의약품 품목허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2025.3.4.</td><td>접수번호</td><td>20250040501</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">희귀의약품</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">한국유씨비제약(주)</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">핀테플라액(펜플루라민염산염)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">펜플루라민염산염</td></tr>
<tr><td colspan="2">제조/수입 품목</td><td>□ 제조 ■ 수입</td><td>전문/
일반</td><td>■ 전문 □ 일반</td></tr>
<tr><td colspan="2">제형/함량</td><td colspan="3">내복액제, 100밀리리터 중 0.25 그램</td></tr>
<tr><td rowspan="7">최종
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2025.12.18</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의
주의사항</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>저장방법 및
사용기간</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>제조원</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>허가조건</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">미국, 유럽 허가</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>마약정책과</td><td>허가담당자</td><td>조정은주무관, 이영희사무관,
정현철과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>신속심사과
의약품안전평가과</td><td>심사담당자</td><td>(안유) 채희지주무관, 정아영심사원
임숙연구관, 박재현과장
(기시) 임지윤심사원, 박송희연구관,
박재현과장
(RMP) 김보라심시원, 주진영사무관,
최희정과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP*
평가부서</td><td>의약품품질과</td><td>GMP 담당자</td><td>이원희심사원, 조경진사무관</td></tr>
</table>

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

1. 허가・심사 개요 (「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 관련)

1.1 안전성・유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 <붙임 1 참조>

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

2세 이상의 드라벳증후군 환자에서 발작 치료를 위한 부가요법

○ 용법·용량

이 약은 뇌전증 치료에 숙련된 의사가 처방을 시작하고 감독해야 한다.
이 약은 경구 투여해야 하며 음식과 함께 또는 공복 상태에서 복용 가능하다.
이 약과 관련한 판막성 심장 질환 및 폐동맥 고혈압을 평가하기 위해 이 약 투여 전, 투여 중 6개월마다, 그리고 최종 투여 후 3~6개월에 심초음파 검사를 실시해야 한다('1. 경고' 항 참조).
이 약은 시중에서 판매되는 위장 및 비위관 튜브와 호환된다 (13. '적용상의 주의'항 참고).

이 약은 표 1에 따라 환자 체중 기반 권장용량으로 1일 2회 투여한다. 투여시작 후 7일 간격으로 용량을 증량한다. 보다 빠른 적정이 필요한 환자의 경우 4일 간격으로 증량할 수 있다. 임상 반응에 따라 필요시 최대 권장용량까지 증량할 수 있다. 이 약의 1일 최대 권장 용량은 26mg이다.

스티리펜톨과 병용하는 경우에는 이 약의 혈장농도가 증가하므로 반드시 이 약의 용량을 감량해야 한다('6. 상호작용' 항 참조)

표 1: 투여 용량

투여기간	체중 기반 용량	최대 총 1일 용량
시작용량	0.1 mg/kg 1일 2회	26 mg
7일 차	0.2 mg/kg 1일 2회	26 mg
14일 차 (필요시 추가 증량)	0.35 mg/kg 1일 2회	26 mg

스티리펜톨과 병용하는 경우에는 이 약의 혈장농도가 증가하므로 반드시 이 약의 용량을 감량해야 한다('6. 상호작용' 항 참조).

1회 복용량(mL)은 다음과 같이 계산한다.

환자 체중(kg) × 체중기반 용량(mg/kg) ÷ 2.2 mg/mL = 1회 복용량(mL)

1회 복용량이 3.0 mL 이하인 경우, 녹색으로 인쇄된 3 mL 주사기를 사용해야 한다.
1회 복용량이 3.0 mL 초과인 경우, 보라색으로 인쇄된 6 mL 주사기를 사용해야 한다.
계산된 용량은 가장 가까운 눈금 단위로 반올림해야 한다.

치료 중단
치료를 중단할 경우, 용량을 점진적으로 감소시켜야 한다. 모든 항뇌전증약과 마찬가지로, 발작 빈도 증가 및 뇌전증 지속 상태(status epilepticus)의 위험을 최소화할 수 있도록 가능한 한 ~~경우~~ 이 약의 갑작스러운 투여 중단을 피해야 한다. 이 약의 마지막 투여 이후 3-6개월에 ~~후에~~ 최종 심초음파 검사를 실시해야 한다. ('1. 경고' 항 참조)

강한 CYP1A2 또는 CYP2D6 억제제 병용 환자
이 약을 강한 CYP1A2 또는 CYP2D6 억제제와 병용 투여하는 환자 중 스티리펜톨을 병용하지 않는 경우, 이 약의 최대 총 일일 투여량은 20mg이다('6. 상호작용' 항 참조).

신장애 환자
신장애 환자는 가능한 한 용량적정을 서서히 진행하며, 이상반응이 우려될 경우 용량 감량이 필요할 수 있다
중증 신장애 환자(eGFR 15 - 30 mL/min/1.73m^2)에서 최대 용량은 0.35mg/kg 1일 2회이며, 1일 최대 권장 용량은 20mg이다('15. 전문가를 위한 정보 2) 약동학적 정보' 항 참조).
말기 신장애 환자(eGFR <15 mL/min/1.73m2)를 대상으로 임상자료는 없다.
펜플루라민 또는 노르펜플루라민이 투석으로 제거되는지 여부는 알려져 있지 않다.
신장애 환자에서 이 약과 스티리펜톨 병용투여에 대한 임상자료는 없으므로 권장되지 않는다.

간장애 환자
간장애 환자는 가능한 한 용량적정을 서서히 진행하며, 이상반응이 우려될 경우 용량 감량이 필요할 수 있다.
중증 간장애 환자(Child-Pugh 분류 C)에서 최대 용량은 0.2mg/kg 1일 2회이며, 1일 최대 권장 용량은 17mg이다('15. 전문가를 위한 정보 2) 약동학적 정보' 항 참조).
간장애 환자(Child-Pugh 분류 A-C)에서 이 약과 스티리펜톨 병용투여에 대한 임상자료는 없으므로 권장되지 않는다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 판막성 심장질환(VHD) 및 폐동맥 고혈압(PAH)

세로토닌계 약물 및 펜플루라민을 포함한 5-HT$_{2B}$ 수용체 효능제 활성이 있는 약물은 판막성 심장질환(VHD) 및 폐동맥 고혈압(PAH) 발생과 연관성이 있다. 이 약의 드라벳증후군 환자를 대상으로 한 대조 임상시험에서 VHD 또는 PAH 이력이 있는 환자는 제외되었고, 이 약 투여군에서 VHD 또는 PAH는 발생하지 않았다. 그러나, 시판 후 수집된 사례에서 드라벳증후군 환자에게 이 약의 권장 용량 투여 시 VHD와 PAH가 보고되었다.

이 약 투여 시 치료 전, 치료 중, 치료종료 후 심초음파 검사를 이용한 심장 모니터링이 필요하다. 치료 시작 전 환자의 기저치를 확보하고, 기존 VHD 및 PAH 환자를 제외하기 위해 치료를 시작하기 전에 심초음파 검사를 반드시 실시해야 한다. 심초음파 검사는 6개월마다 실시해야 한다. 또한 이 약을 마지막으로 투여한 지 3-6개월 후에 최종 심초음파 검사를 실시해야 한다. 심초음파 검사 소견상 VHD 또는 PAH가 의심되는 경우, 처방 의사는 순환기내과(심장) 전문의, 보호자(또는 환자)와 함께 이 약의 유익성과 위해성을 고려해 치료 지속 여부를 결정해야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약의 주성분 또는 첨가제에 과민성이 있는 환자.
2) 판막성 심장질환 환자(VHD)
3) 폐동맥 고혈압 환자(PAH)
4) 모노아민 산화효소 억제제 투여 후 14일 이내 이 약을 복용 또는 이 약과 병용 투여한 경우 세로토닌 증후군의 위험이 증가된다 ('5. 일반적 주의' 항 참조).

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 자살 충동 및 자살 행동

항뇌전증약을 복용한 환자에서 자살충동 및 자살행동이 보고되었다. 펜플루라민을 제외한 항뇌전증약물의 무작위배정 위약 대조 시험의 메타 분석에서 자살충동 및 자살행동의 위험이 소폭 증가한 것으로 확인되었다. 이 위험성의 작용기전은 알려져 있지 않으며, 사용 가능한 데이터에 따르면 펜플루라민으로 인한 위험 증가 가능성을 배제할 수 없다. 환자와 환자 보호자에게 자살충동 및 자살행동의 징후가 나타날 경우 즉시 의학적 치료를 받도록 안내하여야 한다.

2) 세로토닌 증후군

다른 세로토닌계 약물과 마찬가지로, 잠재적으로 생명을 위협하는 상태인 세로토닌 증후군이 펜플루라민 치료 시 발생할 수 있다. 특히 다른 세로토닌계 약물(SSRIs, SNRIs, 삼환계 항우울제 또는 트립탄), MAOIs 등 세로토닌의 대사를 손상시키는 약물, 또는 세로토닌계 신경전달 시스템에 영향을 미칠 수 있는 항정신병약물과 병용하면 세로토닌 증후군이 발생할 수 있다. 세로토닌 증후군 증상으로는 정신 상태 변화(예: 초조, 환각, 혼수), 자율 신경 불안정(예: 빈맥, 불안정한 혈압, 고열), 신경근 이상(예: 반사 항진, 협응 장애), 및/또는 위장관 증상(예: 구역, 구토, 설사)이 있다. 펜플루라민과 세로토닌 작용 시스템에 영향을 미칠 수 있는 다른 세로토닌계 약물의 병용 투여가 임상적으로 필요한 경우, 치료 시작 및 용량 증량 시 특히 환자를 주의 깊게 관찰한다. 세로토닌 증후군이 의심되면, 이 약 및/또는 다른 세로토닌계 약물의 용량 감량 또는 치료 중단을 고려해야 한다.

3) 녹내장

펜플루라민은 산동을 유발할 수 있으며, 폐쇄각 녹내장을 촉진할 수 있다. 급성 시력 저하가 발생한 환자에 대해 치료를 중단한다. 안구 통증이 있고 다른 원인을 확인할 수 없는 경우 치료 중단을 고려한다.

4) 아황산에 민감한 환자

이 약은 아황산수소나트륨을 함유하고 있으므로 아황산 아나필락시스와 같은 알레르기를 일으킬 수 있으며, 일부 감수성 환자에서는 생명을 위협할 정도 또는 이보다 약한 천식 발작을 일으킬 수 있다. 일반인에서의 아황산감수성에 대한 총괄적인 빈도는 알려지지 않았으나 낮은 것으로 보이며 아황산 감수성은 비천식환자보다 천식 환자에서 빈번한 것으로 나타났다.

4. 이상반응

1) 안전성 프로파일 요약

펜플루라민으로 이중 눈가림 무작위-위약 대조 시험에서 펜플루라민을 투여한 총 216명의 드라벳 증후군 환자가 유사한 이상반응 프로파일을 보였다. 가장 흔하게 보고된 이상반응은 식욕 감

소(34.7%), 설사(19.9%), 피로(19.0%), 발열(18.7%), 혈당 감소(14.4%) 및 졸음(13.9%)이다.

2) 이상반응

위약 대조 임상시험에서 펜플루라민 사용에 따라 보고된 이상반응은 아래의 표에 기관계 대분류(SOC)와 빈도에 따라 열거되어 있다. 빈도는 매우 흔하게(≥1/10) 또는 흔하게(≥1/100 ~ <1/10)로 정의된다.

표 2: 이상반응

기관계 대분류	매우 흔하게	흔하게
감염 및 기생충 감염		기관지염 (2.8%)
대사 및 영양 장애	식욕 감소 (34.7%)	
각종 정신 장애		이상행동 (4.6%) 공격성 (2.3%) 초조 (1.9%) 불면 (4.2%) 기분 요동 (1.4%)
각종 신경계 장애	졸음 (13.9%)	운동실조 (8.8%) 근긴장 저하증 (1.9%) 무기력 (9.7%) 발작 (6.9%) 뇌전증 지속상태 (4.6%) 떨림 (6.5%)
각종 위장관 장애	설사 (19.9%)	변비 (5.6%) 타액 과다 분비(6.0%) 구토 (5.6%)
피부 및 피하 조직 장애		발진 (4.6 %)
전신 장애 및 투여 부위 병태	피로 (19.0%) 발열(18.7%)	
임상 검사	혈당 감소 (14.4%)	체중감소(7.4%) 혈액 프로락틴 증가 (1.9%)

심전도 이상에 대한 이상반응은 미세한 및 경미한 승모판 역류, 미세한 대동맥판 역류가 관찰되었으며, 이는 생리적인 것으로 간주되어 기재하지 않았다.

특정 이상반응의 개요

① 식욕 감소 및 체중감소

펜플루라민은 식욕 감소 및 체중감소를 유발할 수 있다. 드라벳증후군이 있는 소아 및 청소년을 대상으로 한 대조 시험에서(Study 1501/1502 및 1504), 펜플루라민 통합군 34.7%, 위약군 7.6%에서 식욕 감소가 나타났다. 펜플루라민 통합군 7.4%, 위약군 0.8%가 기저 대비 7% 이상의 체중감소를 경험하였다.

② 무기력, 졸음 및 피로

드라벳증후군 환자를 대상으로 한 대조 시험에서, 무기력은 9.7%로 흔하게 보고되었다. 졸음 및 피로는 펜플루라민 통합군에서 각각 13.9% 및 19%로 매우 흔하게 보고되었다. 또한 펜플루라민 통합군 중 각각 0.5%, 1.4%가 무기력 및 졸음으로 치료를 중단하였다.

③ 뇌전증 지속상태(status epilepticus) 및 발작 (뇌전증/발작 군집(cluster)/발작 양상의 변화)
드라벳증후군 환자를 대상으로 한 대조 시험에서, 뇌전증 지속상태(status epilepticus)는 위약군 1.5%, 펜플루라민 통합군 5.1%로 관찰되었으며, 뇌전증 지속상태로 인한 치료 중단 사례는 없었다. 발작은 위약군(10.6%) 대비 펜플루라민 통합군(6.9%)에서 덜 빈번하게 보고되었으나, 시험약과 관련 있는 것으로 평가된 발작은 위약군(1.5%) 대비 펜플루라민 통합군(3.7%) 에서 더 흔하게 보고되었다.

3) 시판 후 경험
임상시험 중 보고된 이상반응과 위에 기술된 이상반응 외에도, 다음과 같은 이상반응이 시판 후 경험에서 보고되었다. 이러한 이상반응은 자발적으로 보고된 사례로부터 수집된 것으로 보고 집단의 규모가 불확실하므로 발생빈도를 신뢰성 있게 추정하거나 약물과의 인과관계를 확립할 수는 없다.
① 각종 신경계 장애 : 세로토닌 증후군
② 각종 정신 장애 : 공격성, 이상행동, 자극 과민성, 불면증
③ 심장질환 : 판막성 심장질환(VHD)
④ 호흡기, 흉부 및 종격동 질환 : 폐동맥 고혈압(PAH)

5. 일반적 주의

1) 식욕감소 및 체중감소
펜플루라민은 식욕 감소 및 체중감소를 유발할 수 있다. 펜플루라민을 다른 항뇌전증약(예: 스티리펜톨)과 병용 투여하면 식욕 감소가 발생할 수 있다. 대부분의 환자들은 치료를 지속하는 동안 다시 체중이 증가했다. 이 약을 투여 시 환자의 체중을 모니터링해야 한다.

