

## 目次

|                                                                                                 |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法.....                                                                     | 5  |
| 2.7.1.1 背景及び概観 .....                                                                            | 5  |
| 2.7.1.1.1 ZX008 (fenfluramine の経口液剤) の生物薬剤学的特性.....                                             | 5  |
| 2.7.1.1.2 製剤の開発 .....                                                                           | 6  |
| 2.7.1.1.3 in vitro での溶解性.....                                                                   | 8  |
| 2.7.1.1.4 生体試料中薬物濃度分析法.....                                                                     | 8  |
| 2.7.1.1.4.1 バリデーション .....                                                                       | 8  |
| 2.7.1.1.4.2 試験内 quality control 試料分析の要約.....                                                    | 10 |
| 2.7.1.2 個々の試験結果の要約.....                                                                         | 10 |
| 2.7.1.2.1 溶解性 .....                                                                             | 11 |
| 2.7.1.2.2 透過性 .....                                                                             | 11 |
| 2.7.1.2.2.1 Caco-2 細胞での fenfluramine 及び norfenfluramine の in vitro 双方向透過性試験 (XT158035 試験) ..... | 11 |
| 2.7.1.2.3 バイオアベイラビリティに及ぼす食事の影響.....                                                             | 12 |
| 2.7.1.2.3.1 ZX008 0.8 mg/kg を投与したときの薬物動態に及ぼす食事の影響.....                                          | 12 |
| 2.7.1.2.3.2 薬物動態の結果 .....                                                                       | 13 |
| 2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析.....                                                                   | 17 |
| 2.7.1.4 参考文献 .....                                                                              | 20 |
| 2.7.1.5 付録 .....                                                                                | 21 |
| 2.7.1.5.1 バリデーションの結果の要約.....                                                                    | 21 |
| 2.7.1.5.2 生物薬剤学試験の要約.....                                                                       | 52 |

## 表目次

|                                                                                                                                |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 表 2.7.1-1 fenfluramine hydrochloride 経口液剤の製剤の種類 .....                                                                          | 6  |
| 表 2.7.1-2 臨床試験で使用した fenfluramine 経口液剤.....                                                                                     | 7  |
| 表 2.7.1-3 ZX008 中の炭水化物の最大含有量及び摂取量 .....                                                                                        | 8  |
| 表 2.7.1-4 ZX008 の臨床試験で用いた fenfluramine、norfenfluramine 及び併用薬の 生体試料中薬物濃度分析法.....                                                | 10 |
| 表 2.7.1-5 臨床薬理試験及び生物薬剤学試験 .....                                                                                                | 11 |
| 表 2.7.1-6 空腹時及び食後に ZX008 0.8 mg/kg を単回経口投与したときの fenfluramine の PK パラメータ (PK 解析対象集団、1505 試験パート 2) .....                         | 14 |
| 表 2.7.1-7 空腹時及び食後に ZX008 0.8 mg/kg を単回経口投与したときの fenfluramine の バイオアベイラビリティに及ぼす食事の影響 (PK Analysis Dataset 1、1505 試験パート 2) ..... | 15 |
| 表 2.7.1-8 空腹時及び食後に ZX008 0.8 mg/kg を単回経口投与したときの norfenfluramine の PK パラメータ (PK 解析対象集団、1505 試験パート 2) .....                      | 16 |

|            |                                                                                                                         |    |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 表 2.7.1-9  | 空腹時及び食後に ZX008 0.8 mg/kg を単回経口投与したときの norfenfluramine の $C_{max}$ 及び AUC に及ぼす食事の影響 (PK Analysis Dataset 1、1505 試験パート 2) | 17 |
| 表 2.7.1-10 | 「臨床試験用赤色製剤」と「市販予定製剤」での単回投与時の fenfluramine の PK パラメータの比較.....                                                            | 18 |
| 表 2.7.1-11 | 生体試料中薬物濃度分析法の性能パラメータ : fenfluramine 及び norfenfluramine .....                                                            | 21 |
| 表 2.7.1-12 | 生体試料中薬物濃度分析法の性能パラメータ : STP.....                                                                                         | 26 |
| 表 2.7.1-13 | 生体試料中薬物濃度分析法の性能パラメータ : VPA.....                                                                                         | 30 |
| 表 2.7.1-14 | 生体試料中薬物濃度分析法の性能パラメータ : CLB 及び norCLB.....                                                                               | 35 |
| 表 2.7.1-15 | 生体試料中薬物濃度分析法の性能パラメータ : THC、11-OH-THC 及び CBD .                                                                           | 44 |
| 表 2.7.1-16 | バイオアベイラビリティ試験の要約 .....                                                                                                  | 52 |

### 図目次

|           |                                                                                                                         |    |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 図 2.7.1-1 | 空腹時及び食後に ZX008 0.8 m/kg を単回経口投与したときの血漿中 fenfluramine 濃度 (ng/mL) <sup>a</sup> 、線形スケール (PK 解析対象集団、1505 試験パート 2) .....     | 13 |
| 図 2.7.1-2 | 空腹時及び食後に ZX008 0.8 mg/kg を単回経口投与したときの血漿中 norfenfluramine 濃度 (ng/mL) <sup>a</sup> 、線形スケール (PK 解析対象集団、1505 試験パート 2) ..... | 15 |

## 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）            |
|----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| 11-OH-THC            | 11-hydroxy-tetrahydrocannabinol                                                               | —                        |
| AUC                  | area under the plasma concentration-time curve                                                | 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 |
| BCS                  | Biopharmaceutics Classification System                                                        | —                        |
| CBD                  | cannabidiol                                                                                   | —                        |
| CI                   | confidence interval                                                                           | 信頼区間                     |
| CLB                  | clobazam                                                                                      | クロバザム                    |
| CL/F                 | apparent clearance                                                                            | 見かけのクリアランス               |
| C <sub>max</sub>     | peak plasma drug concentration                                                                | 最高血漿中濃度                  |
| CSR                  | clinical study report                                                                         | 治験総括報告書                  |
| CV                   | coefficient of variation                                                                      | 変動係数                     |
| CV <sub>w</sub>      | intra-subject variability                                                                     | 被験者内変動                   |
| CYP                  | cytochrome P450                                                                               | シトクロム P450               |
| DDI                  | drug-drug interaction                                                                         | 薬物相互作用                   |
| EMA                  | European Medicines Agency                                                                     | 欧州医薬品庁                   |
| EU                   | European Union                                                                                | 欧州連合                     |
| FDA                  | Food and Drug Administration                                                                  | 米国食品医薬品局                 |
| Geo                  | geometric                                                                                     | 幾何                       |
| GMR                  | geometric mean ratio                                                                          | 幾何平均値の比                  |
| HDPE                 | high density polyethylene                                                                     | 高密度ポリエチレン                |
| HPLC                 | high performance liquid chromatography                                                        | 高速液体クロマトグラフィー            |
| HV                   | healthy volunteers                                                                            | 健康被験者                    |
| ██████               | ████████████████████                                                                          | ████████████████████     |
| ██████               | ████████████████████                                                                          | ████████████████████     |
| 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      |
| Max                  | maximum                                                                                       | 最大値                      |
| Min                  | minimum                                                                                       | 最小値                      |
| MS/MS                | triple quadrupole mass spectrometry                                                           | トリプル四重極質量分析              |

| 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） |
|-------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|
| NC                | not calculated                                                                              | 算出せず          |
| norCLB            | N-desmethyleclobazam                                                                        | —             |
| P <sub>app</sub>  | apparent permeability                                                                       | 見かけの膜透過係数     |
| P-gp              | P-glycoprotein                                                                              | P 糖タンパク質      |
| PK                | pharmacokinetic(s)                                                                          | 薬物動態          |
| QC                | quality control                                                                             | —             |
| Q.S.              | quantum satis (quantum sufficit),<br>adv. a Latin phrase meaning “a<br>sufficient quantity” | 適量            |
| SD                | standard deviation                                                                          | 標準偏差          |
| STP               | stiripentol                                                                                 | スチリペントール      |
| t <sub>1/2</sub>  | elimination half-life                                                                       | 終末相の半減期       |
| THC               | tetrahydrocannabinol                                                                        | —             |
| T <sub>max</sub>  | time to peak plasma drug<br>concentration                                                   | 最高血漿中濃度到達時間   |
| US                | United States                                                                               | 米国            |
| VPA               | valproic acid                                                                               | バルプロ酸         |
| V <sub>z</sub> /F | apparent volume distribution                                                                | 見かけの分布容積      |

## 2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

### 2.7.1.1 背景及び概観

fenfluramine の経口液剤 (Fintepla®) は、2 歳以上の患者のドラベ症候群に伴うてんかん発作に対する治療薬として、米国、欧州連合 (EU) 及び英国で承認されている。これらの国及び地域で承認された用法・用量は、fenfluramine のフリー体 (活性部分) として 0.1~0.35 mg/kg を 1 日 2 回 (0.2~0.7 mg/kg/日、体重にかかわらず最高用量 26 mg/日) の経口投与であった。なお、注意すべき点として、ZX008 の臨床開発では試験報告書中に ZX008 の用量を塩酸塩で表記した (すなわち、用量は 0.2~0.8 mg/kg/日)。本申請資料の ZX008 の臨床用量も塩酸塩で示す。

fenfluramine は、消化管から速やかかつ完全に吸収される (Marchant 1992)。初回通過効果を受け、経口バイオアベイラビリティは 68%~83%、 $T_{max}$  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 (5.3.3.4-1) では、ZX008 投与後の血漿中 fenfluramine 濃度は投与後 3 時間以内にピークに達した。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の成人からの薬物動態 (PK) データは限定的であった (Caccia 1982; Caccia 1985; Cheymol 1995)。

Zogenix 社は fenfluramine の経口液剤 ZX008 を開発し、以下に示す追加の生物薬剤学試験を実施した。

#### 2.7.1.1.1 ZX008 (fenfluramine の経口液剤) の生物薬剤学的特性

fenfluramine はラセミ化合物である。すなわち、fenfluramine の右旋性異性体 (d 体) と左旋性異性体 (l 体) を同量含有する。d 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 (levofenfluramine) の立体化学構造は R-光学異性体に該当する。ドラベ症候群患者を対象にベルギーで実施された、最初の、非盲検、proof-of-concept 試験 (ZXIIS2015-004 [5.3.5.4-1]) では、ラセミ体 fenfluramine は有望な有効性を示した。

ZXIIS2015-004 試験でラセミ体の有効性が認められたこと、両異性体の PK 及び代謝が類似していることを受けて、ラセミ混合物を開発し、ZX008 に使用した。

ZX008 製剤の有効成分は fenfluramine hydrochloride であり、その原薬は結晶性の化合物である。生理的な温度 (37°C) かつ pH 範囲 (1.7~6.7) での水溶解度は 54~96 mg/mL である。

fenfluramine hydrochloride は単一濃度 2.5 mg/mL の液剤として製剤化されるが、この濃度は水溶解度を大幅に下回るため、fenfluramine は消化管内の pHにかかわらず、消化管内に液体として留まると予想される。標準的な生物学的同等性試験の実施計画書では、消化管内容物の推定容量は 250 mL (製剤をコップ 1 杯の水で服用する) とされており、ZX008 製剤を最高用量 15 mg (経口液剤 6 mL) で単回投与したとき、消化管内容物 250 mL 中の薬物濃度は 0.06 mg/mL である。ZX008 製剤は液剤であるため、原薬の多形性及び粒子径はバイオアベイラビリティに大きな影響を及ぼさない。

Caco-2 細胞での fenfluramine 及び norfenfluramine の efflux ratio は 2 未満であることから、いずれの化合物も P 糖タンパク質 (P-gp) によって能動輸送されないことが示された。fenfluramine 及

び norfenfluramine の見かけの膜透過係数 ( $P_{app}$ ) を、高透過性及び低透過性の既知の化合物と比較したところ、fenfluramine は高透過性の化合物であることが明らかになった (3.2.S.1.3 参照)。

fenfluramine hydrochloride は経口液剤として製剤化されるため、そのバイオアベイラビリティは製剤に依存せず、製造変更による影響を受けないと考えられる。

### 2.7.1.1.2 製剤の開発

fenfluramine 製剤の開発を 3.2.P.2.2 で考察する。ドラベ症候群患者を対象とした非盲検、proof-of-concept 試験 (ZXIIS2015-004) (2.7.3 及び 2.7.4 に要約) 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 (ZX008) は小児患者への投与が簡便になるように開発された。fenfluramine は溶解度及び透過性が高いことから、液剤でも固形経口剤と同様の有効性を示すと考えられ、Zogenix 社が実施した試験でその有効性が確認された (2.7.3)。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。臨床開発では、組成の異なる 2 種類の製剤を使用した。二重盲検第 III 相有効性評価試験では、fenfluramine hydrochloride 1.25、2.5 及び 5 mg/mL を含有する、琥珀色のガラス瓶に充填した赤色製剤を使用した。非盲検の安全性評価試験では、fenfluramine hydrochloride 2.5 mg/mL を含有する、高密度ポリエチレン (HDPE) ボトルに充填した無色製剤を使用した。赤色製剤及び無色製剤いずれも、マッチングプラセボを準備した。Zogenix 社が実施した臨床試験で使用した各製剤を表 2.7.1-1 及び表 2.7.1-2 に示す。

表 2.7.1-1 fenfluramine hydrochloride 経口液剤の製剤の種類

| Ingredient                    | Amount (mg/mL)               |                                |                                 |
|-------------------------------|------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|
|                               | Red Clinical Formulation     | Colorless Clinical Formulation | Intended Commercial Formulation |
| Fenfluramine hydrochloride    | Per label claim <sup>a</sup> | Per label claim <sup>a</sup>   | 2.5                             |
| Methylparaben Sodium          | ████ <sup>b</sup>            | ████ <sup>b</sup>              | ████ <sup>b</sup>               |
| Ethylparaben Sodium           | ████ <sup>b</sup>            | ████ <sup>b</sup>              | ████ <sup>b</sup>               |
| Sucralose                     | ████                         | ████                           | ████                            |
| Hydroxyethylcellulose         | ████                         | ████                           | ████                            |
| Cherry Flavoring Powder       | ████                         | ████                           | ████                            |
| ██████████                    | ████                         | ████                           | ████                            |
| Potassium citrate monohydrate | ████                         | ████                           | ████                            |
| Citric acid monohydrate       | ████                         | ████                           | ████                            |
| Water ██████████              | ██████████                   | ██████████                     | Q.S. to 1.0 mL                  |

Abbreviation: Q.S. = quantum satis, a sufficient quantity

<sup>a</sup> 1.25 mg/mL, 2.5 mg/mL, 5 mg/mL, or placebo

<sup>b</sup> On a free acid basis

表 2.7.1-2 臨床試験で使用した fenfluramine 経口服液

| Formulation, Strength                                      | Use                                                                                                                                         |
|------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Red Clinical, placebo                                      | Clinical Studies ZX008-1501 <sup>a</sup> , ZX008-1502 <sup>a</sup> , ZX008-1504 <sup>b</sup><br>Cohort 2                                    |
| Red Clinical, 1.25 mg/mL                                   | Clinical Studies ZX008-1501 <sup>a</sup> , ZX008-1502 <sup>a</sup>                                                                          |
| Red Clinical, 2.5 mg/mL                                    | Clinical Studies ZX008-1501 <sup>a</sup> , ZX008-1502 <sup>a</sup> , ZX008-1504 <sup>b</sup><br>Cohort 1 and 2 Initial supply of ZX008-1503 |
| Red Clinical, 5 mg/mL                                      | Clinical Studies ZX008-1501 <sup>a</sup> , ZX008-1502 <sup>a</sup> , ZX008-1505                                                             |
| Colorless Clinical, placebo                                | Clinical Study ZX008-1603                                                                                                                   |
| Colorless Clinical, 1.25 mg/mL                             | Supportive stability                                                                                                                        |
| Colorless Clinical (and intended commercial),<br>2.5 mg/mL | Clinical Studies ZX008-1503, ZX008-1603, ZX008-1604, ZX008-<br>1803, ZX008-1902, ZX008-1903, ZX008-1904, Registration<br>stability          |
| Colorless Clinical, 5 mg/mL                                | Supportive stability                                                                                                                        |

Abbreviation: US = United States

<sup>a</sup> The first 119 consecutive subjects randomized in Study ZX008-1501 and Study ZX008-1502 were merged and reported as Study 1, and the remaining subjects subsequently randomized in Study ZX008-1501 and Study ZX008-1502 were merged and reported as Study 3.

<sup>b</sup> Study ZX008-1504 was identified as “Study 2” in the US product label. Therefore, Study ZX008-1504 was renamed as Study 2.

表 2.7.1-1 に示すように、赤色製剤と無色製剤は、定性的かつ定量的に極めて類似しており、その違いはわずかで、相互に対応するものとみなされることから、いずれの含量でも生物学的に同等であると考えられる。開発中に製造工程の大きな変更を行っておらず、基本的な製造工程は一定であった。

fenfluramine hydrochloride は投与量に対して高溶解性の化合物である。37°C かつ pH 1.73～6.69 の条件下で、fenfluramine hydrochloride の単回最高用量を投与したときの dose number (Do、投与濃度／溶解度) は 1 より極めて小さい。fenfluramine hydrochloride を溶液で投与する場合、消化管内で溶解状態であると考えられ、fenfluramine hydrochloride の溶解性又は溶出速度は吸収の律速とならないと考えられる。

ZX008 製剤では、fenfluramine hydrochloride の溶解性は良好であり、腸管腔内の pH の変化によって溶解性プロファイルが変化するとは考えにくい。fenfluramine hydrochloride の溶解度は広範囲の pH にわたり比較的变化が小さい (2.3.S.1.3.5 表 2.3.S.1.3-1)。2 製剤中の fenfluramine hydrochloride の濃度は、37°C かつ pH 1.73～6.69 の条件下での溶解度である 54～96 mg/mL を大幅に下回る。

クエン酸は本剤の溶解性及び透過性を調整するための添加剤ではなく、市販予定製剤中のクエン酸含有量を増加しても、fenfluramine hydrochloride の溶解性及び透過性は変化しない。製剤の pH 範囲は、低温条件下で製剤が顕著に析出せず、XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX 及び XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX の長期安定性及び加速安定性を最大化するように選択された。

健康被験者を対象とした試験でみられた、臨床試験用赤色製剤と市販予定製剤の軽微な違いが fenfluramine 及び norfenfluramine の PK に及ぼす影響を 2.7.1.3 項に示す。

ケトン食療法を開始又は継続する患者への ZX008 の投与によって、ケトン食療法の遵守に悪影響を及ぼしたり、患者の炭水化物摂取量を明らかに増加させたりするとは考えにくい。本剤の fenfluramine（及びその活性代謝物 norfenfluramine）の吸収及びバイオアベイラビリティは高脂肪食（ケトン食の特徴）による影響を受けない。本剤に含まれる可消化炭水化物はチェリーフレーバー由来物質のみでごく少量であり、ZX008 製剤はケトン食と併用できる（3.2.P.2.2）。チェリーフレーバー由来の可消化炭水化物の総量は 1.0%（w/w）未満である（表 2.7.1-3）。

表 2.7.1-3 ZX008 中の炭水化物の最大含有量及び摂取量

| Carbohydrate                   | Carbohydrate Content (%w/w) of ZX008 (2.5 mg/mL) | Total Daily Intake (mg) at 30 mg/day of ZX008 | Total Daily Intake (kcal) at 30 mg/day of ZX008 |
|--------------------------------|--------------------------------------------------|-----------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| Fructose                       | < 0.1                                            | < 1.2                                         | < 0.006                                         |
| Galactose                      | < 0.1                                            | < 1.2                                         | < 0.005                                         |
| Glucose                        | ~ 0.7                                            | ~ 8.4                                         | ~ 0.033                                         |
| Lactose                        | < 0.1                                            | < 1.2                                         | < 0.005                                         |
| Maltose                        | < 0.1                                            | < 1.2                                         | < 0.005                                         |
| Sucrose                        | < 0.1                                            | < 1.2                                         | < 0.005                                         |
| Digestible Starch              | ~ 0.3                                            | ~ 3.6                                         | ~ 0.014                                         |
| Total Digestible Carbohydrates | ~ 1.0                                            | ~ 12.0                                        | ~ 0.048                                         |

Estimates are derived from total digestible carbohydrates analysis of cherry flavoring sample. ZX008 samples were all below the limit of detection of the assay.

Source: Zogenix Report ZX008-A1-001, Table 3

ZX008 の推奨される 1 日最高用量（30 mg/日）では、ZX008 由来の可消化炭水化物の総摂取量は約 12.0 mg/日（0.048 kcal/日に相当）である。この摂取量は、体重 18 kg の患者が低炭水化物（脂肪：非脂肪＝4：1 又は 3:1）の従来のケトン食を摂取する場合の 1 日の炭水化物摂取量である 21 g/日（84 kcal/日）と比べて無視できる量である（Kossoff 2009）。他の種類のケトン食で炭水化物量及び炭水化物由来の 1 日総カロリーが顕著に増加する場合でも、ZX008 由来の総炭水化物量の寄与は無視できると考えられる。試験 1 及び試験 2 コホート 2 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（試験 1 及び試験 2 コホート 2）及び非盲検継続試験の結果から、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これまでに示されている。

#### 2.7.1.1.3 in vitro での溶解性

本製剤は液剤のため、本項は該当しない。

#### 2.7.1.1.4 生体試料中薬物濃度分析法

##### 2.7.1.1.4.1 バリデーション

薬物相互作用（DDI）を評価する臨床試験で用いた fenfluramine、norfenfluramine 及び併用薬の生体試料中薬物濃度分析法を、各バリデーション報告書へのリンクとともに表 2.7.1-4 に示す。すべての分析法について、米国食品医薬品局（FDA）のガイダンス（Guidance for Industry on Bioanalytical Method Validation、FDA 2001）及び欧州医薬品庁（EMA）のガイダンス（Guideline

on Bioanalytical Method Validation、[EMA 2011](#)) に従って、使用目的に対してフルバリデーションを実施した。fenfluramine 及び norfenfluramine の分析法のバリデーションを以下に要約する。

ヒト血漿中の fenfluramine 及び norfenfluramine を、液液抽出及び誘導体化後、液体クロマトグラフィータンデム質量分析 (LC-MS/MS) を用いて測定した。臨床試験で採取したヒト血漿試料を使用するために、本分析法のバリデーションを実施したところ、0.250~100 ng/mL の定量範囲で線形性を示した。初期のバリデーションでは、[REDACTED] として [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] を使用した。後に [REDACTED] [REDACTED] 及び [REDACTED] [REDACTED] を [REDACTED] [REDACTED] として追加のバリデーションを実施したところ、同等の性能が示された。これらのバリデーションは [REDACTED] [REDACTED] ( [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]、米国) が実施した。

バリデーションの手順は FDA による Guidance for Industry on Bioanalytical Method Validation (2001 年 5 月発行) ([FDA 2001](#)) の要件以上を満たすように設定された。後に、より最近の FDA ガイダンス (Bioanalytical Method Validation Guidance for Industry、[FDA 2018](#)) に基づき確認したところ、要件を満たしていることが明らかになった。バリデーション試験では、分析法の選択性 (マトリックス効果、キャリーオーバー、併用薬の存在を含む)、線形性、定量範囲、精度、真度、感度、希釈効果、検体の安定性 (凍結・融解安定性、室温での安定性、-20°C 及び -70°C での長期保存安定性、並びに処理後検体のオートサンプラー内及び冷蔵保存での安定性)、各検体及び全ロットの再現性、カラムの頑健性、抽出回収率並びに溶液安定性を評価した。

バリデーション試験の結果、fenfluramine 及び norfenfluramine の生体試料中薬物濃度分析法は、併用薬の有無にかかわらず、ヒト血漿中の fenfluramine 及び norfenfluramine を高い感度、選択性、真度及び再現性で検出し、定量可能であることが示された。また、臨床試験で行われる保存、処理及び分析の過程で、fenfluramine 及び norfenfluramine が安定であることも示された。

生体試料中薬物濃度分析法の精度及び真度を示したバリデーションのデータを [2.7.1.5.1](#) 項に要約し、バリデーション報告書へのリンクを [表 2.7.1-4](#) に示す。

**表 2.7.1-4 ZX008 の臨床試験で用いた fenfluramine、norfenfluramine 及び併用薬の生体試料中薬物濃度分析法**

| Analyte(s)                       | Study Number            | Link to Method Validation Report                                                                                                                                                 | Link to Method Validation Summary                       |
|----------------------------------|-------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| Fenfluramine and norfenfluramine | ZX008-1501 <sup>a</sup> | The Determination of Fenfluramine and Norfenfluramine in Human Plasma with [REDACTED], by LC-MS/MS (5.3.1.4-1)                                                                   | <a href="#">2.7.1.5.1</a><br><a href="#">表 2.7.1-11</a> |
|                                  | ZX008-1502 <sup>a</sup> |                                                                                                                                                                                  |                                                         |
|                                  | ZX008-1504 <sup>b</sup> |                                                                                                                                                                                  |                                                         |
|                                  | ZX008-1505              |                                                                                                                                                                                  |                                                         |
|                                  | ZX008-1603              |                                                                                                                                                                                  |                                                         |
|                                  | ZX008-1604              |                                                                                                                                                                                  |                                                         |
|                                  | ZX008-1803              |                                                                                                                                                                                  |                                                         |
|                                  | ZX008-1902              |                                                                                                                                                                                  |                                                         |
|                                  | ZX008-1903              |                                                                                                                                                                                  |                                                         |
| STP                              | ZX008-1904              | Validation of an HPLC Method Using MS/MS Detection for the Determination of Stiripentol in Human Plasma (5.3.1.4-2)                                                              | <a href="#">2.7.1.5.1</a><br><a href="#">表 2.7.1-12</a> |
|                                  | ZX008-1505              |                                                                                                                                                                                  |                                                         |
| VPA                              | ZX008-1803              | Validation of an HPLC Method Using MS/MS Detection for the Determination of Valproic Acid in Human Plasma (5.3.1.4-4)                                                            | <a href="#">2.7.1.5.1</a><br><a href="#">表 2.7.1-13</a> |
|                                  | ZX008-1505              |                                                                                                                                                                                  |                                                         |
| CLB and norCLB                   | ZX008-1505              | Validation of an HPLC Method Using MS/MS Detection for the Determination of Clobazam and N-Desmethyclobazam in Human Plasma (5.3.1.4-3)                                          | <a href="#">2.7.1.5.1</a><br><a href="#">表 2.7.1-14</a> |
|                                  | ZX008-1803              |                                                                                                                                                                                  |                                                         |
| THC, 11-OH-THC and CBD           | ZX008-1604              | Validation of an HPLC Method Using MS/MS Detection for the Determination of Tetrahydrocannabinol, (±)-11-Hydroxy-Δ <sup>9</sup> -THC and Cannabidiol in Human Plasma (5.3.1.4-5) | <a href="#">2.7.1.5.1</a><br><a href="#">表 2.7.1-15</a> |

Abbreviations: 11-OH-THC = 11-hydroxy-tetrahydrocannabinol; CBD = cannabidiol; CLB = clobazam; HPLC = high performance liquid chromatography; [REDACTED]; LC-MS/MS = liquid chromatography-tandem mass spectrometry; MS/MS = triple quadrupole mass spectrometry; norCLB = N-desmethyclobazam; STP = stiripentol; THC = tetrahydrocannabinol; US = United States; VPA = valproic acid

<sup>a</sup> The first 119 consecutive subjects randomized in Study ZX008-1501 and Study ZX008-1502 were merged and reported as Study 1, and the remaining subjects subsequently randomized in Study ZX008-1501 and Study ZX008-1502 were merged and reported as Study 3.

<sup>b</sup> Study ZX008-1504 was identified as “Study 2” in the US product label. Therefore, Study ZX008-1504 was renamed as Study 2.

#### 2.7.1.1.4.2 試験内 quality control 試料分析の要約

すべての臨床試験で、血漿試料の各ロットの quality control (QC) 試料を分析した。各試験で用いた生体試料中薬物濃度分析法の性能評価結果を、各試験の報告書に示す。

#### 2.7.1.2 個々の試験結果の要約

Zogenix 社では、生物薬剤学的特性を評価するため、溶解性及び透過性を評価する試験並びに臨床試験 1 試験を実施した (表 2.7.1-5)。各試験の結果を本項に要約する。

表 2.7.1-5 臨床薬理試験及び生物薬剤学試験

| 試験                       | 試験の標題                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|--------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 3.2.S.1.3 参照             | General Properties of Fenfluramine Hydrochloride Drug Substance                                                                                                                                                                                                                                                              |
| XT158035 試験 (4.2.2.6-4)  | In Vitro Bidirectional Permeability Determination of Fenfluramine and Norfenfluramine across Caco-2 Cells                                                                                                                                                                                                                    |
| 1505 試験パート 2 (5.3.3.4-1) | A Two Part, Randomized, Open-label, Single-dose, 3-way Crossover Study to Evaluate the Drug-drug Interaction Between ZX008 (Fenfluramine Hydrochloride) Oral Solution and Stiripentol Regimen (Stiripentol/Clobazam/Valproate) (Part 1) and Single-dose, 2-way Crossover Food Effect of ZX008 (Part 2) in Healthy Volunteers |

### 2.7.1.2.1 溶解性

fenfluramine hydrochloride の水溶解度は pH に応じて中程度に変化する (3.2.S.1.3 Table 1)。生理的な温度 (37°C) かつ pH 範囲 (1.7~6.7) での fenfluramine hydrochloride の溶解度は 54~96 mg/mL である。最高用量 15 mg を投与したときの 250 mL 中の理論濃度 (Biopharmaceutics Classification System [BCS] 分類に使用) は 0.06 mg/mL である。溶解度は消化管内で予想される最高濃度の 100 倍を超えるため、液剤から原薬が析出する可能性は低い。

fenfluramine フリー体の水溶解度は 3.9 mg/mL である。共通イオン効果を調べるため、様々な塩化ナトリウム濃度下での fenfluramine hydrochloride 及びそのフリー体の水溶解度を評価した。予想どおり、塩化ナトリウム濃度が上昇するとともに溶解度は低下した。測定されたフリー体の最小溶解度 (1.1%塩化ナトリウム水溶液中) は 2.9 mg/mL であり、この値は理論上の消化管内最高濃度である 0.06 mg/mL をはるかに上回る。

以上から、fenfluramine hydrochloride は投与量に対して高溶解性の化合物であると考えられる。fenfluramine hydrochloride を液剤で投与する場合、消化管内で溶解状態であると考えられ、そのバイオアベイラビリティは溶解度又は溶出速度による制限を受けないものと考えられる。

### 2.7.1.2.2 透過性

#### 2.7.1.2.2.1 Caco-2 細胞での fenfluramine 及び norfenfluramine の in vitro 双方向透過性試験 (XT158035 試験)

fenfluramine の  $P_{app}$  は、P-gp 阻害薬 valspodar (10  $\mu$ M) の非存在下では、頂端膜側から基底膜側が  $35.5 \times 10^{-6} \sim 64.4 \times 10^{-6}$  cm/sec、基底膜側から頂端膜側が  $24.9 \times 10^{-6} \sim 43.8 \times 10^{-6}$  cm/sec、P-gp 阻害薬の存在下では、頂端膜側から基底膜側が  $33.9 \times 10^{-6} \sim 52.3 \times 10^{-6}$  cm/sec、基底膜側から頂端膜側が  $32.5 \times 10^{-6} \sim 46.1 \times 10^{-6}$  cm/sec であった。これらの値は、高透過性の対照薬 (カフェイン) と同程度であり、fenfluramine は高透過性の化合物であることが示唆された。Caco-2 細胞での fenfluramine (1、10 及び 100  $\mu$ M) の efflux ratio は、P-gp 阻害薬 valspodar (10  $\mu$ M) の有無にかかわらず 2 未満であった。これらの結果から、fenfluramine は P-gp によって能動輸送されないことが示された。陽性対照の P-gp 阻害薬 valspodar (1  $\mu$ M) の存在下で Caco-2 細胞でのジゴキシン (10  $\mu$ M) の efflux ratio が 30.3 から 1.05 に低下した (99%阻害) ことから、本試験系は予想どおりに機能していることが示された。以上の結果から、fenfluramine は高透過性の化合物であることが示された。

### 2.7.1.2.3 バイオアベイラビリティに及ぼす食事の影響

#### 2.7.1.2.3.1 ZX008 0.8 mg/kg を投与したときの薬物動態に及ぼす食事の影響

**治験の標題：**健康被験者を対象として、ZX008 (fenfluramine hydrochloride) 経口服液剤とスチリペントール (STP) 含有レジメン (STP/クロバザム [CLB] /バルプロ酸 [VPA]) との DDI を 3 期クロスオーバー (パート 1) で評価するとともに、食事の影響を 2 期クロスオーバー (パート 2) で評価する、2 パート、無作為化、非盲検、単回投与試験 (1505 試験)

**治験デザイン：**

本試験の PK の目的は、ZX008 と STP、CLB 及び VPA を併用投与したときの DDI を評価すること (パート 1)、ZX008 の PK に及ぼす食事の影響を評価すること (パート 2) であった。DDI 評価の結果 (パート 1) を [2.7.2](#) に、食事の影響評価の結果 (パート 2) を以下に示す。

本試験のパート 2 では、ZX008 及びその代謝物 (norfenfluramine) の PK に食事が及ぼす影響を、非盲検、無作為化、単回投与、2 期クロスオーバーで評価した。主要目的の評価可能被験者数 12 例を確保するために健康被験者 14 例を組み入れることとした。本試験は FDA ガイダンス (Food-Effect Bioavailability and Fed Bioequivalence Studies、[FDA 2002](#)) に従って実施した。

被験者は、治験薬投与 28 日前までにスクリーニング検査を受け、治験薬投与前日 (Day -1) の夕方に治験実施医療機関に入院した。被験者は、第 1 投与期の Day 1 に無作為割り付けされ、各投与期にそれぞれ以下のいずれかの投与を受けた。各投与期の間に 9 日間以上のウォッシュアウト期間を設けた。

- 一晩の絶食後に ZX008 0.8 mg/kg (5 mg/mL 溶液) を単回投与
- 高脂肪食 (朝食) 摂取後に ZX008 0.8 mg/kg (5 mg/mL 溶液) を単回投与

いずれの投与レジメンも、投与後約 4 時間 (昼食まで) 絶食状態を保った。投与前後 1 時間以外は水の摂取を要望に応じて可とした。

各投与期で、fenfluramine 及びその代謝物である norfenfluramine の PK 評価用血液試料を投与 72 時間後まで採取した。また、臨床検査評価用血液試料及び尿検査用試料を採取した。さらに、有害事象、バイタルサイン、心電図及び身体検査の結果を評価した。

fenfluramine の PK パラメータ ( $C_{max}$  及び  $AUC_{0-inf}$ ) 及び norfenfluramine の PK パラメータ ( $C_{max}$  及び  $AUC_{0-t}$ ) の対数変換値を用いて統計学的解析を実施し、食事が ZX008 の PK に及ぼす影響を評価した。norfenfluramine の  $t_{1/2}$  が採取間隔より長くなる場合があり、norfenfluramine の  $AUC_{0-inf}$  の大半を正確に算出できなかったため、norfenfluramine の解析には  $AUC_{0-inf}$  ではなく、 $AUC_{0-t}$  を用いた。

治験薬 (投与条件)、投与順序及び投与期を固定効果、並びに投与順序別の被験者を変量効果とした混合効果モデルを用いて統計解析を実施した。食後及び空腹時の ZX008 の投与を比較するために調整幾何平均値の比 (GMR) 及びその 90%信頼区間 (CI) を示した。比を ZX008 の食後投与/空腹時投与として定義した。

空腹時及び食後に ZX008 を投与したときの  $C_{\max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  (対数変換値) の GMR の 90% CI が同等性基準 (80.00%~125.00%) の範囲内であったとき、食事による影響はないと判断した。

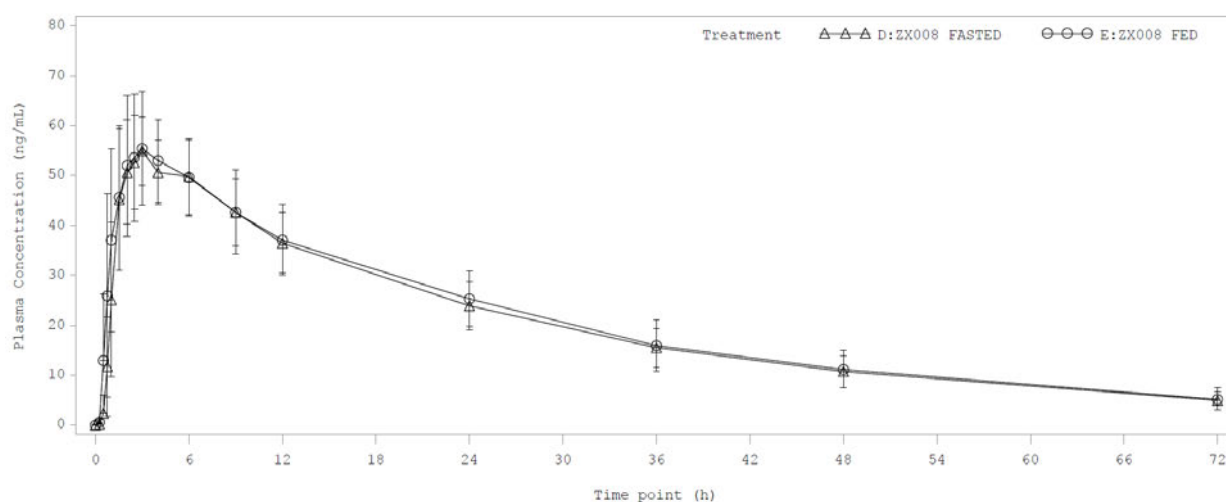
さらに、上記の各解析で、レジメン間に差がないとする帰無仮説に対する  $p$  値を示すとともに、モデルの推定残差項から算出した被験者内変動 (結果の表では  $CV_w$  として示す) も示した。

### 2.7.1.2.3.2 薬物動態の結果

#### 2.7.1.2.3.2.1 fenfluramine

空腹時及び食後に ZX008 を投与したときの血漿中 fenfluramine 濃度の算術平均値の推移を図 2.7.1-1 に線形スケールで示した。

図 2.7.1-1 空腹時及び食後に ZX008 0.8 mg/kg を単回経口投与したときの血漿中 fenfluramine 濃度 (ng/mL) <sup>a</sup>、線形スケール (PK 解析対象集団、1505 試験パート 2)



Abbreviations: CSR = clinical study report; PK = pharmacokinetic(s); SD = standard deviation

<sup>a</sup> Arithmetic Mean (Error bars indicate arithmetic SD).

Source: Study 1505 CSR Figure 14.2.1.1.2

空腹時及び食後に ZX008 0.8 mg/kg を単回経口投与したとき、血漿中 fenfluramine 濃度はすべての被験者で投与後 0.8~6.0 時間に最大となり、血漿中 fenfluramine の  $T_{\max}$  の中央値は空腹時及び食後のいずれの ZX008 投与でも 3 時間であった。

その後、血漿中 fenfluramine はおおむね二相性の消失を示し、空腹時及び食後のいずれの ZX008 投与でも、すべての被験者で投与 72 時間後まで定量可能であった。血漿中 fenfluramine の終末相の消失速度定数はすべての被験者で算出でき、 $t_{1/2}$  は 15.8~27.2 時間、 $t_{1/2}$  の幾何平均値は、空腹時投与で 20.9 時間、食後投与で 21.1 時間であった。

空腹時及び食後に ZX008 0.8 mg/kg を単回経口投与したときの fenfluramine の PK パラメータを表 2.7.1-6 に示す。

**表 2.7.1-6 空腹時及び食後に ZX008 0.8 mg/kg を単回経口投与したときの fenfluramine の PK パラメータ (PK 解析対象集団、1505 試験パート 2)**

|                  |           | T <sub>max</sub><br>(h) | C <sub>max</sub><br>(ng/mL) | AUC <sub>0-t</sub><br>(ng*h/mL) | AUC <sub>0-inf</sub><br>(ng*h/mL) | t <sub>1/2</sub><br>(h) | CL/F<br>(mL/min/kg) | Vz/F<br>(L/kg) |
|------------------|-----------|-------------------------|-----------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|-------------------------|---------------------|----------------|
| FASTED<br>(N=14) | Median    | 3.000                   | 56.5                        | 1500                            | 1670                              | 21.075                  | 6.87                | 12.9           |
|                  | Min       | 1.50                    | 40.9                        | 886                             | 925                               | 15.81                   | 5.49                | 10.1           |
|                  | Max       | 4.00                    | 82.3                        | 1810                            | 2100                              | 27.04                   | 12.4                | 17.6           |
|                  | n         | 14                      | 14                          | 14                              | 14                                | 14                      | 14                  | 14             |
|                  | GeoMean   | NC                      | 56.6                        | 1430                            | 1580                              | 20.948                  | 7.29                | 13.2           |
|                  | GeoCV (%) | NC                      | 17.5                        | 20.8                            | 23.2                              | 17.5                    | 23.2                | 19.1           |
|                  | Geo N     | NC                      | 14                          | 14                              | 14                                | 14                      | 14                  | 14             |
| FED<br>(N=13)    | Median    | 3.000                   | 64.7                        | 1530                            | 1700                              | 21.284                  | 6.75                | 12.4           |
|                  | Min       | 0.75                    | 36.1                        | 776                             | 803                               | 15.90                   | 4.74                | 10.4           |
|                  | Max       | 6.02                    | 78.7                        | 2040                            | 2430                              | 27.18                   | 14.3                | 19.7           |
|                  | n         | 13                      | 13                          | 13                              | 13                                | 13                      | 13                  | 13             |
|                  | GeoMean   | NC                      | 58.8                        | 1470                            | 1630                              | 21.076                  | 7.07                | 12.9           |
|                  | GeoCV (%) | NC                      | 22.8                        | 24.7                            | 28.2                              | 15.9                    | 28.2                | 16.7           |
|                  | Geo N     | NC                      | 13                          | 13                              | 13                                | 13                      | 13                  | 13             |

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; CL/F = apparent clearance; C<sub>max</sub> = peak plasma drug concentration; CSR = clinical study report; CV = coefficient of variation; Geo = geometric; Max = maximum; Min = minimum; NC = not calculated; PK = pharmacokinetic(s); t<sub>1/2</sub> = elimination half-life; T<sub>max</sub> = time to peak plasma drug concentration; Vz/F = apparent volume distribution

ZX008 Fasted: A single dose of 0.8 mg/kg ZX008 (5 mg/mL solution) following an overnight fast (Regimen D)

ZX008 Fed: A single dose of 0.8 mg/kg ZX008 (5 mg/mL solution) following a high-fat breakfast (Regimen E)

Source: Study 1505 CSR Table 21

空腹時及び食後に ZX008 0.8 mg/kg を単回経口投与したときの、食事が fenfluramine のバイオアベイラビリティに及ぼす影響を統計学的に評価した結果を表 2.7.1-7 に示す。

ZX008 の空腹時投与に対する食後投与の GMR (90% CI) は C<sub>max</sub> が 104.23% (97.85%、111.02%)、AUC<sub>0-inf</sub> が 102.74% (98.91%、106.71%) であった。GMR から、血漿中 fenfluramine のピーク濃度及び全身曝露量の幾何平均値の差は、C<sub>max</sub> が 5%未満、AUC<sub>0-inf</sub> が 3%未満であることが示された。

GMR の 90% CI は、C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-inf</sub> のいずれも同等性基準である 80.00%~125.00%の範囲内であり、空腹時及び食後に ZX008 0.8 mg/kg を単回経口投与したとき、fenfluramine のバイオアベイラビリティに対する食事の影響はないと結論付けられた (表 2.7.1-7)。

**表 2.7.1-7 空腹時及び食後に ZX008 0.8 mg/kg を単回経口投与したときの fenfluramine のバイオアベイラビリティに及ぼす食事の影響 (PK Analysis Dataset 1、1505 試験パート 2)**

| Parameter                         | ZX008 Fed |                     | ZX008 Fasted |                     | Ratio (%) | 90% CI (%)      | P-value | CVw (%) |
|-----------------------------------|-----------|---------------------|--------------|---------------------|-----------|-----------------|---------|---------|
|                                   | n         | Adj Geo Mean<br>(1) | n            | Adj Geo Mean<br>(1) |           |                 |         |         |
| C <sub>max</sub><br>(ng/mL)       | 13        | 59.1                | 13           | 56.7                | 104.23    | (97.85, 111.02) | 0.26    | 8.95    |
| AUC <sub>0-inf</sub><br>(ng*h/mL) | 13        | 1640                | 13           | 1600                | 102.74    | (98.91, 106.71) | 0.23    | 5.37    |

Abbreviations: AUC<sub>0-inf</sub> = area under the plasma concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; C<sub>max</sub> = peak plasma drug concentration; CSR = clinical study report; PK = pharmacokinetic(s)

ZX008 Fasted: A single dose of 0.8 mg/kg ZX008 (5 mg/mL solution) following an overnight fast (Regimen D)

ZX008 Fed: A single dose of 0.8 mg/kg ZX008 (5 mg/mL solution) following a high-fat breakfast (Regimen E)

Results obtained from mixed effect analysis of natural log transformed PK parameters with terms for treatment, sequence and period fitted as fixed effects and subject nested within sequence fitted as a random effect.

(1) Adj Geo Mean = Adjusted Geometric Mean from model;

(2) Ratio of Adj Geo Mean i.e., ZX008 Fed/Fasted;

(3) CI = Confidence Interval for Ratio of Adj Geo Means;

(4) P-value for null hypothesis of no treatment difference;

(5) CVw = intra-subject variability.

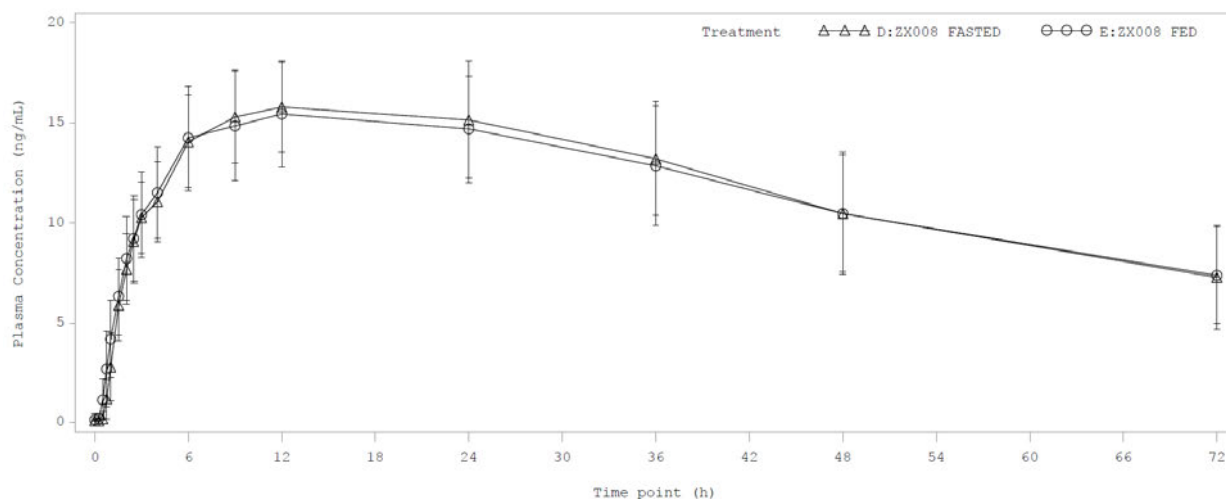
For the assessment of fenfluramine, the period effect was statistically significant (C<sub>max</sub>: p = 0.010, AUC<sub>0-inf</sub>: p = 0.014).

Source: Study 1505 CSR Table 22

### 2.7.1.2.3.2.2 norfenfluramine

空腹時及び食後に ZX008 を投与したときの血漿中 norfenfluramine 濃度の算術平均値の推移を  
図 2.7.1-2 に線形スケールで示した。

**図 2.7.1-2 空腹時及び食後に ZX008 0.8 mg/kg を単回経口投与したときの血漿中 norfenfluramine 濃度 (ng/mL)<sup>a</sup>、線形スケール (PK 解析対象集団、1505 試験パート 2)**



Abbreviations: CSR = clinical study report; PK = pharmacokinetic(s); SD = standard deviation

<sup>a</sup> Arithmetic Mean (Error bars indicate arithmetic SD).

Source: Study 1505 CSR Figure 14.2.1.1.2

空腹時及び食後に ZX008 0.8 mg/kg を単回経口投与したとき、血漿中 norfenfluramine 濃度はすべての被験者で投与後 6.0～36.0 時間に最大となり、血漿中 norfenfluramine の T<sub>max</sub> の中央値は、空腹時及び食後のいずれの ZX008 投与でも 12 時間であった。

その後、血漿中 norfenfluramine はおおむね一相性の消失を示し、空腹時及び食後のいずれの ZX008 投与でも、すべての被験者で投与 72 時間後まで定量可能であった。終末相の傾きが算出可能であった被験者（空腹時投与では 13/14 例、食後投与では 12/13 例）の血漿中 norfenfluramine の  $t_{1/2}$  は 22.8～99.0 時間、 $t_{1/2}$  の幾何平均値は空腹時投与で 39.7 時間、食後投与で 44.9 時間であった。

空腹時及び食後に ZX008 0.8 mg/kg を単回経口投与したときの norfenfluramine の PK パラメータを表 2.7.1-8 に示す。AUC<sub>0-t</sub> から算出した fenfluramine（未変化体）に対する norfenfluramine（代謝物）の比の幾何平均値（変動係数 [CV] %）は、空腹時投与で 0.668（22.5%）、食後投与で 0.640（25.5%）であった。

**表 2.7.1-8 空腹時及び食後に ZX008 0.8 mg/kg を単回経口投与したときの norfenfluramine の PK パラメータ（PK 解析対象集団、1505 試験パート 2）**

|                  |           | T <sub>max</sub><br>(h) | C <sub>max</sub><br>(ng/mL) | AUC <sub>0-t</sub><br>(ng*h/mL) | AUC <sub>0-inf</sub><br>(ng*h/mL) | t <sub>1/2</sub><br>(h) | Metabolite/Parent<br>Ratio<br>AUC <sub>0-t</sub> |
|------------------|-----------|-------------------------|-----------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|-------------------------|--------------------------------------------------|
| FASTED<br>(N=14) | Median    | 12.000                  | 16.1                        | 822                             | 778                               | 43.883                  | 0.662                                            |
|                  | Min       | 9.00                    | 12.3                        | 610                             | 734                               | 22.81                   | 0.51                                             |
|                  | Max       | 36.00                   | 21.1                        | 1170                            | 822                               | 54.48                   | 1.21                                             |
|                  | n         | 14                      | 14                          | 14                              | 2 <sup>a</sup>                    | 13                      | 14                                               |
|                  | GeoMean   | NC                      | 16.4                        | 838                             | 776                               | 39.693                  | 0.668                                            |
|                  | GeoCV (%) | NC                      | 14.0                        | 19.0                            | 8.0                               | 29.1                    | 22.5                                             |
|                  | Geo N     | NC                      | 14                          | 14                              | 2                                 | 13                      | 14                                               |
| FED<br>(N=13)    | Median    | 12.000                  | 16.5                        | 815                             | 856                               | 42.360                  | 0.623                                            |
|                  | Min       | 6.00                    | 11.0                        | 609                             | 725                               | 26.38                   | 0.43                                             |
|                  | Max       | 36.03                   | 19.8                        | 1130                            | 988                               | 98.95                   | 1.00                                             |
|                  | n         | 13                      | 13                          | 13                              | 2 <sup>a</sup>                    | 12                      | 13                                               |
|                  | GeoMean   | NC                      | 16.0                        | 828                             | 846                               | 44.856                  | 0.640                                            |
|                  | GeoCV (%) | NC                      | 15.3                        | 19.5                            | 22.2                              | 38.8                    | 25.5                                             |
|                  | Geo N     | NC                      | 13                          | 13                              | 2                                 | 12                      | 13                                               |

Abbreviations: AUC = area under the plasma concentration-time curve; 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; C<sub>max</sub> = peak plasma drug concentration; CSR = clinical study report;

CV = coefficient of variation; Geo = geometric; Max = maximum; Min = minimum; NC = not calculated;

PK = pharmacokinetic(s); t<sub>1/2</sub> = elimination half-life; T<sub>max</sub> = time to peak plasma drug concentration

ZX008 Fasted: A single dose of 0.8 mg/kg ZX008 (5 mg/mL solution) following an overnight fast (Regimen D)

ZX008 Fed: A single dose of 0.8 mg/kg ZX008 (5 mg/mL solution) following a high-fat breakfast (Regimen E)

<sup>a</sup> The n for AUC<sub>0-inf</sub> is smaller than the n for the other PK parameters because in many subjects the fraction of extrapolated AUC was > 20%; in these cases AUC<sub>0-inf</sub> was considered unreliable and therefore not included in the summary statistics.

Source: Study 1505 CSR Table 21

空腹時及び食後に ZX008 0.8 mg/kg を単回経口投与したときの、norfenfluramine の C<sub>max</sub> 及び AUC に及ぼす食事の影響を統計学的に評価した結果を表 2.7.1-9 に示す。ZX008 の空腹時投与に対する食後投与の GMR（90% CI）は C<sub>max</sub> が 97.41%（92.12%、103.00%）、AUC<sub>0-t</sub> が 98.10%（92.99%、103.50%）であった。

GMR から算出した、血漿中 norfenfluramine のピーク濃度 ( $C_{\max}$ ) 及び全身曝露量 ( $AUC_{0-t}$ ) の空腹時と食後の幾何平均値の差は、いずれも 3%以下であった。ペアワイズ比較を実施したところ、有意水準 10%で統計学的有意差を示さなかった ( $p > 0.10$ )。

**表 2.7.1-9 空腹時及び食後に ZX008 0.8 mg/kg を単回経口投与したときの norfenfluramine の  $C_{\max}$  及び AUC に及ぼす食事の影響 (PK Analysis Dataset 1、1505 試験パート 2)**

| Parameter                | ZX008 Fed |                     | ZX008 Fasted |                     | Ratio (%)<br>(2) | 90% CI (%)<br>(3) | P-value<br>(4) | CVw (%)<br>(5) |
|--------------------------|-----------|---------------------|--------------|---------------------|------------------|-------------------|----------------|----------------|
|                          | n         | Adj Geo Mean<br>(1) | n            | Adj Geo Mean<br>(1) |                  |                   |                |                |
| $C_{\max}$<br>(ng/mL)    | 13        | 16.0                | 13           | 16.4                | 97.41            | (92.12, 103.00)   | 0.42           | 7.92           |
| $AUC_{0-t}$<br>(ng*h/mL) | 13        | 831                 | 13           | 847                 | 98.10            | (92.99, 103.50)   | 0.53           | 7.59           |

Abbreviations:  $AUC_{0-t}$  = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the last measured concentration;

$C_{\max}$  = peak plasma drug concentration; CSR = clinical study report; PK = pharmacokinetic(s)

ZX008 Fasted: A single dose of 0.8 mg/kg ZX008 (5 mg/mL solution) following an overnight fast (Regimen D)

ZX008 Fed: A single dose of 0.8 mg/kg ZX008 (5 mg/mL solution) following a high-fat breakfast (Regimen E)

Results obtained from mixed effect analysis of natural log transformed PK parameters with terms for treatment, sequence and period fitted as fixed effects and subject nested within sequence fitted as a random effect.

(1) Adj Geo Mean = Adjusted Geometric Mean from model;

(2) Ratio of Adj Geo Mean i.e., ZX008 Fed/Fasted;

(3) CI = Confidence Interval for Ratio of Adj Geo Means;

(4) P-value for null hypothesis of no treatment difference;

(5) CVw = intra-subject variability.

No significant period effects were seen for norfenfluramine.

Source: Study 1505 CSR Table 23

### 2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

fenfluramine は高溶解性かつ高透過性であり、経口バイオアベイラビリティは 68%~83%である。生物学的同等性を裏付ける正式な BCS の評価は実施していないものの、fenfluramine の特性は BCS クラス 1 に分類される。また、ZX008 は fenfluramine の液剤であるため、固体の溶出性に関係しないと考えられる。fenfluramine が高溶解性、高透過性の分子であることから予想されたとおり、ZX008 中の fenfluramine の吸収及びバイオアベイラビリティは食事の影響を受けない。fenfluramine が食事の影響を受けないことは、食事が活性代謝物である norfenfluramine に対して影響を及ぼさないことから裏付けられた。したがって、ZX008 は食事に関係なく投与可能である。

臨床試験に使用した 2 つの ZX008 製剤の軽微な差は ZX008 のバイオアベイラビリティ及び PK に影響を及ぼさないと考えられる。市販予定製剤中のクエン酸量の軽微な増加は、食事の有無を問わず、PK プロファイルに影響を及ぼさない。クエン酸は、よりアルカリ性である腸液中では脱プロトンされる。脱プロトンされたクエン酸 (citrate) はカルシウムキレート剤であり、腸上皮中の親水性分子の傍細胞透過性を亢進させて fenfluramine の経口吸収を促進させる可能性がある (Cho 1989; Welling 2014)。しかし、fenfluramine の logP と高い経口バイオアベイラビリティを考慮すると、傍細胞経路は fenfluramine の腸内吸収に重要ではないと考えられる。そのため、ZX008 のクエン酸量の軽微な変更は傍細胞経路を介した ZX008 の腸内吸収に影響しない又はわずかな影響しか及ぼさないと考えられる。クエン酸はシトクロム P450 (CYP) 酵素の発現

又は活性に影響を及ぼさないことが推測又は知られており、CYP 酵素を阻害する可能性は低い (<https://go.drugbank.com/drugs/DB04272>; Tompkins 2010)。ZX008 からのクエン酸摂取量は、食事からのクエン酸の典型的な摂取量のうちのごくわずかである。レモン及びライムジュースには、かなりの量のクエン酸が含まれる（即席ジュースでは 46～48 mg/mL、濃縮タイプのジュースでは 34～39 mg/mL）(Penniston 2008)。クエン酸を多く含むその他の食事には、グレープフルーツ及びオレンジ（フルーツの乾燥重量の最大 8%）、ベリー類並びに豆類などがある。加工食品、飲料及び補助食品もクエン酸の供給源である。ZX008 の推奨される 1 日最高用量

（fenfluramine hydrochloride 30 mg/日）では、市販予定製剤中のクエン酸量は 66 mg/日である。

「臨床試験用赤色製剤、5 mg/mL」の製剤と比べて、市販予定製剤中のクエン酸量の増加は 42.6 mg/日であるが、この増加量は通常食事から摂取するクエン酸量と比べて小さく、検出できる薬理学的活性はないと考えられる。総合的に考えると、市販予定製剤のクエン酸の増加は fenfluramine 及び norfenfluramine の生物薬剤学的特性又は全身曝露量に影響を及ぼさないと考えられる。

臨床試験用赤色製剤と市販予定製剤の軽微な差を評価するため、健康被験者を対象とした試験間で fenfluramine 及び norfenfluramine の PK を比較した（表 2.7.1-10）。PK は単回投与後の経時的なサンプリングを用いて評価した。1505 試験パート 2（臨床試験用赤色製剤、5 mg/mL）、1604 試験（無色の市販予定製剤、2.5 mg/mL）及び 1803 試験（無色の市販予定製剤、2.5 mg/mL）では、体重をベースとした用量で ZX008 を投与し、経時的なサンプリングで得られた血漿中濃度を用いて試験間の比較ができることから、これらの試験を比較対象として選択した。食事（高脂肪食）の影響は 1505 試験パート 2 で検証された。

**表 2.7.1-10 「臨床試験用赤色製剤」と「市販予定製剤」での単回投与時の fenfluramine の PK パラメータの比較**

|                                           | Red Clinical      |                   | Planned Commercial         |                          |
|-------------------------------------------|-------------------|-------------------|----------------------------|--------------------------|
| Study                                     | 1505 Part 2       | 1505 Part 2       | 1604                       | 1803                     |
| Subjects, N                               | HV, 14            | HV, 13            | HV, 24                     | HV Caucasian, 16         |
| Product ID/Batch No.                      | 117731-05         | 117731-05         | 1531230                    | 015634                   |
| Fed or Fasted Status                      | Fasted            | Fed               | Fed                        | Fed                      |
| Dose (mg/kg)                              | 0.8               | 0.8               | 0.4                        | 0.4                      |
| T <sub>max</sub> (h) <sup>b</sup>         | 3.00 (1.50, 4.00) | 3.00 (0.75, 6.02) | 4.50 (2.00, 5.00)          | 2.75 (1.50, 6.00)        |
| C <sub>max</sub> (ng/mL) <sup>b</sup>     | 56.6 (17.5)       | 58.8 (22.8)       | 54.2 <sup>a</sup> (37.1)   | 51.4 <sup>a</sup> (18.4) |
| AUC <sub>0-t</sub> (ng*h/mL) <sup>b</sup> | 1430 (20.8)       | 1470 (24.7)       | 1184.2 <sup>a</sup> (48.2) | 1210.6 <sup>a</sup> (NC) |

Abbreviations: AUC<sub>0-t</sub> = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the last measured concentration;

C<sub>max</sub> = peak plasma drug concentration; CSR = clinical study report; CV = coefficient of variation; geo = geometric;

HV = healthy volunteers; max = maximum; min = minimum; NC = not calculated; PK = pharmacokinetic(s);

T<sub>max</sub> = time to peak plasma drug concentration

<sup>a</sup> C<sub>max</sub> and AUC<sub>0-t</sub> values were scaled to 0.8 mg/kg considering dose-proportional PK.

<sup>b</sup> Values shown are geometric mean (geoCV%), except for T<sub>max</sub> which are median (min, max) values.

Source: Study 1505 CSR; Study 1604 CSR; Study 1803 CSR

ZX008 の PK は用量比例性を示すため、1604 試験及び 1803 試験の全身曝露量（C<sub>max</sub> 及び AUC）を 0.8 mg/kg にスケールアップして比較した。吸収の速度と量を反映する主要な曝露量パラメータ（C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-t</sub>）及びそれらのばらつき（%CV）を比較したところ、試験間で想定される

ばらつきを考慮しても、空腹時又は食後のいずれの条件でも両製剤間の fenfluramine の全身曝露量に顕著な差は示されなかった。この結果から、製剤の軽微な変更は fenfluramine の PK プロファイルに影響を及ぼさないことが強く示唆される。

以上をまとめると、チェリーフレーバー及びクエン酸の含量の変更並びに赤色着色料の除去は極めて軽微な変更であり、生理学的作用及び薬理学的作用があったとしても影響は小さい。

FDA 及び EMA は ZX008 の臨床試験用製剤と市販製剤は相互に対応すると既に結論付けている。さらに、第 III 相非盲検継続試験である 1503 試験（日本人被験者を含む）では、市販予定製剤を使用して ZX008 の長期安全性及び忍容性を評価した。

結論として、速放性液剤である ZX008 のクエン酸量の増加は、食事の有無を問わず、PK プロファイルに影響を及ぼさない。また、両製剤間で fenfluramine の生物薬剤学的特性は一致する。

---

#### 2.7.1.4 参考文献

- Bever KA, Perry PJ. Dexfenfluramine hydrochloride: An anorexigenic agent. *Am J Health Syst Pharm.* 1997; 54(18):2059-72.
- 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.
- 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.
- Cho MJ, Scieszka JF, Burton PS. Citric acid as an adjuvant for transepithelial transport. *Int. J. Pharm.* 1989;52(1):79-81.
- European Medicines Agency (EMA). Guideline on bioanalytical method validation. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). July 2011. ([http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2011/08/WC500109686.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/08/WC500109686.pdf)).
- Food and Drug Administration (FDA). Guidance for Industry on Bioanalytical Method Validation. US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration (CDER and CVM). May 2001.
- 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). Guidance for Industry. Food-Effect Bioavailability and Fed Bioequivalence Studies. US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration (CDER). December 2002. (<https://www.fda.gov/media/70945/download>).
- Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Rho JM. Ketogenic diets: an update for child neurologists. *J Child Neurol.* 2009;24(8):979-88.
- 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.
- Penniston KL, Nakada SY, Holmes RP, et al. Quantitative assessment of citric acid in lemon juice, lime juice, and commercially-available fruit juice products. *J Endourol.* 2008;22(3):567-70.
- Richards R. The Metabolism and Kinetics of Fenfluramine, its Optical Isomers and a Structural Analogue, Benfluorex. Doctoral thesis, University of Surrey (United Kingdom), 1985.
- Tompkins L, Lynch C, Haidar S, et al. Effects of commonly used excipients on the expression of CYP3A4 in colon and liver cells. *Pharm Res.* 2010;27(8):1703-12.
- Welling SH, Hubálek F, Jacobsen J, et al. The role of citric acid in oral peptide and protein formulations: relationship between calcium chelation and proteolysis inhibition. *Eur J Pharm. Biopharm.* 2014;86(3):544-51.
- Zogenix Study Report ZX008-A1-001. Analysis of Carbohydrates in ZX008, 2021.
-

## 2.7.1.5 付録

## 2.7.1.5.1 バリデーションの結果の要約

表 2.7.1-11 生体試料中薬物濃度分析法の性能パラメータ：fenfluramine 及び norfenfluramine

| Method parameter                                                                                                                                                                                                                | Acceptance criteria | Results | Conclusion |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|---------|------------|
| <b>Selectivity</b>                                                                                                                                                                                                              |                     |         |            |
| Analyte – Fenfluramine, Norfenfluramine                                                                                                                                                                                         |                     |         |            |
| Internal Standard – Fenfluramine-d5,<br>Norfenfluramine-d6,                                                                                                                                                                     |                     |         |            |
| Matrix Effect (6 spiked matrix lots)                                                                                                                                                                                            |                     |         |            |
| Comedications (VPA, STP, Levetiracetam,<br>Topiramate, Phenobarbital, Clonazepam, Phenytoin,<br>Carbamazepine, Eslicarbazepine, Retigabine,<br>Lamotrigine, Zonisamide, norCLB, CLB, CBD,<br>Fluvoxamine, Paroxetine, Rifampin) |                     |         |            |
| Hemolytic Effect Evaluation                                                                                                                                                                                                     |                     |         |            |
| Lipemic Effect Evaluation                                                                                                                                                                                                       |                     |         |            |
| Hepatic impaired plasma matrix effect                                                                                                                                                                                           |                     |         |            |
| Renal impaired plasma matrix effect                                                                                                                                                                                             |                     |         |            |
| Carry-Over                                                                                                                                                                                                                      |                     |         |            |
| <b>Linearity: weighting 1/x<sup>2</sup></b>                                                                                                                                                                                     |                     |         |            |
| <b>Fenfluramine:</b>                                                                                                                                                                                                            |                     |         |            |
| Bias at LLOQ                                                                                                                                                                                                                    |                     |         |            |
| Bias above LLOQ                                                                                                                                                                                                                 |                     |         |            |
| Bioanalytical Range                                                                                                                                                                                                             |                     |         |            |
| <b>Norfenfluramine:</b>                                                                                                                                                                                                         |                     |         |            |
| Bias at LLOQ                                                                                                                                                                                                                    |                     |         |            |
| Bias above LLOQ                                                                                                                                                                                                                 |                     |         |            |
| Bioanalytical Range                                                                                                                                                                                                             |                     |         |            |

表 2.7.1-11 生体試料中薬物濃度分析法の性能パラメータ : fenfluramine 及び norfenfluramine (続き)

| Method parameter         | Acceptance criteria | Results | Conclusion |
|--------------------------|---------------------|---------|------------|
| <b>Precision</b>         |                     |         |            |
| <b>Fenfluramine:</b>     |                     |         |            |
| For Intra-assay          |                     |         |            |
| For Inter-assay          |                     |         |            |
| <b>Norfenfluramine:</b>  |                     |         |            |
| For Intra-assay          |                     |         |            |
| For Inter-assay          |                     |         |            |
| <b>Accuracy</b>          |                     |         |            |
| <b>Fenfluramine:</b>     |                     |         |            |
| For Intra-assay          |                     |         |            |
| For Inter-assay          |                     |         |            |
| <b>Norfenfluramine:</b>  |                     |         |            |
| For Intra-assay          |                     |         |            |
| For Inter-assay          |                     |         |            |
| <b>Dilution (2x, 5x)</b> |                     |         |            |
| <b>Fenfluramine:</b>     |                     |         |            |
| Precision                |                     |         |            |
| Accuracy                 |                     |         |            |
| <b>Norfenfluramine:</b>  |                     |         |            |
| Precision                |                     |         |            |
| Accuracy                 |                     |         |            |
| <b>Human Plasma</b>      |                     |         |            |
| <b>Fenfluramine:</b>     |                     |         |            |
| Precision                |                     |         |            |
| Accuracy                 |                     |         |            |
| <b>Norfenfluramine:</b>  |                     |         |            |
| Precision                |                     |         |            |
| Accuracy                 |                     |         |            |

表 2.7.1-11 生体試料中薬物濃度分析法の性能パラメータ : fenfluramine 及び norfenfluramine (続き)

| Method parameter                                                                             | Acceptance criteria | Results | Conclusion |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|---------|------------|
| <b>Human Plasma</b>                                                                          |                     |         |            |
| <b>Fenfluramine:</b>                                                                         |                     |         |            |
| Precision                                                                                    |                     |         |            |
| Accuracy                                                                                     |                     |         |            |
| Large Batch Size                                                                             |                     |         |            |
| <b>Norfenfluramine:</b>                                                                      |                     |         |            |
| Precision                                                                                    |                     |         |            |
| Accuracy                                                                                     |                     |         |            |
| Large Batch Size                                                                             |                     |         |            |
| <b>Stability</b>                                                                             |                     |         |            |
| <i>Matrix (in polypropylene tubes)</i>                                                       |                     |         |            |
| Freeze/Thaw (−20°C & −70°C/room temperature)<br>(with and without comeds <sup>a, b</sup> ) - |                     |         |            |
| Freeze/Thaw (−20°C or −70°C/room temperature)<br>-                                           |                     |         |            |
| Room Temperature (RT) (with and without comeds <sup>a, b</sup> ) -                           |                     |         |            |
| Room Temperature (RT) -                                                                      |                     |         |            |
| Long-term (−20°C) -                                                                          |                     |         |            |
| Long-term (−70°C) -                                                                          |                     |         |            |
| Long-term (−20°C & −70°C) (with comeds <sup>a, b</sup> ) -                                   |                     |         |            |
| Long-term (−20°C & −70°C) -                                                                  |                     |         |            |
| Long-term (−20°C & −70°C) -                                                                  |                     |         |            |

表 2.7.1-11 生体試料中薬物濃度分析法の性能パラメータ : fenfluramine 及び norfenfluramine (続き)

| Method parameter                                                           | Acceptance criteria | Results | Conclusion |
|----------------------------------------------------------------------------|---------------------|---------|------------|
| Individual Sample Re-injection                                             |                     |         |            |
| Whole Batch Re-Injection Integrity                                         |                     |         |            |
| Column Ruggedness                                                          |                     |         |            |
| <b>System Upgrade</b>                                                      |                     |         |            |
| Precision - Fenfluramine                                                   |                     |         |            |
| Precision - Norfenfluramine                                                |                     |         |            |
| Accuracy - Fenfluramine                                                    |                     |         |            |
| Accuracy - Norfenfluramine                                                 |                     |         |            |
| <b>Extraction Recovery</b>                                                 |                     |         |            |
| Fenfluramine                                                               |                     |         |            |
| Fenfluramine-d <sub>5</sub> (IS)                                           |                     |         |            |
| Norfenfluramine                                                            |                     |         |            |
| Norfenfluramine-d <sub>6</sub> (IS)                                        |                     |         |            |
| <b>Solution Stability</b>                                                  |                     |         |            |
| <i>Solution, Primary glass</i>                                             |                     |         |            |
| Fenfluramine-d <sub>5</sub> (IS) in methanol (RT)                          |                     |         |            |
| Fenfluramine-d <sub>5</sub> (IS) in methanol (refrigerated temperature)    |                     |         |            |
| Norfenfluramine-d <sub>6</sub> (IS) in methanol (RT)                       |                     |         |            |
| Norfenfluramine-d <sub>6</sub> (IS) in methanol (refrigerated temperature) |                     |         |            |

表 2.7.1-11 生体試料中薬物濃度分析法の性能パラメータ : fenfluramine 及び norfenfluramine (続き)

| Method parameter                                                                                                      | Acceptance criteria | Results | Conclusion |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|---------|------------|
| <i>Solution, Working glass</i>                                                                                        |                     |         |            |
| Fenfluramine-d <sub>6</sub> (IS) in 40/60 methanol/deionized water (RT)                                               |                     |         |            |
| Fenfluramine-d <sub>6</sub> (IS) in 40/60 methanol/deionized water (refrigerated temp)                                |                     |         |            |
| Norfenfluramine-d <sub>6</sub> (IS) in 40/60 methanol/deionized water (RT)                                            |                     |         |            |
| Norfenfluramine-d <sub>6</sub> (IS) in 40/60 methanol/deionized water (refrigerated temp)                             |                     |         |            |
| Fenfluramine Spike in 40/60 Methanol/10 mM Ammonium Formate (pH 3.0) (RT) 15.0 ng/mL & 10,000 ng/mL                   |                     |         |            |
| Fenfluramine Spike in 40/60 Methanol/10 mM Ammonium Formate (pH 3.0) (refrigerated temp) 15.0 ng/mL & 10,000 ng/mL    |                     |         |            |
| Norfenfluramine Spike in 40/60 Methanol/ 10 mM Ammonium Formate (pH 3.0) (RT) 15.0 ng/mL & 10,000 ng/mL               |                     |         |            |
| Norfenfluramine Spike in 40/60 Methanol/10 mM Ammonium Formate (pH 3.0) (refrigerated temp) 15.0 ng/mL & 10,000 ng/mL |                     |         |            |

Abbreviations: CBD = cannabidiol; CLB = clobazam; CV = coefficient of variation; IS = internal standard; ;  
; LLOQ = lower limit of quantification; MF = matrix factor; norCLB = N-desmethyleclobazam; QC = quality control (sample); RT = room temperature;  
STP = stiripentol; VPA = valproic acid

<sup>a</sup> VPA, to 200 µg/mL; STP, to 10.0 µg/mL; Levetiracetam, to 90.0 µg/mL; Topiramate, to 40.0 µg/mL

<sup>b</sup> norCLB, to 8.00 µg/mL; CLB, 0.300 µg/mL

Source: Bioanalytical method validation report VZOG1500P1, Amendments A1, A2, and A3

表 2.7.1-12 生体試料中薬物濃度分析法の性能パラメータ : STP

| Method parameter                                                                                                                    | Acceptance criteria | Results | Conclusion |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|---------|------------|
| <b>Selectivity</b>                                                                                                                  |                     |         |            |
| Calibration concentrations                                                                                                          |                     |         |            |
| QC concentrations                                                                                                                   |                     |         |            |
| <b>Specificity</b>                                                                                                                  |                     |         |            |
| Specificity of STP in Human Plasma                                                                                                  |                     |         |            |
| Specificity of STP-D9 in Human Plasma                                                                                               |                     |         |            |
| <b>Specificity in presence of concomitantly administered compounds</b>                                                              |                     |         |            |
| Specificity in Presence of Concomitantly Administered Compounds in the Low and High QC Samples of STP in Human Plasma               |                     |         |            |
| Specificity in Presence of CLB, norCLB, VPA, Fenfluramine and Norfenfluramine in the Low and High QC Samples of STP in Human Plasma |                     |         |            |
| <b>Carryover</b>                                                                                                                    |                     |         |            |
| Carryover for STP and STP-D9                                                                                                        |                     |         |            |

表 2.7.1-12 生体試料中薬物濃度分析法の性能パラメータ：STP（続き）

| Method parameter                                                            | Acceptance criteria | Results | Conclusion |
|-----------------------------------------------------------------------------|---------------------|---------|------------|
| <b>Sensitivity</b>                                                          |                     |         |            |
| Between-Run Precision and Accuracy for STP in Human Plasma                  |                     |         |            |
| <b>Linearity</b>                                                            |                     |         |            |
| Back-Calculated Concentrations of Calibrant Samples for STP in Human Plasma |                     |         |            |
| Curve Parameter Summary for STP in Human Plasma                             |                     |         |            |
| <b>Precision and Accuracy</b>                                               |                     |         |            |
| Lower limit of quantification                                               |                     |         |            |
| Between-run accuracy                                                        |                     |         |            |
| Between-run precision                                                       |                     |         |            |
| Within-run accuracy                                                         |                     |         |            |
| Within-run precision                                                        |                     |         |            |
| <b>Matrix Effect</b>                                                        |                     |         |            |
| Matrix Effect for STP in Human Plasma (Calculation of the Matrix Factor)    |                     |         |            |
| IS normalized MF                                                            |                     |         |            |
| C.V.% of IS normalized MF                                                   |                     |         |            |
| <b>Dilution Integrity</b>                                                   |                     |         |            |
| Dilution Integrity Evaluation of STP in Human Plasma                        |                     |         |            |
| <b>Percent Extraction Yields</b>                                            |                     |         |            |
| PEY of STP in Human Plasma                                                  |                     |         |            |
| PEY of STP-D9 in Human Plasma                                               |                     |         |            |

表 2.7.1-12 生体試料中薬物濃度分析法の性能パラメータ：STP（続き）

| Method parameter                                                                                                                         | Acceptance criteria | Results | Conclusion |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|---------|------------|
| <b>Solution Stability</b>                                                                                                                |                     |         |            |
| <b>Short-Term Solution Stability</b>                                                                                                     |                     |         |            |
| Short-Term Solution Stability of STP in MeOH:<br>DMSO 80:20% v/v at a Concentration of 4.00 mg/mL<br>at 22°C Nominal for 21.8 Hours      |                     |         |            |
| Short-Term Solution Stability of STP in MeOH:<br>DMSO 80:20% v/v at a Concentration of<br>25.00 µg/mL at 22°C Nominal for 21.8 Hours     |                     |         |            |
| Short-Term Solution Stability of STP-D9 in MeOH:<br>DMSO 80:20% v/v at a Concentration of<br>500.00 µg/mL at 22°C Nominal for 21.8 Hours |                     |         |            |
| Short-Term Solution Stability of STP-D9 in MeOH at<br>a Concentration of 5.00 µg/mL at 22°C Nominal for<br>21.8 Hours                    |                     |         |            |
| <b>Long-Term Solution Stability</b>                                                                                                      |                     |         |            |
| Long-Term Solution Stability of STP in MeOH:<br>DMSO 80:20% v/v at a Concentration of 4.00 mg/mL<br>at 4°C Nominal for 88 Days           |                     |         |            |
| Long-Term Solution Stability of STP in MeOH:<br>DMSO 80:20% v/v at a Concentration of<br>25.00 µg/mL at 4°C Nominal for 85 Days          |                     |         |            |
| Long-Term Solution Stability of STP-D9 in MeOH:<br>DMSO 80:20% v/v at a Concentration of<br>500.00 µg/mL at 4°C Nominal for 88 Days      |                     |         |            |
| Long-Term Solution Stability of STP-D9 in MeOH at<br>a Concentration of 5.00 µg/mL at 4°C Nominal for<br>84 Days                         |                     |         |            |
| <b>Matrix Stability</b>                                                                                                                  |                     |         |            |
| <b>Short-Term Stability in Human Plasma</b>                                                                                              |                     |         |            |
| Short-Term Stability of STP in Human Plasma at<br>22°C Nominal for 26.0 Hours                                                            |                     |         |            |

表 2.7.1-12 生体試料中薬物濃度分析法の性能パラメータ : STP (続き)

| Method parameter                                                                                                                       | Acceptance criteria | Results | Conclusion |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|---------|------------|
| <b>Stability in Human Whole Blood</b>                                                                                                  |                     |         |            |
| Stability of STP in Human Whole Blood in an Ice/Water Bath for 2.0 Hours                                                               |                     |         |            |
| <b>Freeze-Thaw Stability in Human Plasma</b>                                                                                           |                     |         |            |
| Freeze-Thaw Stability of STP in Human Plasma for 5 Freeze-Thaw Cycles                                                                  |                     |         |            |
| <b>Processed Reconstituted Stability in Human Plasma</b>                                                                               |                     |         |            |
| Processed Reconstituted Stability of STP and STP-D9 at 4°C Nominal for 163.4 Hours (Autosampler storage stability [Observed change %]) |                     |         |            |
| <b>Long-Term Stability in Human Plasma</b>                                                                                             |                     |         |            |
| Long-Term Stability of STP in Human Plasma at -20°C Nominal for 161 Days                                                               |                     |         |            |

Abbreviations: BL = analyte-free sample without IS; CLB = clobazam; CV = coefficient of variation; IS = internal standard; LLOQ = lower limit of quantification; MF = matrix factor; norCLB = N-desmethyloclobazam; PEY = percent extraction yield; QC = quality control; STP = stiripentol; ULOQ = upper limit of quantification; VPA = valproic acid

Source: Validation Report N° ZGI-W2-283

表 2.7.1-13 生体試料中薬物濃度分析法の性能パラメータ：VPA

| Method parameter                                                                                                                    | Acceptance criteria | Results | Conclusion |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|---------|------------|
| <b>Selectivity</b>                                                                                                                  |                     |         |            |
| Calibration concentrations                                                                                                          |                     |         |            |
| QC concentrations                                                                                                                   |                     |         |            |
| <b>Specificity</b>                                                                                                                  |                     |         |            |
| Specificity of VPA in Human Plasma                                                                                                  |                     |         |            |
| Specificity of VPA-D4 in Human Plasma                                                                                               |                     |         |            |
| <b>Specificity in Presence of Concomitantly Administered Compounds</b>                                                              |                     |         |            |
| Specificity in Presence of Concomitantly Administered Compounds in the Low and High QC Samples of VPA in Human Plasma               |                     |         |            |
| Specificity in Presence of CLB, norCLB, STP, Fenfluramine and Norfenfluramine in the Low and High QC Samples of VPA in Human Plasma |                     |         |            |
| <b>Carryover</b>                                                                                                                    |                     |         |            |
| Carryover for VPA and VPA-D4                                                                                                        |                     |         |            |
| <b>Sensitivity</b>                                                                                                                  |                     |         |            |
| Between-Run Precision and Accuracy for VPA in Human Plasma                                                                          |                     |         |            |

表 2.7.1-13 生体試料中薬物濃度分析法の性能パラメータ：VPA（続き）

| Method parameter                                                            | Acceptance criteria | Results | Conclusion |
|-----------------------------------------------------------------------------|---------------------|---------|------------|
| <b>Linearity</b>                                                            |                     |         |            |
| Back-Calculated Concentrations of Calibrant Samples for VPA in Human Plasma |                     |         |            |
| Curve Parameter Summary for VPA in Human Plasma                             |                     |         |            |
| <b>Precision and Accuracy</b>                                               |                     |         |            |
| Lower limit of quantitation                                                 |                     |         |            |
| Between-Run Precision and Accuracy for VPA in Human Plasma                  |                     |         |            |
| Within-Run Precision and Accuracy for VPA in Human Plasma                   |                     |         |            |
| <b>Matrix Effect</b>                                                        |                     |         |            |
| Matrix Effect for VPA in Human Plasma (Calculation of the Matrix Factor)    |                     |         |            |
| IS normalized MF                                                            |                     |         |            |
| C.V.% of IS normalized MF                                                   |                     |         |            |
| <b>Dilution Integrity</b>                                                   |                     |         |            |
| Dilution Integrity Evaluation of VPA in Human Plasma                        |                     |         |            |
| <b>Percent Extraction Yields</b>                                            |                     |         |            |
| PEY of VPA in Human Plasma                                                  |                     |         |            |
| PEY of VPA-D4 in Human Plasma                                               |                     |         |            |

表 2.7.1-13 生体試料中薬物濃度分析法の性能パラメータ：VPA（続き）

| Method parameter                                                                                                                               | Acceptance criteria | Results | Conclusion |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|---------|------------|
| <b>Solution Stability</b>                                                                                                                      |                     |         |            |
| <b>Short-Term Solution Stability</b>                                                                                                           |                     |         |            |
| Short-Term Solution Stability of VPA in MeOH: H <sub>2</sub> O 90:10% v/v at a Concentration of 10.00 mg/mL at 22°C Nominal for 21.9 Hours     |                     |         |            |
| Short-Term Solution Stability of VPA in MeOH: H <sub>2</sub> O 50:50% v/v at a Concentration of 1.00 mg/mL at 22°C Nominal for 25.5 Hours      |                     |         |            |
| Short-Term Solution Stability of VPA in MeOH: H <sub>2</sub> O 50:50% v/v at a Concentration of 0.10 mg/mL at 22°C Nominal for 21.9 Hours      |                     |         |            |
| Short-Term Solution Stability of VPA-D4 in MeOH: H <sub>2</sub> O 90:10% v/v at a Concentration of 100.00 µg/mL at 22°C Nominal for 23.0 Hours |                     |         |            |
| Short-Term Solution Stability of VPA-D4 in ACN at a Concentration of 6.25 µg/mL at 22°C Nominal for 21.9 Hours                                 |                     |         |            |
| <b>Long-Term Solution Stability</b>                                                                                                            |                     |         |            |
| Long-Term Solution Stability of VPA in MeOH: H <sub>2</sub> O 90:10% v/v at a Concentration of 10.00 mg/mL at 4°C Nominal for 167 Days         |                     |         |            |
| Long-Term Solution Stability of VPA in MeOH: H <sub>2</sub> O 50:50% v/v at a Concentration of 1.00 mg/mL at 4°C Nominal for 166 Days          |                     |         |            |
| Long-Term Solution Stability of VPA in MeOH: H <sub>2</sub> O 50:50% v/v at a Concentration of 0.10 mg/mL at 4°C Nominal for 166 Days          |                     |         |            |
| Long-Term Solution Stability of VPA-D4 in MeOH: H <sub>2</sub> O 90:10% v/v at a Concentration of 100.00 µg/mL at 4°C Nominal for 199 Days     |                     |         |            |
| Long-Term Solution Stability of VPA-D4 in ACN at a Concentration of 6.25 µg/mL at 4°C Nominal for 160 Days                                     |                     |         |            |

表 2.7.1-13 生体試料中薬物濃度分析法の性能パラメータ：VPA（続き）

| Method parameter                                                                                                                | Acceptance criteria | Results | Conclusion |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|---------|------------|
| <b>Matrix Stability</b>                                                                                                         |                     |         |            |
| <b>Short-Term Stability in Human Plasma</b>                                                                                     |                     |         |            |
| Short-Term Stability of VPA in Human Plasma at 22°C Nominal for 22.9 Hours                                                      |                     |         |            |
| Short-Term Stability of VPA in Human Plasma at 22°C Nominal for 22.9 Hours in the Presence of VPA $\beta$ -D-Glucuronide        |                     |         |            |
| <b>Stability in Human Whole Blood</b>                                                                                           |                     |         |            |
| Stability of VPA in Human Whole Blood in an Ice/Water Bath for 2.0 Hours in the Presence of VPA $\beta$ -D-Glucuronide          |                     |         |            |
| <b>Freeze-Thaw Stability in Human Plasma</b>                                                                                    |                     |         |            |
| Freeze-Thaw Stability of VPA in Human Plasma for 4 Freeze-Thaw Cycles                                                           |                     |         |            |
| Freeze-Thaw Stability of VPA in Human Plasma for 4 Freeze-Thaw Cycles in the Presence of VPA $\beta$ -D-Glucuronide             |                     |         |            |
| <b>Processed Reconstituted Stability in Human Plasma</b>                                                                        |                     |         |            |
| Processed Reconstituted Stability of VPA and VPA-D4 at 4°C Nominal for 94.1 Hours                                               |                     |         |            |
| Processed Reconstituted Stability of VPA and VPA-D4 at 4°C Nominal for 94.1 Hours in the Presence of VPA $\beta$ -D-Glucuronide |                     |         |            |

表 2.7.1-13 生体試料中薬物濃度分析法の性能パラメータ：VPA（続き）

| Method parameter                                                                                                                                    | Acceptance criteria | Results | Conclusion |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|---------|------------|
| <b>Long-Term Stability in Human Plasma</b>                                                                                                          |                     |         |            |
| Long-Term Stability of VPA in Human Plasma at<br>–20°C Nominal for 174 Days                                                                         |                     |         |            |
| Long-Term Stability of VPA in Human Plasma at<br>–20°C Nominal for 174 Days in the Presence of VPA<br>β-D-Glucuronide                               |                     |         |            |
| Long-Term Stability of VPA in Human Plasma at<br>–80°C Nominal for 26 Days and –20°C Nominal for<br>148 Days in the Presence of VPA β-D-Glucuronide |                     |         |            |

Abbreviations: BL = analyte-free sample without IS; CLB = clobazam; CV = coefficient of variation; IS = internal standard; LLOQ = lower limit of quantification; MF = matrix factor;  
norCLB = N-desmethyclobazam; PEY = percent extraction yield; QC = quality control; STP = stiripentol; ULOQ = upper limit of quantification; VPA = valproic acid  
Source: Validation Report N° ZGI-W9-172

表 2.7.1-14 生体試料中薬物濃度分析法の性能パラメータ : CLB 及び norCLB

| Method parameter                                       | Acceptance criteria | Results | Conclusion |
|--------------------------------------------------------|---------------------|---------|------------|
| <b>Selectivity</b>                                     |                     |         |            |
| Calibration concentrations                             |                     |         |            |
| CLB:                                                   |                     |         |            |
| norCLB (Method 1):                                     |                     |         |            |
| norCLB (Method 2):                                     |                     |         |            |
| QC concentrations                                      |                     |         |            |
| CLB:                                                   |                     |         |            |
| norCLB (Method 1):                                     |                     |         |            |
| norCLB (Method 2):                                     |                     |         |            |
| <b>Specificity</b>                                     |                     |         |            |
| Specificity of CLB in Human Plasma                     |                     |         |            |
| Method 1&2: Specificity of norCLB in Human Plasma      |                     |         |            |
|                                                        |                     |         |            |
|                                                        |                     |         |            |
|                                                        |                     |         |            |
|                                                        |                     |         |            |
|                                                        |                     |         |            |
| Specificity of CLB-13C6 in Human Plasma                |                     |         |            |
| Method 1&2: Specificity of norCLB-13C6 in Human Plasma |                     |         |            |
|                                                        |                     |         |            |
|                                                        |                     |         |            |
|                                                        |                     |         |            |
|                                                        |                     |         |            |

表 2.7.1-14 生体試料中薬物濃度分析法の性能パラメータ : CLB 及び norCLB (続き)

| Method parameter                                                                                                                                    | Acceptance criteria | Results | Conclusion |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|---------|------------|
| <b>Specificity in Presence of Concomitantly Administered Compounds</b>                                                                              |                     |         |            |
| Specificity in Presence of Concomitantly Administered Compounds in the Low and High QC Samples of CLB in Human Plasma                               |                     |         |            |
| Specificity in Presence of Concomitantly Administered Compounds (Contraceptives) in the Low and High QC Samples of CLB in Human Plasma              |                     |         |            |
| Specificity in Presence of VPA, Fenfluramine, Norfenfluramine and STP in the Low and High QC Samples of CLB in Human Plasma                         |                     |         |            |
| Method 1: Specificity in Presence of Concomitantly Administered Compounds in the Low and High QC Samples of norCLB in Human Plasma                  |                     |         |            |
| Method 1: Specificity in Presence of Concomitantly Administered Compounds (Contraceptives) in the Low and High QC Samples of norCLB in Human Plasma |                     |         |            |
| Method 2: Specificity in Presence of Concomitantly Administered Compounds in the Low and High QC Samples of norCLB in Human Plasma                  |                     |         |            |
| Method 1: Specificity in Presence of VPA, Fenfluramine, Norfenfluramine and STP in the Low and High QC Samples of norCLB in Human Plasma            |                     |         |            |
| Method 2: Specificity in Presence of VPA, Fenfluramine, Norfenfluramine and STP in the Low and High QC Samples of norCLB in Human Plasma            |                     |         |            |
| <b>Carryover</b>                                                                                                                                    |                     |         |            |
| Carryover for CLB and CLB-13C6                                                                                                                      |                     |         |            |
| Method 1: Carryover for norCLB and norCLB-13C6                                                                                                      |                     |         |            |
| Method 2: Carryover for norCLB and norCLB-13C6                                                                                                      |                     |         |            |

表 2.7.1-14 生体試料中薬物濃度分析法の性能パラメータ：CLB 及び norCLB（続き）

| Method parameter                                                                         | Acceptance criteria | Results | Conclusion |
|------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|---------|------------|
| <b>Sensitivity</b>                                                                       |                     |         |            |
| Between-Run Precision and Accuracy for CLB and norCLB (Method 1 & 2) in Human Plasma     |                     |         |            |
| <b>Linearity</b>                                                                         |                     |         |            |
| Back-Calculated Concentrations of Calibrant Samples for CLB in Human Plasma              |                     |         |            |
| Curve Parameter Summary for CLB in Human Plasma                                          |                     |         |            |
| Method 1: Back-Calculated Concentrations of Calibrant Samples for norCLB in Human Plasma |                     |         |            |
| Method 1: Curve Parameter Summary for norCLB in Human Plasma                             |                     |         |            |
| Method 2: Back-Calculated Concentrations of Calibrant Samples for norCLB in Human Plasma |                     |         |            |
| Method 2: Curve Parameter Summary for norCLB in Human Plasma                             |                     |         |            |
| <b>Precision and Accuracy</b>                                                            |                     |         |            |
| CLB:                                                                                     |                     |         |            |
| Lower limit of quantification                                                            |                     |         |            |
| Between-Run Precision and Accuracy for CLB in Human Plasma                               |                     |         |            |
| Within-Run Precision and Accuracy for CLB in Human Plasma                                |                     |         |            |

表 2.7.1-14 生体試料中薬物濃度分析法の性能パラメータ：CLB 及び norCLB（続き）

| Method parameter                                                                                                                                                                                         | Acceptance criteria | Results | Conclusion |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|---------|------------|
| norCLB (Method 1):<br>Lower limit of quantification<br>Method 1: Between-Run Precision and Accuracy for norCLB in Human Plasma<br>Method 1: Within-Run Precision and Accuracy for norCLB in Human Plasma |                     |         |            |
| norCLB (Method 2):<br>Lower limit of quantification<br>Method 2: Between-Run Precision and Accuracy for norCLB in Human Plasma<br>Method 2: Within-Run Precision and Accuracy for norCLB in Human Plasma |                     |         |            |
| <b>Matrix Effect</b>                                                                                                                                                                                     |                     |         |            |
| Matrix Effect for CLB in Human Plasma (Calculation of the Matrix Factor)                                                                                                                                 |                     |         |            |
| IS normalized MF                                                                                                                                                                                         |                     |         |            |
| C.V.% of IS normalized MF                                                                                                                                                                                |                     |         |            |

表 2.7.1-14 生体試料中薬物濃度分析法の性能パラメータ：CLB 及び norCLB（続き）

| Method parameter                                                                      | Acceptance criteria | Results | Conclusion |
|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|---------|------------|
| Method 1: Matrix Effect for norCLB in Human Plasma (Calculation of the Matrix Factor) |                     |         |            |
| Method 2: Matrix Effect for norCLB in Human Plasma (Calculation of the Matrix Factor) |                     |         |            |
| <b>Dilution Integrity</b>                                                             |                     |         |            |
| Dilution Integrity Evaluation of CLB in Human Plasma                                  |                     |         |            |
| Method 1: Dilution Integrity Evaluation of norCLB in Human Plasma                     |                     |         |            |
| Method 2: Dilution Integrity Evaluation of norCLB in Human Plasma                     |                     |         |            |
| <b>Percent Extraction Yields</b>                                                      |                     |         |            |
| PEY of CLB in Human Plasma                                                            |                     |         |            |
| Method 1: PEY of norCLB in Human Plasma                                               |                     |         |            |
| Method 2: PEY of norCLB in Human Plasma                                               |                     |         |            |
| PEY of CLB-13C6 in Human Plasma                                                       |                     |         |            |
| Method 1: PEY of norCLB-13C6 in Human Plasma                                          |                     |         |            |
| Method 2: PEY of norCLB-13C6 in Human Plasma                                          |                     |         |            |

表 2.7.1-14 生体試料中薬物濃度分析法の性能パラメータ : CLB 及び norCLB (続き)

| Method parameter                                                                                                        | Acceptance criteria | Results | Conclusion |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|---------|------------|
| <b>Solution Stability</b>                                                                                               |                     |         |            |
| <b>Short-Term Solution Stability</b>                                                                                    |                     |         |            |
| Short-Term Solution Stability of CLB in ACN at a Concentration of 100.00 µg/mL at 22°C Nominal for 20.5 Hours           |                     |         |            |
| Short-Term Solution Stability of CLB in ACN at a Concentration of 10.00 µg/mL at 22°C Nominal for 20.5 Hours            |                     |         |            |
| Short-Term Solution Stability of norCLB in ACN at a Concentration of 1.00 mg/mL at 22°C Nominal for 20.5 Hours          |                     |         |            |
| Short-Term Solution Stability of norCLB in ACN at a Concentration of 500.00 µg/mL at 22°C Nominal for 20.5 Hours        |                     |         |            |
| Short-Term Solution Stability of norCLB in ACN at a Concentration of 50.00 µg/mL at 22°C Nominal for 20.5 Hours         |                     |         |            |
| Short-Term Solution Stability of norCLB in ACN at a Concentration of 1.20 µg/mL at 22°C Nominal for 18.6 Hours          |                     |         |            |
| Short-Term Solution Stability of CLB-13C6 in MeOH at a Concentration of 10.00 µg/mL at 22°C Nominal for 20.5 Hours      |                     |         |            |
| Short-Term Solution Stability of CLB-13C6 in MeOH at a Concentration of 250.00 ng/mL at 22°C Nominal for 26.4 Hours     |                     |         |            |
| Short-Term Solution Stability of norCLB-13C6 in ACN at a Concentration of 1.00 µg/mL at 22°C Nominal for 18.6 Hours     |                     |         |            |
| Short-Term Solution Stability of norCLB-13C6 in MeOH at a Concentration of 1250.00 ng/mL at 22°C Nominal for 26.4 Hours |                     |         |            |
| Short-Term Solution Stability of norCLB-13C6 in MeOH at a Concentration of 15.00 ng/mL at 22°C Nominal for 18.6 Hours   |                     |         |            |

表 2.7.1-14 生体試料中薬物濃度分析法の性能パラメータ : CLB 及び norCLB (続き)

| Method parameter                                                                                                    | Acceptance criteria | Results | Conclusion |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|---------|------------|
| <b>Long-Term Solution Stability</b>                                                                                 |                     |         |            |
| Long-Term Solution Stability of CLB in ACN at a Concentration of 100.00 µg/mL at 4°C Nominal for 213 Days           |                     |         |            |
| Long-Term Solution Stability of CLB in ACN at a Concentration of 10.00 µg/mL at 4°C Nominal for 224 Days            |                     |         |            |
| Long-Term Solution Stability of norCLB in ACN at a Concentration of 1.00 mg/mL at 4°C Nominal for 80 Days           |                     |         |            |
| Long-Term Solution Stability of norCLB in ACN at a Concentration of 500.00 µg/mL at 4°C Nominal for 213 Days        |                     |         |            |
| Long-Term Solution Stability of norCLB in ACN at a Concentration of 50.00 µg/mL at 4°C Nominal for 224 Days         |                     |         |            |
| Long-Term Solution Stability of norCLB in ACN at a Concentration of 1.20 µg/mL at 4°C Nominal for 176 Days          |                     |         |            |
| Long-Term Solution Stability of CLB-13C6 in MeOH at a Concentration of 10.00 µg/mL at 4°C Nominal for 167 Days      |                     |         |            |
| Long-Term Solution Stability of CLB-13C6 in MeOH at a Concentration of 250.00 ng/mL at 4°C Nominal for 197 Days     |                     |         |            |
| Long-Term Solution Stability of norCLB-13C6 in MeOH at a Concentration of 1250.00 ng/mL at 4°C Nominal for 197 Days |                     |         |            |
| Long-Term Solution Stability of norCLB-13C6 in ACN at a Concentration of 1.00 µg/mL at 4°C Nominal for 176 Days     |                     |         |            |
| Long-Term Solution Stability of norCLB-13C6 in MeOH at a Concentration of 15.00 ng/mL at 4°C Nominal for 178 Days   |                     |         |            |

表 2.7.1-14 生体試料中薬物濃度分析法の性能パラメータ：CLB 及び norCLB（続き）

| Method parameter                                                                        | Acceptance criteria | Results | Conclusion |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|---------|------------|
| <b>Matrix Stability</b>                                                                 |                     |         |            |
| <b>Short-Term Stability in Human Plasma</b>                                             |                     |         |            |
| Short-Term Stability of CLB in Human Plasma at 22°C Nominal for 23.0 Hours              |                     |         |            |
| Method 1: Short-Term Stability of norCLB in Human Plasma at 22°C Nominal for 23.0 Hours |                     |         |            |
| Method 2: Short-Term Stability of norCLB in Human Plasma at 22°C Nominal for 25.6 Hours |                     |         |            |
| <b>Stability in Human Whole Blood</b>                                                   |                     |         |            |
| Stability of CLB in Human Whole Blood in an Ice/Water Bath for 2.2 Hours                |                     |         |            |
| Method 1: Stability of norCLB in Human Whole Blood in an Ice/Water Bath for 2.2 Hours   |                     |         |            |
| Method 2: Stability of norCLB in Human Whole Blood in an Ice/Water Bath for 2.2 Hours   |                     |         |            |
| <b>Freeze-Thaw Stability in Human Plasma</b>                                            |                     |         |            |
| Freeze-Thaw Stability of CLB in Human Plasma for 5 Freeze-Thaw Cycles                   |                     |         |            |
| Method 1: Freeze-Thaw Stability of norCLB in Human Plasma for 5 Freeze-Thaw Cycles      |                     |         |            |
| Method 2: Freeze-Thaw Stability of norCLB in Human Plasma for 4 Freeze-Thaw Cycles      |                     |         |            |

表 2.7.1-14 生体試料中薬物濃度分析法の性能パラメータ : CLB 及び norCLB (続き)

| Method parameter                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Acceptance criteria | Results | Conclusion |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|---------|------------|
| <b>Processed Reconstituted Stability in Human Plasma</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                     |         |            |
| Processed Reconstituted Stability of CLB and CLB-13C6 in Human Plasma at 4°C Nominal for 171.6 Hours                                                                                                                                                                                                                                                   |                     |         |            |
| Method 1: Processed Reconstituted Stability of norCLB and norCLB-13C6 in Human Plasma at 4°C Nominal for 171.6 Hours                                                                                                                                                                                                                                   |                     |         |            |
| Method 2: Processed Reconstituted Stability of norCLB and norCLB-13C6 in Human Plasma at 4°C Nominal for 117.3 Hours                                                                                                                                                                                                                                   |                     |         |            |
| <b>Long-Term Stability in Human Plasma</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                     |         |            |
| Long-Term Stability of CLB in Human Plasma at -20°C Nominal for 222 Days                                                                                                                                                                                                                                                                               |                     |         |            |
| Method 1: Long-Term Stability of norCLB in Human Plasma at -20°C Nominal for 222 Days                                                                                                                                                                                                                                                                  |                     |         |            |
| Method 2: Long-Term Stability of norCLB in Human Plasma at -20°C Nominal for 186 Days                                                                                                                                                                                                                                                                  |                     |         |            |
| Long-Term Stability of CLB in Human Plasma at -80°C Nominal for 8 Days                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                     |         |            |
| Method 1: Long-Term Stability of CLB in Human Plasma at -80°C Nominal for 8 Days                                                                                                                                                                                                                                                                       |                     |         |            |
| Method 2: Long-Term Stability of CLB in Human Plasma at -80°C Nominal for 7 Days                                                                                                                                                                                                                                                                       |                     |         |            |
| Abbreviations: BL = analyte-free sample without IS; CLB = clobazam; CV = coefficient of variation; IS = internal standard; LLOQ = lower limit of quantification; MF = matrix factor; norCLB = N-desmethyloclobazam; PEY = percent extraction yield; QC = quality control; STP = stiripentol; ULOQ = upper limit of quantification; VPA = valproic acid |                     |         |            |
| Source: Validation Report N° ZGI-W0-233                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                     |         |            |

表 2.7.1-15 生体試料中薬物濃度分析法の性能パラメータ : THC、11-OH-THC 及び CBD

| Method parameter                                                                                                            | Acceptance criteria | Results | Conclusion |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|---------|------------|
| <b>Selectivity</b>                                                                                                          |                     |         |            |
| Calibration concentrations                                                                                                  |                     |         |            |
| QC concentrations                                                                                                           |                     |         |            |
| <b>Specificity</b>                                                                                                          |                     |         |            |
| Specificity of THC in Human Plasma                                                                                          |                     |         |            |
| Specificity of 11-OH-THC in Human Plasma                                                                                    |                     |         |            |
| Specificity of CBD in Human Plasma                                                                                          |                     |         |            |
| Specificity of THC-D3 in Human Plasma                                                                                       |                     |         |            |
| Specificity of 11-OH-THC-D3 in Human Plasma                                                                                 |                     |         |            |
| Specificity of CBD-D3 in Human Plasma                                                                                       |                     |         |            |
| <b>Specificity in Presence of Concomitantly Administered Compounds</b>                                                      |                     |         |            |
| Specificity in Presence of Concomitantly Administered Compounds in the Low and High QC Samples of THC in Human Plasma       |                     |         |            |
| Specificity in Presence of Concomitantly Administered Compounds in the Low and High QC Samples of 11-OH-THC in Human Plasma |                     |         |            |
| Specificity in Presence of Concomitantly Administered Compounds in the Low and High QC Samples of CBD in Human Plasma       |                     |         |            |
| <b>Carryover</b>                                                                                                            |                     |         |            |
| Carryover for THC and THC-D3                                                                                                |                     |         |            |
| Carryover for 11-OH-THC and 11-OH-THC-D3                                                                                    |                     |         |            |
| Carryover for CBD and CBD-D3                                                                                                |                     |         |            |

表 2.7.1-15 生体試料中薬物濃度分析法の性能パラメータ：THC、11-OH-THC 及び CBD（続き）

| Method parameter                                                                  | Acceptance criteria | Results | Conclusion |
|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------|---------|------------|
| <b>Sensitivity</b>                                                                |                     |         |            |
| Between-Run Precision and Accuracy for THC, 11-OH-THC and CBD in Human Plasma     |                     |         |            |
| <b>Linearity</b>                                                                  |                     |         |            |
| Back-Calculated Concentrations of Calibrant Samples for THC in Human Plasma       |                     |         |            |
| Curve Parameter Summary for THC in Human Plasma                                   |                     |         |            |
| Back-Calculated Concentrations of Calibrant Samples for 11-OH-THC in Human Plasma |                     |         |            |
| Curve Parameter Summary for 11-OH-THC in Human Plasma                             |                     |         |            |
| Back-Calculated Concentrations of Calibrant Samples for CBD in Human Plasma       |                     |         |            |
| Curve Parameter Summary for CBD in Human Plasma                                   |                     |         |            |
| <b>Precision and Accuracy</b>                                                     |                     |         |            |
| Lower limit of quantification                                                     |                     |         |            |

表 2.7.1-15 生体試料中薬物濃度分析法の性能パラメータ：THC、11-OH-THC 及び CBD（続き）

| Method parameter                                                               | Acceptance criteria | Results | Conclusion |
|--------------------------------------------------------------------------------|---------------------|---------|------------|
| Between-Run Precision and Accuracy for THC in Human Plasma                     |                     |         |            |
| Within-Run Precision and Accuracy for THC in Human Plasma                      |                     |         |            |
| Between-Run Precision and Accuracy for 11-OH-THC in Human Plasma               |                     |         |            |
| Within-Run Precision and Accuracy for 11-OH-THC in Human Plasma                |                     |         |            |
| Between-Run Precision and Accuracy for CBD in Human Plasma                     |                     |         |            |
| Within-Run Precision and Accuracy for CBD in Human Plasma                      |                     |         |            |
| Largest batch size                                                             |                     |         |            |
| <b>Matrix Effect</b>                                                           |                     |         |            |
| Matrix Effect for THC in Human Plasma (Calculation of the Matrix Factor)       |                     |         |            |
| IS normalized MF                                                               |                     |         |            |
| C.V.% of IS normalized MF                                                      |                     |         |            |
| Matrix Effect for 11-OH-THC in Human Plasma (Calculation of the Matrix Factor) |                     |         |            |
| IS normalized MF                                                               |                     |         |            |
| C.V.% of IS normalized MF                                                      |                     |         |            |
| Matrix Effect for CBD in Human Plasma (Calculation of the Matrix Factor)       |                     |         |            |
| IS normalized MF                                                               |                     |         |            |
| C.V.% of IS normalized MF                                                      |                     |         |            |

表 2.7.1-15 生体試料中薬物濃度分析法の性能パラメータ：THC、11-OH-THC 及び CBD（続き）

| Method parameter                                                                                                     | Acceptance criteria | Results | Conclusion |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|---------|------------|
| <b>Dilution Integrity</b>                                                                                            |                     |         |            |
| Dilution Integrity Evaluation of THC in Human Plasma                                                                 |                     |         |            |
| Dilution Integrity Evaluation of 11-OH-THC in Human Plasma                                                           |                     |         |            |
| Dilution Integrity Evaluation of CBD in Human Plasma                                                                 |                     |         |            |
| <b>Percent Extraction Yields</b>                                                                                     |                     |         |            |
| PEY of THC in Human Plasma                                                                                           |                     |         |            |
| PEY of 11-OH-THC in Human Plasma                                                                                     |                     |         |            |
| PEY of CBD in Human Plasma                                                                                           |                     |         |            |
| PEY of THC-D3 in Human Plasma                                                                                        |                     |         |            |
| PEY of 11-OH-THC-D3 in Human Plasma                                                                                  |                     |         |            |
| PEY of CBD-D3 in Human Plasma                                                                                        |                     |         |            |
| <b>Solution Stability</b>                                                                                            |                     |         |            |
| <b>Short-Term Solution Stability</b>                                                                                 |                     |         |            |
| Short-Term Solution Stability of THC in MeOH at a Concentration of 250.00 µg/mL at 22°C Nominal for 25.8 Hours       |                     |         |            |
| Short-Term Solution Stability of THC in MeOH at a Concentration of 0.25 µg/mL at 22°C Nominal for 25.8 Hours         |                     |         |            |
| Short-Term Solution Stability of 11-OH-THC in MeOH at a Concentration of 100.00 µg/mL at 22°C Nominal for 25.8 Hours |                     |         |            |
| Short-Term Solution Stability of 11-OH-THC in MeOH at a Concentration of 25.00 ng/mL at 22°C Nominal for 25.8 Hours  |                     |         |            |

表 2.7.1-15 生体試料中薬物濃度分析法の性能パラメータ：THC、11-OH-THC 及び CBD（続き）

| Method parameter                                                                                                       | Acceptance criteria | Results | Conclusion |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|---------|------------|
| Short-Term Solution Stability of CBD in MeOH at a Concentration of 100.00 µg/mL at 22°C Nominal for 25.8 Hours         |                     |         |            |
| Short-Term Solution Stability of CBD in MeOH at a Concentration of 25.00 ng/mL at 22°C Nominal for 25.8 Hours          |                     |         |            |
| Short-Term Solution Stability of THC-D3 in MeOH at a Concentration of 10.00 µg/mL at 22°C Nominal for 25.8 Hours       |                     |         |            |
| Short-Term Solution Stability of 11-OH-THC-D3 in MeOH at a Concentration of 10.00 µg/mL at 22°C Nominal for 25.8 Hours |                     |         |            |
| Short-Term Solution Stability of CBD-D3 in MeOH at a Concentration of 10.00 µg/mL at 22°C Nominal for 25.8 Hours       |                     |         |            |
| <b>Long-Term Solution Stability</b>                                                                                    |                     |         |            |
| Long-Term Solution Stability of THC in MeOH at a Concentration of 250.00 µg/mL at -20°C Nominal for 172 Days           |                     |         |            |
| Long-Term Solution Stability of THC in MeOH at a Concentration of 0.25 µg/mL at -20°C Nominal for 172 Days             |                     |         |            |
| Long-Term Solution Stability of 11-OH-THC in MeOH at a Concentration of 100.00 µg/mL at -20°C Nominal for 172 Days     |                     |         |            |
| Long-Term Solution Stability of 11-OH-THC in MeOH at a Concentration of 25.00 ng/mL at -20°C Nominal for 172 Days      |                     |         |            |

表 2.7.1-15 生体試料中薬物濃度分析法の性能パラメータ：THC、11-OH-THC 及び CBD（続き）

| Method parameter                                                                                                     | Acceptance criteria | Results | Conclusion |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|---------|------------|
| Long-Term Solution Stability of CBD in MeOH at a Concentration of 100.00 µg/mL at -20°C Nominal for 172 Days         |                     |         |            |
| Long-Term Solution Stability of CBD in MeOH at a Concentration of 25.00 ng/mL at -20°C Nominal for 172 Days          |                     |         |            |
| Long-Term Solution Stability of THC-D3 in MeOH at a Concentration of 10.00 µg/mL at -20°C Nominal for 172 Days       |                     |         |            |
| Long-Term Solution Stability of 11-OH-THC-D3 in MeOH at a Concentration of 10.00 µg/mL at -20°C Nominal for 172 Days |                     |         |            |
| Long-Term Solution Stability of CBD-D3 in MeOH at a Concentration of 10.00 µg/mL at -20°C Nominal for 184 Days       |                     |         |            |
| <b>Matrix Stability</b>                                                                                              |                     |         |            |
| <b>Short-Term Stability in Human Plasma</b>                                                                          |                     |         |            |
| Short-Term Stability of THC in Human Plasma at 22°C Nominal for 23.7 Hours                                           |                     |         |            |
| Short-Term Stability of 11-OH-THC in Human Plasma at 22°C Nominal for 23.7 Hours                                     |                     |         |            |
| Short-Term Stability of CBD in Human Plasma at 22°C Nominal for 23.7 Hours                                           |                     |         |            |

