目次

1. 製品開発の根拠 6
1.1 Lennox-Gastaut 症候群 6
1.1.1 Lennox-Gastaut 症候群の診断及び臨床的特徴 6
1.1.2 既存治療：標準治療 7
1.2 LGS 治療のアンメットメディカルニーズ 7
1.3 申請予定の効能・効果と用法・用量 8
1.4 ZX008 の開発 8
1.4.1 fenfluramine の臨床の歴史 8
1.4.2 fenfluramine による発作治療 9
1.4.3 ZX008 臨床開発計画 10
1.5 GCP の遵守 13
1.6 規制当局によるガイダンス及び助言の概要 13
2. 生物薬剤学に関する概括評価 18
3. 臨床薬理に関する概括評価 19
3.1 背景及び概観 19
3.2 薬物動態 21
3.2.1 吸収 21
3.2.2 分布 21
3.2.3 代謝 21
3.2.4 排泄 21
3.2.5 用量比例性 21
3.3 臨床薬理 22
3.3.1 LGS 患者での fenfluramine 及び norfenfluramine の PK パラメータの要約 22
3.3.2 母集団薬物動態モデル 24
3.4 内因性因子に関連した薬物動態 25
3.4.1 体重／BMI 25
3.4.2 人種／民族 25
3.4.3 腎機能障害 26
3.4.4 肝機能障害 26
3.5 外因性因子に関連した薬物動態 26
3.5.1 喫煙 26
3.6 薬物相互作用 26
3.7 薬力学及び作用機序 26
3.7.1 作用機序 26
3.8 曝露－反応解析 27
3.9 臨床薬理の結論 27
4. 有効性の概括評価 29
4.1 試験デザイン 29
4.1.1 ZX008-1601 試験パート 1 29
4.1.2 ZX008-1601 試験パート 2 30
4.2 有効性の評価項目 31
4.3 試験集団 33

4.4 統計手法 34
4.5 有効性の結果 34
4.5.1 プラセボ対照試験（ZX008-1601 試験パート 1） 34
4.5.1.1 発作に対する効果 36
4.5.1.2 臨床全般印象度－改善度（CGI-I）及び発作以外に対する効果 43
4.5.1.3 小児期てんかん QOL 質問票（QOLCE） 47
4.5.2 有効性の部分集団解析 48
4.5.2.1 部分集団別の転倒発作頻度のベースラインからの変化率 48
4.5.2.2 部分集団別の治験責任医師が評価した臨床全般印象度－改善度（CGI-I） 50
4.5.3 効果の持続、耐薬性 51
4.5.3.1 非盲検継続試験（ZX008-1601 試験パート 2） 51
4.5.4 有効性の探索的な評価項目 55
4.5.4.1 LGS を対象としたその他の臨床経験 55
4.5.5 有効性の結論 55
5. 安全性の概括評価 57
5.1 よくみられる非重篤な有害事象 57
5.2 重篤な有害事象 62
5.3 心血管系の安全性 62
5.4 投与量、投与方法、及び投与期間と有害事象との関連性 64
5.4.1 投与量及び投与方法と有害事象との関連性 64
5.5 文献レビュー 65
6. ベネフィットとリスクに関する結論 68
6.1 治療の背景 68
6.1.1 疾患又は症状 68
6.1.2 現行の治療 68
6.2 ベネフィット 69
6.3 リスク 77
6.3.1 臨床的安全性の概要 77
6.3.2 重要な特定されたリスク及び潜在的なリスク 79
6.3.2.1 心臓弁膜症及び肺動脈性肺高血圧症 79
6.3.2.2 食欲減退及び体重減少 79
6.3.2.3 傾眠、鎮静、及び嗜眠 80
6.3.2.4 自殺行動及び自殺念慮 80
6.3.2.5 抗てんかん薬の投与中止 80
6.3.2.6 セロトニン症候群 80
6.3.2.7 血圧上昇 80
6.3.2.8 緑内障 81
6.3.3 特別な集団、乱用、及び離脱 81
6.3.4 曝露分析 81
6.3.5 リスクの概要 82
6.4 ベネフィット・リスク評価 82
7. 参考文献 91

表

表 1-1 LGS の効能追加申請に用いた臨床試験 11
表 1-2 規制当局によるガイダンス及び助言の概要（米国） 14
表 1-3 規制当局によるガイダンス及び助言の概要（日本） 15
表 1-4 規制当局によるガイダンス及び助言の概要（欧州） 17
表 3-1 ZX008 のモデリング&シミュレーション並びに 成人及び小児の LGS 患者での PK データを収集した臨床試験 22
表 3-2 ZX008-1601 試験パート 1 コホート A の LGS 被験者 164 例を対象とした定常状態の fenfluramine 及び norfenfluramine の PK パラメータの事後推定値［幾何平均値（CV%）］ 23
表 4-1 統計学的検定結果の要約：有効性の主要評価項目及び主な副次評価項目 （ZX008-1601 試験パート 1 コホート A－mITT 集団） 35
表 4-2 解析結果の要約：有効性の主要評価項目及び主な副次評価項目、並びにその他の臨床的に意味のあるデータ（ZX008-1601 試験パート 1 コホート B－mITT 集団） 36
表 4-3 転倒発作頻度のパート 1 ベースラインからの変化率（年齢別） 49
表 5-1 いずれかの投与群で発現割合が 5%以上の TEAE（T+M 期）：ZX008-1601 試験パート 1 コホート A（安全性解析対象集団） 60
表 5-2 いずれかの投与群で発現割合が 10%以上の TEAE（T+M 期）：ZX008-1601 試験パート 1 コホート B（安全性解析対象集団） 61
表 6-1 有効性の主要評価項目及び主な副次評価項目、並びにその他の臨床的に意味のあるデータ（ZX008-1601 試験パート 1 コホート A－mITT 集団） 72
表 6-2 有効性の主要評価項目及び主な副次評価項目、並びにその他の臨床的に意味のあるデータ（ZX008-1601 試験パート 1 コホート B－mITT 集団） 74
表 6-3 ZX008 のベネフィット・リスク評価 84

図

図 4-1 転倒発作頻度のベースラインからの変化率（中央値） （ZX008-1601 試験パート 1 コホート A－mITT 集団） 37
図 4-2 発作型別の T+M 期における転倒発作頻度（28 日あたり）のベースラインからの変化率（中央値）（ZX008-1601 試験パート 1 コホート A－mITT 集団） 38
図 4-3 転倒発作頻度のベースラインからの変化率（中央値） （ZX008-1601 試験パート 1 コホート B－mITT 集団） 39
図 4-4 維持期終了又は早期中止時来院時点で治験責任医師が評価した CGI-I の結果 （ZX008-1601 試験パート 1 コホート A－mITT 集団） 44
図 4-5 維持期終了又は早期中止時来院時点で治験責任医師が評価した CGI-I の結果 （ZX008-1601 試験パート 1 コホート B－mITT 集団） 45
図 4-6 維持期終了又は早期中止時来院時点で親又は介護者が評価した CGI-I の結果 （ZX008-1601 試験パート 1 コホート A－mITT 集団） 46
図 4-7 維持期終了又は早期中止時来院時点で親又は介護者が評価した CGI-I の結果 （ZX008-1601 試験パート 1 コホート B－mITT 集団） 47
図 4-8 非盲検継続投与期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（中央値）（ZX008-1601 試験パート 2 コホート A－ 非盲検継続 mITT 集団） 52
図 4-9 非盲検継続投与期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（中央値）（ZX008-1601 試験パート 2 コホート B－ 非盲検継続 mITT 集団） 53

略語及び名称一覧表

略語（略称）	内容	
5-HT	5-hydroxytryptamine	5-ヒドロキシトリプタミン
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_{0-24}	area under the plasma concentration-time curve from zero to time 24	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
BRIEF	Behavior Rating Inventory of Executive Function	実行機能に関する行動評価尺度
CDC	Centers for Disease Control and Prevention	-
CDD	CDKL5 deficiency disorder	CDKL5 欠損症
CGI-I	Clinical Global Impression – Improvement	臨床全般印象度－改善度
CI	confidence interval	信頼区間
CL/F	apparent total body clearance	みかけの全身クリアランス
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CMC	chemistry, manufacturing, and controls	化学・製造・品質管理
C_{min}	minimum plasma concentration	最低血漿中濃度
COVID-19	coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症
CSR	Clinical Study Report	治験総括報告書
CTD	common technical document	コモン・テクニカル・ドキュメント
CYP	cytochrome P450	シトクロム P450
DCR	Data Change Request	データ変更依頼
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
E_{max}	maximal effect	最大効果
EOS	a subject’s End of Study, Early Termination, or last visit as of the interim analysis data cutoff date, whichever occurred first	非盲検継続投与期終了、早期中止、又はパート 2 コホート A の中間解析のデータカットオフ日時点での最終来院のいずれか早い時点
ESC	Epilepsy Study Consortium	-
EU	European Union	欧州連合
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令
GTC	generalized tonic-clonic seizure	全般強直間代発作
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale	病院における不安と抑うつに関する質問票
HL	Hodges-Lehmann	-
[redacted]	[redacted]	-

略語（略称）	内容	
LGS	Lennox-Gastaut Syndrome	Lennox-Gastaut 症候群
MHLW	Ministry of Health, Labor and Welfare	厚生労働省
mITT	modified Intent-to-Treat	-
NDA	New Drug Application (US)	新薬承認申請（米国）
PBPK	physiologically-based pharmacokinetics	生理学的薬物速度論
PD	pharmacodynamic(s)	薬力学（の）
PK	Pharmacokinetic(s)	薬物動態（の）
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
PR	interval between the start of the P wave and start of the Q wave	心電図上の P 波と R 波の間の時間
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
QRS	QRS wave complex on the electrocardiogram tracing	心電図上の Q 波と S 波の間の時間
QTcF	QT interval corrected for heart rate using the Fridericia method	Fridericia 法を用いて心拍数で補正した QT 間隔
REMS	Risk Evaluation and Mitigation Strategy	リスク評価・リスク軽減戦略
RMP	Risk Management Plan	医薬品リスク管理計画書
SAP	Statistical Analysis Plan	統計解析計画書
SGTC	secondarily generalized tonic-clonic seizure	二次性全般化発作
SOC	System Organ Class	器官別大分類
STP	stiripentol	スチリペントール
SUDEP	sudden unexpected death in epilepsy	てんかんの突然死
T+M 期	combined Titration and Maintenance Periods	漸増期と維持期の統合期間
TEAE	treatment-emergent adverse event	治験薬投与後に発現した有害事象
ZX008	fenfluramine hydrochloride	-

1. 製品開発の根拠

Zogenix 社［現ユーシービージャパン株式会社（UCB 社）］は、2 歳以上の患者の Lennox-Gastaut 症候群（LGS）に伴うてんかん発作の治療薬として、fenfluramine hydrochloride の経口液剤である ZX008 を開発中である。UCB 社が Zogenix 社を吸収合併したため、2022 年 3 月からは UCB 社にて開発している。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 の有効成分は fenfluramine hydrochloride である。fenfluramine の経口液剤（フィンテプラ®）は、2 歳以上の患者の Dravet 症候群に伴うてんかん発作に対する治療薬として、米国（2020 年）、欧州連合（EU）（2020 年）、英国（2020）及び日本（2022）で承認されており、LGS に伴うてんかん発作に対する治療薬として米国（2022 年）及び EU（2023 年）に適応拡大されている。承認された用量は、fenfluramine のフリー体（活性部分）として表記されている。なお、ZX008 の開発中、試験報告書には ZX008 の用量を fenfluramine hydrochloride として表記していた。そのため、本申請資料でも ZX008 の用量を fenfluramine hydrochloride として表記する。

臨床開発での用量は、fenfluramine hydrochloride として 0.2～0.8mg/kg/日を 1 日 2 回（等用量）として経口投与され、体重にかかわらず 1 日最大投与量は 30mg/日であった。通常、成人及び 2 歳以上の小児には、fenfluramine として 1 日 0.2mg/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 0.7mg/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 26mg を超えないこと。

本申請では、2 歳以上の LGS 患者におけるてんかん発作の補助治療薬として、日本におけるフィンテプラ®の効能追加を申請する。LGS 開発プログラムでは、非臨床、化学・製造・品質管理（CMC）、生物薬剤学、臨床薬理学、並びに初回申請で提出した Dravet 症候群に対する臨床試験を活用している。

1.1 Lennox-Gastaut 症候群

LGS は、小児期に発症する希少な発達性てんかん性脳症、すなわち「てんかん性活動そのものが基礎病理単独で予想されるよりも重度の認知・行動障害を引き起こす状態であり、てんかん性活動を抑えることで、この重度の障害を最小限にできる可能性がある」とされる（Scheffer 2017）。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（Arzimanoglou 2009、Hancock 2013）。てんかん発作を有する小児患者の 5%～10%が LGS である（Panayiotopoulos 2005）。日本における LGS 患者数は約 4,300 人と推定されている（MHLW 2015）。LGS は、2015 年 7 月 1 日に厚生労働省（MHLW）から指定難病（告知番号 144）に指定されている（MHLW 2015）。

1.1.1 Lennox-Gastaut 症候群の診断及び臨床的特徴

LGS の診断は臨床徴候と共に、LGS に典型的な脳波所見に基づいて行われる。

LGS の臨床像は多岐にわたりさまざまであるが、常に、18 歳以前に発症した複数のてんかん発作型（強直発作を含む）を呈すること、脳波で遅棘徐波を呈すること、認知機能の発達に異常があることの 3 徴を特徴とする。

本症では強直発作、非定型欠神発作、及び「転倒発作」すなわち突然の転倒に至る発作が認められ、発作によって重傷を負う場合も多い（Specchio 2022）。また、LGS 患者は転倒に至らない比較的軽度の発作やその他多様な発作型、例えば全般強直間代発作（GTC）、ミオクロニー発作、焦点発作、非けいれん性てんかん重積状態を呈する場合もある（Camfield 2011）。

LGS では、他にも言語、認知、神経行動及び運動障害を合併する。これらの合併症は、発作に対する治療が不十分であるため繰り返し脳が傷害されることが少なくとも一因と考えられる。LGS は、社会生活や介護に苦慮するほか、一般又は小児神経科医及びてんかん専門医にとっても管理が最も難しいてんかん疾患の一つである（Arzimanoglou 2009）。

LGS 患者のほぼ全例で生涯にわたり治療抵抗性てんかんが認められ、予後は極めて不良であり、患児の約 5%が死亡し、80%～90%は成人期まで発作が持続し、ほぼ全例で認知及び行動の問題が認められる（Panayiotopoulos 2005）。小児であれ成人であれ LGS は患者家族に甚大で深刻な影響を及ぼすが、薬剤抵抗性てんかん、知的障害及びその他の合併症に伴う大きな制約を生涯にわたって受けるため、患者の生活の質（QOL）を改善する取り組みは複雑である（Camfield 2014）。

1.1.2 既存治療：標準治療

米国では LGS の治療に 8 種類の抗てんかん薬（フェルバメート、トピラマート、ラモトリギン、ルフィナミド、クロナゼパム、クロバザム、カンナビジオール、fenfluramine）が承認されている。欧州では 10 種類の抗てんかん薬（フェルバメート、トピラマート、ラモトリギン、ルフィナミド、クロナゼパム、クロバザム、バルプロ酸、ニトラゼパム、カンナビジオール、fenfluramine）が LGS の治療薬として承認されている。日本ではラモトリギンとルフィナミドの 2 種類の抗てんかん薬が承認されている。その他の薬物療法（ベンゾジアゼピン系薬剤、ゾニサミド）や非薬物療法（ケトン食療法、迷走神経刺激療法、外科手術）も臨床経験に基づいて処方される。LGS においてカルバマゼピン、オクスカルバゼピン、エスリカルバゼピン、チアガビン、及びフェニトインの使用は、ミオクロニー成分を含む転倒発作を悪化させる可能性があるため推奨されない（Cross 2017）。

LGS 患者ではさまざまな発作型の発作が発現し、病因が多岐にわたるため、治療が非常に困難であることが知られている（Arzimanoglou 2009、Cross 2017）。LGS 患者の発作は、通常既存の抗てんかん薬による治療を行っても、十分にコントロールされていない（Hancock 2013）。LGS に対する初回治療は通常、現在承認されている抗てんかん薬のうち 1 剤による単剤療法である。ほとんどの場合はこれがうまくいかず、第 2 の薬剤を追加するのが通常であるが、第 2 の薬剤を単剤療法として処方する場合もある（Wheless 2007、Arzimanoglou 2009）。LGS の治療では 2 剤以上の抗てんかん薬を個々のレジメンと併用することが多いが、実際の臨床において、ほとんどの患者で発作コントロールは十分にされていない。併用薬は、作用機序の異なる薬剤の使用が推奨される。2 剤以上の抗てんかん薬で奏効が認められなかった場合は、ケトン食療法、迷走神経刺激療法又は外科手術等、非薬物療法を考慮する。特定の発作型に有効であることが示されている治療が、必ずしも LGS 患者の発作型の治療に有効であるとは限らない。

1.2 LGS 治療のアンメットメディカルニーズ

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（Camfield 2002、Shields 2000）。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（Hancock 2013）。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（Reaven 2018、Story 2018）。

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（Berg 2019）。

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（Verotti 2018）、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（Hancock 2013）。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（Cross 2017）。

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、他の治療法と併用できる新規作用機序の治療を提供することが必要である。

1.3 申請予定の効能・効果と用法・用量

ZX008 の申請する効能又は効果は「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」である。

用法及び用量は、「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 0.2mg/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 0.7mg/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 26mg を超えないこと」である。

スチリペントール（STP）を併用している患者の推奨維持用量は 1 日 0.4mg/kg（1 日最大投与量は 17mg）とする。日本では LGS 治療に対する STP の使用は推奨されておらず、Dravet 症候群に対してのみ承認されていることに注意する。

1.4 ZX008 の開発

1.4.1 fenfluramine の臨床の歴史

fenfluramine は成人の肥満治療のための食欲抑制剤として 60～120mg/日の用量で、欧州で 1960 年代、米国で 1970 年代に承認された（Pondimin US NDA 16-618）。また、phentermine との併用（「Fen-Phen」）による適応外使用が広く行われていた。fenfluramine は心臓弁膜異常との関連が

認められたため、1990 年代後半に世界中で販売が中止された（Centers for Disease Control and Prevention [CDC] 1997、Connolly 1997、Lee 1994、Wong 1998）。

Zogenix 社（現 UCB 社）は、fenfluramine の販売中止後にベルギー政府国王令（コンパッショネートユースプログラム）の下で実施された Dravet 症候群患者に対する非盲検の proof-of-concept 試験に基づき、Dravet 症候群に伴うてんかん発作の治療薬として fenfluramine の臨床開発計画を開始した。更に、追加の非盲検試験コホートも実施した。ベルギーにおけるこれらの長期（最長で 30 年）の非盲検試験は、fenfluramine の良好な忍容性、安全性と共に、Dravet 症候群患者の発作コントロールにおいて fenfluramine の頑強な有効性を初めて示したものであり（Ceulemans 2012、Schoonjans 2015、Ceulemans 2016、Schoonjans 2017）、これによって Zogenix 社（現 UCB 社）は、米国、欧州、カナダ及びその他の国々での販売のための臨床開発計画を実施した。

臨床開発計画の結果、2 歳以上の患者の Dravet 症候群に伴うてんかん発作の治療薬として fenfluramine（フィンテプラ®）は、2020 年に米国、EU、英国及び 2022 年に日本で承認された。また、米国では 2022 年 3 月、欧州では 2023 年 2 月に、LGS が追加適応として承認された。

1.4.2 fenfluramine による発作治療

LGS に対する ZX008 の開発は、当初、LGS を対象とした従来の治療法に対する併用療法として、継続中の fenfluramine hydrochloride の第 II 相非盲検パイロット用量設定試験（S58545）に基づいていた（Lagae 2018）。試験には、ZX008 の用量を 50%以上の改善［すなわち、けいれん発作頻度（GTC、強直発作、脱力発作、運動が明確に認識される焦点発作）の 50%以上の減少］まで漸増し、その後期間終了までその用量を維持する 20 週間の Core 期間と、最大の有効性及び忍容性を達成するために用量を漸増し、長期投与における効果を確認する最長 15 ヵ月間の延長期間が含まれる。完了した Core 期間はパイロット用量設定試験としてデザインされたため、開始用量 ZX008 0.2mg/kg/日から増量し、最大許容用量を 30mg/日として、被験者のけいれん発作頻度がベースラインの 50%以上減少した時点で増量を中止した。13 例（男性 9 例、女性 4 例）の患者が登録され、平均年齢は 11.7 歳［3～17 歳、標準偏差 4.4］であった。有効性の欠如及び治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）により中止した 1 例、TEAE のため中止した 2 例の計 3 例を除いた全被験者に ZX008 を 20 週間以上投与した。20 週間の Core 期間を完了した被験者については、けいれん発作の 1 ヵ月あたりの発作頻度の中央値は、ZX008 投与前のベースライン期の 61 回から、Core 期間終了時の 22 回に減少した。Core 期間中、登録された 13 例中 8 例（62%）で ZX008 投与によりけいれん発作頻度が 50%以上減少し、3 例（23%）で 75%以上減少した。この期間に投与された ZX008 の用量の中央値は 0.4mg/kg/日（2 例が 0.2mg/kg/日、6 例が 0.4mg/kg/日、3 例が 0.8mg/kg/日、2 例が最大用量の 30mg/日）であった。13 例中 9 例が Core 期間を完了し、延長期間に移行した。公表されている 2018 年での中間解析において、各被験者の直近の来院時（7 例は 15 ヵ月目、中止した 2 例は 3 ヵ月目）には、9 例中 6 例（67%）でけいれん発作頻度が 50%以上減少し、9 例中 3 例（33%）で 75%以上の発作頻度減少が認められた。試験全体では、ベースラインと比較して発作頻度（中央値）が 58%減少した。15 ヵ月時点での ZX008 の投与量の中央値は 0.4mg/kg/日（5 例が 0.4mg/kg/日、1 例が 0.8mg/kg/日、3 例が最大用量の 30mg/日）であった。最も多かった TEAE は、食欲減退（4 例）及び注意力の低下（2 例）であった。睡眠障害、疲労、倦怠感、眠気が各 1 例で報告された。

報告時点では、いずれの被験者にも心臓弁膜症や肺高血圧症は認められておらず、現在継続中のこの試験でも認められていない。

1.4.3 ZX008 臨床開発計画

LGS の発作に対する fenfluramine のパイロット試験が成功したことから、本適応症に対する ZX008 を評価するためのグローバル臨床開発計画を開始した。開発計画デザインについては、米国食品医薬品局（FDA）及び欧州医薬品庁（EMA）に相談し、その科学的助言に従った。ZX008 LGS 臨床開発プログラムには、LGS の小児及び成人（2～35 歳）を対象に実施された以下の第 III 相試験が含まれた。

別々に分析した 2 つのパートからなる ZX008-1601 試験

a. ZX008-1601 試験パート 1：LGS 患者に対する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、プラセボ対照試験

b. ZX008-1601 試験パート 2：パート 1 から移行した LGS 患者を対象とした長期の非盲検継続試験

ZX008-1601 試験は 2 つのコホートに分けられ、コホート A は北米、欧州、オーストラリアで、コホート B は日本で実施された。主要な試験解析はパート 1 コホート A のデータに基づいており、本申請ではコホート A 及びコホート B のデータを提出する。パート 2 コホート A 及びコホート B は現在継続中である。

完了した、適切に管理された多施設共同第 III 相臨床試験である ZX008-1601 試験パート 1 コホート A 及びパート 1 コホート B の結果により、LGS の発作の治療に対する ZX008 の安全性及び有効性が示された。継続中の長期継続試験である ZX008-1601 試験パート 2 コホート A 及びパート 2 コホート B の中間報告により、パート 1 コホート A に参加した LGS 患者に対する ZX008 の長期安全性及び有効性が示された（表 1-1）。

表 1-1　LGS の効能追加申請に用いた臨床試験

Study Number	Design	Study Drug, Dosing Regimen	Duration of Treatment	Number of Subjects	Subject Population	Study Status
Clinical Study in Lennox-Gastaut Syndrome						
ZX008-1601 Part 1 Cohort A Efficacy and Safety	Phase 3, randomized, double-blind, placebo controlled	Placebo, ZX008 0.2 mg/kg/day, ZX008 0.8 mg/kg/day [a] Administered BID in equal doses	16 weeks (2-week titration; 12-week maintenance; 2-week transition/taper)	263 randomized (87 placebo, 89 ZX008 0.2 mg/kg/day, 87 ZX008 0.8 mg/kg/day)	Subjects 2-35 years of age with LGS with seizures that resulted in drops not completely controlled by current antiepileptic treatments; ≥ 8 drop seizures in 4 weeks before Screening; receiving ≥ 1 4 concomitant AEDs	Complete
ZX008-1601 Part 1 Cohort B Efficacy and Safety	Phase 3, randomized, double-blind, placebo controlled	Placebo, ZX008 0.2 mg/kg/day, ZX008 0.8 mg/kg/day [a] Administered BID in equal doses	16 weeks (2-week titration; 12-week maintenance; 2-week transition/taper)	33 randomized (11 placebo, 11 ZX008 0.2 mg/kg/day, 11 ZX008 0.8 mg/kg/day)	Subjects 2-35 years of age with LGS with seizures that resulted in drops not completely controlled by current antiepileptic treatments; ≥ 8 drop seizures in 4 weeks before Screening; receiving ≥ 1 4 concomitant AEDs	Complete
ZX008-1601 Part 2 Cohort A Long-term Safety	Phase 3, open-label, extension	ZX008 0.2 mg/kg/day for 1 month, then flexibly dosed to maximum 0.8 mg/kg/day [a] Administered BID in equal doses	54 weeks	247	Subjects who completed Study 1601 Part 1 Cohort A and are candidates for continued treatment for an extended period of time with ZX008	Ongoing
ZX008-1601 Part 2 Cohort B Long-term Safety	Phase 3, open-label, extension	ZX008 0.2 mg/kg/day for 1 month, then flexibly dosed to maximum 0.8 mg/kg/day [a] Administered BID in equal doses	Up to 72 months	32	Subjects who completed Study 1601 Part 1 Cohort B and are candidates for continued treatment for an extended period of time with ZX008	Ongoing

AED = antiepileptic drug; BID = twice daily; LGS = Lennox-Gastaut syndrome

[a] Maximum dose of 30 mg/day. Subjects receiving concomitant stiripentol received ZX008 0.5 mg/kg/day, maximum dose 20 mg/day.

ZX008-1601 試験パート 1 の主要目的は、小児及び成人 LGS 患者を対象として、コントロール不良の発作に対する他の抗てんかん薬との併用療法としての ZX008 0.8mg/kg/日投与の有効性を、プラセボ投与を対照として、漸増期と維持期の統合期間（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に基づき評価することであった。転倒をもたらす発作は、GTC、二次性全般化発作（SGTC）、強直発作、脱力発作、及び強直／脱力発作であり、Epilepsy Study Consortium（ESC）により、各被験者の転倒発作として評価及び確定された（第 4.1.1 項）。主な副次目的は、ZX008 0.8mg/kg/日投与の有効性を、プラセボ投与を対照として、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（すなわちレスポンダー率 50%）、及び治験責任医師による臨床全般印象度－改善度（CGI-I）の結果に基づき評価することであった。ZX008 0.2mg/kg/日投与の有効性についても、前述と同じ項目についてプラセボを対照に、主な副次目的として評価した。本試験の安全性に関する目的は、有害事象、臨床検査、身体的所見、神経学的検査、バイタルサイン（血圧、心拍数、体温、及び呼吸数）、12 誘導心電図、心エコー検査、体重、体格指数（BMI）、及び年齢に応じた実行機能に関する行動評価尺度（BRIEF：Behavior Rating Inventory of Executive Function）を用いた認知機能のベースラインからの変化について、ZX008 0.2mg/kg/日投与及び 0.8mg/kg/日投与とプラセボ投与を比較し、安全性及び忍容性を評価することであった。薬物動態（PK）の目的は、T+M 期における定常状態での fenfluramine 及び norfenfluramine 曝露量の評価であった。

ZX008-1601 試験パート 2 は、ZX008-1601 試験パート 1 の被験者を対象とした継続中の非盲検継続試験である。ZX008-1601 試験パート 2 では、すべての被験者は ZX008 0.2mg/kg/日で投与を開始し、有効性及び忍容性に基づき 0.8mg/kg/日（最大 30mg/日）まで漸増した。ZX008-1601 試験パート 2 の主要目的は、小児及び成人 LGS 患者を対象として、有害事象、臨床検査、身体的所見、神経学的検査、タナー段階、認知機能評価（BRIEF）、バイタルサイン（血圧、心拍数、体温及び呼吸数）、心電図、心エコー検査、体重、及び BMI について、ZX008 投与の長期安全性及び忍容性を評価することであった。副次目的は ZX008 の有効性を評価することであった。新型コロナウイルス感染症（COVID-19）に関連する予防措置を受けて、モニタリングのための来院や試験終了時の来院に影響があり、ZX008-1601 試験パート 2 コホート A の完了が遅延した。そのため 20■ 年 ■ 月 ■ 日付の臨床データベースに基づき、パート 2 コホート A の中間解析を実施した。日本における ZX008-1601 試験パート 2 コホート B の治験実施計画書は、20■ 年 ■ 月 ■ 日に改訂され、COVID-19 に関連する被験者のリスクを低減し、ZX008 が日本で市販されるまで被験者が治療を継続できるように、治験期間を最長 6 年間に延長した。ZX008-1601 試験パート 2 コホート B は現在継続中である。

ZX008 臨床開発計画で実施され、完了した LGS に対する ZX008 の開発を支持する第 I 相試験は以下のとおりである。

- 複数のシトクロム P450（CYP）酵素を阻害する抗てんかん薬の組み合わせである STP、クロバザム及びバルプロ酸のレジメンが、fenfluramine と norfenfluramine の PK に及ぼす影響、及び食事の影響［ZX008-1505 試験（以下、1505 試験）、Dravet 症候群に対する初回承認申請（以下、初回承認申請）の CTD 第 2.7.6.5 項］
- ZX008 の心臓への電気生理学的影響及び用量比例性について［ZX008-1603 試験（以下、1603 試験）、初回承認申請の CTD 第 2.7.6.2 項］
- 併用する可能性のある抗てんかん薬で、特定の CYP 酵素を阻害するカンナビジオールが fenfluramine と norfenfluramine の PK に及ぼす影響［ZX008-1604 試験（以下、1604 試験）、初回承認申請の CTD 第 2.7.6.6 項］

- 日本人及び白人の健康成人を対象とした STP レジメン（STP/クロバザム）の併用及び非併用時の ZX008 の PK 評価［ZX008-1803 試験（以下、1803 試験）、初回承認申請の CTD 第 2.7.6.1 項］
- 肝機能障害が fenfluramine と norfenfluramine の PK に及ぼす影響［ZX008-1903 試験（以下、1903 試験）、初回承認申請の CTD 第 2.7.6.13 項］
- 腎機能障害が fenfluramine と norfenfluramine の PK に及ぼす影響［ZX008-1902 試験（以下、1902 試験）、初回承認申請の CTD 第 2.7.6.4 項］
- fenfluramine 及び norfenfluramine の PK に対するフルボキサミン（CYP1A2 阻害剤）、パロキセチン（CYP2D6 阻害剤）、リファンピシン（CYP2B6 誘導薬）の影響［ZX008-1904 試験（以下、1904 試験）、初回承認申請の CTD 第 2.7.6.7 項］

本申請においては、2 歳以上の患者の LGS に伴うてんかん発作の治療を目的とした ZX008 の承認申請を裏付けるため、完了済で適切に管理された多施設共同第 III 相臨床試験である ZX008-1601 試験パート 1 コホート A 及びパート 1 コホート B の安全性及び有効性データ、長期安全性を評価する非盲検継続試験である ZX008-1601 試験パート 2 コホート A 及びパート 2 コホート B の中間報告を提出する。

1.5 GCP の遵守

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

1.6 規制当局によるガイダンス及び助言の概要

規制当局［FDA、MHLW／独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）、EMA］との協議で受けたガイダンス及び助言の概要をそれぞれ表 1-2、表 1-3、表 1-4 に示す。

表 1-2　規制当局によるガイダンス及び助言の概要（米国）

Region; Agency	Date; Milestone Type	Topics and Key Outcomes
United States; FDA	[redacted]	[redacted]
United States; FDA	[redacted]	[redacted]
United States; FDA	[redacted]	[redacted]
United States; FDA	19 June 2017; Incoming Correspondence	• FDA grants Orphan Drug Designation for LGS
United States; FDA	[redacted]	[redacted]
United States; FDA	[redacted]	[redacted]
United States; DEA	13 November 2018; Petition	• The Sponsor petitioned the Drug Enforcement Administration (DEA) to remove fenfluramine from control under of the Controlled Substances Act.
United States; FDA	[redacted]	[redacted]
United States; FDA	[redacted]	[redacted]
United States; FDA	[redacted]	[redacted]
United States; FDA	[redacted]	[redacted]
United States; FDA	[redacted]	[redacted]

Region; Agency	Date; Milestone Type	Topics and Key Outcomes
United States; FDA	[redacted]	[redacted]

ADaM = analysis data model; CMC = chemistry, manufacturing, and controls; CSR = clinical study report; EMA = European Medicines Agency; FDA = Food and Drug Administration; IND = Investigational New Drug (application); LGS = Lennox-Gastaut syndrome; pre-NDA = pre-New Drug Application; SN = Serial Number; sNDA = supplemental New Drug Application; [redacted] = [redacted]

表 1-3　規制当局によるガイダンス及び助言の概要（日本）

Region; Agency	Date; Milestone Type	Topics and Key Outcomes
Japan; PMDA	[redacted]面談	[redacted]
Japan; MHLW	[redacted]MHLW（[redacted]）との面談	[redacted]
Japan; PMDA	[redacted]面談	[redacted]
Japan; MHLW	[redacted]	[redacted]
Japan; PMDA	[redacted]相談[redacted]	[redacted]

Region; Agency	Date; Milestone Type	Topics and Key Outcomes
		■ [redacted] ■ [redacted] ■ [redacted] ■ [redacted] ■ [redacted]
Japan; PMDA	[redacted] 20[redacted]: 治験届提出	• Syneos Health Clinical KK（旧 INC Research Japan）が LGS 患者を対象とした ZX008-1601 試験の治験届を提出
Japan; PMDA	[redacted] 20[redacted]: PMDA [redacted]相談	■ [redacted] ■ [redacted] ■ [redacted] ■ [redacted]
Japan; MHLW	24 August 2021: Dravet 症候群に関して稀少疾病用医薬品に認定	• MHLW が ZX008 を Dravet 症候群に関して稀少疾病用医薬品に認定
Japan; MHLW	[redacted] 20[redacted]: 面談	■ [redacted]
Japan; PMDA	21 December 2021:	• Dravet 症候群に対する JNDA を MHLW に提出
Japan; MHLW	[redacted] 20[redacted]:	■ [redacted]
Japan; PMDA	26 September 2022:	• ZX008 が Dravet 症候群に対して承認される
Japan; MHLW	[redacted] 20[redacted]: 面談	■ [redacted] ■ [redacted]
Japan; PMDA	[redacted] 20[redacted]: [redacted] 面談相談	■ [redacted]

CDISC = Clinical Data Interchange Standards Consortium; ISE = Integrated summary of efficacy; ISS = Integrated summary of safety; JNDA = Japan new drug application; LGS = Lennox-Gastaut syndrome; MHLW = Ministry of Health, Labor and Welfare; ODD = Orphan Drug Designation; OLE = Open-Label Extension; PMDA = Pharmaceuticals and Medical Devices Administration; [redacted]

表 1-4　規制当局によるガイダンス及び助言の概要（欧州）

Region; Agency	Date; Milestone Type	Topics and Key Outcomes
European Union, European Commission	[redacted]	[redacted]
European Union, EMA	[redacted]	[redacted]
European Union, EMA COMP	[redacted]	[redacted]
European Union, European Commission	24 January 2023; Incoming Correspondence	Having regard to the opinions of the European Medicines Agency, formulated on 15 December 2022 by the Committee for Medicinal Products for Human Use and on 16 December 2022 by the Committee for Orphan Medicinal Products, the European Commission approved the additional LGS indication and the maintenance of its orphan status for Fintepla.