2) 졸음
펜플루라민은 졸음을 유발할 수 있다. 알코올 등 다른 중추신경 억제제는 펜플루라민의 졸음 증상을 강화할 수 있다.

3) 운전 및 기계조작 능력에 대한 영향
이 약은 졸음 및 피로를 유발할 수 있으므로 운전이나 기계조작을 하지 않도록 권고해야 한다.

6. 상호작용

1) 스티리펜톨
이 약과 스티리펜톨 병용 투여는 펜플루라민 혈장 농도를 증가시킨다. 이 약과 스티리펜톨을 병용투여하는 경우 아래 표 3에 따라 환자 체중 기반으로 한 권장용량으로 1일 2회 복용한다. 복용시작 후 7일 간격으로 단계적으로 용량을 증량한다. 임상 반응에 따라 필요시 최대 권장용량까지 증량할 수 있다. 이 약의 1일 최대 권장 용량은 17mg이다.

표 3. 스티리펜톨 병용 환자에서 권장 용량

	스티리펜톨과의 **병용** 투여	
	체중 기반 용량	최대 총 1일 용량
시작 용량	0.1 mg/kg 1일 2회	17 mg
7일 차	0.15 mg/kg 1일 2회	17 mg
14일 차 (필요시 추가 증량)	0.2 mg/kg 1일 2회	17 mg

1회 복용량(mL)은 다음과 같이 계산한다.

환자 체중(kg) × 체중기반 용량(mg/kg) ÷ 2.2 mg/mL = 1회 복용량(mL)

2) 강한 CYP1A2, CYP2B6, 또는 CYP3A 유도제

이 약과 강한 CYP1A2, CYP2B6, 또는 CYP3A 유도제의 병용 투여는 펜플루라민 혈장 농도를 감소시키며, 이는 핀테플라의 유효성을 감소시킬 수 있으므로 병용 투여를 피하는 것이 권장된다.
강한 CYP1A2, CYP2B6, 또는 CYP3A 유도제와 이 약의 병용 투여가 필요한 경우, 유효성 감소에 대해 환자를 모니터링하고 필요에 따라 이 약의 용량 증량을 고려하되, 최대 일일 용량을 초과하지 않는다.
이 약의 유지 치료 중에 강한 CYP1A2, CYP2B6 또는 CYP3A 유도제를 중단하는 경우, 유도제를 시작하기 전에 투여한 용량으로 이 약 용량의 점진적 감량을 고려한다.

3) 강한 CYP1A2 또는 CYP2D6 억제제

이 약과 강한 CYP1A2 또는 CYP2D6 억제제의 병용 투여는 펜플루라민 혈장 농도를 증가시킨다.
이 약을 강한 CYP1A2 또는 CYP2D6 억제제와 병용 투여하는 경우, 이 약의 최대 일일 용량은 20 mg이다.
이 약의 유지 치료 중에 강한 CYP1A2 또는 CYP2D6 억제제를 중단하는 경우, CYP1A2 또는 CYP2D6 억제제 없이 권장되는 용량으로 이 약의 용량의 점진적 증량을 고려하되, 최대 일일 용량을 초과하지 않는다.
이 약을 스티리펜톨 및 강한 CYP1A2 또는 CYP2D6 억제제와 병용 투여하는 경우, 핀테플라의 최대 일일 용량 17 mg을 초과하지 않는다.

4) 세로토닌 수용체 길항제

강력한 세로토닌 수용체 길항제(예: 시프로헵타딘)는 펜플루라민의 유효성을 감소시킬 수 있다. 강력한 세로토닌 수용체 길항제를 펜플루라민 치료에 추가할 경우, 발작 악화에 대해 모니터링해야 한다. 강력한 세로토닌 수용체 길항제를 복용 중인 환자에게 펜플루라민을 시작한 경우, 펜플루라민의 유효성이 감소될 수 있다.

5) 세로토닌계 약물

이 약과 세로토닌을 증가시킬 수 있는 다른 약물(예: SSRIs, SNRIs, TCAs, MAO 억제제, 트라조돈 등), 일반의약품(예: 덱스트로메토르판), 또는 생약 제제(예: 세인트존스워트)을 병용 투여 시 세로토닌 증후군의 위험이 증가될 수 있다. MAOIs 복용 후 14일 이내에 이 약을 병용 투여해서는 안 된다. 세로토닌을 증가시키는 다른 약물을 복용 중인 환자의 경우 이 약을 주의하여 사용한다.

7. 임부 등에 대한 투여

1) 임부

임부에서 펜플루라민을 사용한 데이터는 제한적이다. 동물 실험에서 부계 또는 모계 독성이 없는 경우 생식 독성과 관련하여 직간접적인 유해한 영향은 나타나지 않았다 ('15. 전문가를 위한 정보 4) 독성시험 정보' 항 참조).

이 약 치료의 유익성이 태아에 대한 잠재적인 위해성을 명백하게 상회하는 경우를 제외하고, 임신 중 이 약의 사용을 피한다.

2) 수유부에 대한 투여

이 약이 모유로 분비되는지 알려지지 않았다. 수유 중단 또는 이 약의 치료 중단 여부는 모유수유의 잠재적 이점과 수유부에 대한 핀테플라 치료의 임상적 필요성 그리고 이 약이 모유를 통해 영아에게 미칠 수 있는 잠재적인 유해성을 고려하여 결정해야 한다.

3) 가임여성과 남성에 대한 투여

동물 실험에 따르면, 이 약은 남성 및 여성의 가임력에 잠재적으로 영향을 미칠 수 있는 것으로 나타났다 ('15. 전문가를 위한 정보 4) 독성시험 정보' 항 참조).

8. 신장애 환자에 대한 투여

중증 신장애(eGFR < 30 mL/min/1.73m^2) 환자에게 이 약 투여 시 펜플루라민의 $AUC_{0\text{-}inf}$가 증가했다. 신장애 환자는 가능한 한 용량적정을 서서히 진행하며, 이상반응이 우려될 경우 용량 감량이 필요할 수 있다('용법용량' 항 및 '15. 전문가를 위한 정보 2) 약동학적 정보' 항 참조).

9. 간장애 환자에 대한 투여

경증-중증 간장애(Child-Pugh 분류 A~C) 환자에 이 약 투여 시 펜플루라민의 $AUC_{0\text{-}t}$가 증가했다. 간장애 환자는 가능한 한 용량적정을 서서히 진행하며, 이상반응이 우려될 경우 용량 감량이 필요할 수 있다.('용법용량' 항 및 '15. 전문가를 위한 정보 2) 약동학적 정보' 항 참조).

10. 고령자에 대한 투여

65세 이상의 고령 환자에서 이 약의 사용에 관한 데이터는 없다.

11. 소아에 대한 투여

2세 미만 소아에서 이 약의 안전성과 유효성은 아직 확립되지 않았다. 사용가능한 데이터는 없다.

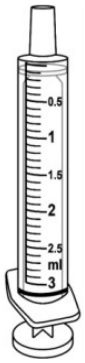
12. 과량투여시의 처치

이 약의 임상시험에서 과다복용 사례가 관찰되지 않았다. 그러나 이 약의 유효성분인 펜플루라민의 고용량 투여에 따른 과다 투여 사례는 보고된 바 있으며, 일부 사례는 치명적이었다. 과다복용 후 보고된 이상반응으로는 산동(동공확대), 빈맥, 홍조, 떨림/근육경련/근육 경직, 초조/불안, 근긴장 증가/강직/후궁반장(opisthotonos), 호흡곤란 또는 호흡부전, 발작 등이 있다. 치명적인 과량 투여 사례 대부분에서는 발작, 혼수, 심폐정지 등이 보고되었다. 과다복용이 발생한 경우, 일반적인 약물 과량 투여 관리 지침에 따라 의학적 처치가 적용되어야 한다. 기도 확보, 산소 공급, 환기 유지가 필요하며, 심장 리듬 및 활력 징후 모니터링이 권장된다.

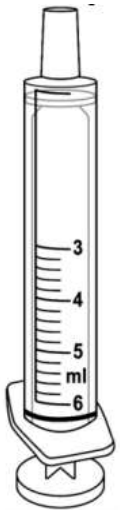
13. 적용상의 주의

1) 계량용기가 첨부되어 있으므로 복용 시 사용할 수 있다.

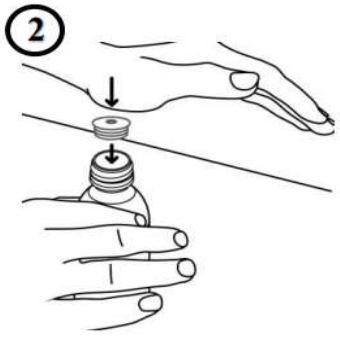
3mL 시린지 – 초록색

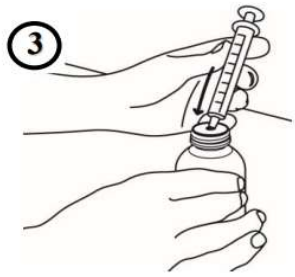
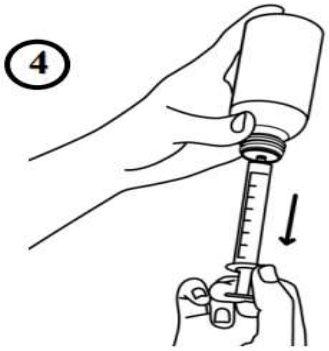
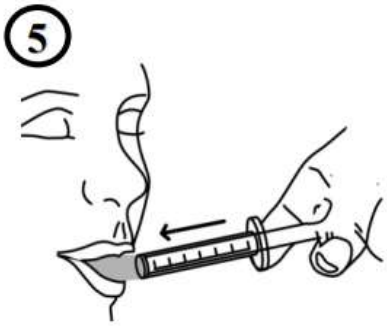
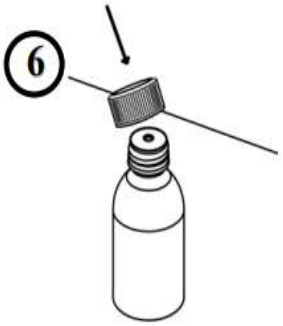


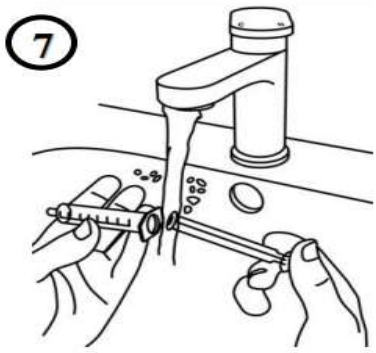
6mL 시린지 – 보라색



2) 복용방법

준비	병을 처음 개봉한 날짜를 상자에 기재한다. 병을 처음 개봉하면 병 어댑터를 삽입해야 한다. 아래 설명에 어댑터를 삽입하는 방법이 나와 있다.
	병 어댑터 삽입: • 병을 처음 개봉하면 병 어댑터를 병에 밀어 넣어야 한다. • 손을 씻고 말린다. • 병 어댑터 포장을 벗긴다. • 병을 편평하고 단단한 표면 위에 놓는다. • 병을 개봉한다.
	• 병을 꽉 잡는다. • 병 어댑터를 개봉된 병 상단과 나란히 위치시킨다. • 어댑터가 병 상단과 수평이 될 때까지 손바닥을 이용하여 병 어댑터를 병에 밀어 넣는다. • 약을 사용 후 병 어댑터를 그대로 둔다. • 병 어댑터가 있는 상태에서 병 캡을 병에 돌려 끼운다.

	약 복용: • 용량을 측정하기 전에 플런저가 경구용 주사기 끝까지 들어가 있는지 확인한다. • 약병을 단단하고 편평한 표면 위에 두고 꽉 잡는다. • 더이상 들어가지 않을 때까지 경구용 주사기의 끝 부분을 병 어댑터에 밀어 넣는다.
	• 경구용 주사기와 병을 함께 잡고 거꾸로 뒤집는다. • 플런저를 천천히 당겨서 정확한 용량을 빨아들인다. • 경구용 주사기와 병을 함께 잡고 똑바로 뒤집는다. • 병을 꽉 잡고 경구용 주사기를 병 어댑터에서 조심스럽게 뺀다.
	• 경구용 주사기 끝 부분을 환자의 볼 안쪽에 넣는다. • 완전히 들어갈 때까지 플런저를 조심스럽게 민다. 주사기 끝부분에 소량이 남아 있을 수 있으며 이는 정상이다. • 목에 걸릴 수 있으므로, 이 약을 목구멍 뒤쪽에 주입하지 않는다.
	• 캡을 병에 다시 씌우고 멈출 때까지 돌린다. • 어댑터는 항상 병에 삽입된 상태로 둔다.

	시린지 세척 방법: 각 사용 후 경구용 시린지를 깨끗한 물로 닦고 자연 건조시킨다. • 시린지 내부와 플런저를 닦는다. • 플런저를 이용하여 시린지에 깨끗한 물을 흡입하고 배출하기를 여러 번 반복하여 시린지를 세척한다. • 시린지로부터 플런저를 분리하여 각 부품을 닦아도 된다. • 시린지와 플런저를 세척하기 위해 비누를 사용하지 않는다. • 시린지와 플런저를 세척하기 위해 식기세척기를 사용하지 않는다. 시린지와 플런저는 다음 사용 전까지 완전히 건조해야 한다.

3) 영양관 (feeding tube)

이 약 경구 용액은 대부분의 장내 영양관과 함께 사용할 수 있다.

영양관을 세척하려면 투여에 사용하는 시린지에 물을 채우고 관을 세척한다. 이를 3회 반복한다.

14. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 개봉 후 3개월 이내 복용한다.
2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지면에서 바람직하지 않으므로 주의한다.
3) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

15. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용

(1) 작용기전

펜플루라민은 세로토닌 방출제이며 그에 따라, 세로토닌 방출을 통해 다수의 5 HT 수용체 아형을 자극한다. 펜플루라민은 5 HT_{1D}, 5 HT_{2A}, 5 HT_{2C} 수용체를 포함하여 뇌의 특정 세로토닌 수용체에서 효능제로 작용하고 시그마-1 수용체의 양성 조절제로 작용하여 발작을 감소시킬 수 있다. 드라벳증후군에서 펜플루라민의 정확한 작용기전은 알려져 있지 않다.

(2) 약력학

다른 중추신경억제제와의 약력학적 상호작용은 중추신경계 억제 악화 위험을 증가시킨다. 중추신경억제제는 기타 세로토닌계 약물(SSRIs, SNRIs, 삼환계 항우울제 또는 트립탄 포함), MAOIs 등의 세로토닌 대사를 손상시키는 약물, 또는 세로토닌성 신경전달 시스템에 영향을 미칠 수 있는 항정신병약 등이 해당된다('2. 다음 환자에게는 투여하지 말 것' 항, '5. 일반적 주의' 항 참조).

(3) 심장 전기생리학

건강한 성인 남녀를 대상으로 한 위약 및 양성 대조약 대조 임상시험에서 이 약 103.7 mg/day(1회 51.8 mg, 1일 2회)을 반복 투여 시 베이스라인 대비 평균 QTc(Fridericia) 간격에서 임상적으로 유의미한 변화는 관찰되지 않았다. 이 약은 최대 권장 용량의 4배까지 반복 투여한 후에도 QT 간격을 연장시키지 않았다.