表 2.7.1-15 生体試料中薬物濃度分析法の性能パラメータ：THC、11-OH-THC 及び CBD（続き）

| Method parameter                                                                                               | Acceptance criteria | Results | Conclusion |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|---------|------------|
| <b>Stability in Human Whole Blood</b>                                                                          |                     |         |            |
| Stability of THC in Human Whole Blood in an Ice/Water Bath for 1.9 Hours                                       |                     |         |            |
| Stability of 11-OH-THC in Human Whole Blood in an Ice/Water Bath for 1.9 Hours                                 |                     |         |            |
| Stability of CBD in Human Whole Blood in an Ice/Water Bath for 1.9 Hours                                       |                     |         |            |
| <b>Freeze-Thaw Stability in Human Plasma</b>                                                                   |                     |         |            |
| Freeze-Thaw Stability of THC in Human Plasma for 4 Freeze-Thaw Cycles                                          |                     |         |            |
| Freeze-Thaw Stability of 11-OH-THC in Human Plasma for 4 Freeze-Thaw Cycles                                    |                     |         |            |
| Freeze-Thaw Stability of CBD in Human Plasma for 4 Freeze-Thaw Cycles                                          |                     |         |            |
| <b>Processed Reconstituted Stability in Human Plasma</b>                                                       |                     |         |            |
| Processed Reconstituted Stability of THC and THC-D3 in Human Plasma at 4°C Nominal for 119.8 Hours             |                     |         |            |
| Processed Reconstituted Stability of 11-OH-THC and 11-OH-THC-D3 in Human Plasma at 4°C Nominal for 119.8 Hours |                     |         |            |
| Processed Reconstituted Stability of CBD and CBD-D3 in Human Plasma at 4°C Nominal for 119.8 Hours             |                     |         |            |

表 2.7.1-15 生体試料中薬物濃度分析法の性能パラメータ：THC、11-OH-THC 及び CBD（続き）

| Method parameter                                                               | Acceptance criteria | Results | Conclusion |
|--------------------------------------------------------------------------------|---------------------|---------|------------|
| <b>Long-Term Stability in Human Plasma</b>                                     |                     |         |            |
| Long-Term Stability of THC in Human Plasma at -80°C Nominal for 156 Days       |                     |         |            |
| Long-Term Stability of 11-OH-THC in Human Plasma at -80°C Nominal for 156 Days |                     |         |            |
| Long-Term Stability of CBD in Human Plasma at -80°C Nominal for 156 Days       |                     |         |            |

Abbreviations: 11-OH-THC = ( $\pm$ )-11-hydroxy- $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol; BL = analyte-free sample without IS; CBD = cannabidiol; CV = coefficient of variation; IS = internal standard; K2EDTA = dipotassium ethylenediaminetetraacetic acid; LLOQ = lower limit of quantification; MF = matrix factor; PEY = percent extraction yield; QC = quality control;

THC = tetrahydrocannabinol; ULOQ = upper limit of quantification

Source: Validation Report N° CND-V6-670

## 2.7.1.5.2 生物薬剤学試験の要約

表 2.7.1-16 バイオアベイラビリティ試験の要約

| Study         | Study Objective | Study Design | Treatment                                                              | Subjects / Type (#M / #F)<br>(Age Range) | Geometric Mean Parameters (Geometric %CV) <sup>a</sup> |                         |                                   |                         |
|---------------|-----------------|--------------|------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|--------------------------------------------------------|-------------------------|-----------------------------------|-------------------------|
|               |                 |              |                                                                        |                                          | C <sub>max</sub><br>(ng/mL)                            | T <sub>max</sub><br>(h) | AUC <sub>0-inf</sub><br>(ng*h/mL) | t <sub>1/2</sub><br>(h) |
| 1505 (Part 2) | Food Effect     | Cross-Over   | 0.8 mg/kg ZX008 administered under fasted conditions                   | 14 (9M/5F)<br>20-44 years                | 56.6 (17.5%)                                           | 3.000 (1.50-4.00)       | 1580 (23.2%)                      | 20.948 (17.5%)          |
|               |                 |              | 0.8 mg/kg ZX008 administered under fed conditions (high fat breakfast) | 13 (9M/4F)<br>22-44 years                | 58.8 (22.8%)                                           | 3.000 (0.75-6.02)       | 1630 (28.2%)                      | 21.076 (15.9%)          |

Abbreviations: AUC<sub>0-inf</sub> = area under the plasma concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; C<sub>max</sub> = peak plasma drug concentration; CSR = clinical study report; CV = coefficient of variation; F = female; M = male; t<sub>1/2</sub> = elimination half-life; T<sub>max</sub> = time to peak plasma drug concentration

<sup>a</sup> Median and range for T<sub>max</sub>

Source: Study 1505 CSR

## 目次

|             |                                                                                                                                                                                 |    |
|-------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 2.7.2       | 臨床薬理試験.....                                                                                                                                                                     | 11 |
| 2.7.2.1     | 背景及び概観 .....                                                                                                                                                                    | 11 |
| 2.7.2.2     | 個々の試験結果の要約.....                                                                                                                                                                 | 17 |
| 2.7.2.2.1   | 健康被験者を対象とした臨床試験.....                                                                                                                                                            | 19 |
| 2.7.2.2.1.1 | 1803 試験：日本人及び白人の健康成人被験者を対象として、STP 含有レジメン（STP／CLB）の併用下及び非併用下で ZX008（fenfluramine hydrochloride）経口液剤を単回投与したときの ZX008 の薬物動態プロファイルを評価する、非盲検、2 期、並行群間、一方向投与順試験 .....                 | 19 |
| 2.7.2.2.1.2 | 1505 試験：健康被験者を対象として、ZX008（fenfluramine hydrochloride）経口液剤と STP 含有レジメン（STP／CLB／VPA）との薬物相互作用を 3 期クロスオーバー（パート 1）で評価するとともに、食事の影響を 2 期クロスオーバー（パート 2）で評価する、2 パート、無作為化、非盲検、単回投与試験..... | 24 |
| 2.7.2.2.1.3 | 1604 試験：娯楽用麻薬使用者に CBD 併用下（1 日 2 回、18 日間投与）及び非併用下で ZX008（fenfluramine hydrochloride）経口液剤を単回投与したときの ZX008 の薬物動態を評価する、非盲検、一方向投与順、薬物相互作用試験 ..                                       | 26 |
| 2.7.2.2.1.4 | 1904 試験：健康被験者を対象として、フルボキサミン（CYP1A2 阻害剤）、パロキセチン（CYP2D6 阻害剤）及びリファンピン（CYP2B6 誘導剤）の併用下及び非併用下での ZX008（fenfluramine hydrochloride）の薬物動態を評価する、第 I 相、非盲検、2 期クロスオーバー、複数パート試験 .....       | 29 |
| 2.7.2.2.1.5 | 1603 試験：健康成人被験者を対象として ZX008 反復投与が補正 QT 間隔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 .....                                                                            | 32 |
| 2.7.2.2.1.6 | 1902 試験：腎機能障害被験者及び正常腎機能被験者を対象として、ZX008（fenfluramine hydrochloride）の薬物動態に及ぼす腎機能障害の影響を評価する、第 I 相、非盲検、単回投与、アダプティブ、複数パート試験 .....                                                    | 36 |
| 2.7.2.2.1.7 | 1903 試験：各重症度の肝機能障害被験者を対象とした ZX008（fenfluramine hydrochloride）の安全性、忍容性及び薬物動態を評価する、第 I 相、非盲検、単回投与試験 .....                                                                         | 38 |
| 2.7.2.2.2   | 患者を対象とした臨床試験.....                                                                                                                                                               | 43 |
| 2.7.2.2.2.1 | 試験 1：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（fenfluramine hydrochloride）を 2 種類の用量で経口投与した、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 .....                                                           | 43 |
| 2.7.2.2.2.2 | 試験 3：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（fenfluramine hydrochloride）を 2 種類の用量で経口投与した、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 .....                                                           | 45 |

|              |                                                                                                                                                                                                                                                                |    |
|--------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 2.7.2.2.3    | 試験 2：小児及び若年成人ドラベ症候群患者に標準治療と併用して ZX008 (fenfluramine hydrochloride) を単回経口投与したときの薬物動態プロファイル及び安全性プロファイルを評価する多施設共同試験 (コホート 1)、並びに小児及び若年成人ドラベ症候群患者に STP による抗てんかん治療の補助療法として ZX008 を経口投与したときの ZX008 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 (コホート 2) ..... | 47 |
| 2.7.2.2.3    | In vitro 試験.....                                                                                                                                                                                                                                               | 49 |
| 2.7.2.2.3.1  | XS0688 試験：平衡透析によるラット、イヌ、ヒト血漿中の fenfluramine 及び norfenfluramine の in vitro タンパク質結合試験.....                                                                                                                                                                       | 49 |
| 2.7.2.2.3.2  | XT154063 試験：ラット、イヌ、ヒトの肝臓及び腸 S9 画分中の fenfluramine の代謝物評価.....                                                                                                                                                                                                   | 50 |
| 2.7.2.2.3.3  | XT154062 試験：ヒト肝ミクロソーム及び遺伝子組換えヒト CYP 酵素を用いた in vitro での CYP 表現型別の fenfluramine の代謝 .....                                                                                                                                                                        | 50 |
| 2.7.2.2.3.4  | XT164015 試験：ヒト肝ミクロソーム及び遺伝子組換えヒト CYP 酵素を用いた in vitro での CYP 表現型別の norfenfluramine の代謝.....                                                                                                                                                                      | 51 |
| 2.7.2.2.3.5  | QNT0801 試験 (ヒト遺伝子組換え CYP2D6 中の fenfluramine の安定性) から算出した $K_m$ 及び $V_{max}$ .....                                                                                                                                                                              | 52 |
| 2.7.2.2.3.6  | QNT0802 試験：遺伝子組換え酵素による CYP 表現型の反応.....                                                                                                                                                                                                                         | 52 |
| 2.7.2.2.3.7  | QNT0803 試験：CYP 酵素の時間依存的阻害並びに阻害定数 ( $K_i$ ) 及び最大不活性化速度定数 ( $K_{inact}$ ) の決定 .....                                                                                                                                                                              | 52 |
| 2.7.2.2.3.8  | XT155050 試験：ヒト肝ミクロソームでの fenfluramine 及び norfenfluramine の in vitro CYP 酵素阻害試験.....                                                                                                                                                                             | 52 |
| 2.7.2.2.3.9  | XT153038 試験：培養ヒト肝細胞での fenfluramine 及び norfenfluramine の in vitro CYP 酵素誘導試験 .....                                                                                                                                                                              | 53 |
| 2.7.2.2.3.10 | XT158035 試験：Caco-2 細胞での fenfluramine 及び norfenfluramine の in vitro 双方向透過性試験 .....                                                                                                                                                                              | 54 |
| 2.7.2.2.3.11 | XT168020 試験：ヒト BCRP、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE-2 の阻害剤及び基質並びに P-gp、OATP1B1 及び OATP1B3 の阻害剤としての fenfluramine 及び norfenfluramine の in vitro 試験 .....                                                                                                            | 54 |
| 2.7.2.2.3.12 | XT154061 試験：ラット、イヌ、ヒト肝臓及び腸 S9 画分中の fenfluramine の代謝安定性.....                                                                                                                                                                                                    | 55 |
| 2.7.2.2.4    | CYP1A2、CYP2B6、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4 の遺伝子型から予測した代謝表現型の fenfluramine の薬物動態に及ぼす影響 .....                                                                                                                                                                        | 55 |
| 2.7.2.2.4.1  | 1505 試験.....                                                                                                                                                                                                                                                   | 55 |
| 2.7.2.2.4.2  | 1603 試験.....                                                                                                                                                                                                                                                   | 58 |
| 2.7.2.2.4.3  | 1803 試験.....                                                                                                                                                                                                                                                   | 63 |
| 2.7.2.2.5    | 薬物動態モデル.....                                                                                                                                                                                                                                                   | 64 |

|             |                                                      |     |
|-------------|------------------------------------------------------|-----|
| 2.7.2.2.5.1 | 母集団薬物動態モデルの構築 .....                                  | 66  |
| 2.7.2.2.5.2 | 生理学的薬物速度論モデルの開発 .....                                | 69  |
| 2.7.2.2.5.3 | 母集団薬物動態モデル及び生理学的薬物速度論モデルの結果 .....                    | 70  |
| 2.7.2.3     | 全試験を通しての結果の比較と解析 .....                               | 73  |
| 2.7.2.3.1   | 薬物動態学的特性 .....                                       | 73  |
| 2.7.2.3.1.1 | 吸収 .....                                             | 76  |
| 2.7.2.3.1.2 | 分布 .....                                             | 76  |
| 2.7.2.3.1.3 | 代謝 .....                                             | 76  |
| 2.7.2.3.1.4 | 排泄 .....                                             | 77  |
| 2.7.2.3.1.5 | 用量比例性 .....                                          | 78  |
| 2.7.2.3.2   | 薬物相互作用 .....                                         | 78  |
| 2.7.2.3.2.1 | ZX008 に及ぼす他剤の影響 .....                                | 78  |
| 2.7.2.3.2.2 | ZX008 が他剤に及ぼす影響 .....                                | 87  |
| 2.7.2.3.3   | 薬力学 .....                                            | 89  |
| 2.7.2.3.3.1 | fenfluramine 及び norfenfluramine の受容体への結合及び機能活性 ..... | 89  |
| 2.7.2.3.3.2 | fenfluramine 及び norfenfluramine の受容体占有 .....         | 89  |
| 2.7.2.3.3.3 | ドラベ症候群での fenfluramine の作用機序 .....                    | 89  |
| 2.7.2.3.3.4 | その他の薬剤又は基質との薬力学的相互作用 .....                           | 89  |
| 2.7.2.3.3.5 | 体重減少 .....                                           | 90  |
| 2.7.2.3.3.6 | 心拍数で補正した QT 間隔 .....                                 | 90  |
| 2.7.2.3.4   | 内因性要因の影響 .....                                       | 90  |
| 2.7.2.3.4.1 | 年齢 .....                                             | 91  |
| 2.7.2.3.4.2 | 性別 .....                                             | 95  |
| 2.7.2.3.4.3 | 体重／Body Mass Index .....                             | 95  |
| 2.7.2.3.4.4 | 人種／民族 .....                                          | 96  |
| 2.7.2.3.4.5 | 腎機能障害 .....                                          | 96  |
| 2.7.2.3.4.6 | 肝機能障害 .....                                          | 97  |
| 2.7.2.3.4.7 | 妊婦及び授乳婦 .....                                        | 98  |
| 2.7.2.3.4.8 | CYP 遺伝子型／表現型 .....                                   | 98  |
| 2.7.2.3.5   | 曝露－反応解析 .....                                        | 98  |
| 2.7.2.3.5.1 | 有効性 .....                                            | 99  |
| 2.7.2.3.5.2 | 安全性 .....                                            | 99  |
| 2.7.2.4     | 参考文献 .....                                           | 100 |
| 2.7.2.5     | 付録 .....                                             | 104 |

## 表目次

|           |                    |    |
|-----------|--------------------|----|
| 表 2.7.2-1 | 第 I 相の臨床薬理試験 ..... | 17 |
|-----------|--------------------|----|

|                                                                                                                                              |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 表 2.7.2-2 ZX008 のモデリング&シミュレーション及び小児患者での PK データを収集した臨床試験 .....                                                                                | 18 |
| 表 2.7.2-3 ZX008 の in vitro 試験 .....                                                                                                          | 19 |
| 表 2.7.2-4 白人被験者及び日本人被験者を対象に ZX008 を単独で単回投与したときの fenfluramine の PK パラメータ（幾何平均値 [CV%]）（PK 解析対象集団、1803 試験） .....                                | 20 |
| 表 2.7.2-5 白人被験者及び日本人被験者を対象に STP/CLB 併用下で ZX008 を単回投与したときの fenfluramine の PK パラメータ（幾何平均値 [CV%]）（PK 解析対象集団、1803 試験） .....                      | 21 |
| 表 2.7.2-6 白人被験者及び日本人被験者での fenfluramine の薬物相互作用の解析（PK 解析対象集団、1803 試験） .....                                                                   | 21 |
| 表 2.7.2-7 白人被験者及び日本人被験者を対象に ZX008 を単独で単回投与したときの norfenfluramine の PK パラメータ（幾何平均値 [CV%]）（PK 解析対象集団、1803 試験） .....                             | 22 |
| 表 2.7.2-8 白人被験者及び日本人被験者を対象に STP/CLB 併用下で ZX008 を単回投与したときの norfenfluramine の PK パラメータ（幾何平均値 [CV%]）（PK 解析対象集団、1803 試験） .....                   | 23 |
| 表 2.7.2-9 白人被験者及び日本人被験者での norfenfluramine の薬物相互作用の解析（PK 解析対象集団、1803 試験） .....                                                                | 23 |
| 表 2.7.2-10 STP レジメン併用/非併用下で ZX008 を単回経口投与したときの fenfluramine の PK パラメータ（幾何平均値 [CV%]）（PK 解析対象集団及び PK Analysis Dataset 1、1505 試験パート 1） .....    | 25 |
| 表 2.7.2-11 STP レジメン併用/非併用下で ZX008 を単回経口投与したときの norfenfluramine の PK パラメータ（幾何平均値 [CV%]）（PK 解析対象集団及び PK Analysis Dataset 1、1505 試験パート 1） ..... | 25 |
| 表 2.7.2-12 CBD 及び THC の CYP 阻害能及び C <sub>max</sub> （1604 試験） .....                                                                           | 27 |
| 表 2.7.2-13 1604 試験の CBD と Epidiolex®との平均 AUC（定常状態）の比較 .....                                                                                  | 27 |
| 表 2.7.2-14 CBD 併用/非併用下で ZX008 を単回投与したときの fenfluramine の PK パラメータ（幾何平均値 [CV%]）（PK 解析対象集団、1604 試験） .....                                       | 28 |
| 表 2.7.2-15 CBD 併用/非併用下で ZX008 を単回投与したときの norfenfluramine の PK パラメータ（幾何平均値 [CV%]）（PK 解析対象集団、1604 試験） .....                                    | 28 |
| 表 2.7.2-16 フルボキサミン併用/非併用下で ZX008 を単回投与したときの fenfluramine 及び norfenfluramine の PK パラメータ（平均値 [CV%]）（PK 解析対象集団、1904 試験） .....                   | 30 |
| 表 2.7.2-17 パロキセチン併用/非併用下で ZX008 を単回投与したときの fenfluramine 及び norfenfluramine の PK パラメータ（平均値 [CV%]）（PK 解析対象集団、1904 試験） .....                    | 31 |

|                                                                                                                     |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 表 2.7.2-18 リファンピン併用／非併用下で ZX008 を単回投与したときの fenfluramine 及び norfenfluramine の PK パラメータ（平均値 [CV%]）（PK 解析対象集団、1904 試験） | 32 |
| 表 2.7.2-19 fenfluramine の PK パラメータ（Day 7、定常状態）（幾何平均値 [CV%]）（PK 解析対象集団、1603 試験）                                      | 35 |
| 表 2.7.2-20 norfenfluramine の PK パラメータ（Day 7、定常状態）（幾何平均値 [CV%]）（PK 解析対象集団、1603 試験）                                   | 35 |
| 表 2.7.2-21 重度の腎機能障害被験者及び健康被験者を対象に ZX008 を単回投与したときの fenfluramine の PK パラメータ（平均値 [CV%]）（PK 解析対象集団、1902 試験）            | 37 |
| 表 2.7.2-22 重度の腎機能障害被験者及び健康被験者を対象に ZX008 を単回投与したときの norfenfluramine の PK パラメータ（平均値 [CV%]）（PK 解析対象集団、1902 試験）         | 38 |
| 表 2.7.2-23 肝機能による被験者群別の血漿中 fenfluramine の PK パラメータ（平均値 [CV%]）（PK 解析対象集団、1903 試験）                                    | 40 |
| 表 2.7.2-24 肝機能による被験者群別の血漿中 norfenfluramine の PK パラメータ（平均値 [CV%]）（PK 解析対象集団、1903 試験）                                 | 41 |
| 表 2.7.2-25 母集団 PK モデルから算出した定常状態の PK パラメータ（幾何平均値 [CV%]）（試験 1）                                                        | 43 |
| 表 2.7.2-26 母集団 PK モデルから算出した定常状態の PK パラメータ（幾何平均値 [CV%]）（試験 3）                                                        | 46 |
| 表 2.7.2-27 母集団 PK モデルから算出した定常状態での AUC <sub>0-24</sub> 及び C <sub>max</sub> （幾何平均値 [CV%]）（試験 2 <sup>a</sup> コホート 2）   | 48 |
| 表 2.7.2-28 fenfluramine の代謝に対する CYP 酵素の相対的寄与率（Zogenix 社による評価）（XT154062 試験）                                          | 51 |
| 表 2.7.2-29 fenfluramine 及び norfenfluramine による CYP 酵素の阻害（XT155050 試験）                                               | 52 |
| 表 2.7.2-30 CYP 表現型別の fenfluramine の AUC <sub>0-t</sub> （PK 解析対象集団、1505 試験パート 1 及び 2）                                | 55 |
| 表 2.7.2-31 CYP 表現型別の norfenfluramine の AUC <sub>0-t</sub> （PK 解析対象集団、1505 試験パート 1 及び 2）                             | 56 |
| 表 2.7.2-32 CYP1A2 の表現型及び fenfluramine の AUC <sub>0-tau</sub> （PK 解析対象集団、1603 試験）                                    | 59 |
| 表 2.7.2-33 CYP2B6 の表現型及び fenfluramine の AUC <sub>0-tau</sub> （PK 解析対象集団、1603 試験）                                    | 59 |
| 表 2.7.2-34 CYP2C19 の表現型及び fenfluramine の AUC <sub>0-tau</sub> （PK 解析対象集団、1603 試験）                                   | 59 |
| 表 2.7.2-35 CYP2D6 の表現型及び fenfluramine の AUC <sub>0-tau</sub> （PK 解析対象集団、1603 試験）                                    | 59 |

|                                                                                                |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 表 2.7.2-36 CYP3A4 の表現型及び fenfluramine の $AUC_{0-\tau}$ (PK 解析対象集団、1603 試験)                     | 60  |
| 表 2.7.2-37 CYP 表現型別の fenfluramine の $AUC_{0-\inf}$ (ZX008 を単独投与) (PK 解析対象集団、1803 試験)           | 63  |
| 表 2.7.2-38 CYP 表現型別の fenfluramine の $AUC_{0-\inf}$ (ZX008 と STP/CLB の併用投与) (PK 解析対象集団、1803 試験) | 64  |
| 表 2.7.2-39 fenfluramine 及び norfenfluramine の母集団 PK モデルに使用した、Zogenix 社が実施した臨床試験の要約              | 65  |
| 表 2.7.2-40 ZX008 の申請用量を裏付けるデータ及びモデリングのアプローチ                                                    | 66  |
| 表 2.7.2-41 fenfluramine 及び norfenfluramine の PK パラメータ (幾何平均値)                                  | 74  |
| 表 2.7.2-42 臨床薬理試験の要約 (fenfluramine)                                                            | 104 |
| 表 2.7.2-43 臨床薬理試験の要約 (norfenfluramine)                                                         | 108 |

## 図目次

|                                                                                                         |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 図 2.7.2-1 血漿中 fenfluramine 濃度と ddQTcF との関係 (心臓動態/PK 解析対象集団、1603 試験)                                     | 34 |
| 図 2.7.2-2 血漿中 norfenfluramine 濃度と ddQTcF との関係 (心臓動態/PK 解析対象集団、1603 試験)                                  | 34 |
| 図 2.7.2-3 定常状態の fenfluramine 及び norfenfluramine の 推定濃度－時間プロファイル (試験 1 の用量別) <sup>a</sup>                | 45 |
| 図 2.7.2-4 定常状態の fenfluramine 及び norfenfluramine の 推定濃度－時間プロファイル (試験 2 <sup>a</sup> コホート 2) <sup>b</sup> | 49 |
| 図 2.7.2-5 CYP2D6 の表現型別に fenfluramine の $AUC_{0-t}$ を比較した箱ひげ図 (PK 解析対象集団、1505 試験パート 1 及び 2)              | 56 |
| 図 2.7.2-6 CYP2C19 の表現型別に fenfluramine の $AUC_{0-t}$ を比較した箱ひげ図 (PK 解析対象集団、1505 試験パート 1 及び 2)             | 57 |
| 図 2.7.2-7 CYP2D6 の表現型別に norfenfluramine の $AUC_{0-t}$ を比較した箱ひげ図 (PK 解析対象集団、1505 試験パート 1 及び 2)           | 57 |
| 図 2.7.2-8 CYP2C19 の表現型別に norfenfluramine の $AUC_{0-t}$ を比較した箱ひげ図 (PK 解析対象集団、1505 試験パート 1 及び 2)          | 58 |
| 図 2.7.2-9 CYP1A2 遺伝子型から予測される表現型と fenfluramine $AUC_{0-\tau}$ との関連 (PK 解析対象集団、1603 試験)                   | 60 |
| 図 2.7.2-10 CYP2B6 遺伝子型から予測される表現型と fenfluramine $AUC_{0-\tau}$ との関連 (PK 解析対象集団、1603 試験)                  | 61 |
| 図 2.7.2-11 CYP2C19 遺伝子型から予測される表現型と fenfluramine $AUC_{0-\tau}$ との関連 (PK 解析対象集団、1603 試験)                 | 61 |

|                                                                                                                                 |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 図 2.7.2-12 CYP2D6 遺伝子型から予測される表現型と fenfluramine $AUC_{0-\tau}$ との関連 (PK 解析対象集団、1603 試験) .....                                    | 62 |
| 図 2.7.2-13 CYP3A4 遺伝子型から予測される表現型と fenfluramine $AUC_{0-\tau}$ との関連 (PK 解析対象集団、1603 試験) .....                                    | 62 |
| 図 2.7.2-14 fenfluramine の推定代謝経路.....                                                                                            | 77 |
| 図 2.7.2-15 fenfluramine 及び norfenfluramine の定常状態での $AUC_{0-24}$ (母集団 PK モデル、試験 1 及び試験 2 <sup>a</sup> コホート 2) .....              | 80 |
| 図 2.7.2-16 ZX008 を単独投与並びに ZX008 0.5 mg/kg/日を種々の条件 (+ STP、+ STP/CLB、+ STP/CLB/VPA) で併用投与したときの定常状態の $AUC_{0-24}$ (PBPK モデル) ..... | 81 |
| 図 2.7.2-17 CLB の併用投与別に比較した $\Delta t_{CL}$ の分布 (試験 1 のみ) .....                                                                  | 83 |
| 図 2.7.2-18 CLB の併用投与別に比較した定常状態の $AUC_{0-24}$ の分布 (試験 1 のみ) .....                                                                | 84 |
| 図 2.7.2-19 CLB の併用投与別に比較した定常状態の $C_{max}$ の分布 (試験 1 のみ) .....                                                                   | 85 |
| 図 2.7.2-20 fenfluramine 及び norfenfluramine のクリアランスの被験者間変動と年齢との関係 .....                                                          | 91 |
| 図 2.7.2-21 実測値に母集団 PK モデルを当てはめて算出した定常状態の $AUC_{0-24}$ と年齢との関係 (試験 1 のみ) .....                                                   | 92 |
| 図 2.7.2-22 実測値に母集団 PK モデルを当てはめて算出した定常状態の $C_{max}$ と年齢との関係 (試験 1 のみ) .....                                                      | 93 |
| 図 2.7.2-23 12 歳以上の被験者を対象とした定常状態での fenfluramine の $AUC_{0-24}$ 推定値の分布を示す箱ひげ図 (母集団 PK モデルを用いたシミュレーション) .....                      | 94 |

## 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                         |
| 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>0-12</sub>                       | area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 12 hours                                | 0～12 時間の血漿中濃度－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>0-24,ss</sub>                    | area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours at steady state                | 定常状態での 0～24 時間の血漿中濃度－時間曲線下面積          |
| AUC <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                  |
| AUC% <sub>Extrap</sub>                    | percent of area under the plasma concentration versus time curve from time 0 extrapolated to infinity | AUC 外挿部分が AUC <sub>0-inf</sub> に占める割合 |
| BCRP                                      | breast cancer resistance protein                                                                      | 乳癌耐性タンパク質                             |
| BCS                                       | Biopharmaceutics Classification System                                                                | －                                     |
| BID                                       | twice daily (in 2 divided doses)                                                                      | 1 日 2 回                               |
| BMI                                       | body mass index                                                                                       | －                                     |
| Caco-2                                    | heterogeneous human epithelial colorectal adenocarcinoma cell line                                    | －                                     |
| CBD                                       | cannabidiol                                                                                           | －                                     |
| CI                                        | confidence interval                                                                                   | 信頼区間                                  |
| CLB                                       | clobazam                                                                                              | クロバザム                                 |
| CL/F                                      | apparent clearance                                                                                    | 見かけのクリアランス                            |
| 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                         |
| C <sub>min</sub>                          | minimum plasma drug concentration                                                                     | 最低血漿中濃度                               |
| CSR                                       | clinical study report                                                                                 | 治験総括報告書                               |
| CV                                        | coefficient of variation                                                                              | 変動係数                                  |

| 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）                                                  |
|------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| CYP                    | cytochrome P450                                                                                          | シトクロム P450                                                     |
| DDI                    | drug-drug interaction                                                                                    | 薬物相互作用                                                         |
| ddQTcF                 | time-matched, placebo-corrected, baseline-adjusted mean Fridericia-corrected QT interval                 | ZX008 投与とプラセボ投与での、QTcF の時間を一致させたベースラインからの変化量の差                 |
| Delta <sub>CL</sub>    | difference between the population mean clearance and a subject's individual fitted estimate of clearance | 母集団のクリアランス平均値と各被験者に当てはめたクリアランス推定値との差                           |
| ECG                    | electrocardiogram                                                                                        | 心電図                                                            |
| ECHO                   | echocardiogram                                                                                           | 心エコー図                                                          |
| EMA                    | European Medicines Agency                                                                                | 欧州医薬品庁                                                         |
| EU                     | European Union                                                                                           | 欧州連合                                                           |
| FDA                    | Food and Drug Administration                                                                             | 米国食品医薬品局                                                       |
| FEN                    | fenfluramine                                                                                             | —                                                              |
| (e)GFR                 | (estimated) glomerular filtration rate                                                                   | （推定）糸球体濾過量                                                     |
| GMR                    | geometric mean ratio                                                                                     | 幾何平均値の比                                                        |
| IC <sub>50</sub>       | 50% inhibitory concentration                                                                             | 50%阻害濃度                                                        |
| ICPD                   | Institute for Clinical Pharmacodynamics                                                                  | —                                                              |
| ISS                    | Integrated Summary of Safety                                                                             | —                                                              |
| K <sub>I</sub>         | inhibitory constant                                                                                      | 阻害定数                                                           |
| K <sub>inact</sub>     | maximum inactivation rate constant                                                                       | 最大不活性化速度定数                                                     |
| K <sub>m</sub>         | Michaelis constant                                                                                       | ミカエリス定数                                                        |
| LC-MS/MS               | liquid chromatography-tandem mass spectrometry                                                           | 液体クロマトグラフィー—タンデム質量分析                                           |
| MATE                   | multidrug and toxin extrusion protein                                                                    | —                                                              |
| Max                    | maximum                                                                                                  | 最大値                                                            |
| Min                    | minimum                                                                                                  | 最小値                                                            |
| MR AUC <sub>tau</sub>  | metabolic ratio of the metabolite AUC <sub>tau</sub> to the parent AUC <sub>tau</sub>                    | 代謝物の AUC <sub>tau</sub> ／未変化体の AUC <sub>tau</sub> で算出される代謝物比   |
| MR C <sub>max,ss</sub> | metabolic ratio of the metabolite C <sub>max,ss</sub> to the parent C <sub>max,ss</sub>                  | 代謝物の C <sub>max,ss</sub> ／未変化体の C <sub>max,ss</sub> で算出される代謝物比 |
| mRNA                   | messenger RNA                                                                                            | メッセンジャーRNA                                                     |
| MTD                    | maximum tolerated dose                                                                                   | 最大耐用量                                                          |
| NADPH                  | nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, reduced form                                                | 還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸                                       |
| NC                     | not calculated                                                                                           | 算出せず                                                           |
| NDA                    | New Drug Application                                                                                     | 新薬承認申請                                                         |
| NFEN                   | norfenfluramine                                                                                          | —                                                              |
| norCLB                 | norclobazam                                                                                              | —                                                              |
| OAT                    | organic anion transporter                                                                                | 有機アニオントランスポーター                                                 |

| 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）                  |
|-------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|
| 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                 |
| PBPK        | physiologically-based pharmacokinetic(s)                                                                                     | 生理学的薬物速度論                      |
| PD          | Pharmacodynamic(s)                                                                                                           | 薬力学                            |
| P-gp        | P-glycoprotein                                                                                                               | P 糖タンパク質                       |
| PK          | pharmacokinetic(s)                                                                                                           | 薬物動態                           |
| PopPK       | population pharmacokinetic(s)                                                                                                | 母集団薬物動態                        |
| QTc         | QT interval corrected for heart rate                                                                                         | 心拍数で補正した QT 間隔                 |
| QTcB        | QT interval corrected for heart rate using Bazett's formula                                                                  | Bazett 式を用いて心拍数で補正した QT 間隔     |
| QTcF        | QT interval corrected for heart rate using Fridericia's formula                                                              | Fridericia 式を用いて心拍数で補正した QT 間隔 |
| R 値         | change in a drug's AUC due to an interacting drug                                                                            | 相互作用薬に起因する薬剤の AUC の変化          |
| S9 fraction | the product of an organ tissue homogenate used in biological assays to measure the metabolism of drugs and other xenobiotics | S9 画分                          |
| SBA         | Summary Basis of Approval                                                                                                    | —                              |
| STP         | stiripentol                                                                                                                  | スチリペンツール                       |
| $t_{1/2}$   | elimination half-life                                                                                                        | 終末相の半減期                        |
| THC         | tetrahydrocannabinol                                                                                                         | —                              |
| T+M         | Titration + Maintenance                                                                                                      | 漸増期と維持期の統合期間（T+M 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）                  |
| UK          | United Kingdom                                                                                                               | 英国                             |
| ULN         | upper limit of normal                                                                                                        | 正常範囲上限                         |
| US          | United States                                                                                                                | 米国                             |
| VPA         | valproic acid                                                                                                                | バルプロ酸                          |
| Vz/F        | apparent volume distribution                                                                                                 | 見かけの分布容積                       |

## 2.7.2 臨床薬理試験

### 2.7.2.1 背景及び概観

fenfluramine の経口液剤 (Fintepla®) は、2 歳以上の患者のドラベ症候群に伴うてんかん発作に対する治療薬として、米国、欧州連合 (EU) 及び英国で承認されている。これらの国及び地域で承認された用法・用量は、fenfluramine のフリー体 (活性部分) として 0.1~0.35 mg/kg を 1 日 2 回 (0.2~0.7 mg/kg/日、体重にかかわらず最高用量 26 mg/日) の経口投与であった。なお、注意すべき点として、ZX008 の臨床開発では試験報告書中に ZX008 の用量を塩酸塩で表記した (すなわち、用量は 0.2~0.8 mg/kg/日)。本申請資料の ZX008 の臨床用量も塩酸塩で示す。

fenfluramine の臨床薬理は、市販されていた抗肥満薬に関する文献だけではなく、その他の適応症に対する臨床研究でも検討されている。さらに、Zogenix 社でも、第 I 相臨床試験 (日本人を対象とした 1 試験を含む) (表 2.7.2-1)、ドラベ症候群患者を対象とした第 III 相臨床試験 (日本人を対象とした 1 試験を含む) (表 2.7.2-2)、及び in vitro 試験 (表 2.7.2-3) で fenfluramine の臨床薬理が評価され、その活性代謝物である norfenfluramine の臨床薬理も一部の試験で評価された。in vitro 試験では、経口投与後の消化管からの吸収性、血漿タンパク結合、シトクロム P450 (CYP) 酵素による代謝、薬物トランスポーターによる輸送、並びに薬物代謝酵素及び薬物トランスポーターに対する fenfluramine の阻害又は誘導作用が検討された。

これらの in vitro 試験の結果に基づき、公表されている fenfluramine のデータを補うため、米国食品医薬品局 (FDA) 及び欧州医薬品庁 (EMA) の現行のガイドラインに準拠した、ZX008 の臨床薬理試験を計画し、実施した。臨床試験の目的は、(1) 食事の影響、(2) ZX008 の用量比例性及び QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価 (QT/QTc 評価試験 [TQT 試験])、(3) 抗てんかん薬のスチリペントール (STP)、クロバザム (CLB) 及びバルプロ酸 (VPA) の併用療法の影響 (併用によって複数の CYP 酵素が阻害されるため、薬物相互作用 (DDI) としては「最悪の場合」に相当)、(4) 抗てんかん薬として併用される可能性のある cannabidiol (CBD) (ある種の CYP 酵素を阻害) の影響、(5) CYP 阻害剤及び誘導剤の影響、(6) 人種/民族の影響、(7) 腎機能障害の影響並びに (8) 肝機能障害の影響を明らかにすることであった。母集団薬物動態 (母集団 PK) モデルを用いて、内因性要因 (年齢、性別、人種及び body mass index [BMI]) 並びに外因性要因 (併用薬) が fenfluramine 及び norfenfluramine の薬物動態 (PK) に及ぼす影響を評価した。また、母集団 PK で事後推定した PK パラメータを用いて、ドラベ症候群患者を対象にベースライン時の軽度肝機能障害が fenfluramine 及び norfenfluramine の全身曝露量に及ぼす影響を評価した。生理学的薬物速度論 (PBPK) モデルを構築し、ZX008 の単独投与又は STP + CLB と併用投与したときの fenfluramine 及び norfenfluramine 濃度をシミュレートした。

これらの試験結果から、ZX008 を経口投与したとき、fenfluramine は良好な吸収性を示した。fenfluramine hydrochloride の最高用量 (15 mg 1 日 2 回) (すなわち、ZX008 の 6 mL 経口液剤) は、消化管の容量ではその pH 全域で完全に溶解する。2.7.1.2.1 に示すとおり、fenfluramine は溶解性が高いため、消化管内の pH を変化させる薬剤の併用が fenfluramine の吸収に影響を及ぼす可能性は低い。食事は fenfluramine の吸収速度又は吸収量、fenfluramine のバイオアベイラビリティ

ティ及び norfenfluramine の全身曝露量に影響を及ぼさなかった。(1505 試験 [5.3.3.4-1] パート 2、2.7.1)。

fenfluramine は、消化管から速やかかつ完全に吸収される (Marchant 1992)。fenfluramine は、初回通過効果を受け、経口バイオアベイラビリティは 68%~83%である (Bever 1997; Redux US 新薬承認申請 (NDA) 20-344; Richards 1985)。fenfluramine は、主に N-脱アルキル化による代謝を受けて norfenfluramine へ代謝される (Beckett 1967)。放射性標識 fenfluramine を経口投与したとき、投与量の大半が放射能標識された fenfluramine、norfenfluramine 又はその他の代謝物として尿中に回収され (Marchant 1992; Bruce 1968)、糞中には少量しか排泄されなかった。fenfluramine 及び norfenfluramine の腎排泄は尿の pH に依存し、尿が酸性のときは腎クリアランスが高くなる。

ZX008 の用法・用量 (fenfluramine hydrochloride として 0.2~0.8 mg/kg/日、最高用量を 30 mg/日の 1 日 2 回投与) は、ベルギーで実施された非盲検の proof-of-concept 試験 (ZXIIS2015-004 試験 [5.3.5.4-1]) の結果に基づいて設定され、その後、Zogenix 社が実施した第 III 相試験で確認された。fenfluramine 及び norfenfluramine の半減期を考慮すると、1 日 1 回投与に変更可能であったが、当初の proof-of-concept 試験で臨床的に意味のある有効性及び安全性のプロファイルが認められたことから、1 日 2 回投与のままとした。過去に抗肥満薬として市販されていた製剤は、1 日 2 回又は 3 回の投与であった。ZX008 の臨床試験で用いられた 1 日最高用量 (30 mg/日) は、成人肥満治療で過去に処方された 1 日最高用量 (60~120 mg/日) の 2 分の 1 から 4 分の 1 であった。

ZX008 の治療量 (15 mg 1 日 2 回) 及び治療量を超える用量 (60 mg 1 日 2 回) を健康被験者に反復経口投与したとき、心拍数で補正した QT 間隔 (QTc) への影響はなかった。fenfluramine 及び norfenfluramine の血漿中濃度と QTc との間に関連は認められなかった (1603 試験 [5.3.3.1-2])。

fenfluramine 及び norfenfluramine は、CYP 酵素に対して顕著な阻害作用を示さない。FDA が 2020 年に発行した DDI ガイドライン (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を用いて、ZX008 の申請最高用量 (0.8 mg/kg/日、等分割で 1 日 2 回投与) を投与したときの CYP2D6 に対する R 値 (相互作用薬に起因する薬剤の AUC の変化として定義) を算出したところ、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、臨床での DDI 試験は不要)。また、fenfluramine 及び norfenfluramine のいずれも、CYP1A2 のメッセンジャーRNA (mRNA) 値に対する影響はわずか又は影響しなかった。CYP2B6 及び CYP3A4 の mRNA 値に上昇が認められたが、この上昇は陽性対照でみられた上昇の 20%未満であり、CYP2B6 に対する R 値は 0.8 超であった (R 値が 0.8 超の場合、臨床での DDI 試験は不要)。したがって、fenfluramine 及び norfenfluramine はいずれも CYP 酵素に対する阻害又は誘導作用をほとんど示さない。

STP はドラベ症候群の既承認の治療薬である。承認されている適応は、米国では CLB との併用療法、日本及び EU では CLB 及び VPA との併用療法である。この STP、CLB 及び／又は VPA の併用療法 (すなわち、STP レジメン) は、複数の CYP 酵素を阻害する。1505 試験のパート 1

では、ZX008 と STP レジメンに含まれる抗てんかん薬との間に DDI が生じる可能性を検討した。STP は CYP2C19 及び CYP3A4 の強力な阻害剤であるが (Giraud 2006)、CYP1A2、CYP2C9、CYP2D6 (Tran 1997)、及び CYP2B6 (QNT0803 試験) も阻害する。また、CLB は CYP2D6 を阻害し、(Onfi 米国添付文書 2021)、VPA は CYP2C9 の弱い阻害剤である (Wen 2001)。2.7.2.3.2.1 項に示すとおり、VPA 及び CLB いずれも ZX008 との間に臨床的に重要な DDI を示さなかった。fenfluramine は、主に CYP1A2、CYP2B6 及び CYP2D6 で代謝され、さらに CYP2C9、CYP2C19 及び CYP3A4 でも代謝される可能性がある。これらの fenfluramine の代謝に関与する 6 つの酵素はすべて、STP レジメンによる阻害を受けるため、STP レジメンによって複数の CYP 酵素が阻害された場合、fenfluramine の代謝が低下することで fenfluramine の濃度が上昇し、予想される DDI として最悪の場合を示すと考えられる。1505 試験パート 1 の結果、STP レジメンは fenfluramine 及び norfenfluramine の PK に統計学的に有意な影響を及ぼした

(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)。この影響はドラベ症候群患者を対象とした単回投与 PK 試験である試験 2<sup>1</sup> コホート 1 (5.3.3.2-1) でも認められた。そのため、STP レジメン併用下で ZX008 を投与した試験 2 コホート 2 (5.3.5.1-2) では、ZX008 を減量して投与した (0.5 mg/kg/日、最高用量 20 mg/日)。試験 2 コホート 2 の結果から、STP を併用する患者では、CLB 及び／又は VPA 併用の有無を問わず、0.5 mg/kg/日 (最高用量 20 mg/日) が適切であることが確認された。また、試験 2 及び 1505 試験で示されたように、民族間の比較試験 (1803 試験 [5.3.3.1-1]) で STP レジメン (STP/CLB) は fenfluramine 及び norfenfluramine の PK に顕著な影響を及ぼし、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ることが示された。

CBD はドラベ症候群の治療薬 (Epidiolex®/Epidyolex®) として米国、EU 及びオーストラリアで承認されており、ZX008 と併用される可能性がある。なお、日本では、CBD はドラベ症候群の治療薬として承認されていない。in vitro では、CBD は CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP3A4 に対して可逆的な競合阻害を示し (50%阻害濃度  $[IC_{50}]$  は 10  $\mu$ M 未満)、CYP1A2 及び CYP3A4 に対して時間依存的な阻害を示す。1604 試験 (5.3.3.4-2) では、fenfluramine 及びその代謝物である norfenfluramine と CBD との相互作用を評価した。1604 試験は健康成人被験者を対象として CBD を投与可能な最高用量で投与したときの CBD が fenfluramine の PK パラメータに及ぼす影響を検討する DDI 試験であり、ZX008 と CBD の併用投与時について添付文書の記載を検討するために実施した。1604 試験の結果、CBD は fenfluramine 及び norfenfluramine の PK に統計学的に有意な影響を及ぼした (fenfluramine では  $C_{\max}$  上昇及び  $AUC_{0-t}$  増加、norfenfluramine では  $C_{\max}$  低下及び  $AUC_{0-t}$  減少) が、その変化の程度は小さく、ZX008 の用量調節を必要とするほどではなかった。

臨床試験及び PK モデルを用いた解析の結果に基づくと、fenfluramine の主な代謝酵素

(CYP1A2、CYP2B6 及び CYP2D6) の 1 つに対する阻害剤が fenfluramine 及び norfenfluramine の曝露量に及ぼす影響は小さいことが予想された。1904 試験 (5.3.3.4-3) で、ZX008 をフルボキ

---

<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。

---

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  $AUC_{0-\infty}$  はそれぞれ約 22% 及び約 100% 増加し、norfenfluramine の  $C_{\max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  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  $AUC_{0-\infty}$  はそれぞれ約 13% 及び約 80% 増加し、norfenfluramine の  $C_{\max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  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、ZX008 0.4 mg/kg を CBD と併用投与したとき、ZX008 0.4 mg/kg を単独投与したときと比べて  $AUC_{0-\infty}$  は 59% 増加）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  $AUC_{0-24}$  は 166% 増加（2.7 倍）した（Fintepla® 米国添付文書 2020; Institute for Clinical Pharmacodynamics [ICPD] Report 00445-3 [5.3.3.5-3]）。また、試験 2 コホート 2 でドラベ症候群患者を対象に ZX008 0.5 mg/kg/日（最高用量 20 mg/kg/日）を投与したとき、試験 1（5.3.5.1-1）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、ZX008 を CYP1A2 又は CYP2D6 の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、1904 試験では、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。そのため、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には、ZX008 の用量調節を考慮する必要があると考えられる。

民族間の比較試験（1803 試験）の結果から、STP レジメン（STP/CLB）の併用、非併用を問わず、ZX008 投与時の fenfluramine 及び norfenfluramine の曝露量は健康成人の白人被験者と日本人被験者で同程度であることが示された。また、ZX008 を白人被験者及び日本人被験者に投与したときの PK と被験者の CYP 遺伝子型との間に明らかな強い関連はみられなかった。試験 3<sup>2</sup>（5.3.5.1-3）の日本人被験者数は限られていたものの、母集団 PK を用いて事後推定した fenfluramine 及び norfenfluramine の定常状態の曝露量（ $AUC_{0-24}$ 、 $C_{\max}$  及び  $C_{\min}$ ）は試験 3 の日本人被験者と試験 1 及び試験 3 の外国人被験者で同程度であった。ZX008 投与時に日本人被験者と白人被験者又は外国人被験者との間に曝露量に大きな差がみられなかったことから、ZX008

<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。

の臨床開発計画で得られた臨床的安全性及び有効性の知見は日本人ドラベ症候群患者にも適用可能である。

腎機能障害の影響を評価するため、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 1902 試験 (5.3.3.3-1) を実施した。ZX008 0.4 mg/kg 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 fenfluramine の  $C_{\max}$  が 20% 上昇し、 $AUC_{0-t}$  及び  $AUC_{0-inf}$  が 87% 及び 88% 増加した。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に基づく、重度の腎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ではない。2.7.2.3.2.1 項及び Fintepla® の米国添付文書に示したとおり、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。例えば、ZX008 0.4 mg/kg を CBD と併用投与したとき、fenfluramine の  $AUC_{0-inf}$  は ZX008 を単独投与したときと比べて同程度の増加 (59%) を示す (Fintepla® 米国添付文書 2020) が、Fintepla® の添付文書ではこの増加を臨床的に重要な増加であるとは考えにくいと示している。また、fenfluramine の曝露量がさらに顕著に増加した場合でも安全であることが示されている (ZX008 と STP との DDI、2.7.2.3.2.1 項参照)。重度の腎機能障害被験者での fenfluramine の曝露量は各重症度の腎機能障害被験者群の中で最大を示し、軽度又は中等度の腎機能障害被験者での fenfluramine の曝露量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 の増加の程度は約 13% ( $C_{\max}$  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。

肝機能障害の影響を評価するため、各重症度の肝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 1903 試験 (5.3.3.3-2) を実施した。ZX008 0.4 mg/kg を単回投与したとき、fenfluramine の  $C_{\max}$ 、 $AUC_{0-t}$  及び  $AUC_{0-inf}$  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群ではそれぞれ 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。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に基づく、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。

2.7.2.3.2.1.2 項に示したとおり、fenfluramine の曝露量の増加がこれらの増加と同程度以上に増加した場合でも安全であることが示されている (例：ZX008 と STP との DDI)。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、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 (2.7.2.3.2.1.2 項)、b) ZX008 を CYP1A2 若しくは CYP2D6 の阻害剤と併用したとき (2.7.2.3.2.1.6 項) 又は c) ZX008 を重度の腎機能障害被験者に投与したとき (2.7.2.3.4.5 項) 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。norfenflutamine の曝露量の変化は、マッチする健康被験者と比べて軽度、中等度及び重度の肝機能障害被験者で最小限であり (1903 試験では、 $C_{\max}$  は最大 45% 低下し、 $AUC_{0-inf}$  は最大 31% 増加した)、臨床的に重要なものではないと考えられた。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-反応解析の結果 (2.7.2.3.5.2 項)、fenfluramine の曝露量が肝機能障害被験者での曝露量と比べて顕著に大きい場合でも、ZX008 の有害事象プロファイルに影響を及ぼさないと考えられた。これら

の結果から、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ことが示された。しかし、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。

第 III 相臨床試験では、fenfluramine hydrochloride の経口液剤である ZX008 を用いて実施した。また、本項の第 I 相試験では、いずれも経口液剤を使用した。非盲検の proof-of-concept 臨床試験（ZXIIS2015-004、2.7.3 及び 2.7.4 に要約）で使用したのは固形の経口製剤（有効成分及び乳糖の混合物を充填したカプセル）であり、低年齢の小児に投与する際、事前にカプセルの内容物を液体中に分散させる必要があった。ZXIIS2015-004 試験では、PK データが得られていない。

第 III 相試験の曝露－反応解析では、PK 曝露量（ $AUC_{0-24,ss}$ ）と発作回数減少との間に有意な関連が認められた。これらの解析結果から、fenfluramine の曝露量が大きい被験者では、28 日間あたりの発作回数の減少割合が高いことが示された。しかし、曝露量が小さかった被験者でも大幅に発作回数が改善（発作消失を含む）した被験者の割合が大きく、低用量から投与を開始し、その後、各患者の反応に応じて最高用量まで漸増するという ZX008 の申請投与方法が支持される。

4 つの注目すべき安全性評価項目、すなわち血中グルコース濃度、血小板数、体重減少、及び心エコー図（ECHO）での僧帽弁逆流発現について、曝露－反応解析を実施した。fenfluramine の  $AUC_{0-24}$  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  $AUC_{0-24}$  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。全体として、安全性に関する曝露－反応解析では、ZX008 が幅広い範囲の曝露量で良好な安全性プロファイルを示すと考えられた。

ZX008 の臨床開発計画、母集団 PK モデル及び PBPK モデルの結果並びに安全性及び有効性に関する曝露－反応解析の結果から、ZX008 は 2 歳以上のドラベ症候群患者に対し、食事に関係なく、申請用量範囲 0.2～0.8 mg/kg/日（最高用量 30 mg/日）で安全に投与できることが示された。

Zogenix 社の臨床試験で得られた PK データの解析結果では、ZX008 を体重に基づく用量（mg/kg）で 1 日最高用量を 30 mg として投与した場合、試験で検討した幅広い年齢層で一定の曝露量が得られた。申請用法・用量では、fenfluramine 及び norfenfluramine の曝露量は、2 歳以上の患者で同程度になるものと予想される。

## 2.7.2.2 個々の試験結果の要約

健康被験者を対象とした第 I 相試験 5 試験、ドラベ症候群患者を対象とした第 I 相試験 1 試験、腎機能障害被験者を対象とした第 I 相試験 1 試験及び肝機能障害被験者を対象とした第 I 相試験 1 試験の一覧を表 2.7.2-1 に示す。ZX008 のモデリング&シミュレーション及び患者での PK データを収集した安全性及び有効性を評価する第 III 相試験 3 試験の一覧を表 2.7.2-2 に示す。ZX008 の in vitro 試験の一覧を表 2.7.2-3 に示す。

表 2.7.2-1 第 I 相の臨床薬理試験

| 試験番号                                                                  | 試験の標題                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 添付場所      |
|-----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 1505 試験<br>(第 I 相、<br>パート 1 : DDI、<br>パート 2 : 食事の<br>影響) <sup>a</sup> | A Two Part, Randomized, Open-label, Single-dose, 3-way Crossover Study to Evaluate the Drug-drug Interaction Between ZX008 (Fenfluramine Hydrochloride) Oral Solution and Stiripentol Regimen (Stiripentol/Clobazam/Valproate) (Part 1) and Single-dose, 2-way Crossover Food Effect of ZX008 (Part 2) in Healthy Volunteers                                                                                                                                           | 5.3.3.4-1 |
| 1604 試験<br>(第 I 相、DDI)                                                | An Open-label, 1-way Treatment Sequence, Drug-drug Interaction Study to Evaluate the Pharmacokinetics of ZX008 (Fenfluramine Hydrochloride) Oral Solution Administered as a Single Dose with and Without Cannabidiol BID for 18 Days in Recreational Drug Users                                                                                                                                                                                                        | 5.3.3.4-2 |
| 1904 試験<br>(第 I 相、DDI)                                                | A Phase 1, Open-label, 2-Period, Crossover, Multipart Study to Evaluate the Pharmacokinetics of ZX008 (Fenfluramine Hydrochloride) with and without Fluvoxamine (CYP1A2 Inhibitor), Paroxetine (CYP2D6 Inhibitor), and Rifampin (CYP2B6 Inducer) in Healthy Subjects                                                                                                                                                                                                   | 5.3.3.4-3 |
| 1603 試験<br>(第 I 相、TQT)                                                | A Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Placebo and Positive-Controlled, 3-Arm, 4-Treatment, Parallel Study to Evaluate the Effect of Multiple Doses of ZX008 on the QTc Interval in Healthy Adult Subjects                                                                                                                                                                                                                                                          | 5.3.3.1-2 |
| 試験 2 <sup>b</sup> コホート 1<br>(第 I 相、PK)                                | A Multicenter, 2-Cohort Trial to First Assess the Pharmacokinetic and Safety Profile of a Single Dose of ZX008 (Fenfluramine Hydrochloride) Oral Solution When Added to Standard of Care (Cohort 1), Followed by a Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Parallel Group Evaluation of the Efficacy, Safety, and Tolerability of ZX008 as Adjunctive Antiepileptic Therapy to Stiripentol Treatment in Children and Young Adults with Dravet Syndrome (Cohort 2) | 5.3.3.2-1 |
| 1803 試験<br>(第 I 相、DDI、<br>民族間の比較、<br>PK)                              | An Open-label, 2-Period, Parallel-arm, 1-Way Treatment Sequence Study to Evaluate the Pharmacokinetic Profile of ZX008 (Fenfluramine Hydrochloride) Oral Solution Administered as a Single Oral Dose With and Without the Stiripentol Regimen (Stiripentol/Clobazam) in Healthy Adult Japanese and Caucasian Subjects                                                                                                                                                  | 5.3.3.1-1 |
| 1902 試験<br>(第 I 相、腎機能<br>障害)                                          | A Phase 1, Open-label, Single-dose, Adaptive, Multipart Study to Evaluate the Effects of Renal Impairment on the Pharmacokinetics of ZX008 (Fenfluramine Hydrochloride) in Subjects with Varying Degrees of Impaired and Normal Renal Function                                                                                                                                                                                                                         | 5.3.3.3-1 |
| 1903 試験<br>(第 I 相、肝機能<br>障害)                                          | A Phase 1, Open-label, Single-dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of ZX008 (Fenfluramine Hydrochloride) in Subjects with Varying Degrees of Hepatic Impairment                                                                                                                                                                                                                                                                       | 5.3.3.3-2 |

Abbreviations: BID = twice daily (in 2 divided doses); CYP = cytochrome P450; DDI = drug-drug interaction; PK = pharmacokinetic(s); QTc = QT interval corrected for heart rate; TQT = thorough QT/QTc study; US = United States.

<sup>a</sup> Study 1505 Part 2 was a food effect study. Results are provided in [Module 2.7.1](#).

<sup>b</sup> Study 1504 was identified as “Study 2” in the US product label. Therefore, Study 1504 was renamed as Study 2.

**表 2.7.2-2 ZX008 のモデリング&シミュレーション及び小児患者での PK データを  
収集した臨床試験**

| 試験番号                                        | 治験の標題及び説明                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 添付場所                      |
|---------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| 試験 1<br>(第 III 相)                           | A Multicenter, Randomized, Double-blind, Parallel Group, Placebo-controlled Trial of Two Fixed Doses of ZX008 (Fenfluramine Hydrochloride) Oral Solution as an Adjunctive Therapy in Children and Young Adults with Dravet Syndrome                                                                                                                                                                                                                                    | <a href="#">5.3.5.1-1</a> |
| 試験 2 <sup>b</sup> コホート 2<br>(第 III 相)       | A Multicenter, 2-Cohort Trial to First Assess the Pharmacokinetic and Safety Profile of a Single Dose of ZX008 (Fenfluramine Hydrochloride) Oral Solution When Added to Standard of Care (Cohort 1), Followed by a Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Parallel Group Evaluation of the Efficacy, Safety, and Tolerability of ZX008 as Adjunctive Antiepileptic Therapy to Stiripentol Treatment in Children and Young Adults with Dravet Syndrome (Cohort 2) | <a href="#">5.3.5.1-2</a> |
| 試験 3 <sup>a, c</sup><br>(第 III 相)           | A Multicenter, Randomized, Double-blind, Parallel Group, Placebo-controlled Trial of Two Fixed Doses of ZX008 (Fenfluramine Hydrochloride) Oral Solution as an Adjunctive Therapy in Children and Young Adults with Dravet Syndrome                                                                                                                                                                                                                                    | <a href="#">5.3.5.1-3</a> |
| ICPD<br>Report 00445-1<br>(PK モデリン<br>グ)    | Modeling and Simulation Support for the Development of ZX008 in Subjects with Dravet Syndrome: Development of a Population Pharmacokinetic Model for ZX008                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | <a href="#">5.3.3.5-1</a> |
| ICPD<br>Report 00445-2<br>(PK モデリン<br>グ)    | Modeling and Simulation Support for the Development of ZX008 in Subjects with Dravet Syndrome: Development of a Physiologically-Based Pharmacokinetic Model System                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | <a href="#">5.3.3.5-2</a> |
| ICPD<br>Report 00445-3<br>(PK モデリン<br>グ)    | Modeling and Simulation to Support the Development of ZX008 for the Treatment of Patients with Dravet Syndrome                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | <a href="#">5.3.3.5-3</a> |
| ICPD<br>Report 00445-6<br>(PK モデリン<br>グ)    | Updates to the Population Pharmacokinetic Model for ZX008 in Healthy Volunteers and Patients with Dravet Syndrome                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | <a href="#">5.3.3.5-6</a> |
| ICPD<br>Report 00445-4<br>(PK/PD モデリ<br>ング) | Exposure-Response Analyses to Support the Development of ZX008 for the Treatment of Patients with Dravet Syndrome                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | <a href="#">5.3.3.5-4</a> |

Abbreviations: ICPD = Institute for Clinical Pharmacodynamics; PD = pharmacodynamic(s); PK = pharmacokinetic(s); US = United States.

<sup>a</sup> The first 119 consecutive subjects randomized in Study 1501 and Study 1502 were merged and reported as Study 1, and the remaining subjects subsequently randomized in Study 1501 and Study 1502 were merged and reported as Study 3.

<sup>b</sup> Study 1504 was identified as “Study 2” in the US product label. Therefore, Study 1504 was renamed as Study 2.

<sup>c</sup> This study was originally named Study 2 but was renamed as Study 3 to avoid confusion with the study identified as Study 2 in the US product label (which was originally named Study 1504).

表 2.7.2-3 ZX008 の in vitro 試験

| 試験番号     | 試験の標題及び説明                                                                                                                                                                              | 添付場所                                 |
|----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| XS-0688  | In Vitro Assessment of Fenfluramine and Norfenfluramine Protein Binding in Rat, Dog, and Human Plasma by Equilibrium Dialysis                                                          | <a href="#">4.2.2.3-1</a>            |
| XT154063 | Metabolite Characterization of Fenfluramine in Rat, Dog, and Human Liver and Intestinal S9 Fractions                                                                                   | <a href="#">4.2.2.4-4</a>            |
| XT154062 | In Vitro Cytochrome P450 Reaction Phenotyping of Fenfluramine in Human Liver Microsomes and Recombinant Human CYP Enzymes                                                              | <a href="#">4.2.2.4-1</a>            |
| XT164015 | In Vitro Cytochrome P450 Reaction Phenotyping of Norfenfluramine in Human Liver Microsomes and Recombinant Human CYP Enzymes                                                           | <a href="#">4.2.2.4-2</a>            |
| QNT0801  | $K_m$ and $V_{max}$ Calculations from Study QNT0801 (Stability of Fenfluramine in Human Recombinant CYP2D6)                                                                            | <a href="#">Study Report QNT0801</a> |
| QNT0802  | Reaction Phenotyping with Recombinant Enzymes                                                                                                                                          | <a href="#">Study Report QNT0802</a> |
| QNT0803  | CYP450 Time-dependent Inhibition Determination and $K_i$ and $K_{inact}$ Determination                                                                                                 | <a href="#">Study Report QNT0803</a> |
| XT155050 | In Vitro Evaluation of Fenfluramine and Norfenfluramine as Inhibitors of Cytochrome P450 (CYP) Enzymes in Human Liver Microsomes                                                       | <a href="#">4.2.2.6-2</a>            |
| XT153038 | In Vitro Evaluation of Fenfluramine and Norfenfluramine as Inducers of Cytochrome P450 Expression in Cultured Human Hepatocytes                                                        | <a href="#">4.2.2.6-1</a>            |
| XT158035 | In Vitro Bidirectional Permeability Determination of Fenfluramine and Norfenfluramine across Caco-2 Cells                                                                              | <a href="#">4.2.2.6-4</a>            |
| XT168020 | In Vitro Evaluation of Fenfluramine and Norfenfluramine as Inhibitor and Substrates of Human BCRP, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, and MATE2-K and as Inhibitors of P-gp, OATP1B1, and OATPB3 | <a href="#">4.2.2.6-3</a>            |
| XT154061 | Metabolic Stability of Fenfluramine in Rat, Dog, Human Liver and Intestinal S9 Fractions                                                                                               | <a href="#">4.2.2.4-3</a>            |

Abbreviations: BCRP = breast cancer resistance protein; Caco-2 = heterogeneous human epithelial colorectal adenocarcinoma cell line; CYP = cytochrome P450;  $K_i$  = inhibitory constant;  $K_{inact}$  = maximum inactivation rate constant; MATE = multidrug and toxin extrusion protein; OAT = organic anion transporter; OATP = organic anion transporter protein; OCT = organic cation transporter; P-gp = P-glycoprotein; S9 fraction = the product of an organ tissue homogenate used in biological assays to measure the metabolism of drugs and other xenobiotics.

### 2.7.2.2.1 健康被験者を対象とした臨床試験

#### 2.7.2.2.1.1 1803 試験：日本人及び白人の健康成人被験者を対象として、STP 含有レジメン（STP／CLB）の併用下及び非併用下で ZX008（fenfluramine hydrochloride）経口液剤を単回投与したときの ZX008 の薬物動態プロファイルを評価する、非盲検、2 期、並行群間、一方向投与順試験

1803 試験は、日本人健康成人 27 例及び白人健康成人 16 例を対象として、STP レジメン（STP／CLB）併用／非併用下で ZX008 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するための、非盲検、2 期、並行群間、一方向投与順試験であった。

被験者は 2 つの投与期に治験薬の経口投与を受けた。

第 1 投与期：

Day 1 に ZX008 0.4 mg/kg を単回投与した。

第2投与期：

Day 8及びDay 9に STP のみを投与した。Day 10に STP 及び CLB の投与を開始した。STP（1日2回投与）を1000 mg/日で開始し、2～5日ごとに500 mg/日ずつ13日間かけて2500 mg/日まで漸増した。その後、STP 2500 mg/日をDay 30まで投与した。STP 投与と同時に、Day 10に CLB（1日2回投与）を10 mg/日で開始し、2～5日ごとに10 mg/日ずつDay 20の30 mg/日まで11日間かけて漸増した。その後、CLB 30 mg/日をDay 30まで投与した。Day 24に、STP 及び CLB と併用して、ZX008 0.4 mg/kg を朝に単回投与した。

各投与期の間にウォッシュアウト期間は設定しなかった。第1投与期のDay 8に第2投与期の投与を開始した。

各投与期で、fenfluramine、norfenfluramine、STP、並びに CLB 及びその代謝物 norclobazam（norCLB）の PK 評価用血液試料を投与168時間後まで採取した。

白人被験者及び日本人被験者を対象として ZX008 を単独投与したときの fenfluramine の主な PK パラメータを表 2.7.2-4 に示す。ZX008 の単独投与後、fenfluramine は速やかに吸収され、血漿中濃度が最大となる fenfluramine の  $T_{max}$  の中央値は白人被験者で2.75時間、日本人被験者で2.50時間であった。 $t_{1/2}$  の幾何平均値は白人被験者で20.04時間、日本人被験者で18.55時間であった。fenfluramine の  $C_{max}$ 、 $AUC_{0-t}$  及び  $AUC_{0-inf}$  の幾何平均値の比（GMR）（白人被験者／日本人被験者）の点推定値は1に近く、90% CI はいずれの PK パラメータでも1を含んでおり、白人被験者と日本人被験者で fenfluramine の曝露量に顕著な差がないことが示された。ZX008 を単独投与したとき、fenfluramine の曝露量は白人被験者と日本人被験者で同程度であった。

**表 2.7.2-4 白人被験者及び日本人被験者を対象に ZX008 を単独で単回投与したときの fenfluramine の PK パラメータ（幾何平均値 [CV%]）（PK 解析対象集団、1803 試験）**

| Parameter                               | Caucasian |                   | Japanese |                   |
|-----------------------------------------|-----------|-------------------|----------|-------------------|
|                                         | N         | ZX008 0.4 mg/kg   | N        | ZX008 0.4 mg/kg   |
| $T_{max}$ (h), Median (Min, Max)        | 16        | 2.75 (1.50, 6.00) | 19       | 2.50 (1.50, 9.00) |
| $C_{max}$ (ng/mL)                       | 16        | 25.7 (18.4)       | 19       | 26.1 (13.6)       |
| $AUC_{0-inf}$ (ng*h/mL)                 | 16        | 618.6 (38.2)      | 17       | 594.6 (29.3)      |
| $t_{1/2}$ (h)                           | 16        | 20.04 (26.0)      | 17       | 18.55 (21.9)      |
| GMR <sup>a</sup> (90% CI) $C_{max}$     | 16        | 0.98 (0.90, 1.07) | -        | -                 |
| GMR <sup>a</sup> (90% CI) $AUC_{0-t}$   | 16        | 1.06 (0.88, 1.27) | -        | -                 |
| GMR <sup>a</sup> (90% CI) $AUC_{0-inf}$ | 16        | 1.04 (0.86, 1.26) | -        | -                 |

Abbreviations:  $AUC_{0-inf}$  = area under the plasma concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity;

CI = confidence interval;  $C_{max}$  = peak plasma drug concentration; CSR = clinical study report; CV = coefficient of variation; GMR = geometric mean ratio; Max = maximum; Min = minimum; PK = pharmacokinetic(s);

$t_{1/2}$  = elimination half-life;  $T_{max}$  = time to peak plasma drug concentration.

Note: Excludes 8 subjects in the Japanese group who were discontinued due to protocol violations (incorrect dosing).

<sup>a</sup> GMR for Caucasian subjects/Japanese subjects.

Source: Study 1803 CSR Table 7 and Table 10

白人被験者及び日本人被験者を対象として ZX008 を STP レジメン（STP／CLB）と併用投与したときの fenfluramine の主な PK パラメータを表 2.7.2-5 に示す。ZX008 を STP レジメンと併用

投与したとき、fenfluramine の  $T_{\max}$  の中央値は白人被験者で 4.00 時間、日本人被験者で 2.99 時間であった。 $t_{1/2}$  の幾何平均値は白人被験者で 35.22 時間、日本人被験者で 30.37 時間であった。fenfluramine の  $C_{\max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  の GMR（白人被験者／日本人被験者）の 90% CI が 1 を含んでいた（ $AUC_{0-t}$  の 90%CI の下限値はわずかに 1 を超えた）ことから、ZX008 を STP レジメン（STP／CLB）と併用投与したときの fenfluramine の曝露量は白人被験者と日本人被験者で同程度であることが示された。

**表 2.7.2-5 白人被験者及び日本人被験者を対象に STP／CLB 併用下で ZX008 を単回投与したときの fenfluramine の PK パラメータ（幾何平均値 [CV%]）**  
(PK 解析対象集団、1803 試験)

| Parameter                                  | Caucasian |                           |    | Japanese                  |  |
|--------------------------------------------|-----------|---------------------------|----|---------------------------|--|
|                                            | N         | ZX008 0.4 mg/kg + STP/CLB | N  | ZX008 0.4 mg/kg + STP/CLB |  |
| $T_{\max}$ (h), Median (Min, Max)          | 15        | 4.00 (1.50, 9.05)         | 16 | 2.99 (1.50, 6.03)         |  |
| $C_{\max}$ (ng/mL)                         | 15        | 34.2 (18.5)               | 16 | 33.0 (10.5)               |  |
| $AUC_{0-\infty}$ (ng*h/mL)                 | 14        | 1544 (37.2)               | 16 | 1302 (21.9)               |  |
| $t_{1/2}$ (h)                              | 15        | 35.22 (43.9)              | 16 | 30.37 (22.3)              |  |
| GMR <sup>a</sup> (90% CI) $C_{\max}$       | 15        | 1.04 (0.95, 1.13)         | -  | -                         |  |
| GMR <sup>a</sup> (90% CI) $AUC_{0-t}$      | 15        | 1.22 (1.03, 1.44)         | -  | -                         |  |
| GMR <sup>a</sup> (90% CI) $AUC_{0-\infty}$ | 14        | 1.19 (0.99, 1.42)         | -  | -                         |  |

Abbreviations:  $AUC_{0-\infty}$  = area under the plasma concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity;  
CI = confidence interval;  $C_{\max}$  = peak plasma drug concentration; CSR = clinical study report; CV = coefficient of variation; GMR = geometric mean ratio; Max = maximum; Min = minimum; PK = pharmacokinetic(s);  
 $t_{1/2}$  = elimination half-life;  $T_{\max}$  = time to peak plasma drug concentration.

Note: Excludes 8 subjects in the Japanese group who were discontinued due to protocol violations (incorrect dosing).

<sup>a</sup> GMR for Caucasian subjects/Japanese subjects.

Source: Study 1803 CSR Table 7 and Table 11

fenfluramine と STP レジメン（STP／CLB）との DDI を評価した結果、ZX008 を単独投与したときに比べて、ZX008 と STP レジメン（STP／CLB）を併用投与したときに fenfluramine の  $C_{\max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  が白人被験者でそれぞれ 33%及び 148%増加（1.33 倍及び 2.48 倍）し、日本人被験者でそれぞれ 26%及び 120%増加（1.26 倍及び 2.20 倍）した（表 2.7.2-6）。

**表 2.7.2-6 白人被験者及び日本人被験者での fenfluramine の薬物相互作用の解析**  
(PK 解析対象集団、1803 試験)

| Parameter                                  | N  | Caucasian         | N  | Japanese          |
|--------------------------------------------|----|-------------------|----|-------------------|
| GMR <sup>a</sup> (90% CI) $C_{\max}$       | 15 | 1.33 (1.21, 1.46) | 16 | 1.26 (1.18, 1.34) |
| GMR <sup>a</sup> (90% CI) $AUC_{0-t}$      | 15 | 2.52 (2.22, 2.86) | 16 | 2.20 (1.95, 2.49) |
| GMR <sup>a</sup> (90% CI) $AUC_{0-\infty}$ | 14 | 2.48 (2.21, 2.79) | 16 | 2.20 (1.94, 2.49) |

Abbreviations:  $AUC_{0-\infty}$  = area under the plasma concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity;  
 $AUC_{0-t}$  = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the last measured concentration;  
CI = confidence interval;  $C_{\max}$  = peak plasma drug concentration; CSR = clinical study report; GMR = geometric mean ratio; PK = pharmacokinetic(s)

<sup>a</sup> GMR for [ZX008 + STP/CLB]/ZX008 Alone.

Source: Study 1803 CSR Table 8 and Table 9

白人被験者及び日本人被験者を対象として ZX008 を単独投与したときの norfenfluramine の主な PK パラメータを表 2.7.2-7 に示す。ZX008 を単独投与したとき、norfenfluramine の  $T_{\max}$  の中央値は、白人被験者及び日本人被験者のいずれも約 12 時間であった。 $t_{1/2}$  の幾何平均値は白人被験者で 28.07 時間、日本人被験者で 30.17 時間であった。ZX008 を単独投与したとき、norfenfluramine の  $C_{\max}$ 、 $AUC_{0-t}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  の GMR（白人被験者／日本人被験者）の 90% CI はいずれも 1 を含んでおり、norfenfluramine の曝露量は白人被験者と日本人被験者で概ね同程度であった。

**表 2.7.2-7 白人被験者及び日本人被験者を対象に ZX008 を単独で単回投与したときの norfenfluramine の PK パラメータ（幾何平均値 [CV%]）  
（PK 解析対象集団、1803 試験）**

| Parameter                                  | Caucasian |                     | Japanese |                     |
|--------------------------------------------|-----------|---------------------|----------|---------------------|
|                                            | N         | ZX008 0.4 mg/kg     | N        | ZX008 0.4 mg/kg     |
| $T_{\max}$ (h), Median (Min, Max)          | 16        | 11.99 (6.00, 36.07) | 19       | 11.98 (6.00, 36.02) |
| $C_{\max}$ (ng/mL)                         | 16        | 9.49 (19.6)         | 19       | 10.8 (25.9)         |
| $AUC_{0-\infty}$ (ng*h/mL)                 | 16        | 577.3 (38.2)        | 17       | 690.2 (49.1)        |
| $t_{1/2}$ (h)                              | 16        | 28.07 (25.6)        | 17       | 30.17 (26.4)        |
| GMR <sup>a</sup> (90% CI) $C_{\max}$       | 16        | 0.88 (0.77, 1.00)   | -        | -                   |
| GMR <sup>a</sup> (90% CI) $AUC_{0-t}$      | 16        | 0.89 (0.70, 1.12)   | -        | -                   |
| GMR <sup>a</sup> (90% CI) $AUC_{0-\infty}$ | 16        | 0.84 (0.65, 1.07)   | -        | -                   |

Abbreviations:  $AUC_{0-\infty}$  = area under the plasma concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity;

CI = confidence interval;  $C_{\max}$  = peak plasma drug concentration; CSR = clinical study report; CV = coefficient of variation; GMR = geometric mean ratio; Max = maximum; Min = minimum; PK = pharmacokinetic(s);

$t_{1/2}$  = elimination half-life;  $T_{\max}$  = time to peak plasma drug concentration.

<sup>a</sup> GMR for Caucasian subjects/Japanese subjects.

Source: Study 1803 CSR Table 12 and Table 15

白人被験者及び日本人被験者を対象として ZX008 を STP レジメン（STP/CLB）と併用投与したときの norfenfluramine の主な PK パラメータを表 2.7.2-8 に示す。ZX008 を STP レジメンと併用投与したとき、norfenfluramine の  $T_{\max}$  の中央値は、白人被験者で 11.78 時間、日本人被験者で 17.77 時間であった。 $t_{1/2}$  の幾何平均値は白人被験者で 39.63 時間、日本人被験者で 36.06 時間であった。ZX008 を STP レジメンと併用投与したとき、norfenfluramine の  $C_{\max}$ 、 $AUC_{0-t}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  の GMR（白人被験者／日本人被験者）の 90% CI はいずれも 1 を含んでおり、norfenfluramine の曝露量は白人被験者と日本人被験者で概ね同程度であった。

**表 2.7.2-8 白人被験者及び日本人被験者を対象に STP/CLB 併用下で ZX008 を単回投与したときの norfenfluramine の PK パラメータ (幾何平均値 [CV%]) (PK 解析対象集団、1803 試験)**

| Parameter                                      | N  | Caucasian                      | N  | Japanese                  |
|------------------------------------------------|----|--------------------------------|----|---------------------------|
|                                                |    | ZX008 0.4 mg/kg + STP/CLB      |    | ZX008 0.4 mg/kg + STP/CLB |
| T <sub>max</sub> (h), Median (Min, Max)        | 15 | 11.78 (2.50, 47.77)            | 16 | 17.77 (11.40, 71.78)      |
| C <sub>max</sub> (ng/mL)                       | 15 | 2.73 (66.0)                    | 16 | 3.70 (79.3)               |
| AUC <sub>0-inf</sub> (ng*h/mL)                 | 13 | 254.5 (41.7)                   | 14 | 400.7 (89.9)              |
| t <sub>1/2</sub> (h)                           | 15 | 39.63 (40.6)                   | 15 | 36.06 (39.4)              |
| GMR <sup>a</sup> (90% CI) C <sub>max</sub>     | 15 | 0.74 (0.50, 1.10)              | -  | -                         |
| GMR <sup>a</sup> (90% CI) AUC <sub>0-t</sub>   | 15 | 0.69 (0.44, 1.08)              | -  | -                         |
| GMR <sup>a</sup> (90% CI) AUC <sub>0-inf</sub> | 13 | 0.64 (0.42, 0.96) <sup>b</sup> | -  | -                         |

Abbreviations: AUC<sub>0-inf</sub> = area under the plasma concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; CI = confidence interval; C<sub>max</sub> = peak plasma drug concentration; CSR = clinical study report; CV = coefficient of variation; GMR = geometric mean ratio; Max = maximum; Min = minimum; PK = pharmacokinetic(s); t<sub>1/2</sub> = elimination half-life; T<sub>max</sub> = time to peak plasma drug concentration.

<sup>a</sup> GMR for Caucasian subjects/Japanese subjects.

<sup>b</sup> There were a few outlier parameter values that may have contributed to confidence intervals not including 1.

Source: Study 1803 CSR Table 12 and Table 16

norfenfluramine と STP レジメン (STP/CLB) との DDI を評価した結果、ZX008 を単独投与したときに比べて、ZX008 を STP レジメンと併用投与したときに norfenfluramine の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-inf</sub> が白人被験者でそれぞれ 71% 及び 55% 減少し、日本人被験者でそれぞれ 66% 及び 46% 減少した (表 2.7.2-9)。

**表 2.7.2-9 白人被験者及び日本人被験者での norfenfluramine の薬物相互作用の解析 (PK 解析対象集団、1803 試験)**

| Parameter                                      | N  | Caucasian         | N  | Japanese          |
|------------------------------------------------|----|-------------------|----|-------------------|
| GMR <sup>a</sup> (90% CI) C <sub>max</sub>     | 15 | 0.29 (0.23, 0.36) | 16 | 0.34 (0.27, 0.42) |
| GMR <sup>a</sup> (90% CI) AUC <sub>0-t</sub>   | 15 | 0.37 (0.30, 0.46) | 16 | 0.46 (0.37, 0.57) |
| GMR <sup>a</sup> (90% CI) AUC <sub>0-inf</sub> | 13 | 0.45 (0.40, 0.50) | 14 | 0.54 (0.45, 0.65) |

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; CI = confidence interval; C<sub>max</sub> = peak plasma drug concentration; CSR = clinical study report; GMR = geometric mean ratio; PK = pharmacokinetic(s)

<sup>a</sup> GMR for [ZX008 + STP/CLB]/ZX008 Alone.

Source: Study 1803 CSR Table 13 and Table 14

民族間の比較試験の結果、STP 及び CLB の併用下及び非併用下で ZX008 を投与したときの fenfluramine 及び norfenfluramine の曝露量は日本人被験者と白人被験者で同様であり、日本人患者で用法・用量を変更する必要がないことが示された。

STP レジメン (STP/CLB) は、fenfluramine 及び norfenfluramine の PK に顕著な影響を及ぼし、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。ZX008 を STP 及び CLB (定

常状態)と併用投与したとき、ZX008 単独投与と比べて、白人被験者及び日本人被験者いずれも fenfluramine の曝露量が増加、 $t_{1/2}$ が延長し、norfenfluramine の曝露量が低下、 $t_{1/2}$ が延長した。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、白人被験者及び日本人被験者で fenfluramine の曝露量及び  $t_{1/2}$ は同程度であった。

本試験で ZX008 の忍容性は良好であった。ZX008、STP 及び CLB の投与で認められた有害事象は、各薬剤でよく報告される有害事象と同様であった。

#### 2.7.2.2.1.2 1505 試験：健康被験者を対象として、ZX008 (fenfluramine hydrochloride) 経口液剤と STP 含有レジメン (STP/CLB/VPA) との薬物相互作用を 3 期クロスオーバー (パート 1) で評価するとともに、食事の影響を 2 期クロスオーバー (パート 2) で評価する、2 パート、無作為化、非盲検、単回投与試験

1505 試験は 2 パートで構成される。パート 1 では、健康被験者 26 例を対象に STP レジメン (STP 3500 mg/CLB 20 mg/VPA 25 mg/kg [VPA の最高用量 1500 mg]) 併用下及び非併用下で ZX008 (0.8 mg/kg) を単回経口投与したときの PK パラメータを評価した。以下にパート 1 の要約を示す。パート 2 では、fenfluramine 及びその代謝物 norfenfluramine の PK に及ぼす食事 (高脂肪食) の影響を評価した。パート 2 の要約を [2.7.1](#) に示す。

被験者は治験薬投与前 28 日以内にスクリーニング検査を受け、治験薬投与前日の夕方に治験実施医療機関に入院した。被験者が各投与期で受ける経口投与レジメンを、以下のいずれかに無作為で割り付けた。各投与期の間に 17 日間以上のウォッシュアウト期間を設けた。

- レジメン A : ZX008 0.8 mg/kg (5 mg/mL 液剤)
- レジメン B : STP 3500 mg (500 mg カプセル × 7) + CLB 20 mg 錠 + VPA 25 mg/kg (40 mg/mL 液剤)
- レジメン C : ZX008 0.8 mg/kg (5 mg/mL 液剤) + STP 3500 mg (500 mg カプセル × 7) + CLB 20 mg 錠 + VPA 25 mg/kg (40 mg/mL 液剤)

各投与期間で、fenfluramine、norfenfluramine、STP、CLB 及び norCLB 並びに VPA の PK 評価用血液試料を投与 72 時間後まで採取した。

ZX008 を投与された健康被験者の見かけの分布容積 ( $V_z/F$ ) 及び見かけのクリアランス ( $CL/F$ ) の幾何平均値 (変動係数 [CV] %) は、それぞれ 11.9 L/kg (16.5%) 及び 6.94 mL/min/kg (28.9%) (体重 60 kg では 25.0 L/h) であった。

ZX008 は STP、CLB、norCLB 又は VPA の PK に有意な影響を及ぼさなかった。しかし、ZX008 を STP レジメン併用下で投与したとき、GMR に基づくと、fenfluramine の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-t}$  の統計学的に有意な増加 (表 2.7.2-10)、norfenfluramine の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-t}$  の統計学的に有意な減少 (表 2.7.2-11) が認められた。ZX008 を STP と併用したときに fenfluramine の曝露量が増加すること、また、fenfluramine の曝露量の増加が主に STP に関連すること (2.7.2.3.2.1.2 項で検討) から、STP レジメン併用下で ZX008 を投与する場合、ZX008 の減量が推奨される。

**表 2.7.2-10 STP レジメン併用／非併用下で ZX008 を単回経口投与したときの  
fenfluramine の PK パラメータ（幾何平均値 [CV%]）  
（PK 解析対象集団及び PK Analysis Dataset 1、1505 試験パート 1）**

| PK Parameter                                 | 0.8 mg/kg ZX008 |                    | 0.8 mg/kg ZX008<br>+ 3500 mg STP, 20 mg CLB, 25 mg/kg VPA |                                    |
|----------------------------------------------|-----------------|--------------------|-----------------------------------------------------------|------------------------------------|
|                                              | N               | Value              | N                                                         | Value                              |
| T <sub>max</sub> (h), Median (Min, Max)      | 19              | 3.00 (2.00, 12.00) | 24                                                        | 3.00 (1.00, 9.00)                  |
| C <sub>max</sub> (ng/mL)                     | 19              | 61.9 (14.1)        | 24                                                        | 74.3 (20.2)                        |
| AUC <sub>0-t</sub> (ng*h/mL)                 | 19              | 1600 (29.7)        | 24                                                        | 2570 (33.6)                        |
| AUC <sub>0-inf</sub> (ng*h/mL) <sup>b</sup>  | 17              | 1660 (28.9)        | 12                                                        | 2310 (35.8)                        |
| t <sub>1/2</sub> (h) <sup>b</sup>            | 17              | 19.842 (16.1)      | 12                                                        | 22.258 (17.3)                      |
| GMR <sup>a</sup> (90% CI) C <sub>max</sub>   | -               | -                  | 19                                                        | 118.10 (109.43, 127.46); p = 0.002 |
| GMR <sup>a</sup> (90% CI) AUC <sub>0-t</sub> | -               | -                  | 19                                                        | 166.19 (152.00, 181.71); p < 0.001 |

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;

CI = confidence interval; CLB = clobazam; C<sub>max</sub> = peak plasma drug concentration; CSR = clinical study report;

CV = coefficient of variation; GMR = geometric mean ratio; Max = maximum; Min = minimum;

PK = pharmacokinetic(s); STP = stiripentol; t<sub>1/2</sub> = elimination half-life; T<sub>max</sub> = time to peak plasma drug concentration; VPA = valproic acid.

<sup>a</sup> GMR for STP Regimen/ZX008 (PK Analysis Dataset 1).

<sup>b</sup> Terminal elimination rates (slopes) for disappearance of fenfluramine were determinable for 17 of 24 subjects, and 12 of 24 subjects, for ZX008 alone and in combination with the stiripentol regimen, respectively, thus parameter such as t<sub>1/2</sub> and AUC<sub>0-inf</sub> that rely on this slope could only be calculated for 17 and 12 subjects, respectively.

Source: Study 1505 CSR Table 11 and Table 12

**表 2.7.2-11 STP レジメン併用／非併用下で ZX008 を単回経口投与したときの  
norfenfluramine の PK パラメータ（幾何平均値 [CV%]）  
（PK 解析対象集団及び PK Analysis Dataset 1、1505 試験パート 1）**

| PK Parameter                                 | 0.8 mg/kg ZX008 |                      | 0.8 mg/kg ZX008<br>+ 3500 mg STP, 20 mg CLB, 25 mg/kg VPA |                                 |
|----------------------------------------------|-----------------|----------------------|-----------------------------------------------------------|---------------------------------|
|                                              | N               | Value                | N                                                         | Value                           |
| T <sub>max</sub> (h), Median (Min, Max)      | 19              | 12.050 (9.02, 36.00) | 24                                                        | 24.015 (2.00, 72.15)            |
| C <sub>max</sub> (ng/mL)                     | 19              | 15.8 (31.1)          | 24                                                        | 9.39 (44.2)                     |
| AUC <sub>0-t</sub> (ng*h/mL)                 | 19              | 779 (26.9)           | 24                                                        | 483 (42.9)                      |
| AUC <sub>0-inf</sub> (ng*h/mL) <sup>b</sup>  | 4               | 836 (9.5)            | NC                                                        | NC                              |
| t <sub>1/2</sub> (h) <sup>b</sup>            | 4               | 23.414 (9.9)         | NC                                                        | NC                              |
| GMR <sup>a</sup> (90% CI) C <sub>max</sub>   | -               | -                    | 19                                                        | 57.51 (48.80, 67.77); P < 0.001 |
| GMR <sup>a</sup> (90% CI) AUC <sub>0-t</sub> | -               | -                    | 19                                                        | 58.71 (50.40, 68.40); P < 0.001 |

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;

CI = confidence interval; CLB = clobazam; C<sub>max</sub> = peak plasma drug concentration; CSR = clinical study report;

CV = coefficient of variation; GMR = geometric mean ratio; Max = maximum; Min = minimum; NC = not calculated;

PK = pharmacokinetic(s); STP = stiripentol; t<sub>1/2</sub> = elimination half-life; T<sub>max</sub> = time to peak plasma drug concentration; VPA = valproic acid.

<sup>a</sup> GMR for STP Regimen/ZX008 (PK Analysis Dataset 1)

<sup>b</sup> Terminal elimination rates (slopes) for disappearance of norfenfluramine were determinable for only 4 of 19 subjects treated for ZX008, thus parameter such as t<sub>1/2</sub> and AUC<sub>0-inf</sub> that rely on this slope could only be calculated for 4 subjects.

Source: Study 1505 CSR Table 11 and Table 13

1505 試験パート 1 を計画した時点では、STP の時間依存的な CYP 阻害作用の知見は十分ではなかったため、1505 試験では STP レジメン単回投与の併用下及び非併用下で ZX008 を単回投与し

たときの DDI を検討した。その後、母集団 PK モデル及び最終 PBPK モデルで確認された定常状態での DDI の程度は、1505 試験でみられた DDI と比べて大きかった (2.7.2.3.2.1 項)。

以上をまとめると、ZX008 は、STP レジメンに含まれた個々の薬剤 (STP、CLB 及び VPA) の PK に有意な影響を及ぼさなかった。一方、STP レジメンは fenfluramine 及び norfenfluramine の PK に有意な影響を及ぼした。

#### 2.7.2.2.1.3 1604 試験：娯楽用麻薬使用者に CBD 併用下 (1 日 2 回、18 日間投与) 及び非併用下で ZX008 (fenfluramine hydrochloride) 経口液剤を単回投与したときの ZX008 の薬物動態を評価する、非盲検、一方向投与順、薬物相互作用試験

1604 試験で、CBD が fenfluramine の PK に及ぼす影響を評価した。米国及び EU で ZX008 を投与される患者では、Epidiolex® (CBD) が併用される可能性がある。日本では、Epidiolex® はドラベ症候群の治療薬として承認されていないが、CBD を含む健康食品 (tetrahydrocannabinol [THC] を含まない) を入手できる。in vitro で、CBD は、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP3A4 に対して可逆性の競合阻害を示し (IC<sub>50</sub> は 10 µM 未満)、CYP1A2 及び CYP3A4 に対して時間依存的な阻害を示す ([Epidiolex Summary Basis of Approval \[SBA\]](#) , [NDA 210365, 2018](#))。fenfluramine は、主に CYP1A2、CYP2B6 及び CYP2D6 で代謝され、さらに CYP2C9、CYP2C19 及び CYP3A4 でも代謝される可能性がある。そのため、CBD は fenfluramine の PK に影響を及ぼす可能性が考えられる。

1604 試験では、娯楽用麻薬を使用している健康成人被験者に ZX008 (0.4 mg/kg) を CBD (400 mg 1 日 2 回) と併用投与したとき、fenfluramine 及び norfenfluramine の PK プロファイルに及ぼす CBD の DDI を評価した。1604 試験を開始した時点では、精製された CBD は、米国で FDA によるヒトでの使用承認を受けておらず入手不可であったが、カナダで大麻草から抽出したオイルを精製して得られる CBD 製剤が市販されていた。このオイルは少量の THC を含んでいたが、これ以上純度の高い CBD は入手不可であった。1604 試験で使用した CBD は、認可製造業者である ████████ から入手した ████████® Oil 1:20 であった。入手可能な CBD 製剤のうち、THC 含量は CBD : THC = 20 : 1 の ████████® Oil 1:20 が最も少なかった。THC の CYP 酵素阻害能は CBD と比べて弱く (すなわち THC の IC<sub>50</sub> は CBD と比べて高い [[表 2.7.2-12](#)、[Stout 2014](#) を改変])、██████® Oil 1:20 中の THC 含量は CBD に比べて極めて少ない。また、THC のピーク曝露量 (C<sub>max</sub>) は CBD の約 5% であり、THC 及び CBD のヒト血漿中タンパクへの結合能は同様に 90% 超と高い。THC の曝露量及び CYP 酵素阻害能が低いことから、THC が 1604 試験の目的 (PK) を妨げるとは考えにくい。

表 2.7.2-12 CBD 及び THC の CYP 阻害能及び C<sub>max</sub> (1604 試験)

| CYP Enzyme | IC <sub>50</sub> (μM) |              | Study 1604 C <sub>max</sub> (ng/mL) |      |
|------------|-----------------------|--------------|-------------------------------------|------|
|            | CBD                   | THC          | CBD                                 | THC  |
| CYP1A1     | 0.155                 | 4.78         |                                     |      |
| CYP1A2*    | 2.69                  | 7.54         |                                     |      |
| CYP1B1     | 3.63                  | 2.47         |                                     |      |
| CYP2A6     | 55                    | 28.9         |                                     |      |
| CYP2B6*    | 0.694                 | 2.81         |                                     |      |
| CYP2C9     | 0.95 to 9.88          | 0.94 to 1.5  | 446                                 | 23.2 |
| CYP2D6*    | 1.16 to 2.69          | 17.1 to 22.9 |                                     |      |
| CYP3A4     | 1                     | >50          |                                     |      |
| CYP3A5     | 0.195                 | 35.6         |                                     |      |
| CYP3A5     | 12.3                  | 30.3         |                                     |      |

Abbreviations: CBD = cannabidiol; C<sub>max</sub> = peak plasma drug concentration; CSR = clinical study report;

CYP = cytochrome P450; IC<sub>50</sub> = 50% inhibitory concentration; THC = tetrahydrocannabinol.

\* Primary metabolizing enzymes for fenfluramine.

Source: Stout 2014; and Study 1604 CSR Section 11.3.1 Table 13 (CBD) and Table 14 (THC)

CBD 製剤中の THC 成分に対する不耐性の影響を最小限にするため、本試験には Cannabis 製剤を直近に使用した経験のある娯楽用麻薬使用者を組み入れた。DDI の程度を最大にするため、CBD (CBD : THC = 20 : 1) を 1 日 2 回食後投与し、定常状態の血漿中 CBD 濃度が最高になるようにした。健康被験者を対象として、CBD を高脂肪／高カロリーの食事とともに投与したとき、空腹時投与と比べて CBD の C<sub>max</sub> は 5 倍に上昇し、AUC は 4 倍に増加する (Epidiolex SBA, NDA 210365, 2018)。さらに、CBD (CBD : THC = 20 : 1) を最大耐用量 (MTD) まで漸増して、定常状態に達するまでの ZX008 投与前の 8 日間及び fenfluramine の PK 評価用血液試料採取期間の 10 日間投与した。本条件下での MTD は CBD 400 mg 1 日 2 回／THC 20 mg 1 日 2 回投与であり、これを超える用量では容認できない割合で有害事象及び脱落例が認められた。血漿中の CBD を定量し、全身曝露量を確認した。Epidiolex®の推奨維持用量は 5 mg/kg 1 日 2 回 (10 mg/kg/日)、承認されている最高用量は 10 mg/kg 1 日 2 回 (20 mg/kg/日) である。本試験では CBD 400 mg 1 日 2 回の用量を用いた (60 kg の人の場合、6.7 mg/kg 1 日 2 回 [13.3 mg/kg/日])。1604 試験の曝露量と Epidiolex®の定常状態の曝露量 (Epidiolex SBA, NDA 210365, 2018) の比較から、1604 試験での CBD の曝露量は Epidiolex®の最高用量から予想される曝露量と同程度であることが示唆された (表 2.7.2-13)。以上の結果から、1604 試験の CBD の曝露量は、承認されている最高用量で Epidiolex®を投与したときの CBD と fenfluramine との DDI を明らかにするのに適切であることが示された。

表 2.7.2-13 1604 試験の CBD と Epidiolex®との平均 AUC (定常状態) の比較

| PK Parameter                  | Study 1604 CBD Steady State <sup>a</sup> | Epidiolex® CBD Steady State at 10 mg/kg/day <sup>b</sup> | Epidiolex® CBD Steady State at 20 mg/kg/day <sup>b</sup> |
|-------------------------------|------------------------------------------|----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| AUC <sub>0-12</sub> (ng*h/mL) | 1865                                     | 996                                                      | 2000                                                     |

Abbreviations: AUC = area under the plasma concentration-time curve; AUC<sub>0-12</sub> = area under the plasma

concentration-time curve from time 0 to 12 hours; BID = twice daily (in 2 divided doses); CBD = cannabidiol;

CSR = clinical study report; NDA = New Drug Application; PK = pharmacokinetic(s); SBA = Summary Basis of Approval.

<sup>a</sup> 400 mg CBD BID at steady state + 0.4 mg/kg ZX008 single dose.

<sup>b</sup> Data from Epidiolex® SBA NDA 210365, drug exposure at steady-state with therapeutic dosing.

Source: Study 1604 CSR Table 14.2.2.3 and Table 16

1604 試験の結果から、ZX008 を CBD と併用投与したとき、fenfluramine の  $C_{\max}$  は約 10% 上昇、 $AUC_{0-t}$  は約 60% 増加し (表 2.7.2-14)、norfenfluramine の  $C_{\max}$  及び  $AUC_{0-t}$  は減少することが示された (表 2.7.2-15)。この fenfluramine の AUC の増加は最悪の場合の CBD との DDI を表している。CBD 及び THC の in vitro での CYP 酵素阻害能に基づく (Stout 2014)、この結果は ZX008 と CBD との相互作用によると考えられた。

**表 2.7.2-14 CBD 併用／非併用下で ZX008 を単回投与したときの fenfluramine の PK パラメータ (幾何平均値 [CV%]) (PK 解析対象集団、1604 試験)**

| PK Parameter                                  | N  | 0.4 mg/kg ZX008 | N  | 0.4 mg/kg ZX008<br>+ CBD:THC (400 mg:20 mg) BID |
|-----------------------------------------------|----|-----------------|----|-------------------------------------------------|
| $T_{\max}$ (h) <sup>b</sup> Median (Min, Max) | 24 | 4.5 (2.0, 50)   | 14 | 4.0 (2.0, 8.0)                                  |
| $C_{\max}$ (ng/mL)                            | 24 | 28.59 (29.9)    | 14 | 30.84 (21.3)                                    |
| $AUC_{0-12}$ (ng*h/mL)                        | 24 | 221.6 (27.1)    | 14 | 256.3 (17.4)                                    |
| $AUC_{0-inf}$ (ng*h/mL)                       | 24 | 673.1 (44.7)    | 14 | 934.5 (29.2)                                    |
| $AUC_{0-t}$ (ng*h/mL)                         | 24 | 649.5 (42.4)    | 14 | 921.8 (29.4)                                    |
| $t_{1/2}$ (h) Mean (CV%)                      | 24 | 19.35 (33.3)    | 14 | 24.62 (24.5)                                    |
| GMR <sup>a</sup> (90% CI) $C_{\max}$          | -  | -               | 14 | 109.592 (102.961, 116.651)                      |
| GMR <sup>a</sup> (90% CI) $AUC_{0-t}$         | -  | -               | 14 | 158.754 (147.907, 170.395)                      |

Abbreviations:  $AUC_{0-12}$  = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 12 hours;  $AUC_{0-inf}$  = area under the plasma concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity;  $AUC_{0-t}$  = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the last measured concentration; BID = twice daily (in 2 divided doses); CI = confidence interval; CBD = cannabidiol;  $C_{\max}$  = peak plasma drug concentration; CSR = clinical study report; CV = coefficient of variation; GMR = geometric mean ratio; Max = maximum; Min = minimum; PK = pharmacokinetic(s);  $t_{1/2}$  = elimination half-life; THC = tetrahydrocannabinol;  $T_{\max}$  = time to peak plasma drug concentration.

<sup>a</sup> GMR for CBD/ZX008.

Source: Study 1604 CSR Table 14.2.2.1 and Table 14.2.4.1

**表 2.7.2-15 CBD 併用／非併用下で ZX008 を単回投与したときの norfenfluramine の PK パラメータ (幾何平均値 [CV%]) (PK 解析対象集団、1604 試験)**

| PK Parameter                          | N  | 0.4 mg/kg ZX008   | N  | 0.4 mg/kg ZX008<br>+ CBD:THC (400 mg:20 mg) BID |
|---------------------------------------|----|-------------------|----|-------------------------------------------------|
| $T_{\max}$ (h) Median (Min, Max)      | 24 | 18.0 (12.0, 36.0) | 14 | 18.0 (11.9, 35.9)                               |
| $C_{\max}$ (ng/mL)                    | 24 | 11.72 (24.7)      | 14 | 8.277 (24.9)                                    |
| $AUC_{0-12}$ (ng*h/mL)                | 24 | 87.22 (30.3)      | 14 | 58.33 (26.9)                                    |
| $AUC_{0-inf}$ (ng*h/mL)               | 24 | 798.4 (60.1)      | 14 | 542.3 (32.3)                                    |
| $AUC_{0-t}$ (ng*h/mL)                 | 24 | 690.6 (34.7)      | 14 | 528.2 (32.9)                                    |
| $t_{1/2}$ (h) Mean (CV%)              | 24 | 28.98 (57.4)      | 14 | 29.32 (31.1)                                    |
| GMR <sup>a</sup> (90% CI) $C_{\max}$  | -  | -                 | 14 | 66.657 (61.503, 72.243)                         |
| GMR <sup>a</sup> (90% CI) $AUC_{0-t}$ | -  | -                 | 14 | 78.278 (70.341, 87.112)                         |

Abbreviations:  $AUC_{0-12}$  = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 12 hours;  $AUC_{0-inf}$  = area under the plasma concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity;  $AUC_{0-t}$  = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the last measured concentration; BID = twice daily (in 2 divided doses); CI = confidence interval; CBD = cannabidiol;  $C_{\max}$  = peak plasma drug concentration; CSR = clinical study report; CV = coefficient of variation; GMR = geometric mean ratio; Max = maximum; Min = minimum; PK = pharmacokinetic(s);  $t_{1/2}$  = elimination half-life; THC = tetrahydrocannabinol;  $T_{\max}$  = time to peak plasma drug concentration.

<sup>a</sup> GMR for CBD/ZX008.

Source: Study 1604 CSR Table 14.2.2.2 and Table 14.2.4.1

以上をまとめると、fenfluramine の PK パラメータ ( $C_{\max}$  の上昇及び  $AUC_{0-t}$  の増加) 及び norfenfluramine の PK パラメータ ( $C_{\max}$  の低下及び  $AUC_{0-t}$  の減少) に CBD が有意な影響を及ぼすことが示されたが、臨床的に重要な影響ではないと考えられた。

**2.7.2.2.1.4 1904 試験：健康被験者を対象として、フルボキサミン (CYP1A2 阻害剤)、パロキセチン (CYP2D6 阻害剤) 及びリファンピン (CYP2B6 誘導剤) の併用下及び非併用下での ZX008 (fenfluramine hydrochloride) の薬物動態を評価する、第 I 相、非盲検、2 期クロスオーバー、複数パート試験**

本試験は、健康成人被験者に、フルボキサミン、パロキセチン及びリファンピンの併用 (定常状態) 下及び非併用下で ZX008 を単回経口投与したときの、ZX008 の PK、安全性及び忍容性を評価する第 I 相、単施設、非盲検、3 コホート、2 期クロスオーバー試験であった。

被験者は以下の 2 つの投与期に治験薬の経口投与を受けた。

第 1 投与期：

各コホート (コホート 1、コホート 2、コホート 3) とともに Day 1 に ZX008 0.4 mg/kg を単回経口投与した。

第 2 投与期：

- コホート 1：Day 9～Day 12 にフルボキサミン 50 mg を 1 日 1 回反復経口投与し、Day 13～Day 23 には 50 mg の 1 日 2 回投与 (1 日あたりの投与量 100 mg) に増量して反復経口投与した後、Day 24～Day 25 に 50 mg を 1 日 1 回投与に減量した。Day 17 に ZX008 0.4 mg/kg を併用投与 (単回経口投与) した。
- コホート 2：Day 9～Day 12 にパロキセチン 20 mg を 1 日 1 回反復経口投与し、Day 13～Day 24 には 30 mg の 1 日 1 回投与に増量して反復経口投与した後、Day 25 に 1 日 1 回 20 mg、Day 26 に 1 日 1 回 10 mg 投与に漸減した。Day 18 に ZX008 0.4 mg/kg を併用投与 (単回経口投与) した。
- コホート 3：Day 9～Day 26 にリファンピン 600 mg を 1 日 1 回反復経口投与した。Day 19 に ZX008 0.4 mg/kg を併用投与 (単回経口投与) した。

フルボキサミンの定常状態で ZX008 を投与したとき、ZX008 単独投与に比べて、全身曝露量 (AUC) の幾何平均値は fenfluramine では約 100%増加し、norfenfluramine では 22% ( $AUC_{0-inf}$ ) ～33% ( $AUC_{0-t}$ ) 減少した (表 2.7.2-16)。

**表 2.7.2-16 フルボキサミン併用／非併用下で ZX008 を単回投与したときの fenfluramine 及び norfenfluramine の PK パラメータ（平均値 [CV%]）（PK 解析対象集団、1904 試験）**

| Parameter                               | Fenfluramine |                   |    |                               | Norfenfluramine |                     |    |                               |
|-----------------------------------------|--------------|-------------------|----|-------------------------------|-----------------|---------------------|----|-------------------------------|
|                                         | N            | ZX008 0.4 mg/kg   | N  | ZX008 0.4 mg/kg + Fluvoxamine | N               | ZX008 0.4 mg/kg     | N  | ZX008 0.4 mg/kg + Fluvoxamine |
| T <sub>max</sub> (h), Median (Min, Max) | 18           | 3.00 (2.00, 6.00) | 18 | 3.00 (1.00, 9.00)             | 18              | 12.00 (4.00, 36.00) | 18 | 23.92 (4.00, 71.92)           |
| C <sub>max</sub> (ng/mL)                | 18           | 32.4 (19.5)       | 18 | 41.1 (30.8)                   | 18              | 11.2 (22.6)         | 18 | 6.79 (46.6)                   |
| AUC <sub>0-t</sub> (ng*h/mL)            | 18           | 759 (34.6)        | 18 | 1785 (50.7)                   | 18              | 773 (39.1)          | 18 | 543 (49.9)                    |
| AUC <sub>0-inf</sub> (ng*h/mL)          | 18           | 772 (34.2)        | 17 | 1722 (43.4)                   | 18              | 811 (41.2)          | 13 | 609 (55.8)                    |
| t <sub>1/2</sub> (h)                    | 18           | 20.8 (28.1)       | 18 | 35.2 (57.1)                   | 18              | 29.2 (28.6)         | 17 | 48.8 (47.6)                   |
| GMR <sup>a</sup> (90% CI)               | -            | -                 | 18 | 1.22 (1.09, 1.37)             | -               | -                   | 18 | 0.556 (0.462, 0.669)          |
| C <sub>max</sub>                        | -            | -                 | 18 | 2.08 (1.66, 2.61)             | -               | -                   | 18 | 0.673 (0.581, 0.781)          |
| GMR <sup>a</sup> (90% CI)               | -            | -                 | 18 | 2.02 (1.60, 2.54)             | -               | -                   | 13 | 0.778 (0.701, 0.863)          |
| AUC <sub>0-t</sub>                      | -            | -                 | 17 |                               | -               | -                   |    |                               |
| AUC <sub>0-inf</sub>                    | -            | -                 | 17 |                               | -               | -                   | 13 |                               |

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;

CI = confidence interval; C<sub>max</sub> = peak plasma drug concentration; CSR = clinical study report; CV = coefficient of variation; GMR = geometric mean ratio; Max = maximum; Min = minimum; PK = pharmacokinetic(s);

t<sub>1/2</sub> = elimination half-life; T<sub>max</sub> = time to peak plasma drug concentration.

Note: AUC<sub>0-inf</sub> values were excluded where the percent of extrapolated AUC<sub>0-inf</sub> was greater than 20%.

<sup>a</sup> GMR for ZX008 with fluvoxamine/ZX008.

Source: Study 1904 CSR Table 11-1 and Table 11-4

パロキセチンの定常状態下で ZX008 を投与したとき、ZX008 単独投与に比べて、全身曝露量（AUC）の幾何平均値は fenfluramine では約 80%増加（1.8 倍）し、norfenfluramine では 13%（AUC<sub>0-inf</sub>）～16%（AUC<sub>0-t</sub>）減少した（表 2.7.2-17）。

**表 2.7.2-17 パロキセチン併用／非併用下で ZX008 を単回投与したときの fenfluramine 及び norfenfluramine の PK パラメータ（平均値 [CV%]）（PK 解析対象集団、1904 試験）**

| Parameter                               | Fenfluramine |                   |    |                              | Norfenfluramine |                     |    |                              |
|-----------------------------------------|--------------|-------------------|----|------------------------------|-----------------|---------------------|----|------------------------------|
|                                         | N            | ZX008 0.4 mg/kg   | N  | ZX008 0.4 mg/kg + Paroxetine | N               | ZX008 0.4 mg/kg     | N  | ZX008 0.4 mg/kg + Paroxetine |
| T <sub>max</sub> (h), Median (Min, Max) | 18           | 3.00 (2.00, 6.00) | 18 | 4.00 (1.50, 6.07)            | 18              | 12.00 (6.00, 36.03) | 18 | 12.00 (9.00, 36.00)          |
| C <sub>max</sub> (ng/mL)                | 18           | 33.2 (18.2)       | 18 | 37.5 (16.9)                  | 18              | 11.2 (19.2)         | 18 | 8.15 (31.3)                  |
| AUC <sub>0-t</sub> (ng*h/mL)            | 18           | 701 (31.6)        | 18 | 1246 (30.2)                  | 18              | 677 (31.0)          | 18 | 576 (37.3)                   |
| AUC <sub>0-inf</sub> (ng*h/mL)          | 18           | 713 (31.3)        | 18 | 1287 (32.1)                  | 18              | 700 (32.9)          | 18 | 616 (40.0)                   |
| t <sub>1/2</sub> (h)                    | 18           | 19.0 (26.3)       | 18 | 31.1 (20.9)                  | 18              | 25.7 (24.2)         | 18 | 37.7 (28.8)                  |
| GMR <sup>a</sup> (90% CI)               | -            | -                 | 18 | 1.13 (1.07, 1.19)            | -               | -                   | 18 | 0.708 (0.650, 0.771)         |
| C <sub>max</sub>                        | -            | -                 | 18 | 1.79 (1.60, 2.01)            | -               | -                   | 18 | 0.838 (0.770, 0.913)         |
| GMR <sup>a</sup> (90% CI)               | -            | -                 | 18 | 1.81 (1.61, 2.04)            | -               | -                   | 18 | 0.866 (0.797, 0.942)         |
| AUC <sub>0-t</sub>                      | -            | -                 | 18 |                              | -               | -                   | 18 |                              |
| AUC <sub>0-inf</sub>                    | -            | -                 | 18 |                              | -               | -                   | 18 |                              |

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;

CI = confidence interval; C<sub>max</sub> = peak plasma drug concentration; CSR = clinical study report; CV = coefficient of variation; GMR = geometric mean ratio; Max = maximum; Min = minimum; PK = pharmacokinetic(s);

t<sub>1/2</sub> = elimination half-life; T<sub>max</sub> = time to peak plasma drug concentration.

Note: AUC<sub>0-inf</sub> values were excluded where the percent of extrapolated AUC<sub>0-inf</sub> was greater than 20%.

<sup>a</sup> GMR for ZX008 with paroxetine/ZX008.

Source: Study 1904 CSR Table 11-2 and Table 11-5

リファンピンの定常状態で ZX008 を投与したとき、ZX008 単独投与に比べて、全身曝露量（AUC）の幾何平均値は fenfluramine では約 60%減少し、norfenfluramine では約 50%減少した（表 2.7.2-18）。

**表 2.7.2-18 リファンピン併用／非併用下で ZX008 を単回投与したときの fenfluramine 及び norfenfluramine の PK パラメータ（平均値 [CV%]）（PK 解析対象集団、1904 試験）**

| Parameter                               | Fenfluramine |                   |    |                            | Norfenfluramine |                     |    |                            |
|-----------------------------------------|--------------|-------------------|----|----------------------------|-----------------|---------------------|----|----------------------------|
|                                         | N            | ZX008 0.4 mg/kg   | N  | ZX008 0.4 mg/kg + Rifampin | N               | ZX008 0.4 mg/kg     | N  | ZX008 0.4 mg/kg + Rifampin |
| T <sub>max</sub> (h), Median (Min, Max) | 18           | 3.00 (2.50, 4.05) | 18 | 3.00 (2.50, 6.00)          | 18              | 12.00 (9.00, 48.00) | 18 | 6.00 (3.00, 12.00)         |
| C <sub>max</sub> (ng/mL)                | 19           | 36.2 (14.0)       | 18 | 21.7 (24.3)                | 19              | 11.1 (24.8)         | 18 | 12.2 (21.6)                |
| AUC <sub>0-t</sub> (ng*h/mL)            | 18           | 914 (34.1)        | 18 | 389 (42.2)                 | 18              | 743 (23.3)          | 18 | 377 (31.7)                 |
| AUC <sub>0-inf</sub> (ng*h/mL)          | 19           | 938 (34.3)        | 18 | 399 (41.1)                 | 19              | 791 (24.9)          | 18 | 387 (30.9)                 |
| t <sub>1/2</sub> (h)                    | 19           | 23.4 (28.5)       | 18 | 14.2 (24.9)                | 19              | 29.4 (23.4)         | 18 | 18.1 (28.2)                |
| GMR <sup>a</sup> (90% CI)               | -            | -                 | 18 | 0.596 (0.555, 0.638)       | -               | -                   | 18 | 1.13 (1.05, 1.21)          |
| C <sub>max</sub>                        | -            | -                 | 18 | 0.415 (0.382, 0.451)       | -               | -                   | 18 | 0.498 (0.465, 0.534)       |
| GMR <sup>a</sup> (90% CI)               | -            | -                 | 18 | 0.419 (0.387, 0.454)       | -               | -                   | 18 | 0.493 (0.463, 0.525)       |
| AUC <sub>0-t</sub>                      | -            | -                 | 18 |                            | -               |                     | 18 |                            |
| AUC <sub>0-inf</sub>                    | -            | -                 | 18 |                            | -               |                     | 18 |                            |

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; CI = confidence interval; C<sub>max</sub> = peak plasma drug concentration; CSR = clinical study report; CV = coefficient of variation; GMR = geometric mean ratio; Max = maximum; Min = minimum; PK = pharmacokinetic(s); t<sub>1/2</sub> = elimination half-life; T<sub>max</sub> = time to peak plasma drug concentration.