COMP = Committee for Orphan Medicinal Products; EMA = European Medicines Agency; LGS = Lennox-Gastaut syndrome

2. 生物薬剤学に関する概括評価

LGS を対象とした臨床開発プログラムでは、Zogenix 社（現 UCB 社）による Dravet 症候群を対象とした臨床開発プログラムと同一の製剤を使用しており、ZX008 の生物薬剤学試験については初回承認申請の CTD 第 2.7.1 項に記載した。本申請に新しい生物薬剤学試験又はデータは含まれない。バリデーション済みの分析法は、初回承認申請時から変更又は修正されていない。

3. 臨床薬理に関する概括評価

3.1 背景及び概観

fenfluramine の PK 及び薬力学（PD）特性は、初回承認申請の CTD 第 2.7.2 項に要約した。なお、初回承認申請の CTD 第 2.7.2 項には、日本人被験者における ZX008 の PK を白人被験者と比較して評価した第 I 相試験（1803 試験）及びモデリング&シミュレーションを含めた。本申請を裏付けるために、LGS 患者での ZX008 の PK プロファイルを、小児及び成人 LGS 患者を対象とした 2 つのコホートで構成される無作為化、二重盲検、第 III 相試験である ZX008-1601 試験で評価した。コホート A には北米、欧州、及びオーストラリアの治験実施医療機関、コホート B には日本の治験実施医療機関で登録された被験者が含まれた。ZX008-1601 試験以外には、初回承認申請の承認後に新たに実施された第 I 相臨床薬理試験はない。Dravet 症候群に対して承認された ZX008 の投与レジメンを、LGS に対しても適用する。

2 種類のファーマコメトリクス解析が用いられた。ZX008-1601 試験に組み入れた LGS 患者の fenfluramine 及び norfenfluramine の曝露量の推定には、初回申請時に構築した母集団 PK モデルを再構築して用いた［[redacted]（[redacted]）Report 00619-2］。fenfluramine、norfenfluramine、及び fenfluramine＋norfenfluramine の曝露量と有効性評価項目及び注目すべき安全性評価項目との関連は、曝露－反応解析により検討した（[redacted] Report 00619-3）。LGS 患者における fenfluramine 及び norfenfluramine の PK プロファイル、並びに fenfluramine 及び norfenfluramine の PK に対する内因性要因及び外因性要因の影響を理解するために、PK モデリングの手法を用いた。

ZX008-1601 試験パート 1 コホート A に組み入れた LGS 患者の fenfluramine 及び norfenfluramine 曝露量を推定するために、健康被験者及び Dravet 症候群患者を対象として初回承認申請時に構築した頑健な母集団 PK モデルを再構築した。PK データを有する被験者の大部分はコホート A（164 例）であり、コホート B で PK データが得られた被験者は 18 例（2 つの ZX008 群で各 9 例）であった。初回承認申請時の ZX008 投与後の fenfluramine 及び norfenfluramine の母集団 PK モデルを更新した結果、基本構造モデルを変更することなく、ZX008-1601 試験パート 1 コホート A の LGS 患者のデータに適切に当てはまった。パート 1 コホート A の LGS 患者の fenfluramine 及び norfenfluramine 曝露量の推定値は正確かつ偏りなく予測された。fenfluramine の PK はほぼ用量比例的であった。fenfluramine 及び norfenfluramine 曝露量の分布は、ZX008-1601 試験パート 1 コホート A の LGS 患者と初回承認申請時の Dravet 症候群患者で類似していた。fenfluramine の PK パラメータ実測値の幾何平均値の差は 2 つの集団の被験者数が比較的少ないことに起因していると考えられ、意味があるとは判断されなかった。ZX008 を投与したとき、STP レジメン（STP／クロバザム）の有無に関わらず、fenfluramine 及び norfenfluramine の曝露量は日本人被験者と白人被験者の間で類似していることが、初回承認申請の CTD で示された［初回承認申請の CTD 第 2.7.2.2.1.1 項の 1803 試験（民族間の比較試験）、第 2.7.2.2.2 項の試験 3 及び試験 1］。したがって、日本人被験者で投与レジメンを変更する必要はない。初回申請時に、人種は、母集団 PK を用いて事後解析によって得られた fenfluramine 及び norfenfluramine の推定曝露量に影響を及ぼさないことが示されている（初回承認申請の CTD 第 2.7.2.3.4.4 項）。また、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C19、CYP2D6 又は CYP3A4 の遺伝子型の範囲で、fenfluramine 及び norfenfluramine の PK に明確な違いは認められなかった（初回承認申請の CTD 第 2.7.2.2.4 項）。これらの理由から、LGS を適応症とした本申請では、以下を示した。

- ZX008-1601 試験パート 1 コホート B に組み入れた被験者の fenfluramine 及び norfenfluramine の血漿中濃度の記述統計量の、コホート A との比較

- fenfluramine 及び norfenfluramine の母集団 PK 解析から得られた各評価項目の要約、並びに ZX008-1601 試験パート 1 コホート A における有効性及び安全性評価項目の曝露－反応解析

ZX008-1601 試験パート 1 コホート B の日本人 LGS 患者における血漿中濃度の記述統計量の結果から、パート 1 コホート B の定常状態の fenfluramine 濃度の範囲がパート 1 コホート A での該当する各 ZX008 用量のデータに類似していることが示された（Module 2.7.2.3.4.2）。このことから、fenfluramine 及び norfenfluramine の PK は、日本人 LGS 患者と北米、欧州、及びオーストラリアの LGS 患者で大きな違いがないことを示唆しており、先に要約した初回承認申請時の母集団 PK 解析の結果と一貫していた。norfenfluramine の血漿中濃度は、パート 1 コホート B の日本人被験者でパート 1 コホート A の被験者より高い傾向が認められたが（Module 2.7.2.2.1.1.2）、2 つのコホートの濃度範囲は重なっていた。パート 1 コホート B の被験者数が比較的少ないことと、fenfluramine 濃度の分布がパート 1 のコホート B とコホート A の間で概ね同様であることから、用量比例性及びコホート間の norfenfluramine 濃度の差についてより詳細な結論を導くことはできない。ZX008-1601 試験パート 1 コホート B の臨床的安全性及び有効性の結果（主要評価項目の解析を含む）は、パート 1 コホート A の結果及び非盲検継続試験である ZX008-1601 試験パート 2 での長期投与期間の結果と一貫していた。以上のことから、全体として、同じ ZX008 の用量範囲では、臨床上の所見は日本人 LGS 被験者及び外国人 LGS 被験者で一貫していることが示された（Module 2.7.3.2、2.7.3.3.2、2.7.3.4.2、Module 2.7.4）。

全体として、fenfluramine 及び norfenfluramine の血漿中濃度を含む現時点までの結果は、日本人 LGS 患者で ZX008 の現在の投与レジメンを変更する必要がないことを裏付けている。

[redacted] PMDA との面談で合意したとおり、ZX008-1601 試験パート 1 コホート B に組み入れた日本人被験者を含めるにあたって生理学的薬物速度論（PBPK）モデルは更新しなかった［[redacted]相談（20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日実施）、[redacted]］。

ZX008-1601 試験の曝露－反応解析（[redacted]Report 00619-3）に基づき、ZX008 投与を受けた被験者では、曝露量の四分位が高いほど、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の中央値が減少（改善）しており、曝露量と有効性の間に弱い関連が認められた。検討したすべての曝露量パラメータ（AUC_{0-24}、C_{max}、C_{min}）が、等しく有効性の予測因子であった。定常状態の曝露量パラメータと有効性の関連が最もよく認められたのは、シグモイド E_{max} モデルであった。有効性の主要評価項目の最も適した予測因子は、fenfluramine + norfenfluramine の定常状態の AUC_{0-24} であった。ZX008-1601 試験パート 1 コホート A の ZX008 0.2mg/kg/日群の多くの被験者で、曝露量が比較的低かったにもかかわらず、発作頻度の臨床的に意義のある減少が認められた。以上のことから、患者が ZX008 投与を 0.2mg/kg/日から開始し、各患者の治療反応（有効性、忍容性、安全性）に基づいて維持用量まで漸増するという ZX008 の申請用法が裏付けられた。

ZX008-1601 試験における曝露－反応解析での注目すべき安全性評価項目には、血中グルコース濃度、血小板数、体重減少、及び心エコー検査上の僧帽弁逆流発現を含めた。fenfluramine、norfenfluramine、及び fenfluramine + norfenfluramine の PK 曝露量パラメータのいずれでも、T+M 期の血中グルコース濃度の変化量及び血小板数の変化量との関連は認められなかった。定常状態の fenfluramine の AUC_{0-24} と T+M 期における体重の最大変化率の間には、統計学的に有意な関連が認められた。しかし、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（1861ng· h/mL）で推定される体重の最大変化率（平均値）は、プラセボに比べて 4.12%のみ低か

った。PK 曝露量パラメータのいずれでも、T+M 期における心エコー検査上の軽微な僧帽弁逆流の発現割合との関連は認められなかった（[redacted] Report 00619-3）。

ZX008-1601 試験パート 1 コホート B の日本人 LGS 被験者の fenfluramine 及び norfenfluramine の血漿中濃度がパート 1 コホート A の被験者のデータと類似していたことにより、Dravet 症候群患者におけるてんかん発作の治療薬として承認されている投与レジメンと同じ投与レジメンの使用が裏付けられた。

3.2 薬物動態

3.2.1 吸収

fenfluramine の絶対的バイオアベイラビリティは約 68%～83%であった。fenfluramine 及び norfenfluramine の PK に対する食事の影響は認められなかった（フィンテプラ®の国内添付文書 2022）。

3.2.2 分布

fenfluramine のヒト血漿タンパクとの結合率は 100ng/mL までの濃度で 50%であった（in vitro）（フィンテプラ®の国内添付文書 2022）。

3.2.3 代謝

fenfluramine の 75%以上は、主に CYP1A2、CYP2B6 及び CYP2D6 により、norfenfluramine に代謝された。norfenfluramine は脱アミノ化及び酸化により不活性代謝物を形成した（in vitro）（フィンテプラ®の国内添付文書 2022）。

3.2.4 排泄

経口投与した fenfluramine の大部分（90%を超える）は、fenfluramine、norfenfluramine 及びその他の代謝物として尿中に排泄され、尿中排泄された fenfluramine 及び norfenfluramine の割合は投与量全体の 25%未満であった。糞中には 5%未満が排出された（フィンテプラ®の国内添付文書 2022）。

3.2.5 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評価した ZX008 の PK の用量比例性については、初回承認申請の CTD 第 2.7.2.3.1.5 項に示した。

母集団 PK モデルを用いて事後に推定した ZX008-1601 試験パート 1 コホート A の LGS 患者の PK 曝露量は、Module 2.7.2.2.1.1.1 に示した（[redacted] Report 00619-2 Table 10）。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。

3.3 臨床薬理

ZX008 のモデリング&シミュレーション並びに LGS 患者での PK データを収集した臨床試験の一覧を表 3-1 に示した。

表 3-1 ZX008 のモデリング&シミュレーション並びに成人及び小児の LGS 患者での PK データを収集した臨床試験

Study Number		Study Title / Description	Location
Study 1601 Part 1 (Phase 3)	Cohort A [a]	A Two-Part Study of ZX008 in Children and Adults with Lennox-Gastaut Syndrome (LGS) Part 1: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial of Two Fixed Doses of ZX008 (Fenfluramine Hydrochloride) Oral Solution as Adjunctive Therapy for Seizures in Children and Adults with LGS, Followed by Part 2 [b]: An Open-label Extension to Assess Long-Term Safety of ZX008 in Children and Adults with LGS	Module 5.3.3.5-1 ([redacted]-00619-1) Module 5.3.5.1-1 (Clinical study report)
	Cohort B [a]		Module 5.3.3.5-4 ([redacted]-00715) Module 5.3.5.1-2 (Clinical study report)
[redacted]-00619-2 (PK Modeling)		Modeling and Simulation Support for the Development of ZX008 in Subjects with Lennox-Gastaut Syndrome: Refinement of a Population Pharmacokinetic Model for ZX008	Module 5.3.3.5-2
[redacted]-00619-3 (PK-PD Modeling)		Exposure-Response Analyses to Support the Development of ZX008 for the Treatment of Patients with Lennox-Gastaut Syndrome	Module 5.3.3.5-3

[redacted]; PK = pharmacokinetics; PD = pharmacodynamics; LGS = Lennox-Gastaut syndrome

[a] Part 1 and 2 includes 2 cohorts: Cohort A includes subjects from North America, Europe, and Australia; Cohort B includes subjects from Japan

[b] Blood samples PK analysis were not collected in Part 2

3.3.1 LGS 患者での fenfluramine 及び norfenfluramine の PK パラメータの要約

ZX008-1601 試験は、2 パート構成で実施された。パート 1 は、小児及び成人 LGS 患者の発作に対する他の抗てんかん薬との併用療法として ZX008 を 2 種類の用量で投与したときの有効性及び安全性を評価した。パート 1 は、4 週間のベースライン期、2 週間の漸増期、12 週間の維持期、及び 2 週間の漸減／移行期で構成された。本治験に適格と判断された被験者を、ZX008 の 2 種類の用量［0.2 又は 0.8mg/kg/日（最大用量 30mg/日）］のいずれか又はプラセボを投与する群に 1：1：1 の比で、二重盲検下で無作為に割り付けた。パート 2 は、パート 1 を完了した被験者を対象とした非盲検、可変用量継続試験であった。パート 2 では、ZX008 の PK 評価用試料は採取しなかった。

ZX008-1601 試験パート 1 コホート A に組み入れた LGS 患者の fenfluramine 及び norfenfluramine の PK の推定には、健康被験者及び Dravet 症候群患者を対象として初回承認申請時に構築した母集団 PK モデルを再構築して用いた。ZX008-1601 試験パート 1 コホート A で ZX008 0.2 又は 0.8mg/kg/日を投与された LGS 患者 164 例から得られた 1260 の fenfluramine 及び norfenfluramine の濃度－時間データによる頑健なデータセットを解析に用いた。本データセットは、初回承認申請時

の解析データの併合なしで十分に母集団 PK モデルの更新を裏付けられるものであった。事後に母集団 PK モデルより推定した各被験者の PK パラメータの結果を表 3-2 に示す（Module 2.7.2.2.2.1）。

表 3-2　ZX008-1601 試験パート 1 コホート A の LGS 被験者 164 例を対象とした定常状態の fenfluramine 及び norfenfluramine の PK パラメータの事後推定値［幾何平均値（CV%）］

Analyte:	**Fenfluramine**		**Norfenfluramine**	
ZX008 Dose	**0.2 mg/kg/day**	**0.8 mg/kg/day**	**0.2 mg/kg/day**	**0.8 mg/kg/day**
C_{max} (ng/mL)	11.9 (56.1)	44.8 (47.0)	9.04 (53.4)	28.9 (52.9)
C_{min} (ng/mL)	8.19 (75.6)	31.8 (60.8)	8.23 (61.3)	26.2 (58.9)
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng·h/mL)	246 (63.0)	933 (52.1)	209 (56.3)	667 (55.1)

BID = twice daily; CV = coefficient of variation
Source: Population Pharmacokinetics Report [redacted]-00619-2 Table 7

ZX008-1601 試験パート 1 コホート B では、ZX008 0.2mg/kg/日群で 9 例、0.8mg/kg/日群で 9 例の血漿中濃度ー時間データが得られた。これら 18 例をパート 1 コホート B の PK 解析対象集団とした。コホート A とコホート B に顕著な違いがあるとき、その違いを評価するために、両コホートのデータを fenfluramine 及び norfenfluramine のそれぞれについて用量ごとに記述的に要約した。概して、体重及び年齢の平均値は、パート 1 コホート A（体重：42.1kg、年齢：13.3 歳）に比べてパート 1 コホート B（体重：50.7kg、年齢：21.3 歳）で高かった。体重 37.5kg 以上の被験者の割合は、パート 1 コホート A（53%）に比べてパート 1 コホート B（72.2%）で高かった。パート 1 コホート B の血漿中濃度の実測値をパート 1 コホート A と比較した。全体として、予測したとおり、血漿中濃度の中央値は、fenfluramine 及び norfenfluramine 共に、ZX008 0.2mg/kg/日群と比べて 0.8mg/kg/日群で高かった。以上のことから、用量増加に伴って曝露量が増加することが示された。各用量レベルにおける年齢又は体重区分別の濃度の経時的変化の散布図から、コホート B の日本で登録された LGS 患者とコホート A の北米、欧州、及びオーストラリアで登録された LGS 患者の間で、fenfluramine 及び norfenfluramine の PK に顕著な違いがないことが推測された（Module 2.7.2 図 2-1、図 2-2、図 2-3、図 2-4）。norfenfluramine の血漿中濃度は、コホート A の北米、欧州、及びオーストラリアで登録された LGS 患者と比べて、コホート B の日本で登録された LGS 患者で高い傾向が認められたが、2 つのコホートの濃度範囲は重なっていた。コホート B の被験者数が比較的少ないことと、fenfluramine 濃度の分布が 2 つのコホート間で概ね同様であることから、用量比例性及びコホート間の norfenfluramine 濃度差についてより詳細な結論を導くことはできない（Module 2.7.2.2.1.1.2）。

CYP1A2、CYP2B6、CYP2C19、CYP2D6 又は CYP3A4 の遺伝子型の範囲で、fenfluramine 及び norfenfluramine の PK に明確な違いは認められなかった。fenfluramine 及び norfenfluramine の全身曝露量が日本人被験者と外国人被験者で類似していることは、初回承認申請時に民族間の比較試験（1803 試験）で示した（初回承認申請の CTD 第 2.7.2.2.1.1 項の 1803 試験）。人種は、母集団 PK を用いて事後解析によって得られた fenfluramine 及び norfenfluramine の推定曝露量（C_{max} 及び AUC）に影響を及ぼさなかった（初回承認申請の CTD 第 2.7.2.2.5.1 項）。Dravet 症候群の日本人患者を含む被験者の母集団 PK 解析では、fenfluramine 及び norfenfluramine の定常状態の曝露量は、Dravet 症候群の日本人患者（少数例）と白人患者で類似していた（初回承認申請の CTD 第 2.7.2.2.2.2 項、試験 3 及び試験 1）。

ZX008 0.8mg/kg/日投与（最大用量 30mg/日）を受けた LGS 患者で、fenfluramine 及び norfenfluramine の濃度－時間プロファイルの実測値は Dravet 症候群患者のデータと類似しており、定常状態の曝露量（C_{max} 及び AUC_{0-24}）も Dravet 症候群患者のデータと重なっていた（Module 2.7.2.2.2.1、第 3.3.2 項）。LGS 被験者の定常状態の fenfluramine の全身曝露量（C_{max} 及び AUC_{0-24}）は、Dravet 症候群の被験者と比較してわずかに低かったが、2 つの患者集団の間で意味のある違いはないと判断された。

3.3.2 母集団薬物動態モデル

Dravet 症候群に伴うてんかん発作に対する併用療法としての ZX008 の母集団 PK モデルの構築を、初回承認申請の CTD 第 2.7.2.2.5.1 項に示した。初回承認申請の一部として、臨床開発プログラムで得られた PK データを活用するための包括的なファーマコメトリクス解析が用いられた。この手法の重要な点は、ZX008 経口投与後の fenfluramine 及び活性代謝物である norfenfluramine の PK を説明するために、健康成人被験者を対象とした第 I 相試験の PK データ、Dravet 症候群患者を対象として ZX008 を単回投与した第 I 相試験の PK データ、及び Dravet 症候群患者を対象とした 2 つの第 III 相試験の PK データを用いて母集団 PK モデルを構築したことである。この母集団 PK モデルは、これらの第 I 相及び第 III 相試験に組み入れた各被験者における fenfluramine 及び norfenfluramine の曝露量を推定し、有効性評価項目及び注目すべき安全性評価項目の曝露－反応解析を可能とするためにも用いられた。

ZX008-1601 試験パート 1 コホート A に組み入れた LGS 患者での fenfluramine 及び norfenfluramine 曝露量を推定するために、初回承認申請時に構築した健康被験者及び Dravet 症候群患者を対象とした母集団 PK モデル（体重及び STP 併用を共変量として含む）を再構築した（[redacted] Report 00619-2 Table 4）。Dravet 症候群患者で推定された fenfluramine 及び norfenfluramine の PK を LGS 患者と比較するために、複数の評価項目を用いた。

ZX008-1601 試験パート 1 コホート A の LGS 患者では曝露量の幾何平均値が低くみかけの全身クリアランス（CL/F）の幾何平均値の推定値が高かったにもかかわらず、全体として、fenfluramine 及び norfenfluramine の曝露量（定常状態の AUC_{0-24} 及び C_{max}）の分布は ZX008-1601 試験パート 1 コホート A の LGS 患者と試験 1 の Dravet 症候群患者の間で重なっていた。この fenfluramine の AUC_{0-24}、C_{max} 及び CL/F の実測値の差は、LGS と Dravet 症候群という疾患の違いによるものではないと考えられる。この 2 疾患は、いずれも小児期発症のてんかん性脳症であり、臨床的特徴及び治療法が共通しており、広範囲の抗てんかん剤による多剤療法を必要とする複数の発作型を示す疾患である。最も可能性の高い仮説として、平均値の差は各投与群の被験者数が比較的少数であることに起因すると考えられる。この仮説は、LGS 患者及び Dravet 症候群患者の fenfluramine の濃度（実測値）及び曝露量の分布の比較（[redacted] Report 00619-2 Figure 9）に加え、2 つの患者集団間の norfenfluramine 曝露量が同程度であったことからも裏付けられる。2 つの患者集団の norfenfluramine 曝露量はほぼ同じ分布を示し、幾何平均値の差は 10%以内であった。活性代謝物でありかつ半減期が長い norfenfluramine の PK は、特に PK 評価用試料を定常状態でスパースサンプリングした第 III 相試験では薬剤吸収の日間変動の影響を受けにくいため、これらの被験者の全体的な治験薬の曝露量の指標となる。

3.4 内因性因子に関連した薬物動態

ZX008 の PK への患者の年齢、性別及び人種の影響は、初回承認申請の CTD 第 2.7.2.3.4 項に要約した。年齢、性別及び人種は fenfluramine 及び norfenfluramine の曝露量（C_{max} 及び AUC）に明確な影響を及ぼさなかった。妊娠中及び授乳中の女性への影響、並びに関連する CYP 酵素の遺伝子多型が ZX008 の PK に及ぼす影響は、初回承認申請の CTD 第 2.7.2.3.4 項に要約した。腎機能障害患者（1902 試験）及び肝機能障害患者（1903 試験）への ZX008 投与に関する情報は、初回承認申請の CTD 第 2.7.2.2.1.6 項及び第 2.7.2.2.1.7 項に要約した。

3.4.1 体重／BMI

ZX008-1601 試験パート 1 コホート A の LGS 患者を含めた母集団 PK 解析により、ZX008 用量と体重の関連を検討した（[redacted] Report 00619-2）。ZX008 0.2mg/kg/日群の被験者と ZX008 0.8mg/kg/日群の 37.5kg 未満（最大用量 30mg/日による用量制限を受けない）の被験者の曝露量の記述統計量を比較したとき、約 4 倍の増加が認められた。このことは、用量比例的な曝露量の増加と一貫しており、最大用量に制限を受けない場合の 0.2mg/kg/日から 0.8mg/kg/日の間の用量では、曝露量の変化は予測可能であることが示唆された。

事後解析によって得られた fenfluramine 及び norfenfluramine の PK パラメータ及び推定曝露量は、パート 1 コホート A の BMI の範囲（9.9～47.3kg/m^2）で一定であり、BMI との関連は認められなかった（[redacted] Report 00619-2）。これらの所見は、体重に基づく用量（mg/kg）（最大用量 30mg/kg）で ZX008 を投与したとき、広範囲の BMI で曝露量が一定であったという初回承認申請時の結果と一貫していた（Module 2.7.2.3.4.1）。

3.4.2 人種／民族

民族間の比較試験（1803 試験）及びその他の解析は、初回承認申請の CTD 第 2.7.2.2.1.1 項に要約した。これらの結果に基づき、日本人被験者で投与レジメンを変更する必要はない。

fenfluramine 及び norfenfluramine の全身曝露量は、STP レジメンの有無に関わらず、日本人被験者と外国人被験者で類似していた（初回承認申請の CTD 第 2.7.2.2.1.1 項の 1803 試験）。人種は、母集団 PK を用いて事後解析によって得られた fenfluramine 及び norfenfluramine の推定曝露量（C_{max} 及び AUC）に影響を及ぼさなかった（初回承認申請の CTD 第 2.7.2.2.5.3 項）。Dravet 症候群の日本人患者を含む被験者の母集団 PK 解析では、fenfluramine 及び norfenfluramine の定常状態の曝露量は、Dravet 症候群の日本人被験者（少数例）と白人被験者で類似していた（初回承認申請の CTD 第 2.7.2.2.2.2 項、試験 3 及び試験 1）。CYP1A2、CYP2B6、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4 の遺伝子型の範囲で、fenfluramine 及び norfenfluramine の PK に明確な違いは認められなかった（初回承認申請の CTD 第 2.7.2.2.4 項の 1505 試験、1603 試験、1803 試験）。

ZX008-1601 試験パート 1 コホート B の日本人 LGS 被験者における定常状態での fenfluramine の血漿中濃度の範囲は、パート 1 コホート A の該当する各 ZX008 用量のデータに類似していた。このことは、fenfluramine 及び norfenfluramine の PK には日本人 LGS 被験者（少数例）と北米、欧州、及びオーストラリアの LGS 被験者で大きな違いがないことを示唆しており（Module 2.7.2.2.1.1.2）、初回承認申請時の母集団 PK 解析の結果と一貫していた。norfenfluramine の血漿中濃度は、パート 1 コホート B の日本人被験者でパート 1 コホート A の被験者より高い傾向が認められたが（Module 2.7.2.2.1.1.2）、2 つのコホートの濃度範囲は重なっていた。用量比例性、コホ

ート B の被験者数が比較的少ないことと、fenfluramine 濃度の分布が 2 つのコホート間で概ね同様であることから、用量比例性及びコホート間の norfenfluramine 濃度差についてより詳細な結論を導くことはできない。ZX008-1601 試験パート 1 コホート B の臨床的安全性及び有効性の結果（主要評価項目の解析を含む）は、パート 1 コホート A の結果及び非盲検継続試験である ZX008-1601 試験パート 2 での長期投与期間の結果と一貫していた。以上のことから、全体として臨床上の所見は日本人 LGS 被験者及び外国人 LGS 被験者で一貫していることが示された（Module 2.7.3.2、2.7.3.3.2、2.7.3.4.2、Module 2.7.4）。

全体として、fenfluramine 及び norfenfluramine の血漿中濃度を含む現時点までの結果は、日本人 LGS 患者で ZX008 の現在の投与レジメンを変更する必要がないことを裏付けている。

3.4.3 腎機能障害

ZX008 0.4mg/kg を単回投与したときの PK を重度の腎機能障害被験者と対応する健康被験者で比較した 1902 試験の結果に基づき（初回承認申請の CTD 第 2.7.2.3.4.5 項）、腎機能障害を有する患者での ZX008 の用量調節は不要である（フィンテプラ®の国内添付文書 2022）。同試験の結果に基づき、腎機能障害を有する LGS 患者での ZX008 の用量調節は不要と考えられる。

3.4.4 肝機能障害

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（フィンテプラ®の国内添付文書 2022）。重度（Child-Pugh クラス C）の肝機能障害患者では、ZX008 の一日用量の減量が推奨される。推奨される最大維持用量は 0.2mg/kg の 1 日 2 回（最大用量 17mg/日）である。この用量は、肝機能障害被験者を対象として ZX008 0.4mg/kg を単回投与したときの PK を評価した第 I 相試験（1903 試験）の結果に基づいている（初回承認申請の CTD 第 2.7.2.3.4.6 項）。同試験の結果に基づき、重度の肝機能障害を有する LGS 患者では同様の用量調整が必要と考えられる。

3.5 外因性因子に関連した薬物動態

3.5.1 喫煙

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

3.6 薬物相互作用

LGS を対象とした本申請では、新たな薬物相互作用試験のデータは含まれない。臨床的に意味のある薬物相互作用についてはフィンテプラ®の国内添付文書 2022 に記載している。

3.7 薬力学及び作用機序

3.7.1 作用機序

結合試験、受容体機能アッセイ及び in vivo モデルの結果を総合して、fenfluramine は選択的セロトニン放出薬であり、シグマ-1 受容体の正のモジュレーターであることが示唆された。
fenfluramine は、脳内の特定のセロトニン受容体［5-ヒドロキシトリプタミン（5-HT）$_{1D}$、5-HT$_{2A}$

及び 5-HT_{2C} 受容体等］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ことで発作を減少させる可能性がある。また、fenfluramine が発作を減少させる際、まだ特定されていない他の機序を介して作用する可能性がある（Module 2.6.2）。

3.8 曝露－反応解析

fenfluramine、norfenfluramine、及び fenfluramine＋norfenfluramine の曝露量と有効性の関連を検討するために ZX008-1601 試験パート 1 コホート A のデータ解析を実施した。有効性は、ZX008-1601 試験パート 1 コホート A における転倒発作頻度のベースラインからの変化率で評価された（第 3.1 項、Module 2.7.2.3.5.1）。

有効性の曝露－反応解析の結果、PK 曝露量（定常状態の fenfluramine の $AUC_{0\text{-}24}$）と T+M 期における転倒発作頻度（28 日あたり）の減少率との間には、統計学的に有意な関連が示された。これらの解析の結果、曝露量の高い被験者ほどモデルにより予測された発作頻度の平均減少量は大きかったが、実際は ZX008 投与を受けて PK 曝露量がその分布の下限値に位置する被験者でも、その多くで、曝露量が最も高い被験者と同程度の発作頻度の減少が認められた。

曝露－反応解析の一環として、選択された以下の 2 つの基準に焦点を当てて安全性評価項目を評価した（第 3.1 項、Module 2.7.2.2.2.2）。

1) 臨床上の意義（体重減少、心エコー検査上の僧帽弁逆流発現）
2) ZX008-1601 試験パート 1 コホート A の ZX008 群で発現割合が高かった有害事象又は臨床検査値異常

注目すべき安全性評価項目には、血中グルコース濃度、血小板数、体重減少及び心エコー検査上の僧帽弁逆流発現を含めた。fenfluramine、norfenfluramine、及び fenfluramine＋norfenfluramine の PK 曝露量パラメータのいずれでも、T+M 期の血中グルコース濃度の変化量、血小板数の変化量、及び心エコー検査上の軽微な僧帽弁逆流の発現割合との関連は認められなかった。定常状態の fenfluramine の $AUC_{0\text{-}24}$ と T+M 期における体重の最大変化量の間に、弱いが統計学的に有意な関連が認められた。この反応性及び体重の変化量の大きさは、Dravet 症候群患者を対象として ZX008 を同じ用量及び投与期間で投与したときと比べて、同程度又は小さかった（Module 2.7.2.3.5.2）。いずれの安全性評価項目でも、ZX008 投与後の曝露量による影響は臨床的に意味のあるものではなかった。すべての曝露－反応解析の結果を [redacted] Report 00619-3 に示した。

3.9 臨床薬理の結論

ZX008 の PK、PD、及び曝露－反応解析の結果から、2 歳以上の LGS 患者の治療に対して下記の推奨用量が支持される。

- ZX008 を 0.2～0.8mg/kg/日（fenfluramine hydrochloride として最高用量 30mg/日）を等量で 1 日 2 回に分けて投与

ZX008 の臨床薬理の結果から以下が確認された。

- ZX008-1601 試験パート 1 コホート B の日本人 LGS 被験者での fenfluramine 及び norfenfluramine の血漿中濃度は、外国人被験者集団と類似しており、試験で用いられた用量範囲での 2 つの被験者集団の間で曝露量が一貫していることが示された。

- 患者の内因性要因（年齢、性別、人種／民族及び BMI）は、fenfluramine 及び norfenfluramine の PK に顕著な影響を及ぼさなかった。
- 有効性の曝露－反応解析の結果、PK 曝露量（定常状態の fenfluramine の AUC_{0-24}）と T+M 期における転倒発作頻度の減少率の間で、統計学的に有意な関連が示された。
- 安全性評価項目の曝露－反応解析の結果、ZX008 は幅広い範囲の fenfluramine 及び norfenfluramine 曝露量で良好な安全性プロファイルを示した。
- 日本人 LGS 患者で ZX008 の投与レジメンを変更する必要はない。

4. 有効性の概括評価

以下に記述したとおり、2 歳以上の LGS 患者のてんかん発作に対する治療薬としての ZX008 の有効性は、適切に管理された比較試験である ZX008-1601 試験パート 1（第 III 相二重盲検試験）の結果から示された。更に、LGS 患者での長期有効性は、長期安全性試験である ZX008-1601 試験パート 2（非盲検継続試験、実施中）の結果から示された。ZX008-1601 試験パート 1 コホート A 及びコホート B の完全な報告書［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）CSR、ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）CSR］並びに ZX008-1601 試験パート 2 コホート A 及びコホート B の中間報告書［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR、ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）CSR］は Module 2.7.6 及び Module 5.3.5 に提示した。

4.1 試験デザイン

4.1.1 ZX008-1601 試験パート 1

LGS に対する ZX008 の有効性の主なエビデンスは、ZX008-1601 試験パート 1 から得られた。ZX008-1601 試験パート 1 は、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験であり、現在の抗てんかん薬投与及び非薬物治療で安定しているが、依然として高い発作負荷を有している、小児及び成人 LGS 患者（2～35 歳）を対象とした。全般的な試験デザインは、他の抗てんかん薬の治験と同様であった。ZX008-1601 試験パート 1 では、4 週間のベースライン期のスクリーニング来院で最初の適格性確認を実施した後、残りのベースライン期間で各患者の発作の発現状況を電子日誌に記録することで、各患者のベースライン期における発作頻度（発作頻度のベースライン）を確認し、無作為割付けする患者の適格性を評価した。無作為割付けの適格者となるためには、ベースライン期に 8 回以上（1 週間に 2 回以上）の転倒発作が認められていることが必要であった。

転倒や外傷、椅子に崩れるように座る、又は頭部を床や壁等に打ち付ける状態に至る、若しくは発作発現時の被験者の体勢次第で転倒や外傷に至る可能性のある、全身、体幹又は頭部に生じる発作型（GTC、SGTC、強直発作、脱力発作、及び強直／脱力発作の 5 種類）を「転倒を伴う典型的な発作」と定義した。更に、ベースライン期及び試験期間を通して、大学医療研究センターのてんかん専門医から成る独立集団である ESC が、各被験者の発作型が組み入れ基準に合致するか否かを確認することで発作分類の標準化を図り、世界各国を所在地とする治験実施医療機関全体で発作報告の精度を高めた。ESC による独立した評価の一貫として、ESC が各被験者の発作の分類（「転倒を伴う発作」又は「転倒を伴わない発作」）を承認した。ESC により確定されたこれら 5 種類の転倒を伴う発作を「転倒発作」と記載した。

ベースライン期後、無作為化基準を満たす適格者をプラセボ群、ZX008 0.2mg/kg/日群、又は ZX008 0.8mg/kg/日群のいずれかに無作為に割り付けた。ZX008 の最大用量は 30mg/日とした。STP を併用中の被験者の場合は、プラセボ群又は ZX008 0.5mg/kg/日群（ZX008 の最大用量 20mg/日）に無作為に割り付けることとした。fenfluramine の血漿中濃度は STP 併用時に上昇することが予測されたため、STP 併用時の ZX008 の用量は 0.5mg/kg/日としたが、実際には STP を併用していた被験者は無作為割付けされなかった。無作為割付け後、被験者は 2 週間の漸増期、次いで 12 週間の維持期に移行した。全体の治験薬の投与期間は 14 週間であった。維持期終了後は、非盲検投与まで 2 週間の漸減／移行期を設けたが、漸減／移行期は有効性の解析の対象とはしなかった。治験薬の投与期間中は、既存の固定用量での抗てんかん薬投与又は抗てんかん治療を維持した。

有効性の主要評価項目である、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、電子日誌に記録された発作データを用いて算出した。有効性の主解析では、ESC により評価及び

確定された各被験者の転倒を伴う 5 種類の発作（GTC、SGTC、強直発作、脱力発作、及び強直／脱力発作）を「転倒発作」と定義した。その他の副次評価項目（各スコア及び質問票）の結果は、各治験実施医療機関のダブレット型コンピュータから収集した。

ZX008-1601 試験パート 1 コホート A は北米、欧州、及びオーストラリアで実施した。335 例を登録し、スクリーニングを実施して試験参加の適格性を評価した。このうち、無作為化基準を満たす 263 例をプラセボ群、ZX008 0.2mg/kg/日群、又は ZX008 0.8mg/kg/日群のいずれかに 1：1：1 の比で無作為に割り付けた。有効性の主解析の対象集団は、mITT 集団とした。mITT 集団には、治験薬を少なくとも 1 回投与され、少なくとも 1 週間分の電子日誌が記入されているすべての無作為化被験者を含めた。mITT 集団には、無作為化基準を満たす全 263 例を含めた。

ZX008-1601 試験パート 1 コホート B は日本で実施した。33 例を登録し、スクリーニングを実施して試験参加の適格性を評価した。全 33 例で無作為化基準を満たすことが確認され、プラセボ群、ZX008 0.2mg/kg/日群、又は ZX008 0.8mg/kg/日群のいずれかに 1：1：1 の比で無作為に割り付けた。mITT 集団には、無作為化基準を満たす全 33 例を含めた。