2) 약동학적 정보

펜플루라민 및 노르펜플루라민의 약동학은 건강한 성인 및 드라벳 증후군 소아 환자 대상으로 연구되었다. 펜플루라민 및 노르펜플루라민의 항정상태에서의 전신 노출(C_{max} 및 AUC_{tau})은 13~51.8 mg을 1일 2회 투여한 용량 범위(즉, 최대 권장 용량의 1-4배)에서 용량에 비례하는 것보다 약간 더 높았다. 드라벳 증후군 소아 환자에게 이 약 0.7 mg/kg/일(총 일일 투여량 최대 26mg) 투여 시 펜플루라민의 기하평균 정상상태 C_{max}(변동계수)는 68.0 ng/mL(41%), AUC_{0-24hr}는 1390 ng·h/mL(44%)였다.

(1) 흡수

펜플루라민은 최고혈장농도 도달시간(T_{max})이 항정상태에서 3-5시간 범위이다. 펜플루라민의 절대 생체이용률은 약 68%-83%이다. 음식물에 의해 펜플루라민 또는 노르펜플루라민의 약동학에 미치는 영향은 없었다.

(2) 분포

시험관 내(in vitro) 시험에서 펜플루라민은 인간 혈장 단백질에 대한 결합율이 50%이며, 결합은 펜플루라민 농도가 100 ng/mL까지 독립적이다. 건강한 시험대상자에서 펜플루라민의 경구투여 후 기하평균(CV%) 분포용적(Vz/F)은 11.9(16.5%) L/kg이다.

(3) 제거

건강한 시험대상자에서 핀테플라 경구 투여 후 펜플루라민의 제거 반감기는 20시간이었으며 기하평균(CV%) 청소율(CL/F)은 24.8(29%) L/h였다.

(4) 대사

펜플루라민의 75% 이상은 주로 CYP1A2, CYP2B6, CYP2D6에 의해 배설 전에 노르펜플루라민으로 대사된다. 다른 CYP 효소들인 CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4/5이 대사에 관여하는 정도가 미미하다. 펜플루라민 및 노르펜플루라민 모두 약리학적으로 활성이 있다. 노르펜플루라민은 탈아미노화되고 산화되어 비활성 대사체를 형성한다.

(5) 배설

경구 투여된 펜플루라민 용량의 대부분(90% 초과)이 소변을 통해 펜플루라민, 노르펜플루라민, 또는 기타 대사물로 배설되며, 펜플루라민 및 노르펜플루라민이 전체 중 25% 미만을 차지한다. 대변에서는 5% 미만이 발견된다.

(6) 특수 집단

연령(범위: 2~50세), 성별, 인종은 펜플루라민의 약동학에 임상적으로 의미 있는 영향이 없었다.

<u>신장애 환자</u>

중증 신장애(eGFR < 30 mL/min/1.73m^2) 환자에게 이 약 0.35 mg/kg을 단회 투여한 약동학 임상시험에서 건강한 자원자 대비 펜플루라민의 C_{max} 및 AUC_{0-inf}가 각각 20% 및 88% 증가했다. 노르펜플루라민의 C_{max}는 21% 감소했으며, AUC_{0-inf}는 13% 증가했다.

<u>간장애 환자</u>

경증, 중등증 또는 중증 간장애(Child-Pugh 분류 A, B, 또는 C) 에게 이 약 0.35 mg/kg을 단회 투여한 약동학 임상시험에서 건강한 자원자 대비 펜플루라민의 AUC_{0-t}는 각각 95%, 113%, 185% 증가하고, C_{max}는 각각 19%, 16%, 29% 증가했다. 노르펜플루라민의 AUC_{0-t}는 경증 간장애에서 18% 증가하고, 중등증 간장애에서 4% 증가했으며, 중증 간장애에서 11% 감소했다. 노르펜플루라민의 C_{max}는 경증, 중등증, 중증 간장애 시험대상자에서 각각 21%, 36%, 45% 감소했다. 펜플루라민 및 노르펜플루라민의 통합 몰 AUC_{0-t}는 경증, 중등증, 중증 간장애 시험대상자에서 각각 55%, 56%, 82% 증가했다. 펜플루라민 및 노르펜플루라민의 통합 몰 C_{max}는 경증, 중등증, 중증 간장애 시험대상자에서 각각 7.5%, 1.3%, 8% 증가했다.

(7) 약물상호작용

① 임상시험

• 단회 용량의 스티리펜톨, 클로바잠, 발프로산 병용의 영향:

건강한 자원자에서 스티리펜톨, 클로바잠, 발프로산 병용 단회 용량과 이 약 0.7 mg/kg 단회 용량의 병용 투여시 이 약의 단독 투여 대비 펜플루라민의 $AUC_{0\text{-}inf}$ 및 C_{max} 가 각각 69%, 18% 증가했으며, 노르펜플루라민의 $AUC_{0\text{-}72hr}$ 및 C_{max}가 각각 41%, 42% 감소되었다.

• 항정상태 스티리펜톨과 클로바잠(±발프로산) 병용의 영향:

Study 1 및 Study 2에서 펜플루라민 다회투여 환자로부터 약동학 자료가 수집되었다. 집단 약동학 모델링 및 시뮬레이션을 통해 스티리펜톨과 클로바잠(±발프로산) 병용이 펜플루라민 약동학에 미치는 영향이 평가되었다. 스티리펜톨과 클로바잠(±발프로산) 병용이 이 약의 약동학에 미치는 영향은 이 약이 항정상태일 때 첫 번째 투여 시보다 더 크다. 이 약 0.1 mg/kg 1일 2회(0.2 mg/kg/day, 최대 17 mg/day) 투여로 항정상태에서 스티리펜톨과 클로바잠(±발프로산)의 병용 투여는 이 약 0.2 mg/kg/day(최대 26 mg/day) 단독 투여에 비해 펜플루라민 $AUC_{0\text{-}24hr}$는 166% 증가 및 노르펜플루라민 $AUC_{0\text{-}24hr}$은 38% 감소할 것으로 예상된다.

• 항정상태 칸나비디올의 영향:

칸나비디올 항정상태에서 이 약 0.35 mg/kg을 단회 병용투여 시, 이 약의 단독 투여에 비해 펜플루라민의$AUC_{0\text{-}inf}$ 및 C_{max}가 각각 59%, 10% 증가했으며, 노르펜플루라민의 $AUC_{0\text{-}inf}$ 및 C_{max}가 각각 22%, 33% 감소되었다. 이러한 상호작용은 임상적으로 유의할 것으로 예상되지 않는다.

• 강한 CYP1A2 또는 CYP2D6 억제제의 영향:

건강한 자원자 대상 강한 CYP1A2 억제제인 플루복사민 항정상태(50 mg 1일 1회)에서 이 약 0.35 mg/kg을 단회 병용투여 시, 이 약의 단독 투여에 비해 펜플루라민의 $AUC_{0\text{-}inf}$ 및 C_{max}가 각각 102%, 22% 증가했으며, 노르펜플루라민의 $AUC_{0\text{-}inf}$ 및 C_{max}가 각각 22%, 44% 감소되었다. 건강한 자원자 대상 강한 CYP2D6 억제제인 파록세틴 항정상태(30 mg 1일 1회)에서 이 약 0.35 mg/kg을 단회 병용투여 시, 이 약의 단독 투여에 비해 펜플루라민의 $AUC_{0\text{-}inf}$ 및 C_{max}가 각각 81%, 13% 증가했으며, 노르펜플루라민의 $AUC_{0\text{-}inf}$ 및 C_{max}가 각각 13%, 29% 감소되었다.

• 강한 CYP1A2, CYP2B6, 또는 CYP3A 유도제의 영향:

건강한 자원자 대상 리팜핀(CYP1A2, CYP2B6, CYP3A 유도제) 항정상태(600 mg 1일 1회)에서 이 약 0.35 mg/kg을 단회 병용투여 시, 이 약의 단독 투여에 비해 펜플루라민의 $AUC_{0\text{-}inf}$ 및 C_{max}가 각각 58%, 40% 감소했으며, 노르펜플루라민의 $AUC_{0\text{-}inf}$ 51% 감소, C_{max}는 13% 증가되었다.

• 이 약이 다른 약물에 미치는 영향:

스티리펜톨, 클로바잠, 발프로산 병용요법 단회용량과 이 약 0.7 mg/kg 단회용량 병용투여 시. 스티리펜톨의 약동학 또는 클로바잠이나 그 N-데스메틸-대사물 노르클로바잠의 약동학 또는 발프로산의 약동학에 영향을 미치지 않았다.

칸나비디올 항정상태에서 이 약 0.35 mg/kg을 단회 병용투여는 칸나비디올의 약동학에 영향을 미치지 않았다.

② In vitro 시험

펜플루라민은 시험관 내에서 주로 CYP1A2, CYP2B6, CYP2D6에 의해 대사된다. 사소한 정도로 관여하는 기타 CYP 효소는 CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4/5이다.

• 펜플루라민 및 노르펜플루라민이 CYP 기질에 미치는 영향:

펜플루라민 및 노르펜플루라민은 임상적으로 관련 있는 농도에서 CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8,

CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, 또는 CYP3A4의 억제제 또는 유도제가 아니다.

• 수송체가 펜플루라민 및 노르펜플루라민에 미치는 영향:

펜플루라민 및 노르펜플루라민은 P-gp, BCRP, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, 또는 MATE2-K 수송체의 기질이 아니다.

• 핀테플라가 수송체에 미치는 영향:

펜플루라민 및 노르펜플루라민은 P-gp, BCRP, OAT1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, 또는 MATE2-K 수송체의 억제제가 아니다.

3) 임상시험

(1) 소아 및 청소년

드라벳증후군 소아 및 청소년 환자에서 펜플루라민의 유효성을 무작위배정, 다기관, 위약 대조 시험 3 개(1501, 1502, 1504)에서 평가하였다. Study 1(n=119) 및 Study 3(n=143)은 드라벳증후군 소아 및 청소년 환자 대상 펜플루라민 부가요법에 대한 유효성, 안전성 및 약동학을 평가하기 위한 이중 눈가림, 위약 대조 임상시험으로 동일한 임상시험 2 개 ZX008-1501 및 ZX008-1502 로부터 처음 등록된 환자 119 명(Study 1)과 이후 등록된 나머지 환자(Study 3)에 대한 전향적 통합 분석이다. Study ZX008-1501 및 Study ZX008-1502 는 병행하여 실시되었고 설계는 동일하였다: 6 주 베이스라인 기간 후 2 주 적정 기간과 12 주 유지요법 기간으로 구성된 총 14 주 치료 기간의 3 군, 다기관, 무작위배정, 이중 눈가림, 평행군, 위약 대조 시험. 적합한 환자를 펜플루라민의 용량 2 개 중 1 개(0.7 mg/kg/day 또는 0.2 mg/kg/day, 최대 26 mg/day) 또는 위약에 1:1:1 비로 무작위 배정하였다.

등록된 환자의 평균(표준편차) 연령은 Study 1 에서는 9.0(4.7)세였고 Study 3 에서는 9.3(4.7)세였으며 2-18 세 범위였다. 환자들은 대부분 6 세 이상이었고(Study 1 에서 73.9% 및 Study 3 에서 74.6%), 남성이었으며(Study 1 에서 53.8% 및 Study 3 에서 51.4%), 백인이었다(Study 1 에서 82.4% 및 Study 3 에서 74.6%). 등록된 모든 환자는 미주신경 자극술 및/또는 케톤 생성 식사와 함께 또는 단독으로 최소 한 가지 이상 항뇌전증약으로 적절하게 조절되지 않았다. 환자들은 시험에 등록 시 대부분 1-5 개의 항뇌전증약을 복용하고 있었다. 가장 빈번하게 사용된 병용 항뇌전증약(전체적으로 ≥25%)은 발프로산(Study 1 에서 59.6% 및 Study 3 에서 71.8%), 클로바잠(Study 1 에서 58.8% 및 Study 3 에서 56.3%), 토피라메이트(Study 1 에서 25.2% 및 Study 3 에서 26.8%) 및 레비티라세탐(Study 3 에서 28.2%)이었다.

표 4: 드라벳증후군: 일차 및 주요 이차 유효성 평가변수의 Study 1 및 Study 3 결과 (적정 + 유지 요법 기간)

	Study 1			Study 3		
	위약	펜플루라민 0.2 mg/kg /day	펜플루라민 0.7 mg/kg /day	위약	펜플루라민 0.2 mg/kg /day	펜플루라민 0.7 mg/kg /day
적정 및 유지 요법 기간 동안 28일당 평균 경련성 발작 빈도(MCSF) 변화						
베이스라인						
N	40	39	40	48	46	48*
중앙값	27.3	17.5	20.67	12.7	18.0	13.0
(최소값,	(3.3,	(4.7,	(4.8,	(4.0,	(4.0,	(2.7,
최대값)	147.3)	623.5)	124.0)	229.3)	1464.0)	2701.0)
적정 및						

유지 요법 종료 시 N 중앙값 (최소값, 최대값)	40 22 (3, 164.0)	39 12.6 (0.0, 200.0)	40 4.7 (0, 169.9)	48 12.0 (0.9, 137.8)	46 6.6 (0.5, 1990.0)	48 3.1 (0.0, 3498.6)
위약 대비 평균 월별 베이스라인 값으로 조정된 CSF 감소	–	32.4% p=0.021	62.3% p<0.001	–	49.9% p< 0.0001	64.8% p< 0.0001
적정 및 유지 요법 기간 동안 경련성 발작 감소율(%)						
베이스라인 대비 월별 경련성 발작 변화의 50% 이상 감소를 보인 환자 수 (%)	5(12.5%)	15(38.5%) p=0.009	27(67.5%) p<0.001	3(6.3%)	21(45.7%) p=0.0001	35(72.9%) p<0.0001
적정 및 유지 요법 기간 동안 최대 무발작 기간						
최대 무발작 기간(중앙값)	9.5일	15일 p=0.035	25일 p<0.001	10.0일	18.5일 p=0.0002	30일 p<0.0001

약어: MCSF = mean convulsive seizure frequency

*49명이 등록되었고 48명만이 치료를 투여받았다.

Study 2(Study ZX008-1504)(N=87)는 2군, 다기관, 무작위 배정, 이중 눈가림, 평행군, 위약 대조 시험이었다. 6주 베이스라인 기간 후 3주 적정 기간 및 12주 유지요법 기간으로 총 15주 치료 기간으로 구성되었다. 스티리펜톨(+ 클로바잠 및/또는 발프로산) 및 다른 항뇌전증약의 안정적인 표준치료 요법에 펜플루라민 0.4 mg/kg/day(최대 17 mg/day) 또는 위약 부가요법으로 1:1 무작위 배정하였다. Study 2에 등록된 환자의 평균(표준편차) 연령은 9.1(4.80)세였고, 2-19세 범위였다. 환자들은 대부분 6세 이상이었고(72.4%), 6세 미만은 소수였으며(27.6%), 남성이었고(57.5%), 보고된 경우 백인이었다(59.8%). 등록된 모든 시험대상자는 미주신경 자극술 및/또는 케톤 생성 식사와의 병용요법 또는 단독요법으로 스티리펜톨을 포함한 최소 한 가지 이상의 항뇌전증약으로 적절하게 조절되지 않았다. 28일 당 중앙값 베이스라인 경련성 발작 빈도는 위약 및 펜플루라민 0.4 mg/kg/day 치료군에서 각각 10.7 및 14.0이었다.

