立てることができる（Buelow 2016）。

プラセボ対照試験（試験1、試験2コホート2、試験3）で、関連する併存疾患及びQOLに対するZX008の効果を、全般的な臨床状態（CGI-I）及びQOL（QOLCE、PedsQL）の副次評価項目を用いて評価した。さらに、認知機能（BRIEF）への影響は安全性の評価項目として評価されたが、ZX008投与による改善効果を示唆する結果が得られた。詳細な結果については、ISE（5.2.4項）及び試験3 CSR（11.1.5.9～11.1.5.13項、12.5.7項）を参照のこと。QOLの評価は、すべての疾患の臨床管理に重要であり、QOLの改善は臨床医にとって最も重要な治療目標の1つである（Brunklau 2011）。これらの副次評価項目の結果から、ZX008のベネフィットが示された。親／介護者及び治験責任医師がCGI-Iで臨床的に意味のある改善（「著明改善」又は「中等度改善」）と評価した被験者の割合は、ZX008のいずれの用量群でもプラセボ群に比べて高かった。CGI-Iの結果は、QOL全体（QOLCE及びPedsQLで評価）の改善が認められたことによって裏

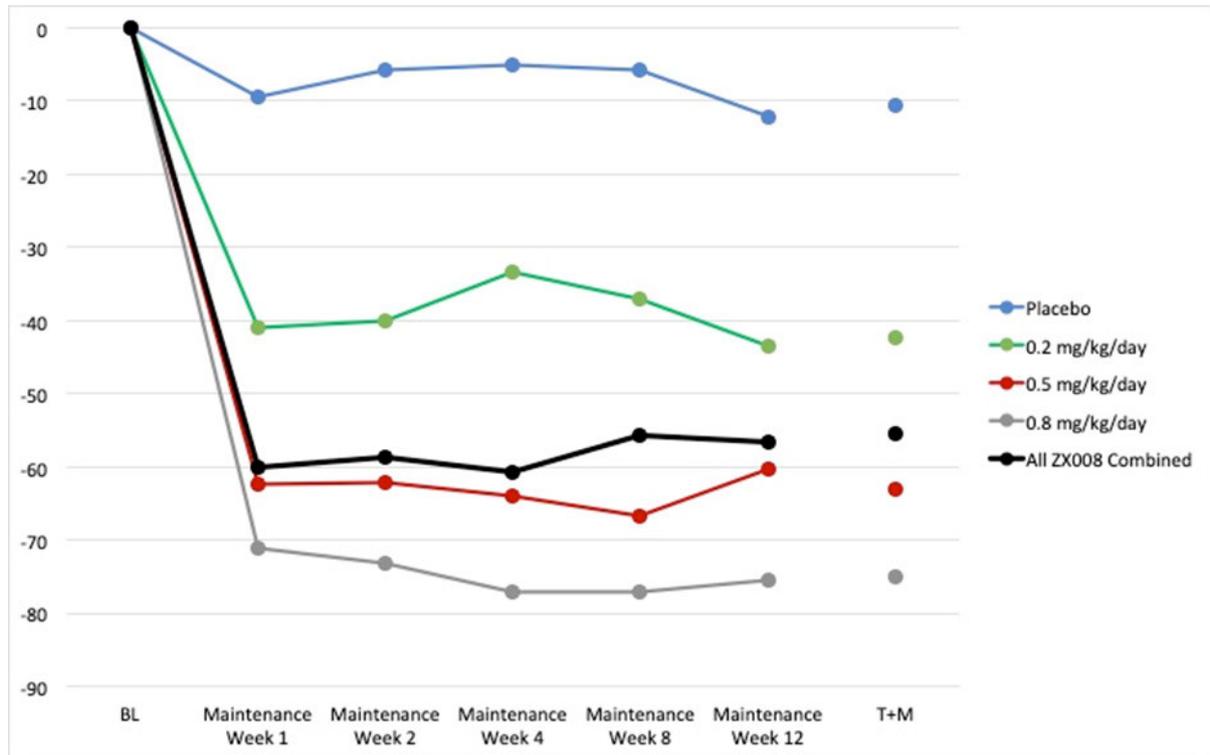
付けられた。QOLCE の複数のサブスケール及び QOL 全体スコアに、ZX008 0.8 mg/kg/日群でプラセボ群に比べて統計学的に有意な改善又は改善傾向が認められた。さらに、PedsQL 及び PedsQL 家族への影響モジュールの複数のスケールで、ZX008 のいずれの用量群でもプラセボ群に比べて有意な改善又は改善傾向が認められ、QOL に対する全体的な効果が裏付けられた。以上の結果から、患者及び家族の QOL 全体に対する ZX008 の効果を示すエビデンスが得られた。

抗てんかん薬の大部分は認知機能に負の影響を及ぼすことが知られている。全体的に、プラセボ対照試験（試験 1、試験 2 コホート 2 及び試験 3）のいずれも、ZX008 投与によって実行機能及び認知機能（BRIEF の認知評価尺度の 1 つ）の悪化が認められなかった。さらに、試験 1 及び試験 3 では、実行機能の改善を示す結果が得られた。試験 1 では、5 歳未満の ZX008 0.2 mg/kg/日群の被験者に Flexibility Index スコア（注意力をシフトしてある状況から別の状況に移行する能力及び情動反応を制御する能力）が改善したことが示され、5 歳以上の ZX008 0.8 mg/kg/日群及び ZX008 0.2 mg/kg/日群の被験者に Behavioral Regulation Index スコア（衝動を抑制する能力及び自分自身の行動を追跡する能力）が改善したことが示された。試験 3 では、5 歳以上の ZX008 0.2 mg/kg/日群の被験者に Metacognition Index スコア（開始、計画、組織化、自己監視及びワーキングメモリ保持の能力）及び Global Executive Composite スコア（包括的な実行機能を示すサマリースコア）が改善したことが示された。これらの認知能力の改善は、より高度な認知ができるようになる前兆を示す可能性があり、痙攣発作の顕著な減少及び発作後状態の時間の短縮は、この患者集団の認知に重要なベネフィットをもたらす可能性があるという仮説が裏付けられた。

プラセボ対照試験（試験 1、試験 2 コホート 2、試験 3）のベースライン期に多く認められた痙攣発作の発作型は、全般性強直間代発作、明確な運動徴候を伴う焦点性発作及び二次性全般化強直間代発作であった（ISE 5.2.1.3 項、試験 3 CSR 11.1.2.3 項）。全般性強直間代発作は、ドラベ症候群患者の SUDEP の主要な危険因子であり、全般性強直間代発作の発現回数の増加に伴い、SUDEP のリスクは上昇する（Harden 2017）。ZX008 は、全般性強直間代発作の減少に非常に効果的であり、ZX008 投与時のベースラインからの変化率の中央値は-47.2%~-90.8%であった。焦点性発作及び二次性全般化強直間代発作に対しても同様の効果が認められた。事後解析を実施し、fenfluramine を投与されたすべてのドラベ症候群患者集団の SUDEP の発現率と、Cooper ら（2016 年）の報告に基づいて予想したドラベ症候群患者の SUDEP の発現率を比較した。その結果、fenfluramine を投与されたドラベ症候群患者集団の SUDEP の発現率（1.7/1000 人年）は、Cooper らの報告に基づく SUDEP の発現率（9.3/1000 人年）に比べて顕著に低かった（Cross 2020）。

痙攣発作回数（28 日間あたり）の大きな減少が早期（ZX008 の目標用量での維持期の Week 1）に認められ、その減少は T+M 期を通して一貫して維持され（図 2.5-3、図 2.5-4）、さらに、2 年間の非盲検継続投与期を通して維持された（図 2.5-5）。

図 2.5-3 T+M 期の痙攣発作回数（28 日間あたり）のベースラインからの変化率の中央値（ISE-DB-mITT 集団）

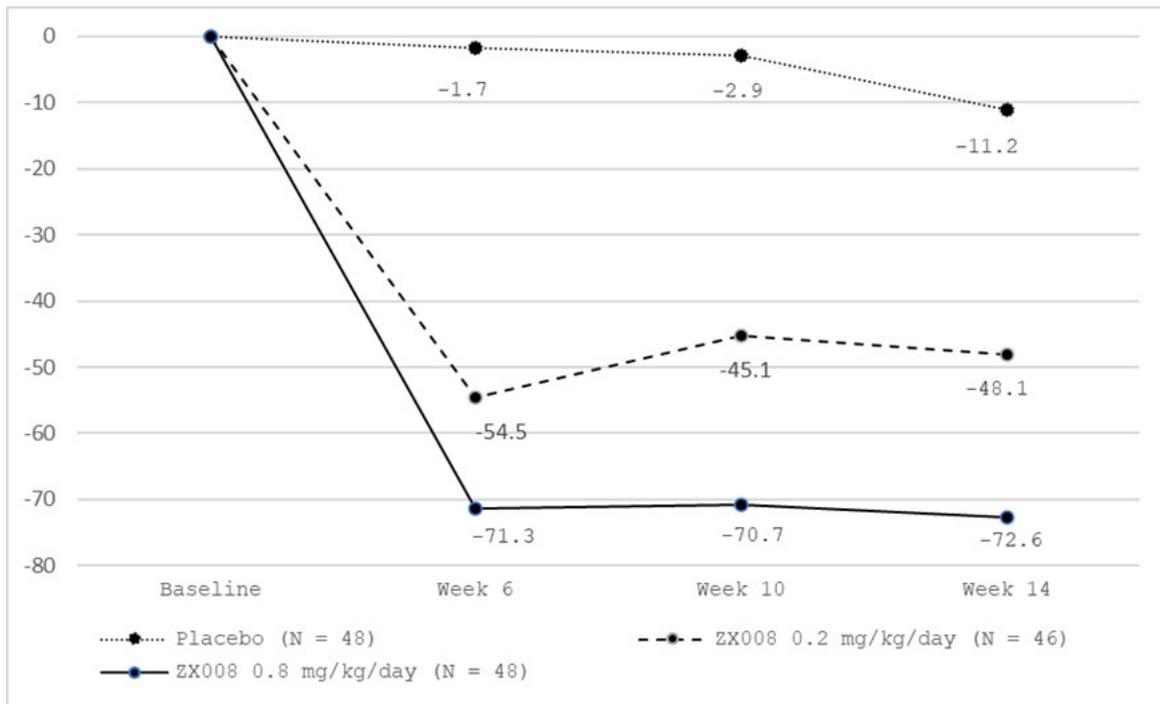


Abbreviations: BL = baseline; DB = double-blind; ISE = Integrated Summary of Efficacy; mITT = Modified Intent-to-Treat; T+M = Titration + Maintenance.