4.1.2 ZX008-1601 試験パート 2

ZX008-1601 試験パート 2 は、パート 1 に参加した被験者を対象とした、非盲検、長期継続試験で、現在実施中である。本申請を支持する目的で、データカットオフ日を 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（コホート A）又は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（コホート B）として、すべての被験者のデータの中間解析を実施した。パート 2 コホート A の中間解析は、すべての被験者が 12 ヵ月間の投与を完了した後に実施することとしたが、世界的に流行した COVID-19 に関連する問題及び予防措置のため、試験完了に遅延が生じた。多くの被験者が、治験実施計画書で規定したスケジュール通りに最終来院を完了できなかった又はその意思がなかった。また、移動制限により、モニタリング来院に大きな遅延が生じた。試験完了時期の見通しが不透明であることを考慮して、大多数の被験者が 12 ヵ月間の投与を完了後にパート 2 コホート A の中間解析を実施［統計解析計画書（SAP）第 4.0 版に基づく］した。パート 2 コホート A のデータカットオフ日時点で、パート 2 コホート A に登録した 247 例のうち、19 例の継続例を除くすべての被験者が試験を完了又は中止していた。パート 2 コホート B の中間解析は、SAP 第 5.0 版で規定した。パート 2 コホート A と同様に、大多数の被験者が 12 ヵ月間の投与を完了後にパート 2 コホート B の中間解析を実施した。

ZX008-1601 試験パート 2 の主要目的は、ZX008 投与の長期安全性及び忍容性を評価することであった。パート 2 では、最初にすべての被験者に対して ZX008 0.2mg/kg/日を 1 ヵ月間投与した。ZX008 0.2mg/kg/日の投与開始から 1 ヵ月後、有効性、安全性、及び忍容性に基づいて、用量を最大 0.8mg/kg/日まで漸増できることとしたが、総投与量は 30mg/日を超えないこととした。パート 1 の 2 週間の移行期で、パート 2 の開始用量である ZX008 0.2mg/kg/日投与への調節がすべての被験者に対して二重盲検下で行われたことに留意すること。パート 2 の非盲検継続投与期は、コホート A では 12 ヵ月間、コホート B では最長 6 年間とした。パート 2 コホート B では、パート 2 の最初の 12 ヵ月間のみ、パート 1 と同様に、電子日誌を用いて毎日の発作の発現状況が記録された。パート 2 コホート B の非盲検継続投与期の最初の 3 ヵ月間は来院を毎月実施し、その後は Month 24 まで 3 ヵ月ごとに来院を実施した。Visit 26（Month 24）を超えた時点以降（又は、治験実施計画書改訂第 4.0 版の承認時点で既に Visit 26 を完了している場合はその後の来院時点以降）は、6 ヵ月ごとに治験実施医療機関を来院することとした。治験実施医療機関の各来院間（3 ヵ月間ごと）は、電話による確認を実施することとした。電話による確認では、併用薬、有害事象、及び注目すべき有害事象の確認のみを実施することとした。

パート 2 コホート A の中間解析のデータセットには 247 例が含まれた。データカットオフ日時点で、247 例中 195 例（78.9%）がパート 2 を 6 ヵ月以上、150 例（60.7%）がパート 2 を 1 年以上完了していた。パート 2 コホート B の中間解析のデータカットオフ日時点では、32 例中 28 例（87.5%）がパート 2 を 6 ヵ月以上、25 例（78.1%）がパート 2 を 1 年以上完了していた。パート 2 の有効性解析の対象集団は、非盲検継続 mITT 集団とした。非盲検継続 mITT 集団には、パート 2 で ZX008 を少なくとも 1 回投与され、パート 1 で有効な転倒発作頻度のデータ（推定値）があり、非盲検継続投与期で有効な発作のデータが 1 ヵ月（30 日）以上ある被験者を含めた。非盲検継続 mITT 集団には、コホート A で 241 例、コホート B で 32 例が含まれた。

4.2 有効性の評価項目

ガイドライン、並びに FDA 及び EMA からの助言に従い、ZX008-1601 試験では、既に抗てんかん薬を投与されている被験者を対象に、他の抗てんかん薬との併用療法としての ZX008 の有効性を評価するデザインとした。ZX008-1601 試験パート 1 の有効性の主要評価項目は、T+M 期（14 週間）における転倒発作頻度のベースラインからの変化率を ZX008 0.8mg/kg/日群とプラセボ群で比較することであった。また、主な副次評価項目として、ZX008 0.2mg/kg/日群での 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もプラセボ群と比較した。転倒を伴う発作が起こると患者は何もすることできず急に倒れこんでしまうため、転倒を伴う発作は、非運動発作と比較して LGS 患者の介護者が確実に特定できる発作である（Akman 2009）。このため、LGS を対象として過去に実施した第 III 相試験（Epidiolex® USPI 2023、Onfi® USPI 2023）と同様に、ZX008-1601 試験でも有効性の主要評価項目として転倒発作頻度を選択した。試験デザインを二重盲検とすることで、試験結果に影響を及ぼす主観的バイアスを回避した。ベースラインと T+M 期での転倒発作頻度の比較は、LGS に対する抗てんかん治療の有効性を評価する臨床試験で適切かつ標準的な主要評価項目として用いられている。目標用量までの漸増期間が短いため、ベースラインからの変化率は T+M 期で評価した。ベースラインの転倒発作頻度で調整することにより、各被験者自身のデータを対照とすることが可能となったが、これは、ZX008-1601 試験の対象とする患者集団での発作頻度及び発作型の個人差を考慮すると適切であった。

主な副次評価項目として、T+M 期における転倒発作頻度がベースラインから 50%以上減少した被験者の割合（50%レスポンダー率）を ZX008 0.8mg/kg/日群及び 0.2mg/kg/日群の各群とプラセボ群で比較した。てんかんの臨床試験では、50%レスポンダー率は、臨床的に意味のある評価項目と考えられており、個々の被験者における治療反応率を推定できる（EMA 2010）。主要評価項目と併せてレスポンダー率を解析することで、ZX008 の効果に関する統計学的有意性及び臨床的重要性の両方を評価することができる。

別の主な副次評価項目として、治験責任医師が評価した CGI-I の結果に基づく改善（軽度改善、中等度改善、又は著明改善）が認められた被験者の割合を ZX008 0.8mg/kg/日群及び 0.2mg/kg/日群の各群とプラセボ群で比較した。また、探索的な解析として、中等度改善又は著明改善が認められた被験者の割合についても解析した。中等度改善又は著明改善が認められた被験者の割合は、より高度な改善が認められた被験者の割合を示す、臨床的に意味のある評価項目であり、CGI-I を使用している他の治療領域の評価でも用いられている（Farrar 2010）。

選択した有効性のその他の副次評価項目として、以下を評価した。

- 転倒発作頻度がベースラインから悪化した被験者の割合、転倒発作頻度がベースラインから0%超、25%以上、75%以上、及び100%減少した被験者の割合、並びに転倒発作が「ほぼ完全に消失した」（すなわち、発作回数0～1回）被験者の割合
- 転倒発作以外のその他の発作分類における発作頻度のベースラインからの変化率。その他の発作分類には、Module 2.7.3.1.3.1.3.1.3で定義した、転倒を伴う典型的な発作（ESCにより転倒発作と確定されたか否かに関わらないGTC、SGTC、強直発作、脱力発作、及び強直／脱力発作）、計数可能な運動発作、計数可能な非運動発作、並びに計数可能なすべての発作（運動発作及び非運動発作）を含めた
- 転倒発作及び計数可能な運動発作の無発作日数（すなわち、電子日誌の記録があり、かつ、該当する発作が報告されなかった日）
- 発作発現間隔の最長期間
- 親又は介護者が評価したCGI-Iの結果

ZX008-1601試験パート1の上述したこれらの評価項目、並びにその他の副次評価項目及び探索的な評価項目については、Module 2.7.3.1.4.2に詳述した。

ZX008-1601試験パート2コホートAの中間解析では、パート1の主要評価項目及び主な副次評価項目（発作に関する評価項目）に関連する、有効性評価項目の一部を評価した。パート2コホートAの有効性の主な評価項目は、非盲検継続投与期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であった。転倒発作頻度のパート1ベースラインとの比較は、非盲検継続投与期の全期間［パート2のMonth 1～EOS（Day 1～EOS）］及びパート2のMonth 2～EOS（Day 31～EOS）の両期間で実施した。非盲検継続投与期の最初の1ヵ月間は、すべての被験者がZX008 0.2mg/kg/日を投与されたため、ZX008の用量が最適化される前であった可能性のある期間であるが、パート2のMonth 2～EOS（Day 31～EOS）は、非盲検継続投与期からこの1ヵ月間を除いた期間である。いずれの期間の評価でも、パート1でプラセボ群、ZX008 0.2mg/kg/日群、及びZX008 0.8mg/kg/日群に無作為割付けされた被験者が含まれた。転倒発作頻度のベースラインからの変化率についてのすべての解析では、パート1ベースラインをベースラインとして用いた。パート2コホートAの中間解析では、非盲検継続投与期終了、早期中止、又は当該中間解析のデータカットオフ日時点での最終来院のいずれか早い時点を「EOS」と記載した。

ZX008-1601試験パート2コホートBでは、上述したパート2コホートAの有効性の評価項目と同一の評価項目について、パート2のDay 1～Month 12及びパート2のDay 31～Month 12の期間を対象に評価した。パート2コホートB（日本人）では、治験実施計画書改訂第3.2版で、Month 12以降の治験担当医師による発作の評価が追加された。パート1及びパート2 Month 12（Visit 22）までは、親又は介護者が発作の種類別に発作回数及び発作持続時間を毎日、電子日誌に記録したが、コホートBでは、パート2開始から12ヵ月を超えた時点以降は、発作日誌の記録を必須とせず、治験担当医師は、親又は介護者から聞き取った内容、臨床評価、及び介護者が提供した記録の確認に基づき、発作の程度の改善を5ポイント、すなわち、25%未満、25%以上、50%以上、75%以上、及び100%（無発作）の尺度で評価した。

ZX008-1601試験パート2の有効性のその他の副次評価項目には、転倒を伴う典型的な発作のパート1ベースラインからの変化率、転倒発作及び転倒を伴う典型的な発作のレスポンダー解析、治験責任医師が評価したCGI-Iの結果、並びに親又は介護者が評価したCGI-Iの結果が含まれた。ZX008-1601試験パート2の上述したこれらの評価項目及びその他の有効性の評価項目については、Module 2.7.3.1.4.3に詳述した。

4.3 試験集団

適切に管理された比較試験である第 III 相 ZX008-1601 試験パート 1 コホート A には、申請予定の適応症の患者集団を代表する被験者を組み入れた。ZX008-1601 試験パート 1 コホート A は世界各国で実施され、オーストラリア、ベルギー、カナダ、デンマーク、フランス、ドイツ、イタリア、メキシコ、オランダ、ポーランド、スペイン、スウェーデン、及び米国の被験者が参加した。登録例のスクリーニング時の年齢は 2～35 歳であった。年齢の平均値±標準偏差は、13.7 ± 7.6 歳であり、多くの被験者（71.1%）が 2～18 歳未満であった。また、被験者の多くが白人（79.1%）であった。男性は過半数を若干超える割合（55.5%）であった（Module 2.7.3.3.1.2.1）。

ZX008-1601 試験パート 1 コホート A に組み入れられた被験者は、標準治療に対する反応性が悪く、発作コントロールが不良であり、多くが多剤併用療法を行っても効果が得られなかった被験者であった。組み入れた被験者では、抗てんかん薬投与［過去に使用した抗てんかん薬の薬剤数（中央値）は 7 剤（範囲：1～20 剤）］を行っても効果が得られなかった。また、標準治療を固定用量で継続したが、依然として高い発作負荷を有していた［ベースライン期における 28 日あたりの転倒発作回数（中央値）は全投与群で 53～85 回であった］（Module 2.7.3.3.1.2.1）。スクリーニング来院の 4 週間以上前から固定用量での抗てんかん薬を 1～4 剤併用し、その用量及び用法が治験期間を通して変更されないと推察されることとした［併用された抗てんかん薬の薬剤数（中央値）は 3 剤であった］。治験期間を通して、ケトン食療法及び迷走神経刺激療法を併用療法として受けることは可能であったが、併用要件の抗てんかん薬としてカウントしなかった。このため、被験者は既存の固定用量での標準治療に加えて、ZX008 又はプラセボのいずれかの投与を受けた。併用された抗てんかん薬で多かった薬剤（全被験者で 25%以上）は、クロバザム、ラモトリギン、及びバルプロ酸であった（Module 2.7.3.2.1.1）。

適切に管理された比較試験である第 III 相 ZX008-1601 試験パート 1 コホート B にも、申請予定の適応症の患者集団を代表する被験者を組み入れた。ZX008-1601 試験パート 1 コホート B は日本で実施された。登録例のスクリーニング時の年齢は 5～32 歳であった。年齢の平均値±標準偏差は、19.1 ± 7.62 歳であり、過半数の被験者（51.5%）が 18 歳未満であった。すべての被験者が日本人であった。大多数の被験者（72.7%）が男性であった（Module 2.7.3.3.1.2.2）。

ZX008-1601 試験パート 1 コホート B に組み入れられた被験者も、標準治療に対する反応性が悪く、発作コントロールが不良であり、多くが多剤併用療法を行っても効果が得られなかった被験者であった。組み入れた被験者では、抗てんかん薬投与［過去に使用した抗てんかん薬の薬剤数（中央値）は 8 剤（範囲：1～14 剤）］を行っても効果が得られなかった。また、標準治療を固定用量で継続したが、依然として高い発作負荷を有していた［ベースライン期における 28 日あたりの転倒発作回数（中央値）は全投与群で 44～58 回であった］（Module 2.7.3.3.1.2.2）。スクリーニング来院の 4 週間以上前から固定用量での抗てんかん薬を 1～4 剤併用し、その用量及び用法が治験期間を通して変更しないよう規定されていた［併用された抗てんかん薬の薬剤数（中央値）は 3 剤であった］。治験期間を通して、ケトン食療法及び迷走神経刺激療法を併用療法として受けることは可能であったが、併用要件の抗てんかん薬としてカウントしなかった。このため、被験者は既存の固定用量での標準治療に加えて、ZX008 又はプラセボのいずれかの投与を受けた。併用された抗てんかん薬で多かった薬剤（全被験者で 25%以上）は、バルプロ酸、ラモトリギン、及びルフィナミドであった（Module 2.7.3.2.1.2）。

第 4.1.1 項で記述したとおり、無作為割付けの適格者となるためには、4 週間のベースライン期に 8 回以上（1 週間に 2 回以上）の転倒発作が認められていることが必要であった。8 回以上の転倒を伴う発作が一定の頻度で認められることを要件とすることで、発作が十分にコントロールされ

ていない被験者を対象とし、発作の群発又は間欠的で頻度の低い発作のみが認められている被験者を除外して、意味のある変化を測定できるよう十分なベースラインデータを確保した。

先行する ZX008-1601 試験パート 1 を完了後、治験担当医師の医学的評価により ZX008 の長期継続投与が可能であると判断された被験者を後続の非盲検継続試験の適格者とした。

4.4 統計手法

有効性の解析に用いた統計解析方法の詳細は、ZX008-1601 試験パート 1 及び ZX008-1601 試験パート 2 の SAP に示した。

ZX008-1601 試験パート 1 コホート A では、有意水準を両側 5%とし、ZX008 0.8mg/kg/日群及び 0.2mg/kg/日群の各群とプラセボ群を比較して、主要評価項目及び副次評価項目の検定を実施した。有効性の主要評価項目及び主な副次評価項目での ZX008 群とプラセボ群での一対比較で、第 1 種の過誤確率を制御するため、シリアル（直列型）ゲートキーピング法を用いた。パート 1 コホート B では、有効性の評価項目は記述統計量を用いて要約した。有意水準を両側 5%とし、ZX008 0.8mg/kg/日群及び 0.2mg/kg/日群の各群とプラセボ群を比較して、主要評価項目及び副次評価項目の検定を実施した。しかし、予め治験実施計画書に記載したように、コホート B の被験者数が比較的少ないことから各評価項目に対する記述的な評価しかできないと考えたため、パート 1 コホート B ではシリアルゲートキーピング法は適用しなかった。

4.5 有効性の結果

プラセボ対照試験である ZX008-1601 試験パート 1（ピボタル試験）コホート A 及びその後続の非盲検継続試験であるパート 2 コホート A、並びに ZX008-1601 試験パート 1 コホート B 及びパート 2 コホート B の結果から、LGS 患者のてんかん発作に対する治療薬としての ZX008 の頑健かつ持続的な有効性が裏付けられた。てんかん発作頻度の減少及び臨床状態の改善の評価項目では、コホート A で統計学的に有意かつ臨床的に意味のある改善が認められた。コホート B の結果は、コホート A の結果と同様であり、一貫していた。てんかん発作頻度の減少は、ZX008-1601 試験パート 1 で早期に認められ、二重盲検試験及び非盲検継続試験を通して持続したことから、ZX008 の作用は速やかに発現し、長期間にわたってベネフィットが持続することが示された。以降の項では、ZX008-1601 試験パート 1 コホート A 及びコホート B 並びに ZX008-1601 試験パート 2 コホート A 及びコホート B の結果を要約し、詳細は Module 2.7.3 に記述した。

4.5.1 プラセボ対照試験（ZX008-1601 試験パート 1）

ZX008-1601 試験パート 1 コホート A に適用した統計学的検定の階層では、最初に主要評価項目である転倒発作頻度のベースラインからの変化率、次いで主な副次評価項目である 50%レスポンダー率及び治験責任医師が評価した CGI-I の結果に基づく改善が認められた被験者の割合の順番で ZX008 0.8mg/kg/日群とプラセボ群を比較した。その後、これらの評価項目について、ZX008 0.8mg/kg/日群とプラセボ群での比較検定順と同一の順番で ZX008 0.2mg/kg/日群とプラセボ群で比較した。これらの評価項目の検定結果を表 4-1 に示した。3 番目の階層（治験責任医師が評価した CGI-I の結果に基づく改善が認められた被験者の割合に関する ZX008 0.8mg/kg/日群とプラセボ群の比較）での検定結果で統計学的な有意差が示されなかったため、4～6 番目の階層の p 値は名目上の値として扱った。

表 4-1 統計学的検定結果の要約：有効性の主要評価項目及び主な副次評価項目
（ZX008-1601 試験パート 1 コホート A – mITT 集団）

	Placebo (N=87)	**ZX008 0.2 mg/kg/day (N=89)**	**ZX008 0.8 mg/kg/day (N=87)**
Primary Efficacy endpoint			
1) Percentage change from BL in DSF during T+M [a] (ZX008 0.8 mg/kg/day vs placebo)			
Median percentage	–7.59	—	–26.49
p-value for comparison with placebo [b]	—	—	**0.0013**
Key secondary endpoints			
2) Percentage of subjects with ≥ 50% reduction from BL in DSF during T+M (ZX008 0.8 mg/kg/day vs placebo)			
≥ 50%, n (%)	9 (10.3)	—	22 (25.3)
p-value for comparison with placebo [c]	—	—	**0.0150**
3) Percentage of subjects with improvement on CGI-I, Investigator rating at Visit 12 (ZX008 0.8 mg/kg/day vs placebo)			
Subjects with score 1, 2, or 3, n (%)	27 (33.8)	—	39 (48.8)
p-value for comparison with placebo [d]	—	—	**0.0567**
4) Percentage change from BL in DSF during T+M [a] (ZX008 0.2 mg/kg/day vs placebo)			
Median percentage change	–7.59	–14.16	—
p-value for comparison with placebo [b]	—	**0.0939**	—
5) Percentage of subjects with ≥ 50% reduction from BL in DSF during T+M (ZX008 0.2 mg/kg/day vs placebo)			
≥ 50%, n (%)	9 (10.3)	25 (28.1)	—
p-value for comparison with placebo [c]	—	**0.0051**	—
6) Percentage of subjects with improvement a on CGI-I, Investigator rating at Visit 12 (ZX008 0.2 mg/kg/day vs placebo)			
Subjects with score 1, 2, or 3, n (%)	27 (33.8)	38 (44.7)	—
p-value for comparison with placebo [d]	—	**0.1565**	—

ANCOVA = analysis of covariance; BL = Baseline; CGI-I = Clinical Global Impression – Improvement; DSF = drop seizure frequency; T+M = Titration + Maintenance Periods

[a] BL, T+M, and percentage change from BL in T+M values for seizure frequency per 28 days are presented in original scale.

[b] Results are based on a nonparametric ANCOVA model with treatment group (3 levels) and weight strata (< 37.5 kg, ≥ 37.5 kg) as factors, rank of BL seizure frequency as a covariate, and rank of percentage change from BL in seizure frequency during treatment period (T+M) as response.

[c] Based on a logistic regression model that included a categorical response variable (achieved percentage point reduction, yes or no), weight group strata (< 37.5 kg, ≥ 37.5 kg), and BL DSF as a covariate.

[d] p-value from Cochran-Mantel-Haenszel test comparing active treatment with placebo, after adjusting for weight strata.

Source: 1601 Part 1 Cohort A CSR Table 21, Table 33, and Table 34

パート 1 コホート B では、予め治験実施計画書に記載したように、被験者数が比較的少ないことから各評価項目に対する記述的な評価しかできないと考えたため、シリアルゲートキーピング法は適用しなかった。

パート 1 コホート B の mITT 集団を対象とした、有効性の主要評価項目及び主な副次評価項目の結果、並びに臨床的に意味のある追加データを表 4-2 に要約した。

表 4-2 解析結果の要約：有効性の主要評価項目及び主な副次評価項目、並びにその他の臨床的に意味のあるデータ（ZX008-1601 試験パート 1 コホート B – mITT 集団）

	Placebo (n=11)	ZX008 0.2 mg/kg/day (n=11)	ZX008 0.8 mg/kg/day (n=11)
Primary Efficacy Endpoint			
Median percentage change from BL in DSF during T+M	–17.89	−14.12	–34.52
Key Secondary Efficacy Endpoints			
Percentage of subjects with ≥ 50% reduction from BL in DSF during T+M, n (%)	1 (9.1)	4 (36.4)	4 (36.4)
Percentage of subjects with improvement [a] on CGI-I, Investigator rating at Visit 12, n (%)	1 (9.1)	5 (45.5)	8 (72.7)
Clinically Relevant Additional Data			
Percentage of subjects with clinically meaningful improvement [b] on CGI-I, Investigator rating at Visit 12, n (%)	1 (9.1)	3 (27.3)	4 (36.4)
Percentage of subjects with improvement [a] on CGI-I, Parent/Caregiver rating at Visit 12, n (%)	3 (27.3)	5 (45.5)	8 (72.7)
Percentage of subjects with clinically meaningful improvement [b] on CGI-I, Parent/Caregiver rating at Visit 12, n (%)	1 (9.1)	2 (18.2)	4 (36.4)

BL = Baseline Period; CGI-I = Clinical Global Impression – Improvement; DSF = drop seizure frequency; mITT = Modified Intent-to-Treat; T+M = Titration + Maintenance Periods
[a] Improvement = minimally, much, or very much improved
[b] Clinically meaningful improvement = much improved or very much improved
Source: 1601 Part 1 Cohort B CSR Table 14.2.1.1.1.2, Table 14.2.1.4.1.2, Table 14.2.2.1.1.2, and Table 14.2.7.1.2

4.5.1.1 発作に対する効果

4.5.1.1.1 転倒発作頻度の変化率（パート 1 コホート A）

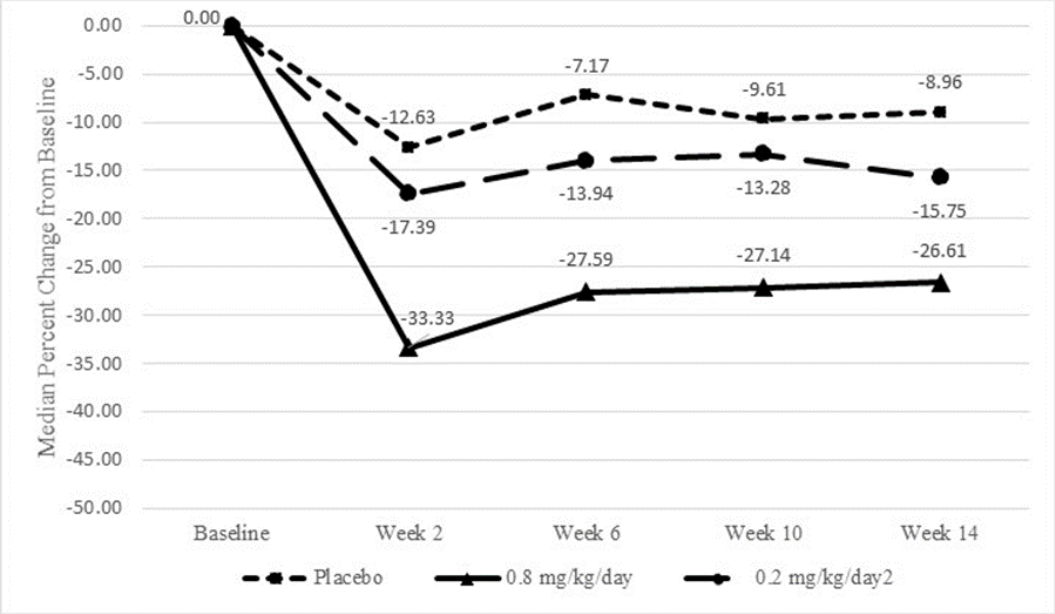
標準治療に対する反応性が著しく悪かった患者を ZX008-1601 試験パート 1 コホート A に登録した。4 週間のベースライン期における転倒発作頻度（中央値）は、既存の固定用量での抗てんかん薬投与又は抗てんかん治療を維持したパート 1 コホート A のプラセボ群で 53 回（範囲：2.0～1761.0 回）、ZX008 0.2mg/kg/日群で 85 回（範囲：4.1～2943.0 回）、ZX008 0.8mg/kg/日群で 83 回（範囲：6.5～1803.0 回）であった。パート 1 コホート A の mITT 集団（263 例）を対象として、T+M 期における転倒発作頻度のベースラインからの変化率を ZX008 0.8mg/kg/日群とプラセボ群で比較した結果、プラセボ群に対する ZX008 0.8mg/kg/日群の統計学的に有意かつ臨床的に意味のあるベネフィットが認められ（p=0.0013）、有効性の主要評価項目を達成した。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（中央値）は、プラセボ群では−7.6%であったが、ZX008 0.8mg/kg/日群では−26.5%であった。Hodges-Lehmann（HL）法を用いて推定した ZX008 0.8mg/kg/日群とプラセボ群との転倒発作頻度のベースラインからの変化率（中央値）の差は−19.88 パーセンテージポイント（95% CI：−31.02～−8.74 パーセンテージポイント）であった。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を ZX008 0.2mg/kg/日群とプラセボ群で比較した結果、ZX008 0.2mg/kg/日群とプラセボ群では、名目上の有意差はなかった（p=0.0939）。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（中央値）は、ZX008 0.2mg/kg/日群で−14.2%であったが、HL 法を用いて推定した ZX008 0.2mg/kg/日群とプラセボ群との転倒発作頻度のベースラインからの変化率（中央値）の差は−10.50 パーセンテージポイント（95% CI：−24.99～3.99 パーセンテージポイント）であり、一部の被験者で転倒発作頻度の減少傾向が示されたことは重要である（Module 2.7.3 表 3-10）。転倒発作頻度の減少を ZX008 の 2 用量間で比較した結果、転倒発作頻度に対する ZX008 の効果に用量反応性が示唆された。

上述したこれらの評価項目に対して補助解析及び感度分析を実施した結果は主解析の結果と同様であり、主解析による結果の頑健性が示された（Module 2.7.3.3.2.1.1.2）。

ZX008 群での転倒発作頻度の減少は、Week 2 から早期に認められ、T+M 期を通して持続した（図 4-1）。

図 4-1　転倒発作頻度のベースラインからの変化率（中央値）
（ZX008-1601 試験パート 1 コホート A – mITT 集団）

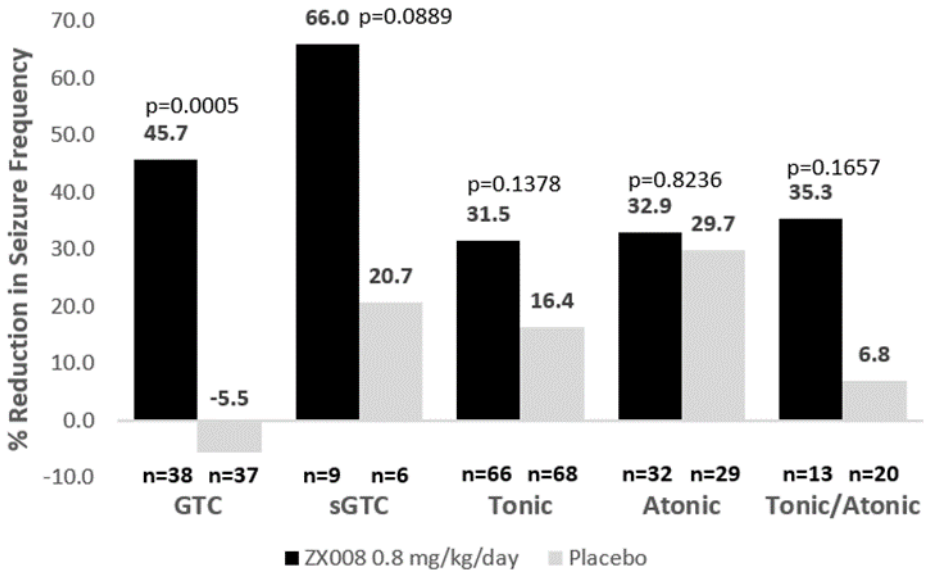


mITT = Modified Intent-to-Treat
Source: 1601 Part 1 Cohort A CSR Figure 1

前述したとおり、ZX008-1601 試験パート 1 コホート A では有効性の主要評価項目［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（減少）率］を達成した。5 種類の転倒発作の発作型別に 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（中央値）を解析した結果、ZX008 0.8mg/kg/日群では、いずれの発作型でもプラセボ群よりも悪い結果は認められなかった。また、ベースラインからの悪化も認められておらず、すべての発作型で改善が認められた。重要な点として、図 4-2 で示したとおり、T+M 期における GTC 頻度のベースラインからの変化率（中央値）は、ZX008 0.8mg/kg/日群で−45.7%（減少）、プラセボ群で 5.5%（増加）であり、ZX008 0.8mg/kg/日群の統計学的に有意で顕著な減少が認められた（p=0.0005）。ZX008 0.2mg/kg/日群とプラセボ群での比較でも同様の結果が認められ（p=0.0001）、T+M 期における GTC 頻度（28 日あ

たり）のベースラインからの変化率（中央値）は ZX008 0.2mg/kg/日群で−58.2%（減少）であった。GTC は必ずしもパート 1 で最もよく認められた発作型ではないが（Module 2.7.3.3.2.1.1.2.3）、外傷発現及び入院頻度の上昇に関連しており、SUDEP の主要な危険因子であるため、ZX008 群で認められた GTC 頻度に対する効果は、臨床的に重要である（Harden 2017、Sveinsson 2020、Wicker 2021）。

図 4-2　発作型別の T+M 期における転倒発作頻度（28 日あたり）のベースラインからの変化率（中央値）（ZX008-1601 試験パート 1 コホート A – mITT 集団）



GTC = generalized tonic-clonic seizure; mITT = Modified Intent-to-Treat; SGTC = secondarily generalized tonic-clonic seizure; T+M = Titration + Maintenance Periods
Note: Treatment groups were compared using pairwise Wilcoxon rank-sum tests.
Source: 1601 Part 1 Cohort A CSR Figure 2

4.5.1.1.2　転倒発作頻度の変化率（パート 1 コホート B）

4 週間のベースライン期における転倒発作頻度（中央値）は、既存の固定用量での抗てんかん薬投与又は抗てんかん治療を維持した ZX008-1601 試験パート 1 コホート B のプラセボ群で 53 回（範囲：11.0～337.0 回）、ZX008 0.2mg/kg/日群で 44 回（範囲：11.0～253.0 回）、ZX008 0.8mg/kg/日群で 58 回（範囲：14.0～285.0 回）であった。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（中央値）は、プラセボ群（−17.9%）と比較して、ZX008 0.8mg/kg/日群（−34.5%）で数値的に大きかった［p=0.2203、ノンパラメトリック共分散分析（ANCOVA）］。HL 法を用いて推定した ZX008 0.8mg/kg/日群とプラセボ群との転倒発作頻度のベースラインからの変化率（中央値）の差は−20.21 パーセンテージポイント（95% CI：−50.86～17.54 パーセンテージポイント）であった（Module 2.7.3 表 3-11）。

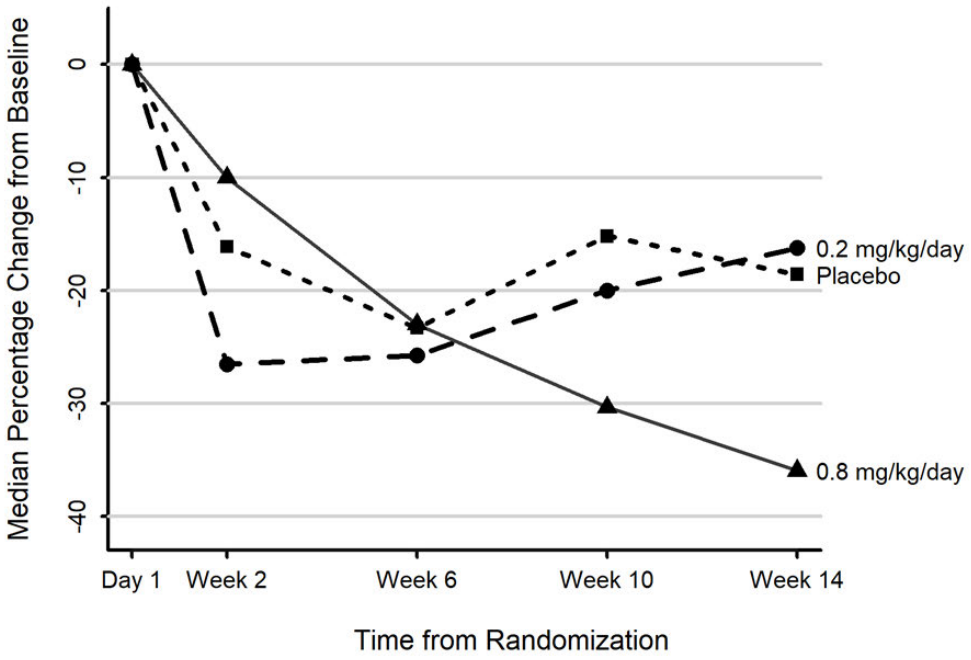
主な副次評価項目として、主要評価項目で用いた解析方法と同一のノンパラメトリック ANCOVA を用いて、T+M 期における転倒発作頻度のベースラインからの変化率を ZX008 0.2mg/kg/日群とプラセボ群で比較した。T+M 期における転倒発作頻度のベースラインからの変化率（中央値）は、ZX008 0.2mg/kg/日群で−14.1%であった（p=0.8144）。HL 法を用いて推定した ZX008 0.2mg/kg/日群とプラセボ群との転倒発作頻度のベースラインからの変化率（中央値）の差

は−5.73 パーセンテージポイント（95% CI：−41.61～40.06 パーセンテージポイント）であった（Module 2.7.3 表 3-11）。

上述したこれらの評価項目に対して補助解析及び感度分析を実施した結果は主解析の結果と同様であり、主解析による結果の頑健性が示された（Module 2.7.3.3.2.1.1.2）。

ZX008 0.8mg/kg/日群での転倒発作頻度の変化（減少）率は、T+M 期を通して経時的に大きくなり、その効果は Week 14 で最も大きくなった（図 4-3）。

図 4-3　転倒発作頻度のベースラインからの変化率（中央値）
（ZX008-1601 試験パート 1 コホート B－mITT 集団）



mITT = Modified Intent-to-Treat
Source: 1601 Part 1 Cohort B CSR Figure 1

ZX008-1601 試験パート 1 コホート B で、5 種類の転倒発作の発作型別に 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解析した結果、いずれの発作型でもベースラインからの悪化及びプラセボよりも悪い結果は認められておらず、すべての発作型で改善が認められた（Module 2.7.3.3.2.1.1.2.3）。

ZX008-1601 試験パート 1 コホート B のベースライン期では、各投与群の 2 例以上に GTC が認められた（プラセボ群 2 例、ZX008 0.2mg/kg/日群 3 例、ZX008 0.8mg/kg/日群 3 例）。T+M 期における GTC 頻度（28 日あたり）のベースラインからの変化率（中央値）は、プラセボ群（−52.9%）と比較して ZX008 0.8mg/kg/日群（−94.5%）で数値的に大きかった。ZX008 0.2mg/kg/日群（−61.9%）でも、プラセボ群（−52.9%）と比較して数値的に大きかった（Module 2.7.3.3.2.1.1.2.3）。前述したとおり、GTC は外傷発現及び入院頻度の上昇に関連し、SUDEP の主要な危険因子であるため、ZX008 群で認められた GTC 頻度に対する効果は、臨床的に重要である（Harden 2017、Sveinsson 2020、Wicker 2021）。

4.5.1.1.3 レスポンダー解析：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（50%レスポンダー率）及びその他のレスポンダー率

50%レスポンダー率は、転倒発作頻度の臨床的に意味のある減少を示すことにより、個々の被験者での ZX008 による治療反応を推定できるため、臨床的に重要な評価項目と考えられている。