표 5: 드라벳증후군: 일차 및 주요 이차 유효성 평가변수의 Study 2(이전에 Study ZX008-1504라고 함) 결과 (적정 + 유지요법 기간)

	Study 2	
	위약 + 스티리펜톨	펜플루라민 0.4 mg/kg/day + 스티리펜톨
적정 + 유지 요법 기간 동안 28일당 경련성 발작 빈도(MCSF) 변화		
베이스라인 N 중앙값	 44 10.7	 43 14.0

(최소값, 최대값)	(2.7, 162.7)	(2.7, 213.3)
적정 + 유지 요법 종료 시		
N **중앙값** **(최소값, 최대값)**	44 11.4 (2.2, 170.1)	43 5.2 (0.0, 458.6)
위약 대비 평균 월별 베이스라인 값으로 조정한 CSF 감소	-	54.0 % p<0.001
적정 + 유지 요법 기간 동안 경련성 발작 감소율(%)		
베이스라인 대비 월별 경련성 발작 변화의 50% 이상 감소를 보인 환자 수(%)	2(4.5%)	23(53.5%) p<0.001
적정 + 유지 요법 기간 동안 최대 무발작 기간		
최대 무발작 기간(중앙값)	13.0일	22.0일 p=0.004

(2) 성인

Study 1, Study 2, Study 3에서 드라벳증후군 집단은 주로 소아 환자였고, 11명(3.2%)만이 18-19세였으며 성인 드라벳증후군 집단에서 얻은 유효성 및 안전성 데이터는 제한적이었다.

(3) 공개연장시험

Study 1, Study 2, Study 3에서 참여한 드라벳증후군 환자들은 공개 연장 시험(Study ZX008-1503)에 참여할 수 있었다. 공개 연장(OLE) 시험의 일차 목적은 0.2 ~ 0.7 mg/kg/day 용량의 펜플루라민의 장기 투여 유효성 및 안전성이었고, 이 시험에서는 치료 최적화를 위해 펜플루라민의 용량 적정이 가능하였다. 공개 시험에 참여하고 최대 3년(중앙값 치료 기간: 824일; 범위: 7-1280일) 동안 펜플루라민을 투여받은 환자 374명에 대한 데이터가 보고되었다. 시험 대상자 375명 중, 12.8%가 유효성 부족으로 시험을 중단하였고, 2.9%는 이상사례로 시험을 중단하였으며, 5.3%는 의사 또는 가족의 요청으로 시험을 중단하였다.

4) 독성시험 정보

비임상 데이터에 따르면 안전성 약리학, 반복독성, 유전독성, 발암성, 수태능 및 발생 독성에 대한 기존 연구 결과에 근거하여 사람에 대한 특수한 위험성은 없는 것으로 나타났다. 수유 시험에서, 랫드에게 1.2 mg/kg의 방사성 동위원소 표지 덱스펜플루라민을 경구 투여하였고, 혈장 및 모유 검체를 투여 후 24시간 동안 채취하였다. 덱스펜플루라민 및 노르덱스펜플루라민 모두 투여 후 2시간에 모유에서 확인되었고 그 수치는 24시간 동안 감소되었다. 24시간 후 모유에서 덱스펜플루라민은 확인되지 않았다. 노르덱스펜플루라민은 24시간 후 소량으로 존재하였다. 모유: 혈장 방사능 비는 2시간 후 9 ± 2였고 24시간 후 5 ± 1이었다. 체중 비교 결과에 근거하여, 인간등가용량(0.2 mg/kg 덱스펜플루라민)은 이 약의 인간 최대 권장 용량보다 낮다.

생식 및 발생

펜플루라민 및 노르펜플루라민은 임신한 랫드와 토끼에서 태반을 통과하였다. 혈장 노출은 어미에 비해 랫드 태자에서 더 높았으나, 토끼에서 혈장 노출은 어미와 태자 간에 비슷하였다. 그러나, 사람의 태아에 대한 효과는 알려져 있지 않다.

랫드에 대한 배태자 발생 시험에서, 태자 체중 감소와 외형 및 골격 기형 발생률 증가가 모체 독성과 관련된 높은 용량 수준에서 관찰되었다. 랫드의 배태자 발생에 대한 NOAEL 8.6

mg/kg/day에서, 모체의 펜플루라민 및 노르펜플루라민 혈장 노출(AUC)은 사람에서 최대 권장 일일 용량(MRHD) 투여 시 임상 노출 대비 각각 2배, 5배 수준이었다.
토끼에 대한 배태자 발생 시험에서 펜플루라민과 관련된 외형, 내장 또는 골격 기형 또는 변형은 확인되지 않았으나, 모든 용량에서 착상 후 손실 증가가 펜플루라민 모체 독성(체중 감소 및 사료 섭취량 감소)에 대해 2차적으로 발생한 것으로 명백하게 나타났다. 동공 확장과 호흡수 증가 및 진전의 추가적인 임상 징후가 관찰되었다. 토끼에서 시험된 가장 낮은 용량에서 혈장 노출(AUC)은 MRHD에서 인간에서 임상 노출(AUC)보다 낮았다.
임신 및 수유 기간동안 암컷 랫드에게 펜플루라민을 경구 투여한 결과(0, 4.3, 8.6, 또는 34.6 mg/kg/일), 고용량을 투여한 어미에서 태어난 1세대 (F1) 새끼에서 주산기 사망이 증가하였고, 모든 용량에서 F1 새끼는 이유 전(pre weaning) 기간 동안 성장 지연과 반사 발달 지연을 보였다. 모체의 경우, 임신 중 모든 용량에서 체중 증가량이 감소하였으며, 수유기 중에는 고용량군에서만 감소하였다. 랫드에서 출생 전후 발달에 대한 NOAEL은 결정되지 않았다. 랫드에서 시험된 가장 낮은 용량인 4.3mg/kg/일에서, 모체의 펜플루라민 및 노르펜플루라민 혈장 노출(AUC)은 MRHD 에서 임상 노출 대비 각각 0.5 배, 3배 수준이었다.
펜플루라민은 수컷 및 암컷 랫드에게 교미 전부터 교미 기간 동안, 그리고 암컷의 경우 임신 7일까지 투여한 결과 가장 높은 용량 (17.3 mg/kg/day)에서 생식 능력 감소, 비정상적인 정자 수 증가 및 부고환 상피의 공포화(세포 내에 빈 공간이 생기는 현상)가 관찰되었으며, 중간 및 고용량에서는 발정 주기 변화, 황체 수 및 착상 수 감소, 배아 치사율 증가가 나타났다. 이러한 용량들은 모두 부모 개체 독성과 관련이 있었다. 생식 능력 및 생식 기능에 대한 NOAEL은 수컷 6.9 mg/kg/day, 암컷 3.0 mg/kg/day이었다. NOAEL에서 수컷 및 암컷의 펜플루라민 혈장 노출(AUC)은 각각 MRHD에서 임상 노출 대비 약 3배, 약 0.5배였으며, 노르펜플루라민의 경우 각각 약 5배 및 3배였다.

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온(10-30℃)에 보관, 냉장고 또는 냉동고에 보관하지 말 것/ 제조일로부터 48개월

○ 제조원

수입(수입자), 한국유씨비제약(주), 대한민국, 서울특별시 서초구 강남대로 369 4층

전공정위탁제조(제조의뢰자), UCB Pharma SA, 벨기에

일부공정위탁제조(제조자), Penn Pharmaceuticals Services Ltd. (A PCI Pharma Services Company), 영국 (완제품제조 및 1차 포장)

일부공정위탁제조(제조자), Millmount Healthcare Ltd, 아일랜드(2차 포장)

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당 없음

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ **(재심사)** 해당 없음

○ **(시판 후 임상시험)** 해당 없음

○ **(위해성 관리계획)** 「약사법」 제32조의2 제1항제2호 희귀의약품 <붙임 2 참조>

○ **(기타)** 「마약류 관리에 관한 법률」 제5조에 따라 공익상 필요하다고 인정할 때에는 동 품목허가를 취소할 수 있음

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당 없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준 및 시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료	위해성관리계획 관련 자료
신청일자	2025.03.04.				
보완요청 일자	2025.05.21.	2025.05.08.	2025.05.08.	2025.06.09.	2025.05.13.
보완접수 일자	2025.09.30.			2025.10.31.	
최종처리 일자	2025.12.18.	2025.10.15	2025.10.15	2025.11.07.	2025.11.13

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사 규정(식약처 고시) 제5조제2항 [별표1] I. 신약 1. 화학구조 또는 본질조성이 전혀 새로운 신물질 의약품

구분 \ 제출자료	자료번호 주1)																																		
	1	2															3				4						5				6		7	8	비고
		가								나							가		나		가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나			
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	1)	2)															
제출자료	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	○	○	○	○	○	○	○	○	주2
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	X	○	○	
면제사유	희귀의약품 가교자료면제																																		

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
   가. 원료의약품에 관한 자료
      1) 구조결정에 관한 자료
      2) 물리화학적 성질에 관한 자료
      3) 제조방법에 관한 자료
      4) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
      5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      6) 시험성적에 관한 자료
      7) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
      8) 용기 및 포장에 관한 자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
      1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
      2) 제조방법에 관한 자료
      3) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
      4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      5) 시험성적에 관한 자료
      6) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
      7) 용기 및 포장에 관한 자료
3. 안정성에 관한 자료
   가. 원료의약품에 관한 자료
      1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
      2) 가혹시험자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
      1) 장기보존시험 또는 가속시험자료

2) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

다. 유전독성시험자료

라. 생식발생독성시험자료

마. 발암성시험자료

바. 기타독성시험자료

1) 국소독성시험(국소내성시험포함)

2) 의존성

3) 항원성 및 면역독성

4) 작용기전독성

5) 대사물

6) 불순물

7) 기타

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

1) 분석방법과 밸리데이션 보고서

2) 흡수

3) 분포

4) 대사

5) 배설

라. 약물상호작용 등에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

1) 생물약제학 시험보고서

2) 인체시료를 이용한 약동학 관련 시험 보고서

3) 약동학(PK) 시험보고서

4) 약력학(PD) 시험 보고서

5) 유효성과 안전성 시험 보고서

6) 시판후 사용경험에 대한 보고서

7) 증례기록서와 개별 환자 목록

나. 가교자료

다. 생물학적동등성 시험에 관한 자료

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

독성 및 약리에 대한 검토의견

- 제출된 시험은 단회독성시험(랫드 및 비글견), 반복독성독성(랫드 및 비글견), 유전독성, 생식발생독성(랫드 및 토끼), 발육기 시험(랫드), 발암성(마우스, 랫드), 기타독성(광독성, 멜라닌 결합률 시험)이 제출되었음.
- 반복투여독성시험으로는 랫드로 26주(6개월)간 및 비글견으로 43주(10개월) 경구투여하였으며, 체중 및 사료섭취량 감소가 관찰되었으며, NOAEL은 랫드 및 비글견에서 모두 10mg/kg/day임. 펜플루라민의 임상대비 노출값(AUC)은 랫드에서 약 4~5배, 비글견에서 2배로 해당됨. 대사체인 노르펜플루라민의 임상대비 노출값(AUC)은 랫드에서 약 20배 이상이며, 비글견에서 12배 이상임.
- 발육기 시험으로, 펜플루라민 염산염이 SD 랫드 출생후 발달에 미치는 잠재적 부작용(행동 및 생식 기능 평가 포함)을 확인하고 모든 소견의 가역성을 평가하였음. NOAEL은 9mg/kg/day이며, 펜플루라민의 경우 AUC 값은 수컷에서 2.5배, 암컷에서 3.4배이며, 대사체인 노르펜플루라민의 AUC 값은 임상대비 수컷에서 5.1배, 암컷에서 7.1배에 해당하는 값임. 또한, CWM(신시내티 수중미로 검사)는 대부분 통계적으로 유의하지 않은 실수가 관찰되었으나, 조직학 지표와 상관관계가 없음. 따라서, 유년기 랫드에서 펜플루라민의 노출의 위험성은 높아 보이지 않음.
- 생식발생독성시험(Seg I~III)으로 랫드로 수행하였으며, Seg II(배·태자 발생독성)시험은 토끼도 포함하였음. 생식발생독성시험 결과, 확인된 NOAEL에서는 뚜렷한 독성은 관찰되지 않았지만 NOAEL을 초과한 용량에서는 다양한 독성이 관찰되었음. 또한 제출된 문헌(Redux SBA 144590A 1996, page 413)에 따르면 수유중인 랫드의 모유에 펜플루라민의 낮은 농도로 존재하고 랫드의 수유중인 영아에 대해 이행되는 것이 확인되었음. 랫드 및 토끼의 배태자 독성시험에서 노출값은 펜플루라민에서 AUC 및 Cmax는 임상 대비 2배 및 11배이며, 노르펜플루라민에서 AUC 및 C_{max}는 임상 대비 5 및 11배에 해당하는 높은 값을 보임. 사용상의 주의 사항의 7. 임부, 수유부 및 가임여성에 대한 투여의 3) 가임여성에 대한 투여란 의하면 '이 약은 여성의 가임력에 잠재적으로 영향을 미칠 수 있는 것으로 나타났다'라고 기재되어 있음.
- 반복투여 독성시험 결과 마우스 및 랫드에 대한 심장판막병증 및 폐동맥 고혈압은 관찰되지 않았으나 제출된 몇몇의 문헌에 따라 위험성을 배제할 수 없음. 제출된'사용상의 주의사항'의 1. 경고항에 1) 펜플루라민을 포함하여 5-HT2B 수용체 효능제 활성이 있는 세로토닌계 약물은 판막성 심장질환(VHD) 및 폐동맥 고혈압(PAH) 사이에 연관성이 있다고 기재함.
- 1차 약리학 자료는 펜플루라민이 세로토닌 방출, 세로토닌 수용체에서 작용제로 활동, 및 시그마-1 수용체의 양성 조절제로 활동함.
- 랫드, 개 및 사람의 경우 펜플루라민과 노르펜플루라민의 약 50%가 혈장 단백질에 결합함.
- 펜플루라민과 노르펜플루라민은 혈장 농도보다 15~60배 높은 농도에서 랫드의 뇌조직으로 분포함. 펜플루라민의 최고 조직 수준은 위장관에서 발견됨.
- 약물 흡수는 펜플루라민 경구투여 후 빠르게 흡수되었고, 대사체의 경우 체내에 높게 분포되었음.
- [^{14}C]-펜플루라민의 반감기는 랫드의 심장과 뇌에서 거의 동일하고, 펜플루라민과 노르펜플루라민은 랫드와 토끼에서 태반을 통과함.
- 랫드, 개 및 사람의 경우 펜플루라민과 노르펜플루라민의 약 50%가 혈장단백질에 결합하고 종간 차이는 없음.
- 모든 종은 펜플루라민을 노르펜플루라민으로 대사하며, 비록 대사 프로파일에서 정성적 및 정량적 차이가 종 간에 발견되었지만, 사람에게 고유한 대사물은 없음. 인체에서 형성된 대사물은 랫드와 개에서 다량으로 발견됨.
- 비임상에서 펜플루라민보다 노르펜플루라민의 분포가 높게 나타나기는 하나 임상대비 노출값을 비교했을 때 펜

플루라민보다 노르펜플루라민의 노출값이 높게 확인되어 있기에 독성학자료는 충분하다고 판단됨.