Note: AUC<sub>0-inf</sub> values were excluded where the percent of extrapolated AUC<sub>0-inf</sub> was greater than 20%.

<sup>a</sup> GMR for ZX008 with rifampin/ZX008.

Source: Study 1904 CSR Table 11-3 and Table 11-6

#### 2.7.2.2.1.5 1603 試験：健康成人被験者を対象として ZX008 反復投与が補正 QT 間隔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

fenfluramine が QT 延長作用を示すエビデンスは文献から得られていないが、1603 試験では、健康成人被験者を対象として、ZX008 を治療量（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）で反復経口投与したときに、ZX008 が Fridericia 式を用いて心拍数で補正した QT 間隔（QTcF）に及ぼす影響を評価した。本試験では、治療量、治療量を超える用量又は対照を並行群として、対照投与に陽性対照（モキシフロキサシン）及びプラセボのクロスオーバー群を組み入れたハイブリッドデザインを採用した。治療量を超える用量の 120 mg/日は、既存の臨床データ、モデリング&シミュレーションを用いて、fenfluramine の代謝酵素 6 種類すべて（CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4）が同時に阻害されるという最悪の場合の DDI を想定して算出された。120 mg/日（60 mg の 1 日 2 回）の用量は、臨床使用される予定の最高用量の 4 倍であるが、妥当な安全性マージンが担保されている。

血漿中の消失半減期は 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る。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、7 日間の投与間隔の最終時点より前に定常状態に達していることが示された。

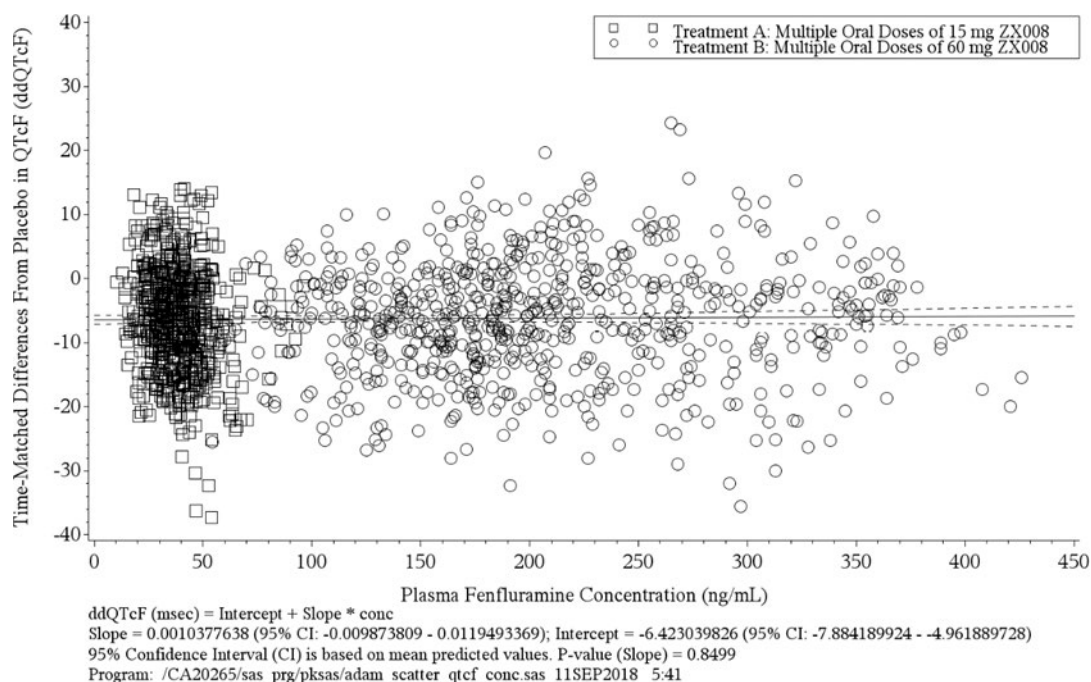
ZX008 を治療量及び治療量を超える用量で反復投与したとき、ホルター心電図（ECG）解析結果から得られた ECG パラメータ（心拍数、PR 間隔、QRS 間隔、QT 間隔、Bazett 式を用いて心拍数で補正した QT 間隔 [QTcB]、QTcF 及び RR 間隔）は基準値範囲内であった。72.59 bpm を超える平均心拍数及び 418.09 msec を超える平均 QTcF は認められなかった。ZX008 投与とプラセボ投与ですべての ECG パラメータの平均値は同程度であった。いずれの投与でも QTcF の平均値は基準範囲内で推移し、ZX008 投与後のすべての評価時点で QTcF の平均値が短縮した。モキシフロキサシン／プラセボ投与の Day 1 及びプラセボ／モキシフロキサシン投与の Day 8 に QTcF の平均値のベースラインからの延長が認められた。モキシフロキサシン／プラセボ投与の Day 1 の投与 4 時間後の QTcF の平均値が最も長く、418.09 msec（ベースラインから 11.68 msec 延長）であった。

ZX008 投与後のすべての評価時点で、QTcF の最小二乗平均値が短縮し、その変化量は ZX008 の治療量（15 mg）及び治療量を超える用量（60 mg）で同程度であった。プラセボ投与との最小二乗平均値の差（ZX008 投与とプラセボ投与での、QTcF の時間を一致させたベースラインからの変化量の差 [ddQTcF]）は、治療量の ZX008 投与で -10.08～-6.71 msec、治療量を超える用量の ZX008 投与で -9.61～-4.72 msec であった。いずれの用量でも、プラセボ投与との差

（ddQTcF）の両側 90%信頼区間（CI）の上限値がすべての評価時点で 0 msec を下回り（最大値 -0.41 msec）、ZX008 に有意な QT 間隔延長作用がないことが示された。投与 1～4 時間後の 4 時点の QTcF（最小二乗平均値）をモキシフロキサシン投与とプラセボ投与で比較したところ、すべての評価時点で 90% CI、95% CI、96.67% CI 及び 97.5% CI のすべての下限値が 5 msec（範囲：+ 9.03～+ 12.95 msec）を上回った。以上の結果から、治療量及び治療量を超える用量の ZX008 投与は QTc に有意な影響を及ぼさないことが示された。

血漿中 fenfluramine 及び norfenfluramine 濃度に対して、ddQTcF をプロットした散布図を図 2.7.2-1 及び図 2.7.2-2 に示す。血漿中 fenfluramine 及び norfenfluramine 濃度と QTcF との間に関連はみられなかった。

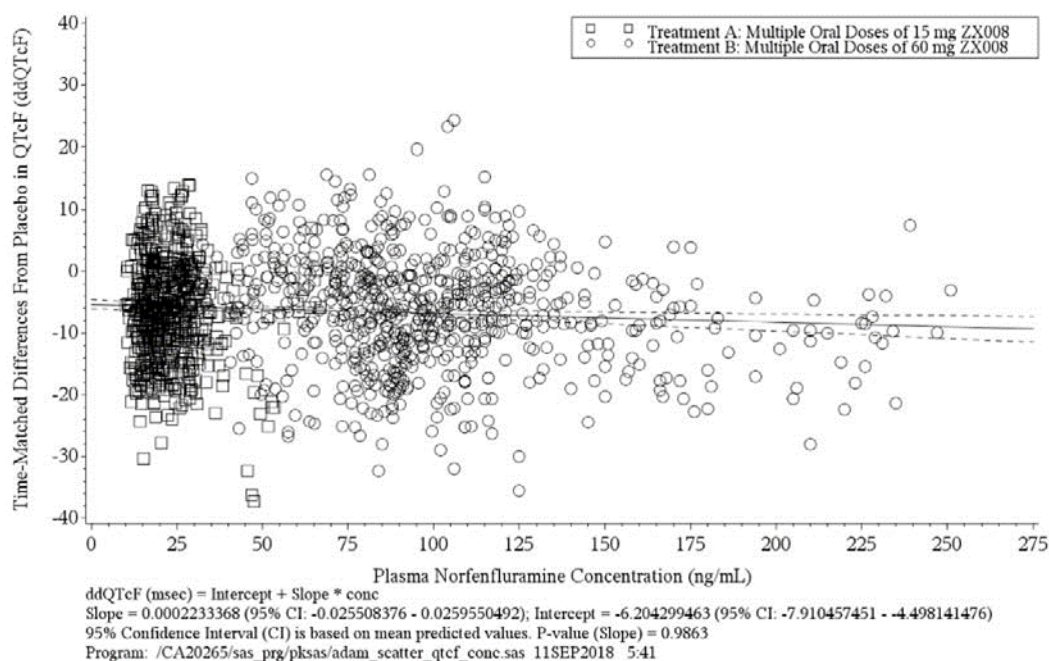
図 2.7.2-1 血漿中 fenfluramine 濃度と ddQTcF との関係  
(心臓動態/PK 解析対象集団、1603 試験)



Abbreviations: CSR = clinical study report; ddQTcF = time-matched, placebo-corrected, baseline-adjusted mean Fridericia-corrected QT interval; PK = pharmacokinetic(s); QTcF = QT interval corrected for heart rate using Fridericia's formula.

Source: Study 1603 CSR Figure 14.2.4.3.1

図 2.7.2-2 血漿中 norfenfluramine 濃度と ddQTcF との関係  
(心臓動態/PK 解析対象集団、1603 試験)



Abbreviations: CSR = clinical study report; ddQTcF = time-matched, placebo-corrected, baseline-adjusted mean Fridericia-corrected QT interval; PK = pharmacokinetic(s); QTcF = QT interval corrected for heart rate using Fridericia's formula.

Source: Study 1603 CSR Figure 14.2.4.3.4

fenfluramine の定常状態での PK パラメータを表 2.7.2-19 に要約する。

**表 2.7.2-19 fenfluramine の PK パラメータ (Day 7、定常状態) (幾何平均値 [CV%])  
(PK 解析対象集団、1603 試験)**

| PK Parameter                              | 15 mg ZX008 BID |                    | 60 mg ZX008 BID |                    |
|-------------------------------------------|-----------------|--------------------|-----------------|--------------------|
|                                           | N               | Value              | N               | Value              |
| T <sub>max,ss</sub> (h) Median (Min, Max) | 59              | 5.506 (3.00, 8.01) | 60              | 4.003 (2.00, 8.00) |
| C <sub>max,ss</sub> (ng/mL)               | 59              | 44.84 (26.0)       | 60              | 233.7 (31.7)       |
| C <sub>min</sub> (ng/mL)                  | 59              | 32.22 (28.9)       | 60              | 166.4 (36.3)       |
| AUC <sub>tau</sub> (ng*h/mL)              | 59              | 478.2 (26.8)       | 60              | 2493 (33.1)        |
| AUC ratio <sup>a</sup>                    |                 |                    |                 | 5.2                |

Abbreviations: AUC = area under the plasma concentration-time curve; AUC<sub>tau</sub> = area under the plasma concentration-time curve over a dosing interval, tau; BID = twice daily (in 2 divided doses); C<sub>max,ss</sub> = peak plasma drug concentration at steady state; C<sub>min</sub> = minimum plasma drug concentration; CSR = clinical study report; CV = coefficient of variation; Max = maximum; Min = minimum; PK = pharmacokinetic(s); T<sub>max,ss</sub> = time to peak plasma drug concentration at steady state.

<sup>a</sup> Ratio of Geometric Mean AUC<sub>tau</sub> for 60 mg BID dose / Geometric Mean AUC<sub>tau</sub> for 15 mg BID dose.

Source: Study 1603 CSR Table 14.2.2.1.3 and Table 14.2.2.1.4

norfenfluramine の定常状態での PK パラメータを表 2.7.2-20 に要約する。

**表 2.7.2-20 norfenfluramine の PK パラメータ (Day 7、定常状態) (幾何平均値 [CV%])  
(PK 解析対象集団、1603 試験)**

| PK Parameter                              | 15 mg ZX008 BID |                     | 60 mg ZX008 BID |                     |
|-------------------------------------------|-----------------|---------------------|-----------------|---------------------|
|                                           | N               | Value               | N               | Value               |
| T <sub>max,ss</sub> (h) Median (Min, Max) | 59              | 8.003 (0.00, 12.00) | 60              | 8.001 (0.00, 12.00) |
| C <sub>max,ss</sub> (ng/mL)               | 59              | 24.06 (33.8)        | 60              | 101.9 (38.9)        |
| C <sub>min</sub> (ng/mL)                  | 59              | 20.09 (34.0)        | 60              | 83.90 (39.8)        |
| AUC <sub>tau</sub> (ng*h/mL)              | 59              | 269.1 (33.5)        | 60              | 1141 (39.1)         |
| AUC ratio <sup>a</sup>                    |                 |                     |                 | 4.2                 |
| MR AUC <sub>tau</sub> <sup>b</sup>        | 59              | 0.640 (40.8)        | 60              | 0.521 (42.1)        |
| MR C <sub>max,ss</sub> <sup>b</sup>       | 59              | 0.611 (39.5)        | 60              | 0.496 (40.5)        |

Abbreviations: AUC = area under the plasma concentration-time curve; AUC<sub>tau</sub> = area under the plasma concentration-time curve over a dosing interval, tau; BID = twice daily (in 2 divided doses); C<sub>min</sub> = minimum plasma drug concentration; C<sub>max,ss</sub> = peak plasma drug concentration at steady state; CSR = clinical study report; CV = coefficient of variation; Max = maximum; Min = minimum; MR AUC<sub>tau</sub> = metabolic ratio of the metabolite AUC<sub>tau</sub> to the parent AUC<sub>tau</sub>; MR C<sub>max,ss</sub> = metabolic ratio of the metabolite C<sub>max,ss</sub> to the parent C<sub>max,ss</sub>; PK = pharmacokinetic(s); T<sub>max,ss</sub> = time to peak plasma drug concentration at steady state.

<sup>a</sup> Ratio of Geometric Mean AUC<sub>tau</sub> for 60 mg BID dose / Geometric Mean AUC<sub>tau</sub> for 15 mg BID dose.

<sup>b</sup> For the calculations of MR AUC<sub>tau</sub> and MR C<sub>max,ss</sub>, the molecular weight of the free base for both fenfluramine and norfenfluramine was used.

Source: Study 1603 CSR Tables 14.2.3.1.3 through 14.2.3.1.4

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。fenfluramine に対する norfenfluramine の AUC<sub>tau</sub> 及び C<sub>max,ss</sub> の比 (MR AUC<sub>tau</sub> 及び MR C<sub>max,ss</sub>) は両投与群で同程度であった。

1603 試験では、治療量及び治療量を超える用量の ZX008 反復投与による QTcF 延長は認められず、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。治療量（15 mg 1 日 2 回投与）及び治療量を超える用量（60 mg 1 日 2 回投与）の ZX008 はいずれも、本試験で対象とした健康被験者で忍容性が良好であると考えられたが、治験薬投与下で発現した有害事象の発現割合は、治療量の ZX008 投与群（42%）に比べて治療量を超える用量の ZX008 投与群（67%）で高かった。

**2.7.2.2.1.6 1902 試験：腎機能障害被験者及び正常腎機能被験者を対象として、ZX008 (fenfluramine hydrochloride) の薬物動態に及ぼす腎機能障害の影響を評価する、第 I 相、非盲検、単回投与、アダプティブ、複数パート試験**

本試験は、ZX008 の PK に及ぼす腎機能障害の影響を評価する、第 I 相、非盲検、単回投与、アダプティブ、複数パート試験であった。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 に移行する前に、パート 1 の PK データ及び曝露量（WinNonlin を用いてノンコンパートメント法で算出した  $C_{max}$  及び AUC）を評価した。パート 2 は、パート 1 の重度の腎機能障害被験者で fenfluramine 及び norfenfluramine の PK に対し、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。パート 1 終了後、重度の腎機能障害被験者群及び健康被験者群の安全性及び PK データの中間解析を実施した結果、臨床的に重要なデータは認められなかった。したがって、パート 1 終了後に本試験を終了し、軽度及び中等度の腎機能障害患者の組入れは不要とした。

推定糸球体濾過量（eGFR）を推算する Modification of Diet in Renal Disease 式を用いてベースラインの血清クレアチニン値から算出した推定クレアチニンクリアランスに基づき、重度の腎機能障害被験者（A 群）及び健康被験者（B 群）各 8 例計 16 例を組み入れた。

| Group  | Renal Condition   | eGFR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> ) | Number of Subjects |
|--------|-------------------|------------------------------------|--------------------|
| Part 1 |                   |                                    |                    |
| A      | Severe Impairment | < 30                               | 8                  |
| B      | Normal (control)  | > 90 <sup>a</sup>                  | 8                  |

Abbreviation: eGFR = estimated glomerular filtration rate.

<sup>a</sup> > 80 for subjects ≥ 65 years of age.

fenfluramine 及び norfenfluramine の血漿中濃度及び尿中濃度を解析するための血液試料及び尿試料を、ZX008 の投与前及び投与 168 時間後まで採取した。

重度の腎機能障害被験者及び健康被験者の fenfluramine の PK パラメータを表 2.7.2-21 に示す。重度の腎機能障害被験者と健康被験者で、 $T_{max}$  の中央値に差は認められなかった。健康被験者と比べて、重度の腎機能障害被験者では  $C_{max}$ 、 $AUC_{0-t}$  及び  $AUC_{0-inf}$  の幾何平均値がそれぞれ 20%、87%及び 88%大きかった。

**表 2.7.2-21 重度の腎機能障害被験者及び健康被験者を対象に ZX008 を単回投与したときの fenfluramine の PK パラメータ（平均値 [CV%]）（PK 解析対象集団、1902 試験）**

| Parameter                                  | Healthy |                   | Severe |                    |
|--------------------------------------------|---------|-------------------|--------|--------------------|
|                                            | N       | ZX008 0.4 mg/kg   | N      | ZX008 0.4 mg/kg    |
| T <sub>max</sub> (h), Median (Min, Max)    | 8       | 3.00 (2.00, 6.00) | 8      | 3.25 (2.00, 9.00)  |
| C <sub>max</sub> (ng/mL)                   | 8       | 28.2 (32.6)       | 8      | 32.5 (18.2)        |
| AUC <sub>0-168</sub> (ng*h/mL)             | 8       | 732 (46.4)        | 8      | 1301 (35.3)        |
| AUC <sub>0-t</sub> (ng*h/mL)               | 8       | 729 (46.8)        | 8      | 1300 (35.4)        |
| AUC <sub>0-inf</sub> (ng*h/mL)             | 8       | 740 (46.7)        | 8      | 1334 (37.3)        |
| t <sub>1/2</sub> (h)                       | 8       | 19.9 (28.7)       | 8      | 28.1 (23.5)        |
| GMR <sup>a</sup> (90% CI) C <sub>max</sub> | -       | -                 | 8      | 1.20 (0.915, 1.58) |
| GMR <sup>a</sup> (90% CI)                  | -       | -                 | 8      | 1.87 (1.29, 2.72)  |
| AUC <sub>0-t</sub>                         | -       | -                 | 8      | 1.87 (1.29, 2.72)  |
| GMR <sup>a</sup> (90% CI)                  | -       | -                 | 8      | 1.88 (1.29, 2.74)  |
| AUC <sub>0-inf</sub>                       | -       | -                 | 8      | 1.88 (1.29, 2.74)  |

Abbreviations: AUC<sub>0-168</sub> = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 168 hours; 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; CI = confidence interval; C<sub>max</sub> = peak plasma drug concentration; CSR = clinical study report; CV = coefficient of variation; GMR = geometric mean ratio; Max = maximum; Min = minimum; PK = pharmacokinetic(s); SRI = severe renal impairment; t<sub>1/2</sub> = elimination half-life; T<sub>max</sub> = time to peak plasma drug concentration.

<sup>a</sup> GMR for subjects with SRI/healthy subjects.

Source: Study 1902 CSR Table 14.2.2.1 and Table 14.2.3.1

重度の腎機能障害被験者及び健康被験者の norfenfluramine の PK パラメータを表 2.7.2-22 に示す。重度の腎機能障害被験者と健康被験者で、T<sub>max</sub> の中央値に差は認められなかった（中央値の差の 90% CI は 0 を含む）。健康被験者と比べて、重度の腎機能障害被験者では、C<sub>max</sub> の幾何平均値が 21%低く、AUC の幾何平均値が 13%大きかった。

**表 2.7.2-22 重度の腎機能障害被験者及び健康被験者を対象に ZX008 を単回投与したときの norfenfluramine の PK パラメータ（平均値 [CV%]）（PK 解析対象集団、1902 試験）**

| Parameter                                  | Healthy |                     | Severe |                      |
|--------------------------------------------|---------|---------------------|--------|----------------------|
|                                            | N       | ZX008 0.4 mg/kg     | N      | ZX008 0.4 mg/kg      |
| T <sub>max</sub> (h), Median (Min, Max)    | 8       | 24.00 (6.00, 36.00) | 8      | 36.00 (12.00, 36.05) |
| C <sub>max</sub> (ng/mL)                   | 8       | 13.0 (39.2)         | 8      | 10.1 (28.7)          |
| AUC <sub>0-168</sub> (ng*h/mL)             | 8       | 841 (27.4)          | 8      | 955 (34.1)           |
| AUC <sub>0-t</sub> (ng*h/mL)               | 8       | 840 (27.4)          | 8      | 955 (34.1)           |
| AUC <sub>0-inf</sub> (ng*h/mL)             | 8       | 887 (29.9)          | 6      | 1017 (40.3)          |
| t <sub>1/2</sub> (h)                       | 8       | 34.9 (19.7)         | 8      | 49.6 (28.0)          |
| GMR <sup>a</sup> (90% CI) C <sub>max</sub> | -       | -                   | 8      | 0.790 (0.607, 1.03)  |
| GMR <sup>a</sup> (90% CI)                  | -       | -                   | 8      | 1.13 (0.867, 1.46)   |
| AUC <sub>0-t</sub>                         | -       | -                   | 8      | 1.13 (0.867, 1.46)   |
| GMR <sup>a</sup> (90% CI)                  | -       | -                   | 6      | 1.13 (0.835, 1.54)   |
| AUC <sub>0-inf</sub>                       | -       | -                   | 6      | 1.13 (0.835, 1.54)   |

Abbreviations: AUC<sub>0-168</sub> = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 168 hours; 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; AUC%<sub>0Extrap</sub> = percent of area under the plasma concentration versus time curve from time 0 extrapolated to infinity; CI = confidence interval; C<sub>max</sub> = peak plasma drug concentration; CSR = clinical study report; CV = coefficient of variation; GMR = geometric mean ratio; Max = maximum; Min = minimum; PK = pharmacokinetic(s); SRI = severe renal impairment; t<sub>1/2</sub> = elimination half-life; T<sub>max</sub> = time to peak plasma drug concentration.

Note: AUC<sub>0-inf</sub> values are excluded where AUC%<sub>0Extrap</sub> is > 20.

<sup>a</sup> GMR for subjects with SRI/healthy subjects.

Source: Study 1902 CSR Table 14.2.2.2 and Table 14.2.3.2

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 fenfluramine の C<sub>max</sub> が 20% 上昇、AUC が 87%～88% 増加した。この fenfluramine の全身曝露量の増加の程度は試験 2 コホート 2 で ZX008 を STP 併用で投与したときの全身曝露量の増加の程度と比べて小さいため、安全であると考えられる。この結論は、曝露－反応解析（2.7.2.3.5 項）で fenfluramine の曝露量の顕著な変化が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ことから裏付けられる。軽度又は中等度の腎機能障害被験者での fenfluramine の曝露量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 の増加の程度は約 13% と小さく（C<sub>max</sub> の低下は 21%）、これらの変化は臨床的に重要であるとは考えにくい。本試験では、対象としたすべての被験者で ZX008 の忍容性は良好であり、重度の腎機能障害被験者で安全性に関わる問題は認められなかった。

#### 2.7.2.2.1.7 1903 試験：各重症度の肝機能障害被験者を対象とした ZX008（fenfluramine hydrochloride）の安全性、忍容性及び薬物動態を評価する、第 I 相、非盲検、単回投与試験

1903 試験は、ZX008 の PK に及ぼす肝機能障害の影響を評価する、第 I 相、多施設共同、非盲検、単回投与試験であり、2 段階で行われた。45 例（軽度の肝機能障害被験者 8 例、中等度の肝機能障害被験者 8 例、重度の肝機能障害被験者 7 例、正常肝機能被験者 22 例）が組み入れられた。スクリーニング時に被験者は Child-Pugh 分類式に従って以下の各グループに割り付けられた。

| Group | Hepatic Condition   | Child-Pugh Grade         | Number of Subjects |
|-------|---------------------|--------------------------|--------------------|
| 1     | Normal (control)    | -                        | 22                 |
| 2     | Mild impairment     | Class A (Score of 5-6)   | 8                  |
| 3     | Moderate impairment | Class B (Score of 7-9)   | 8                  |
| 4     | Severe impairment   | Class C (Score of 10-15) | 7                  |

健康被験者（グループ 1）は、性別、年齢（ $\pm 10$  歳）及び BMI（ $\pm 20\%$ ）が各重症度の肝機能障害被験者（グループ 2、3、4）とマッチする者とした。

被験者の組入れは 2 段階で行われた。ステージ 1 では、軽度の肝機能障害被験者及び中等度の肝機能障害被験者を組み入れた。健康被験者は、これらの肝機能障害被験者とマッチする被験者を組み入れた。軽度の肝機能障害被験者全例（グループ 2）及び中等度の肝機能障害被験者全例（グループ 3）の Day 14 の追跡調査が完了した時点で PK（fenfluramine 及び norfenfluramine の血漿中曝露量 [予備データ]）及び安全性データの中間評価を行った。ステージ 1 の中間評価から次の投与の開始が安全であることを確認した後、ステージ 2 の重度の肝機能障害被験者（グループ 4）の最初の 2 例の投与を開始した。最初の 2 例の中間データの評価から次の投与の開始が安全であることを確認した後、重度の肝機能障害被験者（グループ 4）の残りの被験者の組入れ及び投与を行った。fenfluramine 及び norfenfluramine の血漿中濃度及び尿中濃度を解析するための血液試料及び尿試料を、ZX008 の投与前及び投与 168 時間後まで採取した。軽度の肝機能障害被験者 8 例、中等度の肝機能障害被験者 8 例、重度の肝機能障害被験者 7 例、正常肝機能被験者 22 例が組み入れられ、すべての被験者から評価可能な PK データが得られた。

肝機能による被験者群別の血漿中 fenfluramine の PK パラメータを表 2.7.2-23 に示す。

fenfluramine の  $T_{\max}$  の中央値に、各肝機能障害被験者群と正常肝機能被験者群との間で差は認められなかった（ $T_{\max}$  [中央値] の差の Hodges-Lehmann 推定量の 90% CI が 0 を含む）。統計解析の結果から、fenfluramine の曝露量は、正常肝機能被験者群と比べて、軽度、中等度及び重度の肝機能障害被験者群で大きいことが示された。fenfluramine の  $t_{1/2}$  の平均値は、正常肝機能被験者群（22.8 時間）と比べて、軽度（34.5 時間）、中等度（41.1 時間）及び重度（54.6 時間）の肝機能障害被験者群で長く、重度の肝機能障害被験者群で最も長かった。fenfluramine の  $C_{\max}$ 、 $AUC_{0-t}$  及び  $AUC_{0-inf}$  の幾何平均値は、正常肝機能被験者群と比べて、軽度の肝機能障害被験者群ではそれぞれ 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。fenfluramine の PK パラメータについて、 $AUC_{0-t}$  及び  $AUC_{0-inf}$  とベースラインの Child-Pugh スコアの間に中程度の正の相関（スピアマンの相関係数、 $r_s \geq 0.40$ ）が認められたが、有意ではなかった

（ $p > 0.05$ ）。 $C_{\max}$  と Child-Pugh スコアの間に明らかな相関は認められなかった。同様に、AUC と血清ビリルビン、プロトロンビン時間及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）の間に弱から中程度の正の相関が認められたが、 $C_{\max}$  と血清ビリルビン、プロトロンビン時間及び AST の間には明らかな相関は認められなかった。 $C_{\max}$ 、 $AUC_{0-t}$  及び  $AUC_{0-inf}$  と血清アルブミンの間に弱い負の相関（ $r_s \leq 0.18$ ）が認められた。

**表 2.7.2-23 肝機能による被験者群別の血漿中 fenfluramine の PK パラメータ  
(平均値 [CV%]) (PK 解析対象集団、1903 試験)**

| Parameter (unit)                               | Hepatic Condition Group |                   |                          |                          |
|------------------------------------------------|-------------------------|-------------------|--------------------------|--------------------------|
|                                                | Normal<br>(N = 22)      | Mild<br>(N = 8)   | Moderate<br>(N = 8)      | Severe<br>(N = 7)        |
| AUC <sub>0-t</sub> (ng*h/mL)                   | 773 (57.1)              | 1440 (45.7)       | 1520 (32.9)              | 2020 (34.2)              |
| AUC <sub>0-inf</sub> (ng*h/mL)                 | 803 (60.0)              | 1540 (52.5)       | 1590 (38.8) <sup>a</sup> | 2030 (33.0) <sup>b</sup> |
| C <sub>max</sub> (ng/mL)                       | 27.5 (27.6)             | 32.5 (29.1)       | 32.6 (42.8)              | 34.3 (19.6)              |
| T <sub>max</sub> (h) <sup>c</sup>              | 3.00 (2.00, 6.00)       | 4.00 (2.00, 9.00) | 6.00 (1.00, 9.00)        | 3.00 (1.00, 12.00)       |
| t <sub>1/2</sub> (h)                           | 22.8 (42.2)             | 34.5 (44.3)       | 41.1 (41.2)              | 54.6 (63.6)              |
| CL/F (L/h)                                     | 50.0 (59.4)             | 26.8 (52.7)       | 25.9 (58.4) <sup>a</sup> | 16.5 (45.9) <sup>b</sup> |
| V <sub>z</sub> /F (L)                          | 1360 (32.2)             | 1170 (29.1)       | 1200 (30.1) <sup>a</sup> | 888 (23.3) <sup>b</sup>  |
| GMR <sup>d</sup> (90% CI) C <sub>max</sub>     | -                       | 1.19 (0.93, 1.51) | 1.16 (0.91, 1.47)        | 1.29 (1.00, 1.66)        |
| GMR <sup>d</sup> (90% CI) AUC <sub>0-t</sub>   | -                       | 1.95 (1.36, 2.80) | 2.13 (1.49, 3.07)        | 2.85 (1.95, 4.17)        |
| GMR <sup>d</sup> (90% CI) AUC <sub>0-inf</sub> | -                       | 1.98 (1.36, 2.90) | 2.13 (1.43, 3.17)        | 2.77 (1.82, 4.24)        |

Abbreviations: AUC<sub>%extrap</sub> = percent of area under the plasma concentration versus time curve from time 0 extrapolated to infinity; 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; CL/F = apparent clearance; C<sub>max</sub> = peak plasma drug concentration; CV = coefficient of variation; GMR = geometric mean ratio; PK = pharmacokinetic(s); t<sub>1/2</sub> = elimination half-life; T<sub>max</sub> = time to peak plasma drug concentration; V<sub>z</sub>/F = apparent volume distribution.

Note: AUC<sub>0-inf</sub>, CL/F, and V<sub>z</sub>/F values were excluded where AUC<sub>%extrap</sub> was > 20%.

<sup>a</sup> n=7

<sup>b</sup> n=6

<sup>c</sup> For T<sub>max</sub>, the median (minimum, maximum) values are presented.

<sup>d</sup> GMR for subjects with hepatic impairment/healthy controls.

Source: Study 1903 CSR Table 11-1 and Table 11-3

肝機能による被験者群別の血漿中 norfenfluramine の PK パラメータを表 2.7.2-24 に示す。

norfenfluramine の T<sub>max</sub> は、正常肝機能被験者群に比べて軽度、中等度及び重度の肝機能障害被験者群で有意に延長した。解析結果から、norfenfluramine の C<sub>max</sub> は、正常肝機能被験者群と比べて軽度、中等度及び重度の肝機能障害被験者群で低い（最大 45%低い）ことが示された。また、norfenfluramine の AUC は正常肝機能被験者群と比べて軽度及び中等度の肝機能障害被験者群ではやや大きく（最大 31%大きく）、重度の肝機能障害被験者群では小さいことが示された。norfenfluramine の t<sub>1/2</sub> は、肝機能障害の重症度に伴って段階的に延長した。norfenfluramine の PK パラメータについて、C<sub>max</sub>、AUC<sub>0-t</sub> 及び AUC<sub>0-inf</sub> とベースラインの Child-Pugh スコアの間に負の相関が認められたが、有意ではなかった (p > 0.05)。曝露量 (C<sub>max</sub>、AUC<sub>0-t</sub>、AUC<sub>0-inf</sub>) と肝機能評価値（ベースラインの血清ビリルビン、血清アルブミン、プロトロンビン時間、アラニンアミノトランスフェラーゼ [ALT]、AST）の間に明らかな傾向は認められなかった。

表 2.7.2-24 肝機能による被験者群別の血漿中 norfenfluramine の PK パラメータ  
(平均値 [CV%]) (PK 解析対象集団、1903 試験)

| Parameter (unit)                               | Hepatic Condition Group  |                           |                           |                          |
|------------------------------------------------|--------------------------|---------------------------|---------------------------|--------------------------|
|                                                | Normal<br>(N = 22)       | Mild<br>(N = 8)           | Moderate<br>(N = 8)       | Severe<br>(N = 7)        |
| AUC <sub>0-t</sub> (ng*h/mL)                   | 683 (34.6)               | 779 (26.9)                | 713 (34.4)                | 646 (50.5)               |
| AUC <sub>0-inf</sub> (ng*h/mL)                 | 677 (33.4) <sup>a</sup>  | 873 (29.1) <sup>b</sup>   | 864 (29.9) <sup>c</sup>   | 487 (NA) <sup>d</sup>    |
| C <sub>max</sub> (ng/mL)                       | 9.90 (37.7)              | 7.44 (28.7)               | 6.53 (46.1)               | 5.63 (45.8)              |
| T <sub>max</sub> (h) <sup>e</sup>              | 12.00 (6.00, 36.00)      | 36.00 (12.00, 73.50)      | 42.00 (24.00, 72.00)      | 72.08 (24.00, 120.00)    |
| t <sub>1/2</sub> (h)                           | 30.2 (20.6) <sup>a</sup> | 54.0 (41.0)               | 72.5 (59.7)               | 69.0 (50.4) <sup>c</sup> |
| MR_AUC <sub>0-t</sub>                          | 1.20 (71.1)              | 0.690 (66.0)              | 0.595 (84.7)              | 0.370 (57.5)             |
| MR_AUC <sub>0-inf</sub>                        | 1.23 (70.2) <sup>a</sup> | 0.828 (65.4) <sup>b</sup> | 0.863 (77.3) <sup>c</sup> | 0.586 (NA) <sup>d</sup>  |
| MR_C <sub>max</sub>                            | 0.400 (59.8)             | 0.254 (48.7)              | 0.246 (87.9)              | 0.166 (46.8)             |
| GMR <sup>f</sup> (90% CI) C <sub>max</sub>     | -                        | 0.79 (0.57, 1.08)         | 0.64 (0.47, 0.88)         | 0.55 (0.39, 0.76)        |
| GMR <sup>f</sup> (90% CI) AUC <sub>0-t</sub>   | -                        | 1.18 (0.89, 1.56)         | 1.04 (0.79, 1.38)         | 0.89 (0.66, 1.20)        |
| GMR <sup>f</sup> (90% CI) AUC <sub>0-inf</sub> | -                        | 1.31 (1.01, 1.71)         | 1.31 (0.94, 1.81)         | 0.76 (0.42, 1.40)        |

Abbreviations: AUC%<sub>extrap</sub> = percent of area under the plasma concentration versus time curve from time 0 extrapolated to infinity; 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; C<sub>max</sub> = peak plasma drug concentration; CV = coefficient of variation; GMR = geometric mean ratio; MR\_AUC<sub>0-t</sub> = ratio of AUC<sub>0-t</sub> values of the metabolite compared to parent; MR\_AUC<sub>0-inf</sub> = ratio of AUC<sub>0-inf</sub> values of the metabolite compared to parent; MR\_C<sub>max</sub> = ratio of C<sub>max</sub> values of the metabolite compared to parent; NA = not applicable; PK = pharmacokinetic(s); t<sub>1/2</sub> = elimination half-life; T<sub>max</sub> = time to peak plasma drug concentration.

Note: AUC<sub>0-inf</sub> and MR AUC<sub>0-inf</sub> values were excluded where AUC%<sub>extrap</sub> was > 20%.

<sup>a</sup> n = 20

<sup>b</sup> n = 7

<sup>c</sup> n = 4

<sup>d</sup> n = 1

<sup>e</sup> For T<sub>max</sub>, the median (minimum, maximum) values are presented.

<sup>f</sup> GMR for subjects with hepatic impairment/healthy controls.

Source: Study 1903 CSR Table 11-2 and Table 11-4

各肝機能障害被験者及びマッチする健康被験者を対象に、別々のモデルを用いた感度分析を行い、被験者マッチングに用いた被験者背景の変数（性別、年齢、体重）が及ぼす偏りの影響を検討した。感度分析の結果、軽度、中等度及び重度の肝機能障害被験者群とマッチする健康被験者群で fenfluramine 及び norfenfluramine の曝露量に同様の傾向が認められた。このことから、対照群としたマッチする健康被験者群の併合による試験結果への影響はないことが確認された。

肝臓は fenfluramine の重要な消失経路である。ZX008 の消失は主に CYP1A2、CYP2B6 及び CYP2D6 による酸化的代謝を介しており、さらに CYP2C9、CYP2C19 及び CYP3A4/5 も一部寄与している（2.7.2.3.1.3 項）。肝疾患がある場合、肝臓の代謝酵素活性の低下や肝血流量の低下によって代謝能が損なわれる（Lewis 2013）。進行性の肝機能障害は CYP1A2、CYP2B6 及び CYP2D6 の機能活性の低下を呈し、その結果、それぞれの代謝酵素による生体内での代謝が低下する（Frye 2006）。したがって、肝機能障害に伴う fenfluramine の曝露量の増加が予想された。しかし、ZX008 では、複数の CYP 分子種に依存する消失経路があるため、肝機能障害が及ぼす影響は限定的と考えられた。fenfluramine 及び norfenfluramine の血漿タンパク結合率は高くない（約 50%、2.7.2.3.1.2 項）。そのため、肝機能障害患者でタンパク結合が減少することに起因す

る、又は血漿タンパクと fenfluramine 若しくは norfenfluramine との結合を阻害しうる血清ビリルビン値が上昇することによる、血漿中の遊離型の fenfluramine 及び norfenfluramine の増加が ZX008 のクリアランス又は全身曝露量に臨床的に重要な影響を及ぼすとは考えにくい。

ZX008 はドラベ症候群治療の用量で線形性の PK を示すため、肝機能障害が ZX008 に及ぼす影響について適切な情報を得るには、単回投与試験で十分である。1903 試験では、ZX008 を食後に投与した。ZX008 を投与したときの fenfluramine 及び norfenfluramine の全身曝露量に食事が及ぼす臨床的に重要な影響がないことを考慮すると (2.7.2.3.1.1 項)、本試験の結果は空腹時投与又は食後投与のいずれの場合にも適用できる。

1903 試験から、肝機能障害が ZX008 の PK に及ぼす影響は限定的ではあるが、一貫していることが示された。本試験では、対象としたすべての被験者で ZX008 の忍容性は良好であり、肝機能障害被験者で安全性に関わる問題は認められなかった。fenfluramine の全身曝露量 ( $C_{\max}$  及び AUC) は肝機能障害の 3 つのいずれのカテゴリの被験者でも顕著な増加がみられ、マッチする健康被験者と比べて見かけの経口クリアランスが低下した。fenfluramine の全身曝露量

( $AUC_{0-t}$ 、 $AUC_{0-inf}$ ) とベースラインの Child-Pugh スコアの間に中程度の正の相関が認められた。fenfluramine の  $C_{\max}$  と Child-Pugh スコアの間に明らかな相関は認められなかった。活性代謝物である norfenfluramine の全身曝露量は、マッチする健康被験者と比べて肝機能障害被験者で  $AUC_{0-inf}$  がやや増加し、 $C_{\max}$  が中程度に低下した。norfenfluramine の  $t_{1/2}$  は肝機能障害の重症度に伴って延長した。重度の肝機能障害被験者の大半では、信頼できる  $AUC_{0-inf}$  を推定できなかった。

ZX008 0.4 mg/kg を単回投与したときの全身曝露量は 3 つすべての重症度の肝機能障害被験者で、これまでの ZX008 の臨床開発計画で安全性及び忍容性が認められた曝露量の範囲内であった (2.7.2.3.2.1 項、2.7.2.3.4.5 項)。母集団 PK モデルで算出した曝露量を用いた過去の解析結果では、第 III 相試験の治験実施計画書で定義された軽度肝機能障害（すなわち、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）を有するドラベ症候群患者では、肝機能が正常な被験者と比べて、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 (2.7.2.3.4.6 項)。中等度及び重度の肝機能障害被験者はこれらの第 III 相試験から除外された。

健康成人被験者及びドラベ症候群患者を対象としてこれまでに実施した臨床試験の ZX008 の有効性及び安全性の曝露－反応解析の評価（体重の変化、血小板数の変化、僧帽弁逆流、グルコース濃度及びプロラクチン濃度の変化、血圧並びに心拍数を含む）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 (2.7.2.3.5 項)。試験 1 で ZX008 0.2 mg/kg/日投与と ZX008 0.8 mg/kg/日投与での有効性を比較したときに認められた用量－反応関係から、肝機能障害被験者でみられた曝露量の増加は有効性を妨げる影響を及ぼさないと考えられる。したがって、軽度（Child-Pugh クラス A）又は中等度（Child-Pugh クラス B）の肝機能障害被験者でみられた fenfluramine の曝露量の中程度の増加は臨床的に重要な変化と考えにくく、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。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。

### 2.7.2.2.2 患者を対象とした臨床試験

#### 2.7.2.2.2.1 試験 1：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（fenfluramine hydrochloride）を 2 種類の用量で経口投与した、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

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 試験への被験者の組入れが遅かったことから、いずれかの試験で無作為化された最初の 119 例を併合し、適切に管理された比較試験（すなわち、試験 1）とした。なお、その後、1501 試験及び 1502 試験で無作為化された残りの被験者を併合し、別の適切に管理された比較試験（試験 3）とした。

試験 1 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 種類の用量

（0.2 mg/kg/日、0.8 mg/kg/日）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。本試験には、6 週間のベースライン期、14 週間の漸増期と維持期の統合期間（T+M 期）、2 週間の追跡期間を含めた。ベースライン期完了時点で適格であった被験者を、ZX008 0.2 mg/kg/日（39 例）、ZX008 0.8 mg/kg/日（40 例）又はプラセボ（40 例）に無作為に割り付けた。

試験 1 の定常状態の血漿中薬物濃度（二重盲検投与期の Day 43）を母集団 PK モデル及び PBPK モデルに用いた（2.7.2.2.5 項）。ICPD Report 00445-1 [5.3.3.5-1] に示した母集団 PK モデルを用いて PK パラメータを算出した（表 2.7.2-25）。

**表 2.7.2-25 母集団 PK モデルから算出した定常状態の PK パラメータ（幾何平均値 [CV%]）（試験 1）**

|                                        | PK Parameter                                | ZX008 0.2 mg/kg/day<br>n = 39 | ZX008 0.8 mg/kg/day<br>n = 36 |
|----------------------------------------|---------------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| Fenfluramine                           | AUC <sub>0-24</sub> (ng*h/mL)               | 375 (32.9)                    | 1390 (43.5)                   |
|                                        | C <sub>max</sub> (ng/mL)                    | 18.5 (29.1)                   | 68.0 (40.7)                   |
|                                        | T <sub>max</sub> (h) Median (Min, Max)      | 3.00 (3.00 - 3.50)            | 3.00 (3.00 - 3.50)            |
|                                        | Ratio of Geometric Mean AUC <sub>0-24</sub> | -                             | 3.71                          |
| Norfenfluramine                        | AUC <sub>0-24</sub> (ng*h/mL)               | 220 (55.5)                    | 872 (52.1)                    |
|                                        | C <sub>max</sub> (ng/mL)                    | 9.60 (52.8)                   | 37.8 (49.9)                   |
|                                        | T <sub>max</sub> (h) Median (Min, Max)      | 4.00 (3.50 - 5.00)            | 4.50 (3.50 - 5.00)            |
|                                        | Ratio of Geometric Mean AUC <sub>0-24</sub> | -                             | 3.96                          |
| Sum (Fenfluramine and Norfenfluramine) | AUC <sub>0-24</sub> (ng*h/mL)               | 603 (39.8)                    | 2310 (43.8)                   |
|                                        | C <sub>max</sub> (ng/mL)                    | 28.4 (36.0)                   | 108 (40.6)                    |
|                                        | T <sub>max</sub> (h) Median (Min, Max)      | 3.00 (3.00 - 3.50)            | 3.00 (3.00 - 3.50)            |
|                                        | Ratio of Geometric Mean AUC <sub>0-24</sub> | -                             | 3.83                          |

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); 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.).

| PK Parameter | ZX008 0.2 mg/kg/day<br>n = 39 | ZX008 0.8 mg/kg/day<br>n = 36 |
|--------------|-------------------------------|-------------------------------|
|--------------|-------------------------------|-------------------------------|

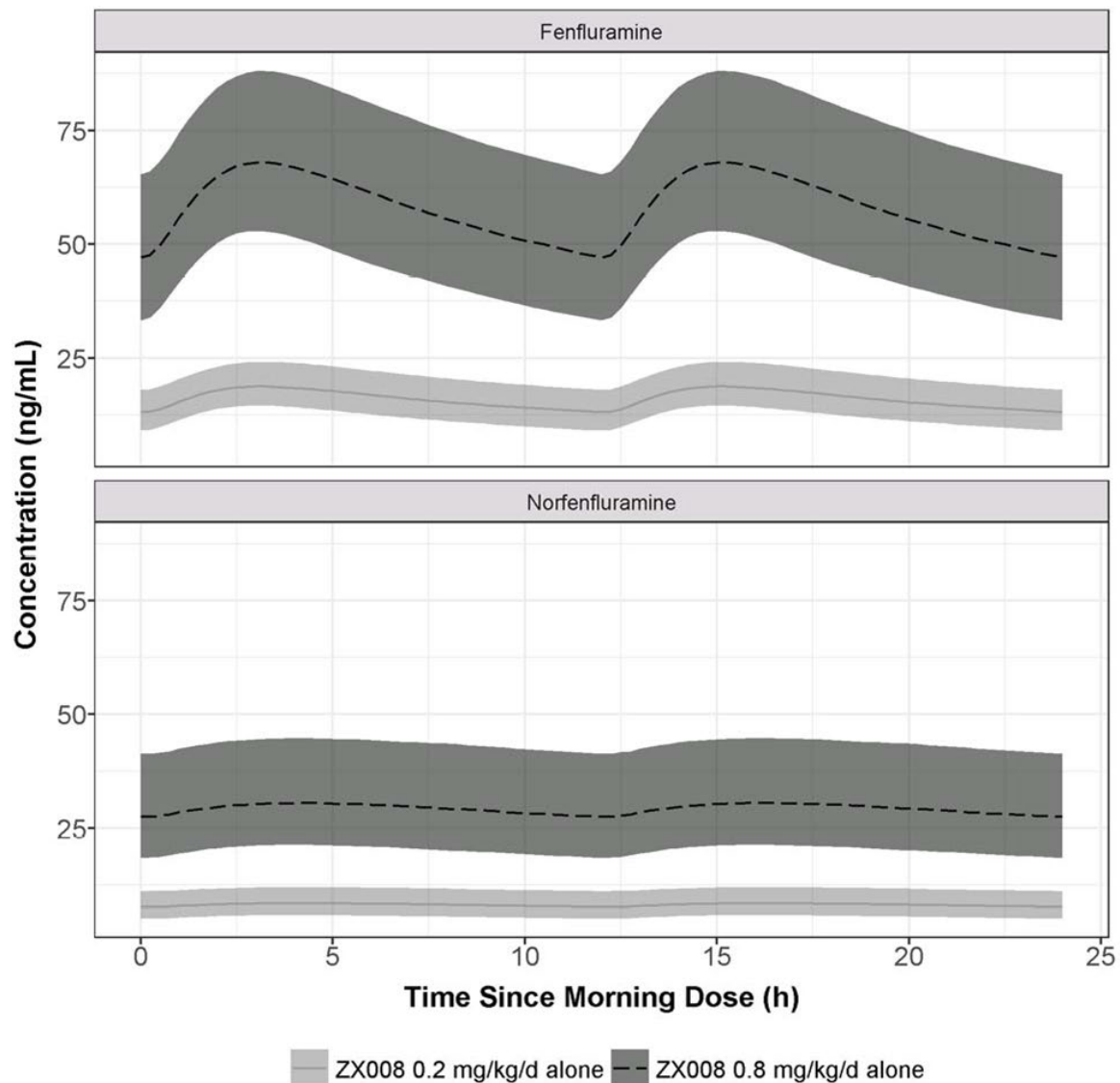
Source: ICPD Report 00445-3 Table 5 and Table 9

健康成人被験者を対象とした試験及び試験 1 のデータに基づき、頑健な母集団 PK モデルを構築し、米国及び欧州の規制当局に報告した（ICPD Report 00445-1 及び ICPD Report 00445-3）。本モデルを用いて 1803 試験（単回投与、健康成人被験者対象）及び試験 3（定常状態、ドラベ症候群患者対象）から得た新規 PK データを適切に記述できるか評価した。外部検証の結果、試験 3 では、PK データを適切に記述できることが示された（ICPD Report 00445-6 [5.3.3.5-6]）。しかし、健康被験者を対象とした 1803 試験では、fenfluramine の曝露量の推定値は実測値と比べてばらつきが大きく偏りがみられた。そのため、ICPD Report 00445-1 と同じ母集団 PK モデルに 1803 試験及び試験 3 を含めた併合データを再度当てはめた。これによって、併合データセットを用いて、患者及び健康被験者の制約なく、母集団平均及び被験者間変動パラメータを再推定することができた。再推定の結果は併合データに適切に当てはまった。本モデルに対して標準的な診断及び評価手順を実施した。ICPD Report 00445-6 に詳述したとおり、これらの方法によって、併合データセットに当てはめた母集団 PK モデルが妥当であることを確認した。この母集団 PK の最終モデルから算出した試験 1 の fenfluramine 及び norfenfluramine の曝露量（中心傾向及び分散特性）は既存の母集団 PK モデルを用いた報告（ICPD Report 00445-1 及び ICPD Report 00445-3）結果と実質的に一致しており、試験 1 のデータを更新しなかった（以下を参照）。

本項では、試験 1 の定常状態の曝露量を米国及び欧州の規制当局に報告した（ICPD Report 00445-1 及び ICPD Report 00445-3）既存モデルを用いて算出した値として示す。これらの値は各国の添付文書に反映されている。試験 1 の曝露量を、試験 3 及び 1803 試験のデータを含む併合データセットに基づく母集団 PK モデルを用いて再評価したが（ICPD Report 00445-6、2.7.2.2.5.1 項）、更新した母集団 PK モデルから算出した試験 1 の fenfluramine 及び norfenfluramine の曝露量（中心傾向及び分散特性）は既存の母集団 PK モデルを用いた報告（ICPD Report 00445-1 及び ICPD Report 00445-3）と実質的に一致していた。そのため、各国間の添付文書の記載を揃えて解釈を容易にするため、ICPD Report 00445-1 及び ICPD Report 00445-3 に示した試験 1 の ZX008 の曝露量を日本の申請に用いた。

図 2.7.2-3 に示すとおり、fenfluramine 及び norfenfluramine の定常状態の PK プロファイルに顕著な経時的変動は認められなかった。したがって、 $C_{max}$  と AUC は強く相関し、両変数の解析からは同様の結論が導き出されるため、本モジュールでの定常状態の PK は、AUC を用いて考察する。 $C_{max}$  から別の結論が得られる場合又は単回投与のデータを解析する場合は、 $C_{max}$  も考察する。いずれの場合も、根拠資料中では AUC と  $C_{max}$  の両方を用いて解析した。

図 2.7.2-3 定常状態の fenfluramine 及び norfenfluramine の  
推定濃度－時間プロファイル（試験 1 の用量別）<sup>a</sup>



Abbreviation: ICPD = Institute for Clinical Pharmacodynamics.

<sup>a</sup> Dashed and solid lines represent the median concentration over time. Shaded regions are the interquartile range.

Source: ICPD Report 00445-3 Figure 30

試験 1 の詳細を 5.3.5.1-1 に示す。

#### 2.7.2.2.2.2 試験 3：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

（fenfluramine hydrochloride）を 2 種類の用量で経口投与した、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

試験 3 は 1501 試験及び 1502 試験の被験者のうち、試験 1 に含まれなかった被験者 143 例の前向き併合解析である。試験 3 の解析には、試験 1 完了後に日本で組み入れられたすべての被験者を含めた。

143 例が 3 つの投与群に 1:1:1 の比で無作為化され、ZX008 0.8 mg/kg/日群（49 例）、ZX008 0.2 mg/kg/日群（46 例）又はプラセボ群（48 例）に割り付けられた。日本人は 13 例で、ZX008 0.8 mg/kg/日群が 6 例、ZX008 0.2 mg/kg/日群が 2 例及びプラセボ群が 5 例であった。

試験 3 で得た定常状態の血漿中薬物濃度（二重盲検投与期の Day 43）を用いて、母集団 PK モデル（2.7.2.2.5 項）で PK パラメータを算出した（表 2.7.2-26）。

**表 2.7.2-26 母集団 PK モデルから算出した定常状態の PK パラメータ（幾何平均値 [CV%]）（試験 3）**

|                                        | PK Parameter                                | ZX008 0.2 mg/kg/day<br>n = 45 | ZX008 0.8 mg/kg/day<br>n = 44 |
|----------------------------------------|---------------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| Fenfluramine                           | AUC <sub>0-24</sub> (ng*h/mL)               | 348 (37.1)                    | 1290 (42.6)                   |
|                                        | C <sub>max</sub> (ng/mL)                    | 17.4 (32.3)                   | 64.5 (36.6)                   |
|                                        | T <sub>max</sub> (h) Median (Min, Max)      | 2.90 (2.80 – 3.10)            | 2.90 (2.70 – 3.20)            |
|                                        | Ratio of Geometric Mean AUC <sub>0-24</sub> |                               | 3.71                          |
| Norfenfluramine                        | AUC <sub>0-24</sub> (ng*h/mL)               | 243 (47.4)                    | 763 (43.9)                    |
|                                        | C <sub>max</sub> (ng/mL)                    | 10.6 (45.1)                   | 33.4 (41.0)                   |
|                                        | T <sub>max</sub> (h) Median (Min, Max)      | 4.20 (3.40 – 4.80)            | 4.20 (3.00 – 4.80)            |
|                                        | Ratio of Geometric Mean AUC <sub>0-24</sub> |                               | 3.14                          |
| Sum (Fenfluramine and Norfenfluramine) | AUC <sub>0-24</sub> (ng*h/mL)               | 599 (39.1)                    | 2100 (38.1)                   |
|                                        | C <sub>max</sub> (ng/mL)                    | 28.3 (35.0)                   | 99.7 (33.5)                   |
|                                        | T <sub>max</sub> (h) Median (Min, Max)      | 2.90 (2.80 – 3.10)            | 2.90 (2.70 – 3.20)            |
|                                        | Ratio of Geometric Mean AUC <sub>0-24</sub> |                               | 3.51                          |

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; NC = not calculated; PK = pharmacokinetic(s); 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.)

Source: ICPD Report 00445-6 (Amendment 1) Table 5, Table 6 and Table 7

母集団 PK 解析の結果、fenfluramine 及び norfenfluramine の曝露量は試験 3 の被験者と試験 1 の被験者で同様であった。これは試験 1 と試験 3 の試験デザイン及び患者集団が実質的に同一であったことから予想される結果であった。試験 3 の解析に含まれる日本人のドラベ症候群患者数は少なかった（計 7 例、ZX008 0.2 mg/kg 群 2 例、ZX008 0.8 mg/kg 群 5 例）ため、本試験で外国人被験者と日本人被験者の曝露量を統計学的に比較することは妥当ではなかった。試験 3 で ZX008 0.8 mg/kg を投与された日本人被験者 5 例の fenfluramine の AUC<sub>0-24</sub> 及び C<sub>max</sub> の幾何平均値（CV%）はそれぞれ 1290 ng\*h/mL（34.3%）及び 64.6 ng/mL（29.0%）であり、ZX008 0.8 mg/kg/日を投与されたすべての被験者と同程度であった（表 2.7.2-26）。1803 試験では、fenfluramine 及び norfenfluramine の曝露量は日本人被験者と白人被験者で統計学的に差がないことが示された（2.7.2.2.1.1 項）。さらに、1803 試験の日本人被験者と白人被験者で ZX008 投与時の曝露量と被験者の CYP 遺伝子型との間に関連は認められなかった。

試験 3 の詳細を 5.3.5.1-3 に示す。

**2.7.2.2.2.3 試験 2：小児及び若年成人ドラベ症候群患者に標準治療と併用して ZX008**

(fenfluramine hydrochloride) を単回経口投与したときの薬物動態プロファイル及び安全性プロファイルを評価する多施設共同試験（コホート 1）、並びに小児及び若年成人ドラベ症候群患者に STP による抗てんかん治療の補助療法として ZX008 を経口投与したときの ZX008 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（コホート 2）

試験 2 コホート 1 は、ZX008 を CLB + VPA 又は CLB + VPA + STP と併用投与したときの DDI を評価する、非盲検、単回投与 PK コホート試験であった。コホート 1 で得られた PK データ及び安全性データを用いて、試験 2 コホート 2 で使用する ZX008 の用量を選択した。試験 2 コホート 2 では、小児及び若年成人ドラベ症候群患者を対象に、STP レジメンを含む抗てんかん治療の補助療法としての ZX008 の有効性及び安全性を評価した。

コホート 1 では計 20 例がスクリーニングを受け、そのうち 18 例が 3 種類のうち 1 種類のレジメンでの治験薬の投与を受けた。すべての被験者は年齢で層別した。

- レジメン 1：ZX008 0.2 mg/kg 単回投与 + CLB + VPA（3 例）
- レジメン 2：ZX008 0.4 mg/kg 単回投与 + CLB + VPA（5 例）
- レジメン 3：ZX008 0.2 mg/kg 単回投与 + CLB + VPA + STP（10 例）

試験 2 コホート 1 では、ドラベ症候群患者に ZX008 を CLB + VPA + STP と併用投与したとき、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と 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（ICPD Report 00445-2 [5.3.3.5-2] Appendix 1）。

試験 2 コホート 2 は、小児及び若年成人ドラベ症候群患者に ZX008（0.5 mg/kg/日の 1 日 2 回投与、最高用量 20 mg/日）を投与したときの 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。試験 2 コホート 2 の非盲検継続試験への移行期に血漿中薬物濃度データを収集した。移行期に、二重盲検期間の投与量にかかわらず、すべての被験者が ZX008 0.2 mg/kg/日（1 日 2 回に分けて）を投与された。投与前、投与 1、2 及び 4～6 時間後に PK 評価用血液試料を採取し、母集団 PK モデル解析及び PBPK モデル解析に使用した（2.7.2.2.5 項）。母集団 PK モデルを用いて、ノンコンパートメント法によって算出した PK パラメータを表 2.7.2-27 に示す。試験 2 コホート 2 の血漿中濃度は、ZX008 0.5 mg/kg/日の用量で想定される血漿中濃度と比べて高値であったが、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）が同様であったことから、ZX008 を STP レジメン併用下で投与するときの用量調節が適切であることが示された。試験 2 コホート 2 の定常状態の fenfluramine 及び norfenfluramine の推定濃度－時間プロファイルを、図 2.7.2-4 に示す。

表 2.7.2-27 母集団 PK モデルから算出した定常状態での AUC<sub>0-24</sub> 及び C<sub>max</sub>  
(幾何平均値 [CV%]) (試験 2<sup>a</sup> コホート 2)

|                                         | PK Parameter                  | 0.2 mg/kg/day <sup>b</sup><br>N = 65 | 0.5 mg/kg/day <sup>c</sup><br>N = 35 <sup>c</sup> |
|-----------------------------------------|-------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------------------|
| Fenfluramine                            | AUC <sub>0-24</sub> (ng*h/mL) | 999 (85.4)                           | 3150 (80.3)                                       |
|                                         | C <sub>max</sub> (ng/mL)      | 48.0 (75.1)                          | 146 (71.2)                                        |
| Norfenfluramine                         | AUC <sub>0-24</sub> (ng*h/mL) | 135 (44.1)                           | 357 (42.9)                                        |
|                                         | C <sub>max</sub> (ng/mL)      | 5.78 (42.7)                          | 15.1 (42.4)                                       |
| Sum (fenfluramine +<br>norfenfluramine) | AUC <sub>0-24</sub> (ng*h/mL) | 1180 (75.3)                          | 3660 (68.4)                                       |
|                                         | C <sub>max</sub> (ng/mL)      | 55.0 (68.2)                          | 166 (62.8)                                        |

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;

PK = pharmacokinetic(s); PopPK = population pharmacokinetic(s); STP = stiripentol; US = United States.

Note: Only those subjects who had been randomized to active treatment are included in this count.

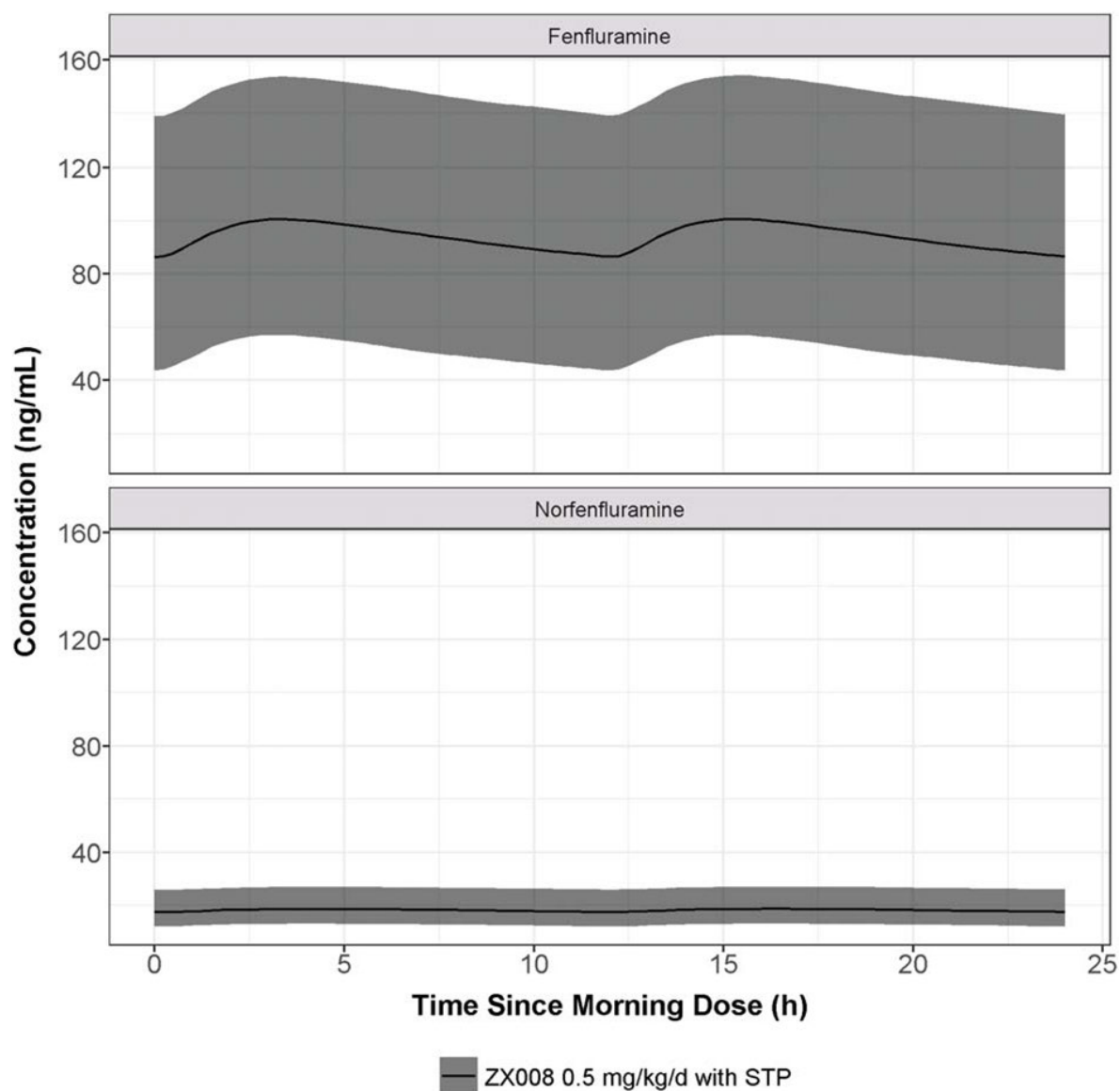
<sup>a</sup> Study 1504 was identified as “Study 2” in the US product label. Therefore, Study 1504 was renamed as Study 2.

<sup>b</sup> PK data were obtained during the Transition period of Study 2 Cohort 2 at a dose of 0.2 mg/kg/day, maximum of 20 mg/day. STP was a required concomitant medication.

<sup>c</sup> 0.5 mg/kg/day group had a maximum dose of 20 mg/day. STP was a required concomitant medication. The values used for these summary statistics are determined using the PopPK model.

Source: ICPD Report 00445-3 Table 5

図 2.7.2-4 定常状態の fenfluramine 及び norfenfluramine の  
推定濃度－時間プロファイル（試験 2<sup>a</sup> コホート 2）<sup>b</sup>



Abbreviations: ICPD = Institute for Clinical Pharmacodynamics; STP = stiripentol; US = United States.

<sup>a</sup> Study 1504 was identified as “Study 2” in the US product label. Therefore, Study 1504 was renamed as Study 2.

<sup>b</sup> Solid lines represent the median concentration over time. Shaded regions are the interquartile range.

Source: ICPD Report 00445-3, Figure 31

### 2.7.2.2.3 In vitro 試験

#### 2.7.2.2.3.1 XS0688 試験：平衡透析によるラット、イヌ、ヒト血漿中の fenfluramine 及び norfenfluramine の in vitro タンパク質結合試験

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

49.7%、100 ng/mL で 48.0%であった。fenfluramine 及び norfenfluramine とともに、陽性対照としてワルファリンの血漿タンパク結合を測定したところ、予想どおりの結合率を示した。XS0688 試験の詳細（動物血漿中でのタンパク結合率を含む）を [2.6.4.4.3.1](#) に示す。

#### 2.7.2.2.3.2 XT154063 試験：ラット、イヌ、ヒトの肝臓及び腸 S9 画分中の fenfluramine の代謝物評価

fenfluramine (10  $\mu$ M) をラット、イヌ、及びヒトの肝臓及び腸の S9 画分とともに、CYP、グルクロン酸転移酵素及び硫酸転移酵素の基質及びコファクターの存在下及び非存在下でインキュベートした。ヒト肝臓 S9 画分では、norfenfluramine 及び norfenfluramine の N-酸化生成物に加え、未変化体 fenfluramine のみが認められた。ヒト腸 S9 画分では、norfenfluramine のみが認められた。fenfluramine の代謝では、いずれの経路でも第一段階で norfenfluramine が生成すると考えられる。ラット肝臓 S9 画分では、fenfluramine、norfenfluramine と他に 6 種の代謝物 (C1~C6) が認められ、イヌ肝臓 S9 画分では、fenfluramine、norfenfluramine と他に 5 種の代謝物 (C2~C6) が認められた。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。ラット及びイヌの S9 画分では、水酸化、脱水素及びグルクロン酸抱合が認められたが、ヒトの S9 画分では認められなかった。以上の所見は、fenfluramine の一次代謝経路は脱アルキル化による norfenfluramine の生成であるという文献報告と一致する ([Marchant 1992](#); [Brownsill 1991](#))。

XT154063 試験の詳細を [2.6.4.5.4](#) に示す。

#### 2.7.2.2.3.3 XT154062 試験：ヒト肝ミクロソーム及び遺伝子組換えヒト CYP 酵素を用いた in vitro での CYP 表現型別の fenfluramine の代謝

XT154062 試験では、fenfluramine の代謝を担う CYP 酵素を特定した。本試験は 2 つのパートで構成された。本試験のパート 1 では、fenfluramine を遺伝子組換えヒト CYP 酵素 (CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4) とともにインキュベートした。その結果、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C19 及び CYP2D6 が fenfluramine に対する代謝能を示した。fenfluramine を個々の遺伝子組換え酵素とともにインキュベートすることで、どの酵素が fenfluramine 代謝能を有するかを確認できるが、その結果は必ずしも生理的環境下での各酵素の寄与を示すものではない。

そこで、本試験のパート 2 では、fenfluramine をヒト肝ミクロソームとともに各 CYP 酵素に特異的な阻害剤の存在下でインキュベートした。本アッセイでは、CYP2D6 を直接阻害するキニジンが norfenfluramine の生成を抑制し、その抑制率は、fenfluramine 濃度が 0.1  $\mu$ M で 55%、1  $\mu$ M で 37%、10  $\mu$ M で 51%であった。また、CYP2D6 を代謝依存的に阻害するパロキセチンは、norfenfluramine の生成を 41%抑制した ([表 2.7.2-28](#))。

XT154062 試験では、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4/5 が、fenfluramine の代謝に寄与する可能性が示唆された。これらのデータを詳細に検討したところ、fenfluramine は主に CYP1A2、CYP2B6 及び CYP2D6 で代謝され、さらに CYP2C9、CYP2C19 及

び CYP3A4 でも代謝される可能性が示された。これらの *in vitro* 試験は半定量的な性質のものであるが、表 2.7.2-28 に示す各 CYP 酵素のおおよその相対的寄与率を算出するために用いた。

**表 2.7.2-28 fenfluramine の代謝に対する CYP 酵素の相対的寄与率  
(Zogenix 社による評価) (XT154062 試験)**

| CYP Enzyme | Selective Inhibition Condition |            | Reduction in FEN<br>Demethylation (%) <sup>b</sup> | Contribution of CYP to<br>FEN metabolism (%) <sup>c</sup> |
|------------|--------------------------------|------------|----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
|            | Inhibitor                      | Conc. (μM) |                                                    |                                                           |
| CYP1A2     | Furafylline                    | 10         | 32                                                 | 32                                                        |
| CYP2A6     | Letrozole                      | 10         | None                                               | None                                                      |
| CYP2B6     | Phencyclidine                  | 30         | 42                                                 | 42                                                        |
| CYP2C8     | Gemfibrozil                    | 100        | None                                               | None                                                      |
| CYP2C9     | Tienilic acid                  | 20         | 14                                                 | Minimal                                                   |
| CYP2C19    | Esomeprazole                   | 10         | 8                                                  | Minimal                                                   |
| CYP2D6     | Quinidine                      | 0.1        | 55                                                 | 46                                                        |
|            |                                | 1          | 37                                                 |                                                           |
|            |                                | 10         | 51                                                 |                                                           |
|            |                                | 5          | 41                                                 |                                                           |
| CYP2E1     | Diethyldithiocarbamate         | 10         | None                                               | None                                                      |
| CYP3A4/5   | Troleandomycin                 | 50         | 29 <sup>a</sup>                                    | Minimal                                                   |
|            |                                | 0.1        | None                                               |                                                           |
|            |                                | 0.5        | None                                               |                                                           |
|            |                                | 1          | None                                               |                                                           |

Abbreviations: CYP = cytochrome P450; FEN = fenfluramine.

<sup>a</sup> CYP3A4 inhibition by troleandomycin judged likely to be irrelevant because a supplemental experiment with cloned, expressed human CYP3A4 showed that CYP3A4 did not metabolize fenfluramine.

<sup>b</sup> Each row represents a separate experiment. The percentages in the column do not add up to 100% due to biological variability and experimental error.

<sup>c</sup> “Contribution” is the percent inhibition by the selective inhibitor. If there were several test conditions, the average is presented. If it was < 15% it was assigned “minimal”

Source: Study Report XT154062 Table 6, Table 7, and Table 8

#### 2.7.2.2.3.4 XT164015 試験：ヒト肝ミクロソーム及び遺伝子組換えヒト CYP 酵素を用いた *in vitro* での CYP 表現型別の norfenfluramine の代謝

XT164015 試験では、遺伝子組換えヒト CYP 酵素及びヒト肝ミクロソームを用いて *in vitro* での norfenfluramine の代謝を検討し、ヒト CYP 酵素が norfenfluramine の代謝で果たす役割を明らかにした。ヒト肝ミクロソーム中、検討した 3 濃度 (0.1、1 及び 10 μM) で norfenfluramine は相対的に安定しており、最低濃度で 2 時間インキュベーションした後の norfenfluramine の低下は 32.7%未満であった。*in vitro* での norfenfluramine の代謝は、還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリリン酸 (NADPH) に依存しており、CYP の選択的阻害剤はいずれも明らかな代謝阻害を示さなかった。norfenfluramine を 0.1 μM 及び 1 μM の濃度で、一連の遺伝子組換えヒト CYP 酵素 (CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4) とともにインキュベートした結果、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C19 及び CYP2D6 による代謝 (20%未満) が認められた。

### 2.7.2.2.3.5 QNT0801 試験（ヒト遺伝子組換え CYP2D6 中の fenfluramine の安定性）から算出した $K_m$ 及び $V_{max}$

QNT0801 試験では、クローン化し発現させた CYP2D6 を用いて、fenfluramine の脱アルキル化の濃度依存性を検討した。CYP2D6 による fenfluramine の代謝は、高親和性／低結合能の成分（ミカエリス定数  $[K_m]$  = 約 40 nM）と、より高結合能／低親和性の成分（ $K_m$  = 約 2.5  $\mu$ M）により飽和することが示唆された。このデータは、母集団 PK 及び PBPK モデルへの fenfluramine の飽和クリアランスの導入を裏付けた（2.7.2.2.5 項）。

### 2.7.2.2.3.6 QNT0802 試験：遺伝子組換え酵素による CYP 表現型の反応

fenfluramine を、クローン化し発現させた CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4 及び対照膜とともにインキュベートした。検出された代謝物は norfenfluramine のみであり、CYP を介した fenfluramine の一次代謝経路が、脱エチル化による norfenfluramine 生成であることが示された。

### 2.7.2.2.3.7 QNT0803 試験：CYP 酵素の時間依存的阻害並びに阻害定数（ $K_i$ ）及び最大不活性化速度定数（ $K_{inact}$ ）の決定

本 in vitro 試験では、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4 に対する STP の時間依存的な阻害能を評価した。本試験は、PBPK モデルの構築を裏付けるために実施した。対照物質は予想どおりの挙動を示した。STP は検討したすべての CYP 酵素に対して不活性状態の値を示した。

### 2.7.2.2.3.8 XT155050 試験：ヒト肝ミクロソームでの fenfluramine 及び norfenfluramine の in vitro CYP 酵素阻害試験

本 in vitro 試験の評価では、fenfluramine 及び norfenfluramine が CYP2D6 の弱い阻害剤であることが示された。fenfluramine 及び norfenfluramine は CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP3A4/5（2つの基質）を阻害しなかった。fenfluramine 及び norfenfluramine いずれも、CYP 酵素に対する時間依存的又は代謝依存的な阻害を示さなかった（表 2.7.2-29）。

**表 2.7.2-29 fenfluramine 及び norfenfluramine による CYP 酵素の阻害（XT155050 試験）**

| Inhibitor    | CYP Enzyme | Probe Substrate  | IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M) |                           |                                 |
|--------------|------------|------------------|-----------------------------|---------------------------|---------------------------------|
|              |            |                  | Direct Inhibition           | Time-Dependent Inhibition | Metabolism-Dependent Inhibition |
| Fenfluramine | CYP1A2     | Phenacetin       | > 60                        | > 60                      | > 60                            |
|              | CYP2B6     | Efavirenz        | > 60                        | > 60                      | > 60                            |
|              | CYP2C8     | Amodiaquine      | > 60                        | > 60                      | > 60                            |
|              | CYP2C9     | Diclofenac       | > 60                        | > 60                      | > 60                            |
|              | CYP2C19    | S-Mephenytoin    | > 60                        | > 60                      | > 60                            |
|              | CYP2D6     | Dextromethorphan | 4.7 $\pm$ 0.2               | 4.5 $\pm$ 0.3             | 10 $\pm$ 1                      |
|              | CYP3A4/5   | Midazolam        | > 600                       | > 600                     | > 600                           |
|              | CYP3A4/5   | Testosterone     | > 600                       | > 600                     | > 600                           |

**表 2.7.2-29 fenfluramine 及び norfenfluramine による CYP 酵素の阻害  
(XT155050 試験) (続き)**

| Inhibitor       | CYP Enzyme | Probe Substrate  | IC <sub>50</sub> (μM) |                           |                                 |
|-----------------|------------|------------------|-----------------------|---------------------------|---------------------------------|
|                 |            |                  | Direct Inhibition     | Time-Dependent Inhibition | Metabolism-Dependent Inhibition |
| Norfenfluramine | CYP1A2     | Phenacetin       | > 100                 | > 100                     | > 100                           |
|                 | CYP2B6     | Efavirenz        | > 100                 | > 100                     | > 100                           |
|                 | CYP2C8     | Amodiaquine      | > 100                 | > 100                     | > 100                           |
|                 | CYP2C9     | Diclofenac       | > 100                 | > 100                     | > 100                           |
|                 | CYP2C19    | S-Mephenytoin    | > 100                 | > 100                     | > 100                           |
|                 | CYP2D6     | Dextromethorphan | 16 ± 1                | 15 ± 1                    | 17 ± 1                          |
|                 | CYP3A4/5   | Midazolam        | > 100                 | > 100                     | > 100                           |
|                 | CYP3A4/5   | Testosterone     | > 100                 | > 100                     | > 100                           |

Abbreviations: CYP = cytochrome P450; IC<sub>50</sub> = 50% inhibitory concentration.

Source: Study Report XT155050 Table 3 and Table 4

実施した試験条件下では、検討したその他の CYP 酵素（すなわち、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP3A4/5）の fenfluramine による阻害率は、いずれも 19% 未満であった。そのため、IC<sub>50</sub> は CYP3A4/5 を除くすべての酵素で 60 μM 超であった。CYP3A4 は腸に存在し、より高い薬物濃度に曝露される可能性があることから、600 μM までの濃度の fenfluramine で評価したが、この最高濃度でも CYP3A4 に対する阻害は認められなかった。検討したいずれの CYP 酵素に対しても、fenfluramine による時間依存的（すなわち、NADPH 非依存的）阻害、又は代謝依存的（すなわち、阻害率の上昇には時間と NADPH の双方を要する）阻害を示す所見はわずかに認められるか認められなかった。

実施した試験条件下では、norfenfluramine は CYP2D6 に対して弱い阻害を示し、その IC<sub>50</sub> は 16 μM であった。CYP2B6 に対する阻害も認められたが、評価した norfenfluramine の最高濃度（すなわち、100 μM）での最大阻害率は 23% であり、IC<sub>50</sub> は 100 μM 超であった。

検討したその他の CYP 酵素（すなわち CYP1A2、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 又は CYP3A4/5）では、norfenfluramine による阻害を示す所見はわずかに認められるか認められなかった。norfenfluramine による時間依存的又は代謝依存的な阻害は、検討したいずれの CYP 酵素に対しても認められなかった。

FDA が発行した DDI ガイドライン（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に基づくと、申請予定の ZX008 の最高用量（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 酵素に対する阻害をほとんど示さなかった（R 値が 1.25 未満であれば、臨床での DDI 試験は不要である）。

#### 2.7.2.2.3.9 XT153038 試験：培養ヒト肝細胞での fenfluramine 及び norfenfluramine の in vitro CYP 酵素誘導試験

本試験では、凍結保存ヒト肝細胞の初代培養系での、fenfluramine 及び norfenfluramine の CYP 酵素発現に対する影響を検討した。CYP1A2 の mRNA 値に対する fenfluramine の影響はわずかに認

められるか認められなかった。CYP2B6 及び CYP3A4 の mRNA 値が上昇したが、CYP3A4 の mRNA 値上昇は本試験の陽性対照による上昇の 20%未満であった。10  $\mu$ M までの濃度の fenfluramine で処理したとき、CYP2B6 の mRNA 値に対する影響はわずかであった。より高濃度（20  $\mu$ M 以上）では、培養肝細胞の 3 系中 2 系で CYP2B6 の mRNA 値が上昇（2 倍超の変化）したが、最大でも陽性対照のフェノバルビタールによる上昇の 29.1%であった。

norfenfluramine による CYP 酵素の mRNA 誘導は、いずれも陽性対照による誘導の約 20%未満であった。

CYP2B6 の誘導率は、FDA ガイダンスに記載されているカットオフ値である 20%に近かったため、CYP2B6 ではメカニズムに基づく静的薬物速度論モデルに基づく R 値も算出した。その結果、R 値は 0.92~0.99 であった（R 値が 0.8 超であれば相互作用の可能性は低い [FDA 2020]）。

したがって、fenfluramine 及び norfenfluramine は、いずれも CYP 酵素に対する誘導作用をほとんど示さない。

#### 2.7.2.2.3.10 XT158035 試験：Caco-2 細胞での fenfluramine 及び norfenfluramine の in vitro 双方向透過性試験

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

XT158035 試験の詳細を 2.7.1.2.2.1 に示す。

#### 2.7.2.2.3.11 XT168020 試験：ヒト BCRP、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE-2 の阻害剤及び基質並びに P-gp、OATP1B1 及び OATP1B3 の阻害剤としての fenfluramine 及び norfenfluramine の in vitro 試験

本試験の条件下では、fenfluramine 及び norfenfluramine いずれも、P-gp、乳癌耐性タンパク質（BCRP）、有機アニオントランスポーター（OAT）1 及び OAT3、有機アニオントランスポータータンパク質（OATP）1B1 及び OATP1B3 並びに multidrug and toxin extrusion protein（MATE）2-K トランスポーターに対し、50%超の阻害作用を示さなかった。

fenfluramine は有機カチオントランスポーター（OCT）2（ $IC_{50}$  = 19.8  $\mu$ M）及び MATE1 トランスポーター（ $IC_{50}$  = 9.02  $\mu$ M）を阻害した。また、norfenfluramine も OCT2（ $IC_{50}$  = 5.21  $\mu$ M）及び MATE1（ $IC_{50}$  = 4.60  $\mu$ M）を阻害した。

fenfluramine 及び norfenfluramine いずれも、BCRP、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 又は MATE2-K の基質ではなかった。

### 2.7.2.2.3.12 XT154061 試験：ラット、イヌ、ヒト肝臓及び腸 S9 画分中の fenfluramine の代謝安定性

fenfluramine は、ラット及びイヌの肝臓 S9 画分により代謝されたが、ヒト肝臓 S9 画分では *in vitro* での固有クリアランス ( $CL_{int}$ ) が低かった。また、fenfluramine の腸 S9 画分でのクリアランスは、3 種すべての動物種で低かった。

XT154061 試験の詳細を 2.6.4.5.3 に示す。

### 2.7.2.2.4 CYP1A2、CYP2B6、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4 の遺伝子型から予測した代謝表現型の fenfluramine の薬物動態に及ぼす影響

CYP1A2、CYP2B6、CYP2C19、CYP2D6 又は CYP3A4 の遺伝子型から予測される CYP 表現型は、いずれも fenfluramine の PK に顕著な影響を及ぼさなかった。これは、2.7.2.2.3 項に示すとおり、個々の CYP の阻害によって fenfluramine の PK に臨床的に重大な影響を及ぼす可能性は低いことを裏付けるエビデンスである。遺伝子型の違いによって生じる酵素機能の変動幅は、DDI 時に認められる酵素機能の変動幅と顕著に重複する (Tod 2013)。例えば、CYP2D6 代謝の表現型が poor metabolizer の場合、CYP2D6 の高感度の基質であるデキストロメトルファン<sup>®</sup>の AUC は 150 倍に増加する。この増加は、CYP2D6 の強力な阻害剤であるキニジン<sup>®</sup>を投与したときの AUC と同程度又はそれ以上に相当する (Capon 1996)。

#### 2.7.2.2.4.1 1505 試験

1505 試験は健康被験者を対象とした 2 パート、非盲検、単回投与試験であった。パート 1 及びパート 2 の双方で、Day 1 の投与前にすべての被験者から CYP 遺伝子多型解析用の血液試料を採取し、各被験者の薬物代謝能を判定した。遺伝子型判定は [REDACTED] (英国) で実施した。CYP2D6 及び CYP2C19 の遺伝子多型解析の結果並びに fenfluramine 及び norfenfluramine の  $AUC_{0-t}$  を、表 2.7.2-30 及び表 2.7.2-31 にそれぞれ示す。大半の被験者が CYP2D6 の extensive metabolizer、CYP2C19 の ultra-rapid metabolizer 又は extensive metabolizer であった。CYP2D6 及び CYP2C19 の表現型別に PK パラメータ ( $AUC_{0-t}$  及び  $AUC_{0-inf}$ ) を示した箱ひげ図では、fenfluramine 又は norfenfluramine の PK に対する表現型の影響は認められなかった (図 2.7.2-5、図 2.7.2-6、図 2.7.2-7 及び図 2.7.2-8)。

**表 2.7.2-30 CYP 表現型別の fenfluramine の  $AUC_{0-t}$   
(PK 解析対象集団、1505 試験パート 1 及び 2)**

| Metabolizer Phenotype <sup>a</sup> | $AUC_{0-t}$ (ng*h/mL) Mean $\pm$ SD |                         |
|------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------|
|                                    | CYP2D6                              | CYP2C19                 |
| Ultra-rapid                        | -                                   | 1520 $\pm$ 395 (n = 14) |
| Extensive                          | 1520 $\pm$ 396 (n = 24)             | 1600 $\pm$ 536 (n = 9)  |
| Intermediate to Extensive          | -                                   | 1760 $\pm$ 464 (n = 5)  |
| Intermediate                       | 1870 (n = 1)                        | 1610 $\pm$ 212 (n = 4)  |
| Poor                               | 1790 $\pm$ 590 (n = 6)              | 1060 (n = 1)            |

Abbreviations:  $AUC_{0-t}$  = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the last measured concentration;

CSR = clinical study report; CYP = cytochrome P450; PK = pharmacokinetic(s); SD = standard deviation.

<sup>a</sup> Subject phenotype status was derived from each subject's genotype data.

Subjects with phenotype status could not be determined and were not included in this summary table.

Source: Study 1505 CSR Table 14.2.2.3

**表 2.7.2-31 CYP 表現型別の norfenfluramine の  $AUC_{0-t}$**   
(PK 解析対象集団、1505 試験パート 1 及び 2)

| Metabolizer Phenotype <sup>a</sup> | $AUC_{0-t}$ (ng·h/mL) Mean ± SD |                    |
|------------------------------------|---------------------------------|--------------------|
|                                    | CYP2D6                          | CYP2C19            |
| Ultra-rapid                        | -                               | 840 ± 206 (n = 14) |
| Extensive                          | 846 ± 185 (n = 24)              | 843 ± 188 (n = 9)  |
| Intermediate to Extensive          | -                               | 704 ± 188 (n = 5)  |
| Intermediate                       | 446 (n = 1)                     | 845 ± 26.7 (n = 4) |
| Poor                               | 755 ± 101 (n = 6)               | 956 (n = 1)        |

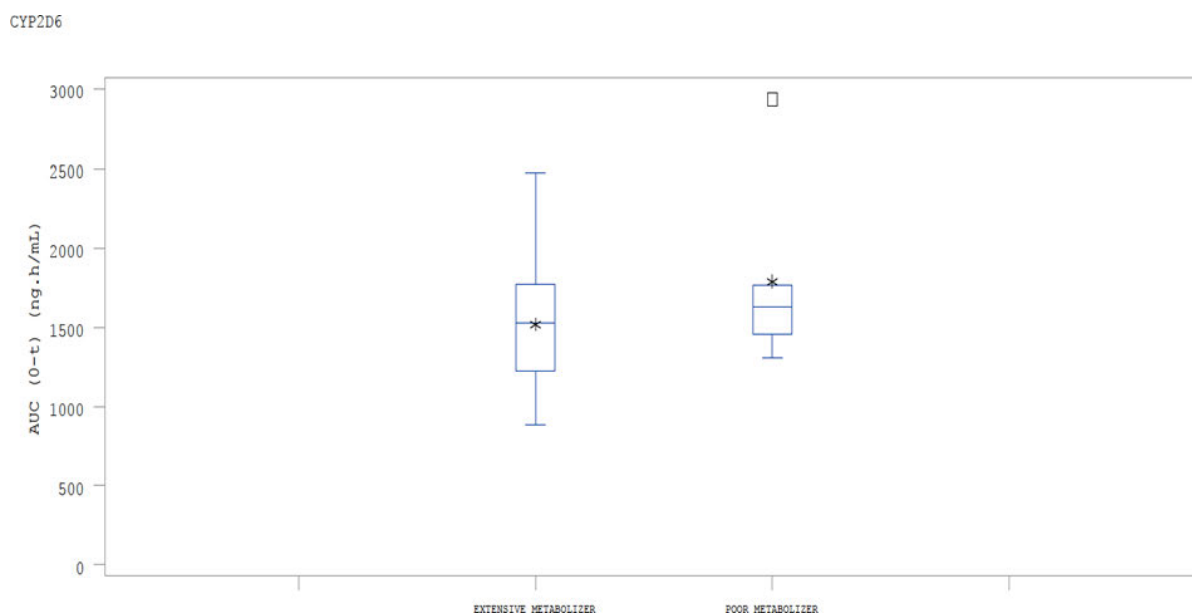
Abbreviations:  $AUC_{0-t}$  = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the last measured concentration;

CSR = clinical study report; CYP = cytochrome P450; PK = pharmacokinetic(s); SD = standard deviation.

<sup>a</sup> The phenotype is derived from each subject's genotype data.

Source: Study 1505 CSR Table 14.2.2.3

**図 2.7.2-5 CYP2D6 の表現型別に fenfluramine の  $AUC_{0-t}$  を比較した箱ひげ図**  
(PK 解析対象集団、1505 試験パート 1 及び 2)



Abbreviations:  $AUC_{0-t}$  = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the last measured concentration;

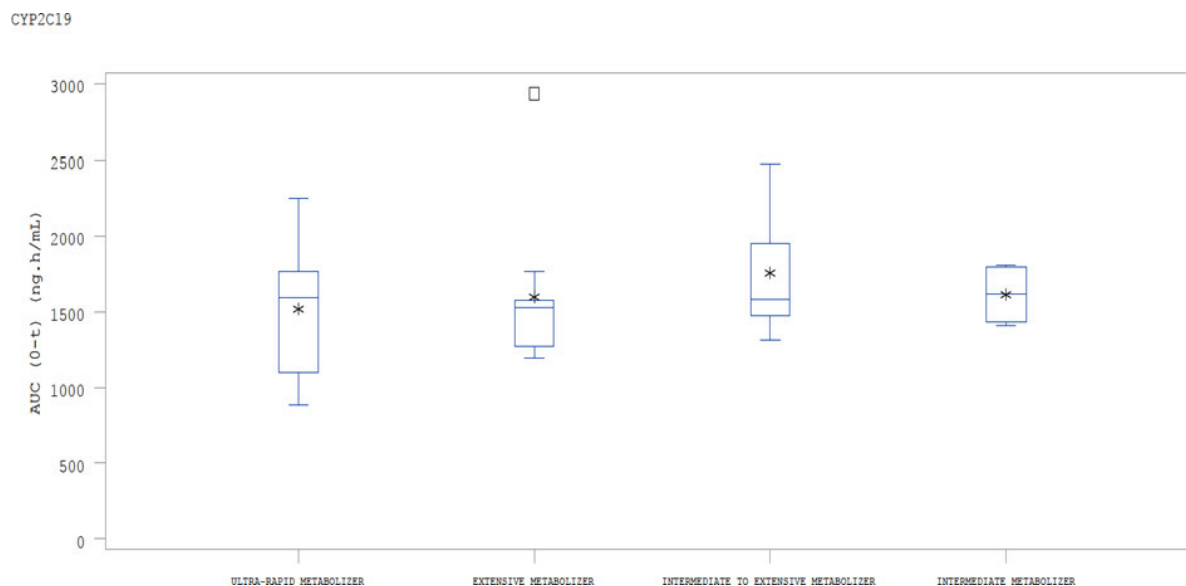
CSR = clinical study report; CYP = cytochrome P450; PK = pharmacokinetic(s).

Note: Boxplots were constructed using the minimum, lower quartile (Q1), median, mean, upper quartile (Q3) and maximum.

Note: Subject phenotype status was derived from their genotype. Subjects whose phenotype could not be determined were not displayed in the figure. Box plots were not produced for phenotype statuses were n = 1.

Source: Study 1505 CSR Figure 14.2.7.3

図 2.7.2-6 CYP2C19 の表現型別に fenfluramine の  $AUC_{0-t}$  を比較した箱ひげ図  
(PK 解析対象集団、1505 試験パート 1 及び 2)



Abbreviations:  $AUC_{0-t}$  = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the last measured concentration;

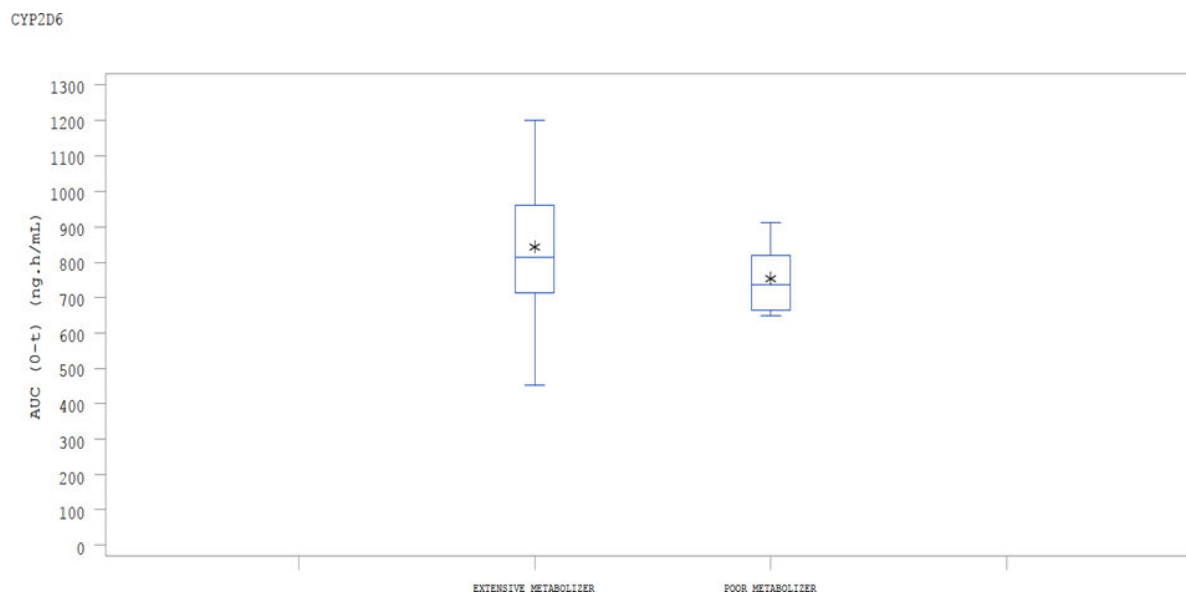
CSR = clinical study report; CYP = cytochrome P450; PK = pharmacokinetic(s).

Note: Boxplots constructed using the minimum, lower quartile (Q1), median, mean, upper quartile (Q3) and maximum.

Note: Subject phenotype status was derived from their genotype. Subjects whose phenotype could not be determined were not displayed in the figure. Box plots were not produced for phenotype statuses where  $n = 1$ .

Source: Study 1505 CSR Figure 14.2.7.3

図 2.7.2-7 CYP2D6 の表現型別に norfenfluramine の  $AUC_{0-t}$  を比較した箱ひげ図  
(PK 解析対象集団、1505 試験パート 1 及び 2)



Abbreviations:  $AUC_{0-t}$  = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the last measured concentration;

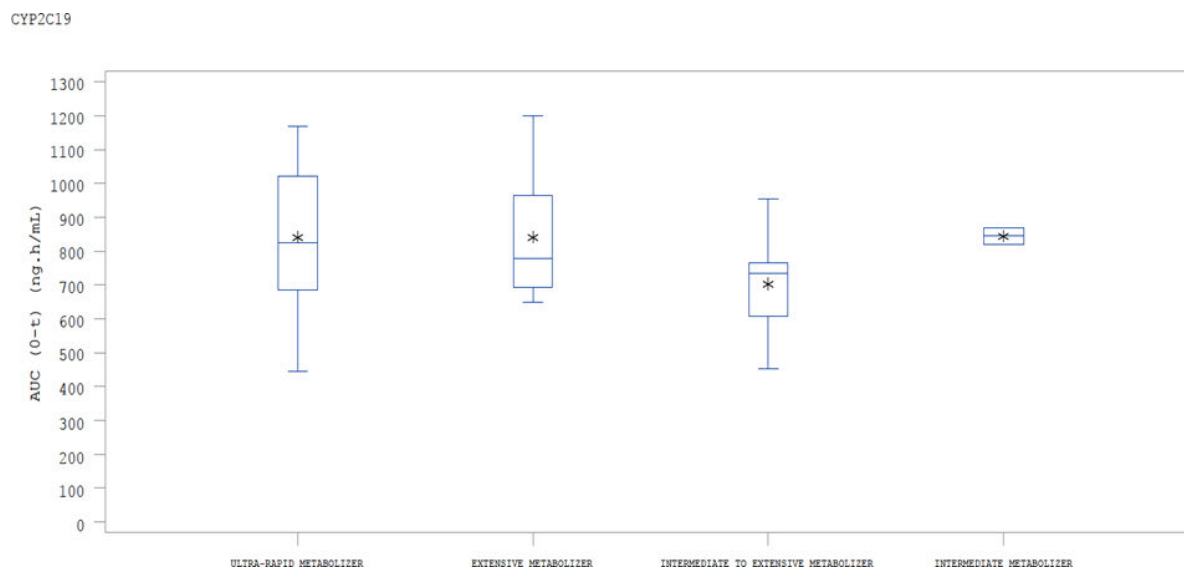
CSR = clinical study report; CYP = cytochrome P450; PK = pharmacokinetic(s).

Note: Boxplots constructed using the minimum, lower quartile (Q1), median, mean, upper quartile (Q3) and maximum.

Note: Subject phenotype status was derived from their genotype. Subjects whose phenotype could not be determined were not displayed in the figure. Box plots were not produced for phenotype statuses where  $n = 1$ .

Source: Study 1505 CSR Figure 14.2.7.3

**図 2.7.2-8 CYP2C19 の表現型別に norfenfluramine の  $AUC_{0-t}$  を比較した箱ひげ図  
(PK 解析対象集団、1505 試験パート 1 及び 2)**



Abbreviations:  $AUC_{0-t}$  = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the last measured concentration;

CSR = clinical study report; CYP = cytochrome P450; PK = pharmacokinetic(s).

Note: Boxplots constructed using the minimum, lower quartile (Q1), median, mean, upper quartile (Q3) and maximum.

Note: Subject phenotype status was derived from their genotype. Subjects whose phenotype could not be determined were not displayed in the figure. Box plots were not produced for phenotype statuses where  $n = 1$ .

Source: Study 1505 CSR Figure 14.2.7.3

#### 2.7.2.2.4.2 1603 試験

1603 試験は、健康成人被験者を対象とした TQT 試験であった。被験者は、ZX008 15 mg 又は 60 mg の 1 日 2 回を投与され、CYP 遺伝子多型解析及び PK のデータが得られた被験者は 116～119 例であった (CYP 分子種により異なる)。CYP の遺伝子多型は [REDACTED] (米国 [REDACTED]) で解析した。

CYP 遺伝子多型解析の結果及び fenfluramine の  $AUC_{0-\tau}$  を表 2.7.2-32 (CYP1A2)、表 2.7.2-33 (CYP2B6)、表 2.7.2-34 (CYP2C19)、表 2.7.2-35 (CYP2D6) 及び表 2.7.2-36 (CYP3A4) に示す。

定常状態での  $AUC_{0-\tau}$  を比較した結果、各 CYP 遺伝子型のいずれの表現型とも明らかな関連は認められなかった (図 2.7.2-9 [CYP1A2]、図 2.7.2-10 [CYP2B6]、図 2.7.2-11 [CYP2C19]、図 2.7.2-12 [CYP2D6] 及び図 2.7.2-13 [CYP3A4])。

**表 2.7.2-32 CYP1A2 の表現型及び fenfluramine の AUC<sub>0-tau</sub>**  
(PK 解析対象集団、1603 試験)

| Metabolizer Phenotype <sup>a</sup> | AUC <sub>0-tau</sub> (ng*h/mL) Mean ± SD |                     |
|------------------------------------|------------------------------------------|---------------------|
|                                    | 15 mg BID                                | 60 mg BID           |
| Normal Metabolizer                 | 523 ± 158 (n = 22)                       | 2470 ± 784 (n = 24) |
| Hyper Inducer                      | 478 ± 118 (n = 37)                       | 2720 ± 876 (n = 36) |

Abbreviations: AUC<sub>0-tau</sub> = area under the plasma concentration-time curve over a dosing interval, tau; BID = twice daily (in 2 divided doses); CYP = cytochrome P450; PK = pharmacokinetic(s); SD = standard deviation.

<sup>a</sup> The phenotype is derived from each subject's genotype data.

Source: Zogenix Report No. 8810-02265 Table 1

**表 2.7.2-33 CYP2B6 の表現型及び fenfluramine の AUC<sub>0-tau</sub>**  
(PK 解析対象集団、1603 試験)

| Metabolizer Phenotype <sup>a</sup> | AUC <sub>0-tau</sub> (ng*h/mL) Mean ± SD |                     |
|------------------------------------|------------------------------------------|---------------------|
|                                    | 15 mg BID                                | 60 mg BID           |
| Normal                             | 481 ± 120 (n = 25)                       | 2440 ± 785 (n = 29) |
| Intermediate                       | 492 ± 154 (n = 25)                       | 2680 ± 870 (n = 24) |
| Poor                               | 541 ± 116 (n = 9)                        | 3160 ± 836 (n = 7)  |

Abbreviations: AUC<sub>0-tau</sub> = area under the plasma concentration-time curve over a dosing interval, tau; BID = twice daily (in 2 divided doses); CYP = cytochrome P450; PK = pharmacokinetic(s); SD = standard deviation.

<sup>a</sup> The phenotype is derived from each subject's genotype data.

Source: Zogenix Report No. 8810-02265 Table 2

**表 2.7.2-34 CYP2C19 の表現型及び fenfluramine の AUC<sub>0-tau</sub>**  
(PK 解析対象集団、1603 試験)

| Metabolizer Phenotype <sup>a</sup> | AUC <sub>0-tau</sub> (ng*h/mL) Mean ± SD |                     |
|------------------------------------|------------------------------------------|---------------------|
|                                    | 15 mg BID                                | 60 mg BID           |
| Ultra-rapid                        | 620 ± 89.1 (n = 2)                       | 2870 ± 593 (n = 4)  |
| Rapid                              | 495 ± 120 (n = 13)                       | 2210 ± 761 (n = 15) |
| Normal                             | 510 ± 145 (n = 32)                       | 2770 ± 912 (n = 34) |
| Intermediate                       | 435 ± 112 (n = 12)                       | 2640 ± 536 (n = 7)  |

Abbreviations: AUC<sub>0-tau</sub> = area under the plasma concentration-time curve over a dosing interval, tau; BID = twice daily (in 2 divided doses); CYP = cytochrome P450; PK = pharmacokinetic(s); SD = standard deviation.

<sup>a</sup> The phenotype is derived from each subject's genotype data.

Source: Zogenix Report No. 8810-02265 Table 3

**表 2.7.2-35 CYP2D6 の表現型及び fenfluramine の AUC<sub>0-tau</sub>**  
(PK 解析対象集団、1603 試験)

| Metabolizer Phenotype <sup>a</sup> | AUC <sub>0-tau</sub> (ng*h/mL) Mean ± SD |                     |
|------------------------------------|------------------------------------------|---------------------|
|                                    | 15 mg BID                                | 60 mg BID           |
| Ultra-rapid                        | 448 ± 131 (n = 2)                        | 2150 (n = 1)        |
| Normal                             | 478 ± 147 (n = 34)                       | 2660 ± 881 (n = 40) |
| Intermediate                       | 536 ± 123 (n = 18)                       | 2510 ± 896 (n = 13) |
| Poor                               | 520 ± 37.5 (n = 3)                       | 2800 ± 562 (n = 5)  |

Abbreviations: AUC<sub>0-tau</sub> = area under the plasma concentration-time curve over a dosing interval, tau; BID = twice daily (in 2 divided doses); CYP = cytochrome P450; PK = pharmacokinetic(s); SD = standard deviation.

<sup>a</sup> The phenotype is derived from each subject's genotype data.

Source: Zogenix Report No. 8810-02265 Table 4

表 2.7.2-36 CYP3A4 の表現型及び fenfluramine の  $AUC_{0-\tau}$   
(PK 解析対象集団、1603 試験)

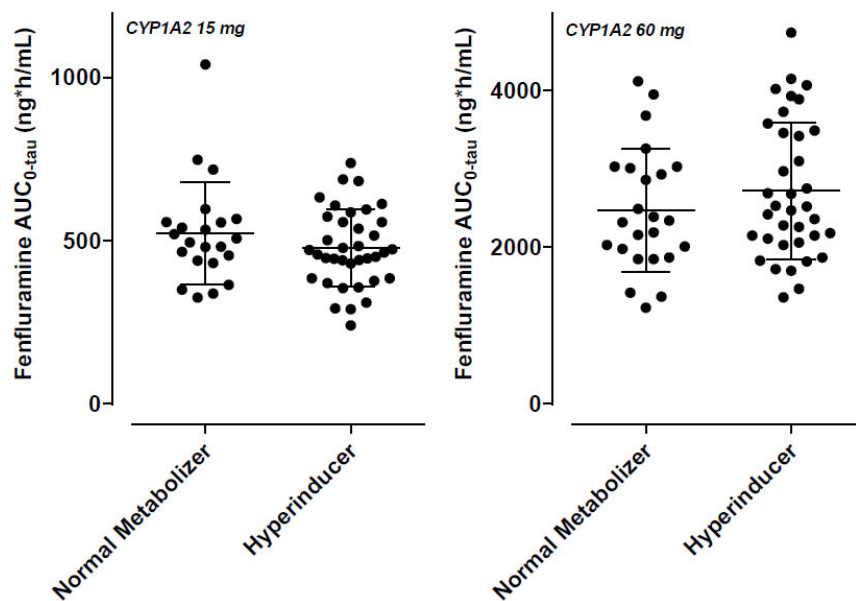
| Metabolizer Phenotype <sup>a</sup> | $AUC_{0-\tau}$ (ng*h/mL) Mean $\pm$ SD |                         |
|------------------------------------|----------------------------------------|-------------------------|
|                                    | 15 mg BID                              | 60 mg BID               |
| Normal                             | 508 $\pm$ 133 (n = 47)                 | 2650 $\pm$ 910 (n = 46) |
| Intermediate                       | 443 $\pm$ 131 (n = 12)                 | 2520 $\pm$ 581 (n = 14) |

Abbreviations:  $AUC_{0-\tau}$  = area under the plasma concentration-time curve over a dosing interval, tau; BID = twice daily (in 2 divided doses); CYP = cytochrome P450; PK = pharmacokinetic(s); SD = standard deviation.

<sup>a</sup> The phenotype is derived from each subject's genotype data.

Source: Zogenix Report No. 8810-02265 Table 5

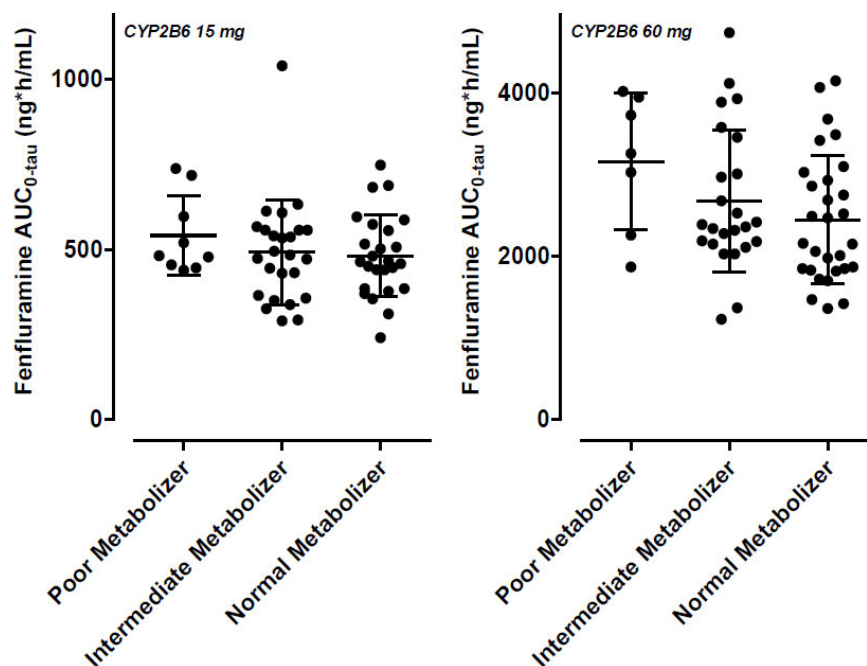
図 2.7.2-9 CYP1A2 遺伝子型から予測される表現型と fenfluramine  $AUC_{0-\tau}$  との関連  
(PK 解析対象集団、1603 試験)



Abbreviations:  $AUC_{0-\tau}$  = area under the plasma concentration-time curve over a dosing interval, tau; CYP = cytochrome P450; PK = pharmacokinetic(s).

Source: Zogenix Report No. 8810-02265 Figure 1

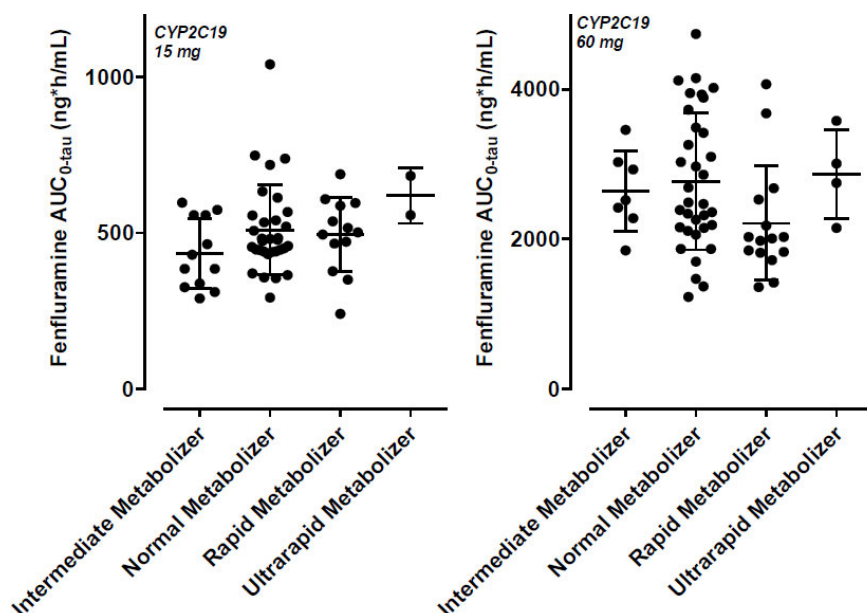
図 2.7.2-10 CYP2B6 遺伝子型から予測される表現型と fenfluramine  $AUC_{0-\tau}$  との関連  
(PK 解析対象集団、1603 試験)



Abbreviations:  $AUC_{0-\tau}$  = area under the plasma concentration-time curve over a dosing interval, tau; CYP = cytochrome P450; PK = pharmacokinetic(s).