ZX008-1601 試験パート 1 コホート A では、1 番目の主な副次評価項目として、T+M 期における転倒発作頻度がベースラインから 50%以上減少した被験者の割合（50%レスポンダー率）を ZX008 0.8mg/kg/日群とプラセボ群で比較した。その結果、T+M 期における 50%レスポンダー率は、プラセボ群で 10.3%、ZX008 0.8mg/kg/日群で 25.3%であり、臨床的に意味のある 50%レスポンダー率を達成した被験者は、プラセボ群と比較して、ZX008 0.8mg/kg/日群で統計学的に有意に高かった（p=0.0150）。50%レスポンダー率のプラセボ群に対する ZX008 0.8mg/kg/日群のオッズは、2.87 倍（95% CI：1.23～6.70 倍）であった（Module 2.7.3.3.2.1.2.1）。

4 番目の主な副次評価項目として、T+M 期における 50%レスポンダー率を ZX008 0.2mg/kg/日群とプラセボ群で比較した結果、ZX008 0.8mg/kg/日群での結果と同様に、プラセボ群（10.3%）と比較して、ZX008 0.2mg/kg/日群（28.1%）で名目上有意に高かった。50%レスポンダー率のプラセボ群に対する ZX008 0.2mg/kg/日群のオッズは、3.30 倍（95% CI：1.43～7.59 倍）であった（Module 2.7.3.3.2.1.2.1）。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の結果では、プラセボ群と ZX008 0.2mg/kg/日群間で名目上の有意差が認められなかったが、T+M 期における 50%レスポンダー率の結果では、臨床的に意味のある 50%レスポンダー率を達成した被験者の割合は、ZX008 0.2mg/kg/日群と ZX008 0.8mg/kg/日群で同程度であった。この結果から、0.2mg/kg/日投与を ZX008 の開始用量とするのが合理的であることが裏付けられた。

ZX008-1601 試験パート 1 コホート B では、1 番目の主な副次評価項目として、T+M 期における転倒発作頻度がベースラインから 50%以上減少した被験者の割合（50%レスポンダー率）を ZX008 0.8mg/kg/日群とプラセボ群で比較した。その結果、T+M 期における 50%レスポンダー率は、プラセボ群（9.1%）と比較して、ZX008 0.8mg/kg/日群で（36.4%）で数値的に高かった。50%レスポンダー率のプラセボ群に対する ZX008 0.8mg/kg/日群のオッズは、7.47 倍（95% CI：0.57～98.20 倍）であった。また、ZX008 0.2mg/kg/日群とプラセボ群の比較でも、T+M 期における 50%レスポンダー率は ZX008 0.2mg/kg/日群（36.4%）で数値的に高かった。50%レスポンダー率のプラセボ群に対する ZX008 0.2mg/kg/日群のオッズは、6.84 倍（95% CI：0.53～88.80 倍）であった（Module 2.7.3.3.2.1.2.2）。

ZX008-1601 試験パート 1 コホート A の被験者は標準治療に対する反応性が悪かったが、その他の副次評価項目として T+M 期におけるその他のレスポンダー率を評価した結果、ZX008 0.2mg/kg/日群と比較して、ZX008 0.8mg/kg/日群で治療反応が良好であった。転倒発作頻度の安定化でも ZX008 0.2mg/kg/日群と ZX008 0.8mg/kg/日群間で違いが認められた。T+M 期における転倒発作頻度がベースラインから悪化（増加）した又は変化がなかった被験者の割合は、プラセボ群と比較して、ZX008 0.8mg/kg/日群では統計学的に有意に低かったが（p=0.0229）、ZX008 0.2mg/kg/日群では同程度であった（p=0.7411）（Module 2.7.3.3.2.1.2.1）。転倒発作頻度の減少率を達成した被験者の割合の累積反応曲線は Module 2.7.3 図 3-4 に示した。ZX008 0.2mg/kg/日群と比較して ZX008 0.8mg/kg/日群で全体的により頑健な転倒発作頻度の減少効果が認められたこと、及び ZX008 0.2mg/kg/日群では反応にばらつきが認められたことから、検討したすべての用量範囲内（0.2～0.8mg/kg/日）での ZX008 投与が支持された。

同様に、ZX008-1601 試験パート 1 コホート B でも、T+M 期における転倒発作頻度がベースラインから悪化（増加）した又は変化がなかった被験者の割合は、プラセボ群と比較して、ZX008

0.8mg/kg/日群で数値的に低かった。ZX008 0.2mg/kg/日群では、T+M 期における転倒発作頻度がベースラインから悪化（増加）した又は変化がなかった被験者の割合は、プラセボ群と同程度であった。T+M 期における転倒発作頻度がベースラインからより顕著に悪化（すなわち、25%超の増加）した被験者は、各投与群で 1 例であった（Module 2.7.3.3.2.1.2.2）。

4.5.1.1.4 データ変更依頼（DCR）前データの事後感度分析（パート 1 コホート A）

[redacted]、本申請資料には複数の発作データセットを含めた（[redacted]相談：[redacted]）。これらのデータセットは、パート 1 コホート A の発作データに対してレトロスペクティブに実施された追記又は変更に対する感度分析を実施する目的で作成された。複数の発作データセットとして、[redacted]主要なデータセット、データ変更依頼（DCR）前データ Version 3 のデータセット、及び DCR 前データ Version 2 のデータセットを含めた。

[redacted]データセットでは、治験実施医療機関及び被験者が報告した電子日誌データ（電子日誌に最初に入力されたデータ）を、DCR を介して遡って追記又は変更した（DCR 後データ）。ZX008-1601 試験で事前に規定した解析はいずれも、この[redacted]データセットを用いて実施した。

DCR 前データ Version 3 のデータセットでは、DCR により遡って追記又は変更された発作型分類のデータを除くすべての DCR 後データを元のデータ（DCR 前データ）に戻した。これにより、元のデータを表示させ、遡って追記されたデータを削除した。発作型分類に対する変更は、独立した ESC による確認を経て実施された変更であるため、元に戻さずそのままとした。ESC による確認プロセスは、てんかんの臨床的特徴に対応する標準的なプロセスであり、各発作型を確実に特定し、臨床試験で各発作型を標準化された方法で集計するために必要なプロセスであった。

DCR 前データ Version 3 のデータセットを用いて、主要評価項目及び転倒発作に関する主な副次評価項目の事後感度分析を実施した。また、転倒を伴う典型的な発作を対象とした、これらの感度分析も実施した。これらの感度分析の結果から、[redacted]データセットを用いて実施した解析結果の頑健性が裏付けられ、ZX008-1601 試験の結論を確固たるものとした。これらの感度分析の結果は Module 2.7.3.3.2 に記述し、詳細は ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）CSR Posthoc Pre-DCR Sensitivity Analyses Summary に示した。

DCR 前データ Version 2 のデータセットでは、DCR により遡って追記又は変更されたすべてのデータ（発作型分類も含む）を元の入力データに戻した。DCR 前データ Version 2 のデータセットを用いた感度分析の結果は ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）CSR Posthoc Pre-DCR Sensitivity Analyses Summary に示した。

4.5.1.1.5 転倒発作以外の分類での発作頻度の変化率

転倒発作に加えて、その他の発作に及ぼす ZX008 の影響も含めて広く評価することを目的に、有効性の副次評価項目として、T+M 期における転倒発作以外の分類での発作頻度のベースラインからの減少に対する ZX008 の効果を評価した。

ZX008-1601 試験パート 1 コホート A では、T+M 期における、転倒を伴う典型的な発作［ESC により転倒発作と確定されたか否かに関わらず、通常、転倒を伴うすべての発作（GTC、SGTC、強直発作、脱力発作、及び強直／脱力発作）］頻度及び計数可能なすべての運動発作（転倒を伴う

典型的な 5 種類の発作に加えて、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が含まれる）頻度（いずれも 28 日あたり）のベースラインからの変化（減少）率を ZX008 0.8mg/kg/日群とプラセボ群で比較した結果、転倒を伴う典型的な発作及び計数可能なすべての運動発作のいずれでもプラセボに対する ZX008 0.8mg/kg/日の効果が一貫して認められた（転倒を伴う典型的な発作頻度 p=0.0015、計数可能なすべての運動発作頻度 p=0.0025）。ZX008 0.2mg/kg/日群とプラセボ群の比較では、転倒発作の結果と同様、転倒を伴う典型的な発作頻度及び計数可能なすべての運動発作頻度の減少に統計学的な有意差はなかった（転倒を伴う典型的な発作頻度 p=0.1712、計数可能なすべての運動発作頻度 p=0.2558）［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）CSR Section 11.1.3.1、Section 11.1.3.2］。レスポンダー解析では、転倒を伴う典型的な発作及び計数可能なすべての運動発作の各レスポンダー率（改善）を達成した被験者の割合は、転倒発作の結果と同程度であった［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）CSR Section 11.1.3.7］。以上のことから、運動発作頻度の減少に対する ZX008 0.8mg/kg/日の幅広い効果が示された。

ZX008-1601 試験パート 1 コホート B では、T+M 期における、転倒を伴う典型的な発作頻度及び計数可能なすべての運動発作頻度（いずれも 28 日あたり）のベースラインからの変化（減少）率を ZX008 0.8mg/kg/日群とプラセボ群で比較した結果、転倒を伴う典型的な発作及び計数可能なすべての運動発作のいずれでもプラセボに対する ZX008 0.8mg/kg/日の効果が一貫して認められた。ZX008 0.2mg/kg/日群とプラセボ群の比較では、転倒発作の結果と同様、転倒を伴う典型的な発作頻度及び計数可能なすべての運動発作頻度の減少に統計学的な有意差はなかった［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）CSR Section 11.1.3.1、Section 11.1.3.3］。レスポンダー解析では、転倒を伴う典型的な発作及び計数可能なすべての運動発作の各レスポンダー率（改善）を達成した被験者の割合は、転倒発作の結果と同程度であった［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）CSR Section 11.1.3.11、Section 11.1.3.12］。以上のことから、運動発作頻度の減少に対する ZX008 0.8mg/kg/日の幅広い効果が示された。

4.5.1.1.6 新たな発作型の発作を発現した被験者の割合

その他の事後解析として、T+M 期で新たな発作型の発作を発現した被験者の割合を評価した。ZX008-1601 試験パート 1 コホート A では、T+M 期において新たな発作型の発作を発現した被験者はほとんどいなかった。また、当該発現割合はいずれの投与群でも同程度であった［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）CSR Section 11.1.3.8］。ZX008-1601 試験パート 1 コホート B では、T+M 期において新たな発作型の発作を発現した被験者は、ZX008 0.8mg/kg/日群の 1 例のみであった［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）CSR Section 11.1.3.16］。以上のことから、ZX008 投与により、新たな発作の発現は増加しないことが示唆された。

4.5.1.1.7 転倒発作の無発作日数

発作が発現しないことによる被験者の QOL に及ぼす影響は大きいため（Auvin 2021）、転倒発作を完全に消失させることが難しい場合でも、一定の期間にわたって転倒発作頻度を減少させることに加え、転倒発作の発現がない日数を最大限に増やすことは、LGS 患者にとって重要な治療目標である。そのため、その他の副次評価項目として、T+M 期における転倒発作の無発作日数（28 日あたり）を評価した。

ZX008-1601 試験パート 1 コホート A では、T+M 期における転倒発作の無発作日数をプラセボ群と ZX008 0.8mg/kg/日群で比較した結果、ZX008 0.8mg/kg/日群でプラセボ群に対する統計学的に有

意な結果が得られた（p=0.0293）。T+M 期における転倒発作の無発作日数のベースラインからの変化率及び絶対変化量（中央値）は、プラセボ群でそれぞれ 13.8%及び 0.6 日（範囲：−11.3～14.7 日）であったのに対して、ZX008 0.8mg/kg/日群ではそれぞれ 38.9%及び 1.4 日（範囲：−10.4～20.3 日）であった。プラセボ群と ZX008 0.2mg/kg/日群の比較では、統計学的な有意差はなかった（Module 2.7.3.3.2.1.4.1.1）。T+M 期における計数可能な運動発作の無発作日数を ZX008 0.8mg/kg/日群及び 0.2mg/kg/日群の各群とプラセボ群で比較した結果、プラセボ群と比較して、いずれの ZX008 群でも統計学的な有意差はなかった（Module 2.7.3.3.2.1.4.2.1）。

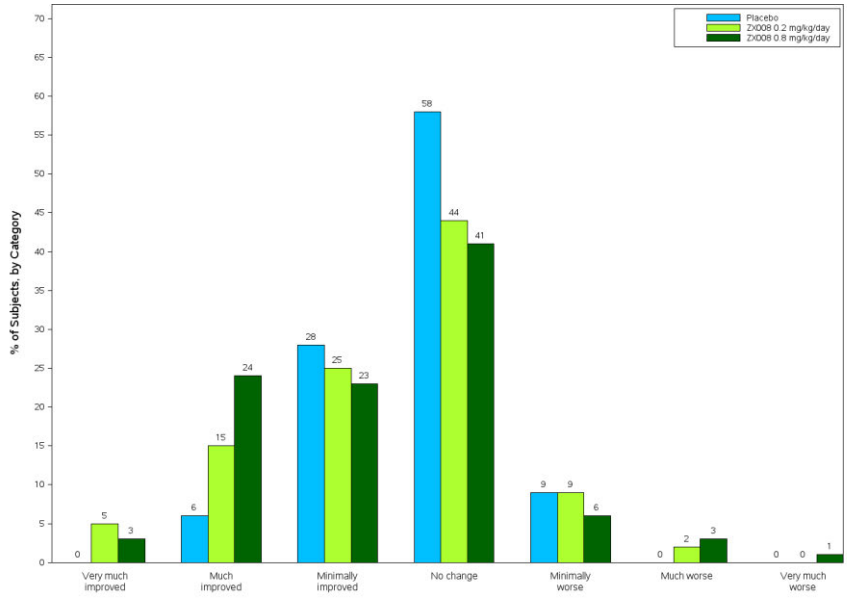
ZX008-1601 試験パート 1 コホート B では、T+M 期における転倒発作の無発作日数のベースラインからの変化率及び絶対変化量（中央値）は、プラセボ群でそれぞれ−2.8%及び−0.4 日（範囲：−2.2～23.6 日）であったのに対して、ZX008 0.8mg/kg/日群ではそれぞれ 107.6%及び 6.7 日（範囲：−2.4～8.5 日）であった。ZX008 0.2mg/kg/日群では、それぞれ 19.0%及び 0.88 日（範囲：−2.3～22.0 日）であった。T+M 期における転倒発作の無発作日数のベースラインからの変化率（増加率）は、プラセボ群と比較して、いずれの ZX008 群でも数値的に大きかった（ZX008 0.8mg/kg/日群：p=0.0644、ZX008 0.2mg/kg/日群：p=0.1116）（Module 2.7.3.3.2.1.4.1.2）。

4.5.1.2 臨床全般印象度－改善度（CGI-I）及び発作以外に対する効果

CGI-I は感度の高い評価項目であり、2 番目の主な副次評価項目として、治験責任医師の評価により、被験者の状態に全般的な改善（軽度改善、中等度改善、又は著明改善）が認められた被験者の割合を ZX008 0.8mg/kg/日群とプラセボ群で比較した。また、5 番目の主な副次評価項目として、本評価項目を ZX008 0.2mg/kg/日群とプラセボ群で比較した。

ZX008-1601 試験パート 1 コホート A の維持期終了又は早期中止時来院時点で治験責任医師が評価した CGI-I の結果分布を図 4-4 に示した。本来院時点で、治験責任医師が評価した CGI-I の結果に基づくベースラインからの改善（軽度改善、中等度改善、又は著明改善）が認められた被験者の割合は、プラセボ群（33.8%）と比較して、ZX008 0.8mg/kg/日群（48.8%）及び ZX008 0.2mg/kg/日群（44.7%）で数値的に高かった。プラセボ群との群間差は、ZX008 0.8mg/kg/日群で統計学的に有意ではなく（p=0.0567）、ZX008 0.2mg/kg/日群でも有意ではなかった（p=0.1565）。しかし、治験責任医師が評価した CGI-I の結果（維持期終了又は早期中止時来院時点）に基づくベースラインからの臨床的に意味のあるより高度な改善（中等度改善又は著明改善）が認められた被験者の割合は、プラセボ群（6.3%）と比較して、ZX008 0.8mg/kg/日群（26.3%）及び ZX008 0.2mg/kg/日群（20.0%）で統計学的に有意に高かった（ZX008 0.8mg/kg/日群：p=0.0007、ZX008 0.2mg/kg/日群：p=0.0100）（Module 2.7.3.3.2.1.5.1）。

図 4-4 維持期終了又は早期中止時来院時点で治験責任医師が評価した CGI-I の結果（ZX008-1601 試験パート 1 コホート A – mITT 集団）

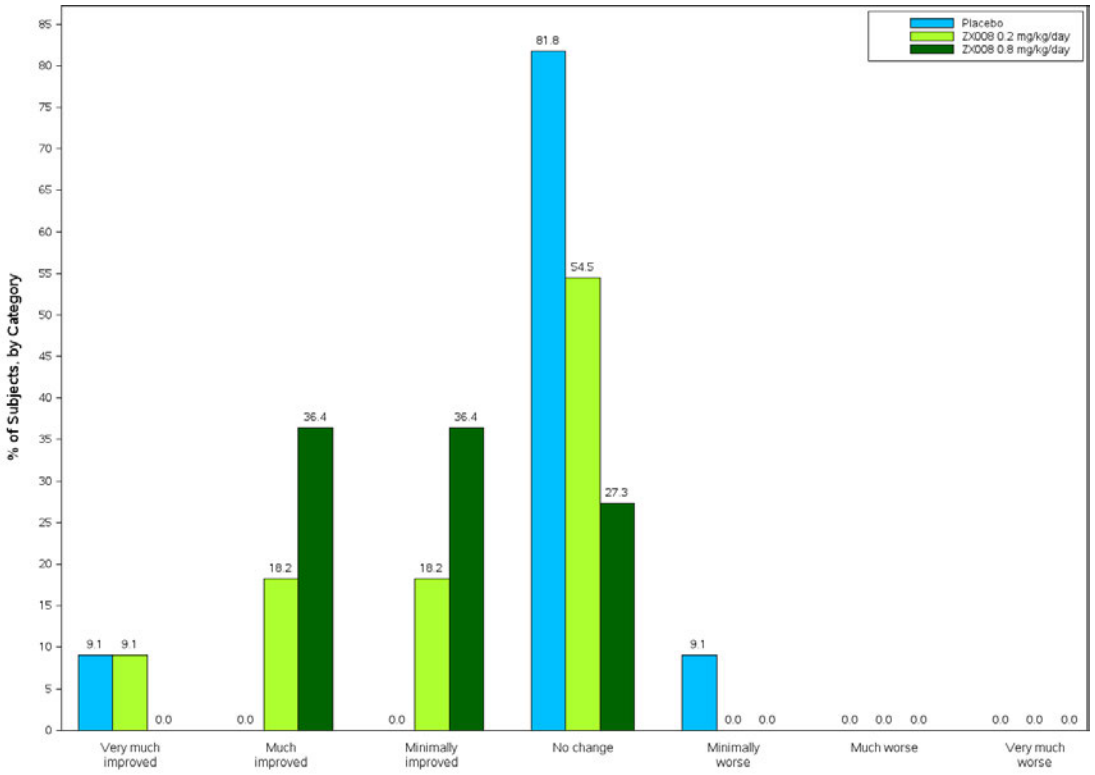


mITT = Modified Intent-to-Treat
Source: 1601 Part 1 Cohort A CSR Figure 3

ZX008-1601 試験パート 1 コホート B の維持期終了又は早期中止時来院時点で治験責任医師が評価した CGI-I の結果分布を図 4-5 に示した。本来院時点で、治験責任医師が評価した CGI-I の結果に基づくベースラインからの改善（軽度改善、中等度改善、又は著明改善）が認められた被験者数及びその割合は、プラセボ群［1 例（9.1%）］と比較して、ZX008 0.8mg/kg/日群［8 例（72.7%）］で統計学的に有意に高かった（p=0.0040）。同様に、治験責任医師が評価した CGI-I の結果に基づくベースラインからの改善が認められた被験者数及びその割合は、プラセボ群と比較して、ZX008 0.2mg/kg/日群［5 例（45.5%）］でも統計学的に有意に高かった（p=0.0491）（Module 2.7.3.3.2.1.5.2）。

事前に規定された探索的な解析は、維持期終了又は早期中止時来院時点で、治験責任医師が評価する CGI-I の結果に基づくベースラインからの臨床的に意味のあるより高度な改善（中等度改善又は著明改善）が認められた被験者の割合を示すことを目的に設定された。治験責任医師が評価した CGI-I の結果に基づくベースラインからの臨床的に意味のあるより高度な改善が認められた被験者数及びその割合は、プラセボ群［1 例（9.1%）］と比較して、ZX008 0.8mg/kg/日群［4 例（36.4%）］及び ZX008 0.2mg/kg/日群［3 例（27.3%）］で数値的に高かった（ZX008 0.8mg/kg/日群：p=0.1559、ZX008 0.2mg/kg/日群：p=0.2892）（Module 2.7.3.3.2.1.5.2）。

図 4-5 維持期終了又は早期中止時来院時点で治験責任医師が評価した CGI-I の結果（ZX008-1601 試験パート 1 コホート B – mITT 集団）

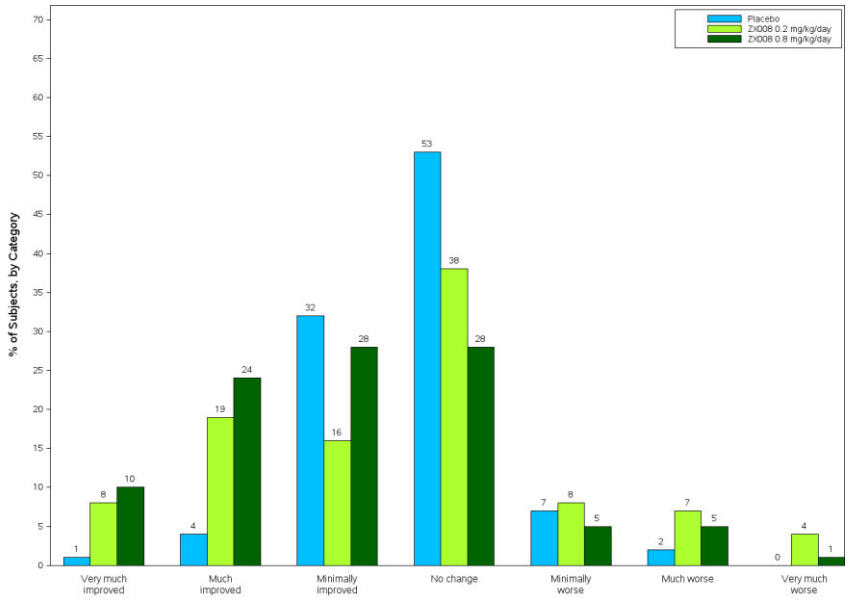


mITT = Modified Intent-to-Treat
Source: 1601 Part 1 Cohort B CSR Figure 2

ZX008-1601 試験パート 1 コホート A の維持期終了又は早期中止時来院時点で親又は介護者が評価した CGI-I の結果分布を図 4-6 に示した。親又は介護者が評価した CGI-I の結果は、その他の副次評価項目として評価された。維持期終了又は早期中止時来院時点で、親又は介護者が評価した CGI-I の結果に基づくベースラインからの改善（軽度改善、中等度改善、又は著明改善）が認められた被験者の割合は、プラセボ群（37.0%）と比較して、ZX008 0.8mg/kg/日群（61.3%）で統計学的に有意に高かった（p=0.0023）。ZX008 0.2mg/kg/日群では、維持期終了又は早期中止時来院時点で、親又は介護者が評価した CGI-I の結果に基づくベースラインからの改善が認められた被験者の割合は 43.5%であった（p=0.3960）。治験責任医師が評価した CGI-I の結果と同様に、親又は介護者が評価した CGI-I の結果（維持期終了又は早期中止時来院時点）に基づくベースラインからの臨床的に意味のあるより高度な改善（中等度改善又は著明改善）が認められた被験者の割合は、プラセボ群（4.9%）と比較して、ZX008 0.8mg/kg/日群（33.8%）及び ZX008 0.2mg/kg/日群（27.1%）で統計学的に有意に高かった（いずれの ZX008 群でも p<0.0001）［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）CSR Section 11.1.3.11］。

治験責任医師並びに親又は介護者による CGI-I の評価結果に反映されたように、これらの結果から、ZX008 群で認められた転倒発作頻度の減少は、被験者の状態に対する臨床的に意味のある改善と関連することが示唆された。

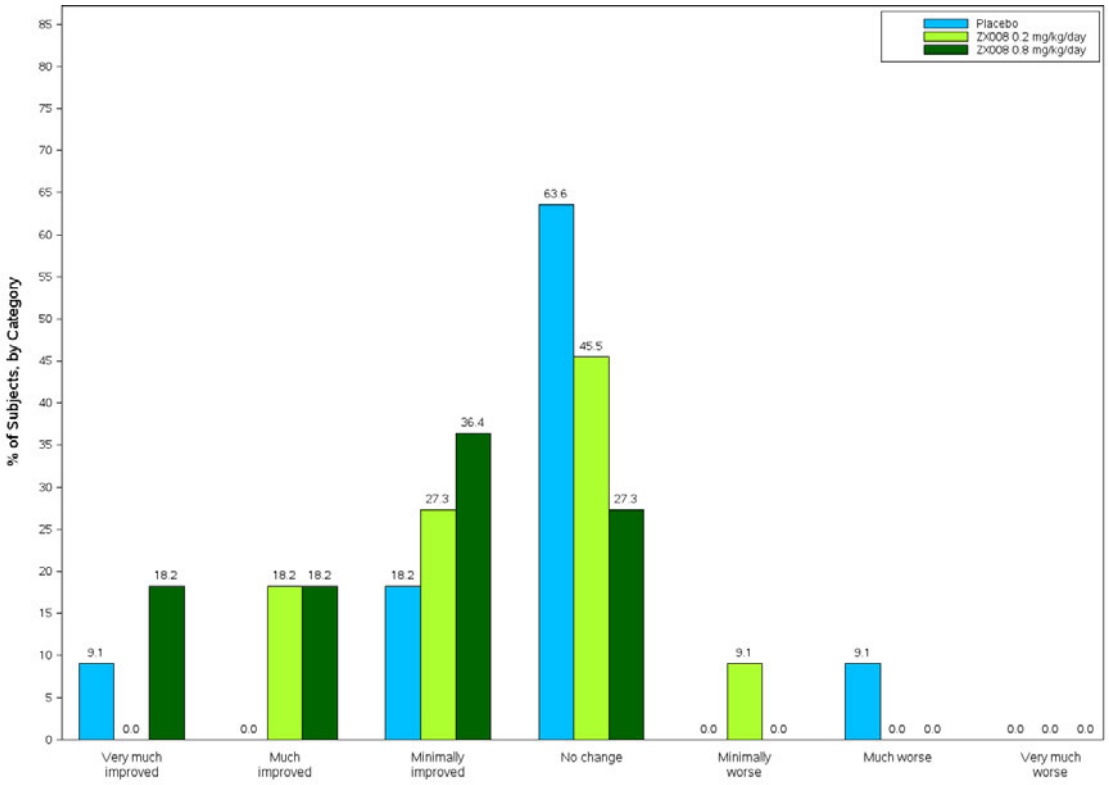
図 4-6　維持期終了又は早期中止時来院時点で親又は介護者が評価した CGI-I の結果（ZX008-1601 試験パート 1 コホート A – mITT 集団）



mITT = Modified Intent-to-Treat
Source: 1601 Part 1 Cohort A CSR Figure 6

ZX008-1601 試験パート 1 コホート B の維持期終了又は早期中止時来院時点で親又は介護者が評価した CGI-I の結果分布を図 4-7 に示した。親又は介護者が評価した CGI-I の結果（維持期終了又は早期中止時来院時点）に基づく改善（軽度改善、中等度改善、又は著明改善）が認められた被験者の割合は、ZX008 0.8mg/kg/日群で 72.7%（8 例）、ZX008 0.2mg/kg/日群で 45.5%（5 例）、プラセボ群で 27.3%（3 例）であり、プラセボ群と比較していずれの ZX008 群でも高く、ZX008 0.8mg/kg/日群では統計学的な有意差が認められた（ZX008 0.8mg/kg/日群：p=0.0446、ZX008 0.2mg/kg/日群：p=0.3878）。また、親又は介護者が評価した CGI-I の結果（維持期終了又は早期中止時来院時点）に基づく臨床的に意味のあるより高度な改善（中等度改善又は著明改善）が認められた被験者の割合は、ZX008 0.8mg/kg/日群で 36.4%（4 例）、ZX008 0.2mg/kg/日群で 18.2%（2 例）、プラセボ群で 9.1%（1 例）であり、プラセボ群と比較していずれの ZX008 群でも数値的に高かった（ZX008 0.8mg/kg/日群：p=0.1318、ZX008 0.2mg/kg/日群：p=0.5533）［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）CSR Section 11.1.3.19］。

図 4-7 維持期終了又は早期中止時来院時点で親又は介護者が評価した CGI-I の結果（ZX008-1601 試験パート 1 コホート B – mITT 集団）



mITT = Modified Intent-to-Treat
Source: 1601 Part 1 Cohort B CSR Figure 4

4.5.1.3 小児期てんかん QOL 質問票（QOLCE）

探索的な評価項目として、小児期てんかん QOL 質問票（QOLCE）を用いて 14 週間の投与期間における被験者の QOL の変化を評価した。また、病院における不安と抑うつに関する質問票（HADS）及び Zarit 介護負担尺度を用いて、親又は介護者の情動性症状の変化を評価した。

ZX008-1601 試験パート 1 コホート A 及びコホート B のいずれでも、QOLCE を用いた評価では、被験者の全般的な QOL に投与群間で統計学的な有意差はなかった。しかし、コホート A では、プラセボ群と比較して、ZX008 0.8mg/kg/日群で多くの QOLCE スコアに数値的な改善が認められた。HADS を用いて評価した被験者の親又は介護者の不安及び抑うつの症状、並びに Zarit 介護負担尺度を用いて評価した介護者の負担のいずれでも、14 週間の投与期間における投与群間での一貫した違いは認められなかった。これらの結果が外因性要因と関連があるのか、又は治療に対する被験者の反応が継続中の段階での長期的な評価期間がこれらの結果に影響を及ぼしたのか、不明であった［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）CSR Section 11.1.4、Section 11.3、ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）CSR Section 11.1.4、Section 11.2］。

4.5.2 有効性の部分集団解析

4.5.2.1 部分集団別の転倒発作頻度のベースラインからの変化率

ZX008-1601 試験パート 1 では、無作為割付けは体重（37.5kg 未満、37.5kg 以上）で層別化し、投与群間のバランスを確保した。また、有効性の主要評価項目及び主な副次評価項目の解析では、体重（37.5kg 未満、37.5kg 以上）を因子とした。投与群ごとの治療反応を評価する際に最大用量が確実に考慮されるようにするためには、体重を因子とすることが重要であった。1 日の最大用量は 30mg としたため、37.5kg 以上の被験者が ZX008 0.8mg/kg/日群に割り付けられた場合、0.8mg/kg/日での投与を受けなかった。

ZX008-1601 試験パート 1 コホート A では、47.1%の被験者が 37.5kg 未満、52.9%の被験者が 37.5kg 以上であった（Module 2.7.3.3.1.2.1）。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（減少）率（中央値）は、いずれの体重区分でも、プラセボ群と比較して ZX008 0.8mg/kg/日群で数値的に大きかったが、プラセボ群との差は、37.5kg 未満と比較して 37.5kg 以上で大きかった（Module 2.7.3.3.3.1.1.3.1）。可変用量で ZX008 を長期間投与した非盲検継続試験である ZX008-1601 試験パート 2 コホート A では、転倒発作頻度のパート 1 ベースラインからの変化（減少）率は、パート 1 の体重区分間で同程度であった（Module 2.7.3.5.1.1.1）。結果的に、最大用量を設定したにも関わらず、37.5kg 未満と 37.5kg 以上間で、ZX008 投与後に認められた転倒発作頻度の減少幅は同程度であった。

ZX008-1601 試験パート 1 コホート B では、33.3%の被験者が 37.5kg 未満、66.7%の被験者が 37.5kg 以上であった（Module 2.7.3.3.1.2.2）。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（減少）率（中央値）は、いずれの体重区分でも、プラセボ群と比較して ZX008 0.8mg/kg/日群で数値的に大きかった。プラセボ群との差（中央値）は、37.5kg 未満と比較して 37.5kg 以上で高かった（Module 2.7.3.3.3.1.1.3.2）。可変用量で ZX008 を長期間投与した非盲検継続試験である ZX008-1601 試験パート 2 コホート B では、転倒発作頻度のパート 1 ベースラインからの変化（減少）率（中央値）は、体重 37.5kg 以上で統計学的に有意であった（p=0.0001）（Module 2.7.3.5.1.1.2）。

ZX008-1601 試験パート 1 では、プラセボ群と ZX008 0.8mg/kg/日群での転倒発作頻度の減少を年齢別に比較した結果、転倒発作頻度の減少に及ぼす年齢の影響はほとんどなかった。パート 1 コホート A では、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（減少）率（中央値）は、いずれの年齢区分［小児（2～18 歳未満）、成人（18 歳以上）］でも、プラセボ群と比較して ZX008 0.8mg/kg/日群で数値的に大きかった。パート 1 コホート B では、被験者数の少ない部分集団である成人で、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（減少）率（中央値）が、プラセボ群（4 例、15.15%）と比較して ZX008 0.8mg/kg/日群（6 例、−30.19%）で数値的に大きかった。被験者数の少ない部分集団である小児では、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（減少）率（中央値）は、プラセボ群（7 例、−42.39%）と比較して ZX008 0.8mg/kg/日群（5 例、−34.52%）で数値的に小さかった（表 4-3）。プラセボ群の小児 1 例で、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が−97.33%であったが、このことがプラセボ群で減少率が大きかった要因の一つである可能性がある［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）CSR Listing 16.2.6.1.2.2］。非盲検継続試験である ZX008-1601 試験パート 2 コホート A 及びコホート B 期間中、いずれの年齢区分でも、ZX008 に対する反応の向上及び持続が認められた（表 4-3）。この結果から、小児及び LGS 罹患期間（平均値）が小児よりも長く、治療抵抗性が高い成人のいずれでも、ZX008 による治療のベネフィットが認められたことが示唆された。

表 4-3　転倒発作頻度のパート 1 ベースラインからの変化率（年齢別）

Percentage Change from Part 1 Baseline in DSF by Age	Part 1 T+M		Part 2 Day 1 to EOS/Month 12
	Placebo	ZX008 0.8 mg/kg/day	All
Cohort A			
2 to < 18 years, n	61	62	171
Median	–4.85	–20.30	–25.63
p-value		0.0106 [a]	0.0037 [b]
≥ 18 to 35 years, n	26	25	70
Median	–17.76	–36.34	–38.96
p-value		0.0877 [a]	< 0.0001 [b]
Cohort B			
2 to < 18 years, n	7	5	16
Median	–42.39	–34.52	–57.88
p-value		0.6882 [a]	0.0042 [b]
≥ 18 to 35 years, n	4	6	16
Median	15.15	–30.19	–37.94
p-value		0.1266 [a]	0.0250 [b]

ANCOVA = analysis of covariance; DSF = drop seizure frequency per 28 days; EOS = End of Study; mITT = Modified Intent-to-Treat Population; OLE = Open-Label Extension; T+M = Titration + Maintenance Periods
[a] Results for the comparison of ZX008 with placebo are based on a nonparametric ANCOVA model with treatment group (3 levels) and weight strata (< 37.5 kg, ≥ 37.5 kg) as factors, rank of Baseline seizure frequency as a covariate, and rank of percentage change from Baseline in seizure frequency during treatment (T+M) as response.
[b] P-value is from a Wilcoxon signed-rank test that the median percentage change from Baseline is significantly different from 0.
Note: Results for Part 1 are presented for the mITT Population and results for Part 2 are presented for the OLE mITT Population.
Source: 1601 Part 1 Cohort A CSR Table 29, 1601 Part 2 Cohort A CSR Table 15, 1601 Part 1 Cohort B CSR Table 14.2.1.6.9, 1601 Part 2 Cohort B Table 14.2.1.11.1.2.3

ZX008-1601 試験パート 1 コホート A で、転倒発作頻度のベースラインからの変化率を解析したその他の部分集団は、過去に使用した抗てんかん薬の薬剤数、併用された抗てんかん薬の薬剤数、性別、ベースラインの転倒発作頻度、人種（白人、白人以外）、及び地域（北米、欧州、及びオーストラリア）であった。パート 1 コホート B では、被験者数が少なかったため、転倒発作頻度のベースラインからの変化率を解析したその他の部分集団は、性別及びベースラインの転倒発作頻度別の部分集団解析のみであった。パート 1 コホート A 及びコホート B のこれらの部分集団解析結果から、特定の被験者集団に限定されない有効性が支持された。パート 1 コホート A では、転倒発作頻度のベースラインからの変化率におけるプラセボ群と ZX008 0.8mg/kg/日群との差は、いずれの性別（男性、女性）、人種（白人、白人以外）、及び地域（北米、欧州、及びオーストラリアの被験者間）でも同程度であった［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）CSR Section 11.1.1.3］。パート 1 コホート B では、転倒発作頻度のベースラインからの変化率におけるプラセボ群と ZX008 0.8mg/kg/日群との差は、いずれの性別（男性、女性）でも同程度であった［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）CSR Section 11.1.1.4］。パート 1 コホート A では、ベースライン期における 28 日あたりの転倒発作回数が 44 回以上であった被験者と比較して、2～43 回であった被験者で、ZX008 0.8mg/kg/日群とプラセボ群での治療効果の差が大きかった。一方、ベースラインの転倒発作頻度をカテゴリカル変数とした解析モデルでは、ベースラインの転倒発作