- 펜플루라민과 대사물은 일차적으로 소변으로 배설되며 대변으로 소량 배설됨.

임상시험자료 및 신청사항에 대한 검토의견

- 임상시험 자료 총 12건(1상 8건, 3상 4건)을 제출함. 신청 효능·효과를 입증하는 무작위배정, 이중맹검, 위약 대조 3상 임상시험은 총 3건(Study 1, Study 2 Cohort 2, Study 3)을 제출함.
  - (Study 2 Cohort 2) 드라벳 증후군 치료 가이드라인에 따르면 드라벳 증후군의 1차 치료제는 발프로산과 클로바잠이며 1차 치료가 실패한 경우 스티리펜톨이 추가 처방됨. 따라서 드라벳증후군 환자에서 이 약과 STP의 병용이 흔할 것으로 예상됨. 스티리펜톨(STP)은 이 약의 대사에 관여하는 6가지 CYP 동종효소의 억제제로, 이 약의 조정된 용량과 스티리펜톨 요법(STP regimen) 병용 시 안전성·유효성을 입증하기 위한 Study 2 Cohort 2가 수행됨. 다만, STP는 국내 미허가된 성분이기 때문에 해당 임상시험은 비핵심 임상시험으로 분류됨.
- 신청 효능·효과인 '2세 이상의 드라벳증후군 환자에서 발작 치료를 위한 부가요법' 은 타당함.
  - (소아에서 유효성) 2-18세 드라벳 증후군 환자 대상 3건의 무작위배정, 이중맹검, 위약 대조 3상 시험(Study 1, Study 2 Cohort 2 및 Study 3)에서 통계적으로 유의한 일차 평가 변수와 주요 이차 평가 변수 개선을 보임[표 1]. Study 1과 Study 3은 느린 환자 등록 문제로 수행된 동일한 연구 설계의 Study 1501, 1502(임상시험 수행 국가 차이)에 대한 병합 분석임. 무작위 배정된 첫 119명은 Study 1, 그 외 인원은 Study 3에서 분석됨. Study 2 Cohort 2는 조정된 용량 외 Study 1, 3과 유사한 설계의 임상시험임. 대부분 참여자는 시험 당시 2-5개의 항 뇌전증 약물을 병용함.

표 1 핵심임상시험(Study 1, Study 3) 및 비핵심 임상시험(Study 2 Cohort 2)의 일차 및 주요 이차 결과

유효성 평가변수	Study 1			Study 2 Cohort 2		Study 3		
	위약	이 약 0.2 mg/kg/day	이 약 0.7 mg/kg/day	위약	이 약 0.4 mg/kg/day+ STP	위약	이 약 0.2 mg/kg/day	이 약 0.7 mg/kg/day
총 시험대상자 수	40	39	40	44	43	48	46	48
베이스라인 MCSF 중앙값	27.3	17.5	20.7	10.7	14.0	12.7	18.0	13.0
T+M 종료 시 MCSF 중앙값	22.0	12.6	4.7	11.4	5.2	12.0	6.6	3.1
일차 평가변수								
추정 T+M MCSF의 위약 대비 % 차이			62.3%		54.0%			64.8%
P-값			< 0.001		< 0.001			< 0.0001
주요 이차 평가변수								
추정 T+M MCSF의 위약 대비 % 차이		32.4%					49.9%	
P-값		0.021					< 0.0001	
MCSF의 베이스라인 대비 ≥ 50% 감소를 달성한 백분율	12.5%	38.5%	67.5%	4.5%	53.5%	6.3%	45.7%	72.9%
P-값		0.009	< 0.001		< 0.001		0.0001	< 0.0001
경련 발작이 없는 상태의 최장 간격 중앙값(일)	9.5	15.0	25.0	13.0	22.0	10.0	18.5	30.0
P-값		0.035	< 0.001		0.004		0.0002	< 0.0001

MCSF = mean convulsive seizre frequency(28일당 평균 경련성 발작 빈도)

  - (성인에서 유효성) 성인 대상 무작위 배정, 이중맹검, 위약 대조 임상시험은 수행되지 않음. 다만 연령에 따른 병태생리학적·약동학적 특징, 공개 연구 및 동정적 사용 프로그램에 등록된 성인 환자의 데이터를 종합적으로 고려하였을 때, 성인 환자에서 펜플루라민 치료가 유익할 것으로 기대됨.
- (용법·용량) 이 약의 시작 용량[0.1mg/kg 1일 2회(0.2mg/kg/day, 최대 26mg/day)], 유지용량[0.2mg/kg 1일 2회(0.4mg/kg/day, 최대 26mg/day)], 임상 반응에 따른 최대 증량 용량[0.35mg/kg 1일 2회(0.7mg/kg/day, 최대 26mg/day)], 증량 간격[7일마다 증량이 권장되나 보다 빠른 적정이 필요할 경우 4일마다 증량]에 대한 임상적

근거가 제출됨.

- (간장애, 신장애 환자) ZX008은 간에서 광범위하게 대사되는 약물로 대부분 신장을 통해 배설됨. Child-Pugh 분류 A-C 간손상 환자 및 중증 신손상 환자에서 다회 투여 시 비선형적 약물 축적 가능성을 배제할 수 없으므로 임상 반응을 관찰하며 적정을 천천히 진행하며 이상반응이 우려될 경우 감량을 고려해야 함. 단회 투여 경험을 바탕으로 적정 용법·용량을 결정하는 데 한계가 있으나, FEN과 NFEN 노출을 함께 고려할 때, 중증 간장애 환자에서 0.2mg/kg bid(최대 17mg/day), 중증 신장애 환자에서 0.35mg/kg bid(최대 20mg/day)로 최대 1일 용량을 제한할 필요가 있음. 또한 신장애 환자와 Child-Pugh A-C 간장애 환자에서 스티리펜톨 병용투여에 대한 임상자료가 없으므로 사용이 권장되지 않음.
- (병용 약물) 강한 CYP1A2 억제제 또는 CYP2D6 억제제 병용 환자에서 FEN과 NFEN 노출을 함께 고려할 때, 일일 최대 용량 제한(STP 병용 없이 20mg/day, STP 병용 시 17mg/day)이 필요함. STP와 병용 시 이 약의 시작 용량[0.1mg/kg 1일 2회(0.2mg/kg/day, 최대 17mg/day)], 유지용량[0.15mg/kg 1일 2회(0.3mg/kg/day, 최대 17mg/day)], 임상 반응에 따른 최대 증량 용량[0.2mg/kg 1일 2회(0.4mg/kg/day, 최대 17mg/day)], 증량 간격[7일마다 증량]에 대한 임상적 근거가 제출됨. 다만, STP는 국내 미허가된 성분으로 용법·용량 조정에 관한 권장사항이 사용상의 주의사항 중 상호작용 항에 기재됨.

• (사용상의 주의사항)

- 이중 눈가림, 무작위 배정, 위약 대조 임상시험에서 가장 흔하게 보고된 이상반응은 식욕 감소(34.7%), 설사(19.9%), 피로(19.0%), 발열(18.7%), 혈당 감소(14.4%) 및 졸음(13.9%)임.
- 이중 눈가림, 무작위 배정, 위약 대조 임상시험 3건 및 최대 3년의 공개연장연구에서 심장판막질환(VHD) 및 폐동맥 고혈압(PAH) 이력이 있는 환자들이 포함되지 않았고, 약물이상반응으로 PAH와 VHD가 보고되지 않음. 다만, 시판 후 이 약과 관련된 VHD와 PAH가 보고됨. 시판 후 보고 사례 및 과거 문헌 검토 결과, 이 약의 장기 투여 후 VHD 및 PAH 위험이 안정화된다고 볼 수 없고, 비가역성 또한 배제할 수 없으므로 관련 위험의 조기 탐지를 위해 치료 중 심초음파 모니터링 주기는 6개월이 타당함.

• 신청 품목은 국내 허가된 치료제가 없는 드라벳증후군 환자에서 부가요법 치료제로서 의의가 있음. 드라벳증후군 환자 대상 임상시험에서 안전성·유효성을 입증함.

[약어 및 정의]

5-HT	5-Hydroxytryptamine
ADR	Adverse Drug Reaction
AE	Adverse Event
AED	Antiepileptic Drug
AESI	Adverse Events of Special Interest
ALT	Alanine Aminotransferase
AS	Atonic Seizure
AST	Aspartate Aminotransferase
BID	Twice Daily
CBD	Cannabidiol
CLB	Clobazam
$C_{max,ss}$	Peak Plasma Drug Concentration at Steady State
C_{min}	Minimum Plasma Drug Concentration
CSF	Convulsive Seizure Frequency
CYP	Cytochrome P450
DDI	Drug=Drug Interaction
EAP	Early Access Program

ECHO	Echocardiogram, Echocardiography
EMA	European Medicines Agency
E-R	Exposure-Response
EU	European Union
FDA	Food and Drug Administration (also referred to as “the Agency”)
GCP	Good Clinical Practice
GLP	Good Laboratory Practice
GMP	Good Manufacturing Practice
ILAE	International League Against Epilepsy
ISE	Integrated Summary of Efficacy
MR	Mitral Valve Regurgitation
OAT	Organic Anion Transporter
OCT	Organic Cation Transporter
PAH	Pulmonary Arterial Hypertension
PASP	Pulmonary Artery Systolic Pressure
P-gp	P-glycoprotein
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency
PD	Pharmacodynamic(s)
PK	Pharmacokinetic(s)
SAE	Serious Adverse Event
STP	Stiripentol
SUDEP	Sudden Unexpected Death in Epilepsy
TEAE	Treatment Emergent Adverse Event
$t_{1/2}$	Elimination Half Life
Tmax	Time to Peak Plasma Drug Concentration
ULN	Upper Limit of Normal
US	United States
VHD	Valvular Heart Disease
VPA	Valproic Acid, Valproate

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명: 핀테플라액(펜플루라민염산염)
- 신청 효능효과: 2세 이상의 드라벳증후군 환자에서 발작 치료를 위한 부가요법
- 약리작용 기전: 드라벳증후군에 대한 펜플루라민의 정확한 작용기전은 밝혀지지 않았음.

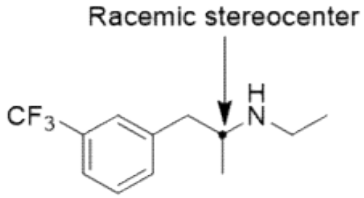
  펜프루라민은 세로토닌 분비 촉진제로서 여러 5-HT 수용체 아형들을 촉진함으로써 세로토닌의 분비를 촉진시킴. 펜플루라민은 뇌에서 5-HT_{1D}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}를 포함한 특정 세로토닌 수용체에 대한 작용제(agonist) 및 시그마1 수용체의 양성조절제(positive modulator)로 작용함으로써 발작을 감소시킬 수 있는 것으로 추정됨.

1.2. 기원 및 개발경위

- 펜플루라민은 성인 비만의 치료를 위한 식욕 억제제로서 60~120mg/day(펜플루라민 염산염으로서) 용량으로 유럽에서 1960대에, 그리고 미국에서 1970년대에 승인되었으며, 펜터민과 병용하여 허가사항 외적으로 광범위하

게 사용됨. 이후 펜플루라민은 1990년대 후반에 심장 판막 이상에 대한 관련성으로 인해 전 세계 시장에서 철수됨. 1990년대에 펜플루라민이 시판되는 동안 시작된 프랑스 및 벨기에의 발작 장애에 대한 펜플루라민의 공개 사용에 기반하여, Zogenix(2022년 3월 이후 UCB Biosciences, Inc.의 완전 소유 자회사가 됨)는 2015년에 드라벳증후군의 발작 치료를 위한 제품을 평가하는 임상 개발 계획에 착수함.

- 펜플루라민은 동량의 덱스펜플루라민 및 레보펜플루라민을 함유하고 있는 라세미 화합물임. ZX008 완제 의약품의 활성 성분은 펜플루라민 염산염임. 펜플루라민 염산염의 화학식은 $C_{12}H_{16}F_3N \bullet HCl$이며, 분자량은 267.72g/mol(펜플루라민으로서 231.26g/mol)임.



- 국내외 허가 현황: 미국(2020.01.25.), EU 및 영국(2020.12.18.), 일본(2022.09.26.), 호주(2024.11.22.), 스위스(2025.02.13.)

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 개요
  - (원인 및 진단) 드라벳증후군의 진단은 임상 징후 및 증상에 기반하지만, 나트륨 전위 작동 채널 알파 아단위 1 유전자의 돌연변이가 있는 상태가, 비록 확정적이지는 않아도, 가능성이 높은 장애의 표지자로 간주됨.
  - (역학) 드라벳증후군의 발생률은 1/20,000~1/40,000의 범위로 추정됨. 최근의 연구에 따르면, 이는 미국(US)에서 1/15,700명의 정상 출산에 영향을 주며, 유럽연합에서 1/20,000명 미만에 영향을 줄 수 있는 것으로 제시됨. 드라벳증후군은 3세 이전에 시작하는 중증 뇌전증의 7%를 차지함.
  - (임상 특징) 일반적으로 드라벳증후군은 최소 1세까지 진단되지 않으며, 운동 및 신경발달 동반질환이 따르는 의학적 난치성 발작을 특징으로 함. 첫 번째 발작은 건강한 영아에서 일반적으로 생애 첫 1년 내에 발생하며(일반적으로 5~8개월), 열 또는 온욕 등 체온 상승으로 유발되는 장기, 편측 또는 전신, 간대 발작으로 이루어지는 경우가 많음. 첫 1년 이후, 종종 다른 유형의 발작이 높은 빈도로 발생하기 시작하며, 여기에는 (1) 전신 간대 발작, 전신 긴장-간대 발작 또는 교대성 편측 간대 발작으로 이루어지는 경련 발작, (2) 근간대 발작(1~5세에서 나타남), (3) 비정형 소발작(4개월 ~ 6세 이상의 서로 다른 연령에서 나타남), (4) 이차성 전신화를 동반하거나 동반하지 않는 초점 발작(4개월 ~ 4세에서 나타남), 또는 (5) 드물게, 긴장 발작이 포함됨. 드라벳증후군이 있는 사람, 특히 어린 환자는 종종 부상 및 입원을 초래하는 뇌전증 지속 상태의 위험이 더 높음. 또한 드라벳증후군이 있는 환자는 정신운동, 행동 및 신경학적 발달의 유의한 손상으로 이어지는 뇌 기능의 점진적 장애를 경험함. 발달 지연 및 정체는 일반적으로 생애 2년 차에 뚜렷해지며, 자폐 유사 행동 및 주의력 결핍장애와 같은 인지 장애 및 신경행동 장애가 이어짐. 일부 소아의 인지 장애는 6세쯤 안정화할 수 있지만, 인지 장애의 정도는 발작의 빈도와 최소한 부분적으로 상관관계가 있는 것으로 보이며, 반복적 뇌 저산소증으로 인해, 그리고 잠재적으로 신경염증으로 인해 발생한다는 가설이 제기됨. 모든 환자는 다양한 정도의 지속적 발달 장애를 경험함. 성인기까지 생존하는 대부분 환자는 24시간 돌봐주는 간병인에게 전적으로 의지하며, 결국 시설 보호 가정에서 생활하게 될 수 있음. 드라벳증후군의 사망 위험은 높으며 소아기 사망은 현재 드라벳증후군에서 가장 흔한 사망 원인으로 보고되는 뇌전증 돌연사(SUDEP)에 의해서 빈번하게 유발됨. 1000-인년당 9.32의 드라벳증후군 한정 SUDEP 비율**이 보고**되었으며, 이는 뇌전증 환자의 일반 모집단에서 보고된 것보다 6배 더 높은 수치임. 미국 신경학회의 최신 진료 가이드라인에 따르면 SUDEP의 주요 위험 요인은 전신 긴장-간대 발작의 발생이며, 여기에서 SUDEP 위험은 전신 긴장-간대 발작 빈도 증가와 관련됨. 드라

벳증후군이 있는 환자의 약 45%는 다수의 AED에도 불구하고 월간 4건을 초과하는 긴장-간대 발작을 경험함. 일본에서, 드라벳증후군 관련 사망의 유병률은 10.1%일 것으로 추정되며, SUDEP는 이들 중 53% 환자의 사망 원인에 해당함.