Maintenance Week 1 values are calculated from Study Day 1 to Day 7 of Maintenance.  
 Maintenance Week 2 values are calculated from Study Day 1 to Day 14 of Maintenance.  
 Maintenance Week 4 values are calculated from Study Day 1 to Day 28 of Maintenance.  
 Maintenance Week 8 values are calculated from Study Day 1 to Day 56 of Maintenance.  
 Maintenance Week 12 values are calculated from Study Day 1 to Day 84 of Maintenance.  
 T+M values are calculated from Study Day 1 to end of T+M period.

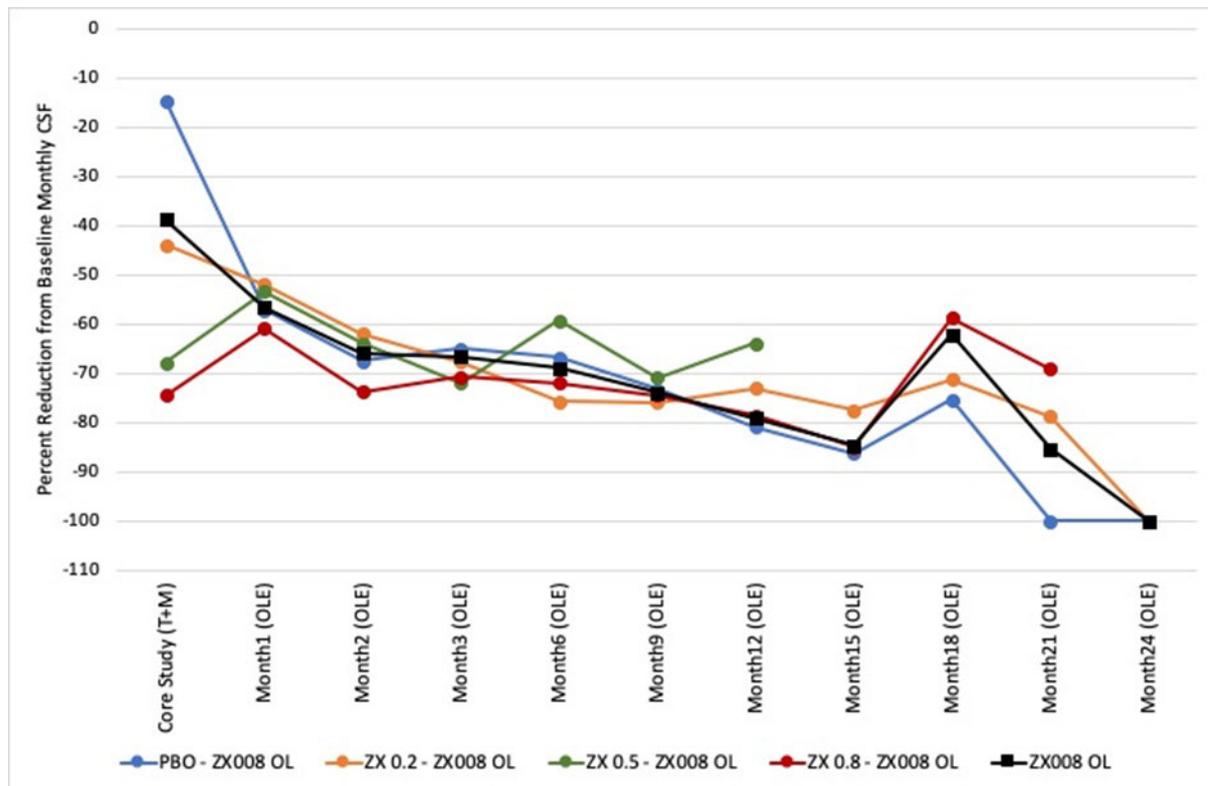
Source: ISE Figure 5

図 2.5-4 T+M 期の痙攣発作回数（28 日間あたり）のベースラインからの変化率の中央値（mITT 集団、試験 3）



Abbreviations: mITT = Modified Intent-to-Treat; T+M = Titration + Maintenance.  
Source: Study 3 CSR Figure 2

図 2.5-5 痙攣発作回数（28 日間あたり）のコア試験ベースラインからの変化率の中央値（LTE-DB 解析対象集団）



Abbreviations: CSF = convulsive seizure frequency; DB = double-blind; ISE = Integrated Summary of Efficacy; OL = open-label; OLE = open-label extension; LTE = long-term efficacy; PBO = placebo; T+M = Titration + Maintenance.

Source: ISE Figure 21

PK 曝露量と痙攣発作回数の変化率の関連を解析した結果、fenfluramine の曝露量が大きい被験者は、痙攣発作回数（28 日間あたり）のベースラインからの変化率が大きくなる傾向が示された（ISE 6.1 項）。さらに、前述したとおり、試験 1 で ZX008 0.2 mg/kg/日を投与し、曝露量が比較的小さい一部の被験者に痙攣発作回数の統計学的に有意な減少が認められた（T+M 期に痙攣発作が完全消失した 3 例を含む）。これらのデータは、申請する ZX008 の用法・用量（すなわち、低用量である 0.2 mg/kg/日から投与開始し、その後、個々の患者の反応に応じて最高用量 [STP 非併用下で 0.8 mg/kg/日、STP 併用下で 0.5 mg/kg/日] まで漸増する）を支持するものである。

試験 3 の日本人被験者（13 例）の有効性の結果は、試験 3 の全体集団とおおむね同様であった。ベースラインの痙攣発作回数（28 日間あたり）の範囲は約 5～118 回であり、中央値は ZX008 0.8 mg/kg/日群で 9.3 回、ZX008 0.2 mg/kg/日群で 62.0 回、プラセボ群で 12.0 回であった。平均痙攣発作回数（28 日間あたり）は、高用量である ZX008 0.8 mg/kg/日群でプラセボ群に比べて 73.9%大きく減少し、また、低用量である ZX008 0.2 mg/kg/日群ではプラセボ群に比べて 60.6%大きく減少した。50%以上レスポンド率は、ZX008 0.8 mg/kg/日群及び ZX008 0.2 mg/kg/日群で 100%であり、プラセボ群では 0%であった。75%以上レスポンド率は、ZX008 0.8 mg/kg/日群で 83.3%、ZX008 0.2 mg/kg/日群で 50.0%であり、プラセボ群では 0%であった。さらに、T+M 期に痙攣発作が完全消失又はほぼ消失（発作回数が 0 又は 1 回）した被験者の割

合は、ZX008 0.8 mg/kg/日群で 33.3%であり、ZX008 0.2 mg/kg/日群及びプラセボ群では 0%であった。また、痙攣発作の最長無発作期間の中央値は、プラセボ群に比べて ZX008 0.8 mg/kg/日群で 27.5 日、ZX008 0.2 mg/kg/日群で 15.0 日長かった。親/介護者及び治験責任医師が CGI-I で臨床的に意味のある改善（「著明改善」又は「中等度改善」）と評価した被験者の割合は、ZX008 のいずれの用量群でもプラセボ群に比べて高かった。

試験 3 の日本人被験者 13 例全例が 1503 試験に移行した。1503 試験の日本人被験者の結果では、痙攣発作回数（28 日間あたり）のコア試験ベースラインからの減少が非盲検継続投与期の Month 1 に認められ、減少は最長 12 ヶ月間維持された。非盲検継続投与期（Day 1～最終来院時）での痙攣発作回数（28 日間あたり）のコア試験ベースラインからの変化率の中央値は -79.3%であった。非盲検継続投与期の最終来院時に親/介護者及び治験責任医師が CGI-I で臨床的に意味のある改善（「著明改善」又は「中等度改善」）と評価した被験者の割合は、非盲検継続投与期の Month 1 から増加した。

全体として、本申請資料で示した有効性データ（発作減少に関する評価項目、発作以外の評価項目）は、ドラベ症候群に伴う発作の治療薬としての ZX008 の有効性が持続的、頑健かつ臨床的に意味があることを強く裏付けた。これらのデータから、ZX008 は、深刻なてんかん性脳症を有する患者に対して、重要で価値のある新しい治療選択肢を提供できることが示された。