Source: Zogenix Report No. 8810-02265 Figure 2

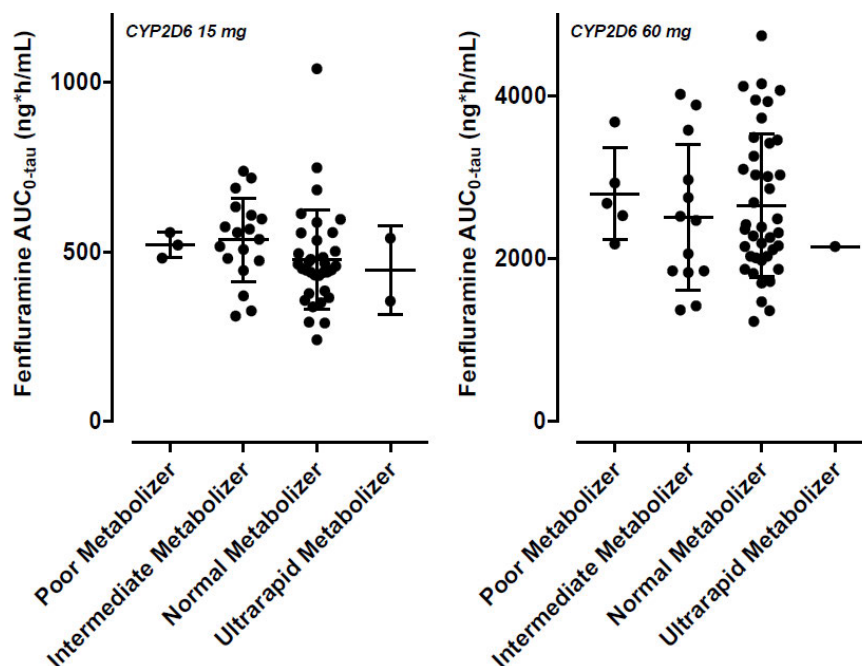
図 2.7.2-11 CYP2C19 遺伝子型から予測される表現型と fenfluramine  $AUC_{0-\tau}$  との関連  
(PK 解析対象集団、1603 試験)



Abbreviations:  $AUC_{0-\tau}$  = area under the plasma concentration-time curve over a dosing interval, tau; CYP = cytochrome P450; PK = pharmacokinetic(s).

Source: Zogenix Report No. 8810-02265 Figure 3

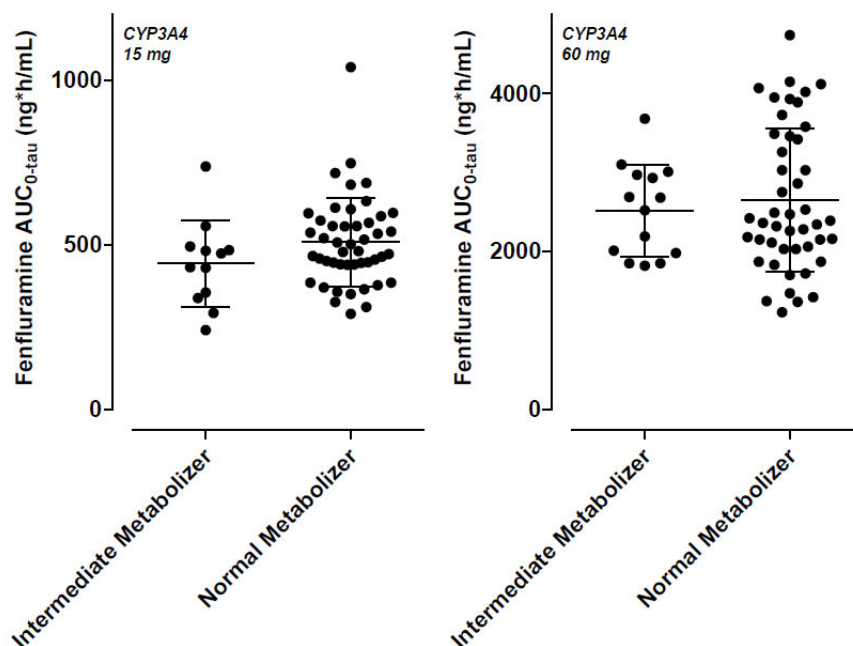
図 2.7.2-12 CYP2D6 遺伝子型から予測される表現型と fenfluramine  $AUC_{0-\tau}$  との関連  
(PK 解析対象集団、1603 試験)



Abbreviations:  $AUC_{0-\tau}$  = area under the plasma concentration-time curve over a dosing interval, tau; CYP = cytochrome P450; PK = pharmacokinetic(s).

Source: Zogenix Report No. 8810-02265 Figure 4

図 2.7.2-13 CYP3A4 遺伝子型から予測される表現型と fenfluramine  $AUC_{0-\tau}$  との関連  
(PK 解析対象集団、1603 試験)



Abbreviations:  $AUC_{0-\tau}$  = area under the plasma concentration-time curve over a dosing interval, tau; CYP = cytochrome P450; PK = pharmacokinetic(s).

Source: Zogenix Report No. 8810-02265 Figure 5

## 2.7.2.2.4.3 1803 試験

1803 試験は白人及び日本人の健康成人被験者を対象とした民族間の比較試験であった。治験薬を1回以上投与された被験者43例（白人16例及び日本人27例）のうち、CYP 遺伝子型／表現型のデータが得られた被験者は31例（白人11例及び日本人20例）であった。CYP の遺伝子多型は [REDACTED]（米国 [REDACTED]）で解析した。

白人被験者及び日本人被験者での CYP 表現型別の fenfluramine の  $AUC_{0-inf}$  を表 2.7.2-37（ZX008 を単独投与）及び表 2.7.2-38（ZX008 を STP 及び CLB と併用投与）に示す。ZX008 の PK と CYP 表現型との関連の正式な解析を実施していないが、白人被験者及び日本人被験者いずれも CYP 表現型は fenfluramine の PK に明らかな影響を及ぼさないことが示唆された。

**表 2.7.2-37 CYP 表現型別の fenfluramine の  $AUC_{0-inf}$  (ZX008 を単独投与)  
(PK 解析対象集団、1803 試験)**

| Metabolizer Phenotype    | Caucasian (N=16) |                                          | Japanese (N=27) |                                          |
|--------------------------|------------------|------------------------------------------|-----------------|------------------------------------------|
|                          | n (%)            | $AUC_{0-inf}$ (ng*h/mL)<br>Mean $\pm$ SD | n (%)           | $AUC_{0-inf}$ (ng*h/mL)<br>Mean $\pm$ SD |
| <b>CYP1A2</b>            |                  |                                          |                 |                                          |
| Hyper-inducer            | 9 (56.3)         | 577 $\pm$ 142 (n = 9)                    | 12 (44.4)       | 599 $\pm$ 234 (n = 8)                    |
| Normal Metabolizer       | 2 (12.5)         | 615 (n = 2)                              | 8 (29.6)        | 691 $\pm$ 58 (n = 3)                     |
| <b>CYP2B6</b>            |                  |                                          |                 |                                          |
| Intermediate Metabolizer | 3 (18.8)         | 590 $\pm$ 199 (n = 3)                    | 3 (11.1)        | 513 (n = 2)                              |
| Normal Metabolizer       | 7 (43.8)         | 575 $\pm$ 126 (n = 7)                    | 14 (51.9)       | 682 $\pm$ 214 (n = 7)                    |
| Poor Metabolizer         | 1 (6.3)          | 629 (n = 1)                              | 3 (11.1)        | 533 (n = 2)                              |
| <b>CYP2C19</b>           |                  |                                          |                 |                                          |
| Intermediate Metabolizer | 3 (18.8)         | 498 $\pm$ 129 (n = 3)                    | 9 (33.3)        | 733 $\pm$ 260 (n = 4)                    |
| Normal Metabolizer       | 6 (37.5)         | 649 $\pm$ 111 (n = 6)                    | 2 (7.4)         | 512 (n = 2)                              |
| Poor Metabolizer         | 0                | -                                        | 9 (33.3)        | 582 $\pm$ 133 (n = 5)                    |
| Rapid Metabolizer        | 1 (6.3)          | 629 (n = 1)                              | 0               | -                                        |
| Ultra-rapid Metabolizer  | 1 (6.3)          | 406 (n = 1)                              | 0               | -                                        |
| <b>CYP2C9</b>            |                  |                                          |                 |                                          |
| Intermediate Metabolizer | 3 (18.8)         | 664 $\pm$ 120 (n = 3)                    | 0               | -                                        |
| Normal Metabolizer       | 8 (50.0)         | 554 $\pm$ 132 (n = 8)                    | 20 (74.1)       | 624 $\pm$ 202 (n = 11)                   |
| <b>CYP2D6</b>            |                  |                                          |                 |                                          |
| Intermediate Metabolizer | 4 (25.0)         | 608 $\pm$ 147 (n = 4)                    | 4 (14.8)        | 679 (n = 1)                              |
| Normal Metabolizer       | 6 (37.5)         | 549 $\pm$ 133 (n = 6)                    | 16 (59.3)       | 618 $\pm$ 212 (n = 10)                   |
| Poor Metabolizer         | 1 (6.3)          | 700 (n = 1)                              | 0               | -                                        |
| <b>CYP3A4</b>            |                  |                                          |                 |                                          |
| Intermediate Metabolizer | 3 (18.8)         | 591 $\pm$ 201 (n = 3)                    | 0               | -                                        |
| Normal Metabolizer       | 8 (50.0)         | 582 $\pm$ 117 (n = 8)                    | 20 (74.1)       | 624 $\pm$ 202 (n = 11)                   |

Abbreviations:  $AUC_{0-t}$  = area under the plasma concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity;

CSR = clinical study report; CYP = cytochrome P450; PK = pharmacokinetic(s); SD = standard deviation.

Source: Study 1803 CSR Table 14.1.5 and Table 14.2.2.6

**表 2.7.2-38 CYP 表現型別の fenfluramine の  $AUC_{0-\infty}$  (ZX008 と STP/CLB の併用投与)  
(PK 解析対象集団、1803 試験)**

| Metabolizer Phenotype    | Caucasian (N=16) |                                             | Japanese (N=27) |                                             |
|--------------------------|------------------|---------------------------------------------|-----------------|---------------------------------------------|
|                          | n (%)            | $AUC_{0-\infty}$ (ng*h/mL)<br>Mean $\pm$ SD | n (%)           | $AUC_{0-\infty}$ (ng*h/mL)<br>Mean $\pm$ SD |
| <b>CYP1A2</b>            |                  |                                             |                 |                                             |
| Hyper-inducer            | 9 (56.3)         | 1580 $\pm$ 491 (n = 8)                      | 12 (44.4)       | 1289 $\pm$ 265 (n = 7)                      |
| Normal Metabolizer       | 2 (12.5)         | 1188 (n = 1)                                | 8 (29.6)        | 1684 $\pm$ 222 (n = 3)                      |
| <b>CYP2B6</b>            |                  |                                             |                 |                                             |
| Intermediate Metabolizer | 3 (18.8)         | 1680 $\pm$ 693 (n = 3)                      | 3 (11.1)        | 1588 (n = 2)                                |
| Normal Metabolizer       | 7 (43.8)         | 1399 $\pm$ 401 (n = 5)                      | 14 (51.9)       | 1439 $\pm$ 217 (n = 6)                      |
| Poor Metabolizer         | 1 (6.3)          | 1790 (n = 1)                                | 3 (11.1)        | 1131 (n = 2)                                |
| <b>CYP2C19</b>           |                  |                                             |                 |                                             |
| Intermediate Metabolizer | 3 (18.8)         | 1648 (n = 2)                                | 9 (33.3)        | 1381 $\pm$ 540 (n = 3)                      |
| Normal Metabolizer       | 6 (37.5)         | 1478 $\pm$ 574 (n = 5)                      | 2 (7.4)         | 1463 (n = 2)                                |
| Poor Metabolizer         | 0                | -                                           | 9 (33.3)        | 1401 $\pm$ 210 (n = 5)                      |
| Rapid Metabolizer        | 1 (6.3)          | 1790 (n = 1)                                | 0               | -                                           |
| Ultra-rapid Metabolizer  | 1 (6.3)          | 1347 (n = 1)                                | 0               | -                                           |
| <b>CYP2C9</b>            |                  |                                             |                 |                                             |
| Intermediate Metabolizer | 3 (18.8)         | 1272 (n = 2)                                | 0               | -                                           |
| Normal Metabolizer       | 8 (50.0)         | 1612 $\pm$ 522 (n = 7)                      | 20 (74.1)       | 1407 $\pm$ 307 (n = 10)                     |
| <b>CYP2D6</b>            |                  |                                             |                 |                                             |
| Intermediate Metabolizer | 4 (25.0)         | 1811 $\pm$ 562 (n = 4)                      | 4 (14.8)        | 1913 (n = 1)                                |
| Normal Metabolizer       | 6 (37.5)         | 1316 $\pm$ 289 (n = 5)                      | 16 (59.3)       | 1351 $\pm$ 265 (n = 9)                      |
| Poor Metabolizer         | 1 (6.3)          | -                                           | 0               | -                                           |
| <b>CYP3A4</b>            |                  |                                             |                 |                                             |
| Intermediate Metabolizer | 3 (18.8)         | 1306 $\pm$ 75 (n = 3)                       | 0               | -                                           |
| Normal Metabolizer       | 8 (50.0)         | 1651 $\pm$ 562 (n = 6)                      | 20 (74.1)       | 1407 $\pm$ 307 (n = 10)                     |

Abbreviations:  $AUC_{0-\infty}$  = area under the plasma concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity;

CSR = clinical study report; CYP = cytochrome P450; PK = pharmacokinetic(s); SD = standard deviation.

Source: Study 1803 CSR Table 14.1.5 and Table 14.2.2.6

### 2.7.2.2.5 薬物動態モデル

fenfluramine が市販されて以降に健康被験者及び肥満成人被験者から得られた PK データは限られている (Caccia 1982; Caccia 1985; Cheymol 1995)。また、小児での fenfluramine の PK に関する信頼性の高いデータは得られていない。Zogenix 社が実施した臨床試験 (ZX008 を投与したときの fenfluramine 及び norfenfluramine の PK を評価する試験) の要約を表 2.7.2-39 に示す。試験ごとに実施した第 I 相試験 (1505 試験、1603 試験、1604 試験、1803 試験、1902 試験及び 1904 試験) のノンコンパートメント解析に加えて、以下のファーマコメトリクス解析を実施した。

1. 1505 試験の DDI パート (パート 1)、1603 試験及び試験 2 コホート 1、1803 試験から得られた第 I 相の PK データ並びに試験 1、試験 2 コホート 2 及び試験 3 から得られた第 III 相の PK データを用いた母集団 PK 解析
2. 文献データを用いて構築し、1505 試験 (パート 1) 及び試験 2 コホート 1 から得られた単回投与時の PK データ並びに第 III 相試験の試験 1 及び試験 2 コホート 2 から得られた定常状態の PK データを用いて最適化した PBPK モデル系

3. PK 曝露量の事後推定値並びに試験 1 及び試験 2 コホート 2 から得られた臨床データを用いた、有効性及び安全性に関する曝露－反応解析（2.7.2.3.5 項で考察）。

**表 2.7.2-39 fenfluramine 及び norfenfluramine の母集団 PK モデルに使用した、Zogenix 社が実施した臨床試験の要約**

| Study Number                  | Population                 | Number of Subjects <sup>a</sup> | Age Range (yr) | Single-Dose or Steady State |
|-------------------------------|----------------------------|---------------------------------|----------------|-----------------------------|
| Study 1505 (Part 1)           | Adult, Normal Healthy      | 25                              | 21 – 50        | Single dose                 |
| Study 1603                    | Adult, Normal Healthy      | 119                             | 18 – 55        | Steady-state                |
| Study 1803                    | Adult, Normal Healthy      | 43                              | 21 – 54        | Single dose                 |
| Study 2 <sup>b</sup> Cohort 1 | Pediatric, Dravet syndrome | 18                              | 2 – 17         | Single dose                 |
| Study 1                       | Pediatric, Dravet syndrome | 75                              | 2 – 18         | Steady-state                |
| Study 2 <sup>b</sup> Cohort 2 | Pediatric, Dravet syndrome | 65                              | 2 – 19         | Steady-state                |
| Study 3 <sup>c</sup>          | Pediatric, Dravet syndrome | 89                              | 2 – 18         | Steady-state                |

Abbreviations: ICPD = Institute for Clinical Pharmacodynamics; PK = pharmacokinetic(s); US = United States.

<sup>a</sup> Number of subjects included in the PK modeling for each study.

<sup>b</sup> Study 1504 was identified as “Study 2” in the US product label. Therefore, Study 1504 was renamed as Study 2.

<sup>c</sup> This study was originally named Study 2 but was renamed as Study 3 to avoid confusion with the study identified as Study 2 in the US product label (which was originally named Study 1504).

Source: ICPD Report 00445-1 Table 3 and ICPD Report 00445-6 (Amendment 1) Table 1 and Table 2

ドラベ症候群患者での fenfluramine 及び norfenfluramine の PK を記述するとともに、母集団 PK 及び PBPK モデルを基盤として、臨床で想定されるさまざまな条件の影響を検討するモデルベースシミュレーションをデザインし、表 2.7.2-40 に記載した臨床シナリオの下で想定される用量調節の根拠を示す。

表 2.7.2-40 ZX008 の申請用量を裏付けるデータ及びモデリングのアプローチ

|                                                 | Phase 1 Study Data                                 | Phase 3 PK Study Data                                                 | Pop-PK                                   |
|-------------------------------------------------|----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|
| <b>Drug Interactions<sup>a</sup></b>            |                                                    |                                                                       |                                          |
| Multi-CYP Inhibitors                            |                                                    |                                                                       |                                          |
| • STP + CLB + VPA                               | Study 1505 Part 1<br>Study 2 <sup>c</sup> Cohort 1 | Study 2 <sup>c</sup>                                                  | ICPD Report 00445-1,<br>00445-3, 00445-6 |
| • STP + CLB                                     | Study 1803                                         |                                                                       |                                          |
| • STP                                           |                                                    |                                                                       |                                          |
| • VPA<br>(weak CYP2C9 and<br>CYP2C19 inhibitor) |                                                    | Study 1<br>Study 3 <sup>e</sup>                                       | ICPD Report 00445-1,<br>00445-3, 00445-6 |
| • CBD                                           | Study 1604                                         |                                                                       |                                          |
| CYP2D6 inhibitor                                |                                                    |                                                                       |                                          |
| • CLB                                           |                                                    | Study 1<br>Study 3 <sup>e</sup>                                       | ICPD Report 00445-1,<br>00445-3, 00445-6 |
| • Paroxetine                                    | Study 1904                                         |                                                                       |                                          |
| • Inhibitor                                     | Study 1505 <sup>d</sup><br>Study 1603 <sup>d</sup> |                                                                       |                                          |
| CYP1A2 inhibitor                                |                                                    |                                                                       |                                          |
| • Fluvoxamine                                   | Study 1904                                         |                                                                       |                                          |
| • Inhibitor                                     |                                                    |                                                                       |                                          |
| CYP2B6 inhibitor                                |                                                    |                                                                       |                                          |
| • Inhibitor                                     | Study 1603 <sup>d</sup>                            |                                                                       |                                          |
| CYP2B6 and CYP1A2<br>inducer                    |                                                    |                                                                       |                                          |
| • Rifampin (CYP2B6)                             | Study 1904                                         |                                                                       |                                          |
| <b>Use in Specific Populations</b>              |                                                    |                                                                       |                                          |
| Age                                             |                                                    | Study 1<br>Study 2 <sup>c</sup><br>Study 3 <sup>e</sup>               | ICPD Report 00445-1,<br>00445-3, 00445-6 |
| Sex                                             |                                                    | Study 1<br>Study 2 <sup>c</sup>                                       | ICPD Report 00445-1,<br>00445-3, 00445-6 |
| Race <sup>b</sup>                               |                                                    | Study 1<br>Study 2 <sup>c</sup><br>Study 3 <sup>e</sup><br>Study 1803 | ICPD Report 00445-1,<br>00445-3, 00445-6 |
| Renal function                                  | Study 1902                                         |                                                                       |                                          |
| <b>Pharmacokinetics</b>                         |                                                    |                                                                       |                                          |
| Dose Proportionality                            | Study 1603                                         | Study 1<br>Study 3 <sup>e</sup>                                       | ICPD Report 00445-1,<br>00445-3, 00445-6 |

Abbreviations: CBD = cannabidiol; CLB = clobazam; CYP = cytochrome P450; ICPD = Institute for Clinical Pharmacodynamics; PK = pharmacokinetic(s); PopPK = population pharmacokinetic(s); STP = stiripentol; US = United States; VPA = valproic acid.

<sup>a</sup> Fenfluramine is metabolized by multiple CYP enzymes (mainly CYP1A2, CYP2B6, and CYP2D6, with CYP2C9, CYP2C19, and CYP3A4 involved to a lesser extent).

<sup>b</sup> The racial demographic in Study 1, Study 2 and Study 3 was primarily Caucasian.

<sup>c</sup> Study 1504 was identified as “Study 2” in the US product label. Therefore, Study 1504 was renamed as Study 2.

<sup>d</sup> Based on metabolizer phenotype evaluation.

<sup>e</sup> This study was originally named Study 2 but was renamed as Study 3 to avoid confusion with the study identified as Study 2 in the US product label (which was originally named Study 1504).

#### 2.7.2.2.5.1 母集団薬物動態モデルの構築

母集団 PK モデルを構築し、ZX008 を経口投与したときの fenfluramine 及び norfenfluramine の PK を説明した。また、本モデルから、第 I 相及び第 III 相試験に組み入れられた各被験者の

fenfluramine 及び norfenfluramine の曝露量を推定し、ZX008 の申請用量が 2 歳以上のドラベ症候群患者の治療に適切であることを確認した。

母集団 PK の最終モデルのデータセットに、1505 試験、試験 1、試験 2 及び 1603 試験 (ICPD Report 00445-1)、その後に併合した試験 3 及び 1803 試験 (ICPD Report 00445-6 Amendment 1) の計 434 例の被験者から得た 8479 件の濃度データを含めた。母集団 PK の最終モデルによる併合データの解析に NONMEM®ソフトウェア (バージョン 7.4.3) を用いた。母集団 PK モデルは、基本構造モデルの構築、共変量の解析、並びに適格性基準、視覚的事後予測性能評価及びブートストラップ再サンプリングや重点サンプリングを用いたモデルの評価などによって段階的に構築された。基本構造モデルの構築時には、さまざまなマルチコンパートメントモデルを 1505 試験パート 1 で ZX008 を単独投与したときの fenfluramine 及び norfenfluramine のデータに当てはめた。初めに、シンプルな fenfluramine の一次吸収を伴う 1-及び 2-コンパートメントモデルを試みた。必要に応じて修正を加え、fenfluramine 及び norfenfluramine のデータに確実に当てはまるようにした。適切に当てはまるモデルが構築された後、STP + CLB + VPA 併用の影響を推定した。

次に、この基本構造モデルを、ベイズ推定及び母集団 PK モデルの同データへの当てはめを用いて第 III 相試験の PK データに適用させた。続いて、この母集団 PK モデルをドラベ症候群患者のデータに当てはめ、共変量解析を実施した。1603 試験のデータを用いて、母集団 PK モデルの適格性を外部検証し、STP 非併用下での fenfluramine 及び norfenfluramine の定常状態の PK を予測する同モデルの性能を探索的に評価した。

健康成人被験者及びドラベ症候群患者のデータを併合することにより、多様な条件下 (被験者の年齢、ZX008 の用量及び STP 併用の有無) での fenfluramine 及び norfenfluramine の PK を説明する、頑健な母集団 PK モデルの構築が可能となった。重要な共変量は、体重及び STP の併用のみであった。検討したその他の共変量はいずれも fenfluramine 又は norfenfluramine の PK の被験者間変動に顕著な影響を及ぼすものではなかった。ドラベ症候群患者での fenfluramine 及び norfenfluramine の曝露量の推定値は正確で偏りのない値であると予測される。適格性評価では、同母集団 PK モデルを 2 歳以上の小児患者及び成人の双方を対象としたモデルベースシミュレーションに使用可能であることが裏付けられている。

母集団 PK モデル構築の方法及び結果の詳細を別途報告書に記載する (ICPD Report 00445-1、ICPD Report 00445-6 Amendment 1)。初めに報告した母集団 PK モデル (ICPD Report 00445-1) が試験 3 及び 1803 試験のデータを適切に記述しているか確認するため、外部検証法に基づき別途解析を実施した。モデルの外部検証の結果、試験 3 の定常状態の曝露量は適切に記述されるが、健康成人被験者を対象に ZX008 を単回投与した 1803 試験のデータから得られた結果に偏りがみられることが示された。これによって、母集団 PK モデルで 1803 試験の被験者の全身曝露量を推定できるが、モデルに基づくシミュレーションでは、STP の併用、非併用を問わず、ZX008 を健康成人に単回投与したときの fenfluramine 及び norfenfluramine の濃度の予測を過小評価する可能性が示唆された。そのため、ICPD Report 00445-6 に示したとおり、1803 試験の被験者について更に信頼性の高い曝露量を推定するため、併合データセットに再度同じ母集団 PK モ

[illegible]

ドラベ症候群患者を対象とした第Ⅲ相試験（試験1、試験2及び試験3）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が、治験実施計画書で規定した基準「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、承認が得られた場合は組入れ可能とする」に基づき、軽度の肝機能障害被験者については対象とした。

試験 1、試験 2 及び試験 3 で、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った。第 III 相試験の治験実施計画書で定義した軽度の肝機能障害被験者を対象に fenfluramine 及び norfenfluramine の全身曝露量の変化を探索的に検討するため、試験 1、試験 2 及び試験 3 の患者をベースラインの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 倍超に分類した。3 つの臨床検査値パラメータがそれぞれ異なるカテゴリに分類されるため、3 つの臨床検査値パラメータのうち最も高いカテゴリをその被験者のカテゴリとした。例えば、ALT 及びビリルビンが ULN 以下、AST が ULN の 1 倍超～ULN の 1.5 倍以下の場合、探索的な解析のために本被験者を ULN の 1 倍超～1.5 倍以下カテゴリの肝機能障害に分類した。

試験 1、試験 2 及び試験 3 で、Day 43 の来院時に各被験者の血漿中 fenfluramine 及び norfenfluramine 濃度を測定した。母集団 PK モデルを用いてこれらの被験者の fenfluramine 及び norfenfluramine の PK パラメータ（定常状態）を推定した。試験 1、試験 2 及び試験 3 の各被験者の推定濃度（定常状態）－時間プロファイルを最終母集団 PK モデルで得られた PK パラメータ推定値（Bayesian 法による）から作成した。事後推定した PK パラメータについて記述統計量を示した。方法及び結果の詳細を ICPD Report 00445-7（5.3.3.5-7）に示す。ZX008 に割り付けられた被験者のうち、ベースライン時に肝酵素上昇のみられた被験者の大半は ULN の 1 倍超～1.5 倍以下のカテゴリであった。被験者数の少ない他の肝酵素上昇カテゴリ（すなわち、ULN の 1.5 倍超～2 倍以下、ULN の 2 倍超）の曝露量と比べて、ULN の 1 倍超～1.5 倍以下のカテゴリの曝

露量は信頼性が高い。PK パラメータ ( $AUC_{0-24}$ 、 $C_{max}$  及び  $C_{min}$ ) の事後推定値から、fenfluramine 及び norfenfluramine の曝露量はベースライン時の ALT、AST 又はビリルビン値が ULN の 1 倍超～1.5 倍以下の被験者とベースライン時の肝機能が正常な被験者で同程度であることが示唆された。また、2.7.2.2.5.3.2 項及び 2.7.2.3.4.6 項で詳述したとおり、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）のドラベ症候群患者では、肝機能が正常な被験者（ベースライン時の AST、ALT 及びビリルビン値が ULN 以下）と比べて、検討した用量範囲（0.2 mg/kg/日～0.8 mg/kg/日）で 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。

3 つの試験いずれも血漿中 fenfluramine 濃度を測定するための採血は 1 回のみであったため、AST/ALT 又はビリルビンのカテゴリの変化と全身曝露量の変化との関連を評価できなかった。

#### 2.7.2.2.5.2 生理学的薬物速度論モデルの開発

PBPK モデルを構築し、ZX008 を単独投与又は CLB + STP 若しくはその他の CYP 阻害剤と併用投与したときの fenfluramine 及び norfenfluramine の濃度を予測した。公表されている試験データと Zogenix 社の臨床試験データを併合し、PBPK モデルの構築に用いた。モデル及び薬剤に特有のデータを使用して初期モデルを構築し、文献データ及び 1505 試験パート 1 の成人 PK データを用いた評価と改良を繰り返すことで、成人での PBPK モデルを構築した。同モデルをさらに最適化し、ドラベ症候群の小児患者に STP + CLB の併用下又は非併用下で ZX008 を投与したときの fenfluramine 及び norfenfluramine の濃度－時間プロファイルが予測可能になった。

最終 PBPK モデルでは、fenfluramine 及び norfenfluramine の血漿中濃度－時間プロファイルの予測が得られ、ドラベ症候群患者に ZX008 を反復投与したときにみられる fenfluramine 及び norfenfluramine の濃度－時間プロファイルを把握できた。被験者が STP 非併用であった試験 1 では、定常状態での fenfluramine 及び norfenfluramine の濃度が高い精度で予測され、いずれもその中心傾向及びばらつきに偏りはほとんどなかった。また、被験者が STP 併用であった試験 2 コホート 2 でも、定常状態での norfenfluramine 濃度の中心傾向及びばらつきは高い精度で予測され、偏りは最小限であった。試験 2 コホート 2 の定常状態での fenfluramine 濃度は、中心傾向（中央値）のみ良好に予測可能であった。fenfluramine 濃度の経時的変動は過小予想されたが、これは、主要なデータ要素（試料採取や投与の時期、STP の併用量や併用時期など）が不正確であったことによる可能性がある。最終 PBPK モデルでは、ZX008 と STP を併用した成人及び小児双方の患者で、単回投与時のデータを十分に予測できなかった。考えられる原因として、fenfluramine のバイオアベイラビリティに対する STP の影響が時間依存的である可能性があることが挙げられる。

PBPK モデルは、ドラベ症候群患者を対象とした第 III 相試験の定常状態の濃度－時間データとよく一致しており、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。

PMDA との [ ] [ ] 相談 (20 [ ] 年 [ ] 月 [ ] 日実施) で、Zogenix 社は [ ] [ ] と回答した。その後、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 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。全身曝露量の実測値及び母集団 PK モデルを用いた推定値はいずれも、日本人被験者と外国人被験者で同程度であった (2.7.2.2.1 項、2.7.2.2.2 項及び 2.7.2.3.4.4 項)。そのため、20 [ ] 年に実施した PMDA 相談で合意した通り、[ ] [ ] [ ]

母集団 PK モデルを使用して、第 III 相試験で使用した併用薬が ZX008 に及ぼす影響を評価した。解析の結果、ZX008 と VPA 及び CLB との併用投与は fenfluramine 又は norfenfluramine の PK に臨床的に重要な影響を及ぼすことはない結論づけられた (ICPD Report 00445-3)。本結果を、2.7.2.3.2.1 項で詳述する。また、PBPK モデルに基づいたシミュレーションを用いて、CYP2D6 の弱い阻害剤である CLB の影響を評価した。ZX008 の用量を一定とし、CLB 単剤をそ

の承認用量（30 kg 以下の患者では 20 mg/日、30 kg 超の患者では 40 mg/日）で併用した場合をシミュレートしたところ、fenfluramine の  $AUC_{0-24}$  は約 30%増加すると予測された。

母集団 PK モデルに基づいたシミュレーションから事後推定した曝露量を用いて STP の影響を評価したところ、fenfluramine 及び norfenfluramine の曝露量に顕著な影響が認められた。母集団 PK モデルで ZX008 の用量を一定として、試験 1（ZX008 0.2 mg/kg/日 [最高用量 30 mg/日]）及び試験 2 コホート 2（ZX008 0.2 mg/kg/日 [最高用量 20 mg/日]、STP レジメン併用）の定常状態での曝露量を比較した結果、ZX008 を STP レジメン併用で投与した場合、fenfluramine の AUC が約 166%増加（2.7 倍）し、norfenfluramine の AUC が 39%減少した（ICPD Report 00445-3 Table 5）。母集団 PK モデルに基づくシミュレーションで試験 1 の高用量群（ZX008 0.8 mg/kg/日 [最高用量 30 mg/日]、STP 非併用）と試験 2 コホート 2（ZX008 0.5 mg/kg/日 [最高用量 20 mg/日]、STP レジメン併用）の曝露量を比較した結果、試験 2 コホート 2 では、試験 1 の高用量群と比べて fenfluramine の定常状態の AUC が約 127%増加（2.3 倍）し、norfenfluramine の定常状態の AUC が約 60%減少した（ICPD Report 00445-3 Table 5）。これらの知見は 1803 試験で ZX008 0.4 mg/kg の単回投与時に STP/CLB が血漿中 fenfluramine 及び norfenfluramine の曝露量に及ぼす影響と一貫しており、同程度であった（2.7.2.2.1.1 項）。さらに、STP/CLB の併用、非併用を問わず、日本人被験者と白人被験者で fenfluramine 及び norfenfluramine の曝露量に差は認められなかった。

#### 2.7.2.2.5.3.2 薬物動態モデルを用いた内因性要因の影響の評価

母集団 PK 解析により事後に推定した曝露量を用いて、患者の内因性要因（年齢、性別、BMI、人種、腎機能及び肝機能 [ベースライン時の肝酵素及びビリルビンの上昇に基づき分類] など）の影響を評価した。すなわち、モデルから推定した曝露量（ $AUC_{0-24,ss}$  など）を年齢別及び性別に比較し、fenfluramine 及び norfenfluramine の曝露量を評価した。年齢、性別、BMI 又は人種は fenfluramine 又は norfenfluramine の曝露量（ $C_{max}$  及び AUC）に明らかな影響を及ぼさなかった。試験 1、試験 2 及び試験 3 に組み入れられた被験者の腎機能（クレアチニンクリアランスに基づく）の範囲は限られており、クレアチニンクリアランスが 80 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 未満の被験者数は比較的少なかった。ZX008 の PK に及ぼす腎機能障害の影響を 1902 試験で明らかにした（2.7.2.2.1.6 項及び 2.7.2.3.4.5 項）。ZX008 の PK に及ぼす肝機能障害の影響を以下に簡潔に示し、2.7.2.2.5.1 項、2.7.2.3.4.6 項、2.7.3.3.4.7 及び 2.7.4.5.1.3 にも示した。その他の内因性要因の母集団 PK 解析の結果を 2.7.2.3.4 項に示す。

肝機能障害の評価では、試験 1（23 例）、試験 2 コホート 2（12 例）及び試験 3（14 例）の計 49 例をベースライン時の肝機能評価に基づき「軽度の肝機能障害カテゴリ」に分類した（PK 解析には ALT が ULN の 3.0 倍、3.4 倍及び 4.1 倍の 3 例の被験者も「軽度」のカテゴリに含めた）。

試験 1、試験 2 及び試験 3 の軽度肝機能障害（ベースライン時の AST、ALT 又はビリルビン値を ULN の倍数に基づき分類）のドラベ症候群患者では、肝機能が正常な被験者（ベースライン時の AST、ALT 及びビリルビン値が ULN 以下）と比べて、検討した用量（0.2 mg/kg/日及び 0.8 mg/kg/日）で 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。軽度肝機能障害のカテゴリごとの被験者数及び曝露量を ICPD

Report 00445-7 に示した。ベースライン時に肝酵素上昇のみられた被験者の大半は ULN の 1 倍超～1.5 倍以下のカテゴリであった。被験者数の少ない他の肝酵素上昇カテゴリ（すなわち、ULN の 1.5 倍超～2 倍以下、ULN の 2 倍超）の曝露量と比べて、ULN の 1 倍超～1.5 倍以下のカテゴリの曝露量は信頼性が高い。PK パラメータ（ $AUC_{0-24}$ 、 $C_{max}$  及び  $C_{min}$ ）の事後推定値から、fenfluramine 及び norfenfluramine の曝露量はベースライン時の ALT、AST 又はビリルビン値が ULN の 1 倍超～1.5 倍以下の被験者とベースライン時の肝機能が正常な被験者で同程度であることが示唆された。試験 1 及び試験 3 の被験者では、ZX008 0.2 mg/kg/日を投与したときの fenfluramine の  $AUC_{0-24}$  の幾何平均値（%CV）はベースライン時の ALT、AST 又はビリルビン値が ULN の 1 倍超～1.5 倍以下の患者（15 例）で 364（42.6） ng\*h/mL、ベースライン時の肝機能が正常な被験者（65 例）で 349（36.2） ng\*h/mL であった。ZX008 0.8 mg/kg/日を投与したときの fenfluramine の  $AUC_{0-24}$  の幾何平均値（%CV）はベースライン時の ALT、AST 又はビリルビン値が ULN の 1 倍超～1.5 倍以下の患者（12 例）で 1260（38.8） ng\*h/mL、ベースライン時の肝機能が正常な被験者（62 例）で 1390（43.0） ng\*h/mL であった。試験 2 でも同様であった。また、試験 1、試験 2 及び試験 3 でベースライン時の ALT、AST 又はビリルビン値が ULN の 1.5 倍超であった被験者計 12 例の fenfluramine 及び norfenfluramine の血漿中濃度の上昇に傾向はみられなかった。ベースライン時に軽度肝機能障害に分類されたほとんどの被験者（37 例）で、Day 43 の AST/ALT/ビリルビン値は ULN の範囲内であったことに留意するべきである。

#### 2.7.2.2.5.3.3 薬物動態モデルを用いた用量比例性の評価

母集団 PK モデル（1603 試験及び試験 1）及び PBPK モデルに基づいたシミュレーション

（CYP2D6 による代謝に特有の非線形経路を含む）から事後推定した曝露量を用いて、用量比例性を検討した。1603 試験、試験 1 及び試験 3 から事後推定した PK クリアランス及び曝露量に基づくと、ZX008 を比例用量で投与した場合（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）の平均  $AUC_{0-24}$  比は約 4 であった。PBPK モデルに基づいたシミュレーションの結果では、0.2 mg/kg/日及び 0.8 mg/kg/日の両用量を投与した仮想被験者では、定常状態の  $AUC_{0-24}$  の幾何平均比は 4.28 であった。この結果は、4.00（完全な用量比例性を示す値）をわずかに上回っており、CYP2D6 による fenfluramine の代謝の飽和と一致する（2.7.2.2.3.5 項）。用量で補正した比の最小二乗平均値は 1.07 と十分に 1.00 に近く、用量比例性からの逸脱がわずかであることを示す値であり、臨床的に重要である可能性は低い。

### 2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

ZX008 の有効成分である fenfluramine の臨床薬理は、これまでに文献で報告されており、特に、市販されていた抗肥満薬に関する文献及びその他の適応症に対する臨床研究に関する文献で報告されている。また、Zogenix 社でも、*in vitro* 試験及び臨床試験で fenfluramine（一部の試験では、その活性代謝物である norfenfluramine も）の臨床薬理を検討した。*in vitro* 試験では、ZX008 を経口投与したときの消化管からの吸収性、血漿タンパク結合、CYP 酵素による代謝、薬物トランスポーターによる輸送並びに薬物代謝酵素及び薬物トランスポーターに対する fenfluramine の阻害又は誘導作用を検討した。これらの *in vitro* 試験の結果に基づき、公表されている fenfluramine のデータを補うため、現行のガイドラインに準拠して臨床薬理／薬剤学試験をデザインし、実施した。さらに、PK と共変量（年齢、人種、その他の内因性及び外因性要因など）との関連を明らかにするため、母集団 PK 及び PBPK モデルを構築した。

#### 2.7.2.3.1 薬物動態学的特性

健康被験者及び患者での fenfluramine 及び norfenfluramine の薬物動態学的特性の要約を表 2.7.2-41 に示す。血漿中の消失半減期は fenfluramine で約 20 時間、norfenfluramine で約 23 時間であり（1505 試験）、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る。1603 試験では、Day 5～Day 7 に fenfluramine のトラフ濃度が 15 mg の 1 日 2 回投与で約 12%（59 例）、60 mg の 1 日 2 回投与で約 6%（60 例）上昇しており、定常状態への到達時間が裏付けられている。

表 2.7.2-41 fenfluramine 及び norfenfluramine の PK パラメータ (幾何平均値)

| Dose                                                | Study              | Fenfluramine                |                              |                                   | Norfenfluramine             |                              |                                   |
|-----------------------------------------------------|--------------------|-----------------------------|------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------|------------------------------|-----------------------------------|
|                                                     |                    | C <sub>max</sub><br>(ng/mL) | AUC<br>(ng*h/mL)             | AUC <sub>0-inf</sub><br>(ng*h/mL) | C <sub>max</sub><br>(ng/mL) | AUC<br>(ng*h/mL)             | AUC <sub>0-inf</sub><br>(ng*h/mL) |
| Healthy Volunteers (Noncompartmental Analysis)      |                    |                             |                              |                                   |                             |                              |                                   |
| ZX008 0.4 mg/kg Single Dose (Japanese)              | 1803               | 26.1                        | 573 (AUC <sub>0-t</sub> )    | 595                               | 10.8                        | 622 (AUC <sub>0-t</sub> )    | 690                               |
| ZX008 0.4 mg/kg Single Dose (Caucasian)             | 1803               | 25.7                        | 605 (AUC <sub>0-t</sub> )    | 619                               | 9.49                        | 552 (AUC <sub>0-t</sub> )    | 577                               |
| ZX008 0.4 mg/kg Single Dose + STP/CLB (Japanese)    | 1803               | 33.0                        | 1262 (AUC <sub>0-t</sub> )   | 1302                              | 3.70                        | 287 (AUC <sub>0-t</sub> )    | 401                               |
| ZX008 0.4 mg/kg Single Dose + STP/CLB (Caucasian)   | 1803               | 34.2                        | 1525 (AUC <sub>0-t</sub> )   | 1544                              | 2.73                        | 204 (AUC <sub>0-t</sub> )    | 255                               |
| ZX008 0.8 mg/kg Single Dose                         | 1505 Part 1        | 61.9                        | 1600 (AUC <sub>0-t</sub> )   | 1660                              | 15.8                        | 779 (AUC <sub>0-t</sub> )    | 836                               |
| ZX008 0.8 mg/kg Single Dose + STP/CLB/VPA           | 1505 Part 1        | 74.3                        | 2570 (AUC <sub>0-t</sub> )   | 2310                              | 9.39                        | 483 (AUC <sub>0-t</sub> )    | NC                                |
| ZX008 0.8 mg/kg Single Dose                         | 1505 Part 2 Fasted | 56.6                        | 1430 (AUC <sub>0-t</sub> )   | 1580                              | 16.4                        | 838 (AUC <sub>0-t</sub> )    | 776                               |
| ZX008 0.8 mg/kg Single Dose                         | 1505 Part 2 Fed    | 58.8                        | 1470 (AUC <sub>0-t</sub> )   | 1630                              | 16.0                        | 828 (AUC <sub>0-t</sub> )    | 846                               |
| ZX008 0.4 mg/kg Single Dose                         | 1604               | 28.6                        | 650 (AUC <sub>0-t</sub> )    | 673                               | 11.7                        | 691 (AUC <sub>0-t</sub> )    | 798                               |
| ZX008 0.4 mg/kg Single Dose + CBD                   | 1604               | 30.8                        | 922 (AUC <sub>0-t</sub> )    | 935                               | 8.3                         | 528 (AUC <sub>0-t</sub> )    | 542                               |
| ZX008 0.4 mg/kg Single Dose                         | 1904               | 31.8                        | 712 (AUC <sub>0-t</sub> )    | 725                               | 10.9                        | 710 (AUC <sub>0-t</sub> )    | 740                               |
| ZX008 0.4 mg/kg Single Dose + fluvoxamine           | 1904               | 38.8                        | 1479 (AUC <sub>0-t</sub> )   | 1447                              | 6.1                         | 478 (AUC <sub>0-t</sub> )    | 523                               |
| ZX008 0.4 mg/kg Single Dose                         | 1904               | 32.7                        | 668 (AUC <sub>0-t</sub> )    | 681                               | 11.0                        | 650 (AUC <sub>0-t</sub> )    | 669                               |
| ZX008 0.4 mg/kg Single Dose + paroxetine            | 1904               | 37.0                        | 1199 (AUC <sub>0-t</sub> )   | 1233                              | 7.8                         | 545 (AUC <sub>0-t</sub> )    | 580                               |
| ZX008 0.4 mg/kg Single Dose                         | 1904               | 35.8                        | 872 (AUC <sub>0-t</sub> )    | 894                               | 10.7                        | 725 (AUC <sub>0-t</sub> )    | 768                               |
| ZX008 0.4 mg/kg Single Dose + rifampin              | 1904               | 21.2                        | 362 (AUC <sub>0-t</sub> )    | 373                               | 11.9                        | 361 (AUC <sub>0-t</sub> )    | 372                               |
| ZX008 15 mg BID                                     | 1603               | 44.8                        | 478 (AUC <sub>0-tau</sub> )  | NC                                | 24.1                        | 269 (AUC <sub>0-tau</sub> )  | NC                                |
| ZX008 60 mg BID                                     | 1603               | 234                         | 2493 (AUC <sub>0-tau</sub> ) | NC                                | 102                         | 1141 (AUC <sub>0-tau</sub> ) | NC                                |
| ZX008 0.4 mg/kg Single Dose (healthy subjects)      | 1902               | 26.6                        | 658 (AUC <sub>0-t</sub> )    | 669                               | 12.4                        | 811 (AUC <sub>0-t</sub> )    | 851                               |
| ZX008 0.4 mg/kg Single Dose (severe renal impaired) | 1902               | 32.0                        | 1234 (AUC <sub>0-t</sub> )   | 1260                              | 9.8                         | 914 (AUC <sub>0-t</sub> )    | 966                               |

表 2.7.2-41 fenfluramine 及び norfenfluramine の PK パラメータ（幾何平均値）（続き）

| Dose                                                                           | Study                            | Fenfluramine                |                             |                                   | Norfenfluramine             |                            |                                   |
|--------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------------|-----------------------------|----------------------------|-----------------------------------|
|                                                                                |                                  | C <sub>max</sub><br>(ng/mL) | AUC<br>(ng*h/mL)            | AUC <sub>0-inf</sub><br>(ng*h/mL) | C <sub>max</sub><br>(ng/mL) | AUC<br>(ng*h/mL)           | AUC <sub>0-inf</sub><br>(ng*h/mL) |
| ZX008 0.4 mg/kg Single Dose<br>(healthy subjects)                              | 1903                             | 26.1                        | 664 (AUC <sub>0-t</sub> )   | 685                               | 9.1                         | 640 (AUC <sub>0-t</sub> )  | 639                               |
| ZX008 0.4 mg/kg Single Dose<br>(mild hepatic impaired)                         | 1903                             | 31.0                        | 1296 (AUC <sub>0-t</sub> )  | 1357                              | 7.2                         | 753 (AUC <sub>0-t</sub> )  | 840                               |
| ZX008 0.4 mg/kg Single Dose<br>(moderate hepatic impaired)                     | 1903                             | 30.2                        | 1418 (AUC <sub>0-t</sub> )  | 1458                              | 5.9                         | 667 (AUC <sub>0-t</sub> )  | 834                               |
| ZX008 0.4 mg/kg Single Dose<br>(severe hepatic impaired)                       | 1903                             | 33.7                        | 1893 (AUC <sub>0-t</sub> )  | 1900                              | 5.0                         | 569 (AUC <sub>0-t</sub> )  | 487                               |
| <b>Dravet Syndrome Patients (PopPK Model)</b>                                  |                                  |                             |                             |                                   |                             |                            |                                   |
| ZX008 0.2 mg/kg/day (Max: 30 mg/day)                                           | Study 1                          | 18.5                        | 375 (AUC <sub>0-24</sub> )  | NC                                | 9.60                        | 220 (AUC <sub>0-24</sub> ) | NC                                |
| ZX008 0.8 mg/kg/day (Max: 30 mg/day)                                           | Study 1                          | 68.0                        | 1390 (AUC <sub>0-24</sub> ) | NC                                | 37.8                        | 872 (AUC <sub>0-24</sub> ) | NC                                |
| ZX008 0.2 mg/kg/day (Max: 20 mg/day)<br>+ STP with CLB and/or VPA <sup>a</sup> | Study 2 <sup>b</sup><br>Cohort 2 | 48.0                        | 999 (AUC <sub>0-24</sub> )  | NC                                | 5.78                        | 135 (AUC <sub>0-24</sub> ) | NC                                |
| ZX008 0.5 mg/kg/day (Max: 20 mg/day)<br>+ STP with CLB and/or VPA <sup>a</sup> | Study 2 <sup>b</sup><br>Cohort 2 | 146                         | 3150 (AUC <sub>0-24</sub> ) | NC                                | 15.1                        | 357 (AUC <sub>0-24</sub> ) | NC                                |
| ZX008 0.2 mg/kg/day (Max: 30 mg/day)                                           | Study 3 <sup>c</sup>             | 17.4                        | 348 (AUC <sub>0-24</sub> )  | NC                                | 10.6                        | 243 (AUC <sub>0-24</sub> ) | NC                                |
| ZX008 0.8 mg/kg/day (Max: 30 mg/day)                                           | Study 3 <sup>c</sup>             | 64.5                        | 1290 (AUC <sub>0-24</sub> ) | NC                                | 33.4                        | 763 (AUC <sub>0-24</sub> ) | NC                                |

Abbreviations: AUC = area under the plasma concentration-time curve; AUC<sub>0-24</sub> = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours; 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 0 to the last measured concentration; AUC<sub>0-tau</sub> = area under the plasma concentration-time curve over a dosing interval, tau; BID = twice daily (in 2 divided doses); CBD = cannabidiol; CLB = clobazam; C<sub>max</sub> = peak plasma drug concentration; CSR = clinical study report; ICPD = Institute for Clinical Pharmacodynamics; Max = maximum; NC = not calculated; PK = pharmacokinetic(s); PopPK = population pharmacokinetic(s); STP = stiripentol; US = United States; VPA = valproic acid.

<sup>a</sup> Summary statistics are calculated using the PopPK model, in Study 2 PK samples were drawn during the transition phase at a steady-state dose of 0.2 mg/kg/day.

<sup>b</sup> Study 1504 was identified as “Study 2” in the US product label. Therefore, Study 1504 was renamed as Study 2.

<sup>c</sup> This study was originally labeled as Study 2 but was relabeled as Study 3 in order to avoid confusion with Study 2 (which was originally labeled as Study 1504).

Source: ICPD Report 00445-3 Table 5, ICPD Report 00445-6 (Amendment 1) Table 5 and Table 6, Study 1505 CSR Table 21, Table 14.2.2.1.1.1, and Table 14.2.2.1.1.2, Study 1603 CSR Table 7 and Table 9, Study 1604 CSR Tables 14.2.2.1 and Table 14.2.2.2, Study 1803 CSR Table 7, Table 8, Table 9, Table 12, Table 13 and Table 14, Study 1902 CSR Table 14.2.2.1 and Table 14.2.2.2, Study 1903 CSR Table 14.2.3.1 and Table 14.2.3.2 and Study 1904 CSR Table 14.2.2.1, Table 14.2.2.2, Table 14.2.2.3, Table 14.2.2.4, Table 14.2.2.5, and Table 14.2.2.6

### 2.7.2.3.1.1 吸収

ZX008 経口投与後、fenfluramine は良好に吸収されて全身に循環する。fenfluramine は、初回通過効果を受け、経口バイオアベイラビリティは 68%~83%、 $T_{\max}$  は 3~5 時間である (Bever 1997; Redux US NDA 20-344; Richards 1985; 2.7.2.2.1.5 項; 2.7.2.2.2.1 項)。1505 試験で、ZX008 単回投与後の fenfluramine の血漿中濃度 ( $C_{\max}$ ) は投与後 3 時間以内にピークに達した。fenfluramine は高溶解性、高膜透過性である。正式な Biopharmaceutics Classification System (BCS) の評価を実施していないが、fenfluramine は BCS クラス 1 に該当すると推定される (2.5.2)。

食事は fenfluramine 及び norfenfluramine の  $C_{\max}$ 、 $T_{\max}$  及び AUC に影響を及ぼさなかった。fenfluramine hydrochloride を最高用量 (15 mg [経口服液剤の ZX008 6 mL] 1 日 2 回) で投与したとき、消化管の容量中その pH 全域で完全に溶解している。このように fenfluramine は溶解性が高いため、消化管内 pH を変化させる薬剤の併用によって fenfluramine の吸収が影響を受ける可能性は低い。

### 2.7.2.3.1.2 分布

fenfluramine は吸収された後、全身に分布し、特に脳、腎臓、肝臓、胆汁及び尿中に高濃度で検出される (Pinder 1975)。霊長類では、fenfluramine は胎盤を通過することから、羊水中に高濃度で検出される (Gilbert 1971)。

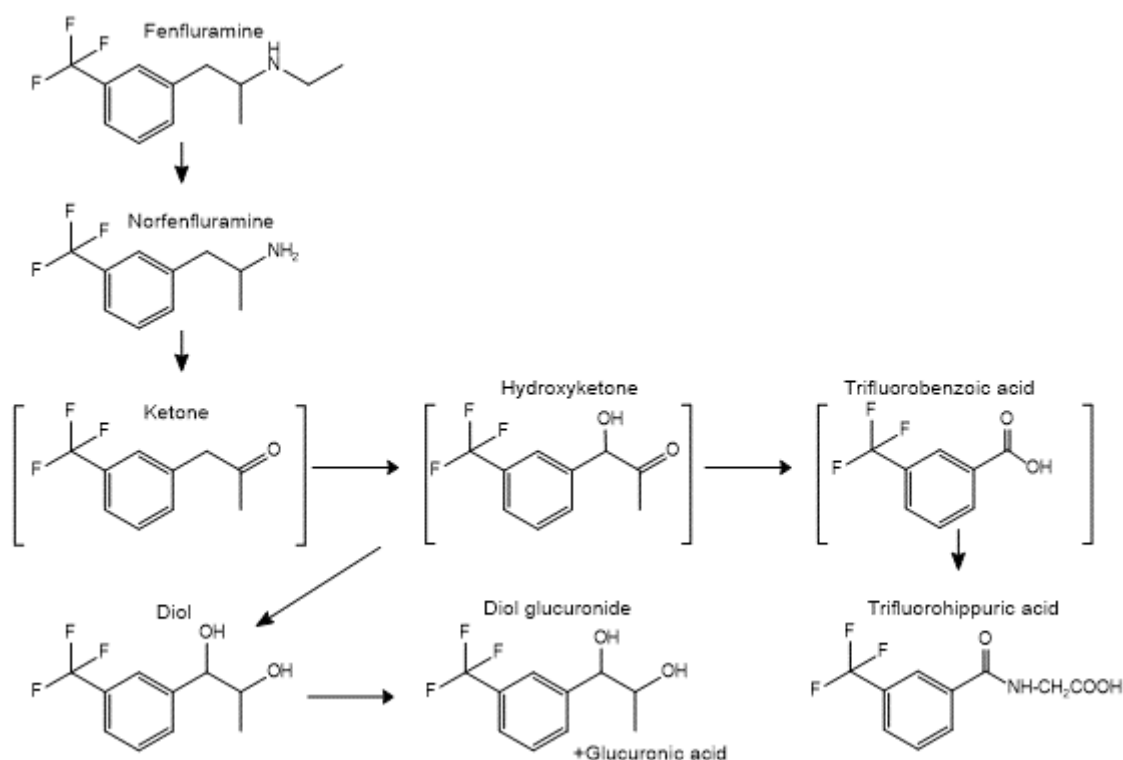
ヒトでは、fenfluramine の in vitro での血漿タンパク結合率の平均値は、10 ng/mL で 44.8%、100 ng/mL で 50.1%であった。norfenfluramine の in vitro での血漿タンパク結合率の平均値は、10 ng/mL で 49.7%、100 ng/mL で 48.0%であった (2.7.2.2.3.1 項)。

### 2.7.2.3.1.3 代謝

#### 2.7.2.3.1.3.1 代謝物

ヒトでの fenfluramine の代謝経路は公表文献に示されている。fenfluramine は N-脱エチル化を経て norfenfluramine (活性代謝物) となり、さらに代謝されて極性代謝物となり、尿中に排泄される。ヒト肝ミクロソーム及び CYP 酵素の発現系を用いた複数の試験によると、fenfluramine は norfenfluramine へ定量的に代謝されることから、fenfluramine の代謝では、いずれの経路でも第一段階として norfenfluramine が生成され则认为られる (2.7.2.2.3.6 項)。ヒトに fenfluramine hydrochloride を 1 mg/kg の用量で経口投与したところ、4 種類の代謝物及び未変化体の fenfluramine が尿中から回収された。norfenfluramine は、酸化的に脱アミノ化されてケトン体になり、さらに C-酸化を経てヒドロキシケトン体及びジオール体に変換され则认为られる (Brownsill 1991)。ヒトでの fenfluramine の推定代謝経路を図 2.7.2-14 に示す。

図 2.7.2-14 fenfluramine の推定代謝経路



Adapted from: [Brownsill 1991](#)

### 2.7.2.3.1.3.2 代謝経路

in vitro では、fenfluramine は主に CYP1A2、CYP2B6 及び CYP2D6 で代謝され、さらに CYP2C9、CYP2C19 及び CYP3A4/5 でも代謝される。norfenfluramine は、いずれの CYP 酵素に対しても強力な基質ではないと考えられるが、in vitro では CYP1A2、CYP2B6、CYP2C19 及び CYP2D6 によって代謝される。fenfluramine 及びその主要代謝物である norfenfluramine には、複数の消失経路があることから、1 つの経路が阻害されても、fenfluramine 又は norfenfluramine のクリアランスに顕著な変化が生じる可能性は低い。これらの経路のうち、1 つ以上の経路が阻害された場合の影響を臨床試験 (2.7.2.2.1 項) 及び母集団 PK モデリング (2.7.2.3.2.1 項) で評価した。その結果、1 つの経路が阻害されても、fenfluramine 及び norfenfluramine のクリアランスに顕著な変化が生じる可能性は低いという結論が裏付けられた。

### 2.7.2.3.1.4 排泄

放射能標識した fenfluramine を経口投与すると、その投与量の大半は尿中に未変化体 fenfluramine、norfenfluramine 又はその他の代謝物の放射性標識体として回収され ([Marchant 1992](#); [Bruce 1968](#))、糞中には少量しか排泄されなかった。fenfluramine 及び norfenfluramine がどの程度排泄されるかは、尿中 pH に依存する。通常、投与量の 3%~10% が fenfluramine、3%~14% が norfenfluramine として排泄される。若年男性被験者 4~7 例を対象としたごく小規模の試験によると、fenfluramine 及び norfenfluramine の排泄率は尿が酸性の場合に上昇し、アルカリ性の場合に低下する ([Beckett 1967](#))。

### 2.7.2.3.1.5 用量比例性

曝露量の実測値並びに母集団 PK モデル及び PBPK モデルに基づいたシミュレーションから事後に推定した曝露量を用いて、ZX008 の PK の用量比例性を評価した。実測データ及びモデルシミュレーションでは、いずれも用量比例性から臨床的に重要な逸脱が生じる可能性は低いことが示唆された。1603 試験で ZX008 60 mg 1 日 2 回の反復経口投与（60 例）と、ZX008 15 mg 1 日 2 回の反復経口投与（59 例）を比較したところ、 $AUC_{0-\tau}$  の平均値の比は fenfluramine で 5.2

（表 2.7.2-19）、norfenfluramine で 4.2（表 2.7.2-20）であった。試験 1 及び試験 3 から事後に推定した PK 曝露量を用いて算出した、ZX008 を比例用量（0.2 mg/kg/日又は 0.8 mg/kg/日）で投与したときの曝露量の比は約 4 であった（表 2.7.2-23 及び表 2.7.2-24）。PBPK モデルに基づいたシミュレーション（ICPD Report 00445-3 Table 10）では、in vitro で認められた CYP2D6 による代謝の飽和が説明されており（2.7.2.2.3.5 項に記載）、曝露量は用量比を若干上回って上昇すると予想されている。同モデルでは、0.2 mg/kg/日及び 0.8 mg/kg/日の両用量を投与した仮想被験者では、定常状態の  $AUC_{0-24}$  の用量間の幾何平均比は 4.28 であった（完全な用量比例性を示す値である 4.00 をわずかに上回った）。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。

### 2.7.2.3.2 薬物相互作用

#### 2.7.2.3.2.1 ZX008 に及ぼす他剤の影響

健康被験者及びドラベ症候群患者を対象とした DDI 試験を含む臨床試験の PK データ、並びに母集団 PK 及び PBPK モデルによるアプローチを合わせて用い、他剤が fenfluramine 及び norfenfluramine の PK パラメータに及ぼす影響を明らかにした。fenfluramine は複数の経路を経て排泄されることから、1 つの経路が阻害されても、その PK に及ぼす影響は比較的小さいものと予想された。したがって、DDI の可能性を評価するための戦略として、まず STP レジメンによる「最悪の場合」のシナリオを検討した。臨床試験データとともに、モデリング&シミュレーションを合わせて用いた結果、STP レジメンとの相互作用の大半が STP によるものであると考えられた。また、各 CYP 酵素による阻害の影響も評価した。その詳細を以降の項に示す。

##### 2.7.2.3.2.1.1 スチリペントール、クロバザム及びバルプロ酸の影響

STP レジメンが 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 試験で検討した。

1505 試験パート 1 の結果、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 項）。1803 試験の結果、STP レジメン（STP/CLB）は、fenfluramine 及び norfenfluramine の PK に顕著な影響を及ぼし、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ることが示された（2.7.2.2.1.1 項）。1803 試験で ZX008 を STP レジメン（STP/CLB）併用下で投与したとき、fenfluramine 及び norfenfluramine の全身曝露量の変化量は日本人被験者と白人被験者で同

程度であった。また、上記並びに 2.7.2.2.5.3.1 項及び 2.7.2.3.2.1.1 項に示すとおり、これらの変化は試験 1 (ZX008 0.2 mg/kg/日 [最高用量 30 mg/日]) 及び試験 2 コホート 2 (ZX008 0.2 mg/kg/日 [最高用量 20 mg/kg/日]、STP レジメン併用下) でみられた変化と同程度であった。したがって、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、申請予定の用量調節は日本人患者にも適用可能である。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、ZX008 と STP レジメンとの相互作用の大きさのさらなるデータが得られた (2.7.2.2.2.3 項)。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 モデルに使用し、試験 2 コホート 2 (ZX008 を STP 並びに CLB 及び／又は VPA と併用) の ZX008 の用量 (0.5 mg/kg/日、最高用量 20 mg/日) 選択に使用した。

臨床試験で測定した PK データ、母集団 PK モデル及び PBPK モデル並びに文献を通して、fenfluramine 及び norfenfluramine の PK に対する VPA、CLB 及び STP の個別の影響を明らかにした。以降に示すとおり、ZX008 との DDI の主要因となる薬剤は 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 に対して個別に顕著な影響を及ぼさなかった。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に対しては、ZX008 の用量を最高用量 0.5 mg/kg/日 (最高用量 20 mg/日) 1 日 2 回投与に調節することが推奨される。

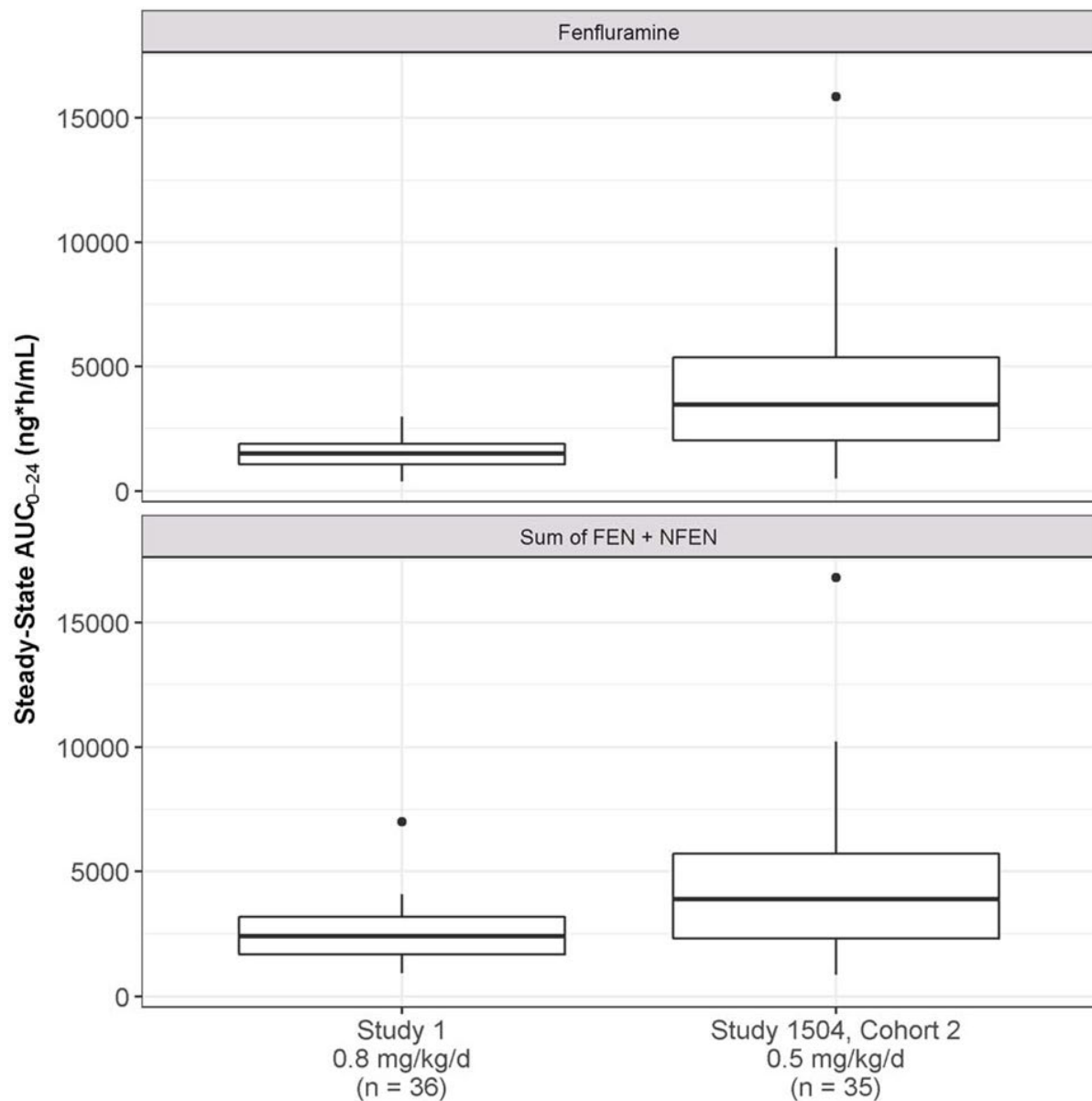
#### 2.7.2.3.2.1.2 スチリペントールの影響

STP は ZX008 と STP レジメンとの DDI の要因となる薬剤である (図 2.7.2-16)。STP は、fenfluramine の代謝に関与する 6 つの酵素すべてを阻害する (2.7.2.2.5.3.1 項)。さらに、第 III 相試験の PK データとともに、in vitro データ及び PBPK モデルを解析したところ、VPA 及び CLB は、いずれも fenfluramine 又は norfenfluramine の PK に顕著な影響は及ぼさないことが示された (2.7.2.3.2.1.3 項及び 2.7.2.3.2.1.4 項)。

母集団 PK モデリングで ZX008 の用量を一定として、試験 1 (ZX008 0.2 mg/kg/日 [最高用量 30 mg/日]) 及び試験 2 コホート 2 (ZX008 0.2 mg/kg/日 [最高用量 20 mg/日]、STP レジメン併用) の定常状態での曝露量を比較した結果、ZX008 を STP レジメン併用で投与した場合、fenfluramine の AUC が約 166%増加 (2.7 倍) し、norfenfluramine の AUC が 39%減少することが示された (ICPD Report 00445-3 Table 5)。また、試験 1 の高用量群 (ZX008 0.8 mg/kg/日 [最高用量 30 mg/日]、STP 非併用) 及び試験 2 コホート 2 (ZX008 0.5 mg/kg/日 [最高用量 20 mg/日]、STP レジメン併用) での曝露量を比較した結果、STP は CLB 及び VPA の併用、非併用を問わず、fenfluramine の AUC を約 127%増加 (2.3 倍) させる一方、norfenfluramine の曝露量を約 60%減少させると推定された (図 2.7.2-15)。

試験 2 コホート 2 で検討した用量は上記に示す曝露量の増加を伴うものの、安全性 (2.7.4) 及び有効性 (2.7.3) が示されている。また、ZX008 を STP レジメン (STP/CLB) 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様であった (2.7.2.2.1.1 項)。以上から、STP を併用する患者では、CLB 及び／又は VPA の併用、非併用を問わず、ZX008 の用量を 0.5 mg/kg/日、最高用量 20 mg/日とするのが適切である。

図 2.7.2-15 fenfluramine 及び norfenfluramine の定常状態での  $AUC_{0-24}$   
(母集団 PK モデル、試験 1 及び試験 2<sup>a</sup> コホート 2)

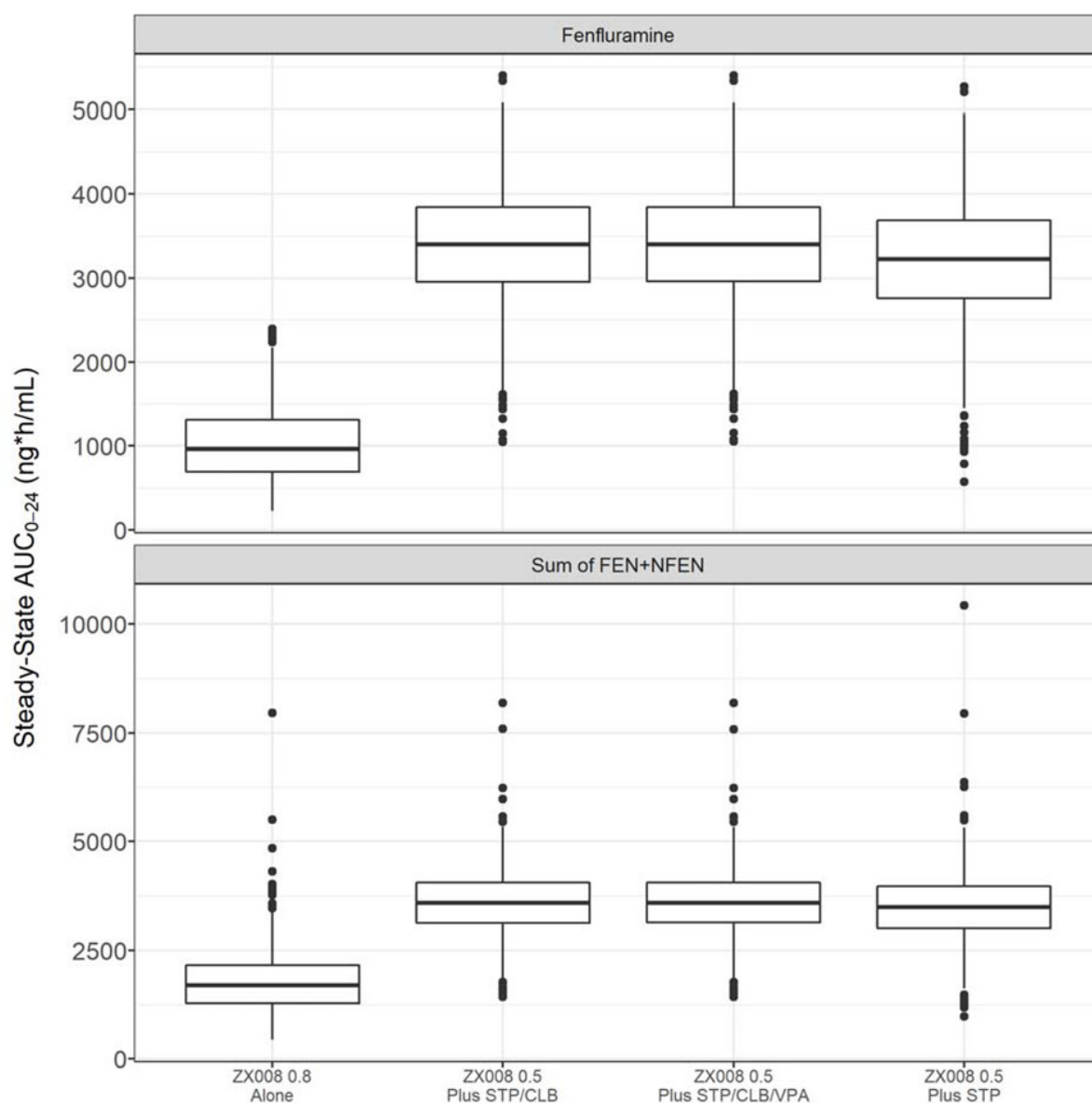


Abbreviations:  $AUC_{0-24}$  = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours; FEN = fenfluramine; ICPD = Institute for Clinical Pharmacodynamics; NFEN = norfenfluramine; PK = pharmacokinetic(s); US = United States.

<sup>a</sup> Study 1504 was identified as “Study 2” in the US product label. Therefore, Study 1504 was renamed as Study 2.

Source: ICPD Report 00445-3 Figure 15

図 2.7.2-16 ZX008 を単独投与並びに ZX008 0.5 mg/kg/日を種々の条件 (+ STP、+ STP/CLB、+ STP/CLB/VPA) で併用投与したときの定常状態の  $AUC_{0-24}$  (PBPK モデル)



Abbreviations:  $AUC_{0-24}$  = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours; CLB = clobazam;

FEN = fenfluramine; ICPD = Institute for Clinical Pharmacodynamics; NFEN = norfenfluramine;

PBPK = physiologically-based pharmacokinetic(s); STP = stiripentol; VPA = valproic acid.

ZX008 doses described in mg/kg/day

Source: ICPD Report 00445-3 Figure 26

### 2.7.2.3.2.1.3 バルプロ酸の影響

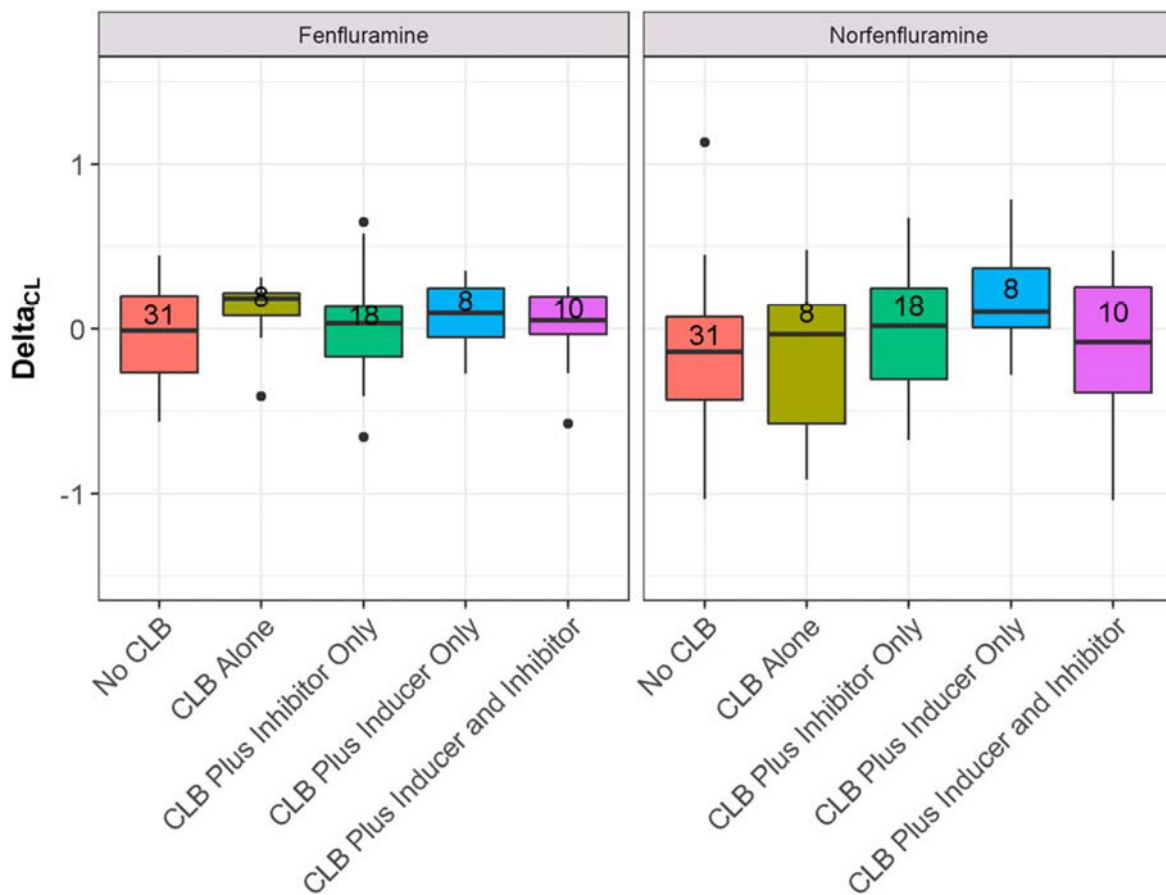
データから、VPA が fenfluramine 及び norfenfluramine の PK に顕著な影響を及ぼす可能性は低いことが示されている。これは文献だけでなく、VPA の添付文書からも強く裏付けられている。VPA は一部の CYP 分子種 (CYP2C9、CYP2A6 及び CYP2C19 [Wen 2001])、エポキシド加水分解酵素及びグルクロン酸転移酵素 (DEPAKENE 米国添付文書 2020) に対して弱い阻害を示すが、VPA が併用薬に及ぼす影響はわずかであり、臨床上の影響は最小限である。例外として、

VPA とラモトリギンとの顕著な相互作用（VPA によってラモトリギンの AUC が 165%増加 [DEPAKENE 米国添付文書 2020]、ラモトリギンの消失半減期が約 2 倍延長 [デパケン錠 日本添付文書 2020]）が報告されているが、これは VPA がラモトリギンのグルクロン酸抱合を阻害する結果生じたものであり、fenfluramine 及び norfenfluramine には影響しない。VPA 併用下で見られるフェニトイン及びフェノバルビタールの曝露量増加は、おそらく VPA の CYP2C9 に対する弱い阻害作用及び血漿タンパク結合の置換に起因することが複数の報告で示唆されている (Perucca 1980; Pisani 1981; Levy 1982)。高タンパク結合率の薬剤に対する VPA のタンパク結合の置換に起因する影響は、タンパク結合率が低い（約 50%）fenfluramine 及び norfenfluramine には該当しないと考えられる。

また、ZX008 と VPA の併用投与が fenfluramine 及び norfenfluramine の PK に影響を及ぼす可能性を、母集団 PK モデルにより試験 1 から推定した各被験者の PK パラメータを用いて評価した (ICPD Report 00445-3 Figure 19~21)。いずれの併用投与群も例数がやや少ないものの、母集団のクリアランス平均値と各被験者に当てはめたクリアランス推定値との差 ( $\Delta_{CL}$ ) (従属変数として、異なる用量間や試験間での直接比較に使用できる) の分布では、VPA 非併用例と VPA 併用例で同様であり、被験者に投与されたその他の併用薬の組み合わせの影響は認められなかった。また、定常状態での  $AUC_{0-24}$  及び  $C_{max}$  の分布でも、fenfluramine 及び norfenfluramine の曝露量は VPA 非併用例と VPA 併用例で重複した。以上の結果、VPA は ZX008 を投与したときの fenfluramine 及び norfenfluramine の PK に顕著な影響を及ぼさないという結論が裏付けられる。

#### 2.7.2.3.2.1.4 クロバザムの影響

CLB は CYP2D6 の阻害剤である (Onfi 米国添付文書 2021)。CYP2D6 は、fenfluramine の代謝に関与する最も重要な 3 つの CYP 酵素のうちの 1 つである。CLB の併用投与が fenfluramine 及び norfenfluramine の PK に影響を及ぼす可能性を、母集団 PK モデルにより試験 1 から推定した個々の被験者の PK パラメータを用いて評価した (ICPD Report 00445-3)。いずれの併用投与群でも例数がやや少ないものの、 $\Delta_{CL}$  の分布は、CLB 非併用例と CLB 併用例との間で同様であり (図 2.7.2-17)、被験者に投与されたその他の併用薬の組み合わせの影響は認められなかった。これは、CLB 併用例の薬物クリアランスに体系的な差はないことを示唆しており、臨床的に重要な DDI を生じないと考えられる。図 2.7.2-18 及び図 2.7.2-19 に示すように、定常状態での  $AUC_{0-24}$  及び  $C_{max}$  の分布は、いずれも低用量 (0.2 mg/kg/日) の併用投与群で顕著に重複している。高用量 (0.8 mg/kg/日) 群では、CLB 非併用例の曝露量は、CLB 単剤又は CLB とその他の阻害剤 1 剤を ZX008 と併用した被験者 12 例と比較するとやや低かった。CLB 併用例でも fenfluramine 及び norfenfluramine のクリアランス ( $\Delta_{CL}$ ) は同様であった (図 2.7.2-17) ことを考慮すると、この所見は、例数が比較的少なかったことや、fenfluramine 及び norfenfluramine の曝露量に影響する可能性のあるその他の要因 (体重や、30 mg/日を最高用量として投与された実際の用量 [mg] など) に起因する可能性がある。全体として、母集団 PK モデルから事後に推定したパラメータを検討した結果、CLB の併用投与はドラベ症候群患者に ZX008 を投与したときの fenfluramine 及び norfenfluramine の PK に臨床的に重要な影響を及ぼさないことが示された。

図 2.7.2-17 CLB の併用投与別に比較した  $\Delta_{CL}$  の分布 (試験 1 のみ)

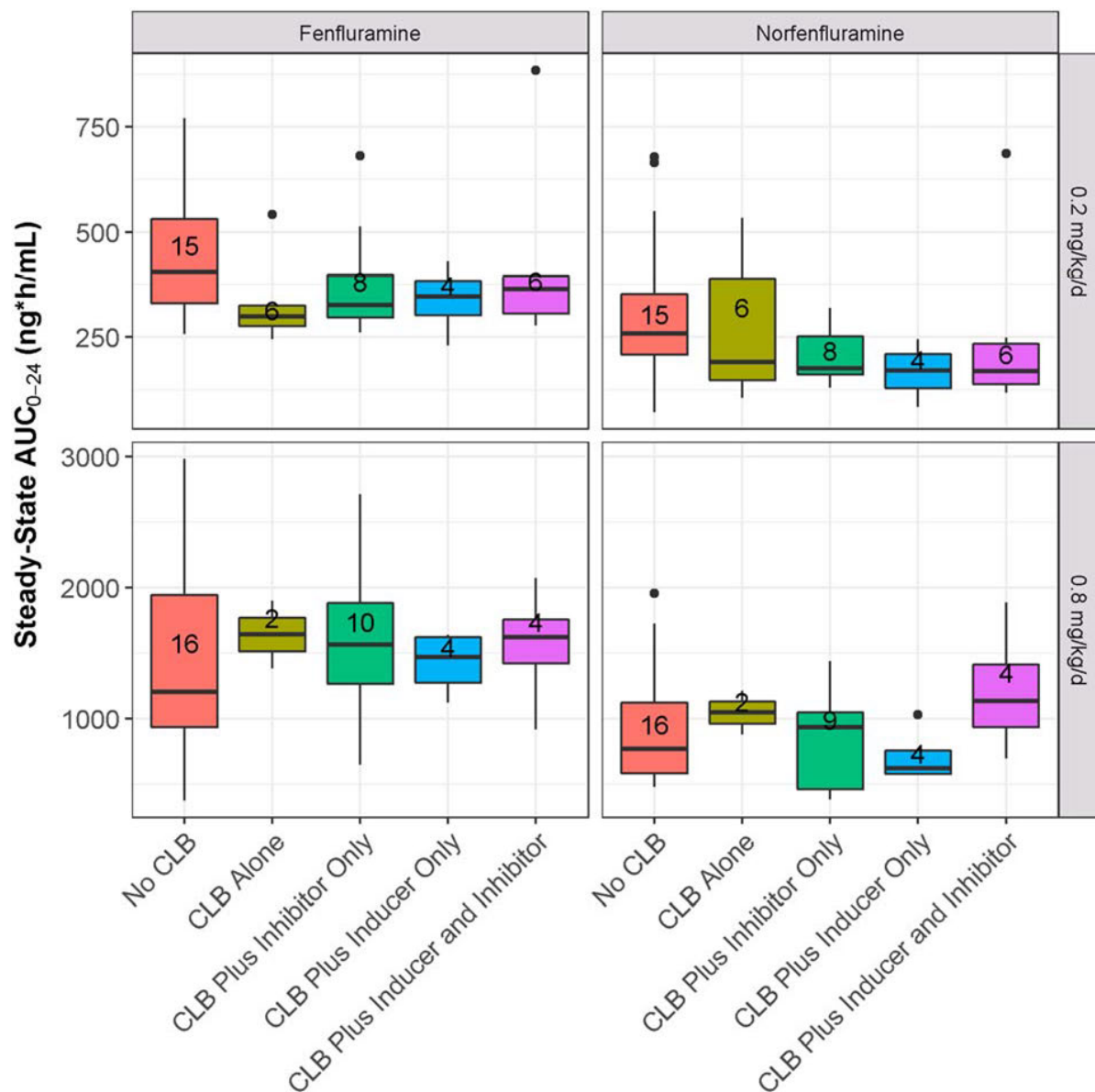
Abbreviations: CLB = clobazam; ICPD = Institute for Clinical Pharmacodynamics; VPA = valproic acid.

Note: The sample size in each group is provided within the box; whiskers indicate variability (minimum, maximum) outside the upper and lower quartiles.

Note: Three  $\Delta_{CL}$  values below -2 were excluded from this plot to allow better visualization of trends (2 from 1 subject who only received concomitant topiramate and one from another subject who was on CLB, VPA, fluconazole, and chlorpheniramine in addition to ZX008).

Note:  $\Delta_{CL}$  is the difference between the population mean clearance and the subject's individual fitted estimate of clearance, a dependent variable that can be used to directly compare results across doses and studies.

Source: ICPD Report 00445-3 Figure 16

図 2.7.2-18 CLB の併用投与別に比較した定常状態の  $AUC_{0-24}$  の分布（試験 1 のみ）

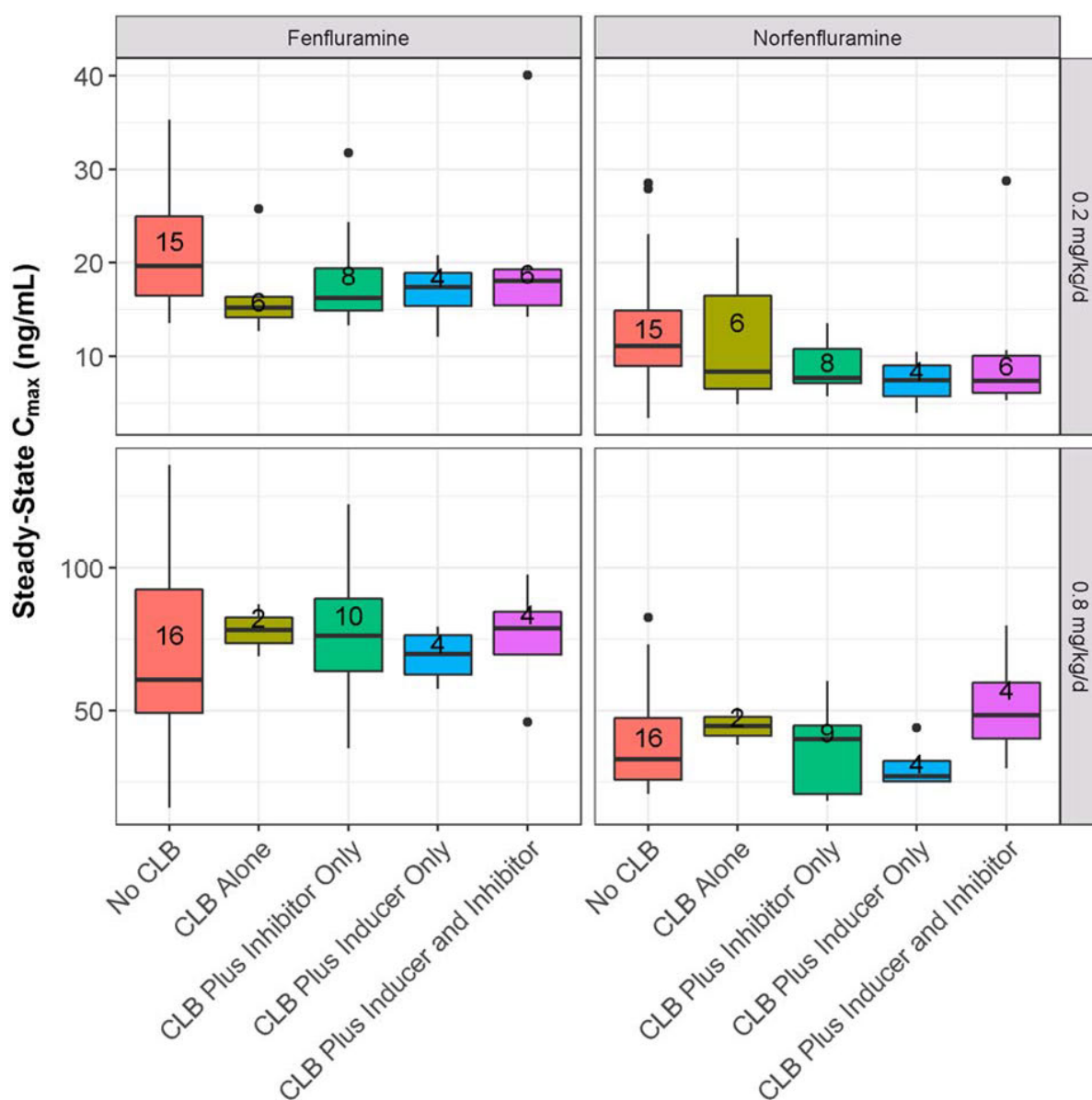
Abbreviations:  $AUC_{0-24}$  = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours; CLB = clobazam;

$C_{max}$  = peak plasma drug concentration; ICPD = Institute for Clinical Pharmacodynamics; VPA = valproic acid.

Note: The sample size in each group is provided within the box; whiskers indicate variability (minimum, maximum) outside the upper and lower quartiles.

Note: One subject had aberrantly high norfenfluramine exposure and was excluded from these plots for visualization purposes (██████████  $AUC_{0-24}$  = 5198 ng\*h/mL and  $C_{max}$  = 218 ng/mL for ZX008 plus CLB/VPA/chlorpheniramine).

Source: ICPD Report 00445-3 Figure 17

図 2.7.2-19 CLB の併用投与別に比較した定常状態の  $C_{\max}$  の分布（試験 1 のみ）

Abbreviations:  $AUC_{0-24}$  = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours; CLB = clobazam;

$C_{\max}$  = peak plasma drug concentration; ICPD = Institute for Clinical Pharmacodynamics; VPA = valproic acid.

Note: The sample size in each group is provided within the box; whiskers indicate variability (minimum, maximum) outside the upper and lower quartiles.

Note: One subject had aberrantly high norfenfluramine exposure and was excluded from these plots for visualization purposes (██████████  $AUC_{0-24}$  = 5198 ng·h/mL and  $C_{\max}$  = 218 ng/mL for ZX008 plus CLB/VPA/chlorpheniramine).

Source: ICPD Report 00445-3 Figure 18

さらに、PBPK モデリングの結果、CLB 単剤（30 kg 以下の患者では 20 mg/日、30 kg 超の患者では 40 mg/日）を ZX008 と併用投与したとき、fenfluramine の AUC は約 30%増加、norfenfluramine の AUC は 8%増加したが、(2.7.2.5.3.1 項)、これらの曝露量の変化は小さく、臨床的に重要な変化ではなかった。この結論は、曝露-反応解析によって裏付けられた (2.7.2.3.5 項)。同解析では、fenfluramine の曝露量の変化が著しく増大した場合にも、有害事象のプロファイルには影響はないと予想された。

全体として、臨床試験の PK 及び PK モデリングの結果、CLB は fenfluramine 又は norfenfluramine に対する臨床的に重要な相互作用薬ではなく、ZX008 を CLB と併用投与する際に、ZX008 の用量調節は不要であることが裏付けられた。

#### 2.7.2.3.2.1.5 Cannabidiol の影響

CBD は、ZX008 を投与される患者で使用される可能性がある。in vitro で、CBD は、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP3A4 に対して可逆性の競合阻害を示し ( $IC_{50}$  は 10  $\mu$ M 未満)、CYP1A2 及び CYP3A4 に対して時間依存的な阻害を示す。fenfluramine は、これらの CYP 酵素の一部に対する基質であるため、CBD によって fenfluramine の代謝が抑制された結果、fenfluramine の濃度が上昇する可能性がある。そのため、健康被験者を対象とした臨床試験で ZX008 と CBD との DDI を検討した。

1604 試験で、CBD/THC (CBD 400 mg/THC 20 mg 1 日 2 回) を ZX008 (0.4 mg/kg) 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 DDI を検討した。試験の結果から、CBD/THC と ZX008 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 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、THC が関与する可能性は低い。

1604 試験では、CBD を反復投与したことから、相互作用は最悪の場合に相当する。CBD の併用投与によって増加した fenfluramine の曝露量 (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。この結論は、曝露-反応解析によって裏付けられている (2.7.2.3.5 項)。同解析によれば、fenfluramine の曝露量の変化が著しく増大した場合でも、有害事象のプロファイルには影響はないと予想される。したがって、ZX008 を CBD と併用投与したときに ZX008 の用量調節は推奨されない。

#### 2.7.2.3.2.1.6 その他の CYP 阻害剤の影響

1904 試験で、ZX008 をフルボキサミン (CYP1A2 阻害剤) と併用投与したとき、ZX008 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 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) 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、試験 2 コホート 2 でドラベ症候群患者を対象に 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。

さらに、1505 試験、1604 試験及び 1803 試験の結果で示されるとおり、さまざまな CYP 酵素（CYP1A2、CYP2B6 及び CYP2D6）の遺伝子型によって PK に変化が生じることはなかった（2.7.2.2.4 項）。

総合的に判断すると、ZX008 を CYP1A2 又は CYP2D6 の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。

#### 2.7.2.3.2.1.7 CYP 誘導剤の影響

1904 試験では、ZX008 をリファンピン（CYP2B6 誘導剤）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 AUC が約 60%減少、C<sub>max</sub> が約 40%低下し、norfenfluramine の AUC が約 50%減少、C<sub>max</sub> が約 13%上昇した。

fenfluramine のクリアランスに関与する CYP 酵素分子種（CYP1A2、CYP2B6 及び CYP2D6）に基づく、酵素誘導のリスクは比較的低い。まず、CYP1A2 は主に喫煙によって誘導されるが、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。次に、CYP2B6 は一部の抗てんかん薬（カルバマゼピン及びフェニトインなど）によって誘導される可能性があるが、これらの薬剤はナトリウムチャネルを遮断する特性を有することから、ドラベ症候群では禁忌である。最後に、CYP2D6 は誘導されない。

総合的に判断すると、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 の増量を考慮する必要がある。ただし、ZX008 の用量は 1 日最高用量の 2 倍を超えてはならない。

#### 2.7.2.3.2.1.8 薬物トランスポーター阻害剤の影響

fenfluramine 及び norfenfluramine は、いずれも P-gp、BCRP、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 又は MATE2-K の重要な基質ではないことから、これらのトランスポーターの阻害剤が fenfluramine 又は norfenfluramine の PK に影響を及ぼす可能性は低い（2.7.2.2.3.10 項及び 2.7.2.2.3.11 項）。

#### 2.7.2.3.2.2 ZX008 が他剤に及ぼす影響

##### 2.7.2.3.2.2.1 CYP 酵素の阻害

2.7.2.2.3.8 項に示すとおり、in vitro で、fenfluramine 及び norfenfluramine は CYP2D6 に対して弱い阻害を示し、IC<sub>50</sub> はそれぞれ 4.7 µM 及び 16 µM であった。fenfluramine の CYP1A2、

CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9 及び CYP2C19 に対する  $IC_{50}$  はいずれも 60  $\mu M$  超であり、CYP3A4/5 に対する  $IC_{50}$  は 600  $\mu M$  超であった。norfenfluramine の CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP3A4/5 に対する  $IC_{50}$  はいずれも 100  $\mu M$  超であった。検討したいずれの CYP 酵素に対しても、fenfluramine 又は norfenfluramine による時間依存的（すなわち、NADPH 非依存的）阻害、あるいは代謝依存的（すなわち、阻害率の上昇には時間と NADPH の双方を要する）阻害を示す所見は認められなかった。

fenfluramine 及び norfenfluramine の CYP2D6 に対する弱い阻害作用は、臨床上重要ではないと予想される。その理由として、FDA が発行した DDI ガイドライン（[FDA 2020](#)）に示されている、メカニズムに基づく静的薬物速度論モデルによる算出結果によれば、ZX008 の申請最高用量（0.8 mg/kg/日、1 日 2 回投与）では、fenfluramine 及び norfenfluramine はいずれも CYP 酵素に対する阻害作用をほとんど示さず、CYP2D6 に対する R 値はそれぞれ 1.15 及び 1.01 であったことが挙げられる（R 値が 1.25 未満であれば相互作用の可能性は低いため、DDI を評価する臨床試験は不要である）。

#### 2.7.2.3.2.2.2 CYP 酵素の誘導

[2.7.2.2.3.9](#) 項に示すとおり、凍結保存ヒト肝細胞の初代培養系では、CYP1A2 の mRNA 値に対する fenfluramine 及び norfenfluramine の影響はいずれもわずかに認められるか認められなかったが、CYP2B6 及び CYP3A4 の mRNA 値には上昇が認められた。CYP3A4 の mRNA 値上昇は本試験の陽性対照による上昇の 20%未満であった。10  $\mu M$  までの濃度の fenfluramine で処理したとき、CYP2B6 の mRNA 値に対する影響はわずかであった。より高濃度では、培養肝細胞の 3 系中 2 系で CYP2B6 の mRNA 値に上昇（2 倍超の変化）が認められたが、陽性対照のフェノバルビタールによる上昇の 29.1%であった。このように、fenfluramine 及び norfenfluramine は、いずれも CYP 酵素に対する誘導作用をほとんど示さず、CYP2B6 に対する R 値は 0.8 超であった（R 値が 0.8 超であれば相互作用の可能性は低いため、DDI を評価する臨床試験は不要である）。

#### 2.7.2.3.2.2.3 薬物トランスポーターの阻害

fenfluramine 及び norfenfluramine は、P-gp、BCRP、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1、MATE2-K、OATP1B1 及び OATP1B3 に対して顕著な阻害を示さず（ $IC_{50}$  は 9  $\mu M$ ～300  $\mu M$  超）、またいずれも P-gp、BCRP、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K の重要な基質ではなかった（[2.7.2.2.3.10](#) 項及び [2.7.2.2.3.11](#) 項）。

#### 2.7.2.3.2.2.4 三環系抗うつ薬

これまでに、デシプラミンと fenfluramine の併用投与（[Price 1990](#)）、並びにイミプラミン及びデシプラミンと fenfluramine の併用投与（[Fogelson 1997](#)）に伴う臨床での DDI に関する症例研究が報告されている。定常状態での抗うつ薬の血漿中濃度は fenfluramine の併用投与によって上昇すると報告されており、fenfluramine は、三環系抗うつ薬の代謝に関与する酵素を 1 種類以上阻害すると考えられていた。しかし、FDA の DDI ガイドライン（[FDA 2020](#)）に準じてより包括的な評価を実施したところ（[2.7.2.2.3.8](#) 項及び [2.7.2.2.3.9](#) 項）、fenfluramine 及び norfenfluramine は、CYP 酵素に対して顕著な阻害又は誘導作用を示さないと予想された。

---

### 2.7.2.3.3 薬力学

#### 2.7.2.3.3.1 fenfluramine 及び norfenfluramine の受容体への結合及び機能活性

fenfluramine は、セロトニン（5-ヒドロキシトリプタミン [5-HT]）のトランスポーターに結合してシナプス前終末に取り込まれ、シナプス前終末でセロトニンの放出を促すとともに、再取り込みを阻害する。その結果、シナプス中のセロトニンが増加し、セロトニン受容体の活性化が促進される。fenfluramine は、5-HT<sub>2A</sub> 及び 5-HT<sub>2C</sub> 受容体に結合し、その作動薬として作用するが、5-HT<sub>1A</sub>、5-HT<sub>2B</sub>、5-HT<sub>5</sub>、5-HT<sub>6</sub> 又は 5-HT<sub>7</sub> 受容体には結合しない。また、5-HT<sub>1D</sub>、5-HT<sub>1B</sub> 及び 5-HT<sub>1E</sub> 受容体には低親和性である (Rothman 2000)。norfenfluramine は、5-HT<sub>2A</sub>、5-HT<sub>2B</sub> 及び 5-HT<sub>2C</sub> 受容体に結合し、その作動薬として作用するが、5-HT<sub>1A</sub>、5-HT<sub>5</sub> 及び 5-HT<sub>6</sub> 受容体に対しては活性を示さない。5-HT<sub>7</sub> 受容体には中等度の活性を有し、5-HT<sub>1D</sub>、5-HT<sub>1B</sub> 及び 5-HT<sub>1E</sub> 受容体には低親和性である (Rothman 2000)。機能アッセイで fenfluramine がシグマ-1 受容体の正のモジュレーターであることが示された。別の *in vitro* 及び *in vivo* の薬理試験からも fenfluramine がシグマ-1 の正のモジュレーターであることが確認された。これらの試験から、fenfluramine は抗痙攣活性に関与するシグマ-1 受容体の正の調節作用を有することが示された (2.6.2)。

#### 2.7.2.3.3.2 fenfluramine 及び norfenfluramine の受容体占有

雌のアカゲザル 3 頭に fenfluramine を 5 mg/kg の用量で投与し、fenfluramine 及び norfenfluramine の受容体占有率を検討した。fenfluramine の受容体占有率は、5-HT<sub>2A</sub> 受容体で 3.4%、5-HT<sub>2B</sub> 受容体で 4.3%、5-HT<sub>2C</sub> 受容体で 5.5%、5-HT<sub>1B</sub> 受容体で 9.9%であった。norfenfluramine の受容体占有率は、5-HT<sub>2A</sub> 受容体で 1.8%、5-HT<sub>2B</sub> 受容体で 45.2%、5-HT<sub>2C</sub> 受容体で 7.2%、5-HT<sub>1B</sub> 受容体で 1.9%であった (Yang 2017)。次に実施した試験では、雌のヒヒ 2 頭に fenfluramine を 1 mg/kg の用量で静脈内投与及び雄のアカゲザル 1 頭に fenfluramine を 5 mg/kg の用量で静脈内投与し、fenfluramine の 5-HT<sub>1B</sub> 受容体占有率を検討した。5-HT<sub>1B</sub> 受容体占有率は、2 頭のヒヒではそれぞれ 25%及び 29%、アカゲザルでは 42%であった (Cosgrove 2011)。

#### 2.7.2.3.3.3 ドラベ症候群での fenfluramine の作用機序

*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及び複数のげっ歯類の発作モデルを用いて、fenfluramine の抗痙攣作用の作用機序を検討した。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促すことによって 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）の作動薬及びシグマ-1 受容体の正のモジュレーターとして作用する (2.6.2)。

#### 2.7.2.3.3.4 その他の薬剤又は基質との薬力学的相互作用

fenfluramine は、セロトニントランスポーターの基質であり、シナプスへのセロトニン放出を促す。そのため、他のセロトニン作動薬との相互作用により、セロトニン症候群のリスクを上昇させる可能性がある。Richelson の報告によれば、実臨床で fenfluramine と選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (SSRI) との相互作用はみられていない (Richelson 1994)。

---

### 2.7.2.3.3.5 体重減少

fenfluramine は、当初は成人の肥満治療のための食欲抑制薬として承認され、広く市販されていた。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)。

Integrated Summary of Safety (ISS) 解析での二重盲検投与期では、プラセボ投与被験者に比べて ZX008 投与被験者で食欲減退 (ZX008 群 34.4% [42/122 例]、プラセボ群 8.3% [7/84 例]) 及び体重減少 (ZX008 群 9.0% [11/122 例]、プラセボ群 1.2% [1/84 例]) の有害事象の発現割合が高かった。試験 3 では、体重減少の有害事象の発現割合に用量依存性が認められた (ZX008 0.8 mg/kg/日群 : 8.3% [4/48 例]、ZX008 0.2 mg/kg/日群 : 2.2% [1/46 例]、プラセボ群 : 0% [0/48 例]) (2.7.4.2.2)。ZX008 の高用量投与では、最初に体重減少が増加し、用量依存性が認められたが、体重がベースラインの 7%以上減少した被験者の、ISS 解析での二重盲検投与期及び非盲検継続投与期の体重の経時的な変化のプロットの結果では、小児集団で予測されるとおり、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)。

### 2.7.2.3.3.6 心拍数で補正した QT 間隔

ZX008 を治療量及び治療量を超える用量で反復投与したとき、QTcF に延長は認められない。1603 試験では、ZX008 を治療量 (1 回用量 15 mg を 1 日 2 回) 及び治療量を超える用量 (60 mg を 1 日 2 回) で反復投与したとき、ホルター ECG 解析による ECG パラメータ (心拍数、PR 間隔、QRS 間隔、QT 間隔、QTcB、QTcF 及び RR 間隔) の平均値は基準範囲内のままであった。

ZX008 を 15 mg 1 日 2 回又は 60 mg 1 日 2 回の用量で投与したとき、投与後のすべての時点で QTcF の最小二乗平均値が減少した。プラセボ投与との最小二乗平均値の差 (ddQTcF) は、ZX008 15 mg 1 日 2 回投与で -10.08 ~ -6.71 msec、ZX008 60 mg 1 日 2 回投与で -9.61 ~ -4.72 msec であった。いずれの用量でも、プラセボ投与との差 (ddQTcF) の 90% CI の上限値がすべての評価時点で 0 msec を下回り (最大値 -0.41 msec)、ZX008 が QT 間隔を延長しないことが示された。

ZX008 60 mg 1 日 2 回投与後の C<sub>max</sub> の平均値は、fenfluramine で 234 ng/mL、norfenfluramine で 102 ng/mL であった。血漿中 fenfluramine 及び norfenfluramine 濃度に対して ddQTcF をプロットした散布図で、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。

以上から、fenfluramine は、15 mg 1 日 2 回又は 60 mg 1 日 2 回の用量で投与したとき、QTc 又はその他の ECG パラメータの平均値に影響はみられなかった。また、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。

### 2.7.2.3.4 内因性要因の影響

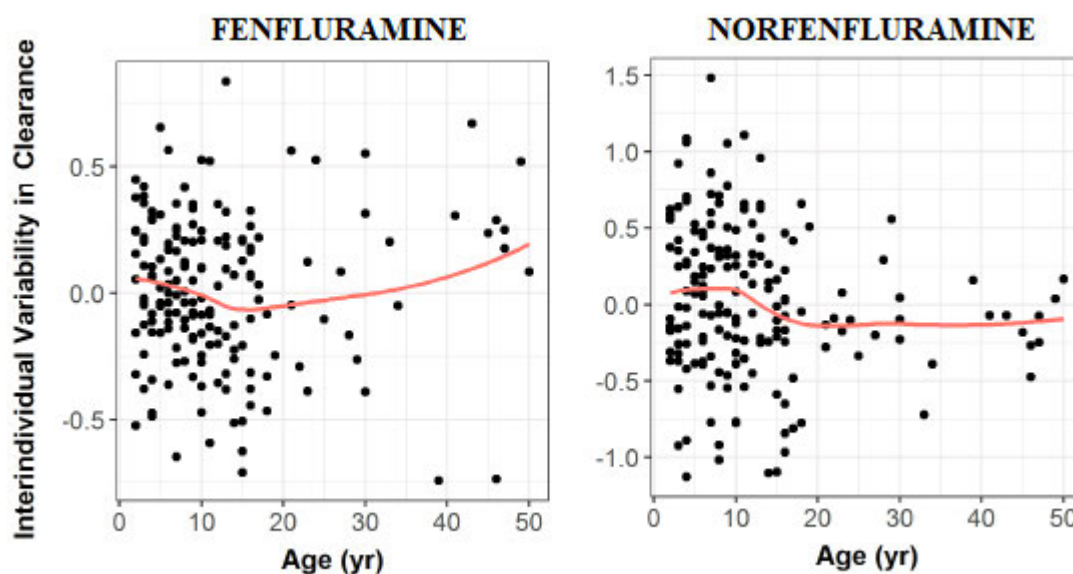
母集団 PK 解析により事後に推定した曝露量を用いて、患者の内因性要因 (年齢、性別及び人種など) の影響を評価した。推定した曝露量 (AUC<sub>0-24,ss</sub> など) を年齢別及び性別で比較すること

により、fenfluramine 及び norfenfluramine の曝露量を評価した。必要に応じて、文献から得られたデータを要約した。

#### 2.7.2.3.4.1 年齢

頑健性の高い母集団 PK モデルで、成人及び 2 歳以上の小児での fenfluramine 及び norfenfluramine の PK が記述された。成人及び 2 歳以上の小児を対象とした第 I 相及び第 III 相試験のデータを用いた母集団 PK モデルの構築時に、PK に及ぼす共変量効果を検討した。体重及び STP の影響を考慮した検討で、年齢は fenfluramine 及び norfenfluramine のクリアランスの被験者間変動に対する統計学的に有意な共変量ではなかった (ICPD Report 00445-1; 図 2.7.2-20)。

図 2.7.2-20 fenfluramine 及び norfenfluramine のクリアランスの被験者間変動と年齢との関係



Abbreviations: ICPD = Institute for Clinical Pharmacodynamics; PK = pharmacokinetic(s).

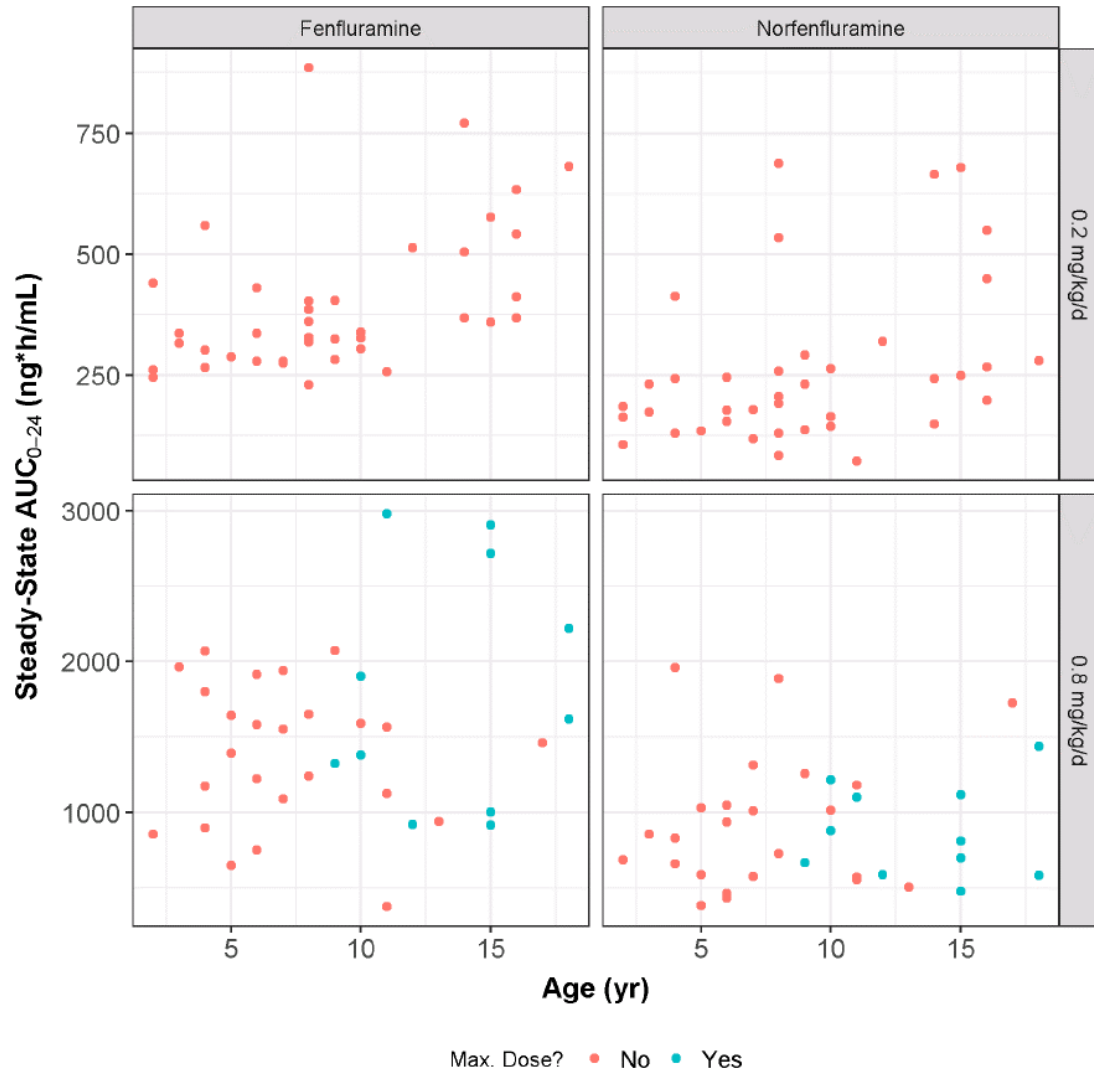
Note: Black circles represent the difference between the individual PK estimates and the population mean estimate for a given subject (i.e., the individual “etas”) based upon the fit of the final population PK model. The red lines are loess smoothers through the data.

Source: ICPD Report 00445-1, Figure 13 and Figure 14.