頻度に起因する治療効果及び投与群とベースラインの転倒発作頻度の交互作用はいずれも統計学的に有意ではなかった。パート 1 コホート B では、ベースライン期における 28 日あたりの転倒発作回数が 64 回以下であった被験者と比較して、66～337 回であった被験者で ZX008 0.8mg/kg/日群とプラセボ群の治療効果の差が大きかったが、ベースラインの転倒発作頻度に起因する治療効果及び投与群とベースラインの転倒発作頻度の交互作用はいずれも統計学的に有意ではなかった。ベースラインの転倒発作頻度のカテゴリーに基づく治療効果の差に統計学的な有意差が認められなかったのは、部分集団に含まれた被験者数が極端に少なかったためであると考える（プラセボ群で、ベースライン期における 28 日あたりの転倒発作回数が 11～43 回及び 66～337 回であった被験者は各 2 例）（Module 2.7.3.3.2.1.1.2.1）。パート 1 コホート A では、過去に 0～3 剤の抗てんかん薬を使用した被験者及び 4 剤以上の抗てんかん薬を併用した被験者では、プラセボ群と比較して ZX008 0.8mg/kg/日群で転倒発作頻度に数値的な改善が認められなかったが、その他の部分集団ではいずれも ZX008 0.8mg/kg/日投与の有効性が示された（Module 2.7.3.3.3.1.1）。特異的な作用機序を有する ZX008 は、抗てんかん薬による多剤併用治療を行っても効果が得られなかった被験者に対して、臨床的に意味のあるベネフィットをもたらすことができる。このベネフィットは、ZX008 とは異なる作用機序を有する他の抗てんかん薬での過去の治療では得ることができなかったベネフィットであり、ZX008 による特有のベネフィットをもたらしている。

4.5.2.2 部分集団別の治験責任医師が評価した臨床全般印象度－改善度（CGI-I）

mITT 集団を対象として、治験責任医師が評価した CGI-I の結果に基づくベースラインからの改善及び臨床的に意味のあるより高度な改善が認められた被験者の割合に対する部分集団解析を実施した。本部分集団解析では、主要評価項目の部分集団解析で評価した部分集団と同一の集団（人種及び地域は除く）を評価した。

ZX008-1601 試験パート 1 コホート A では、多くの部分集団では、治験責任医師が評価した CGI-I の結果（維持期終了又は早期中止時来院時点）に基づくベースラインからの改善及び臨床的に意味のあるより高度な改善が認められた被験者の割合はいずれも、プラセボ群と比較して ZX008 0.8mg/kg/日群で数値的に高かった。被験者数が少ない部分集団の一つである、過去に抗てんかん薬を 0～3 剤使用した被験者集団（プラセボ群 18 例、ZX008 0.8mg/kg/日群 16 例）では、治験責任医師が評価した CGI-I の結果に基づくベースラインからの改善及び臨床的に意味のあるより高度な改善が認められた被験者の割合は、いずれも、プラセボ群と比較して ZX008 0.8mg/kg/日群で数値的に低かった。ベースライン期における 28 日あたりの転倒発作回数が 123 回以上であった被験者では、治験責任医師が評価した CGI-I の結果に基づくベースラインからの改善が認められた被験者の割合は、プラセボ群と ZX008 0.8mg/kg/日群で同じであった。ZX008 0.2mg/kg/日群とプラセボ群の比較でも、次に記載した部分集団を除き、多くの部分集団で、治験責任医師が評価した CGI-I の結果（維持期終了又は早期中止時来院時点）に基づくベースラインからの改善及び臨床的に意味のあるより高度な改善が認められた被験者の割合は、プラセボ群と比較して、いずれも ZX008 0.2mg/kg/日群で数値的に高かった。2～6 歳未満の被験者、抗てんかん薬を 4 剤以上併用した被験者、及びベースライン期における 28 日あたりの転倒発作回数が 123 回以上であった被験者では、治験責任医師が評価した CGI-I の結果に基づくベースラインからの改善が認められた被験者の割合は、プラセボ群と比較して ZX008 0.2mg/kg/日群で数値的に低かった（Module 2.7.3.3.3.1.2.1）。

ZX008-1601 試験パート 1 コホート B では、転倒発作頻度のベースラインからの変化率の部分集団解析と同様に、CGI-I の部分集団解析は探索的であったため、推定した投与群間の差はいずれも名目上の値として扱った。部分集団の被験者数が少なかったため、得られた結果の解釈は限定的で

ある。2～18 歳未満及び 18 歳以上のいずれでも、治験責任医師が評価した CGI-I の結果（維持期終了又は早期中止時来院時点）に基づくベースラインからの改善が認められた被験者の割合は、プラセボ群と比較して ZX008 0.8mg/kg/日群及び ZX008 0.2mg/kg/日群で数値的に高かった。同様に、2～18 歳未満及び 18 歳以上のいずれでも、治験責任医師が評価した CGI-I の結果（維持期終了又は早期中止時来院時点）に基づくベースラインからの臨床的に意味のあるより高度な改善が認められた被験者の割合は、プラセボ群と比較して ZX008 0.8mg/kg/日群及び ZX008 0.2mg/kg/日群で数値的に高かった。2～15 歳未満及び 15 歳以上のいずれでも、治験責任医師が評価した CGI-I の結果に基づくベースラインからの改善が認められた被験者の割合は、プラセボ群と比較して ZX008 0.8mg/kg/日群及び ZX008 0.2mg/kg/日群で数値的に高かった。2～15 歳未満では、治験責任医師が評価した CGI-I の結果に基づくベースラインからの臨床的に意味のあるより高度な改善が認められた被験者の割合は、プラセボ群と比較して ZX008 0.2mg/kg/日群で数値的に高かった。ZX008 0.8mg/kg/日群では、治験責任医師が評価した CGI-I の結果に基づくベースラインからの臨床的に意味のあるより高度な改善が認められた被験者はいなかった。15 歳以上では、治験責任医師が評価した CGI-I の結果に基づくベースラインからの臨床的に意味のあるより高度な改善が認められた被験者の割合は、プラセボ群と比較して ZX008 0.8mg/kg/日群及び ZX008 0.2mg/kg/日群で数値的に高かった（Module 2.7.3.3.3.1.2.2）。

4.5.3 効果の持続、耐薬性

4.5.3.1 非盲検継続試験（ZX008-1601 試験パート 2）

非盲検継続試験である ZX008-1601 試験パート 2 コホート A は主に安全性を評価する試験ではあるが、非盲検継続投与期を通して毎日の発作を電子日誌に記録することを継続した。日本で実施されたパート 2 コホート B では、電子日誌への発作記録は Month 12 まで継続した。第 4.2 項で記述したとおり、ZX008-1601 試験パート 2 の中間解析における有効性の主な評価項目は、非盲検継続投与期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であった。パート 2 コホート A の中間解析のデータカットオフ日時点で、150 例が 1 年以上 ZX008 を投与された［一部の被験者は、COVID-19 に関連する制限及び予防措置のため、予定されていた治験期間（12 ヵ月）よりも長くパート 2 を継続した］。パート 2 コホート B の中間解析のデータカットオフ日時点では、25 例が 1 年以上 ZX008 を投与された（Module 2.7.3.5.1）。

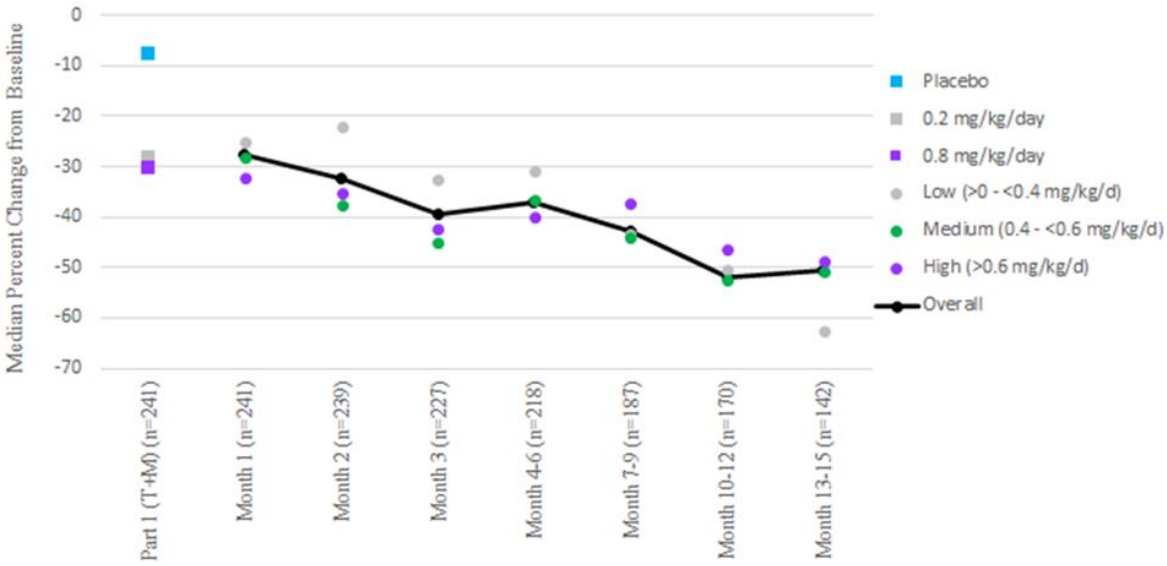
ZX008-1601 試験パート 2 コホート A では、非盲検継続 mITT 集団（241 例）を対象とした、非盲検継続投与期における転倒発作頻度のパート 1 ベースラインからの変化（減少）率（中央値）は統計学的に有意であった。二重盲検試験であるパート 1 の ZX008 0.8mg/kg/日群で認められた転倒発作頻度の減少と同様に、非盲検継続投与期の全期間［パート 2 の Month 1～EOS（Day 1～EOS）］における転倒発作頻度のパート 1 ベースラインからの変化率（中央値）は−28.6%であった（p<0.0001）。すべての被験者で ZX008 0.2mg/kg/日投与を維持した非盲検継続投与期の最初の 1 ヵ月間を除いたパート 2 の Month 2～EOS では、転倒発作頻度のパート 1 ベースラインからの変化率（中央値）は−30.5%であった（p<0.0001）（Module 2.7.3.5.1.1.1）。

ZX008-1601 試験パート 2 コホート B でも、非盲検継続 mITT 集団（32 例）を対象とした、非盲検継続投与期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（減少）率（中央値）は統計学的に有意であった。非盲検継続投与期の最初の 12 ヵ月間［パート 2 の Month 1～Month 12（Day 1～Month 12）］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（中央値）は−43.25%であった（p<0.0001）。パート 2 の Month 2～Month 12 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（中央値）は−45.37%であった（p<0.0001）（Module 2.7.3.5.1.1.2）。

ZX008-1601 試験パート 2 コホート A の非盲検継続投与期における ZX008 の平均 1 日用量別（0<～0.4mg/kg/日未満 68 例、0.4～0.6mg/kg/日未満 113 例、0.6mg/kg/日以上 60 例）の解析では、転倒発作頻度のパート 1 ベースラインからの変化（減少）率（中央値）が最も大きかったのは 0.6mg/kg/日以上であった（Module 2.7.3.5.1.1.1）。パート 2 コホート B の非盲検継続投与期における ZX008 の平均 1 日用量別（0<～0.4mg/kg/日未満 17 例、0.4～0.6mg/kg/日未満 13 例、0.6mg/kg/日以上 2 例）の解析では、転倒発作頻度のパート 1 ベースラインからの変化（減少）率（中央値）が最も大きかったのは 0.4～0.6mg/kg/日未満であった（Module 2.7.3.5.1.1.2）。

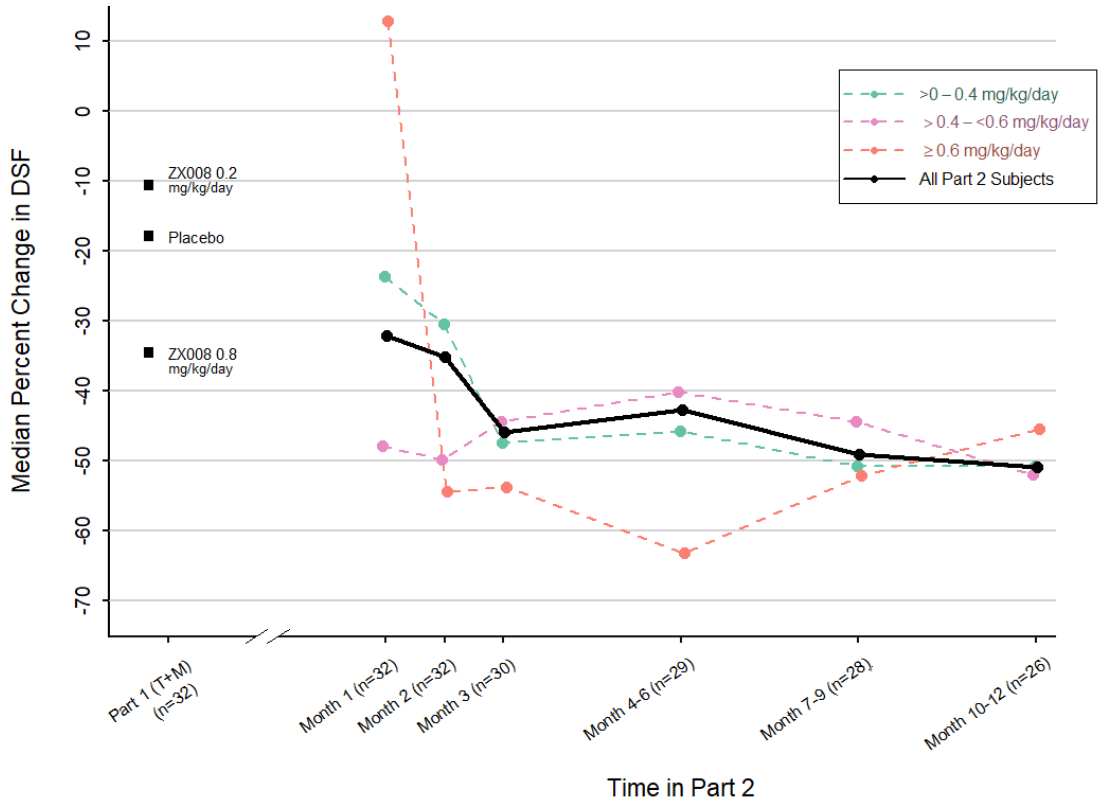
図 4-8（コホート A）及び図 4-9（コホート B）に示した転倒発作頻度のパート 1 ベースラインからの変化率（中央値）の結果から分かるように、転倒発作頻度の減少は、Month 1 までに認められ、非盲検継続投与期を通して継続した。更に転倒発作頻度の減少は経時的に大きくなった。

図 4-8　非盲検継続投与期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（中央値）（ZX008-1601 試験パート 2 コホート A – 非盲検継続 mITT 集団）



mITT = Modified Intent-to-Treat; OLE = Open-Label Extension
Source: 1601 Part 2 Cohort A CSR Figure 1

図 4-9 非盲検継続投与期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（中央値）（ZX008-1601 試験パート 2 コホート B – 非盲検継続 mITT 集団）



mITT = Modified Intent-to-Treat; OLE = Open-Label Extension
Source: 1601 Part 2 Cohort B CSR Figure 1

ZX008-1601 試験パート 2 コホート A では、非盲検継続投与期の全期間［パート 2 の Month 1～EOS（Day 1～EOS）］でも、非盲検継続 mITT 集団の約 1/3 の被験者（31.1%）で、転倒発作頻度に臨床的に意味のある減少（パート 1 ベースラインから 50%以上の減少）が認められた。また、転倒発作頻度がパート 1 ベースラインから 75%以上減少した被験者の割合は 11.6%であった。LGS 患者で完全に発作がない状態は稀であるが、転倒発作頻度がほぼ完全に消失（発作回数 0～1 回）した被験者数は、非盲検継続投与期の全期間で 3 例（1.2%）であった。また、0.2mg/kg/日から増量して ZX008 を投与することが可能であったパート 2 の Month 2～EOS では、転倒発作頻度がほぼ完全に消失した被験者数が 7 例（2.9%）に増加した（Module 2.7.3.5.1.1.1）。

ZX008-1601 試験パート 2 コホート B の非盲検継続投与期の最初の 12 ヵ月間［パート 2 の Month 1～Month 12（Day 1～Month 12）］では、非盲検継続 mITT 集団の半数近く（46.9%）の被験者で、転倒発作頻度に臨床的に意味のある減少（パート 1 ベースラインから 50%以上の減少）が認められた。また、パート 2 の Month 2～Month 12 でも、転倒発作頻度がパート 1 ベースラインから 50%以上減少した被験者の割合は同程度（43.8%）であった。重要な点として、転倒発作頻度がパート 1 ベースラインから 75%以上減少した被験者は、いずれの期間でも、7 例（21.9%）であった（Module 2.7.3.5.1.1.2）。

ZX008-1601 試験パート 2 コホート A では、非盲検継続投与期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での解析結果と同様に、非盲検継続投与期における転倒を伴う典型的な発作頻度のパート 1 ベースラインからの変化（減少）率（中央値）は統計学的に有意であった（Module 2.7.3.5.1.2.1）。非盲検継続投与期における転倒を伴わない発作頻度のパート 1 ベースラインからの変化（減少）率（中央値）は統計学的に有意であった（Module 2.7.3.5.1.3.1）。以上のことから、耐薬性を懸念する徴候が認められることなく、転倒発作頻度に対する ZX008 の効果が持続的に長期間認められることが示された。

ZX008-1601 試験パート 2 コホート B では、非盲検継続投与期の最初の 12 ヵ月間［パート 2 の Month 1～Month 12（Day 1～Month 12）］及びパート 2 の Month 2～Month 12 のいずれの期間でも、転倒を伴う典型的な発作頻度のパート 1 ベースラインからの変化（減少）率（中央値）は統計学的に有意であった。転倒を伴う典型的な発作頻度のパート 1 ベースラインからの変化率（中央値）は、非盲検継続投与期の最初の 12 ヵ月間で−43.78%、パート 2 の Month 2～Month 12 で−45.37%であり、統計学的に有意であった（いずれの期間でも $p<0.0001$）（Module 2.7.3.5.1.2.2）。しかし、転倒を伴わない発作頻度のパート 1 ベースラインからの変化率（中央値）は統計学的に有意ではなかった（Module 2.7.3.5.1.3.2）。

ZX008-1601 試験パート 1 コホート A の結果と同様に、パート 2 コホート A の非盲検継続投与期でも、ZX008 の投与後にてんかん重積状態の発現頻度に顕著な減少は認められなかった（Module 2.7.3.5.1.4.1.1）。また、パート 1 コホート A の結果と同様に、パート 2 コホート A におけるレスキュー薬使用日数は全体的に少なかった。28 日あたりのレスキュー薬使用日数（平均値）は、パート 1 ベースライン期で 1.61 日、非盲検継続投与期で 1.27 日であり、パート 1 ベースライン期から若干の減少が認められたが、レスキュー薬使用日数のパート 1 ベースラインからの絶対変化量（中央値）は統計学的に有意ではなかった（Module 2.7.3.5.1.4.2.1）。パート 2 コホート B では、非盲検継続投与期を通して、てんかん重積状態の発現頻度の減少に対する ZX008 の効果はないと考えられた（Module 2.7.3.5.1.4.1.2）。レスキュー薬使用日数は全体的に少なかった。28 日あたりのレスキュー薬使用日数（平均値）は、パート 1 ベースライン期で 1.44 日、非盲検継続投与期で 0.86 日であり、パート 1 ベースライン期から若干の減少が認められたが、レスキュー薬使用日数のパート 1 ベースラインからの絶対変化量（中央値）は統計学的に有意ではなかった（Module 2.7.3.5.1.4.2.2）。

ZX008-1601 試験パート 2 コホート A 及びコホート B では、治験責任医師、並びに親又は介護者が評価した CGI-I の結果からも、LGS 患者のてんかん発作及び関連する併存疾患に対する治療薬としての ZX008 の持続的で臨床的に意味のある効果を示すエビデンスの頑健性が示された。中間解析の非盲検継続投与期最終評価時点（データカットオフ日時点での各被験者の CGI-I 最終データ）で、治験責任医師が評価した、CGI-I の結果に基づく改善（軽度改善、中等度改善、又は著明改善）が認められた被験者の割合は、パート 2 コホート A で 56.5%、パート 2 コホート B で 59.4%であった。また、治験責任医師が評価した、CGI-I の結果に基づく臨床的に意味のあるより高度な改善（中等度改善又は著明改善）が認められた被験者の割合は、パート 2 コホート A で 37.6%、パート 2 コホート B で 37.5%であった。同様に、非盲検継続投与期最終評価時点で、親又は介護者が評価した、CGI-I の結果に基づく改善が認められた被験者の割合はパート 2 コホート A で 59.1%、パート 2 コホート B で 68.8%、臨床的に意味のあるより高度な改善が認められた被験者の割合はパート 2 コホート A で 35.2%、パート 2 コホート B で 28.1%であった（Module 2.7.3.5.1.5）。

4.5.4 有効性の探索的な評価項目

探索的な評価項目として、T+M 期における、てんかん重積状態の発現頻度、レスキュー薬の使用頻度及びレスキュー薬の使用日数、並びに発作の治療のための医療機関受診頻度を評価した。その結果、これらの頻度は、ZX008-1601 試験パート 1 コホート A 及びコホート B のいずれでも、全体的に低かった。また、パート 1 コホート A では、ZX008 0.8mg/kg/日群及び 0.2mg/kg/日群の各群とプラセボ群間に統計学的な有意差はなかった［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）CSR Section 11.1.4］。

4.5.4.1 LGS を対象としたその他の臨床経験

第 1.4.2 項で記述したとおり、LGS の治療薬としての ZX008 の開発は、実施中の S58545 試験［LGS 患者を対象として、既存の治療法への追加療法としての fenfluramine hydrochloride を評価する、第 II 相非盲検パイロット用量設定試験（Lagae 2018）］に基づき開始された。S58545 試験は、20 週間の Core 期間及び最長 15 ヵ月間の延長期間から構成された。Core 期間では、50%以上の改善［けいれん発作（GTC、強直発作、脱力発作、運動が明確に認識される焦点発作）頻度の 50%以上の減少］が達成されるまで ZX008 の用量を漸増し、達成後は Core 期間終了時点までその用量を維持した。延長期間では、最大の有効性及び忍容性を達成するために ZX008 の用量を漸増し、長期投与における効果を確認した。Core 期間（完了）はパイロット用量設定試験としてデザインされたため、開始用量である 0.2mg/kg/日からの漸増（最大許容用量は 30mg/日）は、けいれん発作頻度がベースラインから 50%以上減少した時点で中止した。20 週間の Core 期間を完了した 10 例では、1 ヵ月あたりのけいれん発作回数（中央値）は、ZX008 投与前のベースライン期の 61 回から Core 期間終了時点までに 22 回に減少した。Core 期間では、登録例 13 例のうち 62%の被験者で ZX008 投与後にけいれん発作頻度が 50%以上減少し、23%の被験者で ZX008 投与後にけいれん発作頻度が 75%以上減少した。Core 期間で投与された ZX008 の用量（中央値）は 0.4mg/kg/日であった。13 例中 9 例が Core 期間を完了後に延長期間に移行した。各被験者の直近の来院時点で（7 例では 15 ヵ月目、中止した 2 例では 3 ヵ月目）、67%の被験者でけいれん発作頻度が 50%以上減少し、33%の被験者でけいれん発作頻度が 75%以上減少した。試験全体では、けいれん発作頻度は、ベースラインから 58%（中央値）減少した。15 ヵ月時点での ZX008 の投与量（中央値）は 0.4mg/kg/日であった。

4.5.5 有効性の結論

LGS は、小児期に発症する希少な発達性てんかん性脳症であり、「てんかん性活動そのものが基礎病理単独で予想されるよりも重度の認知・行動障害を引き起こす状態であり、てんかん性活動を抑えることで、この重度の障害を最小限にできる可能がある」と定義されている（Scheffer 2017）。LGS の発症時期は 11 歳以前がほとんどで、3～5 歳が最も多い（Arzimanoglou 2009、Hancock 2013）。LGS 患者は、てんかん発作を有する小児の 5%～10%を占める（Panayiotopoulos 2005）。日本での LGS 患者は約 4,300 人と推定されている（MHLW 2015）。

LGS 患者は、現在使用可能な抗てんかん薬に対する反応性が著しく悪い。発作頻度を減らすには、通常、個々の患者に合わせたレジメンによる多剤併用療法が必要となり、有害事象のリスク及び抗けいれん薬の薬物相互作用を考慮した各治療の潜在的なベネフィットが検討される（Hancock 2013、Asadi-Pooya 2018）。LGS 治療の主要な目的は、神経心理学的、精神医学的、及び社会的障害につながる発作（転倒発作及び GTC 等）の頻度を減らすことである。患者の多くでは、多剤併

用療法を行っても発達や日常生活機能を妨げる発作が継続するため、LGS 患者の発作に対する安全かつ有効な新しい治療を求めるアンメットメディカルニーズがある。

2～35 歳の LGS 患者を対象とした第 III 相、二重盲検、プラセボ対照、固定用量試験（ZX008-1601 試験パート 1 コホート A）及びその後続試験である、第 III 相、非盲検、長期継続試験（ZX008-1601 試験パート 2 コホート A）の結果から、固定用量での抗てんかん薬に加えて ZX008 を投与したときの臨床的に意味のある、持続的で、大きな臨床的ベネフィットが示された。これらの試験で得られた結果は、日本で実施した第 III 相、二重盲検、プラセボ対照、固定用量試験（ZX008-1601 試験パート 1 コホート B）及びその後続試験である、第 III 相、非盲検、長期継続試験（ZX008-1601 試験パート 2 コホート B）からも裏付けられた。ZX008-1601 試験パート 1 コホート A 及びコホート B で認められた転倒発作頻度の減少に対する ZX008 0.8mg/kg/日投与の効果は、全体的な転倒発作頻度の減少及び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のいずれとも臨床的に関連した。また、転倒発作頻度の悪化又は固定化が防止された被験者の割合もまた、プラセボ群と比較して、ZX008 0.8mg/kg/日群で顕著に高かった。転倒発作の発作型別の結果では、GTC で臨床的に重要かつ顕著な減少が認められた。GTC は、十分に定義された発作型であり、LGS 患者での外傷の頻回な発現要因及び SUDEP の危険因子である。重要な点として、ZX008-1601 試験パート 1（ピボタル試験）コホート A では、転倒発作頻度の減少に対する ZX008 投与による効果は、成人（18 歳以上）及び小児（2～18 歳未満）のいずれの被験者でも認められ、プラセボ投与との比較で同様のエフェクトサイズを示した。ZX008 0.8mg/kg/日群では、転倒発作頻度の減少に伴って、治験責任医師並びに親又は介護者が評価した CGI-I の結果に基づく臨床的に意味のある改善が認められた。ZX008 0.2mg/kg/日群では、ZX008 0.8mg/kg/日群と比較して結果にばらつきがあったが、多くの被験者で転倒発作頻度及び全般的な臨床状態に意味のある改善が認められた。このため、一部の LGS 患者でベネフィットをもたらす可能性のある 0.2mg/kg/日投与を ZX008 の開始用量とするのが合理的であることが示唆された。

非盲検継続試験である ZX008-1601 試験パート 2 コホート A 及びコホート B の結果から、二重盲検投与期間中に認められた転倒発作頻度に対する ZX008 の効果が長期にわたり持続することが示された。試験期間を通して、耐薬性を懸念するエビデンスが認められることなく、転倒発作頻度の減少が持続した。CGI-I の結果に基づく臨床的に意味のある改善はパート 2 でも継続して認められた。全体的に、ZX008 投与後に意味のある改善が認められた被験者の割合は、標準治療である多剤併用療法に対する反応性が著しく悪い LGS を有する被験者で顕著に高かった。

以上より、GCP に準拠し、適切に管理された比較臨床試験（完了）である ZX008-1601 試験パート 1 で、LGS を有する被験者に ZX008 0.8mg/kg/日を投与した結果、転倒発作頻度の統計学的に有意かつ臨床的に意味のある改善を示すエビデンスが得られた。非盲検、長期継続試験である ZX008-1601 試験パート 2 の結果から、持続的で頑健な ZX008 の有効性が示された。また、小児と同様に、18 歳以上の成人で ZX008 に対する反応が良好であった。以上のことから、特有の作用機序を有する ZX008 は、治療反応性が非常に悪い、発達性てんかん性脳症を有する患者に対して、価値のある重要な治療選択肢となる。

5. 安全性の概括評価

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については、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。特に重要な点は心毒性が認められなかったことである。

ZX008 の投与で認められた TEAE は、既に ZX008（fenfluramine）との関連性が知られている事象、てんかんの患者に処方されている他の多くの抗てんかん薬に共通している事象、又は検討した年齢層及び患者集団に共通してみられる事象のいずれかであった。ZX008-1601 試験パート 1 コホート A の二重盲検期（T+M 期）で、ZX008 0.2mg/kg/日群又は 0.8mg/kg/日群でよくみられた TEAE（いずれかの ZX008 群で発現割合 10%以上）は、食欲減退、疲労、傾眠、下痢、嘔吐、及び発熱であった。パート 1 コホート B のいずれかの ZX008 群でよくみられた TEAE は、食欲減退、傾眠、体重減少、下痢、及び上咽頭炎であった。食欲減退及び体重減少（一部の被験者）による治験薬投与の中止は稀であった。これは、これらの有害事象が最終的には消失していることと、治験責任（分担）医師及び介護者が ZX008 投与の継続によるベネフィットがリスクを上回ると判断したことを反映している可能性がある。多くの被験者が時間経過と共に副作用に順応し、ZX008 投与 1 年後の評価では多くの小児被験者に期待通りの体重増加が認められた。嗜眠、傾眠、及び疲労による治験薬投与の中止も稀であり、これらの有害事象は大部分の被験者で ZX008 の投与継続中に消失した。非盲検継続投与試験である ZX008-1601 試験パート 2 の結果より、これらの有害事象の発現割合は経時的に高くなることはなく、大部分が ZX008 の投与継続中に消失した。

今回の ZX008 臨床開発プログラム（最大 30mg/日）の用量よりも高い用量（60～120mg/日）で投与された fenfluramine の過去の知見を踏まえて、[redacted] ZX008 の臨床開発プログラムではプロスペクティブに詳細な心臓のモニタリングが行われた。心臓弁膜症、肺動脈性肺高血圧症、及び心臓の弁の構造的な異常はいずれの試験、時期、及び被験者でも認められなかった。ZX008 の臨床開発プログラムで認められた非病的（生理的）な僧帽弁逆流及び大動脈弁逆流の発現割合は、同年代の健康な小児及び成人について文献で報告されている発現率と一致していた（Webb 2015、Colan 2020、Okura 2011、Singh 1999）。

ZX008 の安全性評価には、バイタルサイン、身体的所見、神経学的検査、及び臨床検査（血液学的検査、生化学検査、尿検査、成長検査、早発思春期検査、及び凝固検査）、日常実行機能、思春期異変、自殺行為及び自殺念慮の可能性、TEAE 及び注目すべき TEAE の収集、並びに薬物相互作用試験も含めた。治験薬の最終投与日から 2 週間の追跡調査により離脱症状及び反跳現象を評価した。これらの評価結果より、臨床的に意味のある傾向は認められなかった。

5.1 よくみられる非重篤な有害事象

主要な第 III 相、二重盲検、プラセボ対照試験である ZX008-1601 試験パート 1 のコホート A でよくみられた TEAE（いずれかの投与群で発現割合が 5%以上）を表 5-1 に、日本人被験者を対象としたコホート B でよくみられた TEAE（被験者数が少ないため、いずれかの投与群で発現割合が 10%以上）を表 5-2 に示した。fenfluramine の既知の作用である食欲減退及び体重減少が TEAE として発現し、全体で最も多く報告された TEAE は食欲減退であった。二重盲検期（T+M 期）では、食欲減退の発現割合はプラセボ群と比較して ZX008 群の方が高かった。T+M 期での食欲減退

の発現割合は ZX008 の用量に依存して高くなる傾向が認められた。しかし、食欲減退と体重減少の発現に関連性は認められず、全体としては、体重減少と比較して食欲減退の発現割合が高かった。治験実施計画書では、体重減少を TEAE として報告する基準は定義しなかったため、治験責任医師の判断により報告された。パート 1 コホート A では、各来院時に測定した体重についてベースラインからの変化量を評価した結果、T+M 期のいずれかの来院時の体重がベースラインよりも 7%以上減少した被験者は、ZX008 群では 13 例（4.9%）であったのに対して、プラセボ群では認められなかった。パート 1 コホート B では、T+M 期のいずれかの来院時の体重がベースラインよりも 7%以上減少した被験者は、全体で 5 例（15.2%）であり、その内訳はプラセボ群 1 例（9.1%）、ZX008 0.2mg/kg/日群 2 例（18.1%）、ZX008 0.8mg/kg/日群 2 例（18.1%）であった。パート 2 のコホート A 及びコホート B で体重の減少が認められた被験者の割合について、小児のさまざまな年齢別の部分集団で一貫した差異は認められなかった。また、ZX008 を 12 ヵ月間投与した後では、体重が減少した被験者よりも増加した被験者の方が多かった。

一部の被験者で食欲減退及び体重減少が TEAE として報告されたが、治験薬投与の中止に至ることは稀であり、大部分の被験者では ZX008 の投与を継続している間に軽快又は消失した。重い障害のある患者では固有の食欲又は摂食障害を有することが知られていること、LGS 患者でも食欲減退及び体重減少の両方を引き起こす可能性のある他の抗てんかん薬で治療されることが多いことから、この患者集団に対しては食欲減退及び体重減少について日常診療でモニタリングされており、介護者への教育及び支援で対処することが可能である。これらの有害事象については、フィンテプラ®の添付文書に記載されている。

パート 1 コホート A の T+M 期では、ZX008 0.2mg/kg/日群及びプラセボ群と比較して、ZX008 0.8mg/kg/日群で嗜眠、傾眠、及び疲労の発現割合が高かった。また、パート 1 コホート B の T+M 期では、ZX008 0.8mg/kg/日群及びプラセボ群と比較して、ZX008 0.2mg/kg/日群でより多く傾眠が報告された。大部分の被験者では、これらの TEAE は ZX008 を継続して投与している間に消失した。これらの有害事象は、LGS 患者に対して現在使用されている他の抗てんかん薬と関連していることがあり、投与を継続していても消失することが多い。これらの有害事象については、フィンテプラ®の添付文書に記載されている。

臨床検査値については、安全性のシグナルは認められなかった。抗てんかん薬の投与に関連する可能性のある有害事象（低血糖、高プロラクチン血症、血小板数減少）を示す臨床検査値に対して特に注意を払った。パート 1 コホート A ではプラセボ群の 1 例のみが T+M 期に低血糖を発現し、パート 2 コホート A では ZX008 の平均 1 日用量が 0.4～0.6mg/kg/日未満の 1 例が低血糖を発現した。コホート B ではパート 1 及びパート 2 のいずれにおいても、血糖値低下及び低血糖に関する TEAE は報告されなかった。

プロラクチン値の上昇は、以前より fenfluramine との関連性（Delgado 1991）及び発作との関連性（Chen 2005）が報告されている。パート 1 コホート A の T+M 期では、7 例（プラセボ群 1 例、ZX008 0.8mg/kg/日群 6 例）でプロラクチン増加に関連する TEAE（発作）が報告され［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）CSR Listing 16.2.7.1.1］、全例が採血前 2 日以内に発作が認められている［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）CSR Listing 16.2.6.1.1.1］。パート 1 コホート B の T+M 期では、2 例（ZX008 0.8mg/kg/日群 1 例、ZX008 0.2mg/kg/日群 1 例）にプロラクチン増加に関連する TEAE（発作）が認められ［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）CSR Listing 16.2.7.1.2］、いずれも採血前 2 日以内に発作が認められた［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）CSR Listing 16.2.6.1.1.2］。全体として、ZX008 群及びプラセボ群の血中プロラクチン濃度（平