#### 試験デザインの考察

試験 1 及び試験 3（1501 試験及び 1502 試験の治験実施計画書で実施）の試験デザインは同一であり、また、これらの 2 試験と試験 2 コホート 2 の試験デザインは非常に類似していた。これらの 3 試験には、ドラベ症候群患者集団を代表する被験者が組み入れられた。試験 1、試験 2 コホート 2 及び試験 3 はいずれも、米国、西ヨーロッパ、カナダ、オーストラリア及び日本の世界各国で実施された。これらの試験は、スクリーニング時点で 2～18 歳の被験者を評価するようにデザインされた。

試験 1、試験 2 コホート 2 及び試験 3 は、EMA の「Guideline on Clinical Investigation of Medicinal Products in the Treatment of Epileptic Disorders」（2010 年 7 月）（EMA 2010）に準拠してデザインされた。試験デザインの具体的な特徴の多くは、この患者集団を対象とした臨床試験で標準的なものであった（ISE 3 項参照）。これらの試験は、1 剤以上の抗てんかん薬を投与されている患者を対象に補助療法としての ZX008 を評価するためにデザインされており、主要評価項目は痙攣発作回数であった。発作は、親又は介護者によって eDiary に毎日記録された。

試験デザインは、抗てんかん療法の臨床試験で現在使用されている標準的なプラセボ対照試験デザインに従ったものであり、プラセボ対照のデザインによって標準治療に上乗せしたときの ZX008 の治療効果を推定した。

#### 試験対象集団と患者集団との関連性

プラセボ対照試験での無作為化のための選択基準は、6 週間のベースライン期に痙攣発作回数が 6 回以上（前半の 3 週間に 2 回以上、後半の 3 週間に 2 回以上）とした。ベースライン期に痙攣発作が一定の頻度で 6 回以上発現する集団は、ドラベ症候群の典型的な表現型であるコントロ

ール不能な痙攣発作を有する患者集団を表しており (Takayama 2014; Dravet 2005)、群発発作のみを発現する被験者及び発作が間欠的かつ発作回数が少ない被験者は除外された。

試験 1、試験 2 コホート 2 及び試験 3 のいずれも、すべての被験者は標準治療として抗てんかん薬を投与されている必要があり、試験参加時点で各被験者は標準治療を一定用量で受けていた。試験 2 コホート 2 では、100%の被験者が STP、94.3%が CLB、75.8%が VPA を併用投与された。試験 1 及び試験 3 では、STP の併用投与は不可とされており、多く併用投与された抗てんかん薬 (全体の 25%以上) は、試験 1 で VPA (バルプロ酸ナトリウム 23.5%、バルプロ酸セミナトリウム 21.8%、バルプロ酸 14.3%、ergenyl chrono 1.7%)、CLB (58.8%) 及びトピラマート (25.2%)、試験 3 で VPA (バルプロ酸 33.1%、バルプロ酸ナトリウム 24.6%、バルプロ酸セミナトリウム 14.1%、ergenyl chrono 0.7%)、CLB (56.3%)、レベチラセタム (28.2%) 及びトピラマート (26.8%) であった。一般的に処方される抗てんかん薬であるナトリウムチャンネル拮抗薬 (フェニトインやカルバマゼピンなど) は、併用禁止とした。

ドラベ症候群は、より年齢が低い患者の方が痙攣発作の回数及び重症度が高くなることが報告されている (Dravet 2011)。そのため、試験 1、試験 2 コホート 2 及び試験 3 では、年齢 (6 歳未満、6 歳以上) で層別し、被験者の 25%以上がいずれかの年齢グループに組み入れられるように無作為化し、年齢別の探索的な有効性評価を実施しやすくした。6 歳未満の被験者の割合は、試験 1 で 26.1%、試験 2 コホート 2 で 27.6%、試験 3 で 25.4%であった。試験 1、試験 2 コホート 2 及び試験 3 のいずれも、各年齢グループの被験者に ZX008 の効果が認められ、6 歳未満の一部の被験者に痙攣発作の完全消失又はほぼ消失が認められた。成人ドラベ症候群患者の痙攣発作に対する ZX008 の潜在的な有効性を評価するために、試験 1 及び試験 2 コホート 2 の 12 歳以上の被験者 63 例を対象とした部分集団解析を実施した。全体として、12 歳以上の被験者の結果は、すべての年齢グループの結果と同様であった。さらに、試験 1 及び試験 2 コホート 2 の 18 ~19 歳の被験者 7 例のデータを評価したところ、成人に対する ZX008 の有効性を示唆する結果であった。以上から、ZX008 は 2 歳以上の被験者に対して効果があることが裏付けられた。

また、ZX008 のいずれの用量群でも、ZX008 の効果は男性と女性で同様であった。全体として、痙攣発作回数 (28 日間あたり) の減少に男性と女性で差は認められず、男性及び女性ともに、T+M 期の痙攣発作回数 (28 日間あたり) は ZX008 のいずれの用量群でもプラセボ群に比べて統計学的に有意に減少した。

試験 3 及び 1503 試験の日本人被験者の結果は、外国人被験者の結果と同様であり、日本人被験者にも、ZX008 投与によって痙攣発作の顕著な減少が認められ、この減少は維持された。さらに、発作以外の評価項目である CGI-I で臨床的に意味のある改善が認められた。これらの結果から、ZX008 は日本人患者に対しても効果があることが裏付けられた。

### 2.5.6.3 リスク

fenfluramine 又は dexfenfluramine は中枢性セロトニン作動薬としての作用機序によって食欲抑制効果を発揮することから、肥満の治療薬として 1960 年代にフランスで使用が開始された。米国では、1973 年に fenfluramine が同じ適応で FDA によって承認された。しかし、fenfluramine と心

臓弁膜症との関連性が報告されたことを受けて、1997年に米国市場をはじめとする世界各国で fenfluramine の販売が中止された。fenfluramine の安全性と忍容性は、30年以上続く販売で十分に特定された。なお、ZX008 の臨床試験で用いられた用量は、肥満の治療薬として過去に処方された用量の2分の1から4分の1であった。

ZX008 の臨床試験では、食欲減退及び体重減少が ZX008 を投与された被験者でプラセボを投与した被験者に比べて多く報告された。食欲減退に用量依存性がみられ、ZX008 を STP と併用したときに多く発現したが、STP の確立した有害事象プロファイルから予測できないものではなかった。食欲減退及び体重減少による ZX008 の投与中止の頻度は少なく、ZX008 に適応し、ZX008 投与継続中にこれらの有害事象が短期間で発現及び消失していることを反映していると考えられた。大部分の患者は、非盲検継続試験終了時までには予想された値まで体重が増加した。さらに、ドラベ症候群の小児患者を対象とした試験では、食欲、食習慣及び成長に問題があることが示されており、このうち後者については内分泌異常が原因であると著者らは結論づけた (Eschbach 2017)。

ZX008 の臨床開発計画では、ドップラー型 ECHO を用いた集中的な心血管モニタリング計画を実施し、心臓弁膜症又は肺動脈性肺高血圧症をモニタリングした。ZX008 の臨床開発計画 (最長3年間の投与) で、心臓弁膜症又は肺動脈性肺高血圧症が発現した被験者は認められず、また、本申請資料の作成時点 (20██年██月) までに ZX008 の治験実施計画書の下で心臓弁膜症又は肺動脈性肺高血圧症が報告された被験者はいなかった。

肝酵素検査値の増加がベースライン時又はスクリーニング時に認められた。ベースライン時に正常範囲内であった少数の被験者で、一部の来院時に一貫性のない増加がみられたが、以降の来院時に正常範囲内に回復した。肝機能検査値の変化又は増加に一貫した傾向はみられず、投与群間で明らかな差はみられなかった。これらの結果から、薬物に関連した系統的な効果は示されず、長期にわたり医学的に疾患を有する小児集団で通常みられる所見と一致した。そのため、肝酵素増加で安全性シグナルはみられなかった。

fenfluramine 投与 (Delgado 1991; Van de Kar 1985) 及びてんかん発作 (Chen 2005) によるプロラクチン濃度の上昇は以前から報告されている。臨床試験の結果から、発作の有無にかかわらず、ZX008 の投与によって血中プロラクチン濃度が上昇することが示唆された。しかし、ZX008 群及びプラセボ群のいずれも、二重盲検投与期でみられたプロラクチン濃度の平均値及び中央値の上昇はすべて正常範囲内であった。

二重盲検投与期の血小板数の平均値は、全投与群でベースラインからわずかに減少したが、正常範囲内であった。VPA の併用投与時に血小板数が  $100 \times 10^9/L$  未満の被験者の層別解析に基づき、ZX008 を VPA と併用したとき、一部の被験者で血小板数が減少する可能性が示唆された。血小板数は VPA 投与により減少することが報告されている (Valproate 米国添付文書 2013)。しかし、VPA を併用投与した4例中2例で、ZX008 投与継続中に血小板数がベースライン時に回復又は正常範囲内となったため、本血小板数減少は一過性であると考えられる。別の1例では、2つの測定値が正常範囲外の低値であった。ZX008 の投与によって血小板数がわずかに減少する可