構築した母集団 PK モデルで、第 III 相試験に組み入れられた各患者の定常状態での血漿中濃度－時間データは的確に予測された。図 2.7.2-21 及び図 2.7.2-22 に示すとおり、試験 1 の fenfluramine 及び norfenfluramine の  $AUC_{0-24}$  及び  $C_{max}$  は第 III 相試験の全年齢層で同様であった。注意すべき点として、ZX008 0.8 mg/kg/日投与の高年齢（12～18 歳）の小児被験者の多くは、体重 37.5 kg 超であったため、最高用量 30 mg/日で投与された（図中、緑の点で示す）。これらの被験者では、低年齢の小児（体重 37.5 kg 以下の可能性が高い 2～12 歳の小児）に ZX008 0.8 mg/kg/日を投与する場合と比べて、実質的な投与量が ZX008 0.8 mg/kg/日より少ないが、年齢にかかわらず、fenfluramine 及び norfenfluramine の曝露量は同様であった（fenfluramine 及び

norfenfluramine の  $AUC_{0-24}$  及び  $C_{max}$  を図 2.7.2-21 及び図 2.7.2-22 に示した最高用量 30 mg/日の被験者と 0.8 mg/kg/日の被験者で比較した p 値はすべて 0.2 より大きかった。

図 2.7.2-21 実測値に母集団 PK モデルを当てはめて算出した定常状態の  $AUC_{0-24}$  と年齢との関係（試験 1 のみ）

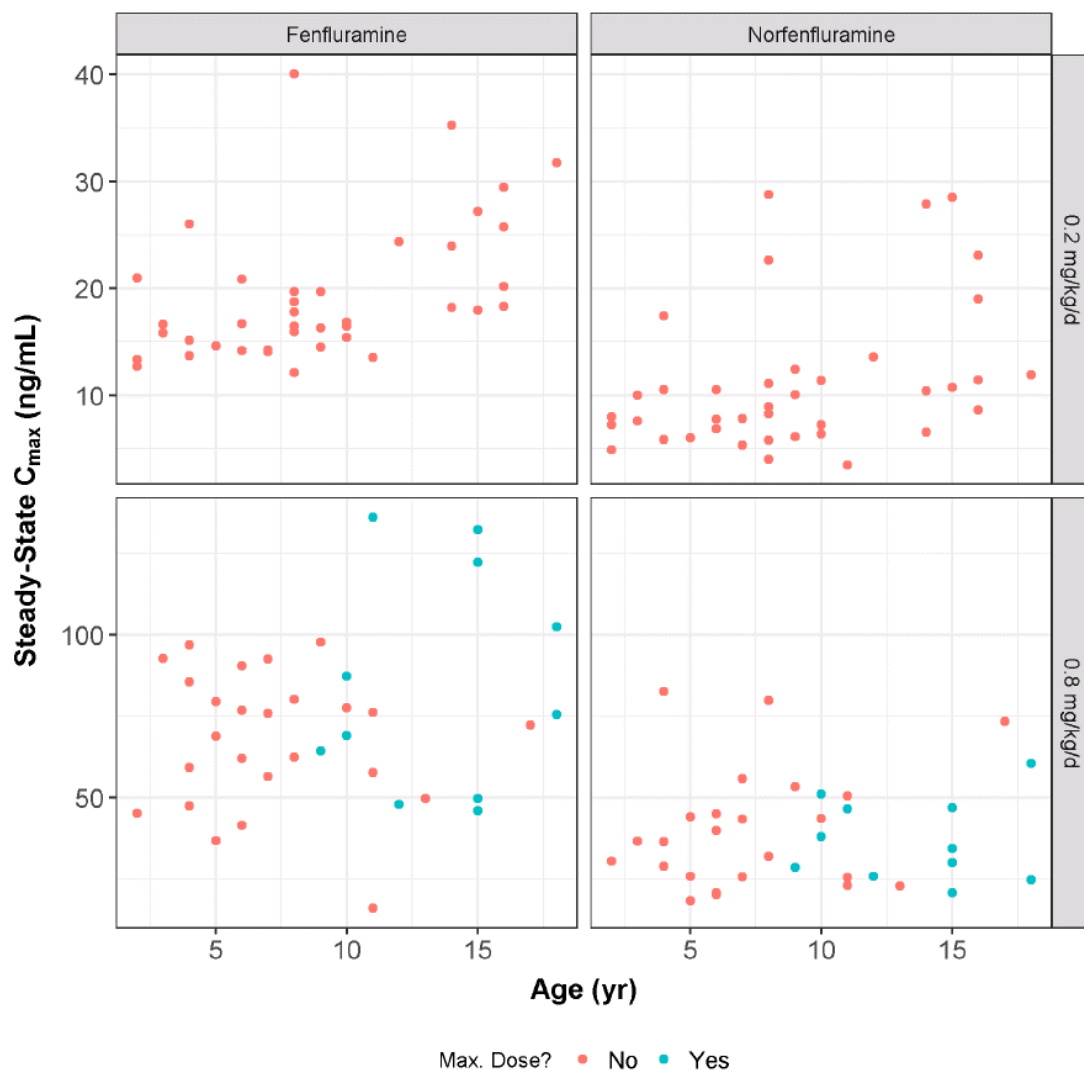


Abbreviations:  $AUC_{0-24}$  = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours; ICPD = Institute for Clinical Pharmacodynamics; Max = maximum; PK = pharmacokinetic(s).

Note: One subject had aberrantly high norfenfluramine exposure and is excluded from these plots for visualization purposes (age = 11 years, dose = 0.8 mg/kg/day and  $AUC_{0-24}$  = 5197 ng\*h/mL).

Source: ICPD Report 00445-3, Figure 3

図 2.7.2-22 実測値に母集団 PK モデルを当てはめて算出した定常状態の  $C_{\max}$  と年齢との関係  
(試験 1 のみ)



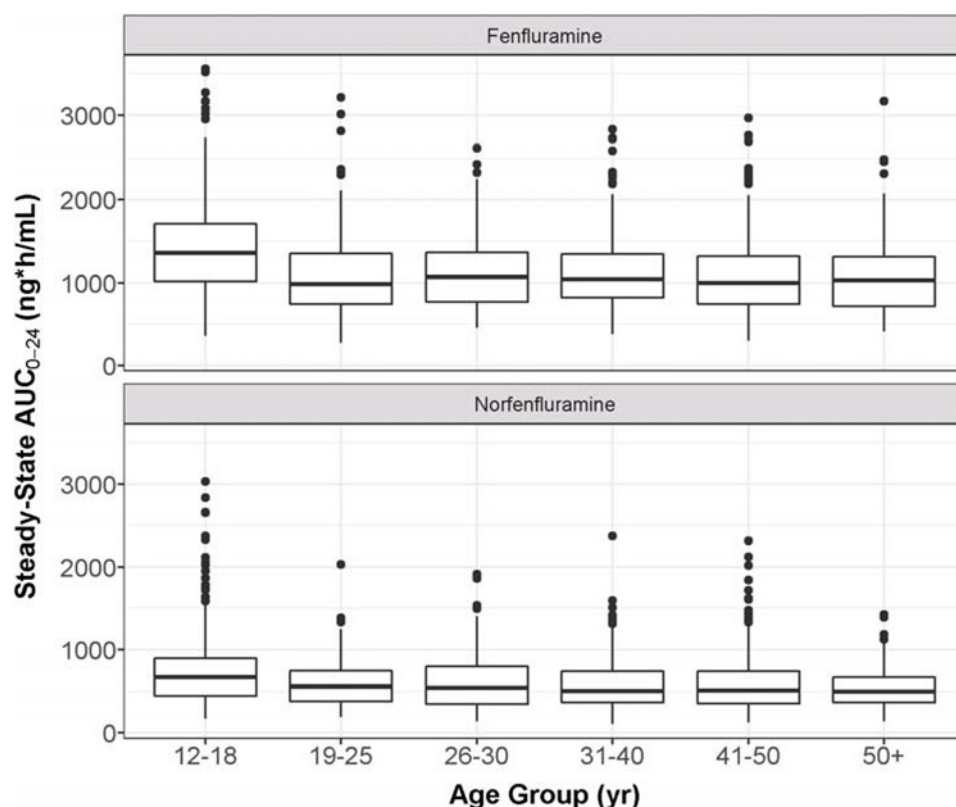
Abbreviations:  $C_{\max}$  = peak plasma drug concentration; ICPD = Institute for Clinical Pharmacodynamics; Max = maximum; PK = pharmacokinetic(s).

Note: One subject had aberrantly high norfenfluramine exposure and is excluded from these plots for visualization purposes (age = 17 years, dose = 0.8 mg/kg/day, and  $C_{\max}$  = 218 ng/mL).

Source: Report ICPD 00445-1, Figure 4

さらに、母集団 PK モデルを用いて、第 I 相及び第 III 相試験の全年齢層にわたって、ドラベ症候群の仮想被験者での fenfluramine 及び norfenfluramine の  $AUC_{0-24}$  (定常状態) を推定した。すべての被験者に ZX008 0.8 mg/kg/日 (最高用量 30 mg/日) を投与した。図 2.7.2-23 に示すとおり、モデルベースシミュレーションから、ZX008 を申請用法・用量で投与したとき、fenfluramine 及び norfenfluramine の曝露量は、青年及び若年成人と成人とで同程度であると推定された。

図 2.7.2-23 12 歳以上の被験者を対象とした定常状態での fenfluramine の  $AUC_{0-24}$  推定値の分布を示す箱ひげ図（母集団 PK モデルを用いたシミュレーション）



Abbreviations:  $AUC_{0-24}$  = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours; ICPD = Institute for Clinical Pharmacodynamics; PK = pharmacokinetic(s).

Source: ICPD Report 00445-3 Figure 5

これらの解析結果から、fenfluramine 及び norfenfluramine の PK は幅広い年齢層（2～55 歳）で同様であることが示された。

fenfluramine 及び norfenfluramine の PK が成人と小児で同様であることは、fenfluramine の PK に影響を及ぼす経路の成熟が寄与すると考えられる。胃内容排出速度は生後 6～8 ヶ月以内に成人の値に近づくと考えられている (Beneditti 2003)。また、腸管輸送時間が、速放性液剤である ZX008 の吸収に影響する可能性は低い。in vitro での fenfluramine 及び norfenfluramine のヒト血漿タンパク結合率は約 50%であり、薬物濃度に依存しない。そのため、アルブミン、 $\alpha$ -1 酸性糖タンパク質、血漿グロブリンなどの結合する血漿タンパク質の成熟の差が循環血中の遊離型の fenfluramine 及び norfenfluramine の濃度に影響を及ぼす可能性は低い。Kearns らによる古い概説 (Kearns 2003) では、in vitro での研究に基づき、ある種の CYP 酵素の成熟遅延が極めて低年齢の小児での薬剤のクリアランスを低下させる可能性があることが考察されているが、in vivo での小児データを含む最近の研究では、fenfluramine の代謝に主に関与する CYP1A2、CYP2B6 及び CYP2D6 などの CYP 酵素の活性は 1 歳前に成人の値に達することが示されている (Upreti 2016)。体格で標準化した腎機能も 1 歳前に成人の値に達することが予測されており (Hogg 2003; Rhodin 2009)、1～2 歳の間に成人の GFR 値 ( $120 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ ) に達する。

成人のドラベ症候群患者の発作に対する治療薬としての ZX008 を裏付ける有効性データを 2.7.3.3.6 に示す。また、曝露－反応解析の結果から、ZX008 の PK と有効性との間に相関が認められ、幅広い範囲の曝露量で ZX008 の安全性が認められた (2.7.2.3.5 項)。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 (ICPD Report 00445-3) から、成人での ZX008 の使用が支持される。したがって、成人での ZX008 の有効性を、小児での有効性に基づいて PK と関連づけて推測す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。

さらに、成人と青年で適応症が一致する 92 品目の製品のレビューによると (Momper 2013)、これらのうち 87 品目 (94.5%) で成人及び青年患者の用法・用量が同じである。

その他、限定的ではあるが、fenfluramine 及び norfenfluramine の血漿中濃度のデータが、成人を対象とした文献 (Campbell 1971; Caccia 1985) 及び自閉症の小児を対象とした文献 (Beeghly 1987; Ekman 1989; Stern 1990) で報告されている。これらの試験では例数が少なく、定常状態の血漿中濃度の被験者間変動は大きかった。小児試験では、PK 解析用の採血の時期が規定されておらず、定量的な比較はできないが、評価の完全性を保つため、小児試験のデータも対象とした。

Zogenix 社の臨床試験で得られた PK データの解析によると、成人と青年の血漿中濃度が同様であることから裏付けられているように、ZX008 を体重に基づく用量 (mg/kg) で、1 日用量に上限を設けて投与した場合、検討した年齢層全体 (2 歳以上) で一定の曝露量が得られた。

#### 2.7.2.3.4.2 性別

母集団 PK モデルを同モデルの構築に使用した測定データに当てはめることによって得られた事後に推定した PK パラメータを用いて、性別の影響を評価した (ICPD Report 00445-3)。

試験 1 で、定常状態の AUC<sub>0-24</sub> 及び C<sub>max</sub> の分布は男女間で顕著に重複していた。性別は 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かった。fenfluramine 及び norfenfluramine の PK は男女間で一致していた。

#### 2.7.2.3.4.3 体重/Body Mass Index

母集団 PK 解析の結果、fenfluramine 及び norfenfluramine の PK パラメータには、患者の体重との関連がみられた (ICPD Report 00445-1) が、体重に基づき ZX008 の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推定された。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と PK 曝露量は、幅広い範囲の BMI (12.3~35 kg/m<sup>2</sup>) で一定であった (ICPD Report 00445-3)。これらのデータから、体重に基づく用量で最高用量 30 mg/kg として投与したとき、幅広い範囲の BMI で一定の曝露量が得られると考えられる。

---

裏付けとなる文献データは限られている。dexfenfluramine 及び dexnorfenfluramine の PK を肥満健康被験者と非肥満健康被験者で比較した試験では、 $C_{\max}$ 、 $T_{\max}$ 、クリアランス又は  $t_{1/2}$  に顕著な差は認められなかった (Cheymol 1995)。分布容積は非肥満健康被験者と比べて肥満被験者で大きかったが、除脂肪組織中の分布は、脂肪組織中と同程度であった (Cheymol 1995)。

#### 2.7.2.3.4.4 人種／民族

民族間の比較試験 (1803 試験) の結果、STP 及び CLB の併用下／非併用下で ZX008 を投与したときの fenfluramine 及び norfenfluramine の曝露量に、日本人被験者と白人被験者で統計学的な差はみられなかった。本試験で ZX008 の安全性が確認され、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既知の有害事象と同様であった。さまざまな人種での CYP 酵素の遺伝子多型の影響は十分に検討されている (Mizutani 2003; Zhou 2017 など)。母集団 PK モデルにより評価したところ、fenfluramine 及び norfenfluramine の PK に及ぼす人種及び民族の影響はみられないことが示されたが、白人以外及び日本人の被験者数が少なかった

(fenfluramine 及び norfenfluramine の PK を解析した被験者 464 例のうち、大多数は白人で日本人ドラベ症候群患者は 7 例のみであった) ため、評価に限界がある。1505 試験及び 1603 試験の被験者の CYP 遺伝子型から予測した表現型に基づき、fenfluramine 及び norfenfluramine の PK を評価した結果、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C19、CYP2D6 又は CYP3A4 のさまざまな表現型でも PK に明らかな差はなかった。fenfluramine の代謝に関与する酵素の遺伝子多型は人種間で同様であり、その頻度のみが異なっている。したがって、曝露量の平均値は人種によって若干異なる可能性があるものの、曝露量の範囲は同様であると予想される。

1803 試験 (民族間の比較試験) の結果及びその他の解析結果から、日本人患者で用法・用量を変更する必要がないことが示された。

#### 2.7.2.3.4.5 腎機能障害

腎排泄は、fenfluramine 関連製剤の主要な排泄経路であり、投与量の 90%超が未変化体又は代謝物として尿中に排泄される (Marchant 1992)。臨床試験 (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 fenfluramine の  $C_{\max}$  が 20%上昇、 $AUC_{0-t}$  が 87%増加及び  $AUC_{0-inf}$  が 88%増加した。この fenfluramine の全身曝露量の増加の程度は試験 2 コホート 2 で ZX008 を STP と併用投与したときの全身曝露量の増加の程度と比べて小さいため、安全であると考えられる。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 の増加の程度は約 13% ( $C_{\max}$  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。1902 試験では、対象としたすべての被験者で ZX008 の忍容性が良好であり、重度の腎機能障害被験者で安全性に関わる問題は認められなかった。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いる (2.7.2.3.5 項)。同解析によれば、fenfluramine の曝露量の変化が著しく増大した場合にも、有害事象のプロファイルには影響はないものと予想される。末期の腎障害患者を対象に ZX008 を投与する試験は実施していない。fenfluramine 又は norfenfluramine が透析可能であるかは不明である。

#### 2.7.2.3.4.6 肝機能障害

fenfluramine は肝臓で代謝されるため、重度の肝機能障害患者では 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  $C_{max}$ 、 $AUC_{0-t}$  及び  $AUC_{0-inf}$  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（2.7.2.3.2.1.2 項）、b) ZX008 を CYP1A2 若しくは CYP2D6 の阻害剤と併用したとき（2.7.2.3.2.1.6 項）又は c) ZX008 を重度の腎機能障害被験者に投与したとき（2.7.2.3.4.5 項）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、臨床的に重要な変化と考えにくい。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。しかし、重度の肝機能障害患者では、腎機能障害を含む複数の疾患に罹患している割合が高く、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。

第 III 相試験で、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が、治験実施計画書で定義した基準に従って、試験 1、試験 2 及び試験 3 に軽度の肝機能障害被験者を組み入れた。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 及び試験 3 の軽度（ベースライン時の肝酵素及びビリルビンの値に基づいて定義）の肝機能障害被験者を対象に fenfluramine 及び norfenfluramine の全身曝露量を評価した（2.7.2.2.5.1 項及び 2.7.2.2.5.3.2 項）。ベースライン時に肝酵素（ALT/AST/ビリルビン）上昇のみられた被験者の大半は ULN の 1 倍超～1.5 倍以下のカテゴリであった。被験者数の少ない他のカテゴリ（すなわち、ULN の 1.5 倍超～2 倍以下、ULN の 2 倍超）の曝露量と比べて、ULN の 1 倍超～1.5 倍以下のカテゴリの曝露量は信頼性が高い。PK パラメータ（ $AUC_{0-24}$ 、 $C_{max}$  及び  $C_{min}$ ）の事後推定値から、fenfluramine 及び norfenfluramine の曝露量はベースライン時の ALT、AST 又はビリルビン値が ULN の 1 倍超～1.5 倍以下の被験者とベースライン時の肝機能が正常な被験者で同程度であることが示唆された。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）を有するドラベ症候群患者では、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）と比べて、検討した用量範囲（0.2 mg/kg/日～0.8 mg/kg/日）で 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（ICPD Report 00445-7）。また、試験 1、試験 2 及び試験 3 でベースライン時の ALT、AST 又はビリルビン値が ULN の 1.5 倍超であった被験者計 12 例（12 例中 4 例は Day 43 の PK 評価用試料採取時点で AST、ALT 又はビリルビン値が ULN

の 1.5 倍以下であった) では、Day 43 (Visit 8) の fenfluramine 及び norfenfluramine の血漿中濃度の上昇に傾向はみられなかった。ベースライン時に軽度肝機能障害に分類されたほとんどの被験者 (37 例) で、Day 43 の AST/ALT/ビリルビン値は ULN の範囲内であったことに留意するべきである。

ベースライン時に軽度の肝機能障害を有するドラベ症候群患者の有効性のデータを 2.7.3 に、安全性のデータを 2.7.4 に示す。

#### 2.7.2.3.4.7 妊婦及び授乳婦

現時点では、妊娠中の女性での fenfluramine に関する文献情報は得られていない。fenfluramine 及び norfenfluramine がヒトの乳汁に移行するかは不明であるが、dexfenfluramine は授乳ラットの乳汁に移行することが知られている (Redux US NDA 20-344; 2.6.6.6.1.7.5)。

#### 2.7.2.3.4.8 CYP 遺伝子型／表現型

CYP1A2、CYP2B6、CYP2C19、CYP2D6 又は CYP3A4 の遺伝子型から予測した CYP 表現型は、いずれも fenfluramine の PK に顕著な影響を及ぼさなかった。これは、遺伝子多型のある CYP 酵素が個別に阻害されても、fenfluramine の PK に顕著な影響を及ぼす可能性が低いことを示すさらなるエビデンスである。また、民族間の比較試験の結果から、白人被験者及び日本人被験者ではいずれも、CYP 代謝表現型は fenfluramine の PK に明らかな影響を及ぼさないことが示唆された (2.7.2.2.4 項)。

#### 2.7.2.3.5 曝露－反応解析

曝露－反応関係を評価するため、第 III 相試験 2 試験 (試験 1 及び試験 2 コホート 2) のデータを併合した (計 194 例、うちプラセボ投与 84 例、ZX008 投与 110 例 [0.2 mg/kg/日 39 例、0.8 mg/kg/日 36 例、0.5 mg/kg/日 35 例])。試験中の T+M 期に収集されたデータのみを用いて、有効性及び安全性の解析を実施した。第 III 相試験に組み入れられたドラベ症候群患者から得られたデータに母集団 PK モデルを適用することにより、これらの被験者での fenfluramine 及び norfenfluramine の曝露量を推定した。個々の被験者の推定曝露量を用いて曝露－反応解析を実施し、fenfluramine 及び norfenfluramine の曝露量と有効性 (T+M 期の痙攣発作回数 [28 日あたり] のベースラインからの変化率と定義) との関連を探索的に評価した。曝露－反応解析では、fenfluramine 及び norfenfluramine の曝露量と安全性との関連も探索した。安全性の評価項目は、血小板数、血中グルコース濃度、体重減少及び ECHO 上の僧帽弁逆流の発現割合の 4 項目とした。結果を図示するとともに、単変量モデルを構築し、これらの特に注目すべき有効性又は安全性の評価項目と独立変数 (PK 曝露量及び共変量) との間に関連がある可能性を検討した。本解析方法の詳細を ICPD Report 00445-4 (5.3.3.5.4) に示す。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。

### 2.7.2.3.5.1 有効性

T+M 期中での fenfluramine の定常状態の  $AUC_{0-24}$  と有効性との間に統計学的に有意な関連が認められた。fenfluramine の  $AUC_{0-24}$  が大きい被験者では、痙攣発作回数（28 日あたり）の変化率が高かった。曝露量が大きい被験者では、モデルで推定した発作回数の平均減少率が高かったが、一方で、試験 1 で ZX008 0.2 mg/kg/日を投与され、曝露量が比較的小さい被験者でも、発作回数の大幅な減少（発作消失を含む）がみられた被験者の割合が大きく、曝露量が大きい被験者と同様に発作回数が減少した。これは ZX008 の申請投与方法、すなわち 0.2 mg/kg/日で投与を開始し、その後、各患者の反応に応じて 0.8 mg/kg/日（最高用量 30 mg/日）まで漸増する方法を支持するものである。

### 2.7.2.3.5.2 安全性

T+M 期中での fenfluramine の定常状態  $AUC_{0-24}$  と体重の最大変化量との間に統計学的に有意な関連が認められた。散布図による探索では、曝露量が大きい被験者ほど体重減少が大きいことが示唆された。線形回帰モデルの  $p$  値は有意であったが、全体的な関連は比較的弱く、fenfluramine の  $AUC_{0-24}$  の 90 パーセンタイル値（5047 ng·h/mL）で推定される体重の最大減少率（平均値）のプラセボとの差は 4%のみであった（ICPD Report 00445-4 Section 1.3.2）。

線形回帰分析により、T+M 期での fenfluramine の定常状態  $AUC_{0-24}$  と血小板数の最大変化率との間には弱いものの統計学的に有意な関連が認められた。この関連は比較的弱く、fenfluramine の  $AUC_{0-24}$  の 90 パーセンタイル値（5047 ng·h/mL）で推定される血小板数の減少率のプラセボとの差は 11%のみであった（ICPD Report 00445-4 Section 1.3.2）。

T+M 期での PK 曝露量と血中グルコース濃度の変化率との間に関連は認められなかった。

T+M 期での PK 曝露量と ECHO での軽微な僧帽弁逆流発現との間に関連は認められなかった。1 回以上の ECHO 検査の結果が得られた被験者 192 例のうち、軽微な僧帽弁逆流がみられた被験者の割合は 16.7%（32 例）であった。

#### 2.7.2.4 参考文献

- Beckett AH, Brookes LG. The absorption and urinary excretion in man of fenfluramine and its main metabolites. *J Pharm Pharmacol*. 1967;19(Suppl):42S-9S.
- Beeghly JH, Kuperman S, Perry PJ, et al. Fenfluramine treatment of autism: relationship of treatment response to blood levels of fenfluramine and norfenfluramine. *J Autism Dev Disord*. 1987;17(4):541–8.
- Bever KA, Perry PJ. Dexfenfluramine hydrochloride: An anorexigenic agent. *Am J Health Syst Pharm*. 1997;54(18):2059-72.
- Brownsill R, Wallace D, Taylor A, et al. Study of human urinary metabolism of fenfluramine using gas chromatography-mass spectrometry. *J Chromatogr*. 1991;562(1-2):267-77.
- Bruce RB, Maynard WR Jr. Fenfluramine metabolism. *J Pharm Sci*. 1968;57(7):1173-6.
- 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 DB, Turner P. Plasma concentrations of fenfluramine and its metabolite, norfenfluramine, after single and repeated oral administration. *Br J Pharmacol*. 1971;43(2):465P-6P.
- Capon DA, Bochner F, Kerry N, et al. The influence of CYP2D6 polymorphism and quinidine on the disposition and antitussive effect of dextromethorphan in humans. *Clin Pharmacol Ther*. 1996;60(3):295-307.
- 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.
- 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.
- Cosgrove KP, Kloczynski T, Nabulsi N, et al. Assessing the sensitivity of [<sup>11</sup>C]p943, a novel 5-HT<sub>1B</sub> radioligand, to endogenous serotonin release. *Synapse*. 2011;65(10):1113-7.
- Depakene® (Valproic Acid) 米国添付文書 2020.
- 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.
- European Medicines Agency (EMA). Reflection paper on the use of extrapolation in the development of medicines for paediatrics. October 2018.
- Epidiolex® SBA, NDA 210365, 2018. Available at:  
[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2018/210365Orig1s000TOC.cfm](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/210365Orig1s000TOC.cfm)
- 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). 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). January 2020.

(<https://www.fda.gov/media/134582/download>).

Fintepla® 米国添付文書 2020.

Fogelson DL. Fenfluramine and the cytochrome P450 system. *Am J Psychiatry*. 1997;154(3):436-7.

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.

Frye RF, Zgheib NK, Matzke GR, et al. Liver disease selectively modulates cytochrome P450-mediated metabolism. *Clin Pharmacol Ther*. 2006;80(3):235-45.

Gilbert DL, Franko BV, Ward JW, et al. Toxicologic studies of fenfluramine. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1971;19(4):705-11.

Giraud C, Treluyer J-M, Rey E, et al. In vitro and in vivo inhibitory effect of stiripentol on clobazam metabolism. *Drug Metab Dispos*. 2006;34(4):608-11.

Hayward KL, Weersink RA. Improving medication-related outcomes in chronic liver disease. *Hepatol Commun*. 2020;4(11):1562-77.

Hogg RJ, Furth S, Lemley KV, et al; National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative clinical practice guidelines for chronic kidney disease in children and adolescents: evaluation, classification, and stratification. *Pediatrics*. 2003;111(6 Pt 1):1416-21.

Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, et al. Developmental pharmacology--drug disposition, action, and therapy in infants and children. *N Engl J Med*. 2003;349(12):1157-67.

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

Levy RH, Koch KM. Drug interactions with valproic acid. *Drugs*. 1982;24(6):543-56.

Lewis JH, Stine JG. Review article: prescribing medications in patients with cirrhosis a practical guide. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;37(12):1132-56.

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

Mizutani T. PM frequencies of major CYPs in Asians and Caucasians. *Drug Metab Rev*. 2003;35(2-3):99-106.

Momper JD, Mulugeta Y, Green DJ, et al. Adolescent dosing and labeling since the Food and Drug Administration Amendments Act of 2007. *JAMA Pediatr*. 2013;167(10):926-32.

Onfi® 米国添付文書 2021.

Perucca E, Hebdige S, Frigo GM, et al. Interaction between phenytoin and valproic acid: plasma protein binding and metabolic effects. *Clin Pharmacol Ther*. 1980;28(6):779-89.

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.

Pisani FD, Di Perri RG. Intravenous valproate: effects on plasma and saliva phenytoin levels. *Neurology*. 1981;31(4):467-70.

---

- Price LH, Charney DS, Delgado PL, et al. Fenfluramine augmentation in tricyclic-refractory depression. *J Clin Psychopharmacol*. 1990;10(5):312-7.
- Rhodin MM, Anderson BJ, Peters AM, et al. Human renal function maturation: a quantitative description using weight and postmenstrual age. *Pediatr Nephrol*. 2009;24(1):67-76.
- Richards R. The Metabolism and Kinetics of Fenfluramine, its Optical Isomers and a Structural Analogue, Benfluorex. Doctoral thesis, University of Surrey (United Kingdom), 1985.
- Richelson E. Pharmacology of antidepressants – characteristics of the ideal drug. *Mayo Clin Proc*. 1994;69(11):1069-81.
- Rothman RB, Baumann MH, Savage JE, et al. Evidence for possible involvement of 5-HT<sub>2B</sub> receptors in the cardiac valvulopathy associated with fenfluramine and other serotonergic medications. *Circulation*. 2000;102(23):2836-41.
- Stern LM, Walker MK, Sawyer MG, et al. A controlled crossover trial of fenfluramine in autism. *J Child Psychol Psychiatry*. 1990;31(4):569-85.
- 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.
- Strolin Benedetti M, Baltes EL. Drug metabolism and disposition in children. *Fundam Clin Pharmacol*. 2003;17(3):281-99.
- Tod M, Nkoud-Mongo C, Gueyffier F. Impact of genetic polymorphism on drug-drug interactions mediated by cytochromes: a general approach. *AAPS J*. 2013;15(4):1242-52.
- Tran A, Rey E, Pons G, et al. Influence of stiripentol on cytochrome P450-mediated metabolic pathways in humans: in vitro and in vivo comparison and calculation of in vivo inhibition constants. *Clin Pharmacol Ther* 1997;62(5):490-504.
- Upreti VV, Wahlstrom JL. Meta-analysis of hepatic cytochrome P450 ontogeny to underwrite the prediction of pediatric pharmacokinetics using physiologically based pharmacokinetic modeling. *J Clin Pharmacol*. 2016;56(3):266-83.
- 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.
- Wen X, Wang JS, Kivistö KT, et al. In vitro evaluation of valproic acid as an inhibitor of human cytochrome P450 isoforms: preferential inhibition of cytochrome P450 2C9 (CYP2C9). *Br J Clin Pharmacol*. 2001;52(5):547-53.
- 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.
- Yang KC, Stepanov V, Martinsson S, et al. Fenfluramine reduces [<sup>11</sup>C]Cimbi-36 binding to the 5-HT<sub>2A</sub> receptor in the nonhuman primate brain. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2017;20(9):683-91.
- Zhou Y, Ingelman-Sundberg M, Lauschke VM. Worldwide distribution of cytochrome P450 alleles: a meta-analysis of population-scale sequencing projects. *Clin Pharmacol Ther*. 2017;102(4):688-700.
- Zogenix Study Report QNT0801. Km And Vmax Calculations from Study QNT0801 (Stability of Fenfluramine in Human Recombinant CYP2D6). Zogenix, 2019.
-

Zogenix Study Report QNT0802. Reaction phenotyping with recombinant enzymes. Quintara Discovery, 2018.

Zogenix Study Report QNT0803. CYP450 time-dependent inhibition determination and CYP450 time-dependent inhibition  $K_I$  and  $K_{inact}$  determination. Quintara Discovery, 2017.

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

デパケン®錠 100mg/200mg, 添付文書 (2020 年 12 月改訂)

[illegible]

表 2.7.2-42 臨床薬理試験の要約 (fenfluramine) (続き)

| Study/Protocol |                                   |                          |                                          | No. Subjects Entered/ | HV/                      | Treatments        |                            | Geometric Mean PK Parameters (%CV) Fenfluramine |                                   |                              |                                |                          |                  | GMR (90% CI) <sup>a</sup> |                                          | Location                     |
|----------------|-----------------------------------|--------------------------|------------------------------------------|-----------------------|--------------------------|-------------------|----------------------------|-------------------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------|--------------------------------|--------------------------|------------------|---------------------------|------------------------------------------|------------------------------|
| No.            | Product ID/                       | Study                    | Study Design                             | Completed             | Patients                 | Substrate         | Interacting Drug           | C <sub>max</sub> (ng/mL)                        | T <sub>max</sub> (h) <sup>c</sup> | AUC <sub>0-t</sub> (ng*h/mL) | AUC <sub>0-inf</sub> (ng*h/mL) | t <sub>1/2</sub> (h)     | CL/F (mL/min/kg) | C <sub>max</sub>          | AUC                                      |                              |
| 1604           | ZX008: 1531230                    | PK of FEN and NFEN       | Open label, 1-way treatment              | 32/14; 11M/3F         | HV                       | ZX008 (0.4 mg/kg) | 0                          | 27.1 (37.1)                                     | 4.5                               | 592 (48.2)                   | 609.6 (49.6)                   | 18.3                     | CL/F (L/h)       |                           |                                          | 5.3.3.4-2                    |
| Canada         | CBD: OL18007J                     | +/- CBD                  | sequence                                 |                       | recreation al drug users |                   | CBD (400 mg)               | 30.2 (22.6)                                     | 4.0                               | 885 (30.7)                   | 898.0 (30.3)                   | 23.4                     | CL/F (L/h)       | 109.59                    | AUC <sub>0-t</sub> : 158.75              | Table 14.2. 2.1 and Table 11 |
|                |                                   |                          |                                          |                       | 30.4 (19-49)             |                   |                            |                                                 | (2.0-8.0)                         |                              |                                | (14 1-36.5) <sup>c</sup> | 29.5 (31.7)      | (102.96, 116.65)          | (147.91, 170.40)                         |                              |
| 1803           | ZX008: 015634                     | DDI ethnobridg           | Open label, single dose, 1-way treatment | 43/27; 35M/8F         | HV                       | ZX008 (0.4 mg/kg) | 0                          | 26.1 (13.6)                                     | 2.5                               | 573 (NC)                     | 595 (29.3)                     | 18.6 (21.9)              | NC               |                           |                                          | 5.3.3.1-1                    |
| US             | STP: 3051, 3101, 3052             | ing PK (ZX008 + STP/CLB) | sequence                                 |                       | Japanese                 |                   |                            |                                                 | (1.5-9.0)                         |                              |                                |                          |                  |                           |                                          | CSR Table 14.2. 2.1,         |
|                | CLB: RFDI, PKCZ, NMBS, NMBT, NMBW |                          |                                          |                       | HV                       | ZX008 (0.4 mg/kg) | STP (1250 mg); CLB (15 mg) | 33.0 (10.5)                                     | 3.0                               | 1262 (NC)                    | 1302 (21.9)                    | 30.4 (22.3)              | NC               | 1.26 (1.18, 1.34)         | AUC <sub>0-t</sub> : 2.20 (1.95, 2.49)   | Table 7, Table 8 and Table 9 |
|                |                                   |                          |                                          |                       | Japanese                 |                   |                            |                                                 | (1.5-6.0)                         |                              |                                |                          |                  |                           | AUC <sub>0-inf</sub> : 2.20 (1.94, 2.49) |                              |
|                |                                   |                          |                                          |                       | HV                       | ZX008 (0.4 mg/kg) | 0                          | 25.7 (18.4)                                     | 2.8                               | 605 (NC)                     | 619 (38.2)                     | 20.0 (26.0)              | NC               |                           |                                          |                              |
|                |                                   |                          |                                          |                       | Caucasian                |                   |                            |                                                 | (1.5-6.0)                         |                              |                                |                          |                  |                           |                                          |                              |
|                |                                   |                          |                                          |                       | 38.4 (25-51)             |                   | STP (1250 mg); CLB (15 mg) | 34.2 (18.5)                                     | 4.0                               | 1525 (NC)                    | 1544 (37.2)                    | 35.2 (43.9)              | NC               | 1.33 (1.21, 1.46)         | AUC <sub>0-t</sub> : 2.52 (2.22, 2.86)   |                              |
|                |                                   |                          |                                          |                       |                          |                   |                            |                                                 | (1.5-9.1)                         |                              |                                |                          |                  |                           | AUC <sub>0-inf</sub> : 2.48 (2.21, 2.79) |                              |

表 2.7.2-42 臨床薬理試験の要約 (fenfluramine) (続き)

| Study/<br>Protocol |                             |                                    |                                                             | No. Subjects          |                                     | Treatments |                     | Geometric Mean PK Parameters (%CV) Fenfluramine |                                   |                                 |                                   |                      |                     | GMR (90% CI) <sup>a</sup> |     |           |  |
|--------------------|-----------------------------|------------------------------------|-------------------------------------------------------------|-----------------------|-------------------------------------|------------|---------------------|-------------------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|----------------------|---------------------|---------------------------|-----|-----------|--|
|                    |                             |                                    |                                                             | Entered/<br>Completed | HV/<br>Patients<br>Age <sup>b</sup> | Substrate  | Interacting<br>Drug | C <sub>max</sub><br>(ng/mL)                     | T <sub>max</sub> (h) <sup>c</sup> | AUC <sub>0-t</sub><br>(ng*h/mL) | AUC <sub>0-inf</sub><br>(ng*h/mL) | t <sub>1/2</sub> (h) | CL/F<br>(mL/min/kg) | C <sub>max</sub>          | AUC | Location  |  |
| Country            | Product ID/<br>Batch No.    | Study<br>Objective                 | Study Design                                                | (M/F)                 |                                     |            |                     |                                                 |                                   |                                 |                                   |                      |                     |                           |     |           |  |
| 1902               | ZX008:<br>017023            | Effect of<br>Renal<br>Impairment   | Open-label,<br>single dose,<br>adaptive,<br>multipart study | 16/16; 16M            | HV                                  | ZX008      | 0                   | 26.6 (40.7)                                     | 3.0                               | 658 (52.2)                      | 669 (51.8)                        | 19.9 (28.7)          | CL/F (L/h)          |                           |     | 5.3.3.3-1 |  |
|                    |                             |                                    |                                                             |                       |                                     |            |                     |                                                 |                                   |                                 |                                   |                      |                     |                           |     |           |  |
|                    |                             |                                    |                                                             |                       |                                     |            |                     |                                                 |                                   |                                 |                                   |                      |                     |                           |     |           |  |
|                    |                             |                                    |                                                             |                       |                                     |            |                     |                                                 |                                   |                                 |                                   |                      |                     |                           |     |           |  |
| 1903               | ZX008:<br>015634,<br>017023 | Effect of<br>Hepatic<br>Impairment | Open-label,<br>single dose<br>study                         | 45/44;                | HV                                  | ZX008      | 0                   | 26.1 (37.0)                                     | 3.0                               | 664 (63.0)                      | 685 (63.9)                        | 21.2 (38.6)          | CL/F (L/h)          | -                         | -   | 5.3.3.3-2 |  |
|                    |                             |                                    |                                                             | 35M/10F               |                                     |            |                     |                                                 |                                   |                                 |                                   |                      |                     |                           |     |           |  |
|                    |                             |                                    |                                                             |                       |                                     |            |                     |                                                 |                                   |                                 |                                   |                      |                     |                           |     |           |  |
|                    |                             |                                    |                                                             |                       |                                     |            |                     |                                                 |                                   |                                 |                                   |                      |                     |                           |     |           |  |
|                    |                             |                                    |                                                             |                       |                                     |            |                     |                                                 |                                   |                                 |                                   |                      |                     |                           |     |           |  |
|                    |                             |                                    |                                                             |                       |                                     |            |                     |                                                 |                                   |                                 |                                   |                      |                     |                           |     |           |  |
|                    |                             |                                    |                                                             |                       |                                     |            |                     |                                                 |                                   |                                 |                                   |                      |                     |                           |     |           |  |
|                    |                             |                                    |                                                             |                       |                                     |            |                     |                                                 |                                   |                                 |                                   |                      |                     |                           |     |           |  |
|                    |                             |                                    |                                                             |                       |                                     |            |                     |                                                 |                                   |                                 |                                   |                      |                     |                           |     |           |  |
|                    |                             |                                    |                                                             |                       |                                     |            |                     |                                                 |                                   |                                 |                                   |                      |                     |                           |     |           |  |
|                    |                             |                                    |                                                             |                       |                                     |            |                     |                                                 |                                   |                                 |                                   |                      |                     |                           |     |           |  |
|                    |                             |                                    |                                                             |                       |                                     |            |                     |                                                 |                                   |                                 |                                   |                      |                     |                           |     |           |  |

表 2.7.2-42 臨床薬理試験の要約 (fenfluramine) (続き)

| Study/<br>Protocol     |                                               |                                                         |                                                   | No.<br>Subjects    |                              | Treatments           |                                 | Geometric Mean PK Parameters (%CV) Fenfluramine |                                      |                           |                           |                                                      |                                                                                  |                            | GMR (90% CI) <sup>a</sup>                                                                                  |                                                          |  |
|------------------------|-----------------------------------------------|---------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|--------------------|------------------------------|----------------------|---------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------|---------------------------|------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|--|
| No.                    | Product ID/                                   | Study                                                   |                                                   | Entered/           | HV/                          |                      | Interacting                     | C <sub>max</sub>                                |                                      | AUC <sub>0-t</sub>        | AUC <sub>0-inf</sub>      |                                                      | CL/F                                                                             |                            |                                                                                                            |                                                          |  |
| Country                | Batch No.                                     | Objective                                               | Study Design                                      | Completed<br>(M/F) | Patients<br>Age <sup>b</sup> | Substrate            | Drug                            | (ng/mL)                                         | T <sub>max</sub> (h) <sup>c</sup>    | (ng*h/mL)                 | (ng*h/mL)                 | t <sub>1/2</sub> (h)                                 | (mL/min/kg)                                                                      | C <sub>max</sub>           | AUC                                                                                                        | Location                                                 |  |
| 1904<br>Cohort 1<br>US | ZX008:<br>017023<br>fluvoxamin<br>e: 504289 ) | DDI-PK<br>(ZX008 +<br>fluvoxamine<br>crossover<br>study | Open label,<br>single dose,<br>crossover<br>study | 18/18;<br>11M/7F   | HV<br>37.6<br>(19-48)        | ZX008<br>(0.4 mg/kg) | 0<br>fluvoxamine<br>(50 mg BID) | 31.8 (21.5)<br>38.8 (40.7)                      | 3.0<br>3.0<br>(2.0-6.0)<br>(1.0-9.0) | 712 (40.1)<br>1479 (92.1) | 725 (39.6)<br>1447 (90.7) | 20.8 (28.1) <sup>d</sup><br>35.2 (57.1) <sup>d</sup> | CL/F (L/h)<br>36.6 (43.0) <sup>d</sup><br>CL/F (L/h)<br>25.4 (178) <sup>d</sup>  | 1.22<br>(1.09, 1.37)       | AUC <sub>0-t</sub> : 2.08<br>(1.66, 2.61)<br>AUC <sub>0-inf</sub> :<br>2.02 (1.60,<br>2.54)                | 5.3.3.4-3<br>CSR<br>Table 14.2.2<br>.1 and<br>Table 11-4 |  |
| 1904<br>Cohort 2<br>US | ZX008:<br>017023<br>paroxetine:<br>Z901176    | DDI-PK<br>(ZX008 +<br>paroxetine)<br>crossover<br>study | Open label,<br>single dose,<br>crossover<br>study | 18/18;<br>13M/5F   | HV<br>37.2<br>(23-51)        | ZX008<br>(0.4 mg/kg) | 0<br>paroxetine<br>(30 mg QD)   | 32.7 (19.0)<br>37.0 (17.6)                      | 3.0<br>4.0<br>(2.0-6.0)<br>(1.5-6.1) | 668 (32.5)<br>1199 (28.2) | 681 (32.3)<br>1233 (29.9) | 19.0 (26.3) <sup>d</sup><br>31.1 (20.9) <sup>d</sup> | CL/F (L/h)<br>42.6 (29.2) <sup>d</sup><br>CL/F (L/h)<br>23.5 (27.3) <sup>d</sup> | 1.13<br>(1.07, 1.19)       | AUC <sub>0-t</sub> : 1.79<br>(1.60, 2.01)<br>AUC <sub>0-inf</sub> :<br>1.81 (1.61,<br>2.04)                | 5.3.3.4-3<br>CSR<br>Table 14.2.2<br>.3 and<br>Table 11-5 |  |
| 1904<br>Cohort 3<br>US | ZX008:<br>017023<br>rifampin:<br>18233439C    | DDI-PK<br>(ZX008 +<br>rifampin)<br>crossover<br>study   | Open label,<br>single dose,<br>crossover<br>study | 19/18;<br>15M/4F   | HV<br>36.8<br>(21-54)        | ZX008<br>(0.4 mg/kg) | 0<br>rifampin<br>(600 mg QD)    | 35.8 (13.8)<br>21.2 (23.4)                      | 3.0<br>3.0<br>(2.5-4.1)<br>(2.5-6.0) | 872 (31.3)<br>362 (39.9)  | 894 (31.5)<br>373 (39.1)  | 23.4 (28.5) <sup>d</sup><br>14.2 (24.9) <sup>d</sup> | CL/F (L/h)<br>30.4 (24.1) <sup>d</sup><br>CL/F (L/h)<br>73.7 (34.1) <sup>d</sup> | 0.596<br>(0.555,<br>0.638) | AUC <sub>0-t</sub> :<br>0.415<br>(0.382,<br>0.451)<br>AUC <sub>0-inf</sub> :<br>0.419<br>(0.387,<br>0.454) | 5.3.3.4-3<br>CSR<br>Table 14.2.2<br>.5 and<br>Table 11-6 |  |

Abbreviations: AUC = area under the plasma concentration-time curve; 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; AUC<sub>0-tau</sub> = area under the plasma concentration-time curve over a dosing interval, tau; BID = twice daily (in 2 divided doses); CBD = cannabidiol; CI = confidence interval; CL/F = apparent clearance; CLB = clobazam; C<sub>max</sub> = peak plasma drug concentration; C<sub>max,ss</sub> = peak plasma drug concentration at steady state; CSR = clinical study report; CV = coefficient of variation; DDI = drug-drug interaction; F = female; FEN = fenfluramine; GMR = geometric mean ratio; HI = hepatic impairment; HV = healthy volunteers; M = male; Max = maximum; Min = minimum; NC = not calculated; NFEN = norfenfluramine; PK = pharmacokinetic(s); QD = once daily; QTc = QT interval corrected for heart rate; SRI = severe renal impairment; STP = stiripentol; t<sub>1/2</sub> = elimination half-life; T<sub>max</sub> = time to peak plasma drug concentration; T<sub>max,ss</sub> = time to peak plasma drug concentration at steady-state; UK = United Kingdom; US = United States; VPA = valproic acid.

<sup>a</sup> Value for substrate with interacting drug; <sup>b</sup> Mean (Min-Max); <sup>c</sup> Median (min-max); <sup>d</sup> Mean (CV)

表 2.7.2-43 臨床薬理試験の要約 (norfenfluramine)

| Study/<br>Protocol | Product<br>No. ID/Batch | Study<br>Objective                                                          | Study Design                                                                                          | No.<br>Subjects<br>Entered/<br>Completed | HV/<br>Patients<br>Age <sup>b</sup> | Treatments                                                       |                  | Geometric Mean PK Parameters (%CV) Norfenfluramine |                                          |                                     |                                   |                      |                     | GMR (90% CI) <sup>a</sup>   |                                                     | Location                    |
|--------------------|-------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------------------------------------|------------------|----------------------------------------------------|------------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------|----------------------|---------------------|-----------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------|
|                    |                         |                                                                             |                                                                                                       |                                          |                                     | Substrate                                                        | Interacting Drug | C <sub>max</sub><br>(ng/mL)                        | T <sub>max</sub> (h) <sup>c</sup>        | AUC <sub>0-t</sub><br>(ng*h/mL)     | AUC <sub>0-inf</sub><br>(ng*h/mL) | t <sub>1/2</sub> (h) | CL/F<br>(mL/min/kg) | C <sub>max</sub>            | AUC                                                 |                             |
| 1505<br>Part 1 UK  | ZX008:<br>117731-04     | PK of single oral dose,                                                     | Randomized, open-label, single dose, 3-way crossover                                                  | 26/17;<br>11M/15F                        | HV<br>34.5<br>(21-50)               | ZX008<br>(0.8 mg/kg)                                             | 0                | 15.8 (31.1)                                        | 12.1<br>(9.0-36.0)                       | 779 (26.9)                          | 836 (9.5)                         | 23.4 (9.9)           | NC                  |                             |                                                     | 5 3 3.4-1                   |
|                    |                         | STP: +/- STP<br>117731-01 regimen<br>CLB:<br>117731-02<br>VPA:<br>117731-03 |                                                                                                       |                                          |                                     | STP Regimen:<br>STP (3500 mg);<br>CLB (20 mg);<br>VPA (25 mg/kg) |                  | 9.4 (44.2)                                         | 24.0<br>(2.0-72.2)                       | 483 (42.9)                          | NC                                | NC                   | NC                  | 57.51<br>(48.80,<br>67.77)  | AUC <sub>0-t</sub> :<br>58.71<br>(50.40,<br>68.40)  | Table 11<br>and<br>Table 13 |
| 1505<br>Part 2 UK  | ZX008:<br>117731-05     | Effect of food on PK                                                        | Randomized, open-label, single dose, 2-way crossover                                                  | 14/13;<br>9M/5F                          | HV<br>34.0<br>(20-44)               | ZX008<br>(0.8 mg/kg)                                             | Fasted           | 16.4 (14.0)                                        | 12.0<br>(9.0-36.0)                       | 838 (19.0)                          | 776 (8.0)                         | 39.7 (29.1)          | NC                  |                             |                                                     | 5 3 3.4-1                   |
|                    |                         |                                                                             |                                                                                                       |                                          |                                     | Fed (high fat breakfast)                                         |                  | 16.0 (15.3)                                        | 12.0<br>(6.0-36.0)                       | 828 (19.5)                          | 846 (22.2)                        | 44.9 (38.8)          | NC                  | 97.41<br>(92.12,<br>103.00) | AUC <sub>0-t</sub> :<br>98.10<br>(92.99,<br>103.50) | Table 21<br>and<br>Table 23 |
| 1603<br>US         | ZX008:<br>012650        | Effect of Multiple Doses on QTc Interval                                    | Randomized, double-blind, double-dummy, placebo and positive-controlled, 3-arm, 4-treatment, parallel | 180/178;<br>111M/69F                     | HV<br>Age: 38.5 (15 mg)<br>(18-55)  | ZX008<br>(15 mg)                                                 | 0                | C <sub>max,ss</sub><br>24.1 (33.8)                 | T <sub>max,ss</sub><br>8.0<br>(0.0-12.0) | AUC <sub>0-tau</sub><br>269 (33.5)  | NC                                | NC                   | NC                  |                             |                                                     | 5 3 3.1-2                   |
|                    |                         | BXHJ1S1                                                                     |                                                                                                       |                                          |                                     | ZX008<br>(60 mg)                                                 | 0                | C <sub>max,ss</sub><br>101.9 (38.9)                | T <sub>max,ss</sub><br>8.0<br>(0.0-12.0) | AUC <sub>0-tau</sub><br>1141 (39.1) | NC                                | NC                   | NC                  |                             |                                                     | CSR<br>Table 9              |

表 2.7.2-43 臨床薬理試験の要約 (norfenfluramine) (続き)

| Study/<br>Protocol<br>No. | Product<br>ID/Batch<br>No.                                                                             | Study<br>Objective                                   | Study Design                                                   | No.<br>Subjects<br>Entered/<br>Completed | HV/<br>Patients<br>Age <sup>b</sup>                                                                              | Treatments           |                                    | Geometric Mean PK Parameters (%CV) Norfenfluramine |                                            |                                   |                          |                                                                      |                            | GMR (90% CI) <sup>a</sup>                                                                      |                                                                                     |                                                        |
|---------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|------------------------------------|----------------------------------------------------|--------------------------------------------|-----------------------------------|--------------------------|----------------------------------------------------------------------|----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
|                           |                                                                                                        |                                                      |                                                                | Substrate                                |                                                                                                                  | Interacting Drug     | C <sub>max</sub><br>(ng/mL)        | T <sub>max</sub> (h) <sup>c</sup>                  | AUC <sub>0-t</sub><br>(ng*h/mL)            | AUC <sub>0-inf</sub><br>(ng*h/mL) | t <sub>1/2</sub> (h)     | CL/F<br>(mL/min/kg)                                                  | C <sub>max</sub>           | AUC                                                                                            | Location                                                                            |                                                        |
| 1604<br>Canada            | ZX008:<br>1531230<br>CBD:<br>OL18007J                                                                  | PK of FEN<br>and NFEN<br>+/- CBD                     | Open label, 1-<br>way treatment<br>sequence                    | 32/14;<br>11M/3F                         | HV<br>recreation<br>al drug<br>users<br>30.4<br>(19-49)                                                          | ZX008<br>(0.4 mg/kg) | 0<br>CBD (400 mg)                  | 11.3 (29.2)<br>8.0 (28.2)                          | 18.0<br>(12.0-36.0)<br>18.0<br>(11.9-35.9) | 657 (32.4)<br>501 (35.6)          | 721 (43.3)<br>515 (34.8) | 23.6<br>(17.8-97.5) <sup>c</sup><br>27.3<br>(16.2-48.1) <sup>c</sup> | NC<br>NC                   | 66.66<br>(61.50,<br>72.24)                                                                     | AUC <sub>0-t</sub> :<br>78.28.<br>(70.34,<br>87.11)                                 | 5.3.3.4-2<br>CSR<br>Table 14.2.<br>2.2 and<br>Table 12 |
| 1803<br>US                | ZX008:<br>015634<br>STP:<br>3051,<br>3101,<br>3052<br>CLB:<br>RFDT,<br>PKCZ,<br>NMBS,<br>NMBT,<br>NMBW | DDI<br>ethnobridg<br>ing PK<br>(ZX008 + S<br>TP/CLB) | Open label, 1-<br>single dose, 1-<br>way treatment<br>sequence | 43/27 ;<br>35M/8F                        | HV<br>Japanese<br>37.0<br>(21-54)<br>HV<br>Japanese<br>38.4<br>(22-54)<br><br>HV<br>Caucasian<br>38.4<br>(25-51) | ZX008<br>(0.4 mg/kg) | 0<br>STP (1250 mg);<br>CLB (15 mg) | 10.8 (25.9)<br>3.7 (79.3)                          | 12.0<br>(6.0-36.0)<br>17.8<br>(11.4-71.8)  | 622 (NC)<br>287 (NC)              | 690 (49.1)<br>401 (89.9) | 30.2 (26.4)<br>NC<br>36.1 (39.4)<br>NC                               | NC<br>0.34 (0.27,<br>0.42) | AUC <sub>0-t</sub> :<br>0.46 (0.37,<br>0.57)<br>AUC <sub>0-inf</sub> :<br>0.54 (0.45,<br>0.65) | 5.3.3.1-1<br>CSR<br>Table 14.2.<br>2.2,<br>Table 12,<br>Table 13<br>and<br>Table 14 |                                                        |
|                           |                                                                                                        |                                                      |                                                                |                                          |                                                                                                                  | ZX008<br>(0.4 mg/kg) | 0<br>STP (1250 mg);<br>CLB (15 mg) | 9.5 (19.6)<br>2.7 (66.0)                           | 12.0 (6.0-<br>36.1)<br>11.8<br>(2.5-47.8)  | 552 (NC)<br>204 (NC)              | 577 (38.2)<br>255 (41.7) | 28.1 (25.6)<br>NC<br>39.6 (40.6)<br>NC                               | NC<br>0.29 (0.23,<br>0.36) | AUC <sub>0-t</sub> :<br>0.37 (0.30,<br>0.46)<br>AUC <sub>0-inf</sub> :<br>0.45 (0.40,<br>0.50) |                                                                                     |                                                        |

|                    |                             |                                    |                                                             | No.                  | Geometric Mean PK Parameters (%CV) Norfenfluramine |            |                  |                  |                                   |                    |                      |                          |             |                   | GMR (90% CI) <sup>a</sup>                       |                    |  |
|--------------------|-----------------------------|------------------------------------|-------------------------------------------------------------|----------------------|----------------------------------------------------|------------|------------------|------------------|-----------------------------------|--------------------|----------------------|--------------------------|-------------|-------------------|-------------------------------------------------|--------------------|--|
| Study/<br>Protocol | Product                     |                                    |                                                             | Subjects<br>Entered/ | HV/<br>Patients                                    | Treatments |                  |                  |                                   |                    |                      |                          |             |                   |                                                 |                    |  |
| No.                | ID/Batch                    | Study                              |                                                             | Completed            | Age <sup>b</sup>                                   |            |                  | C <sub>max</sub> |                                   | AUC <sub>0-4</sub> | AUC <sub>0-inf</sub> |                          | CL/F        |                   |                                                 |                    |  |
| Country            | No.                         | Objective                          | Study Design                                                | (M/F)                |                                                    | Substrate  | Interacting Drug | (ng/mL)          | T <sub>max</sub> (h) <sup>c</sup> | (ng*h/mL)          | (ng*h/mL)            | t <sub>1/2</sub> (h)     | (mL/min/kg) | C <sub>max</sub>  | AUC                                             | Location           |  |
| 1902               | ZX008:<br>017023            | Effect of<br>Renal<br>Impairment   | Open-label,<br>single dose,<br>adaptive,<br>multipart study | 16/16;<br>16M        | HV                                                 | ZX008      | 0                | 12.4 (31.6)      | 24.0                              | 811 (29.5)         | 851 (31.9)           | 34.9 (19.7) <sup>d</sup> | NC          |                   |                                                 | 5.3.3.3-1          |  |
|                    |                             |                                    |                                                             |                      |                                                    |            |                  |                  |                                   |                    |                      |                          |             |                   |                                                 | CSR                |  |
|                    |                             |                                    |                                                             |                      |                                                    |            |                  |                  |                                   |                    |                      |                          |             |                   |                                                 | Table 14.2.        |  |
|                    |                             |                                    |                                                             |                      |                                                    |            |                  |                  |                                   |                    |                      |                          |             |                   |                                                 | 2.2 and            |  |
|                    |                             |                                    |                                                             |                      | SRI                                                | ZX008      | 0                | 9.8 (29.4)       | 36.0                              | 914 (31.3)         | 966 (33.7)           | 49.6 (28.0) <sup>d</sup> | NC          | 0.790             | AUC <sub>0-4</sub> :<br>1.13 (0.867,<br>1.46)   | Table 14.2.<br>3.2 |  |
|                    |                             |                                    |                                                             |                      | 62.4<br>(52-74)                                    |            |                  |                  |                                   |                    |                      |                          |             | (0.607,<br>1.03)  | AUC <sub>0-inf</sub> :<br>1.13 (0.835,<br>1.54) |                    |  |
| 1903               | ZX008:<br>015634,<br>017023 | Effect of<br>Hepatic<br>Impairment | Open-label,<br>single dose<br>study                         | 45/44;<br>35M/10F    | HV                                                 | ZX008      | 0                | 9.1 (46.2)       | 12.0                              | 640 (40.1)         | 639 (37.9)           | 29.6 (20.0)              | NC          | -                 | -                                               | 5.3.3.3-2          |  |
|                    |                             |                                    |                                                             |                      |                                                    |            |                  |                  |                                   |                    |                      |                          |             |                   |                                                 | CSR                |  |
|                    |                             |                                    |                                                             |                      |                                                    |            |                  |                  |                                   |                    |                      |                          |             |                   |                                                 | Table 14.2.        |  |
|                    |                             |                                    |                                                             |                      |                                                    |            |                  |                  |                                   |                    |                      |                          |             |                   |                                                 | 2.2 and            |  |
|                    |                             |                                    |                                                             |                      | Mild HI                                            | ZX008      | 0                | 7.2 (29.5)       | 36.0                              | 753 (29.1)         | 840 (31.8)           | 51.2 (33.1)              | NC          | 0.79              | AUC <sub>0-4</sub> :<br>1.18 (0.886,<br>1.56)   | Table 14.2.<br>3.2 |  |
|                    |                             |                                    |                                                             |                      | 63.0<br>(51-75)                                    |            |                  |                  |                                   |                    |                      |                          |             | (0.573,<br>1.08)  | AUC <sub>0-inf</sub> :<br>1.31 (1.01,<br>1.71)  |                    |  |
|                    |                             |                                    |                                                             |                      | Moderate HI                                        | ZX008      | 0                | 5.9 (55.6)       | 42.0                              | 667 (44.0)         | 834 (31.3)           | 62.7 (62.8)              | NC          | 0.64              | AUC <sub>0-4</sub> :<br>1.04 (0.785,<br>1.38)   |                    |  |
|                    |                             |                                    |                                                             |                      | 65.1<br>(53-72)                                    |            |                  |                  |                                   |                    |                      |                          |             | (0.469,<br>0.881) | AUC <sub>0-inf</sub> :<br>1.31 (0.943,<br>1.81) |                    |  |
|                    |                             |                                    |                                                             |                      | Severe HI                                          | ZX008      | 0                | 5.0 (60.9)       | 72.1                              | 569 (61.2)         | 487 (NC)             | 59.3 (80.9)              | NC          | 0.55              | AUC <sub>0-4</sub> :<br>0.89 (0.660,<br>1.20)   |                    |  |
|                    |                             |                                    |                                                             |                      | 53.4<br>(20-68)                                    |            |                  |                  |                                   |                    |                      |                          |             | (0.394,<br>0.764) | AUC <sub>0-inf</sub> :<br>0.76 (0.415,<br>1.40) |                    |  |

表 2.7.2-43 臨床薬理試験の要約 (norfenfluramine) (続き)

| Study/<br>Protocol<br>No. | Product<br>ID/Batch<br>No. | Study<br>Objective                           | Study Design             | No. Subjects          |                 | Treatments              |                  | Geometric Mean PK Parameters (%CV) Norfenfluramine |                                   |                                 |                                   |                          |                     | GMR (90% CI) <sup>a</sup> |                                                                                          | Location                    |
|---------------------------|----------------------------|----------------------------------------------|--------------------------|-----------------------|-----------------|-------------------------|------------------|----------------------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|--------------------------|---------------------|---------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
|                           |                            |                                              |                          | Entered/<br>Completed | HV/<br>Patients | Substrate               | Interacting Drug | C <sub>max</sub><br>(ng/mL)                        | T <sub>max</sub> (h) <sup>c</sup> | AUC <sub>0-t</sub><br>(ng*h/mL) | AUC <sub>0-inf</sub><br>(ng*h/mL) | t <sub>1/2</sub> (h)     | CL/F<br>(mL/min/kg) | C <sub>max</sub>          | AUC                                                                                      |                             |
| 1904 Cohort 1             | ZX008: 017023              | DDI-PK (ZX008 + fluvoxamine crossover study) | Open label, single dose, | 18/18; 11M/7F         | HV 37.6 (19-48) | ZX008 (0.4 mg/kg)       | 0                | 10.9 (24.5)                                        | 12.0 (4.0-36.0)                   | 710 (47.4)                      | 740 (48.9)                        | 29.2 (28.6) <sup>d</sup> | NC                  |                           |                                                                                          | 5.3.3.4-3                   |
| US                        | fluvoxamine: 504289        |                                              |                          |                       |                 | fluvoxamine (50 mg BID) |                  | 6.1 (55.0)                                         | 23.9 (4.0-71.9)                   | 478 (59.1)                      | 523 (66.0)                        | 48.8 (47.6) <sup>d</sup> | NC                  | 0.556 (0.462, 0.669)      | AUC <sub>0-t</sub> : 0.673 (0.580, 0.781)<br>AUC <sub>0-inf</sub> : 0.778 (0.701, 0.863) | Table 14.2.2 and Table 11-4 |
| 1904 Cohort 2             | ZX008: 017023              | DDI-PK (ZX008 + paroxetine crossover study)  | Open label, single dose, | 18/18; 13M/5F         | HV 37.2 (23-51) | ZX008 (0.4 mg/kg)       | 0                | 11.0 (19.2)                                        | 12.0 (6.0-36.0)                   | 650 (29.3)                      | 669 (30.4)                        | 25.7 (24.2) <sup>d</sup> | NC                  |                           |                                                                                          | 5.3.3.4-3                   |
| US                        | paroxetine: Z901176        |                                              |                          |                       |                 | paroxetine (30 mg QD)   |                  | 7.8 (31.8)                                         | 12.0 (9.0-36.0)                   | 545 (34.7)                      | 580 (35.9)                        | 37.7 (28.8) <sup>d</sup> | NC                  | 0.708 (0.650, 0.771)      | AUC <sub>0-t</sub> : 0.838 (0.770, 0.913)<br>AUC <sub>0-inf</sub> : 0.866 (0.797, 0.942) | Table 14.2.4 and Table 11-5 |
| 1904 Cohort 3             | ZX008: 017023              | DDI-PK (ZX008 + rifampin crossover study)    | Open label, single dose, | 19/18; 15M/4F         | HV 36.8 (21-54) | ZX008 (0.4 mg/kg)       | 0                | 10.7 (28.1)                                        | 12.0 (9.0-48.0)                   | 725 (23.5)                      | 768 (25.0)                        | 29.4 (23.4) <sup>d</sup> | NC                  |                           |                                                                                          | 5.3.3.4-3                   |
| US                        | rifampin: 18233439 C       |                                              |                          |                       |                 | rifampin (600 mg QD)    |                  | 11.9 (22.3)                                        | 6.0 (3.0-12.0)                    | 361 (29.8)                      | 372 (29.2)                        | 18.1 (28.2) <sup>d</sup> | NC                  | 1.13 (1.05, 1.21)         | AUC <sub>0-t</sub> : 0.498 (0.465, 0.534)<br>AUC <sub>0-inf</sub> : 0.493 (0.463, 0.525) | Table 14.2.6 and Table 11-6 |

表 2.7.2-43 臨床薬理試験の要約（norfenfluramine）（続き）

Abbreviations: AUC = area under the plasma concentration-time curve;  $AUC_{0-\infty}$  = area under the plasma concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity;  $AUC_{0-t}$  = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the last measured concentration;  $AUC_{0-\tau}$  = area under the plasma concentration-time curve over a dosing interval, tau; BID = twice daily (in 2 divided doses); CBD = cannabidiol; CI = confidence interval; CL/F = apparent clearance; CLB = clobazam;  $C_{max}$  = peak plasma drug concentration; CSR = clinical study report; CV = coefficient of variation; DDI = drug-drug interaction; F = female; FEN = fenfluramine; GMR = geometric mean ratio; HI = hepatic impairment; HV = healthy volunteers; M = male; Max = maximum; Min = minimum; NC = not calculated; NFEN = norfenfluramine; PK = pharmacokinetic(s); QD = once daily; QTc = QT interval corrected for heart rate; SRI = severe renal impairment; STP = stiripentol;  $t_{1/2}$  = elimination half-life;  $T_{max}$  = time to peak plasma drug concentration;  $T_{max,ss}$  = time to peak plasma drug concentration at steady-state; UK = United Kingdom; US = United States; VPA = valproic acid.

<sup>a</sup> Value for substrate with interacting drug; <sup>b</sup> Mean (Min-Max); <sup>c</sup> Median (min-max); <sup>d</sup> Mean (CV)

## 目次

|                                                                                |    |
|--------------------------------------------------------------------------------|----|
| 2.7.3 臨床的有効性.....                                                              | 8  |
| 2.7.3.1 背景及び概観 .....                                                           | 8  |
| 2.7.3.2 個々の試験結果の要約.....                                                        | 12 |
| 2.7.3.2.1 第 III 相試験.....                                                       | 15 |
| 2.7.3.2.1.1 第 III 相プラセボ対照試験（試験 1） .....                                        | 15 |
| 2.7.3.2.1.2 第 III 相プラセボ対照試験（試験 2 コホート 2） .....                                 | 16 |
| 2.7.3.2.1.3 第 III 相プラセボ対照試験（試験 3） .....                                        | 18 |
| 2.7.3.2.1.4 第 III 相非盲検試験（1503 試験） .....                                        | 20 |
| 2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析.....                                                  | 22 |
| 2.7.3.3.1 試験対象集団.....                                                          | 22 |
| 2.7.3.3.1.1 ISE-DB-mITT 集団（試験 1、試験 2 コホート 2） .....                             | 22 |
| 2.7.3.3.1.2 試験 3.....                                                          | 25 |
| 2.7.3.3.2 被験者の内訳.....                                                          | 26 |
| 2.7.3.3.2.1 試験 1、試験 2 コホート 2 .....                                             | 26 |
| 2.7.3.3.2.2 試験 3.....                                                          | 27 |
| 2.7.3.3.3 全有効性試験の結果の比較検討.....                                                  | 29 |
| 2.7.3.3.3.1 有効性の主要評価項目 .....                                                   | 29 |
| 2.7.3.3.3.2 実投与量が痙攣発作回数の変化率に及ぼす影響 .....                                        | 34 |
| 2.7.3.3.3.3 発作型別の痙攣発作回数（28 日間あたり） .....                                        | 38 |
| 2.7.3.3.3.4 25%以上レスポonder率、50%以上レスポonder率、75%以上レスポonder率<br>（レスポonder解析） ..... | 40 |
| 2.7.3.3.3.5 痙攣発作が完全消失又はほぼ消失した被験者 .....                                         | 44 |
| 2.7.3.3.3.6 痙攣発作の最長無発作期間 .....                                                 | 45 |
| 2.7.3.3.3.7 非痙攣性発作回数（28 日間あたり） .....                                           | 47 |
| 2.7.3.3.3.8 総発作回数（痙攣発作回数＋非痙攣性発作回数） .....                                       | 48 |
| 2.7.3.3.3.9 発作以外の評価項目 .....                                                    | 49 |
| 2.7.3.3.4 部分集団における結果の比較.....                                                   | 55 |
| 2.7.3.3.4.1 ベースラインの痙攣発作回数（カテゴリー）別の痙攣発作回数.....                                  | 56 |
| 2.7.3.3.4.2 性別ごとの痙攣発作回数 .....                                                  | 59 |
| 2.7.3.3.4.3 年齢別の痙攣発作回数 .....                                                   | 64 |
| 2.7.3.3.4.4 地域別の痙攣発作回数 .....                                                   | 68 |
| 2.7.3.3.4.5 1501 試験の被験者と 1502 試験の被験者での有効性の結果の比較（試験 3） ..                       | 69 |
| 2.7.3.3.4.6 日本人被験者での有効性の結果（試験 3） .....                                         | 70 |
| 2.7.3.3.4.7 肝機能障害患者での有効性の結果 .....                                              | 74 |
| 2.7.3.3.5 データ変更依頼（DCR）前後の解析結果の比較.....                                          | 80 |
| 2.7.3.3.5.1 試験 1 及び試験 2 コホート 2 .....                                           | 81 |
| 2.7.3.3.5.2 試験 3.....                                                          | 85 |

|             |                                                   |     |
|-------------|---------------------------------------------------|-----|
| 2.7.3.3.6   | 成人のドラベ症候群患者の発作に対する治療薬としての ZX008 を裏付ける有効性データ ..... | 88  |
| 2.7.3.4     | 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 .....                          | 97  |
| 2.7.3.4.1   | 米国及び EU での ZX008 の用法・用量 .....                     | 97  |
| 2.7.3.4.1.1 | 薬物動態との関係 .....                                    | 97  |
| 2.7.3.4.1.2 | 試験 1 の有効性の結果 .....                                | 99  |
| 2.7.3.4.1.3 | 米国及び EU で承認された ZX008 の用法・用量 .....                 | 100 |
| 2.7.3.4.2   | 本邦での ZX008 の用法・用量 .....                           | 101 |
| 2.7.3.4.2.1 | 民族間の比較試験（1803 試験） .....                           | 101 |
| 2.7.3.4.2.2 | 日本人の有効性の結果（試験 3） .....                            | 101 |
| 2.7.3.4.2.3 | 本邦で申請する ZX008 の用法・用量 .....                        | 101 |
| 2.7.3.5     | 効果の持続、耐薬性 .....                                   | 101 |
| 2.7.3.5.1   | LTE-DB 解析対象集団（1503 試験の外国人を対象とした中間解析） .....        | 101 |
| 2.7.3.5.1.1 | 試験対象集団 .....                                      | 102 |
| 2.7.3.5.1.2 | 被験者の内訳 .....                                      | 102 |
| 2.7.3.5.1.3 | 有効性の結果 .....                                      | 104 |
| 2.7.3.5.1.4 | レスキュー薬の使用状況 .....                                 | 109 |
| 2.7.3.5.2   | 1503 試験の日本人を対象とした中間解析 .....                       | 111 |
| 2.7.3.5.2.1 | 試験対象集団 .....                                      | 111 |
| 2.7.3.5.2.2 | 被験者の内訳 .....                                      | 111 |
| 2.7.3.5.2.3 | 有効性の結果 .....                                      | 111 |
| 2.7.3.5.2.4 | レスキュー薬の使用状況 .....                                 | 114 |
| 2.7.3.5.3   | 1503 試験の投与 6 ヶ月目の日本人と外国人のドラベ症候群患者の比較 .....        | 114 |
| 2.7.3.6     | 考察及び結論 .....                                      | 116 |
| 2.7.3.7     | 参考文献 .....                                        | 119 |

## 表目次

|           |                                                    |    |
|-----------|----------------------------------------------------|----|
| 表 2.7.3-1 | 有効性を評価した臨床試験の概要 .....                              | 13 |
| 表 2.7.3-2 | 有効性の主要評価項目及び主な副次評価項目の結果（mITT 集団、試験 1） ....         | 16 |
| 表 2.7.3-3 | 有効性の主要評価項目及び主な副次評価項目の結果（mITT 集団、試験 2 コホート 2） ..... | 18 |
| 表 2.7.3-4 | 有効性の主要評価項目及び主な副次評価項目の結果（mITT 集団、試験 3） ....         | 20 |
| 表 2.7.3-5 | 人口統計学的特性及びベースライン特性（ISE-DB-mITT 集団） .....           | 23 |
| 表 2.7.3-6 | 人口統計学的特性及びベースライン特性（mITT 集団、試験 3） .....             | 25 |
| 表 2.7.3-7 | 被験者の内訳（試験 1、試験 2 コホート 2） .....                     | 27 |
| 表 2.7.3-8 | 被験者の内訳（すべての組み入れ被験者、試験 3） .....                     | 28 |

|                                                                                                                       |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 表 2.7.3-9 T+M 期の痙攣発作回数 (28 日間あたり) (パラメトリック法) (ISE-DB-mITT 集団) .....                                                   | 30 |
| 表 2.7.3-10 T+M 期の痙攣発作回数 (28 日間あたり) (パラメトリック法) (mITT 集団、試験 3) .....                                                    | 33 |
| 表 2.7.3-11 レスポンダー解析: T+M 期の 25%以上レスポンダー率、50%以上レスポンダー率、75%以上レスポンダー率 (ISE-DB-mITT 集団) .....                             | 41 |
| 表 2.7.3-12 レスポンダー解析: T+M 期の 25%以上レスポンダー率、50%以上レスポンダー率、75%以上レスポンダー率 (mITT 集団、試験 3) .....                               | 43 |
| 表 2.7.3-13 T+M 期の痙攣発作が完全消失 (発作回数 0 回) 又はほぼ消失 (発作回数 1 回以下) した被験者の割合 (ISE-DB-mITT 集団) .....                             | 44 |
| 表 2.7.3-14 T+M 期の痙攣発作が完全消失 (発作回数 0 回) 又はほぼ消失 (発作回数 1 回以下) した被験者の割合 (mITT 集団、試験 3) .....                               | 45 |
| 表 2.7.3-15 T+M 期の痙攣発作の最長無発作期間 (ISE-DB-mITT 集団) .....                                                                  | 46 |
| 表 2.7.3-16 T+M 期の痙攣発作の最長無発作期間 (mITT 集団、試験 3) .....                                                                    | 47 |
| 表 2.7.3-17 ベースラインの痙攣発作回数のカテゴリー別の T+M 期の痙攣発作回数 (28 日間あたり) (パラメトリック法) (ISE-DB-mITT 集団) .....                            | 57 |
| 表 2.7.3-18 ベースラインの痙攣発作回数のカテゴリー別の T+M 期の痙攣発作回数 (28 日間あたり) (パラメトリック法) (mITT 集団、試験 3) .....                              | 59 |
| 表 2.7.3-19 性別ごとの T+M 期の痙攣発作回数 (28 日間あたり) (パラメトリック法) (ISE-DB-mITT 集団) .....                                            | 61 |
| 表 2.7.3-20 性別ごとの T+M 期の痙攣発作回数 (28 日間あたり) (パラメトリック法) (mITT 集団、試験 3) .....                                              | 63 |
| 表 2.7.3-21 年齢別の痙攣発作回数 (28 日間あたり) (mITT 集団、試験 1 ; mITT 集団、試験 2 コホート 2) .....                                           | 65 |
| 表 2.7.3-22 年齢別の痙攣発作回数 (28 日間あたり) (mITT 集団、試験 3) .....                                                                 | 67 |
| 表 2.7.3-23 オリジナル試験 (1501 試験又は 1502 試験) 別の主要評価項目及び 主な副次評価項目 (mITT 集団、試験 3) .....                                       | 70 |
| 表 2.7.3-24 日本人被験者での主要評価項目、主な副次評価項目 及びその他の副次評価項目 (mITT 集団、試験 3) .....                                                  | 72 |
| 表 2.7.3-25 軽度の肝機能障害被験者での T+M 期の痙攣発作回数 (28 日間あたり) (パラメトリック法) (mITT 集団、試験 1 ; mITT 集団、試験 2 コホート 2 ; mITT 集団、試験 3) ..... | 78 |
| 表 2.7.3-26 軽度の肝機能障害被験者での T+M 期の 50%以上レスポンダー率 (mITT 集団、試験 1 ; mITT 集団、試験 2 コホート 2 ; mITT 集団、試験 3) .....                | 79 |
| 表 2.7.3-27 主要評価項目のオリジナル解析と感度分析の結果 (mITT 集団、試験 1) .....                                                                | 82 |
| 表 2.7.3-28 主な副次評価項目のオリジナル解析と感度分析の結果 (mITT 集団、試験 1) .....                                                              | 83 |

|                                                                                                   |     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 表 2.7.3-29 主要評価項目のオリジナル解析と感度分析の結果（mITT 集団、試験 2 コホート 2） .....                                      | 84  |
| 表 2.7.3-30 主な副次評価項目のオリジナル解析と感度分析の結果（mITT 集団、試験 2 コホート 2） .....                                    | 85  |
| 表 2.7.3-31 主要評価項目のオリジナル解析と感度分析の結果（mITT 集団、試験 3） .....                                             | 86  |
| 表 2.7.3-32 主な副次評価項目のオリジナル解析と感度分析の結果（mITT 集団、試験 3） .....                                           | 87  |
| 表 2.7.3-33 主要評価項目：試験 3 のオリジナル解析結果（DCR 後データ）と試験 1 及び試験 2 の感度分析結果（DCR 前データ）の比較.....                 | 88  |
| 表 2.7.3-34 12 歳以上の被験者を対象とした T+M 期の痙攣発作回数（28 日間あたり）（パラメトリック法）（ISE-DB-mITT 集団） .....                | 90  |
| 表 2.7.3-35 18 歳以上の被験者を対象とした痙攣発作回数（試験 1、試験 2 コホート 2） .....                                         | 92  |
| 表 2.7.3-36 非盲検継続試験（1503 試験）の成人被験者を対象とした有効性データ .....                                               | 93  |
| 表 2.7.3-37 非盲検継続試験（1503 試験）の新規の成人被験者を対象とした有効性データ .....                                            | 94  |
| 表 2.7.3-38 12 歳以上の被験者を対象とした主な運動発作（ZXIIS2015-004 試験） .....                                         | 95  |
| 表 2.7.3-39 18 歳以上の成人被験者を対象とした有効性データ（ZXIIS2015-004 試験） ....                                        | 96  |
| 表 2.7.3-40 薬物動態曝露量の要約統計量（曝露－反応解析対象集団） .....                                                       | 98  |
| 表 2.7.3-41 1503 試験の被験者の内訳（LTE-DB 解析対象集団） .....                                                    | 103 |
| 表 2.7.3-42 1503 試験での実投与量別の投与期間の要約統計量（LTE-DB 解析対象集団） .....                                         | 104 |
| 表 2.7.3-43 非盲検継続投与期での実投与量別の 25%以上レスポonder率、50%以上レスポonder率、75%以上レスポonder率（LTE-DB 解析対象集団） .....     | 106 |
| 表 2.7.3-44 1503 試験の被験者の内訳（組入れ被験者集団、1503 試験の日本人を対象とした中間解析） .....                                   | 111 |
| 表 2.7.3-45 実投与量別（mg/kg/日）及び投与期間別の ZX008 を投与された被験者数（安全性解析対象集団、1503 試験の日本人を対象とした中間解析） .....         | 112 |
| 表 2.7.3-46 1503 試験での痙攣発作回数（28 日間あたり）のコア試験ベースラインからの変化の要約統計量及び解析結果（外国人の mITT 集団、日本人の mITT 集団） ..... | 115 |

## 図目次

|                                                                          |    |
|--------------------------------------------------------------------------|----|
| 図 2.7.3-1 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（中央値）（ISE-DB-mITT 集団） ..... | 31 |
| 図 2.7.3-2 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（中央値）（mITT 集団、試験 3） .....   | 34 |
| 図 2.7.3-3 痙攣発作回数（28 日間あたり）の変化率と実投与量（mg/kg/日）の散布図（ISE-DB-mITT 集団） .....   | 35 |

|                                                                                                             |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 図 2.7.3-4 痙攣発作回数 (28 日間あたり) の変化率と実投与量 (mg/日) の 散布図 (ISE-DB-mITT 集団) .....                                   | 36  |
| 図 2.7.3-5 痙攣発作回数 (28 日間あたり) の減少率と実投与量 (mg/kg/日) の散布図 (mITT 集団、試験 3) .....                                   | 37  |
| 図 2.7.3-6 痙攣発作回数 (28 日間あたり) の減少率と実投与量 (mg/日) の散布図 (mITT 集団、試験 3) .....                                      | 37  |
| 図 2.7.3-7 発作型別の痙攣発作回数 (28 日間あたり) のベースラインからの変化率 (中央値) (ISE-DB-mITT 集団) .....                                 | 39  |
| 図 2.7.3-8 T+M 期の痙攣発作回数 (28 日間あたり) の減少率の累積反応曲線 (ISE-DB-mITT 集団) .....                                        | 42  |
| 図 2.7.3-9 T+M 期の痙攣発作回数 (28 日間あたり) の減少率の累積反応曲線 (mITT 集団、試験 3) .....                                          | 43  |
| 図 2.7.3-10 Visit 12 に親／介護者が評価した CGI-I の分布 (ISE-DB-mITT 集団) .....                                            | 49  |
| 図 2.7.3-11 Visit 12 に治験責任医師が評価した CGI-I の分布 (ISE-DB-mITT 集団) .....                                           | 50  |
| 図 2.7.3-12 Visit 12 に親／介護者が評価した CGI-I の分布 (mITT 集団、試験 3) .....                                              | 51  |
| 図 2.7.3-13 Visit 12 に治験責任医師が評価した CGI-I の分布 (mITT 集団、試験 3) .....                                             | 51  |
| 図 2.7.3-14 地域別の T+M 期の痙攣発作回数 (28 日間あたり) (ISE-DB-mITT 集団) .....                                              | 68  |
| 図 2.7.3-15 12 歳以上の被験者を対象とした 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 (中央値) (ISE-DB-mITT 集団) .....             | 91  |
| 図 2.7.3-16 T+M 期での fenfluramine の定常状態 $AUC_{0-24}$ と痙攣発作回数 (28 日間あたり) の変化率の散布図及び $E_{max}$ モデルから得た予測値 ..... | 99  |
| 図 2.7.3-17 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 (LTE-DB 解析対象集団) .....                                        | 105 |
| 図 2.7.3-18 非盲検継続投与期での痙攣発作の最長無発作期間の箱ひげ図 (LTE-DB 解析対象集団) .....                                                | 107 |
| 図 2.7.3-19 非盲検継続投与期に親／介護者が CGI-I で「著明改善」又は「中等度改善」と評価した被験者の割合 (LTE-DB 解析対象集団) .....                          | 108 |
| 図 2.7.3-20 非盲検継続投与期に治験責任医師が CGI-I で「著明改善」又は「中等度改善」と評価した被験者の割合 (LTE-DB 解析対象集団) .....                         | 109 |
| 図 2.7.3-21 T+M 期及び非盲検継続投与期のレスキュー薬使用日数の中央値 (LTE-DB 解析対象集団) .....                                             | 110 |
| 図 2.7.3-22 非盲検継続投与期の痙攣発作回数 (28 日間あたり) のコア試験ベースラインからの変化率 (中央値) (mITT 集団、1503 試験の日本人を対象とした中間解析) .....         | 113 |

## 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）         |
|---------------------|------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| ANCOVA              | analysis of covariance                                                 | 共分散分析                 |
| 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 |
| BCSF                | baseline convulsive seizure frequency                                  | ベースラインの痙攣発作回数         |
| 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            |
| BRIEF-P             | Behavior Rating Inventory of Executive Function – preschool version    | 未就学児版 BRIEF           |
| CGI-I               | Clinical Global Impression – Improvement                               | 臨床全般印象度－改善度           |
| 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>min</sub>    | minimum plasma drug concentration                                      | 最低血漿中濃度               |
| CSF                 | convulsive seizure frequency                                           | 痙攣発作回数                |
| CSR                 | clinical study report                                                  | 治験総括報告書               |
| CV                  | coefficient of variation                                               | 変動係数                  |
| DB                  | double-blind                                                           | 二重盲検                  |
| DCR                 | data change request                                                    | データ変更依頼               |
| DDI                 | drug-drug interaction                                                  | 薬物相互作用                |
| eDiary              | electronic diary                                                       | 電子日誌                  |
| EMA                 | European Medicines Agency                                              | 欧州医薬品庁                |
| E <sub>max</sub>    | maximum effect                                                         | 最大効果                  |
| EOS                 | End of Study                                                           | 試験終了時                 |
| EU                  | European Union                                                         | 欧州連合                  |
| FDA                 | Food and Drug Administration                                           | 米国食品医薬品局              |
| FEN                 | fenfluramine                                                           | －                     |
| HRQOL               | health-related quality of life                                         | 健康関連 QOL              |
| ICPD                | Institute for Clinical Pharmacodynamics                                | －                     |
| ISE                 | Integrated Summary of Efficacy                                         | －                     |
| ISS                 | Integrated Summary of Safety                                           | －                     |
| LS                  | least squares                                                          | 最小二乗                  |
| LTE                 | long-term efficacy                                                     | －                     |
| Max                 | maximum                                                                | 最大値                   |

| 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）   |
|--------|---------------------------------------|-----------------|
| Min    | minimum                               | 最小値             |
| mITT   | Modified Intent-to-Treat              | －               |
| NA     | not applicable                        | 該当せず            |
| NFEN   | norfenfluramine                       | －               |
| OL     | open-label                            | 非盲検             |
| OLE    | open-label extension                  | 非盲検継続           |
| PBO    | placebo                               | プラセボ            |
| PedsQL | Pediatric Quality of Life Inventory   | 小児科 QOL インベントリー |
| PK     | pharmacokinetic(s)                    | 薬物動態            |
| 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 |
| ROW    | rest of world                         | その他の地域          |
| SD     | standard deviation                    | 標準偏差            |
| SE     | standard error                        | 標準誤差            |
| 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    |
| VPA    | valproate                             | バルプロ酸           |

## 2.7.3 臨床的有効性

### 2.7.3.1 背景及び概観

Zogenix 社は、2 歳以上のドラベ症候群患者のてんかん発作の治療薬として、fenfluramine hydrochloride 経口液剤 ZX008 を開発中である。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 製剤の有効成分は fenfluramine hydrochloride である。

ドラベ症候群は希少かつ重症な形態のてんかんであり、難治性のてんかん発作を特徴とする (Dravet 1992; Dravet 2011)。一般的に、ドラベ症候群患者の最初の発作は生後 1 年（通常生後 5 ～8 ヶ月）に発現する。発作発症からドラベ症候群の確定診断までの期間（中央値）は 4.8 年であるが (Wirrell 2013)、遺伝子検査を利用しやすくなったため、早期診断が可能となり、現在ではほとんどの小児が発作発症から 24 ヶ月以内に診断されている (Wirrell 2017)。発作発症時の症状の多くは、発熱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であり、他の型の発作は生後 1 年以降に高頻度で起こり始める (Orphanet 2014; Ceulemans 2004; Dravet 2011)。ドラベ症候群は薬物治療抵抗性が高く、乳児、小児、若年及び成人に発症する。一部の標準的な抗てんかん薬（特にナトリウムチャネル拮抗薬）はドラベ症候群患者に対する効果が不十分であり、発作が悪化することもある (Dravet 2011)。全身性痙攣発作（大部分が全般性強直間代発作として報告されている）は成人期まで持続し、しばしば焦点性発作に移行する。ドラベ症候群患者は、生涯を通して、障害を引き起こす発作が頻繁に発現し、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。コントロール不良の発作が頻繁に発現することによって脳が持続的に損傷され、これが、上記併存疾患の原因の 1 つにある (Wolff 2006; Ragona 2011; Nabbout 2013; Wirrell 2016)。幼少の頃から続く絶え間ない発作負荷と関連する併存疾患は、患者の生活の質 (QOL) だけでなく、家族の QOL にも悪影響を及ぼす。ドラベ症候群では、てんかんの予期しない突然死 (SUDEP) の発現率が高く、その発現率は 1000 人年あたり 9.32 と推定されている (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 の発現率の 6 倍である (Skluzacek 2011)。SUDEP の主要危険因子は全般性強直間代発作の発現頻度である (Harden 2017)。高い発作負荷と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 時間の管理が必要であり、成人期に自立した生活を送ることができない。

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、発作の完全消失又はほぼ消失を達成する患者の数を大幅に増加させることである (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。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)。そのため、ドラベ症候群に対しては、より多くの患者で発作活動を消失又は大きく減少させ、発作回数の減少及び無発作期間をもたらし、より効果的な治療法が必要とされている。

申請者は、2～18 歳までのドラベ症候群患者を対象とした適切に管理された国際共同無作為化二重盲検プラセボ対照試験 3 試験（試験 1 [5.3.5.1-1]、試験 2<sup>1</sup>コホート 2 [5.3.5.1-2]、試験 3<sup>2</sup> [5.3.5.1-3]）を実施した。これらの 3 試験で評価した痙攣発作回数の減少は顕著であり、2 歳以上のドラベ症候群患者に対して ZX008 の大きなベネフィットが示された。

試験 1 及び試験 3 は、標準治療としての抗てんかん薬（スチリペントール [STP] を除く）を投与されている被験者を対象に、ZX008 の 2 用量（0.8 mg/kg/日、0.2 mg/kg/日）をプラセボと比較した。試験 2 コホート 2 は、標準治療として STP レジメン（STP とクロバザム [CLB] 及び／又はバルプロ酸 [VPA] との併用投与）を受けている被験者を対象に、ZX008 0.5 mg/kg/日をプラセボと比較した。多くのドラベ症候群患者の標準治療には STP が含まれており、STP は、欧州、カナダ及び日本で承認され、長年にわたり使用されている。さらに、米国でも 2018 年（試験 2 コホート 2 終了後）に STP が承認された。fenfluramine の薬物動態（PK）に及ぼす STP レジメンの薬物相互作用（DDI）の影響を考慮して、試験 2 コホート 2 の ZX008 の用量を 0.5 mg/kg/日とした。試験 1、試験 2 コホート 2 及び試験 3 のいずれも、標準治療としての抗てんかん薬を一定用量で投与されているが、依然として高い発作負荷を経験している被験者が組み入れられた。そのため、すべての被験者は、標準治療としての抗てんかん薬投与を継続しながら、ZX008 又はプラセボを追加で投与された。これら 3 試験の有効性の主要評価項目は漸増期と維持期の統合期間（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、T+M 期は試験 1 及び試験 3 では各々 14 週間、試験 2 コホート 2 では 15 週間であった。主な副次評価項目は、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%以上レスポンド率）及び痙攣発作間の最長無発作期間であった。

プラセボ対照試験（試験 1、試験 2 コホート 2 及び試験 3）のいずれも、有効性の主要評価項目及びすべての主な副次評価項目で良好な結果が認められた。ZX008 のいずれの用量群でも統計学的に有意かつ意味のある痙攣発作の減少を認められ、痙攣発作回数の顕著な減少が示された。

これら 3 試験のいずれも、標準治療としての抗てんかん薬に加えて ZX008 を投与されたときの痙攣発作（全般性強直間代発作、強直発作、間代発作、強直／脱力発作、二次性全般化強直間代発作、半側間代発作、明確な運動徴候を伴う焦点性発作から成る）の回数（28 日間あたり）は、プラセボを投与されたときに比べて統計学的に有意に減少した。試験 1 では、ベースラインで調整した痙攣発作回数（28 日間あたり）は、ZX008 0.8 mg/kg/日群でプラセボ群に比べて 62.3%低く（ $p < 0.001$ ）、ZX008 0.2 mg/kg/日群でプラセボ群に比べて 32.4%低かった

（ $p = 0.021$ ）。試験 2 コホート 2（全被験者が STP を併用）では、ベースラインで調整した痙攣発作回数（28 日間あたり）は ZX008 0.5 mg/kg/日群でプラセボ群に比べて 54.0%低かった

（ $p < 0.001$ ）。試験 3 では、ベースラインで調整した痙攣発作回数（28 日間あたり）は、ZX008 0.8 mg/kg/日群でプラセボ群に比べて 64.8%低く（ $p < 0.0001$ ）、ZX008 0.2 mg/kg/日群でプラセボ

<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。

<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。

群に比べて 49.9%低かった ( $p < 0.0001$ )。3 試験のいずれも、ZX008 の目標用量を投与された後の最初の評価時点 (維持期の Week 1) で痙攣発作回数 (28 日間あたり) の大きな減少が認められ、その効果は投与期間全体を通して一貫して持続した。

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nder率) は、個々の被験者が ZX008 に反応し、臨床的に有意な痙攣発作回数の減少を示す可能性の推定値とされ、臨床的に重要である。3 試験すべてにおいて、50%以上レスポnder率は 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高かった。また、顕著な治療効果があるとされる痙攣発作回数 (28 日間あたり) がベースラインから 75%以上減少した被験者の割合 (75%以上レスポnder率) 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 1 及び試験 2 コホート 2 の被験者を併合した ISE-DB-Modified Intent-to-Treat (mITT) 集団では、75%以上レスポnder率は、プラセボ群 2.4%に対して、ZX008 0.8 mg/kg/日群で 50.0% ( $p < 0.001$ )、ZX008 0.5 mg/kg/日群で 34.9% ( $p < 0.001$ )、ZX008 0.2 mg/kg/日群で 23.1% ( $p = 0.003$ ) であった。試験 3 の 75%以上レスポnder率は、プラセボ群 4.2%に対して、ZX008 0.8 mg/kg/日群で 47.9% ( $p < 0.0001$ )、ZX008 0.2 mg/kg/日群で 28.3% ( $p = 0.0047$ ) であった。以上より、主要評価項目の結果と組み合わせることで、痙攣発作に対する ZX008 の効果は統計学的に有意かつ臨床的に重要であることの両方が示された。頑健な有効性がこれらの 3 試験で認められており、さらに以下に記載するとおり日本人集団にも有効性が認められたことから、ZX008 は日本のドラベ症候群患者に大きなベネフィットをもたらす可能性が高いことを示した。

痙攣発作の無発作期間も、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長かった。痙攣発作の最長無発作期間は、発作と発作の間隔を推定するものであり、発作消失に関連する重要な構成要素である。試験 1 では、痙攣発作の最長無発作期間の中央値は、プラセボ群 9.5 日に対して、ZX008 0.8 mg/kg/日群で 25.0 日 ( $p < 0.001$ )、ZX008 0.2 mg/kg/日群で 15.0 日 ( $p = 0.035$ ) であった。試験 2 コホート 2 では、痙攣発作の最長無発作期間の中央値は、プラセボ群 13.0 日に対して、ZX008 0.5 mg/kg/日群で 22.0 日 ( $p = 0.004$ ) であった。試験 3 では、痙攣発作の最長無発作期間の中央値は、プラセボ群 10.0 日に対して、ZX008 0.8 mg/kg/日群で 30.0 日 ( $p < 0.0001$ )、ZX008 0.2 mg/kg/日群で 18.5 日 ( $p = 0.0002$ ) であった。

無発作期間を長くすることに加えて、発作消失を達成することが、ドラベ症候群の治療の最終目標である。ISE-DB-mITT 集団では、痙攣発作が完全消失 (T+M 期 [14 週間又は 15 週間] に発作回数 0 回) した被験者の割合は、ZX008 0.8 mg/kg/日群で 7.5%、ZX008 0.5 mg/kg/日群で 2.3%、ZX008 0.2 mg/kg/日群で 7.7%であり、プラセボ群では 0%であった。試験 3 では、痙攣発作が完全消失した被験者の割合は、ZX008 0.8 mg/kg/日群で 12.5%であり、ZX008 0.2 mg/kg/日群及びプラセボ群では 0%であった。痙攣発作のほぼ消失 (T+M 期に発作回数 1 回以下) についても評価された。ISE-DB-mITT 集団では、痙攣発作がほぼ消失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 では、痙攣発作がほぼ消失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。

---

また、プラセボ対照試験（試験 1、試験 2 コホート 2、試験 3）では、副次的評価項目の 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。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 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 0.8 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たが、ZX008 0.2 mg/kg/日群ではプラセボ群と比べて有意な差が認められなかった。試験 2 コホート 2 では、非痙攣性発作回数及び総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。

痙攣発作回数及び発作負荷に対する ZX008 の統計学的に有意かつ臨床的に意味のある効果に加えて、発作以外の項目も評価し、ZX008 がドラベ症候群に関連する併存疾患を改善する効果があるかを評価した。臨床全般印象度－改善度（CGI-I）スケールは、1 つの評価項目で有効性（発作と発作以外の両方）、安全性及び忍容性を考慮して、被験者の臨床状態全体を包括的に評価することができる。試験 1、試験 2 コホート 2 及び試験 3 のいずれも、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。また、被験者及び親／介護者の QOL の客観的尺度及び認知を評価した結果、これらの評価項目のいくつかで ZX008 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。

ZX008 の長期有効性は、ドラベ症候群のような慢性衰弱性疾患に対して極めて重要である。

Integrated Summary of Efficacy (ISE) (5.3.5.3-1) 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、二重盲検の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 の有効性が長期間持続することが示された。試験 1 又は試験 2 コホート 2 に組み入れられ、かつ 1503 試験で標準治療としての抗てんかん薬に加えて ZX008 を継続投与された被験者を対象とした長期有効性データが得られており、その結果から、1503 試験で痙攣発作減少は、非盲検継続投与期を通して持続し、かつ耐性の発現を伴わないことが明確に示された。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-62.9%（ $p < 0.001$ ）であった。また、コア試験でプラセボ群であった被験者は、1503 試験の非盲検継続投与期で ZX008 を投与された後に速やかな反応を示し、コア試験の ZX008 群と同程度の痙攣発作回数の減少を認めた。これらの長期データから、ZX008 の持続的かつ臨床的に意味のある痙攣発作減少の効果が示された。さらに、CGI-I や認知評価などの発作以外の評価項目でも、全体的なベネフィットの持続が認められており、ドラベ

症候群に伴う発作及び関連する併存疾患の治療として、ZX008 の頑健で持続的な臨床的に意味のある効果を示す追加のエビデンスが得られた。

試験 3 及び 1503 試験の日本人被験者の結果から、日本人被験者に対しても ZX008 投与によって痙攣発作回数の顕著な減少が認められ、この減少は維持された。また、本剤高用量群である ZX008 0.8 mg/kg/日群では非痙攣性発作回数の減少も認められた。さらに、ZX008 投与によって発作及び発作以外の両方の項目を評価する CGI-I で良好な結果が認められた。

また、ベルギーで実施中のコンパッションネートユースプログラムに基づく非盲検長期試験では、生後 6 ヶ月～50 歳のドラベ症候群 21 例に fenfluramine が投与されている（毎日投与を 30 年以上）。本試験は、最初のコホート（[Ceulemans 2012](#); [Ceulemans 2016](#)）及び新しいプロスペクティブなコホート（Study ZXIIS2015-004 [5.3.5.4-1] ; [Schoonjans 2017](#)）が含まれた。ベルギー人ドラベ症候群患者対象とした本非盲検長期試験で明確な有効性の結果が得られ、成人のドラベ症候群に伴う発作の治療として fenfluramine の使用が裏付けられた。最初の評価では、無発作期間の範囲は 1～19 年間であった（[Ceulemans 2012](#)）。全体として、50 人年の観察期間のうち 28 人年（56%）が無発作であった。一部の患者は、最長 32 年間、fenfluramine を毎日投与されたが、定期的な心エコー検査によって心臓弁膜症（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。

#### 2.7.3.2 個々の試験結果の要約

2～18 歳の小児及び若年成人ドラベ症候群患者を対象とした ZX008 の第 III 相試験として、完了した二重盲検、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）及び継続中の非盲検継続試験（1503 試験）がある。これらの試験で、ドラベ症候群患者の発作の治療薬として ZX008 を評価した。

ドラベ症候群に伴う発作の治療薬としての ZX008 の承認申請を裏付けるために、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）及び第 III 相非盲検継続試験（1503 試験）から得られた有効性データを要約した。有効性を評価した臨床試験を表 2.7.3-1 に示す。なお、本申請に含まれる臨床試験の一覧についてはモジュール 5.2 を参照のこと。

表 2.7.3-1 有効性を評価した臨床試験の概要

| 試験番号                         | 試験の目的        | 試験デザイン及び<br>対照の種類 | 治験薬：用法・用量、剤形、<br>投与期間                                                                                                                        | 対象被験者    | 有効性解析<br>対象被験者数     | 年齢     | 実施状況、報告<br>書の種類／<br>添付場所／<br>試験の種類        |
|------------------------------|--------------|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|---------------------|--------|-------------------------------------------|
| 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>            | 有効性、安全性及び PK | 無作為化、二重盲検、プラセボ対照  | ZX008（0.2 mg/kg/日、0.8 mg/kg/日；最高用量 30 mg/日）、プラセボ：<br>1 日 2 回、経口液剤<br>抗てんかん薬（STP を除く）併用下で投与<br><br>漸増期 2 週間、<br>維持期 12 週間、<br>漸減期／移行期 2 週間    | ドラベ症候群患者 | 119 例               | 2～18 歳 | 完了/<br><a href="#">5.3.5.1-1/</a><br>評価資料 |
| 試験 2<br>コホート 2               | 有効性、安全性及び PK | 無作為化、二重盲検、プラセボ対照  | ZX008（0.5 mg/kg/日；最高用量 20 mg/日）、プラセボ：<br>1 日 2 回、経口液剤<br>標準治療（STP + CLB 及び／又は VPA）併用下で投与<br><br>漸増期 3 週間、<br>維持期 12 週間、<br>漸減期／移行期 2 週間      | ドラベ症候群患者 | 87 例                | 2～19 歳 | 完了/<br><a href="#">5.3.5.1-2/</a><br>評価資料 |
| 試験 3                         | 有効性、安全性及び PK | 無作為化、二重盲検、プラセボ対照  | ZX008（0.2 mg/kg/日、0.8 mg/kg/日；<br>最高用量 30 mg/日）、プラセボ：<br>1 日 2 回、経口液剤<br>抗てんかん薬（STP を除く）併用下で投与<br><br>漸増期 2 週間、<br>維持期 12 週間<br>漸減期／移行期 2 週間 | ドラベ症候群患者 | 142 例<br>（日本人 13 例） | 2～18 歳 | 完了/<br><a href="#">5.3.5.1-3/</a><br>評価資料 |

表 2.7.3-1 有効性を評価した臨床試験の概要（続き）

| 試験番号              | 試験の目的           | 試験デザイン及び<br>対照の種類 | 治験薬：用法・用量、剤形、<br>投与期間                                                                                  | 対象被験者    | 有効性解析<br>対象被験者数                            | 年齢     | 実施状況、報告<br>書の種類／<br>添付場所／<br>試験の種類                                 |
|-------------------|-----------------|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|--------------------------------------------|--------|--------------------------------------------------------------------|
| 非盲検継続試験（ドラベ症候群患者） |                 |                   |                                                                                                        |          |                                            |        |                                                                    |
| 1503              | 長期の安全性<br>及び有効性 | 非盲検、継続試験          | ZX008（0.2～0.8 mg/kg/日）：<br>1 日 2 回、経口液剤<br>抗てんかん薬併用下で投与<br><br>非盲検継続投与期 36 ヶ月間（156<br>週間）、<br>漸減期 2 週間 | ドラベ症候群患者 | 232 例（外国人の<br>み）<br>（2018 年 3 月 13<br>日時点） | 2～19 歳 | 継続中（中間報<br>告書 [2018<br>年]） /<br><a href="#">5.3.5.2-1/</a><br>評価資料 |
|                   |                 |                   |                                                                                                        |          | 13 例（日本人の<br>み）<br>（20 年 月 日<br>時点）        | 2～19 歳 | 継続中（中間報<br>告書 [20 年]） /<br><a href="#">5.3.5.2-2/</a><br>評価資料      |
|                   |                 |                   |                                                                                                        |          | 330 例（20 年 月 日<br>時点）                      | 2～19 歳 | 継続中（Day 120<br>Safety Update） /<br><a href="#">5.3.5.2-3</a>       |

Abbreviations: CLB = clobazam; PK = pharmacokinetic(s); STP = stiripentol; VPA = valproate.

- <sup>a</sup> Study 1 is the prospective, merged analysis of the first 119 subjects randomized in Study ZX008-1501 (hereafter, “Study 1501”) and Study ZX008-1502 (hereafter, “Study 1502”). Study 3 includes the subsequent 143 subjects from Study 1501 and Study 1502.

### 2.7.3.2.1 第 III 相試験

#### 2.7.3.2.1.1 第 III 相プラセボ対照試験（試験 1）

試験 1 は、ZX008-1501 試験（以下、「1501 試験」）及び ZX008-1502 試験（以下、「1502 試験」）に無作為化された最初の 119 例の前向き併合解析である。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、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 試験の組入れが遅かったことから、いずれかの試験で無作為化された最初の 119 例を単一のデータセットとして併合し、適切に管理された比較試験（すなわち、試験 1）とした。なお、その後に 1501 試験又は 1502 試験で無作為化された被験者を併合し、別の適切に管理された比較試験（すなわち、試験 3）とした。

試験 1 は、標準治療としての抗てんかん薬（STP を除く）を投与されている被験者を対象に、ZX008 の 2 用量（fenfluramine hydrochloride として 0.8 mg/kg/日、0.2 mg/kg/日）をプラセボと比較した。試験 1 の被験者の年齢の平均値（標準偏差 [SD]）は 9.0（4.65）歳、範囲は 2～18 歳であった。過半数の被験者が 6 歳以上（73.9%）、男性（53.8%）、白人（82.4%）であった。

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 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。痙攣発作には、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、半側間代発作及び明確な運動徴候を伴う焦点性発作を含めた。ベースライン期終了後、2 週間の漸増期及び 12 週間の維持期を設け、計 14 週間投与した。

119 例が 3 つの投与に 1:1:1 の比で無作為化され、ZX008 0.8 mg/kg/日（40 例）、ZX008 0.2 mg/kg/日（39 例）又はプラセボ（40 例）に割り付けられた。すべての被験者は、個々の標準治療に加えて ZX008 又はプラセボを投与された。

有効性の主要評価項目は、T+M 期（14 週間）の平均痙攣発作回数（28 日間あたり）のベースラインからの変化であった。主要解析で ZX008 0.8 mg/kg/日群とプラセボ群を比較した。主な副次評価項目として、同じ評価項目を ZX008 0.2 mg/kg/日群とプラセボ群で比較した。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であった。

すべての有効性解析に mITT 集団を用いた。mITT 集団の定義は、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あった。主要評価項目について、投与群（3 用量）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（ANCOVA）モデルを用いて解析した。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。

試験 1 は、小児てんかん患者を対象に抗てんかん薬の有効性及び安全性を証明するため、発作回数データの収集に電子発作日誌（電子日誌 [eDiary]）、ERT Clinical、ボストン、マサチューセッツ州）を使用した最初の適切に管理された主要第 III 相試験の 1 つである。

試験 1 の有効性の主要評価項目及び主な副次評価項目の結果を表 2.7.3-2 に示す。

主要評価項目で良好な結果が認められた。ベースラインで調整した T+M 期（14 週間）の痙攣発作回数（28 日間あたり）は、ZX008 0.8 mg/kg/日群でプラセボ群に比べて 62.3%低く、その群間差は統計学的に有意であった（ $p < 0.001$ ）。このことから、ドラベ症候群患者の痙攣発作減少の効果は、ZX008 0.8 mg/kg/日投与でプラセボ投与に比べて高かった。

ZX008 0.2 g/kg/日群でも、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）はプラセボ群に比べて 32.4%低く、その群間差は統計学的に有意であった（ $p = 0.021$ ）。

ZX008 0.8 mg/kg/日群及び ZX008 0.2 mg/kg/日群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。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  $p = 0.009$ ）。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  $p = 0.035$ ）。

**表 2.7.3-2 有効性の主要評価項目及び主な副次評価項目の結果（mITT 集団、試験 1）**

| Efficacy Endpoint                                                 | Placebo | ZX008<br>0.2 mg/kg/day | ZX008<br>0.8 mg/kg/day |
|-------------------------------------------------------------------|---------|------------------------|------------------------|
| Total number of subjects                                          | 40      | 39                     | 40                     |
| Median Baseline CSF                                               | 27.3    | 17.5                   | 20.7                   |
| Median T+M CSF                                                    | 22.0    | 12.6                   | 4.7                    |
| Primary Endpoint                                                  |         |                        |                        |
| Estimated T+M % Difference from<br>Placebo in CSF                 |         | 32.4%                  | 62.3%                  |
| P value                                                           |         | 0.021                  | <0.001                 |
| Key Secondary Endpoints                                           |         |                        |                        |
| Percent achieving a $\geq 50\%$ reduction<br>from Baseline in CSF | 12.5%   | 38.5%                  | 67.5%                  |
| P value                                                           |         | 0.009                  | <0.001                 |
| Median longest convulsive seizure free<br>interval (days)         | 9.5     | 15.0                   | 25.0                   |
| P value                                                           |         | 0.035                  | <0.001                 |

Abbreviations: CSF = convulsive seizure frequency; CSR = clinical study report; mITT = Modified Intent-to-Treat;  
T+M = Titration + Maintenance.

Source: Study 1 CSR Table 14.2.1.2, Table 14.2.2.1, Table 14.2.3.1

#### 2.7.3.2.1.2 第 III 相プラセボ対照試験（試験 2 コホート 2）

試験 2 は 2 つのパート（コホート）で構成された。パート 1（コホート 1）はドラベ症候群患者 18 例を対象とした非盲検試験であり、ZX008 と STP レジメンを併用投与したときの 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 の用量を選定した。パート 2（コホー

ト 2) は、二重盲検、無作為化、2 群、プラセボ対照試験であり、STP、VPA 及び／又は CLB と併用したときの ZX008 を評価した。

試験 2 コホート 2 では、標準治療としての STP レジメン (STP と CLB 及び／又は VPA を併用投与) を一定用量で投与されている被験者を対象に、ZX008 0.5 mg/kg/日 (fenfluramine hydrochloride として) とプラセボを比較した。

試験 2 コホート 2 の被験者の年齢の平均値 (SD) は 9.1 (4.80) 歳、範囲は 2~19 歳であった。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 2 コホート 2 の試験デザインは、試験 1 と非常に類似していた。6 週間のベースライン期終了後、3 週間の漸増期及び 12 週間の維持期を設け、計 15 週間投与した。

有効性の主要評価項目は、T+M 期 (15 週間) の平均痙攣発作回数 (28 日間あたり) のベースラインからの変化であった。87 例が、2 つの投与に 1:1 の比で無作為化され、ZX008 0.5 mg/kg/日 (43 例) 又はプラセボ (44 例) に割り付けられた。主要解析で ZX008 0.5 mg/kg/日群とプラセボ群を比較した。主な副次評価項目は、試験 1 と同じであり、50%以上レスポンス率及び痙攣発作の最長無発作期間であった。

すべての有効性解析に mITT 集団を用いた。mITT 集団の定義は、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あった。主要評価項目について、投与群 (ZX008、プラセボ) 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 ANCOVA モデルを用いて解析した。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。

試験 2 コホート 2 の有効性の主要評価項目及び主な副次評価項目の結果を表 2.7.3-3 に示す。

主要評価項目で良好な結果が認められた。ベースラインで調整した T+M 期 (15 週間) の痙攣発作回数 (28 日間あたり) は、ZX008 0.5 mg/kg/日群でプラセボ群に比べて 54.0%低く、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。

主な副次評価項目はいずれも良好な結果が認められた。50%以上レスポンス率は、ZX008 0.5 mg/kg/日群で 53.5%、プラセボ群で 4.5%であり、その群間差は統計学的に有意であった ( $p < 0.001$ )。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 ( $p = 0.004$ )。

---

**表 2.7.3-3 有効性の主要評価項目及び主な副次評価項目の結果  
(mITT 集団、試験 2 コホート 2)**

| Efficacy Endpoint                                              | Placebo | ZX008<br>0.5 mg/kg+STP |
|----------------------------------------------------------------|---------|------------------------|
| Total number of subjects                                       | 44      | 43                     |
| Median Baseline CSF                                            | 10.7    | 14.0                   |
| Median T+M CSF                                                 | 11.4    | 5.2                    |
| Primary Endpoint                                               |         |                        |
| Estimated T+M % Difference from Placebo in CSF                 |         | 54.0%                  |
| P value                                                        |         | <0.001                 |
| Key Secondary Endpoints                                        |         |                        |
| Percent achieving a $\geq 50\%$ reduction from Baseline in CSF | 4.5%    | 53.5%                  |
| P value                                                        |         | <0.001                 |
| Median longest convulsive seizure free interval (days)         | 13.0    | 22.0                   |
| P value                                                        |         | 0.004                  |

Abbreviations: CSF = convulsive seizure frequency; CSR = clinical study report; mITT = Modified Intent-to-Treat; STP = stiripentol; T+M = Titration + Maintenance.