均値及び中央値）は基準値範囲内で変動し、プロラクチン濃度の変動に ZX008 の用量反応性は認められなかった。

血小板数のベースラインからの変動（平均値及び中央値）について、プラセボ群と ZX008 群両群でわずかな減少が認められたが、平均値及び中央値とも基準値の範囲内であった。バルプロ酸は血小板数の減少と関連しており（デパケン®の国内添付文書 2021）、Dravet 症候群を対象とした ZX008 の臨床試験の T+M 期では、バルプロ酸を併用している一部の被験者で血小板数の減少が認められた。パート 1 コホート A でも同様であった。Visit 8 では、血小板数がベースライン時に基準値範囲内であり、バルプロ酸を併用した被験者 130 例のうち、ZX008 0.8mg/kg/日群の 5/40 例（12.5%）では、T+M 期にベースラインから 25%以上の血小板数減少が認められた。また、ZX008 0.2mg/kg/日群の 3/46 例（6.5%）及びプラセボ群の 3/44 例（6.8%）も同様に血小板数の減少が認められた。Visit 12 では、ベースライン及びバルプロ酸使用時に血小板数が基準値範囲内であった被験者 136 例のうち、血小板数がベースラインから 25%以上減少した被験者は、ZX008 0.8mg/kg/日群で 5/42 例（11.9%）、ZX008 0.2mg/kg/日群で 6/51 例（11.8%）、プラセボ群で 2/43（4.7%）であった。バルプロ酸を併用しなかった被験者では、前述のようなわずかな違いは認められなかった。バルプロ酸の併用投与を受けた ZX008 群の被験者 2 例で血小板数減少に関する TEAE が報告されたが、いずれも消失したためその影響は一過性のものとみられる。ZX008 0.2mg/kg/日群の 1 例（1 件）の重症度は軽度であり、措置が行われることなく自然に回復した。ZX008 0.8mg/kg/日群の 1 例（1 件）の重症度は中等度であり、バルプロ酸の減量後に回復した。いずれも治験責任医師により、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）CSR Table 14.3.4.6.3.1、Listing 16.2.7.1.1］。パート 1 コホート B のベースライン時では、すべての被験者（バルプロ酸を使用している被験者と使用していない被験者の両方）の血小板数は正常であった。Visit 8 では、バルプロ酸を併用していた被験者のうち、ZX008 が投与された被験者 3 例［ZX008 0.2mg/kg/日群 2 例（22.2%）、ZX008 0.8mg/kg/日群 1 例（12.5%）］で血小板数が 25%以上減少したのに対し、プラセボ群では 25%以上減少した被験者は認められなかった。Visit 12 では、バルプロ酸を併用していた被験者のうち、ZX008 が投与された被験者 3 例［ZX008 0.2mg/kg/日群 1 例（9.1%）、ZX008 0.8mg/kg/日群 2 例（22.2%）］で血小板数が 25%以上減少したのに対し、プラセボ群では 25%以上減少した被験者は認められなかった。対照的に、バルプロ酸を併用していない被験者 4 例のうち、Visit 8 又は Visit 12 に血小板数がベースラインから 25%以上減少した被験者はいなかった。また、T+M 期に血小板数減少が TEAE として報告された被験者はいなかった［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）CSR Table 14.3.1.2.1.2、Listing 16.2.7.1.2］。このように、血小板数を評価した結果、安全性に関するシグナルは認められなかった。

表 5-1 いずれかの投与群で発現割合が 5%以上の TEAE（T+M 期）：ZX008-1601 試験パート 1 コホート A（安全性解析対象集団）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=87) n (%)	ZX008 0.2 mg/kg/day (N=89) n (%)	ZX008 0.8 mg/kg/day (N=87) n (%)
Subjects with any TEAE	65 (74.7%)	69 (77.5%)	78 (89.7%)
胃腸障害	20 (23.0%)	30 (33.7%)	31 (35.6%)
便秘	5 (5.7%)	5 (5.6%)	8 (9.2%)
下痢	4 (4.6%)	10 (11.2%)	11 (12.6%)
嘔吐	5 (5.7%)	12 (13.5%)	7 (8.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	24 (27.6%)	21 (23.6%)	27 (31.0%)
無力症	3 (3.4%)	4 (4.5%)	5 (5.7%)
疲労	9 (10.3%)	8 (9.0%)	16 (18.4%)
発熱	10 (11.5%)	9 (10.1%)	7 (8.0%)
感染症および寄生虫症	19 (21.8%)	26 (29.2%)	34 (39.1%)
上咽頭炎	8 (9.2%)	3 (3.4%)	6 (6.9%)
上気道感染	3 (3.4%)	7 (7.9%)	6 (6.9%)
臨床検査	15 (17.2%)	9 (10.1%)	16 (18.4%)
体重減少	2 (2.3%)	2 (2.2%)	7 (8.0%)
代謝および栄養障害	10 (11.5%)	20 (22.5%)	31 (35.6%)
食欲減退	10 (11.5%)	18 (20.2%)	31 (35.6%)
神経系障害	27 (31.0%)	26 (29.2%)	30 (34.5%)
嗜眠	2 (2.3%)	2 (2.2%)	5 (5.7%)
痙攣発作	6 (6.9%)	8 (9.0%)	4 (4.6%)
傾眠	9 (10.3%)	9 (10.1%)	15 (17.2%)
精神障害	16 (18.4%)	15 (16.9%)	17 (19.5%)
易刺激性	5 (5.7%)	7 (7.9%)	3 (3.4%)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE = treatment-emergent adverse event; T+M = Titration plus Maintenance Periods
Source: 1601 Part 1 Cohort A CSR Table 14.3.1.7.1.1

表 5-2 いずれかの投与群で発現割合が 10%以上の TEAE（T+M 期）：ZX008-1601 試験パート 1 コホート B（安全性解析対象集団）

MedDRA Preferred Term	Placebo (N=11) n (%)	ZX008 0.2 mg/kg/day (N=11) n (%)	ZX008 0.8 mg/kg/day (N=11) n (%)
Subjects with any TEAE	8 (72.7%)	10 (90.9%)	7 (63.6%)
食欲減退	2 (18.2%)	3 (27.3%)	3 (27.3%)
傾眠	0	4 (36.4%)	3 (27.3%)
体重減少	1 (9.1%)	2 (18.2%)	4 (36.4%)
下痢	0	3 (27.3%)	2 (18.2%)
上咽頭炎	2 (18.2%)	2 (18.2%)	0

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE = treatment-emergent adverse event; T+M = Titration + Maintenance Periods
Notes: Adverse events are coded to Preferred Term using the MedDRA Version 20.1. A subject with > 1 TEAE with the same Preferred Term is counted once for that term.
Source: 1601 Part 1 Cohort B CSR Table 14.3.1.7.1.2

パート 2 コホート A でよくみられた TEAE（全体で発現割合が 10%以上）は、食欲減退、上咽頭炎、疲労、及び痙攣発作であった［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR Table 32］。すべての用量群で発現割合が 10%以上であった TEAE は上咽頭炎であった。被験者数が 6 例のみの用量（0～0.2mg/kg/日未満）を除く、すべての用量群で発現割合が 10%以上であった TEAE は、食欲減退及び疲労であった。また、被験者数が 6 例のみの用量（0～0.2mg/kg/日未満）を除く、すべての最頻 1 日用量で発現割合が 10%以上であった TEAE も疲労及び上咽頭炎であった。TEAE 発現時の用量別の解析では、いずれの用量でも発現割合が 10%以上であった TEAE は認められなかった。

パート 2 コホート B でよくみられた TEAE［全体で発現割合が 10%以上（すなわち 2 例以上）］は、傾眠、上咽頭炎、血中プロラクチン増加、発熱、湿疹、下痢、及び体重減少であった［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）CSR Table 28］。被験者数が 3 例のみの用量群（0～0.2mg/kg/日未満）を除く、すべての用量群で発現割合が 10%以上であった TEAE は、上咽頭炎及び血中プロラクチン増加であった。また、被験者数が 2 例のみの用量群（0.6mg/kg/日以上）を除く、すべての用量群で発現割合が 10%以上であった TEAE は傾眠であった。傾眠は、すべての最頻 1 日用量で発現割合が 10%以上であった。被験者数が 3 例のみの用量群（0～0.2mg/kg/日未満）を除く、すべての最頻 1 日用量で発現割合が 10%以上であった TEAE も上咽頭炎及び血中プロラクチン増加であった。TEAE 発現時の用量別の解析では、ZX008 のいずれかの用量で発現割合が 10%以上で、ZX008 の用量との関連があるとみられる TEAE は、上咽頭炎、血中プロラクチン増加、群発発作、傾眠、易刺激性であり、ZX008 0.6mg/kg/日以上の用量で最も発現割合が高かった。

パート 2 では、心拍数、収縮期及び拡張期血圧、呼吸数、体温、身長、BMI を含むバイタルサインについて、ベースラインからの臨床的に重要な変化は認められなかった。

日常実行機能の潜在的な変化は、年齢に相応するバージョンの BRIEF を用いて評価した。全体として、パート 1 では BRIEF スコアのベースラインからの変化量（平均値）に ZX008 群とプラセボ群との間で意味のある差は認められず、パート 2 ではパート 1 ベースラインから最終評価時点ま

での長期的な変動（平均値）は小さかったことから、ZX008 は日常実行機能に対して負の影響を及ぼさないことが示唆された。

5.2 重篤な有害事象

パート 1 コホート A で認められた重篤な TEAE の要約を Module 2.7.4 の表 2-19 に示した。T+M 期では、重篤な TEAE が全被験者 263 例中 18 例（6.8%）［プラセボ群 4 例（4.6%）、ZX008 0.2mg/kg/日群 4 例（4.5%）、ZX008 0.8mg/kg/日群 10 例（11.5%）］に認められた。重篤な TEAE の発現に投与群間で明確な傾向は認められなかった。T+M 期にいずれかの ZX008 群で 2 例以上に認められた重篤な TEAE は、発作症状の変化及びてんかん重積状態であった。パート 2 コホート A 及びパート 2 コホート B で認められた重篤な TEAE の要約をそれぞれ Module 2.7.4 の表 2-20 及び表 2-21 に示した。パート 2 での重篤な TEAE は、パート 2 の期間全体で投与された ZX008 の平均 1 日用量で要約した。重篤な TEAE に関連する懸念及び予測できない安全性のシグナルは認められなかった。

パート 1 コホート A 及びパート 2 コホート A でそれぞれ 1 例の死亡が認められたが、いずれも治験責任医師により治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。パート 1 コホート A の 1 例では Day 87 に SUDEP による死亡が認められた（ZX008 0.8mg/kg/日群）。LGS 患者では SUDEP の発現割合が高く、最大で 5%の患者が SUDEP により死亡していることが報告されている（Sveinsson 2020、Wicker 2021）。パート 2 コホート A の 1 例（ZX008 の平均 1 日用量が 0.6mg/kg/日）では、Day 353 に誤嚥性肺炎及び呼吸不全による死亡が認められた。なお、コホート B では死亡は認められなかった。

非盲検継続投与期で、重篤な TEAE の発現割合が最も高かった器官別大分類（SOC）は「神経系障害」であった。神経系障害に該当する重篤な TEAE は、発作及びてんかん重積状態を管理するための入院も含まれており、これらの発現割合は低く、ZX008 の平均 1 日用量群別の発現割合はいずれも同程度であった。

パート 2 コホート A（3 例以上で報告）で発現割合の高かった重篤な TEAE は、発作症状の変化（3.6%）、てんかん重積状態（3.2%）、肺炎（2.0%）、傾眠（1.2%）、及び誤嚥性肺炎（1.2%）であった。ZX008 の平均 1 日用量群別の重篤な TEAE の発現割合に明確な傾向は認められなかった。パート 2 コホート B で発現割合の高かった重篤な TEAE（2 例以上で報告）は群発発作（6.3%）であった。重要なことは、これらの ZX008 臨床開発プログラムでは、予期せぬ重篤な有害事象は認められなかったことである。

5.3 心血管系の安全性

ZX008 の臨床開発プログラムでは、fenfluramine が 60～120mg/日の用量で使用された成人に対する食欲抑制薬としての使用歴に基づいて、集中的な心血管系のモニタリングを実施した。1990 年代までに、肥満に対する食欲抑制薬（Tellier 2001）として、欧州では推定 5000 万人の患者に対して fenfluramine 又は dexfenfluramine のいずれかが処方された。また、米国では 1996 年から 1998 年までに推定 500 万人の患者（約 80%が女性）に対して fenfluramine 又は dexfenfluramine のいずれかが phentermine との併用又は非併用で処方されていた（Barceloux 2012）。1997 年に、24 例の症例集積報告が公開され、fenfluramine と phentermine の使用に関連して心臓弁膜症の発現が報告された（Connolly 1997）。Connolly らは発症率のデータは報告していないが、FDA により定義されている基準に基づくと発症率は 32.8%であることが Morbidity and Mortality Weekly Report（CDC 1997）

で報告された。この報告を受けて、1997 年に米国市場では fenfluramine は自主的に販売が中止され、その後は世界的に販売が中止された。

fenfluramine に関連した弁膜症のリスクについては、成人に対して体重減少のために処方された場合の研究が複数報告されているが、データを科学的な方法で検討し、要約する試みは少なかった。2002 年に 2 件のメタアナリシスが、その解釈に関する注意事項と共に報告された（Sachdev 2002、Loke 2002）。これら 2 件の報告は、fenfluramine の投与（体重減少を目的とした通常の成人用量）に関連する心臓弁膜症のリスクは、当初の報告よりも低いと結論づけた。また、いくつかの事例報告では肺動脈性肺高血圧症との関連も記載されている（CDC 1997、FDA 1997、Connolly 1997、Wong 1998、Douglas 1981、McMurray 1986、Pouwels 1990、EMEA 1999）。これらの公表された報告では fenfluramine と肺動脈性肺高血圧症との臨床的な関連性を支持しているが、特に Chan による報告（Chan 2018）では全発現率が非常に低かったため、関連性を決定的に結論づけることは非常に困難であった。fenfluramine が 12 ヵ月以上投与されている被験者を含む ZX008 の LGS 及び Dravet 症候群の臨床開発プログラムには、肺動脈性肺高血圧症の徴候の評価と共に、予め計画された心臓弁に集中した長期の縦断的な心血管研究が組み込まれた。

パート 2 コホート A のデータカットオフ日（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）から現在に至るまでの約[redacted] 年間（Module 2.7.4.4.4.1）、及びパート 2 コホート B のデータカットオフ日（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）から現在に至るまで、LGS 臨床開発プログラム中に心臓弁膜症及び肺動脈性肺高血圧症を発現した被験者は認められていない。ZX008 の LGS 臨床開発プログラムの心エコー検査結果では、軽微な弁逆流が認められた被験者の大多数は、軽微な弁逆流と徴候なしの間で変動することが多かった。このことは Dravet 症候群の被験者を対象とした ZX008 の臨床開発プログラムの結果と一致している。臨床開発プログラムを通して認められた軽微な僧帽弁逆流及び大動脈弁逆流の点有病率は、同年代の健康な小児及び成人を対象としたこれまでの報告と一致していた（Webb 2015、Colan 2020、Okura 2011、Singh 1999）。

LGS の第 III 相試験の二重盲検期から非盲検継続投与期まで、僧帽弁機能に臨床的に重要な変化は認められなかった。すべての心エコー検査結果では所見がある場合でも軽微又は軽度の生理的な僧帽弁逆流に限定されていた。試験期間中に 18 歳以上の成人被験者では中等度以上の病的な僧帽弁逆流は認められず、18 歳未満の小児被験者では軽微を超える所見は認められなかった。また、FDA により定義されている僧帽弁弁膜症又は弁膜症（中等度以上）に該当する被験者も認められなかった（Module 2.7.4.4.4.2.1）。軽微な僧帽弁逆流の生理的所見について、特に小児では急速な成長や血行動態の変化が原因であると考えられており、これは心エコー検査の実施など新たな環境にさらされた LGS の被験者が経験するストレスや攻撃性と関連している可能性がある（Cheng 2018、Colan 2020）。

非盲検継続投与期では、大動脈弁の機能に臨床的に重要な変化は認められなかった。パート 1 コホート A で FDA により定義されている基準（大動脈弁逆流が軽度）に該当する被験者は 18 歳未満の 1 例及び 18 歳以上の 1 例だけであり、他のすべての被験者の心エコー検査結果では所見があっても軽微（生理的）な大動脈弁逆流に限定されていた。これらの被験者では、心臓弁膜症の臨床的及び心エコー学的所見（弁疾患に起因する身体的徴候又は症状、大動脈弁又は僧帽弁の構造的病変又は弁運動の制限、左室機能不全、左心室の拡張、左心房の拡大）は認められなかった（Vahanian 2007）（Module 2.7.4.4.4.1）。前述した 2 例の被験者とも大動脈弁は構造的に正常であり、いずれの心エコー検査結果でも大動脈弁の形態の変化や弁の動きに異常は認められなかった。経胸壁心エコー検査による軽度な大動脈弁逆流が検出された後、18 歳未満の小児被験者は 20 ヵ月の間隔で 2 回の経食道心エコー検査を実施し、どちらの検査でも以前に経胸壁心エコー検査で認め

られた軽度な逆流は確認できなかった。経食道心エコー検査結果では、大動脈弁逆流の所見は認められず、別の経食道心エコー検査では軽微な大動脈弁逆流が認められ、いずれの経食道心エコー検査でも弁の形態は正常であった。もう一方の 18 歳以上の成人被験者は、介護者が経食道心エコー検査を拒否した。両被験者とも、心エコー検査では弁逆流所見が進行することはなく、心臓弁膜症のいかなる症状の発現もなく、ZX008 の投与を継続した。両被験者は、心臓検査が正常であると結論した心臓専門医によって評価された。両被験者とも心臓弁膜症とは診断されていない。これらの被験者に関する詳細は、ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR Section 14.3.3 に示した。

いずれの ZX008 試験においても、三尖弁又は肺動脈弁の心臓弁膜症を発現した被験者、及び肺動脈性肺高血圧症を発現した被験者は認められず、いずれの時点でも心電図パラメータ（QTcF、PR、QRS、及び心拍数）に臨床的に意味のある変化は報告されなかった。

結論として、LGS の発作の治療のために ZX008 が投与されている小児及び成人に対する、心エコー検査による集中的なモニタリング及び臨床検査では、最長 2.5 年まで心毒性は認められなかった。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肺高血圧症は認められていない。心エコー検査は、発作の治療に対して fenfluramine を服用している患者の心臓の健康状態をモニタリングするための高感度な検査法として使用することができ、これまでにフィンテプラが商品化されているすべての国で利用されている。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肺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。

5.4 投与量、投与方法、及び投与期間と有害事象との関連性

5.4.1 投与量及び投与方法と有害事象との関連性

ZX008-1601 試験パート 1 コホート A 及びコホート B の T+M 期では、食欲減退及び体重減少の TEAE の発現割合は、ZX008 0.2mg/kg/日群及びプラセボ群と比較して、0.8mg/kg/日群で高かった。しかし、ZX008 0.8mg/kg/日群であっても、食欲減退又は体重減少の TEAE により中止に至った被験者数は開発プログラム全体を通じて少なく、パート 1 コホート A では 4 例のみ（いずれも食欲減退）で、コホート B では認められなかった。その他に、T+M 期で用量反応性が認められた TEAE はなかった。

曝露－反応解析を実施し、ZX008-1601 試験パート 1 コホート A の T+M 期における fenfluramine 又は norfenfluramine の曝露量と安全性評価項目（体重減少、心拍数、血圧、軽微な僧帽弁逆流、血小板数及び血中グルコース濃度を含む）との関連を探索した（Module 2.7.2.3.5.2）。fenfluramine 又は norfenfluramine の曝露量と血中グルコース濃度及び血小板数の間に関連は認められなかった。定常状態の fenfluramine の $AUC_{0\text{-}24}$ と T+M 期における体重の最大変化率の間には、統計学的に有意な関連が認められたが、臨床的には重要でないものと考えられた。この関連は比較的弱く、fenfluramine の $AUC_{0\text{-}24}$ の 90 パーセンタイル値（1861ng· h/mL）で推定される体重の最大変化（減少）率（平均値）のプラセボとの差は 4.12%のみであった。PK パラメータのいずれでも、軽微な僧帽弁逆流発現（心エコー検査）、血圧、及び心拍数との関連は認められなかった。

5.5 文献レビュー

fenfluramine の安全性に関する文献を見直した結果を Module 5.4 に示した。ZX008 の Dravet 症候群に対する承認申請から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までの文献検索を行い、ZX008 について考察した新たな又は関連する可能性のある安全性の結果を含む 7 件の文献が確認された。

以下に、確認された 7 件の文献の要約を示す。

- Oury C, Maréchal P, Donis N, et al. Dexfenfluramine and pergolide cause heart valve disease via valve metabolic reprogramming and ongoing matrix remodelling. Int J Mol Sci. 2020;21(11):4003.

  非臨床試験で、ニュージーランド白ウサギに pergolide、dexfenfluramine、又は高用量のセロトニンを 16 週間投与した。その結果、pergolide 及び dexfenfluramine が原因と考えられる弁の代謝リプログラミング及びマトリックスのリモデリングによる心臓弁膜症が発現した。

- Ennezat PV, Arnaud-Crozat E, Guerbaai RA, et al. Fenfluramine induced mitral stenosis complicated by massive left atrial thrombosis. Acta Cardiol. 2021;76(2):216-7.

  本症例報告によると、80 歳女性患者では fenfluramine 及び dexfenfluramine が投与されてから 30 年後に僧帽弁狭窄が発現した。投与期間は数ヵ月と報告された。食欲減退薬投与と僧帽弁狭窄の診断の間に長期の無症候性期間が存在したと考えられる。

- Sarkar M, Nicholas S. Rostral ventrolateral medullary compression: A rare but a cardinal cause of refractory hypertension (RFHTN). J Am Soc Nephrol. 2020;31:645.

  本症例報告によると、43 歳女性に pheniramine 及び fenfluramine の 2 年間投与の 20 年後、治療抵抗性高血圧症の発現が増加した。なお、本症例は 2021 年 1 月 5 日に自発報告／文献報告として報告された。

- Devinsky O, King LT, Schwartz D, et al. Effect of fenfluramine on convulsive seizures in CDKL5 deficiency disorder. Epilepsia. 2021;62(7):e98-e102.

  Devinsky らは CDKL5 欠損症（CDD）のけいれん発作に対する fenfluramine の効果を報告した。CDD 患者 6 例（女性 5 例：83%）が医師主導試験に登録された。被験者の登録時における年齢の中央値は 6.5 歳（範囲：2～26 歳）であり、5～12 種類の抗てんかん薬に対して無効であった。fenfluramine の投与量は 0.4mg/kg/日（2 例）又は 0.7mg/kg/日（4 例：最大 26mg/日）であり、平均投与期間は 5.3 ヵ月（範囲：2～9 ヵ月）であった。1 例はミオクロニー発作に対してバルプロ酸が追加されたが、他の 5 例では抗てんかん薬の投与は一定であった。強直間代発作の被験者 5 例では、fenfluramine の投与により発作頻度の中央値が 90%（範囲：86%～100%）減少した。この発作型の 2 例では強直発作の頻度が 50%～60%減少した。1 例はミオクロニー発作を発現した（この 1 例は fenfluramine の投与によりミオクロニー発作を発現し、バルプロ酸の投与によりコントロールされた）。有害事象は 2 例で報告された。バルプロ酸を追加した被験者は嗜眠を発現し、別の 1 例では食欲減退及び放屁が認められた。心臓弁膜症や肺動脈性肺高血圧症を発症した被験者はいなかった。以上の結果より、fenfluramine が CDD のけいれん発作に対する抗けいれん薬として有望である可能性が示唆された。

- Gil-Nagel A, Sullivan J, Ceulemans B, et al. Treatment with fenfluramine in patients with Dravet syndrome has no long-term effects on weight and growth. Epilepsy & Behavior. 2021;122:108212.

  Gil-Nagel らは、fenfluramine の長期投与による効果を報告した。この論文では、Dravet 症候群の患者に対して fenfluramine を 12 ヵ月以上又は 24 ヵ月以上投与したときの体重及び成長に対する影響を分析し、Dravet 症候群患者のヒストリカルデータ（成長曲線）と比較した。fenfluramine を 12 ヵ月以上又は 24 ヵ月以上投与したときの身長及び体重の標準スコア（z スコア）との比較により、Dravet 症候群患者の成長に及ぼす fenfluramine の影響はわずかであると結論付けられた。身長と体重の標準スコアの変化は、Dravet 症候群患者について公表されている報告と一致していた。

- Millett D., Pach S. Fenfluramine in the successful treatment of super-refractory status epilepticus in a patient with Dravet syndrome. Epilepsy Behav Rep. 2021;16:100461.

  本症例報告では、Dravet 症候群患者（20 歳の女性）の難治性てんかん重積状態（refractory status epilepticus）に対して fenfluramine の投与が有効であったことが報告された。この患者では以前から複数回の難治性てんかん重積状態の発作が認められており、2018 年 11 月に難治性てんかん重積状態を発現したため来院した。ペントバルビタール及びケタミンを含む麻酔薬により 5 週間持続的投与したが効果がなかったため、fenfluramine を投与する緊急承認を FDA に要請し承認された。fenfluramine 0.4mg/kg/日を 1 週間投与したが効果がなかったので、fenfluramine の用量を 0.7mg/kg/日まで漸増した結果、1 週間後に発作は消失した。更に 1 週間後、発作が認められなかったので、すべての麻酔薬の投与を中止した。fenfluramine の追加投与を継続した結果、難治性てんかん重積状態の発作は認められず、強直間代発作が 90%以上減少した。この症例報告は、fenfluramine が難治性てんかん重積状態の再発を予防し、Dravet 症候群患者での難治性てんかん重積状態をコントロールできる可能性を示した。

- Patel M., Daboul J, Iftikhar S, et al. Weight Loss Supplement-Induced Pulmonary Hypertension: A Decades Delayed Presentation of Fenfluramine-Phentermine. Am J Ther. 2021. Epub ahead of print.

  この症例報告では、1980 年代に遠隔地で fen-phen の使用歴があり、その後 30 年以上経過してから重度の肺高血圧症（pulmonary hypertension）を発症した 69 歳の患者について考察されていた。最新の右心カテーテル検査で重度の肺高血圧症と診断された（右房圧 18、右室圧 90/21、肺毛細血管楔入圧 12、肺動脈圧 89/32、心拍出量 7、心係数 3.7）。心エコー検査では、左室駆出率が 60%～65%、右室収縮期圧は 75～80mmHg、重度の右房及び右室の拡張と収縮機能の低下、並びに重度の三尖弁逆流が認められた。肺高血圧症の臨床分類に基づいて、病因として肺高血圧症は除外された。結合組織及び自己免疫疾患に対するリウマチ学的評価では特記すべきものはなかった。当該患者は、ヒト免疫不全ウイルス、門脈圧亢進症、先天性心疾患、住血吸虫症、及び慢性溶血性貧血の検査で陰性であった。診断されてから 7 年間に多数回の右心カテーテル検査を行い、15mmHg 未満の肺毛細血管楔入圧が認められたが、心筋症及び機能的に重要な左心弁膜疾患の所見は認められなかった。肺機能検査及び睡眠検査では、閉塞性及び拘束性肺疾患について特記すべきものは認められなかった。継続的な高所への曝露はなかった。患者は換気血流スキャンも受けており、これは慢性肺血栓塞栓症のために顕著ではなかった。精査の結果、骨髄増殖性疾患及びサルコイドーシス、リンパ管平滑筋腫症、神経線維腫症、その他の代謝性疾患等の全身性疾患についても否定的であった。肝炎パネル、Epstein-Barr virus、サイトメガロウイルス、結核、ムンプス、風疹、及び水痘検査でも陰性であった。最終的に患者はショックのため集中治療室に入院し、診断から 7

年後に心肺合併症により死亡した。この米国からの自発報告は Case ID 2021ZX000401 として報告された。

［申請者コメント：1980 年代に肥満治療のために fenfluramine-phentermine（fen-phen）配合剤が投与された患者で、投与後 30 年以上経過してから肺高血圧症を発症した症例である。当該症例については因果関係のエビデンスが不足していると評価した。Zogenix 社（現 UCB 社）は、2020 年以前は fenfluramine を販売していない。］

Zogenix 社（現 UCB 社）は、fenfluramine 及び dexfenfluramine による弁膜症に関連するすべての非臨床試験のレビューを委託した（Norris 2018）。本報告では in vivo の動物試験により薬物誘発性の弁疾患のモデルが示されているが説得力に欠けており、基本的なメカニズムを理解するのは困難であると結論付けられた。Ennezat の症例報告（Ennezat 2021）では、1 例で fenfluramine の投与中止 30 年後に僧帽弁狭窄を発現したことが報告されている。fenfluramine は狭窄性弁病変を起こさないことに注意が必要である。別の症例報告（Sarkar 2020）では、延髄吻側腹外側野の神経血管性の圧縮により、神経原性の動脈高血圧症が認められたと結論づけている。

6. ベネフィットとリスクに関する結論

6.1 治療の背景

6.1.1 疾患又は症状

LGS は、小児期の早期に発症し、青年期から成人期にかけて持続する重度かつ複雑な発達性てんかん性脳症（Arzimanoglou 2009、Gastaut 1966）である。その病因は多岐にわたり、病因を特定できる場合（遺伝的、構造的、代謝的、感染的、免疫的）と特定できない場合（Asadi-Pooya 2018、Scheffer 2017）がある。

LGS は、多剤抵抗性の発作型であり、遅棘徐波や突発性の速波（速律動）等、脳波の異常所見の出現を特徴とする。知的障害、行動障害、及び精神障害を伴うことが多く、これらの障害には多くの因子が関与している。更に、LGS の長期予後は不良である。言語機能に影響を受けることが多く、重度の行動障害がほぼ常に認められ、発作が完全に消失することは稀であり、心理的及び精神的な障害は時間とともに悪化する傾向がある（Hancock 2013）。LGS は、社会への適応及び介護に関する懸念に加えて、一般の精神科医又は小児精神科医、並びにてんかんの専門家にとって最も対処が難しいてんかん性疾患の一つである（Arzimanoglou 2009）。LGS 患者では、SUDEP のリスクが高く、その主要な危険因子はコントロール不良の GTC 及び夜間発作の頻発である（Harden 2017、Sveinsson 2020、Wicker 2021）。

6.1.2 現行の治療

現在、日本では、LGS に対してラモトリギン及びルフィナミドの使用が承認されている。米国では、LGS に対して 8 種類の抗てんかん薬（フェルバメート、トピラマート、ラモトリギン、ルフィナミド、クロナゼパム、クロバザム、カンナビジオール、及び fenfluramine）の使用が承認されている。欧州では、上記に加えて更に 2 種類の抗てんかん薬（バルプロ酸及びニトラゼパム）の使用が承認されている。LGS では他の薬剤（ベンゾジアゼピン、ゾニサミド）が処方されることもある。一方、LGS に対してカルバマゼピン、オクスカルバゼピン、エスリカルバゼピン、チアガビン、又はフェニトインを投与することにより、ミオクロニー成分を含む転倒発作を悪化させる可能性があるため、注意が必要である（Cross 2017）。

LGS 患者ではさまざまな発作型を発現することから、治療が難しいことが知られており（Arzimanoglou 2009、Cross 2017）、LGS の発作に対して十分にコントロールできていないことが多い（Fitzgerald 2021）。発作の頻度を減らすために、通常は個別のレジメンによる多剤併用療法が必要となる。多剤併用療法にもかかわらず、多くの患者で発達及び日常行動を妨げる発作が継続しており、多くの患者でこれらのてんかんに対する治療薬に関連する有害事象が発現する。発作を減少できたとしても、頻繁に生じる転倒、損傷、及び認知機能障害は LGS 患者の QOL を低下させることになる。多剤併用療法では、作用機序が異なり、相互作用が最も少ない薬物の併用が推奨される。

LGS 患者における発作のコントロールと忍容性を最適化して、望ましくない副作用を回避するためにも、他の薬剤及び治療法と併用できる新しい作用機序を有する薬剤が求められており、通常 LGS 患者の予後が不良であるという状況下で、医師及び家族が必要としている治療の選択肢及び治療最適化の可能性を提供することが期待できる。

6.2 ベネフィット

第 4 項に記載したとおり、LGS に伴う発作の治療における ZX008 の有効性は、2～35 歳の LGS 患者を対象とした適切に管理された多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、第 III 相試験である ZX008-1601 試験パート 1 で示された。後続の非盲検継続試験である ZX008-1601 試験パート 2 では、効果及び忍容性の減弱を示すエビデンスはなく、この対象集団での ZX008 の長期投与時の有効性が示された。

ZX008-1601 試験パート 1（ピボタル試験）コホート A の被験者では、過去に使用した抗てんかん薬の薬剤数は中央値で 7 剤（範囲：1～20 剤）、併用された抗てんかん薬の薬剤数は中央値で 3 剤であった。パート 1 コホート B の被験者では、過去に使用した抗てんかん薬の薬剤数は中央値で 8 剤（範囲：1～14 剤）、併用された抗てんかん薬の薬剤数は中央値で 3 剤であった。これらは、両コホートの試験対象集団が難治性であることを示している。パート 1 コホート A のベースラインでは、数例の転倒発作頻度が非常に高く、28 日間あたりの転倒発作回数（以下、転倒発作頻度）が最も高かった被験者では 2943 回であった（中央値：ZX008 0.8mg/kg/日群で 83 回、0.2mg/kg/日群で 85 回、プラセボ群で 53 回）。パート 1 コホート B のベースラインでは、転倒発作頻度（中央値）は ZX008 0.8mg/kg/日群で 58 回、0.2mg/kg/日群で 44 回、プラセボ群で 53 回であった。

この治療抵抗性の高い被験者集団におけるパート 1 コホート A（263 例）を対象として、他の抗てんかん薬（1 剤以上の抗てんかん薬は変更しないよう規定）併用下で ZX008 を投与して、転倒発作頻度のベースラインからの変化（減少）率を ZX008 0.8mg/kg/日群とプラセボ群で比較した結果、プラセボ群に対する ZX008 0.8mg/kg/日群の統計学的に有意かつ臨床的に意味のある効果が認められた（p=0.0013）。

ZX008 0.8mg/kg/日群における T+M 期（14 週間）の転倒発作頻度のベースラインからの変化率（中央値）は−26.5%であったのに対し、プラセボ群では−7.6%であった。HL 法を用いて推定した ZX008 0.8mg/kg/日群とプラセボ群との転倒発作頻度のベースラインからの変化率（中央値）の差は−19.9 パーセンテージポイントであった。ZX008 0.2mg/kg/日群における T+M 期の転倒発作頻度のベースラインからの変化率（中央値）は−14.2%であり、プラセボ群との差（ZX008 0.2mg/kg/日群−プラセボ群）の中央値は−10.5 パーセンテージポイントと推定された。ZX008 0.2mg/kg/日群の変化率にプラセボ群に対する名目上の有意差はなかった（p=0.0939）。

転倒発作頻度の減少を ZX008 の 2 用量間で比較した結果、転倒発作頻度に対する ZX008 の効果に用量反応性が認められた。ZX008 群での転倒発作頻度の減少は、漸増期の最初の週（Week 2）から認められ、T+M 期を通して持続した（図 4-1）。

パート 1 コホート A の部分集団解析の結果、いずれの部分集団（年齢別、性別、体重別、人種別、地域別）でもプラセボ群と比較して ZX008 0.8mg/kg/日群で転倒発作頻度のベースラインからの変化（減少）率が数値的に大きかった。過去に使用した抗てんかん薬の薬剤数が多いほど、プラセボ群に対する ZX008 群の転倒発作頻度の変化（減少）率の差は全体的に大きくなったが、併用された抗てんかん薬の薬剤数については明確な傾向は認められなかった。プラセボ群に対する ZX008 群の転倒発作頻度の変化（減少）率の差は、ベースラインの転倒発作頻度が中頻度又は高頻度の被験者と比較して低頻度（2～43 回）の被験者で最大であった。

パート 1 コホート B（33 例）では、転倒発作頻度のベースラインからの変化（減少）率（中央値）は、プラセボ群（−17.9%）と比較して、ZX008 0.8mg/kg/日群（−34.5%）で数値的に大きかった（p=0.2203、ノンパラメトリック ANCOVA）。HL 法を用いて推定した両群の転倒発作頻度のベ

ースラインからの変化（減少）率（中央値）の差（ZX008 0.8mg/kg/日群−プラセボ群）は−20.21 パーセンテージポイント（95% CI：−50.86～17.54 パーセンテージポイント）であった。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（減少）率（中央値）は、ZX008 0.2mg/kg/日群で−14.1%であった（p=0.8144）。HL 法を用いて推定した両群の転倒発作頻度のベースラインからの変化（減少）率（中央値）の差（ZX008 0.2mg/kg/日群−プラセボ群）は−5.73 パーセンテージポイント（95% CI：−41.61～40.06 パーセンテージポイント）であった。

ZX008 0.8mg/kg/日群での転倒発作頻度の変化（減少）率は、T+M 期を通して経時的に大きくなり、その効果は Week 14 で最も大きくなった（図 4-3）。

パート 1 コホート B の部分集団解析の結果、性別及び体重別のいずれの部分集団でもプラセボ群と比較して ZX008 0.8mg/kg/日群で転倒発作頻度のベースラインからの変化（減少）率がが数値的に大きかった。小児（2～18 歳未満）及び成人（18 歳以上）の被験者ではいずれも、ZX008 の投与により転倒発作頻度が減少した。治療効果はベースラインの転倒発作頻度が低頻度又は中頻度の被験者と比較して高頻度（66～337 回）の被験者で ZX008 0.8mg/kg/日群とプラセボ群の差が最も大きかった。