能性があるが、血小板数は正常範囲内、又は血小板数減少が一過性であり、ZX008 投与継続中に消失するため、安全性上のシグナルは検出されなかった。

fenfluramine を投与された成人患者（高血圧の既往歴を有さない患者を含む）に対して、高血圧クリーゼを含む著しい血圧上昇がまれに報告されている（Mabadeje 1975）。最長3年間の臨床試験では、ZX008 を投与された被験者に高血圧クリーゼの発現はみられなかった。

以上、安全性シグナルは認められず、また、新たに又は予期できない忍容性の問題も確認されなかった。ZX008 は、臨床開発計画で投与された最高 30 mg/日までの用量で許容可能な安全性プロファイル及び良好な忍容性が認められた。その後、独立データ安全性モニター委員会による定期的なデータレビューで安全性上の懸念は検出されておらず、臨床開発計画で認められたもの以外のリスクを示唆する市販後及び非臨床試験の知見は認められなかった。

### 2.5.6.3.1 臨床的安全性の要約

1503 試験の外国人被験者では、データカットオフ日時点までに 232 例が ZX008 を 1 回以上投与された。非盲検継続投与期間に ZX008 を 6 ヶ月超投与された被験者は 168 例、12 ヶ月超投与された被験者は 61 例であり、ZX008 の曝露期間の範囲は 58～634 日であった。ISS-ALL 解析対象集団（試験 3 の ZX008 の曝露データを含めない）で、ZX008 を 6 ヶ月以上投与された被験者は 157 例、ZX008 を 12 ヶ月以上投与された被験者は 100 例であり、ZX008 の曝露期間の範囲は 21～703 日であった。試験 3 では 94 例が ZX008 を 1 回以上投与され、ZX008 の曝露期間の範囲は 18～138 日であった。試験 3 の日本人被験者では、8 例が ZX008 を 1 回以上投与され、ZX008 の曝露期間の範囲は 86～120 日であった。1503 試験の日本人被験者では 13 例が ZX008 を 1 回以上投与され、ZX008 を 6 ヶ月以上投与された被験者は 6 例であり、非盲検継続投与期の ZX008 の曝露期間の範囲は 89～362 日であった。

ISS-DB-安全性解析対象集団を対象とした ZX008 のいずれかの用量群で発現割合が 8%以上、かつ ZX008 のいずれかの用量群の発現割合がプラセボ群に比べて高い TEAE を表 2.5-10 に示す。試験 3 での ZX008 のいずれかの用量群で発現割合が 8%以上、かつ ZX008 のいずれかの用量群の発現割合がプラセボ群に比べて高い TEAE を表 2.5-11 に示す。

ISS-DB-安全性解析対象集団の ZX008 群でよくみられた TEAE（ZX008 のいずれかの用量群の発現割合が 10%以上かつプラセボ群に比べて高い TEAE）は、血中ブドウ糖減少、気管支炎、便秘、食欲減退、下痢、心エコー像異常（非病的逆流に限定）、転倒、疲労、嗜眠、発熱、傾眠、てんかん重積状態、振戦、上気道感染、嘔吐及び体重減少であった。同様に、試験 3 の ZX008 群でよくみられた TEAE（ZX008 のいずれかの用量群の発現割合が 10%以上かつプラセボ群に比べて高い TEAE）は下痢、疲労、発熱、血中ブドウ糖減少、心エコー像異常（非病的／生理学的逆流に限定）、食欲減退、傾眠及び振戦であった。

非盲検継続試験（1503 試験）の外国人を対象とした中間解析結果では、よくみられた TEAE は、食欲減退、下痢、心エコー像異常（軽微な逆流又は生理学的逆流に限定）、インフルエンザ、鼻咽頭炎、発熱、痙攣発作及び上気道感染であった。1503 試験の日本人を対象とした中間

解析結果では、2例以上に発現した TEAE は、傾眠、抗痙攣剤濃度増加、食欲減退及び体重減少であった。

プラセボ対照試験（試験 1、試験 2 コホート 2、試験 3）及び非盲検継続試験（1503 試験）で報告された有害事象の大部分が、ZX008 と同じ分類に属する他の薬剤でよくみられる有害事象及び／又は fenfluramine に関連する既知の有害事象（食欲減退、体重減少、嗜眠、傾眠、疲労など）であった。これらのよくみられた有害事象の多くは、ドラベ症候群患者集団に処方されている多くの他の抗てんかん薬でもよくみられる有害事象であるため、すでに臨床現場で定期的にモニタリングされている。

全体として、100 人年あたりの発現率が最も高い有害事象は、曝露期間にかかわらず、臨床開発計画を通して認められた有害事象と同様であり、fenfluramine と関連又は検討した年齢層及び疾患に関連した既知の有害事象であった。LTS-DB 解析対象集団を対象に二重盲検投与期及び非盲検継続投与期で 100 人年あたりの発現率が併合 ZX008 群で 20/100 人以上の TEAE は、食欲減退 (35.00/100 人年)、発熱 (31.50/100 人年)、下痢 (28.00/100 人年)、心エコー像異常（多くは病的変化ではなく軽微であった）(23.62/100 人年) 及び上咽頭炎 (20.12/100 人年) であった。100 人年あたりの発現率が ZX008 0.5 mg/kg/日群で 20/100 人以上の TEAE は、便秘、下痢、疲労、発熱、上咽頭炎、心エコー像異常（多くは病的変化ではなく軽微であった）、体重減少、食欲減退、てんかん重積状態及び振戦であった。

ISS-ALL 解析対象集団を対象とした二重盲検投与期及び非盲検継続投与期で、最もよくみられた重篤な TEAE の SOC は「神経系障害」であった。SOC「神経系障害」の重篤な TEAE には、痙攣発作 (ZX008 0.8 mg/kg/日群で 2.5%、ZX008 0.5 mg/kg/日群で 2.3%、ZX008 0.2 mg/kg/日群で 2.6%、プラセボ群で 6.0%、ZX008 非盲検群で 5.2%、以下同順)、てんかん重積状態 (5.0%、7.0%、2.6%、2.4%、2.3%) が含まれた。全身性强直性間代性発作の重篤な TEAE がプラセボ群の 2 例 (2.4%) に発現したが、その他の投与群には発現しなかった。ISS-DB-安全性解析対象集団で、傾眠の重篤な TEAE が ZX008 0.8 mg/kg/日群の 1 例 (2.5%) に発現し、嗜眠の重篤な TEAE が ZX008 0.8 mg/kg/日群の 1 例 (2.5%) 及び ZX008 0.5 mg/kg/日群の 1 例 (2.3%) に発現した。試験 3 では、SOC「神経系障害」の重篤な TEAE の発現割合は少なく、ZX008 群とプラセボ群で同程度であった。痙攣発作の重篤な TEAE が 0.2 mg/kg/日群の 1 例 (2.2%) 及びプラセボ群の 1 例 (2.1%) に、てんかん重積状態の重篤な TEAE が ZX008 0.2 mg/kg/日群の 1 例 (2.2%) に発現した。てんかんにおける原因不明の突然死の重篤な TEAE がプラセボ群の 1 例 (2.1%) に発現した。1503 試験の外国人を対象とした中間解析及び日本人を対象とした中間解析では、傾眠又は嗜眠の重篤な TEAE が発現した被験者はいなかった。

試験 1 で、食欲減退及び体重減少の重篤な TEAE が ZX008 0.8 mg/kg/日群の 1 例に認められた（同一被験者。体重の減少率は 7%未満であり、合計で 1 kg 未満減少した）。試験 2 コホート 2、試験 3、並びに 1503 試験の外国人を対象とした中間解析及び日本人を対象とした中間解析では、食欲減退又は体重減少の重篤な TEAE が発現した被験者はいなかった。

ドラベ症候群に対する ZX008 の臨床開発計画で、死亡が 4 例に報告された。いずれも SUDEP に関連し、治験薬との因果関係は否定された。なお、ドラベ症候群患者の SUDEP 発現率は 9.32 /1000 人年 (98% CI : 4.46~19.45) であった (Cooper 2016)。

有害事象により中止に至った被験者は少なかった。試験 1 では、治験薬の投与中止に至った TEAE が 5 例 (12.5%) (いずれも ZX008 0.8 mg/kg/日群) に認められた。5 例のうち 4 例の事象 (1 例の下痢及び嗜眠、1 例の傾眠、食欲減退及び体重減少、1 例の傾眠、1 例の攻撃性) は治験薬との因果関係があると判断された。試験 2 コホート 2 では、ZX008 0.5 mg/kg/日群の 2 例 (4.7%) 及びプラセボ群の 1 例 (2.3%) に治験薬の投与中止に至った TEAE が認められた。ZX008 0.5 mg/kg/日群の 2 例の事象 (1 例の運動失調及び構語障害、1 例の食欲減退) はいずれも治験薬との因果関係があると判断された。試験 3 では、ZX008 0.8 mg/kg/日群の 2 例 (4.2%)、ZX008 0.2 mg/kg/日群の 1 例 (2.2%)、プラセボ群の 1 例 (2.1%) に、試験中止に至った TEAE が認められた。このうち、プラセボ群の 1 例は治験薬との因果関係がある心エコー像異常の TEAE によって試験を中止し、ZX008 0.8 mg/kg/日群の 1 例 (日本人被験者) は治験薬との因果関係がある傾眠の TEAE によって試験を中止した。1503 試験の外国人を対象とした中間解析結果では、治験薬の投与中止に至った TEAE が 5 例 (2.2%) に認められ、このうち 3 例の事象 (1 例の全身性强直性間代性発作の増悪、1 例の食欲減退及び体重減少、1 例の食欲減退及び異常行動) が治験薬との因果関係があると判断された。1503 試験の日本人を対象とした中間解析結果では、TEAE によって治験薬の投与中止に至った被験者はいなかった。全体的に有害事象によって中止に至った被験者の割合が低く、有害事象の大部分は特定可能で、適切な介入又は時間の経過とともに順応することで管理できる可能性が高く、ベネフィットがリスク/忍容性を上回っていることが示唆された。