- 기존 치료법

- (치료 목표) 완전한 또는 거의 완전한 무발작을 궁극적 목적으로 하여 발작의 빈도, 기간 및 중증도를 감소시키는 것임.
- (치료 전략)현재 ILAE 또는 다른 유사 단체에서 권고하는 드라벳증후군의 치료 알고리즘은 없지만, 드라벳증후군의 치료는 다음과 같은 3개의 주요 전략에 집중함: 1) 37° C를 초과하는 심부 체온에 의해서 발동되는 고체온증 유도성 열발작의 예방 2) 장기 뇌전증 지속 상태를 예방하는 벤조디아제핀(benzodiazepine)의 적절한 구조 치료 사용 3) 모든 발작 유형의 빈도와 기간을 최소화하는 AED의 유지 요법.
- (치료제) 페니토인 및 카르바마제핀과 같은 나트륨 채널 길항제는 드라벳증후군의 발작을 악화시키기 때문에 유용하지 않음. 1차 요법으로서 발프로에이트(VPA)를 포함하되, 지속적 발작이 관찰되는 경우 STP(클로바잠을 포함하거나 포함하지 않음), CBD 또는 펜플루라민의 몇 가지 잠재적 약물 요법으로 확장하는 치료 프로토콜이 제안됨. 또한 대안적 2차 요법으로서 케톤생성 식이요법, 클로바잠, 토피라메이트(topiramate), 브롬화물 및 미주신경 자극을 제안됨. 일부 임상의는 1차 요법으로서 클로바잠을 권고하며, 3차 옵션으로 CBD를 고려함. 국내 STP, CBD, 펜플루라민 모두 허가되지 않음.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 이 약과 관련하여 사용상의 주의사항 참조.

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

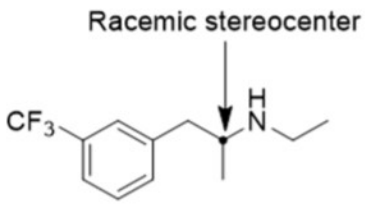
- 국내 임상시험 승인 이력 없음.
- 희귀의약품 지정(2024.02.27.), 신속심사대상지정(2024.05.29.)

2. 구조결정・물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 펜플루라민염산염
- 일반명 Fenfluramin
- 분자식 $C_{12}H_{16}F_3N \cdot HCl$
- 구조식



2.1.2 원료의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비선광도 □ 굴절률 □ 융점 □ 기타)
순도시험 (■ 유연물질 ■ 잔류용매시험 □ 중금속 ■ 기타)
■ 건조감량/강열감량/수분 ■ 강열잔분/회분/산불용성회분
□ 특수시험 ■ 기타시험 ■ 정량법 □ 표준품/시약・시액
**시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다*

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류 (주사제, 점안제, 안연고제, 점이제에 해당하는 경우)

- 해당없음

2.2.2. 완제의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (■ pH □ 비중 □ 기타)
순도시험 (■ 유연물질 □ 기타) ■ 건조감량/수분
□ 특수시험 ■ 기타시험 ■ 함량시험 □ 표준품/시약・시액
**시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*

제제시험
□ 붕해/용출시험 ■ 질량(용량)편차/제제균일성시험 □ 입도시험/입자도시험
□ 금속성이물시험 □ 단위분무량시험/단위분무당함량시험
□ 무균시험 ■ 미생물한도시험 □ 불용성미립자시험 □ 불용성이물시험
□ 알코올수시험 □ 엔도톡신/발열성물질시험 □ 점착력시험 □ 형상시험 □ 기타시험
**시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	1차: LDPE 백 2차: HDPE 케그	유의적 변화 없음
가속시험	40℃/75% RH	1차: LDPE 백 2차: HDPE 케그	유의적 변화 없음

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	30℃/65% RH	HDPE 병	저온(2℃-8℃)에서 보존제 함량 감소 경향 관찰
가속시험	40℃/75% RH	HDPE 병	유의적 변화 없음

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 신청사항

- 저장방법: 기밀용기, 10-30℃ 보관, 냉장 또는 냉동 보관하지 말 것
- 사용기간: 제조일로부터 48개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 제출한 저장방법 및 사용기간 설정 근거자료를 제출하였으며, 검토한 결과 적합함

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요 (CTD 2.4 및 2.6)

시험종류		종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg/day)	GLP 준수
단회투여 독성시험		랫드(SD)	경구	단회 및 3일	0, 20 (6 및 18/sex/group) ↳ 투여 4시간 후에 털세움이 관찰되고, 투여기간 내내 지속됨.	X
		수컷 비글견	경구	단회 및 3일	0, 10, 20/10(3/group) ↳20에서 구토, 울부짖음 등	X
반복투여 독성시험		랫드(SD)	경구	26주	0, 5, 10, 20, 30(15~20/sex/group) ↳ ≥20에서 평균체중감소, 사료섭취량 감소, 30에서 폐 병변 등	○
		비글견	경구	43주	0, 2.5, 5, 10, 20/15, 30/20, 50/25(4~6/sex/group) ↳ ≥20/15에서 야윈 외관 및 경련, 50/25에서 체중 감소	○
유전독성 시험	복귀돌연변이	*Salmonella typhimurium*	in vitro		[TA1535, TA1537, TA98, TA100, WP2urv] 15.8, 50, 158, 500, 1,581, 5,000μg/plate ± S9 ↳ 음성	○
	체내 소핵시험	랫드(SD)	경구	2일	0, 17.5, 35, 70(5/sex/group) ↳음성	○
	코멧시험				0, 17.5, 35, 70(5/sex/group) ↳음성	
생식· 발생 독성시험	Seg I (수태능 및 초기)	랫드(SD)	경구	수컷: 교배 28일전~안락사전 암컷: 교배 15일전~GD7일	0, 3.5, 8, 20(22/sex/group) ↳ NOAEL 3.5(암컷), 8(수컷)	○
	Seg II (배태자)	랫드(SD)	경구	독성 단계: 제 1~14일. 생식 단계: 임신일수 6~17 일차	[용량 설정] 0, 5, 10, 20, 40(3~6/sex/group) ↳ 40에서 태자 구개열 관찰 NOAEL은 모체(40), 배태자(20)	○
		랫드(SD)	경구	임신일수 6~17 일차	0, 5, 10, 40(20/F/group) ↳ 40에서 태자 기형, ≥10에서 모체 체중 및 사료섭취량 감소	○
		토끼 (NZW)	경구	독성 단계: 제 1~7일. 생식 단계: 임신일수 7~19일차	[용량 설정] 독성 단계: 0, 5, 10, 20, 40 생식 단계: 0, 5, 10, 15 ↳ 40에서 사망, ≥10에서 떨림, 경련, 동공확대, 호흡수 증가, ≥5에서 모체 체중 감소 ≥10 사료섭취량 감소	○
		토끼 (NZW)	경구	임신일수 7~19차	0, 5, 10, 15 ↳체중 감소 및 사료섭취량 감소	○
	SegIII	랫드(SD)	경구	GD6~출산	0, 5, 10, 40 (22/F/group)	○

시험종류		종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg/day)	GLP 준수
	(출생전후 모체기능)			후 일수 20 일차까지(한 배새끼를 분만한 랫드) 또는 출산 후 일수 24일차까지(한배 새끼를 분만하지 않은 랫드)	↳ 40에서 모든 F1 세대 사산, 체중 감소 및 사료섭취량 감소	
발육기		랫드(SD)	경구	PPD 7~13	[용량 설정] 내약성 단계: 0, 25, 50, 100(4/sex/group) 주 단계: 0, 12, 35, 100/50 (QD), 100/50 (BID)(12/sex/group) ↳ ≥35에서 떨림, 활동감소, 보행 이상 등 여러 임상증상 관찰	○
		랫드(SD)	경구	10주	0, 3.5, 9, 20(10~16/sex/group) ↳ ≥9mg에서 체중 감소, 골 크기 감소 20mg에서 뇌 크기 감소	○
발암성		마우스 (CByB6F1 교잡종)	경구	14일	[용량설정] 0, 40, 80, 120, 140(14~26/sex/group) ↳ ≥80에서 위해성 수준에 도달함. 용량과 관련하여 빈사상태, 경련, 활동 증가/감소, 탈수 구부린 자세, ≥80에서 WBC 및 RBC 감소	X
		마우스 (CByB6F1 교잡종)	경구	28일	[용량설정] 0, 10, 20, 40(QD), 20(BID) (10/sex/group) ↳ 모든군에서 간 글리코겐 고갈	○
		마우스 (Tg rasH2)	경구	6개월	0, 10/5, 20/15, 40, 60, (NMU, 양성 대조) 75 (25/sex/group) ↳ 발암성은 없으나 간 글리코겐 고갈	○
		랫드(SD)	경구	13주	[2년 발암성 용량결정시험] 0, 3.5, 5, 8, 13, 20(18~24/sex/group) ↳ ≥13에서 비강, 부고환, 간에서 조직학적 변화	○
		랫드(SD)	경구	2년	0, 1, 2.5, 8 ↳ 발암성 없음	○
기타 독성시험	광독성	in vitro			↳ 광독성이 없음	X
	멜라닌 결합률 시험	in vitro			↳ 멜라닌에 결합하지 않음	X

밑줄은 NOAEL임

4.2. 독성시험자료 개별 요약 (신약만 해당)

4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1) (신약만 해당)

- 랫드에 약물을 20mg으로 단회 및 3회 투여한 결과, 사망례는 없고, 투여 4시간 후에 입모(털세움), 붉은 털, 눈 분비물 등 이상이 관찰됨.
- 비글견에 약물을 10, 20mg으로 단회 및 3회 투여한 결과, 사망례는 없고, 20mg 투여 후 30분 후에 과도한 핥음, 동공확대 등이 이상징후가 관찰되어 10mg로 감량하여 투여하였으며, 3일간 10mg 투여 후 안구충혈, 울부짖음

등이 관찰되었음.

4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2) (신약만 해당)

- 랫드에 0, 5, 10, 20, 30mg/kg으로 26주 경구투여한 결과, 사망례가 관찰되었으나 이는 원인불명 외상으로 약물 관련성은 없으며, ≥10mg/kg에서 폐포 대식세포 응집이 관찰되었으며, 이는 용량에 따라 증가함. ≥20mg/kg에서 평균 체중 및 사료섭취량의 감소로 유해한 것으로 간주되어 NOAEL을 10mg/kg임. 동물에서 관찰된 폐병변은 임상에서 관찰되지 않았으며, 이는 NOAEL 10mg/kg/day일 때 AUC 값이 펜플루라민의 경우 임상대비 4배 이상이며, 노르펜플루라민의 경우 20배 이상에 해당하는 값임.
- 비글견에 0, 2.5, 5, 10, 20/15, 30/20, 50/25mg/kg/day로 43주 경구투여한 결과, ≥20mg에서 야윈 외관 및 경련이 관찰되었으며, 이는 회복기때 완전히 회복되지 않았음. 이를 바탕으로 NOAEL은 10mg/kg임.

4.2.3. 유전독성 시험 (CTD 4.2.3.3)

4.2.3.1. 세균을 이용한 복귀돌연변이시험

- 살모넬라 균주(S. typimurium) 4종(TA98, TA100, TA1535, TA1537) 과 대장균(E. coli) 1종(WP2 uvrA)의 박테리아를 이용하여 대사활성계의 유무에 따라 최대 5,000μg/plate 농도로 처리한 결과, 돌연변이를 일으키지 않음

4.2.3.2. 랫드 골수에서 포유류 적혈구 소핵시험 및 간에서의 코멧시험

- 염산펜플루라민은 암수컷 SD 랫드에 대한 MTD 추정치인 최대 70mg/kg/day까지 경구투여되었을 경우, 랫드의 골수 IE에서 염색체 손상을 유도하지 않았고 간의 DNA 손상에 대한 증거를 보여주지 않았음.

4.2.4. 생식발생 독성 시험 (CTD 4.2.3.5)

4.2.4.1. (Segment I) 수태능 및 착상까지의 초기 배 발생에 관한 시험

- 랫드에 염산펜플루라민을 0, 3.5, 8, 20mg/kg/day로 투여한 결과, ≥8mg군에서 체중 및 사료섭취량이 감소되었으며, 20mg군에서 암수컷 수태능 지수 감소, 20mg군에서 수컷의 부고환 공포형성 및 머리가 분리된 정자가 관찰되었음. ≥8mg/kg에서 평균 생존 배자수 감소, 착상부위수 감소, 착상 전후 소실율 증가가 관찰됨. 이 결과를 토대로 NOAEL은 암컷에서 3.5mg/kg/day, 수컷에서 8mg/kg/day임.

4.2.4.2. (Segment II) 배·태자 발달 독성 시험

4.2.4.2.1. 랫드의 배·태자 발달 독성 시험

- 암수컷 및 임신한 랫드에 0, 5, 10, 20, 40mg/kg/day로 제1일~14일 및 GD6~17일까지 1일 1회 경구투여한 결과, 40mg에서 탈수, 구부린 자세, 입모 및 털의 붉은색 염색, 태자 체중 감소, 기형(구개열 포함)이 관찰되었으며, 체중 및 사료섭취량이 동시에 감소함.
- 임신한 랫드에 펜플루라민을 0, 5, 10, 40mg/kg으로 투여한 결과, 사망례는 없었고, ≥5mg에서 입모, 탈수, 구부린 자세 등 다양한 임상 증상이 관찰되었으며, ≥10mg에서 체중 및 사료섭취량이 감소됨. 40mg에서 태자의 체중 감소 및 앞다리 및 뒷다리의 마디뼈가 감소하였음. NOAEL은 5mg/kg임.

4.2.4.2.2. 토끼의 배·태자 발달 독성 시험

- 임신한 토끼에 0, 5, 10, 15mg/kg/day로 GD7~19일 동안 경구투여한 결과, ≥10mg에서 떨림, 경련, 동공확대 등

임상 증상이 용량의존적으로 관찰되었으나, GD15일차 이후에는 관찰되지 않음. 모체의 체중 및 사료섭취량이 감소됨. 임신율, 황체수, 착상수 등 변화는 관찰되지 않음.

- 임신한 토끼에 GD7~19일에 0, 5, 10, 15mg/kg/day로 경구투여한 결과, 사망례는 없으며 ≥10mg에서 동공확대, 15mg에서 호흡수가 증가되었으며, 체중 및 사료섭취량이 감소됨. NOAEL은 모체에서 10mg/kg/day이며, 사료섭취량 감소에 따른 착상후 소실이 관찰되었기에 태자의 NOAEL은 확인할 수 없음.

