審議結果報告書

令 和 6 年 3 月 6 日
医薬局医薬品審査管理課

［販　売　名］　フィンテプラ内用液2.2mg/mL
［一　般　名］　フェンフルラミン塩酸塩
［申 請 者 名］　ユーシービージャパン株式会社
［申請年月日］　令和５年６月 27 日

［審 議 結 果］

令和６年２月 29 日に開催された医薬品第一部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は 10 年とされた。

［承 認 条 件］

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告書

令和 6 年 2 月 13 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

［販　売　名］　フィンテプラ内用液 2.2 mg/mL
［一　般　名］　フェンフルラミン塩酸塩
［申　請　者］　ユーシービージャパン株式会社
［申請年月日］　令和 5 年 6 月 27 日
［剤形・含量］　1 mL 中にフェンフルラミン塩酸塩 2.5 mg（フェンフルラミンとして 2.2 mg）を含有する経口液剤
［申 請 区 分］　医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品
［特 記 事 項］　希少疾病用医薬品（指定番号：（R5 薬）第 572 号、令和 5 年 5 月 23 日付け薬生薬審発 0523 第 1 号）
［審査担当部］　新薬審査第三部

［審 査 結 果］
別紙のとおり、提出された資料から、本品目の他の抗てんかん薬で十分な効果が認められない Lennox-Gastaut 症候群患者におけるてんかん発作に対する抗てんかん薬との併用療法に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。
以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

［効能又は効果］
他の抗てんかん薬で十分な効果が認められない ~~Dravet 症候群~~下記の患者におけるてんかん発作に対する抗てんかん薬との併用療法
〇Dravet 症候群
〇Lennox-Gastaut 症候群

（下線部追加、取消線部削除）

［用法及び用量］
＜Dravet 症候群＞
（1）スチリペントールを併用する場合

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

（2）スチリペントールを併用しない場合

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

＜Lennox-Gastaut 症候群＞

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

（下線部追加）

［承 認 条 件］

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

別　紙

審査報告（1）

令和 6 年 1 月 18 日

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

申請品目

［販　売　名］　フィンテプラ内用液 2.2 mg/mL

［一　般　名］　フェンフルラミン塩酸塩

［申　請　者］　ユーシービージャパン株式会社

［申請年月日］　令和 5 年 6 月 27 日

［剤形・含量］　1 mL 中にフェンフルラミン塩酸塩 2.5 mg（フェンフルラミンとして 2.2 mg）を含有する経口液剤

［申請時の効能・効果］

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

Dravet 症候群

Lennox-Gastaut 症候群

（下線部追加、取消線部削除）

［申請時の用法・用量］

＜Dravet 症候群＞

（1）スチリペントールを併用する場合

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

（2）スチリペントールを併用しない場合

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

＜Lennox-Gastaut 症候群＞

通常、成人及び 2 歳以上の小児には、フェンフルラミンとして 1 日 0.2 mg/kg を開始用量とし、1 日 2 回に分けて経口投与する。忍容性を確認しながら 1 日 0.7 mg/kg を超えない範囲で適宜増減する。増量は 1 週間以上の間隔をあけて行うこと。また、1 日用量として 26 mg を超えないこと。

（下線部追加）

［目　　次］

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 3

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略 3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略 3
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 3
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略. 3
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略 6
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断 33
9. 審査報告（1）作成時における総合評価 33

［略語等一覧］

別記のとおり。

1.　起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

Lennox-Gastaut 症候群（LGS）は、小児期に発症する難治性のてんかん症候群であり、本邦では指定難病とされている。強直発作、非定型欠神発作、脱力発作を中心とした多彩なてんかん発作が認められ、発作によって突然の転倒に至り負傷する場合も多い（Epilepsia 2022; 63: 1398-442）。LGS の約 5%は死亡に至り、LGS の 80～90%は成人以降もてんかん発作が持続し、ほぼ全例で認知及び行動に重度の障害が認められる（Epilepsia 2005; 46: 1-6）。LGS は、多くの場合 11 歳よりも前に発症し、3～5 歳での発症が最も多い（Lancet Neurol 2009; 8: 82-93、Cochrane Database Syst Rev 2013; 2: CD003277）。

本薬は、Zogenix 社（現 UCB 社）で開発された、5-HT_{1D} 受容体、5-HT_{2A} 受容体及び 5-HT_{2C} 受容体に対するアゴニストであり、本邦では 2022 年 9 月に「他の抗てんかん薬で十分な効果が認められない Dravet 症候群（DS）患者におけるてんかん発作に対する抗てんかん薬との併用療法」の効能・効果で承認されている。海外では、2023 年 12 月現在、本剤は DS 及び LGS に係る効能・効果で 4 つの国又は地域で承認されており、LGS に係る効能・効果については、米国で 2022 年 3 月に、欧州で 2023 年 2 月に承認されている。

本邦では、2019 年 4 月から LGS を対象とした臨床試験が開始され、今般、当該臨床試験成績等に基づき製造販売承認事項一部変更申請が行われた。

なお、本邦では、本剤は、「他の抗てんかん薬で十分な効果が認められない Lennox-Gastaut 症候群患者におけるてんかん発作に対する抗てんかん薬との併用療法」を予定される効能・効果として、希少疾病用医薬品に指定されている（指定番号：（R5 薬）第 572 号、令和 5 年 5 月 23 日付け薬生薬審発 0523 第 1 号）。

2.　品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3.　非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、マウス又はラットを用いた、最大電気ショック刺激による強直性後肢屈曲伸展反応又はペンチレンテトラゾール誘発性発作等に対する本薬の作用は初回承認時に評価済みであり、新たな試験成績は提出されていない。

4.　非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

5.　毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

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

6.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

血漿中未変化体（フェンフルラミン）及び代謝物（ノルフェンフルラミン）の濃度は、LC-MS/MS（定量下限：0.250 ng/mL（フェンフルラミン及びノルフェンフルラミン）により測定された。なお、本剤の用量はフェンフルラミンの量で示している。

6.2　臨床薬理試験

6.2.1　国際共同第Ⅲ相試験（参考 CTD 5.3.3.5-1、参考 CTD 5.3.3.5-4: ZX008-1601 試験パート 1）

2～35 歳の外国人 LGS 患者（コホート A：薬物動態評価例数 164 例[1)]）及び日本人 LGS 患者（コホート B：薬物動態評価例数 18 例）を対象に、本剤を反復経口投与したときのフェンフルラミン及びノルフェンフルラミンの薬物動態が検討された。本剤 0.2 又は 0.7 mg/kg/日（フェンフルラミン塩酸塩として 0.2 及び 0.8 mg/kg/日）を 1 日 2 回に分けて反復経口投与したとき、投与 43 日目におけるフェンフルラミン及びノルフェンフルラミンの血漿中濃度は表 1 のとおりであり、薬物動態パラメータ（外国人のみ）は表 2 のとおりであった。なお、ZX008-1601 試験における本剤の最高用量は 26 mg/日（フェンフルラミン塩酸塩として 30 mg/日）とされたため、本剤 0.7 mg/kg/日群の体重 37.5 kg 以上の患者における本剤の投与量は 0.7 mg/kg/日未満であった。

表 1　外国人及び日本人 LGS 患者に本剤を反復経口投与したときのフェンフルラミン及びノルフェンフルラミンの血漿中濃度

用量群	例数	測定対象	時間	血漿中濃度（ng/mL）	
				外国人（コホート A）	日本人（コホート B）
0.2 mg/kg/日	外国人：84 例 日本人：9 例	フェンフルラミン	投与前	8.99 [0.54, 38.3]	11.9 [2.99, 23.5] f)
			投与後 1 時間	10.2 [1.22, 46.1] a)	13.5 [3.37, 21.6] f)
			投与後 2 時間	11.2 [2.04, 55.5] b)	17.2 [4.92, 27.3] f)
			投与後 4～6 時間	12.5 [1.58, 42.7] c)	15.5 [5.09, 28.1]
		ノルフェンフルラミン	投与前	8.94 [1.35, 26.2]	14.6 [6.47, 37.4] f)
			投与後 1 時間	8.59 [1.31, 25.6] a)	14.6 [6.04, 35.6] f)
			投与後 2 時間	9.25 [1.87, 30.1] b)	14.4 [6.94, 34.7] f)
			投与後 4～6 時間	9.47 [2.37, 25.7] c)	16.0 [7.15, 36.8]
0.7 mg/kg/日	外国人：77 例 日本人：9 例	フェンフルラミン	投与前	31.7 [7.31, 142]	31.4 [18.9, 59.3] f)
			投与後 1 時間	37.3 [9.82, 157]	37.1 [22.8, 68.8] f)
			投与後 2 時間	43.1 [10.2, 159] d)	49.7 [27.2, 70.8]
			投与後 4～6 時間	41.4 [13.6, 148] e)	50.3 [29.3, 74.2]
		ノルフェンフルラミン	投与前	26.1 [4.42, 137]	57.6 [12.9, 117] f)
			投与後 1 時間	25.5 [4.73, 135]	58.1 [14.1, 118] f)
			投与後 2 時間	28.1 [5.64, 131] d)	58.5 [15.3, 121]
			投与後 4～6 時間	27.2 [6.42, 126] e)	59.0 [16.5, 119]

中央値［範囲］、a) 83 例、b) 82 例、c) 80 例、d) 74 例、e) 75 例、f) 8 例

表 2　外国人 LGS 患者に本剤を反復経口投与したときのフェンフルラミン及びノルフェンフルラミンの薬物動態パラメータ

用量群	例数	測定対象	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-12} (ng·h/mL)	AUC_{0-24} (ng·h/mL) a)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)
0.2 mg/kg/日	84	フェンフルラミン	12.4 (59.9)	113 (64.0) b)	227 b)	3.05 (47.8)	18.3 (37.8)
		ノルフェンフルラミン	9.47 (54.7)	96.7 (56.2) b)	193 b)	2.98 (82.0)	65.8 (53.8)
0.7 mg/kg/日	77	フェンフルラミン	46.9 (48.0)	438 (53.1) c)	875 c)	2.55 (51.4)	17.5 (108)
		ノルフェンフルラミン	29.8 (53.9)	307 (55.3) c)	614 c)	3.09 (61.9)	90.4 (100)

幾何平均（%CV）、a) AUC_{0-12} の 2 倍として計算、b) 81 例、c) 76 例

6.2.2　PPK 解析（参考 CTD 5.3.3.5-2）

ZX008-1601 試験パート 1 コホート A における外国人 LGS 患者 164 例（本剤 0.2 mg/kg/日群 84 例、本剤 0.7 mg/kg/日群 80 例）から得られたフェンフルラミン及びノルフェンフルラミンの血漿中濃度データ（それぞれ 628 点及び 632 点）を用いて、PPK 解析が実施された（NONMEM version 7.4）。

LGS 患者における未変化体及びノルフェンフルラミンの薬物動態を記述するため、初回承認申請時に健康被験者及び DS 患者を対象として構築された PPK モデル（令和 4 年 8 月 12 日付け「フィンテプラ

1) 164 例のうち 3 例は、利用可能な薬物動態サンプルが 2 点のみであったため、解析から除外された。

内用液 2.2 mg/mL」審査報告書）[2)]が更新された。また、初回承認申請時の PPK モデルに既に共変量として含まれている体重及び STP 併用以外の背景因子を対象に共変量探索が実施された[3)]。

共変量探索の結果、統計学的に有意な共変量として、CL_{NFEN} に対する CL_{CR} の影響が追加された。また、共変量探索の過程で、CL_{FEN} 及び CL_{NFEN} の個体間変動の相関（決定係数 0.246）が新たに考慮された。なお、申請者は、CL_{NFEN} と CL_{CR} の関係式に関するモデルパラメータの推定結果（CL_{NFEN} は CL_{CR} 比（134.93 mL/min/1.73 m^2 基準）の 0.581 乗に比例して増加）からは、CL_{CR} の変動が CL_{NFEN} に及ぼす影響は大きくないと考えた。

更新された PPK モデルを用いて推定された外国人 LGS 患者 164 例における主要な薬物動態パラメータ（個別推定値）の要約統計量は、表 3 のとおりであった。また、年齢 18 歳以上又は体重 37.5 kg 以上であった 61 例を除く外国人 LGS 患者 103 例における $AUC_{0\text{-}24}$ 及び C_{max} について、DS 患者（試験 1[4)]）との比較結果は表 4 のとおりであった。

表 3　外国人 LGS 患者に本薬を投与したときの
定常状態におけるフェンフルラミン及びノルフェンフルラミンの薬物動態パラメータ（個別推定値）

用量群	例数	測定対象	C_{max} (ng/mL)	C_{min} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}24}$ (ng·h/mL)	CL/F (L/h)	V_{ss}/F (L)
0.2 mg/kg/日	84	フェンフルラミン	11.9 (56.1)	8.19 (75.6)	246 (63.0)	25.2 (57.8)	555 (54.8)
		ノルフェンフルラミン	9.04 (53.4)	8.23 (61.3)	209 (56.3)	35.8 (62.9)	786 (52.1)
0.7 mg/kg/日	80	フェンフルラミン	44.8 (47.0)	31.8 (60.8)	933 (52.1)	20.9 (55.6)	511 (53.3)
		ノルフェンフルラミン	28.9 (52.9)	26.2 (58.9)	667 (55.1)	36.0 (69.1)	768 (53.0)

幾何平均（%CV）

表 4　定常状態におけるフェンフルラミン及びノルフェンフルラミンの $AUC_{0\text{-}24}$ 及び C_{max}（個別推定値）の
外国人 LGS 患者及び外国人 DS 患者の間での比較

測定対象	用量群 a)	$AUC_{0\text{-}24}$ (ng·h/mL)		C_{max} (ng/mL)	
		LGS b)	DS c)	LGS b)	DS c)
フェンフルラミン	0.2 mg/kg/日	235 (67.4)	375 (32.9)	11.4 (59.8)	18.5 (29.2)
	0.7 mg/kg/日	1010 (56.2)	1290 (41.4)	48.5 (49.7)	63.8 (39.8)
ノルフェンフルラミン	0.2 mg/kg/日	202 (60.6)	220 (55.5)	8.78 (57.3)	9.60 (52.8)
	0.7 mg/kg/日	807 (50.6)	895 (58.4)	35.0 (47.8)	39.0 (55.8)

幾何平均（%CV）、
a) 本剤の用量を示す
b) ZX008-1601 試験パート 1 コホート A（0.2 mg/kg/日：65 例、0.7 mg/kg/日：38 例）
c) 試験 1（0.2 mg/kg/日：39 例、0.7 mg/kg/日：25 例）

6.R　機構における審査の概略

6.R.1　LGS 患者における薬物動態について

申請者は、LGS 患者に本剤を投与したときのフェンフルラミン及びノルフェンフルラミンの薬物動態について、以下のように説明した。

ZX008-1601 試験パート 1 コホート A の結果、外国人 LGS 患者に本剤 0.2 又は 0.7 mg/kg/日を反復経口投与したときのフェンフルラミン及びノルフェンフルラミンの曝露量（$AUC_{0\text{-}24}$ 及び C_{max}）は、DS 患者（試験 1）に本剤を同一の用量範囲で投与したときと同様であった（表 4）。このことから、本剤投与後のフェンフルラミン及びノルフェンフルラミンの薬物動態に病態による差異はないと考えた。また、ZX008-1601 試験パート 1 コホート B の結果（表 1）、日本人 LGS 患者に本剤 0.2 又は 0.7 mg/kg/日を反

2) 本剤を経口投与したときのフェンフルラミン及びノルフェンフルラミンの薬物動態は、1 次吸収過程を伴う 2-コンパートメントモデルで記述された。
3) 年齢、BMI、CL_{CR}、性別、人種、併用薬（フェノバルビタール、バルプロ酸、クロバザム、カルバマゼピン、プロトンポンプ阻害剤）、疾患（DS、LGS）を対象として共変量探索が実施された。
4) 抗てんかん薬（STP を除く）を使用している 2～18 歳の外国人 DS 患者 119 例を対象に、本剤が ZX008-1601 試験パート 1 コホート A と同じ用量で投与された。

