目次

1. 背景及び概観 3
2. 個々の試験結果の要約 3
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 3
4. 付録 3

略語及び名称一覧表

略語（略称）	内容	
LC-MS/MS	Liquid chromatography - tandem mass spectrometry	高速液体クロマトグラフィータンデム質量分析

1. 背景及び概観

fenfluramine の経口液剤（フィンテプラ®）は、他の抗てんかん薬で十分な効果が認められない 2 歳以上の Dravet 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として本邦で承認されている。Dravet 症候群に対する初回承認申請（以下、初回承認申請）の際に、生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要（第 2.7.1 項）を提出しており、今回の 2 歳以上の Lennox-Gastaut 症候群患者における一部変更承認申請では、初回承認申請と同一の製剤で申請する。

臨床試験では血漿中 fenfluramine 及び norfenfluramine 濃度測定のために、特異的で高感度な高速液体クロマトグラフィータンデム質量分析（LC-MS/MS）法を開発しバリデートした。本分析法はヒト血漿中 fenfluramine 及び norfenfluramine を液液抽出して誘導体化した後に LC-MS/MS 法により測定する方法で、定量範囲は 0.250～100ng/mL である。本分析法のバリデーションの詳細は、初回承認申請の CTD（第 2.7.1.1.4.1 項）に記載されている。なお、初回承認申請の CTD に要約されたバリデーション済みの分析法に対して更なる変更又は修正は行っていない。

2 つのコホート（コホート A 及び B）からなる第 III 相試験（ZX008-1601 試験）の血漿中 fenfluramine 及び norfenfluramine 濃度は、前述したバリデーション済みの分析法で測定した。なお、ZX008-1601 試験のコホート A には北米、欧州及びオーストラリアの被験者が含まれ、コホート B には日本の被験者が含まれた。

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フィンテプラ®の遊離塩基（活性成分）の用量は、fenfluramine として 0.1～0.35mg/kg の 1 日 2 回経口投与（0.2～0.7mg/kg/日）である。なお、臨床試験結果報告書では、fenfluramine hydrochloride としての用量で表記されている（すなわち、0.2～0.8mg/kg/日）。本承認申請での本剤の製剤濃度及び投与量も塩酸塩として表記する。

2. 個々の試験結果の要約

該当なし

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

該当なし

4. 付録

該当なし

目次

1. 背景及び概観 5
2. 個々の試験結果の要約 6
2.1 患者を対象とした薬物動態試験 7
2.1.1 ZX008-1601 試験－小児及び成人 LGS 患者を対象とした 2 パート構成 ZX008 評価試験［パート 1：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 2 種類の固定用量の ZX008（fenfluramine hydrochloride）経口液剤を評価する無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験、後続のパート 2：小児及び成人 LGS 患者を対象として ZX008 の長期安全性を評価する非盲検継続試験］ 7
2.1.1.1 パート 1 コホート A の結果の概要 8
2.1.1.2 パート 1 コホート B の結果の概要 10
2.2 モデル解析 14
2.2.1 母集団薬物動態モデルの構築 14
2.2.1.1 STP、クロバザム、バルプロ酸及びその他の併用療法の影響 28
2.2.1.2 内因性要因の評価に用いた PK モデル 28
2.2.1.3 用量比例性の評価に用いた PK モデル 28
2.2.2 曝露－反応解析 28
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 35
3.1 薬物動態プロファイル 35
3.1.1 吸収 35
3.1.2 分布 35
3.1.3 代謝 35
3.1.4 排泄 35
3.1.5 用量比例性 35
3.2 薬物相互作用 35
3.2.1 CYP 阻害剤 STP、クロバザムの影響 35
3.2.2 その他の CYP 阻害剤の影響 36
3.2.3 CYP 誘導剤の影響 36
3.2.4 CYP 阻害剤（STP、クロバザム、バルプロ酸）に ZX008 が及ぼす影響 37
3.3 薬力学 37
3.3.1 LGS を対象とした fenfluramine の作用機序 37
3.4 内因性要因の影響 37
3.4.1 体重／BMI 38
3.4.2 人種／民族 38
3.4.3 腎機能障害 39
3.4.4 肝機能障害 39
3.5 曝露－反応解析 39
3.5.1 有効性 39
3.5.2 安全性 40
4. 参考文献 40
5. 付録 42

表

表 2-1 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 6
表 2-2 ノンコンパートメント法で算出した定常状態の fenfluramine 及び norfenfluramine の PK パラメータの記述統計量：ZX008-1601 試験パート 1 コホート A（PK 解析対象集団） 8
表 2-3 ノンコンパートメント法で算出した定常状態の fenfluramine 及び norfenfluramine の PK パラメータの記述統計量（投与群及び年齢区分別） ：ZX008-1601 試験パート 1 コホート A（PK 解析対象集団） 9
表 2-4 ノンコンパートメント法で算出した定常状態の fenfluramine 及び norfenfluramine の PK パラメータの記述統計量（投与群及び体重区分別） ：ZX008-1601 試験パート 1 コホート A（PK 解析対象集団） 10
表 2-5 人口統計学的特性：ZX008-1601 試験パート 1 コホート A（PK 解析対象集団） 15
表 2-6 母集団 PK 最終モデルによるパラメータ推定値（記述統計量）の再サンプリング結果との比較 17
表 2-7 母集団 PK モデルに当てはめて得られた fenfluramine、norfenfluramine 及び fenfluramine ＋norfenfluramine の主要な PK パラメータ：ZX008-1601 試験パート 1 コホート A 24
表 2-8 母集団 PK モデルに当てはめて得られた fenfluramine、norfenfluramine 及び fenfluramine ＋norfenfluramine の主要な PK パラメータ （用量及び高用量群における体重区分による層別）：ZX008-1601 試験パート 1 コホート A 25
表 2-9 母集団 PK モデルに当てはめて得られた fenfluramine、norfenfluramine 及び fenfluramine ＋norfenfluramine の定常状態での 主要な PK パラメータ（用量及び年齢区分による層別）：ZX008-1601 試験パート 1 コホート A 26
表 2-10 母集団 PK モデルに当てはめて得られた fenfluramine、norfenfluramine 及び fenfluramine ＋norfenfluramine の主要な PK パラメータ （用量及び患者集団による層別）：ZX008-1601 試験パート 1 コホート A 27
表 2-11 人口統計学的特性：X008-1601 試験パート 1 コホート A（PK 解析対象集団） 29
表 2-12 E_{max} モデルによる 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と定常状態の各 PK パラメータの適合度 33
表 5-1 臨床薬理試験の要約（fenfluramine） 42
表 5-2 臨床薬理試験の要約（norfenfluramine） 43

図

図 2-1 用量レベル及び年齢区分別の定常状態の fenfluramine 血漿中濃度－時間プロファイルの散布図：ZX008-1601 試験パート 1 12
図 2-2 用量レベル及び年齢区分別の定常状態の norfenfluramine 血漿中濃度－時間プロファイルの散布図：ZX008-1601 試験パート 1 12
図 2-3 用量レベル及び体重区分別の定常状態の fenfluramine 血漿中濃度－時間プロファイルの散布図：ZX008-1601 試験パート 1 13
図 2-4 用量レベル及び体重区分別の定常状態の norfenfluramine 血漿中濃度－時間プロファイルの散布図：ZX008-1601 試験パート 1 13
図 2-5 母集団 PK 最終モデルによる fenfluramine 濃度の goodness-of-fit プロット 19
図 2-6 母集団 PK 最終モデルによる norfenfluramine 濃度の goodness-of-fit プロット 20

図 2-7　母集団 PK 最終モデルの予測値により補正された分布過誤の 全体ヒストグラム（上図）及び投与レジメンによる層別化ヒストグラム（下図）.....21
図 2-8　fenfluramine 及び norfenfluramine の母集団 PK 最終モデルによる予測値で補正された視覚的事後予測性能評価［対数線形スケール（上図）、線形スケール（下図）］ ：ZX008-1601 試験パート 1 コホート A.....22
図 2-9　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及び 定常状態の fenfluramine + norfenfluramine の AUC_{0-24} を E_{max} モデルに当てはめた散布図.....34

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
AIC	Akaike's Information Criterion	赤池情報量規準
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
$AUC_{\tau,ss}$	area under the plasma concentration-time curve over a dosing interval at steady state	定常状態の投与間隔における血漿中濃度－時間曲線下面積
BMI	body mass index	体格指数
CL_{CR}	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CL/F	apparent total body clearance	みかけの全身クリアランス
CL_{FEN}	apparent oral systemic clearance, fenfluramine	fenfluramine のみかけの経口全身クリアランス
CL_{NFEN}	apparent oral systemic clearance, norfenfluramine	norfenfluramine のみかけの経口全身クリアランス
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
C_{min}	minimum plasma concentration	最低血漿中濃度
CTD	common technical document	コモン・テクニカル・ドキュメント
CV	coefficient of variation	変動係数
CWRES	conditional population weighted residuals	条件付重みつき残差
CYP	cytochrome P450	シトクロム P450
E_0	response at an exposure of zero	曝露の指標が 0 における反応の指標
EC_{50}	exposure at which the drug effect is half-maximal	50%有効濃度
E_{max}	maximal effect	最大効果
[redacted]	[redacted]	-
LGS	Lennox-Gastaut Syndrome	Lennox-Gastaut 症候群
NPDE	normalized prediction distribution errors	正規化予測分布誤差
PBPK	physiologically-based pharmacokinetics	生理学的薬物速度論
PD	pharmacodynamics(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
r^2	coefficient of determination	決定係数
STP	stiripentol	スチリペントール
T+M 期	combined Titration and Maintenance Periods	漸増期と維持期の統合期間
t_{max}	time to maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
ZX008	fenfluramine hydrochloride	-

1. 背景及び概観

fenfluramine の経口液剤（フィンテプラ®、開発コード ZX008）は、他の抗てんかん薬で十分な効果が認められない 2 歳以上の Dravet 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として本邦で承認されている。fenfluramine の薬物動態（PK）及び薬力学（PD）特性は、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 2.7.2 項）に記載した。なお、初回承認申請の CTD 第 2.7.2 項には、日本人被験者を対象として ZX008 の PK を評価した第 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。

ZX008 の開発過程での臨床試験結果報告書では、fenfluramine の用量は塩酸塩として表記されている（すなわち、0.2～0.8mg/kg/日）。このため、本申請での ZX008 の製剤濃度及び投与量も塩酸塩として表記する。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 fenfluramine の遊離塩基（活性成分）としての用量は、0.1～0.35mg/kg の 1 日 2 回経口投与（0.2～0.7mg/kg/日）である。fenfluramine（遊離塩基）の最大用量は体重に関わらず 26mg/日である。スチリペントール（STP）を併用中の被験者の場合は、fenfluramine（遊離塩基）の最大用量は 17mg/日となる（0.2mg/kg/日、1 日 2 回投与）。本一部変更承認申請（以下、本申請）は、本邦でのフィンテプラ®の適応を 2 歳以上の Lennox-Gastaut 症候群（LGS）患者のてんかん発作にまで拡大するために、フィンテプラ®の承認情報の改訂を申請するものである。Dravet 症候群に対して承認された投与レジメンを、LGS に対しても適用する。

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、2 つのコホートで構成される第 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完了した臨床薬理試験はない。

初回承認申請時、母集団 PK モデルを構築して、健康被験者及び Dravet 症候群患者を対象として ZX008 を投与した後の fenfluramine 及び norfenfluramine の PK に対する内因性要因［年齢、性別、人種、体格指数（BMI）］及び外因性要因（併用療法）の影響を評価した。曝露－反応解析を実施し、ZX008 の曝露量と安全性及び有効性の関連を評価した。加えて、Dravet 症候群患者を対象とした ZX008 開発を裏付けるために生理学的薬物速度論（PBPK）モデルを構築した。Dravet 症候群患者を適応症とした申請を裏付ける母集団 PK 解析、PBPK モデル及び曝露－反応解析の結果は、初回承認申請の CTD 第 2.7.2 項に示した。

[redacted]独立行政法人医薬品医療機器総合機構（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 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 試験パート 1 コホート A に組み入れた LGS 患者の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。

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［1803 試験（民族間の比較試験）］で示された（第 3.2.1 項、第 3.4.2 項）。更に、初回承認申請時の母集団 PK 解析の結果、試験 3 に組み入れた被験者（少数の日本人被験者を含む）の fenfluramine 及び norfenfluramine の曝露量は、試験 1 に組み入れた被験者（白人被験者を含む）と

類似していた（初回承認申請の CTD 第 2.7.2.2.2.2 項）。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。

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－時間データの記述統計量の、コホート A との比較（第 2.1.1 項）
- 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（第 2.2 項）、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（第 3.5 項）

第 2.1.1 項に示した血漿中濃度の記述統計量から、日本で組み入れた LGS 患者（ZX008-1601 試験パート 1 コホート B）、並びに北米、欧州、及びオーストラリアで組み入れた LGS 患者（ZX008-1601 試験パート 1 コホート A）の間で、fenfluramine 及び norfenfluramine の PK に顕著な違いはないことが示唆された。

2. 個々の試験結果の要約

ZX008 のモデリング&シミュレーション並びに LGS 患者での PK データを収集した安全性及び有効性を評価する 1 つの第 III 相試験（ZX008-1601 試験）の一覧を表 2-1 に示した。ZX008-1601 試験は 2 つのコホートで構成される。

- コホート A：北米、欧州、及びオーストラリアの治験実施医療機関に登録した被験者
- コホート B：日本の治験実施医療機関に登録した被験者

表 2-1 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 (Non-Compartmental PK Analyses, [redacted]-00619-1) Module 5.3.5.1-1 (Clinical study report)
	Cohort B [a]		Module 5.3.3.5-4 (Descriptive PK Summary, [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:	Module 5.3.3.5-2

Study Number	Study Title / Description	Location
	Refinement of a Population Pharmacokinetic Model for ZX008	
[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.

2.1 患者を対象とした薬物動態試験

2.1.1 ZX008-1601 試験－小児及び成人 LGS 患者を対象とした 2 パート構成 ZX008 評価試験［パート 1：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 2 種類の固定用量の ZX008（fenfluramine hydrochloride）経口液剤を評価する無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験、後続のパート 2：小児及び成人 LGS 患者を対象として ZX008 の長期安全性を評価する非盲検継続試験］

ZX008-1601 試験は、別個に解析した 2 パート構成で実施する国際多施設共同試験であった。

- パート 1 は、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する無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験であった。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。ベースライン期を完了し、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。投与群間のバランスを確保するため、無作為割付けは体重（37.5kg 未満、37.5kg 以上）で層別化した。2 週間の漸増期の後、12 週間の維持期に移行することとした。PK 評価用の血液試料は Day 43 の朝の治験薬投与前 1 時間以内、投与 1 時間後（± 15 分）、2 時間後（± 15 分）、及び 4～6 時間後に採取した。
- 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。

本試験の被験者は、2 つのコホートのいずれかに含まれた。

- コホート A：北米、欧州、及びオーストラリアの治験実施医療機関に登録した被験者
- コホート B：日本の治験実施医療機関に登録した被験者

パート 1 の各コホートの fenfluramine 及び norfenfluramine の血漿中濃度－時間データを本項に示す。

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。fenfluramine、norfenfluramine 及び fenfluramine＋

norfenfluramine の主要な PK パラメータを母集団 PK モデルで事後推定した結果を第 2.2.1 項に示した。

2.1.1.1 パート 1 コホート A の結果の概要

ZX008-1601 試験パート 1 コホート A で ZX008 群に割り付けられた 176 例中 164 例の血漿中濃度－時間データが得られ、161 例でノンコンパートメント法による PK パラメータ算出が可能であった（本項内に要約）。いずれの ZX008 群でも、約 3 時間後に fenfluramine 及び norfenfluramine の最大濃度に到達した。

全体として、全被験者を用量ごとに評価したとき、fenfluramine 及び norfenfluramine の曝露量の変動は比較的大きく、AUC 及び C_{max} の%変動係数（CV）は 48.0%～64.0%であった（表 2-2）。概して、ZX008 の 2 つの用量レベル（0.2 及び 0.8mg/kg/日）を比較したとき、fenfluramine の曝露量（AUC_{0-12} 及び C_{max}）は用量比例的に増加した（約 4 倍）。fenfluramine の T_{max} の幾何平均値（ZX008 0.2mg/kg/日群：3.05 時間、0.8mg/kg/日群：2.55 時間）及び $t_{1/2}$ の幾何平均値（ZX008 0.2mg/kg/日群：18.3 時間、0.8mg/kg/日群：17.5 時間）は、2 つの投与群間で類似していた。ただし $t_{1/2}$ を算出可能な被験者は少数であった。一方、norfenfluramine の曝露量には、用量比例的な増加傾向は認められなかった。ZX008 0.8mg/kg/日群の norfenfluramine の AUC 及び C_{max} の幾何平均値は 0.2mg/kg/日群の約 3 倍に留まった。norfenfluramine の T_{max} の幾何平均値は 2 つの投与群で類似しており、ZX008 0.2mg/kg/日群で 2.98 時間、0.8mg/kg/日群で 3.09 時間であった。fenfluramine 及び norfenfluramine の T_{max} の類似性は、スパースサンプリング法を用いたこと及び norfenfluramine の T_{max} が fenfluramine より遅延した単回投与試験に対して ZX008-1601 試験では定常状態の norfenfluramine のプロファイルが比較的安定していたことに起因すると考えられる。

表 2-2 ノンコンパートメント法で算出した定常状態の fenfluramine 及び norfenfluramine の PK パラメータの記述統計量：ZX008-1601 試験パート 1 コホート A（PK 解析対象集団）

Parameter	Geometric Mean (%CV)	
	ZX008 0.2 mg/kg/day (n = 84)	ZX008 0.8 mg/kg/day (n = 77)
Fenfluramine		
AUC_{0-12} (ng•h/mL)	113 (64.0) [a]	438 (53.1) [a]
AUC_{0-24} (ng•h/mL)	227 (NC [b]) [a]	875 (NC [b]) [a]
C_{max} (ng/mL)	12.4 (59.9)	46.9 (48.0)
T_{max} (h)	3.05 (47.8)	2.55 (51.4)
$t_{1/2}$ (h) [c]	18.3 (37.8)	17.5 (108)
Norfenfluramine		
AUC_{0-12} (ng•h/mL)	96.7 (56.2) [a]	307 (55.3) [a]
AUC_{0-24} (ng•h/mL)	193 (NC [b]) [a]	614 (NC [b]) [a]
C_{max} (ng/mL)	9.47 (54.7)	29.8 (53.9)
T_{max} (h)	2.98 (82.0)	3.09 (61.9)
$t_{1/2}$ (h) [d]	65.8 (53.8)	90.4 (100)

Parameter	Geometric Mean (%CV)	
	ZX008 0.2 mg/kg/day (n = 84)	ZX008 0.8 mg/kg/day (n = 77)

[redacted]; NC = not calculated; PK = pharmacokinetics.
[a] Valid AUC_{0-12} and AUC_{0-24} estimates were available for 81 and 76 subjects in the 0.2 and 0.8 mg/kg/day groups, respectively. AUC_{0-24} was calculated as twice AUC_{0-12}.
[b] No CV is reported as the values are calculated as 2xAUC_{0-12}.
[c] A total of 10 subjects had sufficient data for the calculation of $t_{1/2}$ for fenfluramine (4 and 6 in the 0.2 and 0.8 mg/kg/day groups, respectively).
[d] A total of 8 subjects had sufficient data for the calculation of $t_{1/2}$ for norfenfluramine (6 and 2 in the 0.2 and 0.8 mg/kg/day groups, respectively).
Source: [redacted] Report 00619-1 Table 2

ZX008 用量群内で年齢の部分集団（18 歳以下及び 18 歳超）ごとに fenfluramine 及び norfenfluramine の PK パラメータを比較したとき、明確な傾向は認められなかった（表 2-3）。全体として、fenfluramine 及び norfenfluramine の曝露量は年齢に関わらず同程度であった。ただし、18 歳超の被験者は比較的少数であった。4 つの部分集団における $t_{1/2}$ 算出可能な被験者が少数であったことから、各投与群の $t_{1/2}$ は比較できなかった。

表 2-3　ノンコンパートメント法で算出した定常状態の fenfluramine 及び norfenfluramine の PK パラメータの記述統計量（投与群及び年齢区分別）
：ZX008-1601 試験パート 1 コホート A（PK 解析対象集団）

Parameter / Age Category	Geometric Mean (%CV)			
	ZX008 0.2 mg/kg/day		ZX008 0.8 mg/kg/day	
	≤ 18 years (n = 65)	> 18 years (n = 19)	≤ 18 years (n = 62)	> 18 years (n = 15)
Fenfluramine				
AUC_{0-12} (ng•h/mL)	108 (68.1) [a]	134 (45.6)	444 (52.1) [b]	414 (58.6)
AUC_{0-24} (ng•h/mL)	215 (NC [c]) [a]	268 (NC [c])	887 (NC [c]) [b]	829 (NC [c])
C_{max} (ng/mL)	11.9 (64.3)	13.9 (40.7)	47.3 (46.5)	45.1 (55.2)
T_{max} (h)	3.0 (48.5)	3.4 (44.4)	2.5 (53.3)	2.7 (43.6)
$t_{1/2}$ (h) [d]	18.3 (37.8)	NC	17.5 (108)	NC
Norfenfluramine				
AUC_{0-12} (ng•h/mL)	92.8 (60.6) [a]	111 (36.2)	321 (55.4) [b]	256 (52.8)
AUC_{0-24} (ng•h/mL)	186 (NC [c]) [a]	221 (NC [c])	641 (NC [c]) [b]	512 (NC [c])
C_{max} (ng/mL)	9.21 (59.3)	10.5 (33.9)	31.2 (54.2)	24.9 (50.5)
T_{max} (h)	2.9 (85.9)	3.3 (68.4)	3.2 (62.3)	2.8 (61.1)
$t_{1/2}$ (h) [e]	68.3 (59.2)	54.3 (NC)	90.4 (100)	NC

[redacted]; NC = not calculated; PK = pharmacokinetics.
[a] Valid AUC_{0-12} and AUC_{0-24} estimates were available for 62 subjects in this group (0.2 mg/kg/day and ≤ 18 years of age).
[b] Valid AUC_{0-12} and AUC_{0-24} estimates were available for 61 subjects in this group (0.8 mg/kg/day and ≤ 18 years of age).
[c] No CV is reported as the values are calculated as 2xAUC_{0-12}.
[d] A total of 10 subjects had sufficient data for the calculation of $t_{1/2}$ for fenfluramine (4, 0, 6, and 0 in each group, respectively).
[e] A total of 8 subjects had sufficient data for the calculation of $t_{1/2}$ for norfenfluramine (5, 1, 2, and 0 in each group, respectively).
Source: [redacted] Report 00619-1 Table 3

ZX008 用量群内で体重の部分集団（37.5kg 未満及び 37.5kg 以上）ごとに fenfluramine 及び norfenfluramine の PK パラメータを比較したとき、ZX008 0.2mg/kg/日群における fenfluramine 及び norfenfluramine の曝露量の幾何平均値は、体重 37.5kg 未満の被験者で 37.5kg 以上の被験者よりわずかに（約 30%）低かった（表 2-4）。データにばらつきが認められたことから、この差は顕著なものではないと考えられた。ZX008 0.8mg/kg/日群では逆の傾向が認められた。このことは、ZX008-1601 試験での最大用量が 30mg/日であり、体重 37.5kg 超の被験者では ZX008 の投与量が 0.8mg/kg/日を下回るためと考えられる。4 つの部分集団における $t_{1/2}$ 算出可能な被験者が少数であったことから、各投与群の $t_{1/2}$ は比較できなかった。

表 2-4　ノンコンパートメント法で算出した定常状態の fenfluramine 及び norfenfluramine の PK パラメータの記述統計量（投与群及び体重区分別）
：ZX008-1601 試験パート 1 コホート A（PK 解析対象集団）

	Geometric Mean (%CV)			
	ZX008 0.2 mg/kg/day		ZX008 0.8 mg/kg/day	
Weight Category Parameter	< 37.5 kg (n = 39)	≥ 37.5 kg (n = 45)	< 37.5 kg (n = 36)	≥ 37.5 kg (n = 41)
Fenfluramine				
AUC_{0-12} (ng•h/mL)	89.7 (69.5) [a]	139 (51.1) [b]	485 (55.6) [c]	401 (49.8)
AUC_{0-24} (ng•h/mL)	179 (NC [d]) [a]	279 (NC [d]) [b]	971 (NC [d]) [c]	801 (NC [d])
C_{max} (ng/mL)	9.61 (63.9)	15.4 (47.0)	50.3 (50.1)	44.1 (45.8)
T_{max} (h)	2.9 (54.6)	3.2 (40.8)	2.7 (53.0)	2.4 (49.6)
$t_{1/2}$ (h) [e]	20.5 (36.7)	12.9 (NC)	23.5 (194)	15.1 (78.1)
Norfenfluramine				
AUC_{0-12} (ng•h/mL)	81.2 (60.9) [a]	113 (47.2) [b]	370 (51.1) [c]	262 (54.3)
AUC_{0-24} (ng•h/mL)	162 (NC [d]) [a]	226 (NC [d]) [b]	739 (NC [d]) [c]	523 (NC [d])
C_{max} (ng/mL)	7.83 (57.7)	11.2 (46.5)	36.2 (50.0)	25.2 (52.0)
T_{max} (h)	3.3 (61.1)	2.7 (96.2)	3.3 (70.5)	2.9 (53.5)
$t_{1/2}$ (h) [f]	81.5 (69.3)	53.1 (32.4)	44.5 (NC)	184 (NC)

[redacted]; NC = not calculated; PK = pharmacokinetics.
[a] Valid AUC_{0-12} and AUC_{0-24} estimates were available for 38 subjects in this group (0.2 mg/kg/day and < 37.5 kg).
[b] Valid AUC_{0-12} and AUC_{0-24} estimates were available for 43 subjects in this group (0.2 mg/kg/day and ≥ 37.5 kg).
[c] Valid AUC_{0-12} and AUC_{0-24} estimates were available for 35 subjects in this group (0.8 mg/kg/day and < 37.5 kg).
[d] No CV is reported as the values are calculated as 2xAUC_{0-12}.
[e] A total of 10 subjects had sufficient data for the calculation of $t_{1/2}$ for fenfluramine (3, 1, 2, and 4 in each group, respectively).
[f] A total of 8 subjects had sufficient data for the calculation of $t_{1/2}$ for norfenfluramine (3, 3, 1, and 1 in each group, respectively).
Source: [redacted] Report 00619-1 Table 4

2.1.1.2　パート 1 コホート B の結果の概要

ZX008-1601 試験パート 1 コホート B では、18 例が ZX008 を 1 回以上投与され、血漿中濃度データが 1 つ以上得られた。ZX008 0.2mg/kg/日群で 9 例、0.8mg/kg/日群で 9 例の血漿中濃度－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。

加えて、以下に示した比較プロットに、パート 1 コホート A の PK 解析対象集団の 164 例（第 2.1.1.1 項）を含めた。パート 1 コホート A とパート 1 コホート B の間に顕著な差があるかを評価するため、LGS を対象とした本申請に際し、これらの結果を要約して記述した。

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。

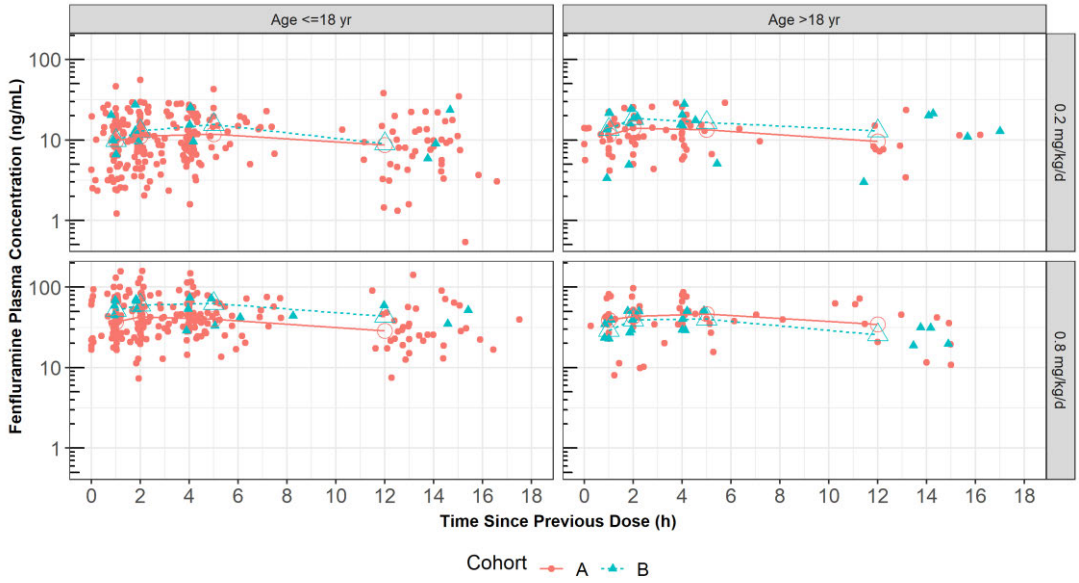
パート 1 コホート B の血漿中濃度の実測値をパート 1 コホート A と比較した。比較は、血漿中濃度の縦軸、前回投与からの時間を横軸に取った散布図を用いて、コホート及び用量レベルごと、並びにコホート、用量レベル、年齢区分（18 歳以下、18 歳超）、及び体重区分（37.5kg 未満、37.5kg 以上）ごとに実施した。パート 1 コホート B の被験者数（18 例）が少ないことから、経時的な値の変動を示すために各時点の濃度の中央値を用いた。

用量レベル及び年齢区分別の各コホートの各時点における血漿中濃度の散布図と中央値曲線を図 2-1（fenfluramine）及び図 2-2（norfenfluramine）に示した。用量レベル及び体重区分別の各コホートの各時点における血漿中濃度の散布図と中央値曲線を図 2-3（fenfluramine）及び図 2-4（norfenfluramine）に示した。2 つのコホート間の年齢及び体重の平均値の不均衡を考慮して、用量レベル、年齢区分及び体重区分ごとに濃度の経時的変化をプロットした。更に fenfluramine＋norfenfluramine 濃度のプロットは[redacted]（[redacted]）Report 00715 に示した。[redacted] Report 00715 Appendix PK1 のパート 1 コホート A のデータに該当する fenfluramine、norfenfluramine、及び fenfluramine＋norfenfluramine の血漿中濃度の PK 評価用試料採取時点ごとの記述統計量をそれぞれ[redacted] Report 00715 Table PK2、Table PK3、及び Table PK4 に示した。

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。このことから、用量増加に伴って曝露量が増加することが示された。

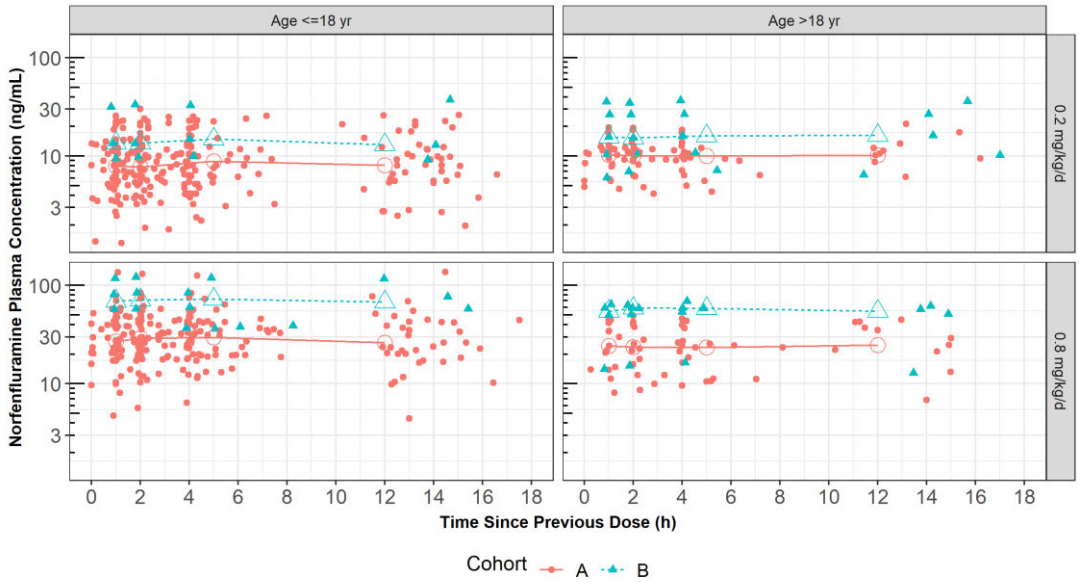
各用量レベルにおける年齢又は体重区分別の濃度の経時的変化のプロットから、コホート B の日本で登録された LGS 患者とコホート A の北米、欧州、及びオーストラリアで登録された LGS 患者の間で、fenfluramine 及び norfenfluramine の PK に顕著な違いがないことが推測された（図 2-1、図 2-2、図 2-3、図 2-4）。norfenfluramine の血漿中濃度は、コホート A の北米、欧州、及びオーストラリアで登録された LGS 患者と比べて、コホート B の日本で登録された LGS 患者で高い傾向が認められたが、2 つのコホートの濃度範囲は重なっていた。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。

図 2-1　用量レベル及び年齢区分別の定常状態の fenfluramine 血漿中濃度－時間プロファイルの散布図：ZX008-1601 試験パート 1



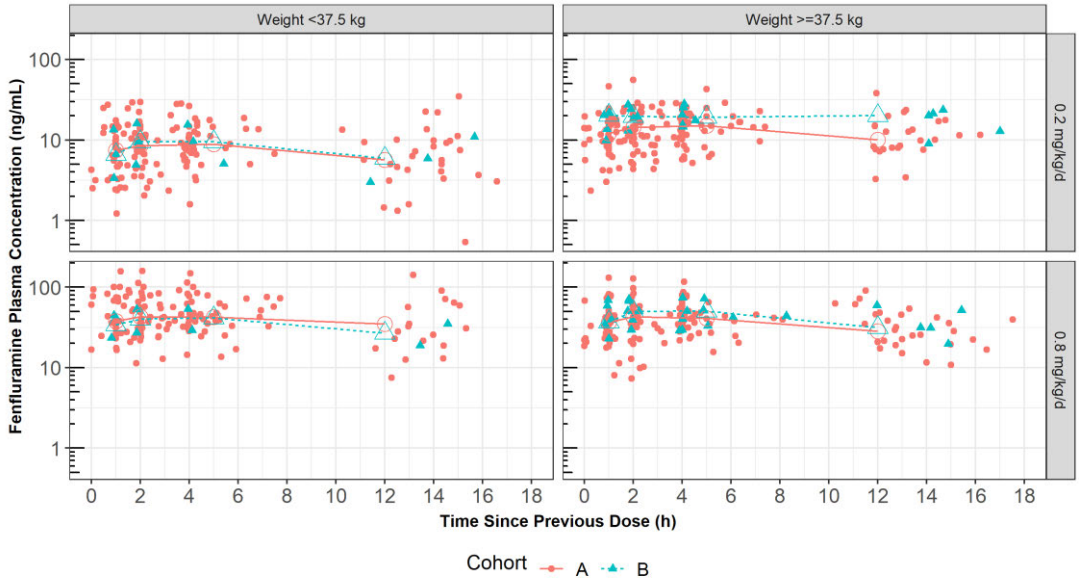
Note: Large, open symbols connected by lines show medians at nominal time points. Points are observations. Pre-dose concentrations were used as the last observed concentration under the assumption that plasma concentrations were at steady-state at the time of sampling.
Source: [redacted] Report 00715 Figure PK4

図 2-2　用量レベル及び年齢区分別の定常状態の norfenfluramine 血漿中濃度－時間プロファイルの散布図：ZX008-1601 試験パート 1



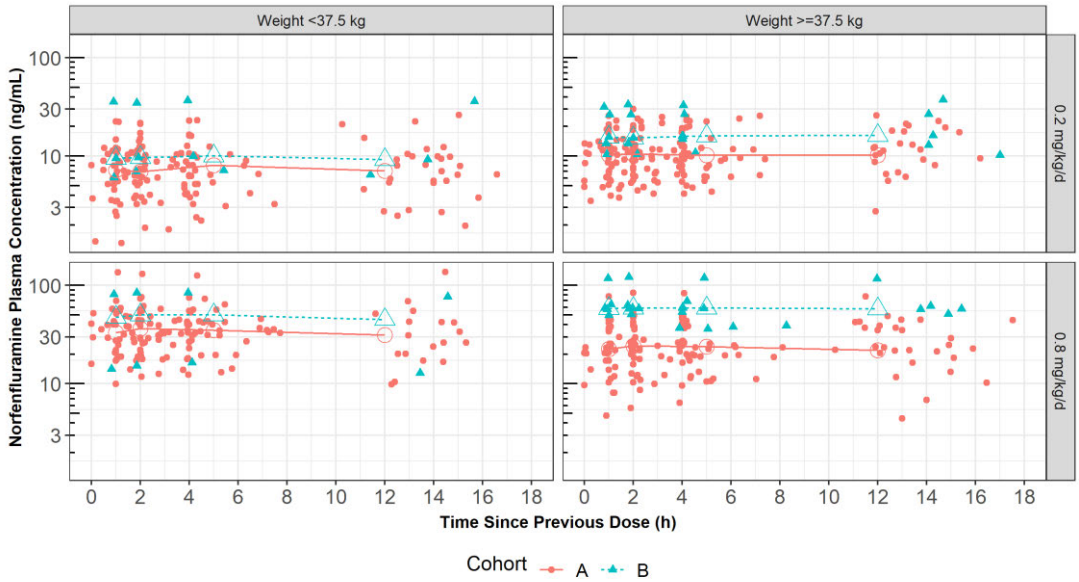
Note: Large, open symbols connected by lines show medians at nominal time points. Points are observations. Pre-dose concentrations were used as the last observed concentration under the assumption that plasma concentrations were at steady-state at the time of sampling.
Source: [redacted] Report 00715 Figure PK5

図 2-3　用量レベル及び体重区分別の定常状態の fenfluramine 血漿中濃度－時間プロファイルの散布図：ZX008-1601 試験パート 1



Note: Large, open symbols connected by lines show medians at nominal time points. Points are observations. Pre-dose concentrations were used as the last observed concentration under the assumption that plasma concentrations were at steady-state at the time of sampling.
Source: [redacted] Report 00715 Figure PK7

図 2-4　用量レベル及び体重区分別の定常状態の norfenfluramine 血漿中濃度－時間プロファイルの散布図：ZX008-1601 試験パート 1



Note: Large, open symbols connected by lines show medians at nominal time points. Points are observations. Pre-dose concentrations were used as the last observed concentration under the assumption that plasma concentrations were at steady-state at the time of sampling.
Source: [redacted] Report 00715 Figure PK8

2.2 モデル解析

2.2.1 母集団薬物動態モデルの構築

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

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 モデルの構築及びその構造を、初回承認申請の CTD 第 2.7.2.2.5.1 項及び[redacted] Report 00445-6 Amendment 1（[redacted] 20[redacted]）に示した。

初回承認申請の一部として、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、ZX008 の申請予定用量が 2 歳以上の Dravet 症候群患者を対象とした適切な用量であることを確定するためにも用いられた。

更新母集団 PK モデルによる LGS 患者の曝露量推定

ZX008-1601 試験パート 1 コホート A（第 2.1.1 項）に組み入れた LGS 患者での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）。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 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。

人口統計学的特性

ZX008-1601 試験パート 1 コホート A の PK 解析対象集団の人口統計学的特性及びベースライン特性を表 2-5 に示す。記述統計量は用量及び年齢区分ごとに示した。

性別（男性の割合は ZX008 0.2mg/kg/日群で 51.2%、0.8mg/kg/日群で 63.8%）以外の人口統計学的特性は、投与群間で類似していた。PK 解析対象集団の被験者は白人が多かった（75%超）。予測されたとおり、年齢及び身体計測値（身長、体重、BMI、及び体表面積）は 18 歳超の被験者で大きかった。腎機能［クレアチニンクリアランス（CL_{CR}）］は年齢区分に関わらず類似していた。男性は 18 歳以下の被験者集団（55.0%）で 18 歳超の被験者集団（65.7%）より少なかった。0.8mg/kg/日群では約半数（52.5%）の被験者が 37.5kg 以上であった。治験実施計画書で規定された最大用量が 30mg/日のため、これらの被験者は 0.8mg/kg/日群に割り付けられたが実際の投与量は 0.8mg/kg/日を下回った。

表 2-5 人口統計学的特性：ZX008-1601 試験パート 1 コホート A（PK 解析対象集団）

	Stratified by ZX008 Dose		Stratified by Age	
Variable	**0.2 mg/kg/day n = 84**	**0.8 mg/kg/day n = 80**	**≤ 18 years n = 129**	**> 18 years n = 35**
Age (years)	13.3 (7.54) 13.0 (3.00 – 33.0)	13.3 (7.40) 13.0 (2.00 – 35.0)	10.3 (4.78) 11.0 (2.00 – 18.0)	24.2 (4.98) 23.0 (19.0 – 35.0)
Height (cm)	142 (24.7) 148 (98.0 – 191)	142 (25.3) 147 (78.0 – 188)	135 (23.7) 137 (78.0 – 188)	165 (12.0) 167 (140 – 191)
Weight (kg)	42.5 (20.7) 41.6 (13.0 – 108)	41.7 (21.8) 39.0 (11.0 – 127)	36.2 (18.0) 34.0 (11.0 – 127)	64.0 (17.5) 60.8 (36.0 – 108)
BSA (m^2)	1.27 (0.409) 1.32 (0.598 – 2.22)	1.26 (0.419) 1.27 (0.507 – 2.51)	1.15 (0.369) 1.15 (0.507 – 2.51)	1.70 (0.252) 1.72 (1.26 – 2.22)
BMI (kg/m^2)	19.9 (5.36) 19.4 (11.9 – 47.3)	19.4 (5.00) 18.4 (9.91 – 37.2)	18.6 (4.41) 17.7 (9.91 – 36.5)	23.4 (6.06) 22.2 (13.9 – 47.3)
CL_{CR} (mL/min/1.73 m^2)	142 (36.3) 136 (76.3 – 252) [b]	138 (31.6) 134 (84.2 – 219) [b]	139 (33.1) 135 (76.3 – 252)	143 (37.9) 135 (93.9 – 221)
Age Category				
≤ 18 years	65/84 (77.4%)	64/80 (80.0%)	—	—
> 18 years	19/84 (22.6%)	16/80 (20.0%)	—	—
Weight Category				
< 37.5 kg	39/84 (46.4%)	38/80 (47.5%)	76/129 (58.9%)	1/35 (2.86%)
≥ 37.5 kg	45/84 (53.6%)	42/80 (52.5%)	53/129 (41.1%)	34/35 (97.1%)
Gender				
Male	43/84 (51.2%)	51/80 (63.8%)	71/129 (55.0%)	23/35 (65.7%)
Female	41/84 (48.8%)	29/80 (36.2%)	58/129 (45.0%)	12/35 (34.3%)
Race				
White	64/84 (76.2%)	67/80 (83.8%)	100/129 (77.5%)	31/35 (88.6%)
Black	5/84 (5.95%)	2/80 (2.50%)	7/129 (5.43%)	0/35 (0%)
Asian	2/84 (2.38%)	4/80 (5.00%)	5/129 (3.88%)	1/35 (2.86%)
Native-Hawaiian/ Pacific Islander	1/84 (1.19%)	0/80 (0%)	1/129 (0.775%)	0/35 (0%)
Other [a]	12/84 (14.3%)	7/80 (8.75%)	16/129 (12.4%)	3/35 (8.57%)

BSA = body surface area; BMI = body mass index; CL_{CR} = creatinine clearance; [redacted]; PK = pharmacokinetics.

[a] Includes multiracial (n = 1), unknown race (n = 3), and "not reported" (n = 15).

[b] For CL_{CR} calculation the exact same serum creatinine data were used for the PopPK (表 2-5) and E-R analyses (表 2-11). However, rounding difference during calculation of CL_{CR} from serum creatinine data resulted in very small differences in the CL_{CR} values between the 2 datasets of the PopPK and E-R analyses.

Note: Summary statistics presented as mean (standard deviation) and median (min. – max.) or n/N (%). The PK analysis population is defined as those subjects that were included in the non-compartmental PK analysis (ie, all subjects with evaluable fenfluramine and/or norfenfluramine concentrations).

Source: [redacted] Report 00619-2 Amendment 3 Table 2

母集団 PK モデルの構築

基本構造モデルの構築：初回承認申請時に構築した母集団 PK モデルは、その構造を維持したまま、ZX008-1601 試験パート 1 コホート A の被験者の血漿中濃度－時間データに適切に当てはまっ

た。初回承認申請時のモデルを ZX008-1601 試験パート 1 コホート A の LGS 被験者のデータに完全に適合させるために、以下の 2 点を更新した。

1. fenfluramine の中心コンパートメントのみかけの経口分布容積の被験者間変動を評価した結果、本パラメータの被験者間変動は比較的高かった（96.0%）。
2. fenfluramine のみかけの経口全身クリアランス（CL_{FEN}）に対して STP 併用が及ぼす影響を定義するパラメータは、初回承認申請時の母集団 PK モデル（健康被験者及び Dravet 症候群患者）から得られた値に固定された。ZX008-1601 試験パート 1 コホート A のデータ（STP 併用の被験者なし）を用いたとき、このパラメータは特定不能として解析された。

これらの更新の結果、基本構造モデルに当てはめられたパラメータの推定値は、fenfluramine 及び norfenfluramine のいずれでも、ZX008-1601 試験パート 1 コホート A のデータに適切に当てはまった。条件付重みつき残差（CWRES）プロットで偏りが認められなかったこと、並びに予測された濃度と実測値が一致したことから、系統的な偏りがないことが示された（[redacted] Report 00619-2 Figure 3、Figure 4）。

初回承認申請時の母集団 PK モデルに含めなかった体重及び STP 併用以外の共変量による影響は、変数増加法及び変数減少法により評価した。共変量のスクリーニングプロットでは、被験者特性と主要な PK パラメータの間に顕著な関連性は示されなかった。しかし、[redacted] Report 00619-2 Table 1 に含まれる生理学的に重要なすべての共変量について、PK に及ぼす影響を統計学的に検討した。最終的に、以下の 4 つの共変量ーパラメータの関連が、変数増加法の一部としてモデルに追加された。

1. norfenfluramine のみかけの経口全身クリアランス（CL_{NFEN}）と腎機能（CL_{CR}）の関連
2. CL_{FEN} とカルバマゼピン併用の関連
3. CL_{FEN} と BMI の関連
4. CL_{FEN} とプロトンポンプ阻害剤併用の関連

変数増加法の完了後、相関性について被験者間変動モデルを再評価した。完全な多変量モデルの評価の結果、必要と判断された変更は、CL_{FEN} 及び CL_{NFEN} の被験者間変動の間に共分散を組み込むことのみであった。完全な多変量モデルでこれらの事項に相関性が認められ［決定係数（r^2）：0.247］、共分散を追加した結果として目的関数は最小値（41.9 単位）となった。

その後実施した共変量の変数減少法では、CL_{NFEN} と CL_{CR} の関連のみが本手法による厳密な p 値に基づき有意であった（p=0.001）（[redacted] Report 00619-2）。

母集団 PK パラメータの推定値及びその標準誤差を、重点サンプリング解析の再サンプリングの統計量と共に表 2-6 に示した。再サンプリングされたパラメータの平均値は最終モデルに当てはめた推定値と整合しており、90%信頼区間は最終モデルの精度と一貫していた。このことは、各パラメータが適切な精度及び信頼性で推定されたことを示唆している。

表 2-6　母集団 PK 最終モデルによるパラメータ推定値（記述統計量）の再サンプリング結果との比較

Parameter	Final Model		Resample Statistics from SIR (N=1000)			
	Final Estimate	%SEE	Mean	Median	%CV [a]	90% CI
CL_{FEN} (L/hr/70kg)	37.3	6.68	37.8	37.8	5.46	[34.5,41.1]
Vc_{FEN} (L/70kg)	498	24.1	506	500	17.7	[376,660]
CLd_{FEN} (L/hr/70kg)	118	21.3	121	119	18.8	[89.3,162]
Vp_{FEN} (L/70kg)	500	—	500	500	—	—
CL_{NFEN} (L/hr/70kg)	57.6	4.4	57.7	57.7	3.61	[54.3,61.3]
Vc_{NFEN} (L/70kg)	970	66.8	975	984	25.5	[596,1370]
CLd_{NFEN} (L/hr/70kg)	150	274	175	152	63.9	[42.4,394]
Vp_{NFEN} (L/70kg)	500	—	500	500	—	—
Ka_{FEN} (hr^{-1})	0.522	11.1	0.526	0.523	9.69	[0.444,0.611]
Ka_{NFEN} (hr^{-1})	1.03	68	1.11	1.09	30	[0.624,1.67]
STP-CL_{FEN}	0.458	—	0.458	0.458	—	—
CL_{CR}-CL_{NFEN}	0.581	27.3	0.599	0.596	22.6	[0.377,0.818]
$\omega^2_{CL,\ FEN}$	0.230 (48.0 %CV) [b]	14.2	0.243	0.241	11.7	[0.201,0.292]
$\omega^2_{Vc,\ FEN}$	0.813 (90.2 %CV) [b]	32.3	0.84	0.821	21.3	[0.577,1.17]
$\omega^2_{CL,\ NFEN}$	0.232 (48.1 %CV) [b]	11.7	0.236	0.234	11.2	[0.198,0.282]
Covariance ($\omega^2_{CL,\ FEN}$: $\omega^2_{CL,\ NFEN}$)	0.115 (r^2 = 0.246)	21.7	0.122	0.12	17.4	[0.089,0.159]
$\sigma^2_{FEN,\ Proportional}$	0.0178 (13.3 %CV) [c]	7.90	0.0182	0.0182	10.3	[0.0153,0.0214]
$\sigma^2_{FEN,\ Additive}$	0.253 (0.503 ng/mL) [c]	67.4	0.262	0.241	67.2	[0.0243,0.598]
$\sigma^2_{NFEN,\ Proportional}$	0.00467 (6.83 %CV) [c]	4.64	0.0048	0.00481	8.77	[0.00409,0.0055]
$\sigma^2_{NFEN,\ Additive}$	0.0875 (0.296 ng/mL) [c]	42.9	0.0913	0.088	34	[0.0441,0.149]

Parameter	Final Model		Resample Statistics from SIR (N=1000)			
	Final Estimate	%SEE	Mean	Median	%CV [a]	90% CI

CI = confidence interval; CL_{CR} = creatinine clearance; CL_{dFEN} = apparent oral distributional clearance, fenfluramine; CL_{dNFEN} = apparent oral distributional clearance, norfenfluramine; CL_{FEN} = apparent oral systemic clearance, fenfluramine; CL_{NFEN} = apparent oral systemic clearance, norfenfluramine; FEN = fenfluramine; [redacted]; Ka_{FEN} = absorption rate constant, fenfluramine; Ka_{NFEN} = absorption rate constant, norfenfluramine; NFEN = norfenfluramine; ω^2 = interindividual variability; PK = pharmacokinetics; σ^2 = residual variability; SEE = standard error of the estimate; SIR = sampling-importance-resampling; STP-CL_{FEN} = effect of stiripentol on fenfluramine clearance; Vc_{FEN} = apparent oral central volume of distribution, fenfluramine; Vc_{NFEN} = apparent oral central volume of distribution, norfenfluramine; Vp_{FEN} = apparent oral peripheral volume of distribution, fenfluramine; Vp_{NFEN} = apparent oral peripheral volume of distribution, norfenfluramine.

[a] Equivalent to the %SEE from the final model.

[b] Shrinkage estimates were 1.93, 30.0, and 0.108% for interindividual variability in CL_{FEN}, Vc_{FEN}, and CL_{NFEN}, respectively.

[c] Shrinkage estimates were 18.1 and 15.6% for residual variability in fenfluramine and norfenfluramine concentrations, respectively.