### 2.5.6.3.2 重要な潜在的リスク

#### 心臓弁膜症及び肺動脈性肺高血圧症

過去に、fenfluramine は 60~120 mg/日 (ドラベ症候群に対する申請最高用量の 2~4 倍) の用量で心毒性と関連することが報告されたため、血管性心疾患及び肺動脈性肺高血圧症が ZX008 で評価すべき重要な潜在的リスクとなった。ISS 及び CV ISS (ISS Appendix 6) に示したとおり、ZX008 の臨床開発計画の安全性モニタリングに定期的なドップラー型 ECHO 検査を含め、心臓弁膜症及び肺動脈性肺高血圧症をモニタリングしている。最長 3 年間投与したときに心臓弁膜症又は肺動脈性肺高血圧症が発現した被験者はおらず、本申請書の作成時点 (20 年 月) でもこれらの事象が発現した被験者はいなかった。さらに、本臨床開発計画は、ドップラー型 ECHO が心臓弁膜症及び肺動脈性肺高血圧症のモニタリングに有効なツールであることを支持している。なお、1503 試験の中間解析のデータカットオフ日 (2018 年 3 月 13 日) 以降の Month 15 (Day 467) に、1 例 (試験 1 で ZX008 0.2 mg/kg/日群に割り付けられ、1503 試験に移行した被験者) で軽度の大動脈弁逆流の所見が確認された。しかし、本被験者では経食道 ECHO 検査及び CT 血管造影を含む詳細な診断評価後に逆流の兆候なしの正常な大動脈弁機能が確認された。詳細な叙述は、Day 120 Safety Update の付録に添付した。

試験 1 及び試験 3 では、治験実施計画書の規定に従い、すべての兆候なし以外の ECHO 検査結果を注目すべき有害事象として記録し、有害事象ログに入力した。試験 1 では、心エコー像異常の有害事象が発現した被験者は全体で 21 例 (17.6%) であり、その内訳は ZX008 0.8 mg/kg/日群で 9 例 (22.5%)、ZX008 0.2 mg/kg/日群で 7 例 (17.9%)、プラセボ群で 5 例 (12.5%) であった。試験 3 では、心エコー像異常の TEAE が発現した被験者は ZX008 0.8 mg/kg/日群で 8 例 (16.7%)、ZX008 0.2 mg/kg/日群で 11 例 (23.9%)、プラセボ群で 5 例 (10.4%) であった。心エコー像異常は、軽微な僧帽弁逆流、軽度の僧帽弁逆流又は軽微な大動脈弁逆流であり、いずれも非病的所見であった。

ISS-DB-安全性解析対象集団及び 1503 試験の外国人を対象とした中間解析での軽微な僧帽弁逆流、軽度の僧帽弁逆流及び軽微な大動脈弁逆流の有害事象を表 2.5-12 に示す。全体として、軽微な僧帽弁逆流及び軽微な大動脈弁逆流の発現割合は、文献で報告された正常健康小児で報告された有病率 (Webb 2015; Colan 2020) と同程度又は低かった。軽度の僧帽弁逆流は、試験 2 コホート 2 の 1 例及び試験 3 の 1 例に認められた。試験 2 コホート 2 の 1 例はスクリーニング時にすでに軽度の僧帽弁逆流が認められており、誤って試験に登録された。試験 3 の 1 例は Visit 8 に軽度の病的でない僧帽弁逆流が認められたが、僧帽弁の形態学的な異常はみられなかった。軽微な僧帽弁逆流 (病的ではなく正常な生理学的所見) は、プラセボ群に比べて ZX008 の各用量群で多く認められたが、臨床開発計画で最長 3 年間定期的実施した ECHO 検査では、軽微な弁逆流と弁逆流の兆候なしとの間で変動しており、疾患の前兆は認められなかった。僧帽弁逆流と ZX008 の長期投与、用量、曝露期間又は血漿中濃度との間に関連は認められなかった。試験 3 及び 1503 試験の日本人を対象とした中間解析結果では、心臓弁膜症及び肺動脈性肺高血圧症を示す臨床所見及び ECHO 所見は認められなかった。

肺動脈収縮期圧 (PASP) を測定することにより、肺高血圧症の評価を行った。ISS-DB 解析対象集団では、いずれの投与群でも PASP のベースラインからの増加が認められたが、変化量は小さく (4 mmHg 未満)、三尖弁ジェット速度を用いて算出した PASP の変動予測値 (最大 10 mmHg) よりも小さかった。いずれの投与群でも、PASP の最大値は 35 mmHg 未満であり、肺動脈性肺高血圧症を示さなかった。LTS-DB 解析対象集団では、PASP が 35 mmHg 超であったのは 2 例であった。これら異常値は ECHO の再検査で認められず、評価した心臓専門医によりいずれの被験者も肺動脈性肺高血圧症ではないと判断された。試験 3 では、PASP が 35 mmHg 超であったのは ZX008 0.8 mg/kg/日群の 1 例であった。本被験者の PASP は、Visit 1 (Day -30) に 28.8 mmHg、計画された評価時期でない Day 68 に 33.4 mmHg、Visit 12 (Day 97) に 16.1 mmHg (正常範囲内) であった。1503 試験の日本人を対象にした中間解析では、PASP が 35 mmHg 超の被験者は認められなかった。

### 2.5.6.3.3 特別な患者集団、乱用、離脱症状及び曝露解析

特別な患者集団を解析した結果、6 歳未満の被験者の ZX008 の忍容性及び安全性は、6 歳以上の被験者と同様であった。性別で評価した場合も、被験者集団間で差は認められなかった。

ZX008 の臨床開発計画のデータ、並びに成人に対する食欲抑制剤としての fenfluramine の過去の広範な使用実績及び動物実験のデータから、乱用の可能性がないことが示された。さらに、治



又は時間の経過とともに改善する可能性が高く、治験責任医師及び親／介護者の見解として ZX008 のベネフィットが忍容上の問題を上回っていることが示唆された。重要な点として、心毒性の安全性シグナルは確認されず、現在までに心臓弁膜症又は肺動脈性肺高血圧症が発現した被験者はいなかった。

#### 2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

ZX008 のベネフィット・リスクを評価した結果、ZX008 は、ドラベ症候群患者に対して大きなベネフィットを持続してもたすが、重大な副作用リスクが低いことが示された。ZX008 のいずれの用量群でも、頑健で統計学的に有意かつ臨床的に意味のある痙攣発作回数の減少が認められ、安全性及び忍容性プロファイルは全体的に良好であった。データを総合すると、2歳以上のドラベ症候群患者に対して ZX008 の治療上のベネフィットがリスクを上回ることが示された。

第 III 相、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、固定用量試験 3 試験（試験 1、試験 2 コホート 2、試験 3）では、ZX008 投与によって痙攣発作回数がプラセボ投与に比べて統計学的に有意に減少し、無発作期間が延長した。また、ZX008 を投与された被験者の一部に痙攣発作の完全消失又はほぼ消失（発作回数 0 又は 1 回）が認められた。痙攣発作に対する ZX008 の頑健な効果は臨床的に意味のあるものであり、これは、全般的な臨床状態に対して臨床的に意味のある肯定的な評価が得られ、QOL 指標が改善し、認知機能が悪化しなかったことによって示された。

ZX008 の臨床開発計画で、ドラベ症候群患者に ZX008 を最高 30 mg/日までの用量で投与したときの安全性プロファイルは許容できるものであり、良好な忍容性が示された。ZX008 の臨床開発計画で報告された有害事象の多くは、一般的な抗てんかん薬でよくみられる有害事象であり、特に、本患者集団でよくみられる有害事象であった。そのため、臨床現場で、有害事象の大部分を定期的にモニタリングすることは容易である。ZX008 の副作用を監視するために、定期的に医薬品安全性監視活動を行うことを提案する。

ZX008 の重要な潜在的リスクは心臓弁膜疾患及び肺動脈性肺高血圧症である。ZX008 の臨床開発計画の安全性モニタリングに、定期的なドップラー型 ECHO 検査を含めており、心臓弁膜症及び肺動脈性肺高血圧症をモニタリングしている。いずれの試験でも（最長 2 年間の投与）、心臓弁膜症又は肺動脈性肺高血圧症が発現した被験者はおらず、本申請書の作成時点（20■年■月）でもこれらの事象が発現した被験者はいなかった。さらに、これらのデータは、ドップラー型 ECHO が心毒性のモニタリングに有効なツールであることを示している。