Source: Study 2 Cohort 2 CSR Table 14.2.1.2b, Table 14.2.2.1.1b, Table 14.2.3.1b.

### 2.7.3.2.1.3 第 III 相プラセボ対照試験（試験 3）

試験 3 は、1501 試験及び 1502 試験の被験者のうち、試験 1 に含まれなかった被験者 143 例の前向き併合解析である。試験 3 の解析には、試験 1 完了後に日本で組み入れられたすべての被験者を含めた。

試験 3 は、標準治療としての抗てんかん薬（STP を除く）を投与されている被験者を対象に、ZX008 の 2 用量（fenfluramine hydrochloride として 0.8 mg/kg/日、0.2 mg/kg/日）をプラセボと比較した。試験 3 の被験者の年齢の平均値（SD）は 9.3（4.68）歳、範囲は 2～18 歳であった。過半数の被験者が 6 歳以上（74.6%）、男性（51.4%）、白人（74.6%）であった。

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 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。痙攣発作には、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、半側間代発作及び明確な運動徴候を伴う焦点性発作を含めた。ベースライン期終了後、2 週間の漸増期及び 12 週間の維持期を設け、計 14 週間投与した。

143 例が 3 つの投与に 1:1:1 の比で無作為化され、ZX008 0.8 mg/kg/日（49 例）、ZX008 0.2 mg/kg/日（46 例）又はプラセボ（48 例）に割り付けられた。これらの被験者のうち、ZX008 0.8 mg/kg/日群 1 例は治験薬を投与する前に試験を中止し、残りの 142 例は個々の標準治療に加えて ZX008 又はプラセボを投与された。

有効性の主要評価項目は、T+M 期（14 週間）の平均痙攣発作回数（28 日間あたり）のベースラインからの変化であった。主要解析で ZX008 0.8 mg/kg/日群とプラセボ群を比較した。主な副次評価項目として、同じ評価項目を ZX008 0.2 mg/kg/日群とプラセボ群で比較した。その他の主な副次評価項目は、50%以上レスポンス率及び痙攣発作の最長無発作期間であった。

すべての有効性解析に mITT 集団を用いた。mITT 集団の定義は、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あった。主要評価項目について、投与群（3 用量）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 ANCOVA モデルを用いて解析した。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。

試験 3 の有効性の主要評価項目及び主な副次評価項目の結果を表 2.7.3-4 に示す。

主要評価項目で良好な結果が認められた。ベースラインで調整した T+M 期（14 週間）の痙攣発作回数（28 日間あたり）は、ZX008 0.8 mg/kg/日群でプラセボ群に比べて 64.8%低く、その群間差は統計学的に有意であった ( $p < 0.0001$ )。このことから、ドラベ症候群患者の痙攣発作軽減の効果は、ZX008 0.8 mg/kg/日投与でプラセボ投与に比べて高かった。

ZX008 0.2 g/kg/日群でも、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）はプラセボ群に比べて 49.9%低く、その群間差は統計学的に有意であった ( $p < 0.0001$ )。

ZX008 0.8 mg/kg/日群及び ZX008 0.2 mg/kg/日群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。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  $p = 0.0001$ ）。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  $p = 0.0002$ ）。

本邦の施設で 13 例の日本人被験者が無作為化された（ZX008 0.8 mg/kg/日群 6 例、ZX008 0.2 mg/kg/日群 2 例、プラセボ群 5 例）。日本人被験者の年齢の平均値（SD）は 12.5（4.84）歳であり、ZX008 0.8 mg/kg/日群の 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。日本人被験者の有効性の主要評価項目及び主な副次評価項目の結果は、全体集団（mITT 集団）の結果とおおむね同様であった。

表 2.7.3-4 有効性の主要評価項目及び主な副次評価項目の結果（mITT 集団、試験 3）

| Efficacy Endpoint                                                 | Placebo | ZX008<br>0.2 mg/kg/day | ZX008<br>0.8 mg/kg/day |
|-------------------------------------------------------------------|---------|------------------------|------------------------|
| Total number of subjects                                          | 48      | 46                     | 48                     |
| Median Baseline CSF                                               | 12.67   | 18.00                  | 13.00                  |
| Median T+M CSF                                                    | 11.96   | 6.62                   | 3.10                   |
| Primary Endpoint                                                  |         |                        |                        |
| Estimated T+M % Difference from<br>Placebo in CSF                 |         | 49.88%                 | 64.75%                 |
| P value                                                           |         | <0.0001                | <0.0001                |
| Key Secondary Endpoints                                           |         |                        |                        |
| Percent achieving a $\geq 50\%$ reduction<br>from Baseline in CSF | 6.3%    | 45.7%                  | 72.9%                  |
| P value                                                           |         | 0.0001                 | <0.0001                |
| Median longest convulsive seizure free<br>interval (days)         | 10.0    | 18.5                   | 30.0                   |
| P value                                                           |         | 0.0002                 | <0.0001                |

Abbreviations: CSF = convulsive seizure frequency; CSR = clinical study report; mITT = Modified Intent-to-Treat;  
T+M = Titration + Maintenance.

Source: Study 3 CSR Table 14.2.1.2, Table 14.2.2.1, Table 14.2.3.1

#### 2.7.3.2.1.4 第 III 相非盲検試験（1503 試験）

1503 試験は、継続中の非盲検継続試験であり、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（2019 年 12 月 10 日）に基づき、スクリーニング時の年齢が 18 歳超 35 歳以下の新規患者で、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について検討した後に本試験に組み入れることを可能とした。この新規患者の組入れの可否は治験依頼者が判断することとした。1503 試験の主要目的は、ZX008 の長期安全性及び忍容性を評価することであった。

1503 試験では、すべて被験者に対して ZX008 0.2 mg/kg/日 で投与開始し、最初の 1 ヶ月が経過した後に、有効性、安全性及び忍容性に基づき漸増投与することを可能とした。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 又は試験 3 から移行したすべての被験者は、移行期に盲検下で用量調整が行われた。用量調整は、0.8 mg/kg/日 [最高 30 mg/日；STP 非併用下の場合] 又は 0.5 mg/kg/日 [最高 20 mg/日；STP 併用下の場合] からの漸減投与、プラセボ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）。

有効性の主な評価項目は、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。

すべての有効性解析に mITT 集団を用いた。mITT 集団の定義は、本試験で ZX008 を 1 回以上投与され、1 ヶ月以上の有効な発作データが得られた被験者であった。発作に関する解析ではい

れも、ベースラインとしてコア試験ベースラインを使用した。また、試験 2 コホート 1 ではベースラインの発作回数が得られなかったことから、試験 2 コホート 1 から移行した被験者を発作に関する解析から除外した。Wilcoxon 符号順位検定を用いて、ベースラインからの変化の有意性を評価した。

現時点で、1503 試験の 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、米国食品医薬品局（FDA）に対する米国の新薬承認申請及び欧州医薬品庁（EMA）に対する製造販売承認申請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。

本臨床的有効性の概要では、1 つ目の中間解析（以下、「外国人を対象とした中間解析」と3 つ目の中間解析（以下、「日本人を対象とした中間解析」）の結果を要約した。1 つ目の中間解析である外国人を対象とした中間解析の詳細な結果を、1503 試験中間報告書（2018 年）(5.3.5.2-1) に示す。また、3 つ目の中間解析である日本人を対象とした中間解析の詳細な結果を、1503 試験中間報告書（20 年）(5.3.5.2-2) に示す。2 つ目の中間解析は外国人を対象としており、主に安全性データを解析した。有効性では、主要評価項目及び 1 つの主な副次評価項目のみの解析が行われ、1 つ目の中間解析の結果を裏付けた。この 2 つ目の中間解析の詳細な結果は、Day 120 Safety Update (5.3.5.2-3) に示されており、本臨床的有効性の概要には記載していない。なお、1 つ目及び 2 つ目の中間解析では試験 3 の盲検性が維持されたままであったため、これらの中間報告書にコア試験の無作為化投与群の情報を提示しなかった。そのため、mITT 集団の有効性結果はコア試験の投与群別に示されていない。

#### 2.7.3.2.1.4.1 1503 試験の外国人を対象とした中間解析

1503 試験の外国人を対象とした中間解析には、データカットオフ時点（2018 年 3 月 13 日）までに本試験に組み入れられ、ZX008 を 1 回以上投与された 232 例を含めた。232 例のうち、試験 1 からの移行が 110 例、試験 2 コホート 2 からの移行が 48 例、試験 2 コホート 1 からの移行が 16 例、試験 3 からの移行が 58 例であった。全 232 例が 1 ヶ月以上の発作日誌データを有しており、mITT 集団に含まれた。

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-66.8% ( $p < 0.001$ ) であった。非盲検継続投与期の Month 1 に認められた痙攣発作回数（28 日間あたり）のコア試験ベースラインからの減少は、Month 21（中間解析で有意な減少が認められた最長投与期間）まで継続し、効果の持続性が示された（1503 試験中間報告書 [2018 年] Table 14.2.1.1.1）。

### 2.7.3.2.1.4.2 1503 試験の日本人を対象とした中間解析

1503 試験の日本人を対象とした中間解析には、データカットオフ時点（20 年 月 日）までに本試験に組み入れられ、ZX008 を 1 回以上投与された日本人被験者 13 例を含めた。13 例全例が試験 3 からの移行であった。全 13 例が 1 ヶ月以上の発作日誌データを有しており、mITT 集団に含まれた。

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%（ $p < 0.001$ ）であった。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有意な減少が非盲検継続投与期の Month 1 に認められ、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%であったが、被験者数が 5 例と少なかったため、この減少は有意でなかった。データカットオフ時点で非盲検継続投与期を 12 ヶ月超える被験者は 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（1503 試験中間報告書 [20 年] Table 14.2.1.1.6）。

### 2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

本項では、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）の有効性の結果を提示する。

ISE で試験 1 及び試験 2 コホート 2 のデータを併合した。併合した有効性の解析に ISE-DB-mITT 集団を用いた。ISE-DB-mITT 集団の定義は、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あった。ISE-DB-mITT 集団は 206 例であった。なお、試験 3 は ISE の解析時点で継続中であり、盲検性が維持されたままであったため、ISE に含まれなかった。

現在、試験 3 は完了しているため、その結果を別に示す。試験 3 の有効性の解析に mITT 集団を用いた。mITT 集団の定義は、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あった。mITT 集団は 142 例であった。

#### 2.7.3.3.1 試験対象集団

##### 2.7.3.3.1.1 ISE-DB-mITT 集団（試験 1、試験 2 コホート 2）

試験 1 と試験 2 コホート 2 は試験デザインが非常に類似していた。両試験とも世界各国で実施されたが、患者集団間の違いは極めて小さかった。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 38 施設で実施されており、多くが米国の施設であった。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 28 施設で実施され、多くがフランスの施設であった。

試験 1 又は試験 2 コホート 2 への参加時点で、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ていた。迷走神経刺激療法及びケトン食療法の使用は認められていた。試験 1 の被験者は STP の投与が禁止されており、スクリーニング前 21 日以内の STP 投与は不可であった。一方、試験 2 では、すべての被験者は、標準治療として STP レジメン（STP と

CLB 及び／又は VPA) が含まれていることを必須とした。つまり、試験 2 のすべての被験者は、試験参加時点で、STP を臨床的に指示された一定用量で投与されていた。

ISE-DB-mITT 集団の人口統計学的特性及びベースライン特性を表 2.7.3-5 に示す。ベースライン特性は投与群間でおおむね同様であった。全体で、試験参加時点の年齢の平均値 (SD) は 9.0 (4.70) 歳であり、被験者の 73.3% が 6 歳以上、26.7% が 6 歳未満であった。被験者の過半数が男性 (55.3%) であり、報告された被験者の過半数が白人 (72.8%) 及びヒスパニック／ラテン系以外 (68.0%) であった。被験者の多くが米国 (44.7%)、英国 (11.7%) 又はフランス (11.2%) の施設に参加した。

**表 2.7.3-5 人口統計学的特性及びベースライン特性 (ISE-DB-mITT 集団)**

|                                  | Placebo<br>(N = 84) | ZX008<br>0.2 mg<br>(N = 39) | ZX008<br>0.5 mg+STP<br>(N = 43) | ZX008<br>0.8 mg<br>(N = 40) | Total<br>(N = 206) |
|----------------------------------|---------------------|-----------------------------|---------------------------------|-----------------------------|--------------------|
| Age (years)                      |                     |                             |                                 |                             |                    |
| N                                | 84                  | 39                          | 43                              | 40                          | 206                |
| Mean                             | 9.3                 | 9.0                         | 8.8                             | 8.8                         | 9.0                |
| SD                               | 5.04                | 4.52                        | 4.56                            | 4.41                        | 4.70               |
| Median                           | 9.0                 | 8.0                         | 9.0                             | 8.5                         | 8.5                |
| Min                              | 2                   | 2                           | 2                               | 2                           | 2                  |
| Max                              | 19                  | 17                          | 18                              | 18                          | 19                 |
| Age Group, n (%)                 |                     |                             |                                 |                             |                    |
| ≥ 6 Years                        | 61 (72.6%)          | 30 (76.9%)                  | 31 (72.1%)                      | 29 (72.5%)                  | 151 (73.3%)        |
| Sex, n (%)                       |                     |                             |                                 |                             |                    |
| Male                             | 48 (57.1%)          | 22 (56.4%)                  | 23 (53.5%)                      | 21 (52.5%)                  | 114 (55.3%)        |
| Race, n (%)                      |                     |                             |                                 |                             |                    |
| White                            | 60 (71.4%)          | 33 (84.6%)                  | 23 (53.5%)                      | 34 (85.0%)                  | 150 (72.8%)        |
| Black or African American        | 2 (2.4%)            | 0                           | 1 (2.3%)                        | 0                           | 3 (1.5%)           |
| Asian                            | 5 (6.0%)            | 2 (5.1%)                    | 2 (4.7%)                        | 1 (2.5%)                    | 10 (4.9%)          |
| American Indian or Alaska Native | 1 (1.2%)            | 1 (2.6%)                    | 0                               | 0                           | 2 (1.0%)           |
| Other                            | 1 (1.2%)            | 0                           | 3 (7.0%)                        | 0                           | 4 (1.9%)           |
| Not Reported                     | 15 (17.9%)          | 3 (7.7%)                    | 14 (32.6%)                      | 5 (12.5%)                   | 37 (18.0%)         |
| Ethnic Group, n (%)              |                     |                             |                                 |                             |                    |
| Hispanic or Latino               | 11 (13.1%)          | 4 (10.3%)                   | 3 (7.0%)                        | 3 (7.5%)                    | 21 (10.2%)         |
| Not Hispanic or Latino           | 51 (60.7%)          | 32 (82.1%)                  | 25 (58.1%)                      | 32 (80.0%)                  | 140 (68.0%)        |
| Not Reported[*]                  | 19 (22.6%)          | 2 (5.1%)                    | 14 (32.6%)                      | 4 (10.0%)                   | 39 (18.9%)         |
| Unknown[*]                       | 3 (3.6%)            | 1 (2.6%)                    | 1 (2.3%)                        | 1 (2.5%)                    | 6 (2.9%)           |

表 2.7.3-5 人口統計学的特性及びベースライン特性 (ISE-DB-mITT 集団) (続き)

|                                   | Placebo<br>(N = 84) | ZX008<br>0.2 mg<br>(N = 39) | ZX008<br>0.5 mg+STP<br>(N = 43) | ZX008<br>0.8 mg<br>(N = 40) | Total<br>(N = 206) |
|-----------------------------------|---------------------|-----------------------------|---------------------------------|-----------------------------|--------------------|
| Region/Country, n (%)             |                     |                             |                                 |                             |                    |
| North America                     | 38 (45.2%)          | 24 (61.5%)                  | 15 (34.9%)                      | 24 (60.0%)                  | 101 (49.0%)        |
| Canada                            | 4 (4.8%)            | 0                           | 4 (9.3%)                        | 1 (2.5%)                    | 9 (4.4%)           |
| United States                     | 34 (40.5%)          | 24 (61.5%)                  | 11 (25.6%)                      | 23 (57.5%)                  | 92 (44.7%)         |
| ROW                               | 46 (54.8%)          | 15 (38.5%)                  | 28 (65.1%)                      | 16 (40.0%)                  | 105 (51.0%)        |
| Australia                         | 0                   | 1 (2.6%)                    | 0                               | 1 (2.5%)                    | 2 (1.0%)           |
| Belgium                           | 1 (1.2%)            | 3 (7.7%)                    | 0                               | 2 (5.0%)                    | 6 (2.9%)           |
| Denmark                           | 6 (7.1%)            | 0                           | 0                               | 1 (2.5%)                    | 7 (3.4%)           |
| France                            | 10 (11.9%)          | 0                           | 13 (30.2%)                      | 0                           | 23 (11.2%)         |
| Germany                           | 7 (8.3%)            | 4 (10.3%)                   | 0                               | 6 (15.0%)                   | 17 (8.3%)          |
| Italy                             | 1 (1.2%)            | 2 (5.1%)                    | 0                               | 1 (2.5%)                    | 4 (1.9%)           |
| Netherlands                       | 2 (2.4%)            | 0                           | 8 (18.6%)                       | 0                           | 10 (4.9%)          |
| Spain                             | 7 (8.3%)            | 0                           | 4 (9.3%)                        | 1 (2.5%)                    | 12 (5.8%)          |
| United Kingdom                    | 12 (14.3%)          | 5 (12.8%)                   | 3 (7.0%)                        | 4 (10.0%)                   | 24 (11.7%)         |
| Baseline Height (m)               |                     |                             |                                 |                             |                    |
| N                                 | 84                  | 38                          | 43                              | 40                          | 205                |
| Mean                              | 1.3                 | 1.3                         | 1.3                             | 1.3                         | 1.3                |
| SD                                | 0.24                | 0.22                        | 0.24                            | 0.20                        | 0.23               |
| Median                            | 1.3                 | 1.3                         | 1.3                             | 1.3                         | 1.3                |
| Min                               | 1                   | 1                           | 1                               | 1                           | 1                  |
| Max                               | 2                   | 2                           | 2                               | 2                           | 2                  |
| Baseline Weight (kg)              |                     |                             |                                 |                             |                    |
| N                                 | 84                  | 39                          | 43                              | 40                          | 206                |
| Mean                              | 34.05               | 35.12                       | 31.32                           | 31.79                       | 33.24              |
| SD                                | 18.912              | 19.569                      | 14.846                          | 13.471                      | 17.251             |
| Median                            | 28.53               | 29.62                       | 27.94                           | 28.31                       | 28.53              |
| Min                               | 13.0                | 13.1                        | 12.9                            | 12.0                        | 12.0               |
| Max                               | 90.4                | 109.5                       | 74.8                            | 60.6                        | 109.5              |
| Baseline BMI (kg/m <sup>2</sup> ) |                     |                             |                                 |                             |                    |
| N                                 | 84                  | 38                          | 43                              | 40                          | 205                |
| Mean                              | 18.58               | 19.32                       | 17.32                           | 18.47                       | 18.43              |
| SD                                | 4.416               | 5.688                       | 2.715                           | 3.502                       | 4.252              |
| Median                            | 17.56               | 17.24                       | 16.58                           | 18.03                       | 17.43              |
| Min                               | 11.6                | 13.5                        | 13.7                            | 12.5                        | 11.6               |
| Max                               | 35.0                | 42.8                        | 24.1                            | 27.4                        | 42.8               |

Abbreviations: BMI = body mass index; DB = double-blind; ISE = Integrated Summary of Efficacy; Max = maximum; Min = minimum; mITT = Modified Intent-to-Treat; SD = standard deviation; STP = stiripentol; ROW = rest of world.

Note: Percentages are calculated based on the number of subjects with non-missing data in the population.

\*Not reported or missing: Privacy laws in some locations preclude disclosure of certain personal information

Source: ISE Table DE11

## 2.7.3.3.1.2 試験 3

試験 3 は日本を含む世界各国で実施された。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、日本、スペイン、イギリス及び米国の 48 施設で実施されており、多くが米国の施設であった。試験 3 のデザインは試験 1 と同じであった。

本試験への参加時点で、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。迷走神経刺激療法及びケトン食療法の使用は認められていた。試験 3 の被験者は STP の投与が禁止されており、スクリーニング前 21 日以内の STP 投与は不可であった。

mITT 集団の人口統計学的特性及びベースライン特性を表 2.7.3-6 に示す。ベースライン特性は投与群間でおおむね同様であった。全体で、試験参加時点の年齢の平均値 (SD) は 9.3 (4.68) 歳であり、被験者の 74.6% が 6 歳以上、25.4% が 6 歳未満であった。被験者の過半数が男性 (51.4%) であり、報告された被験者の過半数が白人 (74.6%) 及びヒスパニック／ラテン系以外 (78.9%) であった。被験者の多くが米国 (35.2%)、イタリア (19.7%) 及びドイツ (10.6%) の施設に参加した。

表 2.7.3-6 人口統計学的特性及びベースライン特性 (mITT 集団、試験 3)

|                                           | Placebo<br>(N = 48) | ZX008<br>0.2 mg/kg/day<br>(N = 46) | ZX008<br>0.8 mg/kg/day<br>(N = 48) | Total<br>(N = 142) |
|-------------------------------------------|---------------------|------------------------------------|------------------------------------|--------------------|
| Age (years)                               |                     |                                    |                                    |                    |
| n                                         | 48                  | 46                                 | 48                                 | 142                |
| Mean                                      | 9.0                 | 9.6                                | 9.4                                | 9.3                |
| SD                                        | 4.29                | 4.42                               | 5.33                               | 4.68               |
| Median                                    | 8.0                 | 10.0                               | 9.0                                | 9.0                |
| Min                                       | 2                   | 2                                  | 2                                  | 2                  |
| Max                                       | 17                  | 18                                 | 18                                 | 18                 |
| Age Group, n (%)                          |                     |                                    |                                    |                    |
| ≥6 years                                  | 37 (77.1%)          | 34 (73.9%)                         | 35 (72.9%)                         | 106 (74.6%)        |
| Sex                                       |                     |                                    |                                    |                    |
| Male                                      | 27 (56.3%)          | 24 (52.2%)                         | 22 (45.8%)                         | 73 (51.4%)         |
| Race, n (%)                               |                     |                                    |                                    |                    |
| White                                     | 36 (75.0%)          | 37 (80.4%)                         | 33 (68.8%)                         | 106 (74.6%)        |
| Black or African American                 | 0                   | 1 (2.2%)                           | 1 (2.1%)                           | 2 (1.4%)           |
| Asian                                     | 7 (14.6%)           | 5 (10.9%)                          | 8 (16.7%)                          | 20 (14.1%)         |
| American Indian or Alaska Native          | 0                   | 0                                  | 0                                  | 0                  |
| Native Hawaiian or Other Pacific Islander | 0                   | 0                                  | 0                                  | 0                  |
| Other                                     | 4 (8.3%)            | 2 (4.3%)                           | 3 (6.3%)                           | 9 (6.3%)           |
| Not Reported <sup>a</sup>                 | 1 (2.1%)            | 0                                  | 1 (2.1%)                           | 2 (1.4%)           |
| Unknown <sup>a</sup>                      | 0                   | 1 (2.2%)                           | 2 (4.2%)                           | 3 (2.1%)           |
| Ethnic Group, n (%)                       |                     |                                    |                                    |                    |
| Hispanic or Latino                        | 9 (18.8%)           | 5 (10.9%)                          | 7 (14.6%)                          | 21 (14.8%)         |
| Not Hispanic or Latino                    | 36 (75.0%)          | 38 (82.6%)                         | 38 (79.2%)                         | 112 (78.9%)        |
| Not Reported <sup>a</sup>                 | 3 (6.3%)            | 3 (6.5%)                           | 1 (2.1%)                           | 7 (4.9%)           |
| Unknown <sup>a</sup>                      | 0                   | 0                                  | 2 (4.2%)                           | 2 (1.4%)           |

表 2.7.3-6 人口統計学的特性及びベースライン特性（mITT 集団、試験 3）（続き）

|                                   | Placebo<br>(N = 48) | ZX008<br>0.2 mg/kg/day<br>(N = 46) | ZX008<br>0.8 mg/kg/day<br>(N = 48) | Total<br>(N = 142) |
|-----------------------------------|---------------------|------------------------------------|------------------------------------|--------------------|
| Region/Country, n (%)             |                     |                                    |                                    |                    |
| North America                     | 18 (37.5%)          | 18 (39.1%)                         | 19 (39.6%)                         | 55 (38.7%)         |
| Canada                            | 2 (4.2%)            | 2 (4.3%)                           | 1 (2.1%)                           | 5 (3.5%)           |
| United States                     | 16 (33.3%)          | 16 (34.8%)                         | 18 (37.5%)                         | 50 (35.2%)         |
| ROW                               | 30 (62.5%)          | 28 (60.9%)                         | 29 (60.4%)                         | 87 (61.3%)         |
| Australia                         | 3 (6.3%)            | 5 (10.9%)                          | 2 (4.2%)                           | 10 (7.0%)          |
| Belgium                           | 0                   | 1 (2.2%)                           | 1 (2.1%)                           | 2 (1.4%)           |
| Denmark                           | 1 (2.1%)            | 2 (4.3%)                           | 0                                  | 3 (2.1%)           |
| France                            | 0                   | 0                                  | 1 (2.1%)                           | 1 (0.7%)           |
| Germany                           | 3 (6.3%)            | 10 (21.7%)                         | 2 (4.2%)                           | 15 (10.6%)         |
| Italy                             | 11 (22.9%)          | 5 (10.9%)                          | 12 (25.0%)                         | 28 (19.7%)         |
| Japan                             | 5 (10.4%)           | 2 (4.3%)                           | 6 (12.5%)                          | 13 (9.2%)          |
| Spain                             | 4 (8.3%)            | 2 (4.3%)                           | 3 (6.3%)                           | 9 (6.3%)           |
| United Kingdom                    | 3 (6.3%)            | 1 (2.2%)                           | 2 (4.2%)                           | 6 (4.2%)           |
| Baseline Height (m)               |                     |                                    |                                    |                    |
| n                                 | 48                  | 46                                 | 48                                 | 142                |
| Mean                              | 1.29                | 1.34                               | 1.30                               | 1.31               |
| SD                                | 0.218               | 0.241                              | 0.250                              | 0.235              |
| Median                            | 1.26                | 1.33                               | 1.29                               | 1.29               |
| Min                               | 0.9                 | 0.8                                | 0.8                                | 0.8                |
| Max                               | 1.8                 | 1.8                                | 1.8                                | 1.8                |
| Baseline Weight (kg)              |                     |                                    |                                    |                    |
| n                                 | 48                  | 46                                 | 48                                 | 142                |
| Mean                              | 33.9                | 34.4                               | 31.8                               | 33.4               |
| SD                                | 15.31               | 18.71                              | 16.19                              | 16.69              |
| Median                            | 31.8                | 29.2                               | 26.2                               | 28.3               |
| Min                               | 13                  | 13                                 | 12                                 | 12                 |
| Max                               | 70                  | 104                                | 74                                 | 104                |
| Baseline BMI (kg/m <sup>2</sup> ) |                     |                                    |                                    |                    |
| n                                 | 48                  | 46                                 | 48                                 | 142                |
| Mean                              | 19.53               | 18.28                              | 17.70                              | 18.51              |
| SD                                | 4.270               | 4.502                              | 3.644                              | 4.192              |
| Median                            | 18.29               | 16.89                              | 16.90                              | 17.31              |
| Min                               | 13.4                | 12.4                               | 12.9                               | 12.4               |
| Max                               | 31.9                | 35.8                               | 33.0                               | 35.8               |

Abbreviations: BMI = body mass index; CSR = clinical study report; Max = maximum; Min = minimum;  
mITT = Modified Intent-to-Treat; ROW = rest of world; SD = standard deviation.

Note: Percentages are calculated based on the number of subjects with non-missing data in the mITT Population.

<sup>a</sup> Not reported, or missing: Privacy laws in some locations preclude disclosure of certain personal information.

Source: Study 3 CSR Table 14.1.2.2

### 2.7.3.3.2 被験者の内訳

#### 2.7.3.3.2.1 試験 1、試験 2 コホート 2

試験 1 及び試験 2 コホート 2 の被験者の内訳を表 2.7.3-7 に示す。

187 例 (90.8%) が試験を完了した (ZX008 0.8 mg/kg/日群 34 例 [85.0%]、ZX008 0.5 mg/kg/日群 36 例 [83.7%]、ZX008 0.2 mg/kg/日群 39 例 [100.0%]、プラセボ群 78 例 [92.9%])。試験を早期中止した被験者は 19 例であり、維持期中止した被験者が多かった。最も多い中止理由は有害事象であった。158 例 (76.7%) が非盲検継続試験 (1503 試験) に移行した (ZX008 0.8 mg/kg/日群 35 例 [87.5%]、ZX008 0.5 mg/kg/日群 21 例 [48.8%]、ZX008 0.2 mg/kg/日群 38 例 [97.4%]、プラセボ群 64 例 [76.2%])。

表 2.7.3-7 被験者の内訳 (試験 1、試験 2 コホート 2)

|                                                                           | Placebo <sup>d</sup><br>n (%) | ZX008<br>0.2 mg<br>n (%) | ZX008<br>0.5 mg+STP <sup>d</sup><br>n (%) | ZX008<br>0.8 mg<br>n (%) | Total<br>n (%) |
|---------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|--------------------------|-------------------------------------------|--------------------------|----------------|
| Enrolled, n                                                               |                               |                          |                                           |                          | 288            |
| Screen Failures <sup>a</sup> , n                                          |                               |                          |                                           |                          | 82             |
| Reasons for Screen Failures:                                              |                               |                          |                                           |                          |                |
| Failure to Meet Randomization Criteria                                    |                               |                          |                                           |                          | 79 (27.4%)     |
| Other                                                                     |                               |                          |                                           |                          | 1 (0.4%)       |
| Withdrawal by Subject                                                     |                               |                          |                                           |                          | 2 (0.7%)       |
| Randomized Subjects, n                                                    | 84                            | 39                       | 43                                        | 40                       | 206            |
| Trial Completers <sup>b</sup>                                             | 78 (92.9%)                    | 39 (100.0%)              | 36 (83.7%)                                | 34 (85.0%)               | 187 (90.8%)    |
| Subjects Randomized and Discontinued Trial Early by Period <sup>c</sup> : |                               |                          |                                           |                          |                |
| Double-Blind Treatment Period                                             | 6 (7.1%)                      | 0                        | 7 (16.3%)                                 | 6 (15.0%)                | 19 (9.2%)      |
| Titration Period                                                          | 1 (1.2%)                      | 0                        | 1 (2.3%)                                  | 0                        | 2 (1.0%)       |
| Maintenance Period                                                        | 5 (6.0%)                      | 0                        | 6 (14.0%)                                 | 6 (15.0%)                | 17 (8.3%)      |
| Reasons for Early Trial Discontinuation Among Randomized Subjects:        |                               |                          |                                           |                          |                |
| Adverse Event                                                             | 1 (1.2%)                      | 0                        | 2 (4.7%)                                  | 5 (12.5%)                | 8 (3.9%)       |
| Lack of Efficacy                                                          | 1 (1.2%)                      | 0                        | 1 (2.3%)                                  | 0                        | 2 (1.0%)       |
| Other                                                                     | 2 (2.4%)                      | 0                        | 2 (4.7%)                                  | 0                        | 4 (1.9%)       |
| Physician Decision                                                        | 0                             | 0                        | 1 (2.3%)                                  | 0                        | 1 (0.5%)       |
| Withdrawal by Subject                                                     | 2 (2.4%)                      | 0                        | 1 (2.3%)                                  | 1 (2.5%)                 | 4 (1.9%)       |
| Trial Subjects Continuing to the Open Label Study                         | 64 (76.2%)                    | 38 (97.4%)               | 21 (48.8%)                                | 35 (87.5%)               | 158 (76.7%)    |

Abbreviations: ISE = Integrated Summary of Efficacy; STP = stiripentol.

Note: Percentages for summaries where only a Total column is present use number of enrolled subjects as the denominator.

<sup>a</sup> Screen failures include those who failed the inclusion/exclusion criteria or did not satisfy the randomization criteria. Screen failure reasons are not mutually exclusive: a subject may have multiple reasons for “screen failure”.

<sup>b</sup> Any subject who completes maintenance period of 12 weeks and discontinued during the Taper/Transition period was considered to have completed the study. Subject [REDACTED] completed 98 days of study drug treatment but withdrew subsequently. This subject is counted in this table as having completed the study.

<sup>c</sup> The disqualifying reason was not indicated.

<sup>d</sup> 21/43 subjects randomized to ZX008 0.5 mg/kg/day and 20/44 subjects randomized to placebo from Study 2 Cohort 2 met the criteria for inclusion in the Study 1503 interim analysis.

Source: ISE Table DB11, Table 6

### 2.7.3.3.2.2 試験 3

試験 3 の被験者の内訳を表 2.7.3-8 に示す。

134 例 (93.7%) が試験を完了した (ZX008 0.8 mg/kg/日群 46 例 [93.9%]、ZX008 0.2 mg/kg/日群 45 例 [97.8%]、プラセボ群 43 例 [89.6%])。試験を早期中止した被験者は 9 例であり、維持期中で中止した被験者が多かった。最も多い中止理由は有害事象であった。各投与群の被験者の大半 (90%超) が非盲検継続試験 (1503 試験) に移行した。

**表 2.7.3-8 被験者の内訳 (すべての組み入れ被験者、試験 3)**

|                                                                                 | Placebo<br>n (%) | ZX008<br>0.2 mg/kg/day<br>n (%) | ZX008<br>0.8 mg/kg/day<br>n (%) | Total<br>n (%) |
|---------------------------------------------------------------------------------|------------------|---------------------------------|---------------------------------|----------------|
| Enrolled, n                                                                     |                  |                                 |                                 | 169            |
| Screen failures <sup>a</sup>                                                    |                  |                                 |                                 | 26 (15.4%)     |
| Reasons for screen failures: <sup>b</sup>                                       |                  |                                 |                                 |                |
| Cardiovascular or cardiopulmonary abnormality                                   |                  |                                 |                                 | 5 (19.2%)      |
| No stable baseline with > 6 convulsive seizures                                 |                  |                                 |                                 | 8 (30.8%)      |
| Not compliant with Diary completion during Baseline                             |                  |                                 |                                 | 2 (7.7%)       |
| Failure to meet Randomization Criteria <sup>c</sup>                             |                  |                                 |                                 | 13 (50.0%)     |
| Randomized Subjects, n                                                          | 48               | 46                              | 49                              | 143            |
| Trial completers <sup>d, e</sup>                                                | 43 (89.6%)       | 45 (97.8%)                      | 46 (93.9%)                      | 134 (93.7%)    |
| Subjects randomized and discontinued trial early by period: <sup>e</sup>        |                  |                                 |                                 |                |
| Randomized but not treated                                                      | 0                | 0                               | 1 (2.0%)                        | 1 (0.7%)       |
| Double-blind treatment period                                                   | 5 (10.4%)        | 1 (2.2%)                        | 2 (4.1%)                        | 8 (5.6%)       |
| Maintenance Period                                                              | 5 (10.4%)        | 1 (2.2%)                        | 2 (4.1%)                        | 8 (5.6%)       |
| Reasons for early trial discontinuation among randomized subjects: <sup>e</sup> |                  |                                 |                                 |                |
| Adverse event                                                                   | 1 (2.1%)         | 0                               | 2 (4.1%)                        | 3 (2.1%)       |
| Death                                                                           | 1 (2.1%)         | 0                               | 0                               | 1 (0.7%)       |
| Lack of efficacy                                                                | 1 (2.1%)         | 0                               | 0                               | 1 (0.7%)       |
| Other                                                                           | 2 (4.2%)         | 0                               | 0                               | 2 (1.4%)       |
| Withdrawal by subject                                                           | 0                | 1 (2.2%)                        | 1 (2.0%)                        | 2 (1.4%)       |
| Trial Subjects Continuing to the Open Label Study                               | 45 (93.8%)       | 43 (93.5%)                      | 46 (93.9%)                      | 134 (93.7%)    |

Abbreviations: CSR = clinical study report.

Note: Percentages for summaries where only a Total column is present use number of enrolled subjects as the denominator.

<sup>a</sup> Screen failures include those who failed the inclusion/exclusion criteria or did not satisfy the randomization criteria. Screen failure reasons are not mutually exclusive; a subject may have multiple reasons for 'screen failure'.

<sup>b</sup> Percentages are calculated using the number of screen failures as the denominator.

<sup>c</sup> The disqualifying reason was not indicated.

<sup>d</sup> A trial completer is a subject who was treatment-compliant on at least 85% of dosing days and was required to satisfy at least one of the following criteria: (a) the subject did not discontinue from the trial prior to the end of study visit at day 99 (±4 days) (Visit 12); (b) the subject completed the treatment period (Titration plus Maintenance) starting from study day 1 through the protocol defined end of study visit at day 99(±4 days)(Visit 12); (c) the subject enrolled in the open label extension study.

<sup>e</sup> Percentages are calculated using the total number of randomized subjects in category placebo, ZX008 0.2 mg/kg/day and ZX008 0.8 mg/kg/day, as the denominator.

Source: Study 3 CSR Table 14.1.1.1

### 2.7.3.3.3 全有効性試験の結果の比較検討

本項では、試験 1 と試験 2 コホート 2 の併合解析の結果並びに試験 3 の結果を示す。これらの試験の主要評価項目の結果から、ZX008 の痙攣発作回数（28 日間あたり）の統計学的に有意な減少効果が示された。さらに、主な副次評価項目である 50%以上レスポnder率及び痙攣発作の最長無発作期間の解析結果から、痙攣発作回数の減少が臨床的に意味のあることを裏付けられた。また、ZX008 のいずれの用量群でも、主要評価項目及びすべての主な副次評価項目で良好な結果が認められ、検討した最小有効用量の ZX008 0.2 mg/kg/日群では個々の反応にばらつきがみられたものの、高用量である ZX008 0.8 mg/kg/日群で一貫した反応を示すことが全体的に裏付けられた。用量－反応曲線及び濃度－反応曲線から、第 III 相試験で検討した用量範囲での ZX008 投与が裏付けられた。プラセボ対照試験（試験 1、試験 2 コホート 2、試験 3）では、ZX008 の有効性をさらに探索的に評価するために、部分集団解析も実施した。解析した部分集団は、年齢（6 歳未満、6 歳以上）、カテゴリー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：北米、欧州／オーストラリア、試験 3：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、すべてのドラベ症候群患者に対して制限をかけずに ZX008 を使用できることが裏付けられた。

#### 2.7.3.3.3.1 有効性の主要評価項目

プラセボ対照試験（試験 1、試験 2 コホート 2、試験 3）の有効性の主要評価項目は、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（ZX008 の各用量群とプラセボ群との比較）であった。

##### 2.7.3.3.3.1.1 ISE-DB-mITT 集団（試験 1、試験 2 コホート 2）

ZX008 の有効性は、試験 1 及び試験 2 コホート 2 で最初に確立された。ISE の目的のため、これらの 2 試験のデータを併合して、有効性をより評価しやすくした。

パラメトリック法を用いて主要評価項目を併合 ZX008 群とプラセボ群で比較した結果を表 2.7.3-9 に示す。ベースラインの痙攣発作回数（28 日間あたり）の中央値（最小値、最大値）は、併合 ZX008 群で 16.0（2.7、623.5）回、プラセボ群で 19.7（2.7、162.7）回であり、T+M 期の痙攣発作回数（28 日間あたり）の中央値（最小値、最大値）は、併合 ZX008 群で 6.1（0、458.6）回、プラセボ群で 15.4（2.2、170.1）回であった。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低く、その差の推定値は 53.7%であり、統計学的に有意であった（ $p < 0.001$ ）。また、ZX008 の各用量群とプラセボ群との差の推定値は、ZX008 0.8 mg/kg/日群で 66.54%、ZX008 0.5 mg/kg/日群で 50.99%、ZX008 0.2 mg/kg/日群で 39.40%であった（ISE Table EAP 11）。

**表 2.7.3-9 T+M 期の痙攣発作回数（28 日間あたり）（パラメトリック法）  
（ISE-DB-mITT 集団）**

| Model 2: Using Combined Placebos, and Combined ZX008 Dose Groups | Placebo (N = 84) | ZX008 All Combined (N = 122) |
|------------------------------------------------------------------|------------------|------------------------------|
| Baseline Summary Statistics                                      |                  |                              |
| Mean (SD)                                                        | 32.38 (35.825)   | 34.65 (62.922)               |
| Median                                                           | 19.67            | 16.00                        |
| Min, Max                                                         | 2.7, 162.7       | 2.7, 623.5                   |
| T+M Period Summary Statistics                                    |                  |                              |
| Mean (SD)                                                        | 28.84 (33.822)   | 23.22 (51.022)               |
| Median                                                           | 15.39            | 6.11                         |
| Min, Max                                                         | 2.2, 170.1       | 0.0, 458.6                   |
| T+M Period: Parametric Model Summary <sup>a</sup>                |                  |                              |
| Results on log scale <sup>a</sup>                                |                  |                              |
| Least Squares Mean (SE) <sup>a</sup>                             | 2.91 (0.091)     | 2.14 (0.078)                 |
| 95% CI for Least Squares Mean <sup>a</sup>                       | (2.73, 3.09)     | (1.99, 2.29)                 |
| Difference from Placebo:                                         |                  |                              |
| Estimate of Active - Placebo (95% CI) <sup>a</sup>               |                  | -0.77 (-0.99, -0.55)         |
| P-value for comparison with Placebo <sup>b</sup>                 |                  | <0.001                       |
| Original scale                                                   |                  |                              |
| Least Squares Mean <sup>c</sup>                                  | 18.3             | 8.5                          |
| Comparison with Placebo:                                         |                  |                              |
| Estimate of Ratio (95% CI) <sup>c</sup>                          |                  | 0.46 (0.37, 0.58)            |
| Estimate of % Difference from Placebo (95% CI) <sup>d</sup>      |                  | 53.73 (42.34, 62.86)         |

Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; DB = double-blind; ISE = Integrated Summary of Efficacy; LS = least squares; Max = maximum; Min = minimum; mITT = Modified Intent-to-Treat; SD = standard deviation; SE = standard error; T+M = Titration + Maintenance.

<sup>a</sup> Baseline and T+M period values were log transformed prior to analysis. To avoid taking log of 0, a value of 1 was added to the T+M period values before log transformation.

<sup>b</sup> Results are based on an ANCOVA model with treatment group (four levels) and age group (< 6 years, ≥ 6 years) as factors, log baseline convulsive seizure frequency as a covariate and log convulsive seizure frequency (T+M) period as response. The P-value is obtained from this ANCOVA model.

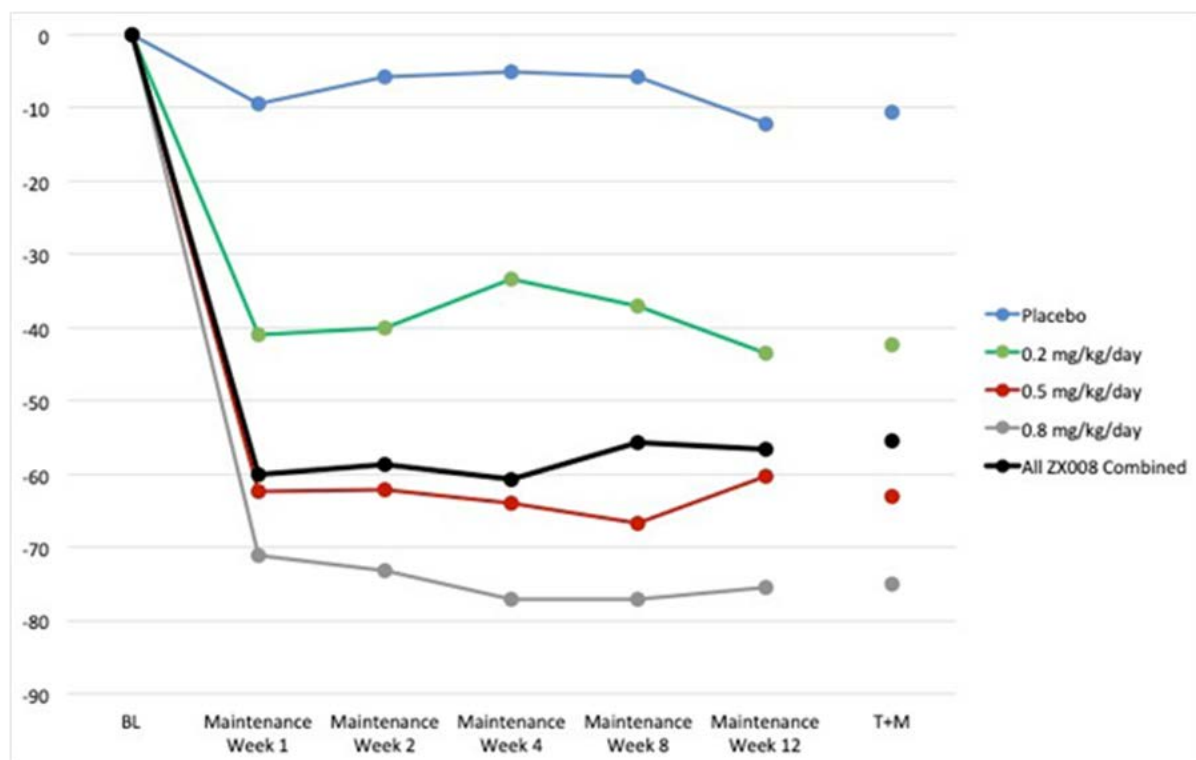
<sup>c</sup> The LS Mean and Estimate of Treatment difference and CI on the log scale were exponentiated.

<sup>d</sup> This is obtained from the LS Means on the log scale as follows:  $100 \times [1 - \exp(\text{LS mean active} - \text{LS mean placebo})]$ .

Source: ISE Table EAP11

ベースライン期及び T+M 期の各来院時の痙攣発作回数（28 日間あたり）の要約統計量を ISE Table EAD11 に示す。T+M 期の各来院時での痙攣発作回数（28 日間あたり）のベースラインからの変化率（中央値）のプロットを、プラセボ群、ZX008 の各用量群及び併合 ZX008 群別に [図 2.7.3-1](#) に示す。ベースラインと比較したときの T+M 期の痙攣発作回数（28 日間あたり）の変化率（中央値）は、ZX008 のいずれの用量群でも統計学的に有意であったが、プラセボ群では有意ではなかった（ZX008 の各用量群で  $p < 0.001$ 、プラセボ群で  $p = 0.245$ ）。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（中央値）は、併合 ZX008 群でプラセボ群に比べて 44.8%大きかった。ZX008 の各用量群及び併合 ZX008 群の治療効果は、初回の評価時に認められ、T+M 期を通して維持された。

図 2.7.3-1 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（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

試験 1 で評価した ZX008 の各用量群での T+M 期の痙攣発作回数のプラセボ群との差は、ZX008 0.8 mg/kg/日群で ZX008 0.2 mg/kg/日群に比べて大きく、用量反応性を裏付けるものであった。試験 2 コホート 2 では、STP レジメンが fenfluramine の PK に及ぼす DDI の影響を考慮して、STP レジメン投与被験者に対する ZX008 の用量に 0.5 mg/kg/日を選択した。試験 1 及び試験 2 コホート 2 の PK の結果から、fenfluramine の定常状態の AUC は ZX008 0.5 mg/kg/日群（STP レジメン併用）で ZX008 0.8 mg/kg/日群（STP レジメン非併用）に比べて、約 130%増加し、norfenfluramine の定常状態 AUC は約 60%減少した（2.7.2.2.5.3.1）。しかし、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/日群の間であったため、結論には注意が必要である。さらに、試験 1 及び試験 2 コホート 2 の併合は、用量反応解析を裏付けるために計画されたものではないことにも注意すべきである。

ZX008 0.2 mg/kg/日群の反応の程度は低かったものの、試験 1 及び試験 2 コホート 2 の ZX008 のいずれの用量群でもプラセボ群に比べて痙攣発作回数の統計的に有意な減少が認められたことから、用量範囲の下限として 0.2 mg/kg/日が裏付けられた。さらに、ZX008 0.2 mg/kg/日群の 3

例に T+M 期の痙攣発作の完全消失が認められた。したがって、すべての被験者に対して ZX008 0.2 mg/kg/日 で投与を開始することは臨床的に適切であると考ええる。

#### 2.7.3.3.1.2 試験 3

mITT 集団を対象にして、パラメトリック法を用いた痙攣発作回数（28 日間あたり）の解析結果を表 2.7.3-10 に示す。ベースラインの痙攣発作回数（28 日間あたり）の中央値（最小値、最大値）は、ZX008 0.8 mg/kg/日群で 13.0（2.7、2700.7）回、ZX008 0.2 mg/kg/日群で 18.0（4.0、1464.0）回、プラセボ群で 12.7（4.0、229.3）回であり、T+M 期の痙攣発作回数（28 日間あたり）の中央値（最小値、最大値）は、ZX008 0.8 mg/kg/日群で 3.1（0.0、3498.6）回、ZX008 0.2 mg/kg/日群で 6.6（0.5、1990.0）回、プラセボ群で 12.0（0.9、137.8）回であった。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、ZX008 0.8 mg/kg/日群でプラセボ群に比べて低く、その差の推定値は 64.8%であり、統計学的に有意であり（ $p < 0.0001$ ）、また、ZX008 0.2 mg/kg/日群もプラセボ群に比べて低く、その差の推定値は 49.9%であり、統計学的に有意であった（ $p < 0.0001$ ）。

**表 2.7.3-10 T+M 期の痙攣発作回数（28 日間あたり）（パラメトリック法）  
（mITT 集団、試験 3）**

|                                                                | Placebo<br>(N = 48) | ZX008<br>0.2 mg/kg/day<br>(N = 46) | ZX008<br>0.8 mg/kg/day<br>(N = 48) |
|----------------------------------------------------------------|---------------------|------------------------------------|------------------------------------|
| Baseline summary statistics                                    |                     |                                    |                                    |
| Mean (SD)                                                      | 24.51 (35.635)      | 67.68 (221.224)                    | 96.36 (388.572)                    |
| Median                                                         | 12.67               | 18.00                              | 13.00                              |
| Min, Max                                                       | 4.0, 229.3          | 4.0, 1464.0                        | 2.7, 2700.7                        |
| T+M period summary statistics                                  |                     |                                    |                                    |
| Mean (SD)                                                      | 26.06 (34.372)      | 61.78 (294.658)                    | 92.81 (503.273)                    |
| Median                                                         | 11.96               | 6.62                               | 3.10                               |
| Min, Max                                                       | 0.9, 137.8          | 0.5, 1990.0                        | 0.0, 3498.6                        |
| T+M period: parametric model summary <sup>a</sup>              |                     |                                    |                                    |
| Results on log scale <sup>a</sup>                              |                     |                                    |                                    |
| LS mean (SE) <sup>a</sup>                                      | 2.91 (0.119)        | 2.22 (0.120)                       | 1.86 (0.118)                       |
| 95% CI for LS mean <sup>a</sup>                                | (2.67, 3.14)        | (1.98, 2.45)                       | (1.63, 2.09)                       |
| Difference from placebo:                                       |                     |                                    |                                    |
| Estimate of Active - Placebo (95% CI) <sup>a</sup>             |                     | -0.69<br>(-1.01, -0.38)            | -1.04<br>(-1.35, -0.73)            |
| p-value for comparison with placebo <sup>b</sup>               |                     | <0.0001                            | <0.0001                            |
| Original Scale                                                 |                     |                                    |                                    |
| LS mean <sup>c</sup>                                           | 18.3                | 9.2                                | 6.4                                |
| Comparison with placebo                                        |                     |                                    |                                    |
| Estimate of ratio (95% CI) <sup>c</sup>                        |                     | 0.50 (0.37, 0.69)                  | 0.35 (0.26, 0.48)                  |
| Estimate of % difference from placebo<br>(95% CI) <sup>d</sup> |                     | 49.88<br>(31.31, 63.43)            | 64.75<br>(51.85, 74.19)            |

Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; CSR = clinical study report; LS = least squares; Max = maximum; Min = minimum; mITT = Modified Intent-to-Treat; SD = standard deviation; SE = standard error; T+M = Titration + Maintenance.

<sup>a</sup> Baseline and T+M period values were log transformed prior to analysis. To avoid taking log of 0, a value of 1 was added to the T+M period values before log transformation.

<sup>b</sup> Results are based on an ANCOVA model with treatment group (3 levels) and age group (< 6 years, ≥ 6 years) as factors, log baseline convulsive seizure frequency as a covariate and log convulsive seizure frequency (T+M period) as response. The p-value is obtained from this ANCOVA model.

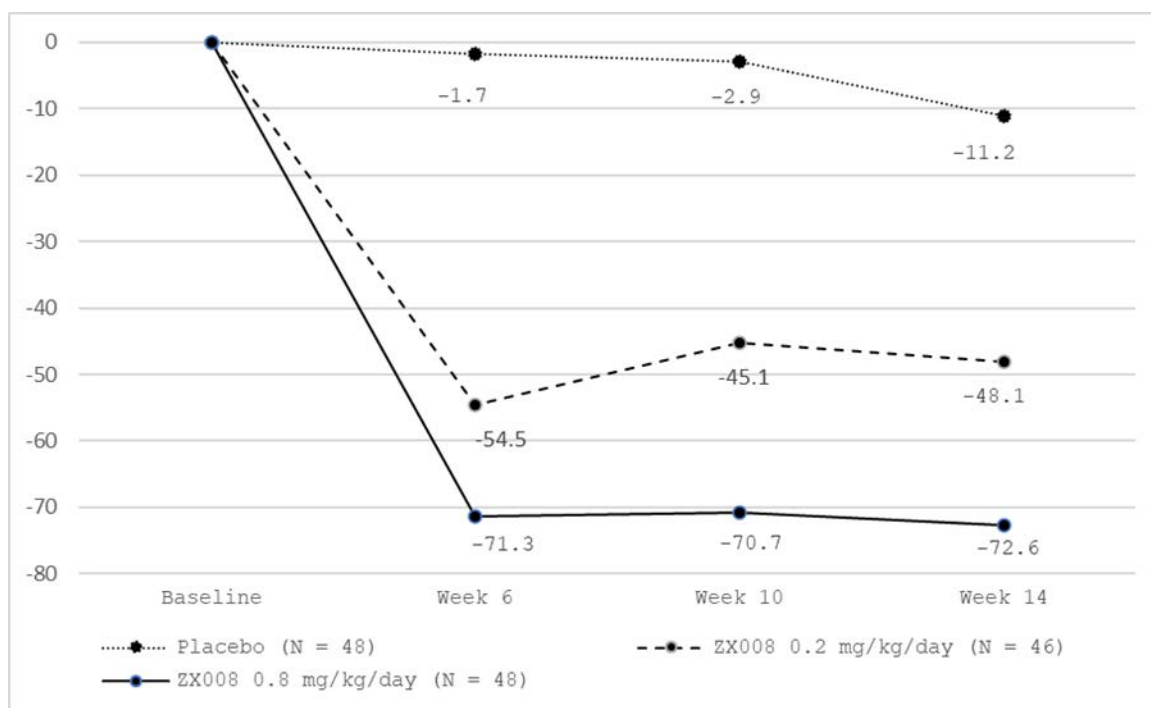
<sup>c</sup> The LS mean and Active – Placebo difference and CI on the log scale were exponentiated.

<sup>d</sup> This is obtained from the LS means on the log scale as follows:  $100 \times [1 - \exp(\text{LS mean active} - \text{LS mean placebo})]$ .

Source: Study 3 CSR Table 14.2.1.2

mITT 集団を対象としたベースライン期及び T+M 期の各来院時の痙攣発作回数（28 日間あたり）の要約統計量を試験 3 CSR Table 14.2.1.1.1 に示す。Week 6、Week 10 及び Week 14 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（中央値）のプロットを図 2.7.3-2 に示す。ZX008 の各用量群の治療効果は、Week 6 に認められ、T+M 期を通して維持された。

図 2.7.3-2 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（中央値）（mITT 集団、試験 3）



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

### 2.7.3.3.3.2 実投与量が痙攣発作回数の変化率に及ぼす影響

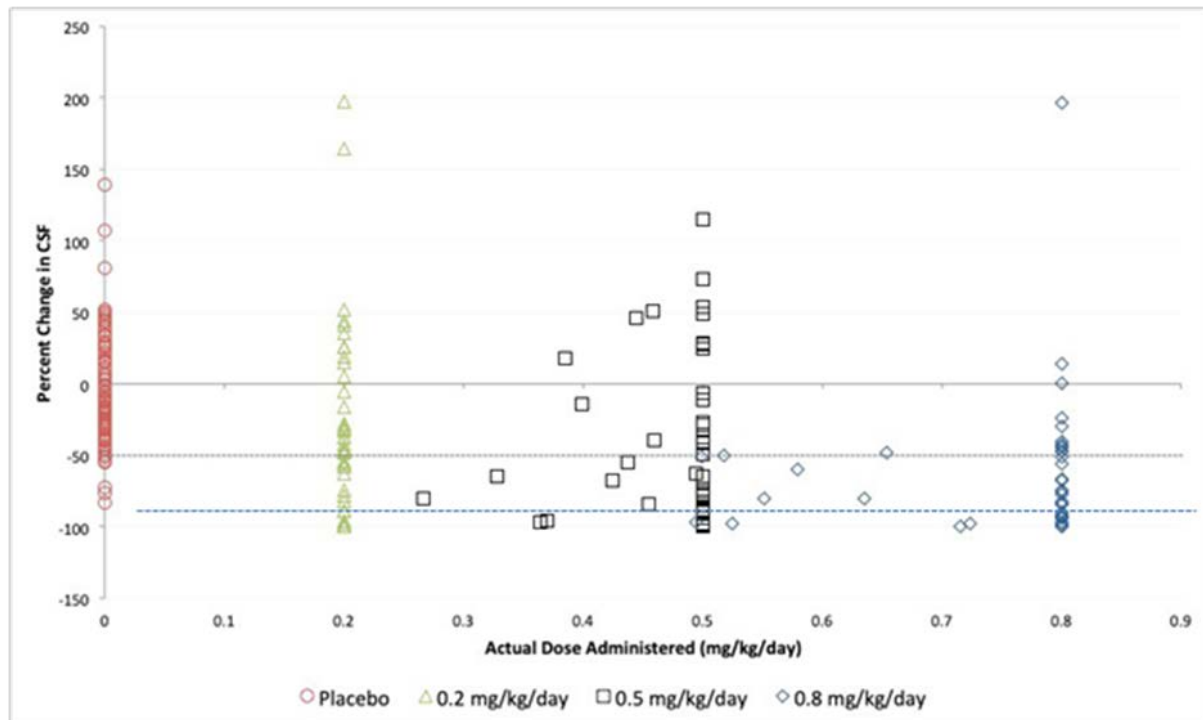
試験 1、試験 2 コホート 2 及び試験 3 で、ZX008 の最高用量（試験 1 及び試験 3 で最高 30 mg/日、試験 2 コホート 2 で最高 20 mg/日）が規定されているため、ZX008 0.8 mg/kg/日又は ZX008 0.5 mg/kg/日に無作為化された被験者のうち、無作為化された用量に比べて体重で調整された実投与量が低い被験者が認められた。例えば、試験 2 コホート 2 で体重 50 kg の被験者が ZX008 0.5 mg/kg/日に無作為化された場合、実投与量は 25 mg/日ではなく 20 mg/日（すなわち、0.4 mg/kg/日）となり、試験 1 で体重 70 kg の被験者が ZX008 0.8 mg/kg/日に無作為化された場合、実投与量は 56 mg/日ではなく 30 mg/日（すなわち、0.43 mg/kg/日）となる。

#### 2.7.3.3.3.2.1 ISE-DB-mITT 集団（試験 1、試験 2 コホート 2）

ISE-DB-mITT 集団を対象とした痙攣発作回数（28 日間あたり）の変化率と実投与量（mg/kg/日）の散布図を図 2.7.3-3 に、痙攣発作回数（28 日間あたり）の変化率と実投与量（mg/日）の散布図を図 2.7.3-4 に示す。

ZX008 の実投与量に関わらず、ZX008 0.8 mg/kg/日群の被験者が ZX008 に対して最も強く反応したが、絶対下限値に到達しなかった。実投与量が最も低い被験者でも痙攣発作回数のベースラインからの 50%以上の減少が認められた。ZX008 0.8 mg/kg/日群の被験者の大部分は、年齢及び体重に関わらず、効果がみられた。

図 2.7.3-3 痙攣発作回数（28 日間あたり）の変化率と実投与量（mg/kg/日）の散布図（ISE-DB-mITT 集団）

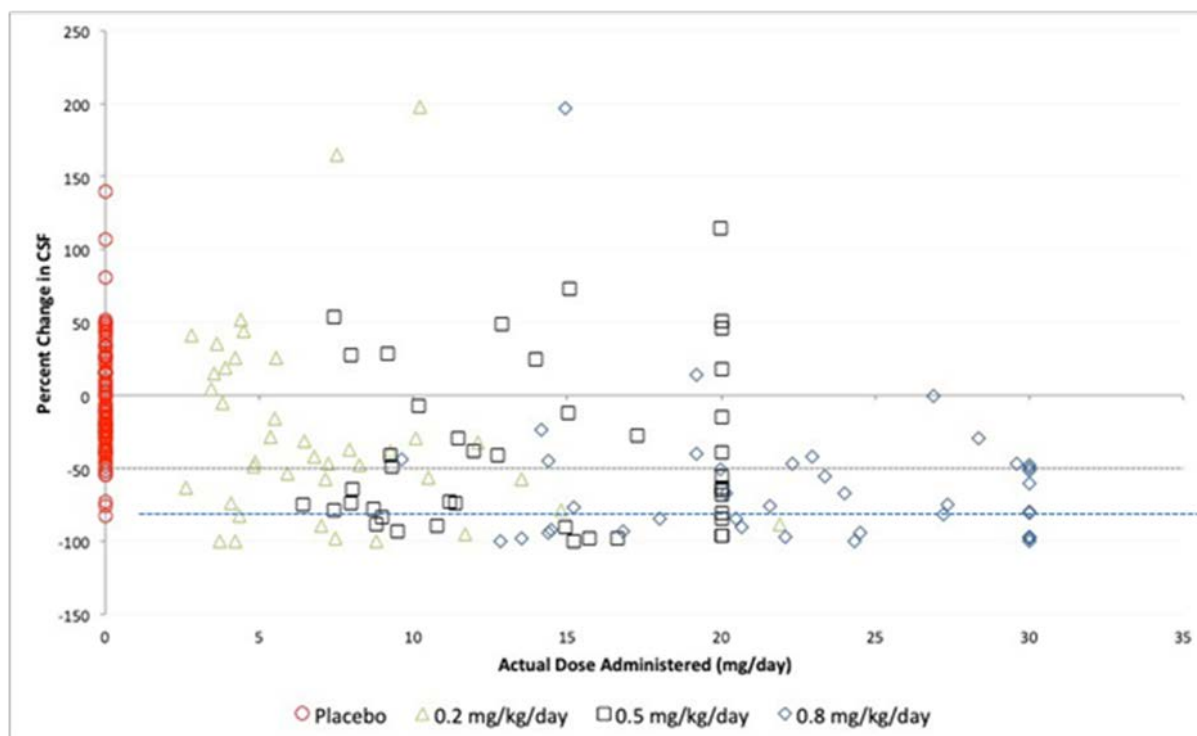


Abbreviations: CSF = convulsive seizure frequency; DB = double-blind; ISE = Integrated Summary of Efficacy; mITT = Modified Intent-to-Treat.

Note: One subject in the placebo group with a percent change of +435.1% is not included in order to scale the y-axis.

Source: ISE Figure 6

図 2.7.3-4 痙攣発作回数（28 日間あたり）の変化率と実投与量（mg/日）の  
散布図（ISE-DB-mITT 集団）



Abbreviations: CSF = convulsive seizure frequency; DB = double-blind; ISE = Integrated Summary of Efficacy;  
mITT = Modified Intent-to-Treat.

Note: One subject in the placebo group with a percent change of +435.1% is not included in order to scale the y-axis.

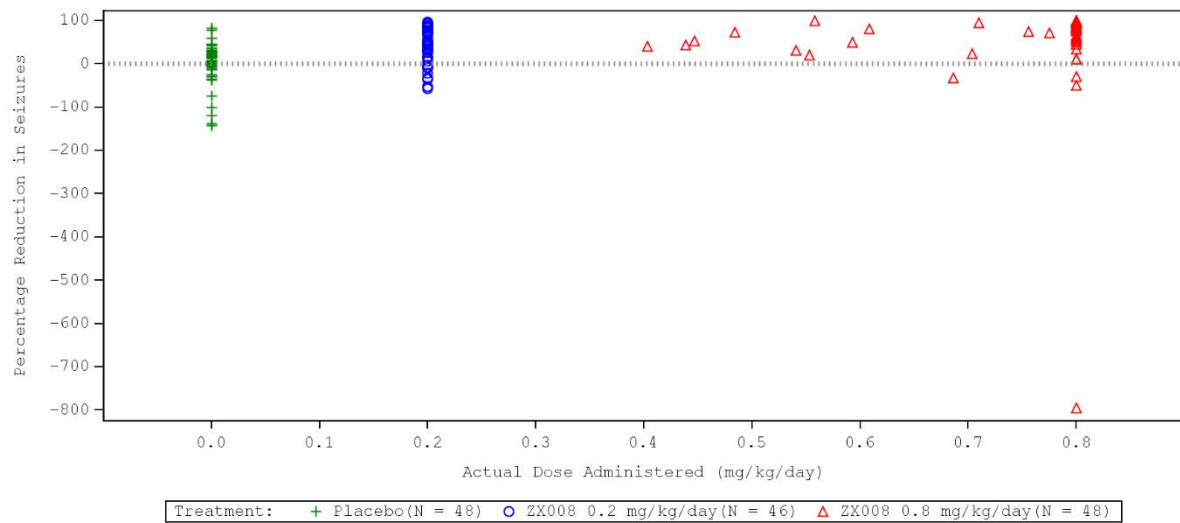
Source: ISE Figure 7

### 2.7.3.3.2.2 試験 3

mITT 集団を対象とした痙攣発作回数（28 日間あたり）の減少率と実投与量（mg/kg/日）の散布図を図 2.7.3-5 に、痙攣発作回数（28 日間あたり）の減少率と実投与量（mg/日）の散布図を図 2.7.3-6 に示す（注：これらの図の表示が上記の図〔変化率で表示〕と異なる）。

ZX008 の実投与量に関わらず ZX008 0.8 mg/kg/日群の被験者が ZX008 に対して強く反応したが、絶対下限値に到達しなかった。実投与量が最も低い被験者でも痙攣発作回数のベースラインからの 50%以上の減少が認められた。ZX008 0.8 mg/kg/日群の被験者の大部分は、体重に関わらず、効果がみられた。

図 2.7.3-5 痙攣発作回数（28 日間あたり）の減少率と実投与量（mg/kg/日）の散布図  
（mITT 集団、試験 3）

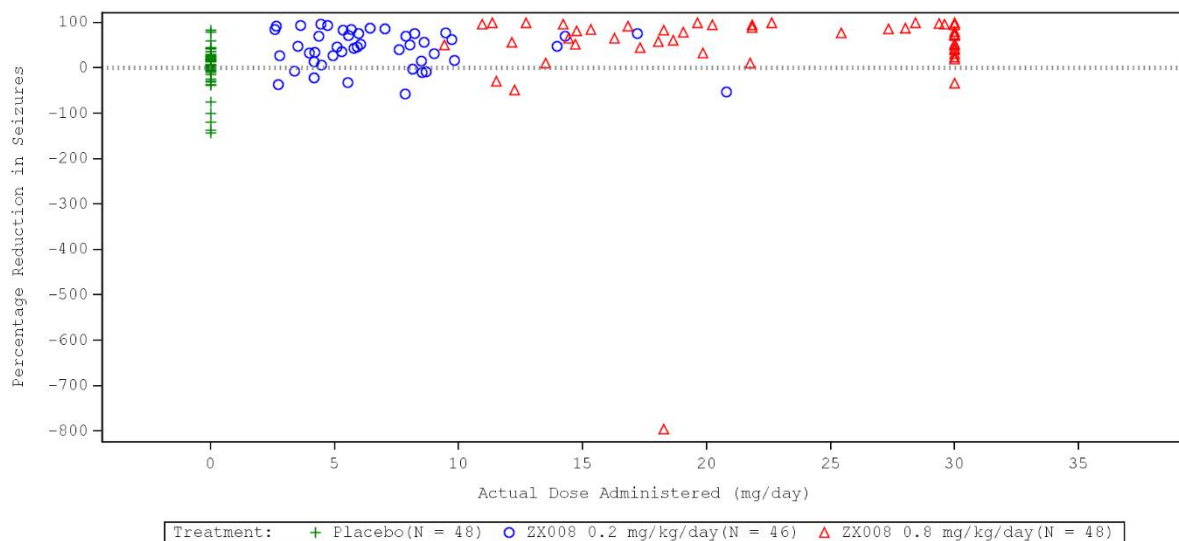


Abbreviations: CSR = clinical study report; mITT = Modified Intent-to-Treat.

Note: Actual dose administered = Dose administered during double-blind treatment (mg/kg) / Total number of days medication taken.

Source: Study 3 CSR Figure 14.2.15.10

図 2.7.3-6 痙攣発作回数（28 日間あたり）の減少率と実投与量（mg/日）の散布図  
（mITT 集団、試験 3）



Abbreviations: CSR = clinical study report; mITT = Modified Intent-to-Treat.

Note: Actual dose administered = Dose administered during double-blind treatment (mg) / Total number of days medication taken.

Source: Study 3 CSR Figure 14.2.15.11

### 2.7.3.3.3 発作型別の痙攣発作回数（28 日間あたり）

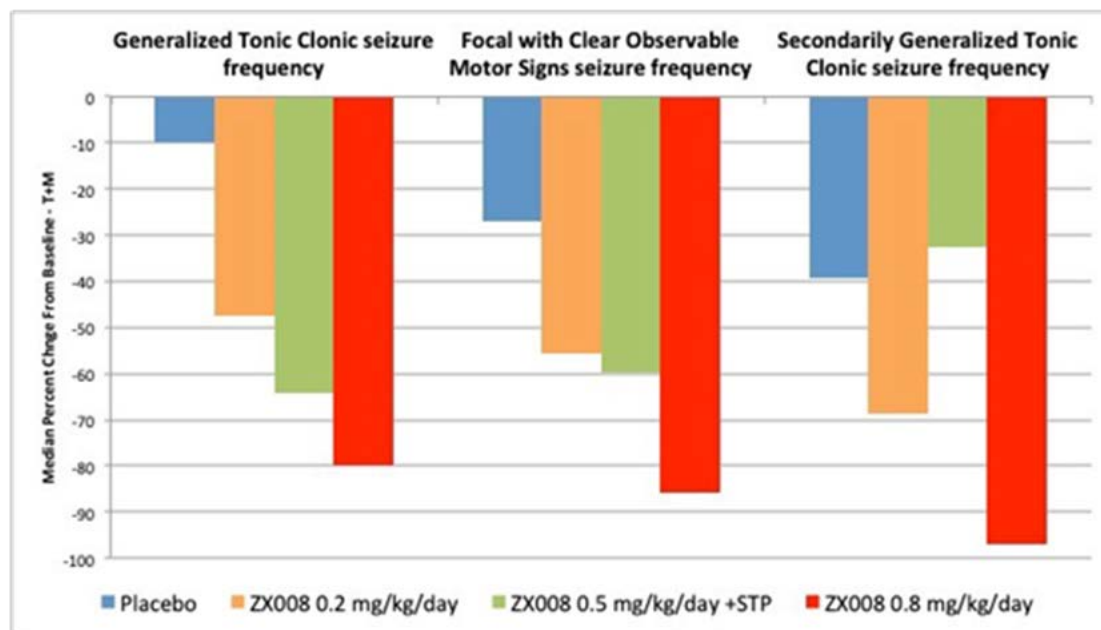
#### 2.7.3.3.3.1 ISE-DB-mITT 集団（試験 1、試験 2 コホート 2）

ISE-DB-mITT 集団を対象とした痙攣発作回数（28 日間あたり）のベースラインからの変化率（中央値）を発作型別に図 2.7.3-7 に示す。

ベースライン期で最も多くみられた痙攣発作の発作型（20%以上の被験者に発現）は、全般性強直間代発作（ZX008 0.8 mg/kg/日群で 31 例、ZX008 0.5 mg/kg/日群で 39 例、ZX008 0.2 mg/kg/日群で 29 例、プラセボ群で 71 例、以下同順）であり、次いで明確な運動徴候を伴う焦点性発作（12 例、10 例、15 例、25 例）及び二次性全般化強直間代発作（11 例、3 例、6 例、21 例）であった（ISE Table EPST1）。

全般性強直間代発作は、ドラベ症候群患者で最も多く認められる発作型の 1 つである（Connolly 2016; Lagae 2017）。全般性強直間代発作は SUDEP の主要危険因子であり、全般性強直間代発作回数の増加に伴い SUDEP のリスクが上昇する（Harden 2017）。ZX008 は全般性強直間代発作の減少に対して高い効果を示した。ベースラインの全般性強直間代発作回数（28 日間あたり）の中央値は、ZX008 0.8 mg/kg/日群で 8.7 回、ZX008 0.5 mg/kg/日群で 8.0 回、ZX008 0.2 mg/kg/日群で 12.3 回、プラセボ群で 10.7 回であり、T+M 期の全般性強直間代発作回数（28 日間あたり）のベースラインからの変化率（中央値）は、ZX008 0.8 mg/kg/日群で-79.9%、ZX008 0.5 mg/kg/日群で-64.2%、ZX008 0.2 mg/kg/日群で-47.6%、プラセボ群で-10.0%であった。運動徴候を伴う焦点性発作でも同様の傾向が認められ、T+M 期のベースラインからの変化率（中央値）は、ZX008 0.8 mg/kg/日群で-85.9%、ZX008 0.5 mg/kg/日群で-59.6%、ZX008 0.2 mg/kg/日群で-55.6%、プラセボ群で-27.0%であった。T+M 期の二次性全般化強直間代発作のベースラインからの変化率（中央値）は、ZX008 0.8 mg/kg/日群で-97.1%、ZX008 0.5 mg/kg/日群で-32.6%、ZX008 0.2 mg/kg/日群で-68.8%、プラセボ群で-39.4%であった（ISE Table EPST1）。

図 2.7.3-7 発作型別の痙攣発作回数（28 日間あたり）のベースラインからの変化率（中央値）（ISE-DB-mITT 集団）



Abbreviations: DB = double-blind; ISE = Integrated Summary of Efficacy; mITT = Modified Intent-to-Treat;

STP = stiripentol T+M = Titration + Maintenance.

Source: ISE Figure 8

ベースライン期で発現しておらず、かつ病歴にも記録されていない新規の発作型を、T+M 期（14 週間又は 15 週間）で発現した被験者が認められた。新規の発作型を発現した被験者は、プラセボ群を含むすべての投与群に認められ、その被験者の割合は投与群間で同程度であった。新規の発作型を 1 回以上発現した被験者の割合は、全体で 58.7%であり、投与群別では ZX008 0.8 mg/kg/日群で 70.0%、ZX008 0.5 mg/kg/日群で 46.5%、ZX008 0.2 mg/kg/日群で 64.1%、プラセボ群で 57.1%であった（ISE Table ES16）。最も多く認められた新規の痙攣発作の発作型は、明確な運動徴候を伴う焦点性発作であり、全体の多くを占めていた（ZX008 0.8 mg/kg/日群で 25.0%、ZX008 0.5 mg/kg/日群で 27.9%、ZX008 0.2 mg/kg/日群で 38.5%、プラセボ群で 41.7%）。また、最も多く認められた新規の非痙攣性発作の発作型は、明確な運動徴候を伴わない焦点性発作であった（ZX008 0.8 mg/kg/日群で 15.0%、ZX008 0.5 mg/kg/日群で 2.3%、ZX008 0.2 mg/kg/日群で 15.4%、プラセボ群で 7.1%）。

本臨床計画では、発作の症候を正確に把握するため、電子日誌を用いて綿密な取り組みを行った。すべての投与群で新規の発作型が認められた被験者の割合は高く、これは、各発作の特徴に細心の注意を向けた結果によるものと考えられる。投与期に発現した発作の特徴に、ベースライン期の発作型に比べてわずかな症候の違いがあった場合、治験実施計画書で規定されたレビュープロセスを経て新規の発作型に分類される傾向があったと考えられた。この仮説は、最も多く認められた新規の発作型が焦点性発作であるという事実によって裏付けられる。なぜなら、他の発作型（全般性強直間代発作、半側間代発作など）の症候はより限定的で、ベースライン期と同じ発作として特徴づけられる可能性が高いからである。

### 2.7.3.3.3.2 試験 3

ベースライン期で最も多くみられた痙攣発作の発作型は、全般性強直間代発作（ZX008 0.8 mg/kg/日群で 38 例、ZX008 0.2 mg/kg/日群で 34 例、プラセボ群で 37 例、以下同順）であり、次いで明確な運動徴候を伴う焦点性発作（9 例、19 例、18 例）及び二次性全般化強直間代発作（7 例、12 例、6 例）であった（試験 3 CSR Table 14.2.6.3）。

ZX008 は全般性強直間代発作の減少に対して高い効果を示した。ベースラインの全般性強直間代発作回数（28 日間あたり）の中央値は、ZX008 0.8 mg/kg/日群で 7.3 回、ZX008 0.2 mg/kg/日群で 10.7 回、プラセボ群で 10.7 回であり、T+M 期の全般性強直間代発作回数（28 日間あたり）のベースラインからの変化率（中央値）は、ZX008 0.8 mg/kg/日群で-90.8%、ZX008 0.2 mg/kg/日群で-47.2%、プラセボ群で-6.3%であった。運動徴候を伴う焦点性発作でも同様の傾向が認められ、T+M 期のベースラインからの変化率（中央値）は、ZX008 0.8 mg/kg/日群で-61.1%、ZX008 0.2 mg/kg/日群で-56.7%、プラセボ群で-18.0%であった。T+M 期の二次性全般化強直間代発作のベースラインからの変化率（中央値）は、ZX008 0.8 mg/kg/日群で-62.9%、ZX008 0.2 mg/kg/日群で-52.9%、プラセボ群で-38.8%であった（試験 3 CSR Table 14.2.6.3）。

### 2.7.3.3.3.4 25%以上レスポonder率、50%以上レスポonder率、75%以上レスポonder率（レスポonder解析）

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）を、個々の被験者が ZX008 に反応して臨床的に意味のある痙攣発作回数の減少を示す可能性の推定値とみなすことが、臨床的に妥当であると考えられている。また、痙攣発作回数（28 日間あたり）がベースラインから 25%以上減少した被験者の割合（25%以上レスポonder率）を最小限受け入れ可能な治療効果、ベースラインから 75%以上減少した被験者の割合（75%以上レスポonder率）を顕著な治療効果があるとみなした。試験 1、試験 2 コホート 2 及び試験 3 のいずれでも、T+M 期の 25%以上レスポonder率、50%以上レスポonder率及び 75%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有意に高かった。プラセボ対照試験（試験 1、試験 2 コホート 2、試験 3）では、50%以上レスポonder率を主な副次評価項目の 1 つとした。

### 2.7.3.3.3.4.1 ISE-DB-mITT 集団（試験 1、試験 2 コホート 2）

ISE-DB-mITT 集団を対象とした、25%以上レスポonder率、50%以上レスポonder率及び 75%以上レスポonder率、並びにそれらのオッズ比を表 2.7.3-11 に、痙攣発作回数（28 日間あたり）の減少率の累積反応曲線を図 2.7.3-8 に示す。

T+M 期の 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有意に高く、プラセボ群の 8.3%（7 例）に対して、ZX008 0.8 mg/kg/日群で 67.5%（27 例）、ZX008 0.5 mg/kg/日群で 53.5%（23 例）、ZX008 0.2 mg/kg/日群で 38.5%（15 例）であった（ZX008 の各用量群で  $p < 0.001$ ）。

T+M 期の 75%以上レスポンド率は、ZX008 のいずれの用量群でもプラセボ群に比べて有意に高く、プラセボ群の 2.4%（2 例）に対して、ZX008 0.8 mg/kg/日群で 50.0%（20 例）

（ $p < 0.001$ ）、ZX008 0.5 mg/kg/日群で 34.9%（15 例）（ $p < 0.001$ ）、ZX008 0.2 mg/kg/日群で 23.1%（9 例）（ $p = 0.003$ ）であった。

**表 2.7.3-11 レスポンド解析：T+M 期の 25%以上レスポンド率、50%以上レスポンド率、75%以上レスポンド率（ISE-DB-mITT 集団）**

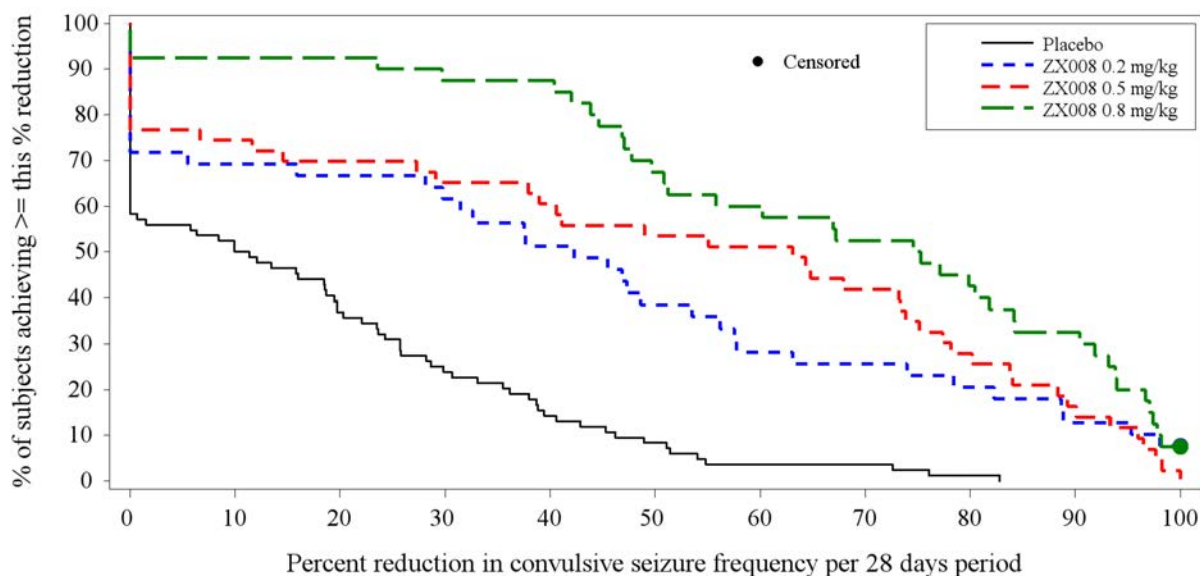
|                                                                                    | Placebo<br>(N = 84) | ZX008 0.2 mg<br>(N = 39) | ZX008 0.5 mg +STP<br>(N = 43) | ZX008 0.8 mg<br>(N = 40) |
|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|--------------------------|-------------------------------|--------------------------|
| Number (%) of subjects with<br>≥ 25% reduction in CSF per<br>28 days from baseline | 26 (31.0%)          | 26 (66.7%)               | 30 (69.8%)                    | 36 (90.0%)               |
| Odds ratio (95% CI)                                                                |                     | 4.5 (1.972, 10.216)      | 5.5 (2.438, 12.575)           | 21.9 (6.926, 69.495)     |
| P value*                                                                           |                     | <0.001                   | <0.001                        | <0.001                   |
| Number (%) of subjects with<br>≥ 50% reduction in CSF per<br>28 days from baseline | 7 (8.3%)            | 15 (38.5%)               | 23 (53.5%)                    | 27 (67.5%)               |
| Odds ratio (95%CI)                                                                 |                     | 6.9 (2.460, 19.230)      | 14.1 (5.043, 39.272)          | 24.4 (8.561, 69.579)     |
| P value*                                                                           |                     | <0.001                   | <0.001                        | <0.001                   |
| Number (%) of subjects with<br>≥ 75% reduction in CSF per<br>28 days from baseline | 2 (2.4%)            | 9 (23.1%)                | 15 (34.9%)                    | 20 (50.0%)               |
| Odds ratio (95% CI)                                                                |                     | 11.6 (2.331, 57.588)     | 23.7 (4.939, 113.352)         | 67.2 (12.518, 360.431)   |
| P value*                                                                           |                     | 0.003                    | <0.001                        | <0.001                   |

Abbreviations: CSF = convulsive seizure frequency; CI = confidence interval; DB = double-blind; ISE = Integrated Summary of Efficacy; mITT = Modified Intent-to-Treat; STP = stiripentol; T+M = Titration + Maintenance.

\* For each ZX008 group vs. Placebo, a logistic regression model that includes a categorical response variable (achieved with percentage point reduction, yes or no) as a function of treatment group (ZX008 dose group or placebo), age group (< 6 years, ≥ 6 years) and baseline convulsive seizure frequency, was used.

Source: ISE Table ES11

図 2.7.3-8 T+M 期の痙攣発作回数（28 日間あたり）の減少率の累積反応曲線  
(ISE-DB-mITT 集団)



Abbreviations: DB = double-blind; ISE = Integrated Summary of Efficacy; mITT = Modified Intent-to-Treat;

T+M = Titration + Maintenance.

Source: ISE Figure ES12

T+M 期で痙攣発作が悪化（すなわち、痙攣発作回数がベースラインから増加）した被験者の割合は、ZX008 0.8 mg/kg/日群及び ZX008 0.5 mg/kg/日群でプラセボ群に比べて有意に低く、プラセボ群の 41.7% に対して、ZX008 0.8 mg/kg/日群で 7.5% ( $p < 0.001$ )、ZX008 0.5 mg/kg/日群で 23.3% ( $p = 0.044$ ) であった。ZX008 0.2 mg/kg/日群で痙攣発作が悪化した被験者の割合は 28.2% であり、プラセボ群に比べて数値的に低かったが、その群間差は統計学的に有意ではなかった ( $p = 0.166$ ) (ISE Table MEAR21a)。ISE-DB-mITT 集団を対象とした痙攣発作が悪化した被験者数及び悪化しなかった被験者数の要約を ISE Table MEAR21a、Table MEAR21b 及び Table MEAR21c に示す。

#### 2.7.3.3.3.4.2 試験 3

mITT 集団を対象とした、25%以上レスポonder率、50%以上レスポonder率及び 75%以上レスポonder率、並びにそれらのオッズ比を表 2.7.3-12 に、痙攣発作回数（28 日間あたり）の減少率の累積反応曲線を図 2.7.3-9 に示す。

T+M 期の 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有意に高く、プラセボ群の 6.3%（3 例）に対して、ZX008 0.8 mg/kg/日群で 72.9%（35 例） ( $p < 0.0001$ )、ZX008 0.2 mg/kg/日群で 45.7%（21 例） ( $p = 0.0001$ ) であった。

T+M 期の 75%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有意に高く、プラセボ群の 4.2%（2 例）に対して、ZX008 0.8 mg/kg/日群で 47.9%（23 例） ( $p < 0.0001$ )、ZX008 0.2 mg/kg/日群で 28.3%（13 例） ( $p = 0.0047$ ) であった。

**表 2.7.3-12 レスポンダー解析：T+M 期の 25%以上レスポナー率、50%以上レスポナー率、75%以上レスポナー率（mITT 集団、試験 3）**

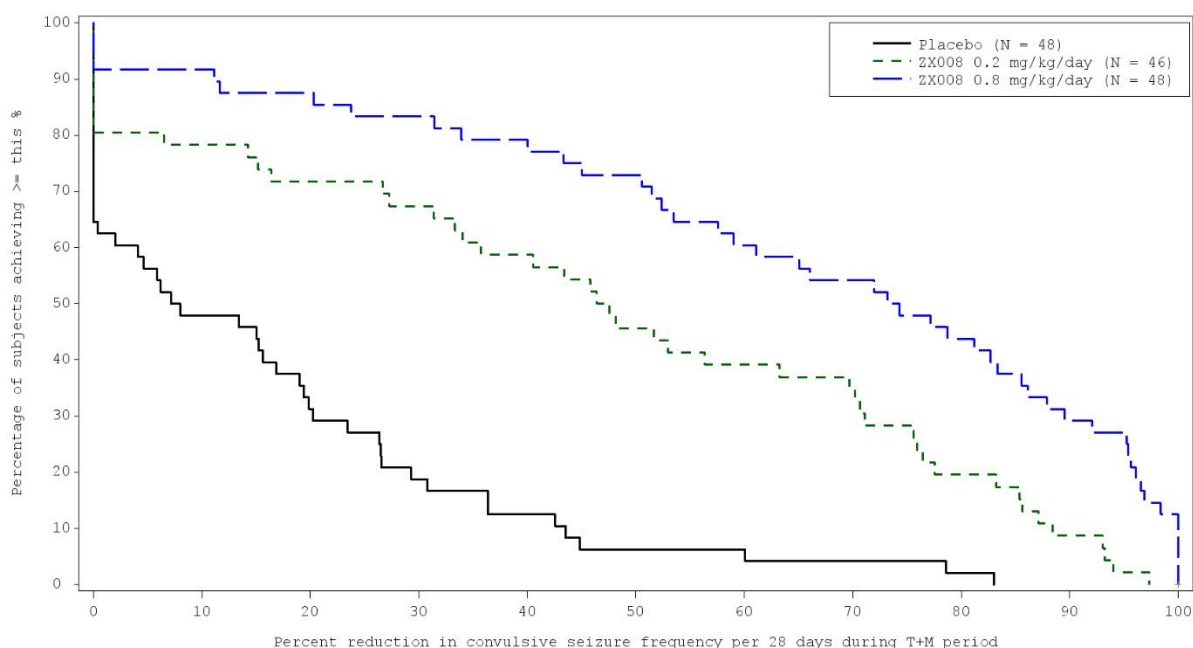
|                                                                                    | Placebo<br>(N = 48) | ZX008 0.2 mg/kg/day<br>(N = 46) | ZX008 0.8 mg/kg/day<br>(N = 48) |
|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| Number (%) of subjects with $\geq 25\%$ reduction in CSF per 28 days from baseline | 13 (27.1%)          | 33 (71.7%)                      | 40 (83.3%)                      |
| Odds ratio (95%CI)                                                                 |                     | 7.4 (2.9, 18.5)                 | 15.7 (5.6, 44.1)                |
| P value <sup>a</sup>                                                               |                     | < 0.0001                        | < 0.0001                        |
| Number (%) of subjects with $\geq 50\%$ reduction in CSF per 28 days from baseline | 3 (6.3%)            | 21 (45.7%)                      | 35 (72.9%)                      |
| Odds ratio (95%CI)                                                                 |                     | 13.4 (3.6, 49.8)                | 53.3 (12.9, 220.5)              |
| P value <sup>a</sup>                                                               |                     | 0.0001                          | <0.0001                         |
| Number (%) of subjects with $\geq 75\%$ reduction in CSF per 28 days from baseline | 2 (4.2%)            | 13 (28.3%)                      | 23 (47.9%)                      |
| Odds ratio (95%CI)                                                                 |                     | 9.5 (2.0, 45.0)                 | 27.7 (5.9, 130.9)               |
| P value <sup>a</sup>                                                               |                     | 0.0047                          | <0.0001                         |

Abbreviations: CI = confidence interval; CSF = convulsive seizure frequency; CSR = clinical study report; mITT = Modified Intent-to-Treat; T+M = Titration + Maintenance.

<sup>a</sup> Logistic regression models that include a categorical response variable (achieved xx percentage point reduction, yes or no) as a function of treatment group (Placebo vs. ZX008 0.2 mg/kg/day or Placebo vs. ZX008 0.8 mg/kg/day), age group (< 6 years,  $\geq 6$  years) and baseline seizure frequency as covariate, were used. If the logistic models with treatment and baseline seizure frequency was not convergent, then NA is presented for the odds ratio, 95% confidence interval, and p-value.

Source: Study 3 CSR Table 14.2.2.1

**図 2.7.3-9 T+M 期の痙攣発作回数（28 日間あたり）の減少率の累積反応曲線（mITT 集団、試験 3）**



Abbreviations: mITT = Modified Intent-to-Treat; T+M = Titration + Maintenance.

Source: Study 3 Figure 14.2.2.2.1

T+M 期で痙攣発作が悪化又は変化しなかった（すなわち、痙攣発作回数のベースラインからの変化率が 0%以上）被験者の割合は、ZX008 0.8 mg/kg/日群（8.3%）でプラセボ群（35.4%）に比べて有意に低かった（ $p = 0.0017$ ）。ZX008 0.2 mg/kg/日群で痙攣発作が悪化又は変化しなかった被験者の割合は 19.6%であり、プラセボ群に比べて数値的に低かったが、その群間差は統計学的に有意ではなかった（ $p = 0.0571$ ）（試験 3 CSR Table 14.2.2.1）。

### 2.7.3.3.3.5 痙攣発作が完全消失又はほぼ消失した被験者

ドラベ症候群患者の治療目標は発作の完全消失であるが、ドラベ症候群患者のベースラインの痙攣発作回数が多いことを考慮すると、発作のほぼ消失（14 週間又は 15 週間の T+M 期の発作回数が 1 回以下と定義）も、重要かつ現実的であり、臨床的に意味のある治療目標である。このように、ドラベ症候群患者の痙攣発作が顕著に減少した場合に、関連する神経学的併存疾患が改善し、SUDEP による死亡リスクが低下するなどの他の重要な臨床ベネフィットも得られると考えられる。

#### 2.7.3.3.3.5.1 ISE-DB-mITT 集団（試験 1、試験 2 コホート 2）

ISE-DB-mITT 集団を対象に、T+M 期に痙攣発作が完全消失（発作回数 0 回）又はほぼ消失（発作回数 1 回以下）した被験者の割合を表 2.7.3-13 に示す。プラセボ群では、T+M 期に痙攣発作が完全消失又はほぼ消失した被験者は認められなかった。併合 ZX008 群では、ベースラインの痙攣発作回数（28 日間あたり）の平均値は約 35 回であり（表 2.7.3-9）、T+M 期に痙攣発作が完全消失した被験者の割合は 5.7%（7/122 例）、ほぼ消失した被験者の割合は 16.4%（20/122 例）であった（ISE Table ES13）。特筆すべき点は、試験 1 の ZX008 0.8 mg/kg/日群で 25.0%（10/40 例）の被験者が痙攣発作のほぼ消失を達成したことであった。

**表 2.7.3-13 T+M 期の痙攣発作が完全消失（発作回数 0 回）又はほぼ消失（発作回数 1 回以下）した被験者の割合（ISE-DB-mITT 集団）**

|                                                                                      | Placebo<br>(N = 84) | ZX008 0.2 mg<br>(N = 39) | ZX008<br>0.5 mg+STP<br>(N = 43) | ZX008<br>0.8 mg<br>(N = 40) |
|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|--------------------------|---------------------------------|-----------------------------|
| Number (%) of subjects with 0 Convulsive Seizures (ie, 100% reduction from baseline) | 0                   | 3 (7.7%)                 | 1 (2.3%)                        | 3 (7.5%)                    |
| 95% Exact CI for Percentage                                                          |                     | (1.6%, 20.9%)            | (0.1%, 12.3%)                   | (1.6%, 20.4%)               |
| P value*                                                                             |                     | 0.030                    | 0.339                           | 0.032                       |
| Number (%) of Subjects with At Most 1 Convulsive Seizure                             | 0                   | 5 (12.8%)                | 5 (11.6%)                       | 10 (25.0%)                  |
| 95% Exact CI for Percentage                                                          |                     | (4.3%, 27.4%)            | (3.9%, 25.1%)                   | (12.7%, 41.2%)              |
| P value*                                                                             |                     | 0.003                    | 0.004                           | <0.001                      |

Abbreviations: CI = confidence interval; DB = double-blind; ISE = Integrated Summary of Efficacy; mITT = Modified Intent-to-Treat; STP = stiripentol; T+M = Titration + Maintenance.

\* P-value is based on Fisher's exact test, and 95% CI is based on the Clopper-Pearson method.

Source: ISE Table ES13

#### 2.7.3.3.3.5.2 試験 3

mITT 集団を対象に、T+M 期に痙攣発作が完全消失（発作回数 0 回）又はほぼ消失（発作回数 1

回以下)した被験者の割合を表 2.7.3-14 に示す。T+M 期に痙攣発作が完全消失した被験者の割合は、ZX008 0.8 mg/kg/日群で 12.5% (6/48 例)であり、ZX008 0.2 mg/kg/日群及びプラセボ群では 0%であった。同様に、痙攣発作がほぼ消失した被験者の割合は、ZX008 0.8 mg/kg/日群で 16.7% (8/48 例)であり、ZX008 0.2 mg/kg/日群及びプラセボ群では 0%であった。

**表 2.7.3-14 T+M 期の痙攣発作が完全消失（発作回数 0 回）又はほぼ消失（発作回数 1 回以下）した被験者の割合（mITT 集団、試験 3）**

|                                                                                         | Placebo<br>(N = 48) | ZX008<br>0.2 mg/kg/day<br>(N = 46) | ZX008<br>0.8 mg/kg/day<br>(N = 48) |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|------------------------------------|------------------------------------|
| Number (%) of subjects with 0 Convulsive Seizures<br>(ie, 100% reduction from baseline) | 0                   | 0                                  | 6 (12.5%)                          |
| Odds ratio (95% CI)                                                                     |                     | NA                                 | NA                                 |
| P value <sup>a</sup>                                                                    |                     | NA                                 | NA                                 |
| Number (%) of Subjects with At Most 1 Convulsive Seizure                                | 0                   | 0                                  | 8 (16.7%)                          |
| Odds ratio (95% CI)                                                                     |                     | NA                                 | NA                                 |
| P value <sup>a</sup>                                                                    |                     | NA                                 | NA                                 |

Abbreviations: CI = confidence interval; CSF = convulsive seizure frequency; CSR = clinical study report;

mITT = Modified Intent-to-Treat; NA = not applicable; T+M = Titration + Maintenance.

<sup>a</sup> Logistic regression model that include a categorical response variable (achieved xx percentage point reduction, yes or no) as a function of treatment group (Placebo vs. ZX008 0.2 mg/kg/day or Placebo vs. ZX008 0.8 mg/kg/day), age group (< 6 years, ≥ 6 years) and baseline CSF as covariate, was used. If the logistic models with treatment and baseline seizure frequency was not convergent, then NA is presented for the odds ratio, 95% confidence interval, and p-value.

Source: Study 3 CSR Table 14.2.2.1

### 2.7.3.3.3.6 痙攣発作の最長無発作期間

プラセボ対照試験（試験 1、試験 2 コホート 2、試験 3）では、痙攣発作の最長無発作期間は主な副次評価項目の 1 つであった。てんかん性脳症患者の発作の重症度及び発作の後遺症（てんかん重積状態、入院、発作後の影響など）のため、無発作期間は、発作の減少率及び無発作日数の総数とともに、薬剤の有効性を示す重要な指標となる。

#### 2.7.3.3.3.6.1 ISE-DB-mITT 集団（試験 1、試験 2 コホート 2）

ISE-DB-mITT 集団を対象とした T+M 期の痙攣発作の最長無発作期間を表 2.7.3-15 に示す。

痙攣発作の最長無発作期間の中央値は、ZX008 0.8 mg/kg/日群及び ZX008 0.5 mg/kg/日群でプラセボ群に比べて有意に長く、プラセボ群の 11.0 日に対して、ZX008 0.8 mg/kg/日群で 25.0 日、ZX008 0.5 mg/kg/日群で 22.0 日であった（ZX008 の各用量群で  $p < 0.001$ ）。ZX008 0.2 mg/kg/日群の最長無発作期間の中央値は 15.0 日であり、プラセボ群に比べて数値的に長かったが、その群間差は統計学的に有意ではなかった（ $p = 0.077$ ）。

表 2.7.3-15 T+M 期の痙攣発作の最長無発作期間 (ISE-DB-mITT 集団)

|                                          | Placebo<br>(N = 84) | ZX008 0.2 mg<br>(N = 39) | ZX008 0.5 mg+STP<br>(N = 43) | ZX008 0.8 mg<br>(N = 40) |
|------------------------------------------|---------------------|--------------------------|------------------------------|--------------------------|
|                                          | Days                | Days                     | Days                         | Days                     |
| Mean                                     | 12.11               | 25.95                    | 29.70                        | 32.93                    |
| SD                                       | 6.925               | 31.711                   | 27.329                       | 27.490                   |
| Min                                      | 1.0                 | 3.0                      | 3.0                          | 2.0                      |
| 25th Percentile                          | 7.50                | 7.00                     | 11.00                        | 7.50                     |
| Median                                   | 11.00               | 15.00                    | 22.00                        | 25.00                    |
| 75th Percentile                          | 16.00               | 21.00                    | 44.00                        | 51.00                    |
| Max                                      | 40.0                | 106.0                    | 105.0                        | 97.0                     |
| Estimate of Median Treatment Difference* |                     | 3.50                     | 9.50                         | 13.50                    |
| 95% CI for Treatment Difference*         |                     | (0.000, 7.000)           | (4.000, 15.000)              | (6.000, 21.000)          |
| P value**                                |                     | 0.077                    | <0.001                       | <0.001                   |

Abbreviations: CI = confidence interval; DB = double-blind; ISE = Integrated Summary of Efficacy; Max = maximum; Min = minimum; mITT = Modified Intent-to-Treat; SD = standard deviation; STP = stiripentol; T+M = Titration + Maintenance.

\* Based on Hodges-Lehmann estimator of treatment difference. For each pairwise comparison, SAS procedure NPAR1WAY uses the treatment group with the smaller number of observations as the reference group; Median Treatment Difference is constructed as (Ref treatment group median – Other group median).

\*\* From Wilcoxon rank sum test comparing active with placebo

Source: ISE Table ES21

### 2.7.3.3.6.2 試験 3

mITT 集団を対象とした T+M 期の痙攣発作の最長無発作期間を表 2.7.3-16 に示す。

痙攣発作の最長無発作期間の中央値は、ZX008 0.8 mg/kg/日群及び ZX008 0.2 mg/kg/日群でプラセボ群に比べて有意に長く、プラセボ群の 10.0 日に対して、ZX008 0.8 mg/kg/日群で 30.0 日 ( $p < 0.0001$ )、ZX008 0.2 mg/kg/日群で 18.5 日 ( $p = 0.0002$ ) であった。

表 2.7.3-16 T+M 期の痙攣発作の最長無発作期間 (mITT 集団、試験 3)

|                                                      | Placebo<br>(N = 48) | ZX008 0.2 mg/kg/day<br>(N = 46) | ZX008 0.8 mg/kg/day<br>(N = 48) |
|------------------------------------------------------|---------------------|---------------------------------|---------------------------------|
|                                                      | Days                | Days                            | Days                            |
| Mean                                                 | 13.3                | 24.0                            | 43.0                            |
| SD                                                   | 10.88               | 19.91                           | 33.55                           |
| Min                                                  | 2                   | 2                               | 2                               |
| 25th Percentile                                      | 7.0                 | 12.0                            | 14.0                            |
| Median                                               | 10.0                | 18.5                            | 30.0                            |
| 75th Percentile                                      | 14.0                | 30.0                            | 69.0                            |
| Max                                                  | 65                  | 100                             | 104                             |
| Estimate of Median Treatment Difference <sup>a</sup> |                     | 7.5                             | 23.5                            |
| 95% CI for Treatment Difference <sup>a</sup>         |                     | (4.00, 11.00)                   | (9.00, 38.00)                   |
| P value <sup>b</sup>                                 |                     | 0.0002                          | <0.0001                         |

Abbreviations: CI = confidence interval; CSR = clinical study report; Max = maximum; Min = minimum;

mITT = Modified Intent-to-Treat; SD = standard deviation; T+M = Titration + Maintenance.

<sup>a</sup> Based on Hodges-Lehmann estimator of treatment difference.

<sup>b</sup> From Wilcoxon rank sum test comparing active with placebo.

Source: Study 3 CSR Table 14.2.3.1

### 2.7.3.3.3.7 非痙攣性発作回数 (28 日間あたり)

#### 2.7.3.3.3.7.1 試験 1、試験 2 コホート 2

試験 1 では、ベースライン期に非痙攣性発作を発現した被験者数は、ZX008 0.8 mg/kg/日群で 24 例、ZX008 0.2 mg/kg/日群で 23 例、プラセボ群で 21 例であり、おおむね同程度であった。ベースラインの非痙攣性発作回数 (28 日間あたり) の中央値は、ZX008 0.8 mg/kg/日群で 46.9 回、ZX008 0.2 mg/kg/日群で 25.3 回、プラセボ群で 37.3 回であった。T+M 期での非痙攣性発作回数 (28 日間あたり) の中央値は ZX008 0.8 mg/kg/日群、ZX008 0.2 mg/kg/日群及びプラセボ群でそれぞれ 14.4 回、4.9 回及び 21.1 回であり、ベースラインからの変化率の中央値はそれぞれ -76.0%、-50.6%及び-55.6%であった。非痙攣性発作回数のベースラインからの変化に、ZX008 0.8 mg/kg/日群とプラセボ群との間で有意な差が認められたが ( $p = 0.046$ )、ZX008 0.2 mg/kg/日群とプラセボ群との間で有意な差は認められなかった ( $p = 0.758$ ) (試験 1 CSR Table 14.2.6.1)。

試験 2 コホート 2 では、ベースライン期に非痙攣性発作を発現した被験者数は、ZX008 0.5 mg/kg/日群で 17 例、プラセボ群で 22 例であった。非痙攣性発作回数 (28 日間あたり) の中央値は、ZX008 0.5 mg/kg/日群ではベースラインの 13.33 回から T+M 期の 8.88 回に減少し、プラセボ群ではベースラインの 4.33 回から T+M 期の 3.79 回に減少した。ZX008 0.5 mg/kg/日群とプラセボ群との間に有意な差は認められなかった ( $p = 0.182$ ) (試験 2 コホート 2 CSR Table 29) が、これは、複数の被験者で非痙攣性発作回数に大きなばらつきがみられたためと考えられた。例えば、プラセボ群の 6 例は、ベースラインの非痙攣性発作回数 (28 日間あたり) が 100 回超であり、このうち 1 例はミオクロニー発作回数 (28 日間あたり) が 2000 回超であった。一方、ZX008 0.5 mg/kg/日群では、ベースラインの非痙攣性発作回数 (28 日間あたり) が 100 回超の被験者は 2 例のみであり、本群の非痙攣性発作回数 (28 日間あたり) は最大で 224 回であった。

### 2.7.3.3.7.2 試験 3

試験 3 では、ベースライン期に非痙攣性発作を発現した被験者数は、ZX008 0.8 mg/kg/日群で 30 例、ZX008 0.2 mg/kg/日群で 25 例、プラセボ群で 26 例であり、おおむね同程度であった。ベースラインの非痙攣性発作回数（28 日間あたり）の中央値は、ZX008 0.8 mg/kg/日群で 10.7 回、ZX008 0.2 mg/kg/日群で 4.0 回、プラセボ群で 15.2 回であった。T+M 期での非痙攣性発作回数（28 日間あたり）の中央値は、ZX008 0.8 mg/kg/日群、ZX008 0.2 mg/kg/日群及びプラセボ群でそれぞれ 4.6 回、1.4 回及び 12.9 回であり、ベースラインからの変化率の中央値はそれぞれ -76.8%、-46.2%及び-21.0%であった。非痙攣性発作回数のベースラインからの変化に、ZX008 0.8 mg/kg/日群とプラセボ群との間で有意な差が認められたが（ $p = 0.0386$ ）、ZX008 0.2 mg/kg/日群とプラセボ群との間に有意な差は認められなかった（ $p = 0.3008$ ）（試験 3 CSR Table 14.2.6.1）。

### 2.7.3.3.3.8 総発作回数（痙攣発作回数＋非痙攣性発作回数）

#### 2.7.3.3.3.8.1 試験 1、試験 2 コホート 2

試験 1 では、ベースラインの総発作回数（痙攣発作回数＋非痙攣性発作回数）（28 日間あたり）の中央値は、ZX008 0.8 mg/kg/日群で 45.0 回、ZX008 0.2 mg/kg/日群で 33.6 回、プラセボ群で 53.2 回であった。T+M 期での総発作回数（28 日間あたり）のベースラインからの変化率の中央値は ZX008 0.8 mg/kg/日群で -68.3%、ZX008 0.2 mg/kg/日群で -41.1%、プラセボ群で -16.2%であり、ZX008 のいずれの用量群でもプラセボ群との間に有意差が認められた（ZX008 0.8 mg/kg/日群で  $p < 0.001$ 、ZX008 0.2 mg/kg/日群で  $p = 0.020$ ）（試験 1 CSR Table 14.2.6.2）。

試験 2 コホート 2 では、rank ANCOVA モデルを用いた解析結果から、T+M 期の総発作回数（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量に、投与群間で有意差は認められなかった（ $p = 0.137$ ）（試験 2 コホート 2 CSR Table 14.2.6.3b）。モデルを診断した結果、発作回数のベースラインからの変化量の算出に用いた rank ANCOVA モデルに残差の分散不均一性が高度に認められた。これは、2.7.3.3.3.7.1 項でも記載したとおり、一部の被験者に非痙攣性発作回数に大きなばらつきがあったためと考えられた。そのため、総発作回数のベースラインからの変化量に代わり、総発作回数のベースラインからの変化率について rank ANCOVA モデルを用いた再解析を実施した。再解析の結果、投与群間で有意差が認められた（ $p = 0.0027$ ）。

#### 2.7.3.3.3.8.2 試験 3

試験 3 では、ベースラインの総発作回数（痙攣発作回数＋非痙攣性発作回数）（28 日間あたり）の中央値は、ZX008 0.8 mg/kg/日群で 31.7 回、ZX008 0.2 mg/kg/日群で 25.0 回、プラセボ群で 24.7 回であった。T+M 期での総発作回数（28 日間あたり）のベースラインからの変化率の中央値は ZX008 0.8 mg/kg/日群で -65.9%、ZX008 0.2 mg/kg/日群で -40.9%、プラセボ群で -8.6%であった。総発作回数のベースラインからの変化に ZX008 のいずれの用量群でもプラセボ群との間で有意な差が認められた（ZX008 0.8 mg/kg/日群で  $p < 0.0001$ 、ZX008 0.2 mg/kg/日群で  $p = 0.0004$ ）（試験 3 CSR Table 14.2.6.2）。

---

## 2.7.3.3.3.9 発作以外の評価項目

## 2.7.3.3.3.9.1 臨床全般印象度－改善度（CGI-I）

CGI-I は、治療に対する被験者の全体的な反応を、有効性、安全性及び忍容性を考慮して包括的に評価する指標である。CGI-I のような包括的な有効性評価項目を用いることで、親／介護者及び治験責任医師が、発作減少又は安全性／忍容性以外に、ベネフィット、安全性及び忍容性を総合的に独立して評価することができる。また、臨床医がベネフィット・リスクを判断する際に、CGI-I は治療に対する被験者の反応を把握するための重要な情報を反映している。

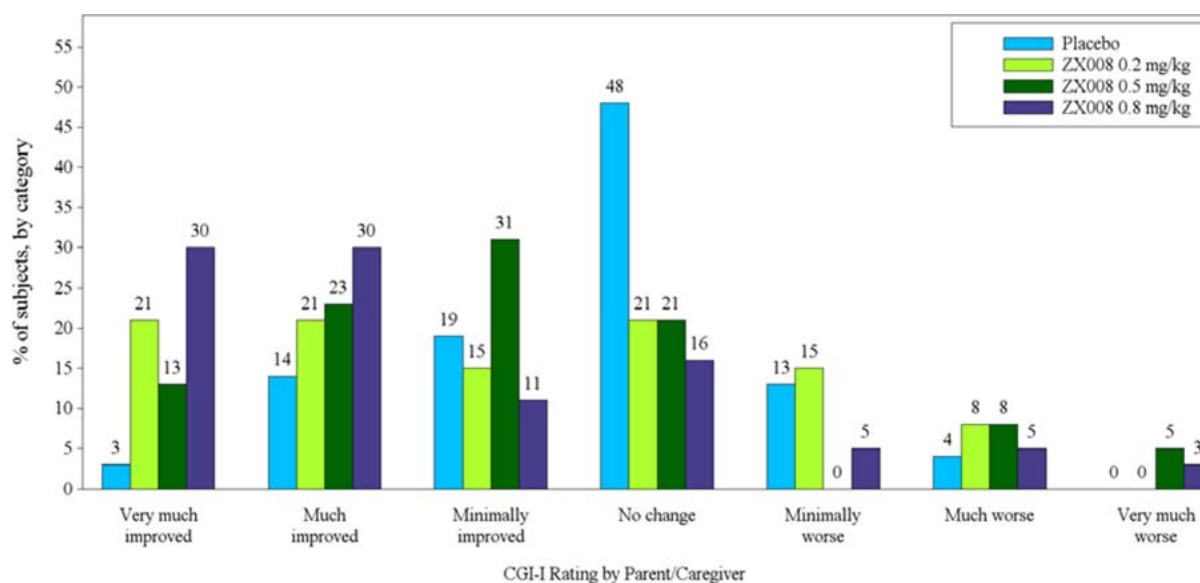
親／介護者及び治験責任医師は、無作為化後の来院ごとに CGI-I を使用し、ベースライン期に比べて被験者の状態がどの程度改善又は悪化したかについて、全般的な印象を独立して評価した。CGI-I スコアが「3 = 軽度改善」、「2 = 中等度改善」及び「1 = 著明改善」を改善に分類し、「2 = 中等度改善」及び「1 = 著明改善」を臨床的に意味のある改善に分類した。

## 2.7.3.3.3.9.1.1 ISE-DB-mITT 集団（試験 1、試験 2 コホート 2）

ISE-DB-mITT 集団を対象とした Visit 12（試験終了時）の CGI-I を図 2.7.3-10（親／介護者による評価）及び図 2.7.3-11（治験責任医師による評価）に示す。

親／介護者及び治験責任医師ともに、Visit 12 に改善（「軽度改善」、「中等度改善」又は「著明改善」）と評価した被験者及び臨床的に意味のある改善（「中等度改善」又は「著明改善」）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有意に高かった（ISE Table ET31、Table ET33）。

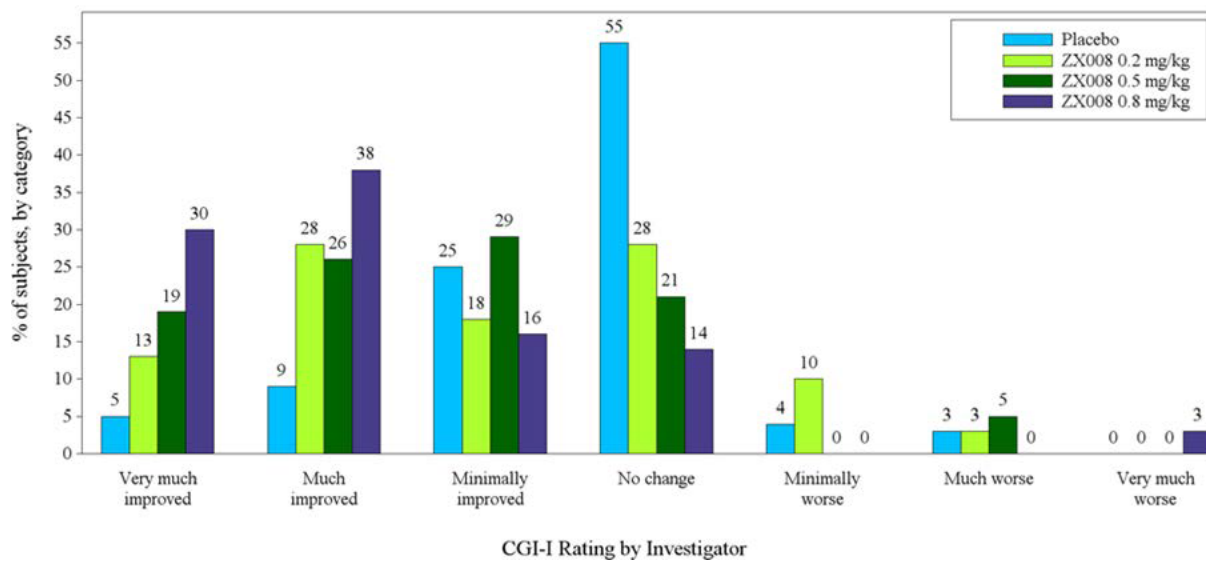
図 2.7.3-10 Visit 12 に親／介護者が評価した CGI-I の分布（ISE-DB-mITT 集団）



Abbreviations: CGI-I = Clinical Global Impression – Improvement; DB = double-blind; ISE = Integrated Summary of Efficacy; mITT = Modified Intent-to-Treat.