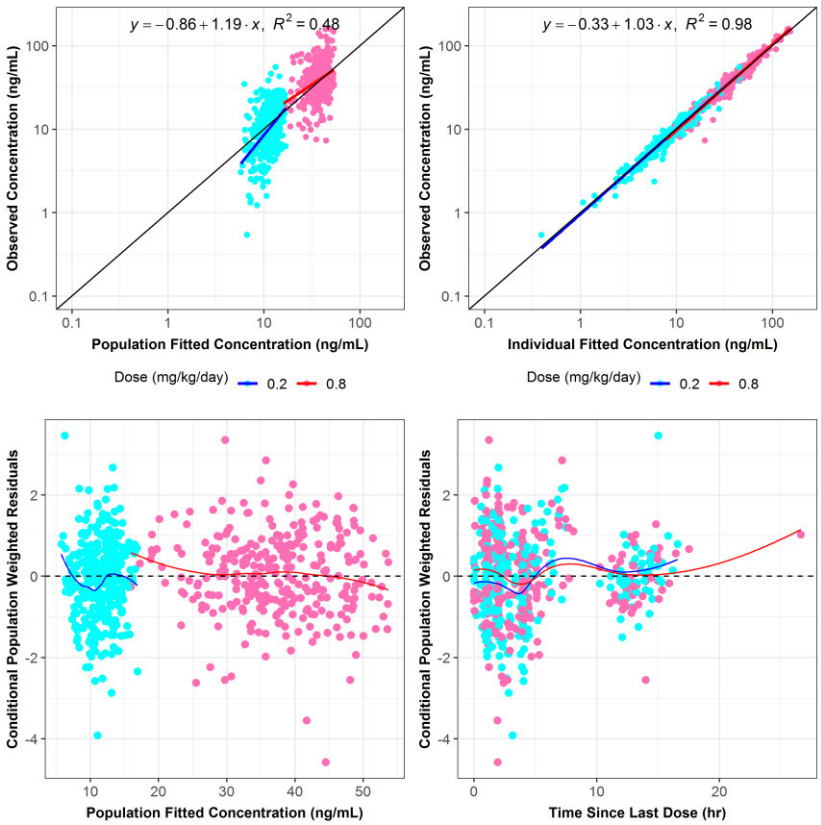
Source: [redacted] Report 00619-2 Amendment 3 Table 6

母集団 PK 最終モデルによる fenfluramine 及び norfenfluramine 濃度の goodness-of-fit プロットを図 2-5 及び図 2-6 に示した。基本構造モデルと同様に最終モデルに当てはめられたパラメータの推定値は、fenfluramine 及び norfenfluramine のいずれでも、ZX008-1601 試験パート 1 コホート A のデータに適切に当てはまった。CWRES プロットで偏りが認められなかったこと、並びに予測された濃度と実測値の一致から示されたことから、系統的な偏りは認められなかった。

モデル評価の最初の手順は、母集団 PK 最終モデルを用いて正規化予測分布誤差（NPDE）の分布を評価することであった。図 2-7 に示したとおり、NPDE の全体の分布は 0 の値の周囲で対称的であり、正規分布からの逸脱は認められなかった。以上のことから、本モデルが最小限の偏りでデータに適合していることが示唆された。ZX008 0.8mg/kg/日投与を受けた被験者の fenfluramine の NPDE の分布には、わずかに右へ歪曲する傾向が認められ、この集団における予測にわずかな偏りが生じる可能性が示された。しかし全体として、偏りは最小限に抑えられていた。

予測値により補正された視覚的事後予測性能評価プロット（図 2-8）により、本モデルの固定効果及びランダム効果の適切性を評価した。本プロットで示されたとおり、実測データの 5 及び 95 パーセンタイル値並びに中央値は、モデルに基づくシミュレーションから得られた値の 90%予測区間内に収まった。したがって、母集団 PK 最終モデルに基づくシミュレーションは実際のデータの変動及び中心傾向を適切に捕捉していた。本更新モデルは、第 III 相試験（第 2.1.1.1 項）に組み入れた LGS 患者を対象とした ZX008 経口投与後の fenfluramine 及び norfenfluramine の曝露量の推測及びモデルに基づくシミュレーションに適切であると判断された。

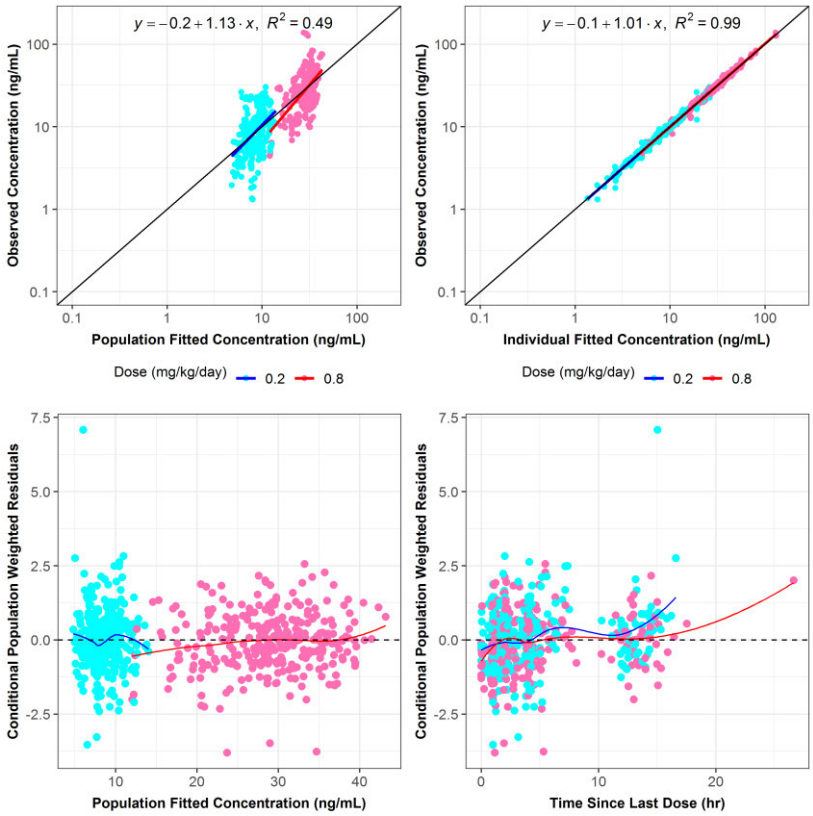
図 2-5　母集団 PK 最終モデルによる fenfluramine 濃度の goodness-of-fit プロット



CWRES = conditional population weighted residuals; [redacted]; PK = pharmacokinetics.
Note: Observed versus predicted concentrations (top row), CWRES versus population predicted concentrations (bottom left), or CWRES versus time since last dose (bottom right) are represented by circles in turquoise (dose of 0.2 mg/kg/day) or pink (dose

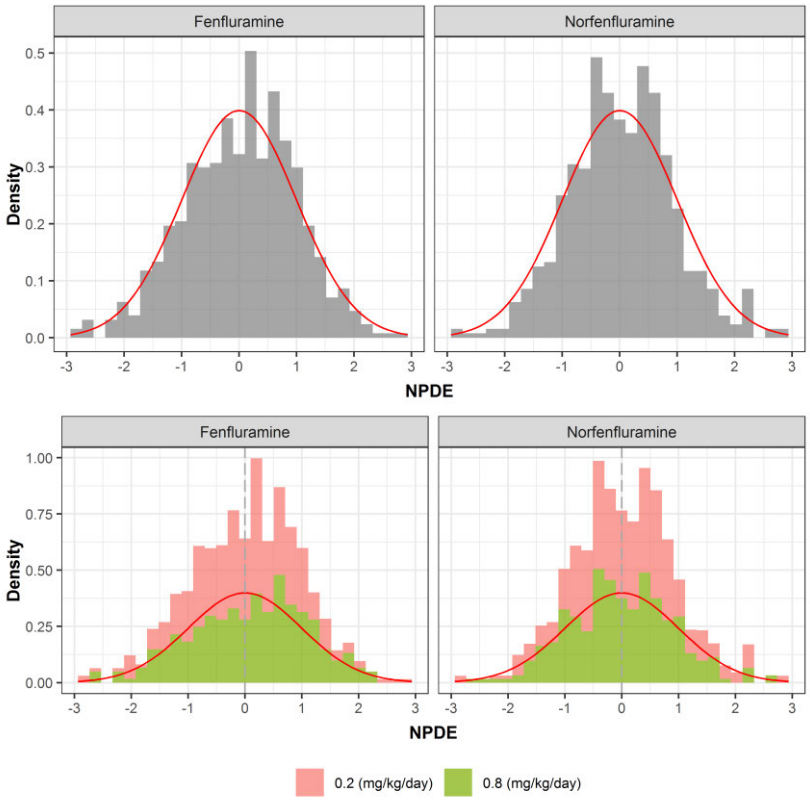
of 0.8 mg/kg/day). Blue or red colored lines show trends in data for the respective dose groups. Black continuous lines (plots in top row) represent the line of identity. Dashed lines (plots in bottom row) are the zero line.
Source: [redacted] Report 00619-2 Amendment 3 Figure 5

図 2-6　母集団 PK 最終モデルによる norfenfluramine 濃度の goodness-of-fit プロット



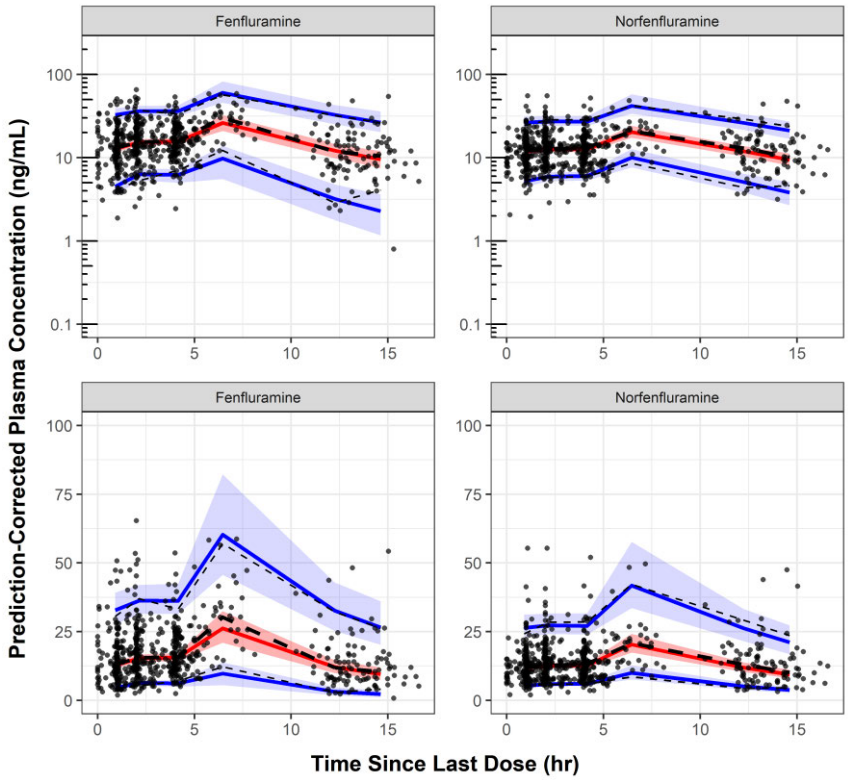
CWRES = conditional population weighted residuals; [redacted]; PK = pharmacokinetics.
Note: Observed versus predicted concentrations (top row), CWRES versus population predicted concentrations (bottom left), or CWRES versus time since last dose (bottom right) are represented by circles in turquoise (dose of 0.2 mg/kg/day) or pink (dose of 0.8 mg/kg/day).
Blue or red colored lines show trends in data for the respective dose groups. Black continuous lines (plots in top row) represent the line of identity. Dashed lines (plots in bottom row) are the zero line.
Source: [redacted] Report 00619-2 Amendment 3 Figure 6

図 2-7　母集団 PK 最終モデルの予測値により補正された分布過誤の
全体ヒストグラム（上図）及び投与レジメンによる層別化ヒストグラム（下図）



[redacted]; NPDE = normalized prediction distribution errors; PK = pharmacokinetics.
Note: Overlaid red curve represents the standard normal distribution.
Source: [redacted] Report 00619-2 Amendment 3 Figure 7

図 2-8 fenfluramine 及び norfenfluramine の母集団 PK 最終モデルによる予測値で補正された視覚的事後予測性能評価［対数線形スケール（上図）、線形スケール（下図）］：ZX008-1601 試験パート 1 コホート A



[redacted]; PK = pharmacokinetics.
Note: Observed concentrations drawn more than 17 hours after the dose are excluded from these plots for visualization purposes (n = 4; 2 for fenfluramine and 2 for norfenfluramine, which were drawn 17.5 and 26.6 hours after the dose). These points fell within the same range as the observations drawn ~15 hours after a dose.
Circles are observed concentrations, thick black dashed lines are the median observed concentrations, thin black dashed lines are the 5th and 95th percentiles of the observed concentrations.
Red and blue solid lines are the medians of the 5th, 50th (median), and 95th percentiles of simulated values. Red and blue shaded regions are the 90% confidence intervals for the 5th, 50th (median), and 95th percentiles from the simulations.
Source: [redacted] Report 00619-2 Amendment 3 Figure 8

主要な PK パラメータの記述統計量

fenfluramine、norfenfluramine、及び fenfluramine＋norfenfluramine の実測データに事後に母集団 PK モデルを当てはめた主要な PK パラメータの記述統計量を表 2-7 に示した。表 2-8 では、ZX008 0.2mg/kg/日群の被験者の曝露量の記述統計量を、0.8mg/kg/日群の体重 37.5kg 未満（最大用量 30mg/日による用量制限を受けない）の被験者と比較した。ZX008 群の小児被験者（18 歳以下）及び成人被験者（18 歳超）の定常状態の曝露量の記述統計量を表 2-9 に示した。

バルプロ酸の併用／非併用下で ZX008 を STP 及びクロバザムと併用したとき、fenfluramine の血漿中濃度が上昇し、代謝物である norfenfluramine の血漿中濃度は低下することが知られている。ZX008 を STP 及びクロバザムと併用する被験者では、ZX008 の最大用量は 17mg/日（0.2mg/kg、1 日 2 回投与）まで減量される。第 III 相試験（試験 1）に組み入れた Dravet 症候群患者は、ZX008 を、STP と併用せずに ZX008-1601 試験パート 1 コホート A と同用量で投与されている（初回承認申請の CTD）ことから、このデータを対照群とした（表 2-10）。

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（表 2-10）。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。

結論として、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、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。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。

表 2-7　母集団 PK モデルに当てはめて得られた fenfluramine、norfenfluramine 及び fenfluramine＋norfenfluramine の主要な PK パラメータ：ZX008-1601 試験パート 1 コホート A

ZX008 Dose	N	Geometric Mean (%CV)					
		AUC_{0-24} (ng•h/mL) [a]	Ratio [b]	C_{max} (ng/mL) [a]	Ratio [b]	C_{min} (ng/mL) [a]	Ratio [b]
Fenfluramine							
0.2 mg/kg/day	84	246 (63.0)	-	11.9 (56.1)	-	8.19 (75.6)	-
0.8 mg/kg/day	80	933 (52.1)	3.8	44.8 (47.0)	3.8	31.8 (60.8)	3.9
Norfenfluramine							
0.2 mg/kg/day	84	209 (56.3)	-	9.04 (53.4)	-	8.23 (61.3)	-
0.8 mg/kg/day	80	667 (55.1)	3.2	28.9 (52.9)	3.2	26.2 (58.9)	3.2
Sum (Fenfluramine + Norfenfluramine)							
0.2 mg/kg/day	84	468 (54.4)	-	21.4 (49.9)	-	17.0 (62.1)	-
0.8 mg/kg/day	80	1650 (47.1)	3.5	75.6 (43.3)	3.5	60.1 (53.1)	3.5

[redacted] PK = pharmacokinetics.
[a] Calculated at steady-state.
[b] Ratio of geometric mean PK parameter (0.8 mg/kg/day divided by 0.2 mg/kg/day).
Source: [redacted] Report 00619-2 Amendment 3 Table 7

表 2-8　母集団 PK モデルに当てはめて得られた fenfluramine、norfenfluramine 及び fenfluramine＋norfenfluramine の主要な PK パラメータ（用量及び高用量群における体重区分による層別）：ZX008-1601 試験パート 1 コホート A

Parameter [a]	Geometric Mean (%CV)		
	ZX008 0.2 mg/kg/day (n = 84)	ZX008 0.8 mg/kg/day Weight < 37.5 kg (n = 38)	ZX008 0.8 mg/kg/day Weight ≥ 37.5 kg (n = 42) [b]
Fenfluramine			
AUC_{0-24} (ng•h/mL)	246 (63.0)	1010 (56.2)	865 (47.7)
C_{max} (ng/mL)	11.9 (56.1)	48.5 (49.7)	41.7 (43.7)
C_{min} (ng/mL)	8.19 (75.6)	34.5 (66.5)	29.5 (54.8)
Norfenfluramine			
AUC_{0-24} (ng•h/mL)	209 (56.3)	807 (50.6)	561 (53.8)
C_{max} (ng/mL)	9.04 (53.4)	35.0 (47.8)	24.3 (51.9)
C_{min} (ng/mL)	8.23 (61.3)	31.7 (55.6)	22.1 (57.1)
Sum (Fenfluramine + Norfenfluramine)			
AUC_{0-24} (ng•h/mL)	468 (54.4)	1870 (48.2)	1470 (43.5)
C_{max} (ng/mL)	21.4 (49.9)	85.7 (43.6)	67.6 (40.4)
C_{min} (ng/mL)	17.0 (62.1)	68.7 (55.4)	53.3 (48.5)

[redacted]; PK = pharmacokinetics.

[a] Calculated at steady-state.

[b] Subjects limited to daily doses of 30 mg/day (as per protocol).

Source: [redacted] Report 00619-2 Amendment 3 Table 8

表 2-9　母集団 PK モデルに当てはめて得られた fenfluramine、norfenfluramine 及び fenfluramine＋norfenfluramine の定常状態での主要な PK パラメータ（用量及び年齢区分による層別）：ZX008-1601 試験パート 1 コホート A

	ZX008 Dose Group (mg/kg/day)	Age Category (years)	N	Geometric Mean (%CV)		
				AUC_{0-24} (ng•h/mL) [a]	C_{max} (ng/mL) [a]	C_{min} (ng/mL) [a]
Fenfluramine	0.2	≤ 18	65	235 (67.4%)	11.4 (59.8%)	7.73 (81.3%)
		> 18	19	287 (42.9%)	13.5 (40.0%)	10.0 (48.4%)
	0.8	≤ 18	64	943 (51.8%)	45.5 (46.2%)	32.0 (60.8%)
		> 18	16	890 (55.2%)	42.3 (51.1%)	31.0 (62.6%)
Norfenfluramine	0.2	≤ 18	65	202 (60.6%)	8.78 (57.3%)	7.89 (66.2%)
		> 18	19	235 (36.7%)	10.0 (36.0%)	9.48 (38.0%)
	0.8	≤ 18	64	699 (55.2%)	30.3 (53.1%)	27.4 (58.8%)
		> 18	16	553 (52.3%)	23.9 (49.2%)	21.8 (57.5%)
Fenfluramine + Norfenfluramine	0.2	≤ 18	65	451 (58.8%)	20.8 (53.7%)	16.3 (67.3%)
		> 18	19	533 (33.8%)	24.0 (32.2%)	20.0 (36.4%)
	0.8	≤ 18	64	1690 (47.5%)	77.7 (43.6%)	61.5 (53.5%)
		> 18	16	1490 (45.9%)	68.1 (42.1%)	54.7 (52.1%)

[redacted]; PK = pharmacokinetics.

[a] Calculated at steady-state.

Source: [redacted] Report 00619-3 Amendment 2 Table 4

表 2-10　母集団 PK モデルに当てはめて得られた fenfluramine、norfenfluramine 及び fenfluramine＋norfenfluramine の主要な PK パラメータ（用量及び患者集団による層別）：ZX008-1601 試験パート 1 コホート A

	Geometric Mean (%CV)					
	AUC_{0-24} (ng•h/mL) [a]		CL/F (L/h) [b]		C_{max} (ng/mL) [a]	
	LGS (Study 1601 Part 1 Cohort A)	DS (Study 1)	LGS (Study 1601 Part 1 Cohort A)	DS (Study 1)	LGS (Study 1601 Part 1 Cohort A)	DS (Study 1)
Fenfluramine						
0.2 mg/kg/day	235 (67.4)	375 (32.9)	22.4 (54.5)	14.0 (36.5)	11.4 (59.8)	18.5 (29.2)
0.8 mg/kg/day	1010 (56.2)	1290 (41.4)	15.0 (49.3)	10.9 (49.5)	48.5 (49.7)	63.8 (39.8)
Norfenfluramine						
0.2 mg/kg/day	202 (60.6)	220 (55.5)	31.9 (64.8)	27.7 (50.5)	8.78 (57.3)	9.60 (52.8)
0.8 mg/kg/day	807 (50.6)	895 (58.4)	23.2 (57.0)	18.3 (83.6)	35.0 (47.8)	39.0 (55.8)
Sum (Fenfluramine + Norfenfluramine)						
0.2 mg/kg/day	451 (58.8)	603 (39.8)	–	–	20.8 (53.7)	28.4 (36.0)
0.8 mg/kg/day	1870 (48.2)	2230 (45.8)	–	–	85.7 (43.6)	105 (42.6)

DS = Dravet syndrome; [redacted]; LGS = Lennox-Gastaut Syndrome; PK = pharmacokinetics.

[a] Calculated at steady-state.

[b] Calculated from individual post-hoc parameter estimates.

Notes: Subjects aged ≥ 18 years and those receiving the maximum daily dose of 30 mg are excluded from these summary statistics.

The number of subjects by study and dose are 65 and 38 for 0.2 and 0.8 mg/kg/day for Study 1601 Part 1 Cohort A, respectively, and 39 and 25 for 0.2 and 0.8 mg/kg/day for Study 1, respectively.

Source: [redacted] Report 00619-2 Amendment 3 Table 10

2.2.1.1 STP、クロバザム、バルプロ酸及びその他の併用療法の影響

ZX008-1601 試験パート 1 コホート A の被験者を対象とした母集団 PK 解析では、併用した STP の用量／曝露の影響を既知の効果として PK モデルに含めた。ZX008-1601 試験パート 1 コホート A の PK 解析対象集団で STP を併用した被験者はいなかったため、共変量としての STP 併用が fenfluramine 又は norfenfluramine の PK に及ぼす影響は再評価されなかった（[redacted] Report 00619-2）。ZX008-1601 試験パート 1 コホート A の LGS 患者で評価されたその他の併用療法（クロバザム、バルプロ酸、フェノバルビタール、カルバマゼピン、並びにプロトンポンプ阻害剤又は制酸薬）は、いずれも fenfluramine 又は norfenfluramine の PK に対する有意な共変量ではなかった（[redacted] Report 00619-2）。

2.2.1.2 内因性要因の評価に用いた PK モデル

母集団 PK モデリングの中で、共変量として、ZX008-1601 試験パート 1 コホート A の LGS 患者で ZX008 の PK に及ぼす年齢、性別、BMI、人種及び CL_{CR} の影響を検討した。共変量解析では、これらの内因性要因と ZX008-1601 試験パート 1 コホート A で得られた fenfluramine 及び norfenfluramine の主要な PK パラメータの間に、有意又は臨床的に意義のある関連は認められなかった（[redacted] Report 00619-2）。norfenfluramine の全身クリアランスと CL_{CR} の間の統計学的に有意な関連が特定され、このことから腎機能が低下した被験者では norfenfluramine のクリアランスが低下する可能性が示唆されたが、この関連を示す係数は比較的低かった（表 2-6、0.596）。norfenfluramine の尿中排泄量が合計経口投与量の 15%未満であったことと併せて、norfenfluramine の全身クリアランスに腎機能が及ぼす影響は小さく、臨床的な意味はないと判断した。

2.2.1.3 用量比例性の評価に用いた PK モデル

ZX008 0.8mg/kg/日群の被験者のうち 50%超が、ベースラインの体重が 37.5kg 以上であった。治験実施計画書では一日投与量 30mg/日に制限されており、ZX008 0.8mg/kg/日群の 50%超の被験者が 0.8mg/kg/日より少ない用量を投与されたため、ZX008-1601 試験パート 1 コホート A の PK データセット全体を対象とした用量比例性の評価は実施できなかった。ZX008 0.2mg/kg/日群の被験者と 0.8mg/kg/日群の体重 37.5kg 未満（最大用量 30mg/日の制限を受けない）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（表 2-8）、これは用量比例的な増加と一致していた。また、母集団 PK モデルを構築したときに用量に基づく系統的な PK の差を示すものはなかったことから、2 つの用量群間の差は、用量依存的な PK 特性ではなく、投与量又は被験者特性のいずれかの用量群間の不均衡に起因することが示唆された。このことは、健康成人被験者（1603 試験）及び Dravet 症候群患者（試験 1）を対象とした所見（0.2 又は 0.8mg/kg/日、初回承認申請の CTD 第 2.7.2.2.5.3.3 項及び第 2.7.2.3.1.5 項）で PK 曝露量の推定値が概して用量比例的であったことと一致していた。

2.2.2 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、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（28 日あたりの転倒発作回数）のベースラインからの変化率で評価された。

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。

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

選択された安全性評価項目には、注目すべき臨床検査値（血中グルコース濃度、血小板数）、心血管評価項目（拡張期血圧、収縮期血圧及び心拍数の最大変化量の絶対値）、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。すべての曝露－反応解析の結果を [redacted] Report 00619-3 に示した。

人口統計学的特性及び記述統計量

計 251 例の被験者データが、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の曝露－反応解析に含まれた。164 例が ZX008 投与を受け、87 例がプラセボ投与を受けた。ZX008 投与を受けた被験者数は、ZX008 0.2mg/kg/日群 84 例、0.8mg/kg/日群 80 例であり、投与群間で均衡していた。被験者の大部分（77%）は 18 歳以下であった。有効性及び安全性の解析には、ZX008-1601 試験の T+M 期に得られたデータのみを用いた。

PK 解析対象集団の被験者の人口統計学的特性の記述統計量を表 2-11 に示した。全体として、性別、年齢及び体重の分布は投与群間で類似していた。被験者の過半数は白人であった。

表 2-11 人口統計学的特性：X008-1601 試験パート 1 コホート A（PK 解析対象集団）

Variable	Stratified by ZX008 Dose		Placebo
	0.2 mg/kg/day n = 84	0.8 mg/kg/day n = 80	n = 87
Age (years)	13.3 (7.54) 13.0 (3.00 – 33.0)	13.3 (7.40) 13.0 (2.00 – 35.0)	14.4 (7.71) 13.0 (2.00 – 35.0)
Height (cm)	142 (24.7) 148 (98.0 – 191)	142 (25.3) 147 (78.0 – 188)	145 (21.7) 150 (93.0 – 180)
Weight (kg)	42.5 (20.7) 41.6 (13.0 – 108)	41.7 (21.8) 39.0 (11.0 – 127)	43.9 (20.7) 38.7 (12.4 – 110)
BSA (m^2)	1.27 (0.409) 1.32 (0.598 – 2.22)	1.26 (0.419) 1.27 (0.507 – 2.51)	1.31 (0.384) 1.27 (0.575 – 2.23)
BMI (kg/m^2)	19.9 (5.36) 19.4 (11.9 – 47.3)	19.4 (5.00) 18.4 (9.91 – 37.2)	19.7 (5.00) 18.4 (10.6 – 36.3)
CL_{CR} ($mL/min/1.73\ m^2$)	142 (36.3) 136 (76.3 – 257) [b]	137 (30.6) 133 (84.5 – 208) [b]	135 (34.3) 131 (72.0 – 245)
Age Category			
≤ 18 years > 18 years	65/84 (77.4%) 19/84 (22.6%)	64/80 (80.0%) 16/80 (20.0%)	64/87 (73.6%) 23/87 (26.4%)
Gender			
Male Female	43/84 (51.2%) 41/84 (48.8%)	51/80 (63.8%) 29/80 (36.2%)	46/87 (52.9%) 41/87 (47.1%)
Race			
White Black Asian	64/84 (76.2%) 5/84 (5.95%) 2/84 (2.38%)	67/80 (83.8%) 2/80 (2.50%) 4/80 (5.00%)	71/87 (81.6%) 4/87 (4.60%) 2/87 (2.30%)

Variable	Stratified by ZX008 Dose		Placebo
	0.2 mg/kg/day n = 84	0.8 mg/kg/day n = 80	n = 87
Native-Hawaiian/ Pacific Islander	1/84 (1.19%)	0/80 (0%)	0/87 (0%)
Other [a]	12/84 (14.3%)	7/80 (8.75%)	10/87 (11.5%)

BSA = body surface area; BMI = body mass index; CL_{CR} = creatinine clearance; [redacted]; PK = pharmacokinetics.
[a] Includes multiracial (n = 1), unknown race (n = 3), and "not reported" (n = 15).
[b] For CL_{CR} calculation the exact same serum creatinine data were used for the PopPK (表 2-5) and E-R analyses (表 2-11). However, rounding difference during calculation of CL_{CR} from serum creatinine data resulted in very small differences in the CL_{CR} values between the 2 datasets of the PopPK and E-R analyses.
Note: Summary statistics presented as mean (standard deviation) and median (min. – max.) or n/N (%). The PK analysis population is defined as those subjects that were included in the PK analyses.
Source: [redacted] Report 00619-3 Amendment 2 Table 3

ZX008-1601 試験パート 1 コホート A に組み入れた LGS 患者のデータに母集団 PK モデルを当てはめることで、これらの被験者の fenfluramine 及び norfenfluramine の曝露量の推定が可能となった。fenfluramine、norfenfluramine、及び fenfluramine＋norfenfluramine の実測データに事後に母集団 PK モデルを当てはめた主要な PK パラメータの記述統計量を表 2-7 に示した。表 2-8 では、ZX008 0.2mg/kg/日群の被験者の曝露量の記述統計量を、0.8mg/kg/日群の体重 37.5kg 未満（最大用量 30mg/日による用量制限を受けない）の被験者と比較した。ZX008 群の小児被験者（18 歳以下）及び成人被験者（18 歳超）の定常状態の曝露量の記述統計量を表 2-9 に示した。

評価方法

結果を図示すると共に、単変量モデルを構築し、これらの特に注目すべき有効性又は安全性の評価項目と独立変数（PK 曝露量及び共変量）との関連を検討した。以下の結果を図示した。

1. 連続型の従属変数を y 軸、曝露量の四分位を x 軸として分布を示す箱ひげ図
2. 連続型の従属変数を y 軸、注目すべき独立変数を x 軸とする散布図。関連及び関連の関数形式を評価するために、線形及び非線形に平滑化した又は当てはめた線を生データに重ねた。
3. 離散型の従属変数を y 軸、注目すべき独立変数を x 軸とする水平箱ひげ図で、注目すべき評価項目を有する被験者と有しない被験者の曝露量の違いを評価した。
4. 心エコー検査上の僧帽弁逆流について、極端な曝露量と僧帽弁逆流発現との関連を評価するために、PK 曝露量を y 軸、年齢区分を x 軸とする散布図を構築し、僧帽弁逆流を発現した被験者に印をつけて識別した。

探索的な評価の結果、注目すべき評価項目で曝露－反応関係が示された場合は、単変量モデルを用いてその関連性を定量化した。離散変数の評価項目には、分散分析又はロジスティックス回帰分析を用いた。連続変数の評価項目には、線形性、対数線形性又は非線形性の回帰的手法を用いた。必要に応じて（探索的なスクリーニング解析に基づき）、PK 曝露量と反応を関連付けるためにシグモイド E_{max} モデルを試みた（[redacted] Report 00619-3）。シグモイド E_{max} モデルの関数形式を以下に示した。

$$Response = E_0 + \frac{E_{max} \times Exposure^{Hill}}{EC_{50}^{Hill} + Exposure^{Hill}}$$

E_0 は曝露の指標が 0 における反応の指標、E_{max} は最大効果、Exposure は注目すべき PK パラメータ（$AUC_{0\text{-}24}$、C_{max} 等）、Hill は曝露－反応関係の強さを定義する係数、50%有効濃度（EC_{50}）は最大効果の 50%の効果が得られる曝露の指標である。

赤池情報量規準（AIC）を用いて非ネスト構造の単変数モデルを比較することで、可能性のある関数形式を区別し、選択した評価項目の変動の予測因子として fenfluramine の $AUC_{0\text{-}24}$ よりも適切な曝露量パラメータの有無を評価した。本解析手法の詳細は[redacted] Report 00619-3 に示した。

単変量モデルの評価後、多変量モデルを構築し、従属変数の変動の予測因子の可能性がある因子を特定して確定した。多変量モデルには、想定されるすべての独立変数（単変量解析から最も適切と考えられる曝露量パラメータ、及び曝露－反応関係に影響すると考えられる他の被験者因子）を含めた（[redacted] Report 00619-3 Table 1）。特定の安全性評価項目に対して、予測因子の可能性がある因子として選択された併用療法が評価された。有効性に影響し得る併用療法（抗てんかん薬併用等）は、元データでフラグを立てた。併用療法は、二値変数（1 つ以上の併用療法の有無）及び離散変数（被験者ごとの併用療法数）としても評価した。関連のある併用療法及びフラグを立てた安全性評価項目の一覧を[redacted] Report 00619-3 Appendix 2 に示した。特に、トピラマートは食欲不振及び体重減少を引き起こす作用が知られていることから、トピラマートの併用を T+M 期における体重変化の予測因子の可能性がある因子として評価した（[redacted] Report 00619-3）。

可能な場合は、変数減少法を用いて、完全な多変量モデルで有意でない共変量を消去した。2 つ以上の因子（PK 曝露量と年齢等）が有意と判定された場合、可能であればその独立変数間の相互作用の可能性もすべて検定することとした。曝露量と反応との関連にシグモイド E_{max} モデルを用いた場合、他の被験者因子の有意性の検定は、注目すべき共変量に基づく薬効パラメータ（E_{max}）の差を検定することによって行った。この手法では、PK 曝露量の影響の有意性は、その他のすべての共変量を補正した後に検定した。多変量曝露－反応解析で、可能性のある予測因子として評価対象となった共変量の一覧を[redacted] Report 00619-3 Table 1 に示した。

結果

曝露－反応解析のすべての結果は[redacted] Report 00619-3 に示した。ZX008-1601 試験パート 1 コホート A の有効性及び安全性の曝露－反応解析の結果を以下及び第 3.5 項に要約した。

有効性評価項目

線形回帰モデル及び対数線形回帰モデルを用いた解析で、有効性の主要評価項目［T+M 期における転倒発作頻度（28 日あたり）］と有意な関連が認められた曝露量パラメータはなかった。次に、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を従属変数、9 つの PK 曝露量パラメータのそれぞれを独立変数として、データにシグモイド E_{max} モデルを個別に当てはめた。その結果得られたパラメータ値及び goodness-of-fit（AIC を用いた）を表 2-12 に示した。PK 曝露量と T+M 期における転倒発作頻度の減少率との間には、統計学的に有意な関連が認

められた。AIC、r^2、及び E_{max} パラメータの p 値に基づき、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。

モデルに当てはめた 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と fenfluramine＋norfenfluramine の定常状態の AUC_{0-24} との関連を実測値に重ねた図を図 2-9 に示す。2 つの年齢区分の実測値が比較的均等に分布していたことから、曝露－反応関係は小児と成人で顕著な違いがないことが示唆された。

回帰モデルの残差の検討により、曝露－反応関係で共変量の可能性がある因子を評価した。図示した結果、検討した因子（ベースラインの転倒発作頻度、年齢、人種、性別、身体的計測値等）のいずれもモデルの残差との関連が認められなかった（[redacted] Report 00619-3 Appendix 5）。したがって、多変量モデルは試みなかった。

これらの解析の結果、曝露量の高い被験者ほど、モデルで推定した発作頻度の平均減少率が高くなる傾向が認められた。しかし 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、曝露量の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。

表 2-12　E_{max} モデルによる 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と定常状態の各 PK パラメータの適合度

Variable	Analyte	E_0	EC_{50}	E_{max} [a]	Hill	p-value [b]	AIC	r^2
Steady-State AUC_{0-24}	Fenfluramine	6.06	129	-26.8	15	0.00452	2850.7	0.0337
(ng•h/mL)	Norfenfluramine	7.62	68.2	-27.3	15	0.00377	2850.7	0.0338
	Sum (fenfluramine+norfenfluramine)	6.78	259	-27.8	15	0.00305	2850.1	0.0361
Steady-State C_{max} (ng/mL)	Fenfluramine	4.41	2.00	-39.2	0.100	0.993	2853.7	0.022
	Norfenfluramine	6.7	4.53	-27.9	3.69	0.00903	2851	0.0326
	Sum (fenfluramine+norfenfluramine)	6.83	11.6	-27.5	15	0.00348	2850.3	0.0352
Steady-State C_{min} (ng/mL)	Fenfluramine	4.36	2.00	-39.7	0.100	0.989	2853.8	0.0219
	Norfenfluramine	6.63	3.6	-27.8	3.13	0.0103	2851	0.0324
	Sum (fenfluramine+norfenfluramine)	6.67	9.31	-27.8	15	0.00284	2850	0.0363

AIC = Akaike's Information Criterion; E_0 = response at an exposure of zero; EC_{50} = exposure at which drug effect is half-maximal; E_{max} = maximum effect or maximal drug effect; Hill = coefficient defining the steepness of the exposure-response relationship; [redacted]; PK = pharmacokinetics; r^2 = correlation between observed and predicted percent change in drop seizure frequency per 28 days during T+M; T+M = Titration plus Maintenance.

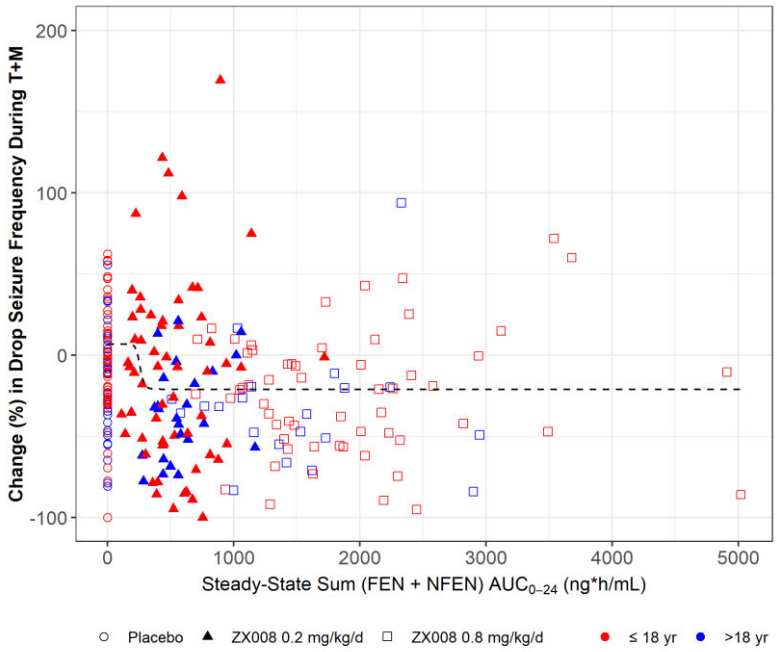
[a] All E_{max} values are negative indicating that the effect of fenfluramine, norfenfluramine and Sum (fenfluramine+norfenfluramine) is to reduce convulsive seizure frequency.

[b] p-values are shown for the E_{max} parameter. Values below 0.05 indicate that the effect of the exposure parameter is statistically significant.

Note: Parameter units are as follows: E_0 and E_{max} are in units of the dependent variable (percent change in seizure frequency per 28 days during T+M), EC_{50} is in the units of the independent variable (ng•h /mL or ng/mL), and the Hill coefficient does not have units. AIC is a measure of goodness of fit (lower values indicate better fit).

Source: [redacted] Report 00619-3 Amendment 2 Table 5

図 2-9　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及び定常状態の fenfluramine + norfenfluramine の AUC_{0-24} を E_{max} モデルに当てはめた散布図



FEN = fenfluramine; [redacted]; NFEN = norfenfluramine; T+M = Titration plus Maintenance.
Note: Points are observations, the dashed line represents the mean predicted values from the E_{max} model.
Data for 3 subjects who received placebo (percent changes of +245, +400, and +557%), one subject receiving 0.2 mg/kg/day (+250%), and one subject receiving 0.8 mg/kg/day (+402%) are excluded from the above plot for visualization purposes.
Source: [redacted] Report 00619-3 Amendment 2 Figure 4

安全性評価項目

fenfluramine、norfenfluramine、及び fenfluramine＋norfenfluramine の曝露量と注目すべき安全性評価項目との関連を、ZX008-1601 試験パート 1 コホート A の被験者を対象として評価し、その結果を [redacted] Report 00619-3 に示した。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、血圧、心拍数、及び心エコー検査上の僧帽弁逆流発現を含めた。軽微な僧帽弁逆流は病的でない生理学的所見とみなされており、曝露－反応効果の評価項目として検討された。

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僧帽弁逆流の発現割合との関連は認められなかった。T+M 期にベースライン後の心エコー検査結果を 1 つ以上有する 250 例のうち、45 例（18%）がベースライン後の心エコー検査上の軽微な僧帽弁逆流が 1 回以上認められた。その他の被験者では、T+M 期におけるいずれの心エコー検査でも、「逆流なし」の所見であった。

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。このことは、fenfluramine 及び norfenfluramine の食欲抑制作用から予測されていた（Vickers 2001）。

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。

結論として、曝露－反応解析により、ZX008 は広範囲の曝露量で良好な安全性プロファイルを示した。

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1 薬物動態プロファイル

3.1.1 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）。

3.1.2 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）。

3.1.3 代謝

fenfluramine の 75%以上は、主にシトクロム P450（CYP）1A2、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）。

3.1.4 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）。

3.1.5 用量比例性

曝露量の実測値並びに母集団 PK モデル及び PBPK モデルに基づいたシミュレーションから事後に推定した曝露量を用いて評価した 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、第 2.1.1.1 項に示した（[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。

3.2 薬物相互作用

薬物相互作用については、初回承認申請の CTD 第 2.7.2.3.2 項に示した。そのため、本項では既承認のフィンテプラ®の国内添付文書 2022 の要約を示す。

3.2.1 CYP 阻害剤 STP、クロバザムの影響

白人及び日本人の健康成人を対象として、定常状態での STP レジメン（STP／クロバザム）併用／非併用下で ZX008（0.4mg/kg）を単回経口投与したときの、fenfluramine 及び norfenfluramine の

PK を評価した。ZX008 を投与したとき、STP レジメン（STP／クロバザム）の併用の有無に関わらず、fenfluramine 及び norfenfluramine の曝露量は白人被験者と日本人被験者で同程度であった。ZX008 を STP レジメン（STP／クロバザム）と併用投与したとき、ZX008 を単独投与したときに比べて fenfluramine の $AUC_{0\text{-}inf}$ が白人被験者で 148%増加（2.48 倍）し、日本人被験者で 120%増加（2.20 倍）した。ZX008 を STP レジメン（STP／クロバザム）と併用投与したとき、ZX008 を単独投与したときに比べて norfenfluramine の $AUC_{0\text{-}inf}$ が白人被験者で 55%減少し、日本人被験者で 46%減少した（フィンテプラ®の国内添付文書 2022、初回承認申請の CTD 第 2.7.2.2.1.1 項の 1803 試験）。

3.2.2 その他の CYP 阻害剤の影響

健康成人に対して、ZX008 0.4mg/kg 単回投与を定常状態（50mg 1 日 1 回投与）のフルボキサミン（CYP1A2 阻害剤）と併用したとき、ZX008 を単独投与したときと比べて、fenfluramine の $AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} はそれぞれ 102%及び 22%増加し、norfenfluramine の $AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} はそれぞれ 22%及び 44%減少した（フィンテプラ®の国内添付文書 2022、初回承認申請の CTD 第 2.7.2.2.1.4 項の 1904 試験）。

健康成人に対して ZX008 0.4mg/kg 単回投与を定常状態（30mg 1 日 1 回投与）のパロキセチン（CYP2D6 阻害剤）と併用したとき、ZX008 を単独投与したときと比べて fenfluramine の $AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} はそれぞれ 81%及び 13%増加し、norfenfluramine の $AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} はそれぞれ 13%及び 29%減少した（フィンテプラ®の国内添付文書 2022、初回承認申請の CTD 第 2.7.2.2.1.4 項の 1904 試験）。

また、さまざまな CYP 酵素（CYP1A2、CYP2B6 及び CYP2D6）の遺伝子型によって PK に変化が生じることはなかった（初回承認申請の CTD 第 2.7.2.2.4 項の 1505 試験、1603 試験及び 1803 試験）。

総合的に判断すると、ZX008 を CYP1A2 又は CYP2D6 の阻害剤と併用投与する場合、ZX008 の用量調節は不要である。

3.2.3 CYP 誘導剤の影響

健康成人に対して、ZX008 0.4mg/kg 単回投与を定常状態（600mg 1 日 1 回投与）のリファンピシン（CYP1A2 及び CYP2B6 誘導剤）と併用したとき、ZX008 を単独投与したときと比べて、fenfluramine の $AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} はそれぞれ 58%及び 40%減少し、norfenfluramine の $AUC_{0\text{-}inf}$ は 51%減少し C_{max} は 13%増加した（フィンテプラ®の国内添付文書 2022、初回承認申請の CTD 第 2.7.2.2.1.4 項の 1904 試験）。

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

総合的に判断すると、ZX008 をリファンピシン又は CYP1A2 若しくは CYP2B6 の誘導剤と併用する場合、fenfluramine の血漿中濃度が低下し、ZX008 の有効性が低下する可能性がある。リファ

ンピシンを併用投与したときのデータに基づき、ZX008 を CYP1A2 又は CYP2B6 の誘導剤と併用する場合は、ZX008 の用量をこれらの薬剤を併用しないときの 2 倍にすることで、fenfluramine 及び norfenfluramine の曝露量がこれらの薬剤を併用しないときと同程度になると推測される。リファンピシン又は CYP1A2 若しくは CYP2B6 の誘導剤を併用する必要がある場合、有効性の低下をモニタリングし、必要に応じて ZX008 の増量を考慮する必要がある。ただし、ZX008 の用量は 1 日最大用量の 2 倍を超えてはならない。しかし Dravet 症候群を対象とした承認申請の審査中に、PMDA により、CYP1A2 及び CYP2B6 の誘導剤を ZX008 と併用したときの一日最大用量の増量を添付文書に規定しないことを求められた［20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付照会事項[redacted]-O-001 2-(2)の回答（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日提出）、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付照会事項[redacted]-O-002 の回答（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日提出）］。したがって、本邦の既承認の添付文書（2022 年 11 月、第 2 版）（フィンテプラ®の国内添付文書 2022）には、10.2 項［併用注意（併用に注意すること）］に使用上の注意のみ記載しており、LGS を適応疾患とした改訂添付文書案（Module 1.8.1）も同様としている。

3.2.4 CYP 阻害剤（STP、クロバザム、バルプロ酸）に ZX008 が及ぼす影響

ZX008 0.8mg/kg 単回投与と STP レジメン（STP／クロバザム／バルプロ酸）単回投与との併用は、STP レジメン（STP／クロバザム／バルプロ酸）のみの場合と比較して、STP、クロバザム、ノルクロバザム（クロバザムの N-脱メチル化代謝物）及びバルプロ酸の PK に有意な影響を及ぼさなかった（フィンテプラ®の国内添付文書 2022、初回承認申請の CTD 第 2.7.2.2.1.2 項の 1505 試験）。

3.3 薬力学

3.3.1 LGS を対象とした fenfluramine の作用機序

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（初回承認申請の CTD 第 2.6.2 項）。

3.4 内因性要因の影響

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

母集団 PK 試験により、用量と体重の関連を検討した（第 2.2.1 項）。パート 1 コホート A で 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（表 2-8）。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以前の結果（初回承認申請の CTD）と一貫していた。

3.4.2 人種／民族

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 2.7.2.2.5.1 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（第 2.1.1.2 項）。このことは、fenfluramine 及び norfenfluramine の PK には日本人 LGS 被験者と北米、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、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（第 2.1.1.2 項）、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。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 曝露－反応解析

ZX008-1601 試験パート 1 コホート A の被験者から得られたデータを用いて曝露－反応解析を実施した（第 2.2.2 項）。

3.5.1 有効性

ZX008-1601 試験パート 1 コホート A の有効性の主要評価項目は、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を ZX008 0.8mg/kg/日群とプラセボ群で比較することであった。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と曝露量の四分位の関連を図示して解析した結果、ZX008 投与を受けた被験者では、曝露量の四分位が高いほど、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（$AUC_{0\text{-}24}$、C_{max}、C_{min}）が、等しく有効性の予測因子であった（[redacted] Report 00619-3 Section 4.2）。

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と PK 曝露量パラメータ（fenfluramine の C_{max}、C_{min} を除く）には有意な関連が認められた（表 2-12）。定常状態の $AUC_{0\text{-}24}$ 及び C_{max} の EC_{50} 値は、ZX008 0.2mg/kg/日群でのそれぞれの曝露量の幾何平均値を下回っていた（第 2.2.1 項、表 2-7）。

曝露量の高い被験者ほど転倒発作頻度の減少率が高い傾向が認められた。しかし、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は、曝露量が比較的低かったにもかかわらず、発作頻度の減少が認められた。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、安全性）に基づいて維持用量まで漸増するという ZX008 の投与レジメンが裏付けられた。この結果は、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の有効性の曝露－反応解析（初回承認申請の CTD）と同様であった。

有効性の副次評価項目である T+M 期における転倒を伴う典型的な発作頻度の変化率による曝露－反応関係に、有効性の主要評価項目との違いは認められず、このことは 2 つの評価項目の高い一致性から予測されたことであった。

結論として、曝露量が高い被験者では、転倒発作頻度の減少率が高く、モデルにより予測された発作頻度の減少の平均値に近くなる傾向が認められた。しかし、ZX008 投与を受けて、PK 曝露量が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。

3.5.2 安全性

ZX008-1601 試験パート 1 コホート A の被験者を対象として、fenfluramine、norfenfluramine、及び fenfluramine＋norfenfluramine の曝露量と注目すべき安全性の評価項目の関連を評価した。その結果を [redacted] Report 00619-3 に示した。注目すべき安全性の評価項目は、血中グルコース濃度、血小板数、体重減少、血圧、心拍数、及び心エコー検査上の僧帽弁逆流発現を含めた。

ZX008 の PK 曝露量パラメータのいずれも、血中グルコース濃度又は血小板数の変化量との関連は認められなかった（[redacted] Report 00619-3 Section 4.3.1）。これらの結果は、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の結果と一貫していた（初回承認申請の CTD）。

定常状態の fenfluramine の PK 曝露量と 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。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率（平均値）は、プラセボに比べて 4.12%のみ低かった（[redacted] Report 00619-3 Section 4.3.2）。fenfluramine 及び norfenfluramine の食欲抑制作用は既知であり予測されることであった（Vickers 2001）。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（初回承認申請の CTD）。

血圧及び心拍数の最大変化量の絶対値については、LGS 患者のデータセットでは明確な曝露－反応関係は認められなかった。これらの 2 項目は、Dravet 症候群患者を対象とした初回承認申請時の解析では評価されなかった。

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発現との関連は認められなかった（[redacted] Report 00619-3 Section 4.3.3）。心エコー検査上の軽微な僧帽弁逆流発現は、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の結果と完全に一貫していた（初回承認申請の CTD）。ZX008 の開発プログラム全体で、いずれの時点でも、心臓弁膜症、肺動脈性肺高血圧症、又は弁構造の異常が認められた被験者はいなかった。

結論として、ZX008-1601 試験パート 1 コホート A の LGS 患者での曝露－反応解析の結果、ZX008 が幅広い範囲の fenfluramine 及び norfenfluramine 曝露量で、良好な安全性プロファイルを示すと考えられた。

4. 参考文献

[redacted] ([redacted]). Updates to the Population Pharmacokinetic Model for ZX008 in Healthy Volunteers and Patients with Dravet Syndrome. 20[redacted].

Vickers SP, Dourish CT, Kennett GA. Evidence that hypophagia induced by d-fenfluramine and d-norfenfluramine in the rat is mediated by 5-HT2C receptors. Neuropharmacol. 2001;41(2):200-9.

フィンテプラ®の国内添付文書 2022

5. 付録

表 5-1 臨床薬理試験の要約（fenfluramine）

Study / Protocol No. Country	Product ID/ Batch No.	Study Objective	Study Design	No. Subjects Entered/ Completed (M/F)	HV/ Patients Age [b]	Treatments		Geometric Mean Pharmacokinetic Parameters (%CV) Fenfluramine						GMR (90% CI) [a]		Location
						Substrate	Interacting Drug	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{0-t} (ng*h/mL)	AUC_{0-inf} (ng*h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (mL/min/ kg)	C_{max}	AUC	
1601 Part 1 Cohort A US, Canada, Mexico, Sweden, Denmark, Belgium, Germany, France, Spain, Italy, Netherlands, Poland, Australia	ZX008: [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted]	ZX008 0.8 mg/kg/day versus placebo as adjunctive therapy for the treatment of uncontrolled seizures in children and adults with LGS	international, multicenter, Phase 3, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled	263/245 146/117	LGS subjects 13.7 (2 – 35)	ZX008 (0.2 mg/kg/day)	0	12.4 (59.9)	3.1 (47.8)	AUC_{0-24} 227 (NC) [c]	NC	18.3 (37.8)	NC	NA	NA	Module 5.3.3.5-1 Table 2 of Non-Compartmental Pharma-cokinetic Analyses of Data from Study 1601 Report, [redacted] Report 00619-1
						ZX008 (0.8 mg/kg/day)	0	46.9 (48.0)	2.6 (51.4)	AUC_{0-24} 875 (NC) [c]	NC	17.5 (108)	NC	NA	NA	

AUC_{0-t} = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the last measured concentration; CI = confidence interval; F = female; GMR = geometric mean ratio; HV = healthy volunteers; [redacted]; ID = Identification; LGS = Lennox-Gastaut syndrome; M = male; max = maximum; min = minimum; NA = not applicable; NC = not calculated; US = United States.

[a] Value for substrate with interacting drug.

[b] Mean (min – max)

[c] Valid AUC_{0-12} and AUC_{0-24} estimates were available for 81 and 76 subjects in the 0.2 and 0.8 mg/kg/day groups, respectively. AUC_{0-24} was calculated as twice AUC_{0-12}. No CV is reported as the values are calculated as $2xAUC_{0-12}$.