復経口投与したときのフェンフルラミンの血漿中濃度は、コホート A における外国人患者と類似していた。日本人 LGS 患者におけるノルフェンフルラミンの血漿中濃度について、中央値は外国人患者と比較して高い傾向が認められたが、外国人患者の範囲内であり、本剤投与時の薬物動態に国内外で大きな差異はないと考えた。

機構は、申請者の説明を踏まえると、LGS 患者に本剤を投与したときのフェンフルラミン及びノルフェンフルラミンの薬物動態について、国内外で明らかに異なる傾向は認められておらず、また、DS 患者と比較しても明らかな差異はないと考える。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する主な資料として、表 5 に示す臨床試験の成績が提出された。特に記載のない限り、本剤の用量はフェンフルラミンの量で示している。なお、フェンフルラミンとしての 0.2 mg、0.7 mg、26 mg は、フェンフルラミン塩酸塩としてそれぞれ 0.2 mg、0.8 mg、30 mg に相当する。

表 5　有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名 CTD	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国際共同	ZX008-1601試験 5.3.5.1-1～4、5.3.5.2-1～4	Ⅲ	① パート 1 コホート A：外国人 LGS 患者 ② パート 1 コホート B：日本人 LGS 患者 ③ パート 2 コホート A：外国人 LGS 患者 ④ パート 2 コホート B：日本人 LGS 患者	①263 ②33 ③247 ④32	パート 1：プラセボ又は本剤 0.2 若しくは 0.7 mg/kg/日を 1 日 2 回に分けて経口投与（本剤 0.7 mg/kg/日群では本剤 0.2 mg/kg/日から開始し、5 日目に 0.35 mg/kg/日、9 日目に 0.7 mg/kg/日に増量） パート 2：本剤 0.2 mg/kg/日を 1 日 2 回に分けて 1 カ月間経口投与し、その後、STP 非併用例は 0.7 mg/kg/日、STP 併用例は 0.4 mg/kg/日まで増量できる規定で 1 日 2 回に分けて経口投与	有効性 安全性 薬物動態

7.1 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1～4、5.3.5.2-1～4: ZX008-1601 試験）

2～35 歳の LGS 患者を対象に、本剤の有効性及び安全性等を検討するため、パート 1（二重盲検期）及びパート 2（非盲検継続期）から構成される臨床試験が実施された（薬物動態については 6.2.1 参照）。

パート 1 の主な選択基準は、発症年齢 11 歳以下で転倒を伴う運動発作を含めて複数の発作型[5)]を示すとともに、認知機能の発達に異常があり、脳波検査で 2.5 Hz 未満の遅棘徐波を伴う背景活動異常所見が認められたことがある LGS 患者であり、スクリーニング前 4 週間以内に 8 回以上の転倒を伴う発作の発現があり、1～4 種の抗てんかん薬投与でも転倒を伴う発作が十分管理されていない患者とされた。

二重盲検期のパート 1 は、ベースライン期 4 週間、漸増期 2 週間、維持期 12 週間、漸減／移行期 2 週間で構成され、有効性は、主に漸増期及び維持期の統合期間（T＋M 期）で評価された。

用法・用量は、抗てんかん薬併用下でプラセボ又は本剤 0.2 若しくは 0.7 mg/kg/日（最高用量 26 mg/日）を 1 日 2 回に分けて経口投与することとされ、本剤 0.7 mg/kg/日群では、本剤 0.2 mg/kg/日から開始し、4 日間おきに 0.35 mg/kg/日、0.7 mg/kg/日（STP 併用被験者では 0.4 mg/kg/日（最高用量 17 mg/日））に漸増することとされた。漸減／移行期では、本剤 0.7 mg/kg/日群では、4 日間おきに 0.35 mg/kg/日、0.2 mg/kg/日へ漸減することとされ、プラセボ群及び本剤 0.2 mg/kg 日群では、漸減期はプラセボ、移行期は本剤 0.2 mg/kg/日を投与することとされた。また、本剤の継続投与を希望する患者は、移行期終了後にパート 2（非盲検継続試験）へ移行可能とされた。

非盲検継続投与期のパート 2 は、投与期 12 カ月間及び後観察期 2 週間で構成された。

5) 強直発作又は強直／脱力発作は必須とされ、計測可能な運動発作として組入れ可能な発作型は、GTC、強直発作、間代発作、脱力発作、明確な運動徴候を伴う焦点発作、及び転倒を伴うミオクロニー発作とされた。

用法・用量は、すべての被験者で、抗てんかん薬併用下で本剤 0.2 mg/kg/日を 1 日 2 回に分けて 1 カ月間経口投与した後、有効性及び安全性に基づき、治験担当医師の判断により用量調節可と設定された。発作を十分に管理できない場合[6)]には 0.35 mg/kg/日に増量可能とされ、0.35 mg/kg/日を 4 日間以上投与しても症状が安定しない場合には、STP 非併用の被験者は 0.2 mg/kg/日ずつ 0.7 mg/kg/日（最高用量 26 mg/日）まで増量可、STP 併用被験者は 0.4 mg/kg/日（最高用量 17 mg/日）まで増量可とされた。なお、各用量での投与を少なくとも 14 日間継続した後に増量可能とされた。最高用量 26 mg/日を超えない範囲で、規定された範囲（0.2～0.7 mg/kg/日（STP 併用の場合 0.2～0.4 mg/kg/日））以外の用量への変更も可能とされた。

当該試験開始時（試験全体 : 2017 年 11 月、日本からの参画 : 2019 年 4 月）の目標症例数は各群 75 例、全体 225 例（うち、日本人は 15 例）とされたが、海外での被験者登録の進捗を踏まえ、本邦とそれ以外の国又は地域から登録される被験者はコホートを分け、各コホートそれぞれ独立して評価する規定に変更された（20[redacted] 年[redacted] 月）。また、主要解析は外国人被験者からなるコホート A を対象に行い、日本人被験者のみからなるコホート B は副次解析の対象とされた。なお、当該計画変更前に試験に組み入れられた日本人被験者 3 例はコホート B に含めて解析することとされた。

① パート 1 コホート A（CTD 5.3.5.1-1 及び 3: ZX008-1601 試験パート 1 コホート A＜2017 年 11 月～20[redacted] 年[redacted] 月（データベースロック : 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）＞）

LGS 患者（目標症例数 250 例[7)]）を対象に、本剤の有効性、安全性、薬物動態等を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が海外 13 カ国[8)]で実施された。

無作為化[9)]症例 263 例（プラセボ群 87 例、本剤 0.2 mg/kg/日群 89 例、0.7 mg/kg/日群 87 例、以下同順）全例が安全性解析対象集団及び mITT 集団[10)]とされ、mITT 集団が有効性解析対象集団とされた。中止例は 21 例（4 例、7 例、10 例）であり、主な中止理由は、有害事象（1 例、4 例、5 例）、被験者の希望（1 例、1 例、2 例）等であった。

主要評価項目として、0.7 mg/kg/日群とプラセボ群の間で T＋M 期の転倒発作頻度[11)]のベースラインからの変化率を比較することとされ、その結果は表 6 のとおりであり、プラセボに対する 0.7 mg/kg/日の優越性が検証された。また、副次評価項目である 0.2 mg/kg/日群とプラセボ群の間での T＋M 期の転倒発作頻度のベースラインからの変化率の比較結果は表 6 のとおりであった。

---

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

7) 本剤 0.7 mg/kg/日群とプラセボ群の転倒発作頻度の減少率の差を 30%、標準偏差を 50%と仮定し、有意水準両側 5%、検出力 90%、維持期開始前の脱落率を 20%と仮定しとしたときの必要症例数について、試験開始時は各群 75 例、全体 225 例（2 標本 t 検定に基づく）と算出したが、試験実施中に各群 79 例、全体 237 例（Wilcoxon の順位和検定に基づく）に再設定された。その後、試験実施中に有効性の評価に必要な症例数を集積した時点で無作為化症例が想定より 5%程度多かったことから、目標症例数は 250 例に変更された。なお、副次評価項目である本剤 0.2 mg/kg/日群とプラセボ群の転倒発作頻度の比較は検出力を確保するための症例数設定はなされず、本剤 0.2 mg/kg/日群は本剤 0.7 mg/kg/日群と同様の目標症例数とされた。

8) 米国、カナダ、メキシコ、スウェーデン、デンマーク、ベルギー、ドイツ、フランス、スペイン、イタリア、オランダ、ポーランド、オーストラリア

9) 体重（37.5 kg 未満、37.5 kg 以上）を層別割付因子とした無作為化が実施され、各体重層でそれぞれ全体の 25%以上の症例数を確保することとされた。

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

11) 転倒発作（転倒を伴う GTC、SGTC、強直発作、脱力発作及び強直／脱力発作）頻度の算出方法 :（28×（評価期間における転倒発作の発現回数））／（評価期間における電子日誌への記録日数）

表 6　ZX008-1601 試験パート 1 コホート A における T+M 期の転倒発作頻度のベースラインからの変化率（mITT 集団）

投与群	評価例数	28 日間当たりの転倒発作頻度		ベースラインからの変化率（%）	プラセボとの比較	
		ベースライン	T+M 期		変化率［95%信頼区間］の差（%）[a]	p 値 [b), c)]
プラセボ群	87	53.0 (2.0, 1761.0)	46.85 (0, 1683.8)	-7.59 (-100, 557.1)		
本剤 0.7 mg/kg/日群	87	83.0 (6.5, 1803.0)	54.57 (0.3, 1562.0)	-26.49 (-95.2, 402.1)	-19.88 [-31.02, -8.74]	0.0013
本剤 0.2 mg/kg/日群	89	85.0 (4.1, 2943.0)	61.82 (0, 5110.9)	-14.16 (-100, 3307.3)	-10.50 [-24.99, 3.99]	0.0939

中央値（最小値, 最大値）

a) Hodges-Lehmann 法により推定した中央値の群間差

b) T+M 期の転倒発作頻度のベースラインからの変化率の順位を目的変数とし、投与群及び体重群（37.5 kg 未満／37.5 kg 以上）を因子、ベースライン期の 28 日間あたりの転倒発作頻度の順位を共変量とするノンパラメトリック ANCOVA モデルを用いて解析された。

c) 主要評価項目の検定（有意水準両側 5%）に続いて、主な副次評価項目である、本剤 0.7 mg/kg/日群の「転倒発作頻度がベースラインから 50%以上減少した被験者の割合」、本剤 0.7 mg/kg/日群の「CGI-I に基づき改善が認められた被験者の割合」、本剤 0.2 mg/kg/日群の「転倒発作頻度のベースラインからの変化率」の順でプラセボ群と比較することとされた。当該比較はゲートキーピング法に基づき上位の階層の検定で有意差が認められた場合にのみ次位の階層の検定（有意水準両側 5%）を行うこととされた。「転倒発作頻度のベースラインからの変化率」の本剤 0.2 mg/kg/日群とプラセボ群の比較は、上位の比較で有意差が認められなかったため、検定の多重性が調整されておらず、名目上の p 値である。

安全性について、全期間におけるすべての有害事象及びいずれかの群で 3%以上に認められた有害事象の発現割合は、表 7 のとおりであった。

表 7　すべての有害事象及びいずれかの群で 3%以上に認められた有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）

	プラセボ群 （87 例）	本剤 0.2 mg/kg/日群 （89 例）	本剤 0.7 mg/kg/日群 （87 例）
すべての有害事象	70 (80.5)	70 (78.7)	78 (89.7)
いずれかの群で 3%以上に認められた有害事象			
食欲減退	13 (14.9)	18 (20.2)	32 (36.8)
疲労	11 (12.6)	8 (9.0)	16 (18.4)
傾眠	10 (11.5)	10 (11.2)	15 (17.2)
下痢	4 (4.6)	10 (11.2)	11 (12.6)
嘔吐	5 (5.7)	12 (13.5)	9 (10.3)
発熱	11 (12.6)	11 (12.4)	9 (10.3)
便秘	5 (5.7)	6 (6.7)	8 (9.2)
上咽頭炎	8 (9.2)	4 (4.5)	7 (8.0)
体重減少	2 (2.3)	3 (3.4)	7 (8.0)
上気道感染	4 (4.6)	7 (7.9)	6 (6.9)
痙攣発作	6 (6.9)	11 (12.4)	5 (5.7)
無力症	3 (3.4)	4 (4.5)	5 (5.7)
嗜眠	3 (3.4)	4 (4.5)	5 (5.7)
挫傷	1 (1.1)	2 (2.2)	5 (5.7)
易刺激性	5 (5.7)	9 (10.1)	4 (4.6)
咳嗽	3 (3.4)	2 (2.2)	4 (4.6)
転倒	1 (1.1)	2 (2.2)	4 (4.6)
よだれ	0	1 (1.1)	4 (4.6)
肺炎	1 (1.1)	2 (2.2)	3 (3.4)
裂傷	1 (1.1)	2 (2.2)	3 (3.4)
尿路感染	0	2 (2.2)	3 (3.4)
鼻漏	0	1 (1.1)	3 (3.4)
血中プロラクチン増加	1 (1.1)	0	3 (3.4)
てんかん重積状態	1 (1.1)	0	3 (3.4)
高プロラクチン血症	0	0	3 (3.4)
しゃっくり	0	0	3 (3.4)
発疹	3 (3.4)	4 (4.5)	2 (2.3)
頭痛	1 (1.1)	3 (3.4)	2 (2.3)
血腫	0	3 (3.4)	2 (2.3)
心エコー像異常	6 (6.9)	2 (2.2)	2 (2.3)
不眠症	3 (3.4)	0	2 (2.3)
インフルエンザ	1 (1.1)	4 (4.5)	1 (1.1)
鼻閉	4 (4.6)	1 (1.1)	1 (1.1)
激越	3 (3.4)	1 (1.1)	1 (1.1)
歩行障害	3 (3.4)	0	1 (1.1)
鼻出血	3 (3.4)	2 (2.2)	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	3 (3.4)	1 (1.1)	0
平衡障害	3 (3.4)	1 (1.1)	0
ウイルス性胃腸炎	4 (4.6)	0	0

発現例数（発現割合（%））

死亡は本剤 0.7 mg/kg/日群 1 例（てんかんにおける原因不明の突然死）に認められ、治験薬と関連なしとされた。死亡以外の重篤な有害事象は、プラセボ群 4.6%（4/87 例）、0.2 mg/kg/日群 4.5%（4/89 例）、0.7 mg/kg/日群 10.3%（9/87 例）に認められ、その内訳は表 8 のとおりであり、0.2 mg/kg/日群の発作症状の変化 1 例及び 0.7 mg/kg/日群の傾眠 1 例を除き、治験薬との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 1.1%（1/87 例：発作症状の変化）、0.2 mg/kg/日群 4.5%（4/89 例：幻覚・嘔吐・食欲減退・頭痛・痙攣発作・健忘、痙攣発作、嘔吐・食欲減退・痙攣発作、激越各 1 例）、0.7 mg/kg/日群 6.7%（6/89 例：傾眠・嘔吐、胃炎・食欲減退・肺炎、痙攣発作、傾眠、傾眠・肺障害、攻撃性各 1 例）に認められ、0.2 mg/kg/日群の痙攣発作（3 例）、嘔吐及び食欲減退（1 例）、0.7 mg/kg/日群の傾眠（3 例）、嘔吐、攻撃性及び痙攣発作（1 例）を除き、治験薬との因果関係は否定された。

表 8　死亡以外の重篤な有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

プラセボ群	甲状腺腫瘤、眼運動障害、てんかん重積状態・痙攣発作、痙攣発作 各 1 例（計 4 例）
本剤 0.2 mg/kg/日群	発作症状の変化 2 例、嘔吐・肺炎、便秘・易刺激性 各 1 例（計 4 例）
本剤 0.7 mg/kg/日群	上腕骨骨折・てんかん重積状態、脱水、胃炎・肺炎、皮下組織膿瘍・発疹、感染・てんかん重積状態、常同症、傾眠・肺障害、肺炎、てんかん重積状態・下痢 各 1 例（計 9 例）