4.2.4.2. (Segment III) 랫드 대상 출생후 행동/기능 평가를 포함한 경구투여에 의한 염산펜플루라민의 출생전후 발생생식 시험

- 임신한 랫드에 0, 5, 10, 40mg/kg/day로 GD6~PPD20 및 GD24일까지 경구투여한 결과, 40mg군의 모체에서 입모, 탈수, 운동활성 등 임상 증상이 관찰되었으며, 체중 및 사료섭취량이 감소됨. 40mg군의 F1 세대의 생존한 동물은 없었으며, 임신 지수가 감소함. F1 세대의 체중은 용량의존적으로 감소하였으며, 임상증상으로는 5, 10mg에서 정향반사(특정한 자극에 주의를 집중할 때 나타나는 반응 패턴) 및 주지성(의식이 있거나 통증을 인지할 수 있는 수준)의 변화가 관찰되었음. 10mg에서 유의한 착상후 소실율이 증가되었음. 모체 및 F1세대의 NOAEL은 10mg/kg/day라고 결정하였지만, 최종 랫드에서 출생 전후 발달에 대한 NOAEL은 결정되지 않음.

4.2.4.3. 유년기 랫드에 대한 4주 회복기간을 포함한 염산펜플루라민의 10주 경구투여 독성시험

- 랫드에 PPD 7~27일까지 0, 12, 35, 100mg/kg/day 또는 50mg/kg는 BID로 투여함. 중증 CNS 관련 임상적 징후가 관찰되었기에 용량을 PPD 12~15일차에 100→50mg로 감량하고, BID 군의 용량을 (50→25mg로) 감량함. ≥35mg에서는 떨림, 협조 불능, 활동 감소 등 임상 증상이 관찰되었고, 체중 및 사료섭취량이 감소됨. BID군 50/25에서 RBC, 호중구, 림프구 등 혈액학적 수치가 변화되었고, 탈수 관련 요소, 크레아티닌, 인의 증가가 관찰됨. 폐의 폐포 대식세포 응집이 ≥35mg에서 관찰됨.
- 랫드에 0, 3.5, 9, 20mg/kg/day로 PPD7~76일까지 10주간 경구투여한 결과, ≥90mg에서 떨림, 협조불능, 보행이상 등 다양한 임상증상이 관찰되었으며, 체중 및 사료섭취량도 감소하였음. 성장변화(머리-엉덩이 길이 변화)는 20mg에서 관찰되었으며, 신시내티 수중 미로 검사를 A 경로 및 B 경로로 나누어 각각 총 6회를 검사한 결과, 대부분 유의하지 않은 실수가 관찰되었으며, 뇌의 조직병리학적 소견과 상관관계를 보이지 않음. 또한, 출생후 7일부터 10주간 투여하였기에 성장기의 암수컷 생식 발달을 확인한 결과 변화 없음. NOALE은 9mg/kg/day임.

4.2.5. 발암성 시험 (CTD 4.2.3.4)

4.2.5.1. CByB6F1/Tg rasH2 반접합 마우스에 염산펜플루라민의 발암성 시험

- CByB6F1/Tg rasH2 반접합 마우스에 염산펜플루라민 0, 40, 80, 120, 140mg/kg/day으로 14일 동안(1일 1회) 경구투여한 결과, ≥80mg에서 사망례가 관찰되었으며, ≥40mg에서 흉선의 피질 림프구 고갈, 췌장의 선방세포 고갈, 간의 글리코겐 고갈 등이 관찰됨.
- CByB6F1/Tg rasH2 반접합 마우스에 염산펜플루라민 0, 10, 20, 40mg/kg/day, 20mg/kg/1일 2회(BID)으로 5일 및 28일 경구투여한 결과, 모두 내약성이 좋았음. 다만 모든 군에서 간의 글리코겐 고갈이 관찰되었음.
- CByB6F1/Tg rasH2 반접합 마우스에 염산펜플루라민 0, 10/5, 20/15, 40, 60mg/kg/day으로 6개월간 경구투여한 결과, 임상변화는 없으며, ≥40mg군에서 체중 및 사료섭취량이 감소되었으며, ≥10/5에서 간의 글리코겐 고갈이 발생함. 종양은 관찰되지 않음. NOAEL 60mg/kg/day임.

4.2.5.2. 랫드에 대한 염산펜플루라민의 발암성 시험

- 염산펜플루라민을 0, 3.5, 5, 8, 13, 20mg/kg/day로 13주 동안 경구투여한 결과, 용량의존적으로 체중 및 사료섭취량이 감소되었으며, 20mg군에서 암컷 간 무게가 증가하였으며 조직학적 변화로 간세포 비대가 관찰됨. 발암성은 관찰되지 않음.
- 염산펜플루라민을 0, 1, 2.5, 8mg/kg/day로 104주 동안 경구투여하여 발암성 시험한 결과, 발암성은 없음.

4.2.6. 국소내성

- [미수행]

4.2.7. 광독성

- 염산펜플루라민의 UV/가시광선 정밀검사 결과는 이 약물이 290~700nm 범위의 빛을 흡수하지 않았음을 보여주었으며, 이러한 결과는 펜플루라민이 인간에 대해 직접적인 광독성을 유도할 정도로 충분한 광반응성을 나타내지 않는 것으로 간주됨.
- 멜라닌의 결합률을 체외에서 평가한 결과, 대체로, 펜플루라민 및 노르펜플루라민에 대한 멜라닌의 결합률은 멜라닌 결합률이 낮은 기준물질과 일치함. 펜플루라민 및 노르펜플루라민은 멜라닌에 결합하지 않음.

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 제출된 시험은 단회독성시험(랫드 및 비글견), 반복독성독성(랫드 및 비글견), 유전독성, 생식발생독성(랫드 및 토끼), 발육기 시험(랫드), 발암성(마우스, 랫드), 기타독성(광독성, 멜라닌 결합률 시험)이 제출되었음.
- 반복투여독성시험으로는 랫드로 26주(6개월)간 및 비글견으로 43주(10개월) 경구투여하였으며, 체중 및 사료섭취량 감소가 관찰되었으며, NOAEL은 랫드 및 비글견에서 모두 10mg/kg/day임. 펜플루라민의 임상대비 노출값(AUC)은 랫드에서 약 4~5배, 비글견에서 2배로 해당됨. 대사체인 노르펜플루라민의 임상대비 노출값(AUC)은 랫드에서 약 20배 이상이며, 비글견에서 12배 이상임.
- 발육기 시험으로, 펜플루라민 염산염이 SD 랫드 출생후 발달에 미치는 잠재적 부작용(행동 및 생식 기능 평가 포함)을 확인하고 모든 소견의 가역성을 평가하였음. NOAEL은 9mg/kg/day이며, 펜플루라민의 경우 AUC 값은 수컷에서 2.5배, 암컷에서 3.4배이며, 대사체인 노르펜플루라민의 AUC 값은 임상대비 수컷에서 5.1배, 암컷에서 7.1배에 해당하는 값임. 또한, CWM(신시내티 수중미로 검사)는 대부분 통계적으로 유의하지 않은 실수가 관찰되었으나, 조직학 지표와 상관관계가 없음. 따라서, 유년기 랫드에서 펜플루라민의 노출의 위험성은 높아 보이지 않음.
- 생식발생독성시험(Seg I~III)으로 랫드로 수행하였으며, Seg II(배·태자 발생독성)시험은 토끼도 포함하였음. 생식발생독성시험 결과, 확인된 NOAEL에서는 뚜렷한 독성은 관찰되지 않았지만, NOAEL을 초과한 용량에서는 다양한 독성이 관찰되었음. 또한 제출된 문헌(Redux SBA 144590A 1996, page 413)에 따르면 수유중인 랫드의 모유에 펜플루라민의 낮은 농도로 존재하고 랫드의 수유중인 영아에 대해 이행되는 것이 확인되었음. 랫드 및 토끼의 배태자 독성시험에서 노출값은 펜플루라민에서 AUC 및 C_{max}는 임상 대비 2배 및 11배이며, 노르펜플루라민에서 AUC 및 C_{max}는 임상 대비 5 및 11배에 해당하는 높은 값을 보임. 사용상의 주의 사항의 7. 임부, 수유부 및 가임여성에 대한 투여의 3) 가임 여성에 대한 투여란 의하면 '이 약은 여성의 가임력에 잠재적으로 영향을 미칠 수 있는 것으로 나타났다'라고 기재되어 있음.
- 반복투여 독성시험 결과 마우스 및 랫드에 대한 심장판막병증 및 폐동맥 고혈압은 관찰되지 않았으나 제출된 몇몇의 문헌에 따라 위험성을 배제할 수 없음. 제출된'사용상의 주의사항'의 1. 경고항에 1) 펜플루라민을 포함하여

5-HT2B 수용체 효능제 활성이 있는 세로토닌계 약물은 판막성 심장질환(VHD) 및 폐동맥 고혈압(PAH) 사이에 연관성이 있다고 기재함.

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

(1) 1차 약력학

시험 항목	시험계	시험성적	GLP 준수
In vitro			
펜플루라민 및 노르펜플루라민의 수용체 결합에 대한 경쟁 억제 분석	재조합 수용체	- 펜플루라민 및 노르펜플루라민의 중간 정도 내지 강한 결합(억제비 30% 이상으로 정의)이 6개 수용체에서 발견됨	X
(+)-펜플루라민, (−)-펜플루라민, (+)-노르펜플루라민 및 (−)-노르펜플루라민이 다양한 수용체에 미치는 영향	랫드의 뇌, 대뇌피질; 기니피그의 뇌, 인간 재조합	- 결합 능력에서 이성질체의 차이 없음 - 펜플루라민의 이성질체는 노르펜플루라민의 이성질체보다 5-HT1A, 시그마-1 및 시그마-2 수용체와 더 강력히 결합함. - 노르펜플루라민의 이성질체는 5-HT2C 및 5-HT2B 수용체와 더 강력히 결합함.	X
펜플루라민 및 노르펜플루라민의 작용제 및 길항제 활동에 대한 기능 분석	재조합 수용체	- 시험된 수용체에서 화합물에 대해 작용제 활동은 발견되지 않음.	X
시그마-1 수용체에서 펜플루라민 및 노르카세린의 작용제/길항제 특성 규명	CHO 세포	- 펜플루라민은 1 또는 10μmol/L에서 시그마-1 수용체에서 작용제 또는 길항제로 활동하지 않음.	X
시험관내 염산펜플루라민에 의한 시그마 1 수용체의 양성 조절 특성 규명	CHO 세포	- 펜플루라민은 1 및 10μmol/L에서 시그마-1의 양성 조절제 역할을 함	X
나트륨 채널에서 펜플루라민 및 노르펜플루라민의 작용제 및 길항제 활동에 대한 기능 분석	전압 개폐형 나트륨 채널 hNaV1.1~hNaV1.8	- 펜플루라민은 나트륨 채널에 영향을 미치지 않음. - 레보펜플루라민, 라세믹 노르펜플루라민 및 그 이성질체는 21.9~39.2μmol/L의 IC_{50}에서 hNav1.5 에서만 활동을 변경함. - 최고 임상 용량에서 항정상태의 뇌에서 펜플루라민의 최대 농도는 2~8μmol/L임. 그러므로 IC_{50} 소견은 임상적으로 관련된 농도보다 훨씬 더 높음.	X
펜플루라민: 제브라피쉬의 드라벳 모델에서 시그마-1 수용체의 양성 조절제	야생형 및 동형접합 scn1Lab-/- 돌연변이 제브라피쉬 치어	- 이전의 연구는 펜플루라민이 시그마-1 수용체에 양성 조절제임을 입증함. 이 연구는 시그마-1 수용체의 양성 조절제, SOMCL- 668이 드라벳증후군의 제브라피쉬 모델에서 과다운동 표현형 및 간질 활동 빈도를 감소시킴을 보임. 종합하면 이러한 소견은 시그마-1 수용체의 양성 조절이 발작을 감소시키는 펜플루라민의 기전의 일부임을 시사함.	X

(2) 2차 약력학

시험 항목	시험계	시험성적	GLP 준수
펜플루라민 및 노르펜플루라민의 수용체 결합에 대한 경쟁 억제 분석	재조합 수용체	- 노르펜플루라민은 무스카린성 M1 수용체에서 중간 정도의 상호작용을 보임.	X

5.2. 효력시험

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

시험 항목	시험계	투여경로 및 용량 (mg/kg/day)	시험성적	GLP 준수
중추신경계(CNS)	발육기 랫드	경구 10주 0, 3.5, 9, 20	- ≥9mg에서 체중 감소, 골 크기 감소, 20mg에서 뇌 크기 감소	○
심혈관, 호흡기(임상관찰사항에 한함)	비글견	경구 43주 0, 2.5, 5, 10, 20/15, 30/20, 50/25	- 리듬 또는 파형의 이상은 투여전 및 투여후 ECG 기록 비교에 기초하여 어느 용량 수준에서도 발견되지 않음. - 호흡기에서 부작용을 시사하는 염산펜플루라민-관련 임상 징후는 염산펜플루라민의 어느 용량 수준에서도 발견되지 않음.	○

5.4. 흡수 · 분포 · 대사 · 배설에 관한 시험

5.4.1. 흡수(CTD 4.2.2.2) (신약만 해당)

5.4.1.1. CByB6F1 하이브리드 마우스에 대한 염산펜플루라민 14일 시험

- 마우스에 염산펜플루라민을 0(n=12/성별), 40, 80, 120, 140mg/kg/day(각 n=36/성별/군)으로 14일 동안 경구 투여한 결과, NOAEL은 40mg/kg/day이며, 투여 14일째 펜플루라민 및 노르펜플루라민은 암컷보다 수컷에서 높은 노출값을 보임.

5.4.1.2. 5일 용량결정 단계에서 CByB6F1 마우스에 대한 염산펜플루라민 28일 경구 독성시험

- CByB6F1 교잡종 마우스에 염산펜플루라민 0, 10, 20, 40mg/kg/day, 20mg/kg/1일 2회(BID)으로 5일 및 28일 경구투여한 결과, NOAEL 40mg/kg/day이며, 투여 28일째 펜플루라민 및 노르펜플루라민은 암컷보다 수컷에서 높은 노출값을 보임.

5.4.1.3. CByB6F1/Tg rasH2 반접합성 마우스에 경구 투여한 염산펜플루라민의 6개월 발암성 시험

- CByB6F1/Tg rasH2 반접합 마우스에 염산펜플루라민 0, 10/5, 20/15, 40, 60mg/kg/day으로 6개월간 경구투여(10/5, 20/15mg/kg/day군은 제1일~14일까지 10, 20mg/kg/day으로 각각 투여함)한 결과, 펜플루라민의 경우 T_{max}는 제 1일 및 182일에 0.5 및 1시간이며, C_{max} 및 AUC는 암수컷 차이 없고, 용량비례적으로 증가하며, 노르펜플루라민의 경우 T_{max}는 제1일 및 제 182일에 1시간 및 8시간이며, C_{max} 및 AUC는 용량비례적으로 증가함.