表 5-2 臨床薬理試験の要約（norfenfluramine）

Study No. Country	Product ID/ Batch No.	Study Objective	Study Design	No. Subjects Entered/ Completed (M/F)	HV/ Subjects Age [b]	Treatments		Geometric Mean Pharmacokinetic Parameters (%CV) Norfenfluramine						GMR (90% CI) [a]		Location
						Substrate	Interacting Drug	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{0-t} (ng*h/mL)	AUC_{0-inf} (ng*h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (mL/min/ kg)	C_{max}	AUC	
1601 Part 1 Cohort A US, Canada, [redacted], Mexico, [redacted], Sweden, [redacted], Denmark, [redacted], Belgium, [redacted], Germany, [redacted], France, [redacted], Spain, Italy, [redacted] Netherlands, Poland, Australia	ZX008: [redacted]	ZX008 0.8 mg/kg/day versus placebo as adjunctive therapy for the treatment of uncontrolled seizures in children and adults with LGS	international, multicenter, Phase 3, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled	263/245 146/117	LGS subjects 13.7 (2 – 35)	ZX008 (0.2 mg/kg/day)	0	9.47 (54.7)	3.0 (82.0)	AUC_{0-24} 193 (NC) [c]	NC	65.8 (53.8)	NC	NA	NA	Module 5.3.3.5-1 Table 2 of Non-Compartmental Pharma-cokinetic Analyses of Data from Study 1601 Report [redacted] Report 00619-1
						ZX008 (0.8 mg/kg/day)	0	29.8 (53.9)	3.1 (61.9)	AUC_{0-24} 614 (NC) [c]	NC	90.4 (100)	NC	NA	NA	

AUC_{0-t} = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the last measured concentration; CI = confidence interval; F = female; GMR = geometric mean ratio; HV = healthy volunteers; [redacted]; ID = Identification; LGS = Lennox-Gastaut syndrome; M = male; max = maximum; min = minimum; NA = not applicable; NC = Not calculated; US = United States.

[a] Value for substrate with interacting drug.

[b] Mean (min – max)

[c] Valid AUC_{0-12} and AUC_{0-24} estimates were available for 81 and 76 subjects in the 0.2 and 0.8 mg/kg/day groups, respectively. AUC_{0-24} was calculated as twice AUC_{0-12}. No CV is reported as the values are calculated as 2xAUC_{0-12}.

目次

1. 背景及び概観 7
1.1 緒言 7
1.2 LGS 臨床開発プログラムの概観 8
1.3 主な試験デザイン 9
1.3.1 二重盲検試験（ZX008-1601 試験パート 1 コホート A 及びコホート B） 9
1.3.1.1 試験方法 9
1.3.1.2 被験者集団 10
1.3.1.3 評価項目 11
1.3.2 非盲検継続試験（ZX008-1601 試験パート 2 コホート A 及びコホート B） 20
1.4 統計解析方法 22
1.4.1 解析対象集団 23
1.4.2 二重盲検試験（ZX008-1601 試験パート 1 コホート A 及びコホート B） 23
1.4.2.1 転倒発作頻度の主解析及び副次解析 23
1.4.2.2 その他の主な副次評価項目の解析 26
1.4.2.3 その他の副次評価項目の解析 27
1.4.2.4 探索的な評価項目の解析 28
1.4.3 非盲検継続試験（ZX008-1601 試験パート 2 コホート A 及びコホート B） 29
2. 個々の試験結果の要約 31
2.1 二重盲検試験（ZX008-1601 試験パート 1） 34
2.1.1 二重盲検試験（ZX008-1601 試験パート 1 コホート A） 35
2.1.2 二重盲検試験（ZX008-1601 試験パート 1 コホート B） 37
2.2 非盲検継続試験（ZX008-1601 試験パート 2） 39
2.2.1 非盲検継続試験（ZX008-1601 試験パート 2 コホート A） 40
2.2.2 非盲検継続試験（ZX008-1601 試験パート 2 コホート B） 41
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 42
3.1 試験対象集団 42
3.1.1 被験者の内訳 42
3.1.1.1 ZX008-1601 試験パート 1 及びパート 2 コホート A 42
3.1.1.2 ZX008-1601 試験パート 1 及びパート 2 コホート B 46
3.1.2 被験者の人口統計学的及びその他のベースライン特性 49
3.1.2.1 ZX008-1601 試験パート 1 及びパート 2 コホート A 49
3.1.2.2 ZX008-1601 試験パート 1 及びパート 2 コホート B 52
3.2 全有効性試験の結果の比較 54
3.2.1 二重盲検試験（ZX008-1601 試験パート 1 コホート A 及びコホート B） 54
3.2.1.1 転倒発作の解析 57
3.2.1.2 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 67
3.2.1.3 転倒発作頻度に関するデータ変更依頼（DCR）前データの事後感度分析（ZX008-1601 試験パート 1 コホート A） 72
3.2.1.4 無発作日数 74
3.2.1.5 臨床全般印象度－改善度（CGI-I） 76
3.2.1.6 小児期てんかん QOL 質問票（QOLCE） 81

3.3 部分集団における結果の比較 82
3.3.1 二重盲検試験（ZX008-1601 試験パート 1 コホート A 及びコホート B） 82
3.3.1.1 部分集団解析：転倒発作頻度のベースラインからの変化率 82
3.3.1.2 部分集団解析：治験責任医師が評価した臨床全般印象度－改善度（CGI-I） 89
3.4 結論 91
4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 92
4.1 ZX008-1601 試験パート 1 コホート A 92
4.2 ZX008-1601 試験パート 1 コホート B 92
4.3 曝露－反応関係 93
4.4 本邦での用法・用量 97
5. 効果の持続、耐薬性 97
5.1 非盲検継続試験（ZX008-1601 試験パート 2 コホート A 及びコホート B） 97
5.1.1 転倒発作頻度の変化率 98
5.1.1.1 ZX008-1601 試験パート 2 コホート A 98
5.1.1.2 ZX008-1601 試験パート 2 コホート B 103
5.1.2 転倒を伴う典型的な発作頻度の変化率 108
5.1.2.1 ZX008-1601 試験パート 2 コホート A 108
5.1.2.2 ZX008-1601 試験パート 2 コホート B 113
5.1.3 転倒を伴わない発作頻度の変化率 116
5.1.3.1 ZX008-1601 試験パート 2 コホート A 116
5.1.3.2 ZX008-1601 試験パート 2 コホート B 117
5.1.4 発作に関する探索的な評価項目 118
5.1.4.1 てんかん重積状態の発現頻度 118
5.1.4.2 レスキュー薬の使用 120
5.1.5 臨床全般印象度－改善度（CGI-I） 120
5.1.5.1 ZX008-1601 試験パート 2 コホート A 120
5.1.5.2 ZX008-1601 試験パート 2 コホート B 122
6. 考察及び結論 124
7. 参考文献 126

表

表 1-1 有効性の評価項目［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）］ 12
表 2-1 本申請に含めた LGS 患者を対象とした ZX008 の第 III 相臨床試験の一覧表 32
表 3-1 被験者の内訳（二重盲検試験：ZX008-1601 試験パート 1 コホート A） 43
表 3-2 被験者の内訳（非盲検継続試験：ZX008-1601 試験パート 2 コホート A） 46
表 3-3 被験者の内訳（二重盲検試験：ZX008-1601 試験パート 1 コホート B） 47
表 3-4 被験者の内訳（非盲検継続試験：ZX008-1601 試験パート 2 コホート B） 48
表 3-5 人口統計学的及びその他のベースライン特性 （ZX008-1601 試験パート 1 コホート A－mITT 集団） 50
表 3-6 人口統計学的及びその他のベースライン特性 （ZX008-1601 試験パート 1 コホート B－mITT 集団） 52
表 3-7 有効性の主要評価項目及び主な副次評価項目の解析、並びに臨床的に意味のある追加解析の要約（ZX008-1601 試験パート 1 コホート A－mITT 集団） 55

表 3-8 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）.....56
表 3-9 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、並びに臨床的に意味のある追加データ（ZX008-1601 試験パート 1 コホート B－mITT 集団）.....57
表 3-10 転倒発作頻度：T+M 期におけるノンパラメトリック解析 （ZX008-1601 試験パート 1 コホート A－mITT 集団）.....59
表 3-11 転倒発作頻度：T+M 期におけるノンパラメトリック解析 （ZX008-1601 試験パート 1 コホート B－mITT 集団）.....61
表 3-12 転倒発作頻度（28 日あたり）がベースラインから 50%以上減少した被験者の割合（50%レスポンダー率）及びその他のレスポンダー率 （ZX008-1601 試験パート 1 コホート A－mITT 集団）.....68
表 3-13 転倒発作頻度（28 日あたり）がベースラインから 50%以上減少した被験者の割合（50%レスポンダー率）（ZX008-1601 試験パート 1 コホート B－mITT 集団）.....71
表 3-14 [redacted] eDiary データセットと DCR 前データ Version 3 の eDiary データセットを用いた解析結果の主な比較（ZX008-1601 試験パート 1 コホート A）.....73
表 3-15 Visit 12 に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）.....78
表 3-16 Visit 12 に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）.....80
表 3-17 年齢別：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 （ノンパラメトリック法）（ZX008-1601 試験パート 1 コホート A－mITT 集団）.....84
表 3-18 年齢別：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 （ノンパラメトリック法）（ZX008-1601 試験パート 1 コホート B－mITT 集団）.....85
表 3-19 性別：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 （ノンパラメトリック法）（ZX008-1601 試験パート 1 コホート A－mITT 集団）.....86
表 3-20 性別：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 （ノンパラメトリック法）（ZX008-1601 試験パート 1 コホート B－mITT 集団）.....87
表 3-21 体重別：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 （ノンパラメトリック法）（ZX008-1601 試験パート 1 コホート A－mITT 集団）.....88
表 3-22 体重別：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 （ノンパラメトリック法）（ZX008-1601 試験パート 1 コホート B－mITT 集団）.....89
表 4-1 薬物動態曝露量の記述統計量［幾何平均値（変動係数%）］ （ZX008-1601 試験パート 1 コホート A－ 曝露－反応解析対象集団）.....94
表 5-1 28 日あたりの転倒発作回数（転倒発作頻度）のパート 1 ベースラインからの変化率（ZX008-1601 試験パート 2 コホート A－ 非盲検継続 mITT 集団）.....99
表 5-2 転倒発作頻度（28 日あたり）がパート 1 ベースラインから減少した被験者の割合（ZX008-1601 試験パート 2 コホート A－ 非盲検継続 mITT 集団）.....102
表 5-3 28 日あたりの転倒発作回数（転倒発作頻度）のパート 1 ベースラインからの変化率（ZX008-1601 試験パート 2 コホート B－ 非盲検継続 mITT 集団）.....103
表 5-4 転倒発作頻度（28 日あたり）がパート 1 ベースラインから減少した被験者の割合（ZX008-1601 試験パート 2 コホート B－ 非盲検継続 mITT 集団）.....107
表 5-5 28 日あたりの転倒を伴う典型的な発作回数（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 （ZX008-1601 試験パート 2 コホート A－ 非盲検継続 mITT 集団）.....109

表 5-6 転倒を伴う典型的な発作頻度（28 日あたり）がパート 1 ベースラインから減少した被験者の割合（ZX008-1601 試験パート 2 コホート A－ 非盲検継続 mITT 集団）.....112
表 5-7 28 日あたりの転倒を伴う典型的な発作回数（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 （ZX008-1601 試験パート 2 コホート B－ 非盲検継続 mITT 集団）.....114

図

図 3-1 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）.....60
図 3-2 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）.....62
図 3-3 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）.....66
図 3-4 T+M 期における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（ZX008-1601 試験パート 1 コホート A－mITT 集団）.....70
図 3-5 Visit 12（Day 99）に治験責任医師が評価した CGI-I の結果分布 （ZX008-1601 試験パート 1 コホート A－mITT 集団）.....79
図 3-6 Visit 12（Day 99）に治験責任医師が評価した CGI-I の結果分布 （ZX008-1601 試験パート 1 コホート B－mITT 集団）.....81
図 4-1 曝露量の四分位数別：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分布を示した箱ひげ図（ZX008-1601 試験パート 1 コホート A）.....96
図 5-1 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）.....100
図 5-2 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）.....105
図 5-3 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）.....111
図 5-4 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（中央値）（ZX008-1601 試験パート 2 コホート B－ 非盲検継続 mITT 集団）.....116
図 5-5 最終評価時点で治験責任医師が評価した CGI-I の結果の分布（ZX008-1601 試験パート 2 コホート A－ 非盲検継続 mITT 集団）.....121
図 5-6 最終評価時点で親又は介護者が評価した CGI-I の結果の分布（ZX008-1601 試験パート 2 コホート A－ 非盲検継続 mITT 集団）.....122
図 5-7 最終評価時点で治験責任医師が評価した CGI-I の結果の分布（ZX008-1601 試験パート 2 コホート B－ 非盲検継続 mITT 集団）.....123
図 5-8 最終評価時点で親又は介護者が評価した CGI-I の結果の分布（ZX008-1601 試験パート 2 コホート B－ 非盲検継続 mITT 集団）.....124

略語及び名称一覧表

略語（略称）	内容	
ANCOVA	analysis of covariance	共分散分析
ASM	antiseizure medication	抗てんかん発作薬
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
CGI-I	Clinical Global Impression – Improvement	臨床全般印象度－改善度
CI	confidence interval	信頼区間
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel	-
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
CT	Computed Tomography	コンピュータ断層撮影
DCR	Data Change Request	データ変更依頼
DSF_{BL}	Baseline drop seizure frequency	ベースライン期における転倒発作頻度
DSF_{T+M}	T+M drop seizure frequency	T+M 期における転倒発作頻度
ECG	electrocardiogram	心電図
EEG	electroencephalogram	脳波検査
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
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
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]	-
ILAE	International League Against Epilepsy	国際抗てんかん連盟
LGS	Lennox–Gastaut Syndrome	Lennox-Gastaut 症候群
mITT	modified Intent-to-Treat	-
MRI	magnetic resonance imaging	磁気共鳴画像
PET	Positron Emission Tomography	陽電子放射断層撮影
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
PP	Per Protocol	治験実施計画書に適合した解析対象
Q1	1st Quartile	第 1 四分位点
Q3	3rd Quartile	第 3 四分位点
QOL	quality of life	生活の質

略語（略称）	内容	
QOLCE	Quality of Life in Childhood Epilepsy	小児期てんかん QOL 質問票
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
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. 背景及び概観

1.1 緒言

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に対する治療薬として、fenfluramine hydrochloride の経口液剤である ZX008 を開発中である。fenfluramine は、dexfenfluramine 及び levofenfluramine を含有するラセミ化合物である。d 体又は（+）体（別称：dexfenfluramine 又は dextrofenfluramine）の立体化学構造は S-光学異性体に該当し、l 体又は（−）体（levofenfluramine）の立体化学構造は R-光学異性体に該当する。ZX008 製剤の有効成分は fenfluramine hydrochloride である。

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性がある」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）。また、LGS は他のてんかん発作症候群から発症することもあり、例えば、症候性小児症例の約 30%がウエスト症候群から LGS を発症する（van Rijckevorsel 2008）。このような患者では、LGS への移行過程でも継続してんかん性スパズムが認められることがある。

LGS は、臨床徴候と典型的な脳波所見に基づいて診断される。LGS の臨床像は多様であるが、複数のてんかん発作型、脳波検査（EEG）で認められる遅棘徐波の波形、及び認知機能の発達異常という 3 つの症状が特徴的にみられる。LGS では強直発作、非定型欠神発作、及び転倒発作が認められ、発作によって重傷を負う場合も多い。また、LGS 患者では、全般強直間代発作（GTC）、ミオクロニー発作、焦点発作、及び非けいれん性てんかん重積状態等、その他多くの発作型も認められる。加えて、転倒には至らない比較的軽度の発作も認められることがある（Camfield 2011）。

ほぼすべての LGS 患者で、生涯にわたり治療抵抗性てんかんが持続する。LGS の予後は極めて不良であり、小児期の死亡率は 5%で、80%〜90%が成人期まで継続して発作を発現し、ほとんどの患者で認知及び行動障害が認められる（Panayiotopoulos 2005）。今日までに複数の治療が承認されているが、LGS 患者は依然として高い発作負荷を有している（Fitzgerald 2021）。小児及び成人 LGS 患者がその家族に及ぼす影響は大きく、患者の生活の質（QOL）の向上への取組みも容易ではない。

現在、本邦で承認されている LGS を適応とする抗てんかん薬［又は抗てんかん発作薬（ASMs）］は、ラモトリギン及びルフィナミドの 2 剤である。米国では、LGS を適応とする抗てんかん薬として、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 8 剤が承認されている。欧州では、LGS を適応とする抗てんかん薬として、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、及び fenfluramine の 10 剤が承認されている。その他にも、臨床経験に基づいた薬物治療（ベンゾジアゼピン系薬剤及びゾニサミド）及び非薬物治療（ケトン食療法、迷走神経刺激療法、外科手術）も行われている。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、及びフェニトインを LGS 患者で使用することは、ミオクロニー成分を含む転倒発作が悪化するリスクがあるので推奨されていない（Cross 2017）。

LGS 患者は多様な発作型を示すため、極めて難治な疾患として知られており（Arzimanoglou 2009、Cross 2017）、通常、LGS の発作は十分にコントロールすることができない（Hancock 2013）。LGS の初回治療としては、現在承認されている抗てんかん薬 1 剤を投与するのが一般的である。初回治療で改善がみられない場合（このケースがほとんどである）、通常、2 剤目の追加が行われるが、2 剤目を単剤で投与する医師もいる（Wheless 2007、Arzimanoglou 2009、Cross 2017）。LGS の治療では、個々の患者に合わせたレジメンに 2 剤以上の抗てんかん薬を併用することが必要となる場合が多いが、それでもほとんどの患者で発作のコントロールが不十分である。異なる作用機序を持ち、薬物相互作用が少ない薬剤の使用が推奨されている。2 剤以上の抗てんかん薬で改善が得られない場合、ケトン食療法、迷走神経刺激療法、及び外科手術等の非薬物治療が考慮される。特定の発作型に有効な治療法であっても、LGS 患者に認められる発作型に対し有効であるとは限らない。

多くの抗てんかん薬が、LGS 患者での発作頻度の減少に有効であることが示されている。しかし、利用可能な治療選択肢を用いても、LGS 患者が無発作状態を完全に達成することは稀である。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る。患者の多くは、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し、抗てんかん薬でよくみられる有害事象を発現する。LGS 患者では、発作が軽減されたとしても、頻繁な転倒、外傷、及び認知障害により QOL が制限される。

LGS 患者の大多数が多剤を併用しても発作を十分にコントロールできないこと、また、小児期に頻繁に発作を繰り返すことが発達及び認知機能障害の原因のひとつであると考えられることから、LGS 患者で発作を大きく軽減できる新規作用機序を有する新たなてんかん治療に対する医療ニーズは依然として高い。

1.2 LGS 臨床開発プログラムの概観

ZX008 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［fenfluramine（フィンテプラ®）］として、2020 年に米国、欧州連合（EU）、及び英国で承認され、販売許可を受けた。本邦では、2022 年に他の抗てんかん薬で十分な効果が認められない 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他の抗てんかん薬との併用療法として、フィンテプラ®内用液が承認された。その後、米国では 2022 年に、EU では 2023 年に、2 歳以上の患者の LGS に伴うてんかん発作に対するフィンテプラ®の新たな適応が追加された。本一部変更承認申請（以下、本申請）は、本邦でのフィンテプラ®の適応を 2 歳以上の患者の LGS に伴うてんかん発作にまで拡大するために、フィンテプラ®の添付文書の改訂を申請するものである。

[redacted]相談（[redacted]：20[redacted]年[redacted]月）及びその後の[redacted]相談（[redacted]：20[redacted]年[redacted]月）で、[redacted]あることが確認された。

LGS を対象とした ZX008 臨床開発プログラム全体は Module 2.5 に要約した。本申請に含めた、LGS を有する被験者を対象として ZX008 の有効性及び安全性を評価した臨床試験は、パート 1 及びパート 2 から成る 2 部構成の ZX008-1601 試験であり、各パートで解析を実施した。

- ZX008-1601 試験パート 1（完了）：LGS 患者を対象として有効性及び安全性を評価する、第 III 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験

- ZX008-1601 試験パート 2（実施中）：パート 1 から移行した LGS 患者を対象とした、第 III 相、非盲検、長期継続試験

更に、ZX008-1601 試験はコホート A 及び B の 2 つのコホートから構成された。コホート A には、北米、欧州、及びオーストラリアの被験者を、コホート B には、日本の被験者のみを含めた（第 1.3 項）。適切に管理された比較試験である第 III 相、多施設共同、二重盲検試験［ZX008-1601 試験パート 1（ピボタル試験）、完了］コホート A の有効性データを解析した結果、小児及び成人患者の LGS に伴うてんかん発作に対する治療薬としての ZX008 の有効性が裏付けられた。パート 1 コホート B の解析結果からは、日本人小児及び成人 LGS 患者での ZX008 の有効性が裏付けられた。

非盲検継続試験（ZX008-1601 試験パート 2、実施中）コホート A 及びコホート B のデータを中間解析した結果、日本人を含む LGS 患者での ZX008 の長期有効性が裏付けられた。

1.3 主な試験デザイン

1.3.1 二重盲検試験（ZX008-1601 試験パート 1 コホート A 及びコホート B）

1.3.1.1 試験方法

第 III 相試験である ZX008-1601 試験（本治験）パート 1（ピボタル試験）は、LGS 患者を対象とした国際多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験であった。本治験の被験者をコホート A 及び B の 2 つのコホートに分けた。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で登録した被験者を、コホート B には、日本の治験実施医療機関で登録した被験者のみを含めた。本治験への登録は、現在の抗てんかん薬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 LGS 患者を対象に行った。無作為割付け後、既存の標準治療レジメンに盲検下で ZX008 又はプラセボの投与を追加した。このため、すべての被験者が、二重盲検試験（パート 1）期間を通して、既存の固定用量での抗てんかん薬又は抗てんかん治療に加えて、ZX008 又はプラセボのいずれかの投与を受けた。本治験の試験デザインは、抗てんかん治療の臨床試験で用いられている標準的なプラセボ対照デザインであり、ZX008 による治療効果が標準治療を上回るかどうかを推定することができる。

二重盲検試験（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。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、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。無作為化基準を満たす患者を無作為割付けの適格者とし、プラセボ群、ZX008 0.2mg/kg/日群、又は ZX008 0.8mg/kg/日群（ZX008 の最大用量 30mg/日）に 1：1：1 の比で、二重盲検下で無作為に割り付けた。スチリペントール（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、STP を併用していた被験者は無作為割付けされなかった。治験薬は、等量に分割し、食事の有無に関わらず、約 12 時間の間隔を空けて、朝夕 1 日 2 回投与した。ZX008 の 1 日用量は体重に基づき高くなるため（ただし、ZX008 の最大用量は 30mg/日、STP を併用中の被験者では 20mg/日とした）、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。本項（臨床的有効性）では、第 4.4 項を除き、ZX008 含有量はすべて fenfluramine hydrochloride 塩として表記した。ZX008 0.2、0.5、及び 0.8mg/kg/日は、換算係数 0.864

を用いた場合、それぞれ 0.2、0.4、及び 0.7mg/kg/日（四捨五入した値）の fenfluramine 遊離塩基重量に相当する。最大用量 20 及び 30mg/日は、fenfluramine 遊離塩基重量でそれぞれ 17 及び 26mg/日に相当する。

漸増期では、すべての被験者が盲検下で無作為に割り付けられた用量まで漸増した。維持期では、無作為に割り付けられた用量で投与を継続した。漸増期の開始から維持期終了までの全体の治験薬の投与期間は 14 週間であった。漸増期を 2 週間として、高用量群に無作為に割り付けられた被験者が高用量に順応できるよう、十分な期間を確保した。維持期として設けた 12 週間の期間は、現行のガイドラインで規定されている抗てんかん治療の臨床試験の実施期間と一致しており（EMA 2010）、米国食品医薬品局（FDA）及び欧州医薬品庁（EMA）より支持されている［EMA/[redacted]/20[redacted]、FDA との[redacted]相談：受付番号[redacted]］。維持期終了（又は早期中止）後、本治験の参加を終了するか、又はパート 2 の非盲検継続試験（第 1.3.2 項）に参加するかに応じて、被験者は盲検下で 2 週間の漸減／移行期に移行した。

本治験を通して、すべての発作活動（発作の回数、発作の種類、発現時間及び持続時間、発作による転倒の有無、並びにレスキュー薬の使用状況を含む）を電子日誌に記録するよう、親又は介護者を指導した。発作日誌の説明は、ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）CSR Section 9.5.2.1.1 及び ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）CSR Section 9.5.3.1.1 に記述した。電子日誌には治験薬日誌も含まれており、親又は介護者が治験薬の投与について記録した。

本治験パート 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/日の有効性を、プラセボを対照として、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率に基づき評価することであった。転倒発作とは、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 Epilepsy Study Consortium（ESC）により評価され、確定された各被験者の全般強直間代発作（GTC）、二次性全般化発作（SGTC）、強直発作、脱力発作、及び強直／脱力発作の転倒を伴う発作である。本項（臨床的有効性）では、特段の記載がない限り、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。パート 1 の主な副次目的を以下に示した。

- 小児及び成人 LGS 患者を対象に、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 0.2mg/kg/日の有効性を、プラセボを対照として、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に基づき評価する
- ZX008 0.2mg/kg/日及び 0.8mg/kg/日（個別に評価）の有効性を、プラセボを対照として、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に基づき評価する
- ZX008 0.2mg/kg/日及び 0.8mg/kg/日（個別に評価）の有効性を、プラセボを対照として、治験責任医師が評価した臨床全般印象度－改善度（CGI-I）の結果に基づき評価する

1.3.1.2 被験者集団

ZX008-1601 試験の対象集団は、転倒を伴う発作が現在のてんかん治療で十分にコントロールされていない LGS と診断された 2～35 歳の小児及び成人 LGS 患者とした。2 歳未満児については、LGS を正確に診断することが難しいこと、及び転倒を伴う発作の回数を正確に計数することができない可能性があることから除外した。また、成人期でも全般的な発作負荷は改善しないが、親又は介護者が小児患者と同じように成人患者をモニターすることはなく、発作回数が実際の発現よりも少なく報告されることから、36 歳以上の成人も除外することとした。

被験者は 1～4 剤の抗てんかん薬を併用していることとした。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。また、スクリーニング来院の 4 週間以上前からてんかんに対するいずれの薬剤及び治療（ケトン食療法及び迷走神経刺激療法を含む）にも変更がなく、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。

すべての被験者で、スクリーニング前 4 週間以内に 8 回以上の転倒を伴う発作の発現（スクリーニング前 4 週間のうち最初の 2 週間で 4 回以上、後半の 2 週間で 4 回以上の転倒を伴う発作の発現）が親又は保護者からの報告又は治験担当医師の診療記録から確認でき、かつ、4 週間のベースライン期に 8 回以上（1 週間に 2 回以上）の転倒発作が電子日誌の記録から確認できることとした。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。

1.3.1.3 評価項目

ZX008-1601 試験の主解析は、パート 1 コホート A に基づく解析とした。コホート B（日本人被験者）の解析方法は、コホート A（北米、欧州、及びオーストラリアの被験者）に用いた解析方法と同一としたが、コホート B の被験者数（第 3.1.1 項）が少ないことにより同一の解析が不適切である場合にはこの限りとせず、特に、多くの部分集団解析では、コホート B のデータを適用しなかった。コホート B の解析では、記述的な評価により、日本人被験者での治療効果が他の国の被験者で認められた効果と同様であることを示した。

パート 1 コホート A の有効性の評価項目を表 1-1 に示した。主要評価項目及びすべての主な副次評価項目の解析では、第 1 種の過誤確率を 5%に維持して、6 つの階層から成る階層的検定手順（第 1.4 項）を用いて多重性を制御した。主要評価項目及び 2 つの主な副次評価項目の解析では、ZX008 0.8mg/kg/日群（ZX008 の最大用量は 30mg/日）とプラセボ群の比較検定を実施した［表 1-1 の 1)～3)番目の階層］。次いで、残りの 3 つの主な副次評価項目の解析では、ZX008 0.2mg/kg/日群とプラセボ群の比較検定を実施した［表 1-1 の 4)～6)番目の階層］。

有効性の評価スケジュール及び評価項目の詳細を ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）CSR Table 6 及び Section 9.5.2、並びに ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）CSR Table 6 及び Section 9.5.3 に記述した。コホート A 及びコホート B の主な評価項目の結果は第 3 項に詳述した。

表 1-1　有効性の評価項目［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）］

有効性の評価項目	比較
主要評価項目	
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 – ESC により転倒発作と確定された各被験者の GTC、SGTC、強直発作、脱力発作、及び強直／脱力発作	ZX008 0.8mg/kg/日群 vs プラセボ群
主な副次評価項目	
2) 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	ZX008 0.8mg/kg/日群 vs プラセボ群
3) Visit 12 に治験責任医師が評価した CGI-I の結果に基づく改善[a]が認められた被験者の割合	ZX008 0.8mg/kg/日群 vs プラセボ群
4) 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	ZX008 0.2mg/kg/日群 vs プラセボ群
5) 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	ZX008 0.2mg/kg/日群 vs プラセボ群
6) Visit 12 に治験責任医師が評価した CGI-I の結果に基づく改善[a]が認められた被験者の割合	ZX008 0.2mg/kg/日群 vs プラセボ群
その他の副次評価項目	
以下の発作に関する、T+M 期における発作頻度のベースラインからの変化率 • 転倒を伴う典型的な発作 • 計数可能な運動発作 • 計数可能な非運動発作 • 計数可能なすべての発作（運動発作及び非運動発作）	ZX008 0.8mg/kg/日群 vs プラセボ群 ZX008 0.2mg/kg/日群 vs プラセボ群
以下の発作に関する、維持期における発作頻度のベースラインからの変化率 • 転倒発作 • 転倒を伴う典型的な発作 • 計数可能な運動発作 • 計数可能な非運動発作 • 計数可能なすべての発作（運動発作及び非運動発作）	ZX008 0.8mg/kg/日群 vs プラセボ群 ZX008 0.2mg/kg/日群 vs プラセボ群

有効性の評価項目	比較
以下の発作が、ベースライン期から T+M 期まで及びベースライン期から維持期までに、増加した（すなわち、0%以下の減少）被験者の割合、並びに 0%超、25%以上、50%以上、75%以上、及び 100%減少した被験者の割合 • 転倒発作 • 転倒を伴う典型的な発作 • 計数可能な運動発作 • 計数可能な非運動発作 • 計数可能なすべての発作（運動発作及び非運動発作）	ZX008 0.8mg/kg/日群 vs プラセボ群 ZX008 0.2mg/kg/日群 vs プラセボ群
ベースライン期、維持期、及び T+M 期における、1）転倒発作が発現しなかった日数、2）計数可能な運動発作が発現しなかった日数と定義する無発作日数	ZX008 0.8mg/kg/日群 vs プラセボ群 ZX008 0.2mg/kg/日群 vs プラセボ群
転倒発作の発現間隔の最長期間（日）	ZX008 0.8mg/kg/日群 vs プラセボ群 ZX008 0.2mg/kg/日群 vs プラセボ群
親又は介護者が評価した CGI-I の結果	ZX008 0.8mg/kg/日群 vs プラセボ群 ZX008 0.2mg/kg/日群 vs プラセボ群
探索的な評価項目	
QOLCE を用いて評価した QOL のベースラインからの変化	ZX008 0.8mg/kg/日群 vs プラセボ群 ZX008 0.2mg/kg/日群 vs プラセボ群
Zarit 介護負担尺度に基づく介護者負担のベースラインからの変化	ZX008 0.8mg/kg/日群 vs プラセボ群 ZX008 0.2mg/kg/日群 vs プラセボ群
HADS を用いた親又は介護者の情動性症状の評価におけるベースラインからの変化	ZX008 0.8mg/kg/日群 vs プラセボ群 ZX008 0.2mg/kg/日群 vs プラセボ群
維持期及び T+M 期におけるてんかん重積状態の発現頻度	ZX008 0.8mg/kg/日群 vs プラセボ群 ZX008 0.2mg/kg/日群 vs プラセボ群
維持期及び T+M 期におけるレスキュー薬の使用頻度	ZX008 0.8mg/kg/日群 vs プラセボ群 ZX008 0.2mg/kg/日群 vs プラセボ群
維持期及び T+M 期におけるレスキュー薬の使用日数	ZX008 0.8mg/kg/日群 vs プラセボ群 ZX008 0.2mg/kg/日群 vs プラセボ群
維持期及び T+M 期における発作の治療のための医療機関受診頻度	ZX008 0.8mg/kg/日群 vs プラセボ群 ZX008 0.2mg/kg/日群 vs プラセボ群

有効性の評価項目	比較

CGI-I=臨床全般印象度－改善度、ESC=Epilepsy Study Consortium、GTC=全般強直間代発作、HADS=病院における不安と抑うつに関する質問票、QOL=生活の質、QOLCE=小児期てんかん QOL 質問票、SGTC=二次性全般化発作、T+M 期=漸増期と維持期の統合期間

a 改善とは、軽度改善、中等度改善、又は著明改善（それぞれ、CGI-I スコア 3、2、又は 1）と定義した

注釈：Visit 12 は維持期終了又は早期中止時来院とした

1.3.1.3.1 評価項目の定義及び根拠

1.3.1.3.1.1 主要評価項目：転倒発作頻度

主要評価項目は、T+M 期（14 週間）における転倒発作頻度（28 日あたりの転倒発作回数）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。ベースラインと T+M 期での転倒発作頻度の比較は、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である。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。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。更に、その他の副次評価項目に維持期における転倒発作頻度の変化率を含めた。

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、有効性の主要評価項目として転倒発作頻度を選択した。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至る可能性のある発作型（GTC、SGTC、強直発作、脱力発作、及び強直／脱力発作）を、転倒を伴う典型的な発作として事前に規定した。ESC が各被験者の発作情報を確認し、発作型及び治験担当医師による発作の分類（「転倒を伴う発作」又は「転倒を伴わない発作」）を承認した［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）CSR Section 9.3.2、ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）CSR Section 9.3.2］。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。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。

1.3.1.3.1.2 主な副次評価項目

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）：

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。

その他の副次評価項目には、維持期における 50%レスポンダー率を含めた。

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：

T+M 期の各来院時に治験責任医師が CGI-I を評価した。CGI-I 尺度では、特定の時点を基準とした被験者の改善の度合いを全般的に評価することができる。CGI-I 等の全般的な評価項目では、患者の状態の変化を評価することができ、発作頻度の減少、並びに安全性又は忍容性の個別評価を超えた評価が可能となる。また、医師がベネフィット／リスクを判断する際に被験者の治療に対する反応を理解するための重要な情報となる。

被験者の状態に関する、ベースライン［試験開始前（治験薬投与開始前）］からの改善を以下に示した 7 点法を用いて評価した。

1＝著明改善

2＝中等度改善

3＝軽度改善

4＝不変

5＝軽度悪化

6＝中等度悪化

7＝著明悪化

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（CGI-I スコア 3 以下）］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。

探索的な解析として、臨床的に意味のある改善［中等度改善又は著明改善（CGI-I スコア 2 以下）］が認められた被験者の割合についても解析した。CGI-I スコア 2 以下が認められた被験者の割合は、CGI-I スコア 3 以下と比較して、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）。

1.3.1.3.1.3 その他の副次評価項目

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として、その他の発作分類における発作頻度（28 日あたりの発作回数）のベースラインからの変化率を評価した。本解析は、主要評価項目である転倒発作頻度の解析方法と同一の方法を用いて、T+M 期及び維持期を対象に実施した ZX008-1601 試験の参加の適格性は転倒を伴う発作の頻度のみに基づいて確認されたため、それ以外の転倒を伴わない発作を有する被験者数及びその発現頻度にばらつきがあった。

評価の対象とした転倒発作以外のその他の発作分類を以下に示した。

- 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）
- 計数可能な運動発作：GTC、SGTC、強直発作、脱力発作、強直／脱力発作、間代発作、半側間代発作、及び明確な運動徴候を伴う焦点発作
- 計数可能な非運動発作：明確な運動徴候を伴わない焦点発作、ミオクロニー発作、欠神発作／非定型欠神発作、点頭てんかん、てんかん性スパズム、及び「その他」に分類される発作
- 計数可能なすべての発作（運動発作及び非運動発作）：電子日誌で個別に計数された又は補完が可能なすべての発作

発作頻度のベースラインからの減少率：

その他の副次評価項目として、T+M 期及び維持期における、転倒発作頻度及び転倒発作以外の分類での発作頻度が、ベースラインから 0%超、25%以上、50%以上、75%以上、及び 100%減少した被験者の割合を 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、転倒発作頻度及び転倒発作以外の分類での発作頻度がベースラインから増加した（すなわち、0%以下の減少）被験者の割合も評価した。発作頻度がベースラインから 25%以上減少した被験者の割合（25%レスポンダー率）を臨床的に重要と判断できる最小限の減少、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）を顕著な治療効果であると治験担当医師が判断した。100%レスポンダー率のほかに、臨床的に意味のある減少を示すもう一つの明確な評価項目として、発作が「ほぼ完全に消失した」被験者の割合（T+M 期における発作回数が 0～1 回と定義）も各発作型分類で評価した。

無発作日数：

多くの LGS 患者では、外傷及び入院に至る可能性がある、身体に重度の障害を引き起こす発作（転倒発作等）の頻度を抑制することが治療目標となっている。転倒発作を完全に消失させることは難しい場合でも、特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が、LGS 患者にとって重要な治療目標である。

転倒発作の無発作日数の算出に使用したデータは、各被験者の電子日誌の記録から取得した。転倒発作の無発作日は、電子日誌の記録があり、かつ、ESC により確定された転倒発作が報告されなかった日と定義した。計数可能な運動発作の無発作日は、電子日誌の記録があり、かつ、計数可能な運動発作が報告されなかった日と定義した。ベースライン期、T+M 期、及び維持期における、転倒発作及び計数可能な運動発作の無発作日数（28 日あたり）を算出した。その他の副次評価項目として、T+M 期及び維持期における、転倒発作及び計数可能な運動発作の無発作日数（28 日あたり）に関するベースラインからの変化率を 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。

発作発現間隔の最長期間：

無発作期間が延長されることにより、入院のために学校を欠席する日数が少なくなり、学習の支障となり得る発作後状態の時間が短縮され、家族は発作による中断の可能性を下げた活動計画を立てることができる（Buelow 2016）。反復性の発作（特に GTC）は、予後不良と関連しており、てんかんの突然死（SUDEP）の主要な危険因子として確認されている（Harden 2017、Sveinsson 2020、Wicker 2021）。

転倒発作の発現間隔の最長期間の算出に使用したデータは、T+M 期における各被験者の電子日誌の記録から取得した。転倒発作の発現間隔の最長期間は、連続する転倒発作での発現間隔の日数の最大値を用いた。その他の副次評価項目として、T+M 期及び維持期における、転倒発作の発現間隔の最長期間に関するベースラインからの変化率を 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。

最長無発作期間から発作発現間隔の最大値を推定することができるが、この評価項目は発作頻度の減少とは異なり、無発作に関連する重要な概念である。発作頻度の減少からは発作回数の減少が示されるが、特定の無発作期間は示されない。つまり、転倒発作頻度がベースラインから 50%

又は 75%減少した被験者でも、毎日発作を発現している可能性がある。LGS 患者で転倒発作を完全に消失させるという目標を達成できることは稀であるが、転倒発作の発現間隔を延ばすことで、関連する併存疾患に大きな影響を及ぼし、また、QOL の向上も見込まれる。

親又は介護者が評価した CGI-I の結果：

親又は介護者も T+M 期の各来院時に CGI-I を評価した。その他の副次評価項目として、治験責任医師による CGI-I の評価と同一の方法（第 1.3.1.3.1.2 項）を用いて、親又は介護者が CGI-I を評価した。

1.3.1.3.1.4 探索的な評価項目

小児期てんかん QOL 質問票（QOLCE）：

QOLCE は、小児てんかん患者の様々な日常生活の側面（身体活動、幸福感、認知、社会活動、行動、全般的な健康状態）にてんかんがどのように影響を及ぼしているのかを評価する尺度であり、全般的な QOL に関する質問が 1 つ含まれている。QOLCE は 4 歳以上の小児で妥当性が確立されており、2 歳の小児てんかん患者を対象に QOLCE が使用された公表データもある（Sabaz 2000、Talarska 2007）。スコアが高いほど機能が高いことを示す。被験者の代理人として、親又は介護者が QOLCE に回答した。探索的な評価項目には、QOLCE を用いて評価した QOL のベースラインからの変化を 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することが含まれており、てんかん患者の日常生活に関する発作以外の評価項目に対する ZX008 投与の効果（及びそれに関連する発作回数の減少）を評価することが可能であった。

Zarit 介護負担尺度：

Zarit 介護負担尺度は、29 項目から成る基本版の Zarit 評価尺度の短縮版として作成された 22 項目の評価尺度である。介護者の負担を評価する手段としては最も広く利用され、標準的かつ妥当性が確認されている評価尺度であり、これまでにもてんかんを含む様々な神経障害に関して利用されている（Kim 2010、Westphall-Guitti 2007）。これらの 22 項目では、被介護者の疾患が介護者の QOL に及ぼす影響、精神的負担、経済的困難、羞恥心、罪悪感、並びに社会生活及び家族関係の問題について評価する。Zarit 介護負担尺度スコアは、22 項目すべてのスコアの和である。スコアの範囲は 0～88 点であり、スコアが高いほど負担が大きいことを示す（スコア区分：20 点未満「負担がない」又は「極めて小さい」、21～40 点「軽い～中程度の負担」、41～60 点「中程度～重い負担」、61～88 点「非常に重い負担」）。探索的な評価項目には、Zarit 介護負担尺度に基づく介護者負担のベースラインからの変化を 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することが含まれており、てんかん患者の介護者の QOL に関する主要評価項目に対する影響を評価することが可能であった。

病院における不安と抑うつに関する質問票（HADS）：

HADS を用いて、親又は介護者の情動性症状の変化を評価した。HADS の妥当性は確立されており、精神疾患を有さない外来患者の不安及び抑うつの程度を評価する手段である。HADS には 14 の評価項目があり、2 つの側面に関する順序データが得られる（不安に関する 7 項目及び抑うつに

関する 7 項目）。スコアが高いほど苦悩が大きいことを示す。探索的な評価項目には、HADS を用いた親又は介護者の情動性症状の評価におけるベースラインからの変化を 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することが含まれており、治験期間を通して介護者の不安及び抑うつの感情を評価した。

てんかん重積状態：

てんかん重積状態に移行した発作（すなわち、持続時間が 10 分超の発作）の発作型及び持続時間を電子日誌に記録した。レスキュー薬の投与の有無を問わず、発作が 30 分以上持続するか群発し、かつ、医療従事者がてんかん重積状態と診断した場合、又は 1 日に 2 回以上発現した場合は、てんかん重積状態を重篤な有害事象として報告するよう治験実施医療機関に指導した。持続時間が 30 分未満のてんかん重積状態は、他の重篤な有害事象の基準（例：入院）のいずれかに合致するものでない限り、有害事象とみなした。探索的な評価項目として、T+M 期及び維持期における、てんかん重積状態の発現頻度を 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、発作の持続時間及び重症度に及ぼす ZX008 の潜在的な影響を評価した。事後感度分析で、国際抗てんかん連盟（ILAE）により公式に認められている、てんかん重積状態の発作型のサブセットから成るてんかん重積状態（Trinka 2015）（GTC、SGTC、明確な運動徴候を伴う焦点発作、明確な運動徴候を伴わない焦点発作、欠神発作／非定型欠伸発作）を、レスキュー薬の薬剤数別に評価した。

レスキュー薬の使用：

群発する発作、通常より持続時間の長い発作、及び予測された特定の時間に発現する発作を止めるため、又はてんかん重積状態の発現を防ぐ若しくは中断させることを目的として、必要に応じて、レスキュー薬を使用した。各被験者のレスキュー薬の使用状況（1 回の発作ごとの使用日数及び薬剤数）は、電子日誌の記録に基づいた。

遷延性発作又はてんかん重積状態が発現した場合は、個々の被験者に合わせたレジメンに従って、1 剤以上のレスキュー薬を投与した。初回のレスキュー薬投与（1 コース）で発作をコントロールできない場合は、2 回目、ときには 3 回目のレスキュー薬投与が可能であった。2 回目及び 3 回目のレスキュー薬投与では、薬剤及び用量が初回と同じでも異なってもよいこととした。レスキュー薬の使用に関する制限は、治験実施計画書で規定しなかった。

探索的な評価項目には、T+M 期及び維持期におけるレスキュー薬の使用状況を 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することを含めた。レスキュー薬の使用頻度の減少を ZX008 群とプラセボ群で比較することで、発作頻度に対する影響だけではなく、発作の持続時間及び重症度に及ぼす影響も示すことができる可能性がある。

発作の治療のための医療機関受診頻度：

被験者が医療機関（病院、救急科、及び外来診療施設）を受診した場合、以下に示したデータを取得して、LGS 患者での医療機関受診状況をモデル化した。

- 受診理由、受診期間（単位：時間又は日）、集中治療室の利用、並びに処置名及びその回数（処置名には以下を含むがこれらに限定されるものではない）

– EEG、心電図（ECG）、心エコー検査、陽電子放射断層撮影（PET）スキャン、磁気共鳴画像（MRI）、X 線検査、コンピュータ断層撮影（CT）、外科手術、及び腰椎穿刺／脊椎穿刺

他の基準に合致するものでない限り、入院に至った事象のみを重篤な有害事象とみなした。

探索的な評価項目には、T+M 期及び維持期における、発作の治療のための医療機関受診頻度を 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することを含めた。文化的な違いがあっても、発作頻度の減少、発作持続期間の短縮、又は発作重症度の低下が医療費に重要な影響を及ぼし、LGS 患者での ZX008 のコストベネフィットが示されると考える。

1.3.2 非盲検継続試験（ZX008-1601 試験パート 2 コホート A 及びコホート B）

ZX008-1601 試験パート 2（長期継続試験）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、現在実施中である。パート 2 では、パート 1 を問題なく完了し、パート 1 の組入れ基準（発作頻度に関する基準を除く）を引き続き満たし、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対象として、コホート A では最長 1 年間、コホート B では最長 6 年間、ZX008 の非盲検投与を評価することとした。適格と判断された被験者は、パート 1 と同一のコホート（コホート A 又はコホート B）で ZX008-1601 試験を継続した。

ZX008-1601 試験のパート 2（非盲検継続投与期）に移行したすべての被験者に対して、ZX008 0.2mg/kg/日投与への切替え（ZX008 0.8mg/kg/日からは漸減、ZX008 0.2mg/kg/日からは用量変更なし、及びプラセボからは ZX008 0.2mg/kg/日へ漸増のいずれか）をパート 1 の 2 週間の移行期に盲検下で行った。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、この用量での有効性を評価した。ZX008 0.2mg/kg/日の投与開始から 1 ヵ月後、治験担当医師は、有効性及び忍容性に基づいて、各被験者の ZX008 用量を調節できることとした。用量は最大 0.2mg/kg/日ずつ変更し、最大用量を 0.8mg/kg/日（STP を併用中の被験者では 0.5mg/kg/日）、かつ、総投与量は 30mg/日（STP を併用中の被験者では 20mg/日）を超えないこととした。パート 2 の非盲検継続投与期を完了し、かつ、他の継続試験で ZX008 を継続投与しなかった被験者、及びパート 2 を早期に中止した被験者に対して、治験薬を最長 2 週間、漸減投与した。

パート 2 非盲検継続投与期の開始後少なくとも 6 ヵ月間は、既存の抗てんかん薬をパート 2 の開始前と同一の用量及び頻度で継続投与することとしたが、用量を変更することなく ZX008 投与を 6 ヵ月以上継続し、かつ、発作を良好にコントロールできている被験者に対しては、治験担当医師が臨床的に適切と判断した場合、通常の診療に従い、併用中の抗てんかん薬の用量を変更することを可能とした。発作のコントロールが確実に達成された被験者では、6 ヵ月より早い段階でも、メディカルモニターの評価及び協議後、治験依頼者の承認が得られた場合は、併用中の抗てんかん薬を減量してもよいこととした。併用中の抗てんかん薬の投与を中止することも可能としたが、少なくとも 1 剤の抗てんかん薬を ZX008 と併用することとした。併用する抗てんかん薬を追加する場合は、事前にメディカルモニターと協議し、承認を得ることとした。

親又は介護者は、電子日誌を使用して、発作の回数、発作の種類、発現時間及び持続時間、発作による転倒の有無、治験薬の投与、並びにレスキュー薬の使用状況の記録を継続した（コホート A では非盲検継続投与期終了時まで、コホート B では Month 12 まで）。

パート 2 の有効性は、Day 1、Month 1、Month 2、及び Month 3 時点、並びに Month 4 以降は 3 ヵ月間ごとに評価した（コホート B では Month 12 までの評価）。

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。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 が完了している場合はその後の来院時点以降）は、被験者の居住国で ZX008 が承認され、被験者が加入する保険の医薬品リストに掲載されるまで 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 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［実行機能に関する行動評価尺度（BRIEF：Behavior Rating Inventory of Executive Function）］、バイタルサイン（血圧、心拍数、体温、及び呼吸数）、12 誘導 ECG、心エコー検査、体重、及び体格指数（BMI）に関する、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。副次目的には、有効性の評価を含めた。

パート 2 コホート A とパート 2 コホート B は別々に解析し、それぞれの中間報告書［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR 及び ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）CSR］で報告した。

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）に関連する予防措置がモニタリング来院に設けられたため、また、一部の被験者の対面での試験終了時来院を計画するのが困難であったため、パート 2 コホート A の試験完了に遅延が生じた。このため、本申請のために、データカットオフ日を 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日として、コホート A の中間解析を実施した。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り、有効性の評価は副次目的であるため、当該中間解析では、パート 2 で規定した有効性評価項目の一部を解析した。解析した一部の有効性評価項目は、パート 1 の有効性の評価に使用した、主要評価項目、主な副次評価項目、及びその他の副次評価項目（転倒発作及び転倒を伴う典型的な発作に関連する評価項目）、並びに、治験責任医師及び親又は介護者が評価した CGI-I に関連するものとした。また、探索的な評価項目として、てんかん重積状態の発現頻度及びレスキュー薬の使用状況も解析した。その他の発作分類に該当する発作［計数可能な運動発作、計数可能な非運動発作、計数可能なすべての発作（運動発作及び非運動発作）］に関連する評価項目、発作以外に関連する有効性の評価項目、質問票又は尺度スコアに関連する探索的な評価項目、並びに発作の治療のための医療機関受診頻度は、コホート A の中間解析には含めなかった。

コホート B では、データカットオフ日を 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日として中間解析を実施した（試験を早期に中止しなかったコホート B の被験者で、パート 2 での曝露期間が 12 ヵ月以上確保できるデータカットオフ日を選択）。本邦での本申請のための当該中間解析については、ZX008-1601 試験パート 2 の統計解析計画書（SAP）第 5.0 版（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付）に詳述した。

パート 2 コホート A を対象とした評価項目の解析では、プラセボ群との比較ではなく、パート 1 のベースライン期における発作頻度［すなわち、パート 1 の二重盲検下投与（無作為割付け）前の発作頻度（パート 1 ベースライン）］との統計学的比較を適宜、実施した。発作頻度は、パート 2 の非盲検継続投与期における複数の期間で算出し、主に次の 2 つの期間を対象としてパート 1 ベースラインと比較した：a）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 b）パート 2 の Month 2～EOS（Day 31～EOS）。パート 2 コホート A の本解析では、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。パート 2 コホート B での解析では、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、治験実施計画書改訂第 3.2 版［日本（パート 2 コホート B）］に従い、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。

1.4 統計解析方法

第 1.3.1.3 項で記述したとおり、コホート B（日本人被験者）の解析方法は、基本的に、コホート A（北米、欧州、及びオーストラリアの被験者）に用いた解析方法と同一としたが、コホート B の被験者数（第 3.1.1.2 項）が少ないことにより同一の解析が不適切である場合にはこの限りとせず、特に、部分集団解析の多くは、コホート B のデータに適用しなかった。コホート B の推測統計は、コホート A と同一の方法を用いたが、記述的に評価した。

本項（臨床的有効性）で示した結果を裏付けるために用いた統計解析方法は、以降の項に要約した。統計解析方法の詳細は、ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）CSR Appendix 16.1.9、ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）CSR Appendix 16.1.9、ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR Appendix 16.1.9、及び ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）CSR Appendix 16.1.9 の SAP に示した。

すべての解析及び一覧表には、SAS 第 9.4 版以上を用いた。

有効性の連続データは、平均値、標準偏差、中央値、第 1 及び第 3 四分位点（Q1 及び Q3）、並びに、最小値及び最大値を含む記述統計量を用いて要約した。カテゴリカル変数は、被験者数及びその割合を示して要約した。主要な評価項目については推定値及びその信頼区間（CI）も算出した。

パート 1 では、特段の記載がない限り、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。

パート 1 コホート A では、有効性の主要評価項目及び主な副次評価項目での ZX008 0.8mg/kg/日群及び 0.2mg/kg/日群の各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。検定の階層順を以下に示した。

1 番目の階層：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に関する ZX008 0.8mg/kg/日群とプラセボ群の比較を最初の正式な検定とした。検定の結果、統計学的に有意（有意水準：両側 5%）であった場合は、仮説検定を 2 番目の階層に進めた。

2 番目の階層：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を ZX008 0.8mg/kg/日群とプラセボ群で比較した。検定の結果、統計学的に有意（有意水準：両側 5%）であった場合は、仮説検定を 3 番目の階層に進めた。

3 番目の階層：主な副次評価項目として、Visit 12 に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/日群とプラセボ群で比較した。検定の結果、統計学的に有意（有意水準：両側 5%）であった場合は、仮説検定を 4 番目の階層に進めた。

4 番目の階層：主な副次評価項目として、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 0.2mg/kg/日群とプラセボ群で正式に比較した。検定の結果、統計学的に有意（有意水準：両側 5%）であった場合は、仮説検定を 5 番目の階層に進めた。