② パート 1 コホート B（CTD 5.3.5.1-2 及び 4: ZX008-1601 試験パート 1 コホート B＜2019 年 4 月～20[redacted]年[redacted]月（データベースロック：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）＞）

LGS 患者（目標症例数 30～50 例[12)]）を対象に、本剤の有効性及び安全性等の検討を目的とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内で実施された。

無作為化[9)]症例 33 例（プラセボ群 11 例、本剤 0.2 mg/kg/日群 11 例、0.7 mg/kg/日群 11 例、以下同順）全例が安全性解析対象集団及び mITT 集団[10)]とされ、mITT 集団が有効性解析対象集団とされた。中止例は 3 例（0 例、2 例、1 例）であり、中止理由はいずれの症例も有害事象であった。

主要評価項目及び副次評価項目として評価された T＋M 期における転倒発作頻度のベースラインからの変化率は表 9 のとおりであった。

表 9　ZX008-1601 試験パート 1 コホート B における T+M 期の転倒発作頻度のベースラインからの変化率（mITT 集団）

投与群	評価例数	28 日間当たりの転倒発作頻度		ベースラインからの変化率（%）	プラセボとの比較
		ベースライン	T+M 期		変化率［95%信頼区間］の差（%）[a)]
プラセボ群	11	53.0 (11.0, 337.0)	50.91 (1.4, 172.6)	-17.89 (-97.3, 61.8)	
本剤 0.7 mg/kg/日群	11	58.0 (14.0, 285.0)	37.14 (5.1, 91.7)	-34.52 (-69.4, 45.5)	-20.21 [-50.86, 17.54]
本剤 0.2 mg/kg/日群	11	44.0 (11.0, 253.0)	37.79 (4.0, 240.6)	-14.12 (-95.6, 66.4)	-5.73 [-41.61, 40.06]

中央値（最小値, 最大値）
a) Hodges-Lehmann 法により推定した中央値の群間差

安全性について、全期間におけるすべての有害事象及び個々の有害事象の発現割合は、表 10 のとおりであった。

12) 実施医療機関における予定登録期間中に組入れ可能な例数の推定に基づき設定された。

表 10　すべての有害事象及び個々の有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）

	プラセボ群 （11 例）	本剤 0.2 mg/kg/日群 （11 例）	本剤 0.7 mg/kg/日群 （11 例）
すべての有害事象	8 (72.7)	10 (90.9)	7 (63.6)
個々の有害事象			
体重減少	1 (9.1)	2 (18.2)	4 (36.4)
傾眠	1 (9.1)	4 (36.4)	3 (27.3)
食欲減退	2 (18.2)	3 (27.3)	3 (27.3)
下痢	0	3 (27.3)	2 (18.2)
高プロラクチン血症	0	0	1 (9.1)
呼気臭	0	0	1 (9.1)
上気道感染	0	0	1 (9.1)
振戦	0	0	1 (9.1)
睡眠障害	0	0	1 (9.1)
円形脱毛症	0	0	1 (9.1)
湿疹	0	0	1 (9.1)
上咽頭炎	2 (18.2)	2 (18.2)	0
僧帽弁閉鎖不全症	0	1 (9.1)	0
齲歯	0	1 (9.1)	0
細菌性尿路感染	0	1 (9.1)	0
血中プロラクチン増加	0	1 (9.1)	0
感情障害	0	1 (9.1)	0
ざ瘡	0	1 (9.1)	0
おむつ皮膚炎	0	1 (9.1)	0
嘔吐	1 (9.1)	0	0
発熱	1 (9.1)	0	0
β溶血性レンサ球菌感染	1 (9.1)	0	0
インフルエンザ	1 (9.1)	0	0
挫傷	1 (9.1)	0	0
顔面損傷	1 (9.1)	0	0
手骨折	1 (9.1)	0	0
靭帯捻挫	1 (9.1)	0	0
群発発作	1 (9.1)	0	0
アトピー性皮膚炎	1 (9.1)	0	0

発現例数（発現割合（%））

死亡は認められなかった。死亡以外の重篤な有害事象は、プラセボ群 9.1%（1/11 例：群発発作）、0.2 mg/kg/日群 9.1%（1/11 例：傾眠）に認められ、0.2 mg/kg/日群の傾眠 1 例は治験薬との因果関係は否定されなかった。投与中止に至った有害事象は、0.2 mg/kg/日群 9.1%（1/11 例：感情障害）に認められ、治験薬との因果関係は否定されなかった。

③ パート 2 コホート A（CTD 5.3.5.2-1 及び 3: ZX008-1601 試験パート 2 コホート A＜20[redacted] 年[redacted] 月～継続中（データカットオフ：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）＞）

パート 1 コホート A で T＋M 期を完了した被験者を対象に、本剤を長期投与したときの安全性等を検討するため、非盲検非対照継続投与期が海外 13 カ国[8)]で実施された。

治験薬が投与された 247 例（パート 1 時のプラセボ群 86 例、本剤 0.2 mg/kg/日群 83 例、0.7 mg/kg/日群 78 例、以下同順）の全例が安全性解析対象集団であり、241 例（85 例、78 例、78 例）が mITT 集団[13)]とされ、有効性解析対象集団とされた。中止例は 83 例であり、主な中止理由は、有効性の欠如（55 例）、死亡以外の有害事象及び同意撤回（各 13 例）等であった。

有効性評価項目である非盲検継続投与期の転倒発作頻度のパート 1 ベースライン期からの変化は表 11 のとおりであった。また、各評価時期における転倒発作頻度のパート 1 ベースライン期からの変化率は表 12 のとおりであった。

13) パート 2 で本剤を 1 回以上投与され、パート 1 での発作データがあり、非盲検継続投与期での 1 カ月以上の有効な発作データを有する被験者

表 11　ZX008-1601 試験パート 2 コホート A における非盲検継続投与期の転倒発作頻度のパート 1 ベースライン期からの変化（mITT 集団）

評価期間	評価例数	28 日間当たりの転倒発作頻度	パート 1 ベースライン期からの変化量	パート 1 ベースライン期からの変化率（%）
パート 1 のベースライン期	241	75.0 (4.0, 2943.0)		
非盲検継続投与期の全期間（投与 1 日目～最終評価時 a))	241	48.89 (0, 8828.0)	-17.57 (-1833.9, 8272.0)	-28.57 (-100, 2625.3)
非盲検継続投与期における投与 2 カ月目～最終評価時 a,b)	240	49.40 (0, 9490.1)	-18.76 (-1839.2, 8934.1)	-30.46 (-100, 6200.0)

中央値（最小値, 最大値）
a) 非盲検継続投与期終了時、非盲検継続期投与中の場合はデータカットオフ日時点での最終来院時又は早期中止時
b) 投与開始 1 カ月間はすべての被験者が 0.2 mg/kg/日を投与する規定であったため、当該期間を除外した。

表 12　ZX008-1601 試験パート 2 コホート A における転倒発作頻度のパート 1 ベースライン期からの変化率（mITT 集団）

評価時期		評価例数	28 日間当たりの転倒発作頻度
パート 1	ベースライン期	241	75.0 (4.0, 2943.0)
評価時期		**評価例数**	**パート 1 ベースライン期からの変化率（%）**
パート 1	T+M 期	241	-19.62 (-100, 557.1)
パート 2	1 カ月目	241	-27.78 (-100, 750.4)
	2 カ月目	239	-32.50 (-100, 6200.0)
	3 カ月目	227	-39.42 (-100, 1315.9)
	4-6 カ月目	218	-37.12 (-100, 1552.0)
	7-9 カ月目	187	-42.69 (-100, 1681.1)
	10-12 カ月目	170	-51.77 (-100, 1807.8)
	13-15 カ月目	142	-50.53 (-100, 1300.0)
	16-18 カ月目	6	-17.31 (-54.1, -4.3)
	19-21 カ月目	1	-100 a)

中央値（最小値, 最大値）
a) 個別値

安全性について、全期間におけるすべての有害事象及び 3%以上に認められた有害事象の発現割合は、表 13 のとおりであった。

表 13　すべての有害事象及び 3%以上に認められた有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）

評価例数	247
すべての有害事象	203 (82.2)
3%以上に認められた有害事象	
食欲減退	40 (16.2)
疲労	33 (13.4)
上咽頭炎	31 (12.6)
痙攣発作	27 (10.9)
発熱	24 (9.7)
傾眠	24 (9.7)
発作症状の変化	23 (9.3)
便秘	18 (7.3)
上気道感染	16 (6.5)
嘔吐	14 (5.7)
下痢	13 (5.3)
裂傷	12 (4.9)
体重減少	12 (4.9)
嗜眠	12 (4.9)
不眠症	11 (4.5)
咳嗽	11 (4.5)
てんかん重積状態	10 (4.0)
ウイルス性胃腸炎	8 (3.2)
血中プロラクチン増加	8 (3.2)

発現例数（発現割合（%））

死亡は 1 例（誤嚥性肺炎）に認められ、治験薬との因果関係は否定された。死亡以外の重篤な有害事象は 16.2%（40/247 例）に認められ、その内訳は表 14 のとおりであった。治験薬の投与中止に至った有

害事象は 5.3%（13/247 例、発作症状の変化及び心エコー像異常各 2 例、嘔吐・全身性強直性間代性発作、疲労、心拍数増加、痙攣発作、傾眠・疲労、歩行障害、疲労・痙攣発作、食欲減退及び側反弓各 1 例）に認められ、発作症状の変化及び食欲減退各 1 例を除き、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定されなかった。

表 14　死亡以外の重篤な有害事象の発現状況（ZX008-1601 試験パート 2 コホート A、安全性解析対象集団）

発作症状の変化 5 例、てんかん重積状態 4 例、発作症状の変化 a)、肺炎 各 2 例、てんかん重積状態 a)、全身性強直性間代性発作 a)、体重減少 a)、気道内異物、誤嚥性肺炎・ウイルス性胃腸炎・血中プロラクチン増加・嘔吐、脱水・てんかん重積状態 a)、医療機器挿入合併症、脱水・成長障害、インフルエンザ、上腕骨骨折、肺炎・激越・RS ウイルス細気管支炎・誤嚥性肺炎、食欲減退 a)・インフルエンザ・肺炎、低アルブミン血症 a)、てんかん重積状態・強直性痙攣、嘔吐・傾眠 a)、無力症 a)、歯の脱落、食欲減退・痙攣発作、痙攣発作、発熱・胸膜炎・肺臓炎・幻覚・てんかん重積状態、尿路感染、傾眠・発作症状の変化、発作症状の変化・全身性強直性間代性発作・傾眠 a)、円錐角膜、胃腸炎・溶血性尿毒症症候群、肺炎・血液分布異常性ショック、デング熱 各 1 例（計 40 例）

a) 治験薬との因果関係が否定されていない事象

④ パート 2 コホート B（CTD 5.3.5.2-2 及び 4: ZX008-1601 試験パート 2 コホート B＜20[redacted] 年[redacted] 月～継続中（データカットオフ：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）＞）

パート 1 コホート B で T＋M 期を完了した被験者を対象に、本剤を長期投与したときの安全性等を検討するため、非盲検非対照試験が国内で実施された。

治験薬が投与された 32 例（パート 1 時のプラセボ群 11 例、本剤 0.2 mg/kg/日群 10 例、0.7 mg/kg/日群 11 例）の全例が安全性解析対象集団及び mITT 集団 [13]とされ、mITT 集団が有効性解析対象集団とされた。中止例は 6 例であり、中止理由は、有害事象、医師の決定及び同意撤回各 2 例であった。

有効性評価項目である、非盲検継続投与期の転倒発作頻度のパート 1 ベースライン期からの変化は表 15 のとおりであった。また、各評価時期における転倒発作頻度のパート 1 ベースライン期からの変化率は表 16 のとおりであった。

表 15　ZX008-1601 試験パート 2 コホート B における非盲検継続投与期の転倒発作頻度のパート 1 ベースライン期からの変化（mITT 集団）

評価期間	評価例数	28 日当たりの転倒発作頻度	パート 1 ベースライン期からの変化量	パート 1 ベースライン期からの変化率（%）
パート 1 のベースライン期	32	52.50 (11.0, 337.0)		
非盲検継続投与期の全期間（投与 1 日目～12 カ月目）	32	40.17 (0.2, 277.8)	-14.02 (-242.1, 27.6)	-43.25 (-99.0, 64.2)
非盲検継続投与期における投与 2 カ月目～12 カ月目 a)	32	38.65 (0.3, 255.5)	-13.35 (-250.3, 28.8)	-45.37 (-98.9, 66.9)

中央値（最小値, 最大値）

a) 投与開始 1 カ月間はすべての被験者が 0.2 mg/kg/日を投与する規定であったため、当該期間を除外した。

表 16　ZX008-1601 試験パート 2 コホート B における転倒発作頻度のパート 1 ベースライン期からの変化率（mITT 集団）

評価時期		評価例数	28 日当たりの転倒発作頻度
パート 1	ベースライン期	32	52.50 (11.0, 337.0)
評価時期		評価例数	パート 1 ベースライン期からの変化率（%）
パート 1	T+M 期	32	-20.42 (-97.3, 66.4)
パート 2	1 カ月目	32	-32.01 (-100, 82.0)
	2 カ月目	32	-35.16 (-100, 69.7)
	3 カ月目	30	-45.83 (-100, 94.0)
	4-6 カ月目	29	-42.74 (-99.4, 116.6)
	7-9 カ月目	28	-49.02 (-100, 62.8)
	10-12 カ月目	26	-50.86 (-99.0, 46.0)

中央値（最小値, 最大値）

安全性について、全期間におけるすべての有害事象及び 2 例以上に認められた有害事象の発現割合は、表 17 のとおりであった。

表 17　すべての有害事象及び 2 例以上に認められた有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）

評価例数	32
すべての有害事象	29 (90.6)
2 例以上に認められた有害事象	
傾眠	11 (34.4)
上咽頭炎	8 (25.0)
血中プロラクチン増加	8 (25.0)
発熱	6 (18.8)
湿疹	5 (15.6)
下痢	4 (12.5)
体重減少	4 (12.5)
便秘	3 (9.4)
コロナウイルス感染	3 (9.4)
創傷	3 (9.4)
食欲減退	3 (9.4)
群発発作	3 (9.4)
易刺激性	3 (9.4)
複視	2 (6.3)
口腔ヘルペス	2 (6.3)
挫傷	2 (6.3)
裂傷	2 (6.3)
不眠症	2 (6.3)
アレルギー性鼻炎	2 (6.3)

発現例数（発現割合（%））

死亡は認められなかった。死亡以外の重篤な有害事象は、15.6%（5/32 例：顔面骨骨折、消化管内異物、肺炎、群発発作・傾眠及び群発発作・細菌感染各 1 例）に認められ、傾眠 1 例を除き、治験薬との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象は、9.4%（3/32 例：心エコー像異常、群発発作及び傾眠各 1 例）に認められ、心エコー像異常及び傾眠各 1 例を除き、治験薬との因果関係は否定された。

7.R　機構における審査の概略

7.R.1　本剤の開発計画について

機構は、本剤の開発計画について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

LGS は強直発作、非定型欠神発作、脱力発作を中心とした多彩なてんかん発作を認める、難治性のてんかん症候群であり、国内外ともに、発症時期、症状、脳波等の検査所見等に基づき診断されている。また、LGS に対して海外と本邦で承認されている薬剤は一部異なるものの、LGS の治療体系に国内（難病情報センター；https://www.nanbyou.or.jp/entry/4890）及び海外（Lancet Neurol 2009; 8: 82-93）の間で大きな違いはない。加えて、本薬の薬物動態は民族的要因の影響は受けにくいと推定できた。LGS 患者は極めて限られ、本邦単独では十分な症例数で比較試験を実施することは困難であったことも踏まえ、第Ⅲ相試験（ZX008-1601 試験）は、本邦を含めた国際共同試験として計画することとした。