ZX008-1601 試験パート 1 コホート A の ZX008 0.8mg/kg/日群で認められた転倒発作頻度の統計学的に有意な減少は、ZX008 0.2～0.8mg/kg/日を投与した非盲検継続試験である ZX008-1601 試験パート 2 コホート A で 1 年以上持続した。非盲検継続投与期の全期間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（減少）率（中央値）は−28.6%（p<0.0001）であり、パート 1 の ZX008 0.8mg/kg/日群で報告された結果と同程度であった。

ZX008-1601 試験パート 2 コホート A では可変用量で ZX008 を投与したため、忍容性と安全性のバランスをとりながら、有効性を最大化することが可能であった。個々の被験者の ZX008 の至適用量は、検討した用量の全範囲（すなわち、0.2～0.8mg/kg/日）にわたっていたが、大部分の被験者で 0.4mg/kg/日（平均 1 日用量）以上に漸増されていた。パート 1 コホート A と同様に、転倒発作頻度のパート 1 ベースラインからの減少率に用量反応性が認められ、平均 1 日用量 0<～0.4mg/kg/日未満（−17.3%）と比較して 0.4～0.6mg/kg/日未満（−31.3%）及び 0.6mg/kg/日以上（−37.6%）で転倒発作頻度の減少率が大きかった。

転倒発作頻度のパート 1 ベースラインからの変化（減少）率（中央値）は、小児（2～18 歳未満）及び成人（18～35 歳）、並びに体重 37.5kg 以上及び体重 37.5kg 未満のいずれの部分集団でも統計学的に有意であった。

転倒発作頻度の減少は Month 1 までに認められ、1 年間の非盲検継続投与期を通して維持され、転倒発作頻度の経時的な改善が継続した（図 4-8）。

ZX008-1601 試験パート 1 コホート B で認められた転倒発作頻度の減少は、非盲検継続試験である ZX008-1601 試験パート 2（0.2～0.8mg/kg/日の可変用量で ZX008 を投与）で 1 年間以上持続した。非盲検継続投与期の Month 12 までの転倒発作頻度のパート 1 ベースラインからの変化率（中央値）は−43.25%であった（p<0.0001）。

ZX008-1601 試験パート 2 コホート B では可変用量で ZX008 を投与したため、忍容性と安全性のバランスをとりながら、有効性を最大化することが可能であった。個々の被験者の ZX008 の至適用量は、検討した用量の全範囲（すなわち、0.2～0.8mg/kg/日）にわたっていた。大部分の被験者で漸増されていたが、平均 1 日用量は 0<～0.4mg/kg/日未満が最も多く、0.6mg/kg/日以上に漸増した被験者は 2 例のみであった。平均 1 日用量 0<～0.4mg/kg/日未満（−41.24%）と比較して、0.4～

0.6mg/kg/日未満（−50.30%）及び 0.6mg/kg/日以上（−48.05%）で転倒発作頻度の減少率が大きく、転倒発作頻度のパート 1 ベースラインからの減少率にわずかな用量反応性が認められた。

転倒発作頻度のパート 1 ベースラインからの減少率（中央値）は、小児（2〜18 歳未満）及び成人（18〜35 歳）、並びに体重 37.5kg 以上のいずれの部分集団でも統計学的に有意であった。

転倒発作頻度の減少は Month 1 までに認められ、1 年間の非盲検継続投与期を通して維持され、転倒発作頻度の経時的な改善が継続した（図 4-9）。

二重盲検試験である ZX008-1601 試験の主要評価項目及び主な副次評価項目の結果、並びにその他の臨床的に意味のあるデータの概要を表 6-1（パート 1 コホート A）及び表 6-2（パート 1 コホート B）に示した。

表 6-1 に示すように、パート 1 コホート A では、1 番目の主な副次評価項目［T+M 期における転倒発作頻度がベースラインから 50%以上減少した被験者の割合（50%レスポンダー率）］でも、プラセボ群と比較して ZX008 0.8mg/kg/日群で統計学的に有意なベネフィットが示された（p=0.0150）。同様に、ZX008 0.2mg/kg/日群でも 50%レスポンダー率がプラセボ群と比較して名目上有意に高かった。また、パート 1 コホート B でも、50%レスポンダー率がプラセボ群と比較して ZX008 0.8mg/kg/日群及び 0.2mg/kg/日群のいずれでも数値的に高い傾向が認められた。

更に、T+M 期における転倒発作頻度がベースラインから 75%以上減少した被験者の割合（75%レスポンダー率）についても検討し、パート 1 コホート A ではプラセボ群と比較して両 ZX008 群の 75%レスポンダー率が数値的に高かったが、統計学的な有意差はなかった（Module 2.7.3.3.2.1.2.1）。ZX008 0.8mg/kg/日群及び ZX008 0.2mg/kg/日群の奏効率（50%及び 75%レスポンダー率）は同程度であったが、ZX008 0.8mg/kg/日群の方が全般的に治療に対する反応の信頼性が高く、ZX008 0.2mg/kg/日群では反応のばらつきがより多く認められた。転倒発作頻度がベースラインから悪化（増加）した又は変化がなかった被験者の割合は、プラセボ群と比較して、ZX008 0.8mg/kg/日群では統計学的に有意に低かったが（p=0.0229）、ZX008 0.2mg/kg/日群では同程度であった（p=0.7411）。このことは、医学的な結果に重要な違いをもたらす可能性がある。

表 6-1 有効性の主要評価項目及び主な副次評価項目、並びにその他の臨床的に意味のあるデータ（ZX008-1601 試験パート 1 コホート A－mITT 集団）

	Placebo (N=87)	**ZX008 0.2 mg/kg/day (N=89)**	**ZX008 0.8 mg/kg/day (N=87)**
Primary and Key Secondary Endpoints: Percentage Change from BL in DSF during T+M			
DSF BL Summary Statistics [a]			
Mean (SD)	164.37 (309.801)	223.00 (435.498)	194.99 (308.894)
Median	53.00	85.00	83.00
Min, Max	2.0, 1761.0	4.1, 2943.0	6.5, 1803.0
DSF T+M Summary Statistics [a]			
Mean (SD)	145.20 (263.158)	247.30 (608.984)	162.60 (285.294)
Median	46.85	61.82	54.57
Min, Max	0.0, 1683.8	0.0, 5110.9	0.3, 1562.0
DSF Percentage change from BL during T+M [a]			
Mean (SD)	4.57 (85.948)	33.69 (363.836)	−21.11 (59.610)
Median	−7.59	−14.16	−26.49
Min, Max	−100.0, 557.1	−100.0, 3307.3	−95.2, 402.1
Nonparametric Model [b]			
p-value for comparison with placebo	—	0.0939	0.0013
HL Estimate for Median Difference (A-P)			
Estimate (Std Err)	—	−10.50 (7.391)	−19.88 (5.684)
95% CI	—	−24.99, 3.99	−31.02, −8.74
Key Secondary Endpoints: Percentage of Subjects with ≥ 50% Reduction from BL in DSF (50% Responder Rate) During T+M			
≥ 50% reduction in DSF, n (%)	9 (10.3)	25 (28.1)	22 (25.3)
Odds ratio (95% CI)	—	3.30 (1.43, 7.59)	2.87 (1.23, 6.70)
p-value for comparison with placebo [c]	—	0.0051*	0.0150
Key Secondary Endpoints: Percentage of Subjects with Improvement [d] on CGI-I, Investigator Rating at Visit 12			
Subjects with score 1, 2, or 3, n (%)	27 (33.8)	38 (44.7)	39 (48.8)
Odds ratio vs placebo (95% CI) [e]	—	1.58 (0.84, 2.97)	1.86 (0.98, 3.52)
p-value vs placebo [f]	—	0.1565	0.0567
Clinically Relevant Additional Data:			
Percentage of Subjects with Clinically Meaningful Improvement [g] on CGI-I, Investigator Rating at Visit 12			
Subjects with score 1 or 2, n (%)	5 (6.3)	17 (20.0)	21 (26.3)
Odds ratio vs. placebo (95% CI) [e]	—	3.73 (1.31, 10.65)	5.30 (1.89, 14.87)
p-value vs placebo [f]	—	0.0100	0.0007

	Placebo (N=87)	ZX008 0.2 mg/kg/day (N=89)	ZX008 0.8 mg/kg/day (N=87)
Percentage of Subjects with Improvement [d] on CGI-I, Parent/Caregiver Rating at Visit 12			
Subjects with score 1, 2, or 3, n (%)	30 (37.0)	37 (43.5)	49 (61.3)
Odds ratio vs placebo (95% CI) [e]		1.31 (0.70, 2.44)	2.68 (1.42, 5.07)
p-value vs placebo [f]		0.3960	0.0023
Percentage of Subjects with Clinically Meaningful Improvement [g] on CGI-I, Parent/Caregiver Rating at Visit 12			
Subjects with score 1 or 2, n (%)	4 (4.9)	23 (27.1)	27 (33.8)
Odds ratio vs. placebo (95% CI) [e]	—	7.26 (2.39, 22.03)	9.96 (3.29, 30.17)
p-value vs placebo [f]	—	<0.0001	<0.0001

ANCOVA = analysis of covariance; A-P = active group–placebo group; BL = Baseline Period; CGI-I = Clinical Global Impression-Improvement; CI = confidence interval; DSF = drop seizure frequency per 28 days; HL = Hodges-Lehmann; Max = maximum; Min = minimum; mITT = Modified Intent-to-Treat; SD = standard deviation; Std Err = standard error; T+M = Titration + Maintenance Periods

* Although nominally significant, this p-value was not of statistical significance due to the serial gatekeeper strategy employed to maintain the Type 1 error rate at $\alpha = 0.05$.

[a] BL, T+M, and percentage change from BL in T+M values for seizure frequency per 28 days are presented in original scale.

[b] Based on a nonparametric ANCOVA model with treatment group (3 levels) and weight strata (< 37.5 kg, ≥ 37.5 kg) as factors, rank of BL seizure frequency as a covariate, and rank of percentage change from BL in seizure frequency during treatment (T+M) as response.

[c] Based on a logistic regression model that included a categorical response variable (achieved percentage point reduction, yes or no), weight group strata (< 37.5 kg, ≥ 37.5 kg), and Baseline DSF as a covariate.

[d] Minimally, much, or very much improved

[e] Estimated Cochran-Mantel-Haenszel odds ratio adjusting for weight strata

[f] Based on a Cochran-Mantel-Haenszel test comparing active treatment with placebo, after adjusting for weight strata

[g] Much or very much improved

Source: 1601 Part 1 Cohort A CSR Table 21, Table 33, Table 34, and Table 46

表 6-2　有効性の主要評価項目及び主な副次評価項目、並びにその他の臨床的に意味のあるデータ（ZX008-1601 試験パート 1 コホート B – mITT 集団）

	Placebo (N=11)	ZX008 0.2 mg/kg/day (N=11)	ZX008 0.8 mg/kg/day (N=11)
Primary Efficacy Endpoint			
Median percentage change from BL in DSF during T+M	–17.89	−14.12	–34.52
Key Secondary Efficacy Endpoints			
Percentage of subjects with ≥ 50% reduction from BL in DSF during T+M, n (%)	1 (9.1)	4 (36.4)	4 (36.4)
Percentage of subjects with improvement [a] on CGI-I, Investigator rating at Visit 12, n (%)	1 (9.1)	5 (45.5)	8 (72.7)
Clinically Relevant Additional Data			
Percentage of subjects with clinically meaningful improvement [b] on CGI-I, Investigator rating at Visit 12, n (%)	1 (9.1)	3 (27.3)	4 (36.4)
Percentage of subjects with improvement [a] on CGI-I, Parent/Caregiver rating at Visit 12, n (%)	3 (27.3)	5 (45.5)	8 (72.7)
Percentage of subjects with clinically meaningful improvement [b] on CGI-I, Parent/Caregiver rating at Visit 12, n (%)	1 (9.1)	2 (18.2)	4 (36.4)

BL = Baseline Period; CGI-I = Clinical Global Impression – Improvement; DSF = drop seizure frequency; mITT = Modified Intent-to-Treat; T+M = Titration + Maintenance Periods
[a] Improvement = minimally, much, or very much improved
[b] Clinically meaningful improvement = much improved or very much improved
Source: 1601 Part 1 Cohort B CSR Table 14.2.1.1.1.2, Table 14.2.1.4.1.2, Table 14.2.2.1.1.2, and Table 14.2.7.1.2

ZX008-1601 試験パート 1 コホート A のベースライン期で個々の被験者によく認められた転倒発作の発作型は、強直発作、GTC、及び脱力発作であった（Module 2.7.3.3.2.1.1.2.3）。5 種類の転倒発作の発作型（GTC、SGTC、強直発作、脱力発作、及び強直／脱力発作）別に 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（中央値）を解析した結果、ZX008 0.8mg/kg/日群では、いずれの発作型でもベースラインからの悪化はなく、プラセボ群よりも悪い結果もなかった［転倒発作頻度のベースラインからの変化率（中央値）は、プラセボ群と比較して ZX008 0.8mg/kg/日群で同程度又は同程度以上であった］。この結果から、ZX008-1601 試験パート 1 コホート A の結果が良好であることが支持された。特に GTC は、外傷発現及び入院頻度の上昇に関連しており、SUDEP の主要な危険因子である。SUDEP のリスクは GTC の発現頻度の上昇に関連して高くなることが報告されている（Harden 2017、Sveinsson 2020、Wicker 2021）。パート 1 コホート A では、転倒発作頻度のベースラインからの変化（減少）率で、両 ZX008 群とプラセボ群との差が最も大きかった発作型は GTC であり（減少率に 50%を超える差が認められた：p≤0.0005）、ZX008 の転倒発作頻度の減少効果について臨床的な重要性が示された。パート 1 コホート B では、ベースライン期に GTC が各投与群で 2 例以上に認められた（プラセボ群 2 例、ZX008 0.2mg/kg/日群 3 例、及び ZX008 0.8mg/kg/日群 3 例）。T+M 期における GTC 頻度のベースラインからの変化（減少）率（中央値）は、両 ZX008 群ともプラセボ群より数値的に大きかった。前述

したように、GTC は、外傷発現及び入院頻度の上昇に関連しており、SUDEP の主要な危険因子であることから（Harden 2017、Sveinsson 2020、Wicker 2021）、ZX008 の GTC 頻度の減少効果は臨床的に重要である。

CGI-I は、発作の減少、安全性及び忍容性、並びに発作以外の転帰を考慮して、薬物治療に対する被験者の状態の変化を総合的に評価することができる。パート 1 コホート A 及びコホート B の維持期終了又は早期中止時来院時点で治験責任医師並びに親又は介護者が評価した CGI-I の結果に基づくベースラインからの臨床的に意味のあるより高度な改善（中等度改善又は著明改善）が認められた被験者の割合は、いずれの評価者でもプラセボ群と比較して両 ZX008 群で高かった（コホート A では統計学的な有意差あり、コホート B では統計学的な有意差なし）。また、治験責任医師が評価した CGI-I の結果に基づくベースラインからの改善（軽度改善、中等度改善、又は著明改善）が認められた被験者の割合は、プラセボ群と比較して両 ZX008 群で高かった（コホート A では ZX008 0.8mg/kg/日群で統計学的な有意差なし、ZX008 0.2mg/kg/日群で名目上の有意差なし、コホート B では両 ZX008 群で統計学的な有意差あり）。パート 1 コホート A の ZX008 0.8mg/kg/日群ではわずかな差で統計学的な有意差はなかった（p=0.0567）。主な副次評価項目であったこの CGI-I の結果がコホート A の階層的な統計学的検定結果全体に及ぼす影響については、第 4.5 項に示したとおりである。親又は介護者が評価した CGI-I の結果は、その他の副次評価項目として評価した。パート 1 コホート A の維持期終了又は早期中止時来院時点で親又は介護者が評価した CGI-I の結果に基づくベースラインからの改善（軽度改善、中等度改善、又は著明改善）が認められた被験者の割合は、プラセボ群と比較して両 ZX008 群で高く、ZX008 0.8mg/kg/日群では統計学的な有意差が認められた（p=0.0023）。以上のことから、ZX008 群で認められた転倒発作頻度の減少は、臨床的に意味のある臨床状態の改善と関連することが示唆された。これらの臨床的に意味のある臨床状態の改善は、パート 2 コホート A の非盲検継続投与期を通して持続し、治験責任医師並びに親又は介護者が評価した CGI-I に基づく臨床的に意味のあるより高度な改善（中等度改善又は著明改善）が認められた被験者の割合は、それぞれ 37.6%及び 35.2%であった。同様に、パート 2 コホート B でも治験責任医師並びに親又は介護者が評価した CGI-I に基づく臨床的に意味のあるより高度な改善が認められた被験者の割合は、それぞれ 37.5%及び 28.1%であった。

Module 2.7.2.3.5.1 で考察したように、曝露量と転倒発作頻度のベースラインからの変化率との潜在的な関連性を解析した。両 ZX008 群で fenfluramine + norfenfluramine の曝露量が高い被験者ほど転倒発作頻度のベースラインからの減少に改善が得られる可能性が高かった。しかし、ZX008-1601 試験で曝露量が比較的低かった ZX008 0.2mg/kg/日を投与された被験者の多くでも、転倒発作頻度に減少が認められた。これらのデータは、ZX008 の投与を 0.2mg/kg/日の用量で開始し、個々の反応に基づいて 0.8mg/kg/日までの維持用量まで漸増するという ZX008 の投与レジメンを支持するものである。

以上より、本申請で示した ZX008 の有効性データ（転倒発頻度の減少及び被験者の全般的な臨床症状の改善）から、2 歳以上の LGS 患者のてんかん発作に対する治療薬としての ZX008 の持続的かつ臨床的に意味のある有効性が強く裏付けられた。これらの ZX008 の有効性データは、複数の治療選択肢が承認されているにもかかわらず、発作を十分にコントロールできない、小児期に発症する重度の発達性てんかん性脳症の患者に対して、価値のある重要な新しい治療選択肢を提供できることを示している。

試験デザインの考察

ZX008-1601 試験では、申請予定の適応症の患者集団を代表する被験者を組み入れた。本試験は、米国、欧州、カナダ、オーストラリア、日本の被験者を含む全世界で実施された。ZX008-1601 試験パート 1 でのスクリーニング時の年齢は 2～35 歳であった。

ZX008-1601 試験は、EMA の「Guideline on Clinical Investigations of Medicinal Products in the Treatment of Epileptic Disorders」（EMA 2010）に準拠してデザインされた。個別の試験デザインの特徴（多くはこの対象集団に対する臨床試験で標準とされている）については、Module 2.7.3 に示した。この患者集団に対して単一のプラセボ対照群を設定する試験デザインは倫理的ではないため、既に 1 剤以上の抗てんかん薬を使用している被験者を対象に、ZX008 の併用療法としての評価ができるようにデザインされた。ZX008-1601 試験の有効性の主要評価項目は転倒発作頻度のベースラインからの変化率であり、特注の電子日誌（CFR 21 Part 11 に準拠）に親又は介護者が毎日入力した発作の記録に基づいて評価した。ZX008-1601 試験パート 2 コホート B では、電子日誌を用いて Month 12 までの発作情報を記録した。電子日誌の使用により、他の既承認の市販されている抗てんかん薬に対して標準的に使用されている紙の日誌と比較して、データ入力及びデータ変更のトレーサビリティが向上した。また、ZX008-1601 試験では、多国籍の臨床試験で生じるばらつきを低減できるよう発作型分類を独立して評価するために、てんかん専門医から成る独立集団である ESC を設置した。

ZX008-1601 試験パート 1 の試験デザインは、現在抗てんかん薬を評価する臨床試験に組み込まれている標準的なプラセボ対照試験デザインに従った。プラセボ対照により、ZX008 の併用が他の抗てんかん薬（標準治療）を上回る効果を示すことが推定できた。

本試験の対象集団と LGS 患者集団との関連性

LGS における発作は、さまざまな作用機序を有する複数の治療選択肢があるにもかかわらず、難治性であることで有名である。随伴する発達障害及び運動障害に対して有効な特定の薬剤は知られていない。ZX008-1601 試験パート 1 では、すべての被験者は標準的な抗てんかん治療を受けていることが求められ、試験登録時には個々の標準治療は安定していたが、それでも 4 週間のベースライン期間に 8 回以上（無作為化基準）の転倒発作が認められていた。注目すべきことに、本試験は予定されていたスケジュールよりも早く目標被験者数に達した。このことは現在承認されている治療選択肢では、LGS 患者集団のニーズを十分に満たしきれていないことを示唆している可能性がある。ZX008-1601 試験パート 1 コホート A 及びコホート B のいずれでも、併用された抗てんかん薬の薬剤数（中央値）は 3 剤であった。併用された抗てんかん薬で多かった薬剤は、コホート A でバルプロ酸（55.9%）、クロバザム（45.2%）、及びラモトリギン（33.5%）、コホート B でバルプロ酸（81.8%）、ラモトリギン（42.4%）、及びルフィナミド（39.4%）であった。過去に使用した抗てんかん薬の薬剤数（中央値）はパート 1 コホート A で 7 剤、パート 1 コホート B で 8 剤であったことから、本試験では、LGS 患者集団の中でも治療抵抗性の高い患者が多く含まれている可能性が高い。興味深いことに、パート 1 コホート A では、過去に使用した抗てんかん薬の薬剤数が少ない被験者と比較して、過去に 4 剤以上の抗てんかん薬を使用した被験者で ZX008 0.8mg/kg/日の効果が大きかった。多くの種類の抗てんかん薬が投与されてきた LGS 患者にとって、新規の作用機序を有する ZX008 は独自のベネフィットを提供していると考えられる。

投与群別の有効性を評価するときに、ZX008 の最大用量を 30mg/日とした妥当性が説明できるように、無作為化は体重（37.5kg 未満、37.5kg 以上）で層別化した。いずれの被験者集団でも

ZX008 の用量の上限に関係なく転倒発作頻度の減少が認められたが、ZX008 群とプラセボ群との差は体重 37.5kg 未満の被験者集団と比較して体重 37.5kg 以上の被験者集団で数値的に大きかった。なお、37.5kg 以上の被験者集団には、本試験に登録されたほとんどの成人被験者が含まれていた。

プラセボ群と比較した ZX008 群の反応は、男性と女性、白人と白人以外、北米、欧州、オーストラリア、及び日本の被験者の間でほぼ同じであった。

本試験のコホート A に登録された被験者は小児が約 70%、成人が約 30%であったのに対して、コホート B では約半数ずつであった。パート 1 コホート A では、転倒発作頻度のベースラインからの変化（減少）率（中央値）は、無作為化された投与群に関係なく小児よりも成人の方が大きかった。しかし、小児及び成人のいずれについても、変化（減少）率はプラセボ群と比較して ZX008 0.8mg/kg/日群で数値的に大きく、その差は両年齢区分で数値的に同程度であった。コホート A 及びコホート B の被験者の 30%～50%が成人であり、その多くが体重 37.5kg 以上であったことから、試験計画で定められた用量［ZX008 0.2～0.8mg/kg/日（最大用量 30mg/日）］で、成人の LGS 患者は小児患者と同程度又は同程度以上に反応すると考えられた。体重 37.5kg 以上で ZX008 0.8mg/kg/日未満（最大用量 30mg/日）が投与された被験者でも、転倒発作頻度の顕著で持続的な減少を達成できた。

6.3 リスク

ZX008 は忍容性が良好であり、ZX008 臨床開発プログラムで投与される 30mg/日までの用量で許容可能な安全性プロファイルを示した。Module 2.7.4 で示したように、パート 2 コホート A の被験者 195 例では ZX008 が 6 ヵ月間以上投与され、そのうち 150 例では ZX008 が 12 ヵ月間以上投与され、ZX008 の曝露期間は全体で 19～542 日間であった。パート 2 コホート B では、28 例に ZX008 が 6 ヵ月間以上投与され、そのうち 25 例では ZX008 が 12 ヵ月間以上投与され、ZX008 の曝露期間は全体で 41～1078 日であった。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 の臨床開発プログラムでは、心臓弁膜症及び肺動脈性肺高血圧症を監視するために二次元心エコー検査を用いた集中的な心血管系のモニタリングを行った。臨床開発プログラムの期間中のいかなる時点でも心臓弁膜症及び肺動脈性肺高血圧症を発症した被験者は認められなかった。このリスクについては第 6.3.2 項で示した。

6.3.1 臨床的安全性の概要

二重盲検試験及び非盲検継続投与試験で報告されたほとんどの TEAE は、てんかん領域で見られる他の薬剤、fenfluramine に関連する既知の有害事象（食欲不振、体重減少、嗜眠、傾眠、疲労等）と共通している。これらの一般的な有害事象は、これらの患者集団に処方された他の多くの抗てんかん薬との関連性から、既に日常診療でモニタリングされていることが多い。

二重盲検試験である ZX008-1601 試験のパート 1（コホート A 及びコホート B）で共通してよくみられた TEAE（いずれかの投与群で 10%以上）は、食欲減退、傾眠、及び下痢であった。その他にパート 1 コホート A では、疲労、嘔吐、及び発熱、パート 1 コホート B では体重減少及び上咽頭炎も報告された。パート 1 コホート A では、ZX008 群で最もよくみられた TEAE は食欲減退であり、プラセボ群で最もよくみられた TEAE は食欲減退及び発熱であった。TEAE の発現割合がプラセボ群と比較して ZX008 群の方が 10%を超えて高かった事象は食欲減退だけであった。パート 1 コホート B では、ZX008 群で最もよくみられた TEAE は傾眠であった。TEAE の発現割合がプラ

セボ群と比較して ZX008 群の方が 10%を超えて高かった事象は傾眠、下痢、及び体重減少であった。コホート A 及びコホート B の非盲検継続試験である ZX008-1601 試験のパート 2 は現在実施中であることから中間解析を実施した。パート 2 コホート A でよくみられた TEAE（被験者全体で 10%以上）は、食欲減退、上咽頭炎、疲労、及び痙攣発作であった。パート 2 コホート B でよくみられた TEAE（被験者全体で 10%以上）は、傾眠、上咽頭炎、血中プロラクチン増加、発熱、湿疹、下痢、及び体重減少であった。

パート 2 コホート A（非盲検継続投与期）で発現割合の高かった重篤な TEAE［いずれも 10 例以下（発現割合は 3.8%以下）の被験者で報告］は、発作症状の変化、てんかん重積状態、肺炎、傾眠、及び誤嚥性肺炎であった。パート 2 コホート B（非盲検継続投与期）で発現割合の高かった重篤な TEAE（全被験者で 2 例以上に発現）は、群発発作だけであった。ZX008 の平均 1 日用量群別の重篤な TEAE の発現割合に明確な傾向は認められなかった。

ZX008 の LGS 臨床開発プログラムのコホート A では、死亡が合計 2 例（SUDEP による死亡が 1 例、誤嚥性肺炎及び呼吸不全による死亡が 1 例）に認められたが、いずれも治験責任医師により治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。コホート B では死亡は認められなかった。

重要なことは、ZX008 の臨床開発プログラムでは、予期せぬ重篤な有害事象は認められなかったことである。

TEAE による中止例は限定されていた。パート 1 コホート A では、治験の中止に至った TEAE が ZX008 群の 9 例に 21 件（傾眠、痙攣発作、側反弓、食欲減退、嘔吐、攻撃性、激越、肺障害等）認められ、このうち 18 件は治験薬との因果関係ありと判断された。プラセボ群の 1 例は、治験薬との関連性がない発作症状の変化により治験を中止した。パート 1 コホート B の T+M 期では、ZX008 0.2mg/kg/日群の 1 例に感情障害が発現し、治験薬の投与及び治験を中止した。更にパート 1 コホート B では 2 例がパート 1 を早期に中止し、パート 2 に移行して治験を継続した（1 例は ZX008 0.2mg/kg/日群の被験者で重症度が高度の傾眠を発現し、別の 1 例は ZX008 0.8mg/kg/日群の被験者で重症度が中等度の体重減少を発現した）。

TEAE による治験薬の投与を中止した被験者の割合が全体的に低かったことから、有害事象の大半は特定が可能で、適切な処置又は時間の経過とともに調整することで管理可能であり、ベネフィットがリスク及び忍容性を上回っていたことが示唆される。

ZX008 の臨床開発プログラムには、広範囲にわたる心臓の安全性モニタリングが含まれた。臨床開発プログラム期間を通して心臓弁膜症及び肺動脈性肺高血圧症を発現した被験者は認められなかった。コホート A では軽度の大動脈弁逆流が 2 例に認められたが、経食道心エコー検査では心臓弁膜症は認められず、発現割合は公表されている有病率と一致していた（Colan 2020、Webb 2015、Cheng 2018）。パート 1 及びパート 2 で全被験者を対象に実施されたすべての心エコー検査結果より、弁逆流所見に ZX008 の用量又は投与期間との関連を示唆する傾向は認められなかった。

臨床検査結果、体重変動を含むバイタルサインのモニタリング、標準スコア（z スコア）で評価した小児被験者の全般的な成長、自殺傾向を示すような変化、認知機能の変化において臨床的に重要な傾向や所見は認められなかった。

6.3.2 重要な特定されたリスク及び潜在的なリスク

6.3.2.1 心臓弁膜症及び肺動脈性肺高血圧症

心臓弁膜症及び肺動脈性肺高血圧症のリスクは、fenfluramine を成人の肥満治療のための食欲抑制剤として投与（用量は 60～120mg/日：これは LGS による発作の治療のための 1 日最大用量より 2～4 倍高い用量）したときの心毒性に関する既報に基づいて評価した。Module 2.7.4.4.4.1 に記載されているように、臨床開発プログラムの安全性のモニタリングには、心臓弁膜症及び肺動脈性肺高血圧症をモニタリングするために二次元心エコー検査を含めた。最長 2.5 年間の ZX008 の投与で LGS 臨床開発プログラムのいずれの時点でも心臓弁膜症及び肺動脈性肺高血圧症を発現した被験者は認められず、これは現在まで継続している。

二重盲検期から非盲検継続投与期まで、FDA により定義されている僧帽弁機能又は弁膜症（中等度以上）について、臨床的に重要な変化に該当する所見が認められた被験者はいなかった。心エコー検査結果で所見が認められても軽微又は軽度の生理的な僧帽弁逆流に限定されていた。試験中に 18 歳以上の成人被験者では中等度以上の病的な僧帽弁逆流は認められず、18 歳未満の小児被験者では軽微を超える所見は認められなかった。非盲検継続投与期（コホート A）では、フランス及びドイツで登録された一部の被験者について最長 2 年間であったが、18 歳未満の被験者 4 例で軽微以上の大動脈弁逆流を示す心エコー検査結果が認められた。そのうち 1[redacted] 歳の被験者 1 例及び 2[redacted] 歳の被験者 1 例では、軽度の大動脈弁逆流が認められたが、これらの被験者では心エコー検査で心臓弁膜症の所見は認められなかった。大動脈弁は両被験者とも構造的に正常であり、いずれの心エコー検査結果でも両被験者とも弁の形態や動きに異常は認められなかった。1[redacted] 歳の小児被験者は 20 ヵ月の間隔をおいて 2 回の経食道心エコー検査を受け、所見なし及び軽微な大動脈弁逆流が認められたが、大動脈弁の形態学的変化はなかった。両被験者とも、心臓専門医による診断を受け、心臓弁膜症ではないと診断された。両被験者とも、心臓弁膜症の発現時にみられる症状は認められず、ZX008 の投与を継続している。

ZX008 の臨床開発プログラムで、ベースラインの心エコー検査結果が生理的逆流にすぎなかった被験者での心臓弁膜症及び肺動脈性肺高血圧症に進展する割合が、健康被験者集団で認められた自然発症率を超えるようなエビデンスはいずれも示されなかった。更に、ZX008 の用量、投与期間、又は血漿中濃度と、顕著な僧帽弁逆流又は大動脈弁逆流の発現との間に関連性は認められなかった。Dravet 症候群被験者集団で認められ、米国での承認申請（NDA 212102）で報告したように、ZX008 の臨床開発プログラムでは、小児及び若年成人での連続的な心エコー検査結果では、僧帽弁及び大動脈弁逆流の兆候なし（Absent）と生理的逆流の間で変動し、生理的逆流は心臓弁膜症及び肺動脈性肺高血圧症への進行とは関連していないという、これまでに報告されていない知見を得ている。逆流の発生率、点有病率、及び逆流の程度に関する追加情報は、Module 2.7.4.4.4.2 に示した。これらのデータは、LGS 臨床開発プログラムで僧帽弁逆流及び大動脈弁逆流の軽微な所見の発現率が、同年代の健康な小児及び成人について文献で報告されている有病率と同程度かそれ以下であることを示している（Webb 2015、Colan 2020、Singh 1999）。二次元経胸壁心エコー検査による定期的モニタリングは、心臓弁膜症及び肺動脈性肺高血圧症の兆候をモニタリングするための高感度かつ適切な非侵襲的ツールである。

6.3.2.2 食欲減退及び体重減少

LGS 臨床開発プログラムで評価された ZX008 の重要な特定されたリスクには、fenfluramine の既知の作用である体重減少が含まれている。重度の障害をもつ一部の小児では摂食行動に深刻な問題が生じることがあり、更に複雑になる可能性があるが、これは親又は介護者に対する教育及び支援

によって軽減することが可能である。臨床開発プログラムでは、体重がベースラインから 7%以上減少した小児被験者の大部分は、投与 12 ヵ月後の評価時点までにベースラインと比較して体重が増加していた。7%以上の体重減少が認められた被験者もいたが、投与中止に至ることは稀であった（パート 1 コホート B の 1 例のみ早期中止に至ったが、この被験者はパート 2 に移行した）。大部分の被験者は ZX008 の投与を継続しながら改善していた。この患者集団では体重減少については日常診療で既にモニタリングされていることが多い。また、この有害事象についてはフィンテプラ®の添付文書にも記載されている。

6.3.2.3 傾眠、鎮静、及び嗜眠

傾眠、鎮静、及び嗜眠は、fenfluramine に関連するクラスの他の薬剤における既知の有害事象と共通している。鎮静は ZX008-1601 試験パート 1 コホート A 及び B では TEAE として報告されず、嗜眠もパート 1 コホート B では TEAE として報告されなかった。ZX008-1601 試験パート 1 コホート A では、傾眠と嗜眠を合わせた発現割合はプラセボ群 12.6%に対して ZX008 群では 18.8%であった。これらの有害事象については、この患者集団に処方される他の多くの抗てんかん薬と共通の関連性があるため、日常診療では既にモニタリングされていることが多い。更に、この患者集団は、通常は 24 時間監視されており、機械の運転や操作を行わない可能性が高いため、これらの有害事象に関連する事故が起きる可能性は低い。

6.3.2.4 自殺行動及び自殺念慮

自殺行動及び自殺念慮について、臨床的に意味のある傾向や所見は認められなかった。

6.3.2.5 抗てんかん薬の投与中止

長期の安全性評価により離脱症状及び反跳現象を評価した。これらの評価では臨床的に意味のある傾向は認められなかった。

6.3.2.6 セロトニン症候群

試験期間中はセロトニン症候群を誘発すると予測される薬剤の使用は禁止したため、臨床開発プログラムでセロトニン症候群を発現した被験者は認められなかった。

6.3.2.7 血圧上昇

ZX008-1601 試験パート 1 コホート A では、維持期終了又は早期中止時来院時点における血圧のベースラインからの変化量（平均値）は、いずれの投与群でもわずかであり、投与期間中の収縮期血圧及び拡張期血圧の変動はそれぞれ−3.3～0mmHg 及び−2.2～0.7mmHg であった。パート 1 コホート B でも維持期終了又は早期中止時来院時点における血圧のベースラインからの変化量（平均値）は、いずれの投与群においてもわずかであり、収縮期血圧及び拡張期血圧の変化量はそれぞれ−5.4～3.9mmHg 及び−7.5～0.2mmHg であった。ベースラインからの変動の最大幅は投与に関連した傾向を示さず、プラセボ群での変化量は ZX008 群と同程度又はそれ以上であった。二重盲検期から非盲検継続投与期までの心拍数のベースラインからの変化量（平均値及び中央値）より、fenfluramine が心拍数に対して影響を及ぼすことを示唆するような傾向は認められなかった。同様

に、収縮期血圧及び拡張期血圧のベースラインからの変化量（平均値及び中央値）は、fenfluramine が血圧に対して影響を及ぼすことを示唆するような傾向は認められなかった。高血圧クリーゼを発現した被験者は認められなかった。血圧を含むバイタルサインは、日常診療で既にモニタリングされている。

6.3.2.8 緑内障

ZX008-1601 試験パート 1 コホート A では、プラセボ群の 1 例に散瞳が非重篤な TEAE として認められた。ZX008 が投与された被験者では、コホート A 及びコホート B のいずれにおいても、二重盲検期から非盲検継続投与期まで散瞳又は緑内障は認められなかった。

6.3.3 特別な集団、乱用、及び離脱

特別な集団に対する分析では、小児被験者（2 歳以上 18 歳未満）での忍容性及び安全性は成人被験者（18 歳以上）と同様であり、民族、人種、及び性別で評価した場合でも差は認められなかった。妊婦での fenfluramine の使用に関するデータは限られている。腎機能障害については、fenfluramine 及び norfenfluramine の曝露により、臨床的に重要であるとは考えられないが限定的な影響を及ぼす。軽度から重度の腎機能障害のある患者に ZX008 を投与する場合、ZX008 の用量調節は推奨されない。