5 番目の階層：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を ZX008 0.2mg/kg/日群とプラセボ群で比較した。検定の結果、統計学的に有意（有意水準：両側 5%）であった場合は、仮説検定を 6 番目の階層に進めた。

6 番目の階層：主な副次評価項目として、Visit 12 に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 0.2mg/kg/日群とプラセボ群で比較した。

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、コホート A に用いたシリアルゲートキーピング法は適用しなかった。

1.4.1 解析対象集団

パート 1 の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。被験者を無作為割付けされた投与群に基づいて解析した。また、治験実施計画書に適合した解析対象（PP）集団を対象とした解析も実施した。PP 集団には、治験薬を少なくとも 1 回投与され、維持期に少なくとも 4 週間分の電子日誌が記入されており、パート 1 の臨床的転帰に重大な影響を及ぼし得る治験実施計画書からの重大な逸脱がなく、ベースラインの転倒発作の発現回数に関する選択基準に合致するすべての無作為化被験者を含めた。

パート 2 では、非盲検継続 mITT 集団を用いて、すべての有効性の解析を実施した。非盲検継続 mITT 集団には、パート 2（非盲検継続試験）で ZX008 を少なくとも 1 回投与され、パート 1 での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の有効な発作のデータが 1 ヵ月（30 日）以上あるすべての被験者を含めた。

1.4.2 二重盲検試験（ZX008-1601 試験パート 1 コホート A 及びコホート B）

1.4.2.1 転倒発作頻度の主解析及び副次解析

各被験者の毎月（28 日ごと）の転倒発作頻度は、電子日誌に基づき算出した。ベースライン期及び T+M 期に収集したすべての発作データを用いて、各被験者の転倒発作頻度を算出した。ベースライン期は、無作為化来院前の 28 日間とした。発作は、1 回ごとに電子日誌に記録され、1 回の発作として計数した。個々の発作の群発として記録された発作のエピソードは、そのエピソードで報告された発作の回数を計数した。連続した発作の群発として記録された発作のエピソードは、その群発発作の持続時間のみを記録した。このような群発発作の発作回数は、以下の「群発発作の取扱い」で示したアルゴリズムに従って、その持続時間を用いて補完した。

ベースライン期に報告された転倒発作回数を発作日誌で欠測がない日数で除した後、その値に28を乗じて28日あたりの転倒発作回数（転倒発作頻度）を算出した。T+M期は14週間と予測した。T+M期における転倒発作頻度の算出は、ベースライン期での算出と同一とした。

T+M期における転倒発作頻度をDSF_{T+M}、ベースライン期における転倒発作頻度をDSF_{BL}とした場合、T+M期における転倒発作頻度のベースラインからの差は、$DSF_{T+M} - DSF_{BL}$の計算式を用いて推定した。

各被験者の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は、$(DSF_{T+M} - DSF_{BL}) \times 100/DSF_{BL}$の計算式を用いて推定した。

主要評価項目は、投与群及び体重（37.5kg未満、37.5kg以上）を因子、ベースライン期における転倒発作頻度の順位を共変量、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順位を目的変数とする、ノンパラメトリック共分散分析（ANCOVA）を用いて評価した。主解析では、有意水準を5%としてZX008 0.8mg/kg/日群とプラセボ群を比較した。ZX008 0.8mg/kg/日群とプラセボ群の転倒発作頻度のベースラインからの変化率の差及びその95% CIは、Hodges-Lehmann（HL）法を用いて推定した。また、主な副次評価項目として、主要評価項目と同一の方法を用いて、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。

維持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同一の方法で解析した。

補助解析及び感度分析：

補助解析として、投与群及び体重を因子、ベースライン期における転倒発作頻度の対数を共変量、T+M期における転倒発作頻度の対数を目的変数とする、パラメトリックANCOVAを用いて主要評価項目を評価した。ZX008 0.8mg/kg/日群とプラセボ群を比較する対比モデルを用いて有意性を評価した。モデルから推定したZX008 0.8mg/kg/日群とプラセボ群の差を累乗して治療効果の大きさを推定した。

別の補助解析では、ベースライン期における28日あたりの転倒発作回数（ベースラインの転倒発作頻度）に基づいて三分位数を用いて分類し［すなわち、ベースラインの転倒発作頻度に基づいて、被験者を均一の被験者数となるよう3つの区分（コホートA：低頻度2～43回、中頻度44～122回、高頻度123回以上；コホートB：低頻度11～43回、中頻度44～64回、高頻度66回以上）に分け］、投与群（3群）とベースラインの転倒発作頻度（3区分）の交互作用を評価した。本補助解析では、ベースラインの転倒発作頻度を共変量ではなくカテゴリカル変数とし、投与群とベースラインの転倒発作頻度の交互作用を含めて、ノンパラメトリック及びパラメトリック解析を実施した。

主要評価項目の感度分析として、以下を含めた。

- Wilcoxonの順位和検定を用いて、主要評価項目をZX008 0.8mg/kg/日群とプラセボ群で比較した
- 外れ値を極外値とするTukey基準を満たす転倒発作頻度の変化率を除外して（Tukey 1977）、ノンパラメトリックANCOVAを用いた主解析も実施した

- 群発発作の補完は行わない（すなわち、群発発作は転倒発作頻度の算出に含めない）主解析も実施した。本解析は、群発発作の発作回数を 0 で補完する（持続時間のみ計数される）解析と同等である
- 被験者の脱落による欠測値を 2 つの異なる方法（最悪値の代入及び微分代入法）で補完した主解析も実施した［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）CSR Appendix 16.1.9 及び ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）CSR Appendix 16.1.9 の SAP Section 8.2.3］
- PP 集団（第 1.4.1 項）を用いた主解析も実施した
- [redacted]データセット（FDA との[redacted]相談：受付番号[redacted]）に加えて、本申請では電子発作日誌から 2 つのデータセットを作成して、それぞれ主解析を実施した（コホート A）。追加されたこれら 2 つのデータセットは、以前にデータ変更依頼（DCR）によって遡って変更された電子日誌のデータのうち、それぞれ特定のデータ項目を元の入力データに戻すことにより作成した［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）CSR Posthoc Pre-DCR Sensitivity Analyses Summary Section 1］。コホート A では、DCR 前のデータセットと[redacted]データセット間に試験結果の結論に影響を及ぼすほどの差異が認められなかったため、コホート B では DCR 前のデータを用いた感度分析は実施しなかった。これは、コホート B では、被験者数が少ないため、DCR 前のデータを用いて解析しても、試験結果の解釈に影響が及ぶ可能性は非常に低いと考えたためである
  - 本申請で追加した電子発作日誌から作成したデータセット（eDiary データセット）（DCR 前データ version 3）は、発作型分類の項目以外のすべての電子日誌項目のデータを元の入力データに戻したものである。この解析を実施した理由を以下に示した
    a) 発作型分類の項目は、特に、てんかんの臨床試験全体で導入されている、国際共同治験で発作型分類の品質及び一貫性を高めるためのプロセスを用いて、ESC が確認及び承認した項目であること
    b) 発作型分類は、患者が報告したデータではなく、治験担当医師及び ESC が特定のプロセスで分類した項目であること
    c) 治験期間中に報告された新たな発作型はデータ変更を介して分類されたため、これらの変更を元のデータに戻すことにより、新たな発作を計数しそこなう恐れがあること
    d) 正確な試験結果を得るためには、正確に発作を分類することが重要であること
    e) 発作型分類に対して実施された変更は、Zogenix 社（現 UCB 社）及び ESC が保有する中央原資料記録により裏付けられていること
  - 本申請で追加した別の eDiary データセット（DCR 前データ version 2）は、DCR（代理入力）により遡って変更されたすべての電子日誌項目のデータを元の入力データに戻したものである。この解析により、元のデータ入力後に電子日誌に対して実施した変更が及ぼした影響を評価した

脱落及び欠測値の取扱い：

有効性の評価項目では、上述した感度分析を除き、欠測値の補完は行わなかった。

電子日誌の欠測情報の取扱い：

発作の発現状況は電子日誌に記録することとした。電子日誌の利用者は、所定の日に発作が発現したがどうかを積極的に確認する必要があった。電子日誌で発作の断続的な欠測データが明確に補完されたものはなかった。電子日誌の発作データの欠測は以下のように扱った。

- 電子日誌に発作情報の入力があり、質問「この日に報告する発作はありましたか？」に対する回答が「いいえ、この日は発作がありませんでした」である場合、該当する日に発作はなかったとみなした
- 電子日誌に発作情報の入力がなく、質問「この日に報告する発作はありましたか？」に対する回答がない場合、該当する日の電子日誌データは欠測とみなした
- 電子日誌に発作情報の入力がなく、所定の日の発作が示唆されている場合、該当する日の電子日誌データは欠測とみなした

群発発作の取扱い：

電子日誌に連続した発作の群発として特定された事象は、その群発発作の持続時間のみを記録した。発作回数を補完して、このような群発発作を発作頻度の算出の対象とするために、「多くの個々の発作から成るエピソード」の電子日誌の入力データに基づき、補完ルールを適用した。これは、「多くの個々の発作から成るエピソード」の入力事項として、発作回数及びそのエピソードでの発作の持続時間（2 分未満、2～10 分、又は 10 分超）が含まれていたためである。

補完の最初のステップとして、発作の各持続時間内における個々の発作回数の中央値を算出した。具体的には、持続時間が 2 分未満である個々の発作の全エピソードについて、発作回数の中央値を算出した。持続時間が 2～10 分及び 10 分超である個々の発作の全エピソードに対しても、同様の算出を繰り返した。

次に、持続時間のみが記録された連続した発作の群発を持続時間が短時間（1 時間未満）、中程度（1～5 時間）、及び長時間（5 時間超）の 3 つに分類した。持続時間が短かった（1 時間未満）場合、連続した発作の群発での発作回数を、持続時間が 2 分未満である個々の発作の全エピソードの発作回数の中央値である 4 で補完した。持続時間が中程度であった（1～5 時間）場合、連続した発作の群発での発作回数を、持続時間が 2～10 分である個々の発作の全エピソードの発作回数の中央値である 7 で補完した。持続時間が長かった（5 時間超）場合、連続した発作の群発での発作回数を、持続時間が 10 分超である個々の発作の全エピソードの発作回数の中央値である 16 で補完した。

補完した群発発作の発作回数を発作頻度の解析に使用した。

1.4.2.2 その他の主な副次評価項目の解析

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）の群間比較には、ANCOVA を用いた主解析と同じ因子のロジスティック回帰モデルを用いた。補助解析として、Fisher の正確確率検定を用いた解析も実施した。

治験責任医師が評価した CGI-I：

治験責任医師が評価した CGI-I の結果は、投与群別に各時点の平均スコア（標準偏差）、改善が認められた（CGI-I スコア 3 以下）被験者数及びその割合、並びに改善が認められなかった（CGI-I スコア 4 以上）被験者数及びその割合で示した。ZX008 0.8mg/kg/日群及び 0.2mg/kg/日群の各群とプラセボ群の比較には、体重で層別化した Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定を用いた。ヒストグラムを用いて被験者の割合の分布を示した。

探索的な解析として、各評価時点で、臨床的に意味のある改善［中等度改善又は著明改善（CGI-I スコア 2 以下）］が認められた被験者数及びその割合、並びに臨床的に意味のある改善が認められなかった（CGI-I スコア 3 以上）被験者数及びその割合を投与群別に要約した。

1.4.2.3 その他の副次評価項目の解析

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変化率：

転倒発作頻度のベースラインからの変化率の解析方法と同一の方法を用いて、T+M 期及び維持期における、転倒発作以外の分類［転倒を伴うすべての典型的な発作、計数可能なすべての運動発作、計数可能なすべての非運動発作、計数可能なすべての発作（運動発作及び非運動発作）］での発作頻度（28 日あたりの発作回数）のベースラインからの変化率を解析した。発作型別にベースラインからの変化率（平均値）を示した。

転倒発作の発現間隔の最長期間：

ノンパラメトリック法を用いて転倒発作の最長無発作期間を解析し、中央値、平均値、最小値、最大値、25 パーセンタイル値、75 パーセンタイル値、及び群間差（中央値）の 95% CI（HL 法を用いた推定）を含む記述統計量を示した。

Wilcoxon の順位和検定を用いて、実薬群とプラセボ群との差を検定した。データは箱ひげ図で示した。

無発作日数：

T+M 期における、転倒発作及び計数可能な運動発作の無発作日数（28 日あたり）は、主要評価項目の解析に用いたノンパラメトリック ANCOVA と同様のモデルを用いて、ベースラインを共変量とし、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。

親又は介護者が評価した CGI-I：

治験責任医師が評価した CGI-I の結果に用いた解析方法と同一の方法で（第 1.4.2.2 項）、親又は介護者が評価した CGI-I の結果を解析し要約した。

その他のレスポンダー解析：

転倒発作、転倒を伴う典型的な発作、計数可能なすべての運動発作、計数可能なすべての非運動発作、及び計数可能なすべての発作を対象として、以下に示した項目を転倒発作の 50%レスポンダー率の解析方法と同一の方法を用いて解析した。

- T+M 期及び維持期における発作頻度が、ベースラインから増加した、又はベースラインから 0%超、25%以上、50%以上、75%以上、及び 100%減少した被験者の割合
- 特定の期間で発作が「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

1.4.2.4 探索的な評価項目の解析

小児期てんかん QOL 質問票（QOLCE）：

各規定来院における QOLCE の各サブスケール及び QOL 全体スコアの記述統計量を各投与群別に示した。QOL 全体スコアの被験者ごとの変化量は、Visit 12 又は中止被験者に対する投与終了手続き時の QOL 全体スコアからベースラインの QOL 全体スコアを引いた値とした。群間比較は、Wilcoxon 検定（一対比較法）を用いた。

Zarit 介護負担尺度：

Zarit 介護負担尺度スコア及び介護負担の各カテゴリーに該当する被験者の割合は、記述統計量を用いて要約した。Fisher の正確確率検定を用いて、Visit 8 及び Visit 12 の Zarit 介護負担尺度スコアが 0～20 点であった被験者の割合を 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。Zarit 介護負担尺度に基づく介護者負担のベースラインからの変化を算出し、Wilcoxon の順位和検定（一対比較法）を用いて群間差を評価した。

病院における不安と抑うつに関する質問票（HADS）：

HADS の不安スコア及び抑うつスコア、並びにこれらの合計スコア（感情的苦悩スコア）は、記述統計量を用いて投与群別及び来院別に要約した。各スコアのベースラインからの変化は、記述統計量を用いて要約し、群間差は Wilcoxon 検定（一対比較法）を用いて評価した。2 番目の解析では、各評価時点での不安スコア及び抑うつスコアを「正常値（0～7）」、「ボーダーライン値（8～10）」及び「異常値（11～21）」に分類した。各スコア範囲に該当した親又は介護者の例数及びその割合を含む記述統計量を投与群ごとに示した。

不安及び抑うつの各スコアのベースラインからの変化は、各来院時の類似スコアからベースラインのドメインスコアを引いた値とした。

てんかん重積状態の発現頻度：

T+M 期におけるてんかん重積状態の発現頻度を投与群別に算出した。Fisher の正確確率検定を用いて、有害事象として報告されたてんかん重積状態の発現頻度を 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。

ベースライン期及び T+M 期における持続時間 10 分超の発作回数（28 日あたり）のベースラインからの変化量を、ノンパラメトリック ANCOVA を用いて、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、ノンパラメトリック ANCOVA を用いて、てんかん重積状態が報告された日数（28 日あたりの日数で標準化）も解析した。

更に、てんかん重積状態の有害事象が報告された被験者の割合、てんかん重積状態に対する治療を受けた被験者の割合、又は持続時間が 10 分超の発作が認められた被験者の割合と定義する、てんかん重積状態の発現頻度（算出した値）の群間比較を Fisher の正確確率検定を用いて実施した。てんかん重積状態の発現頻度（算出した値）（28 日あたりの日数で標準化）の群間比較も Fisher の正確確率検定を用いて実施した。

維持期を対象としたてんかん重積状態に関する評価項目についても、同一の方法で解析した。

レスキュー薬の使用頻度：

レスキュー薬の使用状況は投与群別に要約した。ベースライン、T+M 期、及び維持期それぞれで、1 エピソードごとに使用したレスキュー薬の薬剤数に関して、投与群別に平均値（標準偏差）、中央値、最小値、及び最大値を算出して、要約した。

レスキュー薬の使用日数：

ベースライン、T+M 期、及び維持期それぞれで、レスキュー薬が使用された日数（28 日あたり）に関して、投与群別に平均値（標準偏差）、中央値、最小値、及び最大値を算出して、要約した。同じ日にレスキュー薬を 2 回以上使用した場合は、その日は 1 回で計数した。前述した有効性の主要評価項目での解析方法と類似したノンパラメトリック ANCOVA を用いて、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た。具体的には、T+M 期及び維持期におけるレスキュー薬使用頻度の順位を目的変数、投与群を因子、ベースライン期におけるレスキュー薬使用頻度の順位を共変量とする、ノンパラメトリック ANCOVA を用いて評価した。

1.4.3 非盲検継続試験（ZX008-1601 試験パート 2 コホート A 及びコホート B）

パート 2 は非盲検試験であり、多重性の制御は行わなかった。このため、群間差の CI 及び p 値は記述的とみなし、正式な推定を目的として示された値ではないことに留意すること。

パート 2 コホート A 及びコホート B の中間解析で評価した、有効性の 1 番目の評価項目は、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 1 ベースライン期は、無作為化来院前の 28 日間とした。転倒発作頻度に関する主な評価項目は、以下の 2 つと定義した。

- 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をパート 1 ベースラインと比較した差
- パート 2 の Month 2～EOS（Day 31～EOS）における転倒発作頻度をパート 1 ベースラインと比較した差

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時点若しくは早期中止時点、又は非盲検継続投与期終了／早期中止の評価を完了していない被験者で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時点を「EOS」と記載したことに留意すること。パート 2 コホート B の中間解析では、Month 12 までの有効性の評価項目の結果を示した。

転倒発作頻度のパート 1 ベースラインからの変化量及び変化率の記述統計量は、非盲検継続 mITT 集団全体の結果、並びにパート 1 の投与群別及びパート 2 での ZX008 の平均 1 日用量別の結果を示した。データの要約の対象期間は以下とした。

- パート 1 ベースライン期
- パート 1 の T+M 期
- パート 1 の二重盲検投与期の最終週
- パート 1 の移行期
- パート 2 の非盲検継続投与期の第 1 ヵ月目（Month 1）、第 2 ヵ月目（Month 2）、及び第 3 ヵ月目（Month 3）
- パート 2 の非盲検継続投与期の第 4 ヵ月目（Month 4）以降は、残りの非盲検継続投与期で 3 ヵ月間ごと
- パート 2 の非盲検継続投与期の全期間［パート 2 の Month 1～EOS（コホート A）／Month 12（コホート B）］
- パート 2 の Month 2～EOS（コホート A）／Month 12（コホート B）

転倒発作頻度のパート 1 ベースラインからの変化率の統計学的有意性は、Wilcoxon の符号付き順位検定を用いて評価した。

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量及び変化率についても、同一の方法で解析した。

転倒発作及び転倒を伴う典型的な発作の頻度がパート 1 ベースラインから増加した又は変化がなかった（すなわち、0%以下の減少）被験者の割合、転倒発作及び転倒を伴う典型的な発作の頻度がパート 1 ベースラインから 0%超、25%以上、50%以上、75%以上、及び 100%減少した被験者の割合、並びに転倒発作及び転倒を伴う典型的な発作が「ほぼ完全に消失した」（すなわち、発作回数 0～1 回）被験者の割合を、以下の 2 つの期間を対象に要約した。

- パート 2 の非盲検継続投与期の全期間［パート 2 の Month 1～EOS（コホート A）／Month 12（コホート B）］
- パート 2 の Month 2～EOS（コホート A）／Month 12（コホート B）

また、以下の期間のデータも示した。

- パート 2 の Month 1、Month 2、及び Month 3、並びに Month 4 以降は、残りの非盲検継続投与期で 3 ヵ月間ごと

各評価項目を達成した被験者の割合の 95% CI（Clopper-Person の正確 95% CI）を示した。

転倒発作及び転倒を伴う典型的な発作の無発作の合計日数及び 28 日あたりの無発作日数は、対象期間をパート 1 ベースライン期、パート 2 の非盲検継続投与期の全期間（コホート B は Month 12 まで）、及びパート 2 の Month 2～EOS（コホート A）／Month 12（コホート B）として、記述統計量を用いて要約した。非盲検継続投与期における、28 日あたりの無発作日数のパー

ト 1 ベースラインからの変化率の統計学的有意性は、Wilcoxon の符号付き順位検定を用いて評価した。

パート 2 の非盲検継続投与期の全期間（コホート B は Month 12 まで）における、転倒発作及び転倒を伴う典型的な発作の発現間隔の最長期間（日）は、記述統計量を用いて要約した。発作の発現間隔の最長期間のパート 1 ベースラインからの変化量の統計学的有意性は、Wilcoxon の符号付き順位検定を用いて評価した。

治験責任医師、並びに親又は介護者が評価した CGI-I の結果として、臨床的に意味のある改善［中等度改善又は著明改善（CGI-I スコア 2 以下）］が認められた被験者数及びその割合、並びに関連する正確な両側 CI を示して、非盲検継続 mITT 集団全体の結果及びパート 1 の投与群別の結果を要約した。改善［軽度改善、中等度改善、又は著明改善（CGI-I スコア 3 以下）］が認められた被験者についても、同一の方法で解析した。

第 1.4.2.4 項で定義したてんかん重積状態の発現頻度は、パート 1 のベースライン期及びパート 2 の非盲検継続投与期の全期間を対象として、非盲検継続 mITT 集団全体の結果及びパート 2 での ZX008 の平均 1 日用量別の結果を示した。

レスキュー薬の使用頻度及びレスキュー薬の使用日数（28 日あたりの日数で標準化）、並びにこれらのパート 1 ベースラインからの変化量は、パート 2 の非盲検継続投与期の全期間、Month 1、Month 2、及び Month 3 時点を対象に、また、Month 4 以降は、残りの非盲検継続投与期で 3 ヵ月間ごとに、パート 2 での ZX008 の平均 1 日用量別に要約した（コホート B は Month 12 まで）。各 ZX008 の平均 1 日用量でのパート 1 ベースラインからの変化量の統計学的有意性は、Wilcoxon の符号付き順位検定を用いて評価した。

レスキュー薬の使用日数（28 日あたりの日数で標準化）のパート 1 ベースラインからの変化量は、非盲検継続 mITT 集団全体の結果及びパート 2 での ZX008 の平均 1 日用量別の結果を要約した。発作日誌に記録された、てんかん重積状態のエピソードごとのレスキュー薬の薬剤数を要約した。

2. 個々の試験結果の要約

前述したとおり、LGS に伴うてんかん発作に対する治療薬としての ZX008 の本申請は、適切に管理された比較試験である第 III 相多施設共同二重盲検試験（ZX008-1601 試験パート 1、完了）コホート A 及びコホート B の解析、並びに非盲検継続試験（ZX008-1601 試験パート 2）コホート A 及びコホート B の中間解析から得られた有効性の結果により裏付けられている。ZX008-1601 試験では、LGS 患者の発作に対する治療薬として ZX008 を評価した。パート及びコホートごとの臨床試験一覧表を表 2-1 に示した。各試験の詳細については、各試験の CSR 及び本項（臨床的有効性）の関連する項に記述した。

表 2-1　本申請に含めた LGS 患者を対象とした ZX008 の第 III 相臨床試験の一覧表

試験番号 試験の目的	試験デザイン	治験薬、投与方法	投与期間	被験者数	被験者集団	実施状況 報告書添付場所 報告書の種類
ZX008-1601 試験パート 1 コホート A 有効性及び安全性の評価	第 III 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験	プラセボ、 ZX008 0.2mg/kg/日、 ZX008 0.8mg/kg/日 [a] 等量に分割し 1 日 2 回	16 週間（漸増期 2 週間、維持期 12 週間、漸減／移行期 2 週間）	無作為割付け 263 例（プラセボ群 87 例、ZX008 0.2mg/kg/日群 89 例、ZX008 0.8mg/kg/日群 87 例）	年齢 2～35 歳、転倒を伴う発作が現在のてんかん治療で十分にコントロールされていない、スクリーニング前 4 週間以内に 8 回以上の転倒を伴う発作を発現、1～4 剤の抗てんかん薬を併用中の LGS 患者	完了 Module 5.3.5.1-1 Module 5.3.5.1-3（CV 解析） 完全な報告書
ZX008-1601 試験パート 1 コホート B 有効性及び安全性の評価	第 III 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験	プラセボ、 ZX008 0.2mg/kg/日、 ZX008 0.8mg/kg/日 [a] 等量に分割し 1 日 2 回	16 週間（漸増期 2 週間、維持期 12 週間、漸減／移行期 2 週間）	無作為割付け 33 例（プラセボ群 11 例、ZX008 0.2mg/kg/日群 11 例、ZX008 0.8mg/kg/日群 11 例）	年齢 5～32 歳、転倒を伴う発作が現在のてんかん治療で十分にコントロールされていない、スクリーニング前 4 週間以内に 8 回以上の転倒を伴う発作を発現、1～4 剤の抗てんかん薬を併用中の LGS 患者	完了 Module 5.3.5.1-2 Module 5.3.5.1-4（CV 解析） 完全な報告書
ZX008-1601 試験パート 2 コホート A 長期安全性の評価	第 III 相、非盲検継続試験	ZX008 0.2mg/kg/日を 1 ヵ月間投与した後、最大用量を 0.8mg/kg/日 [a] とする可変用量投与 等量に分割し 1 日 2 回	54 週間	247 例	ZX008-1601 試験パート 1 を完了したコホート A の被験者で、ZX008 の長期継続投与が可能であると判断された者	実施中 Module 5.3.5.2-1 Module 5.3.5.2-3（CV 解析） 中間報告書

試験番号 試験の目的	試験デザイン	治験薬、投与方法	投与期間	被験者数	被験者集団	実施状況 報告書添付場所 報告書の種類
ZX008-1601 試験パート 2 コホート B 長期安全性の評価	第 III 相、非盲検継続試験	ZX008 0.2mg/kg/日を 1 ヵ月間投与した後、最大用量を 0.8mg/kg/日[a]とする可変用量投与 等量に分割し、1 日 2 回	最長 72 ヵ月間	32 例	ZX008-1601 試験パート 1 を完了したコホート B の被験者で、ZX008 の長期継続投与が可能であると判断された者	実施中 Module 5.3.5.2-2 Module 5.3.5.2-4（CV 解析） 中間報告書

CV=cardiovascular、LGS=Lennox-Gastaut 症候群、STP=スチリペントール
[a] 最大用量 30mg/日［STP を併用中の被験者の場合は、ZX008 0.5mg/kg/日（最大用量 20mg/日）］

2.1 二重盲検試験（ZX008-1601 試験パート 1）

試験デザイン及び試験方法：

ZX008-1601 試験（本治験）はパート 1 及びパート 2 から成る、2 部構成の試験である。パート 1 は、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 2 種類の固定用量の ZX008 の有効性及び安全性を評価する、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験であった。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、可変用量長期継続試験である（第 2.2 項）。本治験の被験者をコホート A 及び B の 2 つのコホートに分けた。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で登録した被験者を、コホート B には、日本の治験実施医療機関で登録した被験者のみを含めた。本治験の主解析は、パート 1 コホート A に基づく解析とし、本項（臨床的有効性）では、小児及び成人 LGS 患者での ZX008 の有効性を主に裏付ける結果として要約した。パート 1 コホート B のデータ解析結果は、日本人小児及び成人 LGS 患者での ZX008 の有効性を裏付けるために含めた。

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。ベースラインの発作頻度はベースライン期で確立し、無作為化する被験者の適格性を評価した。本治験に適格と判断された被験者をプラセボ群、ZX008 0.2mg/kg/日群、又は ZX008 0.8mg/kg/日群（ZX008 の最大用量 30mg/日）に 1：1：1 の比で、二重盲検下で無作為に割り付けた。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た。無作為割付けは体重（37.5kg 未満、37.5kg 以上）で層別化した。治験期間中はすべての被験者が 1 剤以上の抗てんかん薬を併用することとした。

治験期間を通して、親又は介護者が、被験者の発作及びレスキュー薬の使用状況について、電子日誌に記録した。電子日誌には治験薬日誌も含まれており、親又は介護者が治験薬の投与について記録した。

パート 1 コホート A の有効性の解析では、主要目的及び主な副次目的を裏付ける一連の解析で第 1 種の過誤確率 5%を維持するために、シリアルゲートキーピング法を用いた。検定は、有効性の主要評価項目及び主な副次評価項目に関する、ZX008 0.8mg/kg/日群とプラセボ群の比較から開始し、次に、ZX008 0.2mg/kg/日群とプラセボ群の比較を実施した。検定を実施する評価項目の順番は以下のとおりとした。

- 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率
- 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
- 主な副次評価項目：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

パート 1 コホート B の有効性の解析には、コホート A と同一の主な評価項目を含めたが、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、コホート A に用いたシリアルゲートキーピング法は適用しなかった。

2.1.1 二重盲検試験（ZX008-1601 試験パート 1 コホート A）

被験者の内訳、並びに人口統計学的及びその他の特性：

パート 1 コホート A では、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 3 つの投与群のいずれかに 1：1：1 の比で無作為に割り付けた（プラセボ群 87 例、ZX008 0.2mg/kg/日群 89 例、ZX008 0.8mg/kg/日群 87 例）。無作為割付けされた 263 例のうち、245 例（93.2%）をパート 1 の完了例と判断した。内訳は、242 例が Visit 12 まで完了し、残りの 3 例は少なくとも Visit 8 まで完了し、その後パート 2 へ移行した（表 3-1）。

年齢の平均値±標準偏差は、13.7 ± 7.59 歳（範囲：2～35 歳）であり、多くの被験者［187 例（71.1%）］が 18 歳未満であった。18～35 歳は、76 例（28.9%）であった。男性の割合は約 56%であった。被験者の多くが白人（79.1%）であった（表 3-5）。

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）であった［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）CSR Table 14］。治験期間を通して、併用している 1 剤以上の抗てんかん薬の投与計画を変更しないよう規定されていた。ほとんどの被験者（98.9%）が 1～4 剤の抗てんかん薬を併用した［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）CSR Table 16］。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（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［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）CSR Table 14.1.4.4.1.1］。

ベースライン期における転倒発作頻度（中央値）は、プラセボ群で 53 回、ZX008 0.2mg/kg/日群で 85 回、ZX008 0.8mg/kg/日群で 83 回であり（表 3-10）、コントロール不良の転倒発作頻度が高かった。この結果から、ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）の被験者は、標準治療で十分な効果を得ることが出来ない、非常に疾患難治度の高い集団であったことが示された。

有効性の結果：

1 番目の階層（主要評価項目）として、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した結果、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改善（減少）が認められた（p=0.0013、ノンパラメトリック ANCOVA）。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（−7.6%）と比較して、ZX008 0.8mg/kg/日群（−26.5%）で大きかった。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−19.88 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（表 3-10）。ZX008 0.8mg/kg/日群での転倒発作頻度の減少は、Week 2 の早期から認められ、T+M 期を通して持続した（図 3-1）。

2 番目の階層（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は、ZX008 0.8mg/kg/日群で 25.3%、プラセボ群で 10.3%であり、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）。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（表 3-12）。

3 番目の階層（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（Visit 12）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/日群とプラセボ群で比較した結果、統計学的な有意差はなかった（プラセボ群 33.8%、ZX008 0.8mg/kg/日群 48.8%、p=0.0567）。しかし、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ために実施した、事前に規定されていた探索的な解析では、プラセボ群に対する ZX008 0.8mg/kg/日群の統計学的に有意な結果が得られた（プラセボ群 6.3%、ZX008 0.8mg/kg/日群 26.3%、p=0.0007）（表 3-15）。本結果から、ZX008 0.8mg/kg/日群で認められた転倒発作頻度のベースラインからの減少は、被験者の全般的な状態の改善と臨床的に関連することが示唆された。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の解析）で、統計学的な有意差が得られなかったため、以降の階層（4～6 番目の階層）での検定（ZX008 0.2mg/kg/日群とプラセボ群の比較）では p 値を名目上の値として扱った。

ZX008 0.2mg/kg/日群と ZX008 0.8mg/kg/日群間では、治療効果に用量反応性が認められた。T+M 期における転倒発作頻度のベースラインからの変化率（中央値）は、プラセボ群で−7.6%、ZX008 0.2mg/kg/日群で−14.2%、ZX008 0.8mg/kg/日群で−26.5%であった。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（中央値）は、プラセボ群よりも数値的に大きかったが、名目上の有意差はなかった［p=0.0939（4 番目の階層）］。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）であった（表 3-10）。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は、ZX008 0.2mg/kg/日群で 28.1%、プラセボ群で 10.3%であり、プラセボ群と比較して ZX008 0.2mg/kg/日群で名目上有意に高かった［p=0.0051（5 番目の階層）］。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（表 3-12）。治験責任医師が評価した CGI-I の結果（Visit 12）に基づく改善が認められた被験者の割合は、ZX008 0.2mg/kg/日群で 44.7%、プラセボ群で 33.8%であり、名目上の有意差はなかった［p=0.1565（6 番目の階層）］。治験責任医師が評価した CGI-I の結果（Visit 12）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 0.2mg/kg/日群で 20.0%、プラセボ群で 6.3%であり、プラセボ群と比較して ZX008 0.2mg/kg/日群で統計学的に有意に高かった（p=0.0100）（表 3-15）。以上のことから、一部の LGS 患者では、ZX008 0.2mg/kg/日投与により、臨床的に意味のある効果が得られ、0.2mg/kg/日が適切な開始用量であることが示唆された。

上述した、主要評価項目及び主な副次評価項目に関するその他の詳細な結果、並びにその他の副次評価項目及び探索的な評価項目の結果は第 3.2 項に示した。

薬物動態の結果：

パート 1 コホート A の 164 例から血漿中濃度－時間データが得られ、十分な薬物動態（PK）のデータを有する 161 例から PK パラメータの算出が可能であった。ノンコンパートメント法及び母集団薬物動態モデルを用いて解析した血漿中濃度－時間データは、それぞれ Module 2.7.2.2.1.1 及び Module 2.7.2.2.2.1 に要約した。

安全性の結果：

本二重盲検試験（パート 1 コホート A）の結果、ZX008 の許容可能な安全性プロファイル及び良好な忍容性が示された。安全性データは Module 2.7.4 に要約した。

2.1.2 二重盲検試験（ZX008-1601 試験パート 1 コホート B）

被験者の内訳、並びに人口統計学的及びその他の特性：

パート 1 コホート B では、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、3 つの投与群のいずれかに 1：1：1 の比で無作為に割り付けた（プラセボ群 11 例、ZX008 0.2mg/kg/日群 11 例、ZX008 0.8mg/kg/日群 11 例）。無作為割付けされた 33 例のうち、30 例（90.9%）がパート 1 を完了し［プラセボ群 11 例（100%）、ZX008 0.2mg/kg/日群 9 例（81.8%）、ZX008 0.8mg/kg/日群 10 例（90.9%）］、3 例（9.1%）は治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）のためパート 1（維持期）を中止した（表 3-3）。この 3 例のうち 2 例は、早期にパート 2（非盲検継続試験）に移行した［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）CSR Listing 16.2.7.1.2］。全体では、32 例（97.0%）がパート 2 に移行した（表 3-3）。

年齢の平均値±標準偏差は、19.1 ± 7.62 歳（範囲：5～32 歳）であり、過半数の被験者［17 例（51.5%）］が 18 歳未満であった。男性の割合は約 73%であった。投与群別では、プラセボ群と比較して ZX008 群で男性の割合が高かった。すべての被験者が日本人であった（表 3-6）。

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）であった［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）CSR Table 14.1.4.3.2］。治験期間を通して、併用している 1 剤以上の抗てんかん薬の投与計画を変更しないよう規定されていた。ほとんどの被験者（97%）が 2～4 剤の抗てんかん薬を併用した。併用された抗てんかん薬の薬剤数（中央値）は 3 剤（プラセボ群 3 剤、ZX008 0.2mg/kg/日群 4 剤、ZX008 0.8mg/kg/日群 3 剤）であった。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［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）CSR Table 14.1.4.4.1.2］。

ベースライン期における転倒発作頻度（中央値）は、プラセボ群で 53 回、ZX008 0.2mg/kg/日群で 44 回、ZX008 0.8mg/kg/日群で 58 回であり（表 3-11）、コントロール不良の転倒発作頻度が高かった。この結果から、ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）の被験者は、標準治療で十分な効果を得ることが出来ない、非常に疾患難治度の高い集団であったことが示された。

有効性の結果：

有効性の主要評価項目を評価した結果、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 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（表 3-11）。ZX008 0.8mg/kg/日群での転倒発作頻度のベースラインからの変化（減少）率は経時的に大きくなり、維持期終了時の Week 14 でベースラインからの変化率（中央値）が最も大きかった（図 3-2）。

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を評価した結果、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は、プラセボ群（9.1%）と比較して、ZX008 0.8mg/kg/日群（36.4%）で数値的に高かった（p=0.1260）。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。同様に、ZX008 0.2mg/kg/日群とプラセボ群の比較でも、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は、プラセボ群（9.1%）と比較して、ZX008 0.2mg/kg/日群（36.4%）で数値的に高かった（p=0.1418）。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（表 3-13）。

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（Visit 12）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評価した結果、改善が認められた被験者の割合は、プラセボ群（9.1%）と比較して、ZX008 0.8mg/kg/日群（72.7%）で統計学的に有意に高かった（p=0.0040）。治験責任医師が評価した CGI-I の結果（Visit 12）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、プラセボ群（9.1%）と比較して、ZX008 0.8mg/kg/日群（36.4%）で数値的に高かった（p=0.1559）（表 3-16）。

主な副次評価項目として、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 0.2mg/kg/日群とプラセボ群で比較した結果、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−17.9%、ZX008 0.2mg/kg/日群で−14.1%であった（p=0.8144、ノンパラメトリック ANCOVA）。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（表 3-11）。重要な点として、ZX008 0.2mg/kg/日群での 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は 36.4%であり、ZX008 0.8mg/kg/日群と同一であった（表 3-13）。治験責任医師が評価した CGI-I の結果（Visit 12）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/日群の結果と同様に、プラセボ群［9.1%（1/11 例）］と比較して、ZX008 0.2mg/kg/日群［45.5%（5/11 例）］で統計学的に有意に高かった（p=0.0491）。治験責任医師が評価した CGI-I の結果（Visit 12）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も、ZX008 0.8mg/kg/日群の結果と同様に、プラセボ群［9.1%（1/11 例）］と比較して、ZX008 0.2mg/kg/日群［27.3%（3/11 例）］で数値的に高かった（p=0.2892）（表 3-16）。親又は介護者が評価した CGI-I の結果（Visit 12）に基づく改善が認められた被験者の割合は、プラセボ群の 27.3%（3/11 例）に対して ZX008 0.2mg/kg/日群では 45.5%（5/11 例）であった（p=0.3878）。親又は介護者が評価した CGI-I の結果（Visit 12）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、プラセボ群の 9.1%（1/11 例）に対して ZX008 0.2mg/kg/日群では 18.2%（2/11 例）であった（p=0.5533）［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）CSR Table 14.2.7.1.2］。臨床的観点から、プラセボ群と比較して、ZX008 0.2mg/kg/日群の多くの被験者で転倒発作頻度及び全般的な状態に意味のある改善が認められ、0.2mg/kg/日投与を ZX008 の開始用量とするのが合理的であると考えた。

上述した、主要評価項目及び主な副次評価項目に関するその他の詳細な結果、並びにその他の副次評価項目及び探索的な評価項目の結果は第 3.2 項に示した。

薬物動態の結果：

パート 1 コホート B では、ZX008 を 1 回以上投与され、かつ、血漿中濃度データが 1 つ以上得られた被験者は 18 例（ZX008 0.2mg/kg/日群 9 例、ZX008 0.8mg/kg/日群 9 例）であった（Module 2.7.2.2.1.1.2）。これらの 18 例をパート 1 コホート B の PK 解析対象集団とした。LGS を対象とした本申請では、血漿中 fenfluramine 及び norfenfluramine 濃度を、それぞれ ZX008 投与量、年齢区分、及び体重区分ごとに記述的に要約した。これにより、パート 1 のコホート A とコホート B 間に顕著な差があるかを適切に評価することができた。本解析結果から、fenfluramine 及び norfenfluramine の PK は日本人 LGS 被験者（コホート B）と北米、欧州、及びオーストラリアの LGS 被験者（コホート A）間で顕著な違いがないことが示唆された（Module 2.7.2.2.1.1.2、Module 2.7.2.3.4.2）。

安全性の結果：

日本人を対象とした本二重盲検試験（パート 1 コホート B）の結果、ZX008 は許容可能な安全性プロファイルを有し、忍容性は良好であった。安全性データは Module 2.7.4 に要約した。

2.2 非盲検継続試験（ZX008-1601 試験パート 2）

試験デザイン及び試験方法：

パート 2 はパート 1（第 2.1 項）を完了した被験者を対象とした非盲検、可変用量長期継続試験である。パート 1 と同様に、地理的地域に基づいて、パート 2 の被験者をコホート A 及び B の 2 つのコホートに分けた。COVID-19 に関連する予防措置がモニタリング来院に設けられたため、また、一部の被験者の対面での試験終了時来院を計画するのが困難であったため、パート 2 コホート A の試験完了に遅延が生じた（遅延期間は不確定）。このため、データカットオフ日を 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日として、コホート A の中間解析を実施した（第 1.3.2 項）。本項（臨床的有効性）では、小児及び成人 LGS 患者での ZX008 の長期有効性を裏付けるため、パート 2 コホート A の中間解析の結果を要約した。コホート B では、データカットオフ日を 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日として中間解析を実施した（第 1.3.2 項）。本項（臨床的有効性）では、日本人小児及び成人 LGS 患者での ZX008 の長期有効性を裏付けるため、パート 2 コホート B の中間解析の結果を要約した。

パート 2 は、非盲検継続投与期（コホート A では 12 ヵ月間、コホート B では最長 6 年間）及び 2 週間の後観察期で構成された。このため、パート 1 で ZX008 を投与する群に割り付けられ、パート 2 を完了した被験者の ZX008 の投与期間は、少なくとも 70 週間（パート 1 及びパート 2 の参加期間を含む）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、すべての被験者を対象にこの低用量での有効性を評価した。ZX008 0.2mg/kg/日の投与開始から 1 ヵ月後、治験担当医師は、有効性及び忍容性に基づいて、各被験者の用量を調節できることとした。最大用量を 0.8mg/kg/日としたが、総投与量は 30mg/日を超えないこととした。

親又は介護者が、発作の回数、発作の種類、発現時間及び持続時間、発作による転倒の有無、治験薬の投与、並びにレスキュー薬の使用状況について、コホート A では非盲検継続投与期終了時まで、コホート B では最長 Month 12 まで、電子日誌に毎日記録した。

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る。有効性の評価は副次目的に含まれた。当該中間解析では、パート 1 で評価された、主要評価項目及び主な副次評価項目に主に関連する有効性の結果を示した。

2.2.1 非盲検継続試験（ZX008-1601 試験パート 2 コホート A）

被験者の内訳、並びに人口統計学的及びその他の特性：

パート 1 に参加したコホート A の被験者のうち、247 例をパート 2 コホート A に登録した。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（表 3-2）。

パート 2 コホート A への登録時点の年齢の平均値±標準偏差は、14.3 ± 7.60 歳（範囲：2～36 歳）であった。18 歳未満は 165 例（68.5%）、18～36 歳は 76 例（31.5%）であった。男性の割合は 56%であった。被験者の多くが白人（80.5%）であった［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR Table 14.1.2.2.3］。

治験期間を通して、併用している 1 剤以上の抗てんかん薬の投与計画を変更しないよう規定されていた。ほとんどの被験者（98.4%）が 1～5 剤の抗てんかん薬を併用した。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、クロバザム、及びラモトリギンであった［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR Table 12］。

有効性の結果：

1 番目の有効性の評価項目は、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。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%であり、統計学的に有意であった（p<0.0001）。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/日を投与されたが、この期間を除いた非盲検継続投与期の残りの期間、すなわち、非盲検継続投与期で必要に応じて用量調節が可能であった期間（パート 2 の Month 2～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−30.5%であり、非盲検継続投与期の全期間での結果と同様に、統計学的に有意であった（p<0.0001）（表 5-1）。

ZX008 の平均 1 日用量別（0<～0.4mg/kg/日未満、0.4～0.6mg/kg/日未満、及び 0.6mg/kg/日以上の用量区分に分類）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）は、0.6mg/kg/日以上で最も大きく、用量反応性が認められた（表 5-1）。転倒発作頻度のパート 1 ベースラインからの減少は、パート 2 の Month 1 までに認められ、非盲検継続投与期を通して持続した（図 5-1）。

レスポンダー解析では、非盲検継続投与期の全期間に、非盲検継続 mITT 集団の約 1/3（31.1%）の被験者が、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）を達成した。また、パート 1 ベースラインから 75%以上の減少を達成した被験者の割合は 11.6%であった。パート 2 の Month 2～EOS では、転倒発作頻度がパート 1 ベースラインから 50%以上及び 75%以上減少した被験者の割合は、それぞれ 31.7%及び 12.5%であり、非盲検継続投与期の全期間での結果と同程度であった。重要な点として、非盲検継続投与期の全期間では、3 例（1.2%）で転倒発作頻度がほぼ完全に消失（発作回数 0～1 回）した。パート 2 の Month 2～EOS

での解析結果では、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（表 5-2）。

パート 2 コホート A の中間解析の最終評価時点で、パート 1 ベースライン（治験薬投与開始前）と比較して、治験責任医師が評価した、CGI-I の結果に基づく改善（CGI-I スコア 1、2、又は 3）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（CGI-I スコア 1 又は 2）が認められた被験者の割合は 37.6%であった［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR Table 24］。また、親又は介護者が評価した CGI-I の結果では、本中間解析の最終評価時点で、改善が認められた被験者の割合は 59.1%、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 35.2%であり、治験責任医師が評価した結果と同程度であった［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR Table 25］。

パート 2 期間中に評価した、上述の評価項目に関するその他の詳細な結果及びその他の評価項目の結果は第 5.1 項に示した。

安全性の結果：

本非盲検継続試験（パート 2 コホート A）で ZX008 を最長 1 年間投与した結果、ZX008 の許容可能な安全性プロファイル及び良好な忍容性が示された。安全性データは Module 2.7.4 に要約した。

2.2.2 非盲検継続試験（ZX008-1601 試験パート 2 コホート B）

被験者の内訳、並びに人口統計学的及びその他の特性：

パート 1 に参加したコホート B の被験者のうち、32 例をパート 2 コホート B に登録した。データカットオフ日時点で、25 例（78.1%）がパート 2 を 12 ヵ月以上完了していた（表 3-4）。

パート 2 コホート B への登録時点の年齢の平均値±標準偏差は、19.8 ± 7.56 歳（範囲：6～33 歳）であった。18 歳未満は 15 例（46.9%）、18～36 歳は 17 例（53.1%）であった。男性の割合は 71.9%であった。すべての被験者が日本人であった［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）CSR Table 14.1.2.2.4］。

治験期間を通して、併用している 1 剤以上の抗てんかん薬の投与計画を変更しないよう規定されていた。すべての被験者が 1～5 剤の抗てんかん薬を併用した。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、バルプロ酸ナトリウム、ラモトリギン、ルフィナミド、バルプロ酸、及びラコサミドであった［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）CSR Table 14.1.4.4.1.4］。

有効性の結果：

1 番目の有効性の評価項目は、非盲検継続投与期の最初の 12 ヵ月間における、転倒発作頻度のパート 1 ベースラインからの変化率であった。転倒発作頻度のパート 1 ベースラインからの変化率は、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（Day 31～Month 12）の両期間で評価した。その結果、いずれの期間でも、転倒発作頻度のパート 1 ベースラインからの変化率は統計学的に有意であった（いずれの期間でも $p<0.0001$）。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、非

盲検継続投与期の最初の 12 ヵ月間で−43.25%、パート 2 の Month 2～Month 12 で−45.37%であった（表 5-3）。

レスポンダー解析では、非盲検継続投与期の最初の 12 ヵ月間に、非盲検継続 mITT 集団の半数近く（46.9%）の被験者が、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）を達成した。パート 2 の Month 2～Month 12 では、これと同程度の 43.8%の被験者が、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）を達成した。重要な点として、パート 2 の非盲検継続投与期の最初の 12 ヵ月間及びパート 2 の Month 2～Month 12 のいずれでも、7 例（21.9%）が転倒発作頻度の大幅な減少（パート 1 ベースラインから 75%以上の減少）を達成した（表 5-4）。

パート 2 コホート B の中間解析の最終評価時点で、パート 1 ベースライン（治験薬投与開始前）と比較して、治験責任医師が評価した、CGI-I の結果に基づく改善（CGI-I スコア 1、2、又は 3）が認められた被験者の割合は 59.4%、臨床的に意味のあるより高度な改善（CGI-I スコア 1 又は 2）が認められた被験者の割合は 37.5%であった［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）CSR Table 14.2.2.4.1.2］。また、親又は介護者が評価した CGI-I の結果では、本中間解析の最終評価時点で、改善が認められた被験者の割合は 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 28.1%であり、治験責任医師が評価した結果と同程度であった［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）CSR Table 14.2.7.3.1.2］。

パート 2 期間中に評価した、上述の評価項目に関するその他の詳細な結果及びその他の評価項目の結果は第 5.1 項に示した。

安全性の結果：

日本人を対象とした本非盲検継続試験（パート 2 コホート B）で ZX008 の長期投与を評価した結果、ZX008 の良好な忍容性及び許容可能な安全性プロファイルが示された。安全性データは Module 2.7.4 に要約した。

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

第 1.2 項で前述したとおり、本申請を裏付ける資料として、第 III 相 1 試験（ZX008-1601 試験）の結果を示した。

3.1 試験対象集団

3.1.1 被験者の内訳

3.1.1.1 ZX008-1601 試験パート 1 及びパート 2 コホート A

ZX008-1601 試験パート 1 コホート A 及び ZX008-1601 試験パート 2 コホート A の被験者の内訳をそれぞれ表 3-1 及び表 3-2 に示した。

パート 1 コホート A に無作為割付けされた 263 例のうち、247 例がパート 2 コホート A に登録された（表 3-1）。パート 2 の解析に含めた被験者は、いずれもパート 1 から移行してきた被験者であり、パート 2 から開始した新たな被験者はいなかった。

パート 1 コホート A では、263 例を 3 つの投与群のいずれかに 1：1：1 の比で無作為に割り付けた（プラセボ群 87 例、ZX008 0.2mg/kg/日群 89 例、ZX008 0.8mg/kg/日群 87 例）。このうち、245 例（93.2%）をパート 1 の完了例と判断した。内訳として、242 例が Visit 12 まで完了し、残りの 3 例は少なくとも Visit 8 まで完了し、その後パート 2 へ移行した。パート 1 を完了したと判断された被験者の割合は、プラセボ群（97.7%）で最も高く、ZX008 0.8mg/kg/日群（89.7%）で最も低かった。ほとんどの被験者［93.9%（247 例）］がパート 2 へ以降し、ZX008-1601 試験を継続した。パート 1 の Visit 12 まで完了しなかった 21 例のうち、ZX008 を投与された被験者で最も多かった中止理由は有害事象であった（表 3-1）。

表 3-1　被験者の内訳（二重盲検試験：ZX008-1601 試験パート 1 コホート A）

	Placebo n (%)	**ZX008 0.2 mg/kg/day n (%)**	**ZX008 0.8 mg/kg/day n (%)**	**All Subjects n (%)**
Enrolled in Part 1	—	—	—	335
Screen failures [a]	—	—	—	72 (21.5)
Reasons for screen failure [b]				
Subject did not meet criteria for LGS diagnosis	—	—	—	13 (18.1)
Fewer than 8 drop seizures during the 4 weeks prior to Screening	—	—	—	6 (8.3)
Medications or interventions for epilepsy not stable for 4 weeks prior to Screening	—	—	—	3 (4.2)
Informed consent by caregiver not obtained	—	—	—	2 (2.8)
Caregiver unable to comply with study procedures	—	—	—	3 (4.2)
Subject has current or past history of cardiovascular or cerebrovascular disease [c]	—	—	—	32 (44.4)
Exclusionary anoxic episode	—	—	—	1 (1.4)
Exclusionary concomitant therapy at Screening	—	—	—	6 (8.3)
THC- or CBD-positive at Screening	—	—	—	1 (1.4)
Subject unwilling or unable to comply with study requirements	—	—	—	3 (4.2)
Exclusionary clinically significant condition	—	—	—	1 (1.4)
Subject participation not approved by ESC	—	—	—	1 (1.4)
Exclusionary seizure history during Baseline	—	—	—	6 (8.3)
Randomized	87	89	87	263
Part 1 trial completers [d]	85 (97.7)	82 (92.1)	78 (89.7)	245 (93.2)

	Placebo n (%)	ZX008 0.2 mg/kg/day n (%)	ZX008 0.8 mg/kg/day n (%)	All Subjects n (%)
Part 1 Trial completers who transferred to Part 2 prior to Visit 12	2 (2.3)	0	1 (1.1)	3 (1.1)
Discontinuations by period				
Double-blind Treatment Period	4 (4.6)	7 (7.9)	10 (11.5)	21 (8.0)
Titration Period	0	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (0.8)
Maintenance Period	4 (4.6)	6 (6.7)	9 (10.3)	19 (7.2)
Taper/Transition Period	0	0	0	0
Reasons for discontinuation				
Adverse event	1 (1.1)	4 (4.5)	5 (5.7)	10 (3.8)
Death	0	0	1 (1.1)	1 (0.4)
Physician decision	1 (1.1)	1 (1.1)	0	2 (0.8)
Protocol Deviation	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)
Discontinuation by subject	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (2.3)	4 (1.5)
Other [e]	1 (1.1)	0	2 (2.3)	3 (1.1)
Enrolled in Part 2	86 (98.9)	83 (93.3)	78 (89.7)	247 (93.9)