ZX008-1601 試験のパート 1（二重盲検期）における対象患者、比較対照、本剤の用量及び評価項目については、以下のように設定した。

- 難治性てんかんを主症状とする LGS では、てんかん発作の管理にあたって、通常、複数の抗てんかん薬を併用することを踏まえ、1 種類以上の抗てんかん薬を投与している LGS 患者を対象として、プラセボを対照に試験を実施することとした。
- LGS を対象とした海外第Ⅱ相試験（S58545 試験）において、本剤を 0.2 mg/kg/日から開始し、てんかん発作頻度がベースラインの 50%以上減少するまで増量する（最高用量 26 mg/日）規定で実施したところ、本剤の用量の中央値は 0.35 mg/kg/日（0.2 mg/kg/日 2 例、0.35 mg/kg/日 6 例、0.7 mg/kg/日

3 例、26 mg/日 2 例）であり、有効性が示唆され、安全性は許容可能であった（Epilepsia 2018; 59: 1881-8）。なお、最高投与量は、成人肥満症患者にフェンフルラミン塩酸塩として 40～60 mg/日を超える用量で 3 カ月以上投与したときに心臓弁膜疾患が用量依存的に重症化するとの報告（Int J Obes Relat Metab Disord 1999; 23: 926-8）等を踏まえて 26 mg/日と規定した。以上より、ZX008-1601 試験では、本剤の用量として 0.2 mg/kg/日及び 0.7 mg/kg/日（最高用量 26 mg/日）を設定することとした。

- LGS の主な発作である強直発作や脱力発作はいずれも転倒する危険性があり、LGS 患者では転倒発作時の身体の負傷を最小限に抑えるため、保護具（車椅子、ヘルメット、顔面保護具等）を使用することもある（Front Neurol 2017; 8: 505）。したがって、LGS 患者にとって転倒発作頻度を可能な限り減少させることは重要な治療目標である。加えて、転倒を伴う発作は非運動発作と比較して LGS 患者の介護者が認識可能な発作であること（Seizure 2009; 18: 524-9）等も踏まえ、本剤の有効性は、主に転倒発作頻度について評価することとした。その上で、てんかん発作頻度は患者ごとに大きく異なることも考慮して、主要評価項目は 0.7 mg/kg/日群における T＋M 期（漸増期と維持期の統合期間）における 28 日間当たりの転倒発作頻度のベースラインからの変化率とした。また、主な副次評価項目として、0.2 mg/kg/日群における T＋M 期（漸増期と維持期の統合期間）における 28 日間当たりの転倒発作頻度のベースラインからの変化率や、EMA ガイドラインを踏まえて T＋M 期における転倒発作頻度がベースラインから 50%以上減少した患者の割合を評価することとした。なお、主要評価項目及び主な副次評価項目では、本試験から独立したてんかん専門医から構成される ESC（Epilepsy Study Consortium）において、各被験者で認められた 5 種類の発作（GTC、SGTC、強直発作、脱力発作、及び強直／脱力発作）のうち、転倒、傷害、椅子へのうつぶせ、頭部をぶつける、又は発作時の被験者の姿勢によっては転倒や傷害等につながった可能性のあるものと承認されたものを転倒発作として評価した。

機構は、ZX008-1601 試験において、日本人集団を別コホートで評価する計画に変更した経緯及び変更後の試験成績から日本人 LGS 患者に対する有効性等を説明することの妥当性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

ZX008-1601 試験は、無作為化する症例数を 225 例（うち、日本人症例数は 15 例）と設定して、2017 年 11 月に開始し、本邦からは 2019 年 4 月から当該試験に参画した。しかしながら、当該試験に 256 例が無作為化された時点で日本人の無作為化症例数は 3 例であった。そのため、20[redacted] 年[redacted] 月に、対象集団をコホート A（本邦以外）とコホート B（本邦）の 2 つに分け、コホート毎に独立して評価を行う計画に変更した。なお、計画変更以前に日本から登録された 3 例はコホート B として解析することとした。また、ZX008-1601 試験の主要解析はパート 1 のコホート A とし、パート 1 コホート B は副次解析とするとともに、コホート B の無作為化症例数を 30～50 例と設定した。

前述のとおり、本剤の有効性及び安全性に影響を及ぼす内因性及び外因性の民族的要因について国内外で明らかな差異はないと考えたことから、コホート A とコホート B で得られた試験成績を比較することにより、ZX008-1601 試験のコホート A 及びコホート B の成績に基づき、日本人 LGS 患者に対する有効性及び安全性を評価可能と考える。

機構は、以下のように考える。

内因性及び外因性の民族的要因に関する申請者の考察を踏まえると、本剤の LGS におけるてんかん発作に対する有効性を検証する国際共同治験（ZX008-1601 試験）に本邦からも参加し、当該試験成績に基づき日本人 LGS 患者におけるてんかん発作に対する本剤の有効性及び安全性を説明する開発計画は妥当であった。

また、本剤の有効性を検証する ZX008-1601 試験のパート 1 を、1 種類以上の抗てんかん薬を投与している LGS 患者を対象に、主要評価項目の指標として T＋M 期における転倒発作頻度のベースラインからの変化率を設定し、プラセボ対照試験を実施したことは妥当であったと判断する。なお、ZX008-1601 試験の主要評価項目は本剤 0.7 mg/kg/日群とプラセボ群の間での転倒発作頻度のベースラインからの変化率の群間比較とされていたが、ZX008-1601 試験パート 1 の結果に基づき 0.2 mg/kg/日についても臨床用量に含めることを目指すのであれば、本来であれば当該試験計画において、0.2 mg/kg/日群とプラセボ群の転倒発作頻度の変化率の比較も主要評価項目として設定し、当該比較結果に対して適切な解釈が可能となるよう検定の多重性を調整した結果が提示できるような解析計画を立案すべきであった。

また、ZX008-1601 試験の各国の組入れの進捗を踏まえ、当該試験の計画を試験実施中に変更し、外国人からなるコホート A と日本人からなるコホート B に分け、各コホートを独立して評価する計画に変更された。この点について、ZX008-1601 試験の開始から可能な限り遅滞することなく、本邦からも参加することが望ましかった。また、結果として国内外での被験者登録数の推移が事前の想定とは異なった場合であっても、国際共同治験として計画、開始された試験であることを踏まえれば、全体の組入れ終了時点で日本人の組入れも終了した上で、得られた全体集団の結果に基づき日本人における有効性及び安全性を評価することが適切であり、全体集団の結果から日本人の有効性及び安全性の評価が困難な場合には、別途、有効性及び安全性を適切に評価可能な臨床試験を日本人 LGS 患者も組み入れて実施することが適切であった。一方で、開発対象疾患である LGS が極めて希少な疾患であること等を踏まえると、速やかに日本人データを収集し、欧米での申請時期との差異を可能な限り小さくすることは重要であり、それを主眼に置いて、実施中の ZX008-1601 試験に、主要解析を行う外国人コホートとは別に、日本人コホートを設定したことはやむを得なかった。

その上で、日本人が組み入れられた ZX008-1601 試験のコホート B は実施可能性の観点から症例数が設定され、統計学的な仮説検証が可能な症例規模ではなかったものの、LGS は極めて希少な疾患であることを鑑み、ZX008-1601 試験におけるコホート B とコホート A の結果に明らかな差異が認められないことを確認した上で、ZX008-1601 試験のコホート B とコホート A の結果に基づき日本人 LGS 患者におけるてんかん発作に対する本剤の有効性及び安全性を総合的に評価する方針とすることとした。

7.R.2　有効性について

申請者は、本剤の有効性について、以下のように説明した。

ZX008-1601 試験パート 1 コホート A における、T＋M 期の転倒発作頻度のベースラインからの変化率は表 6 のとおりであった。主要評価項目である、T＋M 期の転倒発作頻度のベースラインからの変化率における本剤 0.7 mg/kg/日群とプラセボ群の比較において、群間に統計学的に有意な差が認められ、プラセボに対する本剤 0.7 mg/kg/日の優越性が検証された。また、副次評価項目である、T＋M 期の転倒発作頻度のベースラインからの変化率における本剤 0.2 mg/kg/日群とプラセボ群の比較では、検定の多重性は調整されておらず、0.2 mg/kg/日群とプラセボ群の間に統計学的に有意な差は認められなかったものの、変化率の点推定値では 0.2 mg/kg/日群でプラセボ群を上回る改善傾向が示された。

転倒発作頻度がベースラインより 50%以上減少した被験者の割合は、表 18 のとおりであり、0.2 mg/kg/日群及び 0.7 mg/kg/日群でプラセボ群よりも高い傾向が認められた。なお、T＋M 期の転倒発作頻度がベースラインから 100%減少した被験者は、コホート A ではプラセボ群 1 例、本剤 0.2 mg/kg/日群 1 例、本剤 0.7 mg/kg/日群 0 例であった。

ZX008-1601 試験パート 1 コホート B における T＋M 期の転倒発作頻度のベースラインからの変化率は表 9 のとおりであり、0.7 mg/kg/日群ではプラセボ群と比較して点推定値で改善傾向が認められた。0.2 mg/kg/日群はプラセボ群と比較して点推定値において転倒発作頻度の低下傾向は示されなかったが、当該結果は検討例数が少ない中でベースラインの転倒発作頻度の被験者間のばらつきが大きかったことに起因する可能性がある。一方で、転倒発作頻度がベースラインより 50%以上減少した被験者の割合は本剤 0.2 mg/kg/日群でも 0.7 mg/kg/日群と同様に、プラセボ群よりも高い傾向が認められた（表 18）。なお、T＋M 期の転倒発作頻度がベースラインから 100%減少した被験者は、コホート B ではいずれの投与群でも認められなかった。

以上より、ZX008-1601 試験パート 1 コホート B とコホート A で得られた結果は同様の傾向を示したことから、日本人集団においてもコホート A で確認された本剤 0.7 mg/kg/日及び 0.2 mg/kg/日投与時の有効性が認められると考える。

表 18　ZX008-1601 試験パート 1 における T＋M 期の転倒発作頻度がベースラインから 50%以上減少した被験者の割合（mITT 集団）

試験名	投与群	評価例数	被験者割合（例数）
パート 1 コホート A	プラセボ群	87	10.3 (9)
	本剤 0.2 mg/kg/日群	89	28.1 (25)
	本剤 0.7 mg/kg/日群	87	25.3 (22)
パート 1 コホート B	プラセボ群	11	9.1 (1)
	本剤 0.2 mg/kg/日群	11	36.4 (4)
	本剤 0.7 mg/kg/日群	11	36.4 (4)

割合（%）（例数）

なお、ZX008-1601 試験パート 1 コホート A における、T＋M 期における転倒発作頻度の変化率について、ベースラインの転倒発作頻度別（28 日あたり 2～43 回、44～122 回、123 回以上）、抗てんかん薬の併用薬剤の数別（2 種類以下、3 種類、4 種類以上）等の、患者背景因子別の有効性を検討した結果、ベースラインの転倒発作頻度及び抗てんかん薬の併用薬剤数を含め、特定の背景因子を有する患者集団において有効性が異なる傾向は認められなかった。

また、ZX008-1601 試験パート 1 コホート A 及び B における運動発作[14)]及び非運動発作[15)]の有効性はそれぞれ表 19 及び表 20 のとおりであった。

転倒発作以外も含めたすべての運動発作について、コホート A の本剤 0.2 mg/kg/日及び 0.7 mg/kg/日群、コホート B の 0.7 mg/kg/日群において点推定値でプラセボ群を上回る改善傾向が示された。コホート B の本剤 0.2 mg/kg/日群では点推定値でプラセボ群を上回る発作頻度の減少傾向は示唆されなかったが、被験者数が限られる中でばらつきが大きかったことが影響したと考えた。非運動発作頻度については、コホート A の本剤 0.7 mg/kg/日群、コホート B の本剤 0.2 mg/kg/日群及び 0.7 mg/kg/日群において点推定値でプラセボ群を上回る発作頻度の減少傾向は示されなかった。これは、運動発作と比べて非運動発作は介護者等による症状の把握が難しいこと等が影響したと考える。

14) GTC、SGTC、強直発作、脱力発作、強直／脱力発作、間代発作、半側間代発作、及び明確な運動徴候を伴う焦点発作
15) 明確な運動徴候を伴わない焦点発作、ミオクロニー発作、欠神発作／非定型欠神発作、点頭てんかん、てんかん性スパズム、及び「その他」に分類される発作

表 19　運動発作・非運動発作別のベースラインからの変化率（ZX008-1601 試験パート 1 コホート A）

発作型	投与群	評価例数	28 日間あたりの発作回数		ベースラインからの変化率(%) a)
			ベースライン	T+M 期	
運動発作	プラセボ群	87	68.0 (14.0, 1761.0)	54.88 (6.8, 1683.8)	-8.43 (-80.8, 497.8)
	本剤 0.2 mg/kg/日群	89	106.0 (4.1, 2943.0)	62.86 (0, 5110.9)	-11.75 (-100, 3307.3)
	本剤 0.7 mg/kg/日群	87	111.0 (10.0, 1897.0)	67.03 (1.6, 1562.0)	-26.28 (-91.9, 402.1)
非運動発作	プラセボ群	87	11.0 (0, 1269.0)	6.29 (0, 1310.3)	-27.18 (-100, 1056.5) b)
	本剤 0.2 mg/kg/日群	89	12.0 (0, 1296.0)	4.80 (0, 1793.4)	-46.89 (-100, 2128.6) c)
	本剤 0.7 mg/kg/日群	87	16.0 (0, 4891.0)	11.71 (0, 7843.7)	-19.05 (-100, 481.3) d)

上段：中央値
下段：(最小値, 最大値)
a) （ベースライン期から T+M 期の 28 日間あたりの発作回数の変化量）×100／（ベースライン期の 28 日間あたりの発作回数）により算出、b) 63 例、c) 64 例、d) 57 例

表 20　運動発作・非運動発作別のベースラインからの変化率（ZX008-1601 試験パート 1 コホート B）

発作型	投与群	評価例数	28 日間あたりの発作回数		ベースラインからの変化率(%) a)
			ベースライン	T+M 期	
運動発作	プラセボ群	11	53.0 (11.0, 337.0)	61.48 (1.4, 172.6)	-17.89 (-97.3, 61.8)
	本剤 0.2 mg/kg/日群	11	44.0 (11.0, 253.0)	37.79 (4.0, 240.6)	-14.12 (-95.6, 174.1)
	本剤 0.7 mg/kg/日群	11	58.0 (14.0, 292.0)	37.43 (5.1, 102.6)	-34.04 (-69.4, 45.5)
非運動発作	プラセボ群	11	22.0 (0, 213.0)	15.14 (0, 182.7)	-23.38 (-96.9, 657.1) b)
	本剤 0.2 mg/kg/日群	11	4.0 (0, 472.0)	28.59 (0, 473.3)	0.27 (-32.3, 2619.2) c)
	本剤 0.7 mg/kg/日群	11	8.0 (0, 289.0)	6.93 (0, 361.1)	-16.85 (-59.6, 138.8) b)

上段：中央値
下段：(最小値, 最大値)
a) （ベースライン期から T+M 期の 28 日間あたりの発作回数の変化量）×100／（ベースライン期の 28 日間あたりの発作回数）により算出、b) 8 例、c) 7 例

非盲検継続投与期であるパート 2 コホート A 及び B における、転倒発作頻度のパート 1 ベースラインからの変化率は表 12 及び表 16 のとおりであり、パート 1 と同様に、パート 2 においても投与期間を通じて転倒発作頻度の減少傾向が認められた。

以上より、LGS 患者に対する本剤の有効性は示されたと考える。

機構は、以下のように考える。

ZX008-1601 試験パート 1 コホート A において、主要評価項目である本剤 0.7 mg/kg/日群とプラセボ群の T＋M 期の転倒発作頻度のベースラインからの変化率の比較において、プラセボに対する 0.7 mg/kg/日の優越性が検証された。副次評価項目である、本剤 0.2 mg/kg/日群とプラセボ群の T＋M 期の転倒発作頻度のベースラインからの変化率の比較においては、統計学的に有意な差は認められなかった（検定の多重性の調整なし）が、点推定値（絶対値）ではプラセボ群を上回ったことに加えて、T＋M 期の転倒発作頻度のベースラインからの変化率が 50%以上減少した被験者の割合（点推定値）もプラセボ群に比して高かった。