ZX008 の臨床開発計画で得られたデータをまとめると、ZX008 投与によって、頑健で統計学的に有意かつ臨床的に意味のある痙攣発作回数の減少が持続的に認められ、この減少は、全般的な QOL などの発作以外の評価項目にベネフィットをもたらすことが示された。ZX008 は許容できる安全性プロファイルを有し、検討した用量で良好な忍容性が示された。さらに、新たな安全性上のシグナルは確認されず、最長 2 年間の投与で心毒性が発現した被験者はいなかった。定期的な医薬品安全性監視活動は、特定されたリスク及び潜在的なリスクの監視に十分である

と考えた。以上より、ドラベ症候群患者の痙攣発作に対する ZX008 の治療上のベネフィットはリスクを上回ることが強く示された。

---

### 2.5.7 参考文献

- Acha J, Pérez A, Davidson DJ, et al. Cognitive characterization of children with Dravet syndrome: A neurodevelopmental perspective. *Child Neuropsychol.* 2014;21(5):693-715.
- Andersen T, Astrup A, Quaade F. Dexfenfluramine as adjuvant to a low-calorie formula diet in the treatment of obesity: a randomized clinical trial. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1992;16(1):35-40.
- Andrade DM, Hamani C, Lozano AM, et al. Dravet syndrome and deep brain stimulation: seizure control after 10 years of treatment. *Epilepsia.* 2010;51(7):1314-6.
- Aras LM, Isla J, Mingorance-Le Meur A. The European patient with Dravet syndrome: results from a parent-reported survey on antiepileptic drug use in the European population with Dravet syndrome. *Epilepsy Behav.* 2015;44:104-9.
- Bailey LD, Gammaitoni AR, Galer BS, et al. Impact of severe rare childhood epilepsy on siblings under 18 years of age. *European Congress on Epilepsy (ECE), Vienna, Austria, August 26-30, 2018.*
- Barceloux DG. *Medical Toxicology of Drug Abuse: Synthesized Chemicals and Psychoactive Plants.* Hoboken, New Jersey, USA, John Wiley & Sons. (2 February 2012). pp. 255-262.
- Bever KA, Perry PJ. Dexfenfluramine hydrochloride: An anorexigenic agent. *Am J Health Syst Pharm.* 1997;54(18):2059-72.
- Bigelow GE, Griffiths RR, Liebson I, et al. Double-blind evaluation of reinforcing and anorectic actions of weight control medications. Interaction of pharmacological and behavioral treatments. *Arch Gen Psychiatry.* 1980;37(10):1118-23.
- Bremer JM, Scott RS, Lintott CJ. Dexfenfluramine reduces cardiovascular risk factors. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1994;18(4):199-205.
- Bruce RB, Maynard WR Jr. Fenfluramine metabolism. *J Pharm Sci.* 1968;57(7):1173-6.
- Brunklaus A, Dorris L, Zuberi SM. Comorbidities and predictors of health-related quality of life in Dravet syndrome. *Epilepsia.* 2011;52(8):1476-82.
- Brunklaus A, Ellis R, Reavey E, et al. Prognostic, clinical and demographic features in SCN1A mutation-positive Dravet syndrome. *Brain.* 2012;135(Pt 8):2329-36.
- Buelow JM, Shafer P, Shinnar R, et al. Perspectives on seizure clusters: Gaps in lexicon, awareness, and treatment. *Epilepsy Behav.* 2016;57(Pt A):16-22.
- Caccia S, Ballabio M, Guiso G, et al. Species differences in the kinetics and metabolism of fenfluramine isomers. *Arch Int Pharmacodyn Ther.* 1982;258(1):15-28.
- Caccia S, Conforti I, Duchier J, et al. Pharmacokinetics of fenfluramine and norfenfluramine in volunteers given D- and DL-fenfluramine for 15 days. *Eur J Clin Pharmacol.* 1985;29(2):221-4.
- Campbell JD, Whittington MD, Kim CH, et al. Assessing the impact of caring for a child with Dravet syndrome: Results of a caregiver survey. *Epilepsy Behav.* 2018;80:152-6.
- Caraballo RH. Nonpharmacologic treatments of Dravet syndrome: focus on the ketogenic diet. *Epilepsia.* 2011a;52 Suppl 2:79-82.
- Caraballo R, Vaccarezza M, Cersósimo R, et al. Long-term follow-up of the ketogenic diet for refractory epilepsy: multicenter Argentinean experience in 216 pediatric patients. *Seizure.* 2011b;20(8):640-5.
-

- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Cardiac valvulopathy associated with exposure to fenfluramine or dexfenfluramine: U.S. Department of Health and Human Services interim public health recommendations, November 1997. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1997;46(45):1061-6.
- Ceulemans B, Boel M, Claes L, et al. Severe myoclonic epilepsy in infancy: toward an optimal treatment. *J Child Neurol.* 2004;19(7):516-21.
- Ceulemans B, Boel M, Leysens K, et al. Successful use of fenfluramine as an add-on treatment for Dravet syndrome. *Epilepsia.* 2012;53(7):1131-9.
- Ceulemans B, Schoonjans AS, Marchau F, et al. Five-year extended follow-up status of 10 patients with Dravet syndrome treated with fenfluramine. *Epilepsia.* 2016;57(7):e129-34.
- Chen DK, So YT, Fisher RS. Use of serum prolactin in diagnosing epileptic seizures: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2005;65(5):668-75.
- Cheymol G, Weissenburger J, Poirier JM, et al. The pharmacokinetics of dexfenfluramine in obese and non-obese subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 1995;39(6):684-7.
- Chiron C, Dulac O. The pharmacologic treatment of Dravet syndrome. *Epilepsia.* 2011;52 Suppl 2:72-5.
- Choi YJ, Kim JH, Koo JK, et al. Prevalence of renal dysfunction in patients with cirrhosis according to ADQI-IAC working party proposal. *Clin Mol Hepatol.* 2014;20(2):185-91.
- Chow CC, Ko GT, Tsang LW, et al. Dexfenfluramine in obese Chinese NIDDM patients. A placebo-controlled investigation of the effects on body weight, glycemic control, and cardiovascular risk factors. *Diabetes Care.* 1997;20(7):1122-7.
- Clausing P, Newport GD, Bowyer JF. Fenfluramine and norfenfluramine levels in brain microdialysate, brain tissue and plasma of rats administered doses of d-fenfluramine known to deplete 5-hydroxytryptamine levels in brain. *J Pharmacol Exp Ther.* 1998;284(2):618-24.
- Colan SD, Sleeper LA. Longitudinal Variation in Presence and Severity of Cardiac Valve Regurgitation in Healthy Children. *J Am Soc Echocardiogr.* 2020;33(11):1400-6.
- Connolly HM, Crary JL, McGoon MD, et al. Valvular heart disease associated with fenfluramine-phentermine. *N Engl J Med.* 1997;337(9):581-8. Erratum in: *N Engl J Med.* 1997;337(24):1783.
- Connolly MB. Dravet Syndrome: Diagnosis and long-term course. *Can J Neurol Sci.* 2016;43 Suppl 3:S3-8.
- Cooper MS, Mcintosh A, Crompton DE, et al. Mortality in Dravet syndrome. *Epilepsy Res.* 2016;128:43-7.
- Court JM. A trial of fenfluramine in children with obesity associated with reduced muscle activity. *S Afr Med J.* 1972;46(6):132-3.
- Cross JH, Galer BS, Gil-Nagel A, et al. Impact of FINTEPLA (fenfluramine) on the incidence rate of SUDEP in patients with Dravet syndrome. Presented in Zogenix Scientific Exhibit at AES2020 (Virtual 74th American Epilepsy Society Annual Meeting); 06 Dec 2020; virtual meeting at <https://meeting.aesnet.org/>. The poster is posted on Zogenix' website: <https://www.zogenix.com/news-releases/scientific-posters-publications/>.
- Cross JH, Caraballo RH, Nabbout R, et al. Dravet syndrome: Treatment options and management of prolonged seizures. *Epilepsia.* 2019;60 Suppl 3:S39-S48.
-