CBD = cannabidiol; ESC = Epilepsy Study Consortium; LGS = Lennox-Gastaut Syndrome; THC = tetrahydrocannabinol
[a] Screen failure includes those subjects who failed 1 or more Entry or Randomization criteria. A subject may have failed 2 or more of these criteria and therefore is counted in multiple categories.
[b] Percentages are calculated using the number of screen failures as the denominator.
[c] Subjects failed Exclusion criterion 6 or Randomization criterion 2. These criteria both relate to cardiovascular findings and were occasionally used interchangeably to refer to exclusionary regurgitation findings on the Visit 1 echocardiogram.
[d] A Part 1 trial completer is a subject who completed Part 1 through Visit 12 or who completed through at least Visit 8 and then transferred to Part 2.
[e] Subjects for whom an early transfer to Part 2 (prior to Visit 12) was reported as the primary reason for Part 1 discontinuation. A total of 7 subjects transferred to Part 2 early, but another primary reason for discontinuation was reported for 4 of these subjects.
Source: 1601 Part 1 Cohort A CSR Table 7

パート 1 に参加したコホート A の被験者のうち、247 例をパート 2 コホート A に登録した。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、143 例が試験を完了、19 例が試験を継続、85 例が試験を中止していた。最も多かった中止理由は効果不十分であった。表 3-2 に示した、非盲検継続安全性解析対象集団での試験完了例及び試験中止例は、それぞれ 122 例及び 83 例で、前述したデータよりも、それぞれ 21 例及び 2 例少ないが、これは COVID-19 に関連する重大な行動制限及び予防措置を受けて、治験実施医療機関の現場スタッフによる対面での治験業務及びモニタリングに影響が生じた結果、電子症例報告書の最終化に遅延が生じたためである（表 3-2）。

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、非盲検継続安全性解析対象集団 247 例のうち、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（表 3-2）［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（1 年）よりも長くパート 2 を継続した］。被験者の治験参加期間中は、治験実施計画書で規定した評価スケジュールに従い、電子日誌に毎日の発作の発現状況が記録され、有効性及び安全性（心血管に関する安全性を含む）を評価した。

非盲検継続 mITT 集団［パート 2（非盲検継続試験）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）以上あるすべての被験者］での被験者の内訳は、非盲検継続安全性解析対象集団での被験者の内訳と同様であった（表 3-2）。

表 3-2 被験者の内訳（非盲検継続試験：ZX008-1601 試験パート 2 コホート A）

	Part 1 Treatment			
	Placebo (N=86)	**ZX008 0.2 mg/kg/day (N=83)**	**ZX008 0.8 mg/kg/day (N=78)**	**Overall (N=247)**
Open Label Safety Population, n	86	83	78	247
Completed 6 Months in Part 2, n (%) [a, b]	71 (82.6)	62 (74.7)	62 (79.5)	195 (78.9)
Completed 1 Year in Part 2, n (%) [b, c]	60 (69.8)	47 (56.6)	43 (55.1)	150 (60.7)
Completed Part 2, n (%) [b]	47 (54.7)	39 (47.0)	36 (46.2)	122 (49.4)
Discontinued Part 2, n (%) [b]	24 (27.9)	30 (36.1)	29 (37.2)	83 (33.6)
Reason for Discontinuation from Part 2, n (%) [b]				
Adverse Event	5 (5.8)	5 (6.0)	3 (3.8)	13 (5.3)
Death	0	1 (1.2)	0	1 (0.4)
Lack of Efficacy	13 (15.1)	20 (24.1)	22 (28.2)	55 (22.3)
Rollover into Zogenix 1900 [d]	1 (1.2)	0	0	1 (0.4)
Withdrawal by Subject	5 (5.8)	4 (4.8)	4 (5.1)	13 (5.3)
Open Label mITT Population, n	85	78	78	241
Completed 6 Months in Part 2, n (%) [a, e]	71 (83.5)	61 (78.2)	62 (79.5)	194 (80.5)
Completed 1 Year in Part 2, n (%) [c, e]	60 (70.6)	47 (60.3)	43 (55.1)	150 (62.2)
Completed Part 2, n (%) [e]	47 (55.3)	39 (50.0)	36 (46.2)	122 (50.6)
Discontinued Part 2, n (%) [e]	23 (27.1)	25 (32.1)	29 (37.2)	77 (32.0)
Reason for Discontinuation from Part 2, n (%) [e]				
Adverse Event	5 (5.9)	3 (3.8)	3 (3.8)	11 (4.6)
Death	0	1 (1.3)	0	1 (0.4)
Lack of Efficacy	13 (15.3)	18 (23.1)	22 (28.2)	53 (22.0)
Rollover into Zogenix 1900 [d]	1 (1.2)	0	0	1 (0.4)
Withdrawal by Subject	4 (4.7)	3 (3.8)	4 (5.1)	11 (4.6)

mITT = Modified Intent-to-Treat; OLE = Open-Label Extension
[a] Completed treatment through ≥ 180 days in Part 2.
[b] Percentages are calculated using the number of subjects in the OLE Safety Population.
[c] Completed treatment through at least 361 days (Study day 365 – 4) in Part 2.
[d] Study 1900 is a ZX008 Open-Label Extension study available for subjects who complete Study 1601 Part 2. This discontinuation was entered erroneously by the site; the subject completed Part 2 as planned. Study 1900 does not include Japanese subjects.
[e] Percentages are calculated using the number of subjects in the OLE mITT Population.
Note: Two subjects are not counted toward the number of discontinuations and 21 subjects are not counted toward the number of Part 2 completers due to delays in completion of the final disposition electronic case report forms (the source for this table), which occurred as a result of profound restrictions and precautions related to COVID-19 for onsite personnel in-person availability and data monitoring.
Source: 1601 Part 2 Cohort A CSR Table 5

3.1.1.2 ZX008-1601 試験パート 1 及びパート 2 コホート B

ZX008-1601 試験パート 1 コホート B 及び ZX008-1601 試験パート 2 コホート B の被験者の内訳をそれぞれ表 3-3 及び表 3-4 に示した。

パート 1 コホート B に無作為割付けされた 33 例のうち、32 例がパート 2 コホート B に登録された（表 3-3）。パート 2 の解析に含めた被験者は、いずれもパート 1 から移行してきた被験者であり、パート 2 から開始した新たな被験者はいなかった。

パート 1 コホート B では、33 例を 3 つの投与群のいずれかに 1：1：1 の比で無作為に割り付けた（プラセボ群 11 例、ZX008 0.2mg/kg/日群 11 例、ZX008 0.8mg/kg/日群 11 例）。このうち、30 例（90.9%）をパート 1 の完了例と判断した。パート 1 を完了したと判断された被験者の割合は、プラセボ群（100%）で最も高く、ZX008 0.2mg/kg/日群（81.8%）で最も低かった。3 例（9.1%）は TEAE のためパート 1（維持期）を中止した（表 3-3）。この 3 例のうち 2 例（ZX008 0.2mg/kg/日群 1 例、ZX008 0.8mg/kg/日群 1 例）は、早期にパート 2（非盲検継続試験）に移行して治験を継続した［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）CSR Listing 16.2.7.1.2］。全体では、ほとんどの被験者［97.0%（32 例）］がパート 2 へ以降し、ZX008-1601 試験を継続した（表 3-3）。

表 3-3　被験者の内訳（二重盲検試験：ZX008-1601 試験パート 1 コホート B）

	Placebo n (%)	**ZX008 0.2 mg/kg/day n (%)**	**ZX008 0.8 mg/kg/day n (%)**	**All Subjects n (%)**
Enrolled in Part 1	—	—	—	33
Screen failures [a]	—	—	—	0
Randomized	11	11	11	33
Part 1 Trial completers [b, c]	11 (100)	9 (81.8)	10 (90.9)	30 (90.9)
Part 1 Trial completers who discontinued prior to Visit 12	0	0	0	0
Discontinuations by Period [c]				
Double-blind Treatment Period	0	2 (18.2)	1 (9.1)	3 (9.1)
Titration Period	0	0	0	0
Maintenance Period	0	2 (18.2)	1 (9.1)	3 (9.1)
Taper/Transition Period	0	0	0	0
Reasons for discontinuation [c]				
Adverse events	0	2 (18.2)	1 (9.1)	3 (9.1)
Enrolled in Part 2	11 (100)	10 (90.9)	11 (100)	32 (97.0)

[a] Screen failures include those who failed the inclusion/exclusion criteria or did not satisfy the randomization criteria. Screen failure reasons are not mutually exclusive: a subject may have multiple reasons for screen failure.
[b] A Part 1 trial completer include randomized subjects who either did not discontinue prior to Visit 12, or subjects who completed at least through Visit 8 and enrolled into the Part 2 open label extension.
[c] Percentages are calculated using the total number of randomized subjects in category placebo, ZX008 0.2 mg/kg/day, and ZX008 0.8 mg/kg/day, as the denominator.
Source: 1601 Part 1 Cohort B CSR Table 14.1.1.1.2

パート 1 に参加したコホート B の被験者のうち、32 例をパート 2 コホート B に登録した。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、25 例が規定した 1 年間までの評価をすべて完了、6 例が試験を中止していた。中止理由は、有害事象、医師の決定、及び同意撤回であった（表 3-4）。

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、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（表 3-4）。

非盲検継続 mITT 集団［パート 2（非盲検継続試験）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）以上あるすべての被験者］での被験者の内訳は、非盲検継続安全性解析対象集団での被験者の内訳と同一であった（表 3-4）。

表 3-4 被験者の内訳（非盲検継続試験：ZX008-1601 試験パート 2 コホート B）

	Part 1 Treatment Group			
	Placebo (N=11)	**ZX008 0.2 mg/kg/day (N=10)**	**ZX008 0.8 mg/kg/day (N=11)**	**Overall (N=32)**
Open Label Safety Population (OLE Safety), n	11	10	11	32
Completed 6 Months in Part 2, n (%) [a, c]	10 (90.9)	9 (90.0)	9 (81.8)	28 (87.5)
Completed 1 Year in Part 2, n (%) [b, c]	10 (90.9)	6 (60.0)	9 (81.8)	25 (78.1)
Completed 2 Years in Part 2, n (%) [b, c]	3 (27.3)	0	3 (27.3)	6 (18.8)
Discontinued Part 2, n (%)	1 (9.1)	3 (30.0)	2 (18.2)	6 (18.8)
Reason for Discontinuation from Part 2, n (%) [c]				
Adverse event	0	1 (10.0)	1 (9.1)	2 (6.3)
Physician decision	1 (9.1)	0	1 (9.1)	2 (6.3)
Withdrawal by subject	0	2 (20.0)	0	2 (6.3)
Open Label mITT Population (OLE mITT), n (%) [c]	11 (100)	10 (100)	11 (100)	32 (100)
Completed 6 Months in Part 2, n (%) [a, d]	10 (90.9)	9 (90.0)	9 (81.8)	28 (87.5)
Completed 1 Year in Part 2, n (%) [b, d]	10 (90.9)	6 (60.0)	9 (81.8)	25 (78.1)
Completed 2 Years in Part 2, n (%) [b, d]	3 (27.3)	0	3 (27.3)	6 (18.8)
Discontinued Part 2, n (%)	1 (9.1)	3 (30.0)	2 (18.2)	6 (18.8)
Reason for Discontinuation from Part 2, n (%) [d]				
Adverse event	0	1 (10.0)	1 (9.1)	2 (6.3)
Physician decision	1 (9.1)	0	1 (9.1)	2 (6.3)
Withdrawal by subject	0	2 (20.0)	0	2 (6.3)

OLE = Open Label Extension, mITT = modified Intent-to-Treat
[a] Completed treatment through at least 180 days in Part 2.
[b] Completed treatment through at least 356, 726, 1091, 1456, 1821, 2186 days (Study Day 360, 730, 1095, 1460, 1825, 2190 – 4 days) (ie, Year 1, Year 2, Year 3, Year 4, Year 5, Year 6) or later in Part 2. Year of completion = Number of years x 365 days (except 360 days for the 12 months of Year 1).
[c] Percentages are calculated using the number of subjects in the OLE Safety Population.
[d] Percentages are calculated using the number of subjects in the OLE mITT Population.
Source: 1601 Part 2 Cohort B CSR Table 14.1.1.1.4

3.1.2 被験者の人口統計学的及びその他のベースライン特性

3.1.2.1 ZX008-1601 試験パート 1 及びパート 2 コホート A

LGS 患者を対象とした ZX008-1601 試験パート 1 及びパート 2 のコホート A の被験者は、北米、欧州、及びオーストラリアの治験実施医療機関で登録された。治験実施医療機関の所在地は、多くが米国であった［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）CSR Appendix 16.1.4］。

パート 1 で無作為割付けされたコホート A の被験者のうち、治験薬を少なくとも 1 回投与され、かつ、少なくとも 1 週間分の電子日誌が記入されている被験者（すなわち、mITT 集団）の人口統計学的及びその他のベースライン特性を表 3-5 に要約した。

各投与群の年齢、性別、民族、及び人種はおおむね均衡していた。年齢の平均値±標準偏差は、13.7 ± 7.59 歳（範囲：2～35 歳）であり、多くの被験者［187 例（71.1%）］が 18 歳未満であった。18～35 歳の被験者は、76 例（28.9%）であった。男性の割合は約 56%であった。被験者の多くが白人（79.1%）であった。いずれの投与群でも、被験者がいずれかの体重の層（37.5kg 未満、37.5kg 以上）にほぼ均等に分けられた（表 3-5）。

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）であり、試験対象集団の治療抵抗性が示唆された［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）CSR Table 14］。

ベースライン期における転倒発作頻度（中央値）は、プラセボ群で 53 回、ZX008 0.2mg/kg/日群で 85 回、ZX008 0.8mg/kg/日群で 83 回であり、被験者状態の重症度が示された［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）CSR Table 12］。

表 3-5　人口統計学的及びその他のベースライン特性
（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)**	**All Subjects (N=263)**
Age (years)				
Mean (SD)	14.4 (7.71)	13.4 (7.79)	13.4 (7.28)	13.7 (7.59)
Median	13.0	13.0	13.0	13.0
Min, Max	2, 35	3, 35	2, 35	2, 35
Age Group, n (%)				
2 to < 18 years	61 (70.1)	64 (71.9)	62 (71.3)	187 (71.1)
18 to 35 years	26 (29.9)	25 (28.1)	25 (28.7)	76 (28.9)
Sex, n (%)				
Male	46 (52.9)	46 (51.7)	54 (62.1)	146 (55.5)
Female	41 (47.1)	43 (48.3)	33 (37.9)	117 (44.5)
Race, n (%)				
White	71 (81.6)	67 (75.3)	70 (80.5)	208 (79.1)
Black or African American	4 (4.6)	5 (5.6)	3 (3.4)	12 (4.6)
Asian	2 (2.3)	3 (3.4)	4 (4.6)	9 (3.4)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)
Not Reported	6 (6.9)	11 (12.4)	7 (8.0)	24 (9.1)
Unknown	2 (2.3)	2 (2.2)	2 (2.3)	6 (2.3)
Multiple	2 (2.3)	0	1 (1.1)	3 (1.1)
Ethnic Group, n (%)				
Hispanic or Latino	16 (18.4)	21 (23.6)	14 (16.1)	51 (19.4)
Not Hispanic or Latino	65 (74.7)	58 (65.2)	66 (75.9)	189 (71.9)
Not Reported	6 (6.9)	10 (11.2)	7 (8.0)	23 (8.7)
Region/Country, n (%)				
North America	44 (50.6)	45 (50.6)	43 (49.4)	132 (50.2)
Canada	2 (2.3)	1 (1.1)	4 (4.6)	7 (2.7)
United States	41 (47.1)	42 (47.2)	39 (44.8)	122 (46.4)
Mexico	1 (1.1)	2 (2.2)	0	3 (1.1)
Europe	41 (47.1)	43 (48.3)	38 (43.7)	122 (46.4)
Belgium	4 (4.6)	5 (5.6)	3 (3.4)	12 (4.6)
Germany [a]	7 (8.0)	6 (6.7)	4 (4.6)	17 (6.5)
Denmark	1 (1.1)	0	2 (2.3)	3 (1.1)
Spain	7 (8.0)	9 (10.1)	9 (10.3)	25 (9.5)
France	4 (4.6)	8 (9.0)	5 (5.7)	17 (6.5)

	Placebo (N=87)	ZX008 0.2 mg/kg/day (N=89)	ZX008 0.8 mg/kg/day (N=87)	All Subjects (N=263)
Italy	8 (9.2)	6 (6.7)	5 (5.7)	19 (7.2)
Netherlands	3 (3.4)	3 (3.4)	3 (3.4)	9 (3.4)
Poland	6 (6.9)	6 (6.7)	6 (6.9)	18 (6.8)
Sweden	1 (1.1)	0	1 (1.1)	2 (0.8)
Australia	2 (2.3)	1 (1.1)	6 (6.9)	9 (3.4)
Baseline Height (m)				
n	87	88	87	262
Mean (SD)	1.448 (0.2170)	1.417 (0.2453)	1.417 (0.2480)	1.428 (0.2368)
Median	1.500	1.475	1.470	1.480
Min, Max	0.93, 1.80	0.98, 1.91	0.78, 1.88	0.78, 1.91
Baseline Weight (kg)				
n	87	89	87	263
Mean (SD)	43.85 (20.673)	42.36 (20.979)	42.24 (21.399)	42.81 (20.951)
Median	38.70	41.00	39.00	39.00
Min, Max	12.4, 110.0	13.0, 107.8	11.0, 127.0	11.0, 127.0
Baseline Weight, n (%)				
< 37.5 kg	42 (48.3)	42 (47.2)	40 (46.0)	124 (47.1)
≥ 37.5 kg	45 (51.7)	47 (52.8)	47 (54.0)	139 (52.9)
Baseline BMI (kg/m^2)				
n	87	88	87	262
Mean (SD)	19.74 (4.995)	19.60 (5.229)	19.71 (5.075)	19.68 (5.082)
Median	18.40	18.90	18.50	18.60
Min, Max	10.6, 36.3	11.9, 47.3	9.9, 37.2	9.9, 47.3

BMI = body mass index, where BMI = weight (kg)/height (m^2); max = maximum; min = minimum; mITT = Modified Intent-to-Treat; SD = standard deviation
[a] Germany was recorded as “Deutschland” in the database.
Notes: Percentages are calculated based on the number of subjects with non-missing data in the Safety Population.
“Not Reported” and Unknown” values shown for race and ethnicity were valid values on the case report form.
Note: the safety population and mITT population in 1601 Part 1 Cohort A are identical.
Source: 1601 Part 1 Cohort A CSR Table 14.1.2.2.1

パート 2 コホート A の有効性データは、パート 1 からパート 2 へ移行したコホート A の被験者のうち、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 241 例（非盲検継続 mITT 集団）を対象に示した。パート 2 コホート A の非盲検継続 mITT 集団の人口統計学的及びその他のベースライン特性は、パート 1 コホート A の mITT 集団の人口統計学的及びその他のベースライン特性と同様であった。パート 2 コホート A への登録時点の年齢の平均値±標準偏差は、14.3 ± 7.60 歳（範囲：2～36 歳）であり、多くの被験者［165 例（68.5%）］が 18 歳未満であった。18～36 歳の被験者は、76 例（31.5%）であった。男性の割合は 56%であった。被験

者の多くが白人（80.5%）であった。体重が 37.5kg 以上であった被験者の割合は、過半数を若干超えた（53.9%）［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR Table 14.1.2.2.3］。

3.1.2.2 ZX008-1601 試験パート 1 及びパート 2 コホート B

LGS 患者を対象とした ZX008-1601 試験パート 1 及びパート 2 のコホート B の被験者は、日本の治験実施医療機関で登録された［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）CSR Appendix 16.1.4］。

パート 1 で無作為割付けされたコホート B の被験者のうち、治験薬を少なくとも 1 回投与され、かつ、少なくとも 1 週間分の電子日誌が記入されている被験者（すなわち、mITT 集団）の人口統計学的及びその他のベースライン特性を表 3-6 に要約した。

年齢の平均値±標準偏差は、19.1 ± 7.62 歳（範囲：5～32 歳）であり、過半数の被験者［17 例（51.5%）］が 18 歳未満であった。男性の割合は約 73%であった。投与群別では、プラセボ群と比較して ZX008 群のいずれでも男性の割合が高かった。いずれの投与群でも、被験者の約 2/3 が体重 37.5kg 以上であった（表 3-6）。

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）であり、試験対象集団の治療抵抗性が示唆された［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）CSR Table 14.1.4.3.2］。

ベースライン期における転倒発作頻度（中央値）は、プラセボ群で 53 回、ZX008 0.2mg/kg/日群で 44 回、ZX008 0.8mg/kg/日群で 58 回であり、被験者状態の重症度が示された［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）CSR Table 14.2.1.1.1.2］。

表 3-6 人口統計学的及びその他のベースライン特性
（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)**	**All Subjects (N=33)**
Age (years)				
Mean (SD)	18.5 (7.78)	20.1 (7.79)	18.5 (7.94)	19.1 (7.62)
Median	15.0	21.0	18.0	17.0
Min, Max	8, 31	10, 32	5, 29	5, 32
Age Group, n (%)				
2 to < 18 years	7 (63.6)	5 (45.5)	5 (45.5)	17 (51.5)
≥ 18 years	4 (36.4)	6 (54.5)	6 (54.5)	16 (48.5)
Sex, n (%)				
Male	6 (54.5)	9 (81.8)	9 (81.8)	24 (72.7)
Female	5 (45.5)	2 (18.2)	2 (18.2)	9 (27.3)
Race, n (%)				
White	0	0	0	0
Black or African American	0	0	0	0

	Placebo (N=11)	**ZX008 0.2 mg/kg/day (N=11)**	**ZX008 0.8 mg/kg/day (N=11)**	**All Subjects (N=33)**
Asian	11 (100)	11 (100)	11 (100)	33 (100)
American Indian or Alaskan Native	0	0	0	0
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0	0
Other	0	0	0	0
Not Reported	0	0	0	0
Unknown	0	0	0	0
Multiple	0	0	0	0
Ethnic Group, n (%)				
Hispanic or Latino	0	0	0	0
Not Hispanic or Latino	11 (100)	11 (100)	11 (100)	33 (100)
Not Reported	0	0	0	0
Baseline Height (m)				
n	11	11	11	33
Mean (SD)	1.533 (0.1800)	1.566 (0.1217)	1.521 (0.2329)	1.540 (0.1791)
Median	1.530	1.580	1.600	1.580
Min, Max	1.09, 1.74	1.40, 1.78	1.00, 1.76	1.00, 1.78
Baseline Weight (kg)				
n	11	11	11	33
Mean (SD)	45.31 (15.542)	49.41 (15.703)	48.87 (22.388)	47.86 (17.680)
Median	46.50	54.80	46.00	47.50
Min, Max	18.6, 72.0	28.3, 78.0	16.5, 88.1	16.5, 88.1
Baseline Weight, n (%)				
< 37.5 kg	4 (36.4)	4 (36.4)	3 (27.3)	11 (33.3)
≥ 37.5 kg	7 (63.6)	7 (63.6)	8 (72.7)	22 (66.7)
Baseline BMI (kg/m^2)				
n	11	11	11	33
Mean (SD)	18.68 (3.423)	19.75 (4.415)	19.92 (4.685)	19.45 (4.113)
Median	17.20	19.60	18.00	18.40
Min, Max	15.4, 25.8	12.3, 25.8	13.7, 28.4	12.3, 28.4

BMI = body mass index, where BMI = weight (kg)/height (m^2); Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation
Notes: Percentages are calculated based on the number of subjects with non-missing data in the Safety Population. “Not Reported” and Unknown” values shown for race and ethnicity were valid values on the electronic Case Report Forms.
Note: the safety population and mITT population in 1601 Part 1 Cohort B are identical.
Source: 1601 Part 1 Cohort B CSR Table 14.1.2.2.2

パート 2 コホート B の有効性データは、パート 1 からパート 2 へ移行したコホート B の被験者のうち、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 32 例（非盲検継続 mITT 集団）を対象に示した。パート 2 コホート B の非盲検継続 mITT 集団の人口統計学的及びその他のベースライン特性は、パート 1 コホート B の mITT 集団の人口統計学的及びその他のベースライン特性と同様であった。パート 2 コホート B への登録時点の年齢の平均値±標準偏差は、19.8 ± 7.56 歳（範囲：6～33 歳）であり、15 例（46.9%）が 18 歳未満であった。18～36 歳の被験者は、17 例（53.1%）であった。男性の割合（71.9%）が女性の割合（28.1%）に比べて高かった。すべての被験者が日本人であった。体重の層（37.5kg 未満、37.5kg 以上）別の被験者の割合は、37.5kg 未満で 31.3%、37.5kg 以上で 68.8%であった［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）CSR Table 14.1.2.2.4］。

3.2 全有効性試験の結果の比較

本項（臨床的有効性）では、第 III 相、二重盲検、プラセボ対照試験［ZX008-1601 試験パート 1（ピボタル試験）］のデータに焦点を当て、コホート A 及びコホート B のパート 1 の結果を示した。小児及び成人 LGS 患者での ZX008 の有効性を主に裏付ける結果として、パート 1 コホート A のデータを示した。また、日本人小児及び成人 LGS 患者での ZX008 の有効性を裏付ける結果として、パート 1 コホート B のデータを示した。更に、LGS 患者での長期有効性を裏付ける結果として、非盲検継続試験［ZX008-1601 試験パート 2（コホート A 及びコホート B）］の有効性データを第 5 項に要約した。

3.2.1 二重盲検試験（ZX008-1601 試験パート 1 コホート A 及びコホート B）

パート 1 コホート A の有効性の解析では、主要目的及び主な副次目的を裏付ける一連の解析で第 1 種の過誤確率 5%を維持するために、シリアルゲートキーピング法を用いた（第 1.4 項、表 3-7）。また、表 3-7 には臨床的に意味のある追加解析方法の要約も示した。パート 1 コホート A 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に対する階層的な統計学的検定結果を表 3-8 に要約した。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、表 3-8 に示した 4～6 番目の階層の p 値は名目上の値として扱った。それぞれの解析結果の詳細は、第 3.2.1.1.1.1 項（1 及び 4 番目の階層）、第 3.2.1.2.1 項（2 及び 5 番目の階層）、及び第 3.2.1.5.1 項（3 及び 6 番目の階層）に示した。更に、臨床的に意味のある追加解析の結果は第 3.2.1.5.1 項に示した。

表 3-7 有効性の主要評価項目及び主な副次評価項目の解析、並びに臨床的に意味のある追加解析の要約（ZX008-1601 試験パート 1 コホート A – mITT 集団）

	Comparison	**Analysis**
Primary Efficacy Endpoint		
1) Percentage change from BL in DSF during T+M	ZX008 0.8mg/kg/day vs placebo	Nonparametric ANCOVA
Key Secondary Efficacy Endpoints		
2) Percentage of subjects with ≥ 50% reduction from BL in DSF during T+M	ZX008 0.8 mg/kg/day vs placebo	Logistic regression
3) Percentage of subjects with improvement [a] on CGI-I, Investigator rating at Visit 12	ZX008 0.8 mg/kg/day vs placebo	Cochran-Mantel-Haenszel
4) Percentage change from BL in DSF during T+M	ZX008 0.2 mg/kg/day vs placebo	Nonparametric ANCOVA
5) Percentage of subjects with ≥ 50% reduction from BL in DSF during T+M	ZX008 0.2 mg/kg/day vs placebo	Logistic regression
6) Percentage of subjects with improvement [a] on CGI-I, Investigator rating at Visit 12	ZX008 0.2 mg/kg/day vs placebo	Cochran-Mantel-Haenszel
Clinically Relevant Additional Analyses		
Percentage of subjects with clinically meaningful improvement [b] on CGI-I, Investigator rating at Visit 12	ZX008 0.8 mg/kg/day vs placebo	Cochran-Mantel-Haenszel
Percentage of subjects with clinically meaningful improvement [b] on CGI-I, Investigator rating at Visit 12	ZX008 0.2 mg/kg/day vs placebo	Cochran-Mantel-Haenszel

ANCOVA = analysis of covariance; BL = Baseline Period; CGI-I = Clinical Global Impression-Improvement; DSF = drop seizure frequency; mITT = Modified Intent-to-Treat; T+M = Titration + Maintenance Periods

[a] Minimally, much, or very much improved

[b] Much or very much improved

Source: 1601 Part 1 Cohort A CSR Table 20

表 3-8　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、パート 1 コホート A に用いた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 3-9 に要約した。

表 3-9 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、並びに臨床的に意味のある追加データ（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)

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, and Table 14.2.2.1.1.2

以降の項では、転倒発作に焦点を当てて、それらの解析結果（主要評価項目、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、及び転倒発作の無発作日数の結果を含む）を示した。また、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及び QOLCE を用いて評価した QOL のベースラインからの変化の詳細についても記述した。その他の有効性の結果は、ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）CSR Section 11 及び ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）CSR Section 11 に詳述した。

3.2.1.1 転倒発作の解析

3.2.1.1.1 転倒発作頻度のベースラインからの変化率

3.2.1.1.1.1 ZX008-1601 試験パート 1 コホート A

パート 1 コホート A の mITT 集団を対象に、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率に関する ZX008 0.8mg/kg/日群とプラセボ群の比較）の主解析（ノンパラメトリック ANCOVA）を実施した結果を表 3-10 に示した。

1 番目の階層（主要評価項目）として（表 3-7）、T+M 期（14 週間）における転倒発作頻度のベースライン［ベースライン期（4 週間）］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なベネフィットが認められた（p=0.0013）。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。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（表 3-10）。

4 番目の階層（主な副次評価項目）として（表 3-7）、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。その結果、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。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）であった（表 3-10）。

表 3-10　転倒発作頻度：T+M 期におけるノンパラメトリック解析
（ZX008-1601 試験パート 1 コホート A－mITT 集団）

Drop Seizure Frequency	Placebo (N=87)	ZX008 0.2 mg/kg/day (N=89)	ZX008 0.8 mg/kg/day (N=87)
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
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
Percentage Change from BL [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

ANCOVA = analysis of covariance; A-P = active group–placebo group; BL = Baseline Period; CI = confidence interval; HL = Hodges-Lehmann; Max=maximum; Min = minimum; mITT = Modified Intent-to-Treat; SD = standard deviation; Std Err = standard error; T+M = Titration + Maintenance Periods

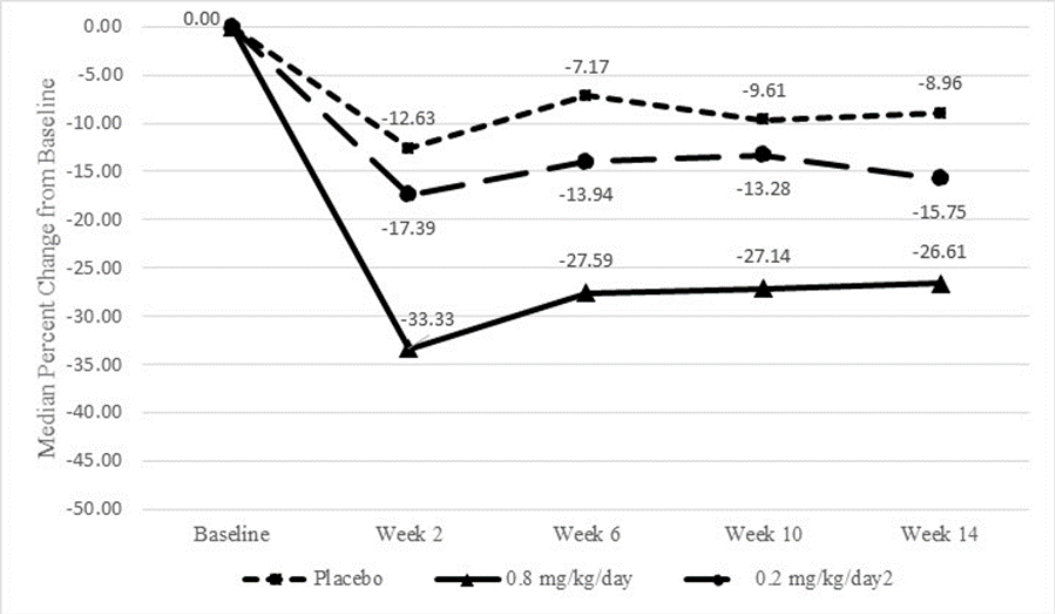
[a] BL, T+M, and percentage change from BL in T+M values for seizure frequency per 28 days are presented in original scale.

[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.

Source: 1601 Part 1 Cohort A CSR Table 21

パート 1 コホート A の mITT 集団を対象に、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）を図 3-1 に示した。転倒発作頻度の減少は、Week 2 から認められ、T+M 期を通して持続した。

図 3-1　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

3.2.1.1.1.2　ZX008-1601 試験パート 1 コホート B

パート 1 コホート B の mITT 集団を対象に、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率に関する ZX008 0.8mg/kg/日群とプラセボ群の比較）の主解析（ノンパラメトリック ANCOVA）を実施した結果を表 3-11 に示した。

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（−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）。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（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（表 3-11）。

表 3-11　転倒発作頻度：T+M 期におけるノンパラメトリック解析
（ZX008-1601 試験パート 1 コホート B－mITT 集団）

Drop Seizure Frequency	Placebo (N=11)	ZX008 0.2 mg/kg/day (N=11)	ZX008 0.8 mg/kg/day (N=11)
BL Summary Statistics [a]			
Mean (SD)	76.45 (89.714)	71.43 (68.481)	75.91 (75.562)
Median	53.00	44.00	58.00
Min, Max	11.0, 337.0	11.0, 253.0	14.0, 285.0
T+M Summary Statistics [a]			
Mean (SD)	55.98 (48.223)	51.14 (65.360)	42.42 (28.672)
Median	50.91	37.79	37.14
Min, Max	1.4, 172.6	4.0, 240.6	5.1, 91.7
Percentage Change from BL [a]			
Mean (SD)	−15.86 (42.505)	−19.41 (44.488)	−32.37 (34.073)
Median	−17.89	−14.12	−34.52
Min, Max	−97.3, 61.8	−95.6, 66.4	−69.4, 45.5
Nonparametric Model [b]			
p-value for comparison with placebo	—	0.8144	0.2203
HL Estimate for Median Difference (A-P)			
Estimate (Std Err)	—	−5.73 (20.833)	−20.21 (17.451)
95% CI	—	(−41.61, 40.06)	(−50.86, 17.54)

ANCOVA = analysis of covariance; A-P = active group–placebo group; BL = Baseline Period; CI = confidence interval; HL = Hodges-Lehmann; Max = maximum; Min = minimum; mITT = Modified Intent-to-Treat; SD = standard deviation; Std Err = standard error; 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.

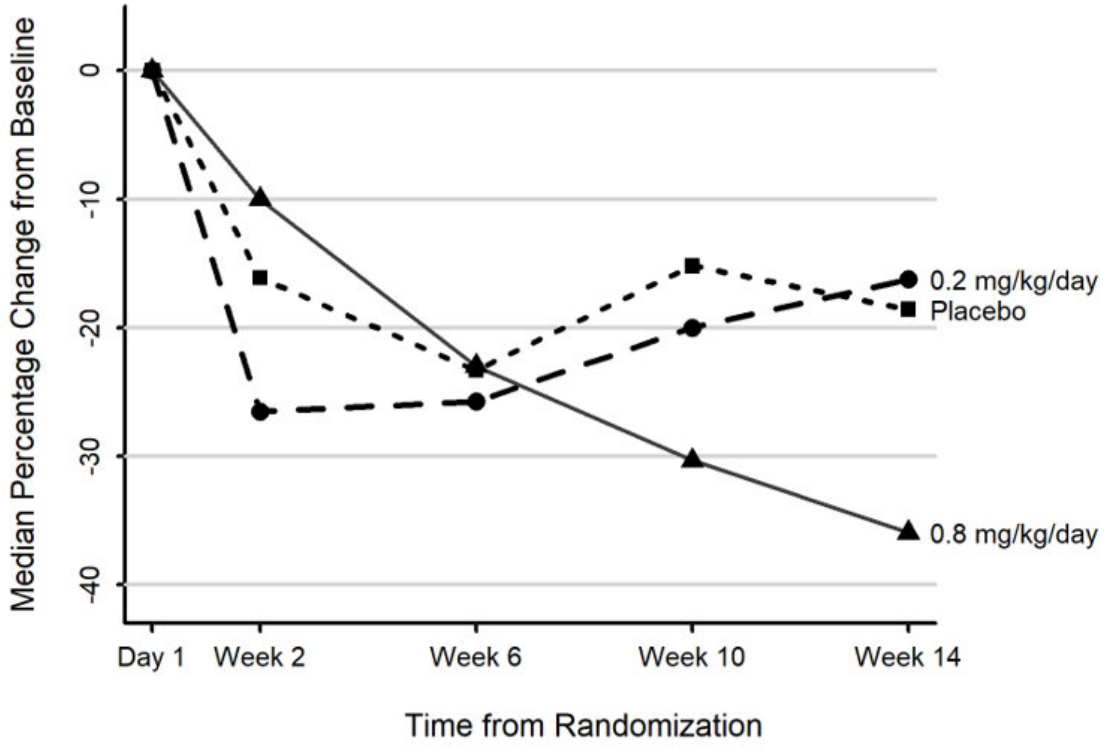
[b] Results are based on a nonparametric ANCOVA model with treatment group (3 levels) and weight strata (< 37.5 kg, ≥ 37.5 kg) as factors, rank of BL seizure frequency as a covariate, and rank of percentage change from BL in seizure frequency during treatment (T+M) as response.

Source: 1601 Part 1 Cohort B CSR Table 14.2.1.2.1.2, and Table 14.2.1.8.2

パート 1 コホート B の mITT 集団を対象に、T+M 期における Week 2、6、10、及び 14 時点の転倒発作頻度のベースラインからの変化率（中央値）を図 3-2 に示した。

ZX008 0.8mg/kg/日群での転倒発作頻度のベースラインからの変化（減少）率は経時的に大きくなり、維持期終了時の Week 14 でベースラインからの変化率（中央値）が最も大きかった（図 3-2）。

図 3-2 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; T+M = Titration + Maintenance Periods
Source: 1601 Part 1 Cohort B CSR Figure 1

3.2.1.1.2 転倒発作頻度の補助解析及び感度分析

3.2.1.1.2.1 補助解析

ZX008-1601 試験パート 1 コホート A：

主解析（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）と同一のノンパラメトリック ANCOVA を用いて、パート 1 コホート A の mITT 集団を対象に、維持期における転倒発作頻度のベースラインからの変化率について補助解析を実施した。本補助解析で ZX008 0.8mg/kg/日群とプラセボ群を比較した結果、プラセボ群に対する ZX008 0.8mg/kg/日群の統計学的に有意なベネフィットが認められ（p=0.0018）、T+M 期における主解析の結果と同様の結果が得られた。維持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−7.3%であったが、ZX008 0.8mg/kg/日群では−27.2%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−20.25 パーセンテージポイント（95% CI：−31.61～−8.89 パーセンテージポイント）であった。本補助解析での ZX008 0.2mg/kg/日群とプラセボ群の比較結果（p=0.0764）も T+M 期における主解析結果と同様であった。維持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/日群では−18.6%であった。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−11.48 パーセンテージポイント（95% CI：−26.26～3.31 パーセンテージポイント）であった［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）CSR Table 23］。

別の補助解析では、パラメトリック ANCOVA を用いて、T+M 期及び維持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/日群及び 0.2mg/kg/日群の各群とプラセボ群で比較した（第 1.4.2.1 項）。本補助解析の結果［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）CSR Table 14.2.1.3.1.1］は、ノンパラメトリック ANCOVA を用いた主解析の結果と同様であった。

追加の補助解析では、ノンパラメトリック及びパラメトリック法を用いて、T+M 期及び維持期における転倒発作頻度のベースラインからの変化率に関する、投与群（3 群）とベースラインの転倒発作頻度（3 区分）の交互作用を評価した（第 1.4.2.1 項）。ノンパラメトリック法を用いて、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評価した結果、ベースラインの転倒発作頻度が低頻度（2～43 回）の被験者で、ZX008 0.8mg/kg/日群及び 0.2mg/kg/日群の各群とプラセボ群の差が最も大きいことが示唆されたが、ベースラインの転倒発作頻度に起因する治療効果（p=0.1981）及び投与群とベースラインの転倒発作頻度の交互作用（p=0.2131）は統計学的に有意ではなかった［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）CSR Table 24］。本補助解析で、維持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は、T+M 期での結果と同様であった［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）CSR Table 14.2.1.2.1.3］。パラメトリック法を用いた本補助解析の結果は、ノンパラメトリック法を用いた解析結果と同様であった［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）CSR Table 14.2.1.3.1.3］。

ZX008-1601 試験パート 1 コホート B：

主解析（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）と同一のノンパラメトリック ANCOVA を用いて、パート 1 コホート B の mITT 集団を対象に、維持期における転倒発作頻度のベースラインからの変化率について補助解析を実施した。維持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−18.2%であったが、ZX008 0.8mg/kg/日群では−45.1%であった（p=0.0894）。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−25.54 パーセンテージポイント（95% CI：−57.57～9.07 パーセンテージポイント）であり、概して、T+M 期での結果と比較して大きかった。本補助解析での維持期における ZX008 0.2mg/kg/日群とプラセボ群の比較結果（p=0.6585）は、T+M 期における主解析結果と同様であった。維持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/日群では−12.9%であった。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−7.77 パーセンテージポイント（95% CI：−42.87～41.38 パーセンテージポイント）であった［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）CSR Table 14.2.1.2.1.2、Table 14.2.1.8.2］。

別の補助解析では、パラメトリック ANCOVA を用いて、T+M 期及び維持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/日群及び 0.2mg/kg/日群の各群とプラセボ群で比較した（第 1.4.2.1 項）。T+M 期における解析では、プラセボ群と比較して、ZX008 0.8mg/kg/日群で 10.56%（95% CI：−76.64%～54.72%）、ZX008 0.2mg/kg/日群で 5.48%（95% CI：−86.25%～52.03%）大きく減少した。維持期における解析でも、プラセボ群と比較して、ZX008 0.8mg/kg/日群で 16.42%（95% CI：−108.56%～66.50%）、ZX008 0.2mg/kg/日群で 7.90%（95% CI：−129.10%～62.97%）大きく減少し、ZX008 0.8mg/kg/日群及び 0.2mg/kg/日群のいずれでもプラセボ群よりも優れた効果が認められた［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）CSR Table 14.2.1.3.1.2］。

追加の補助解析では、ノンパラメトリック及びパラメトリック法を用いて、T+M 期及び維持期における転倒発作頻度のベースラインからの変化率に関する、投与群（3 群）とベースラインの転

倒発作頻度（3 区分）の交互作用を評価した（第 1.4.2.1 項）。ノンパラメトリック法を用いて、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評価した結果、ベースラインの転倒発作頻度が高頻度（66～337 回）の被験者で、ZX008 0.8mg/kg/日群及び 0.2mg/kg/日群の各群とプラセボ群の差が顕著であることが示唆された。一方、ベースラインの転倒発作頻度に起因する治療効果（p=0.1224）及び投与群とベースラインの転倒発作頻度の交互作用（p=0.9935）は統計学的に有意ではなかった。本補助解析で、維持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は、T+M 期での結果と同様であった［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）CSR Table 14.2.1.2.1.4］。パラメトリック法を用いた本補助解析の結果は、ノンパラメトリック法を用いた解析結果と同様であった［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）CSR Table 14.2.1.3.1.4］。

3.2.1.1.2.2 感度分析

ZX008-1601 試験パート 1 コホート A：

T+M 期及び維持期における転倒発作頻度のベースラインからの変化率について、複数の感度分析を実施した（第 1.4.2.1 項）。極外値を除外する方法、群発発作の補完は行わない方法、及び被験者の同意撤回による欠測値の補完に関する 2 つの異なる方法で、それぞれノンパラメトリック ANCOVA を用いて主解析を繰り返した。これらの感度分析の結果はいずれも、主解析での結果と同様であった［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）CSR Section 11.1.1.2.4］。

mITT 集団の代わりに PP 集団を対象とした解析を実施した結果も主解析での結果と同様であった［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）CSR Section 11.1.3.12］。ノンパラメトリック ANCOVA の代わりに Wilcoxon の順位和検定を用いて追加解析を実施した結果も主解析での結果と同様であった［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）CSR Section 11.1.1.2.4］。以上のことから、主解析による結果の頑健性が示された。

電子日誌に最初に入力されたデータに対して変更が行われたが（DCR 後データ）、DCR 後データを元の入力データに戻した、DCR 前データセットを用いて、事後感度分析を実施した（第 1.4.2.1 項）。本事後感度分析の結果は、[redacted]データセットを用いた主解析の結果を裏付けるものであった。本感度分析による結果は第 3.2.1.3 項に示し、詳細は ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）CSR Posthoc Pre-DCR Sensitivity Analyses Summary に記述した。

ZX008-1601 試験パート 1 コホート B：

T+M 期及び維持期における転倒発作頻度のベースラインからの変化率について、複数の感度分析を実施した（第 1.4.2.1 項）。群発発作の補完は行わない方法及び被験者の同意撤回による欠測値の補完に関する 2 つの異なる方法で、それぞれノンパラメトリック ANCOVA を用いて主解析を繰り返した。これらの感度分析の結果はいずれも、主解析での結果と同様であった［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）CSR Section 11.1.1.2.4］。mITT 集団では、極外値の基準に該当する転倒発作頻度のベースラインからの変化率が認められた被験者はいなかった。

mITT 集団の代わりに PP 集団を対象とした解析を実施した結果も主解析での結果と同様であった［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）CSR Section 11.1.3.20］。

3.2.1.1.2.3 転倒発作頻度のベースラインからの変化率（発作型別）

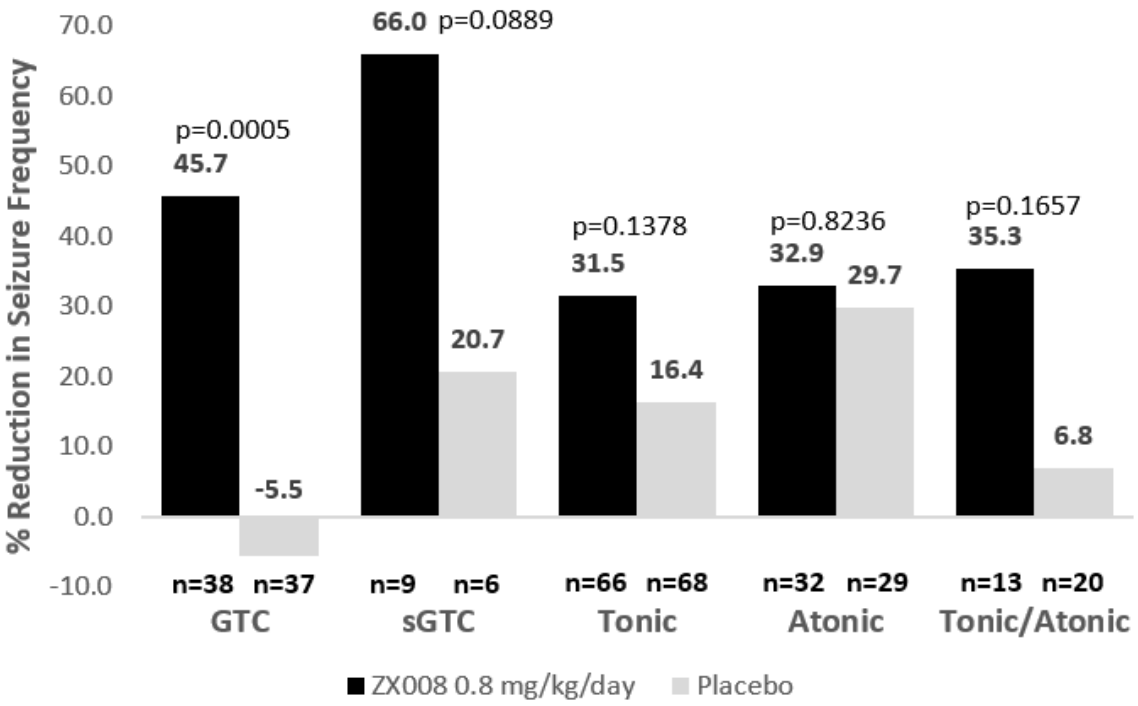
ZX008-1601 試験パート 1 コホート A：

個々の被験者でベースライン期によく認められた転倒発作の発作型（mITT 集団）は、強直発作［全被験者 76.8%（プラセボ群 78.2%、ZX008 0.2mg/kg/日群 75.3%、ZX008 0.8mg/kg/日群 79.3%）、以下同順］、GTC［44.5%（46.0%、42.7%、44.8%）］、及び脱力発作［38.4%（35.6%、38.2%、41.4%）］であった［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）CSR Table 13］。

mITT 集団を対象にして、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を 5 種類の発作型別に ZX008 0.8mg/kg/日群とプラセボ群で比較した［Wilcoxon の順位和検定（一対比較法）］。発作型別の転倒発作頻度のベースラインからの減少率は、プラセボ群と比較して、ZX008 0.8mg/kg/日群で同程度又は大きかった。ZX008 0.8mg/kg/日群とプラセボ群の差が最も大きかった発作型は GTC であり、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 0.8mg/kg/日群で−45.7%、プラセボ群で 5.5%であった（p=0.0005）（図 3-3）。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、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%であった（p=0.0001）［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）CSR Table 14.2.4.4.1.1］。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、GTC の改善は臨床的に重要である。また、GTC の発現頻度の上昇に関連して、SUDEP のリスクも上がる（Harden 2017、Sveinsson 2020）。

維持期における 5 種類の転倒発作の発作型別の解析でも同様の結果が得られた。T+M 期における解析結果と同様に、維持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）でも、ZX008 0.8mg/kg/日群及び 0.2mg/kg/日群の各群とプラセボ群の差が最も大きかった発作型は GTC であった（ZX008 0.8mg/kg/日群：p=0.0005、ZX008 0.2mg/kg/日群：p=0.0001）［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）CSR Table 14.2.4.4.1.1］。

図 3-3　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

ZX008-1601 試験パート 1 コホート B：

個々の被験者でベースライン期に最も多く認められた転倒発作の発作型（mITT 集団）は、強直発作［プラセボ群 11 例（100%）、ZX008 0.2mg/kg/日群 10 例（90.9%）、ZX008 0.8mg/kg/日群 10 例（90.9%）］であった［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）CSR Table 14.1.2.4.1］。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/日群（−34.3%）でも同様の結果が得られた［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）CSR Table 14.2.4.4.1.2］。

強直発作以外で、ベースライン期に各投与群の 2 例以上に認められた転倒発作の発作型は GTC のみであった［プラセボ群 2 例（18.2%）、ZX008 0.2mg/kg/日群 3 例（27.3%）、ZX008 0.8mg/kg/日群 3 例（27.3%）］であった［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）CSR Table 14.1.2.4.1］。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、プラセボ群と比較して数値的に大きかった［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）CSR Table 14.2.4.4.1.2］。

概して、維持期における 5 種類の転倒発作の発作型別の解析でも同様の結果が得られたが、ZX008 0.2mg/kg/日群での維持期における GTC 頻度（28 日あたり）のベースラインからの減少は、プラセボ群と比較して数値的に大きくなかった［変化率（中央値）：ZX008 0.2mg/kg/日群

−60.6%、プラセボ群−67.4%］［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）CSR Table 14.2.4.4.1.2］。

3.2.1.2 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

3.2.1.2.1 ZX008-1601 試験パート 1 コホート A

2 番目の階層（主な副次評価項目）として（表 3-7）、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。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。T+M 期における 50%レスポンダー率は、プラセボ群（10.3%）と比較して、ZX008 0.8mg/kg/日群（25.3%）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（表 3-12）。

5 番目の階層（主な副次評価項目）として（表 3-7）、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（p=0.0051）。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（表 3-12）。

その他の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増加した又は変化がなかった（すなわち、0%以下の減少）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。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を図 3-4 に示した。

全体的に、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。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）。T+M 期における転倒発作頻度がベースラインから 25%以上及び 75%以上減少した被験者の割合（それぞれ、25%レスポンダー率及び 75%レスポンダー率）は、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。25%レスポンダー率では、いずれの ZX008 群でもプラセボ群に対する統計学的に有意な結果が得られた（ZX008 0.8mg/kg/日群：p=0.0065、ZX008 0.2mg/kg/日群：p=0.0417）。75%レスポンダー率では、いずれの ZX008 群でもプラセボ群に対する統計学的に有意な結果が得られなかった（ZX008 0.8mg/kg/日群：p=0.2971、ZX008 0.2mg/kg/日群：p=0.1174）。T+M 期における転倒発作頻度がベースラインから 100%減少した被験者はほとんどいなかった（各投与群で 1 例以下）。また、転倒発作が「ほぼ完全に消失した」（発作回数 0～1 回）被験者もほとんどいなかった（各投与群で 2 例以下）（表 3-12）。

概して、維持期における転倒発作頻度の各レスポンダー率（転倒発作頻度がベースラインから悪化した又は変化がなかった被験者の割合を含む）の結果は、T+M 期での結果と同様であった。しかし、T+M 期での結果と異なり、25%レスポンダー率では ZX008 0.2mg/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ず（p=0.0998）、75%レスポンダー率では、いずれの ZX008 群でもプラセボ群に対する統計学的に有意な結果が得られた（ZX008 0.8mg/kg/日群：p=0.0217、ZX008 0.2mg/kg/日群：p=0.0358）（表 3-12）。

表 3-12　転倒発作頻度（28 日あたり）がベースラインから 50%以上減少した被験者の割合（50%レスポンダー率）及びその他のレスポンダー率（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)
T+M Distribution of Percentage Change from BL DSF			
n	87	89	87
Worsening or No Change (≤ 0%), n (%)	33 (37.9)	31 (34.8)	19 (21.8)
Odds ratio (95% CI)	—	0.90 (0.48, 1.68)	0.46 (0.23, 0.90)
p-value [a]	—	0.7411	0.0229
> 0%, n (%)	54 (62.1)	58 (65.2)	68 (78.2)
Odds ratio (95% CI)	—	1.11 (0.60, 2.07)	2.19 (1.11, 4.30)
p-value [a]	—	0.7411	0.0229
≥ 25%, n (%)	27 (31.0)	42 (47.2)	45 (51.7)
Odds ratio (95% CI)	—	1.91 (1.02, 3.57)	2.39 (1.28, 4.49)
p-value [a]	—	0.0417	0.0065
≥ 50%, 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 [a]	—	0.0051	0.0150
≥ 75%, n (%)	4 (4.6)	9 (10.1)	7 (8.0)
Odds ratio (95% CI)	—	2.68 (0.78, 9.21)	1.97 (0.55, 7.09)
p-value [a]	—	0.1174	0.2971
= 100%, n (%)	1 (1.1)	1 (1.1)	0
Odds ratio (95% CI)	—	1.84 (0.06, 58.39)	NA
p value [a]	—	0.7303	NA
Near seizure free (0 or 1 observed seizure), n (%)	1 (1.1)	2 (2.2)	1 (1.1)
Odds ratio (95% CI)	—	8.23 (0.21, 317.92)	NA
p value [a]	—	0.2583	NA
Maintenance Distribution of Percentage Change from BL DSF			
n	87	88	86
Worsening or No Change (≤ 0%), n (%)	35 (40.2)	31 (35.2)	18 (20.9)
Odds ratio (95% CI)	—	0.84 (0.45, 1.57)	0.39 (0.20, 0.78)
p-value [a]	—	0.5917	0.0077
> 0%, n (%)	52 (59.8)	57 (64.8)	68 (79.1)
Odds ratio (95% CI)	—	1.18 (0.64, 2.20)	2.53 (1.28, 5.02)

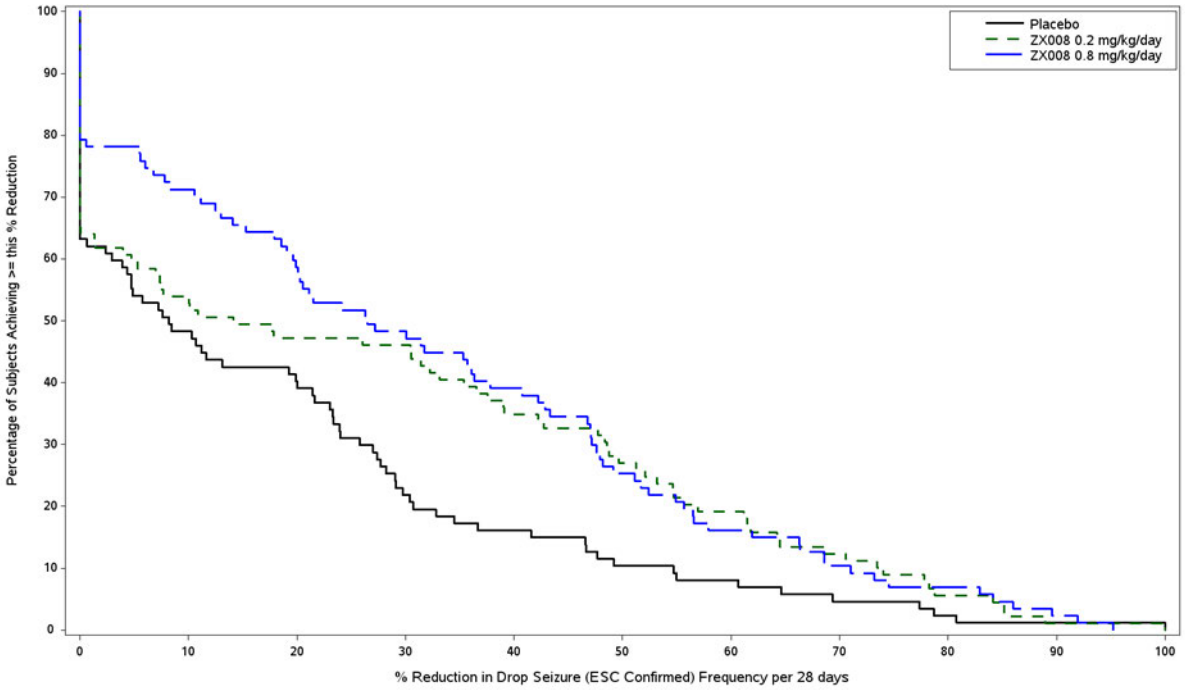
	Placebo (N=87)	ZX008 0.2 mg/kg/day (N=89)	ZX008 0.8 mg/kg/day (N=87)
p-value [a]	—	0.5917	0.0077
≥ 25%, n (%)	29 (33.3)	41 (46.6)	46 (53.5)
Odds ratio (95% CI)	—	1.68 (0.91, 3.11)	2.30 (1.23, 4.29)
p-value [a]	—	0.0998	0.0090
≥ 50%, n (%)	11 (12.6)	28 (31.8)	27 (31.4)
Odds ratio (95% CI)	—	3.13 (1.44, 6.82)	3.12 (1.43, 6.84)
p value [a]	—	0.0041	0.0044
≥ 75%, n (%)	3 (3.4)	10 (11.4)	12 (14.0)
Odds ratio (95% CI)	—	4.22 (1.10, 16.21)	4.62 (1.25, 17.09)
p-value [a]	—	0.0358	0.0217
= 100%, n (%)	1 (1.1)	3 (3.4)	2 (2.3)
Odds ratio (95% CI)	—	12.69 (0.36, 450.56)	3.83 (0.26, 56.75)
p value [a]	—	0.1629	0.3289
Near seizure free (0 or 1 observed seizure), n (%)	1 (1.1)	4 (4.5)	2 (2.3)
Odds ratio (95% CI)	—	NA	3.83 (0.26, 56.75)
p value [a]	—	NA	0.3289

BL = Baseline; CI = confidence interval; DSF = drop seizure frequency; Maintenance = Maintenance Period; mITT = Modified Intent-to-Treat; T+M = Titration + Maintenance Periods

[a] 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. If the logistic model with treatment and Baseline seizure frequency was not convergent, then NA is presented for the odds ratio, 95% confidence interval, and p-value.