ZX008-1601 試験パート 1 コホート B において、T＋M 期の転倒発作頻度のベースラインからの変化率の点推定値（絶対値）は、本剤 0.7 mg/kg/日群ではプラセボ群を上回ったものの、0.2 mg/kg/日群ではプラセボ群を下回った。しかしながら、T＋M 期の転倒発作頻度のベースラインからの変化率が 50%以上減少した被験の割合（点推定値）は 0.7 mg/kg/日及び 0.2 mg/kg/日群のいずれもプラセボ群よりも高かっ

たこと等を踏まえると、コホート B における本剤 0.2 mg/kg/日群の投与時の T＋M 期の転倒発作頻度のベースラインからの変化率の結果は、本剤の有効性を否定するものではないと判断できる。

以上より、コホート B において、コホート A と明らかに矛盾する成績は得られていないことから、ZX008-1601 試験パート 1 のコホート A 及びコホート B の結果を総合的に評価することは可能であり、当該成績から、日本人 LGS 患者においても外国人 LGS 患者と同様に、本剤 0.7 mg/kg/日の有効性はあると判断でき、また本剤 0.2 mg/kg/日も一定の有効性は確認できたものと判断する。

また、転倒発作以外の発作について、計測可能な非運動発作の頻度は一部の投与群でプラセボを上回る改善傾向は認められなかったものの、非運動発作は特定が難しいことは理解でき、当該結果は、本剤の非運動発作に対する有効性を否定する結果ではないと判断する。

以上より、ZX008-1601 試験のコホート A 及びコホート B の結果を総合的に評価した結果、本剤の LGS 患者におけるてんかん発作に対する有効性は示されたと判断する。

7.R.3　安全性について

機構は、提出された資料及び 7.R.3.1～7.R.3.4 における検討等を踏まえると、本剤の使用にあたっては、DS に対する本剤の使用時と同様に、傾眠等の中枢神経系事象、心臓弁膜疾患及び肺動脈性肺高血圧症、食欲減退及び体重減少を含む患児の成長に特に注意を要するが、当該事象も含め既承認の DS と同様の安全対策の下で LGS に対する本剤の安全性は、認められた有効性を考慮すると、許容可能と判断する。

7.R.3.1　本剤投与時の有害事象について

機構は、LGS に対する本剤投与時の有害事象に、既承認効能・効果での使用時と比較して臨床上問題となる有害事象が認められていないか説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

ZX008-1601試験パート1及びDSを対象としたプラセボ対照試験における有害事象の発現状況は表21、ZX008-1601試験パート2及びDSを対象とした非盲検非対照試験における有害事象の発現状況は表22のとおりであった。

ZX008-1601試験パート1コホートAにおいて、0.2 mg/kg/日群、0.7 mg/kg/日群のいずれもプラセボ群より発現割合が高かった事象は、便秘、下痢、嚥下障害、口内炎、嘔吐、無力症、気管支炎、結膜炎、麦粒腫、レンサ球菌性咽頭炎、肺炎、鼻炎、副鼻腔炎、扁桃炎、上気道感染、尿路感染、ウイルス性上気道感染、挫傷、転倒、裂傷、血小板数減少、体重減少、食欲減退、脱水、よだれ、頭痛、嗜眠、振戦、不規則月経、湿性咳嗽、鼻漏及び血腫であったが、認められた事象の多くは軽度又は中等度の事象であった。重篤な有害事象の発現割合については、本剤群とプラセボ群で明らかな違いは認められなかった。

また、ZX008-1601試験のパート1及びパート2におけるコホートA及びBの有害事象の発現状況は、外国人LGS患者と日本人LGS患者で明らかな違いは示唆されていないと考える。

なお、ZX008-1601試験パート1コホートAの本剤 0.7 mg/kg/日群において、てんかんにおける原因不明の突然死（SUDEP）が1例に認められている。一般的な小児てんかん患者と比較して、DS患者ではSUDEPの発現頻度が高く、またLGS患者もSUDEPのリスクが高まると考えられている（https://www.childneurologyfoundation.org/disorder/lennox-gastaut-syndrome/）。DS患者を対象として実施された3つの第Ⅲ相試験、European Early Access Program及びベルギーで実施された2つの長期投与非盲検観察試験を用いた併合解析結果から（Seizure 2021; 93: 154-9）、本剤投与中のDS患者におけるSUDEPは1000人年あたり1.7（95%信頼区間：［0.4, 6.7］）と報告されており、この値は、標準的治療を施行されてい

るDS患者でのSUDEPの推定値（1000人年あたり9.3（95%信頼区間：［5.0, 17.3］））（Epilepsy Res 2016; 128: 43-7）と比較して十分に低い。また、最新のPSUR（2023年6月24日データロック、製造販売後の本剤の推定累積曝露量2609.2人年）において、SUDEPは5例に報告され、SUDEPの推定発現率は1000人年あたり1.92（5例/2609.2人年）であった。以上を踏まえると、本剤がSUDEPのリスクを増加させる可能性は現時点では示唆されていないと考える。

また、試験間で患者背景、併用薬等が異なるため比較には限界があるが、表21及び表22に示すとおり、LGS患者に本剤を投与したときの有害事象の発現状況について、既承認のDSと比較して特段の新たな懸念は認められていない。さらに、ZX008-1601試験における有害事象の発現状況と最新のPSUR（報告期間：2022年12月25日～2023年6月24日）におけるDS患者の本剤投与時の副作用発現状況を比較しても、LGS患者への投与時に新たな安全性上の懸念は認められていない。

以上より、既承認効能・効果で確認されている本剤の安全性と比較して、LGS患者における本剤の安全性について現時点で新たな懸念は示唆されておらず、既承認効能・効果に対して現在実施されている安全対策の下で、LGSに対する本剤投与時の安全性は管理可能と考える。

表 21　ZX008-1601 試験パート 1 及び DS のプラセボ対照無作為化試験で発現した主な有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）

	LGS						DS						
	パート 1 コホート A			パート 1 コホート B			ISS-DB-SAF[a)]				国際共同第Ⅲ相試験		
	プラセボ群	本剤 0.2 mg/kg/日群	本剤 0.7 mg/kg/日群	プラセボ群	本剤 0.2 mg/kg/日群	本剤 0.7 mg/kg/日群	プラセボ群	本剤 0.2 mg/kg/日群	本剤 0.4 mg/kg/日群	本剤 0.7 mg/kg/日群	プラセボ群	本剤 0.2 mg/kg/日群	本剤 0.7 mg/kg/日群
評価例数	87	89	87	11	11	11	84	39	43	40	48	46	48
すべての有害事象	70 (80.5)	70 (78.7)	78 (89.7)	8 (72.7)	10 (90.9)	7 (63.6)	68 (81.0)	37 (94.9)	42 (97.7)	38 (95.0)	40 (83.3)	42 (91.3)	44 (91.7)
死亡に至った有害事象	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)	0	0
重篤な有害事象	4 (4.6)	4 (4.5)	10 (11.5)	1 (9.1)	1 (9.1)	0	11 (13.1)	4 (10.3)	6 (14.0)	5 (12.5)	2 (4.2)	3 (6.5)	3 (6.3)
投与中止に至った有害事象	1 (1.1)	4 (4.5)	6 (6.9)	0	1 (9.1)	0	1 (1.2)	0	2 (4.7)	5 (12.5)	1 (2.1)	1 (2.2)	2 (4.2)
主な事象（ZX008-1601 試験パート 1 及び 2、ISS-DB-SAF、国際共同第Ⅲ相試験並びに国際共同長期継続投与試験のいずれかの群で 10%以上に認められた事象）													
食欲減退	13 (14.9)	18 (20.2)	32 (36.8)	2 (18.2)	3 (27.3)	3 (27.3)	7 (8.3)	8 (20.5)	19 (44.2)	15 (37.5)	3 (6.3)	12 (26.1)	18 (37.5)
疲労	11 (12.6)	8 (9.0)	16 (18.4)	0	0	0	3 (3.6)	4 (10.3)	11 (25.6)	4 (10.0)	1 (2.1)	3 (6.5)	5 (10.4)
傾眠	10 (11.5)	10 (11.2)	15 (17.2)	1 (9.1)	4 (36.4)	3 (27.3)	6 (7.1)	6 (15.4)	3 (7.0)	4 (10.0)	5 (10.4)	5 (10.9)	10 (20.8)
下痢	4 (4.6)	10 (11.2)	11 (12.6)	0	3 (27.3)	2 (18.2)	6 (7.1)	12 (30.8)	10 (23.3)	7 (17.5)	4 (8.3)	7 (15.2)	7 (14.6)
嘔吐	5 (5.7)	12 (13.5)	9 (10.3)	1 (9.1)	0	0	7 (8.3)	4 (10.3)	2 (4.7)	3 (7.5)	3 (6.3)	0	3 (6.3)
発熱	11 (12.6)	11 (12.4)	9 (10.3)	1 (9.1)	0	0	12 (14.3)	7 (17.9)	11 (25.6)	2 (5.0)	4 (8.3)	5 (10.9)	9 (18.8)
体重減少	2 (2.3)	3 (3.4)	7 (8.0)	1 (9.1)	2 (18.2)	4 (36.4)	1 (1.2)	5 (12.8)	4 (9.3)	2 (5.0)	0	1 (2.2)	4 (8.3)
上咽頭炎	8 (9.2)	4 (4.5)	7 (8.0)	2 (18.2)	2 (18.2)	0	20 (23.8)	4 (10.3)	7 (16.3)	7 (17.5)	5 (10.4)	4 (8.7)	1 (2.1)
上気道感染	4 (4.6)	7 (7.9)	6 (6.9)	0	0	1 (9.1)	8 (9.5)	8 (20.5)	4 (9.3)	0	2 (4.2)	3 (6.5)	4 (8.3)
痙攣発作	6 (6.9)	11 (12.4)	5 (5.7)	0	0	0	12 (14.3)	4 (10.3)	2 (4.7)	3 (7.5)	1 (2.1)	1 (2.2)	1 (2.1)
嗜眠	3 (3.4)	4 (4.5)	5 (5.7)	0	0	0	4 (4.8)	4 (10.3)	6 (14.0)	7 (17.5)	2 (4.2)	1 (2.2)	3 (6.3)
血中プロラクチン増加	1 (1.1)	0	3 (3.4)	0	1 (9.1)	0	0	0	0	3 (7.5)	0	1 (2.2)	0
心エコー像異常	6 (6.9)	2 (2.2)	2 (2.3)	0	0	0	5 (6.0)	7 (17.9)	4 (9.3)	9 (22.5)	5 (10.4)	11 (23.9)	8 (16.7)
振戦	1 (1.1)	2 (2.2)	2 (2.3)	0	0	1 (9.1)	1 (1.2)	1 (2.6)	5 (11.6)	1 (2.5)	1 (2.1)	1 (2.2)	6 (12.5)
インフルエンザ	1 (1.1)	4 (4.5)	1 (1.1)	1 (9.1)	0	0	4 (4.8)	0	1 (2.3)	0	2 (4.2)	1 (2.2)	1 (2.1)
湿疹	0	2 (2.2)	0	0	0	1 (9.1)	0	0	2 (4.7)	0	0	1 (2.2)	0
血中ブドウ糖減少	0	0	0	0	0	0	2 (2.4)	0	6 (14.0)	0	6 (12.5)	11 (23.9)	8 (16.7)

発現例数（発現割合（%））

a) 2 つの海外第Ⅲ相試験の併合集団

表 22　ZX008-1601 試験パート 2 及び DS における長期継続試験中に発現した主な有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）

	LGS		DS
	パート 2 コホート A	パート 2 コホート B	国際共同長期継続投与試験
評価例数	247	32	232
すべての有害事象	203 (82.2)	29 (90.6)	208 (89.7)
死亡に至った有害事象	1 (0.4)	0	1 (0.4)
重篤な有害事象	40 (16.2)	5 (15.6)	35 (15.1)
投与中止に至った有害事象	12 (4.9)	2 (6.3)	5 (2.2)
主な事象（ZX008-1601 試験パート 1 及び 2、ISS-DB-SAF、国際共同第Ⅲ相試験並びに国際共同長期継続投与試験のいずれかの群で 10%以上に認められた事象）			
食欲減退	40 (16.2)	3 (9.4)	37 (15.9)
疲労	33 (13.4)	0	12 (5.2)
傾眠	24 (9.7)	11 (34.4)	10 (4.3)
下痢	13 (5.3)	4 (12.5)	25 (10.8)
嘔吐	14 (5.7)	0	19 (8.2)
発熱	24 (9.7)	6 (18.8)	50 (21.6)
体重減少	12 (4.9)	4 (12.5)	12 (5.2)
上咽頭炎	31 (12.6)	8 (25.0)	45 (19.4)
上気道感染	16 (6.5)	1 (3.1)	24 (10.3)
痙攣発作	27 (10.9)	0	26 (11.2)
嗜眠	12 (4.9)	0	5 (2.2)
血中プロラクチン増加	8 (3.2)	8 (25.0)	2 (0.9)
心エコー像異常	6 (2.4)	1 (3.1)	33 (14.2)
振戦	7 (2.8)	0	8 (3.4)
インフルエンザ	5 (2.0)	0	27 (11.6)
湿疹	2 (0.8)	5 (15.6)	2 (0.9)
血中ブドウ糖減少	0	0	14 (6.0)

発現例数（発現割合（%））

機構は、以下のように考える。

ZX008-1601 試験におけるコホート B の検討例数は限られているものの、ZX008-1601 試験における有害事象の発現状況に国内外で明らかに異なる傾向は示唆されていないことから、ZX008-1601 試験パート 1 及び 2 のコホート A の成績も考慮して日本人 LGS 患者における本剤の安全性を評価することは可能と判断する。

また、ZX008-1601 試験パート 1 及び 2 における有害事象の発現状況について、既承認の DS 患者を対象とした臨床試験成績と比較して明らかに異なる傾向は示されておらず、LGS 患者への使用に際して新たな懸念は認められていない。

臨床試験における有害事象発現状況等を踏まえ、中枢神経系の有害事象、心臓弁膜疾患及び肺動脈性肺高血圧に関連する事象、成長への影響については、7.R.3.2 以降で詳細に検討する（7.R.3.2～7.R.3.4 参照）。上記の事象を除く本剤投与時の有害事象については、臨床試験における発現割合や重症度等を踏まえると、本剤の臨床使用において大きな問題となる懸念は示されていないことから、既承認の DS と同様の安全対策の下で LGS 患者に対する本剤の安全性は管理可能と判断する。

7.R.3.2　中枢神経系の有害事象（傾眠等）について

機構は、本剤投与による中枢神経系の有害事象の発現状況について説明するよう、申請者に求めた。申請者は、以下のように説明した。

ZX008-1601 試験及び DS 患者を対象とした臨床試験における神経系障害の有害事象[16)]の発現割合は表 23 のとおりであり、ZX008-1601 試験のコホート A とコホート B との間に明確な差異は認められず、また DS の臨床試験成績と比較して、DS に対する使用時を上回る明らかな懸念は示唆されなかった。した

16) MedDRA SOC「神経系障害」に該当する有害事象

がって、DS に対して現在実施中の添付文書での注意喚起等の安全対策を引き続き実施することで、LGS 患者に対する傾眠等の中枢神経系の有害事象については管理可能と考える。

表 23　ZX008-1601 試験パート 1 及び DS におけるプラセボ対照無作為化試験中に発現した主な神経系障害の有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）