Source: ISE Figure ET32

図 2.7.3-11 Visit 12 に治験責任医師が評価した CGI-I の分布 (ISE-DB-mITT 集団)



Abbreviations: CGI-I = Clinical Global Impression – Improvement; DB = double-blind; ISE = Integrated Summary of Efficacy; mITT = Modified Intent-to-Treat.

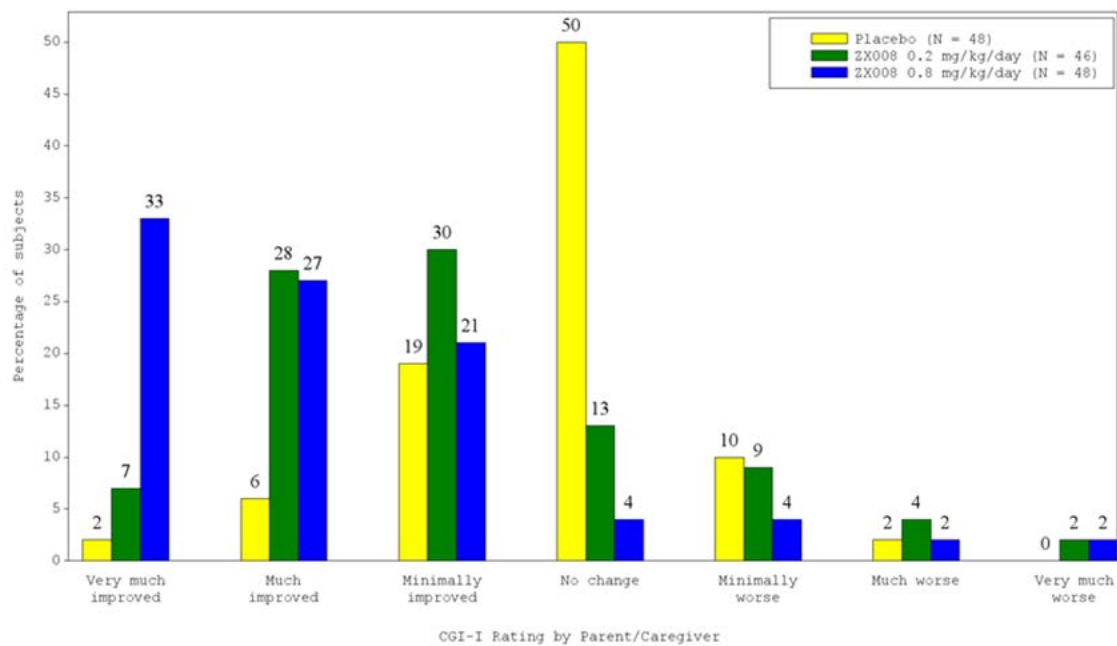
Source: ISE Figure ET34

### 2.7.3.3.9.1.2 試験 3

mITT 集団を対象とした Visit 12 (試験終了時) の CGI-I を図 2.7.3-12 (親／介護者による評価) 及び図 2.7.3-13 (治験責任医師による評価) に示す。

親／介護者及び治験責任医師ともに、Visit 12 に改善 (「軽度改善」、「中等度改善」又は「著明改善」) と評価した被験者及び臨床的に意味のある改善 (「中等度改善」又は「著明改善」) 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有意に高かった (試験 3 CSR Table 14.2.10.1、Table 14.2.10.3)。

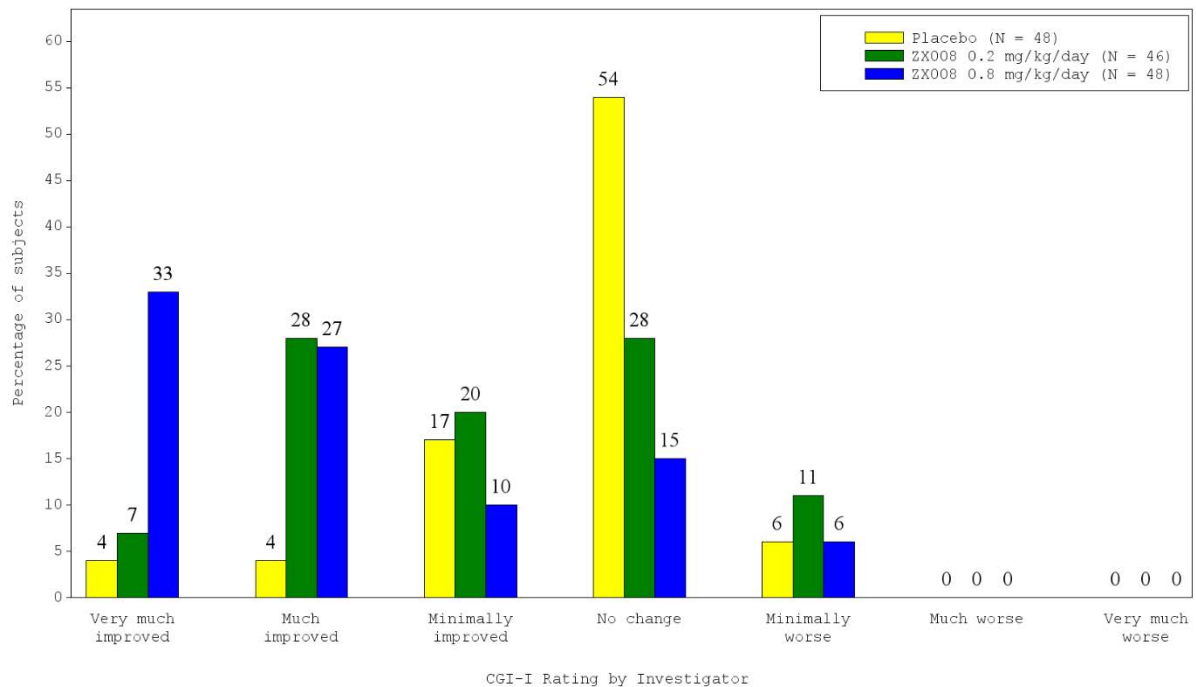
図 2.7.3-12 Visit 12 に親／介護者が評価した CGI-I の分布 (mITT 集団、試験 3)



Abbreviations: CGI-I = Clinical Global Impression – Improvement; CSR = clinical study report; mITT = Modified Intent-to-Treat.

Source: Study 3 CSR Figure 14.2.10.2

図 2.7.3-13 Visit 12 に治験責任医師が評価した CGI-I の分布 (mITT 集団、試験 3)



Abbreviations: CGI-I = Clinical Global Impression – Improvement; CSR = clinical study report; mITT = Modified Intent-to-Treat.

Source: Study 3 CSR Figure 14.2.10.4

### 2.7.3.3.9.2 小児科 QOL インベントリー

小児科 QOL インベントリー (PedsQL) は、4 つの機能領域 (身体、感情、社会、学校) を評価する指標で、被験者の代理人としての親/介護者が評価回答する。PedsQL は疾患特異的な指標ではない。がんなどの慢性疾患を有する小児患者を対象に PedsQL は検証されていたが、神経発達障害を有する小児患者を対象には明確に検証されていないため、本患者集団の治療効果に対する感度及び特異度は不明である。PedsQL では、各機能領域に対する評価回答の結果をもとに 2 つのサマリースコア (身体的健康サマリースコア、心理社会的健康サマリースコア) 及び合計スコアを算出し、小児期てんかん QOL 質問票 (QOLCE) と同様に、痙攣発作負荷の軽減が発作以外の評価項目に及ぼす影響の程度を評価した。なお、心理社会的健康サマリースコアは感情機能、社会機能及び学校機能のスケールの合計であり、身体的健康サマリースコアは身体機能のスケールと同一である。

PedsQL 家族への影響のスコアは、身体機能、感情機能、社会機能、認知機能、コミュニケーション機能、不安、日常活動、家族との関係のサブスケールが含まれる。PedsQL 家族への影響モジュールでは、親の健康関連 QOL (HRQOL) サマリースコア、家族機能サマリースコア及び合計スコアを算出する。

#### 2.7.3.3.9.2.1 ISE-DB-mITT 集団 (試験 1、試験 2 コホート 2)

ISE-DB-mITT 集団を対象とした PedsQL の心理社会的健康サマリースコアのベースラインからの変化量は、ZX008 0.8 mg/kg/日群及び ZX008 0.2 mg/kg/日群でプラセボ群に比べて有意な改善が認められた (ZX008 0.8 mg/kg/日群で  $p = 0.023$ 、ZX008 0.2 mg/kg/日群で  $p = 0.001$ )。また、合計スコアのベースラインからの変化量も、ZX008 0.8 mg/kg/日群及び ZX008 0.2 mg/kg/日群でプラセボ群に比べて有意な改善が認められた (ZX008 0.8 mg/kg/日群で  $p = 0.034$ 、ZX008 0.2 mg/kg/日群で  $p = 0.002$ )。各機能のスケールに対して ZX008 の各用量群とプラセボ群の統計学的比較を実施しなかったものの、ZX008 のいずれの用量群でも、身体機能のスケール及び学校機能のスケールがプラセボ群に比べて数値的に良好な結果であった。さらに、ZX008 0.8 mg/kg/日群の感情機能のスケールがプラセボ群に比べて数値的に良好な結果であり、ZX008 0.2 mg/kg/日群の感情機能のスケール及び社会機能のスケールがプラセボ群に比べて数値的に良好な結果であった (ISE Figure 16 及び Table ET51)。

PedsQL 家族への影響の各サブスケールに対して ZX008 の各用量群とプラセボ群との統計学的比較を実施しなかったものの、ZX008 のいずれの用量群でも、すべてのサブスケールのベースラインからの変化量はプラセボ群に比べて数値的な改善が認められた。また、ZX008 のいずれの用量群でも、親の HRQOL サマリースコア、家族機能サマリースコア及び合計スコアでプラセボ群に比べて数値的な改善が認められ、このうち、ZX008 0.5 mg/kg/日群では親の HRQOL サマリースコアで統計学的に有意な改善 ( $p = 0.013$ )、合計スコアで改善傾向 ( $p = 0.056$ ) が認められた (ISE Figure 17 及び Table ET52)。

### 2.7.3.3.9.2.2 試験 3

PedsQL の合計スコアのベースラインからの変化量は、ZX008 0.8 mg/kg/日群及び ZX008 0.2 mg/kg/日群のいずれもプラセボ群との間に統計学的に有意な差は認められなかった。身体的健康サマリースコアのベースラインからの平均変化量は、いずれの投与群でも 1 未満であった。心理社会的健康サマリースコアのベースラインからの平均変化量は、ZX008 0.8 mg/kg/日群及び ZX008 0.2 mg/kg/日群のいずれもプラセボ群に比べて数値的な改善が認められた。身体的健康サマリースコア及び心理社会的健康サマリースコアに対して統計学的な群間比較を実施しなかった（試験 3 CSR Table 14.2.12.1）。

PedsQL 家族への影響モジュールについて、親の HRQOL サマリースコア及び合計スコアのベースラインからの平均変化量は、ZX008 0.8 mg/kg/日群でプラセボ群に比べて数値的な改善が認められたが、ZX008 0.2 mg/kg/日群ではプラセボ群に比べて改善が認められなかった。ZX008 0.8 mg/kg/日群及び ZX008 0.2 mg/kg/日群のいずれもプラセボ群との差は統計学的に有意ではなかった。家族機能サマリースコアのベースラインからの平均変化量は、ZX008 0.8 mg/kg/日群及び ZX008 0.2 mg/kg/日群のいずれもプラセボ群に比べて数値的な改善が認められたが、その群間差は統計学的に有意ではなかった（試験 3 CSR Table 14.2.12.2）。

### 2.7.3.3.9.3 小児期てんかん QOL 質問票

QOLCE は、小児てんかん患者の様々な日常生活の側面（身体活動、幸福感、認知、社会活動、行動、全般的な健康状態）にてんかんがどのように影響を及ぼしているのかを評価する（重要な点として、QOLCE の多くの質問は、親／介護者に「同年齢の他の小児との比較」を求めるものであるため、神経発達障害を有する本患者集団の治療に関連した変化を検出するには感度の低い尺度であることに注意することである）。

#### 2.7.3.3.9.3.1 ISE-DB-mITT 集団（試験 1、試験 2 コホート 2）

概して、ISE-DB-mITT 集団を対象とした QOLCE の結果から、日常生活の各項目に一貫した改善は認められなかった。しかし、ZX008 0.8 mg/kg/日群では、サブスケールである幸福感／不安がプラセボ群に比べて有意に改善し（ $p = 0.018$ ）、複数のサブスケール（身体的制限、注意力／集中力、言語、その他の認知、社会的相互作用、社会活動など）及び QOL 全体スコアもプラセボ群に比べて数値的に改善した（ISE Figure 18 及び Table ET41）。

なお、てんかん患者の QOL には、文化間の違いが確認されていることに注意する必要がある。欧州の多くの国の成人てんかん患者を対象に HRQOL の各国間の違いを調査した欧州の研究結果から、HRQOL の様々な指標で、スペイン及びオランダの回答者は他国に比べて QOL が一貫して良好であり、フランスの回答者は QOL が最も低かったことが確認された（Buck 1999）。本研究は一つの多様なてんかん患者集団を対象としているものの、QOL の結果は文化の違いに影響されやすいことを示している。試験 2 コホート 2 では、フランスの施設で実施又はフランス出身の被験者が多かったことが、本試験集団の QOLCE のスコアに反映されている可能性が考えられる。

### 2.7.3.3.9.3.2 試験 3

mITT 集団を対象とした QOLCE の結果から、身体領域のサブスケールである身体的制限、幸福感領域のサブスケールである支配感／無力感、認知領域のすべてのサブスケール、社会活動領域のすべてのサブスケール、全般的な健康、QOL 及び QOL 全体スコアが、ZX008 0.8 mg/kg/日群及び ZX008 0.2 mg/kg/日群のいずれもプラセボ群に比べて数値的に大きく改善した。さらに、ZX008 0.2 mg/kg/日群では、身体領域のサブスケールである活気／疲労並びに幸福感領域のサブスケールである憂鬱及び自己効力感が、プラセボ群に比べて数値的に大きく改善した。プラセボ群に比べて統計学的に有意に改善したサブスケールは、ZX008 0.8 mg/kg/日群では社会活動領域のサブスケールである社会的相互作用 ( $p = 0.0221$ ) 及び社会活動 ( $p = 0.0063$ ) 並びに QOL 全体スコア ( $p = 0.0445$ ) であり、ZX008 0.2 mg/kg/日群では社会活動領域のサブスケールである引け目感 ( $p = 0.0386$ ) であった (試験 3 CSR Table 14.2.11.1)。

### 2.7.3.3.9.4 行動評価実行機能一覧

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。本臨床開発計画では、年齢に応じた行動評価実行機能一覧 (BRIEF) を用いて、認知機能に及ぼす影響を評価した。BRIEF 及び未就学児版 BRIEF (BRIEF-P) は、日常生活での実行機能を多面的に評価できる (Isquith 2005)。BRIEF は、8 つのサブスケールで構成されており、衝動を抑制する能力、注意力をシフトする能力、情動を制御する能力、自己をモニターする能力、情報を保持する能力、計画及び組織化する能力、並びに活動を開始する能力を評価する。第 III 相試験の治験実施計画書では、BRIEF 及び BRIEF-P を安全性評価項目に含めて、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した。試験 1 及び試験 2 コホート 2 の BRIEF の結果から、実行機能への負の影響は認められなかった (Integrated Summary of Safety [ISS] [5.3.5.3-2])。さらに試験 1 では、ZX008 群の被験者に実行機能の改善が認められた。そのため、BRIEF の結果を ISE でも扱い、ZX008 が被験者の実行機能に及ぼす影響を評価した。

BRIEF には、Behavioral Regulation Index スコア (3 つのサブスケール [抑制、シフト、情動制御] の合計スコア) 及び Metacognition Index スコア (5 つのサブスケール [開始、ワーキングメモリ、計画／組織、道具の整理、モニタ] の合計スコア) がある。そして、Behavioral Regulation Index スコア及び Metacognition Index スコアの合計として Global Executive Composite スコアが算出される。

BRIEF-P は、BRIEF と共通の領域にサブスケールを持ち、Inhibitory Self-Control Index スコア、Flexibility Index スコア、Emergent Metacognition Index スコア及び Global Executive Composite スコアを算出する。試験参加時に BRIEF-P を用いて評価された被験者には、試験期間中も継続して BRIEF-P が用いられた。

### 2.7.3.3.9.4.1 ISE-DB-mITT 集団 (試験 1、試験 2 コホート 2)

試験 1 の 5 歳未満の ZX008 0.2 mg/kg/日群の被験者は、Flexibility Index スコア (注意力をシフトしてある状況から別の状況へと移行する能力及び情動反応を制御する能力の指標) がプラセボ群に比べて改善した ( $p = 0.034$ ) (ISE Table ET61)。

---

試験 1 の 5 歳以上の ZX008 0.8 mg/kg/日群及び ZX008 0.2 mg/kg/日群の被験者は、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し続ける能力の指標）がプラセボ群に比べて改善した（ZX008 0.8 mg/kg/日群で  $p = 0.041$ 、ZX008 0.2 mg/kg/日群で  $p = 0.026$ ）（ISE Table ET62）。

試験 2 コホート 2 の ZX008 0.5 mg/kg/日群では、BRIEF のいずれの index スコアでも、プラセボ群に比べて統計学的に有意な改善が認められなかったものの、これらの被験者に極めて良好な発作コントロールが認められたことを考慮すれば、試験 1 の結果は有望である。理論的及び経験的モデルから、高次の認知制御機能を得るためには、行動及び情動の制御が最も重要であることが裏付けられている。すなわち、小児が認知制御機能（ワーキングメモリ、計画及び組織化を含む）を発揮又は発達する前に、衝動の抑制、情動の制御及び変化への柔軟な適応ができなければならない。これらの評価項目に対する ZX008 の長期投与の効果については、さらに分析を実施中である。

#### 2.7.3.3.9.4.2 試験 3

5 歳以上の ZX008 0.2 mg/kg/日群の被験者は、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の指標）及び Global Executive Composite スコア（BRIEF スケールのすべてを含むサマリースコアであり、包括的な実行機能を示す）がプラセボ群に比べて改善した（Metacognition Index スコアで  $p = 0.047$ 、Global Executive Composite スコアで  $p = 0.049$ ）。5 歳以上の ZX008 0.8 mg/kg/日群の被験者では、BRIEF のいずれの index スコアでも、プラセボ群に比べて統計学的に有意な改善が認められなかった（試験 3 CSR Table 14.4.6.2）。

5 歳未満の ZX008 0.8 mg/kg/日群及び ZX008 0.2 mg/kg/日群の被験者では、BRIEF-P のいずれの index スコアでも、プラセボ群に比べて統計学的に有意な改善が認められなかった。また、5 歳未満の ZX008 0.2 mg/kg/日群の被験者では、Emergent Metacognition Index スコア（考えや活動をワーキングメモリに保持させ、問題解決のアプローチを計画及び組織化する子供の能力の指標）及び Global Executive Composite スコア（BRIEF-P スケールのすべてを含むサマリースコアであり、包括的な実行機能を示す）がプラセボ群に比べて統計学的に有意な悪化が認められた（Emergent Metacognition Index スコアで  $p = 0.022$ 、Global Executive Composite スコアで  $p = 0.050$ ）（試験 3 CSR Table 14.4.6.1）。しかし、本評価を完了した被験者数は 27 例と少なかったため、認められた結果の解釈に限界があった。

#### 2.7.3.3.4 部分集団における結果の比較

選択した有効性の評価項目に対する部分集団解析を、ISE で併合解析した試験（試験 1 及び試験 2 コホート 2）及び試験 3 で実施した。部分集団は、ベースラインの痙攣発作回数、性別（男性、女性）、年齢（6 歳未満、6 歳以上）、地域（試験 1 及び試験 2 コホート 2：北米、欧州／オーストラリア、試験 3：日本、外国）であった。さらに、VPA 及び／又は CLB の併用の有無での部分集団解析も実施し、その結果については ISE 及び試験 3 CSR に示した。なお、これらの試験では、これらの部分集団を探索的に評価するための検出力が得られていない。また、試験 1

と試験 2 コホート 2 を併合することで群間の比較が容易になるが、統計学的な比較には被験者数が過少と考えられるため、傾向を評価するべきである。

#### 2.7.3.3.4.1 ベースラインの痙攣発作回数（カテゴリー）別の痙攣発作回数

##### 2.7.3.3.4.1.1 ISE-DB-mITT 集団（試験 1、試験 2 コホート 2）

主要解析で用いる共変量を、ベースラインの痙攣発作回数（28 日間あたり）の連続変数ではなくカテゴリー変数（10 回未満、10 回以上 50 回以下、50 回超）にして解析を実施した。ISE-DB-mITT 集団を対象として、パラメトリック法を用いて解析した T+M 期の痙攣発作回数（28 日間あたり）を、ベースラインの痙攣発作回数カテゴリー別に表 2.7.3-17 に示す。主要解析と同様に、対数換算値を用いた（ISE Table EAPS10）。

ZX008 群では、ベースラインの痙攣発作回数（28 日間あたり）が 10 回未満の被験者と 50 回超の被験者が少数であったことから、ZX008 群に無作為化されたすべての被験者を 1 つの群に併合して、ZX008 の効果をベースラインの痙攣発作回数カテゴリー別に評価した。ベースラインの痙攣発作回数（28 日間あたり）が 10 回未満の被験者の割合は併合 ZX008 群で 33.6%及びプラセボ群で 33.3%（以下同順）、10 回以上 50 回以下の被験者の割合は 45.9%及び 44.0%、50 回超の被験者の割合は 20.5%及び 22.6%であり、併合 ZX008 群とプラセボ群で同程度であった。

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）が併合 ZX008 群でプラセボ群に比べて有意に低かった集団は、ベースラインの痙攣発作回数（28 日間あたり）が 10 回未満及び 10 回以上 50 回以下の集団であった。また、併合 ZX008 群でプラセボ群に比べて数値的に低かった（有意差はなし）集団は 50 回超の集団であった。併合 ZX008 群とプラセボ群との差の推定値（95%信頼区間）は、ベースラインの痙攣発作回数（28 日間あたり）が 10 回未満で 64.9%（47.04%、76.72%； $p < 0.001$ ）、10 回以上 50 回以下で 49.6%（28.11%、64.65%； $p < 0.001$ ）、50 回超で 32.7%（-12.03%、59.59%； $p = 0.129$ ）であった。

表 2.7.3-17 ベースラインの痙攣発作回数のカテゴリー別の T+M 期の痙攣発作回数（28 日間あたり）（パラメトリック法）（ISE-DB-mITT 集団）

|                                                                    | Placebo<br>(N = 84) | All ZX008 Combined<br>(N = 122) |
|--------------------------------------------------------------------|---------------------|---------------------------------|
| T+M Period Analysis                                                |                     |                                 |
| Baseline Convulsive Seizure Frequency (BCSF) <sup>a</sup> Category |                     |                                 |
| Number (%) of subjects in analysis with                            |                     |                                 |
| BCSF < 10                                                          | 28 (33.3)           | 41 (33.6)                       |
| BCSF 10 to 50                                                      | 37 (44.0)           | 56 (45.9)                       |
| BCSF > 50                                                          | 19 (22.6)           | 25 (20.5)                       |
| Results on Original Scale <sup>b</sup>                             |                     |                                 |
| Subjects with BCSF < 10                                            |                     |                                 |
| Least Squares Mean <sup>b</sup>                                    | 7.6                 | 2.7                             |
| Comparison with Placebo:                                           |                     |                                 |
| Estimate of Ratio (95% CI) <sup>b</sup>                            |                     | 0.35 (0.23, 0.53)               |
| Estimate of % Difference from placebo (95% CI) <sup>c</sup>        |                     | 64.89 (47.04, 76.72)            |
| P value for comparison with placebo <sup>d</sup>                   |                     | <0.001                          |
| Subjects with BCSF 10-50                                           |                     |                                 |
| Least Squares Mean <sup>b</sup>                                    | 18.1                | 9.1                             |
| Comparison with Placebo:                                           |                     |                                 |
| Estimate of Ratio (95% CI) <sup>b</sup>                            |                     | 0.50 (0.35, 0.72)               |
| Estimate of % Difference from placebo (95% CI) <sup>c</sup>        |                     | 49.59 (28.11, 64.65)            |
| P value for comparison with placebo <sup>d</sup>                   |                     | <0.001                          |
| Subjects with BCSF > 50                                            |                     |                                 |
| Least Squares Mean <sup>b</sup>                                    | 70.8                | 47.6                            |
| Comparison with Placebo:                                           |                     |                                 |
| Estimate of Ratio (95% CI) <sup>b</sup>                            |                     | 0.67 (0.40, 1.12)               |
| Estimate of % Difference from placebo (95% CI) <sup>c</sup>        |                     | 32.72 (-12.03, 59.59)           |
| P value for comparison with placebo <sup>d</sup>                   |                     | 0.129                           |

Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; BCSF = baseline convulsive seizure frequency; CI = confidence interval; DB = double-blind; ISE = Integrated Summary of Efficacy; LS = least squares; mITT = Modified Intent-to-Treat; T+M = Titration + Maintenance.

<sup>a</sup> Baseline convulsive seizure frequency (BCSF) is the number of convulsive seizures experienced in the baseline period expressed as a frequency per 28 days. This was categorized as <10, 10-50 and >50 for this analysis.

<sup>b</sup> The LS mean and Estimate of Treatment difference and CI on the log scale were exponentiated.

<sup>c</sup> This is obtained from the LS means on the log scale as follows:  $100 \times [1 - \exp(\text{LS mean active} - \text{LS mean placebo})]$ .

<sup>d</sup> Results are based on an ANCOVA model with baseline seizure frequency per 28 days as a categorical covariate (3 levels: < 10, 10-50, > 50), treatment group and age group (< 6 years, ≥ 6 years) as factors, and  $\log(1 + \text{convulsive seizure frequency during T+M period})$  as response; the addition of 1 was to prevent having to take the log of 0. The p-value is obtained from this ANCOVA model.

Source: ISE Table EAPS10

### 2.7.3.3.4.1.2 試験 3

主要解析で用いる共変量を、ベースラインの痙攣発作回数（28 日間あたり）の連続変数ではなくカテゴリー変数（10 回未満、10 回以上 50 回以下、50 回超）にして解析を実施した。mITT 集団を対象として、パラメトリック法を用いて解析した T+M 期の痙攣発作回数（28 日間あたり）を、ベースラインの痙攣発作回数カテゴリー別に表 2.7.3-18 に示す。主要解析と同様に、対数換算値を用いた。

ベースラインの痙攣発作回数（28 日間あたり）が 10 回未満の被験者の割合は ZX008 0.8 mg/kg/日群で 37.5%、ZX008 0.2 mg/kg/日群で 34.8%及びプラセボ群で 35.4%（以下同順）、10 回以上 50 回以下の被験者の割合は 39.6%、47.8%及び 54.2%、50 回超の被験者の割合は 22.9%、17.4%及び 10.4%であり、投与群間で同程度であった。

ベースラインの痙攣発作回数（28 日間あたり）が 10 回未満の集団では、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、ZX008 0.8 mg/kg/日群でプラセボ群に比べて 57.2%低く、その群間差は統計学的に有意であった（ $p = 0.0100$ ）。また、ZX008 0.2 mg/kg/日群ではプラセボ群に比べて 19.7%低かったが、その群間差は統計学的に有意ではなかった（ $p = 0.5102$ ）。

ベースラインの痙攣発作回数（28 日間あたり）が 10 回以上 50 回以下の集団では、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、ZX008 0.8 mg/kg/日群でプラセボ群に比べて 74.8%低く、その群間差は統計学的に有意であった（ $p < 0.0001$ ）。また、ZX008 0.2 mg/kg/日群ではプラセボ群に比べて 37.8%低かったが、その群間差は統計学的に有意ではなかった（ $p = 0.0911$ ）。

ベースラインの痙攣発作回数（28 日間あたり）が 50 回超の集団では、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、ZX008 0.8 mg/kg/日群でプラセボ群に比べて 15.4%低かったが、その群間差は統計学的に有意ではなかった（ $p = 0.7497$ ）。また、ZX008 0.2 mg/kg/日群もプラセボ群に比べて 64.0%低かったが、その群間差は統計学的に有意ではなかった（ $p = 0.0727$ ）。

---

表 2.7.3-18 ベースラインの痙攣発作回数のカテゴリ別の T+M 期の痙攣発作回数（28 日間あたり）（パラメトリック法）（mITT 集団、試験 3）

|                                                                                   | Placebo<br>(N = 48) | ZX008<br>0.2 mg/kg/day<br>(N = 46) | ZX008<br>0.8 mg/kg/day<br>(N = 48) |
|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------|------------------------------------|------------------------------------|
| T+M Period Analysis                                                               |                     |                                    |                                    |
| Baseline Convulsive Seizure Frequency per 28 days (BCSF)<br>Category <sup>a</sup> |                     |                                    |                                    |
| Number of subjects in analysis with                                               | 48                  | 46                                 | 48                                 |
| BCSF <10                                                                          | 17 (35.4%)          | 16 (34.8%)                         | 18 (37.5%)                         |
| BCSF 10 to 50                                                                     | 26 (54.2%)          | 22 (47.8%)                         | 19 (39.6%)                         |
| BCSF >50                                                                          | 5 (10.4%)           | 8 (17.4%)                          | 11 (22.9%)                         |
| Results on Original Scale <sup>b</sup>                                            |                     |                                    |                                    |
| Subjects with BCSF <10                                                            |                     |                                    |                                    |
| Least Squares Mean <sup>b</sup>                                                   | 5.6                 | 4.5                                | 2.4                                |
| Comparison with Placebo:                                                          |                     |                                    |                                    |
| Estimate of Ratio (95% CI) <sup>b</sup>                                           |                     | 0.80 (0.42, 1.54)                  | 0.43 (0.23, 0.81)                  |
| Estimate of % Difference from placebo<br>(95% CI) <sup>c</sup>                    |                     | 19.72<br>(-54.10, 58.18)           | 57.18<br>(19.10, 77.34)            |
| P value for comparison with placebo <sup>d</sup>                                  |                     | 0.5102                             | 0.0100                             |
| Subjects with BCSF 10-50                                                          |                     |                                    |                                    |
| Least Squares Mean <sup>b</sup>                                                   | 19.4                | 12.1                               | 4.9                                |
| Comparison with Placebo:                                                          |                     |                                    |                                    |
| Estimate of Ratio (95% CI) <sup>b</sup>                                           |                     | 0.62 (0.36, 1.07)                  | 0.25 (0.14, 0.45)                  |
| Estimate of % Difference from placebo<br>(95% CI) <sup>c</sup>                    |                     | 37.77<br>(-7.45, 63.95)            | 74.80<br>(55.45, 85.75)            |
| P value for comparison with placebo <sup>d</sup>                                  |                     | 0.0911                             | <0.0001                            |
| Subjects with BCSF >50                                                            |                     |                                    |                                    |
| Least Squares Mean <sup>b</sup>                                                   | 108.3               | 39.0                               | 91.7                               |
| Comparison with Placebo:                                                          |                     |                                    |                                    |
| Estimate of Ratio (95% CI) <sup>b</sup>                                           |                     | 0.36 (0.12, 1.09)                  | 0.85 (0.30, 2.36)                  |
| Estimate of % Difference from placebo<br>(95% CI) <sup>c</sup>                    |                     | 64.00<br>(-8.88, 88.09)            | 15.40<br>(-135.83, 69.65)          |
| P value for comparison with placebo <sup>d</sup>                                  |                     | 0.0727                             | 0.7497                             |

Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; BCSF = baseline convulsive seizure frequency; CI = confidence interval; CSR = clinical study report; LS = least squares; mITT = Modified Intent-to-Treat; T+M = Titration + Maintenance.

<sup>a</sup> Baseline convulsive seizure frequency (BCSF) is the number of convulsive seizures experienced in the baseline period expressed as a frequency per 28 days. This was categorized as <10, 10-50 and >50 for this analysis.

<sup>b</sup> The LS mean and Estimate of Treatment difference and CI on the log scale were exponentiated.

<sup>c</sup> This is obtained from the LS means on the log scale as follows:  $100 \times [1 - \exp(\text{LS mean active} - \text{LS mean placebo})]$ .

<sup>d</sup> Results are based on an ANCOVA model with baseline seizure frequency per 28 days as a categorical covariate (3 levels: < 10, 10-50, > 50), treatment group and age group (< 6 years, ≥ 6 years) as factors, and  $\log(1 + \text{convulsive seizure frequency during T+M period})$  as response; the addition of 1 was to prevent having to take the log of 0. The p-value is obtained from this ANCOVA model.

Source: Study 3 CSR Table 14.2.15.4

#### 2.7.3.3.4.2 性別ごとの痙攣発作回数

##### 2.7.3.3.4.2.1 ISE-DB-mITT 集団（試験 1、試験 2 コホート 2）

ISE-DB-mITT 集団を対象として、パラメトリック法（対数変換値を使用）を用いて解析した T+M 期の痙攣発作回数（28 日間あたり）を、性別ごとに表 2.7.3-19 に示す。全体的に、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なかった。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。女性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、ZX008 0.8 mg/kg/日群で 21.3 回、ZX008 0.5 mg/kg/日群で 15.3 回、ZX008 0.2 mg/kg/日群で 14.7 回、プラセボ群で 22.0 回であった。男性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、ZX008 0.8 mg/kg/日群で 20.0 回、ZX008 0.5 mg/kg/日群で 11.3 回、ZX008 0.2 mg/kg/日群で 22.3 回、プラセボ群で 12.0 回であった。

女性では、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、プラセボ群に比べて、ZX008 0.8 mg/kg/日群で 66.2% ( $p < 0.001$ )、ZX008 0.5 mg/kg/日群で 48.6%

( $p = 0.003$ )、ZX008 0.2 mg/kg/日群で 40.4% ( $p = 0.025$ )、併合 ZX008 群で 53.4% ( $p < 0.001$ ) 低かった（ISE Table EAPS11 及び表 2.7.3-19）。

男性の結果も同様であり、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、プラセボ群に比べて、ZX008 0.8 mg/kg/日群で 66.2% ( $p < 0.001$ )、ZX008 0.5 mg/kg/日群で 52.0% ( $p < 0.001$ )、ZX008 0.2 mg/kg/日群で 38.0% ( $p = 0.020$ )、併合 ZX008 群で 53.3%

( $p < 0.001$ ) 低かった（ISE Table EAPS11 及び表 2.7.3-19）。

---

表 2.7.3-19 性別ごとの T+M 期の痙攣発作回数（28 日間あたり）（パラメトリック法）（ISE-DB-mITT 集団）

|                                                                          | Females             |                                    |                                            |                                    | Males               |                                    |                                            |                                    |
|--------------------------------------------------------------------------|---------------------|------------------------------------|--------------------------------------------|------------------------------------|---------------------|------------------------------------|--------------------------------------------|------------------------------------|
|                                                                          | Placebo<br>(N = 36) | ZX008<br>0.2 mg/kg/day<br>(N = 17) | ZX008<br>0.5 mg/kg/day+<br>STP<br>(N = 20) | ZX008<br>0.8 mg/kg/day<br>(N = 19) | Placebo<br>(N = 48) | ZX008<br>0.2 mg/kg/day<br>(N = 22) | ZX008<br>0.5 mg/kg/day+<br>STP<br>(N = 23) | ZX008<br>0.8 mg/kg/day<br>(N = 21) |
| Model 1: Using combined placebo groups, but ZX008 dose groups separately |                     |                                    |                                            |                                    |                     |                                    |                                            |                                    |
| T+M Period Analysis                                                      |                     |                                    |                                            |                                    |                     |                                    |                                            |                                    |
| Baseline Summary Statistics                                              |                     |                                    |                                            |                                    |                     |                                    |                                            |                                    |
| N                                                                        | 36                  | 17                                 | 20                                         | 19                                 | 48                  | 22                                 | 23                                         | 21                                 |
| Mean (SD)                                                                | 32.97 (30.998)      | 62.40 (147.358)                    | 32.06 (47.912)                             | 33.55 (31.165)                     | 31.93 (39.375)      | 32.41 (32.586)                     | 24.29 (24.355)                             | 29.36 (30.635)                     |
| Median                                                                   | 22.00               | 14.67                              | 15.33                                      | 21.33                              | 12.00               | 22.33                              | 11.33                                      | 20.00                              |
| Min, Max                                                                 | 2.7, 134.7          | 4.7, 623.5                         | 4.0, 213.3                                 | 5.3, 100.0                         | 4.0, 162.7          | 4.7, 142.0                         | 2.7, 79.3                                  | 4.8, 124.0                         |
| T+M Period Summary Statistics                                            |                     |                                    |                                            |                                    |                     |                                    |                                            |                                    |
| N                                                                        | 36                  | 17                                 | 20                                         | 19                                 | 48                  | 22                                 | 23                                         | 21                                 |
| Mean (SD)                                                                | 25.58 (22.218)      | 23.69 (31.439)                     | 36.09 (103.220)                            | 13.46 (17.285)                     | 31.28 (40.476)      | 28.97 (43.411)                     | 14.83 (22.142)                             | 22.57 (40.939)                     |
| Median                                                                   | 16.98               | 10.30                              | 4.18                                       | 4.96                               | 14.32               | 13.56                              | 5.60                                       | 4.53                               |
| Min, Max                                                                 | 2.2, 82.6           | 0.0, 118.5                         | 0.0, 458.6                                 | 0.0, 47.5                          | 2.4, 170.1          | 0.0, 200.0                         | 0.2, 80.7                                  | 0.0, 169.9                         |
| T+M Period: Parametric Model Summary <sup>a</sup>                        |                     |                                    |                                            |                                    |                     |                                    |                                            |                                    |
| Results Original Scale                                                   |                     |                                    |                                            |                                    |                     |                                    |                                            |                                    |
| Least Squares Mean <sup>b</sup>                                          | 17.2                | 10.2                               | 8.8                                        | 5.8                                | 19.4                | 12.0                               | 9.3                                        | 6.6                                |
| Comparison with Placebo:                                                 |                     |                                    |                                            |                                    |                     |                                    |                                            |                                    |
| Estimate of Ratio (95% CI) <sup>b</sup>                                  |                     | 0.60<br>(0.38, 0.93)               | 0.51<br>(0.34, 0.78)                       | 0.34<br>(0.22, 0.52)               |                     | 0.62<br>(0.42, 0.92)               | 0.48<br>(0.33, 0.71)                       | 0.34<br>(0.23, 0.50)               |
| Estimate of % Difference from Placebo (95% CI) <sup>c</sup>              |                     | 40.37<br>(7.10, 61.72)             | 48.63<br>(21.70, 66.30)                    | 66.23<br>(48.23, 77.97)            |                     | 38.00<br>(7.91, 58.25)             | 51.98<br>(29.16, 67.45)                    | 66.20<br>(49.57, 77.35)            |
| p-value for comparison with Placebo <sup>d</sup>                         |                     | 0.025                              | 0.003                                      | <0.001                             |                     | 0.020                              | <0.001                                     | <0.001                             |

Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; DB = double-blind; ISE = Integrated Summary of Efficacy; LS = least squares; Max = maximum; Min = minimum; mITT = Modified Intent-to-Treat; SD = standard deviation; STP = stiripentol; T+M = Titration + Maintenance.

<sup>a</sup> Baseline and T+M period values were log transformed prior to analysis. To avoid taking log of 0, a value of 1 was added to the T+M period values before log transformation.

<sup>b</sup> The LSMean and Estimate of Treatment difference and CI on the log scale were exponentiated.

<sup>c</sup> This is obtained from the LSMeans on the log scale as follows:  $100 \times [1 - \exp(\text{ls mean active} - \text{ls mean placebo})]$ .

<sup>d</sup> Results are based on an ANCOVA model with treatment group and age group (< 6 years, ≥ 6 years) as factors, log baseline convulsive seizure frequency as a covariate and log convulsive seizure frequency (T+M) period as response. The p-value is obtained from this ANCOVA model.

Source: ISE Table EAPS11

**2.7.3.3.4.2.2 試験 3**

mITT 集団を対象として、パラメトリック法（対数変換値を使用）を用いて解析した T+M 期の痙攣発作回数（28 日間あたり）を、性別ごとに表 2.7.3-20 に示す。全体的に、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なかった。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。女性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、ZX008 0.8 mg/kg/日群で 13.3 回、ZX008 0.2 mg/kg/日群で 19.0 回、プラセボ群で 10.7 回であった。男性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、ZX008 0.8 mg/kg/日群で 12.3 回、ZX008 0.2 mg/kg/日群で 15.5 回、プラセボ群で 14.7 回であった。

女性では、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、プラセボ群に比べて、ZX008 0.8 mg/kg/日群で 71.7% ( $p < 0.0001$ )、ZX008 0.2 mg/kg/日群で 44.7% ( $p = 0.0393$ ) 低かった（試験 3 CSR Table 14.2.1.2.2、表 2.7.3-20）。

男性の結果も同様であり、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、プラセボ群に比べて、ZX008 0.8 mg/kg/日群で 57.7% ( $p < 0.0001$ )、ZX008 0.2 mg/kg/日群で 55.8% ( $p < 0.0001$ ) 低かった（試験 3 CSR Table 14.2.1.2.2、表 2.7.3-20）。

---

表 2.7.3-20 性別ごとの T+M 期の痙攣発作回数（28 日間あたり）（パラメトリック法）（mITT 集団、試験 3）

|                                                             | Females             |                                 |                                 | Males               |                                 |                                 |
|-------------------------------------------------------------|---------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------|---------------------------------|---------------------------------|
|                                                             | Placebo<br>(N = 21) | ZX008 0.2 mg/kg/day<br>(N = 22) | ZX008 0.8 mg/kg/day<br>(N = 26) | Placebo<br>(N = 27) | ZX008 0.2 mg/kg/day<br>(N = 24) | ZX008 0.8 mg/kg/day<br>(N = 22) |
| T+M Period Analysis                                         |                     |                                 |                                 |                     |                                 |                                 |
| Baseline Summary Statistics                                 |                     |                                 |                                 |                     |                                 |                                 |
| n                                                           | 21                  | 22                              | 26                              | 27                  | 24                              | 22                              |
| Mean (SD)                                                   | 17.82 (20.363)      | 93.08 (307.501)                 | 140.86 (524.390)                | 29.72 (43.728)      | 44.39 (90.743)                  | 43.76 (72.206)                  |
| Median                                                      | 10.67               | 19.00                           | 13.33                           | 14.67               | 15.52                           | 12.33                           |
| Min, Max                                                    | 4.0, 88.0           | 4.0, 1464.0                     | 4.7, 2700.7                     | 4.7, 229.3          | 5.3, 453.3                      | 2.7, 279.3                      |
| T+M Period Summary Statistics                               |                     |                                 |                                 |                     |                                 |                                 |
| n                                                           | 21                  | 22                              | 26                              | 27                  | 24                              | 22                              |
| Mean (SD)                                                   | 23.54 (37.577)      | 104.71 (421.320)                | 153.11 (683.174)                | 28.02 (32.256)      | 22.43 (66.472)                  | 21.56 (37.761)                  |
| Median                                                      | 9.04                | 9.17                            | 2.69                            | 13.14               | 6.62                            | 3.59                            |
| Min, Max                                                    | 0.9, 137.8          | 1.2, 1990.0                     | 0.0, 3498.6                     | 3.4, 129.5          | 0.5, 332.2                      | 0.0, 135.6                      |
| T+M Period: Parametric Model Summary <sup>a</sup>           |                     |                                 |                                 |                     |                                 |                                 |
| Results Original Scale                                      |                     |                                 |                                 |                     |                                 |                                 |
| Least Squares Mean <sup>b</sup>                             | 18.8                | 10.4                            | 5.3                             | 17.9                | 7.9                             | 7.6                             |
| Comparison with Placebo:                                    |                     |                                 |                                 |                     |                                 |                                 |
| Estimate of Ratio (95% CI) <sup>b</sup>                     |                     | 0.55 (0.32, 0.96)               | 0.28 (0.17, 0.48)               |                     | 0.44 (0.31, 0.63)               | 0.42 (0.29, 0.61)               |
| Estimate of % Difference from Placebo (95% CI) <sup>c</sup> |                     | 44.69 (3.97, 68.14)             | 71.65 (52.03, 83.25)            |                     | 55.84 (36.92, 69.09)            | 57.71 (39.33, 70.52)            |
| p-value for comparison with Placebo <sup>d</sup>            |                     | 0.0393                          | <0.0001                         |                     | <0.0001                         | <0.0001                         |

Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; CSR = clinical study report; LS = least squares; Max = maximum; Min = minimum; mITT = Modified Intent-to-Treat; SD = standard deviation; T+M = Titration + Maintenance.

<sup>a</sup> Baseline and T+M period values were log transformed prior to analysis. To avoid taking log of 0, a value of 1 was added to the T+M period values before log transformation.

<sup>b</sup> The LS Mean and Active - Placebo difference and CI on the log scale were exponentiated.

<sup>c</sup> This is obtained from the LS Means on the log scale as follows:  $100 \times [1 - \exp(\text{ls mean active} - \text{ls mean placebo})]$ .

<sup>d</sup> Results are based on an ANCOVA model with treatment group (three levels) and age group (< 6 years, ≥ 6 years) as factors, log baseline convulsive seizure frequency as a covariate and log convulsive seizure frequency (T+M) period as response. The p-value is obtained from this ANCOVA model.

Source: Study 3 CSR Table 14.2.1.2.2

### 2.7.3.3.4.3 年齢別の痙攣発作回数

一般的に、ドラベ症候群患者の最初の発作は生後 1 年（通常生後 5～8 ヶ月）に発現する。発作発症からドラベ症候群の確定診断までの期間（中央値）は 4.8 年であるが（[Wirrell 2013](#)）、遺伝子検査を利用しやすくなったため、早期診断が可能となり、現在ではほとんどの小児が発作発現から 24 ヶ月以内に診断されている（[Wirrell 2017](#)）。痙攣発作発症時の多くは、発熱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であり、他の型の発作は生後 1 年以降に高頻度で起こり始める（[Orphanet 2014](#); [Ceulemans 2004](#); [Dravet 2011](#)）。

ドラベ症候群は、年齢がより低い患者で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、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）で層別して、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容易にした。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。

年齢別の解析結果を試験 1、試験 2 コホート 2 及び試験 3 の各 CSR に示した。なお、主要解析及び主な副次解析では、年齢を因子に含めて実施した。

試験 1、試験 2 コホート 2 及び試験 3 では、ZX008 群のいずれの年齢グループでも、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）。これらの試験では年齢別の ZX008 の効果を評価するための検出力はないものの、年齢で層別化した主要評価項目の部分集団解析の結果から、年齢が低い小児被験者（多くの場合、治療反応性が最も高く、発作負荷が最も高いと考えられている）に対する ZX008 の効果は、年齢が高い被験者と同程度であることが示された。

#### 2.7.3.3.4.3.1 試験 1、試験 2 コホート 2

試験 1 及び試験 2 コホート 2 のそれぞれの mITT 集団を対象とした痙攣発作回数の要約統計量を年齢別に表 2.7.3-21 に示す。

試験 1 の 6 歳未満の被験者では、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率の中央値（最小値、最大値）は、ZX008 0.8 mg/kg/日群で-77.1%（-100.0%、196.4%）、ZX008 0.2 mg/kg/日群で 4.9%（-100.0%、51.6%）、プラセボ群で-42.9%（-76.1%、27.2%）であり、6 歳以上の被験者では、ZX008 0.8 mg/kg/日群で-74.6%（-100.0%、14.0%）、ZX008 0.2 mg/kg/日群で-44.6%（-100.0%、197.6%）、プラセボ群で-11.4%（-51.4%、51.8%）であった。

試験 2 コホート 2 の 6 歳未満の被験者では、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率の中央値（最小値、最大値）は、ZX008 0.5 mg/kg/日群で-74.5%（-93.3%、53.9%）、プラセボ群で-12.9%（-40.6%、435.1%）であり、6 歳以上の被験者では、ZX008 0.5 mg/kg/日群で-41.1%（-100.0%、115.0%）、プラセボ群で 0.61%（-82.8%、139.4%）であった。いずれの年齢グループでも、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は、ZX008 0.5 mg/kg/日群でプラセボ群に比べて大きかった。

表 2.7.3-21 年齢別の痙攣発作回数（28 日間あたり）（mITT 集団、試験 1；mITT 集団、試験 2 コホート 2）

| Period                           | Study 1   |           |                     |           |                     |           | Study 2 Cohort 2 |           |                          |           |
|----------------------------------|-----------|-----------|---------------------|-----------|---------------------|-----------|------------------|-----------|--------------------------|-----------|
|                                  | Placebo   |           | ZX008 0.2 mg/kg/day |           | ZX008 0.8 mg/kg/day |           | Placebo          |           | ZX008 0.5 mg/kg/day +STP |           |
|                                  | < 6 years | ≥ 6 years | < 6 years           | ≥ 6 years | < 6 years           | ≥ 6 years | < 6 years        | ≥ 6 years | < 6 years                | ≥ 6 years |
| Baseline CSF                     |           |           |                     |           |                     |           |                  |           |                          |           |
| N                                | 11        | 29        | 9                   | 30        | 11                  | 29        | 12               | 32        | 12                       | 31        |
| Mean                             | 58.96     | 38.62     | 45.57               | 45.45     | 39.47               | 28.27     | 10.17            | 25.92     | 10.35                    | 34.70     |
| SD                               | 55.495    | 32.105    | 51.431              | 110.982   | 40.858              | 25.866    | 13.967           | 30.354    | 10.296                   | 41.236    |
| Median                           | 34.00     | 27.33     | 17.33               | 17.78     | 20.00               | 21.33     | 6.00             | 18.00     | 7.00                     | 20.00     |
| Min                              | 5.6       | 3.3       | 4.7                 | 4.9       | 4.8                 | 4.8       | 2.7              | 4.0       | 4.0                      | 2.7       |
| Max                              | 147.3     | 130.7     | 142.0               | 623.5     | 124.0               | 100.0     | 54.0             | 162.7     | 38.7                     | 213.3     |
| CSF over Entire T+M Period       |           |           |                     |           |                     |           |                  |           |                          |           |
| N                                | 11        | 29        | 9                   | 30        | 11                  | 29        | 12               | 32        | 12                       | 31        |
| Mean                             | 35.43     | 38.29     | 48.65               | 20.07     | 31.79               | 13.11     | 11.36            | 24.57     | 5.87                     | 32.02     |
| SD                               | 41.441    | 37.313    | 68.051              | 21.137    | 51.138              | 19.632    | 11.186           | 31.158    | 8.463                    | 83.935    |
| Median                           | 16.63     | 25.02     | 18.19               | 10.20     | 4.57                | 4.86      | 7.69             | 13.67     | 2.24                     | 6.08      |
| Min                              | 3.0       | 3.7       | 0.0                 | 0.0       | 0.0                 | 0.0       | 2.2              | 4.0       | 0.3                      | 0.0       |
| Max                              | 133.1     | 164.0     | 200.0               | 74.2      | 169.9               | 71.4      | 37.9             | 170.1     | 30.0                     | 458.6     |
| T+M Percent Change from Baseline |           |           |                     |           |                     |           |                  |           |                          |           |
| N                                | 11        | 29        | 9                   | 30        | 11                  | 29        | 12               | 32        | 12                       | 31        |
| Mean                             | -36.77    | -1.52     | -17.94              | -28.59    | -46.64              | -66.62    | 38.76            | 3.17      | -47.86                   | -35.49    |
| SD                               | 32.538    | 28.308    | 60.165              | 68.549    | 84.775              | 29.512    | 131.070          | 44.214    | 52.609                   | 57.587    |
| Median                           | -42.89    | -11.35    | 4.92                | -44.56    | -77.14              | -74.55    | -12.88           | 0.61      | -74.50                   | -41.12    |
| Min                              | -76.1     | -51.4     | -100.0              | -100.0    | -100.0              | -100.0    | -40.6            | -82.8     | -93.3                    | -100.0    |
| Max                              | 27.2      | 51.8      | 51.6                | 197.6     | 196.4               | 14.0      | 435.1            | 139.4     | 53.9                     | 115.0     |

Abbreviations: CSF = convulsive seizure frequency; CSR = clinical study report; SD = standard deviation; STP = stiripentol; Max = maximum; Min = minimum; mITT = Modified Intent-to-Treat; T+M = Titration + Maintenance.

Source: Study 1 CSR Table 14.2.1.1.2, Study 2 Cohort 2 CSR Table 14.2.1.1.2b

**2.7.3.3.4.3.2 試験 3**

mITT 集団を対象として、パラメトリック法（対数変換値を使用）を用いて解析した T+M 期の痙攣発作回数（28 日間あたり）を、年齢別に表 2.7.3-22 に示す。6 歳未満の被験者と 6 歳以上の被験者ともに、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。

6 歳未満の被験者では、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、プラセボ群に比べて、ZX008 0.8 mg/kg/日群で 62.1% ( $p = 0.0174$ )、ZX008 0.2 mg/kg/日群で 63.2% ( $p = 0.0192$ ) 低かった。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 14.0 回、ZX008 0.2 mg/kg/日群で 52.3 回、プラセボ群で 13.3 回であった。

6 歳以上の被験者の結果も同様であり、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、プラセボ群に比べて、ZX008 0.8 mg/kg/日群で 66.1% ( $p < 0.0001$ )、ZX008 0.2 mg/kg/日群で 45.8% ( $p = 0.0005$ ) 低かった。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 12.0 回、ZX008 0.2 mg/kg/日群で 14.7 回、プラセボ群で 12.7 回であった。

表 2.7.3-22 年齢別の痙攣発作回数（28 日間あたり）（mITT 集団、試験 3）

| Period                                                      | Placebo        |                | ZX008 0.2 mg/kg/day  |                      | ZX008 0.8 mg/kg/day  |                      |
|-------------------------------------------------------------|----------------|----------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
|                                                             | < 6 years      | ≥ 6 years      | < 6 years            | ≥ 6 years            | < 6 years            | ≥ 6 years            |
| T+M Period Analysis                                         |                |                |                      |                      |                      |                      |
| Baseline Summary Statistics                                 |                |                |                      |                      |                      |                      |
| n                                                           | 11             | 37             | 12                   | 34                   | 13                   | 35                   |
| Mean (SD)                                                   | 19.43 (15.264) | 26.03 (39.786) | 194.06 (418.003)     | 23.07 (25.232)       | 265.02 (736.984)     | 33.71 (45.862)       |
| Median                                                      | 13.33          | 12.67          | 52.33                | 14.67                | 14.00                | 12.00                |
| Min, Max                                                    | 6.0, 49.3      | 4.0, 229.3     | 5.3, 1464.0          | 4.0, 118.0           | 2.7, 2700.7          | 4.7, 217.3           |
| T+M Period Summary Statistics                               |                |                |                      |                      |                      |                      |
| n                                                           | 11             | 37             | 12                   | 34                   | 13                   | 35                   |
| Mean (SD)                                                   | 18.50 (17.361) | 28.31 (37.896) | 204.34 (569.900)     | 11.47 (11.656)       | 298.45 (962.850)     | 16.44 (27.379)       |
| Median                                                      | 13.14          | 10.26          | 10.46                | 6.55                 | 2.33                 | 3.39                 |
| Min, Max                                                    | 4.5, 63.9      | 0.9, 137.8     | 2.0, 1990.0          | 0.5, 43.3            | 0.0, 3498.6          | 0.0, 123.1           |
| T+M Period: Parametric Model Summary <sup>a</sup>           |                |                |                      |                      |                      |                      |
| Results Original Scale                                      |                |                |                      |                      |                      |                      |
| Least Squares Mean <sup>b</sup>                             | 29.3           | 16.2           | 10.8                 | 8.8                  | 11.1                 | 5.5                  |
| Comparison with Placebo:                                    |                |                |                      |                      |                      |                      |
| Estimate of Ratio (95% CI) <sup>b</sup>                     |                |                | 0.37 (0.17, 0.81)    | 0.54 (0.39, 0.76)    | 0.38 (0.18, 0.81)    | 0.34 (0.24, 0.47)    |
| Estimate of % Difference from Placebo (95% CI) <sup>c</sup> |                |                | 63.22 (18.55, 83.39) | 45.77 (24.20, 61.20) | 62.06 (19.10, 82.21) | 66.05 (52.60, 75.68) |
| p-value for comparison with Placebo <sup>d</sup>            |                |                | 0.0192               | 0.0005               | 0.0174               | <0.0001              |

Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; CSF = convulsive seizure frequency; CSR = clinical study report; LS = least squares; mITT = Modified Intent-to-Treat; Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation; T+M = Titration + Maintenance.

<sup>a</sup> Baseline and T+M period values were log transformed prior to analysis. To avoid taking log of 0, a value of 1 was added to the T+M period values before log transformation.

<sup>b</sup> The LSMeans and Active - Positive difference and CI on the log scale were exponentiated.

<sup>c</sup> This is obtained from the LSMeans on the log scale as follows:  $100 \times [1 - \exp(\text{ls mean active} - \text{ls mean placebo})]$ .

<sup>d</sup> Results are based on an ANCOVA model with treatment group (three levels) as factors, log baseline convulsive seizure frequency as a covariate and log convulsive seizure frequency (T+M) period as response. The p-value is obtained from this ANCOVA model.

Source: Study 3 CSR Table 14.2.1.2.1

#### 2.7.3.3.4.4 地域別の痙攣発作回数

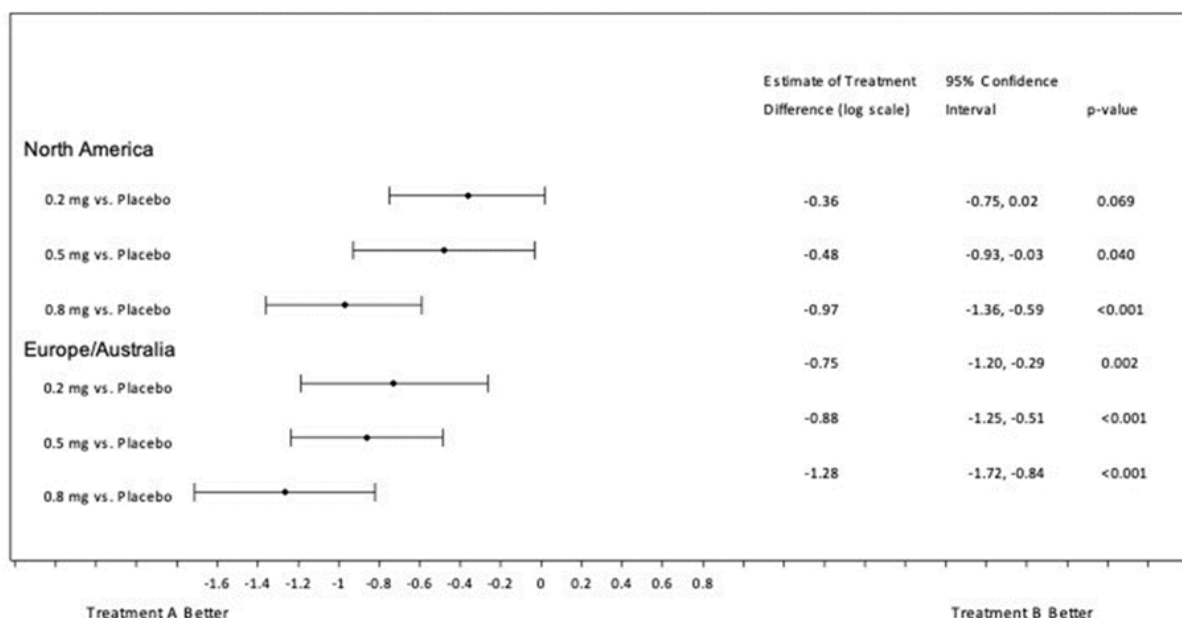
##### 2.7.3.3.4.4.1 ISE-DB-mITT 集団（試験 1、試験 2 コホート 2）

ISE-DB-mITT 集団を対象として、地域別に ZX008 の各用量群とプラセボ群を比較した結果を図 2.7.3-14 に示す。

北米の被験者の割合（49.0% [101/206 例]）と欧州／オーストラリアの被験者の割合（51.0% [105/206 例]）は同程度であった（表 2.7.3-5）。

地域にかかわらず、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統計学的に有意に減少した。北米の被験者では、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 46.3% 低く（ $p < 0.001$ ）、欧州／オーストラリアの被験者では、併合 ZX008 群でプラセボ群に比べて 61.5% 低かった（ $p < 0.001$ ）（ISE Table MEAP21）。

図 2.7.3-14 地域別の T+M 期の痙攣発作回数（28 日間あたり）（ISE-DB-mITT 集団）



Abbreviations: DB = double-blind; ISE = Integrated Summary of Efficacy; mITT = Modified Intent-to-Treat;

T+M = Titration + Maintenance.

Treatment A = ZX008; Treatment B = Placebo

Source: ISE Figure MEAP51

##### 2.7.3.3.4.4.2 試験 3

試験 3 では、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について、日本人被験者と外国人被験者別の解析を実施した。日本人被験者の結果は、2.7.3.3.4.6 項に示すとおり、全体集団（mITT 集団）の結果と同様であった。また、外国人被験者の結果も全体集団（mITT 集団）の結果と同様であった（試験 3 CSR Table 14.2.1.2b）。

**2.7.3.3.4.5 1501 試験の被験者と 1502 試験の被験者での有効性の結果の比較（試験 3）****2.7.3.3.4.5.1 試験対象集団**

試験 3 の mITT 集団には、1501 試験の被験者 55 例（ZX008 0.8 mg/kg/日群 19 例、ZX008 0.2 mg/kg/日群 18 例、プラセボ群 18 例）及び 1502 試験の被験者 87 例（ZX008 0.8 mg/kg/日群 29 例、ZX008 0.2 mg/kg/日群 28 例、プラセボ群 30 例）が含まれた。1501 試験の被験者と 1502 試験の被験者との間で、人口統計学的特性及びベースライン特性に顕著な差は認められなかった（試験 3 CSR Table 14.1.2.3）。

**2.7.3.3.4.5.2 有効性の主要評価項目及び主な副次評価項目**

試験 3 の有効性の主要評価項目及び主な副次評価項目の結果を、オリジナル試験（1501 試験又は 1502 試験）別に表 2.7.3-23 に示す。

全体的に、1501 試験に組み入れられた被験者と 1502 試験に組み入れられた被験者との間で、有効性の主要評価項目及び主な副次評価項目の結果は同様であった。被験者が組み入れられたオリジナル試験にかかわらず、ベースラインで調整した痙攣発作回数（28 日間あたり）、50%以上レスポンス率及び痙攣発作の最長無発作期間について、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な結果が示された。

**表 2.7.3-23 オリジナル試験（1501 試験又は 1502 試験）別の主要評価項目及び  
主な副次評価項目（mITT 集団、試験 3）**

| Efficacy Endpoint                                              | Study 1501 |                        |                        | Study 1502   |                        |                        |
|----------------------------------------------------------------|------------|------------------------|------------------------|--------------|------------------------|------------------------|
|                                                                | Placebo    | ZX008<br>0.2 mg/kg/day | ZX008<br>0.8 mg/kg/day | Placebo      | ZX008<br>0.2 mg/kg/day | ZX008<br>0.8 mg/kg/day |
| Total number of subjects                                       | 18         | 18                     | 19                     | 30           | 28                     | 29                     |
| Median Baseline CSF                                            | 14.00      | 26.59                  | 14.00                  | 11.67        | 13.33                  | 12.00                  |
| Median T+M CSF                                                 | 13.21      | 9.95                   | 4.38                   | 9.25         | 6.51                   | 1.98                   |
| Primary Endpoint                                               |            |                        |                        |              |                        |                        |
| Estimated T+M %<br>Difference from Placebo<br>in CSF           |            | 52.29                  | 63.97                  |              | 48.92                  | 65.87                  |
| P value <sup>a</sup>                                           |            | 0.0021                 | <0.0001                |              | 0.0025                 | <0.0001                |
| Key Secondary Endpoints                                        |            |                        |                        |              |                        |                        |
| Percent achieving a<br>≥ 50% reduction<br>from Baseline in CSF | 0          | 6<br>(33.3%)           | 13<br>(68.4%)          | 3<br>(10.0%) | 15<br>(53.6%)          | 22<br>(75.9%)          |
| P value <sup>b</sup>                                           |            | NA                     | NA                     |              | 0.0016                 | <0.0001                |
| P value <sup>c</sup>                                           |            | 0.0191                 | <0.0001                |              | 0.0005                 | <0.0001                |
| Median longest<br>convulsive seizure free<br>interval (days)   | 9.50       | 17.50                  | 21.00                  | 11.50        | 20.00                  | 45.00                  |
| P value <sup>d</sup>                                           |            | 0.0010                 | 0.0208                 |              | 0.0171                 | <0.0001                |

Abbreviations: CSF = convulsive seizure frequency; CSR = clinical study report; mITT = Modified Intent-to-Treat;  
T+M = Titration + Maintenance.

<sup>a</sup> Results are based on an ANCOVA model with treatment group (three levels) and age group (< 6 years, ≥ 6 years) as factors, log baseline convulsive seizure frequency as a covariate and log convulsive seizure frequency (T+M period) as response. The p-value is obtained from this ANCOVA model.

<sup>b</sup> Logistic regression models that include a categorical response variable (achieved xx percentage point reduction, yes or no) as a function of treatment group (Placebo vs. ZX008 0.2 mg/kg/day or Placebo vs. ZX008 0.8 mg/kg/day), age strata (< 6, ≥ 6 years) and baseline seizure frequency as covariate, were used. If the logistic models with treatment and baseline seizure frequency was not convergent, then NA is presented for the odds ratio, 95% confidence interval, and p-value.

<sup>c</sup> P-value from pairwise Fisher's exact test comparing active treatment group to placebo.

<sup>d</sup> From Wilcoxon rank sum test comparing active with placebo.

Source: Study 3 CSR Table 14.2.1.2c, Table 14.2.15.1, Table 14.2.15.3

#### 2.7.3.3.4.6 日本人被験者での有効性の結果（試験 3）

##### 2.7.3.3.4.6.1 試験対象集団

本邦の施設で 13 例の日本人被験者が無作為化された（ZX008 0.8 mg/kg/日群 6 例、ZX008 0.2 mg/kg/日群 2 例、プラセボ群 5 例）。日本人被験者の年齢の平均値（SD）は 12.5（4.84）歳であり、ZX008 0.8 mg/kg/日群の 1 例を除く全例が 6 歳以上であった。約 39%の被験者が男性であった（試験 3 CSR Table 14.1.1.1a、Table 14.1.2.1a）。

##### 2.7.3.3.4.6.2 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

試験 3 に参加した日本人被験者の有効性の主要評価項目、主な副次評価項目及びその他の副次評価項目の結果を表 2.7.3-24 に示す。日本人被験者の有効性の主要評価項目、主な副次評価項目及びその他の副次評価項目の結果は、全体集団（mITT 集団）の結果と同様であった。

日本人被験者では、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、ZX008 0.8 mg/kg/日群でプラセボ群に比べて低く、その差の推定値は 73.9%であり、統計学的に有意であり（ $p < 0.0001$ ）、また、ZX008 0.2 mg/kg/日群もプラセボ群に比べて低く、その差の推定値は 60.6%であり、統計学的に有意であった（ $p = 0.0004$ ）。

T+M 期の 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有意に高く、プラセボ群（0%）に対して、ZX008 0.8 mg/kg/日群で 100%（ $p = 0.0022$ ）、ZX008 0.2 mg/kg/日群で 100%（ $p = 0.0476$ ）であった。痙攣発作の最長無発作期間の中央値は、プラセボ群（9.0 日）に対して、ZX008 0.8 mg/kg/日群（36.5 日）では統計学的に有意に長かったが（ $p = 0.0081$ ）、ZX008 0.2 mg/kg/日群（24.0 日）ではプラセボ群との間に有意な差は認められなかった（ $p > 0.9999$ ）。

T+M 期の 25%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有意に高く、プラセボ群（0%）に対して、ZX008 0.8 mg/kg/日群で 100%（ $p = 0.0022$ ）、ZX008 0.2 mg/kg/日群で 100%（ $p = 0.0476$ ）であった。T+M 期の 75%以上レスポonder率は、プラセボ群（0%）に対して、ZX008 0.8 mg/kg/日群（83.3%）では統計学的に有意に高かったが（ $p = 0.0152$ ）、ZX008 0.2 mg/kg/日群（50.0%）ではプラセボ群との間に有意な差は認められなかった（ $p = 0.2857$ ）。

T+M 期に痙攣発作が完全消失した被験者の割合（100%レスポonder率）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。同様に、痙攣発作がほぼ消失（発作回数 1 回以下）した被験者の割合も、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。

日本人被験者では、ベースライン期に非痙攣性発作を発現した被験者数は、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。T+M 期での非痙攣性発作回数（28 日間あたり）のベースラインからの変化率の中央値は ZX008 0.8 mg/kg/日群で-100%、プラセボ群で-36.7%であった。被験者数が少なかったため、ZX008 0.8 mg/kg/日群とプラセボ群との統計学的比較はできなかった。

T+M 期での総発作回数（非痙攣性発作回数+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は ZX008 0.8 mg/kg/日群で-94.1%、ZX008 0.2 mg/kg/日群で 57.4%、プラセボ群で-16.8%であった。総発作回数のベースラインからの変化に、ZX008 0.8 mg/kg/日群とプラセボ群との間で有意な差が認められたが（ZX008 0.8 mg/kg/日群で  $p = 0.0037$ ）、ZX008 0.2 mg/kg/日群とプラセボ群との間で有意な差は認められなかった（ $p = 0.2917$ ）。

---

表 2.7.3-24 日本人被験者での主要評価項目、主な副次評価項目  
及びその他の副次評価項目（mITT 集団、試験 3）

| Efficacy Endpoint                                                                      | Placebo | ZX008<br>0.2 mg/kg/day | ZX008<br>0.8 mg/kg/day |
|----------------------------------------------------------------------------------------|---------|------------------------|------------------------|
| Total number of subjects                                                               | 5       | 2                      | 6                      |
| Median Baseline CSF                                                                    | 12.00   | 62.00                  | 9.33                   |
| Median T+M CSF                                                                         | 10.26   | 22.38                  | 1.27                   |
| Primary Endpoint                                                                       |         |                        |                        |
| Estimated T+M % Difference from<br>Placebo in CSF                                      |         | 60.55%                 | 73.87%                 |
| P value <sup>a</sup>                                                                   |         | 0.0004                 | <0.0001                |
| Key Secondary Endpoints                                                                |         |                        |                        |
| Percent achieving a $\geq 50\%$ reduction<br>from Baseline in CSF                      | 0%      | 100%                   | 100%                   |
| P value <sup>b</sup>                                                                   |         | NA                     | NA                     |
| P value <sup>c</sup>                                                                   |         | 0.0476                 | 0.0022                 |
| Median longest convulsive seizure free<br>interval (days)                              | 9.0     | 24.0                   | 36.5                   |
| P value <sup>d</sup>                                                                   |         | >0.9999                | 0.0081                 |
| Selected Other Secondary Endpoints                                                     |         |                        |                        |
| Percent achieving a $\geq 25\%$ reduction<br>from Baseline in CSF                      | 0%      | 100%                   | 100%                   |
| P value <sup>b</sup>                                                                   |         | NA                     | NA                     |
| P value <sup>c</sup>                                                                   |         | 0.0476                 | 0.0022                 |
| Percent achieving a $\geq 75\%$ reduction<br>from Baseline in CSF                      | 0%      | 50.0%                  | 83.3%                  |
| P value <sup>b</sup>                                                                   |         | NA                     | NA                     |
| P value <sup>c</sup>                                                                   |         | 0.2857                 | 0.0152                 |
| Percent achieving a $\geq 100\%$ reduction<br>from Baseline in CSF                     | 0%      | 0%                     | 33.3%                  |
| P value <sup>b</sup>                                                                   |         | NA                     | NA                     |
| P value <sup>c</sup>                                                                   |         | NA                     | 0.4545                 |
| % subjects achieving near convulsive<br>seizure freedom (0 or 1 seizure) during<br>T+M | 0%      | 0%                     | 33.3%                  |
| P value <sup>b</sup>                                                                   |         | NA                     | NA                     |
| P value <sup>c</sup>                                                                   |         | NA                     | 0.4545                 |
| % Change from Baseline in nonconvulsive<br>seizure frequency                           |         |                        |                        |
| n                                                                                      | 1       | 0                      | 3                      |
| Median                                                                                 | -36.72% |                        | -100.00%               |
| P-value <sup>e</sup>                                                                   |         | —                      | —                      |

**表 2.7.3-24 日本人被験者での主要評価項目、主な副次評価項目  
及びその他の副次評価項目（mITT 集団、試験 3）（続き）**

| Efficacy Endpoint                                                          | Placebo | ZX008<br>0.2 mg/kg/day | ZX008<br>0.8 mg/kg/day |
|----------------------------------------------------------------------------|---------|------------------------|------------------------|
| % Change from Baseline in convulsive +<br>nonconvulsive) seizure frequency |         |                        |                        |
| Median                                                                     | -16.83% | 57.42%                 | -94.08%                |
| P-value <sup>e</sup>                                                       |         | 0.2917                 | 0.0037                 |

Abbreviations: CSF = convulsive seizure frequency; CSR = clinical study report; mITT = Modified Intent-to-Treat;

NA = not applicable; T+M = Titration + Maintenance.

– = not estimable.

<sup>a</sup> Results are based on an ANCOVA model with treatment group (three levels) and age group (< 6 years, ≥ 6 years) as factors, log baseline convulsive seizure frequency as a covariate and log convulsive seizure frequency (T+M period) as response. The p-value is obtained from this ANCOVA model.

<sup>b</sup> Logistic regression models that include a categorical response variable (achieved xx percentage point reduction, yes or no) as a function of treatment group (Placebo vs. ZX008 0.2 mg/kg/day or Placebo vs. ZX008 0.8 mg/kg/day), age group (< 6 years, ≥ 6 years) and baseline seizure frequency as covariate, were used. If the logistic models with treatment and baseline seizure frequency was not convergent, then NA is presented for the odds ratio, 95% confidence interval, and p-value.

<sup>c</sup> P-value from pairwise Fisher's exact test comparing active treatment group to placebo.

<sup>d</sup> From Wilcoxon rank sum test comparing active with placebo.

<sup>e</sup> Baseline and T+M period values for non-convulsive (or convulsive + non-convulsive) seizure frequency per 28 days were rank transformed prior to analysis. Results are based on a nonparametric ANCOVA model with treatment group (three levels) and age group (< 6 years, ≥ 6 years) as factors, rank of baseline non-convulsive (or convulsive + non-convulsive) seizure frequency as a covariate, and rank of change from baseline of non-convulsive (or convulsive + non-convulsive) seizure frequency during treatment (T+M) period as response.

Source: Study 3 CSR Table 14.2.1.2a, Table 14.2.2.1a, Table 14.2.3.1a, Table 14.2.6.1a, Table 14.2.6.2a

#### 2.7.3.3.4.6.3 発作以外の評価項目

日本人被験者の発作以外の評価項目の結果は、全体集団（mITT 集団）の結果とおおむね同様であった。

親／介護者が Visit 12 に CGI-I で改善（「軽度改善」、「中等度改善」又は「著明改善」）と評価した日本人被験者数（割合）は、ZX008 0.8 mg/kg/日群（6 例 [100%]）及び ZX008 0.2 mg/kg/日群（1 例 [50.0%]）のいずれもプラセボ群（0 例）に比べて有意に多かった。親／介護者が Visit 12 に CGI-I で臨床的に意味のある改善（「中等度改善」又は「著明改善」）と評価した日本人被験者数（割合）は、ZX008 0.8 mg/kg/日群（5 例 [83.3%]）及び ZX008 0.2 mg/kg/日群（1 例 [50.0%]）のいずれもプラセボ群（0 例）に比べて有意に多かった（試験 3 CSR Table 14.2.10.1a）。治験責任医師が Visit 12 に CGI-I で改善と評価した日本人被験者数（割合）は、ZX008 0.8 mg/kg/日群（6 例 [100%]）及び ZX008 0.2 mg/kg/日群（2 例 [100.0%]）のいずれもプラセボ群（0 例）に比べて有意に多かった。治験責任医師が Visit 12 に CGI-I で臨床的に意味のある改善と評価した日本人被験者数（割合）は、ZX008 0.8 mg/kg/日群（5 例 [83.3%]）でプラセボ群（0 例）に比べて有意に多かったが、ZX008 0.2 mg/kg/日群（1 例 [50.0%]）ではプラセボ群との間に有意な差は認められなかった（試験 3 CSR Table 14.2.10.3a）。

日本人被験者では、PedsQL の合計スコアのベースラインからの平均変化量は、ZX008 0.8 mg/kg/日群及び ZX008 0.2 mg/kg/日群のいずれもプラセボ群との間に統計学的に有意な差は認められなかった。身体的健康サマリースコアのベースラインからの平均変化量は、ZX008 0.8 mg/kg/日群

及び ZX008 0.2 mg/kg/日群のいずれもプラセボ群に比べて数値的に高かった。心理社会的健康サマリースコアのベースラインからの平均変化量は、ZX008 0.8 mg/kg/日群でプラセボ群に比べて数値的に高かったが、ZX008 0.2 mg/kg/日群ではプラセボ群との間に差は認められなかった（試験 3 CSR Table 14.2.12.1a）。PedsQL 家族への影響モジュールについて、親の HRQOL サマリースコア、家族機能サマリースコア及び合計スコアのベースラインからの変化量は、ZX008 0.8 mg/kg/日群及び ZX008 0.2 mg/kg/日群のいずれもプラセボ群との間に統計学的に有意な差は認められなかった（試験 3 CSR Table 14.2.12.2a）。

日本人被験者を対象とした QOLCE の結果では、ZX008 0.8 mg/kg/日群及び ZX008 0.2 mg/kg/日群のいずれも、多くの領域のサブスケールがプラセボ群に比べて数値的に大きく改善したが、その群間差は統計学的に有意ではなかった（試験 3 CSR Table 14.2.11.1a）。

日本人被験者数が少ないため、BRIEF-P 及び BRIEF の結果を要約しなかった。被験者ごとの各質問に対する回答の一覧を試験 3 CSR Listing 16.2.9.3.1（BRIEF-P）及び Listing 16.2.9.3.2（BRIEF）に示す。

#### 2.7.3.3.4.7 肝機能障害患者での有効性の結果

fenfluramine は肝臓で代謝されるため、重度の肝機能障害患者では fenfluramine の血漿中濃度に影響がみられる可能性がある。1903 試験（5.3.3.3-2）では、軽度、中等度及び重度の肝機能障害（それぞれ Child-Pugh 分類 A、B 及び C に該当）被験者を対象に ZX008 の PK、安全性及び忍容性を評価した。2.7.2.2.1.7 に記載のとおり、1903 試験の PK データから、ZX008 を単回経口投与したとき、軽度、中等度及び重度の肝機能障害は fenfluramine の曝露量の増加に限定的ではあるが統計的に有意に関連していることが示された。fenfluramine の  $AUC_{0-t}$ 、 $AUC_{0-inf}$  及び  $C_{max}$  は、正常肝機能被験者群（対照群）と比べて、軽度の肝機能障害被験者群でそれぞれ 95%、98% 及び 19%大きく、中等度の肝機能障害被験者群でそれぞれ 113%、113%及び 16%大きく、重度の肝機能障害被験者群でそれぞれ 185%、177%及び 29%大きかった。軽度、中等度及び重度の肝機能障害被験者群にみられた曝露量の変化の程度は、これまでの ZX008 の臨床開発計画で正常肝機能被験者に確認された範囲内であり、許容可能な安全性プロファイルが示された。

2.7.4.4.8.7 に記載のとおり、1903 試験の安全性データから、肝機能障害（軽度、中等度、重度）被験者及び正常肝機能被験者に ZX008 0.4 mg/kg/日を単回経口投与したときの忍容性は良好であり、各重症度の肝機能障害被験者で安全性の懸念は確認されなかった。

ドラベ症候群患者を対象とした第 III 相試験では、治験実施計画書の組入れ基準に基づき、中等度又は重度の肝機能障害患者は対象から除外された。しかし、軽度の肝機能障害患者については、治験実施計画書の基準「無症状の軽度の肝機能障害（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）を有する患者は、合併症及び併用薬を考慮し、治験依頼者との協議に基づきメディカルモニターの評価と承認が得られた場合は組入れ可能とする」に基づき、試験 1、試験 2 コホート 2 及び試験 3 の対象としたこれらの試験でベースライン時に治験実施計画書で定義された軽度の肝機能障害を有する被験者を対象に、fenfluramine 及び norfenfluramine の全身曝露量を評価し（2.7.2.2.5.1、2.7.2.2.5.3.2、2.7.2.3.4.6）、

さらに、有効性及び安全性を評価した。なお、これらの試験での評価は、1903 試験の結果が得られる前に医薬品医療機器総合機構（PMDA）からの要請に従い実施された。

この評価の対象となる軽度の肝機能障害被験者を特定するために、各被験者の ALT、AST 及びビリルビンのベースライン値を用いた。ベースライン値を原データから入手し、各検査項目の ULN と比較した。AST、ALT 及び／又はビリルビンのベースライン値が ULN を超える被験者を本評価の対象とした。

試験 1、試験 2 コホート 2 及び試験 3 で、上述の基準に合致した軽度の肝機能障害を有する被験者は計 46 例（試験 1 で 21 例、試験 2 コホート 2 で 12 例、試験 3 で 13 例）であった。試験 3 の軽度の肝機能障害被験者 13 例のうち、日本人被験者は 1 例であった（JNDA Analysis Table 14.3.1.2、Table 14.3.1.2a）。

治験実施計画書で定義された軽度の肝機能障害（ベースライン時の肝酵素上昇が ULN の 3 倍未満及び／又はビリルビン増加が ULN の 2 倍未満）を有するドラベ症候群患者では、肝機能が正常な被験者（ベースライン時の AST、ALT 及びビリルビン値が ULN 以下）と比べて、検討した用量範囲（0.2 mg/kg/日～0.8 mg/kg/日）で Day 43（PK 採血を実施）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（2.7.2.3.4.6）。試験 1 及び試験 3 の被験者では、ZX008 0.2 mg/kg/日を投与したときの fenfluramine の AUC<sub>0-24</sub> の幾何平均値（%CV）は、ベースライン時の AST、ALT 又はビリルビン値が ULN の 1 倍超～1.5 倍以下の被験者（15 例）で 364（42.6）ng\*h/mL、ベースライン時に肝機能が正常な被験者（65 例）で 349（36.2）ng\*h/mL であった。ZX008 0.8 mg/kg/日を投与したときの fenfluramine の AUC<sub>0-24</sub> の幾何平均値（%CV）は、ベースライン時の ALT、AST 又はビリルビン値が ULN の 1 倍超～1.5 倍以下の被験者（12 例）で 1260（38.8）ng\*h/mL、ベースライン時の肝機能が正常な被験者（62 例）で 1390（43.0）ng\*h/mL であった。ベースライン時の AST、ALT 又はビリルビン値が ULN の 2 倍超の被験者では、ZX008 0.8 mg/kg/日（3 例）及び ZX008 0.2 mg/kg/日（2 例）を投与したときの AUC<sub>0-24</sub> の幾何平均値（%CV）はそれぞれ 906（24.3）及び 419（32.4）ng\*h/mL であった（2.7.2.2.5.3.2; Institute for Clinical Pharmacodynamics [ICPD] Report 00445-7 [5.3.3.5-7]）。第 III 相試験（試験 1、試験 2 コホート 2 及び試験 3）のベースライン時に軽度の肝機能障害とされた被験者にみられた曝露量は、肝機能障害被験者を対象とした 1903 試験の軽度の肝機能障害被験者（ベースラインの Child-Pugh スコアで定義）と同様であった。

なお、ベースライン時に軽度の肝機能障害に分類された被験者の大部分（37 例）で、Day 43 の AST/ALT/ビリルビン値は ULN 以下であったことに留意するべきである。

軽度の肝機能障害を有するドラベ症候群患者での有効性のデータを以下に示し、安全性データについては 2.7.4.5.1.3 に示す。

試験 1 及び試験 3 の主要評価項目は、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を ZX008 0.8 mg/kg/日群とプラセボ群で比較することであり、ZX008 0.2 mg/kg/日群とプラセボ群との比較は主な副次評価項目の 1 つであった。試験 1 及び試験 3 で、ベース

ライン時に軽度の肝機能障害を有する被験者を対象としたこれらの評価項目の解析結果を表 2.7.3-25 に示す。

試験 1 では、プラセボ群に軽度の肝機能障害被験者がいなかったため、ZX008 とプラセボとの比較は不可能であった。痙攣発作回数のベースラインからの変化で見たところ、ZX008 0.8 mg/kg/日群の軽度の肝機能障害被験者（10 例）では、T+M 期の痙攣発作回数（28 日間あたり）の中央値は 28.60 回であり、ベースライン期の 50.67 回から減少した。ZX008 0.2 mg/kg/日群の軽度の肝機能障害被験者（11 例）では、T+M 期の痙攣発作回数（28 日間あたり）の中央値は 16.33 回であり、ベースライン期の 31.41 回から減少した（JNDA Analysis Table 14.2.1.1a）。軽度の肝機能障害被験者に認められた痙攣発作回数のベースラインからの変化は、全体集団で認められた変化（2.7.3.2.1.1 項）と同様であった。

試験 2 コホート 2 では、軽度の肝機能障害被験者は ZX008 0.5 mg/kg/日群及びプラセボ群で各 6 例であった。T+M 期のベースラインで調整した痙攣発作回数（28 日間あたり）は ZX008 0.5 mg/kg/日群でプラセボ群に比べて低く、その差の推定値は 40.40%であり、統計学的に有意であった（ $p = 0.031$ ）（JNDA Analysis Table 14.2.1.2）。痙攣発作回数のベースラインからの変化で見たところ、ZX008 0.5 mg/kg/日群の軽度の肝機能障害被験者（6 例）での T+M 期の痙攣発作回数（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。プラセボ群の軽度の肝機能障害被験者（6 例）での T+M 期の痙攣発作回数（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 回から増加した（JNDA Analysis Table 14.2.1.1b）。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 項）と同様であった。

試験 3 では、プラセボ群に軽度の肝機能障害被験者がいなかったため、ZX008 とプラセボとの比較は不可能であった。痙攣発作回数のベースラインからの変化で見たところ、ZX008 0.8 mg/kg/日群の軽度の肝機能障害被験者（7 例）では、T+M 期の痙攣発作回数（28 日間あたり）の中央値は 3.39 回であり、ベースライン期の 8.67 回から減少した。ZX008 0.2 mg/kg/日群の軽度の肝機能障害被験者（6 例）では、T+M 期の痙攣発作回数（28 日間あたり）の中央値は 6.99 回であり、ベースライン期の 32.54 回から減少した（JNDA Analysis Table 14.2.1.1c）。軽度の肝機能障害被験者に認められた痙攣発作回数のベースラインからの減少は、全体集団で認められた減少（2.7.3.2.1.3 項）に比べて同程度又は大きかった。

軽度の肝機能障害被験者を対象とした 50%以上レスポonder率（主な副次評価項目）を表 2.7.3-26 に示す。軽度の肝機能被験者で認められた 50%以上レスポonder率の結果は、全体集団で認められた結果と同様であった。

軽度の肝機能障害被験者を対象とした痙攣発作の最長無発作期間（主な副次評価項目）を JNDA Analysis Table 14.2.3.1 に示す。試験 1 及び試験 3 では、痙攣発作の最長無発作期間の平均値（標準偏差）は ZX008 0.8 mg/kg/日でそれぞれ 17.9（16.18）日及び 35.1（35.70）日、ZX008 0.2 mg/kg/日でそれぞれ 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、痙攣発作の最長無発作期間の平均値（標準偏差）は ZX008 0.5 mg/kg/日で 22.5（16.55）日、プラセボ群で 13.2（4.96）日であった（ $p = 0.4217$ ）。

---

以上の結果から、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する被験者と肝機能が正常な被験者で同様であることが示唆された。

表 2.7.3-25 軽度の肝機能障害被験者での T+M 期の痙攣発作回数（28 日間あたり）（パラメトリック法）（mITT 集団、試験 1；mITT 集団、試験 2 コホート 2；mITT 集団、試験 3）

|                                                  | Study 3            |                                   |                                   | Study 1            |                                    |                                    | Study 2            |                                   |
|--------------------------------------------------|--------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|--------------------|------------------------------------|------------------------------------|--------------------|-----------------------------------|
|                                                  | Placebo<br>(N = 0) | ZX008<br>0.2 mg/kg/day<br>(N = 6) | ZX008<br>0.8 mg/kg/day<br>(N = 7) | Placebo<br>(N = 0) | ZX008<br>0.2 mg/kg/day<br>(N = 11) | ZX008<br>0.8 mg/kg/day<br>(N = 10) | Placebo<br>(N = 6) | ZX008<br>0.5 mg/kg/day<br>(N = 6) |
| T+M PERIOD ANALYSIS                              |                    |                                   |                                   |                    |                                    |                                    |                    |                                   |
| Baseline Summary Statistics                      |                    |                                   |                                   |                    |                                    |                                    |                    |                                   |
| N                                                |                    | 6                                 | 7                                 |                    | 11                                 | 10                                 | 6                  | 6                                 |
| Mean                                             |                    | 37.80                             | 54.29                             |                    | 35.40                              | 55.41                              | 22.11              | 17.79                             |
| SD                                               |                    | 25.859                            | 80.878                            |                    | 25.389                             | 38.187                             | 20.139             | 19.042                            |
| Median                                           |                    | 32.54                             | 8.67                              |                    | 31.41                              | 50.67                              | 16.00              | 11.33                             |
| Min, Max                                         |                    | 12.0, 73.3                        | 3.3, 217.3                        |                    | 6.0, 85.3                          | 10.7, 124.0                        | 6.0, 60.7          | 4.1, 54.7                         |
| T+M Period Summary Statistics                    |                    |                                   |                                   |                    |                                    |                                    |                    |                                   |
| N                                                |                    | 6                                 | 7                                 |                    | 11                                 | 10                                 | 6                  | 6                                 |
| Mean                                             |                    | 9.60                              | 34.39                             |                    | 25.81                              | 30.06                              | 20.04              | 12.12                             |
| SD                                               |                    | 11.019                            | 46.718                            |                    | 24.114                             | 26.525                             | 13.915             | 12.874                            |
| Median                                           |                    | 6.99                              | 3.39                              |                    | 16.33                              | 28.60                              | 16.25              | 8.63                              |
| Min, Max                                         |                    | 2.0, 31.5                         | 0.0, 123.1                        |                    | 0.3, 74.2                          | 0.3, 71.4                          | 6.6, 40.9          | 1.3, 34.3                         |
| T+M Period: Parametric Model <sup>a</sup>        |                    |                                   |                                   |                    |                                    |                                    |                    |                                   |
| Results on log scale <sup>a</sup>                |                    |                                   |                                   |                    |                                    |                                    |                    |                                   |
| Least Squares Mean (SE) <sup>a</sup>             |                    | 1.83 (0.533)                      | 2.44 (0.495)                      |                    | 2.94 (0.256)                       | 2.46 (0.247)                       | 2.61 (0.141)       | 2.09 (0.146)                      |
| 95% CI for Least Squares Mean <sup>a</sup>       |                    | (0.79, 2.88)                      | (1.47, 3.41)                      |                    | (2.43, 3.44)                       | (1.98, 2.95)                       | (2.34, 2.89)       | (1.81, 2.38)                      |
| Difference from Placebo:                         |                    |                                   |                                   |                    |                                    |                                    |                    |                                   |
| Estimate of Active minus Placebo <sup>a</sup>    |                    | NA                                | NA                                |                    | NA                                 | NA                                 |                    | -0.52                             |
| (95% CI) <sup>a</sup>                            |                    | NA                                | NA                                |                    | NA                                 | NA                                 |                    | (-0.91, -0.13)                    |
| p-value for comparison with Placebo <sup>b</sup> |                    | NA                                | NA                                |                    | NA                                 | NA                                 |                    | 0.0310                            |

ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; Max = maximum; Min = minimum; mITT = Modified Intent-to-Treat; NA = not applicable; SD = standard deviation; SE = standard error; T+M = Titration + Maintenance.

<sup>a</sup> Baseline and T+M values were log transformed prior to analysis. To avoid taking log of 0, a value of 1 was added to the T+M values before log transformation.

<sup>b</sup> Based on an ANCOVA model with treatment group (3 levels) and age group (< 6 years, ≥ 6 years) as factors, log baseline convulsive seizure frequency as a covariate and log T+M convulsive seizure frequency as response. The p-value was obtained from this ANCOVA model.

Source: JNDA Analysis Table 14.2.1.2

表 2.7.3-26 軽度の肝機能障害被験者での T+M 期の 50%以上レスポンス率 (mITT 集団、試験 1 ; mITT 集団、試験 2 コホート 2 ; mITT 集団、試験 3)

|                                                                      | Study 3            |                                   |                                   | Study 1            |                                    |                                    | Study 2            |                                   |
|----------------------------------------------------------------------|--------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|--------------------|------------------------------------|------------------------------------|--------------------|-----------------------------------|
|                                                                      | Placebo<br>(N = 0) | ZX008<br>0.2 mg/kg/day<br>(N = 6) | ZX008<br>0.8 mg/kg/day<br>(N = 7) | Placebo<br>(N = 0) | ZX008<br>0.2 mg/kg/day<br>(N = 11) | ZX008<br>0.8 mg/kg/day<br>(N = 10) | Placebo<br>(N = 6) | ZX008<br>0.5 mg/kg/day<br>(N = 6) |
| Titration and Maintenance (T+M) Period                               |                    |                                   |                                   |                    |                                    |                                    |                    |                                   |
| Distribution of Percentage Change from Baseline in Seizure Frequency |                    |                                   |                                   |                    |                                    |                                    |                    |                                   |
| ≥50%                                                                 | 0                  | 4 (66.7%)                         | 5 (71.4%)                         | 0                  | 5 (45.5%)                          | 7 (70.0%)                          | 0                  | 1 (16.7%)                         |
| Odds ratio (95%CI)                                                   |                    | NA                                | NA                                |                    | NA                                 | NA                                 |                    | NA                                |
| p-value <sup>a</sup>                                                 |                    | NA                                | NA                                |                    | NA                                 | NA                                 |                    | NA                                |
| p-value <sup>b</sup>                                                 |                    | NA                                | NA                                |                    | NA                                 | NA                                 |                    | >0.9999                           |

CI = confidence interval; mITT = Modified Intent-to-Treat; NA = not applicable; T+M = Titration + Maintenance.

Note:

<sup>a</sup> A logistic regression model that includes a categorical response variable (achieved xx percentage point reduction, yes or no) as a function of treatment group (Placebo vs. ZX008 0.2 mg/kg/day or Placebo vs. ZX008 mg 0.8 mg/kg), age strata (< 6 years, ≥ 6 years) and baseline seizure frequency as covariate, were used. If the logistic models with treatment and baseline seizure frequency was not convergent, then NA is presented for the odds ratio, 95% confidence interval, and p-value.

<sup>b</sup> P-value from pairwise Fisher's exact test comparing active treatment group to placebo.

Source: JNDA Analysis Table 14.2.2.1

### 2.7.3.3.5 データ変更依頼（DCR）前後の解析結果の比較

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）では、発作データ（回数、持続時間及び分類など）を収集するため、カスタムデザインされた eDiary を用いた。この eDiary は医療保険の携行性と責任に関する法律（HIPAA）を準拠している。

治験で用いられた eDiary では、治験実施計画書で要求されているとおり、介護者は毎日、発作の種類、持続時間、発生時刻、レスキュー薬の使用ごとに記録する必要があった。紙の日誌に比べて電子日誌を使用することで、患者がタイムリーかつ正確にデータ入力が可能になるとされている（Stone 2002）。eDiary には監視トレイル機能を有しており、自動データ転送を使用することで、eDiary が損傷した場合のデータ損失の可能性を最小限に抑えた。

eDiary は、発作を発現してから 7 日間はデータ（発作の種類、使用した薬剤、発作の起こらなかった日の確認）を入力できるようにデザインされていた。その理由として、発作が発現しているときに発作の情報を正確に記録することは困難であり、また、ドラベ症候群患者では発作が頻繁に発現するからである。日誌に入力したデータが保存されると、その後の日誌上での変更は不可とした。eDiary の前身である紙の日誌には監査トレイルも「ロックアウト」機能もないため、紙の日誌を用いた試験ではデータの入力日時を確認することは不可能であった。

トレーニング及び 24 時間 365 日のヘルプデスクがあったにもかかわらず、介護者の中には、治験実施計画書で規定された時間枠（7 日間）内に日誌にデータを入力できなかった者もいた。eDiary の情報の変更はデータの正確性を確保するために必要であり、高品質なデータベースを作成するためにデータ変更依頼（DCR）のプロセスを介して変更を行った（試験 3 CSR 9.5.3.1.4 項）。DCR を介した変更が最も多かった発作データは、(1)試験中に検証が必要な新たな発作型が出現したこと、(2)要求された時間枠内に入力されなかった発作を追加したこと、(3)発作が記録されていない日は発作がない日との認識されていたこと、であった。(1)について、治験実施計画書で規定されたプロセスフローに基づく、Epilepsy Study Consortium（ESC）による新たな発作型の判定には 7 日以上を要するため、DCR プロセスを意図的に使用して、ESC の指示に従いデータを更新した。しかし、試験期間中に新たな発作型の発作を発現した回数が予想以上に多く、eDiary のデータマップでは、個々の発作を更新する必要があったため、結果として DCR が多く発生した。

これら 3 試験の主要評価項目及び副次評価項目の解析を、試験計画に従い、DCR を介して日誌の内容を編集／追加したデータ（DCR 後データ）を用いて実施した。さらに、主要評価項目及び主な副次評価項目について、DCR 後データを元のデータ（DCR 前データ）に復帰させた事後感度分析を実施した。当初 DCR を介して入力されたデータは、欠測に戻した。以下の項では、感度分析結果（DCR 前データ）とオリジナル解析結果（DCR 後データ）を比較した。その結果、試験 1、試験 2 コホート 2 及び試験 3 で DCR プロセスを実施しても、ZX008 の効果の大きさ、主要評価項目及び主な副次評価項目に基づく有効性の結論は変わらなかった。

### 2.7.3.3.5.1 試験 1 及び試験 2 コホート 2

試験 1 及び試験 2 コホート 2 のすべての感度分析結果を、ZX008 Study 1 and Study 2: Post hoc Analysis Report (5.3.5.1-4) に示す。

主要評価項目及び主な副次評価項目について、予め規定したオリジナル解析 (DCR 後データ) 及び感度分析 (DCR 前データ) の結果を、試験 1 ではそれぞれ表 2.7.3-27 及び表 2.7.3-28 に、試験 2 コホート 2 ではそれぞれ表 2.7.3-29 及び表 2.7.3-30 に示す。

いずれの試験も、主要評価項目及び主な副次評価項目での全体的な効果の大きさ及びプラセボに対する優越性の点で、ZX008 の各用量群のプラセボ群に対する差の大きさ及び有意性は、オリジナル解析 (DCR 後データ) と感度分析 (DCR 前データ) で同程度であった。DCR を介した発作データの遡及的追加及び編集が両試験の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。

試験 1 では、感度分析の結果、ZX008 のいずれの用量群でも全体的な効果の大きさは DCR 前データと DCR 後データで同様であった (表 2.7.3-27)。主要評価項目について、ZX008 0.8 mg/kg/日群とプラセボ群との差は、DCR 前データで 66.6% ( $p < 0.001$ )、DCR 後データで 62.3% ( $p < 0.001$ ) であり、本試験の主要評価項目の結果を裏付ける結果となった。また、主な副次評価項目についても同様の傾向が認められた (表 2.7.3-28)。これらの結果から、試験 1 では、DCR プロセスの影響は無視できる程度であり、全体的な有効性の評価に影響を及ぼさないことが示された。

試験 2 でも、DCR プロセスが有効性の評価に及ぼす影響について、同様のパターンが認められた。主要評価項目について、ZX008 0.5 mg/kg/日群とプラセボ群との差は、DCR 前データで 54.0% ( $p < 0.001$ )、DCR 後データで 55.8% ( $p < 0.001$ ) であり、DCR 前データと DCR 後データで非常に類似した結果が得られた (表 2.7.3-29)。このことから、ZX008 0.5 mg/kg/日がドラベ症候群の有効な治療法であるという本試験の主要な結論に対して、DCR プロセスは影響を及ぼさないことが強く示唆された。主な副次評価項目についても同様の傾向が認められた。また、主な副次評価項目についても同様の傾向が認められた (表 2.7.3-30)。

表 2.7.3-27 主要評価項目のオリジナル解析と感度分析の結果（mITT 集団、試験 1）

|                                                             |        | Original Analysis (reported in CSR)         |                        |                         | Sensitivity Analysis                                            |                        |                        |
|-------------------------------------------------------------|--------|---------------------------------------------|------------------------|-------------------------|-----------------------------------------------------------------|------------------------|------------------------|
|                                                             |        | All seizure records that also included DCRs |                        |                         | Excluding all seizure records that were entered/amended via DCR |                        |                        |
|                                                             |        | Placebo                                     | ZX008<br>0.2 mg/kg/day | ZX008<br>0.8 mg/kg/day  | Placebo                                                         | ZX008<br>0.2 mg/kg/day | ZX008<br>0.8 mg/kg/day |
| Baseline                                                    | N      | 40                                          | 39                     | 40                      | 39                                                              | 38                     | 40                     |
| Summary Statistics                                          | Mean   | 44.21                                       | 45.48                  | 31.35                   | 45.47                                                           | 45.29                  | 32.93                  |
|                                                             | SD     | 40.178                                      | 99.784                 | 30.562                  | 40.70                                                           | 101.05                 | 32.33                  |
|                                                             | Median | 27.33                                       | 17.50                  | 20.67                   | 29.44                                                           | 18.14                  | 18.67                  |
|                                                             | Min    | 3.3                                         | 4.7                    | 4.8                     | 3.3                                                             | 2.7                    | 6.0                    |
|                                                             | Max    | 147.3                                       | 623.5                  | 124.0                   | 148.2                                                           | 623.5                  | 124.0                  |
| T+M Period                                                  | N      | 40                                          | 39                     | 40                      | 39                                                              | 38                     | 40                     |
| Summary Statistics                                          | Mean   | 37.50                                       | 26.67                  | 18.24                   | 38.25                                                           | 26.99                  | 18.60                  |
|                                                             | SD     | 37.968                                      | 38.271                 | 31.916                  | 36.96                                                           | 38.73                  | 32.50                  |
|                                                             | Median | 22.01                                       | 12.57                  | 4.71                    | 24.57                                                           | 11.64                  | 3.74                   |
|                                                             | Min    | 3.0                                         | 0.0                    | 0.0                     | 2.7                                                             | 0.0                    | 0.0                    |
|                                                             | Max    | 164.0                                       | 200.0                  | 169.9                   | 163.7                                                           | 199.7                  | 169.9                  |
| p-value for comparison with Placebo <sup>a</sup>            |        |                                             | 0.021                  | <0.001                  |                                                                 | 0.043                  | <0.001                 |
| Estimate of % Difference from Placebo (95% CI) <sup>b</sup> |        |                                             | 32.43<br>(6.19, 51.33) | 62.29<br>(47.72, 72.80) |                                                                 | 30.14<br>(1.55-50.43)  | 66.62<br>(53.20-76.19) |

Abbreviations: CI = confidence interval; CSR = clinical study report; DCR = data change request; Max = maximum; Min = minimum; mITT = Modified Intent-to-Treat; SD = standard deviation; T+M = Titration + Maintenance.

<sup>a</sup> Based on an ANCOVA model with treatment group (3 levels) and age group (< 6 years, ≥ 6 years) as factors, log baseline convulsive seizure frequency as a covariate and log T+M convulsive seizure frequency as response. The p-value was obtained from this ANCOVA model.

<sup>b</sup> This is obtained from the LSMeans on the log scale as follows:  $100 \times [1 - \exp(\text{ls mean active} - \text{ls mean placebo})]$ .  
Source: Study 1 CSR Table 14.2.1.2, ZX008 Study 1 and Study 2: Post hoc Analysis Report Table 14.2.1.2\_103d

表 2.7.3-28 主な副次評価項目のオリジナル解析と感度分析の結果（mITT 集団、試験 1）

|                                                                        |                                       | Original Analysis<br>(reported in CSR)         |               |               | Sensitivity Analysis                                               |               |               |
|------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|------------------------------------------------|---------------|---------------|--------------------------------------------------------------------|---------------|---------------|
|                                                                        |                                       | All seizure records<br>that also included DCRs |               |               | Excluding all seizure records<br>that were entered/amended via DCR |               |               |
|                                                                        |                                       | ZX008                                          |               | ZX008         | ZX008                                                              |               | ZX008         |
|                                                                        |                                       | Placebo                                        | 0.2 mg/kg/day | 0.8 mg/kg/day | Placebo                                                            | 0.2 mg/kg/day | 0.8 mg/kg/day |
| ≥ 50%<br>Reduction<br>in CSF<br>T+M Period                             | N                                     | 40                                             | 39            | 40            | 39                                                                 | 38            | 40            |
|                                                                        | Number of<br>Subjects<br>Experienced  | 5                                              | 15            | 27            | 3                                                                  | 13            | 28            |
|                                                                        | Percent of<br>Subjects<br>Experienced | 12.5%                                          | 38.5%         | 67.5%         | 7.7%                                                               | 34.2%         | 70.0%         |
|                                                                        | p-value <sup>a</sup>                  |                                                | 0.009         | <0.001        |                                                                    | 0.007         | <0.001        |
| Median Longest<br>Interval (days)<br>Between<br>Convulsive<br>Seizures | N                                     | 40                                             | 39            | 40            | 39                                                                 | 38            | 40            |
|                                                                        | Median (days)                         | 9.5                                            | 15.0          | 25.0          | 9.0                                                                | 16.5          | 21.5          |
|                                                                        | p-value <sup>b</sup>                  |                                                | 0.035         | <0.001        |                                                                    | 0.029         | <0.001        |

Abbreviations: CSF = convulsive seizure frequency; CSR = clinical study report; DCR = data change request;  
mITT = Modified Intent-to-Treat; T+M = Titration + Maintenance.

<sup>a</sup> A logistic regression model that included a categorical response variable (achieved 50% percentage point reduction, yes or no) as a function of treatment group (placebo vs active), age group (< 6 years, ≥ 6 years), and baseline CSF as a covariate was used.

<sup>b</sup> From Wilcoxon rank sum test comparing active with placebo.

Source: Study 1 CSR Table 14.2.2.1, Table 14.2.3.1, ZX008 Study 1 and Study 2: Post hoc Analysis Report  
Table 14.2.2.1\_103d, Table 14.2.3.1.1\_103d

表 2.7.3-29 主要評価項目のオリジナル解析と感度分析の結果（mITT 集団、試験 2 コホート 2）

|                                                             | Statistic | Original Analysis (reported in CSR)                   |               | Sensitivity Analysis                                            |               |
|-------------------------------------------------------------|-----------|-------------------------------------------------------|---------------|-----------------------------------------------------------------|---------------|
|                                                             |           | Including all seizure records that also included DCRs |               | Excluding all seizure records that were entered/amended via DCR |               |
|                                                             |           | Placebo                                               | 0.5 mg/kg/day | Placebo                                                         | 0.5 mg/kg/day |
| Baseline Summary Statistics                                 | N         | 44                                                    | 43            | 42                                                              | 43            |
|                                                             | Mean      | 21.62                                                 | 27.90         | 23.22                                                           | 29.34         |
|                                                             | SD        | 27.650                                                | 36.939        | 28.82                                                           | 37.96         |
|                                                             | Median    | 10.67                                                 | 14.00         | 11.48                                                           | 15.02         |
|                                                             | Min       | 2.7                                                   | 2.7           | 0.7                                                             | 2.0           |
|                                                             | Max       | 162.7                                                 | 213.3         | 162.7                                                           | 213.3         |
| T+M Period Summary Statistics                               | N         | 44                                                    | 43            | 42                                                              | 43            |
|                                                             | Mean      | 20.97                                                 | 24.72         | 22.34                                                           | 26.88         |
|                                                             | SD        | 27.700                                                | 72.054        | 28.40                                                           | 74.50         |
|                                                             | Median    | 11.43                                                 | 5.17          | 11.71                                                           | 5.03          |
|                                                             | Min       | 2.2                                                   | 0.0           | 2.4                                                             | 0.0           |
|                                                             | Max       | 170.1                                                 | 458.6         | 170.1                                                           | 469.0         |
| p-value for comparison with Placebo <sup>a</sup>            |           | <0.001                                                |               | <0.001                                                          |               |
| Estimate of % Difference from Placebo (95% CI) <sup>b</sup> |           | 54.04<br>(35.55, 67.23)                               |               | 55.79<br>(34.45-69.72)                                          |               |

Abbreviations: CI = confidence interval; CSR = clinical study report; DCR = data change request; Max = maximum; Min = minimum; mITT = Modified Intent-to-Treat; SD = standard deviation; T+M = Titration + Maintenance.

<sup>a</sup> Based on an ANCOVA model with treatment group and age group (< 6 years, ≥ 6 years) as factors, log baseline convulsive seizure frequency as a covariate and log T+M convulsive seizure frequency as response. The p-value was obtained from this ANCOVA model.

<sup>b</sup> This is obtained from the LSMeans on the log scale as follows:  $100 \times [1 - \exp(\text{ls mean active} - \text{ls mean placebo})]$ .

Source: Study 2 Cohort 2 CSR Table 14.2.1.2b, ZX008 Study 1 and Study 2: Post hoc Analysis Report Table 14.2.1.2b\_110d

**表 2.7.3-30 主な副次評価項目のオリジナル解析と感度分析の結果  
(mITT 集団、試験 2 コホート 2)**

|                                                     | Statistic                       | Original Analysis (reported in CSR)                 |               | Sensitivity Analysis                                               |               |
|-----------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------|--------------------------------------------------------------------|---------------|
|                                                     |                                 | Including all seizure records<br>also included DCRs |               | Excluding all seizure records<br>that were entered/amended via DCR |               |
|                                                     |                                 | Placebo                                             | 0.5 mg/kg/day | Placebo                                                            | 0.5 mg/kg/day |
| ≥ 50% Reduction Responder                           | N                               | 44                                                  | 43            | 42                                                                 | 43            |
|                                                     | Number of Subjects Experienced  | 2                                                   | 23            | 2                                                                  | 23            |
|                                                     | Percent of Subjects Experienced | 4.5%                                                | 53.5%         | 4.8%                                                               | 53.5%         |
|                                                     | p-value <sup>a</sup>            |                                                     | <0.001        |                                                                    | <0.001        |
| Median Longest Interval Between Convulsive Seizures | N                               | 44                                                  | 43            | 42                                                                 | 43            |
|                                                     | Median (days)                   | 13.0                                                | 22.0          | 13.0                                                               | 22.0          |
|                                                     | p-value <sup>b</sup>            |                                                     | 0.004         |                                                                    | 0.011         |

Abbreviations: CSR = clinical study report; DCR = data change request; mITT = Modified Intent-to-Treat.