- de Lange IM, Gunning B, Sonsma ACM, et al. Influence of contraindicated medication use on cognitive outcome in Dravet syndrome and age at first afebrile seizure as a clinical predictor in SCN1A-related seizure phenotypes. *Epilepsia*. 2018;59(6):1154-65.
- Delgado PL, Charney DS. Neuroendocrine challenge tests in affective disorders: implications for future pathophysiological investigations. in *Biological Aspects of Affective Disorders*, Copyright © 1991 Elsevier Ltd.
- De Liso P, Chemaly N, Laschet J, et al. Patients with Dravet syndrome in the era of stiripentol: A French cohort cross-sectional study. *Epilepsy Res*. 2016;125:42-6.
- Devinsky O, Cross JH, Laux L, et al. Trial of cannabidiol for drug-resistant seizures in the Dravet syndrome. *N Engl J Med*. 2017;376(21):2011-20.
- Ditschuneit HH, Flechtner-Mors M, Adler G. The effects of dexfenfluramine on weight loss and cardiovascular risk factors in female patients with upper and lower body obesity. *J Cardiovasc Risk*. 1996;3(4):397-403.
- Dravet C, Bureau M, Guerrini R, et al. Severe myoclonic epilepsy in infants. In: *Pediatric Epilepsy*. Eds: M Duchowny, JH Cross, A Arzimanoglou, McGraw-Hill Medical, 1992;2nd ed:7588.
- Dravet C, Bureau M, Oguni H, et al. Severe myoclonic epilepsy in infancy: Dravet syndrome. *Adv Neurol*. 2005;95:71-102.
- Dravet C. Dravet syndrome history. *Dev Med Child Neurol*. 2011;53 Suppl 2:1-6.
- Dravet C. Severe myoclonic epilepsy in infants and its related syndromes. *Epilepsia*. 2000;41 Suppl 9:7.
- Dravet Syndrome Foundation, Inc. North American Consensus Presentation & Treatment for Physicians. <https://www.dravetfoundation.org/what-is-dravet-syndrome/nac/>. Accessed November 2021.
- Dressler A, Trimmel-Schwahofer P, Reithofer E, et al. Efficacy and tolerability of the ketogenic diet in Dravet syndrome - Comparison with various standard antiepileptic drug regimen. *Epilepsy Res*. 2015;109:81-9.
- Ekman G, Miranda-Linné F, Gillberg C, et al. Fenfluramine treatment of twenty children with autism. *J Autism Dev Disord*. 1989;19(4):511-32.
- Elliott BW. A collaborative investigation of fenfluramine. Anorexigenic with sedative properties. *Curr Ther Res Clin Exp*. 1970;12(8):502-15.
- Eschbach K, Scarbro S, Juarez-Colunga E, et al. Growth and endocrine function in children with Dravet syndrome. *Seizure* 2017;52:117-22.
- European Medicines Agency (EMA). Committee for Proprietary Medicinal Products, 1999.
- European Medicines Agency (EMA). Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of epileptic disorders. 2010.
- European Medicines Agency (EMA). Public summary of opinion on orphan designation. Fenfluramine hydrochloride for the treatment of Dravet syndrome. 2014.  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Orphan\\_designation/2014/01/WC500159909.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2014/01/WC500159909.pdf)
- European Medicines Agency (EMA). Reflection paper on the use of extrapolation in the development of medicines for paediatrics. October 2018.
-

- Food and Drug Administration (FDA). General Clinical Pharmacology Considerations for Pediatric Studies for Drugs and Biological Products. Guidance for Industry. US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration (CDER). December 2014. (<https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm425885.pdf>).
- Food and Drug Administration (FDA). Bioanalytical Method Validation. Guidance for Industry. US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration (CDER and CVM). May 2018. (<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm070107.pdf>).
- Food and Drug Administration (FDA). In Vitro Drug Interaction Studies—Cytochrome P450 Enzyme- and Transporter-Mediated Drug Interactions Guidance for Industry. US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration (CDER). 2020. Available at: <https://www.fda.gov/media/134582/download>.
- Food and Drug Administration (FDA). Fintepla (fenfluramine) Summary Basis of Approval, 2020.
- Federal Register. Schedules of Controlled Substances: Proposed Removal of Fenfluramine From the Controlled Substances Act; Correction. A Proposed Rule by the Drug Enforcement Administration on May 19, 1997.
- Fintepla® Prescribing Information US 2020.
- Franz CC, Hildbrand C, Born C, et al. Dose adjustment in patients with liver cirrhosis: impact on adverse drug reactions and hospitalizations. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013;69(8):1565-73.
- Fujiwara T. Clinical spectrum of mutations in SCN1A gene: severe myoclonic epilepsy in infancy and related epilepsies. *Epilepsy Res*. 2006;70 Suppl 1:S223-30.
- Gataullina S, Dulac O. Is epilepsy the cause of comorbidities in Dravet syndrome? *Dev Med Child Neurol*. 2017a;60(1):8.
- Gataullina S, Dulac O. From genotype to phenotype in Dravet disease. *Seizure*. 2017b;44:58-64.
- Gentsch K, Heinemann U, Schmitz B, et al. Fenfluramine blocks low-Mg<sup>2+</sup>-induced epileptiform activity in rat entorhinal cortex. *Epilepsia*. 2000;41(8):925-8.
- Grugni G, Guzzaloni G, Ardizzi A, et al. Dexfenfluramine in the treatment of juvenile obesity. *Minerva Pediatr*. 1997;49(3):109-17.
- Guo L, Chen Y, Zhao R, et al. Allosteric modulation of sigma-1 receptors elicits anti-seizure activities. *Br J Pharmacol*. 2015;172(16):4052-65.
- Guy-Grand B, Apfelbaum M, Crepaldi G, et al. International trial of long-term dexfenfluramine in obesity. *Lancet*. 1989;2(8672):1142-5.
- Harden C, Tomson T, Gloss D, et al. Practice guideline summary: Sudden unexpected death in epilepsy incidence rates and risk factors: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology*. 2017;88(17):1674-80.
- Hayward KL, Weersink RA. Improving medication-related outcomes in chronic liver disease. *Hepatol Commun*. 2020;4(11):1562-77.
- Hurst DL. Epidemiology of severe myoclonic epilepsy of infancy. *Epilepsia*. 1990;31(4):397-400.
-

Iannetti P, Parisi P, Spalice A, et al. Addition of verapamil in the treatment of severe myoclonic epilepsy in infancy. *Epilepsy Res.* 2009;85(1):89-95.

Inoue Y, Ohtsuka Y, Oguni H, et al. Stiripentol open study in Japanese patients with Dravet syndrome. *Epilepsia.* 2009;50(11):2362-8.

Inoue Y, Ohtsuka Y, STP-1 Study Group. Effectiveness of add-on stiripentol to clobazam and valproate in Japanese patients with Dravet syndrome: additional supportive evidence. *Epilepsy Res.* 2014;108(4):725-31.

Inoue Y, Ohtsuka Y, STP-1 Study Group. Long-term safety and efficacy of stiripentol for the treatment of Dravet syndrome: A multicenter, open-label study in Japan. *Epilepsy Res.* 2015;113:90-7.

Kanner AM, Ashman E, Gloss D, et al. Practice guideline update summary: Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I: Treatment of new-onset epilepsy: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology.* 2018a;91(2):74-81.

Kanner AM, Ashman E, Gloss D, et al. Practice guideline update summary: Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: Treatment-resistant epilepsy: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society [published correction appears in *Neurology.* 2018 Dec 11;91(24):1117]. *Neurology.* 2018b;91(2):82-90.

Krasner N, Moore MR, Goldberg A, et al. A trial of fenfluramine in the treatment of the chronic alcoholic patient. *Br J Psychiatry.* 1976;128:346-53.

Kumar R, Priyadarshi RN, Anand U. Chronic renal dysfunction in cirrhosis: A new frontier in hepatology. *World J Gastroenterol.* 2021;27(11):990-1005.

Lagae L, Sullivan J, Cross JH, et al. ZX008 (Fenfluramine HCl Oral Solution) in Dravet Syndrome: Results of a Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. 71st American Epilepsy Society Annual Meeting, December 1-5, 2017, Washington, DC (Abst. 2.434), 2017. Available at: <https://www.biospace.com/article/releases/new-data-from-zogenix-s-phase-3-trial-of-zx008-in-dravet-syndrome-study-1-and-findings-on-disease-impact-to-be-presented-at-71st-american-epilepsy-society-annual-meeting/>. The poster is posted on Zogenix' website: <https://www.zogenix.com/news-releases/scientific-posters-publications/>.

Lagae L, Brambilla I, Mingorance A, et al. Quality of life and comorbidities associated with Dravet syndrome severity: a multinational cohort survey. *Dev Med Child Neurol.* 2018;60(1):63-72.

Lee PR; Department of Health and Human Services. June 3, 1996 Letter from Philip R. Lee, Assistant Secretary for Health, to Stephen H. Greene, Deputy Administrator, Drug Enforcement Administration, including Food and Drug Administration Basis for the Recommendation for Removing Fenfluramine from Schedule IV of the Controlled Substances Act.

Mabadeje AF. Fenfluramine-associated hypertension. *West Afr J Pharmacol Drug Res.* 1975;2(2):145-52.

Marchant NC, Breen MA, Wallace D, et al. Comparative biodisposition and metabolism of 14C-(+/-)-fenfluramine in mouse, rat, dog and man. *Xenobiotica.* 1992;22(11):1251-66.

Martin P, Reeder T, Sourbron J, et al. An Emerging Role for Sigma-1 Receptors in the Treatment of Developmental and Epileptic Encephalopathies. *Int. J Mol Sci.* 2021;22:8416.

---

Mathus-Vliegen EM, van de Voorde K, Kok AM, et al. Dexfenfluramine in the treatment of severe obesity: a placebo-controlled investigation of the effects on weight loss, cardiovascular risk factors, food intake and eating behaviour. *J Intern Med.* 1992;232(2):119-27.

Miller I, Scheffer IE, Gunning B, et al. Dose-Ranging Effect of Adjunctive Oral Cannabidiol vs Placebo on Convulsive Seizure Frequency in Dravet Syndrome: A Randomized Clinical Trial [published correction appears in *JAMA Neurol.* 2020 May 1;77(5):655]. *JAMA Neurol.* 2020;77(5):613-21.

Ministry of Health, Labour and Welfare. 2016. Accessible at: <http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000101184.pdf>.

Munro JF, Seaton DA, Duncan LJ. Treatment of refractory obesity with fenfluramine. *Br Med J.* 1966;2(5514):624-5.

Nabbout R, Chemaly N, Chipaux M, et al. Encephalopathy in children with Dravet syndrome is not a pure consequence of epilepsy. *Orphanet J Rare Dis.* 2013;8:176.