軽度から中等度の肝機能障害のある患者に対しては ZX008 の用量調節の必要はない（フィンテプラ®の国内添付文書 2022）。重度の肝機能障害のある患者（Child-Pugh 分類クラス C）に対しては ZX008 の 1 日用量の減量が推奨される。最大推奨維持用量は 0.2mg/kg を 1 日 2 回、最大 1 日用量は 17mg である（初回承認申請の CTD 第 2.7.2.3.4.6 項）。

ZX008 の臨床開発プログラムのデータ、fenfluramine の成人における食欲抑制剤としての過去の広範な使用、及び動物試験のデータより、乱用の可能性はないことが示された。また、ZX008 の投与中止後、及び二重盲検投与期から非盲検継続投与期への移行期間中でも、ZX008 による離脱症状の徴候は認められなかった。米国麻薬取締局は、2022 年 12 月 23 日の最終規則の発令をもって、fenfluramine［化学名：N-ethyl-α-methyl-3-(trifluoromethyl)phenethylamine］（その塩、異性体及び異性体の塩を含む）、並びに異性体及び異性体の塩が存在する場合にはいつでも米国の物質規制法（the Controlled Substances Act.）のスケジュールから除外することとした。2022 年 12 月 23 日以前は、fenfluramine はスケジュール IV の規制物質であった。

6.3.4 曝露分析

曝露と体重減少、軽微な僧帽弁逆流、血小板数、血中グルコース濃度等の安全性評価項目との潜在的な関連性を調査するために、曝露－反応解析を実施した。コホート A では、fenfluramine 又は norfenfluramine の曝露と血中グルコース濃度又は血小板数との関連は認められなかった。定常状態の fenfluramine の $AUC_{0\text{-}24}$ と体重の最大変化（減少）率との間には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 $AUC_{0\text{-}24}$ の 90 パーセンタイル値（1861ng· h/mL）で推定される体重の最大変化（減少）率（平均値）のプラセボとの差は 4.12%のみであったことから、臨床的には意味のない可能性が高いものと判断された。PK パラメータのいずれでも、T+M 期での軽微な僧帽弁逆流発現（心エコー検査）、血圧、及び心拍数との関連は認められなかった。

6.3.5 リスクの概要

全体として、臨床開発プログラムから得られたデータは、検討された用量での ZX008 の忍容性は良好であり、二重盲検期及び非盲検継続投与期では重篤及び新たな安全性シグナルはいずれも認められなかったことを示している。認められた大部分の有害事象は、このクラスの他の薬剤又はこの患者集団に共通していた。よくみられた TEAE（食欲減退、体重減少、嗜眠、傾眠、血中プロラクチン増加、疲労等）は fenfluramine に関連する既知の有害事象であった。これらの有害事象により治験の中止に至ることはほとんどなく、これらの大部分の有害事象は被験者が ZX008 の投与を継続している間に消失又は軽快していた。臨床開発プログラムでの TEAE による投与中止の発現割合が低かったことから、有害事象の大部分は時間経過と共に管理可能又は改善されたことを示唆しており、治験責任医師並びに親又は介護者にとっては ZX008 のベネフィットは忍容性に関連する問題を上回っていたことが示唆された。重要なことは、心毒性の安全性シグナルは認められず、現在に至るまで心臓弁膜症や肺動脈性肺高血圧症を発症した被験者も認められていない。いくつかのリスク（緑内障、血圧上昇、セロトニン症候群）は文献報告によるものであり、ZX008 の LGS 及び Dravet 症候群の臨床開発プログラムでは認められていない。

6.4 ベネフィット・リスク評価

ZX008 のベネフィット・リスク評価では、LGS 患者に対する ZX008 の意味のある持続的なベネフィットが示されており、副作用は忍容可能であり、重大な副作用のリスクは低い。

本開発臨床プログラムでの LGS の被験者は治療抵抗性が高く、コントロール困難な発作が認められた。二重盲検、無作為化、プラセボ対照、固定用量、第 III 相試験である ZX008-1601 試験パート 1 コホート A 及びコホート B に登録された被験者では、過去に使用した抗てんかん薬［薬剤数が中央値で 7～8 剤（範囲：1～20 剤）］が無効であり、他の抗てんかん薬（標準治療）が安定して使用されていた。しかし、大部分の被験者は依然として高い発作負荷を有しており、他の抗てんかん薬投与及び抗てんかん治療が行われているのにもかかわらず、4 週間のベースライン期間でコホート A の投与群では中央値で 53～85 回、コホート B の投与群では中央値で 44～58 回の転倒発作が認められていた。

ZX008-1601 試験のコホート A では、ZX008 0.8mg/kg/日群で転倒発作頻度が頑健かつ統計学的に有意に減少し、ZX008 0.8mg/kg/日群では転倒発作頻度が臨床的に意味のある 50%以上減少した被験者の割合が統計学的に有意に高かった。被験者数の少ないコホート B でも数値的に同様の傾向が認められた。ZX008 0.2mg/kg/日群では、コホート A 及びコホート B で、治療に対する反応にばらつきが大きく、転倒発作頻度について有意な減少は認められなかった。しかし、転倒発作頻度が 50%以上減少（臨床的に意味のある減少）した被験者の割合では、プラセボ群と比較してコホート A の ZX008 0.2mg/kg/日群で名目上有意に高く、コホート B でも同様の傾向が認められ、プラセボ群と比較して ZX008 0.2mg/kg/日群で数値的に高かった。また、コホート A では、ZX008 は SUDEP の主要な危険因子である GTC（Wicker 2021）の発現頻度の減少において有意かつ臨床的に重要な効果を示し、コホート B でも同様の傾向が認められた。コホート A 及びコホート B のいずれにおいても転倒発作頻度に対する両 ZX008 群の効果は、被験者の全般的な臨床症状の改善と関連していた。転倒発作頻度の減少及び全般的な臨床症状の改善の持続性については、現在実施中の 2 つの非盲検継続投与試験（最長 2.5 年間投与）で示された。

ZX008 は忍容性が良好であり、LGS の臨床開発プログラムでは ZX008 30mg/日までの用量で許容可能な安全性プロファイルが認められた。この臨床開発プログラムで報告された TEAE の多く

は、この患者集団に対して投与される抗てんかん薬の有害事象と同様であり、ZX008 の Dravet 症候群の臨床開発プログラムで報告された TEAE と一致していた。報告されたほとんどの TEAE は、この患者集団では日常診療でモニタリングされている。

ZX008 の投与で確認された重要なリスクの一つは体重減少であり、fenfluramine の既知の作用である。体重減少は特に小児集団では重要であるが、自宅で容易にモニタリングすることが可能で、親又は介護者に対して食事計画や食事に関する支援をすることによって軽減できる。また、体重減少は、他の有害事象と同様にこの患者集団で一般的に投与されている他の抗てんかん薬と関連している。このように、この患者集団においては体重減少について定期的にモニタリングされており、定期的な有害事象の確認、及び医薬品ガイド及び教育資料を処方者及び患者に情報提供し教育することで軽減できる。

ZX008 のその他のリスクとして、心臓弁膜症及び肺動脈性肺高血圧症がある。臨床開発プログラムの安全性モニタリングには、心臓弁膜症及び肺動脈性肺高血圧症をモニタリングするために定期的な二次元心エコー検査を含めた。LGS 臨床開発プログラム又は臨床使用中に心臓弁膜症及び肺動脈性肺高血圧症を発症した被験者は現在まで認められていない。生理的な僧帽弁逆流及び大動脈弁逆流の発現割合は、同年代の被験者について文献で報告されている発現率と一致しており、上記所見の進行も認められなかった。いずれの被験者でも、いずれの弁の構造変化も認められなかった。

Zogenix 社（現 UCB 社）は、大動脈弁逆流又は僧帽弁逆流（心臓弁膜症）のリスクを軽減するため、米国ではリスク評価・リスク軽減戦略（REMS）、欧州では医薬品リスク管理計画書（RMP）を制定している。また、日本では製造販売承認取得後に特定使用成績調査（EP0222）が実施されている。ZX008 の臨床開発プログラムから得られたデータから、ZX008 を投与することにより、転倒発作頻度について大幅かつ持続的に臨床的に意味のある減少がもたらされ、被験者の全般的な状態に対するベネフィットとなることが示された。ZX008 の忍容性は良好であり、試験で投与した用量では許容可能な安全性プロファイルを示し、新たな安全性シグナルは認められず、最長 2.5 年間の投与で心毒性を発現した被験者は認められなかった。定期的な医薬品安全性監視活動、並びに既に開始されている REMS、RMP、及び日本での特定使用成績調査（EP0222）は、特定されたリスクを監視するのに十分であると考えられる。以上より、LGS 患者の発作に対する ZX008 の投与によるベネフィットはリスクを上回ることが示されている。新規の作用機序を有する ZX008 は、アンメットニーズの高い LGS 患者に対して新たな治療選択肢を提供することができる。

LGS に伴う発作に対する ZX008 投与のベネフィット・リスク評価を以下の表 6-3 に示した。

表 6-3　ZX008 のベネフィット・リスク評価

検討点	エビデンス	結論
疾患の分析	小児期に発症する希少なてんかん性脳症 発症は 11 歳未満が最も多く、3～5 歳がピークである。 複数の発作型の発現、脳波で遅棘徐波の発現、及び認知発達の異常を特徴とする。 重要な神経行動学的障害、認知機能障害、発達障害、運動障害等の随伴症状 コントロール不良の GTC 及び夜間発作の発現頻度の増加による SUDEP のリスク	死亡リスクの高い、希少で生涯にわたる身体障害を伴う状態 患者・家族・社会にとってかなりの精神的・肉体的・社会的負担 LGS 患者は QOL 不良の傾向がある。 高い医療費、24 時間年中無休の患者介護の必要性、及び雇用への影響による親又は介護者の重大な経済的負担
現時点での治療の選択肢及びアンメットメディカルニーズ	多剤併用療法が標準である。複数の発作型の治療にはいくつかの抗てんかん薬が用いられる。 大部分の患者は発作がコントロールできない状態が継続する。 日本で使用が承認されている治療： ラモトリギン、ルフィナミド 抗てんかん薬以外の治療法： ケトン食療法、迷走神経刺激療法、外科手術	LGS に対する治療法は存在しない。 広く認められている治療アルゴリズムはない。 既存の治療では効果が得られないことが多く、多くの患者では 2 剤以上の抗てんかん薬による治療にもかかわらず、依然として発作の負荷が高い。
臨床的ベネフィット	適切に管理された第 III 相比較試験である ZX008-1601 試験パート 1 コホート A では、統計学的な有意差をもって主要評価項目を達成した。 他の抗てんかん薬を使用中の被験者に対して ZX008 を併用投与する二重盲検期における転倒発作頻度の変化（減少）率は、プラセボ群と比較して ZX008 0.8mg/kg/日で統計学的に有意に大きかった。転倒発作頻度の減少は、ZX008 投与早期（Week 2）に認められ、その効果は 14 週間の投与期にわたって持続していた。	他の抗てんかん薬を安定して使用中の被験者に対して、ZX008 を追加して併用投与する試験：ZX008 を併用投与することにより、転倒発作頻度が減少するベネフィットが示された。 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（臨床的に意味のある減少率を達成した被験者）の割合は、プラセボ群と比較して ZX008 0.8mg/kg/日群で統計学的に有意に高かった。

<table>
<tr><th>検討点</th><th>エビデンス</th><th>結論</th></tr>
<tr><td></td><td>
有効性の主要評価項目及び主な副次評価項目、並びにその他の臨床的に意味のあるデータ：
ZX008-1601 試験パート 1 コホート A
<table>
<tr><th></th><th>Placebo
(N=87)</th><th>ZX008
0.2 mg/kg/day
(N=89)</th><th>ZX008
0.8 mg/kg/day
(N=87)</th></tr>
<tr><td colspan="4">Primary and Key Secondary Endpoints: Percentage Change from BL in DSF During T+M</td></tr>
<tr><td colspan="4">DSF Summary Statistics [a]</td></tr>
<tr><td>Median at BL</td><td>53.00</td><td>85.00</td><td>83.00</td></tr>
<tr><td>Median during T+M</td><td>46.85</td><td>61.82</td><td>54.57</td></tr>
<tr><td>Median Percentage Change from BL During T+M</td><td>−7.59</td><td>−14.16</td><td>−26.49</td></tr>
<tr><td colspan="4">Nonparametric Model [b]</td></tr>
<tr><td>p-value for comparison with placebo</td><td>—</td><td>0.0939</td><td>0.0013</td></tr>
<tr><td colspan="4">HL Estimate for Median Difference (A-P)</td></tr>
<tr><td>Estimate (Std Err)</td><td>—</td><td>−10.50 (7.391)</td><td>−19.88 (5.684)</td></tr>
<tr><td>95% CI</td><td>—</td><td>−24.99, 3.99</td><td>−31.02, -8.74</td></tr>
<tr><td colspan="4">Key Secondary Endpoint: Percentage of Subjects with ≥ 50% Reduction from BL in DSF (50% Responder Rate) During T+M</td></tr>
<tr><td>≥ 50% reduction in DSF, n (%)</td><td>9 (10.3)</td><td>25 (28.1)</td><td>22 (25.3)</td></tr>
<tr><td>p-value for comparison with placebo [c]</td><td>—</td><td>0.0051*</td><td>0.0150</td></tr>
<tr><td colspan="4">Key Secondary Endpoint: Percentage of Subjects with Improvement [d] on the CGI-I Investigator Rating at Visit 12</td></tr>
<tr><td>Subjects with score 1, 2, or 3, n (%)</td><td>27 (33.8)</td><td>38 (44.7)</td><td>39 (48.8)</td></tr>
<tr><td>p-value vs placebo [e]</td><td>—</td><td>0.1565</td><td>0.0567</td></tr>
<tr><td colspan="4">Clinically Relevant Additional Data: Percentage of Subjects with Clinically Meaningful Improvement [f] on CGI-I, Investigator Rating at Visit 12</td></tr>
<tr><td>Subjects with score 1 or 2, n (%)</td><td>5 (6.3)</td><td>17 (20.0)</td><td>21 (26.3)</td></tr>
</table>
</td><td>ZX008 は、SUDEP の主要な危険因子である GTC の発現頻度の減少に対して効果的であった。
コホート A では、CGI-I の結果に基づく改善（軽度改善、中等度改善、又は著明改善）が認められた被験者の割合について、プラセボ群と ZX008 群の差は有意ではなかったが、臨床的に意味のあるより高度な改善（中等度改善又は著明改善）が認められた被験者の割合については、プラセボ群と ZX008 群の差は統計学的に有意であった。ZX008 を併用投与することにより、全般的な臨床状態に意味のある改善が認められた。
非盲検継続投与期で ZX008 を最長 2.5 年間投与したときの持続的な有効性により、ZX008 は薬剤耐性を生じることなく効果を長期間持続することが示された。
コホート B でもコホート A の結果と同様の結果が示された。</td></tr>
</table>

検討点	エビデンス	結論

p-value vs placebo [e]	—	0.0100	0.0007

ANCOVA = analysis of covariance; A-P = active group–placebo group; BL = Baseline Period; CGI-I = Clinical Global Impression-Improvement; CI = confidence interval; DSF = drop seizure frequency per 28 days; HL = Hodges-Lehmann; Max = maximum; Min = minimum; mITT = Modified Intent-to-Treat; SD = standard deviation; Std Err = standard error; T+M = Titration + Maintenance Periods

* Although nominally significant, this p-value was not of statistical significance due to the serial gatekeeper strategy employed to maintain the Type 1 error rate at $\alpha = 0.05$.

[a] BL, T+M, and percentage change from BL in T+M values for seizure frequency per 28 days are presented in original scale.

[b] Based on a nonparametric ANCOVA model with treatment group (3 levels) and weight strata (< 37.5 kg, ≥ 37.5 kg) as factors, rank of BL seizure frequency as a covariate, and rank of percentage change from BL in seizure frequency during treatment (T+M) as response.

[c] Based on a logistic regression model that included a categorical response variable (achieved percentage point reduction, yes or no), weight group strata (< 37.5 kg, ≥ 37.5 kg), and Baseline DSF as a covariate.

[d] Minimally, much, or very much improved

[e] Based on a Cochran-Mantel-Haenszel test comparing active treatment with placebo, after adjusting for weight strata

[f] Much or very much improved

Source: 1601 Part 1 Cohort A CSR Table 21, Table 33, and Table 34

パート 1 コホート A では、5 種類の転倒発作（GTC、SGTC、強直発作、脱力発作、強直／脱力発作）のベースラインからの変化率を解析した結果、ZX008 0.8mg/kg/日群ではいずれの発作型でもプラセボ群と比較して悪化することはなかった。また、ベースラインからの悪化も認められず、5 種類の転倒発作のいずれも改善が認められた。GTC 頻度について、ベースラインからの変化率（中央値）はプラセボ群では+5.5%と悪化したのに対して ZX008 0.8mg/kg/日群では−45.7%であり、統計学的に有意で顕著な減少が認められた（p=0.0005）。ZX008 0.2mg/kg/日群でも同様の結果が認められた（p=0.0001）。

現在実施中の非盲検継続投与試験であるパート 2 コホート A では、転倒発作頻度のパート 1 ベースラインからの変化率（中央値）は−28.6%であり、統計学的に有意であった（p<0.0001）。また、治験責任医師が評価した CGI-I の結果に基づく改善（軽度改善、中等度改善、又は著明改善）が認められた被験者の割合は 56.5%、臨床的に意味のあるより高度な改善（中等度改善又は著明改善）が認められた被験者の割合は 37.6%であった。

パート 1 コホート B では、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（中央値）は、プラセボ群（−17.9%）と比較して、ZX008 0.8mg/kg/日群（−34.5%）で数値的に大き

検討点	エビデンス	結論

かった。ZX008 0.8mg/kg/日群での転倒発作頻度の変化（減少）率は、T+M 期を通じて経時的に大きくなり、その効果は Week 14 で最も大きくなった。

有効性の主要評価項目及び主な副次評価項目、並びにその他の臨床的に意味のあるデータ：

ZX008-1601 試験パート 1 コホート B

	Placebo (N=11)	**ZX008 0.2 mg/kg/day (N=11)**	**ZX008 0.8 mg/kg/day (N=11)**
Primary Efficacy Endpoint			
Median percentage change from BL in DSF during T+M	−17.89	−14.12	–34.52
Key Secondary Efficacy Endpoints			
Percentage of subjects with ≥ 50% reduction from BL in DSF during T+M, n (%)	1 (9.1)	4 (36.4)	4 (36.4)
Percentage of subjects with improvement [a] on CGI-I, Investigator rating at Visit 12, n (%)	1 (9.1)	5 (45.5)	8 (72.7)
Clinically Relevant Additional Data			
Percentage of subjects with clinically meaningful improvement [b] on CGI-I, Investigator rating at Visit 12, n (%)	1 (9.1)	3 (27.3)	4 (36.4)
Percentage of subjects with improvement [a] on CGI-I, Parent/Caregiver rating at Visit 12, n (%)	3 (27.3)	5 (45.5)	8 (72.7)
Percentage of subjects with clinically meaningful improvement [b] on CGI-I, Parent/Caregiver rating at Visit 12, n (%)	1 (9.1)	2 (18.2)	4 (36.4)

BL = Baseline Period; CGI-I = Clinical Global Impression – Improvement; DSF = drop seizure frequency; T+M = Titration + Maintenance Periods

[a] Improvement = minimally, much, or very much improved

[b] Clinically meaningful improvement = much improved or very much improved

検討点	エビデンス	結論
	Source: 1601 Part 1 Cohort B CSR Table 14.2.1.1.1.2, Table 14.2.1.4.1.2, Table 14.2.2.1.1.2, and Table 14.2.7.1.2 パート 1 コホート B では、5 種類の転倒発作のベースラインからの変化率を解析した結果、ZX008 0.8mg/kg/日群ではベースラインから悪化した発作型及びプラセボ群と比較して悪化した発作型はいずれも認められず、5 種類の転倒発作のいずれの発作型についても改善が認められた。ベースライン期に最もよく認められた転倒発作の発作型は強直発作であった。T+M 期における強直発作頻度（28 日あたり）のベースラインからの変化率（中央値）は、プラセボ群（−11.6%）と比較して ZX008 0.8mg/kg/日群（−35.1%）で数値的に大きかった。ZX008 0.2mg/kg/日（−34.3%）でも同様の結果が得られた。ベースライン期に各投与群で 2 例以上に発現したその他の転倒発作の発作型は、GTC のみであった。また、T+M 期における GTC 頻度（28 日あたり）のベースラインからの変化率（中央値）も、プラセボ群（−52.9%）と比較して ZX008 0.8mg/kg/日群（−94.5%）で数値的に大きかった。ZX008 0.2mg/kg/日群（−61.9%）でも同様の結果が得られた。 パート 2 コホート B では、非盲検継続 mITT 集団を対象とした、転倒発作頻度のパート 1 ベースラインからの変化（減少）率（中央値）はいずれの期間でも統計学的に有意であった。 非盲検継続投与期の最初の 12 ヵ月間（パート 2 の Day 1～Month 12）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（中央値）は−43.25%であった（p<0.0001）。パート 2 の Month 2～Month 12 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（中央値）は−45.37%であった（p<0.0001）。	
リスク、安全性及び忍容性、重要な特定されたリスク、及びリスク軽減	ZX008 は忍容性が良好であり、最大 30mg/日までの用量で許容可能な安全性プロファイルを示した。 LGS の被験者に対して、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 LGS 臨床開発プログラムでは、合計 2 例の死亡（SUDEP 及び誤嚥性肺炎）が認められたが、いずれも治験責任医師により治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。 ZX008 投与例で発現した主な有害事象（発現割合がプラセボ群と比較して 10%以上）は食欲減退のみであった。	心エコー検査での軽微な僧帽弁逆流及び大動脈弁逆流、並びに軽度な僧帽弁逆流は一過性で変動する所見であり、進行や悪化の兆候ではなかった。 最長 2.5 年間の長期投与後に心臓弁膜症及び肺動脈性肺高血圧症を発現した被験者は認められなかった。

検討点	エビデンス	結論
	コホート A の二重盲検期から非盲検継続投与期を通して（データカットオフ日まで）、よくみられた TEAE（被験者全体の 10%以上）は、食欲減退、疲労、傾眠、上咽頭炎、発熱、痙攣発作、下痢、嘔吐、便秘、発作症状の変化、及び上気道感染であった。 コホート B の二重盲検期から非盲検継続投与期を通して（データカットオフ日まで）、よくみられた TEAE（被験者全体の 20%以上）は、傾眠、上咽頭炎、食欲減退、血中プロラクチン増加、体重減少、及び下痢であった。 体重減少は重要な特定されたリスクである。 体重減少に対しては、定期的なイベントモニタリングと、医療従事者向け資材並びに患者及び処方者向け資材を配布し教育することで軽減できる。 心臓弁膜症及び肺動脈性肺高血圧症は重要なリスクである。 最長 2.5 年間までの投与では、心臓弁膜症及び肺動脈性肺高血圧症はいずれの被験者においても報告されていない。 心臓弁膜症のリスクに対しては、フィンテプラ®内用液 2.2mg/mL の特定使用成績調査（EP0222）を実施することにより以下のことが保証される： a) 患者、介護者、及び医療関係者は、ベースライン時（投与前）及びフィンテプラ®投与中は定期的に、心エコー検査による心臓のモニタリングの必要性について教育を受ける。 b) フィンテプラ®を処方する医療関係者は、フィンテプラ®の REMS、RMP、及び特定使用成績調査で規定されている。 c) フィンテプラ®が投与される患者は EP0222 計画書に登録され、EP0222 計画書で必須とされている心エコー検査のモニタリングに関する文書を持っている。	コホート A の被験者 2 例に軽度の大動脈弁逆流が認められたが、いずれも心臓弁膜症は発現しなかった。そのうちの 1 例は 2 回の経食道心エコー検査を受けた結果、所見なし又は軽微であった。両被験者とも弁の構造的変化や弁の動きの制限は認められなかった。両被験者は心臓弁膜症ではないと心臓専門医によって判断された。 僧帽弁逆流と ZX008 の用量、曝露期間、又は濃度-反応性との間に関連性は認められなかった。 二次元心エコー検査は心臓弁膜症のモニタリングに有効な手段である。 既に心臓弁膜症及び肺動脈性肺高血圧症のリスクを軽減するために特定使用成績調査（EP0222）が開始され、LGS 患者にも拡大される予定である。 リスク最小化対策の有効性は、安全性定期報告及び進行中の臨床試験によって評価される。 既承認の添付文書及び患者向け医薬品ガイドの使用による通常のリスク最小化活動は、特定されたリスクに対する ZX008 の使用をサポートするのに十分であると考えられる。

検討点	エビデンス	結論
ベネフィット・リスク評価のまとめ	LGS の臨床開発プログラムから得られたデータから、ZX008 の投与により十分に持続的かつ臨床的に意味のある転倒発作頻度の減少がもたらされ、被験者の全般的な臨床状態に対するベネフィットとなることが示された。ZX008 は試験で投与した用量では忍容性は良好であり、新たな安全性シグナルは認められず、最長 2.5 年間の投与で心臓弁膜症及び肺動脈性肺高血圧症を発現した被験者はいずれも認められなかった。定期的な医薬品安全性監視活動は特定されたリスクを監視するのに十分であると考えられ、特定使用成績調査（EP0222）の実施により、心臓弁膜症及び肺動脈性肺高血圧症のリスクは軽減される。有効性、安全性、及び忍容性のデータより、LGS 患者の発作に対する ZX008 の投与によるベネフィットはリスクを上回ることが示されている。	

CGI-I = Clinical Global Impression – Improvement; GTC = generalized tonic-clonic seizure; LGS = Lennox-Gastaut syndrome; mITT = Modified Intent-to-Treat; QOL = quality of life; REMS = Risk Evaluation and Mitigation Strategy; RMP = Risk Management Plan; SGTC = secondarily generalized tonic-clonic seizure; SUDEP = sudden unexpected death in epilepsy; T+M = Titration + Maintenance Periods; TEAE = treatment-emergent adverse event; ZX008 = fenfluramine hydrochloride.

7. 参考文献

Akman CI, Montenegro MA, Jacob S, et al. Seizure frequency in children with epilepsy: Factors influencing accuracy and parental awareness. Seizure. 2009;18(7):524-9.

Arzimanoglou A, French J, Blume WT, et al. Lennox-Gastaut syndrome: a consensus approach on diagnosis, assessment, management, and trial methodology. Lancet Neurol. 2009;8(1):82-93.

Asadi-Pooya AA. Lennox-Gastaut syndrome: a comprehensive review. Neurol Sci. 2018;39(3):403-14.

Auvin S, Damera V, Martin M, et al. The impact of seizure frequency on quality of life in patients with Lennox-Gastaut syndrome or Dravet Epilepsy Behav. 2021;123:108239.

Barceloux DG. Serotoninergic and mixed agents. In: Barceloux DG. Medical Toxicology of Drug Abuse: Synthesized Chemicals and Psychoactive Plants. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, Inc; 2012:255-74.

Berg AT, Kaiser K, Dixon-Salazar T, et al. Seizure burden in severe early‐life epilepsy: Perspectives from parents. Epilepsia Open. 2019;4(2):293-301.

Camfield P, Camfield C. Epileptic syndromes in childhood: clinical features, outcomes, and treatment. Epilepsia. 2002;43 Suppl 3:27-32.

Camfield PR. Definition and natural history of Lennox-Gastaut Syndrome. Epilepsia. 2011;52(Suppl 5):3-9.

Camfield PR, Bahi-Buisson N, Trinka E. Transition issues for children with diffuse cortical malformations, multifocal postnatal lesions, (infectious and traumatic) and Lennox–Gastaut and similar syndromes. Epilepsia. 2014;55 Suppl 3:24-8.

CDC (Centers for Disease Control and Prevention). Cardiac valvulopathy associated with exposure to fenfluramine or dexfenfluramine: U.S. Department of Health and Human Services Interim Public Health Recommendations, November 1997. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 1997;46(45):1061-6.

Ceulemans B, Boel M, 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-e134.

Chan SY. Fenfluramine and Pulmonary Arterial Hypertension. Zogenix internal document. 2018.

Chen DK, So YT, Fisher RS. Use of serum prolactin in diagnosing epileptic seizures: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2005;65(5):668-75.

Cheng 2018: Physiologic vs. non-physiologic valvular regurgitation in youth; Zogenix Scientific Advisory Board White Paper. 2018.

Colan SD, Sleeper LA. Longitudinal variation in presence and severity of cardiac valve regurgitation in healthy children. J Am Soc Echocardiogr. 2020;33(11):1400-6.

Connolly HM, Crary JL, McGoon MD, et al. Valvular heart disease associated with fenfluramine-phentermine. N Engl J Med. 1997;337(9):581-8.

Cross JH, Auvin S, Falip M, et al. Expert opinion on the management of Lennox-Gastaut syndrome: treatment algorithms and practical considerations. Front Neurol. 2017;8:505.

Delgado PL, Charney DS. Neuroendocrine challenge tests in affective disorders: Implications for future pathophysiological investigations. In: Katona C. Biological Aspects of Affective Disorders. Cambridge, MA: Elsevier; 1991:145-90.

Devinsky O, King LT, Schwartz D, et al. Effect of fenfluramine on convulsive seizures in CDKL5 deficiency disorder. Epilepsia. 2021;62(7):e98-e102.

Douglas JG, Munro JF, Kitchin AH, et al. Pulmonary hypertension and fenfluramine. Br Med J (Clin Res Ed). 1981;283(6296):881-3.

Ennezat PV, Arnaud-Crozat E, Guerbaai RA, et al. Fenfluramine induced mitral stenosis complicated by massive left atrial thrombosis. Acta Cardiol. 2021;76(2):216-7.

Epidiolex® (cannabidiol) United States Prescribing Information. Carlsbad, CA: Greenwich Biosciences. January 2023.

European Medicines Agency. Clinical investigation of medicinal products in the treatment epileptic disorders. 2010. CPMP/EWP/566/1998 Rev. 2 Corr.

European Medicines Evaluation Agency (EMEA). Committee for Proprietary Medicinal Products. Press Release. 9 September, 1999.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2009/12/WC500017629.pdf

Farrar JT, Pritchett YL, Robinson M, et al. The clinical importance of changes in the 0 to 10 numeric rating scale for worst, least, and average pain intensity: analyses of data from clinical trials of duloxetine in pain disorders. J Pain. 2010;11(2):109-18.

Fitzgerald MP, Kaufman MC, Massey SL, et al. Assessing seizure burden in pediatric epilepsy using an electronic medical record-based tool through a common data element approach. Epilepsia. 2021;62(7):1617-28.

Food and Drug Administration (FDA). Document reporting FDA Press Release in 1997 - Fenfluramine and dexgenfluramin - withdrawn: cardiotoxicity (USA) by World Health Organization. 1997;DRS/MtH/IEA.63

Gastaut H, Roger J, Soulayrol R, et al. Childhood epileptic encephalopathy with diffuse slow spike-waves (otherwise known as “petit ma1 variant”) or Lennox syndrome. Epilepsia. 1966;7(2):139-79.

Gil-Nagel A, Sullivan J, Ceulemans B., et al. Treatment with fenfluramine in patients with Dravet syndrome has no long-term effects on weight and growth. Epilepsy Behav. 2021;122:108212.

Hancock EC, Cross JH. Treatment of Lennox-Gastaut syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2013;(2):CD003277.

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.

Lagae L, Schoonjans A-S, Gammaitoni AR, et al. A pilot, open-label study of the effectiveness and tolerability of low-dose ZX008 (fenfluramine HCl) in Lennox-Gastaut syndrome. Epilepsia. 2018;59(10):1881-8.

Lee PR. Department of Health and Human Services. Opinion Letter for removal of fenfluramine from the schedules of the Controlled Substance Act. June 3 1994, pp. 1-25.

Loke YK, Derry S, Pritchard-Copley A. Appetite suppressants and valvular heart disease - a systematic review. BMC Clin Pharmacol. 2002;2:6.

McMurray J, Bloomfield P, Miller HC. Irreversible pulmonary hypertension after treatment with fenfluramine. Br Med J (Clin Res Ed). 1986;293(6538):51-2.

MHLW 2015
(https://view.officeapps.live.com/op/view.aspx?src=https%3A%2F%2Fwww.mhlw.go.jp%2Ffile%2F06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku%2F0000157321.docx&wdOrigin=BROWSELINK)

Millett D, Pach S. Fenfluramine in the successful treatment of super-refractory status epilepticus in a patient with Dravet syndrome. Epilepsy Behav Rep. 2021;16:100461.

Norris R, Milan D. Unpublished White Paper: Perception versus Proof of Fenfluramine and Valvulopathy. 31 August 2018.

Okura H, Takada Y, Yamabe A, et al. Prevalence and correlates of physiological valvular regurgitation in healthy subjects. Circ J. 2011;75(11):2699-704.

Onfi® (clobazam) United States Prescribing Information. Deerfield, IL: Lundbeck. January 2023.

Oury C, Maréchal P, Donis N, et al. Dexfenfluramine and pergolide cause heart valve disease via valve metabolic reprogramming and ongoing matrix remodeling. Int J Mol Sci. 2020;21(11):4003.

Panayiotopoulos CP. Idiopathic generalized epilepsies: a review and modern approach. Epilepsia. 2005;46(Suppl 9):1-6.

Patel M., Daboul J, Iftikhar S, et al. Weight Loss Supplement-Induced Pulmonary Hypertension: A Decades Delayed Presentation of Fenfluramine-Phentermine. Am J Ther. 2021. Epub ahead of print.

Pondimin Summary Basis of Approval (SBA) 153329A. CFR 2002. 1970.

Pouwels HM, Smeets JL, Cheriex EC, et al. Pulmonary hypertension and fenfluramine. Eur Respir J. 1990;3(5):606-7.

Reaven NL, Funk SE, Montouris GD, et al. Burden of illness in patients with possible Lennox-Gastaut syndrome: A retrospective claims-based study. Epilepsy Behav. 2018;88:66-73.

Sachdev M, Miller WC, Ryan T, et al. Effect of fenfluramine-derivative diet pills on cardiac valves: a meta-analysis of observational studies. Am Heart J. 2002;144(6):1065-73.

Sarkar M, Nicholas S. Rostral ventrolateral medullary compression: A rare but a cardinal cause of refractory hypertension (RFHTN). J Am Soc Nephrol. 2020;31:645.

Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, et al. ILAE classification of the epilepsies: position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. Epilepsia. 2017;58(4):512 21.

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

Schoonjans AS, Lagae L, Ceulemans B. Low-dose fenfluramine in the treatment of neurologic disorders: experience in Dravet syndrome. Ther Adv Neurol Disord. 2015;8(6):328-38.

Shields WD. Catastrophic epilepsy in childhood. Epilepsia. 2000;41 Suppl 2:S2-S6.

Singh JP, Evans JC, Larson MG, et al. Prevalence and clinical determinants of mitral, tricuspid, and aortic regurgitation (the Framingham Heart Study). Am J Cardiol. 1999;83(6):897 902.

Specchio N, Wirrell E, Scheffer I, et al. International League Against Epilepsy classification and definition of epilepsy syndromes with onset in childhood: Position paper by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. Epilepsia. 2022 Jun;63(6):1398-442.

Story T, Montouris G, Funk S, et al. The direct cost burden of illness (BOI) of Lennox-Gastaut Syndrome (LGS) in the US. Neurol. 2018; 90(15 Supplement):P6.272. Accessed 16 September 2021. https://n.neurology.org/content/90/15_Supplement/P6.272.

Sveinsson O, Andersson T, Mattsson P, et al. Clinical risk factors in SUDEP: A nationwide population-based case-control study. Neurol. 2020;94(4):e419-e429.

Tellier P. Fenfluramines, idiopathic pulmonary primary hypertension and cardiac valve disorders: facts and artifacts. Ann Med Interne (Paris). 2001;152(7):429-36.

United States Federal Register / Vol. 87, No. 246 / Friday, December 23, 2022 / Rules and Regulations, page / 78857 (https://www.federalregister.gov/documents/2022/12/23/2022-27400/schedules-of-controlled-substances-removal-of-fenfluramine-from-control)

Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease, The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2007;28(2):230-68.

Verotti A, Striano P, Iapadre G, et al. The pharmacological management of Lennox-Gastaut syndrome and critical literature review. Seizure. 2018 ;63:17-25.

Webb RH, Gentles TL, Stirling JW, et al. Valvular regurgitation using portable echocardiography in a healthy student population: implications for rheumatic heart disease screening. J Am Soc Echocardiogr. 2015;28(8):981-8.

Wheless JW, Clarke DF, Arzimanoglou A, et al. Treatment of pediatric epilepsy: European expert opinion, 2007. Epileptic Disord. 2007;9(4):353-412.

Wicker E, Cole JW. Sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP): a review of risk factors and possible interventions in children. J Pediatr Pharmacol Ther. 2021;26(6):556-64.

Wong J, Reddy SS, Klein AL. Anorectic drugs and valvular heart disease: a biological and clinical perspective. Cleve Clin J Med. 1998;65(1):35-41.

デパケン®の国内添付文書 2021

フィンテプラ®の国内添付文書 2022