Lennox-Gastaut 症候群（LGS）は重度かつ複雑なてんかん性脳症であり、抗てんかん薬で発作をコントロールできないこと、発作に伴う転倒によって負傷する可能性があること、90%を超える患者に知的障害が認められること、重大な心理社会的影響を及ぼし、長期予後は不良なことから、専門家は「破局てんかん（catastrophic epilepsy）」としている。まれに発作が消失した場合でも、行動障害や精神障害はほぼ常に存在し、言語は頻繁に影響を受け、精神障害は時間とともに悪化する傾向がある。当然のことながら、LGS には広範なヘルスケアが必要となり、患者の介護者には大きな負担となる上、数値化はされていないが、不十分な就業／失業、睡眠、ストレス、社会的関係、及び精神的健康に関わる間接的な費用負担も多大となる可能性が高い。

LGS が患者家族に及ぼす影響は、情緒面でも身体面でも非常に大きく、家計にも深刻な影響を及ぼす場合がある。親／介護者は、次の発作がいつ起きるかと常に不安を感じ、てんかんの突然死（SUDEP）に怯え、毎日 24 時間の介護、睡眠不足、孤立、罪悪感、悲嘆、そして発作や攻撃的行動による負傷をはじめとするその他数々の負担を強いられるため、情緒的・心理的ストレスにさらされている。

LGS の病因、病態生理、発作型は多岐にわたるため、さまざまな治療が試みられているが、多くの場合ほとんど効果がなく、薬剤抵抗性であることが多い。いずれの抗てんかん薬でも単独で高い効果が得られたというエビデンスはまだなく、特定の 1 剤が他剤より優れていることを示したデータもない。LGS の発作は難治性で完全に消失させることは難しいため、最も重度の発作のコントロールと合併症の回避及び忍容性との間で妥協点を探りながら患者の QOL を改善することが、主な治療目標となる。

ほとんどの LGS 患者では、多剤併用療法を行っても発作を完全に消失させることは難しく、少なくとも一部の患者において小児期の頻回発作によって引き起こされると考えられる発達及び認知障害を考慮すると、新たな抗てんかん発作薬に対するメディカルニーズが依然として存在する。予後の不良を考慮すると、発作のコントロールと合併症の回避及び忍容性を最適化するため、新規作用機序の治療を提供することが必要とされており、依然として緊急のアンメットメディカルニーズがある。

fenfluramine 塩酸塩（ZX008）は、fenfluramine の dex 及び levo 異性体（それぞれ D 及び L 体）を等量ずつ含むラセミ化合物であり、Dravet 症候群及び LGS における新規の経口抗てんかん薬である。fenfluramine の作用機序の詳細は不明であるが、セロトニン放出薬であり、セロトニンの放出を介して複数の 5-HT 受容体サブタイプを活性化し、5-HT1D 受容体、5-HT2A 受容体、5-HT2C 受容体など脳内の特異的セロトニン受容体にアゴニストとして作用し、またシグマ-1 受容体モジュレーターとして作用することで発作を減少させる可能性があることが示されている。ZX008 は米国、欧州、日本においてそれぞれ 2020 年 6 月、2020 年 12 月、2022 年 9 月に、Dravet 症候群を適応とする医薬品の承認を受けた。米国では 2022 年 3 月、欧州では 2023 年 2 月、LGS が追加適応として承認された。ZX008 は米国、欧州、日本においてそれぞれ 2017 年 6 月、2017 年 2 月、2023 年 5 月に、LGS に関する希少疾病用医薬品として指定された。ZX008 は米国、欧州、日本においてそれぞれ 2013 年 12 月、2014 年 1 月、2021 年 8 月に、Dravet 症候群に関する希少疾病用医薬品として指定された。加えて、米国では 2022 年 6 月に CDKL5 欠損症の希少疾病医薬品の指定を受けている。

LGS における国際共同第 III 相臨床試験 ZX008-1601 試験パート 1 コホート A 及びコホート B において、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、LGS 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。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、小児及び成人 LGS 患者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。これらのデータ並びに ZX008 の新規作用機序及び最小限の薬物相互作用プロファイル（Module 2.7.2）から、ZX008 は、良好なベネフィット／リスクバランスを有し、深刻で医療費のかかる発達性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。

また、LGS の治療での ZX008 の全般的な安全性評価には、関連する患者集団での安全性を適切に評価する包括的で広範囲にわたる評価が含まれている。ZX008 の LGS 臨床開発プログラムでは、予測できない又は新たな安全性シグナルは認められなかった。ZX008 の有害事象プロファイルは、LGS の小児及び成人の被験者に対して 0.2～0.8mg/kg/日（最大 30mg/日）の用量で最大 2.5 年間投与した結果、許容できる安全性プロファイル及び良好な忍容性が確認された。また、ZX008 の臨床開発プログラムの被験者及び市販のフィンテプラを使用している被験者ではいずれの適応症でも、現在までに心臓弁膜症及び肺動脈性高血圧症は認められていない。臨床開発プログラムの結果より、LGS 患者の重度なてんかん発作に対する fenfluramine の投与は心臓弁膜症や肺動脈性高血圧症のリスクが低く、ポジティブなリスク・ベネフィットプロファイルが示された。

上記より、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 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した。

以上より、本邦において LGS 患者に対する重要かつ価値のある新しい治療の選択肢を与える薬剤として位置付けることができると考え、今回、承認事項一部変更承認申請を行うこととした。