Nolan KJ, Camfield CS, Camfield PR. Coping with Dravet syndrome: parental experiences with a catastrophic epilepsy. *Dev Med Child Neurol.* 2006;48(9):761-5.

Oguni H, Hayashi K, Oguni M, et al. Treatment of severe myoclonic epilepsy in infants with bromide and its borderline variant. *Epilepsia.* 1994;35(6):1140-5.

Oka E, Ohtsuka Y, Yoshinaga H, et al. Prevalence of childhood epilepsy and distribution of epileptic syndromes: a population-based survey in Okayama, Japan. *Epilepsia.* 2006;47(3):626-30.

Orphanet. INSERM (French National Institute for Health and Medical Research). European website for rare diseases and orphan drugs. 2014. <https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php>.

Persson I, Andersen U, Deckert T. Treatment of obesity with fenfluramine. *Eur J Clin Pharmacol.* 1973;6(2):93-7.

Pinder RM, Brogden RN, Sawyer PR, et al. Fenfluramine: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in obesity. *Drugs.* 1975;10(4):241-323.

Ragona F, Granata T, Dalla Bernardina B, et al. Cognitive development in Dravet syndrome: a retrospective, multicenter study of 26 patients. *Epilepsia.* 2011;52(2):386-92.

Richards R. The Metabolism and Kinetics of Fenfluramine, its Optical Isomers and a Structural Analogue, Benfluorex. Doctoral thesis, University of Surrey (United Kingdom), 1985.

Sakauchi M, Oguni H, Kato I, et al. Retrospective multiinstitutional study of the prevalence of early death in Dravet syndrome. *Epilepsia.* 2011;52(6):1144-9.

Sazgar M, Bourgeois BF. Aggravation of epilepsy by antiepileptic drugs. *Pediatr Neurol.* 2005;33(4):227-34.

Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE commission for classification and terminology. *Epilepsia.* 2017;58(4):512-21.

Schoonjans A, Paelinck BP, Marchau F, et al. Low-dose fenfluramine significantly reduces seizure frequency in Dravet syndrome: a prospective study of a new cohort of patients. *Eur J Neurol.* 2017;24(2):309-14.

Scott ME, Nelson PG. Fenfluramine in the treatment of hypertensive patients with refractory obesity. *Ulster Med J.* 1975;44(1):56-61.

---

- Skluzacek JV, Watts KP, Parsy O, et al. Dravet syndrome and parent associations: the IDEA League experience with comorbid conditions, mortality, management, adaptation, and grief. *Epilepsia*. 2011;52 Suppl 2:95-101.
- Sourbron J, Schneider H, Kecskés A, et al. Serotonergic Modulation as Effective Treatment for Dravet Syndrome in a Zebrafish Mutant Model. *ACS Chem Neurosci*. 2016;7(5):588-98.
- Sourbron J, Smolders I, de Witte P, et al. Pharmacological Analysis of the Anti-epileptic Mechanisms of Fenfluramine in scn1a Mutant Zebrafish. *Front Pharmacol*. 2017;8:191.
- Spinelli R, Fracasso C, Guiso G, et al. Disposition of (-)-fenfluramine and its active metabolite, (-)-norfenfluramine in rat: a single dose-proportionality study. *Xenobiotica*. 1988;18(5):573-84.
- Stewart GO, Stein GR, Davis TM, et al. Dexfenfluramine in type II diabetes: effect on weight and diabetes control. *Med J Aust*. 1993;158(3):167-9.
- Stiripentol Package Insert, Diacomit®, FDA Approved, BIOCODEX, 1 avenue Blaise Pascal, 60000 BEAUVAIS – France, August 2018.
- Stout SM, Cimino NM. Exogenous cannabinoids as substrates, inhibitors, and inducers of human drug metabolizing enzymes: a systematic review. *Drug Metab Rev*. 2014;46(1):86-95.
- Striano P, Coppola A, Pezzella M, et al. An open-label trial of levetiracetam in severe myoclonic epilepsy of infancy. *Neurology*. 2007;69(3):250-4.
- Strzelczyk A, Schubert-Bast S, Reese JP, et al. Evaluation of health-care utilization in patients with Dravet syndrome and on adjunctive treatment with stiripentol and clobazam. *Epilepsy Behav*. 2014;34:86-91.
- Stunkard A, Rickels K, Hesbacher P. Fenfluramine in the treatment of obesity. *Lancet*. 1973;1(7802):503-5.
- Takayama R, Fujiwara T, Shigematsu H, et al. Long-term course of Dravet syndrome: a study from an epilepsy center in Japan. *Epilepsia*. 2014;55(4):528-38.
- Tanabe T, Awaya Y, Matsuishi T, et al. Management of and prophylaxis against status epilepticus in children with severe myoclonic epilepsy in infancy (SMEI; Dravet syndrome)--a nationwide questionnaire survey in Japan. *Brain Dev*. 2008;30(10):629-35.
- Tiraboschi E, Martina S, van der Ent W, et al. New insights into the early mechanisms of epileptogenesis in a zebrafish model of Dravet syndrome. *Epilepsia*. 2020;61(3):549-60.
- Thanh TN, Chiron C, Dellatolas G, et al. [Long-term efficacy and tolerance of stiripentol in severe myoclonic epilepsy of infancy (Dravet's syndrome)]. (Article in French). *Arch Pediatr*. 2002;9(11):1120-7.
- Valproate (Depacon®) prescribing information. AbbVie, Inc. North Chicago, IL 60064, U.S.A. July 2013.
- Van de Kar LD, Urban JH, Richardson KD, et al. Pharmacological studies on the serotonergic and nonserotonin-mediated stimulation of prolactin and corticosterone secretion by fenfluramine Effects of pretreatment with fluoxetine, indalpine, PCPA, and L-tryptophan. *Neuroendocrinology*. 1985;41(4):283-8.
- Vavers E, Svalbe B, Lauberte L, et al. The activity of selective sigma-1 receptor ligands in seizure models in vivo. *Behav Brain Res*. 2017;328:13-8.
- Vickers SP, Dourish CT, Kennett GA. Evidence that hypophagia induced by d-fenfluramine and d-norfenfluramine in the rat is mediated by 5-HT<sub>2C</sub> receptors. *Neuropharmacology*. 2001;41(2):200-9.
-

- Villas N, Meskis MA, Goodliffe S. Dravet syndrome: Characteristics, comorbidities, and caregiver concerns. *Epilepsy Behav.* 2017;74:81-6.
- Webb RH, Gentles TL, Stirling JW, et al. Valvular regurgitation using portable echocardiography in a healthy student population: implications for rheumatic heart disease screening. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28(8):981-8.
- Weintraub M, Sriwatanakul K, Sundaresan PR, et al. Extended-release fenfluramine: patient acceptance and efficacy of evening dosing. *Clin Pharmacol Ther.* 1983;33(5):621-7.
- Wheless JW, Fulton SP, Mudigoudar BD. Dravet Syndrome: A Review of Current Management. *Pediatr Neurol.* 2020;107:28-40.
- Whittington MD, Knupp KG, Vanderveen G, et al. The direct and indirect costs of Dravet Syndrome. *Epilepsy Behav.* 2018;80:109-13.
- Wirrell EC, Laux L, Donner E, et al. Optimizing the diagnosis and management of Dravet syndrome: Recommendations from a North American Consensus Panel. *Pediatr Neurol.* 2017;68:18-34.e3.
- Wirrell EC, Laux L, Franz DN, et al. Stiripentol in Dravet syndrome: results of a retrospective U.S. study. *Epilepsia.* 2013;54(9):1595-604.
- Wirrell EC. Treatment of Dravet syndrome. *Can J Neurol Sci.* 2016;43 Suppl 3:S13-8.
- Wirrell EC, Nabbout R. Recent advances in the drug treatment of Dravet syndrome. *CNS Drugs.* 2019;33(9):867-81.
- Wolff M, Cassé-Perrot C, Dravet C. Severe myoclonic epilepsy of infants (Dravet syndrome): natural history and neuropsychological findings. *Epilepsia.* 2006;47 Suppl 2:45-8.
- Wong J, Reddy SS, Klein AL. Anorectic drugs and valvular heart disease: a biological and clinical perspective. *Cleve Clin J Med.* 1998;65(1):35-41.
- Wong RJ, Cheung RC. Chronic kidney disease in patients with chronic liver disease: what is the price tag? *Hepatol Commun.* 2020;4(10):1389-91.
- Wu YW, Sullivan J, McDaniel SS, et al. Incidence of Dravet Syndrome in a US Population. *Pediatrics.* 2015;136(5):e1310-5.
- Zamponi N, Passamonti C, Cappanera S, et al. Clinical course of young patients with Dravet syndrome after vagal nerve stimulation. *Eur J Paediatr Neurol.* 2011;15(1):8-14.
- Zhang Y, Kecskés A, Copmans D, et al. Pharmacological characterization of an antisense knockdown zebrafish model of Dravet syndrome: inhibition of epileptic seizures by the serotonin agonist fenfluramine. *PLoS One.* 2015;10(5):e0125898.
- 厚生省医薬安全局審査管理課長通知. 小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンスについて, 医薬審第 1334 号. 2000 年
- 難病情報センター. ドラベ症候群 (指定難病 140) . Available at: <https://www.nanbyou.or.jp/entry/4745>. Updated September 2021. Accessed November 2021.
- 
- 