<sup>a</sup> A logistic regression model that included a categorical response variable (achieved 50% percentage point reduction, yes or no) as a function of treatment group (active or placebo), age group (< 6 years, ≥ 6 years), and baseline CSF was used.

<sup>b</sup> From Wilcoxon rank-sum test comparing active with placebo.

Source: Study 2 Cohort 2 CSR Table 14.2.2.1.1b, Table 14.2.3.1b, ZX008 Study 1 and Study 2: Post hoc Analysis Report Table 14.2.2.1.1b\_110d, Table 14.2.3.1.1b\_110d

### 2.7.3.3.5.2 試験 3

試験 3 の主要評価項目及び副次評価項目について、予め規定したオリジナル解析結果（DCR 後データ）及び感度分析の結果（DCR 前データ）の結果をそれぞれ表 2.7.3-31 及び表 2.7.3-32 に示す。

ベースラインの痙攣発作回数（28 日間あたり）の中央値に、DCR 後データと DCR 前データで若干の差が認められ、ZX008 の各用量群でも感度分析結果の方が低かった。しかし、すべての投与群での痙攣発作回数の中央値の範囲は、DCR 後データ（12.67～18.00 回）と DCR 前データ（8.00～14.85 回）で同程度であり、DCR によって生じた差は被験者間で分散された。主要解析でベースラインは共変量であり、DCR 後データと DCR 前データのベースラインの痙攣発作回数の範囲が同程度であることを考慮すると、主要解析は、DCR 前と DCR 後の両方のデータセットで同程度の性能を発揮したと考えられる。

試験 3 では、DCR 後のデータセット及び DCR 前のデータセットのいずれを用いて解析しても、主要評価項目で良好な結果が認められ、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量の ZX008 0.8 mg/kg/日群とプラセボ群との差は統計学的に有意であった。特に、ZX008 0.8 mg/kg/日群とプラセボ群との差は、DCR 前データで 56.6%（ $p = 0.0003$ ）、DCR 後データで 64.8%（ $p < 0.0001$ ）であり、DCR 前データと DCR 後データで同様の結果が得られた（表 2.7.3-31）。また、主な副次評価項目についても同様の傾向が認められた（表 2.7.3-32）。これらの結果から、試験 3 では、DCR プロセスの影響は無視できる程度であることが示された。

表 2.7.3-31 主要評価項目のオリジナル解析と感度分析の結果（mITT 集団、試験 3）

|                                                             |        | Original Analysis (reported in CSR)         |                         |                         | Sensitivity Analysis                                            |                         |                         |
|-------------------------------------------------------------|--------|---------------------------------------------|-------------------------|-------------------------|-----------------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------|
|                                                             |        | All seizure records that also included DCRs |                         |                         | Excluding all seizure records that were entered/amended via DCR |                         |                         |
|                                                             |        | Placebo                                     | ZX008<br>0.2 mg/kg/day  | ZX008<br>0.8 mg/kg/day  | Placebo                                                         | ZX008<br>0.2 mg/kg/day  | ZX008<br>0.8 mg/kg/day  |
| Baseline<br>Summary<br>Statistics                           | N      | 48                                          | 46                      | 48                      | 48                                                              | 46                      | 48                      |
|                                                             | Mean   | 24.51                                       | 67.68                   | 96.36                   | 23.50                                                           | 66.59                   | 30.71                   |
|                                                             | SD     | 35.635                                      | 221.224                 | 388.572                 | 35.81                                                           | 221.68                  | 54.50                   |
|                                                             | Median | 12.67                                       | 18.00                   | 13.00                   | 12.67                                                           | 14.85                   | 8.00                    |
|                                                             | Min    | 4.0                                         | 4.0                     | 2.7                     | 0.0                                                             | 0.0                     | 0.0                     |
|                                                             | Max    | 229.3                                       | 1464.0                  | 2700.7                  | 229.3                                                           | 1464.0                  | 265.3                   |
| T+M Period<br>Summary<br>Statistics                         | N      | 48                                          | 46                      | 48                      | 48                                                              | 46                      | 48                      |
|                                                             | Mean   | 26.06                                       | 61.78                   | 92.81                   | 25.79                                                           | 61.15                   | 74.58                   |
|                                                             | SD     | 34.372                                      | 294.658                 | 503.273                 | 34.17                                                           | 294.71                  | 385.37                  |
|                                                             | Median | 11.96                                       | 6.62                    | 3.10                    | 12.30                                                           | 6.36                    | 2.57                    |
|                                                             | Min    | 0.9                                         | 0.5                     | 0.0                     | 0.0                                                             | 0.5                     | 0.0                     |
|                                                             | Max    | 137.8                                       | 1990.0                  | 3498.6                  | 137.5                                                           | 1989.7                  | 2678.3                  |
| p-value for comparison with Placebo <sup>a</sup>            |        |                                             | <0.0001                 | <0.0001                 |                                                                 | 0.0080                  | 0.0003                  |
| Estimate of % Difference from Placebo (95% CI) <sup>b</sup> |        |                                             | 49.88<br>(31.31, 63.43) | 64.75<br>(51.85, 74.19) |                                                                 | 45.72<br>(15.35, 65.19) | 56.62<br>(32.36, 72.18) |

Abbreviations: CI = confidence interval; CSR = clinical study report; DCR = data change request; Max = maximum; Min = minimum; mITT = Modified Intent-to-Treat; SD = standard deviation; T+M = Titration + Maintenance.

<sup>a</sup> Based on an ANCOVA model with treatment group (3 levels) and age group (< 6 years, ≥ 6 years) as factors, log baseline convulsive seizure frequency as a covariate and log T+M convulsive seizure frequency as response. The p-value was obtained from this ANCOVA model.

<sup>b</sup> Obtained from the LS means on the log scale as follows:  $100 * [1 - \exp(\text{LS mean active} - \text{LS mean placebo})]$ .

Source: Study 3 CSR Table 14.2.1.2, Table 14.2.1.2.1.1

表 2.7.3-32 主な副次評価項目のオリジナル解析と感度分析の結果（mITT 集団、試験 3）

|                                                            |                                 | Original Analysis<br>(reported in CSR)         |               |               | Sensitivity analysis                                                |               |               |
|------------------------------------------------------------|---------------------------------|------------------------------------------------|---------------|---------------|---------------------------------------------------------------------|---------------|---------------|
|                                                            |                                 | All seizure records<br>that also included DCRs |               |               | Excluding all seizure records<br>that were entered/amended via DCR: |               |               |
|                                                            |                                 | ZX008                                          |               | ZX008         | ZX008                                                               |               | ZX008         |
| Statistic                                                  |                                 | Placebo                                        | 0.2 mg/kg/day | 0.8 mg/kg/day | Placebo                                                             | 0.2 mg/kg/day | 0.8 mg/kg/day |
| ≥ 50% Reduction in CSF                                     | N                               | 48                                             | 46            | 48            | 48                                                                  | 46            | 48            |
|                                                            | Number of Subjects Experienced  | 3                                              | 21            | 35            | 2                                                                   | 19            | 32            |
|                                                            | Percent of Subjects Experienced | 6.3%                                           | 45.7%         | 72.9%         | 4.2%                                                                | 41.3%         | 66.7%         |
|                                                            | p-value <sup>a</sup>            |                                                | 0.0001        | <0.0001       |                                                                     | 0.0003        | <0.0001       |
| Median Longest Interval (days) Between Convulsive Seizures | N                               | 48                                             | 46            | 48            | 48                                                                  | 46            | 48            |
|                                                            | Median (days)                   | 10.0                                           | 18.5          | 30.0          | 10.0                                                                | 18.5          | 38.5          |
|                                                            | p-value <sup>b</sup>            |                                                | 0.0002        | <0.0001       |                                                                     | 0.0003        | <0.0001       |

Abbreviations: CSF = convulsive seizure frequency; CSR = clinical study report; DCR = data change request;  
mITT = Modified Intent-to-Treat.

<sup>a</sup> A logistic regression model that included a categorical response variable (achieved 50% percentage point reduction, yes or no) as a function of treatment group (placebo vs active), age group (< 6 years, ≥ 6 years), and baseline CSF as a covariate was used.

<sup>b</sup> From Wilcoxon rank sum test comparing active with placebo.

Source: Study 3 CSR Table 14.2.2.1, Table 14.2.3.1, Table 14.2.2.1.1, Table 14.2.3.1.1.1

DCR 後データ（すべての発作記録を含む）を用いて解析した試験 3 での ZX008 とプラセボの有効性の差が、DCR 前データ（DCR を介して編集／追加した発作記録を除く）を用いて解析した試験 1 及び試験 2 コホート 2 での ZX008 とプラセボの有効性の差と同程度であるかを記述的に評価するため、表 2.7.3-33 に主要評価項目について試験 3 のオリジナル解析結果（DCR 後データ）と試験 1 及び試験 2 コホート 2 の感度分析結果（DCR 前データ）を示す。その結果、ZX008 群とプラセボ群との差は、試験 3 の ZX008 0.8 mg/kg/日群の DCR 後データ（64.8%、 $p < 0.001$ ）と、試験 1 の ZX008 0.8 mg/kg/日群の DCR 前データ（66.6%、 $p < 0.001$ ）及び試験 2 の ZX008 0.5 mg/kg/日群の DCR 前データ（55.8%、 $p < 0.001$ ）で非常に類似していた。

**表 2.7.3-33 主要評価項目：試験 3 のオリジナル解析結果（DCR 後データ）と試験 1 及び試験 2 の感度分析結果（DCR 前データ）の比較**

|                                                                              | Study 3                        |                        | Study 1                                   |                        | Study 2                                   |                        |
|------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|------------------------|-------------------------------------------|------------------------|-------------------------------------------|------------------------|
|                                                                              | Post DCR analysis <sup>a</sup> |                        | Pre-DCR Sensitivity analysis <sup>b</sup> |                        | Pre-DCR Sensitivity analysis <sup>b</sup> |                        |
|                                                                              | Placebo                        | ZX008 0.2<br>mg/kg/day | Placebo                                   | ZX008 0.2<br>mg/kg/day | Placebo                                   | ZX008 0.5<br>mg/kg/day |
| Convulsive seizure frequency: estimate of % difference from placebo (95% CI) |                                | 49.88<br>(31.31-63.43) |                                           | 30.14<br>(1.55-50.43)  |                                           | 55.79<br>(35.45-69.72) |
| p-value for comparison with placebo                                          |                                | <0.001                 |                                           | 0.043                  |                                           | <0.001                 |

Abbreviations: CSR = clinical study report; DCR = data change request.

<sup>a</sup> Includes all seizure records

<sup>b</sup> Excludes ALL seizure records that were entered/amended via DCR

Source: Study 3 CSR Table 14.2.1.2, ZX008 Study 1 and Study 2: Post hoc Analysis Report Table 14.2.1.2\_103d, Table 14.2.1.2b\_110d

以上、これらの感度分析の結果から、試験 1、試験 2 コホート 2 及び試験 3 の有効性の結果に対して DCR の影響は無視できる程度であることが示された。この結論は、3 試験の主要評価項目及び主な副次評価項目のいずれも、プラセボと比較した ZX008 の発作回数に対する頑健な効果の大きさが、DCR 前データセットを用いた解析と DCR 後のデータセットを用いた解析で非常に類似したという事実に基づいている。DCR プロセスは、試験 1、試験 2 コホート 2 及び試験 3 の有効性の評価項目にほとんど影響を及ぼさないことが示された。

### 2.7.3.3.6 成人のドラベ症候群患者の発作に対する治療薬としての ZX008 を裏付ける有効性データ

ZX008 の申請予定の効能・効果は「ドラベ症候群に伴うてんかん発作の治療」である。申請する年齢の範囲は、a) 幅広い年齢層での発作症状の類似性、b) ドラベ症候群患者を対象とした ZX008 の第 III 相試験の安全性及び有効性、c) Zogenix による欧州の早期アクセスプログラム (EAP) (実施中) の成人データ、d) ベルギーで実施した成人ドラベ症候群患者を対象とした非盲検試験 (ZXIIS2015-004 試験) のデータによって裏付けられた。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からも、成人に対する ZX008 の有効性が裏付けられた (Ceulemans 2012; Ceulemans 2016)。

一般に、痙攣発作の症候は、小児期から青年期及び成人期までの様々な年齢を通して類似している。ドラベ症候群の小児患者では、年齢の上昇に伴い、しばしば他の型の発作（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、二次性全般化の有無を問わない焦点性発作、まれな強直発作など）が高頻度で起こり始める (Dravet 2011)。ドラベ症候群の年齢が高い小児及び成人患者では持続性の発作として発現し、その発作は焦点性及び／又は全般性の痙攣発作であり、多くの場合はミオクロニー発作、焦点性発作、非定型欠神発作及び強直発作が発現する (Wirrell 2017)。繰り返し発現するてんかん重積状態及び昏蒙状態

は、時間の経過とともに発現頻度が減少し、青年期及び若年成人期には発現がみられなくなることもある。

成人を対象とした ZX008 の有効性データは、小児と同様に、痙攣性発作負荷に対して一貫かつ良好な臨床的に意味のある効果を示した。適応に成人を追加することを裏付けるデータを以下に示す（データの一部は、EU の販売承認申請プロセス中に規制当局からの質問に対する回答の一部として解析され、提出された）。

#### ISE-DB-mITT 集団（試験 1 及び試験 2 コホート 2）

成人ドラベ症候群患者の痙攣発作に対する ZX008 の潜在的な有効性の最初の評価として、12 歳以上の被験者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り、2 歳以上の被験者に対する ZX008 の有効性が裏付けられた。

試験 1 及び試験 2 コホート 2 の 12 歳以上の被験者数は 63/206 例（30.6%）であり、その内訳は ZX008 0.8 mg/kg/日群で 9/40 例（22.5%）、ZX008 0.5 mg/kg/日群で 12/43 例（27.9%）、ZX008 0.2 mg/kg/日群で 11/39 例（28.2%）、プラセボ群で 31/84 例（36.9%）であった（ISE Table MEAB11）。12 歳以上の被験者数が少ないため、併合 ZX008 群とプラセボ群を比較することが最も適切と考えた。ベースラインの痙攣発作回数（28 日間あたり）の中央値（最小値、最大値）は、併合 ZX008 群で 20.0（2.7、623.5）回、プラセボ群で 24.0（3.3、162.7）回であった。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（ $p < 0.001$ ）（表 2.7.3-34）。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。

ZX008 の各用量群をプラセボ群と比較した結果、ZX008 のいずれの用量群でも維持期の Week 1 に痙攣発作回数（28 日間あたり）の減少が認められ、この減少は T+M 期を通して維持された（図 2.7.3-15）。

**表 2.7.3-34 12 歳以上の被験者を対象とした T+M 期の痙攣発作回数（28 日間あたり）  
（パラメトリック法）（ISE-DB-mITT 集団）**

|                                                                | Placebo<br>(N = 31) | All ZX008 Doses Combined<br>(N = 32) |
|----------------------------------------------------------------|---------------------|--------------------------------------|
| T+M PERIOD ANALYSIS                                            |                     |                                      |
| Baseline Summary Statistics                                    |                     |                                      |
| N                                                              | 31                  | 32                                   |
| Mean (SD)                                                      | 36.21 (36.521)      | 46.68 (107.674)                      |
| Median                                                         | 24.00               | 20.00                                |
| Min, Max                                                       | 3.3, 162.7          | 2.7, 623.5                           |
| T+M Period Summary Statistics                                  |                     |                                      |
| N                                                              | 31                  | 32                                   |
| Mean (SD)                                                      | 34.61 (40.021)      | 16.07 (22.815)                       |
| Median                                                         | 19.80               | 5.75                                 |
| Min, Max                                                       | 3.7, 170.1          | 0.0, 80.7                            |
| T+M Period: Parametric Model Summary <sup>a</sup>              |                     |                                      |
| Results on log scale <sup>a</sup>                              |                     |                                      |
| Least Squares Mean (SE) <sup>a</sup>                           | 3.10 (0.124)        | 2.08 (0.122)                         |
| 95% CI for Least Squares Mean <sup>a</sup>                     | (2.86, 3.34)        | (1.84, 2.32)                         |
| Difference from Placebo:                                       |                     |                                      |
| Estimate of Active-Placebo (95% CI) <sup>a</sup>               |                     | -1.02 (-1.36, -0.68)                 |
| P value for comparison with Placebo <sup>b</sup>               |                     | <0.001                               |
| Original scale                                                 |                     |                                      |
| Least Squares Mean <sup>c</sup>                                | 22.2                | 8.0                                  |
| Comparison with Placebo:                                       |                     |                                      |
| Estimate of Ratio (95% CI) <sup>c</sup>                        |                     | 0.36 (0.26, 0.51)                    |
| Estimate of % Difference from Placebo<br>(95% CI) <sup>d</sup> |                     | 63.88 (49.17, 74.34)                 |

Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; DB = double-blind; ISE = Integrated Summary of Efficacy; LS = least squares; Max = maximum; Min = minimum; mITT = Modified Intent-to-Treat; SD = standard deviation; SE = standard error; T+M = Titration + Maintenance.

<sup>a</sup> Baseline and T+M period values were log transformed prior to analysis. To avoid taking log of 0, a value of 1 was added to the T+M period values before log transformation.

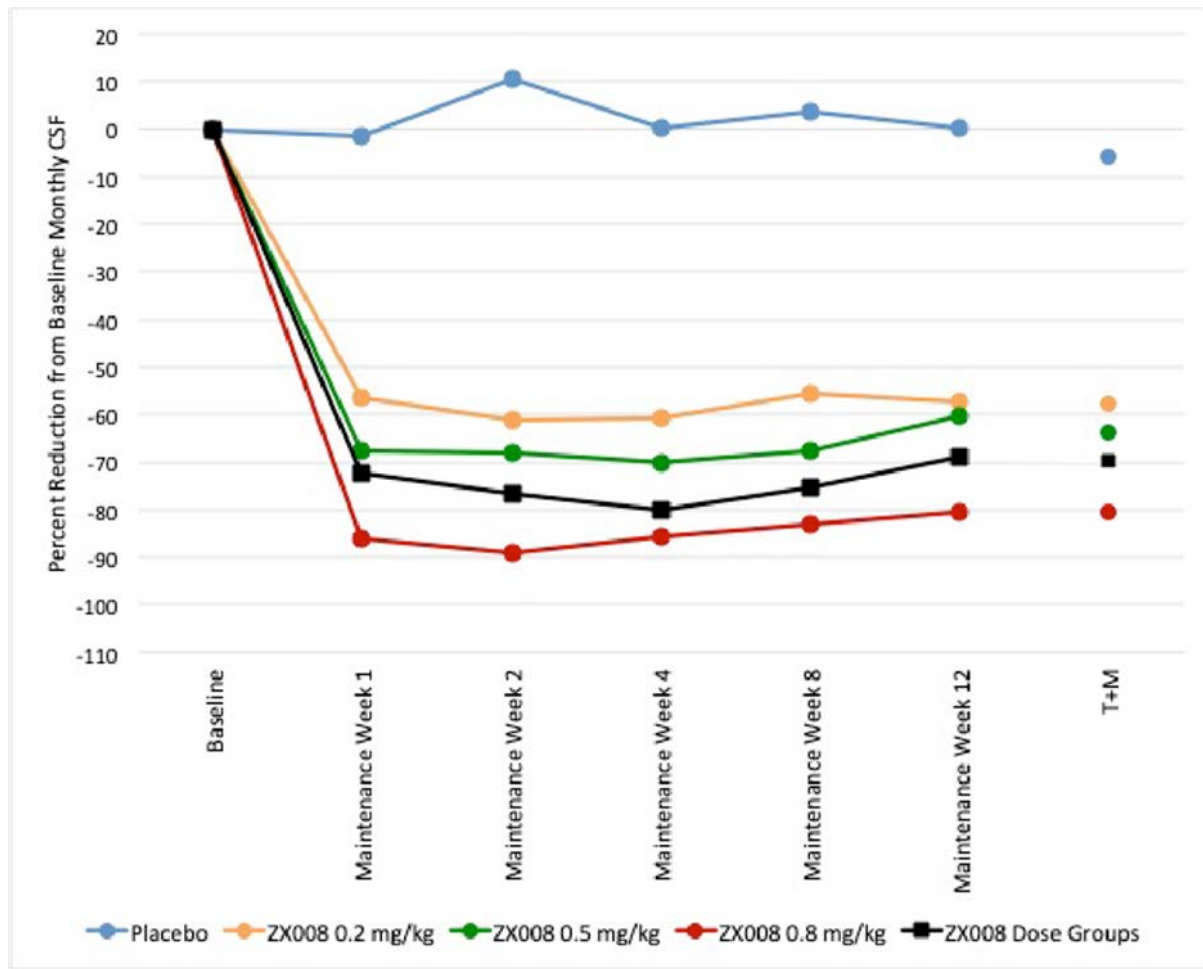
<sup>b</sup> Results are based on an ANCOVA model with treatment group (two levels) as factors, log baseline convulsive seizure frequency as a covariate and log convulsive seizure frequency (T+M) period as response. The p-value is obtained from this ANCOVA model.

<sup>c</sup> The LS mean and Estimate of Treatment difference and CI on the log scale were exponentiated.

<sup>d</sup> This is obtained from the LS means on the log scale as follows:  $100 \times [1 - \exp(\text{LS mean active} - \text{LS mean placebo})]$ .

Source: ISE Table MEAB12

図 2.7.3-15 12 歳以上の被験者を対象とした 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（中央値）（ISE-DB-mITT 集団）



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

Source: ISE Figure 31

さらに、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。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 の各用量群（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（表 2.7.3-35）。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。

表 2.7.3-35 18 歳以上の被験者を対象とした痙攣発作回数（試験 1、試験 2 コホート 2）

| Subject Number       | Randomized Dose | Baseline CSF per 28 days | Maintenance (M) CSF per 28 days | % Change from Baseline during M | Titration + Maintenance (T+M) CSF per 28 days | % Change from Baseline during T+M |
|----------------------|-----------------|--------------------------|---------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------|
| ■                    | Placebo         | 6.7                      | 7.9                             | 18.0                            | 8.6                                           | 29.2                              |
| ■                    | Placebo         | 24.0                     | 23.7                            | -1.3                            | 21.6                                          | -9.9                              |
| ■                    | Placebo         | 79.3                     | 50.7                            | -36.1                           | 51.1                                          | -35.5                             |
| ■                    | Placebo         | 22.7                     | 22.0                            | -2.9                            | 17.3                                          | -23.5                             |
| ■                    | 0.8 mg/kg       | 24.1                     | 4.9                             | -79.5                           | 4.9                                           | -79.9                             |
| ■                    | 0.8 mg/kg       | 8.7                      | 0.3                             | -96.1                           | 0.3                                           | -96.7                             |
| ■                    | 0.5 mg/kg       | 14.7                     | 4.8                             | -67.4                           | 5.2                                           | -64.8                             |
| Placebo Median (N=4) |                 | 23.3                     | 22.8                            | -2.1                            | 19.5                                          | -16.7                             |
| ZX008 Median (N=3)   |                 | 14.7                     | 4.8                             | -79.5                           | 4.9                                           | -79.9                             |

Abbreviations: CSF = convulsive seizure frequency; CSR = clinical study report.

Source: Study 1 CSR Listing 16.2.6.4, Study 2 Cohort 2 CSR Listing 16.2.6.4b

成人（18 歳以上）として非盲検継続試験（1503 試験）の ZX008 を最初に投与された被験者

プラセボ対照試験（試験 1、試験 2 コホート 2、試験 3）のうち、成人として 1503 試験を開始した被験者 9 例の有効性データが、EU の ZX008 製造販売申請に関する規制当局からの質問の回答に含まれていた。これら被験者のデータを表 2.7.3-36 に示す。

これら 9 例の 1503 試験の参加期間の中央値は 733 日（範囲：7～999 日）であった。2 例が 1503 試験の最初の 1 ヶ月間（すべての被験者に ZX008 0.2 mg/kg/日が投与される期間）に試験を中止した。1 例（被験者番号 ■、プラセボ対照試験で ZX008 0.8 mg/kg/日群）は、プラセボ対照試験で痙攣発作回数（28 日間あたり）が 46.2%減少した後、有効性の欠如を理由に 1503 試験の Day 30 に試験を中止し、別の 1 例（被験者番号 ■、プラセボ対照試験では ZX008 0.8 mg/kg/日群）は、行動上の問題及び禁止薬を服用しない要件を理由に Day 7 に試験を中止した。継続中の被験者（すなわち、最初の 1 ヶ月間に試験を中止した 2 例を除く）1503 試験の参加期間は 447～999 日の範囲であった。

これら 9 例の痙攣発作回数（28 日間あたり）の減少は頑健であり、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。継続中の被験者のみを対象とした場合、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。9 例のうち、7 例（77.8%）に痙攣発作回数（28 日間あたり）の減少が認められ、5 例（55.6%）に痙攣発作回数（28 日間あたり）のベースラインから 50%以上の減少が認められた。

表 2.7.3-36 非盲検継続試験（1503 試験）の成人被験者を対象とした有効性データ

| Subject | Randomized<br>Dose Group in<br>Double Blind | Baseline<br>Convulsive<br>Seizure<br>Frequency<br>(per 28 days) | T+M<br>Convulsive<br>Seizure<br>Frequency<br>(per 28 days) | T+M % Change<br>from Baseline | 1503<br>Duration<br>(days as of<br>20██) ^ | OLE % Change<br>from pre-<br>ZX008 Baseline |
|---------|---------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|-------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------------|
| ████    | Placebo                                     | 24.7                                                            | 19.8                                                       | -19.7                         | 832                                        | -98.0                                       |
| ████    | ZX008<br>0.2 mg/kg/day                      | 623.5                                                           | 70.8                                                       | -88.7                         | 905                                        | -96.6                                       |
| ████    | Placebo                                     | 6.0                                                             | 8.0                                                        | 33.3                          | 878                                        | -73.4                                       |
| ████    | ZX008<br>0.2 mg/kg/day                      | 9.3                                                             | 4.9                                                        | -47.5                         | 447                                        | -72.6                                       |
| ████    | Placebo                                     | 14.7                                                            | 9.2                                                        | -37.5                         | 722                                        | -59.0                                       |
| ████ #  | ZX008<br>0.8 mg/kg/day                      | 24.1                                                            | 4.9                                                        | -79.9                         | 7                                          | -41.9                                       |
| ████    | Placebo                                     | 6.7                                                             | 7.7                                                        | 14.8                          | 999                                        | -17.6                                       |
| ████    | ZX008<br>0.8 mg/kg/day                      | 8.0                                                             | 5.5                                                        | -31.4                         | 733                                        | 5.4                                         |
| ████ *  | ZX008<br>0.8 mg/kg/day                      | 8.7                                                             | 4.7                                                        | -46.2                         | 30                                         | 176.9                                       |
| Mean    |                                             | 80.6                                                            | 15.1                                                       | -33.6                         | 617.0                                      | -30.8                                       |
| Median  |                                             | 9.3                                                             | 7.7                                                        | -37.5                         | 733.0                                      | -59.0                                       |
| Range   |                                             | 6.0 – 623.5                                                     | 4.7 – 70.8                                                 | -88.6 – 33.3                  | 7 – 999                                    | -98.0 – 176.9                               |

Abbreviations: AE = adverse event; OLE = open-label extension; T+M = Titration + Maintenance.

\*Withdrew due to lack of efficacy

#Withdrawal by subject (taking prohibited medication (neuropsychotic) and AE (behavioral issues)

^As of 120-Day Safety Update data cut-off (████ 20██); does not include time in Study 1900

Source: 120 Day Safety Update Listing 16.2.6.4 (████ 20██), Listing 16.2.1.1 (████ 20██)

## 非盲検継続試験（1503 試験）に新規で組み入れられた被験者

EU の ZX008 製造販売申請について規制当局からの質問を回答している時点で、継続中の 1503 試験では 28 例の成人被験者（18 歳以上）がプラセボ対照試験に参加せずに、新規に ZX008 を投与されていた（本試験の他の被験者と同じ投与方法）。20██ 年 █ 月時点で、20 例（71.4%）の成人被験者が ZX008 の投与を継続しており、このうち 14 例は 1503 試験を継続し、6 例は ZX008-1900 試験（非盲検継続試験）に移行していた。試験を中止した被験者は 8 例であり、その中止理由は不明が 7 例、被験者の希望が 1 例であった。有害事象によって試験を中止した被験者はいなかった。試験を中止した被験者の曝露期間の平均値 11.5 カ月（範囲：5.9～14.9 カ月）であったのに対して、試験を継続した被験者では 9.0 カ月（範囲：3.0～19.3 カ月）であった。

20██ 年 █ 月時点で、非盲検継続投与期のベースライン及びベースライン後の発作日誌データがデータベースに入力されている新規の成人被験者は 17 例であり、これら被験者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%以上レスポンド率は 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%以上レスポンド率）は 35.3%（6/17 例）であった。非盲検継続投与期に痙攣発作が完全

消失（発作回数 0 回）した被験者の割合は 5.9%（1/17 例）であった。痙攣発作に関する個々の被験者の有効性データを表 2.7.3-37 に示す。

**表 2.7.3-37 非盲検継続試験（1503 試験）の新規の成人被験者を対象とした有効性データ**

| Subject Number | Mean ZX008 Dose (mg/kg/day) | Treatment Duration (Months) | T+M% Change from Baseline MCSF (%) | Ongoing in Study | Reason for Withdrawal |
|----------------|-----------------------------|-----------------------------|------------------------------------|------------------|-----------------------|
|                | 0.2 to <0.4                 | 3.0                         | -43.0                              | No               | Transition to 1900    |
|                | 0.2 to <0.4                 | 8.9                         | -10.3                              | No               | Unknown               |
|                | 0.4 to <0.6                 | 5.9                         | -40.6                              | No               | Unknown               |
|                | 0.2 to <0.4                 | 9.0                         | -78.3                              | No               | Transition to 1900    |
|                | 0.2 to <0.4                 | 11.7                        | -51.4                              | Yes              |                       |
|                | 0.2 to <0.4                 | 12.0                        | -50.2                              | Yes              |                       |
|                | 0.2 to <0.4                 | 8.7                         | -59.7                              | Yes              |                       |
|                | 0.2 to <0.4                 | 12.6                        | -82.1                              | No               | Unknown               |
|                | 0.2 to <0.4                 | 5.7                         | -97.7                              | Yes              |                       |
|                | 0.2 to <0.4                 | 11.5                        | -16.5                              | Yes              |                       |
|                | 0.4 to <0.6                 | 10.8                        | -21.8                              | Yes              |                       |
|                | ≥0.6                        | 8.7                         | 37.4                               | Yes              |                       |
|                | 0.4 to <0.6                 | 6.7                         | -36.3                              | Yes              |                       |
|                | 0.2 to <0.4                 | 13.0                        | -99.1                              | No               | Unknown               |
|                | 0.2 to <0.4                 | 3.0                         | 40.0                               | Yes              |                       |
|                | 0.2 to <0.4                 | 5.9                         | -79.6                              | No               | Transition to 1900    |
|                | 0.2 to <0.4                 | 5.9                         | -100.0                             | Yes              |                       |

Abbreviations: MCSF = mean convulsive seizure frequency; T+M = Titration + Maintenance.

Source: Table 14.2.1.1.3\_DENOVO source data; Study 1503 Endpoint Interactive Web Response System

20 年 月時点で治験責任医師による CGI-I 評価が得られた被験者は 28 例中 25 例（投与継続中 22 例、試験中止 1 例、状況が不明 2 例）であった。これらのデータによると、ZX008 投与継続中の被験者 22 例全例（100%）が直近の来院時に改善（「軽度改善」、「中等度改善」又は「著明改善」）と評価され、17 例（77.3%）が臨床的に意味のある改善（「中等度改善」又は「著明改善」）と評価された。このことから、新規の成人被験者（参加継続期間は最長 22.8 ヶ月）に対して、ZX008 の長期のベネフィットが明確に示された。1503 試験を中止した被験者 1 例は、早期中止来院時に「中等度改善」と評価され、状況が不明の 2 例はそれぞれ「軽度悪化」及び「中等度改善」と評価された。

#### ベルギーで実施した試験

ZXHS2015-004 試験は、難治性ドラベ症候群を有する小児及び成人患者を対象に補助療法として fenfluramine を投与したプロスペクティブ、非盲検、単施設試験であり、現在も継続中である。本試験の中間報告書には、標準化された治験実施計画書に基づき本試験に組み入れられた 14 例のデータが含まれた。本試験に適格な患者は、3 ヶ月間のベースライン期にベースラインの発作活動を評価された。発作活動の評価は、発作の種類及びその回数が正確に記載された発作日誌データに基づいた。ベースライン期の後、各被験者の治療レジメンに加えて fenfluramine 0.25～1.0 mg/kg/日（最高用量は 20 mg/日）が投与された。追跡調査来院を定期的（最初の 1 年間は 3

ヵ月ごと、その後は6ヵ月ごと）に実施した。本試験の詳細を ZXIIS2015-004 試験中間報告書に示す。

12 歳以上の被験者は、fenfluramine 投与開始時点で 14 例中 5 例（35.7%）であり、中間解析時点で 14 例中 7 例（50.0%）であった（ZXIIS2015-004 Study Report Table 3）。また、14 例中 3 例（21.4%）は 18 歳以上であった。

12 歳以上の被験者を対象とした主な運動発作（30 秒超持続する、強直間代発作、強直発作、脱力発作、ミオクロニー発作と定義）の発作回数の要約を表 2.7.3-38 に示す。12 歳以上の被験者の年齢の中央値（最小値、最大値）は、中間解析時点で 19.0（14.2、31.7）歳であった。ベースライン期（3 ヶ月間）の主な運動発作回数（1 ヶ月間あたり）の中央値（最小値、最大値）は 15.0（2.0、38.4）回であった。fenfluramine の投与量の平均値は 0.3 mg/kg/日であった。

fenfluramine 投与期間中の主な運動発作回数（1 ヶ月間あたり）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（中央値）は -76.3%であった。主な運動発作回数（1 ヶ月間あたり）がベースライン期の 2.4 回から投与期間中の 2.0 回に減少した 1 例（減少率 17%）を除き、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（ZXIIS2015-004 Study Report Table 8）。

**表 2.7.3-38 12 歳以上の被験者を対象とした主な運動発作（ZXIIS2015-004 試験）**

| ≥12 Years of Age<br>n = 7                       |                      |
|-------------------------------------------------|----------------------|
| Age (years)                                     |                      |
| Median (min, max)                               | 19.0 (14.2, 31.7)    |
| Duration of Treatment (years)                   |                      |
| Mean (SD)                                       | 3.5 (1.9)            |
| Fenfluramine Dose (mg/kg/day)                   |                      |
| Mean (SD)                                       | 0.3 (0.15)           |
| Baseline Monthly Major Motor Seizure Frequency  |                      |
| median (min, max)                               | 15.0 (2.0, 38.4)     |
| Treatment Monthly Major Motor Seizure Frequency |                      |
| median (min, max)                               | 2.0 (0.2, 9.1)       |
| Percent Change from Baseline                    |                      |
| median (min, max)                               | -76.3 (-17.1, -94.2) |
| ≥ 25% response: n (%)                           | 6 (85.7%)            |
| ≥ 50% response: n (%)                           | 6 (85.7%)            |
| ≥ 75% response: n (%)                           | 4 (57.1%)            |
| 100% response: n (%)                            | 0                    |

Abbreviations: Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation.

Source: ZXIIS2015-004 Study Report Table 9

18 歳以上の被験者 3 例について、投与期間の中央値は 3.5 年であり、主な運動発作回数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%）は主な運動発作回数がベースラインから 50%以上減少した。これら 3 例の被験者のデータを表 2.7.3-39 に示す。

表 2.7.3-39 18 歳以上の成人被験者を対象とした有効性データ（ZXIIS2015-004 試験）

| Patient            | Age at Start of Treatment (years) | Dose at Interim (mg/kg/day) | Treatment Duration (years) | Baseline Seizure Frequency (monthly) | Treatment Seizure Frequency (monthly) | Percent Change from Baseline |
|--------------------|-----------------------------------|-----------------------------|----------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|------------------------------|
| 1                  | 18.8                              | 0.28                        | 3.6                        | 2.4                                  | 2.0                                   | -17.1                        |
| 2                  | 21.3                              | 0.34                        | 3.5                        | 17.3                                 | 5.7                                   | -67.2                        |
| 3                  | 21.8                              | 0.24                        | 1.9                        | 23.8                                 | 1.8                                   | -92.3                        |
| Summary Statistics |                                   |                             |                            |                                      |                                       |                              |
| Mean               | 23.3                              | 0.29                        | 3.0                        | 14.5                                 | 3.2                                   | -58.9                        |
| Median             | 20.3                              | 0.28                        | 3.5                        | 17.3                                 | 2.0                                   | -67.2                        |
| SD                 | 5.63                              | 0.05                        | 0.95                       | 10.97                                | 2.20                                  | 38.29                        |

Abbreviations: SD = standard deviation.

Source: ZXIIS2015-004 Study Report Table 14.2.1

欧州の早期アクセスプログラムに組み入れられた成人患者

欧州の早期アクセスプログラムは、他に治療選択肢（臨床試験への参加を含む）がないドラベ症候群患者に ZX008 を提供するために、2017 年 1 月に開始された。早期アクセスプログラムには、ベルギー、フランス、ドイツ、イタリア、スペイン及び英国の 6 カ国で小児患者（0～17 歳）及び成人患者（18～60 歳以上）が参加している。2017 年 1 月時点で、34 例の成人患者が早期アクセスプログラムに登録され、このうち 19 例が 12 ヶ月以上の投与を受けていた。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。

データから得られたエビデンスの重さから、他の抗てんかん薬では抵抗性が高く、頻繁に痙攣発作を発現する成人患者に対して、ZX008 は明らかな治療上のベネフィットを示した。ZX008 の臨床試験計画（拡大アクセスプログラムを含む）に成人被験者が登録されたことにより、難治性のドラベ症候群を有する成人患者には、異なる作用機序を持つ新しい治療選択肢が強く求められていることが示された。これらの被験者のように、成人患者の多くは、現在利用可能な抗てんかん薬を使用しても依然として難治性の重大な発作負荷を有しており、併存疾患の発症や SUDEP 及びてんかん重積状態による死亡リスクの増大をもたらす。早期アクセスプログラムの成人患者に対する ZX008 の有効性及び忍容性は、本プログラムの小児患者と同様であり、また、第 III 相プラセボ対照試験の結果と一致した。ZX008 の臨床開発計画での成人被験者の有効性は一貫しており、小児被験者と同様に、ZX008 は痙攣発作負荷に臨床的に意味のある良好な影響を与えた。1503 試験の新規の成人被験者を対象とした予備データでは、発作回数及びその他の評価項目（CGI-I を用いて評価）が大きく改善し、効果の持続性が明確に示された。

また、プラセボ対照試験（試験 1、試験 2 コホート 2）からの少数のデータセット（7 例）を用いて ZX008 群の成人被験者とプラセボ群の成人被験者を比較した結果、ZX008 群でプラセボ群に比べて有意かつ臨床的に意味のある痙攣発作回数の減少を示した。さらに、プラセボ対照試験でプラセボ群であった成人被験者が非盲検継続試験（1503 試験）に移行した場合、ZX008 の投与を開始した後に痙攣発作回数の大きな減少が認められた。

薬物動態

年齢に応じた PK の解析結果を 2.7.2.3.4.1 に示す。成人での ZX008 の有効性を、小児での有効性に基づいて PK と関連づけて推測すること、また、2.7.3.4.1.1 項に示す曝露量と有効性との関連に関する知見から推測することは可能である。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]）と一致するものである。

#### 2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

##### 2.7.3.4.1 米国及び EU での ZX008 の用法・用量

###### 2.7.3.4.1.1 薬物動態との関係

fenfluramine の曝露量、norfenfluramine の曝露量及び fenfluramine + norfenfluramine の曝露量と有効性（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）との関連を探索的に評価するために、曝露－反応解析を実施した。曝露－反応解析報告書（Institute for Clinical Pharmacodynamics [ICPD] Report 00445-4）を 5.3.3.5-4 に添付した。

曝露－反応解析に試験 1 及び試験 2 コホート 2 の 194 例（ZX008 群 110 例、プラセボ群 84 例）を含めた。ZX008 の各用量群の被験者数は同程度であり、試験 1 の ZX008 0.2 mg/kg/日群で 39 例、試験 2 コホート 2 の ZX008 0.5 mg/kg/日群で 35 例、試験 1 の ZX008 0.8 mg/kg/日群で 36 例であった。ZX008 の各用量群での定常状態の曝露量（fenfluramine、norfenfluramine、fenfluramine + norfenfluramine）の要約統計量を表 2.7.3-40 に示す。fenfluramine の曝露量及び fenfluramine + norfenfluramine の曝露量は、試験 2 コホート 2 の ZX008 0.5 mg/kg/日群で最も大きく、試験 1 の ZX008 0.2 mg/kg/日群で最も小さかった。試験 2 コホート 2 の ZX008 0.5 mg/kg/日群で最大の曝露量を示したことは、STP が fenfluramine のクリアランスに影響を及ぼしたためと考えられた。

表 2.7.3-40 薬物動態曝露量の要約統計量（曝露－反応解析対象集団）

| Variable                                      | Analyte             | Study 1                                    |                                            | Study 2 Cohort 2                           |
|-----------------------------------------------|---------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------|
|                                               |                     | ZX008 0.2 mg/kg/day<br>N = 39 <sup>a</sup> | ZX008 0.8 mg/kg/day<br>N = 36 <sup>a</sup> | ZX008 0.5 mg/kg/day<br>N = 35 <sup>b</sup> |
| Steady-State AUC <sub>0-24</sub><br>(ng·h/mL) | Fenfluramine        | 375 (32.9%)<br>338 (230 - 884)             | 1390 (43.5%)<br>1510 (374 - 2980)          | 3150 (80.3%)<br>3470 (489 - 15900)         |
|                                               | Norfenfluramine     | 220 (55.5%)<br>205 (72.0 - 687)            | 872 (52.1%)<br>842 (381 - 5200)            | 357 (42.9%)<br>345 (186 - 1080)            |
|                                               | Sum (FEN<br>+NFEN)  | 603 (39.8%)<br>566 (314 - 1570)            | 2310 (43.8%)<br>2410 (927 - 7000)          | 3660 (68.4%)<br>3880 (852 - 16800)         |
|                                               |                     |                                            |                                            |                                            |
| Steady-State C <sub>max</sub><br>(ng/mL)      | Fenfluramine        | 18.5 (29.2%)<br>16.8 (12.1 - 40.0)         | 68.0 (40.7%)<br>73.8 (16.0 - 136)          | 146 (71.2%)<br>156 (32.5 - 673)            |
|                                               | Norfenfluramine     | 9.60 (52.8%)<br>8.90 (3.45 - 28.8)         | 37.8 (49.9%)<br>36.5 (18.3 - 218)          | 15.1 (42.4%)<br>14.5 (8.04 - 45.6)         |
|                                               | Sum (FEN<br>+NFEN)  | 28.4 (36.0%)<br>26.6 (16.1 - 68.8)         | 108 (40.5%)<br>113 (39.0 - 303)            | 166 (62.3%)<br>173 (47.6 - 712)            |
|                                               |                     |                                            |                                            |                                            |
| Steady-State C <sub>min</sub><br>(ng/mL)      | Fenfluramine        | 12.6 (38.1%)<br>11.2 (6.99 - 33.3)         | 46.9 (48.5%)<br>50.8 (15.1 - 111)          | 116 (91.5%)<br>134 (11.6 - 649)            |
|                                               | Norfenfluramine     | 8.56 (59.8%)<br>7.97 (2.43 - 28.3)         | 34.1 (55.6%)<br>33.4 (12.7 - 215)          | 14.5 (43.7%)<br>13.6 (7.33 - 43.8)         |
|                                               | Sum<br>(FEN + NFEN) | 21.4 (45.1%)<br>20.0 (9.87 - 61.7)         | 82.9 (48.8%)<br>87.6 (30.4 - 278)          | 139 (75.4%)<br>151 (25.2 - 689)            |
|                                               |                     |                                            |                                            |                                            |

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; C<sub>min</sub> = minimum plasma drug concentration; CV = coefficient of variation; FEN = fenfluramine; ICPD = Institute for Clinical Pharmacodynamics; Max = maximum; Min = minimum; NFEN = norfenfluramine; PK = pharmacokinetic(s); STP = stiripentol.

Note: Summary statistics presented as geometric mean (CV%) and median (Min. – Max.).

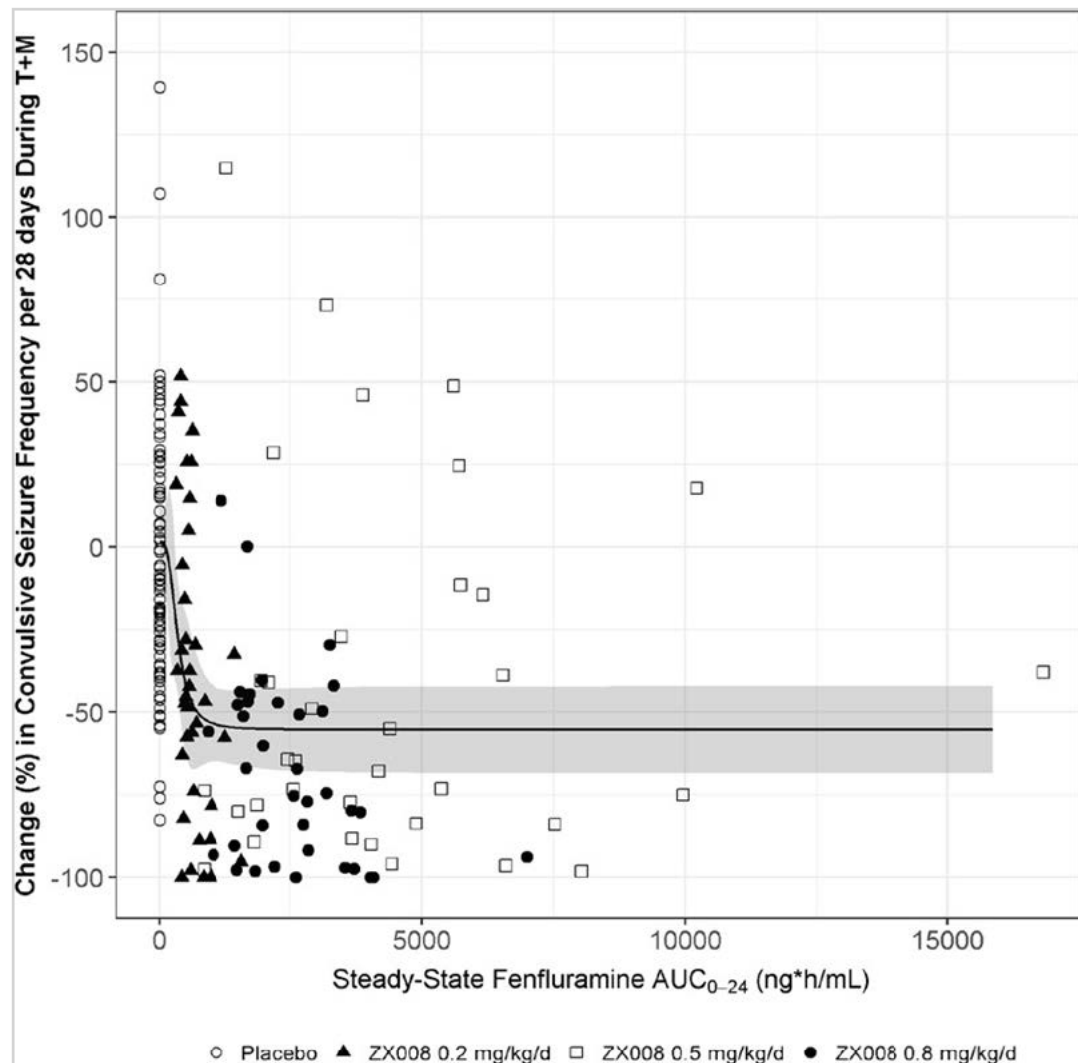
<sup>a</sup> 0.2 mg/kg/day group and 0.8 mg/kg/day group had a maximum of 30 mg/day ZX008 without STP.

<sup>b</sup> 0.5 mg/kg/day group had a maximum of 20 mg/day and STP as a concomitant medication; the values used for these summary statistics are extrapolated based on PK parameter estimates derived from concentrations drawn during the transition phase when subjects were received 0.2 mg/kg/day. Only those subjects who had been randomized to active treatment during are included.

Source: ICPD Report 00445-4 Table 3

T+M 期での fenfluramine の定常状態 AUC<sub>0-24</sub> と有効性（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）との関連を E<sub>max</sub> モデルから得た予測値とともに図 2.7.3-16 に示す。この図から、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。重要な点として、試験 1 で ZX008 0.2 mg/kg/日を投与され、曝露量が比較的小さい被験者でも統計学的に有意な痙攣発作回数の減少が認められた被験者（痙攣発作が完全消失した 3 例を含む）が多かった。この結果は、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、各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）を裏付けるものであった。

図 2.7.3-16 T+M 期での fenfluramine の定常状態  $AUC_{0-24}$  と痙攣発作回数（28 日間あたり）の変化率の散布図及び  $E_{max}$  モデルから得た予測値



Abbreviations:  $AUC_{0-24}$  = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours;  $E_{max}$  = maximum effect; ICPD = Institute for Clinical Pharmacodynamics; T+M = Titration + Maintenance.

Note: Data for one subject who received placebo and had a percent change of +435% and two subjects receiving 0.2 mg/kg/day who had percent changes of +198% and +165% are excluded from the above plot for visualization purposes. Points are observations, solid line and shaded region represent the mean (90% confidence interval) predicted values from the  $E_{max}$  model.

Source: ICPD Report 00445-4 Figure 4

#### 2.7.3.4.1.2 試験 1 の有効性の結果

試験 1 の結果は、曝露－反応解析の結果と一致しており、主要評価項目で用量反応性が認められ、ZX008 0.8 mg/kg/日群の痙攣発作回数の減少は ZX008 0.2 mg/kg/日群に比べて大きかった。特筆すべき点は、ZX008 0.8 mg/kg/日群及び ZX008 0.2 mg/kg/日群のいずれもプラセボ群に比べて痙攣発作回数が統計学的に有意に減少したことであった。これらの解析結果は、申請する ZX008 の投与アルゴリズム（すなわち、0.2 mg/kg/日で投与を開始し、その後、各患者の反応に応じて、効果が認められるまで用量を漸増する方法）を裏付けるものである。

**2.7.3.4.1.3 米国及び EU で承認された ZX008 の用法・用量**

米国添付文書に記載された ZX008（商品名：Fintepla）の用法・用量は以下のとおりである（なお、Fintepla の用量は fenfluramine [フリー体] 含量を記載している）：

- 初回の開始用量及び維持用量は 0.1 mg/kg 1 日 2 回とし、有効性及び忍容性に基づき週 1 回増量可能である。
- スチリペントールを併用していない患者で、FINTEPLA の 0.1 mg/kg 1 日 2 回投与に忍容性があり、さらなる発作の減少が必要な場合は、推奨される最大維持用量 0.35 mg/kg 1 日 2 回（1 日最大投与量 26 mg）まで増量することでベネフィットが期待できる。
- スチリペントール及びクロバザムを併用している患者で、FINTEPLA の 0.1 mg/kg 1 日 2 回投与に忍容性があり、さらなる発作の減少が必要な場合は、推奨される最大維持用量 0.2 mg/kg 1 日 2 回（1 日最大投与量 17 mg）まで増量することでベネフィットが期待できる。

欧州製品概要に記載された ZX008（商品名：Fintepla）の用法・用量は以下のとおりである（なお、Fintepla の用量は fenfluramine [フリー体] 含量を記載している）：

**スチリペントールを投与していない患者**

初回用量は 0.1 mg/kg 1 日 2 回（0.2 mg/kg/日）とする。

7 日間投与後、fenfluramine に忍容性があり、かつ発作の減少を必要とする患者に対して、0.2 mg/kg 1 日 2 回（0.4 mg/kg/日）に増量することができる。

さらに 7 日間投与後、fenfluramine に忍容性があり、かつ発作の減少を必要とする患者に対して、推奨維持用量である 0.35 mg/kg 1 日 2 回（0.7 mg/kg/日）に増量することができる。

急速な増量を必要とする患者に対して、4 日ごとに用量を増量することができる。

最高 1 日用量は 26 mg（13 mg 1 日 2 回、すなわち 6.0 mL 1 日 2 回）を超えないこととする。

**スチリペントールを投与している患者**

初回用量は 0.1 mg/kg 1 日 2 回（0.2 mg/kg/日）とする。

7 日間後、fenfluramine に忍容性があり、かつ発作の減少を必要とする患者に対して、推奨維持用量である 0.2 mg/kg 1 日 2 回（0.4 mg/kg/日）に増量することができる。

急速な増量を必要とする患者に対して、4 日ごとに用量を増量することができる。

最高 1 日用量は 17 mg（8.6 mg 1 日 2 回、すなわち 4.0 mL 1 日 2 回）を超えないこととする。

#### 2.7.3.4.2 本邦での ZX008 の用法・用量

##### 2.7.3.4.2.1 民族間の比較試験（1803 試験）

1803 試験は、第 I 相 DDI 試験（民族間の比較試験）であり、日本人及び白人の健康成人を対象に、定常状態の STP レジメン（STP/CLB）併用下及び非併用下で ZX008 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。その結果、ZX008 を STP レジメン（STP/CLB）併用下又は非併用下で投与したときの 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であることが示された（2.7.2.2.1.1）。この結果から、海外臨床データを日本人患者に外挿することが可能であり、米国及び EU の推奨用法・用量は日本人患者に対しても臨床的に適切であると考えられる。

##### 2.7.3.4.2.2 日本人の有効性の結果（試験 3）

試験 1 の結果と同様に、試験 3 の結果でも主要評価項目で用量反応性が認められ、ZX008 0.8 mg/kg/日群の痙攣発作回数の減少は ZX008 0.2 mg/kg/日群に比べて大きかった。また、ZX008 0.8 mg/kg/日群及び ZX008 0.2 mg/kg/日群のいずれもプラセボ群に比べて痙攣発作回数が統計学的に有意に減少した。試験 3 の日本人被験者の有効性結果は、試験 3 の全体集団とおおむね同様であった。これらの結果から、申請する ZX008 の投与アルゴリズム（すなわち、0.2 mg/kg/日で投与を開始し、その後、各患者の反応に応じて、効果が認められるまで用量を漸増する方法）が裏付けられた。

##### 2.7.3.4.2.3 本邦で申請する ZX008 の用法・用量

本邦で申請する ZX008 の用法・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ツール（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。

#### 2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

1503 試験は、ドラベ症候群患者を対象に ZX008 を非盲検下で投与したときの、ZX008 の長期安全性及び有効性を評価するために実施された。ZX008 の用量を fenfluramine hydrochloride として 0.2～0.8 mg/kg/日の範囲で調整可能とした。すべての被験者に対して、非盲検継続投与期の最初の 1 ヶ月間、ZX008 0.2 mg/kg/日を投与し、本用量の有効性を評価した。ZX008 0.2 mg/kg/日を 1 ヶ月間投与した後は、治験責任医師の判断に従って、各被験者の有効性、安全性及び忍容性に応じて、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（最高 30 mg/日）、STP 併用下で 0.5 mg/kg/日（最高 20 mg/日）とした。

##### 2.7.3.5.1 LTE-DB 解析対象集団（1503 試験の外国人を対象とした中間解析）

1503 試験の外国人を対象とした中間解析（データカットオフ日：2018 年 3 月 13 日）では、データカットオフ時点までに 232 例が本試験に組み入れられ、ZX008 を 1 回以上投与された。こ

これらの被験者は本試験の組入れ基準を満たしていた。232 例のうち、110 例が試験 1 から、48 例が試験 2 コホート 2 から、16 例が試験 2 コホート 1 から、58 例が試験 3 から 1503 試験に移行していた。全 232 例が 1 ヶ月以上の発作日誌データを有していたため、mITT 集団に含まれた。mITT 集団の有効性の結果は 2.7.3.2.1.4 項に簡潔に記述し、その詳細については 1503 試験中間報告書（2018 年）に示した。

本項では、ISE の LTE-DB 解析対象集団を対象とした 1503 試験の有効性の結果を、コア試験の投与群別に示す。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 1503 試験に組み入れられ、1 ヶ月以上の発作日誌データを有する被験者 158 例（試験 1 から移行した被験者 110 例、試験 2 コホート 2 から移行した被験者 48 例）が含まれた。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、これらの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。

#### 2.7.3.5.1.1 試験対象集団

LTE-DB 解析対象集団を対象とした 1503 試験の人口統計学的特性及びベースライン特性を ISE Table DE21 に示す。なお、ベースラインの人口統計学的特性のデータ（年齢、体重など）は、コア試験開始時点のものである。ベースライン特性は、LTE-DB 解析対象集団と ISE-DB-mITT 集団で同様であった。LTE-DB 解析対象集団の年齢の平均値（SD）は 9.2（4.77）歳であり、範囲は 2～19 歳であった。過半数の被験者が 6 歳以上（73.4%）、男性（57.0%）であった。また、報告された被験者の多くが白人（76.6%）であった。

#### 2.7.3.5.1.2 被験者の内訳

LTE-DB 解析対象集団を対象とした、データカットオフ時点（2018 年 3 月 13 日）までの 1503 試験の被験者の内訳を表 2.7.3-41 に示す。データカットオフ時点までに本試験を中止した被験者は 158 例中 19 例（12.0%）であった。19 例の試験中止理由の内訳は、有効性の欠如（13/19 例 [68.4%]）、被験者の希望（2/19 例 [10.5%]）、有害事象発現、死亡（SUDEP）、医師の判断及びその他（各 1/19 例 [5.3%]）であった。1503 試験の投与期間が拡大されて最長 3 年間の投与が可能となったため、データカットオフ時点で本試験を完了した被験者はいなかった。

表 2.7.3-41 1503 試験の被験者の内訳（LTE-DB 解析対象集団）

|                                          | Treatment Group in Feeder Study |                                   |                                        |                                   | Total<br>(N = 158)<br>n (%) |
|------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------|
|                                          | Placebo<br>(N = 64)<br>n (%)    | ZX008 0.2 mg<br>(N = 38)<br>n (%) | ZX008 0.5 mg +STP<br>(N = 21)<br>n (%) | ZX008 0.8 mg<br>(N = 35)<br>n (%) |                             |
| Enrolled, n                              | 64                              | 38                                | 21                                     | 35                                | 158                         |
| Subjects discontinued trial early        | 10 (15.6%)                      | 4 (10.5%)                         | 3 (14.3%)                              | 2 (5.7%)                          | 19 (12.0%)                  |
| Reasons for early trial discontinuation: |                                 |                                   |                                        |                                   |                             |
| Adverse Event                            | 1 (1.6%)                        | 0                                 | 0                                      | 0                                 | 1(0.6%)                     |
| Death (SUDEP)                            | 0                               | 0                                 | 1 (4.8%)                               | 0                                 | 1 (0.6%)                    |
| Lack of Efficacy                         | 8 (12.5%)                       | 3 (7.9%)                          | 2 (9.5%)                               | 0                                 | 13(8.2%)                    |
| Other                                    | 0                               | 0                                 | 0                                      | 1 (2.9%)                          | 1 (0.6%)                    |
| Physician Decision                       | 1 (1.6%)                        | 0                                 | 0                                      | 0                                 | 1 (0.6%)                    |
| Withdrawal by Subject                    | 0                               | 1 (2.6%)                          | 0                                      | 1 (2.9%)                          | 2 (1.3%)                    |
| Subjects Ongoing                         | 54 (84.4%)                      | 34 (89.5%)                        | 18 (85.7%)                             | 33 (94.3%)                        | 139 (88.0%)                 |

Abbreviations: DB = double-blind; ISE = Integrated Summary of Efficacy; LTE = long-term efficacy; STP = stiripentol; SUDEP = sudden unexpected death in epilepsy.

Source: ISE Table DB12

## 2.7.3.5.1.3 有効性の結果

LTE-DB 解析対象集団を対象に、非盲検継続投与期を通じた ZX008 の実投与量 (mg/kg/日) 別の被験者数及び投与期間を表 2.7.3-42 に示す。投与期間 (平均値) が最も長かった実投与量のカテゴリーは、ZX008 0.6~0.8 mg/kg/日であった。非盲検継続投与期の 1 日投与量の平均値 (SD) は、15.2 (7.23) mg/日であった (ISE Table LTE14)。

表 2.7.3-42 1503 試験での実投与量別の投与期間の要約統計量 (LTE-DB 解析対象集団)

|                                            | Subjects who were dosed in both Double-blind and OLE Periods (N = 158) |                        |                      |
|--------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|------------------------|----------------------|
|                                            | 0.2 to < 0.4 mg/kg/day                                                 | 0.4 to < 0.6 mg/kg/day | 0.6 to 0.8 mg/kg/day |
| Number of unique subjects (%) <sup>a</sup> | 157 (100%)                                                             | 131 (100%)             | 88 (100%)            |
| Duration of time on dose (days)            |                                                                        |                        |                      |
| Mean                                       | 75.59                                                                  | 94.95                  | 136.47               |
| Standard deviation                         | 106.209                                                                | 83.797                 | 105.328              |
| Minimum                                    | 2.0                                                                    | 1.0                    | 22.0                 |
| Lower Quartile                             | 28.00                                                                  | 30.00                  | 35.50                |
| Median                                     | 32.00                                                                  | 63.00                  | 105.50               |
| Upper Quartile                             | 59.00                                                                  | 149.00                 | 199.50               |
| Maximum                                    | 639.0                                                                  | 473.0                  | 460.0                |

Abbreviations: DB = double-blind; ISE = Integrated Summary of Efficacy; LTE = long-term efficacy; OLE = open-label extension.

<sup>a</sup> A subject could be in multiple dosing categories as their dose may be altered anytime as the clinician deems appropriate.

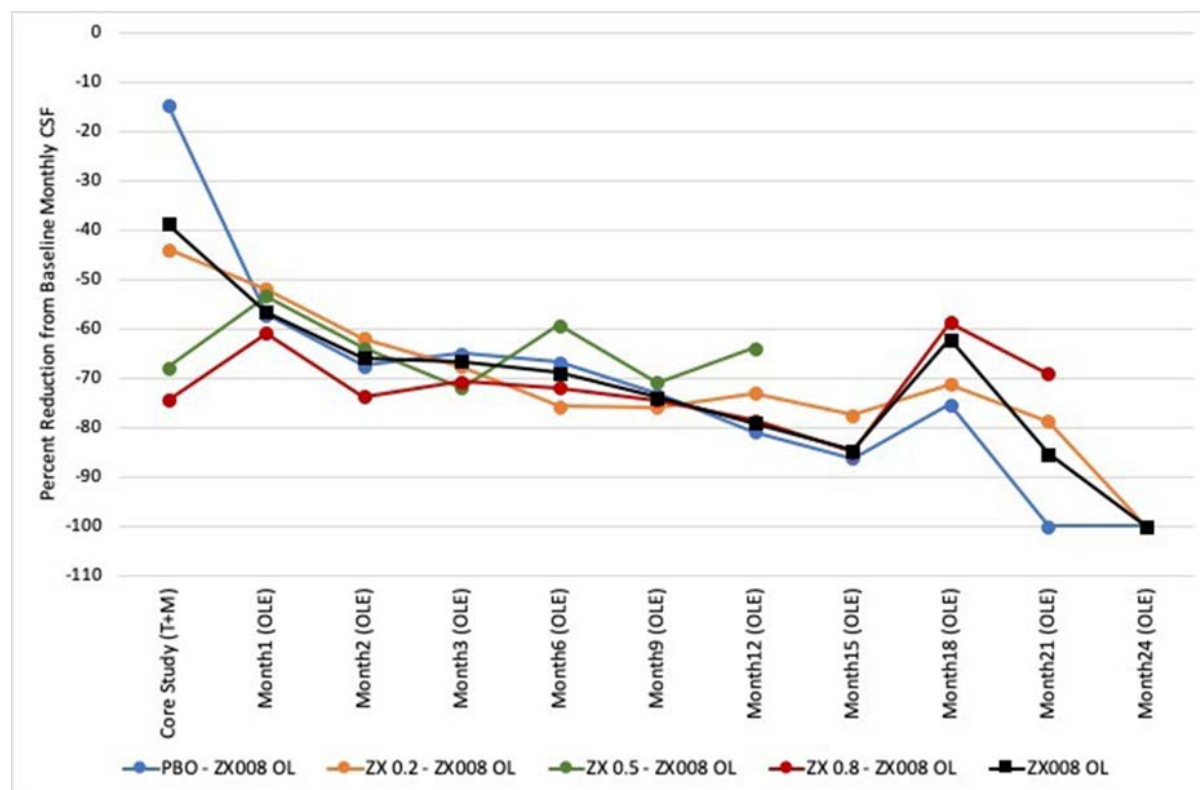
Source: ISE Table LTE15

有効性の主な評価項目は、非盲検継続投与期の痙攣発作回数 (28 日間あたり) のコア試験ベースラインからの変化であった。二重盲検である試験 1 及び試験 2 コホート 2 から移行したすべての被験者は、移行期に盲検下で ZX008 の用量が 0.2 mg/kg/日となるように調整された。用量調整の方法は、ZX008 0.5 mg/kg/日又は ZX008 0.8 mg/kg/日からの漸減投与、プラセボからの漸増投与及び ZX008 0.2 mg/kg/日からの用量変更なしのいずれかであった。コア試験の移行期は、1503 試験でドラベ症候群患者に対する ZX008 0.2 mg/kg/日の有効性を評価するために設定された。ただし、コア試験で 0.2 mg/kg/日より高用量を投与されていた被験者は移行期に低用量へ漸減するため、発作が再発する可能性が考えられた。

LTE-DB 集団を対象とした非盲検継続投与期の痙攣発作回数 (28 日間あたり) を、非盲検継続投与期のすべての被験者及びコア試験の投与群 (プラセボ群、ZX008 0.2 mg/kg/日群、0.5 mg/kg/日群、0.8 mg/kg/日群) 別に ISE Table LTD11 に示す。コア試験ベースラインの痙攣発作回数 (28 日間あたり) の中央値は全体で 20.0 回であり、コア試験の投与群別では、プラセボ群で 24.3 回、ZX008 0.2 mg/kg/日群で 17.4 回、ZX008 0.5 mg/kg/日群で 20.0 回、ZX008 0.8 mg/kg/日群で 15.5 回であった。非盲検継続投与期 (Month 1~最終来院時 [すなわち、試験終了来院時、早期中止来院時、又は中間解析での最終来院時]) の痙攣発作回数 (28 日間あたり) の中央値は 6.0 回、コア試験ベースラインからの変化率の中央値は-62.9%であり、コア試験ベースラインからの統計学的に有意な減少が認められた ( $p < 0.001$ )。同様に、Month 2~最終来院時の痙攣発作回数 (28 日間あたり) の中央値は 5.7 回、コア試験ベースラインからの変化率の中央値は-63.4%であり、コア試験ベースラインからの統計学的に有意な減少が認められた ( $p < 0.001$ )。

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 ヶ月間ごとに 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が 22～24 ヶ月間経過した被験者は 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（図 2.7.3-17、ISE Table LTD11）。

図 2.7.3-17 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（LTE-DB 解析対象集団）



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

Source: ISE Figure 21

LTE-DB 解析対象集団を対象とした非盲検継続投与期の 25%以上レスポonder率、50%以上レスポonder率及び 75%以上レスポonder率を、非盲検継続投与期の ZX008 の実投与量（10 mg/日未満、10 mg/日以上 15 mg/日未満、15 mg/日以上）別に算出した（表 2.7.3-43）。非盲検継続投与期のレスポonder率は、コア試験で報告されたレスポonder率と同程度であった。

また、LTE-DB 解析対象集団を対象として、非盲検継続投与期に痙攣発作が完全消失（発作回数 0 回）又はほぼ消失（発作回数 1 回以下）した被験者数も評価した。痙攣発作の完全消失は 4 例に認められ、これらの被験者の非盲検継続投与期間は 67～545 日であった。痙攣発作のほぼ消失は 1 例に認められ、本被験者の非盲検継続投与期間は 215 日であった（ISE Table 44）。痙攣発作が完全消失した 4 例のうち、1 例（コア試験の ZX008 0.2 mg/kg/日群）は T+M 期及び非盲検継続

続投与期ともに痙攣発作が完全消失し、別の1例（コア試験の ZX008 0.2 mg/kg/日群）は T+M 期に痙攣発作がほぼ消失し、非盲検継続投与期に痙攣発作が完全消失した。非盲検継続投与期に痙攣発作が完全消失又はほぼ消失した被験者のうち上記2例以外の被験者については、1例（コア試験の ZX008 0.8 mg/kg/日群）は T+M 期に発作回数が118回であったが、非盲検継続投与期には0回であり、1例（コア試験のプラセボ群）は T+M 期に発作回数が15回であったが、非盲検継続投与期に0回であり、1例（コア試験の ZX008 0.2 mg/kg/日群）は T+M 期で痙攣発作が完全消失し、非盲検継続投与期で発作回数が1回であった。

**表 2.7.3-43 非盲検継続投与期での実投与量別の 25%以上レスポnder率、50%以上レスポnder率、75%以上レスポnder率（LTE-DB 解析対象集団）**

|              | < 10 mg<br>(N = 47) | ≥ 10 mg to < 15 mg<br>(N = 35) | ≥ 15 mg<br>(N = 76) |
|--------------|---------------------|--------------------------------|---------------------|
| ≥ 25%: n (%) | 38 (80.9%)          | 26 (74.3%)                     | 59 (77.6%)          |
| 95% CI*      | 66.7%, 90.9%        | 56.7%, 87.5%                   | 66.6%, 86.4%        |
| ≥ 50%: n (%) | 33 (70.2%)          | 23 (65.7%)                     | 44 (57.9%)          |
| 95% CI*      | 55.1%, 82.7%        | 47.8%, 80.9%                   | 46.0%, 69.1%        |
| ≥ 75%: n (%) | 23 (48.9%)          | 15 (42.9%)                     | 26 (34.2%)          |
| 95% CI*      | 34.1%, 63.9%        | 26.3%, 60.6%                   | 23.7%, 46.0%        |

Abbreviations: CI = confidence interval; DB = double-blind; ISE = Integrated Summary of Efficacy; LTE = long-term efficacy.

\* CI = Exact Clopper-Pearson CI

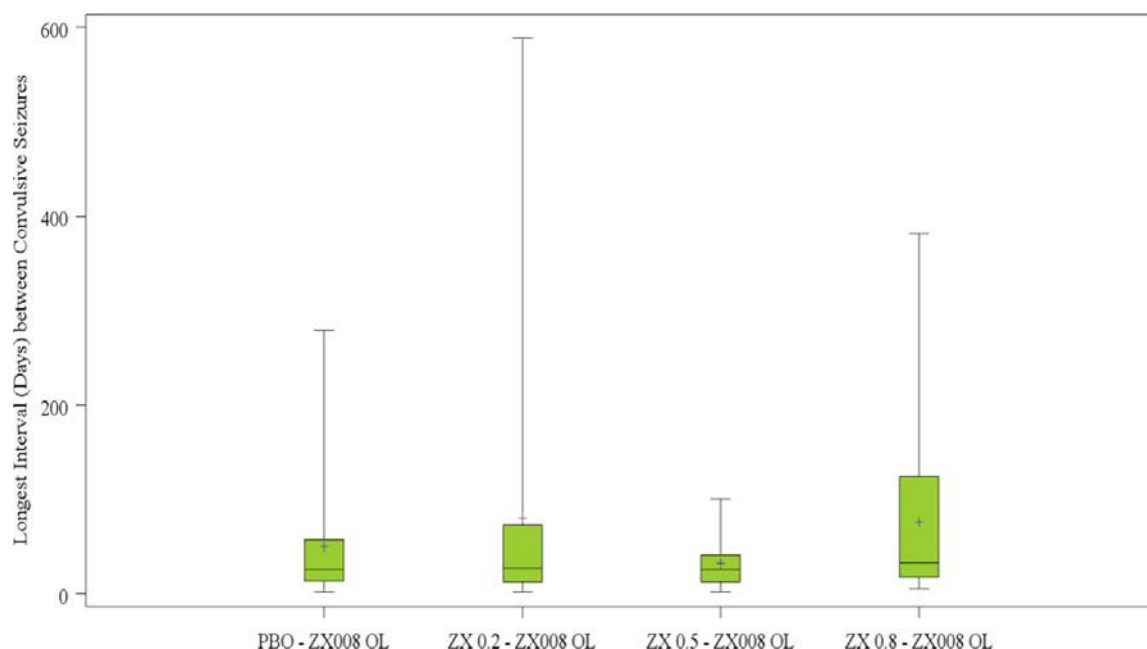
Source: ISE Table LTE24

ドラベ症候群患者（特に、コア試験に組み入れられた被験者のような、過去に2種類以上の抗てんかん薬で効果が認められず、多剤療法を受けており、発作負荷が高い難治性の患者）では、痙攣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。しかし、痙攣発作の最長無発作期間は、発作消失と密接に関連している。痙攣発作の無発作期間を延長することは、関連する併存疾患及びSUDEPのリスク軽減に意義のある影響を与えるとともに、QOLにも意義のある影響を与えるものと考えられる。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（Farrell 2016）。また、反復性の痙攣発作は予後不良と関連しており、SUDEPの主要危険因子として確認されている（Harden 2017）。

LTE-DB 解析対象集団を対象とした、非盲検継続投与期での痙攣発作の最長無発作期間の箱ひげ図を図 2.7.3-18 に示す。非盲検継続投与期での痙攣発作の最長無発作期間の75パーセンタイル値は、約6～18週（41.0日 [コア試験の ZX008 0.5 mg/kg/日群] ～124.0日 [コア試験の ZX008 0.8 mg/kg/日群]）であり、最大値は589日であった。非盲検継続投与期での痙攣発作の最長無発作期間の中央値（最小値、最大値）は、コア試験のプラセボ群で25.5（2、279）日、ZX008 0.2 mg/kg/日群で27.0（2、589）日、ZX008 0.5 mg/kg/日群で25.0（2、100）日、ZX008 0.8 mg/kg/日群で33.0（5、382）日であった。特筆すべき点として、非盲検継続投与期での痙攣発作の最長無発作期間の中央値が、コア試験のプラセボ群とコア試験の ZX008 の各用量群との間で同程度であった。また、非盲検継続投与期での痙攣発作の最長無発作期間の中央値は、コ

ア試験のいずれの用量群でも約 1 ヶ月（25～33 日）であった（ISE Table LTE31）。75 パーセントイル値の結果から、多くの被験者で痙攣発作の無発作期間が 1 ヶ月を大きく超えていることが示された。

**図 2.7.3-18 非盲検継続投与期での痙攣発作の最長無発作期間の箱ひげ図  
（LTE-DB 解析対象集団）**



Abbreviations: DB = double-blind; ISE = Integrated Summary of Efficacy; LTE = long-term efficacy; OL = open-label; PBO = placebo.

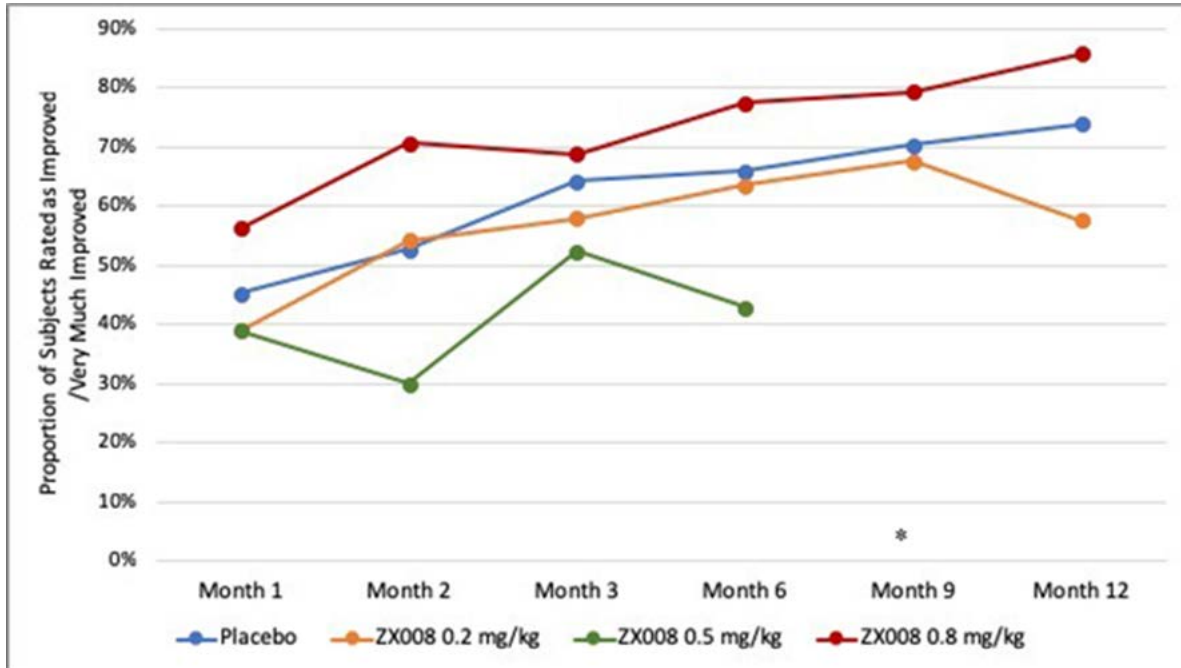
Source: ISE Figure LTE32

非盲検継続投与期の Month 1、Month 2 及び Month 3、その後は 3 ヶ月ごとに、CGI-I の評価を実施した。LTE-DB 解析対象集団を対象とした CGI-I の結果を、コア試験の投与群別に ISE Table LTE51（親／介護者による評価）及び ISE Table LTE52（治験責任医師による評価）に示す。非盲検継続投与期の最初の 12 ヶ月間に 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」）と評価された被験者の割合を図 2.7.3-19（親／介護者による評価）及び図 2.7.3-20（治験責任医師による評価）に示す（注：コア試験の ZX008 0.5 mg/kg/日群の Month 12 のデータは、データカットオフ時点で親／介護者及び治験責任医師による評価結果が得られなかったこと、また、コア試験の各投与群の Month 12 より後のデータは、評価例数が 15 例未満であることから、これらの図に含まれなかった）。

非盲検継続投与期で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。非盲検継続投与期の Month 12 に親／介護者が CGI-I で臨床的に意味のある改善と評価した被験者の割合は、コア試験のプラセボ群で 73.9%（17/23 例）、ZX008 0.2 mg/kg/日群で 57.7%（15/26 例）、ZX008 0.8 mg/kg/日群で 85.7%（18/21 例）であった。非盲検継続投与期の Month 12 に治験責任医師が CGI-I で臨床的に意味のある改善と評価した被験者の割合は、コア試験のプラセボ群で

77.3% (17/22 例)、ZX008 0.2 mg/kg/日群で 84.0% (21/25 例)、ZX008 0.8 mg/kg/日群で 87.0% (20/23 例) であった。

図 2.7.3-19 非盲検継続投与期に親／介護者が CGI-I で「著明改善」又は「中等度改善」と評価した被験者の割合 (LTE-DB 解析対象集団)

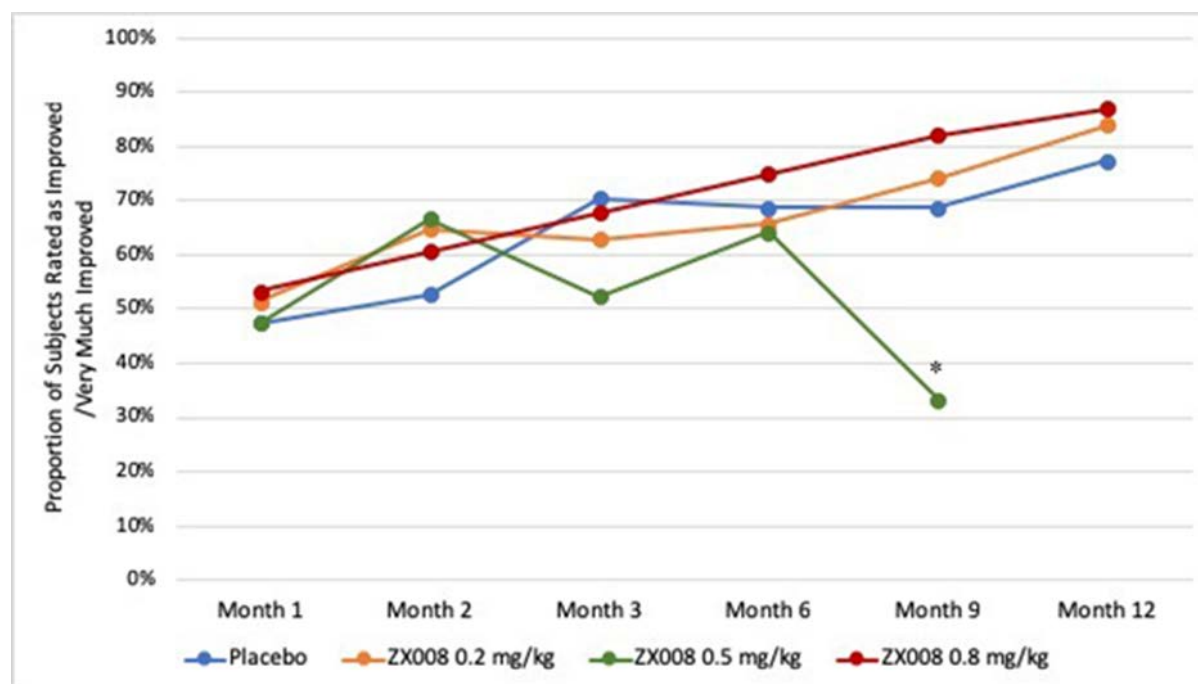


Abbreviations: CGI-I = Clinical Global Impression – Improvement; DB = double-blind; ISE = Integrated Summary of Efficacy; LTE = long-term efficacy.

\*n = 3 at Month 9 for ZX008 0.5 mg/kg/day; 2/3 rated as minimally improved, 1/3 rated as no change

Source: ISE Figure 25

図 2.7.3-20 非盲検継続投与期に治験責任医師が CGI-I で「著明改善」又は「中等度改善」と評価した被験者の割合（LTE-DB 解析対象集団）



Abbreviations: CGI-I = Clinical Global Impression – Improvement; DB = double-blind; ISE = Integrated Summary of Efficacy; LTE = long-term efficacy.

\*n = 3 at Month 9 for ZX008 0.5 mg/kg/day; 1/3 rated as much improved, 2/3 rated as minimally improved

Source: ISE Figure 26

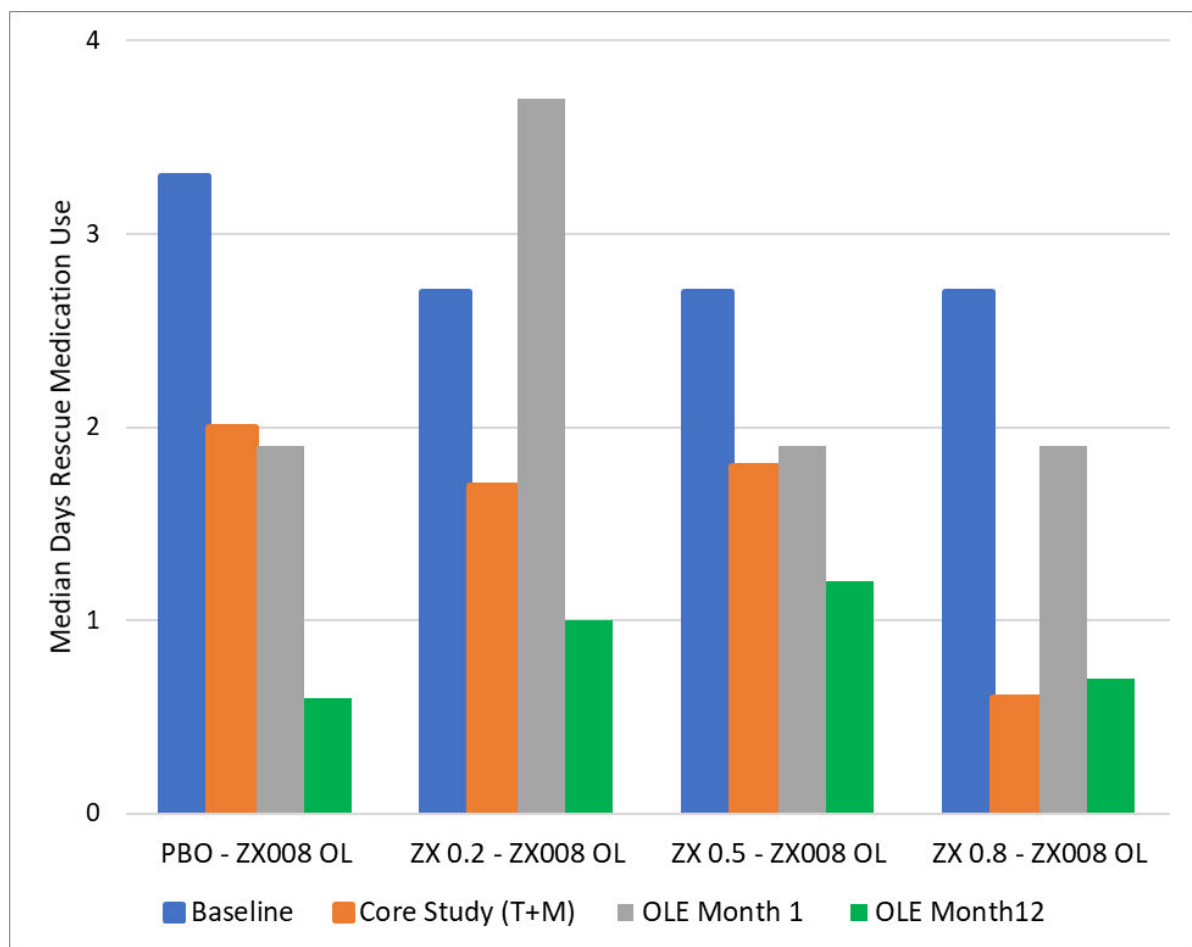
LTE-DB 解析対象集団を対象として、非盲検継続投与期に被験者及び家族の QOL を QOLCE（ISE Table LTE53）、PedsQL（ISE Table LTE54）及び PedsQL 家族への影響モジュール（ISE Table LTE 55）を用いて評価した。1503 試験は継続中であるため、データカットオフ時点までの参加期間が被験者ごとに異なることには留意が必要であるが、QOLCE の結果から、コア試験のいずれの投与群でも全般的な健康項目、QOL 項目及び QOL 全体スコアにコア試験ベースラインからの改善傾向が認められた。PedsQL の結果では、コア試験の ZX008 0.2 mg/kg/日群及び ZX008 0.8 mg/kg/日群で、心理社会的健康サマリースコア、身体的健康サマリースコア及び合計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た。PedsQL 家族への影響モジュールの結果では、コア試験の投与群のいずれも親の HRQOL スコア及び PedsQL 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た。以上の結果を総合すると、これらの評価項目で良好な成績が得られたことから、発作コントロールを維持することによって QOL に良好な影響がもたらされることが裏付けられ、痙攣発作の減少という ZX008 のベネフィットの継続が QOL を改善させることが示された。

#### 2.7.3.5.1.4 レスキュー薬の使用状況

レスキュー薬を使用した被験者数及びレスキュー薬を使用した日数も評価した。プラセボを投与された被験者に比べて ZX008 を投与された被験者でレスキュー薬の使用が減少することは、ZX008 が発作回数だけではなく発作期間や重症度にも効果を及ぼすことを示し、有効性の追加

の指標となることも考えられる。T+M 期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 (ISE Table LTE41)。T+M 期のレスキュー薬使用日数 (28 日間あたり) は ZX008 0.8 mg/kg/日群でプラセボ群に比べて統計学的に有意に少なかった ( $p=0.021$ ) (ISS Table ET11)。LTE-DB 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のレスキュー薬使用日数を図 2.7.3-21 に示す。レスキュー薬の使用傾向を評価したところ、ZX008 の長期投与に伴ってレスキュー薬使用日数は減少することが示された。コア試験のいずれの投与群でも、非盲検継続投与期のレスキュー薬使用日数は Month 1 に比べて Month 12 で数値的に少なかった。

図 2.7.3-21 T+M 期及び非盲検継続投与期のレスキュー薬使用日数の中央値 (LTE-DB 解析対象集団)



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

Source: ISE Figure 24

### 2.7.3.5.2 1503 試験の日本人を対象とした中間解析

#### 2.7.3.5.2.1 試験対象集団

1503 試験の日本人被験者を対象とした人口統計学的特性及びベースライン特性を 1503 試験中間報告書（20 年）Table 12 に示す。本試験組入れ時の年齢の平均値（SD）は 12.7（5.06）歳であり、範囲は 2～19 歳であった。すべての被験者がアジア人であり、過半数の被験者が 6～18 歳以下（84.6%）、女性（61.5%）であった。

#### 2.7.3.5.2.2 被験者の内訳

データカットオフ時点（20 年 月 日）までに組み入れられた日本人被験者（全例がコア試験の試験 3 から移行）の内訳を表 2.7.3-44 に示す。データカットオフ時点までに 13 例の日本人被験者が本試験に組み入れられ、ZX008 を 1 回以上投与された。データカットオフ時点までに本試験を中止した被験者はおらず、本試験を完了した被験者もいなかった。

**表 2.7.3-44 1503 試験の被験者の内訳（組入れ被験者集団、1503 試験の日本人を対象とした中間解析）**

|                                   | ZX008 OLE (N=13)<br>n (%) |
|-----------------------------------|---------------------------|
| Enrolled                          | 13                        |
| Subjects Discontinued Trial Early | 0 (0.0)                   |
| Completed Study <sup>a</sup>      | 0 (0.0)                   |

Abbreviations: CSR = clinical study report; OLE = open-label extension.

<sup>a</sup> Study is an ongoing open-label extension. No subject has completed the study to date.

Note: Percentages for summaries where only a total column is present use number of enrolled subjects as the denominator.

Source: Study 1503 20 CSR Table 14.1.1.1.1

#### 2.7.3.5.2.3 有効性の結果

安全性解析対象集団を対象に、実投与量別（mg/kg/日）及び投与期間別の ZX008 を投与された被験者数を表 2.7.3-45 に示す。投与期間全体の実投与量別の被験者の内訳は、0 mg/kg/日超 0.2 mg/kg/日以下が 13 例（100%）、0.2 mg/kg/日超 0.4 mg/kg/日以下が 7 例（54%）、0.4 mg/kg/日超 0.6 mg/kg/日以下が 4 例（31%）、0.6 mg/kg/日超 0.8 mg/kg/日以下が 2 例（15%）であった。また、非盲検継続投与期での ZX008 の投与期間の平均値（SD）は 177.8（97.81）日であった（1503 試験中間報告書 [20 年] Table 14.1.5.1.3）。

**表 2.7.3-45 実投与量別 (mg/kg/日) 及び投与期間別の ZX008 を投与された被験者数  
(安全性解析対象集団、1503 試験の日本人を対象とした中間解析)**

| Duration(Months)           | Number of Subjects <sup>a</sup> Receiving ZX008 |                  |                  |                  |           |     |
|----------------------------|-------------------------------------------------|------------------|------------------|------------------|-----------|-----|
|                            | Actual Daily Dose (mg/kg) <sup>b</sup>          |                  |                  |                  | Any Dose  |     |
|                            | > 0 to 0.2 (n)                                  | > 0.2 to 0.4 (n) | > 0.4 to 0.6 (n) | > 0.6 to 0.8 (n) | Total (N) | %   |
| ≤ 1                        | 4                                               | 5                | 1                | 1                | 7         | 54  |
| > 1 to ≤ 2                 | 0                                               | 1                | 0                | 0                | 1         | 8   |
| > 2 to ≤ 3                 | 2                                               | 0                | 0                | 0                | 2         | 15  |
| > 3 to ≤ 4                 | 3                                               | 0                | 1                | 0                | 4         | 31  |
| > 4 to ≤ 5                 | 1                                               | 1                | 1                | 0                | 3         | 23  |
| > 5 to ≤ 6                 | 0                                               | 0                | 0                | 1                | 1         | 8   |
| > 6 to ≤ 7                 | 1                                               | 0                | 0                | 0                | 1         | 8   |
| > 7 to ≤ 8                 | 0                                               | 0                | 1                | 0                | 1         | 8   |
| > 8 to ≤ 9                 | 2                                               | 0                | 0                | 0                | 2         | 15  |
| > 9 to ≤ 10                | 0                                               | 0                | 0                | 0                | 0         | —   |
| > 10 to ≤ 11               | 0                                               | 0                | 0                | 0                | 0         | —   |
| > 11 to ≤ 12               | 0                                               | 0                | 0                | 0                | 0         | —   |
| > 12 to ≤ 18               | 0                                               | 0                | 0                | 0                | 0         | —   |
| Total (Any Duration) n (%) | 13 (100)                                        | 7 (54)           | 4 (31)           | 2 (15)           | 13 (100)  | 100 |

Abbreviations: CSR = clinical study report.

<sup>a</sup> The times on a particular dosage may not be concurrent. The tabulated frequency in a given cell is the number of subjects whose exposure duration is in that row, and whose assigned dosage over the entire treatment period falls in the specified column. The duration endpoints, in days, are 30, 60, 90, 120, ..., 330, 360.

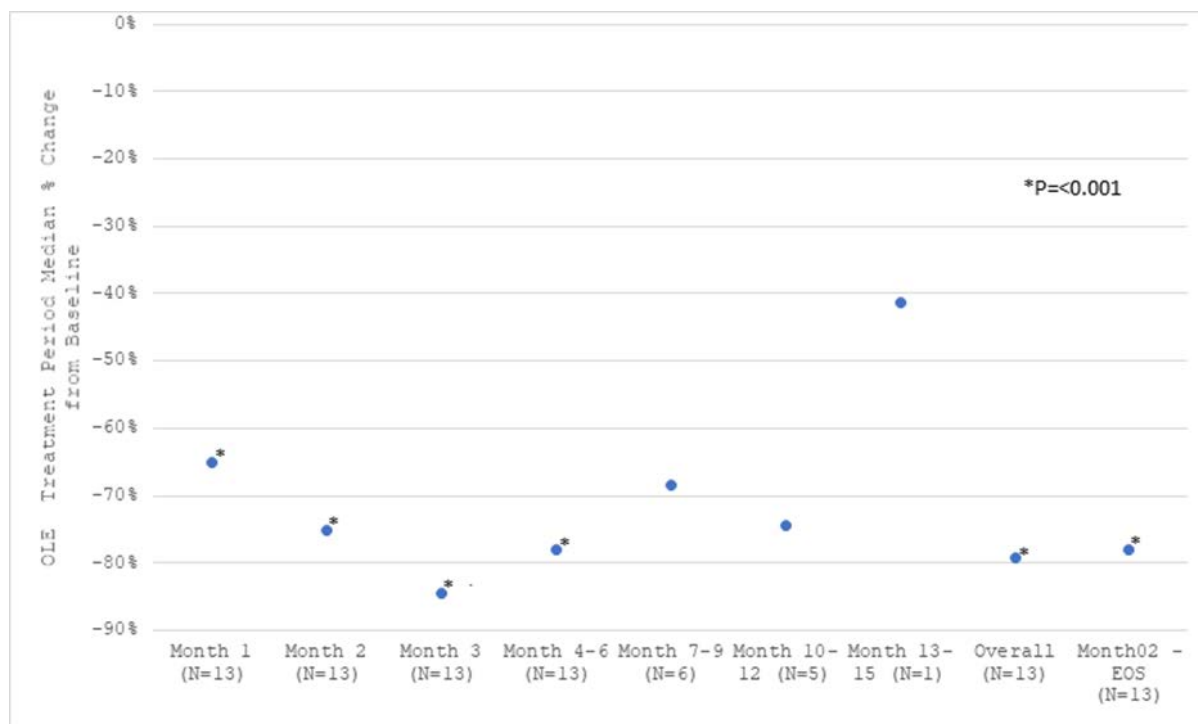
<sup>b</sup> The actual dosage in mg/day assigned by the investigator over the course of the study.

Source: Study 1503 2017 CSR Table 14.1.5.1.10.2

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) の中央値は 3.9 回、コア試験ベースラインからの変化率の中央値は-79.3%であり、統計学的に有意なベースラインからの減少が認められた ( $p < 0.001$ )。同様に、非盲検継続投与期の Month 2～最終来院時の痙攣発作回数 (28 日間あたり) の中央値は 3.9 回、コア試験ベースラインからの変化率の中央値は-77.9%であり、コア試験ベースラインからの統計学的に有意な減少が認められた ( $p < 0.001$ ) (1503 試験中間報告書 (2017 年) Table 14.2.1.1.6)。

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 ヶ月間ごとに Month 13～15 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 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 ヶ月超える被験者は 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 (図 2.7.3-22、1503 試験中間報告書 (2017 年) Table 14.2.1.1.6)。

図 2.7.3-22 非盲検継続投与期の痙攣発作回数（28 日間あたり）のコア試験ベースラインからの変化率（中央値）（mITT 集団、1503 試験の日本人を対象とした中間解析）



Abbreviations: CSR = clinical study report; EOS = End of Study; mITT = Modified Intent-to-Treat; OLE = open-label extension.

“Overall” denotes the overall OLE Treatment Period (Day 1 to EOS).

Source: Study 1503 2020 CSR Figure 1

mITT 集団を対象とした非盲検継続投与期の 25%以上レスポnder率は 100%、50%以上レスポnder率は 84.6%、75%以上レスポnder率は 53.8%であった（1503 試験中間報告書 [2020 年] Table 14.2.2.1.1）。

また、mITT 集団を対象として、非盲検継続投与期で痙攣発作が完全消失した被験者の割合は 7.7%（1/13 例）であり（1503 試験中間報告書 [2020 年] Table 14.2.2.1.1）、この 1 例のデータカットオフ時点での非盲検継続投与期の参加期間は 154 日であった（1503 試験中間報告書 [2020 年] Listing 16.2.5.1.1）。しかし、本試験では非盲検継続投与期の最初の 1 ヶ月間は ZX008 0.2 mg/kg/日投与を必須とした。そのため、Month 2～最終来院時での痙攣発作の完全消失を評価した結果、痙攣発作が完全消失した被験者の割合は 15.4%（2/13 例）であった（1503 試験中間報告書 [2020 年] Listing 16.2.6.4.1）。

mITT 集団を対象とした CGI-I の結果を 1503 試験中間報告書（2020 年）Table 14.2.10.1.1（親／介護者による評価）及び Table 14.2.10.3.1（治験責任医師による評価）に示す。親／介護者が 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 で 45.4%（5/13 例）、最終来院時で 69.2%（9/13 例）であり、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 で 63.6% (7/13 例)、最終来院時で 92.3% (12/13 例) であった。

#### 2.7.3.5.2.4 レスキュー薬の使用状況

mITT 集団を対象として非盲検継続投与期で 1 回以上レスキュー薬を投与した被験者は 4 例 (30.8%) であった。非盲検継続投与期でのレスキュー薬の使用日数 (28 日間あたり) の平均値 (SD) は 0.78 (2.100) 日であった。さらに、非盲検継続投与期のレスキュー薬の使用日数の平均値 (SD) は、経時的に減少する傾向がみられた (Month 1 : 0.94 [2.853] 日、Month 2 : 0.93 [2.349] 日、Month 3 : 0.57 [1.349] 日、Month 4~Month 6 [n =13 の最後の期間] : 0.20 [0.404] 日) (1503 試験中間報告書 [20██ 年] Table 14.2.7.2)。

#### 2.7.3.5.3 1503 試験の投与 6 ヶ月目の日本人と外国人のドラベ症候群患者の比較

非盲検継続試験 (1503 試験) の Month 1、Month 2 及び Month 3 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を、日本人の mITT 集団及び外国人の mITT 集団ごとに表 2.7.3-46 に示す。さらに、追加で Month 4~6 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も示す。日本人及び外国人のいずれも、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統計学的に有意な減少が Month 1 で認められ、その減少は Month 6 まで維持された (日本人及び外国人のいずれも、すべての時点で  $p < 0.001$ )。

**表 2.7.3-46 1503 試験での痙攣発作回数（28 日間あたり）のコア試験ベースラインからの変化の要約統計量及び解析結果（外国人の mITT 集団、日本人の mITT 集団）**

|                                             | Non-Japan All Treatments Combined *<br>(N=330) | Japan All Treatments Combined *<br>(N=13) |
|---------------------------------------------|------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| Baseline (Core) <sup>a</sup>                |                                                |                                           |
| N                                           | 314                                            | 13                                        |
| Mean (SD)                                   | 46.40 (179.175)                                | 25.64 (33.692)                            |
| Median                                      | 15.33                                          | 10.00                                     |
| Min, Max                                    | 2.7, 2719.3                                    | 4.7, 118.0                                |
| Month 1 (OLE)                               |                                                |                                           |
| N                                           | 314                                            | 13                                        |
| Mean (SD)                                   | 41.47 (299.175)                                | 9.56 (13.862)                             |
| Median                                      | 6.53                                           | 3.73                                      |
| Min, Max                                    | 0.0, 4876.9                                    | 0.0, 48.5                                 |
| Month 1 (OLE) Change from Baseline (Core)   |                                                |                                           |
| N                                           | 314                                            | 13                                        |
| Mean (SD)                                   | -4.92 (134.690)                                | -16.08 (21.218)                           |
| Median                                      | -6.27                                          | -5.47                                     |
| Min, Max                                    | -578.7, 2157.6                                 | -69.5, -3.5                               |
| Month 1 (OLE) % Change from Baseline (Core) |                                                |                                           |
| N                                           | 314                                            | 13                                        |
| Mean (SD)                                   | -31.49 (130.208)                               | -67.07 (21.481)                           |
| Median                                      | -54.10                                         | -65.00                                    |
| Min, Max                                    | -100.0, 1972.0                                 | -100.0, -32.7                             |
| P-value <sup>b</sup>                        | <0.001                                         | <0.001                                    |
| Month 2 (OLE)                               |                                                |                                           |
| N                                           | 310                                            | 13                                        |
| Mean (SD)                                   | 34.20 (225.852)                                | 6.52 (8.181)                              |
| Median                                      | 4.67                                           | 2.80                                      |
| Min, Max                                    | 0.0, 3392.7                                    | 0.0, 28.0                                 |
| Month 2 (OLE) Change from Baseline (Core)   |                                                |                                           |
| N                                           | 310                                            | 13                                        |
| Mean (SD)                                   | -12.61 (70.143)                                | -19.12 (26.090)                           |
| Median                                      | -7.55                                          | -6.00                                     |
| Min, Max                                    | -577.8, 673.3                                  | -90.0, -2.5                               |
| Month 2 (OLE) % Change from Baseline (Core) |                                                |                                           |
| N                                           | 310                                            | 13                                        |
| Mean (SD)                                   | -42.42 (135.933)                               | -74.68 (22.491)                           |
| Median                                      | -65.92                                         | -76.27                                    |
| Min, Max                                    | -100.0, 2098.0                                 | -100.0, -36.4                             |
| P-value <sup>b</sup>                        | <0.001                                         | <0.001                                    |
| Month 3 (OLE)                               |                                                |                                           |
| N                                           | 307                                            | 13                                        |
| Mean (SD)                                   | 29.28 (160.691)                                | 4.53 (6.315)                              |
| Median                                      | 4.67                                           | 2.80                                      |
| Min, Max                                    | 0.0, 2593.7                                    | 0.0, 19.6                                 |
| Month 3 (OLE) Change from Baseline (Core)   |                                                |                                           |
| N                                           | 307                                            | 13                                        |
| Mean (SD)                                   | -17.77 (129.317)                               | -21.11 (32.983)                           |
| Median                                      | -7.20                                          | -7.10                                     |
| Min, Max                                    | -1754.5, 1129.7                                | -113.3, -2.5                              |

表 2.7.3-46 1503 試験での痙攣発作回数（28 日間あたり）のコア試験ベースラインからの変化の要約統計量及び解析結果（外国人の mITT 集団、日本人の mITT 集団）（続き）

|                                               | Non-Japan All Treatments Combined *<br>(N=330) | Japan All Treatments Combined *<br>(N=13) |
|-----------------------------------------------|------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| Month 3 (OLE) % Change from Baseline (Core)   |                                                |                                           |
| N                                             | 307                                            | 13                                        |
| Mean (SD)                                     | -35.48 (170.672)                               | -75.28 (24.416)                           |
| Median                                        | -68.18                                         | -84.44                                    |
| Min, Max                                      | -100.0, 2658.0                                 | -100.0, -37.8                             |
| P-value <sup>b</sup>                          | <0.001                                         | <0.001                                    |
| Month 4-6 (OLE)                               |                                                |                                           |
| N                                             | 303                                            | 13                                        |
| Mean (SD)                                     | 23.80 (109.986)                                | 5.74 (5.847)                              |
| Median                                        | 4.36                                           | 4.04                                      |
| Min, Max                                      | 0.0, 1725.5                                    | 0.0, 17.4                                 |
| Month 4-6 (OLE) Change from Baseline (Core)   |                                                |                                           |
| N                                             | 303                                            | 13                                        |
| Mean (SD)                                     | -23.36 (128.228)                               | -19.90 (28.490)                           |
| Median                                        | -7.24                                          | -5.33                                     |
| Min, Max                                      | -2049.0, 261.5                                 | -100.6, -3.2                              |
| Month 4-6 (OLE) % Change from Baseline (Core) |                                                |                                           |
| N                                             | 303                                            | 13                                        |
| Mean (SD)                                     | -44.41 (110.518)                               | -73.91 (20.461)                           |
| Median                                        | -68.55                                         | -77.89                                    |
| Min, Max                                      | -100.0, 1547.3                                 | -100.0, -37.8                             |
| P-value <sup>b</sup>                          | <0.001                                         | <0.001                                    |

Abbreviations: OLE = open-label extension; SD = standard deviation.

Data from core study includes subjects on placebo as well as ZX008.

<sup>a</sup> Baseline (Core) = Baseline prior to double-blind treatment in the core study. Subjects in Study 2 Cohort 1 do not have a Baseline (Core), and de novo subjects (who entered 1503 without having been in any of the core studies) are not included in this table.

<sup>b</sup> P-value for within group % change from baseline is based on Wilcoxon signed rank test that the % change from baseline is statistically significantly different from 0.

\* Includes subjects randomized to placebo and all doses of ZX008 during double-blind treatment.

Source: Day 120 Safety Update Table 14.2.1.1.1 and Study 1503 20 CSR Table 14.2.1.1.6

### 2.7.3.6 考察及び結論

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 及び試験 3）及び第 III 相非盲検継続試験（1503 試験）の結果から、標準治療としての抗てんかん薬に加えて ZX008 を投与したときの大きなベネフィットが示された。用量－反応曲線及び濃度－反応曲線から、すべての用量及び血漿中濃度で良好な治療効果が示され、第 III 相試験で検討した用量範囲での ZX008 投与の治療効果が裏付けられた。T+M 期に ZX008 の効果が認められた被験者は、低用量の ZX008 0.2 mg/kg/日群に比べて高用量の ZX008 0.8 mg/kg/日群で多かった。しかし、ZX008 0.2 mg/kg/日群でも多くの被験者に効果が認められたことは重要である。さらに、検討した用量範囲で絶対下限値に到達せず、体重で補正した最も低い投与量（mg/日）でも多くの被験者に効果が認められた。したがって、検討した用量範囲の最低用量である 0.2 mg/kg/日で投与を開始し、その後、各患者の反応に応じて、効果が認められるまで用量漸増する方法が、臨床的に適切と判断された。

ドラベ症候群患者に対する ZX008 の痙攣発作回数減少効果が、プラセボ対照試験（試験 1、試験 2 コホート 2 及び試験 3）で顕著に認められた。T+M 期の 75%以上レスポンス率は ZX008 の各用量群で 23.1%～50.0%、痙攣発作が完全消失（発作回数 0 回）した被験者の割合は ZX008 0.8 mg/kg/日群で 7.5%～12.5%、痙攣発作がほぼ消失（発作回数 1 回以下）した被験者の割合は ZX008 0.8 mg/kg/日群で 16.7%～25.0%であった。ZX008 の長期有効性は、ドラベ症候群のような慢性衰弱性疾患に対して極めて重要である。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 の顕著な効果が長期にわたり持続することが示された。すなわち、1503 試験の非盲検継続投与期を通して痙攣発作回数の減少は持続し、耐性の発現を伴わなかった。さらに、コア試験でプラセボ群であった被験者は、1503 試験の ZX008 投与後に速やかに反応を示し、コア試験で ZX008 群であった被験者と同程度の痙攣発作回数の減少を認めた。

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）で認められた有効性のデータは頑健かつ持続的であり、統計学的に有意かつ臨床的に意味のある一貫した ZX008 の効果（長期にわたる痙攣発作回数の顕著な減少、痙攣発作の無発作期間の延長など）が明確に示された。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）。ZX008 は全般性強直間代発作の減少に高い効果を示し、プラセボ対照試験の T+M 期での全般性強直間代発作回数（28 日間あたり）のベースラインからの減少率（中央値）は 47.2%～90.8%であった。発作負荷の顕著な軽減及び痙攣発作（特に全般性強直間代発作）の無発作期間の延長は、ドラベ症候群に関連する重大な神経学的併存疾患の改善をもたらすものと考えられる。また、発作の顕著な減少は、発作後状態に関連する併存疾患（障害を含む）や SUDEP のリスクも軽減するものと考えられる。このことは、fenfluramine を投与されたドラベ症候群患者 732 例（第 III 相試験 [試験 1、試験 2、試験 3、1503 試験]、米国及び EU の早期アクセスプログラム、ベルギーで実施した非盲検試験の 2 つのコホート）の SUDEP の発現率を、てんかん遺伝学研究プログラムに連続的に組み入れられたドラベ症候群の典型的な電気臨床表現型を有する 100 例の患者コホートについての文献報告（Cooper 2016）と比較した事後解析の結果（Cross 2020）によって裏付けられた。fenfluramine を投与された患者の SUDEP の発現率（1.7/1000 人年）は、標準治療を受けた患者コホート（9.3/1000 人年）に比べて顕著に低かった（Cross 2020）。

全体的に、痙攣発作に対する ZX008 の効果が、ドラベ症候群患者及びその家族の全般的な健康状態や QOL に意味のある改善をもたらすものと考えられる。プラセボ対照試験（試験 1、試験 2 コホート 2、試験 3）で被験者の全体的な臨床状態を包括的に評価する CGI-I を使用して全般的な改善の印象度を評価した結果、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 のいずれ用量群でもプラセボ群に比べて高かった。CGI-I では、薬剤の効果をより包括的に評価することが考慮されており、薬剤の効果には発作減少、安全性／忍容性、発作以外の評価項目（日常機能 [身体活動、幸福度、認知、社会活動、行動、全般的な健康状態] など）が含まれる。QOLCE について、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。このように、QOLCE に改善が認められたこと

から、CGI-I の結果が裏付けられた。さらに、プラセボ対照試験では、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。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では、持続的かつ臨床的に意味のある痙攣発作の減少が QOL の改善をもたらすことが示された。QOLCE の結果では、コア試験のいずれの投与群でも、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た。PedsQL 及び PedsQL 家族への影響モジュールでもコア試験ベースラインからの改善傾向が認められた。これらの結果は、患者及び家族の QOL 全般に対する ZX008 の効果を示す追加のエビデンスを提供している点で重要であり意味がある。

プラセボ対照試験（試験 1、試験 2 コホート 2、試験 3）では部分集団解析を実施して、ZX008 の有効性を探索的に評価した。解析した部分集団は、年齢（6 歳未満、6 歳以上）、カテゴリー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：北米、欧州／オーストラリア、試験 3：日本、外国）であり、すべての部分集団で ZX008 の効果が認められた。さらに、試験 3 の日本人被験者の部分集団解析及び非盲検継続試験（1503 試験）の日本人を対象とした中間解析から、ZX008 は日本人被験者に対しても有効であることが示された。以上の結果から、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、第 III 相プラセボ対照試験で検討した用量の ZX008 が有効であることが裏付けられた。

本臨床的有効性の概要に示した有効性データ（発作減少に関する評価項目、発作以外の評価項目）から、ドラベ症候群に伴う発作の治療薬として、頑健で統計学的に有意かつ臨床的に意味のある ZX008 の効果が持続的に認められることが裏付けられた。これらのデータから、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明確に示された。

---

### 2.7.3.7 参考文献

- Buck D, Jacoby A, Baker GA, et al. Cross-cultural differences in health-related quality of life of people with epilepsy: findings from a European study. *Qual Life Res.* 1999;8(8):675-85.
- 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, Leyssens 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.
- 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.
- 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 slide presentation and poster is posted on Zogenix' website: <https://www.zogenix.com/news-releases/scientific-posters-publications/>.
- 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. Severe myoclonic epilepsy in infants and its related syndromes. *Epilepsia.* 2000;41 Suppl 9:7.
- 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.
- European Medicines Agency (EMA). Reflection paper on the use of extrapolation in the development of medicines for paediatrics. October 2018.
- Farrell JS, Gaxiola-Valdez I, Wolff MD, et al. Postictal behavioural impairments are due to a severe prolonged hypoperfusion/hypoxia event that is COX-2 dependent. *Elife.* 2016;5:e19352.
- 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>).
- 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.
- Isquith PK, Crawford JS, Espy KA, et al. Assessment of executive function in preschool-aged children. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 2005;11(3):209-15.
-

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/>.

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.

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>.

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.

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.

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.

Stone AA, Shiffman S, Schwartz JE, et al. Patient non-compliance with paper diaries. *BMJ*. 2002;324(7347):1193-4.

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, 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.

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.

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