Source: 1601 Part 1 Cohort A CSR Table 33 and Table 39

図 3-4　T+M 期における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（ZX008-1601 試験パート 1 コホート A－mITT 集団）



mITT = Modified Intent-to-Treat; T+M = Titration + Maintenance Periods
Source: 1601 Part 1 Cohort A CSR Figure 5

mITT 集団の代わりに PP 集団を用いたレスポンダー解析の結果は、概して、主解析での結果と同様であった。mITT 集団を対象に実施した解析結果と統計学的な違いが認められた結果は次のとおりである：50%レスポンダー率は、T+M 期では 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なかったが（p=0.0643）、維持期では 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=0.0241）。維持期における 75%レスポンダー率は、いずれの ZX008 群でもプラセボ群に対する統計学的に有意な結果が得られなかった（p≥0.0594）［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）CSR Table 14.2.1.4.2.1］。

PP 集団を対象とした、Fisher の正確確率検定を用いて実施した補助解析の結果は、ロジスティック回帰モデルを用いた結果と同様であった［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）CSR Table 14.2.1.4.2.1］。

3.2.1.2.2　ZX008-1601 試験パート 1 コホート B

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。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（p=0.1260）。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（表 3-13）。

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、プラセボ群（9.1%）と比較して、ZX008 0.2mg/kg/日群（36.4%）で数値的に

高かった（p=0.1418）。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（表 3-13）。

その他の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増加した又は変化がなかった（すなわち、0%以下の減少）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。

転倒発作頻度がベースラインから 25%以上減少した被験者の割合（25%レスポンダー率）は、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。T+M 期における 25%レスポンダー率は、プラセボ群では 36.4%であったのに対して、ZX008 0.8mg/kg/日群では 63.6%であった（p=0.1699）。ZX008 0.2mg/kg/日群での T+M 期における 25%レスポンダー率は 36.4%であった（p=0.9730）。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はほとんどいなかった（各投与群で 1 例以下）［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）CSR Table 14.2.1.4.1.2］。

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（p=0.1557）。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（p=0.5543）。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［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）CSR Table 14.2.1.4.1.2］。

概して、維持期における転倒発作頻度の各レスポンダー率（転倒発作頻度がベースラインから悪化した又は変化がなかった被験者の割合を含む）の結果は、T+M 期での結果と同様であった［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）CSR Table 14.2.1.4.1.2］。

表 3-13　転倒発作頻度（28 日あたり）がベースラインから 50%以上減少した被験者の割合（50%レスポンダー率）（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)**
T+M			
≥ 50% reduction in DSF, n (%)	1 (9.1)	4 (36.4)	4 (36.4)
Odds ratio (95% CI)	—	6.84 (0.53, 88.80)	7.47 (0.57, 98.20)
p-value for comparison with placebo [a]	—	0.1418	0.1260
Maintenance			
≥ 50% reduction in DSF, n (%)	1 (9.1)	4 (36.4)	4 (36.4)
Odds ratio (95% CI)	—	6.84 (0.53, 88.80)	7.47 (0.57, 98.20)
p-value for comparison with placebo [a]	—	0.1418	0.1260

CI = confidence interval; DSF = drop seizure frequency; mITT = Modified Intent-to-Treat; Maintenance = Period; T+M = Titration + Maintenance Periods

[a] 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

Source: 1601 Part 1 Cohort B CSR Table 14.2.1.4.1.2

3.2.1.3 転倒発作頻度に関するデータ変更依頼（DCR）前データの事後感度分析（ZX008-1601 試験パート 1 コホート A）

電子日誌を用いることで発作データをリアルタイムに確認できるようにするため、また、業界基準である紙の日誌と比較して電子日誌では監査証跡機能を有しているため、ZX008-1601 試験では電子日誌が使用されたが、発作型に関する結論を導くために使用できる標準化されたデータベースを作成するためには、治験担当医師による監視及び場合によっては判定が必要であるため、患者による発作報告は、その性質上、他の患者報告アウトカムとは異なる。このため、電子日誌に入力されたデータに対して、発作発現日の調整以外にも、発作型分類の更新及び新たな発作型の追記等の修正が必要であった。したがって、ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）CSR Section 9.5.2.1.1 及び Posthoc Pre-DCR Sensitivity Analyses Summary Section 1.2 で記述されているように、特定の状況下では、電子日誌に入力された発作データを変更することが可能であった。

電子日誌データに対してレトロスペクティブに実施された特定の変更後データ（DCR 後データ）を 2 通りの方法を用いて元のデータ（DCR 前データ）に戻した。mITT 集団を対象に、この戻した 2 つの eDiary データセットを用いて、主要評価項目及び転倒発作頻度に関する主な副次評価項目の事後感度分析を実施した［第 1.4.2.1 項、ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）CSR Posthoc Pre-DCR Sensitivity Analyses Summary Section 1.3、Section 1.4］。1 つ目の eDiary データセット（DCR 前データ Version 2）では、代理で入力されたすべてのデータを削除し、発作型分類を含め、発作に関する DCR 後データはすべて元のデータ（DCR 前データ）に戻した。2 つ目の eDiary データセット（DCR 前データ Version 3）では、代理で入力されたデータを削除し、発作型分類を除き、DCR 後データを元のデータ（DCR 前データ）に戻した。ZX008-1601 試験では、主要評価項目の標準化を目的として ESC が発作型分類を独立して評価することとしていたが、これはてんかんの臨床的な特徴を考慮して実施される標準的なアプローチであり、臨床試験で標準化された方法を用いて各発作型を確実に分類し計数するために必要である。2 つの eDiary データセットを用いた事後感度分析の包括的な結果は ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）CSR Posthoc Pre-DCR Sensitivity Analyses Summary に示した。発作型分類に対する変更は保持した、eDiary データセット（DCR 前データ Version 3）を用いた結果を以下に示した。

表 3-14 に示したとおり、解析に使用したデータセットに関わらず、評価項目は達成された。具体的には、[redacted] eDiary データセットを用いた主解析の結果と同様に、DCR 前データ Version 3 の eDiary データセットを用いた解析でも、T+M 期（14 週間）における転倒発作頻度のベースライン［ベースライン期（4 週間）］からの減少率を 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なベネフィットが認められた（p=0.0037）。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も、[redacted] eDiary データセットを用いた主解析の結果と同様、ZX008 0.2mg/kg/日群とプラセボ群では、有意差はなかった（p=0.1917）。

DCR 前データ Version 3 の eDiary データセットを用いて、主な副次評価項目の感度分析を実施した結果も、[redacted] eDiary データセットを用いた主解析の結果と同様、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は、プラセボ群と比較して、いずれの ZX008 群でも有意に高かった（ZX008 0.8mg/kg/日群：p=0.0084、ZX008 0.2mg/kg/日群：p=0.0022）（表 3-14）。

表 3-14 [redacted] eDiary データセットと DCR 前データ Version 3 の eDiary データセットを用いた解析結果の主な比較（ZX008-1601 試験パート 1 コホート A）

Efficacy Endpoint	Dataset Version	Placebo N=87	ZX008 0.2 mg/kg/day N=89	ZX008 0.8 mg/kg/day N=87
Primary Endpoint				
Median percentage change from BL in DSF during T+M	Original	−7.59	−14.16	−26.49
	Pre-DCR Version 3	−8.69	−13.22	−23.69
HL estimate of median difference from placebo	Original	—	−10.50	−19.88
	Pre-DCR Version 3	—	−8.65	−18.41
p-value for comparison with placebo from primary ANCOVA	Original	—	0.0939	0.0013
	Pre-DCR Version 3	—	0.1917	0.0037
Key Secondary Endpoint				
Percentage of subjects with ≥50% reduction from BL in DSF during T+M	Original	10.3	28.1	25.3
	Pre-DCR Version 3	8.2	27.9	24.1
p-value for comparison with placebo	Original	—	0.0051	0.0150
	Pre-DCR Version 3	—	0.0022	0.0084

ANCOVA = analysis of covariance; BL = Baseline Period; DCR = data change request; DSF = drop seizure frequency; HL = Hodges-Lehmann; T+M = Titration + Maintenance Periods
Source: 1601 Part 1 Cohort A CSR Posthoc Pre-DCR Sensitivity Analyses Summary Table 1

いずれの ZX008 群でも、DCR 前データ Version 3 の eDiary データセットを用いた、維持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感度分析の結果も、[redacted] eDiary データセットを用いた主解析の結果と同様であった［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）CSR Posthoc Pre-DCR Sensitivity Analyses Summary Table 5］。DCR 前データ Version 3 の eDiary データセットを用いた、維持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の感度分析の結果も、[redacted] eDiary データセットを用いた主解析の結果と同様であった［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）CSR Posthoc Pre-DCR Sensitivity Analyses Summary Table 6］。

[redacted] eDiary データセットを用いて、mITT 集団を対象に実施した主要評価項目の感度分析（すなわち、極外値を除外する方法、群発発作の補完は行わない方法、欠測値を補完する方法、及び Wilcoxon の順位和検定を用いる方法）も、DCR 前データ Version 3 の eDiary データセットを用いて繰り返した。その結果、[redacted] eDiary データセットを用いて実施した感度分析による結果が更に裏付けられた［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）CSR Posthoc Pre-DCR Sensitivity Analyses Summary Section 2.1.1.2.2］。

mITT 集団を対象に、DCR 前データ Version 3 の eDiary データセットを用いて、T+M 期及び維持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を 5 種類の発作型別に感度分析を実施した結果、[redacted] eDiary データセットを用いた解析と同様の結果が得られた。発作型別の転倒発作頻度のベースラインからの減少は、プラセボ群と比較して、ZX008 0.8mg/kg/日群で同程度又は大きかった。プラセボ群との差が最も大きかった発作型はいずれの

ZX008 群でも GTC であった［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）CSR Posthoc Pre-DCR Sensitivity Analyses Summary Section 2.1.1.1］。

追加の感度分析として、T+M 期における転倒発作頻度がベースラインから 0%超、25%以上、75%以上、及び 100%減少した被験者の割合、並びに 0%以下減少（悪化又は変化なし）した被験者の割合を DCR 前データ Version 3 の eDiary データセットを用いて解析した結果、[redacted] eDiary データセットを用いた解析と同様の結果が得られた［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）CSR Posthoc Pre-DCR Sensitivity Analyses Summary Table 7］。

[redacted] eDiary データセットを用いた解析結果と統計学的な違いが認められた結果は次のとおりである：T+M 期における転倒発作頻度がベースラインから 25%以上減少した被験者の割合は、プラセボ群と比較して ZX008 0.2mg/kg/日群で有意に高くなかった（p=0.0958）。維持期における転倒発作頻度がベースラインから悪化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/日群で有意に低くなかった（p=0.0644）。維持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は、プラセボ群と比較して ZX008 0.8mg/kg/日群で有意に高くなかった（p=0.0512）［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）CSR Posthoc Pre-DCR Sensitivity Analyses Summary Table 7］。

これらの感度分析の結果からも、二重盲検試験（パート 1 コホート A）結果の結論の頑健性が強固に裏付けられた。

3.2.1.4 無発作日数

3.2.1.4.1 転倒発作の無発作日数

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 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（転倒発作の無発作日を電子日誌の記録があり、かつ、転倒発作が報告されなかった日と定義）。本解析は、mITT 集団を対象に、ベースラインを共変量とし、ノンパラメトリック ANCOVA を用いて実施した。LGS 若しくは Dravet 症候群患者又はその介護者を対象とした調査が含まれる最近のパイロット試験で、無発作日数が増えることにより LGS 患者の QOL が向上することが示され、実際に、発作頻度が減少するよりも無発作日数が増加する方が QOL に対して大きな影響を及ぼすことが示された（Auvin 2021）ことは重要である。

3.2.1.4.1.1 ZX008-1601 試験パート 1 コホート A

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が（p=0.0293）、プラセボ群と ZX008 0.2mg/kg/日群の比較では、ZX008 0.2mg/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なかった（p=0.8824）。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/日群でそれぞれ 38.9%及び 1.4 日（範囲：−10.4～20.3 日）であった。ZX008 0.2mg/kg/日群では、それぞれ 21.2%及び 0.5 日（範囲：−10.4～16.8 日）であった［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）CSR Table 14.2.5.2.1］。

T+M 期における解析と同一の方法で、維持期における転倒発作の無発作日数（28 日あたり）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、いずれの ZX008 群で

もプラセボ群に対する統計学的に有意な結果が得られなかった（ZX008 0.8mg/kg/日群：p=0.1741、ZX008 0.2mg/kg/日群：p=0.9870）。維持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（中央値）は、プラセボ群で 16.0%、ZX008 0.2mg/kg/日群で 27.0%、ZX008 0.8mg/kg/日群で 38.5%であった。維持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絶対変化量（中央値）は、プラセボ群で 0.7 日（範囲：−10.3～15.1 日）、ZX008 0.2mg/kg/日群で 0.5 日（範囲：−12.4～18.2 日）、ZX008 0.8mg/kg/日群で 1.4 日（範囲：−14.5～22.0 日）であった［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）CSR Table 14.2.5.2.1］。

3.2.1.4.1.2 ZX008-1601 試験パート 1 コホート B

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）。T+M 期における転倒発作の無発作日数（28 日あたり）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［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）CSR Table 14.2.5.2.2］。

T+M 期における解析と同一の方法で、維持期における転倒発作の無発作日数（28 日あたり）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。維持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（中央値）は、プラセボ群で−5.9%、ZX008 0.2mg/kg/日群で 5.6%、ZX008 0.8mg/kg/日群で 101.4%であった。維持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絶対変化量（中央値）は、プラセボ群で−0.7 日（範囲：−2.7～24.7 日）、ZX008 0.2mg/kg/日群で 0.3 日（範囲：−2.8～26.0 日）、ZX008 0.8mg/kg/日群で 7.7 日（範囲：−2.3～10.3 日）であった。p 値は ZX008 0.2mg/kg/日群で 0.1225、ZX008 0.8mg/kg/日群で 0.0390 であった［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）CSR Table 14.2.5.2.2］。

3.2.1.4.2 計数可能な運動発作の無発作日数

その他の副次評価項目として、T+M 期における計数可能な運動発作の無発作日数（28 日あたり）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（計数可能な運動発作の無発作日を電子日誌の記録があり、かつ、計数可能な運動発作が報告されなかった日と定義）。本解析は、mITT 集団を対象に、ベースラインの計数可能な運動発作の無発作日数を共変量とし、ノンパラメトリック ANCOVA を用いて実施した。

3.2.1.4.2.1 ZX008-1601 試験パート 1 コホート A

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、いずれの ZX008 群でもプラセボ群に対する統計学的に有意な結果が得られなかった（ZX008 0.8mg/kg/日群：p=0.4103、ZX008 0.2mg/kg/日群：p=0.5379）。T+M 期における計数可能な運動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 34.2%及び 0.3 日（範囲：−5.0～16.0 日）であったのに対して、ZX008 0.8mg/kg/日群でそれぞれ 49.6%及び 0.3 日（範囲：−6.1～20.0 日）であった。ZX008

0.2mg/kg/日群では、それぞれ 8.7%及び 0.0 日（範囲：−9.0～16.8 日）であった［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）CSR Table 14.2.5.1.1］。

T+M 期における解析と同一の方法で、維持期における計数可能な運動発作の無発作日数（28 日あたり）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、いずれの ZX008 群でもプラセボ群に対する統計学的に有意な結果が得られなかった（ZX008 0.8mg/kg/日群：p=0.5397、ZX008 0.2mg/kg/日群：p=0.4929）［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）CSR Table 14.2.5.1.1］。

3.2.1.4.2.2 ZX008-1601 試験パート 1 コホート B

T+M 期における計数可能な運動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 1.5%及び 0.0 日（範囲：−2.2～23.6 日）であったのに対して、ZX008 0.8mg/kg/日群でそれぞれ 124.3%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 2.0%及び 0.4 日（範囲：−2.3～22.0 日）であった。p 値は ZX008 0.8mg/kg/日群で 0.0374、ZX008 0.2mg/kg/日群で 0.1192 であった［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）CSR Table 14.2.5.1.2］。

T+M 期における解析と同一の方法で、維持期における計数可能な運動発作の無発作日数（28 日あたり）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。維持期における計数可能な運動発作の無発作日数のベースラインからの変化率（中央値）は、プラセボ群で −5.9%、ZX008 0.2mg/kg/日群で 5.6%、ZX008 0.8mg/kg/日群で 120.8%であった。維持期における計数可能な運動発作の無発作日数のベースラインからの絶対変化量（中央値）は、プラセボ群で−0.7 日（範囲：−2.7～24.7 日）、ZX008 0.2mg/kg/日群で 0.3 日（範囲：−7.3～26.0 日）、ZX008 0.8mg/kg/日群で 7.7 日（範囲：−2.3～10.3 日）であった。p 値は ZX008 0.2mg/kg/日群で 0.1362、ZX008 0.8mg/kg/日群で 0.0251 であった［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）CSR Table 14.2.5.1.2］。

3.2.1.5 臨床全般印象度－改善度（CGI-I）

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（Visit 12）に基づく改善［軽度改善（CGI-I スコア 3）、中等度改善（CGI-I スコア 2）、又は著明改善（CGI-I スコア 1）］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。これらの比較は、体重で層別化した CMH 検定を用いて実施した。

CGI-I 尺度では、有効性、安全性、及び忍容性を考慮して、治療に対する被験者の全体的な反応を全般的に評価することができる。CGI-I 等の有効性の全般的な評価項目では、治験責任医師並びに親又は介護者が患者の状態の変化を全体的に評価することができ、発作頻度の減少並びに安全性又は忍容性の個別評価を超えた評価が可能となる。また、医師がベネフィット／リスクを判断する際に、治療に対する被験者の反応を理解するのに重要な情報が得られる。

3.2.1.5.1 ZX008-1601 試験パート 1 コホート A

3 番目の階層（主な副次評価項目）として（表 3-7）、維持期終了又は早期中止時来院（Visit 12、Day 99）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。その結果、治験責

任医師が評価した CGI-I の結果（Visit 12）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（33.8%）と比較して、ZX008 0.8mg/kg/日群（48.8%）で数値的に高かったが、投与群間で統計学的な有意差はなかった（p=0.0567）（表 3-15）。

6 番目の階層（主な副次評価項目）として（表 3-7）、維持期終了又は早期中止時来院（Visit 12、Day 99）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が認められた被験者の割合を ZX008 0.2mg/kg/日群とプラセボ群で比較した。その結果、ZX008 0.8mg/kg/日群の結果と同様に、治験責任医師が評価した CGI-I の結果（Visit 12）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（33.8%）と比較して、ZX008 0.2mg/kg/日群（44.7%）でも数値的に高かった（p=0.1565）（表 3-15）。

事前に規定された探索的な解析は、Visit 12 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（Visit 12）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（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）（表 3-15）。

mITT 集団の代わりに PP 集団を対象とした解析を実施した結果も主解析での結果と同様であった［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）CSR Section 11.1.3.12］。

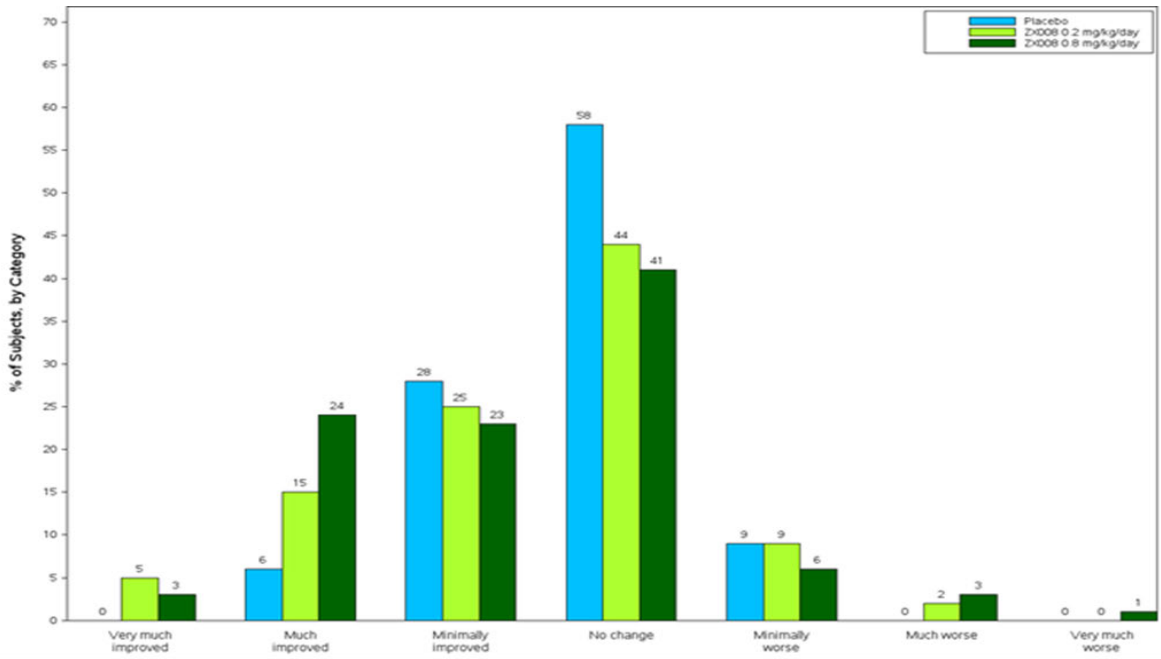
Visit 12 時点に治験責任医師が評価した CGI-I の結果分布を図 3-5 に示した。

表 3-15　Visit 12 に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）

Summary Description	Placebo (N=87)	ZX008 0.2 mg/kg/day (N=89)	ZX008 0.8 mg/kg/day (N=87)
Visit 12, Day 99 Summary Statistics			
n	80	85	80
Mean	3.69	3.45	3.38
Std Err	0.081	0.118	0.128
Median	4.00	4.00	4.00
Min, Max	2.0, 5.0	1.0, 6.0	1.0, 7.0
Subjects with CGI-I scores at Visit 12, Day 99, n (%)			
1= Very much improved	0	4 (4.7)	2 (2.5)
2= Much improved	5 (6.3)	13 (15.3)	19 (23.8)
3= Minimally improved	22 (27.5)	21 (24.7)	18 (22.5)
4= No change	46 (57.5)	37 (43.5)	33 (41.3)
5= Minimally worse	7 (8.8)	8 (9.4)	5 (6.3)
6= Much worse	0	2 (2.4)	2 (2.5)
7= Very much worse	0	0	1 (1.3)
Clinically Meaningful Improvement			
Subjects with score 1 or 2, n (%)	5 (6.3)	17 (20.0)	21 (26.3)
Odds ratio vs. placebo (95% CI) [a]	—	3.73 (1.31, 10.65)	5.30 (1.89, 14.87)
p-value vs placebo [b]	—	0.0100	0.0007
Improvement			
Subjects with score 1, 2, or 3, n (%)	27 (33.8)	38 (44.7)	39 (48.8)
Odds ratio vs placebo (95% CI) [a]	—	1.58 (0.84, 2.97)	1.86 (0.98, 3.52)
p-value vs placebo [b]	—	0.1565	0.0567

CGI-I = Clinical Global Impression–Improvement; CI = confidence interval; Max = maximum; Min = minimum; mITT = Modified Intent-to Treat; Std Err = standard error
[a] Estimated Cochran-Mantel-Haenszel odds ratio adjusting for weight strata
[b] 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 34

図 3-5 Visit 12（Day 99）に治験責任医師が評価した CGI-I の結果分布
（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 14.2.2.2.1

親又は介護者が評価した CGI-I の結果は、ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）CSR Section 11.1.3.11 に示した。

3.2.1.5.2 ZX008-1601 試験パート 1 コホート B

維持期終了又は早期中止時来院（Visit 12、Day 99）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（Visit 12）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）（表 3-16）。

事前に規定された探索的な解析は、Visit 12 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（Visit 12）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）（表 3-16）。

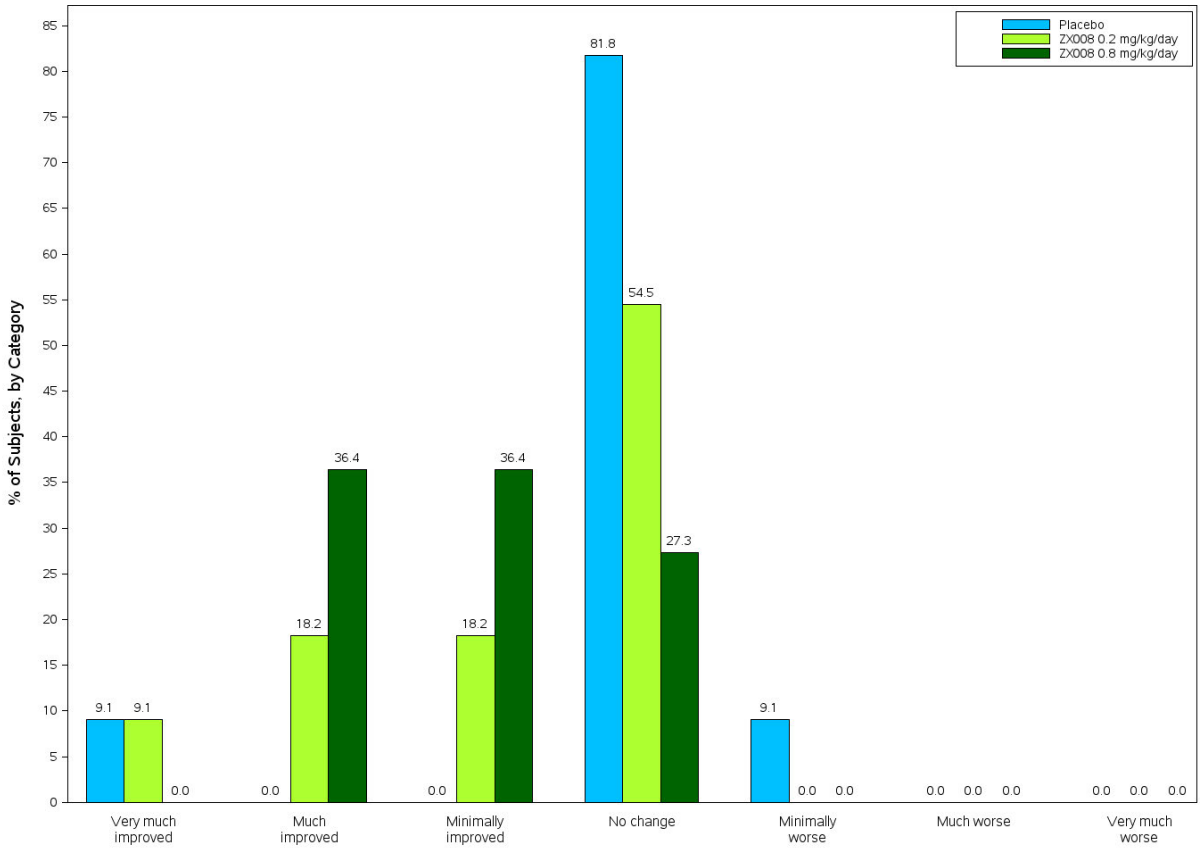
Visit 12 時点に治験責任医師が評価した CGI-I の結果分布を図 3-6 に示した。

表 3-16　Visit 12 に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）

Summary Description	Placebo (N=11)	ZX008 0.2 mg/kg/day (N=11)	ZX008 0.8 mg/kg/day (N=11)
Visit 12, Day 99 Summary Statistics			
n	11	11	11
Mean	3.82	3.18	2.91
Std Err	0.296	0.325	0.251
Median	4.00	4.00	3.00
Min, Max	1.0, 5.0	1.0, 4.0	2.0, 4.0
Subjects with CGI-I scores at Visit 12, Day 99, n (%)			
1 = Very much improved	1 (9.1)	1 (9.1)	0
2 = Much improved	0	2 (18.2)	4 (36.4)
3 = Minimally improved	0	2 (18.2)	4 (36.4)
4 = No change	9 (81.8)	6 (54.5)	3 (27.3)
5 = Minimally worse	1 (9.1)	0	0
6 = Much worse	0	0	0
7 = Very much worse	0	0	0
Clinically Meaningful Improvement			
Subjects with score 1 or 2, n (%)	1 (9.1)	3 (27.3)	4 (36.4)
Odds ratio vs placebo (95% CI) [a]	—	3.67 (0.31, 43.62)	4.36 (0.47, 40.31)
p-value vs placebo [b]	—	0.2892	0.1559
Improvement			
Subjects with score 1, 2, or 3, n (%)	1 (9.1)	5 (45.5)	8 (72.7)
Odds ratio vs placebo (95% CI) [a]	—	17.00 (0.75, 387.06)	12.93 (1.60, 104.66)
p-value vs placebo [b]	—	0.0491	0.0040

CGI-I = Clinical Global Impression – Improvement; CI = confidence interval; Max = maximum; Min = minimum; mITT = Modified Intent-to Treat; Std Err = standard error
[a] Estimated Cochran-Mantel-Haenszel odds ratio adjusting for weight strata.
[b] P-value from Cochran-Mantel-Haenszel test comparing active treatment with placebo, after adjusting for weight strata.
Source: 1601 Part 1 Cohort B CSR Table 14.2.2.1.1.2

図 3-6 Visit 12（Day 99）に治験責任医師が評価した CGI-I の結果分布
（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

親又は介護者が評価した CGI-I の結果は、ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）CSR Section 11.1.3.19 に示した。

3.2.1.6 小児期てんかん QOL 質問票（QOLCE）

探索的な評価項目として、QOLCE を用いて評価した QOL のベースラインからの変化を評価し、転倒を伴う発作負荷が軽減されることで、被験者の日常生活の側面（身体活動、幸福感、認知、社会活動、行動、全般的な健康状態）に及ぼす潜在的な影響を評価した。

3.2.1.6.1 ZX008-1601 試験パート 1 コホート A

QOLCE スコアにベースラインからの一貫した改善は認められなかったが、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。ベースラインの QOL 全体スコア（平均値±標準偏差）は、プラセボ群で 40.00 ± 13.76、ZX008 0.2mg/kg/日群で 42.36 ± 13.57、ZX008 0.8mg/kg/日群で 37.00 ± 12.60 であった。Visit 12 時点での QOL 全体スコアのベースラインからの変化（平均値±標準偏差）は、プラセボ群で 2.45 ± 13.38、ZX008 0.2mg/kg/日群

で 0.84 ± 12.67、ZX008 0.8mg/kg/日群で 3.48 ± 12.14 であり、投与群間である程度類似していた［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）CSR Table 14.2.12.1.1］。

重要な点として、QOLCE の多くの質問は、親又は介護者に「同年齢の他の小児との比較」を求めるものであるため、QOLCE を用いて神経発達障害を有する本患者集団の治療に関連した変化を検出するには感度に欠ける可能性があることに注意すること。

3.2.1.6.2 ZX008-1601 試験パート 1 コホート B

Visit 12（維持期終了又は早期中止時来院）時点で、プラセボ群と比較して、QOLCE スコアにベースラインからの一貫した改善は認められなかった。ベースラインの QOL 全体スコア（平均値±標準偏差）は、プラセボ群で 45.32 ± 12.57、ZX008 0.2mg/kg/日群で 49.55 ± 12.45、ZX008 0.8mg/kg/日群で 47.68 ± 11.65 であった。Visit 12 時点での QOL 全体スコアのベースラインからの変化（平均値±標準偏差）は、プラセボ群で 3.72 ± 11.86、ZX008 0.2mg/kg/日群で−0.38 ± 10.05、ZX008 0.8mg/kg/日群で 3.96 ± 8.79 であり、投与群間で同程度であった［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）CSR Table 14.2.12.1.2］。

重要な点として、QOLCE の多くの質問は、親又は介護者に「同年齢の他の小児との比較」を求めるものであるため、QOLCE を用いて神経発達障害を有する本患者集団の治療に関連した変化を検出するには感度に欠ける可能性があることに注意すること。

3.3 部分集団における結果の比較

3.3.1 二重盲検試験（ZX008-1601 試験パート 1 コホート A 及びコホート B）

選択した有効性の評価項目に対する部分集団解析を実施した。部分集団は、年齢、性別、ベースラインの体重層、過去に使用した抗てんかん薬の薬剤数、併用抗てんかん薬の薬剤数、及びベースラインの転倒発作頻度ごとに分類した被験者集団とした。多くの部分集団では被験者数が比較的少ないため、また、本患者集団で認められた発作頻度にかなりのばらつきがあるため、部分集団解析で得られた結果の解釈は限定的である。また、これらの部分集団を探索的に評価するための検出力は十分でない。統計学的な比較には被験者数が少な過ぎると考えられるため、傾向を評価するべきである。

3.3.1.1 部分集団解析：転倒発作頻度のベースラインからの変化率

本項（第 3.3.1.1 項）では、パート 1 コホート A 及びコホート B の mITT 集団を対象とした、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に対する、年齢、性別、ベースラインの体重層による部分集団解析に焦点を当てた。これらの部分集団解析は、主要評価項目の解析と同一のノンパラメトリック ANCOVA を用いて実施した。これらの部分集団解析の結果、パート 1 コホート A では、いずれの部分集団（年齢、性別、ベースラインの体重層）でもプラセボ群と比較して ZX008 0.8mg/kg/日群で改善の程度が大きかった。パート 1 コホート B を対象とした部分集団解析では、概して、パート 1 コホート A と一貫した結果が得られた。

更に、パート 1 コホート A では、併用抗てんかん薬の薬剤数、過去に使用した抗てんかん薬の薬剤数、及びベースラインの転倒発作頻度ごとの部分集団解析を実施し、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評価した。その結果、過去に 0〜3 剤の抗てんかん薬を使用

した被験者及び 4 剤以上の併用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［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）CSR Section 11.1.1.3］。

3.3.1.1.1 ベースラインの年齢

LGS の発症時期は 8 歳になる前が最も多く、ピークは 3～5 歳であるが、遅発性 LGS も報告されている（Arzimanoglou 2009、Hancock 2013、Smith 2018）。発作の特性（発作型、頻度、及び重症度）は、LGS 患者の年齢によって異なることがあるため（Asadi-Pooya 2018）、主要評価項目に対する年齢別の解析を実施した。

3.3.1.1.1.1 ZX008-1601 試験パート 1 コホート A

被験者を 2～18 歳未満（小児）と 18 歳以上（成人）に分類し、更に、小児の年齢区分（2～18 歳未満）に該当する被験者を 2～6 歳未満、6～12 歳未満、12～18 歳未満に分類した。約 3 分の 2 の被験者が 2～18 歳未満で、約 3 分の 1 の被験者が 18 歳以上であった。ベースラインの年齢別（小児及び成人別）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を表 3-17 に示した。

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（減少）率（中央値）は、投与群を問わず、2～18 歳未満と比較して 18 歳以上で大きかった。しかし、いずれの年齢区分でも、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同程度であった。また、ZX008 0.2mg/kg/日群とプラセボ群の比較では、いずれの年齢区分でも、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/日群で数値的に大きかったが、プラセボ群との差は 2～18 歳未満と比較して 18 歳以上で大きかった（表 3-17）。

小児のいずれの年齢区分別（2～6 歳未満、6～12 歳未満、12～18 歳未満）の解析でも、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、プラセボ群と比較して ZX008 0.8mg/kg/日群で数値的に大きかった。ZX008 0.2mg/kg/日群とプラセボ群の比較では、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、2～6 歳未満及び 6～12 歳未満では ZX008 0.2mg/kg/日群で数値的に大きく、12～18 歳未満では ZX008 0.2mg/kg/日群で数値的に小さかった［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）CSR Table 14.2.1.6.1］。

表 3-17　年齢別：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（ノンパラメトリック法）（ZX008-1601 試験パート 1 コホート A－mITT 集団）

Percentage Change in Drop Seizure Frequency	Placebo (N=87)	ZX008 0.2 mg/kg/day (N=89)	ZX008 0.8 mg/kg/day (N=87)
2 to < 18 years			
n	61	64	62
Mean (SD)	14.45 (98.675)	58.60 (426.806)	−15.51 (66.257)
Median	−4.85	−7.19	−20.30
Min, Max	−100.0, 557.1	−100.0, 3307.3	−95.2, 402.1
p-value for comparison with placebo [a]	—	0.3268	0.0106
≥ 18 years			
n	26	25	25
Mean (SD)	−18.59 (35.321)	−30.07 (36.203)	−35.01 (35.955)
Median	−17.76	−33.13	−36.34
Min, Max	−80.8, 55.7	−77.8, 74.3	−84.1, 93.8
p-value for comparison with placebo [a]	—	0.1777	0.0877

ANCOVA = analysis of covariance; Max = maximum; Min = minimum; mITT = Modified Intent-to-Treat; SD = standard deviation; T+M = Titration + Maintenance Periods

[a] P-values 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 period (T+M) as response.

Source: 1601 Part 1 Cohort A CSR Table 29

3.3.1.1.1.2　ZX008-1601 試験パート 1 コホート B

被験者を 2～18 歳未満と 18～35 歳、及び 2～15 歳と 15 歳超～35 歳に分類した。ベースラインの年齢別に 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を表 3-18 に示した。

2～18 歳未満では、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、プラセボ群と比較して ZX008 0.8mg/kg/日群で数値的に小さかった。18～35 歳では、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、プラセボ群と比較して ZX008 0.8mg/kg/日群で数値的に大きかった。18～35 歳での ZX008 0.2mg/kg/日群とプラセボ群の比較でも、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/日群で数値的に大きかった（表 3-18）。

2～15 歳及び 15 歳超～35 歳のいずれの年齢区分でも、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、プラセボ群と比較して ZX008 0.8mg/kg/日群で数値的に大きかった。ZX008 0.2mg/kg/日群とプラセボ群の比較では、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 15 歳超～35 歳で同程度であった（表 3-18）。

表 3-18　年齢別：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（ノンパラメトリック法）（ZX008-1601 試験パート 1 コホート B – mITT 集団）

Percentage Change in Drop Seizure Frequency	Placebo (N=11)	ZX008 0.2 mg/kg/day (N=11)	ZX008 0.8 mg/kg/day (N=11)
2 to < 18 years			
n	7	5	5
Mean (SD)	−35.52 (35.118)	−7.07 (59.971)	−41.39 (25.190)
Median	−42.39	−4.91	−34.52
Min, Max	−97.3, 13.8	−95.6, 66.4	−69.4, −8.1
p-value for comparison with placebo [a]	—	0.3352	0.6882
≥ 18 to 35 years			
n	4	6	6
Mean (SD)	18.55 (32.781)	−29.70 (28.316)	−24.84 (40.804)
Median	15.15	−32.90	−30.19
Min, Max	−17.9, 61.8	−60.2, 3.0	−68.0, 45.5
p-value for comparison with placebo [a]	—	0.0934	0.1266
2 to ≤ 15 years			
n	4	3	3
Mean (SD)	−28.43 (47.986)	−11.36 (81.211)	−36.27 (30.963)
Median	−15.08	−4.91	−31.25
Min, Max	−97.3, 13.8	−95.6, 66.4	−69.4, -8.1
p-value for comparison with placebo [a]	—	0.6522	0.7067
> 15 to 35 years			
n	7	8	8
Mean (SD)	−8.67 (41.160)	−22.43 (30.081)	−30.90 (37.090)
Median	−17.89	−18.87	−36.31
Min, Max	−48.8, 61.8	−60.2, 22.4	−68.0, 45.5
p-value for comparison with placebo [a]	—	0.5976	0.3086

ANCOVA = analysis of covariance; BL = Baseline; mITT = modified intent-to-treat; Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation; T+M = Titration + Maintenance

[a] 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 baseline seizure frequency as a covariate, and rank of percent change from Baseline in seizure frequency during T+M period as response. Results are provided on a rank scale.

Source: 1601 Part 1 Cohort B CSR Table 14.2.1.6.9 and Table 14.2.1.6.9 adhoc 1

3.3.1.1.2　性別

3.3.1.1.2.1　ZX008-1601 試験パート 1 コホート A

男女別に 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を表 3-19 に示した。

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（減少）率（中央値）は、いずれの性別（男性、女性）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く、転倒発作頻度に対する ZX008 0.8mg/kg/日投与の効果が同様であることが示唆された。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、男性及び女性共に ZX008 0.2mg/kg/日群で数値的に大きかったが、プラセボ群との差は、男性と比較して女性で大きかった（表 3-19）。

表 3-19　性別：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（ノンパラメトリック法）（ZX008-1601 試験パート 1 コホート A－mITT 集団）

Percentage Change in Drop Seizure Frequency	Placebo (N=87)	ZX008 0.2 mg/kg/day (N=89)	ZX008 0.8 mg/kg/day (N=87)
Males			
n	46	46	54
Mean	4.64 (98.573)	78.91 (501.676)	−26.11 (34.691)
Median	−7.84	−10.45	−25.31
Max, Min	−100.0, 557.1	−94.7, 3307.3	−89.5, 71.8
p-value for comparison with placebo [a]	—	0.6766	0.0344
Females			
n	41	43	33
Mean (SD)	4.50 (70.364)	−14.68 (55.402)	−12.94 (86.287)
Median	−7.59	−30.48	−30.08
Min, Max	−80.8, 400.2	−100.0, 121.6	−95.2, 402.1
p-value for comparison with placebo [a]	—	0.0598	0.0260

ANCOVA = analysis of covariance; Max = maximum; Min = minimum; mITT = Modified Intent-to-Treat; SD = standard deviation; T+M = Titration + Maintenance Periods

[a] P-values 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 period (T+M) as response.

Source: 1601 Part 1 Cohort A CSR Table 28

3.3.1.1.2.2　ZX008-1601 試験パート 1 コホート B

男女別に 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を表 3-20 に示した。

男性では、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、プラセボ群と比較して ZX008 0.8mg/kg/日群で数値的に大きかった。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/日群で数値的に大きかった（表 3-20）。

女性では、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、プラセボ群と比較して ZX008 0.8mg/kg/日群で数値的に大きかった。ZX008 0.2mg/kg/日群では、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）が 34.7%であった（表 3-20）。

表 3-20　性別：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（ノンパラメトリック法）（ZX008-1601 試験パート 1 コホート B－mITT 集団）

Percentage Change in Drop Seizure Frequency	Placebo (N=11)	ZX008 0.2 mg/kg/day (N=11)	ZX008 0.8 mg/kg/day (N=11)
Males			
n	6	9	9
Mean (SD)	−11.99 (55.846)	−31.44 (36.433)	−31.85 (38.035)
Median	−1.80	−23.62	−34.52
Min, Max	−97.3, 61.8	−95.6, 22.4	−69.4, 45.5
p-value for comparison with Placebo [a]	—	0.6629	0.3338
Females			
n	5	2	2
Mean (SD)	−20.50 (23.850)	34.71 (44.868)	−34.67 (4.840)
Median	−18.57	34.71	−34.67
Min, Max	−43.7, 13.8	3.0, 66.4	−38.1, −31.3
p-value for comparison with Placebo [a]	—	0.0693	0.9076

ANCOVA = analysis of covariance; BL = Baseline; Max = maximum; Min = minimum; mITT = modified intent-to-treat; SD = standard deviation; T+M = Titration + Maintenance

[a] P-values 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 percent change from Baseline in seizure frequency during T+M period as response. Results are provided on a rank scale.

Source: 1601 Part 1 Cohort B CSR Table 14.2.1.6.10

3.3.1.1.3　ベースラインの体重層

3.3.1.1.3.1　ZX008-1601 試験パート 1 コホート A

体重区分別［37.5kg 未満、37.5kg 以上（37.5kg は、ZX008 0.8mg/kg/日群で最大用量 30mg/日に達する閾値である）］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を表 3-21 に示した。

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（減少）率（中央値）は、いずれの体重区分（37.5kg 未満、37.5kg 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。ZX008 0.2mg/kg/日群では、転倒発作頻度の減少に対する効果は 37.5kg 未満と 37.5kg 以上間でかなり類似していた（表 3-21）。

表 3-21　体重別：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（ノンパラメトリック法）（ZX008-1601 試験パート 1 コホート A－mITT 集団）

Percentage Change in Drop Seizure Frequency	Placebo (N=87)	ZX008 0.2 mg/kg/day (N=89)	ZX008 0.8 mg/kg/day (N=87)
BL Weight < 37.5 kg			
n	42	42	40
Mean (SD)	14.03 (99.833)	16.40 (130.445)	−16.91 (41.365)
Median	−6.49	−13.95	−16.32
Min, Max	−77.4, 557.1	−100.0, 700.9	−95.2, 71.8
p-value for comparison with placebo [a]	—	0.3435	0.1225
BL Weight ≥ 37.5 kg			
n	45	47	47
Mean (SD)	−4.25 (70.615)	49.15 (487.399)	−24.69 (71.862)
Median	−11.21	−14.16	−35.29
Min, Max	−100.0, 400.2	−94.7, 3307.3	−91.9, 402.1
p-value for comparison with placebo [a]	—	0.2718	0.0079

BL = Baseline; Max = maximum; Min = minimum; mITT = Modified Intent-to-Treat; SD = standard deviation; T+M = Titration + Maintenance Periods

[a] P-values 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 period (T+M) as response.

Source: 1601 Part 1 Cohort A CSR Table 27

3.3.1.1.3.2　ZX008-1601 試験パート 1 コホート B

体重区分別［37.5kg 未満、37.5kg 以上（37.5kg は、ZX008 0.8mg/kg/日群で最大用量 30mg/日に達する閾値である）］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を表 3-22 に示した。

37.5kg 未満では、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、プラセボ群と比較して ZX008 0.8mg/kg/日群で数値的に大きかった。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/日群で数値的に大きかった（表 3-22）。

37.5kg 以上では、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、プラセボ群と比較して ZX008 0.8mg/kg/日群で数値的に大きかった。ZX008 0.2mg/kg/日群では、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）が−14.1%であった（表 3-22）。

表 3-22　体重別：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（ノンパラメトリック法）（ZX008-1601 試験パート 1 コホート B – mITT 集団）

Percentage Change in Drop Seizure Frequency	Placebo (N=11)	ZX008 0.2 mg/kg/day (N=11)	ZX008 0.8 mg/kg/day (N=11)
BL Weight < 37.5 kg			
n	4	4	3
Mean (SD)	−34.72 (47.912)	−37.61 (45.875)	−18.39 (58.545)
Median	−27.66	−28.90	−31.25
Min, Max	−97.3, 13.8	−95.6, 3.0	−69.4, 45.5
p-value for comparison with Placebo [a]	—	0.9901	0.7678
BL Weight ≥ 37.5 kg			
n	7	7	8
Mean (SD)	−5.08 (38.607)	−9.02 (43.586)	−37.61 (23.753)
Median	−17.89	−14.12	−36.31
Min, Max	−48.8, 61.8	−60.2, 66.4	−68.0, −8.1
p-value for comparison with Placebo [a]	—	0.5914	0.0823

ANCOVA = analysis of covariance; BL = Baseline; Max = maximum; Min = minimum; mITT = modified intent-to-treat; SD = standard deviation; T+M = Titration + Maintenance

[a] P-values 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 percent change from Baseline in seizure frequency during T+M period as response. Results are provided on a rank scale.