	LGS						DS						
	パート 1 コホート A			パート 1 コホート B			ISS-DB-SAF a)				国際共同第Ⅲ相試験		
	プラセボ群	本剤 0.2 mg/kg/日群	本剤 0.7 mg/kg/日群	プラセボ群	本剤 0.2 mg/kg/日群	本剤 0.7 mg/kg/日群	プラセボ群	本剤 0.2 mg/kg/日群	本剤 0.4 mg/kg/日群	本剤 0.7 mg/kg/日群	プラセボ群	本剤 0.2 mg/kg/日群	本剤 0.7 mg/kg/日群
評価例数	87	89	87	11	11	11	84	39	43	40	48	46	48
すべての有害事象	29 (33.3)	31 (34.8)	32 (36.8)	2 (18.2)	4 (36.4)	4 (36.4)	28 (33.3)	20 (51.3)	24 (55.8)	16 (40.0)	14 (29.2)	21 (45.7)	19 (39.6)
死亡に至った有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	2 (2.3)	2 (2.2)	4 (4.6)	1 (9.1)	1 (9.1)	0	7 (8.3)	2 (5.1)	5 (11.6)	4 (10.0)	1 (2.1)	2 (4.3)	0
投与中止に至った有害事象	1 (1.1)	3 (3.4)	4 (4.6)	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (2.3)	3 (7.5)	0	0	1 (2.1)
主な事象（いずれかの群で 5%以上に認められた事象）													
傾眠	10 (11.5)	10 (11.2)	15 (17.2)	1 (9.1)	4 (36.4)	3 (27.3)	6 (7.1)	6 (15.4)	3 (7.0)	4 (10.0)	5 (10.4)	5 (10.9)	10 (20.8)
痙攣発作	6 (6.9)	11 (12.4)	5 (5.7)	0	0	0	12 (14.3)	4 (10.3)	2 (4.7)	3 (7.5)	1 (2.1)	1 (2.2)	1 (2.1)
嗜眠	3 (3.4)	4 (4.5)	5 (5.7)	0	0	0	4 (4.8)	4 (10.3)	6 (14.0)	7 (17.5)	2 (4.2)	1 (2.2)	3 (6.3)
よだれ	0	1 (1.1)	4 (4.6)	0	0	0	0	3 (7.7)	1 (2.3)	2 (5.0)	0	1 (2.2)	2 (4.2)
てんかん重積状態	1 (1.1)	0	3 (3.4)	0	0	0	2 (2.4)	1 (2.6)	5 (11.6)	2 (5.0)	0	3 (6.5)	0
頭痛	1 (1.1)	3 (3.4)	2 (2.3)	0	0	0	2 (2.4)	3 (7.7)	0	0	1 (2.1)	1 (2.2)	0
振戦	1 (1.1)	2 (2.2)	2 (2.3)	0	0	1 (9.1)	1 (1.2)	1 (2.6)	5 (11.6)	1 (2.5)	1 (2.1)	1 (2.2)	6 (12.5)
筋緊張低下	1 (1.1)	0	2 (2.3)	0	0	0	0	0	0	3 (7.5)	0	0	1 (2.1)
運動失調	0	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (1.2)	2 (5.1)	2 (4.7)	3 (7.5)	1 (2.1)	0	2 (4.2)
平衡障害	3 (3.4)	1 (1.1)	0	0	0	0	0	2 (5.1)	0	1 (2.5)	1 (2.1)	0	2 (4.2)
群発発作	1 (1.1)	0	0	1 (9.1)	0	0	1 (1.2)	2 (5.1)	0	0	0	1 (2.2)	0
鎮静	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	0	3 (6.3)	0	0

発現例数（発現割合（%））
a) 2 つの海外第Ⅲ相試験の併合集団

機構は、以下のように考える。

本剤投与時の神経系の有害事象の発現状況について、ZX008-1601 試験では傾眠や嗜眠といった事象が最も多く認められたが、当該事象を含め神経系の有害事象の発現状況にコホート A とコホート B との間に明確な差異は認められず、また DS 患者を対象とした臨床試験における発現状況を踏まえても、DS 患者に対する本剤使用時を上回る懸念は示唆されていない。したがって、既承認の DS と同様の添付文書での注意喚起等の安全対策の下で、LGS 患者に対する傾眠等の中枢神経系の有害事象は管理可能と判断する。

7.R.3.3　心臓弁膜疾患及び肺動脈性肺高血圧に関連する事象について

本薬は、LGS での使用よりも高用量（フェンフルラミン塩酸塩として 60～120 mg/日）で、肥満症治療のための食欲抑制薬として、欧州で 1960 年代に、米国で 1970 年代に承認されて以降、118 の国又は地域で使用されてきたが、原発性肺高血圧症及び心臓弁膜異常との関連が報告されたため、当該製剤は 1990 年代後半に世界中で販売が中止されている（MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1997; 46: 1061-6、N Engl J Med 1997; 337: 581-8、Cleve Clin J Med 1998; 65: 35-41）。

機構は、以上の経緯も踏まえ、本剤投与による心臓弁膜疾患及び肺動脈性肺高血圧症が、LGS への本剤の使用に際して問題となることはないか説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

ZX008-1601 試験及び DS 患者を対象とした臨床試験で認められた、心臓弁膜疾患及び肺動脈性肺高血圧症を含む心臓障害の有害事象[17)]の発現割合は表 24 のとおりであった。各臨床試験において治験薬投与後に発現した心臓障害の有害事象の報告例は非常に限られており、ZX008-1601 試験のコホート A とコホート B との間に明確な差異は認められず、また DS 患者を対象とした臨床試験との間にも大きな違いは認められなかった。パート 1 コホート B の本剤 0.2 mg/kg/日群 1 例に認められた僧帽弁閉鎖不全症については、軽度であり、用量の変更をせず本剤投与を継続して回復した症例であり、治験薬との因果関係は否定されている。

表 24　ZX008-1601 試験パート 1 及び DS におけるプラセボ対照無作為化試験中に発現した心臓障害の有害事象の発現割合
（安全性解析対象集団）

	LGS						DS						
	パート 1 コホート A			パート 1 コホート B			ISS-DB-SAF[a)]				国際共同第Ⅲ相試験		
	プラセボ群	本剤 0.2 mg/kg/日群	本剤 0.7 mg/kg/日群	プラセボ群	本剤 0.2 mg/kg/日群	本剤 0.7 mg/kg/日群	プラセボ群	本剤 0.2 mg/kg/日群	本剤 0.4 mg/kg/日群	本剤 0.7 mg/kg/日群	プラセボ群	本剤 0.2 mg/kg/日群	本剤 0.7 mg/kg/日群
評価例数	87	89	87	11	11	11	84	39	43	40	48	46	48
すべての有害事象	0	0	1 (1.1)	0	1 (9.1)	0	3 (3.6)	0	1 (2.3)	1 (2.5)	1 (2.1)	2 (4.3)	1 (2.1)
死亡に至った有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
すべての有害事象													
頻脈	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (2.5)	1 (2.1)	1 (2.2)	0
動悸	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)
僧帽弁閉鎖不全症	0	0	0	0	1 (9.1)	0	0	0	0	0	0	0	0
徐脈	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	0	0	1 (2.2)	0
チアノーゼ	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
心嚢液貯留	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
洞性頻脈	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0

発現例数（発現割合（%））
a) 2 つの海外第Ⅲ相試験の併合集団

ZX008-1601 試験において心エコー検査で認められた心臓膜弁膜疾患に関連する検査所見（僧帽弁、大動脈弁、三尖弁、肺動脈弁の逆流）の発現割合は表 25 のとおりであり、認められたいずれの所見も生理的な逆流（軽微又は軽度）の範囲内で、病的な逆流所見は認められなかった。

17) MedDRA SOC「心臓障害」に該当する有害事象

表 25　心エコー検査で認められた心臓弁膜疾患に関連する検査所見の発現割合（安全性解析対象集団）

	パート 1 コホート A			パート 1 コホート B		
	プラセボ群	本剤 0.2 mg/kg/日群	本剤 0.7 mg/kg/日群	プラセボ群	本剤 0.2 mg/kg/日群	本剤 0.7 mg/kg/日群
例数	87 例	89 例	87 例	11 例	11 例	11 例
僧帽弁逆流						
ベースライン	4.6 (4/87) (4, 0)	2.2 (2/89) (2, 0)	2.3 (2/86) (2, 0)	0 (0/11)	9.1 (1/11) (1, 0)	9.1 (1/11) (1, 0)
43 日目	14.3 (12/84) (12, 0)	13.1 (11/84) (11, 0)	12.7 (10/79) (10, 0)	0 (0/11)	33.3 (3/9) (3, 0)	11.1 (1/9) (1, 0)
99 日目	14.3 (12/84) (12, 0)	10.5 (9/86) (9, 0)	12.3 (10/81) (9, 1)	0 (0/11)	27.3 (3/11) (3, 0)	18.2 (2/11) (2, 0)
大動脈弁逆流						
ベースライン	0 (0/87)	1.1 (1/89) (1, 0)	0 (0/86)	0 (0/11)	0 (0/11)	0 (0/11)
43 日目	2.4 (2/84) (2, 0)	1.2 (1/84) (1, 0)	0 (0/79)	0 (0/11)	0 (0/9)	0 (0/9)
99 日目	1.2 (1/84) (1, 0)	7.0 (6/86) (5, 1)	0 (0/81)	0 (0/11)	0 (0/11)	0 (0/11)
三尖弁逆流						
ベースライン	86.2 (75/87) (74, 1)	89.9 (80/89) (79, 1)	88.4 (76/86) (76, 0)	90.9 (10/11) (10, 0)	100 (11/11) (11, 0)	100 (11/11) (11, 0)
43 日目	82.1 (69/84) (68, 1)	82.1 (69/84) (67, 2)	86.1 (68/79) (66, 2)	100 (11/11) (11, 0)	100 (9/9) (9, 0)	100 (9/9) (9, 0)
99 日目	88.1 (74/84) (74, 0)	93.0 (80/86) (77, 3)	92.6 (75/81) (74, 1)	90.9 (10/11) (10, 0)	90.9 (10/11) (10, 0)	100 (11/11) (11, 0)
肺動脈弁逆流						
ベースライン	55.2 (48/87) (48, 0)	60.7 (54/89) (54, 0)	60.5 (52/86) (52, 0)	54.5 (6/11) (6, 0)	81.8 (9/11) (9, 0)	63.6 (7/11) (7, 0)
43 日目	63.1 (53/84) (53, 0)	56.0 (47/84) (47, 0)	59.5 (47/79) (47, 0)	63.6 (7/11) (7, 0)	88.9 (8/9) (8, 0)	77.8 (7/9) (7, 0)
99 日目	54.8 (46/84) (46, 0)	52.3 (45/86) (45, 0)	50.6 (41/81) (41, 0)	72.7 (8/11) (8, 0)	90.9 (10/11) (10, 0)	90.9 (10/11) (10, 0)

上段: 割合（発現例数/評価例数）
下段: 発現例数の内訳（軽微, 軽度）

ZX008-1601 試験の安全性解析対象集団における肺動脈収縮期圧のベースラインからの平均変化量は表 26 のとおりであり、パート 1 コホート A 及び B では、肺動脈収縮期圧の正常範囲上限（35 mmHg）を超えた被験者は認められなかった。また、パート 2 における肺動脈収縮期圧の推移もパート 1 と同様の傾向であったが、パート 2 コホート A の本剤 0.2 mg/kg/日群の 1 例でのみ、パート 2 の投与 1 カ月目時点で 35.003 mmHg と正常上限を超えた。当該症例では、それ以降パート 2 の投与 365 日目までは肺動脈収縮期圧を測定するための適切な画質が心エコー検査から得られなかったが、パート 2 の投与 365 日目の心エコー検査では以前と比較して大きな変化は認められず、試験中止には至らなかった。

表 26　肺動脈収縮期圧のベースラインからの平均変化量（安全性解析対象集団）

	パート 1 コホート A			パート 1 コホート B		
	プラセボ群	本剤 0.2 mg/kg/日群	本剤 0.7 mg/kg/日群	プラセボ群	本剤 0.2 mg/kg/日群	本剤 0.7 mg/kg/日群
例数	87 例	89 例	87 例	11 例	11 例	11 例
ベースライン	20.91 ± 3.79 (47)	19.69 ± 5.32 (50)	20.87 ± 4.88 (45)	16.03 ± 5.40 (3)	18.76 ± 3.62 (5)	21.20 ± 4.97 (5)
43 日目						
実測値	19.53 ± 5.52 (48)	19.66 ± 4.81 (53)	20.60 ± 5.39 (37)	-	-	-
ベースラインからの変化量	-1.18 ± 5.21 (36)	-0.66 ± 6.18 (38)	1.50 ± 5.21 (24)	-	-	-
99 日目（コホート A）、試験終了時（コホート B）						
実測値	18.75 ± 6.04 (52)	19.49 ± 5.57 (51)	19.38 ± 5.59 (45)	19.83 ± 6.46 (5)	22.83 ± 5.52 (8)	18.97 ± 1.71 (5)
ベースラインからの変化量	-3.53 ± 5.68 (37)	-0.28 ± 4.93 (36)	-1.11 ± 6.83 (29)	6.22 ± 8.48 (3)	5.05 ± 8.06 (5)	-3.59 ± 3.44 (4)

平均値±標準偏差（評価例数）

また、LGS 以外の適応症を含めた最新の国内外の製造販売後安全性情報における、本剤投与時の心臓弁膜疾患及び肺動脈性肺高血圧に関連する事象の発現状況について、最新の PSUR（報告期間：2022 年 12 月 25 日～2023 年 6 月 24 日、当該報告期間における本剤の推定曝露量：約 895.9 人年）において、心臓弁膜疾患の可能性がある症例及び肺動脈性肺高血圧症の可能性がある症例が各 1 例確認されている。

心臓弁膜疾患の可能性がある症例（適応症不明）は、米国 1[redacted] 歳女児で、本剤［0.37 mg/kg/日（10.5 mg/日）］開始から 4 カ月 22 日後に、軽度の弁尖肥厚及び軽度の中央大動脈弁逆流を伴う軽度の異形成大動脈弁、軽度の上行大動脈拡大／拡張（左側大動脈弓）、軽度の肺動脈弁逆流及び軽微な三尖弁逆流を認め、本剤の減量がなされた症例であり、関連する症状及び身体所見は認められておらず、三尖弁逆流、肺動脈弁逆流及び大動脈弁肥厚は未消失、大動脈弁逆流及び大動脈拡張の転帰は不明である。報告医師は、三尖弁逆流、肺動脈弁逆流及び大動脈弁肥厚は本薬との因果関係はありとした一方、大動脈弁逆流及び大動脈拡張の因果関係は評価していない。

肺動脈性肺高血圧症の可能性がある症例は、DS の米国[redacted] 歳男児で、本剤［2.3 mL 1 日 2 回（10.12 mg/日）］開始から 1 年 10 カ月後に、心エコー検査において、肺動脈収縮期圧は 35 mmHg と基準値範囲内であったものの、発現前と比べて三尖弁閉鎖不全の重症度が徐々に上がるとともに、肺動脈性高血圧症を示唆する間接的な徴候が認められたため、肺動脈性高血圧症及び三尖弁閉鎖不全症と診断された症例である。当該症例は、肺動脈性肺高血圧症に関連する既往歴、家族歴及び危険因子はなく、関連する症状及び身体所見は認められておらず、本剤の投与中止後に肺動脈収縮期圧は発現時よりも低下している。因果関係は関連ありと評価された。

以上より、DS 患者及び LGS 患者に対して本剤を投与したときの心臓弁膜疾患及び肺動脈性肺高血圧症に対して明確なリスクは示されていない。したがって、現在 DS に対して実施中の、本剤投与開始前の心疾患の有無の確認や、投与中の定期的な心エコー検査等に係る添付文書での注意喚起を LGS でも引き続き実施する予定である。

機構は、以下のように考える。

提出された臨床試験成績からは、LGS 患者への本剤投与時に、本剤と関連する心臓弁膜疾患及び肺動脈性肺高血圧症、並びに当該事象の発現を示唆する所見は認められていない。一方で、海外製造販売後においては、軽度ではあるものの関連性が否定されていない自発報告が確認されている。