Source: 1601 Part 1 Cohort B CSR Table 14.2.1.6.9 adhoc 2

3.3.1.2　部分集団解析：治験責任医師が評価した臨床全般印象度－改善度（CGI-I）

3.3.1.2.1　ZX008-1601 試験パート 1 コホート A

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。体重で層別化した CMH 検定を用いて、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た（体重別の部分集団解析は除く）。各部分集団で別々の解析モデルを用いた。

部分集団解析の結果は、ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）CSR Table 14.2.2.1.3.1（年齢）、Table 14.2.2.1.3.2（性別）、Table 14.2.2.1.3.3（ベースラインの体重層）、Table 14.2.2.1.3.4（併用抗てんかん薬の薬剤数）、Table 14.2.2.1.3.5（過去に使用した抗てんかん薬の薬剤数）、及び Table 14.2.2.1.3.6（ベースラインの転倒発作頻度）に示した。

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（Visit 12）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（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（Visit 12）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（Visit 12）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（Visit 12）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（Visit 12）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。

3.3.1.2.2 ZX008-1601 試験パート 1 コホート B

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（年齢）を評価した。体重で層別化した CMH 検定を用いて、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た。各部分集団で別々の解析モデルを用いた。

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（Visit 12）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（Visit 12）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［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）CSR Table 14.2.2.1.3.7］。

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（Visit 12）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（Visit 12）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（Visit 12）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（Visit 12）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［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）CSR Table 14.2.2.1.3.8.1 adhoc］。

3.4 結論

ZX008-1601 試験パート 1 コホート B（日本人）の結果は、パート 1 コホート A（北米、欧州、及びオーストラリアの被験者）の主解析の結果と一貫していた。パート 1 コホート B の結果から、日本人 LGS 患者の転倒発作に対する他の抗てんかん薬との併用療法として、ZX008 0.8mg/kg/日投与での臨床的ベネフィットが裏付けられた。

ZX008-1601 試験パート 1 コホート A では、二重盲検投与期（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）率は、プラセボ群に対して ZX008 0.8mg/kg/日群で統計学的に有意に高かった。また、非常に疾患難治度の高い ZX008-1601 試験の対象集団で、転倒発作頻度に臨床的に意味のある減少（ベースラインから 50%以上の減少又は 50%レスポンダー率）を達成した被験者の割合を解析した結果、50%レスポンダー率はプラセボ群に対して ZX008 0.8mg/kg/日群で統計学的に有意に高かった。転倒発作頻度が悪化した又は変化しなかった（ベースラインから 0%以上の増加）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低かった。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）率は、ZX008 0.8mg/kg/日群と比較して ZX008 0.2mg/kg/日群で小さく、プラセボ群に対する ZX008 0.2mg/kg/日群での名目上の有意差はなかった。しかし、転倒発作頻度に臨床的に意味のある減少（ベースラインから 50%以上の減少）を達成した被験者の割合は、ZX008 0.2mg/kg/日群で名目上有意に高く、ZX008 0.8mg/kg/日群の統計学的に有意な結果と同様であった。このため、検討した用量範囲の最低用量である 0.2mg/kg/日で ZX008 の治療を開始し、その後、効果が現れるまで漸増（最大用量 0.8mg/kg/日かつ総投与量 30mg/日）する方法が臨床的に適切と判断された。

ZX008-1601 試験パート 1 コホート B では、パート 1 コホート A と同様の転倒発作頻度に関する結果が日本人で示された。パート 1 コホート B の被験者数（33 例）が少なかったため、基本的にデータは記述的であったが、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。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。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は、プラセボ群（9.1%）と比較して、ZX008 0.8mg/kg/日群（36.4%）で数値的に高く（p=0.1260）、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。重要な点として、ZX008 0.2mg/kg/日群での 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は 36.4%であり、ZX008 0.8mg/kg/日群と同一であった。

CGI-I では、薬剤の効果をより包括的に評価することが考慮されている（発作頻度の減少、安全性又は忍容性、並びに発作以外の評価項目を含む）。ZX008 の投与方法は、この CGI-I を用いて全般的な改善の印象度を評価することで示された、被験者の臨床状態の改善の結果により更に裏付けられた。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（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、ZX008 0.8mg/kg/日群及び ZX008 0.2mg/kg/日群のいずれでも高く、パート 1 のコホート A とコホート B で結果が一貫していた。

4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

第 III 相試験である ZX008-1601 試験パート 1（ピボタル試験）では、ZX008 0.8 及び 0.2mg/kg/日投与とプラセボ投与を比較した。ZX008-1601 試験の用量として選択された ZX008 0.8 及び 0.2mg/kg/日は、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 を評価する、医師主導型の第 II 相非盲検パイロット用量設定試験（Lagae 2018）］で示された ZX008 の有効性範囲内にある用量である。これらの用量は、Dravet 症候群患者を対象とした第 III 相臨床開発プログラムで評価された用量と同一であり、有効性（ZX008 0.8mg/kg/日）を確立し、かつ、一部の被験者で有効となり得るより低い用量（ZX008 0.2mg/kg/日）を特定するために選択された。

4.1 ZX008-1601 試験パート 1 コホート A

パート 1 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で登録した被験者を含めた。第 2 項及び第 3.2 項で記述したとおり、パート 1 コホート A の結果から、ZX008 0.8mg/kg/日群では、プラセボ群に対して統計学的に有意な転倒発作頻度の減少が示され、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）でも有効性が認められた。また、認められた転倒発作頻度の減少は、CGI-I の結果に基づき評価された、被験者の全般的な臨床状態の臨床的に意味のある改善と関連した。ZX008 0.2mg/kg/日群では、プラセボ群に対する名目上の有意な転倒発作頻度の減少は認められなかったが、臨床的に意味のある評価項目と考えられている 50%レスポンダー率を達成した被験者の割合及び全般的な状態が改善した被験者の割合は、プラセボ群よりも名目上有意に高かった。第 5 項で記述したとおり、非盲検継続試験であるパート 2 コホート A では、ZX008 を可変用量で投与した結果［0.2mg/kg/日から投与を開始し、有効性及び忍容性に基づいて 0.8mg/kg/日まで漸増（総投与量 30mg/日）］、持続的な臨床的ベネフィットが継続して認められた。ZX008 を最長約 2.5 年間、非盲検下で投与した被験者で発作負荷の軽減及び被験者の全般的な状態の改善が認められた。パート 1 で固定用量の ZX008 及びパート 2 で可変用量の ZX008 を投与したときの忍容性は概して良好であり、安全性プロファイルは既知の fenfluramine の安全性プロファイルと一貫しており、特に Dravet 症候群患者を対象とした臨床試験での結果と同様に、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いなかった。これらの有効性及び安全性のデータから、0.8mg/kg/日投与による ZX008 の臨床的ベネフィットが裏付けられ、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。

4.2 ZX008-1601 試験パート 1 コホート B

第 2 項及び第 3.2 項で記述したとおり、パート 1 コホート B（日本人）の結果は、パート 1 コホート A の結果と一貫していた。パート 1 コホート B の結果から、日本人 LGS 被験者の転倒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/日投与による ZX008 の臨床的ベネフィットが裏付けられた。転倒発作頻度の顕著な減少が示され、CGI-I の結果に基づく改善も認められた。ZX008 0.2mg/kg/日投与では、転倒発作頻度に顕著な減少が認められなかったが、HL 法を用いて ZX008 0.2mg/kg/日群とプラセボ群間の転倒発作頻度のベースラインからの変化率（中央値）の差を推定した結果、改善が示唆された。重要な点として、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は、ZX008 0.8mg/kg/日群と ZX008 0.2mg/kg/日群で同一であった。非盲検継続試験であるパート 2 コホート A での結果と同様に、コホート B で ZX008 を可変用量で投与した結果でも［0.2mg/kg/日から投与を開始し、有効性及び忍容性に基づいて 0.8mg/kg/日まで

漸増（総投与量 30mg/日）］、ZX008 を最長約 1 年間、非盲検下で投与した被験者で、持続的な臨床的ベネフィットが継続して認められた（第 5 項）。コホート A での結果と同様に、コホート B でもパート 1 で固定用量の ZX008 及びパート 2 で可変用量の ZX008 を投与したときの忍容性は概して良好であり、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なかった。コホート B の有効性及び安全性のデータから、日本人 LGS 患者での 0.8 及び 0.2mg/kg/日投与による ZX008 の臨床的ベネフィットが裏付けられた。

4.3 曝露－反応関係

ZX008-1601 試験パート 1 コホート A の LGS 被験者を対象として、曝露量（fenfluramine、norfenfluramine、及び fenfluramine + norfenfluramine）と有効性の評価項目［転倒発作頻度のベースラインからの変化率（主要評価項目）及び転倒を伴う典型的な発作頻度のベースラインからの変化率（副次評価項目）］との関連を探索的に評価するために、曝露－反応解析を実施した。本解析の結果は Module 2.7.2.3.5.1 に記述し、曝露－反応解析の完全な報告書は、Module 5.3.3.5-3 [redacted]（[redacted]）Report 00619-3 に示した。

曝露－反応解析には 251 例（ZX008 群 164 例、プラセボ群 87 例）のデータを含めた。ZX008 投与を受けた被験者数は、ZX008 0.2mg/kg/日群で 84 例、ZX008 0.8mg/kg/日群で 80 例であり、投与群間で均衡していた。被験者の大部分（77%）は 18 歳以下であった（Module 2.7.2 表 2-11）。

母集団薬物動態モデルから算出した、ZX008 群に割り付けられた被験者での定常状態の曝露量（fenfluramine、norfenfluramine、及び fenfluramine + norfenfluramine）の記述統計量を表 4-1 に示した。

表 4-1 薬物動態曝露量の記述統計量［幾何平均値（変動係数%）］
（ZX008-1601 試験パート 1 コホート A－ 曝露－反応解析対象集団）

Analyte	ZX008 Dose Group (mg/kg/day)	Age Category (years)	N	AUC_{0-24} (ng•h/mL) [a]	C_{max} (ng/mL) [a]	C_{min} (ng/mL) [a]
Fenfluramine	0.2	≤ 18	65	235 (67.4%)	11.4 (59.8%)	7.73 (81.3%)
		> 18	19	287 (42.9%)	13.5 (40.0%)	10.0 (48.4%)
		Pooled	84	246 (63.0%)	11.9 (56.1%)	8.19 (75.6%)
	0.8	≤ 18	64	943 (51.8%)	45.5 (46.2%)	32.0 (60.8%)
		> 18	16	890 (55.2%)	42.3 (51.1%)	31.0 (62.6%)
		Pooled	80	933 (52.1%)	44.8 (47.0%)	31.8 (60.8%)
Norfenfluramine	0.2	≤ 18	65	202 (60.6%)	8.78 (57.3%)	7.89 (66.2%)
		> 18	19	235 (36.7%)	10.0 (36.0%)	9.48 (38.0%)
		Pooled	84	209 (56.3%)	9.04 (53.4%)	8.23 (61.3%)
	0.8	≤ 18	64	699 (55.2%)	30.3 (53.1%)	27.4 (58.8%)
		> 18	16	553 (52.3%)	23.9 (49.2%)	21.8 (57.5%)
		Pooled	80	667 (55.1%)	28.9 (52.9%)	26.2 (58.9%)
Fenfluramine + Norfenfluramine	0.2	≤ 18	65	451 (58.8%)	20.8 (53.7%)	16.3 (67.3%)
		> 18	19	533 (33.8%)	24.0 (32.2%)	20.0 (36.4%)
		Pooled	84	468 (54.4%)	21.4 (49.9%)	17.0 (62.1%)
	0.8	≤ 18	64	1690 (47.5%)	77.7 (43.6%)	61.5 (53.5%)
		> 18	16	1490 (45.9%)	68.1 (42.1%)	54.7 (52.1%)
		Pooled	80	1650 (47.1%)	75.6 (43.3%)	60.1 (53.1%)

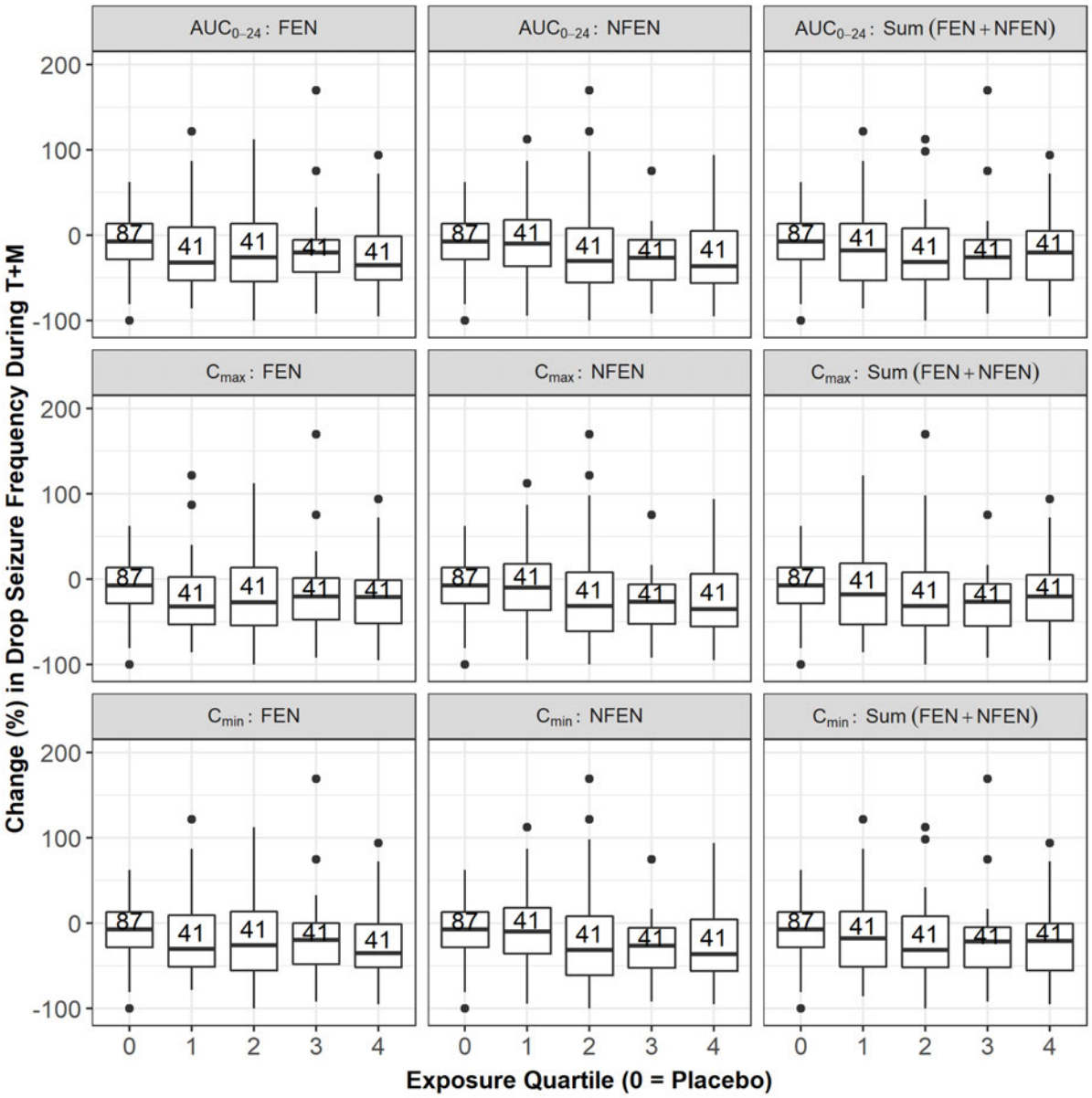
[a] Calculated at steady-state.
Source: [redacted] Report 00619-3 Amendment 2 Table 2 and Table 4

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と様々な曝露変数（fenfluramine、norfenfluramine、及び fenfluramine + norfenfluramine の AUC_{0-24}、C_{max}、及び C_{min}）との潜在的な関連を曝露量の四分位数別にプラセボ群（第 0 四分位数）と比較した結果を図 4-1 に示した。T+M 期における転倒発作頻度のベースラインからの減少（改善）率（中央値）とより高い ZX008 曝露量の四分位との間に関連性が認められ（曝露変数はいずれも、等しく有効性の予測因子であったと考えられる）、曝露量と有効性との間に弱い関連性が認められた。最高 ZX008 曝露量及び 2 番目に高い ZX008 曝露量の四分位では、転倒発作頻度の減少率が同程度であった。更に、個別のシグモイド E_{max} モデルを用いて、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と独立変数として 9 つの PK パラメータとの関連性を解析した。これらの解析の結果、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やや改善がみられる可能性が高いことが示唆され

た。副次評価項目である、転倒を伴う典型的な発作頻度のベースラインからの変化率でも同様の結果が得られたが、本副次評価項目と主要評価項目の高い一致性から予測された結果であった（Module 2.7.2.3.5.1、[redacted] Report 00619-3 Section 4.2）。

曝露－反応解析から、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いことが示唆されたが、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（Module 2.7.2.3.5.1）。更に、曝露－反応解析で評価した安全性の評価項目のいずれにも、ZX008 の曝露量が及ぼす臨床的に意味のある影響は認められなかった（Module 2.7.2.3.5.2）。

図 4-1　曝露量の四分位数別：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分布を示した箱ひげ図（ZX008-1601 試験パート 1 コホート A）



FEN = fenfluramine; NFEN = norfenfluramine; T+M = Titration + Maintenance Periods
Note: Data for 3 subjects who received placebo (percent changes of +245, +400, and +557%), 1 subject receiving ZX008 0.2 mg/kg/day (+250%, quartile of 1), and 1 subject receiving ZX008 0.8 mg/kg/day (+402%, quartile of 4) are excluded from the above plot for visualization purposes. Values in each box show the number of subjects in the respective exposure quartiles.
Source: [redacted] Report 00619-3 Amendment 2 Figure 2

第 2.1.2 項で記載したとおり、fenfluramine 及び norfenfluramine の PK は日本人 LGS 被験者と北米、欧州、及びオーストラリアの LGS 被験者間で顕著な違いはなかった。この結果は、Dravet 症候群に対する初回承認申請（以下、初回承認申請）時に示した PK の要約結果と一貫していた。民族間の比較試験（1803 試験）の結果から既に示しているとおり、fenfluramine 及び norfenfluramine の全身曝露量は、STP レジメンの併用又は非併用を問わず、日本人被験者と日本人以外の被験者で同程度であることが示された（初回承認申請の CTD 第 2.7.2.2.1.1 項）。LGS 被験者及び Dravet 症候群被験者を対象に母集団 PK 解析を実施した結果、fenfluramine 及び norfenfluramine の曝露量

（C_{max}及びAUC）の事後推定値に及ぼす人種の影響は認められなかった（Module 2.7.2.2.2.1.2、初回承認申請のCTD第2.7.2.2.5.3.2項）。このため、パート1の北米、欧州、及びオーストラリアのLGS被験者（コホートA）で認められたZX008の曝露量と有効性又は安全性の評価項目との関連性は、日本人LGS被験者（コホートB）にも適用可能である。これらのデータから、ZX008の申請用法・用量（ZX008投与を低用量（ZX008 0.2mg/kg/日）から開始し、個々の反応に基づいて漸増する）が更に裏付けられた。

4.4 本邦での用法・用量

LGSに対するZX008の申請用法・用量は以下のとおりである。

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

5. 効果の持続、耐薬性

前述したとおり、非盲検継続試験であるZX008-1601試験パート2では、コホートA及びコホートBのいずれでも、小児及び成人LGS患者でのZX008の長期有効性を評価した。パート2は、主要目的である長期安全性を評価するため、また、副次目的として、パート1を問題なく完了した被験者を対象にZX008の有効性を最長1年間評価するためにデザインされた。非盲検継続投与期の最初の1ヵ月間は、すべての被験者に対してZX008 0.2mg/kg/日を投与し、ZX008 0.2mg/kg/日での有効性を評価した。ZX008 0.2mg/kg/日での投与1ヵ月後、治験担当医師は、有効性、安全性、及び忍容性に応じて、適宜、用量を調節できることとした。ZX008-1601試験パート2の結果、臨床的に意味のある、持続的な転倒発作頻度の減少が示され、耐薬性を懸念する徴候は示されなかった。

LGS患者でのZX008の長期有効性の裏付けとなる、ZX008-1601試験パート2コホートA及びコホートBを対象に有効性の評価項目を解析した結果を以降の項に記述した。

5.1 非盲検継続試験（ZX008-1601試験パート2コホートA及びコホートB）

パート2コホートAの中間解析には、二重盲検試験であるパート1のコホートAに参加した247例を含めた。データカットオフ日（20■年■月■日）時点で、パート2コホートAでのZX008の曝露期間（平均値±標準偏差）は、298.9 ± 122.88日であった［ZX008-1601試験（パート2コホートA）CSR Table 30］（COVID-19に関連する制限及び予防措置のため、一部の被験者では、非盲検継続投与期終了時来院に遅延が生じ、365 ± 4日（範囲：370～542日）よりも長くパート2を継続した被験者がいることに留意すること）。非盲検継続mITT集団［非盲検継続試験であるパート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ヵ月以上ある被験者］に含まれた241例のうち、194例（80.5%）がパート2を6ヵ月以上、150例（62.2%）がパート2を1年以上完了した［ZX008-1601試験（パート2コホートA）CSR Table 5］。ZX008の平均1日用量別では、パート2期間中に、非盲検継続mITT集団の半数近くの被験者（113例）が0.4～0.6mg/kg/日未満、68

例が 0<～0.4mg/kg/日未満、60 例が 0.6mg/kg/日以上で ZX008 を投与された［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR Table 14.2.1.11.1.1.2］。

パート 2 コホート B の中間解析には、二重盲検試験であるパート 1 のコホート B に参加した 32 例を含めた。データカットオフ日（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）時点で、パート 2 コホート B での ZX008 の曝露期間（平均値±標準偏差）は、459.6 ± 256.37 日であった［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）CSR Table 14.1.5.1.4］。非盲検継続 mITT 集団［非盲検継続試験であるパート 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 ヵ月以上ある被験者］に含まれた 32 例のうち、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 年以上完了した［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）CSR Table 14.1.1.1.4］。

5.1.1 転倒発作頻度の変化率

1 番目の有効性の評価項目は、パート 2 の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。コホート A の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）］並びにコホート A のパート 2 の Month 2～EOS（パート 2 の Day 31～EOS）及びコホート B のパート 2 の Month 2～Month 12（パート 2 の Day 31～Month 12）の両期間における転倒発作頻度をパート 1 ベースラインと比較した。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、かつ、一部の被験者ではパート 1 からの移行時の用量に調整中であった可能性のある期間であるが、パート 2 の Month 2～EOS／Month 12 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。パート 2 コホート A の本解析では、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」と記載したことに留意すること。

5.1.1.1 ZX008-1601 試験パート 2 コホート A

非盲検継続 mITT 集団を対象として、転倒発作頻度に関連する主要な評価項目を解析した結果を表 5-1 に示した。

いずれの期間でも、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）。パート 2 の Month 2～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−30.5%であった（p<0.0001）。ZX008 の平均 1 日用量別の解析では、いずれの期間でも、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（表 5-1）。

図 5-1 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、Month 15 まで継続した［前述したとおり、COVID-19 に関連する制限及び予防措置のため、一部の被験者では、365 ± 4 日よりも長くパート 2 を継続した被験者がいることに留意すること。また、図 5-1 ではパート 2 を継続している被

験者が 10 例未満である期間は示しておらず、パート 2 を継続していた被験者が少なかった Month 16～Month 21 の期間でも、転倒発作頻度の変化率（中央値）の結果から分かるように転倒発作頻度の減少が認められた］［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR Table 14.2.1.11.1.1.2］。

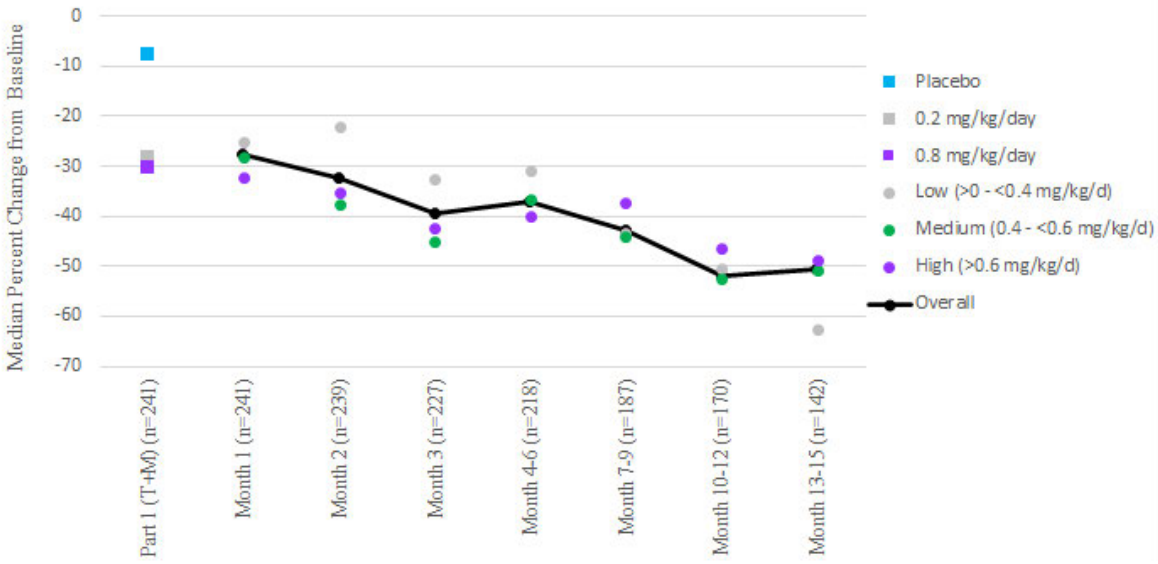
表 5-1　28 日あたりの転倒発作回数（転倒発作頻度）のパート 1 ベースラインからの変化率（ZX008-1601 試験パート 2 コホート A－ 非盲検継続 mITT 集団）

	ZX008 Mean Daily Dose (mg/kg/day) [a]			Any ZX008 OLE Dose (N=241)
	> 0 - < 0.4 (N=68)	0.4 - < 0.6 (N=113)	≥ 0.6 (N=60)	
Part 1 Baseline DSF [b]				
n	68	113	60	241
Mean	159.60	193.84	212.01	188.70
SD	372.899	372.303	330.905	361.677
Median	60.50	71.00	89.00	75.00
Min	13.0	4.1	4.0	4.0
Max	2943.0	2289.0	1680.0	2943.0
Part 2, Day 1-EOS DSF				
n	68	113	60	241
Mean	266.47	155.55	163.02	188.71
SD	1076.931	333.828	323.020	635.472
Median	58.26	43.73	52.61	48.89
Min	0.0	0.1	2.7	0.0
Max	8828.0	1953.5	1941.3	8828.0
Part 2, Day 1-EOS: % Change in DSF from Part 1 Baseline				
n	68	113	60	241
Mean	55.56	−10.08	−14.78	7.27
SD	370.397	80.484	90.786	210.411
Median	−17.31	−31.34	−37.56	−28.57
Min	−100.0	−99.5	−94.0	−100.0
Max	2625.3	402.3	351.5	2625.3
p-value [c]	0.1995	0.0016	< 0.0001	< 0.0001
Part 2, Month 2-EOS DSF				
n	67	113	60	240
Mean	294.43	153.69	162.43	195.17
SD	1169.031	343.246	331.174	680.829
Median	59.17	42.08	52.28	49.40

	ZX008 Mean Daily Dose (mg/kg/day) [a]			Any ZX008 OLE Dose (N=241)
	> 0 - < 0.4 (N=68)	0.4 - < 0.6 (N=113)	≥ 0.6 (N=60)	
Min	0.0	0.1	1.8	0.0
Max	9490.1	2152.8	1958.3	9490.1
Part 2, Month 2-EOS: % Change in DSF from Part 1 Baseline				
n	67	113	60	240
Mean	114.09	−11.09	−14.90	22.91
SD	783.189	84.285	95.574	422.146
Median	−20.11	−34.65	−38.91	−30.46
Min	−100.0	−99.7	−94.7	−100.0
Max	6200.0	453.6	372.4	6200.0
p-value [c]	0.3559	0.0003	< 0.0001	< 0.0001

DSF = drop seizure frequency (per 28 days); Max = maximum; Min = minimum; mITT = Modified Intent-to-Treat; OLE = Open-Label Extension; SD = standard deviation
[a] The mean daily dose is calculated over the complete treatment duration in Part 2, using the sum of doses in mg/kg on each day and dividing by the duration of treatment in Part 2.
[b] Part 1 Baseline = Baseline = 28 days prior to double-blind treatment in Part 1.
[c] p-value is from a Wilcoxon signed-rank test that the median % change from Baseline is significantly different from 0.
Notes: The seizure types included in the count are: atonic, tonic, tonic/atonic, generalized tonic-clonic, and secondarily generalized tonic-clonic seizures resulting in drops.
Source: 1601 Part 2 Cohort A CSR Table 14

図 5-1　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

パート 1 の投与群別の解析では、非盲検継続投与期の全期間［パート 2 の Month 1～EOS（Day 1～EOS）］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、パート 1 でプラセボ群（−28.0%）、ZX008 0.2mg/kg/日群（−25.9%）、及び ZX008 0.8mg/kg/日群（−30.0%）に無作為に割り付けられた被験者で同程度であった。パート 1 でプラセボ群及び ZX008 0.8mg/kg/日群に無作為に割り付けられた被験者の変化（減少）率（中央値）は統計学的に有意であったが（プラセボ群：p=0.0004、ZX008 0.8mg/kg/日群：p=0.0003）、ZX008 0.2mg/kg/日群の変化（減少）率は統計学的に有意ではなかった（p=0.1394）。重要な点として、パート 1 でプラセボを投与された被験者では、パート 2 の非盲検継続投与期で ZX008 に対する反応が速やかに認められ、転倒発作頻度のパート 1 ベースラインからの減少率は、パート 1 で ZX008 を投与された被験者と同程度であった［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR Table 14.2.1.11.1.1.1］。

パート 1 の年齢区分別の解析では、非盲検継続投与期の全期間［パート 2 の Month 1～EOS（Day 1～EOS）］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、小児（2～18 歳未満、n=171）で−25.6%（p=0.0037）、成人（18～35 歳、n=70）で−39.0%（p<0.0001）であり、両年齢区分で統計学的に有意であった。また、パート 2 の Month 2～EOS でも、小児（n=170）で−25.9%（p=0.0011）、成人（n=70）で−40.0%（p<0.0001）であり、両年齢区分で統計学的に有意であった［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR Table 15］。

更に、小児の年齢区分（2～18 歳未満）に該当する被験者を 2～6 歳未満（n=37）、6～12 歳未満（n=63）、12～18 歳未満（n=71）に分類して解析した。小児の各年齢区分で結果にばらつきがあったが、すべての小児の年齢区分で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）がマイナスの値であった。パート 2 の非盲検継続投与期では、年齢と転倒発作頻度の減少に明確な関連性は認められなかった［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR Table 15］。

パート 1 の体重区分別の解析では、非盲検継続投与期の全期間［パート 2 の Month 1～EOS（Day 1～EOS）］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、体重 37.5kg 未満（n=114）で−28.3%（p=0.0127）、体重 37.5kg 以上（n=127）で−29.0%（p<0.0001）、パート 2 の Month 2～EOS では、体重 37.5kg 未満（n=114）で−28.2%（p=0.0034）、体重 37.5kg 以上（n=127）で−31.1%（p<0.0001）であり、いずれの期間でも両体重区分で統計学的に有意であった［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR Table 16］。

非盲検継続 mITT 集団を対象として、非盲検継続投与期における、転倒発作頻度がパート 1 ベースラインから増加した又は変化がなかった（すなわち、0%以下の減少）被験者の割合、転倒発作頻度がパート 1 ベースラインから 0%超、25%以上、50%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）被験者の割合を表 5-2 に示した。

パート 1 での結果と同様に、非盲検継続投与期の全期間［パート 2 の Month 1～EOS（Day 1～EOS）］でも、非盲検継続 mITT 集団の 31.1%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～EOS 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（31.7%）であった。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、非盲検継続投与期の全期間で 11.6%、パート 2 の Month 2～EOS で 12.5%であった。重要な点として、転倒発作頻度がほぼ完全に消失した被験者数は、非盲検継続投与期の全期間では 3 例（1.2%）であったが、パート 2 の Month 2～EOS では 7 例（2.9%）に増加した（表 5-2）。

表 5-2　転倒発作頻度（28 日あたり）がパート 1 ベースラインから減少した被験者の割合（ZX008-1601 試験パート 2 コホート A – 非盲検継続 mITT 集団）

Distribution of Percentage Reduction from Baseline in Seizure Frequency	Overall (N=241)
Endpoint 1: Day 1-EOS	
n	241
Worsening or No Change (≤ 0% Reduction), n (%)	79 (32.8%)
95% CI [a]	(26.9%, 39.1%)
> 0%, n (%)	162 (67.2%)
95% CI [a]	(60.9%, 73.1%)
≥ 25%, n (%)	132 (54.8%)
95% CI [a]	(48.3%, 61.2%)
≥ 50%, n (%)	75 (31.1%)
95% CI [a]	(25.3%, 37.4%)
≥ 75%, n (%)	28 (11.6%)
95% CI [a]	(7.9%, 16.4%)
100%, n (%)	2 (0.8%)
95% CI [a]	(0.1%, 3.0%)
Near Seizure-free (0 or 1 Observed Seizures), n (%)	3 (1.2%)
95% CI [a]	(0.3%, 3.6%)
Endpoint 2: Month 2-EOS	
n	240
Worsening or No Change (≤ 0% Reduction), n (%)	74 (30.8%)
95% CI [a]	(25.1%, 37.1%)
> 0%, n (%)	166 (69.2%)
95% CI [a]	(62.9%, 74.9%)
≥ 25%, n (%)	133 (55.4%)
95% CI [a]	(48.9%, 61.8%)
≥ 50%, n (%)	76 (31.7%)
95% CI [a]	(25.8%, 38.0%)
≥ 75%, n (%)	30 (12.5%)
95% CI [a]	(8.6%, 17.4%)
100%, n (%)	2 (0.8%)
95% CI [a]	(0.1%, 3.0%)
Near Seizure-free (0 or 1 Observed Seizures), n (%)	7 (2.9%)
95% CI [a]	(1.2%, 5.9%)

CI = confidence interval; mITT = Modified Intent-to-Treat; OLE = Open-Label Extension
[a] Exact Clopper-Pearson confidence interval.
Note: The seizure types included in the count are: atonic, tonic, tonic/atonic, generalized tonic-clonic, and secondarily generalized tonic-clonic seizures resulting in drops.
Source: 1601 Part 2 Cohort A CSR Table 14.2.1.12.1.1.1

非盲検継続 mITT 集団を対象として転倒発作の無発作日数（28 日あたり）を解析した結果、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 のいずれの期間でも、転倒発作の無発作日数のパート 1 ベースラインからの変化（増加）率（中央値）は統計学的に有意であった（いずれの期間でも p<0.0001）。パート 1 ベースラインの転倒発作の無発作日数（28 日あたり）（中央値）は、4.0 日（範囲：0～26.0 日）であった。転倒発作の無発作日数（28 日あたり）のパート 1 ベースラインからの変化率及び絶対変化量（中央値）は、非盲検継続投与期の全期間でそれぞれ 44.6%及び 2.03 日（範囲：−23.0～27.8 日）、パート 2 の Month 2～EOS でそれぞれ 48.7%及び 2.02 日（範囲：−23.0～27.9 日）であった。ZX008 の平均 1 日用量別の解析では、転倒発作の無発作日数のパート 1 ベースラインからの変化（増加）率（中央値）は ZX008 の平均 1 日用量が高いほど大きく、用量反応性が認められた［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR Table 14.2.5.3.1］。

5.1.1.2 ZX008-1601 試験パート 2 コホート B

非盲検継続 mITT 集団を対象として、転倒発作頻度に関連する主要な評価項目を解析した結果を表 5-3 に示した。

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。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）（表 5-3）。

図 5-2 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、Month 12 まで継続した。

表 5-3 28 日あたりの転倒発作回数（転倒発作頻度）のパート 1 ベースラインからの変化率（ZX008-1601 試験パート 2 コホート B－非盲検継続 mITT 集団）

	ZX008 Mean Daily Dose (mg/kg/day) [a]			Any ZX008 OLE Dose (N=32)
	0 - < 0.4 (N=17)	0.4 - < 0.6 (N=13)	≥ 0.6 (N=2)	
Part 1 Baseline [b]				
n	17	13	2	32
Mean	77.65	70.14	72.50	74.27
SD	88.586	70.862	17.678	77.574
Median	51.00	56.00	72.50	52.50
Min	11.0	11.0	60.0	11.0
Max	337.0	285.0	85.0	337.0
Part 2, Day 1 to Month 12				
n	17	13	2	32

	ZX008 Mean Daily Dose (mg/kg/day) [a]			Any ZX008 OLE Dose (N=32)
	0 - < 0.4 (N=17)	0.4 - < 0.6 (N=13)	≥ 0.6 (N=2)	
Mean	51.17	35.75	34.52	43.86
SD	66.244	28.802	16.590	51.549
Median	40.52	38.97	34.52	40.17
Min	0.2	1.6	22.8	0.2
Max	277.8	90.7	46.3	277.8
Part 2, Day 1 to Month 12: % Change from Part 1 Baseline				
n	17	13	2	32
Mean	−35.50	−36.39	−48.05	−36.65
SD	48.583	45.882	35.549	45.640
Median	−41.24	−50.30	−48.05	−43.25
Min	−99.0	−95.1	−73.2	−99.0
Max	64.2	50.9	−22.9	64.2
p-value [c]	0.0093	0.0171	0.5000	<0.0001
Part 2, Month 2 to Month 12				
n	17	13	2	32
Mean	52.96	34.92	30.99	44.26
SD	66.511	29.543	13.466	52.119
Median	40.05	34.70	30.99	38.65
Min	0.3	0.8	21.5	0.3
Max	255.5	91.6	40.5	255.5
Part 2, Month 2 to Month 12: % Change from Part 1 Baseline				
n	17	13	2	32
Mean	−35.45	−37.64	−53.61	−37.47
SD	48.576	46.860	29.884	45.998
Median	−44.80	−51.00	−53.61	−45.37
Min	−98.9	−97.6	−74.7	−98.9
Max	66.9	47.4	−32.5	66.9
p-value [c]	0.0110	0.0134	0.5000	<0.0001

Max = maximum, Min = minimum; mITT = Modified Intent-to-Treat; OLE = Open-Label Extension; SD = standard deviation

[a] The mean daily dose is calculated over the complete treatment duration in Part 2, using the sum of doses in mg/kg on each day and dividing by the duration of treatment in Part 2.

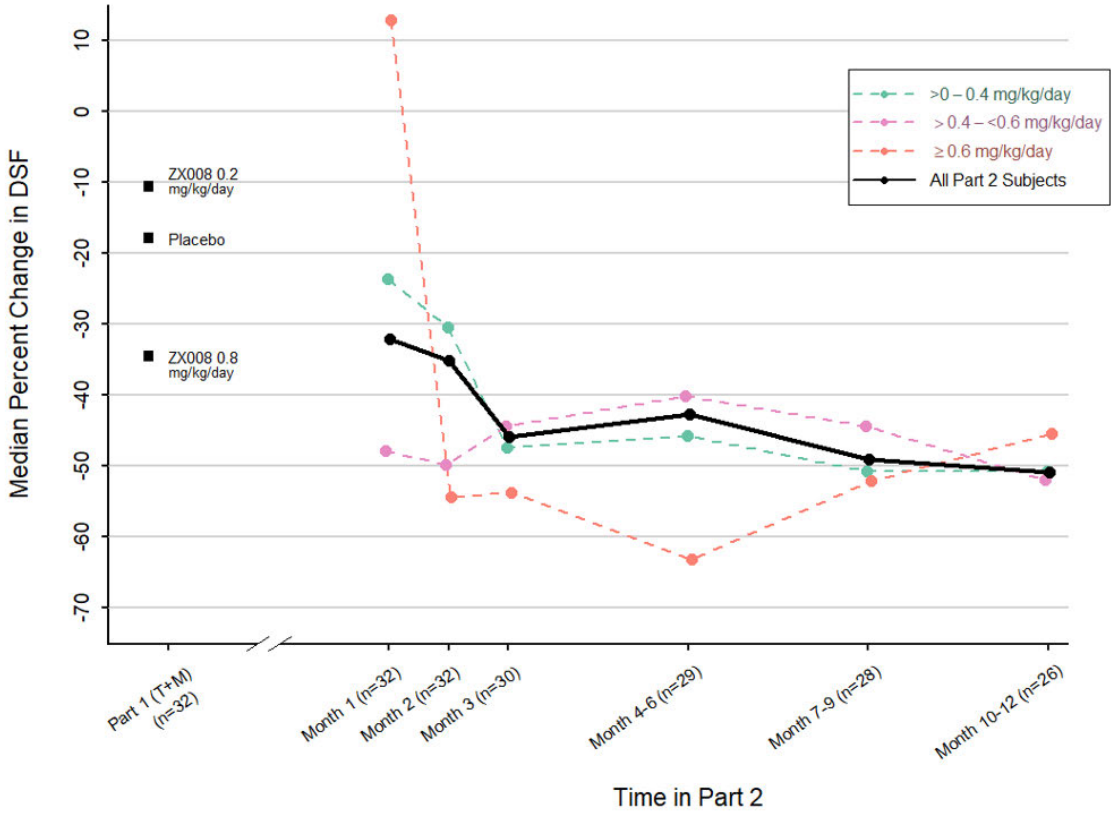
[b] Part 1 Baseline = Baseline = 28 days prior to double-blind treatment in Part 1.

[c] P-value is from a Wilcoxon signed-rank test that the median % change from Baseline is significantly different from 0.

Note: The seizure types included in the count are: atonic, tonic, tonic/atonic, generalized tonic-clonic, and secondarily generalized tonic-clonic seizures resulting in drops.

Source: 1601 Part 2 Cohort B CSR Table 14.2.1.11.1.2.2

図 5-2 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）



DSF = drop seizure frequency per 28 days; mITT = Modified Intent-to-Treat; OLE = Open-Label Extension
Source: 1601 Part 2 Cohort B CSR Figure 1

パート 1 の投与群別の解析では、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）］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、パート 1 でプラセボ群、ZX008 0.2mg/kg/日群、及び ZX008 0.8mg/kg/日群に無作為に割り付けられた被験者でそれぞれ−50.30%、−14.48%、及び−66.26%であった。パート 1 でプラセボ群及び ZX008 0.8mg/kg/日群に無作為に割り付けられた被験者の変化（減少）率（中央値）は統計学的に有意であったが（プラセボ群：p=0.0322、ZX008 0.8mg/kg/日群：p=0.0098）、ZX008 0.2mg/kg/日群の変化（減少）率は統計学的に有意ではなかった（p=0.1602）。重要な点として、パート 1 でプラセボを投与された被験者では、パート 2 の非盲検継続投与期で ZX008 に対する反応が速やかに認められ、転倒発作頻度のパート 1 ベースラインからの減少率は、パート 1 で ZX008 を投与された被験者と同程度であった［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）CSR Table 14.2.1.11.1.2.1］。

パート 1 の年齢区分別の解析では、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）］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、小児（2～18 歳未満、n=16）で−57.88%（p=0.0042）、成人（18～35 歳、n=16）で−37.94%（p=0.0250）であり、両年齢区分で統計学的に有意であった。また、パート 2 の Month 2～Month 12 でも、小児（n=16）で−50.26%（p=0.0027）、成人（n=16）で−40.10%（p=0.0214）であり、両年齢区分で統計学的に有意であった［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）CSR Table 14.2.1.11.1.2.3］。

更に、小児の年齢区分（2～18 歳未満）に該当する被験者を 2～6 歳未満（n=1）、6～12 歳未満（n=5）、12～18 歳未満（n=10）に分類して解析した。小児の各年齢区分で結果にばらつきがあったが、すべての小児の年齢区分で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）がマイナスの値であった。パート 2 の非盲検継続投与期では、年齢と転倒発作頻度の減少に明確な関連性は認められなかった［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）CSR Table 14.2.1.11.1.2.3］。

また、パート 1 の体重区分別の解析も実施した。概して、ZX008 の 1 日用量（mg）は体重 37.5kg 未満と比較して体重 37.5kg 以上で高くなり、この傾向は、非盲検継続投与期の最初の 1 ヵ月後から ZX008 の用量を 0.2mg/kg/日から増量できるため、非盲検継続投与期の 2 ヵ月目からより顕著となる。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、体重 37.5kg 未満（n=10）で−52.65%（p=0.1309）、体重 37.5kg 以上（n=22）で−37.94%（p=0.0001）であり、両体重区分で減少率が大きかった［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）CSR Table 14.2.1.11.1.2.4］。

非盲検継続 mITT 集団を対象として、非盲検継続投与期における、転倒発作頻度がパート 1 ベースラインから増加した又は変化がなかった（すなわち、0%以下の減少）被験者の割合、転倒発作頻度がパート 1 ベースラインから 0%超、25%以上、50%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）被験者の割合を表 5-4 に示した。

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）］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（表 5-4）。

表 5-4　転倒発作頻度（28 日あたり）がパート 1 ベースラインから減少した被験者の割合（ZX008-1601 試験パート 2 コホート B – 非盲検継続 mITT 集団）

Distribution of Percentage Reduction from Part 1 Baseline in Seizure Frequency	**Overall (N=32)**
Endpoint 1: Day 1-Month 12	
n	32
Worsening or No Change (≤ 0% Reduction), n (%)	6 (18.8%)
95% CI [a]	(7.2%, 36.4%)
> 0%, n (%)	26 (81.3%)
95% CI [a]	(63.6%, 92.8%)
≥ 25%, n (%)	20 (62.5%)
95% CI [a]	(43.7%, 78.9%)
≥ 50%, n (%)	15 (46.9%)
95% CI [a]	(29.1%, 65.3%)
≥ 75%, n (%)	7 (21.9%)
95% CI [a]	(9.3%, 40.0%)
100%, n (%)	0
95% CI [a]	(0.0%, 10.9%)
Near Seizure-free (0 or 1 Observed Seizures), n (%)	0
95% CI [a]	(0.0%, 10.9%)
Endpoint 2: Month 2-Month 12	
n	32
Worsening or No Change (≤ 0% Reduction), n (%)	5 (15.6%)
95% CI [a]	(5.3%, 32.8%)
> 0%, n (%)	27 (84.4%)
95% CI [a]	(67.2%, 94.7%)
≥ 25%, n (%)	21 (65.6%)
95% CI [a]	(46.8%, 81.4%)
≥ 50%, n (%)	14 (43.8%)
95% CI [a]	(26.4%, 62.3%)
≥ 75%, n (%)	7 (21.9%)
95% CI [a]	(9.3%, 40.0%)
100%, n (%)	0
95% CI [a]	(0.0%, 10.9%)
Near Seizure-free (0 or 1 Observed Seizures), n (%)	0
95% CI [a]	(0.0%, 10.9%)

CI = confidence interval; mITT = Modified Intent-to-Treat; OLE = Open-Label Extension
[a] Exact Clopper-Pearson confidence interval.
Note: The seizure types included in the count are atonic, tonic, tonic/atonic, generalized tonic-clonic, and secondarily generalized tonic-clonic seizures resulting in drops.
Source: 1601 Part 2 Cohort B CSR Table 14.2.1.12.1.2.1

非盲検継続 mITT 集団を対象として転倒発作の無発作日数（28 日あたり）を解析した結果、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）］で転倒発作の無発作日数のパート 1 ベースラインからの変化（増加）率（中央値）は統計学的に有意であ

った（p=0.0001）。パート 1 ベースライン期における転倒発作の無発作日数（28 日あたり）の絶対変化量（中央値）は、4 日（範囲：0～24.0 日）であった。転倒発作の無発作日数（28 日あたり）のパート 1 ベースラインからの変化率及び絶対変化量（中央値）は、非盲検継続投与期の最初の 12 ヵ月間でそれぞれ 41.05%及び 4.24 日（範囲：−3.6～24.5 日）であった。パート 2 の Month 2～Month 12 でも同様の結果が得られ（p=0.0032）、転倒発作の無発作日数（28 日あたり）のパート 1 ベースラインからの変化率及び絶対変化量（中央値）は、それぞれ 32.26%及び 4.29 日（範囲：−3.8～24.4 日）であった［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）CSR Table 14.2.5.3.2］。

5.1.2 転倒を伴う典型的な発作頻度の変化率

5.1.2.1 ZX008-1601 試験パート 2 コホート A

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 のいずれの期間でも、非盲検継続 mITT 集団を対象とした、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（減少）率（中央値）は統計学的に有意であった（いずれの期間でも p<0.0001）。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全期間で−27.4%、パート 2 の Month 2～EOS で−28.3%であった。ZX008 の平均 1 日用量別の解析では、非盲検継続投与期の全期間及びパート 2 の Month 2～EOS 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、0<～0.4mg/kg/日未満と比較して、0.4～0.6mg/kg/日未満及び 0.6mg/kg/日以上で大きかった（表 5-5）。

図 5-3 に示し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）の結果から分かるように、転倒を伴う典型的な発作頻度の減少は、Month 1 までに認められ、Month 15 まで継続した。

表 5-5　28 日あたりの転倒を伴う典型的な発作回数（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
（ZX008-1601 試験パート 2 コホート A－ 非盲検継続 mITT 集団）

	ZX008 Mean Daily Dose (mg/kg/day) [a]			Any ZX008 OLE Dose (N=241)
	> 0 - < 0.4 (N=68)	0.4 - < 0.6 (N=113)	≥ 0.6 (N=60)	
Part 1 Baseline [b]				
n	68	113	60	241
Mean	164.62	200.08	225.71	196.46
SD	374.299	377.274	333.115	365.131
Median	65.50	75.00	101.00	78.00
Min	13.0	4.1	4.0	4.0
Max	2943.0	2289.0	1680.0	2943.0
Part 2, Day 1-EOS				
n	68	113	60	241
Mean	269.40	161.57	172.44	194.70
SD	1076.535	350.613	323.604	639.427
Median	58.56	44.48	60.50	54.23
Min	0.0	0.1	3.4	0.0
Max	8828.0	2108.0	1941.3	8828.0
Part 2, Day 1-EOS: Change from Part 1 Baseline				
n	68	113	60	241
Mean	104.78	−38.52	−53.27	−1.76
SD	1037.065	304.018	149.787	594.482
Median	−7.28	−14.09	−36.66	−17.60
Min	−1833.9	−1599.4	−809.6	−1833.9
Max	8272.0	1564.6	335.2	8272.0
Part 2, Day 1-EOS: % Change from Part 1 Baseline				
n	68	113	60	241
Mean	56.46	−10.02	−14.08	7.73
SD	370.142	79.906	90.736	210.216
Median	−17.31	−31.34	−33.12	−27.43
Min	−100.0	−99.5	−94.0	−100.0
Max	2625.3	402.3	351.5	2625.3
p-value [c]	0.2613	0.0012	<0.0001	<0.0001
Part 2, Month 2-EOS				
n	67	113	60	240
Mean	297.56	159.48	171.57	201.05

	ZX008 Mean Daily Dose (mg/kg/day) [a]			Any ZX008 OLE Dose (N=241)
	> 0 - < 0.4 (N=68)	0.4 - < 0.6 (N=113)	≥ 0.6 (N=60)	
SD	1168.596	358.513	331.656	684.214
Median	59.54	43.26	60.65	54.53
Min	0.0	0.1	2.5	0.0
Max	9490.1	2152.8	1958.3	9490.1
Part 2, Month 2-EOS: Change from Part 1 Baseline				
n	67	113	60	240
Mean	130.98	−40.61	−54.15	3.91
SD	1127.940	329.782	155.125	643.853
Median	−13.00	−17.31	−35.57	−19.01
Min	−1822.9	−1839.2	−813.8	−1839.2
Max	8934.1	1763.9	364.4	8934.1
Part 2, Month 2-EOS: % Change from Part 1 Baseline				
n	67	113	60	240
Mean	114.82	−11.05	−14.33	23.27
SD	783.005	83.711	95.542	422.026
Median	−20.06	−34.65	−34.31	−28.28
Min	−100.0	−99.7	−94.7	−100.0
Max	6200.0	453.6	372.4	6200.0
p-value [c]	0.3927	0.0002	<0.0001	<0.0001

Max = maximum; Min = minimum; mITT = Modified Intent-to-Treat; OLE = Open-Label Extension; SD = standard deviation

[a] The mean daily dose is calculated over the complete treatment duration in Part 2, using the sum of doses in mg/kg on each day and dividing by the duration of treatment in Part 2.