加えて、海外で、成人の肥満症に対して DS 及び LGS に対する臨床推奨用量を超える投与量で本薬を使用したときに心臓弁膜異常及び原発性肺高血圧症と本薬との関連性が認められ、フェンフルラミン塩酸塩 40～60 mg/日を超える用量で 3 カ月以上投与したときに用量依存的に重症化するとの報告があること（Int J Obes Relat Metab Disord 1999; 23: 926-8、N Engl J Med 1998; 339: 719-24 等）を踏まえると、それよりも低用量での使用ではあるものの、LGS での使用に際してもこれらの事象の発現に注意する必要はあり、既承認の DS と同様に、本剤投与開始前の心疾患の有無の確認や投与中の定期的な心エコー検査等の実施について注意喚起することは適切と判断する。

7.R.3.4　成長への影響について

機構は、本剤投与が成長に及ぼす影響について説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

LGS 患者は、知的障害や行動障害の他に成長遅延を示すことが知られている（CNS Drugs 2021: 35:61-83）。また、本薬は 5-HT2c 受容体を介して食欲減退を引き起こし（Neuropharmacology 2001; 41: 200-9）、

海外ではフェンフルラミンは LGS に対する投与量を超える用量（フェンフルラミン塩酸塩として 60～120 mg/日）で、肥満症に対する食欲抑制剤として使用されていた。

本剤の成長への影響を評価するために、パート 2 コホート A では世界保健機関の標準成長曲線（World Health Organization Growth Charts）を用いて、パート 2 コホート B では一般社団法人日本小児内分泌学会の Japanese Growth Standard Chart 2000 を用いて、年齢群ごとに標準スコア（Z スコア）を算出した[18)]。コホート A 及び B のいずれもベースライン時点において、身長及び体重の Z スコア値は負であった。また、コホート A 及びコホート B のいずれの年齢群においても、試験期間をとおして身長及び体重の Z スコアは一貫した傾向は認められなかった。

パート 1 コホート A 及び B におけるベースラインから最終来院時までの身長及び体重の変化量は表 27 のとおりであり、両群とも本剤高用量使用時に体重が減少する傾向は認められるものの、身長又は体重のベースラインからの変化に明らかな差は認められなかった。

現時点で得られている試験成績からは、本剤投与により LGS 患者の成長に明らかな影響は示唆されていないものの、臨床試験における検討例数は限られており、また LGS 自体で成長遅延を来すとの報告を踏まえると、現時点で得られている試験成績に基づき、本剤が成長に与える影響を明確に結論付けることは困難である。本薬は食欲減退を引き起こす作用を有することを踏まえると、本剤の投与が LGS 患者の成長に影響する可能性は否定できない。DS に対する本剤投与時と同様に、本剤投与時に食欲減退及び体重減少があらわれる可能性があること、並びに定期的な体重計測等により患者の状態を観察すること等を注意喚起する予定である。

18) Z スコアは、算出された p 番目のパーセンタイル値に基づき、それ以下の確率が p となる標準正規分布の分位点として算出し、評価時の年齢が 18 歳未満の被験者のみ算出した。

表 27　年齢別の身長・体重のベースラインからの変化量（安全性解析対象集団）

	パート 1 コホート A			パート 1 コホート B		
	プラセボ群	本剤 0.2 mg/kg/日群	本剤 0.7 mg/kg/日群	プラセボ群	本剤 0.2 mg/kg/日群	本剤 0.7 mg/kg/日群
例数	87 例	89 例	87 例	11 例	11 例	11 例
身長 (cm)						
6 歳未満						
ベースライン	104.1 ± 9.09 (9)	106.7 ± 5.11 (17)	100.3 ± 10.58 (12)	-	-	100.0 [a] (1)
99 日目（試験終了時）	104.8 ± 7.95 (9)	108.8 ± 6.19 (17)	101.9 ± 10.28 (12)	-	-	102.0 [a] (1)
ベースラインからの変化量	0.7 ± 2.60 (9)	2.1 ± 2.15 (17)	1.7 ± 1.61 (12)	-	-	2.0 [a] (1)
6 歳以上 12 歳未満						
ベースライン	127.9 ± 10.67 (23)	129.1 ± 13.81 (23)	128.8 ± 14.22 (25)	109, 149 [a] (2)	145.0 ± 4.00 (3)	121.0 [a] (1)
99 日目（試験終了時）	129.4 ± 10.55 (23)	131.2 ± 13.25 (24)	132.0 ± 14.63 (23)	110, 150 [a] (2)	147.3 ± 4.73 (3)	121.0 [a] (1)
ベースラインからの変化量	1.6 ± 1.20 (23)	1.9 ± 2.48 (23)	2.4 ± 4.05 (23)	1.0, 1.0 [a] (2)	2.3 ± 3.21 (3)	0 [a] (1)
12 歳以上 18 歳未満						
ベースライン	154.3 ± 9.26 (29)	155.3 ± 11.46 (23)	152.7 ± 11.11 (25)	151.2 ± 8.98 (5)	154, 167 [a] (2)	156.3 ± 9.07 (3)
99 日目（試験終了時）	154.8 ± 10.02 (28)	156.1 ± 11.19 (23)	155.1 ± 11.40 (24)	150.2 ± 9.88 (5)	160, 169 [a] (2)	157.3 ± 7.37 (3)
ベースラインからの変化量	0.6 ± 1.31 (28)	0.8 ± 2.28 (23)	1.7 ± 1.97 (24)	-1.0 ± 1.73 (5)	6.0, 2.0 [a] (2)	1.0 ± 1.73 (3)
18 歳以上						
ベースライン	163.3 ± 8.59 (26)	164.5 ± 11.37 (25)	163.6 ± 12.89 (25)	168.0 ± 4.08 (4)	161.2 ± 12.69 (6)	163.8 ± 11.82 (6)
99 日目（試験終了時）	163.8 ± 8.23 (26)	164.6 ± 11.34 (25)	164.0 ± 13.33 (25)	168.0 ± 4.08 (4)	160.8 ± 12.70 (6)	164.0 ± 11.63 (6)
ベースラインからの変化量	0.4 ± 1.27 (26)	0.1 ± 1.09 (25)	0.4 ± 2.38 (25)	0 (4)	-0.3 ± 0.52 (6)	0.2 ± 0.75 (6)
体重 (kg)						
6 歳未満						
ベースライン	17.68 ± 3.88 (9)	18.46 ± 3.26 (17)	16.43 ± 4.04 (12)	-	-	16.50 [a] (1)
99 日目（試験終了時）	18.46 ± 3.28 (9)	18.35 ± 3.47 (17)	16.80 ± 3.98 (12)	-	-	17.40 [a] (1)
ベースラインからの変化量	0.78 ± 1.16 (9)	-0.11 ± 1.02 (17)	0.38 ± 0.74 (12)	-	-	0.90 [a] (1)
6 歳以上 12 歳未満						
ベースライン	30.43 ± 10.54 (23)	30.81 ± 10.75 (24)	29.15 ± 8.17 (25)	18.6, 35.5 [a] (2)	39.17 ± 15.81 (3)	23.40 [a] (1)
99 日目（試験終了時）	31.34 ± 10.97 (23)	30.93 ± 11.01 (24)	29.04 ± 8.10 (23)	18.5, 37.4 [a] (2)	37.93 ± 13.63 (3)	21.0 [a] (1)
ベースラインからの変化量	0.91 ± 1.33 (23)	0.12 ± 1.25 (24)	-0.62 ± 1.49 (23)	-0.1, 1.9 [a] (2)	-1.23 ± 2.90 (3)	-2.40 [a] (1)
12 歳以上 18 歳未満						
ベースライン	47.49 ± 16.49 (29)	50.28 ± 13.49 (23)	46.71 ± 11.49 (25)	40.48 ± 7.07 (5)	54.8, 56.2 [a] (2)	50.10 ± 14.49 (3)
99 日目（試験終了時）	47.67 ± 15.71 (28)	50.73 ± 13.68 (23)	45.78 ± 11.13 (25)	40.28 ± 7.17 (5)	52.5, 53.3 [a] (2)	47.63 ± 11.0 (3)
ベースラインからの変化量	1.54 ± 2.34 (28)	0.45 ± 1.65 (23)	-0.93 ± 2.46 (25)	-0.20 ± 2.14 (5)	-2.3, -2.9 [a] (2)	-2.47 ± 4.86 (3)
18 歳以上						
ベースライン	60.72 ± 18.42 (26)	62.39 ± 17.70 (25)	63.26 ± 21.02 (25)	60.48 ± 11.10 (4)	52.50 ± 17.43 (6)	57.9 ± 21.92 (6)
99 日目（試験終了時）	61.45 ± 18.88 (26)	61.96 ± 17.37 (25)	61.61 ± 21.20 (25)	60.13 ± 10.88 (4)	51.50 ± 16.27 (6)	55.9 ± 21.36 (6)
ベースラインからの変化量	0.73 ± 1.96 (26)	-0.43 ± 1.80 (25)	-1.66 ± 1.94 (25)	-0.35 ± 0.98 (4)	-1.00 ± 2.80 (6)	-2.00 ± 0.77 (6)

平均値±標準偏差（評価例数）

a) 個別値

機構は、以下のように考える。

提出された臨床試験成績からは、本剤投与により明らかな成長遅延を来す懸念は示唆されていない。しかしながら、本薬は食欲減退を引き起こす作用を有しており、臨床試験においては本剤投与時に食欲減退及び体重減少の有害事象が認められていることを考慮すると、本剤投与時には、食欲減退や体重減少の発現状況に注意しながら使用することが重要である。したがって、既承認の DS と同様、本剤投与により食欲減退や体重減少が生じ得ること、及び定期的に体重測定を行うこと等を注意喚起することが適切と判断する。

7.R.4　本剤の臨床的位置付けについて

機構は、本剤の想定される臨床的位置付けについて説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

LGS は薬剤抵抗性の多彩な発作を生じる（てんかん診療ガイドライン 2018. 日本神経学会: 2018. p68-9）。LGS の薬物療法について、単剤での発作管理は困難で多剤併用療法となることが多く、本邦の診療ガイドラインでは、LGS に対する第一選択薬はバルプロ酸とされ、バルプロ酸を用いることができない又は効果不十分な場合には、ラモトリギン、ゾニサミド、トピラマート、ルフィナミド又はレベチラセタムを使用することとされている（てんかん診療ガイドライン 2018. 日本神経学会: 2018. p68-9）。

1 種類以上の抗てんかん薬を使用していても発作を十分に管理できない LGS 患者を対象とした ZX008-1601 試験パート 1 コホート A 及び B において、本剤の有効性が確認され（7.R.2 参照）、安全性は許容可能であった（7.R.3 参照）。

以上より、本剤は、他の抗てんかん薬を使用しても十分な効果が認められない LGS 患者に対して、他の抗てんかん薬との併用により使用される治療選択肢の一つになると想定される。

機構は、提出された資料等に基づく 7.R.1～7.R.3 における検討も踏まえると、本剤は、他の抗てんかん薬を使用しても十分な効果が認められない LGS 患者に対して、他の抗てんかん薬との併用により使用される治療選択肢の一つになり得るものと判断する。

7.R.5　効能・効果について

機構は、申請効能・効果の適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

LGS では多彩な発作が認められる。7.R.2 のとおり、他の抗てんかん薬で十分な効果が認められない LGS 患者を対象に、他の抗てんかん薬との併用下で実施された ZX008-1601 試験において、複数の発作型から生じ得る転倒発作に対する本剤の有効性は示され、転倒を伴わない運動発作等に対しても本剤の有効性が確認できた。また、7.R.3 のとおり、ZX008-1601 試験において認められた本剤の安全性は許容可能であった。

以上より、本剤の効能・効果は、他の抗てんかん薬で十分な効果が認められない LGS 患者における、てんかん発作に対する抗てんかん薬との併用療法と設定することは適切と考える。

機構は、以下のように考える。

他の抗てんかん薬で十分な効果が認められない LGS 患者を対象とした ZX008-1601 試験において、他の抗てんかん薬との併用下で、複数の発作型から生じ得る転倒発作に対する本剤の有効性が検証され、

転倒を伴わない運動発作等、発作型によらず本剤の一定の有効性が確認されており、安全性も許容可能であったことを踏まえると、本剤の効能・効果を、「他の抗てんかん薬で十分な効果が認められない LGS 患者におけるてんかん発作に対する抗てんかん薬との併用療法」とすることは適切と判断する。

7.R.6　用法・用量について

機構は、LGS に対する申請用法・用量の適切性について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

7.R.2 のとおり、ZX008-1601 試験パート 1 コホート A において、主要評価項目である T＋M 期の転倒発作頻度のベースラインからの変化率について、0.7 mg/kg/日群のプラセボ群に対する優越性が検証された。0.2 mg/kg/日群では、T＋M 期の転倒発作頻度のベースラインからの変化率について、プラセボ群との間で名目上の有意差は認められなかったものの、点推定値はプラセボを上回る改善傾向が認められ、T＋M 期の転倒発作頻度のベースラインからの変化率が 50%以上減少した被験者の割合（点推定値）もプラセボ群に比して高かった。パート 1 コホート B においても、コホート A と明らかに異なる有効性の傾向は認められなかった。

パート 2 は、全被験者に本剤 0.2 mg/kg/日を 1 カ月間投与後、患者の症状及び忍容性に基づき、治験担当医師の判断で最大 0.7 mg/kg/日まで漸増可能（最高用量 26 mg/日）と規定され実施された。ZX008-1601 試験パート 2 コホート A 及び B における最頻投与量の分布と転倒発作回数のベースラインからの変化率は表 28 のとおりであった。最頻投与量の分布は、患者の年齢によって特段の傾向はなく、0.2～0.3 mg/kg/日であった患者も一定数存在した。各最頻用量別の転倒発作頻度のベースラインからの変化率について、各部分集団における検討例数は限られ、患者ごとの変化率のばらつきが大きいことから厳密な評価は困難であるものの、いずれの投与量においても転倒発作頻度が減少した症例は存在していることを考慮すると、患者の状態に応じて選択されたいずれの投与量においても、LGS におけるてんかん発作を管理可能である症例は一定数存在すると考える。

また、7.R.3 のとおり、ZX008-1601 試験において、本剤 0.2 mg/kg/日及び 0.7 mg/kg/日（最高用量 26 mg/日）での安全性は許容可能であった。

以上を踏まえ、本剤の投与量は 0.2 mg/kg/日から開始し、医師が個々の患者の発作頻度及び忍容性に基づき、0.2～0.7 mg/kg/日（最高用量 26 mg/日）の範囲で投与することが適切と考え、「通常、成人及び 2 歳以上の小児には、フェンフルラミンとして 1 日 0.2 mg/kg/日を開始用量とし、1 日 2 回に分けて経口投与する。忍容性を確認しながら 1 日 0.7 mg/kg を超えない範囲で適宜増減する。増量は 1 週間以上の間隔をあけて行うこと。また、1 日用量として 26 mg を超えないこと」と設定することとした。

表 28　ZX008-1601 試験パート 2 における年齢別のベースライン期間に対する治療期間 28 日あたりの転倒発作回数の変化率（mITT 集団）

		最頻投与量	例数	ベースラインからの変化率（%）[a]
コホート A	2 歳以上 18 歳未満	0.2 mg/kg/日未満	0	-
		0.2 mg/kg/日以上、0.3 mg//kg/日未満	27	22.67 (-100.0, 2625.3)
		0.3 mg/kg/日以上、0.35 mg/kg/日未満	0	-
		0.35 mg/kg/日以上、0.4 mg/kg/日未満	24	-33.46 (-100.0, 84.6)
		0.4 mg/kg/日以上、0.5 mg/kg/日未満	18	-3.36 (-80.3, 402.3)
		0.5 mg/kg/日以上、0.6 mg/kg/日未満	33	-33.16 (-92.1, 317.8)
		0.6 mg/kg/日以上、0.7 mg/kg/日未満	28	-40.46 (-89.3, 351.5)
		0.7 mg/kg/日以上	41	-27.33 (-91.4, 337.7)
	18 歳以上	0.2 mg/kg/日未満	0	-
		0.2 mg/kg/日以上、0.3 mg//kg/日未満	11	-22.80 (-91.5, 49.2)
		0.3 mg/kg/日以上、0.35 mg/kg/日未満	4	-32.73 (-80.1, 24.1)
		0.35 mg/kg/日以上、0.4 mg/kg/日未満	18	-37.64 (-72.3, 1487.8)
		0.4 mg/kg/日以上、0.5 mg/kg/日未満	17	-42.86 (-96.7, 101.3)
		0.5 mg/kg/日以上、0.6 mg/kg/日未満	11	-43.49 (-96.0, 69.4)
		0.6 mg/kg/日以上、0.7 mg/kg/日未満	4	-50.66 (-68.5, 41.5)
		0.7 mg/kg/日以上	5	-53.35 (-94.0, -14.2)
コホート B	2 歳以上 18 歳未満	0.2 mg/kg/日未満	1	-85.99
		0.2 mg/kg/日以上、0.3 mg//kg/日未満	3	-65.46 (-99.0, -34.4)
		0.3 mg/kg/日以上、0.35 mg/kg/日未満	0	-
		0.35 mg/kg/日以上、0.4 mg/kg/日未満	5	-9.71 (-97.9, 35.1)
		0.4 mg/kg/日以上、0.5 mg/kg/日未満	0	-
		0.5 mg/kg/日以上、0.6 mg/kg/日未満	6	-38.81 (-95.7, 50.9)
		0.6 mg/kg/日以上、0.7 mg/kg/日未満	0	-
		0.7 mg/kg/日以上	1	-73.19
	18 歳以上	0.2 mg/kg/日未満	1	35.58
		0.2 mg/kg/日以上、0.3 mg//kg/日未満	3	-13.59 (-17.5, 33.1)
		0.3 mg/kg/日以上、0.35 mg/kg/日未満	1	-54.40
		0.35 mg/kg/日以上、0.4 mg/kg/日未満	6	-53.75 (-84.8, 64.2)
		0.4 mg/kg/日以上、0.5 mg/kg/日未満	2	-28.56 (-45.3, -11.8)
		0.5 mg/kg/日以上、0.6 mg/kg/日未満	2	-56.57 (-58.1, -55.0)
		0.6 mg/kg/日以上、0.7 mg/kg/日未満	1	-23.13
		0.7 mg/kg/日以上	0	-

a) 中央値（最小値, 最大値）又は個別値

機構は、ZX008-1601 試験は 2～35 歳の LGS 患者を対象に実施されていたことを踏まえ、36 歳以上の LGS 患者への有効性及び安全性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

LGS 患者は親による介護を受けていることが多く、臨床試験の参加には介護者の協力が必要不可欠であることを踏まえ、実施可能性の観点から ZX008-1601 試験は 35 歳を上限とした。LGS は 3～5 歳をピークに発症し、成人期も持続する疾患であり（Epilepsia 2000; 41: 395-9、Lancet Neurol 2009; 8: 82-93）、病態に年齢によって差があることは報告されておらず、薬物治療体系も年齢によらず同様である。

ZX008-1601 試験パート 1 コホート A 及び B における、18 歳以上の被験者の部分集団における転倒発作頻度は表 29 のとおりであり、両コホートのいずれの本剤群においても、ベースラインと比較して転倒発作頻度の改善傾向が認められ、全体集団の結果と同様にプラセボを上回る改善傾向が示された。また、コホート A の 18 歳以上の被験者部分集団（76 例）において、本剤群で発現割合の高かった有害事象（いずれかの投与群で 10%以上）は食欲減退、下痢、傾眠、体重減少及び易刺激性であった。

ZX008-1601 試験パート 2 では、18 歳以上 36 歳以下の被験者はコホート A においては 73 例（平均年齢 23.5 歳（範囲 : 18～36 歳））が、コホート B においては 16 例（平均年齢 26.3 歳（範囲 : 19～33 歳））が組み入れられたが、当該被験者集団における有害事象はコホート A で 89.0%（65/73 例）、コホート B で 93.8%（15/16 例）に認められ、よくみられた有害事象は全体集団と同様の傾向であった。

なお、現時点で得られている本剤の製造販売後の安全性情報から、36 歳以上の DS 患者に対する本剤投与時の安全性について、35 歳以下の DS 患者と大きく異なる傾向は示唆されていない。

以上より、臨床試験において本剤は 36 歳以上の LGS 患者に対する投与経験は得られていないものの、36 歳以上の LGS 患者に対しても本剤の有効性及び安全性は期待できると考える。

表 29　ZX008-1601 試験パート 1 における 18 歳から 35 歳までの被験者を対象とした転倒発作頻度のベースラインからの変化率

	投与群	評価例数	28 日間あたりの転倒発作回数		ベースラインからの変化率（%）[a]
			ベースライン期	T+M 期	
コホート A	プラセボ群	26	53.50 (12.0, 285.3)	45.48 (5.4, 274.7)	-17.76 (-80.8, 55.7)
	本剤 0.2 mg/kg/日群	25	62.0 (4.1, 343.0)	32.93 (1.1, 597.9)	-33.13 (-77.8, 74.3)
	本剤 0.7 mg/kg/日群	25	75.0 (16.0, 1556.0)	28.86 (5.4, 701.5)	-36.34 (-84.1, 93.8)
コホート B	プラセボ群	4	51.0 (13.0, 62.0)	56.20 (14.9, 79.3)	15.15 (-17.9, 61.8)
	本剤 0.2 mg/kg/日群	6	55.0 (26.0, 109.0)	37.94 (12.3, 64.5)	-32.90 (-60.2, 3.0)
	本剤 0.7 mg/kg/日群	6	66.0 (17.0, 285.0)	49.86 (15.5, 91.7)	-30.19 (-68.0, 45.5)

中央値（最小値, 最大値）

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

機構は、以下のように考える。

7.R.2 のとおり、ZX008-1601 試験パート 1 の結果から、本剤 0.7 mg/kg/日の有効性は示され、0.2 mg/kg/日についても一定の有効性はある。その上で、ZX008-1601 試験パート 1 の結果、複数の評価項目において、本剤 0.7 mg/kg/日群の有効性は 0.2 mg/kg/日群を上回る傾向が認められているが、LGS の病態は多様であり、ZX008-1601 試験パート 2 における最頻投与量の分布や最頻投与量別の転倒発作頻度のベースラインからの変化率の結果等を踏まえると、0.2 mg/kg/日で管理可能な患者も一定数存在すると判断できる。

以上より、本剤の LGS 患者に対する用法・用量は、0.2 mg/kg/日から開始し、患者の状態を考慮しながら 0.7 mg/kg/日（最高用量 26 mg/日）を超えない範囲で漸増すると設定することが適切である。

また、ZX008-1601 試験において 36 歳以上の LGS 患者は組み入れられていないものの、ZX008-1601 試験では年齢によって有効性及び安全性が異なる傾向は確認されていないこと、LGS の病態は年齢によって異なるとの報告はなく、LGS におけるてんかん発作の管理方法も年齢によらず同様であること等を踏まえると、臨床試験から除外された 36 歳を超える年齢での使用を制限する必要はないと判断する。

7.R.7　製造販売後の検討事項について

申請者は、本剤が投与されたすべての DS 患者を対象に、使用実態下における本剤の安全性等を確認することを目的として現在実施中の特定使用成績調査（観察期間最大 8 年、目標症例数 600 例）に、本剤が投与されたすべての LGS 患者も組み入れて評価することを予定している。なお、当該調査への LGS の組み入れ症例数は 315 例を想定している。

機構は、以下のように考える。

LGS は希少な疾患であり、現時点までに得られている LGS 患者に本剤を投与したときの情報には限りがある。また、提出された臨床試験成績を踏まえると DS と LGS で安全性に大きな異同は認められていない。以上を踏まえ、申請者が提案したように、製造販売後調査を実施し、LGS 患者においても本邦

使用実態下における心臓弁膜疾患、肺動脈性肺高血圧症等の発現状況をはじめとした安全性を把握することは適切と判断する。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-2）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の LGS におけるてんかん発作に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤は、LGS におけるてんかん発作の治療選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考える。

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

以上

審査報告（2）

令和 6 年 2 月 13 日

申請品目

［販　売　名］　フィンテプラ内用液 2.2 mg/mL
［一　般　名］　フェンフルラミン塩酸塩
［申　請　者］　ユーシービージャパン株式会社
［申請年月日］　令和 5 年 6 月 27 日

［略語等一覧］
別記のとおり。

1.　審査内容

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

専門協議では、審査報告（1）に記載した本剤の臨床的位置付け及び効能・効果に関する機構の判断は専門委員から支持された。

1.1　有効性及び用法・用量について

本剤の有効性及び用法・用量について、専門委員より以下の意見が示された。

- LGS が極めて希少な疾患であることに配慮し、実施中の ZX008-1601 試験に、主要解析を行う外国人コホート（コホート A）とは別に、統計学的な仮説検証が可能な症例規模ではない日本人コホート（コホート B）を設定したことはやむを得ず、コホート A とコホート B の結果を総合的に評価することで、日本人 LGS 患者の有効性及び安全性を評価する機構の方針は理解できる。
- パート 1 コホート A における主要評価項目である T＋M 期の転倒発作頻度のベースラインからの変化率について、0.7 mg/kg/日群のプラセボ群に対する優越性が検証されたものの、0.2 mg/kg/日群とプラセボ群との T＋M 期の転倒発作頻度のベースラインからの変化率の比較において統計学的に有意な差は認められなかった（検定の多重性の調整なし）。また、パート 1 コホート B における T＋M 期の転倒発作頻度のベースラインからの変化率の点推定値（絶対値）は、0.7 mg/kg/日群ではプラセボ群を上回ったものの、0.2 mg/kg/日群ではプラセボ群を下回った。ZX008-1601 試験パート 1 コホート A では、群間でのベースラインの転倒発作頻度に偏りがあるため、0.2 mg/kg/日群とプラセボ群の点推定値の比較から、0.2 mg/kg/日についても 0.7 mg/kg/日と同程度に有効であると結論付けられるのかは疑問である。
- 臨床的に重要と考える T＋M 期の転倒発作頻度のベースラインからの変化率が 50%以上減少した被験者の割合（表 18）では、いずれのコホートでも 0.2 mg/kg/日及び 0.7 mg/kg/日で同様にプラセボを上回り、またいずれのコホートでも 0.2 mg/kg/日で管理可能な患者は一定数存在すると判断できる

こと（表 28）等を考慮すると、0.2 mg/kg/日の有効性は 0.7 mg/kg/日を下回るものの、0.2 mg/kg/日も有効であると判断した機構の判断を支持する。そのため、医師が個々の患者の発作頻度及び忍容性に基づき、0.2～0.7 mg/kg/日（最高用量 26 mg/日）の範囲で投与できるよう用法・用量を設定するとの機構の判断は妥当である。

機構は、ZX008-1601 試験パート 1 コホート A における群間比較ではベースラインの転倒発作頻度を共変量としたモデルに基づく検定が実施されており（表 6）、当該モデルに基づく解析結果において、0.7 mg/kg/日群の有効性は検証され、0.2 mg/kg/日群は統計学的に有意ではなかったもののプラセボ群を上回る改善傾向が示されたことは確認していること、及び ZX008-1601 試験パート 1 コホート A のベースラインの発作頻度別の部分集団解析においてベースラインの発作頻度によらず本剤の有効性が示唆されていることから、ベースライン時の転倒発作頻度を考慮した上で、本剤の有効性は確認できたと判断している旨を説明し、当該機構の判断を含め、審査報告（1）の「7.R.1　本剤の開発計画について」、「7.R.2　有効性について」及び「7.R.6　用法・用量について」の項に記載した機構の判断は専門委員から支持された。

1.2　安全性、製造販売後の検討事項及び医薬品リスク管理計画（案）について

本剤の安全性及び製造販売後の検討事項について、専門委員より以下の意見が示され、審査報告（1）の「7.R.3　安全性について」及び「7.R.7　製造販売後の検討事項について」の項に記載した機構の判断は専門委員から支持された。

- LGS に対する本剤使用時には、DS に対する本剤の使用時と同様の副作用に注意する必要があり、DS と同様の安全対策の下で、本剤の安全性は許容可能である。
- ZX008-1601 試験における日本人 LGS 患者の検討例数は限られており、本剤が投与された全症例を対象とした製造販売後調査を実施することは重要である。
- LGS 患者に対して本剤を長期投与したときに心臓弁膜疾患又は肺動脈性肺高血圧症の発現率が上昇する可能性について、製造販売後調査等で情報収集し、得られた情報は必要に応じて適切に医療現場へ情報提供することが適切である。

機構は、審査報告（1）7.R.3 の検討及び専門協議での議論を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 30 に示す安全性検討事項を設定すること、表 31 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施すること、並びに表 32 に示す特定使用成績調査を実施することが適切と判断した。

表 30　医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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

（下線部：本申請における修正）

表 31　医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・市販直後調査（LGS） ・特定使用成績調査	・医療従事者向け資材の作成、配布 ・患者／介助者向け資材の作成、提供 ・市販直後調査（LGS）による情報提供

表 32　特定使用成績調査計画の骨子（案）

目　　的	使用実態下における本剤長期投与時の安全性及び有効性について検討する
調査方法	全例調査方式
対象患者	本剤が投与されたすべての DS 患者又は LGS 患者
観察期間	最大 8 年間
予定症例数	600 例（LGS 患者は 300 例を目標）
主な調査項目	・患者背景（性別、年齢、身長・体重、罹病期間、発作型、既往歴、合併症、家族歴等） ・てんかんに対する前治療薬、併用薬・併用療法 ・本剤投与状況 ・有害事象 ・心エコー検査 ・有効性評価

2.　総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。なお、本申請は希少疾病用医薬品としての申請であることから、本申請に係る効能・効果及びその用法・用量の再審査期間は 10 年間と設定することが適切と判断する。

［効能・効果］

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

○Dravet 症候群

○Lennox-Gastaut 症候群

（下線部追加、取消線部削除）

［用法・用量］

＜Dravet 症候群＞

（1）スチリペントールを併用する場合

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

（2）スチリペントールを併用しない場合

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

＜Lennox-Gastaut 症候群＞

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

（下線部追加）

［承 認 条 件］

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

以上

別　記

［略語等一覧］

略語	英語	日本語
ANCOVA	Analysis of covariance	共分散分析
AUC_{0-12}	Area under the plasma concentration-time curve from zero to time 12 hours	投与後 12 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{0-24}	Area under the plasma concentration-time curve from zero to time 24 hours	投与後 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
BMI	Body mass index	体格指数
CGI-I	Clinical global impression - improvement	臨床全般印象度－改善度
CL_{CR}	Creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CLd	Apparent distributional clearance	見かけの分布クリアランス
CL/F	Apparent total body clearance	見かけの全身クリアランス
CL_{FEN}	Apparent oral systemic clearance, fenfluramine	フェンフルラミンの見かけの経口全身クリアランス
CL_{NFEN}	Apparent oral systemic clearance, norfenfluramine	ノルフェンフルラミンの見かけの経口全身クリアランス
C_{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
C_{min}	Minimum plasma concentration	最低血漿中濃度
CTD	Common Technical Document	コモン・テクニカル・ドキュメント
CV	Coefficient of variation	変動係数
DS	Dravet syndrome	Dravet 症候群
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
ESC	Epilepsy Study Consortium	—
GTC	Generalized tonic-clonic seizure	全般強直間代発作
5-HT	5-hydroxytryptamine	セロトニン
LC-MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム型質量分析
LGS	Lennox-Gastaut syndrome	Lennox-Gastaut 症候群
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
mITT	Modified intent-to-treat	—
PPK	Population Pharmacokinetic	母集団薬物動態
PSUR	Periodic Safety Update Report	定期的安全性最新報告
SGTC	Secondarily generalized tonic-clonic seizure	二次性全般化発作
STP	Stiripentol	スチリペントール
SUDEP	Sudden unexplained death in epilepsy	てんかんにおける原因不明の突然死
$t_{1/2}$	Elimination half-life	消失半減期
T_{max}	Time to maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
T＋M 期	Combined titration and maintenance periods	漸増期と維持期の統合期間
Vss/F	Apparent oral steady-state volume of distribution	定常状態における見かけの分布容積
機構	－	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本剤	－	フィンテプラ内用液 2.2 mg/mL
本薬	－	フェンフルラミン塩酸塩