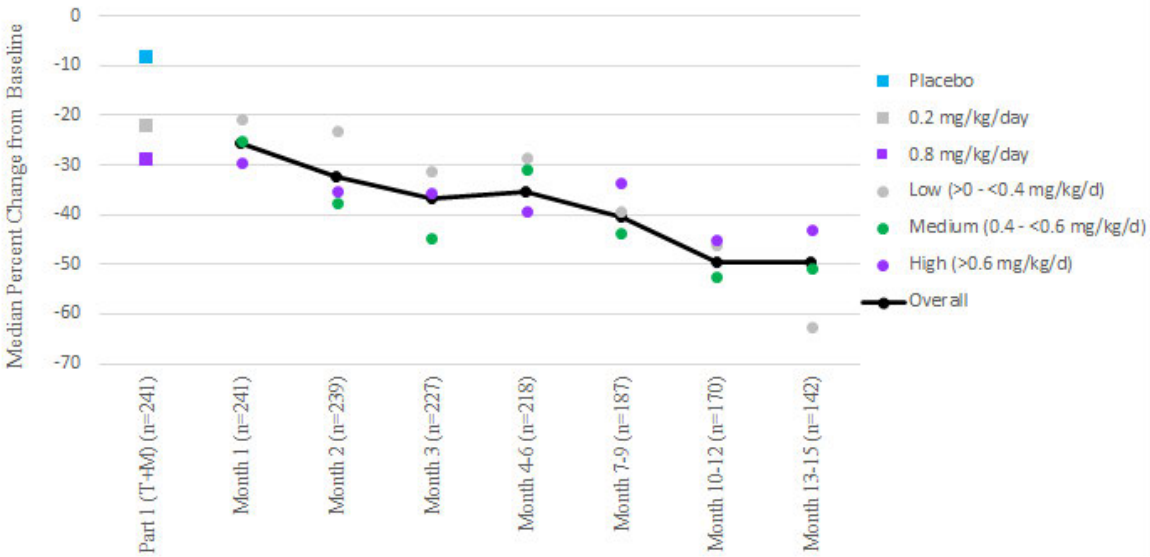
[b] Part 1 Baseline = Baseline = 28 days prior to double-blind treatment in Part 1.

[c] P-value is from a Wilcoxon signed-rank test that the median % change from Baseline is significantly different from 0.

Notes: Seizures that typically result in drops include all: generalized tonic-clonic seizures, secondarily generalized tonic-clonic, tonic seizures, atonic seizures, and tonic/atonic seizures, whether confirmed by the Epilepsy Study Consortium (ESC) or not.

Source: 1601 Part 2 Cohort A CSR Table 18

図 5-3　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 2

パート 1 の投与群別の解析では、非盲検継続投与期の全期間［パート 2 の Month 1～EOS（Day 1～EOS）］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率（中央値）は、パート 1 でプラセボ群、ZX008 0.2mg/kg/日群、及び ZX008 0.8mg/kg/日群に無作為に割り付けられた被験者でそれぞれ−27.9%、−22.2%、及び−29.1%であった。パート 1 でプラセボ群及び ZX008 0.8mg/kg/日群に無作為に割り付けられた被験者の変化（減少）率（中央値）は統計学的に有意であったが（いずれの投与群でも p=0.0003）、ZX008 0.2mg/kg/日群の変化（減少）率は統計学的に有意ではなかった（p=0.1795）［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR Table 14.2.4.1.6.1.1.1］。

パート 1 の年齢区分別の解析では、非盲検継続投与期の全期間［パート 2 の Month 1～EOS（Day 1～EOS）］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率（中央値）は、小児（2～18 歳未満、n=171）で−24.2%（p=0.0033）、成人（18～35 歳、n=70）で−37.6%（p<0.0001）であり、両年齢区分で統計学的に有意であった。また、パート 2 の Month 2～EOS でも、小児（n=170）で−25.2%（p<0.0008）、成人（n=70）で−38.4%（p<0.0001）であり、両年齢区分で統計学的に有意であった。小児の年齢区分別（2～6 歳未満、6～12 歳未満、12～18 歳未満）の解析では、小児の各年齢区分で結果にばらつきがあったが、すべての小児の年齢区分で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）がマイナスの値であった。年齢と転倒を伴う典型的な発作頻度の減少に明確な関連性は認められなかった［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR Table 19］。

非盲検継続 mITT 集団を対象として、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がパート 1 ベースラインから増加した又は変化がなかった（すなわち、0%以下の減少）被験者の割合、転倒を伴う典型的な発作頻度がパート 1 ベースラインから 0%超、25%以上、50%以上、75%以上、及び 100%減少した被験者の割合、並びに転倒を伴う典型的な発作が「ほぼ完全に消失した」（すなわち、発作回数 0～1 回）被験者の割合を表 5-6 に示した。

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 のいずれの期間でも、非盲検継続 mITT 集団の約 1/3（非盲検継続投与期の全期間 29.5%、パート 2 の Month 2～EOS 29.6%）の被験者で、転倒を伴う典型的な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。転倒を伴う典型的な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は、非盲検継続投与期の全期間で 11.2%、パート 2 の Month 2～EOS で 12.5%であった。重要な点として、非盲検継続投与期の全期間では 3 例（1.2%）で転倒を伴う典型的な発作頻度がほぼ完全に消失したが、パート 2 の Month 2～EOS では、転倒を伴う典型的な発作頻度がほぼ完全に消失した被験者数が 6 例（2.5%）に増加した（表 5-6）。

表 5-6　転倒を伴う典型的な発作頻度（28 日あたり）がパート 1 ベースラインから減少した被験者の割合（ZX008-1601 試験パート 2 コホート A－ 非盲検継続 mITT 集団）

Distribution of Percentage Reduction from Baseline in Seizure Frequency	**Overall (N=241)**
Day 1-EOS	
n	241
Worsening or No Change (≤ 0% Reduction), n (%)	78 (32.4%)
95% CI	(26.5%, 38.7%)
> 0%, n (%)	163 (67.6%)
95% CI	(61.3%, 73.5%)
≥ 25%, n (%)	128 (53.1%)
95% CI	(46.6%, 59.5%)
≥ 50%, n (%)	71 (29.5%)
95% CI	(23.8%, 35.7%)
≥ 75%, n (%)	27 (11.2%)
95% CI	(7.5%, 15.9%)
100%, n (%)	2 (0.8%)
95% CI	(0.1%, 3.0%)
Near Seizure-free (0 or 1 Observed Seizures), n (%)	3 (1.2%)
95% CI	(0.3%, 3.6%)
Month 2-EOS	
n	240
Worsening or No Change (≤ 0% Reduction), n (%)	73 (30.4%)
95% CI	(24.7%, 36.7%)
> 0%, n (%)	167 (69.6%)
95% CI	(63.3%, 75.3%)
≥ 25%, n (%)	130 (54.2%)
95% CI	(47.6%, 60.6%)
≥ 50%, n (%)	71 (29.6%)

Distribution of Percentage Reduction from Baseline in Seizure Frequency	**Overall (N=241)**
95% CI	(23.9%, 35.8%)
≥ 75%, n (%)	30 (12.5%)
95% CI	(8.6%, 17.4%)
100%, n (%)	2 (0.8%)
95% CI	(0.1%, 3.0%)
Near seizure-free (0 or 1 Observed Seizures), n (%)	6 (2.5%)
95% Confidence Interval	(0.9%, 5.4%)

CI = confidence interval; mITT = Modified Intent-to-Treat; OLE = Open-Label Extension
Note: Seizures that typically result in drops include all: generalized tonic-clonic seizures, secondarily generalized tonic-clonic seizures, tonic seizures, atonic seizures, and tonic/atonic seizures, whether confirmed by the Epilepsy Study Consortium (ESC) or not.
Note: 95% confidence intervals represent Exact Clopper-Pearson confidence intervals.
Source: 1601 Part 2 Cohort A CSR Table 20

非盲検継続 mITT 集団を対象として転倒を伴う典型的な発作の無発作日数（28 日あたり）を解析した結果、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 のいずれの期間でも、転倒を伴う典型的な発作の無発作日数のパート 1 ベースラインからの変化（増加）率（中央値）は統計学的に有意であった（いずれの期間でも p<0.0001）。転倒を伴う典型的な発作の無発作日数（28 日あたり）のパート 1 ベースラインからの変化率及び絶対変化量（中央値）は、非盲検継続投与期の全期間でそれぞれ 41.6%及び 1.93 日（範囲：−23.0～27.5 日）、パート 2 の Month 2～EOS でそれぞれ 44.9%及び 1.57 日（範囲：−23.0～27.6 日）であった。ZX008 の平均 1 日用量別の解析では、転倒を伴う典型的な発作の無発作日数のパート 1 ベースラインからの変化（増加）率（中央値）は ZX008 の平均 1 日用量が高いほど大きかった［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR Table 14.2.5.4.1］。

非盲検継続投与期の全期間［パート 2 の Month 1～EOS（Day 1～EOS）］における転倒を伴う典型的な発作の発現間隔の最長期間のパート 1 ベースラインからの変化量（中央値）は 4.0 日（範囲：−10～360 日）であり、統計学的に有意であった（p<0.0001）［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR Table 14.2.6.6.1］。

5.1.2.2 ZX008-1601 試験パート 2 コホート B

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、非盲検継続 mITT 集団を対象とした、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（減少）率（中央値）は統計学的に有意であった（いずれの期間でも p<0.0001）。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%であった（表 5-7）。

図 5-4 に示した転倒を伴う典型的な発作頻度（中央値）の結果から分かるように、Month 1 までに認められた転倒を伴う典型的な発作頻度の減少［Month 1 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率（中央値）は−34.78%］は Month 12 まで継続した［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）CSR Table 14.2.4.1.6.1.2.2］。

表 5-7　28 日あたりの転倒を伴う典型的な発作回数（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
（ZX008-1601 試験パート 2 コホート B－ 非盲検継続 mITT 集団）

	ZX008 Mean Daily Dose (mg/kg/day) [a]			Any ZX008 OLE Dose (N=32)
	0 - < 0.4 (N=17)	0.4 - < 0.6 (N=13)	≥ 0.6 (N=2)	
Part 1 Baseline [b]				
n	17	13	2	32
Mean	78.06	70.68	76.50	74.96
SD	88.471	72.635	12.021	78.101
Median	52.00	56.00	76.50	54.50
Min	11.0	11.0	68.0	11.0
Max	337.0	292.0	85.0	337.0
Part 2, Day 1 to Month 12				
n	17	13	2	32
Mean	51.19	36.68	34.71	44.27
SD	66.249	28.773	16.866	51.490
Median	40.52	38.97	34.71	40.17
Min	0.2	3.6	22.8	0.2
Max	277.8	90.7	46.6	277.8
Part 2, Day 1 to Month 12: Change from Part 1 Baseline				
n	17	13	2	32
Mean	−26.87	−33.99	−41.79	−30.70
SD	56.805	66.912	28.887	58.703
Median	−11.57	−15.82	−41.79	−15.06
Min	−220.6	−240.5	−62.2	−240.5
Max	27.6	22.5	−21.4	27.6
Part 2, Day 1 to Month 12: % Change from Part 1 Baseline				
n	17	13	2	32
Mean	−35.92	−34.72	−52.30	−36.45
SD	48.682	45.740	29.542	45.595
Median	−42.30	−50.30	−52.30	−43.78
Min	−99.0	−88.8	−73.2	−99.0
Max	64.2	50.9	−31.4	64.2
p-value [c]	0.0079	0.0215	0.5000	<0.0001
Part 2, Month 2 to Month 12				
n	17	13	2	32
Mean	52.99	35.86	31.03	44.66
SD	66.517	29.307	13.526	52.004

	ZX008 Mean Daily Dose (mg/kg/day) [a]			Any ZX008 OLE Dose (N=32)
	0 - < 0.4 (N=17)	0.4 - < 0.6 (N=13)	≥ 0.6 (N=2)	
Median	40.05	39.12	31.03	39.58
Min	0.3	3.0	21.5	0.3
Max	255.5	91.6	40.6	255.5
Part 2, Month 2 to Month 12: Change from Part 1 Baseline				
n	17	13	2	32
Mean	−25.07	−34.82	−45.47	−30.30
SD	45.031	69.336	25.547	54.470
Median	−12.12	−16.30	−45.47	−15.09
Min	−166.9	−248.8	−63.5	−248.8
Max	28.8	27.6	−27.4	28.8
Part 2, Month 2 to Month 12: % Change from Part 1 Baseline				
n	17	13	2	32
Mean	−35.93	−35.83	−57.52	−37.24
SD	48.587	46.547	24.356	45.876
Median	−44.80	−51.00	−57.52	−45.37
Min	−98.9	−90.7	−74.7	−98.9
Max	66.9	47.4	−40.3	66.9
p-value [c]	0.0093	0.0134	0.5000	<0.0001

Max = maximum; Min = minimum; mITT = Modified Intent-to-Treat; OLE = Open-Label Extension; SD = standard deviation

[a] The mean daily dose is calculated over the complete treatment duration in Part 2, using the sum of doses in mg/kg on each day and dividing by the duration of treatment in Part 2.

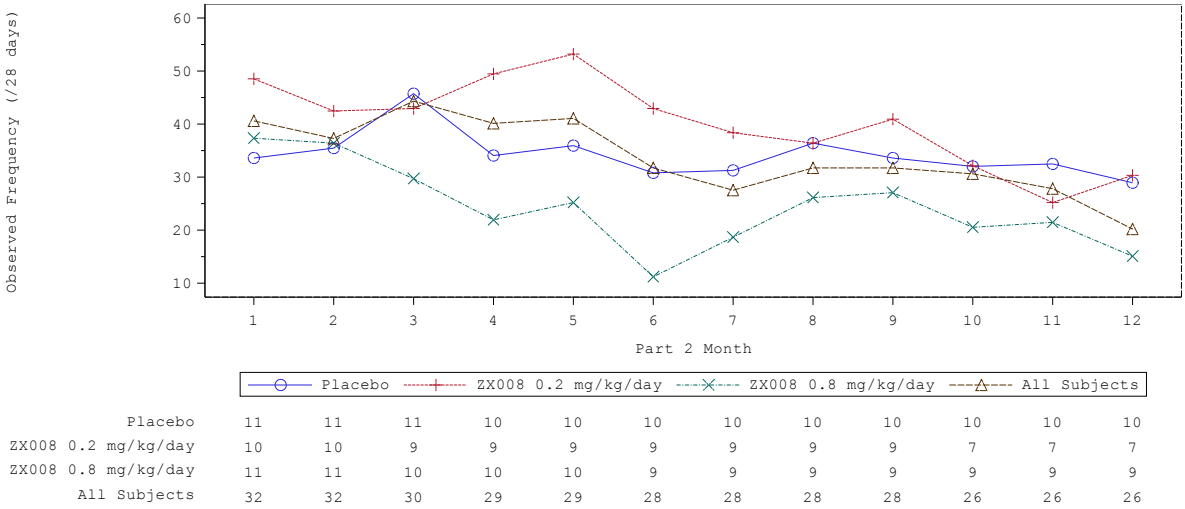
[b] Part 1 Baseline = Baseline = 28 days prior to double-blind treatment in Part 1.

[c] P-value is from a Wilcoxon signed-rank test that the median % change from Baseline is significantly different from 0.

Note: Seizures that typically result in drops include all: generalized tonic-clonic seizures, secondarily generalized tonic-clonic, tonic seizures, atonic seizures, and tonic/atonic seizures, whether confirmed by the Epilepsy Study Consortium or not.

Source: 1601 Part 2 Cohort B CSR Table 14.2.4.1.6.1.2.2

図 5-4 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（中央値）（ZX008-1601 試験パート 2 コホート B – 非盲検継続 mITT 集団）



Placebo	11	11	11	10	10	10	10	10	10	10	10	10
ZX008 0.2 mg/kg/day	10	10	9	9	9	9	9	9	9	7	7	7
ZX008 0.8 mg/kg/day	11	11	10	10	10	9	9	9	9	9	9	9
All Subjects	32	32	30	29	29	28	28	28	28	26	26	26

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

パート 1 の投与群別の解析では、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）］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、パート 1 でプラセボ群及び ZX008 0.8mg/kg/日群に無作為に割り付けられた被験者で統計学的に有意であったが［プラセボ群−50.30%（p=0.0322）、ZX008 0.8mg/kg/日群−66.26%（p=0.0098）］、ZX008 0.2mg/kg/日群に無作為に割り付けられた被験者では統計学的に有意ではなかった［−14.48%（p=0.2324）］。これらの結果は、パート 2 の Month 2～Month 12 でも同様であった［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）CSR Table 14.2.4.1.6.1.2.1］。

非盲検継続 mITT 集団を対象として、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がパート 1 ベースラインから増加した又は変化がなかった（すなわち、0%以下の減少）被験者の割合、転倒を伴う典型的な発作頻度がパート 1 ベースラインから 0%超、25%以上、50%以上、75%以上、及び 100%減少した被験者の割合、並びに転倒を伴う典型的な発作が「ほぼ完全に消失した」（すなわち、発作回数 0～1 回）被験者の割合は ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）CSR Table 14.2.4.1.7.1.2.1 に示した。これらの結果は、転倒発作頻度での結果と同様であった（表 5-4）。

5.1.3 転倒を伴わない発作頻度の変化率

5.1.3.1 ZX008-1601 試験パート 2 コホート A

転倒を伴わず、かつ、計数可能なすべての発作（以下、「転倒を伴わない発作」）頻度（28 日あたりの転倒を伴わない発作回数）のパート 1 ベースラインからの変化率をパート 2 の非盲検継続投与期で評価した。転倒を伴わない発作には、主要評価項目で定義した転倒発作の基準を満たさない、計数可能なすべての発作を含めた。転倒を伴わない発作には、間代発作、半側間代発作、明確な運動徴候を伴う焦点発作、明確な運動徴候を伴わない焦点発作、ミオクロニー発作、欠神発作、非定型欠伸発作、点頭てんかん、てんかん性スパズム、及び「その他の発作」、並びに ESC より

「転倒を伴わない発作」であると確定された各被験者の GTC、SGTC、強直発作、脱力発作、及び強直／脱力発作を含めた。本解析を実施することで、転倒発作頻度の減少が転倒を伴わない発作頻度の増加に関連している可能性を評価することが可能であった。

非盲検継続 mITT 集団を対象とした、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、非盲検継続投与期の全期間［パート 2 の Month 1～EOS（Day 1～EOS）］で−45.89%（p=0.0038）、パート 2 の Month 2～EOS で−48.67%（p=0.0053）であり、いずれの期間でも、統計学的に有意であった［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR Table 21］。

概して、パート 1 の投与群別の解析では、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）率は、パート 1 でプラセボ群、ZX008 0.2mg/kg/日群、及び ZX008 0.8mg/kg/日群に無作為に割り付けられた被験者で同程度であった［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR Table 14.2.4.5.6.1.1.1］。

パート 2 の非盲検継続投与期では、年齢と転倒を伴わない発作頻度の減少に明確な関連性は認められなかった［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR Table 14.2.4.5.6.1.1.3］。

非盲検継続投与期の全期間［パート 2 の Month 1～EOS（Day 1～EOS）］では、非盲検継続 mITT 集団の 41.1%の被験者で、転倒を伴わない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～EOS でも、転倒を伴わない発作頻度がパート 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（43.3%）であった。重要な点として、非盲検継続 mITT 集団の約 1/4 の被験者（非盲検継続投与期の全期間 24.5%、パート 2 の Month 2～EOS 26.7%）で、転倒を伴わない発作頻度に大幅な減少（パート 1 ベースラインから 75%以上の減少）が認められた。また、転倒を伴わない発作頻度がほぼ完全に消失した被験者は、非盲検継続投与期の全期間で 17 例（7.1%）、パート 2 の Month 2～EOS で 18 例（7.5%）であった［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR Table 23］。

5.1.3.2 ZX008-1601 試験パート 2 コホート B

転倒を伴わず、かつ、計数可能なすべての発作（以下、「転倒を伴わない発作」）頻度（28 日あたりの転倒を伴わない発作回数）のパート 1 ベースラインからの変化率をパート 2 の非盲検継続投与期の最初の 12 ヵ月間で評価した。転倒を伴わない発作には、間代発作、半側間代発作、明確な運動徴候を伴う焦点発作、明確な運動徴候を伴わない焦点発作、ミオクロニー発作、欠神発作、非定型欠伸発作、点頭てんかん、てんかん性スパズム、及び「その他の発作」、並びに ESC より「転倒を伴わない発作」であると確定された各被験者の GTC、SGTC、強直発作、脱力発作、及び強直／脱力発作を含めた。

非盲検継続 mITT 集団を対象とした、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、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−11.19%（p=0.9765）、パート 2 の Month 2～Month 12 で−9.19%（p=0.9297）であり、いずれの期間でも、統計学的に有意ではなかった［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）CSR Table 14.2.4.5.6.1.2］。

パート 1 の投与群別の解析では、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）］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、パート 1 でプラセボ群、ZX008 0.2mg/kg/日群、及び ZX008 0.8mg/kg/日群に無作為に割り付けられた被験者で、それぞれ−41.80%、2.90%、及び−14.36%であ

り、いずれも統計学的に有意ではなかった［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）CSR Table 14.2.4.5.6.1.2］。

非盲検継続投与期では、年齢と転倒を伴わない発作頻度の減少に明確な関連性は認められなかった［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）CSR Table 14.2.4.5.6.1.4］。

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、非盲検継続 mITT 集団の 21.9%の被験者で、転倒を伴わない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。重要な点として、いずれの期間でも、非盲検継続 mITT 集団の 2 例（6.3%）で、転倒を伴わない発作頻度に大幅な減少（パート 1 ベースラインから 75%以上の減少）が認められた［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）CSR Table 14.2.4.5.7.1.2］。

5.1.4 発作に関する探索的な評価項目

5.1.4.1 てんかん重積状態の発現頻度

5.1.4.1.1 ZX008-1601 試験パート 2 コホート A

探索的な評価項目として、非盲検継続 mITT 集団を対象に、てんかん重積状態の発現頻度を解析した。てんかん重積状態の定義（有害事象として定義、持続時間が 10 分超の発作として定義、及びこれら 2 つの定義からなる複合定義）に関わらず、また、被験者レベルでの評価又はてんかん重積状態が報告された日数（28 日あたりの日数で標準化）に基づく評価に関わらず、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［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR Table 26］。

複合定義を用いた ZX008 の平均 1 日用量別の解析では、パート 2 の非盲検継続投与期で 1 エピソード以上のてんかん重積状態を発現した被験者の割合は、0<～0.4mg/kg/日未満ではパート 1 ベースラインと同程度であったが、0.4～0.6mg/kg/日未満及び 0.6mg/kg/日以上ではパート 1 ベースラインと比較して約 20%高かった。この結果は、平均 1 日用量がより高かった部分集団（0.4～0.6mg/kg/日未満及び 0.6mg/kg/日以上）と比較して、0<～0.4mg/kg/日未満では ZX008 の曝露期間（平均値）が短かった（すなわち、治療期間が長い被験者ほど、治験期間中に 1 エピソード以上のてんかん重積状態を発現する可能性が高かった）ことに起因する可能性が高い。又は、この結果は、非盲検継続投与期の投与方法に起因する結果である可能性もある、すなわち、すべての被験者が非盲検継続投与期を ZX008 0.2mg/kg/日投与で開始し、必要時にのみ増量が行われたが、増量が必要でなかった被験者では、てんかん重積状態を発現する可能性が低かった。前者は、パート 2 の非盲検継続投与期におけるてんかん重積状態のエピソード数［28 日あたり（平均値）］のパート 1 ベースラインからの変化量が 0<～0.4mg/kg/日未満（2.0 日の増加）と比較して 0.6mg/kg/日以上（0.9 日の増加）で若干小さかった結果から裏付けられる［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR Table 26］。

パート 1 の年齢区分別にパート 2 の非盲検継続投与期でてんかん重積状態の発現頻度を解析した結果も全体集団での結果と同様であり、パート 1 の年齢区分間で注目すべき違いは認められなかった［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR Table 27］。

事後感度分析を実施して、てんかん重積状態の発現頻度を探索的に解析した。本解析では、ILAE により公式に認められている、てんかん重積状態の発作型（GTC、SGTC、明確な運動徴候を伴う焦点発作、明確な運動徴候を伴わない焦点発作、欠神発作／非定型欠伸発作を含む）で、持

続時間が 10 分超の発作をてんかん重積状態として特定した。更に、本定義に該当するてんかん重積状態のサブセットを緊急性の高さ別［必要としたレスキュー薬の薬剤数（0、1、>1）］に評価した。本解析でも、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、てんかん重積状態の定義に関わらない結果が得られた［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR Table 14.2.8.4.1］。

5.1.4.1.2 ZX008-1601 試験パート 2 コホート B

探索的な評価項目として、非盲検継続 mITT 集団を対象に、てんかん重積状態の発現頻度を解析した。てんかん重積状態の定義（有害事象として定義、持続時間が 10 分超の発作として定義、及びこれら 2 つの定義からなる複合定義）に関わらず、また、被験者レベルでの評価又はてんかん重積状態が報告された日数（28 日あたりの日数で標準化）に基づく評価に関わらず、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［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）CSR Table 14.2.8.3.2］。

電子日誌からのデータのみ（すなわち、「持続時間が 10 分超の発作」の定義）を用いて、てんかん重積状態を評価した。パート 1 ベースライン期では、9 例（28.1%）が 1 エピソード以上のてんかん重積状態を発現した。てんかん重積状態のエピソード数（28 日あたり）の平均値±標準偏差は、2.92 ± 8.209 回（範囲：0～30.6 回）であった。パート 2 の非盲検継続投与期では、18 例（56.3%）が 1 エピソード以上のてんかん重積状態を発現した。てんかん重積状態のエピソード数（28 日あたり）の平均値±標準偏差は、2.01 ± 5.862 回（範囲：0～28.2 回）であった。パート 2 の非盲検継続投与期での観察期間は 1 年間であり、パート 1 ベースライン期の 4 週間と比較して大幅に長かった。このため、非盲検継続投与期でてんかん重積状態を発現した被験者の例数が増加したのは、観察期間に起因する可能性が高い。複合定義（すなわち、「有害事象」の定義と「持続時間が 10 分超の発作」の定義からなる）を用いて、てんかん重積状態を評価した結果は、パート 2 の非盲検継続投与期でてんかん重積状態の有害事象が報告されなかったため、「持続時間が 10 分超の発作」の定義を用いた結果と同一であった［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）CSR Table 14.2.8.3.2］。

ZX008 の平均 1 日用量別の解析では、パート 1 ベースライン期及びパート 2 の非盲検継続投与期のいずれでも、てんかん重積状態のエピソード数（28 日あたり）に平均 1 日用量群（0<～0.4mg/kg/日未満、0.4～0.6mg/kg/日未満、及び 0.6mg/kg/日以上）間で多少のばらつきが認められた［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）CSR Table 14.2.8.3.2］。

電子日誌からのデータを用いて、てんかん重積状態の感度分析を実施した。本解析では、ILAE により公式に認められている、てんかん重積状態の発作型（GTC、SGTC、明確な運動徴候を伴う焦点発作、明確な運動徴候を伴わない焦点発作、欠神発作／非定型欠伸発作を含む）で、持続時間が 10 分超の発作をてんかん重積状態として特定した。パート 1 ベースライン期では、本定義に該当する 1 エピソード以上のてんかん重積状態が特定された被験者は 4 例（12.5%）であり、てんかん重積状態のエピソード数（28 日あたり）の平均値±標準偏差は、1.79 ± 6.425 回（範囲：0～28.0 回）であった。パート 2 の非盲検継続投与期では、本定義に該当する 1 エピソード以上のてんかん重積状態が特定された被験者は 7 例（21.9%）であり、てんかん重積状態のエピソード数（28 日あたり）の平均値±標準偏差は、1.54 ± 5.739 回（範囲：0～28.2 回）であった［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）CSR Table 14.2.8.4.2］。また、本定義に該当するてんかん重積状態のサブセットを緊急性の高さ別［必要としたレスキュー薬の薬剤数（0、1、>1）］に評価する感度分析を実施した。てんかん重積状態のエピソード数（28 日あたり）の平均値は、使用したレスキュー薬の

薬剤数に関わらず、パート 1 ベースライン期及びパート 2 の非盲検継続投与期で高かったが、減少傾向が認められた。

5.1.4.2 レスキュー薬の使用

探索的な評価項目として、レスキュー薬の使用頻度及びレスキュー薬の使用日数を評価した。

5.1.4.2.1 ZX008-1601 試験パート 2 コホート A

非盲検継続 mITT 集団に含まれた 241 例のうち、レスキュー薬を 1 回以上使用した被験者は、パート 1 ベースライン期で 74 例（30.7%）、パート 2 の非盲検継続投与期で 110 例（45.6%）であった［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR Table 14.2.9.6.1］。この差は、ZX008 の投与期間がパート 1 ベースライン期と比較して非盲検継続投与期（中央値 364 日）で長かったことを反映した結果であると考える。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（1.61 日）と比較して非盲検継続投与期（1.27 日）で約 20%少なかった。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（p=0.1289）［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR Table 14.2.9.4.1］。

5.1.4.2.2 ZX008-1601 試験パート 2 コホート B

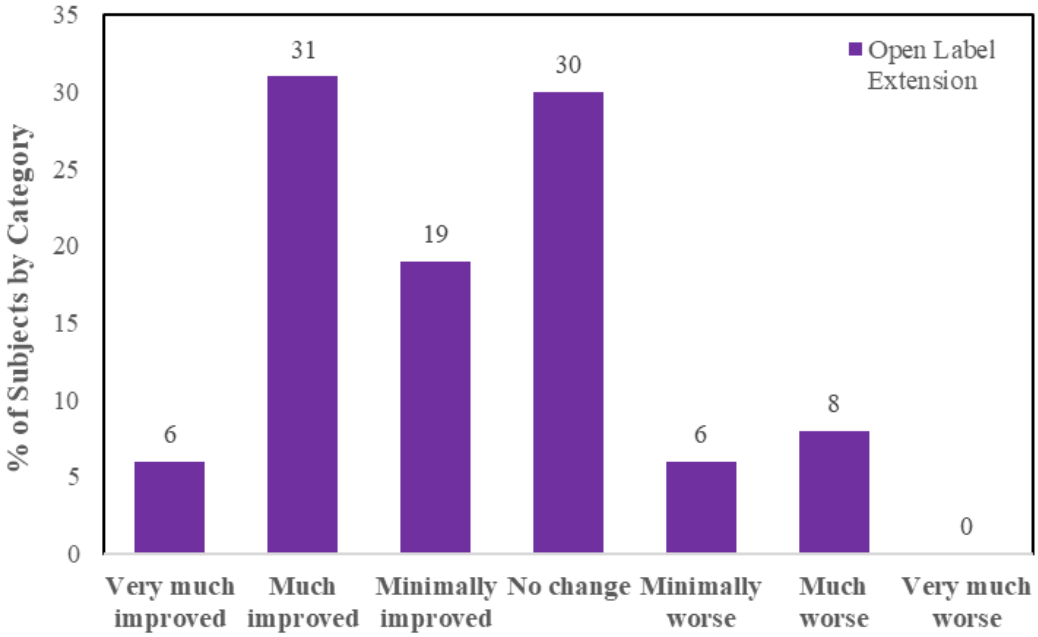
非盲検継続 mITT 集団に含まれた 32 例のうち、パート 1 ベースライン期でレスキュー薬を 1 回以上使用した被験者は 12 例（37.5%）であり、28 日あたりのレスキュー薬使用日数の平均値±標準偏差は 1.44 ± 3.005 日であった。パート 2 の非盲検継続投与期では、レスキュー薬を 1 回以上使用した被験者は 16 例（50.0%）であり、28 日あたりのレスキュー薬使用日数（平均値）はパート 1 ベースライン期と比較して約 40%少なかった（0.86 ± 1.616 日）。レスキュー薬使用日数のパート 1 ベースラインからの絶対変化量（中央値）は統計学的に有意ではなかった（p=0.3060）［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）CSR Table 14.2.9.4.2］。

5.1.5 臨床全般印象度－改善度（CGI-I）

5.1.5.1 ZX008-1601 試験パート 2 コホート A

概して、非盲検継続投与期に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）及び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）［いずれもパート 1 ベースライン（治験薬投与開始前）からの改善を評価］が認められた被験者の割合は、いずれも非盲検継続投与期での投与期間が長くなるほど高かった。パート 2 コホート A の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が認められた被験者の割合は 37.6%であった［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR Table 24］。非盲検継続 mITT 集団を対象として、各被験者の最終評価時点で治験責任医師が評価した CGI-I の結果の分布を図 5-5 に示した。

図 5-5　最終評価時点で治験責任医師が評価した CGI-I の結果の分布（ZX008-1601 試験パート 2 コホート A – 非盲検継続 mITT 集団）

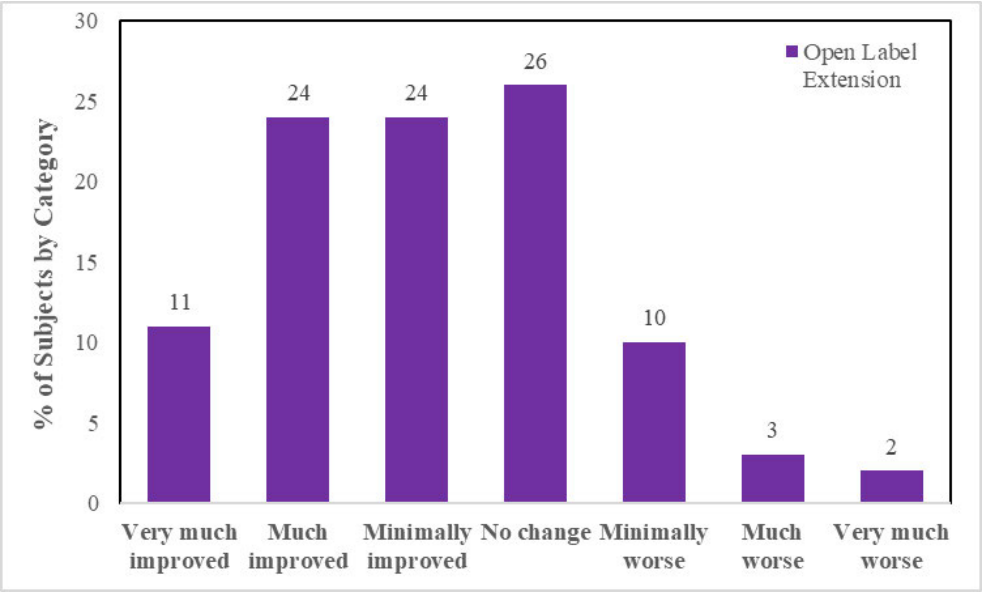


mITT = Modified Intent-to-Treat; OLE = Open-Label Extension
Source: 1601 Part 2 Cohort A CSR Figure 3

パート 1 の年齢区分別の解析では、概して、小児（2～18 歳未満）及び成人（18～35 歳）のいずれの部分集団でも、治験責任医師が評価した、CGI-I の結果に基づく改善及び臨床的に意味のあるより高度な改善（いずれもパート 1 ベースラインからの改善を評価）が認められた被験者の割合は、いずれも非盲検継続投与期での投与期間が長くなるほど高かった。パート 2 コホート A の中間解析の各被験者に対する非盲検継続投与期最終評価時点で、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は小児で 55.7%、成人で 58.6%、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小児で 36.5%、成人で 40.0%であった。小児の年齢区分別（2～6 歳未満、6～12 歳未満、12～18 歳未満）の解析では、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は 6～12 歳未満で最も高く、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 2～6 歳未満で最も高かった［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR Table 14.2.2.4.2.1］。

治験責任医師が評価した CGI-I の結果と同様に、概して、親又は介護者が評価した CGI-I の結果に基づく改善及び臨床的に意味のあるより高度な改善（いずれもパート 1 ベースラインからの改善を評価）が認められた被験者の割合は、いずれも非盲検継続投与期での投与期間が長くなるほど高かった。パート 2 コホート A の中間解析の各被験者に対する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 59.1%、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 35.2%であった［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR Table 25］。非盲検継続 mITT 集団を対象として、各被験者の最終評価時点で親又は介護者が評価した CGI-I の結果の分布を図 5-6 に示した。

図 5-6 最終評価時点で親又は介護者が評価した CGI-I の結果の分布（ZX008-1601 試験パート 2 コホート A – 非盲検継続 mITT 集団）



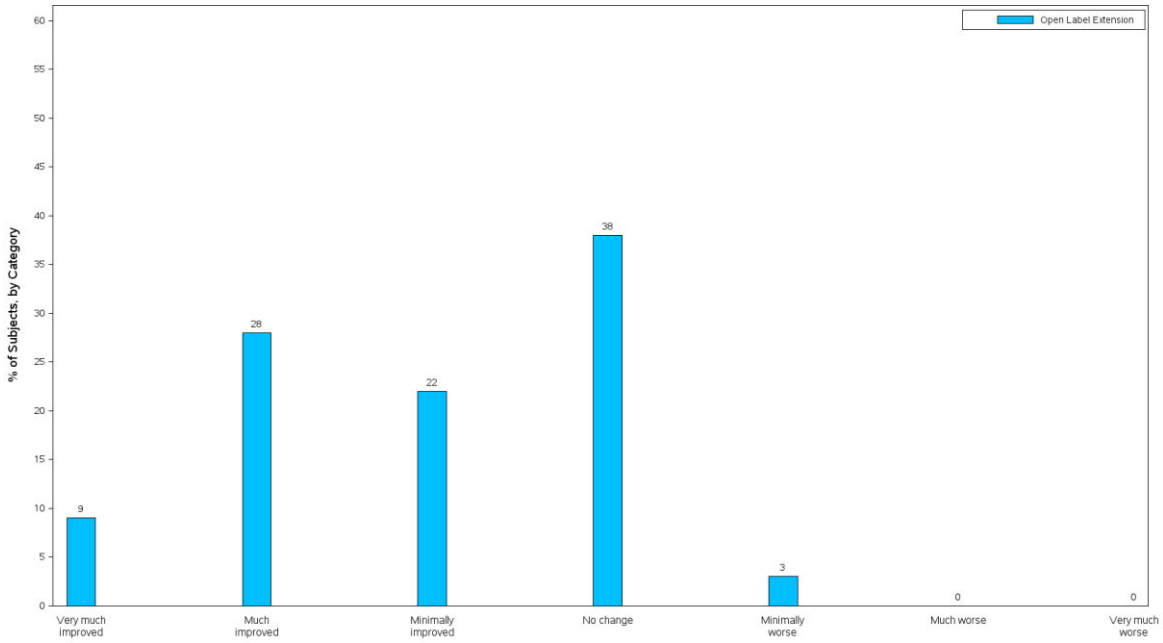
mITT = Modified Intent-to-Treat; OLE = Open-Label Extension
Source: 1601 Part 2 Cohort A CSR Figure 4

パート 1 の年齢区分別の解析では、概して、小児（2～18 歳未満）及び成人（18～35 歳）のいずれの部分集団でも、親又は介護者が評価した、CGI-I の結果に基づく改善及び臨床的に意味のあるより高度な改善（いずれもパート 1 ベースラインからの改善を評価）が認められた被験者の割合は、いずれも非盲検継続投与期での投与期間が長くなるほど高かった。パート 2 コホート A の中間解析の各被験者に対する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小児で 55.6%、成人で 67.1%、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小児で 33.8%、成人で 38.6%であった。小児の年齢区分別（2～6 歳未満、6～12 歳未満、12～18 歳未満）の解析では、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 12～18 歳未満で最も高く、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 2～6 歳未満で最も高かった［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR Table 14.2.7.3.2.1］。

5.1.5.2 ZX008-1601 試験パート 2 コホート B

概して、非盲検継続投与期に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）及び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）［いずれもパート 1 ベースライン（治験薬投与開始前）からの改善を評価］が認められた被験者の割合は、いずれも非盲検継続投与期での投与期間が長くなるほど高かった。パート 2 コホート B の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が認められた被験者の割合は 59.4%、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 37.5%であった［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）CSR Table 14.2.2.4.1.2］。非盲検継続 mITT 集団を対象として、各被験者の最終評価時点で治験責任医師が評価した CGI-I の結果の分布を図 5-7 に示した。

図 5-7　最終評価時点で治験責任医師が評価した CGI-I の結果の分布（ZX008-1601 試験パート 2 コホート B – 非盲検継続 mITT 集団）

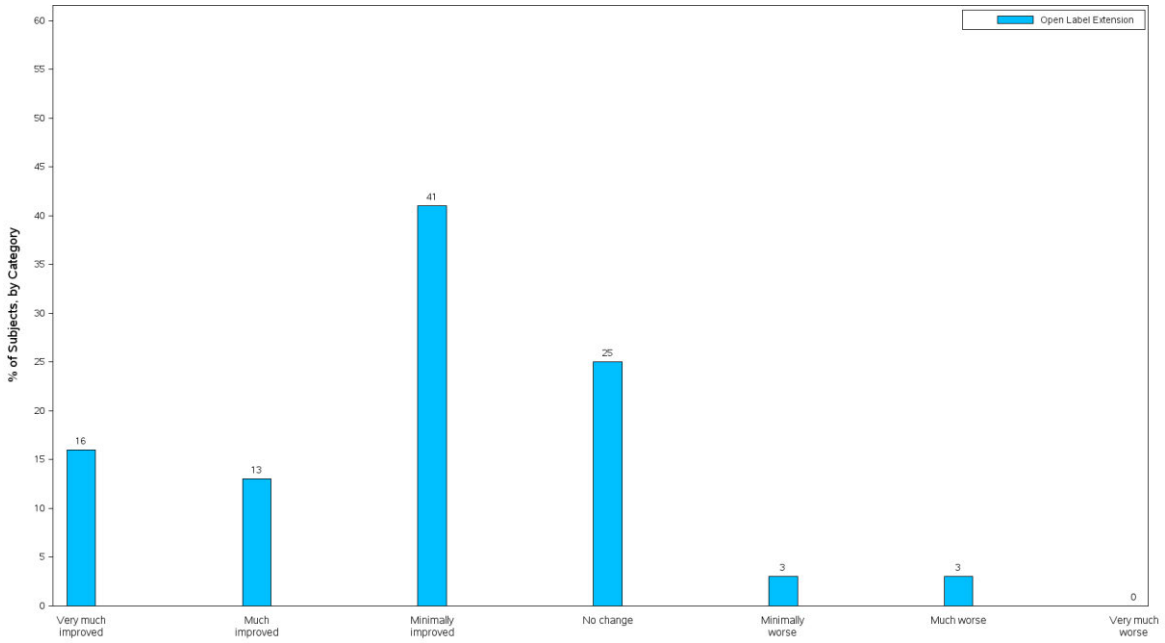


mITT = Modified Intent-to-Treat, OLE = Open-Label Extension
Source: Study 1601 Part 2 Cohort B Figure 3

パート 1 の年齢区分別の解析では、概して、小児（2～18 歳未満）及び成人（18～35 歳）のいずれの部分集団でも、治験責任医師が評価した、CGI-I の結果に基づく改善及び臨床的に意味のあるより高度な改善（いずれもパート 1 ベースラインからの改善を評価）が認められた被験者の割合は、いずれも非盲検継続投与期での投与期間が長くなるほど高かった。パート 2 コホート B の中間解析の各被験者に対する非盲検継続投与期最終評価時点で、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は、小児で 68.8%、成人で 50.0%であった。小児の年齢区分別では、2～6 歳未満で 100%（1 例）、6～12 歳未満で 60.0%、12～18 歳未満で 70.0%であった。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、小児で 37.5%、成人で 37.5%であった。小児の年齢区分別では、2～6 歳未満で 100%、6～12 歳未満で 20.0%、12～18 歳未満で 40.0%であった［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）CSR Table 14.2.2.4.2.5］。

治験責任医師が評価した CGI-I の結果と同様に、概して、親又は介護者が評価した CGI-I の結果に基づく改善及び臨床的に意味のあるより高度な改善（いずれもパート 1 ベースラインからの改善を評価）が認められた被験者の割合は、いずれも非盲検継続投与期での投与期間が長くなるほど高かった。パート 2 コホート B の中間解析の各被験者に対する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 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 28.1%であった［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）CSR Table 14.2.7.3.1.2］。非盲検継続 mITT 集団を対象として、各被験者の最終評価時点で親又は介護者が評価した CGI-I の結果の分布を図 5-8 に示した。

図 5-8 最終評価時点で親又は介護者が評価した CGI-I の結果の分布（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 4

パート 1 の年齢区分別の解析では、概して、小児（2～18 歳未満）及び成人（18～35 歳）のいずれの部分集団でも、親又は介護者が評価した、CGI-I の結果に基づく改善及び臨床的に意味のあるより高度な改善（いずれもパート 1 ベースラインからの改善を評価）が認められた被験者の割合は、いずれも非盲検継続投与期での投与期間が長くなるほど高かった。パート 2 コホート B の中間解析の各被験者に対する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小児及び成人のいずれでも 68.8%であり、小児と成人間で一貫していた。小児の年齢区分別では、2～6 歳未満で 100%、6～12 歳未満で 40.0%、12～18 歳未満で 80.0%であった。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、小児で 31.3%、成人で 25.0%であり、小児と成人間で差が小さかった。小児の年齢区分別では、2～6 歳未満で 0%、6～12 歳未満で 20.0%、12～18 歳未満で 40.0%であった［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）CSR Table 14.2.7.3.2.5］。

6. 考察及び結論

2 歳以上の 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）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）の結果から、非薬物治療（迷走神経刺激療法及びケトン食療法を含む）の併用の有無にかかわらず、固定用量での抗てんかん薬に加えて ZX008 を投与したときに、臨床的に意味のある、持続的で、大きなベネフィットが示された。また、曝露－反応解析の結果からは、これらの第 III 相試験で検討した用量範囲内（0.2～0.8mg/kg/日）での ZX008 投与が支持された。

ZX008-1601 試験パート 1 コホート B（日本人）の結果は、パート 1 コホート A（北米、欧州、及びオーストラリアの被験者）の主解析の結果と一貫していた。パート 1 コホート B の結果か

ら、日本人 LGS 患者の転倒発作に対する他の抗てんかん薬との併用療法として、ZX008 0.8mg/kg/日投与での臨床的ベネフィットが裏付けられた。

ZX008-1601 試験パート 1 コホート A では、二重盲検投与期（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）率は、プラセボ群に対して ZX008 0.8mg/kg/日群で統計学的に有意に高かった。また、非常に疾患難治度の高い ZX008-1601 試験の対象集団で、転倒発作頻度に臨床的に意味のある減少（ベースラインから 50%以上の減少又は 50%レスポンダー率）を達成した被験者の割合を解析した結果、50%レスポンダー率はプラセボ群に対して ZX008 0.8mg/kg/日群で統計学的に有意に高かった。転倒発作頻度が悪化した又は変化しなかった（ベースラインから 0%以上の増加）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低かった。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）率は、ZX008 0.8mg/kg/日群と比較して ZX008 0.2mg/kg/日群で小さく、プラセボ群に対する ZX008 0.2mg/kg/日群での名目上の有意差はなかった。しかし、転倒発作頻度に臨床的に意味のある減少（ベースラインから 50%以上の減少）を達成した被験者の割合は、ZX008 0.2mg/kg/日群で名目上有意に高く、ZX008 0.8mg/kg/日群の統計学的に有意な結果と同様であった。このため、検討した用量範囲の最低用量である 0.2mg/kg/日で ZX008 の治療を開始し、その後、効果が現れるまで漸増（最大用量 0.8mg/kg/日かつ総投与量 30mg/日）する方法が臨床的に適切と判断された。

ZX008-1601 試験パート 1 コホート B では、パート 1 コホート A と同様の転倒発作頻度に関する結果が日本人で示された。パート 1 コホート B の被験者数（33 例）が少なかったため、基本的にデータは記述的であったが、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。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。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は、プラセボ群（9.1%）と比較して、ZX008 0.8mg/kg/日群（36.4%）で数値的に高く（p=0.1260）、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。重要な点として、ZX008 0.2mg/kg/日群での 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は 36.4%であり、ZX008 0.8mg/kg/日群と同一であった。

CGI-I では、薬剤の効果をより包括的に評価することが考慮されている（発作頻度の減少、安全性又は忍容性、並びに発作以外の評価項目を含む）。ZX008 の投与方法は、この CGI-I を用いて全般的な改善の印象度を評価することで示された、被験者の臨床状態の改善の結果により更に裏付けられた。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（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、ZX008 0.8mg/kg/日群及び ZX008 0.2mg/kg/日群のいずれでも高く、パート 1 のコホート A とコホート B で結果が一貫していた。

補助解析及び感度分析（電子日誌データに対してレトロスペクティブに実施されたデータ変更を含めた評価を含む）では一貫した結果が得られ、ZX008-1601 試験の有効性データの頑健性が示された。

ZX008 の長期有効性は、LGS のような慢性衰弱性疾患に対して極めて重要である。非盲検、長期継続試験の結果から、二重盲検試験である ZX008-1601 試験パート 1 コホート A 及びコホート B で認められた ZX008 の効果が、いずれのコホートでも長期にわたり持続することが示された。非盲検継続試験である ZX008-1601 試験パート 2 では、試験期間を通して、大多数の被験者で転倒発

作の減少が最長 1 年間持続した。更に、パート 1 でプラセボを投与された被験者では、パート 2 の非盲検継続投与期で ZX008 に対する反応が速やかに認められ、転倒発作頻度のパート 1 ベースラインからの減少率は、パート 1 で ZX008 を投与された被験者と同程度であった。二重盲検試験である ZX008-1601 試験パート 1 で認められた、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は、パート 2 の非盲検継続投与期を通して持続した。この結果は、転倒発作頻度の減少が被験者の全般的な臨床状態に良好な効果をもたらしたことを反映する結果であった。全体的に、転倒発作頻度に対する ZX008 の効果が、LGS 患者及びその家族の全般的な健康状態や QOL に意味のある改善をもたらすものと考えられる。

二重盲検試験及び非盲検継続試験で認められた有効性データから、長期にわたり転倒発作頻度を顕著に減少させる ZX008 の効果が示された。個々の発作型のいずれでも転倒発作頻度にベースラインからの悪化が認められなかったことは重要である。転倒発作頻度のベースラインからの減少率で ZX008 0.8mg/kg/日群とプラセボ群の差が最も大きかった発作型は GTC であった。GTC は SUDEP の主要な危険因子であり（Harden 2017）、外傷発現及び入院頻度の上昇に関連することが多い。ZX008 は GTC 頻度の減少に高い効果を示し、二重盲検投与期における GTC 頻度のベースラインからの変化率は、ZX008 0.8mg/kg/日群で−46%、ZX008 0.2mg/kg/日群で−58%であった。GTC 頻度を顕著に減少させることは、GTC に関連する、重篤な併存疾患及び外傷の発現頻度の減少並びに SUDEP リスクの軽減に臨床的に重要である。

ZX008-1601 試験パート 1 コホート A では、部分集団解析の結果を示して、ZX008 の有効性を探索的に評価した。部分集団解析の因子は、年齢、体重（37.5kg 未満、37.5kg 以上）、性別、過去に使用した抗てんかん薬の薬剤数、併用抗てんかん薬の薬剤数、及びベースラインの転倒発作頻度であった。過去に 0〜3 剤の抗てんかん薬を使用した被験者及び 4 剤以上の併用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。ZX008-1601 試験パート 1 コホート B では、年齢、体重、及び性別による部分集団解析を実施した。概して、パート 1 コホート B での部分集団解析結果は、パート 1 コホート A での結果と一貫していた。ZX008-1601 試験パート 2 での年齢及び体重別の部分集団解析結果から、年齢及び体重に関わらず ZX008 の持続的な有効性が裏付けられた。

全体として、本項（臨床的有効性）で示した有効性データ（発作減少に関する評価項目、発作以外の評価項目）から、LGS に伴う発作の治療薬として、頑健で統計学的に有意かつ臨床的に意味のある、持続的な ZX008 の効果が認められることが裏付けられた。本臨床的有効性の概要に示した有効性データ（発作減少に関する評価項目、発作以外の評価項目）から、小児及び成人患者の LGS に伴うてんかん発作の治療薬として、頑健で統計学的に有意かつ臨床的に意味のある、持続的な ZX008 の効果が認められることが裏付けられた。これらのデータ並びに ZX008 の新規作用機序及び最小限の薬物相互作用プロファイル（Module 2.7.2）から、ZX008 は、良好なベネフィット／リスクバランスを有し、深刻で医療費のかかる発達性てんかん性脳症を有する患者に対して、重要で価値のある新しい治療選択肢を提供できることが明確に示された。

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 syndrome [published online ahead of print, 2021 Aug 7]. Epilepsy Behav. 2021;123:108239.

Buelow JM. Perspectives on seizure clusters: Gaps in lexicon, awareness, and treatment. Epilepsy Behav. 2016;57:16-22.

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

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.

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.

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

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.

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.

Kim KR, Lee E, Namkoong K, et al. Caregiver's burden and quality of life in mitochondrial disease. Pediatric Neurology. 2010;42:271-6.

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.

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

Sabaz M, Cairns DR, Lawson JA, et al. Validation of a new quality of life measure for children with epilepsy. Epilepsia. 2000;41(6):765-74.

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.

Smith KM, Britton JW, Cascino GD. Late-onset Lennox-Gastaut syndrome: Diagnostic evaluation and outcome. Neurol Clin Pract. 2018;8(5):397-402.

Sveinsson O, Andersson T, Mattsson P, et al. Clinical risk factors in SUDEP: A nationwide population-based case-control study [published correction appears in Neurology. 2020 Mar 10;94(10):459]. Neurology. 2020;94(4):e419-29.

Talarska D. The usefulness of Quality of Life Childhood Epilepsy (QOLCE) questionnaire in evaluating the quality of life of children with epilepsy. Advanc Med Sci. 2007;52:191-3.

Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, et al. A definition and classification of status epilepticus–Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. Epilepsia. 2015;56(10):1515-23.

Tukey JW. Exploratory Data Analysis. Reading, MA: Addison-Wesley Publishing Company, 1977.

van Rijckevorsel K. Treatment of Lennox-Gastaut syndrome: overview and recent findings. Neuropsychiatr Dis Treat. 2008;4(6):1001-19.

Westphal-Guitti C, Alonso NB, Migliorini RC, et al. Quality of life and burden in caregivers of patients with epilepsy. J Neurosci. Nursing. 2007;39:354-60.

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.