5.4.1.4. 랫드에 대한 염산펜플루라민 13주 경구 투여 시험

- 군당 18~24마리의 암수컷 SD 랫드에 염산펜플루라민을 0, 3.5, 5, 8, 13, 20mg/kg/day로 13주 동안 경구투여한 결과, 펜플루라민과 노르펜플루라민에 대한 노출은 전반적으로 모든 용량 의존적으로 증가함. 용량이 3.5mg/kg/day에서 20mg/kg/day로 증가함에 따라 펜플루라민과 노르펜플루라민의 전신 노출 또한 증가했으며, 전반적으로 제1일과 제 89일에 용량 비례에 근접함. 펜플루라민에 대한 T_{max} 값은 투여 후 0.5~2시간인 반면, 노르펜플루라민에 대한 T_{max} 값은 제1일에 투여 후 8시간 시점에 도달했으며 제89일에는 투여 후 0.5~8시간임. 추정 시 펜플루라민의 $t_{\frac{1}{2}}$는 2.51 시간에서 9.05 시간임. 펜플루라민과 노르펜플루라민 모두 노출에 암수컷 차이 없음. 전반적으로 모든 군에서 노르펜플루라민(대사체)은 펜플루라민(모약물)에 비해 노출이 더 높은 것으로 관찰됨. 제1일 대비 제89일의 AUC_{0-t} 누적 비율은 펜플루라민의 경우 2.64~15.7인 반면, 노르펜플루라민의 경우 R_{AUC}는 1.88~3.33 범위임.

5.4.1.5. SD 랫드에 경구 투여한 염산펜플루라민 26주 시험

- 암수컷 랫드에 염산펜플루라민을 0, 5, 10, 20, 30mg/kg/day로 26주 동안 경구투여함.

✓ (펜플루라민 결과) AUC_{0-24} 및 C_{max}에서 펜플루라민 노출은 투여량 수준이 5~30mg/kg/day로 증가함에 따라 증가함. AUC_{0-24}의 증가 수준은 용량에 비례하는 정도보다 더 크거나 거의 유사했으며, 염산펜플루라민 용량을 6배 증가시켰을 때 제1일, 제90일 및 제182일에 수컷에서 각각 28배, 11배, 8배 증가하고 암컷에서 17배, 11배, 9배 증가함. C_{max}는, 노출의 증가는 거의 용량에 비례했으며, 용량을 6배 증가시켰을 때 제1일, 제90일 및 제182일에 수컷에서 각각 9배, 7배, 5배 증가하고 암컷에서 9배, 6배, 5배 증가함. AUC_{0-24}에서의 노출은 모든 용량 수준에서 암수컷 차이 없으며, 차이는 0.5~2배임. C_{max}는 대부분의 군에서 투여 후 1~2시간 동안 관찰되었지만 그 범위는 투여 후 4시간까지임. 제182일에 $t_{\frac{1}{2}}$는 약 3~10시간임

✓ (노르펜플루라민 결과) AUC_{0-24} 및 C_{max}에서 노르펜플루라민 노출은 염산펜플루라민 투여량 수준이 5~30mg/kg/day로 증가함에 따라 증가함. AUC_{0-24} 및 C_{max}의 증가는 용량에 거의 비례했으며, 염산펜플루라민 투여량이 6배 증가함에 따라 4~8배 증가함. AUC_{0-24}에서의 노출은 모든 투여량 수준에서 수컷과 암컷 간에 유사했으며, 차이는 0.5~2배임. 수컷 및 암컷에 대해 반복투여 후 제90일 및 제182일에 노르펜플루라민의 축적이 관찰됨. 투여 후 0.5~24시간 범위에서 최고혈장약물농도가 관찰됨. 제 182일에 $t_{½}$는 보고가능한 경우 약 4 ~26시간임. 노르펜플루라민 노출(AUC_{0-24})은 대부분의 군에서 펜플루라민 노출에 비해 유사하거나 2~3배 높음. 단, 제1일의 5mg/kg/kg에서는 예외로, 노르펜플루라민 노출은 펜플루라민 노출보다 수컷 및 암컷에서 각각 약 8배 및 4배 더 높음.

5.4.1.6. 랫드에 2년 경구 투여 염산펜플루라민 발암성 시험

- 군당 3마리의 암수컷 랫드에 염산펜플루라민을 0, 1, 2.5, 8mg/kg/day로 104주 동안 경구투여함.

✓ (펜플루라민 결과) 제1일 및 제182일 T_{max}는 투여 후 0.5~4시간임. 최고혈장약물농도에 도달한 이후 느린 감소가 이어지거나 C_{max} 이후 정량 가능한 농도가 3개 미만이었으므로, 추정 가능한 경우 반감기는 1.51~5.65시간임. C_{max} 및 AUC_{0-t}는 전신 펜플루라민 노출은 평가된 용량 수준에 대해 용량이 증가함에 따라 증가함. 노출 증가 수준은 두 날 모두 용량에 비례하는 정도보다 더 컸음. 제182일의 전신 노출은 제1일에 비해 현저히 높았으며, 1, 2.5, 8mg/kg/day에서 수컷의 경우 R_{AUC}가 각각 32.3, 19.7, 6.53이며 암컷의 경우 각각 25.7, 14.1, 7.5임. 누적 비율은 수컷과 암컷 모두 용량 수준이 증가함에 따라 감소함. 펜플루라민에 대한 노출은 1 및 2.5mg/kg/day에서는 수컷에 비해 암컷에서 더 높은 경향이 있었지만 8mg/kg/day에서는 암수컷 간에 유사함

✓ (노르펜플루라민 결과) T_{max}는 수컷의 경우 투여 후 2~4시간, 암컷의 경우 투여 후 2~8시간임. 최고혈장약물농도에 도달한 이후 느린 감소가 이어지거나 C_{max} 이후 정량 가능한 농도가 3개 미만이었으므로, $t_{½}$ 값은 추정 불가함. 단, 제182일 1mg/kg/day의 수컷은 예외로, $t_{½}$ 값이 7.6시간임. C_{max} 및 AUC_{0-t}는 노르펜플루라민의 전신 노출은 평가된 용량 수준에 대한 용량이 증가함에 따라 증가함. 노출 증가 수준은 두 날 모두 대략 용량에 비례함. 노르펜플루라민에 대한 노출은 제1일 암수 간에 유사했지만 제182일에는 수컷에 비해 암컷이 약간 더 높음. 노르펜플루라민에 대한 전신 노출은 펜플루라민보다 높았지만 C_{max}와 AUC_{0-t}간에 항상 일관성이 있는 것은 아님. 대사체 대 모약물의 AUC_{0-t} 비율은 용량이 증가함에 따라 감소했으며 제182일에 비해 제1일에 더 높음.

5.4.1.7. 수태중 랫드에 대해 경구 투여한 염산펜플루라민의 배태자 발달 시험(암수컷에서의 14일 독성 평가 포함)

- 군당 3~6마리의 암수컷 및 임신한 랫드에 0, 5, 10, 20, 40mg/kg/day로 제1일~14일 및 GD6~17일까지 1일 1회 경구투여한 결과, 수컷보다 암컷에서 높은 노출값을 보이며, 펜플루라민보다 노르펜플루라민에서 더 높게 나타남. 대부분 용량의존적으로 증가함

5.4.1.8. 랫드에 경구 투여한 염산펜플루라민의 배태자 발달 시험

- 임신한 랫드에 0, 5, 10, 40mg/kg/day로 제1일~14일 및 GD6~17일까지 1일 1회 경구투여함.

✓ (펜플루라민 결과) GD 6 및 17에 펜플루라민의 T_{max}는 투여 후 1 또는 2시간임. 추정 시, $t_{½}$는 3.33~7.38시간임. C_{max} 및 AUC_{0-t}는 GD 6 및 GD17에 펜플루라민에 대한 전신 노출은 용량 증가에 따라 증가함. GD 6 및 17에 모든 투여량에서 증가 수준은 AUC_{0-t}에 대해서는 용량에 비례하는 정도보다 높았으며 C_{max}에 대해서는 용량 비례에 근접함. GD 17의 전신 노출은 GD 6(1차 투여)에 비해 높았으며 R_{AUC}는 2.09~3.98 범위로, 이는 펜플루라민 축적을 의미함.

✓ (노르펜플루라민 결과) GD 6 및 17에 노르펜플루라민의 T_{max}는 0.5~24임. C_{max} 및 AUC_{0-t}로 평가했을 때, GD 6

및 GD 17에 노르펜플루라민에 대한 전신 노출은 용량 증가에 따라 증가함. C_{max} 및 AUC_{0-t}의 증가는 GD 6 및 17에서 5~10mg/kg/day에 용량 비례에 근접했으며, GD 6에서 10~40mg/kg/day에 용량에 비례하는 정도보다 낮았으며, GD 17에서 10~40mg/kg/day에는 용량에 비례하는 정도보다 높았음. 5 및 10mg/kg/day에서 GD 6에 비해 GD 7에 노르펜플루라민에 대한 노출에 현저한 증가는 관찰되지 않았음. 40mg/kg/day에서 노르펜플루라민에 대한 노출은 전반적으로 약 3배 증가함. GD 6 대비 GD 17에 RAUC는 각 농도에서 1.25, 1.44 및 3.04로 관찰되었으며, 이는 40mg/kg/day에서 노르펜플루라민이 축적된 것을 의미함. 펜플루라민 및 그 대사체인 노르펜플루라민은 AUC_{0-t}에서 노출이 전반적으로 유사함(0.5~2배). 단, 예외적으로 GD 6에 5mg/kg/day의 노출은 모약물 펜플루라민에 비해 약 3배 더 높았으며 40mg/kg/day의 GD 6에서 노출은 약 2배 더 낮았음.

5.4.1.9. 발육기 SD 랫드에서 출생 후 제7일 이후 10주간의 염산펜플루라민 경구 독성시험(회복 기간 4주 포함)

✓ (펜플루라민 결과) 최고혈장약물농도는 투여 후 0.5~4시간이며, 대부분의 경우 PND 7의 투여 후 0.5 시간 및 PND 76의 투여 후 1시간 시점에 나타남. 최고 농도에 도달한 이후 펜플루라민의 감소가 이어졌으며 그 $t_{½}$는 추정 시 3.17~10.2시간임. C_{max} 및 AUC_{0-t}으로 설명된 바와 같이, 펜플루라민에 대한 전신 노출은 용량이 증가함에 따라 증가했으며, 그 수준은 평가된 용량에 대해 용량에 비례하는 정도보다 더 높음. 반복투여 후, 펜플루라민에 대한 전신 노출은 PND 7과 비교하여 PND 76에서 유사하거나 더 낮았으며, R_{AUC}는 0.622~1.12임. 암수 간 노출은 유사했으나, 단 PND 7의 3.5 mg/kg 용량군과 PND 76의 9mg/kg 용량군을 예외로, 노출이 각각 수컷에서 60%, 암컷에서 35% 더 높음. 암수 간 노출 파라미터의 차이가 2배 미만으로 뚜렷한 차이는 없음.

✓ (노르펜플루라민 결과) 최고혈장약물농도는 PND 7에 투여 후 4~24시간, PND 76에 투여 후 4~8시간이며, 대부분은 투여 후 8시간 시점에 관찰됨. C_{max} 이후 혈장 농도가 계속 유지되었음. C_{max} 및 AUC_{0-t}에 의해 정의되는 노르펜플루라민에 대한 전신 노출은 용량에 따라 증가했으며, 3.5~9mg/kg군에 모두 대략적으로 용량 비례함. 9 및 20mg/kg 용량군의 경우 전신 노출은 용량에 따라 다양한 방식으로 증가했으며, PND 7에 용량에 비례하는 정도보다 약간 낮게 증가하며 PND 76에는 용량에 비례하는 정도보다 약간 높게 증가함. 반복투여 후, 노르펜플루라민에 대한 전신 노출은 PND 76와 PND 7에 유사했으나, 단 고용량 수준(20mg/kg)은 예외로 PND 7보다 PND 76에 노출이 더 높음. 암수 간 노출은 유사했으나, 단 PND 76에 9mg/kg 용량군은 예외로, 암컷에서 노출이 최대 40% 더 높음. 암수 간 노출 파라미터의 차이는 2배 미만으로 뚜렷한 차이는 없음. 노르펜플루라민 대 펜플루라민 AUC_{0-t} 비율은 0.447~3.25 범위임. 저용량군의 경우 노르펜플루라민에 대한 노출이 더 높음. 중간 용량군의 경우 두 분석물에 대한 노출이 유사했으며, 고용량군의 경우 PND 7에는 펜플루라민에 대한 노출이 더 높았으나 PND 76에는 두 분석물에 대해 유사함

5.4.1.10. 토끼에 경구 투여한 염산펜플루라민에 대한 배태자 발달 시험

• 염산펜플루라민을 임신한 토끼에 GD7~19일차까지 0, 5, 10, 15mg/kg/day로 경구투여함

✓ (펜플루라민 결과) C_{max}는 GD 7 및 GD 19 투여 후 0.5시간 및 모든 투여 수준에서 관찰됨. 평균 $t_{½}$는 1.58~2.39 시간임. 펜플루라민에 대한 전신 노출(C_{max} 및 AUC_{0-t})은 용량에 따라 증가함. 증가 수준은 GD 7 및 19에 5~10mg/kg/day에서는 용량에 비례하는 정도보다 컸음. GD 7에 10~15mg/kg/day에서는 대략 용량에 비례했으며, GD 19에는 10~15mg/kg/day에서 용량에 비례 이상임. GD 19에 펜플루라민에 대한 노출은 5~10mg/kg/day 용량 수준에서 GD 7(평균 R_{AUC} 1.06~1.40)과 대체로 유사함. 전체적으로, 15mg/kg/day에서 GD 7에 비해 GD 19에 펜플루라민에 대한 노출 증가가 관찰됨(2.09배).

✓ (노르펜플루라민 결과) C_{max}는 GD 7 및 19에 5mg/kg/day에서 투여 후 0.5 또는 1시간, GD 7에 10 및 15mg/kg/day에서 투여 후 1시간, GD 19에 10 및 15mg/kg/day에서 각각 투여 후 2시간 및 4시간임. 노르펜플

루라민은 전신 순환 과정에서 소실되었으며 평균 $t_{½}$의 범위는 1.79~2.78시간임. 노르펜플루라민에 대한 전신 노출(C_{max} 및 AUC_{0-t})은 염산펜플루라민 용량의 증가에 따라 증가함. 이 증가 수준은 5~10mg/kg/day에서는 용량에 비례하는 정도보다 약간 더 높으며, 10~15mg/kg/day에서는 두 경우 모두 대략적으로 용량에 비례함. 5, 10 및 15mg/kg/day에서 GD 7 대비 GD 19에 노르펜플루라민의 축적은 관찰되지 않음(평균 R_{AUC} 1.20~1.64). 대사체 대 모약물 비교 결과, AUC_{0-t}에 의해 평가했을 때 노르펜플루라민에 대한 노출은 펜플루라민에 비해 전반적으로 1.58~2.71배 더 높음. C_{max}에 의해 평가했을 때 노출은 5mg/kg/day의 경우 펜플루라민과 그 대사체 노르펜플루라민 간에 유사했으며, 10 및 15mg/kg/day의 경우 펜플루라민은 그 대사체인 노르펜플루라민에 비해 C_{max}가 약간 높음.

5.4.1.11. 비글견에 경구 투여한 염산펜플루라민 43주 시험(28일 회복기간)

- 암수컷 비글견에 염산펜플루라민을 0, 2.5, 5, 10, 20/15, 30/20, 50/25mg/kg/day로 43주 동안 경구투여함.

✓ (펜플루라민 결과) AUC_{0-24} 및 C_{max}에서 펜플루라민 노출은 용량 수준이 제1일에 2.5~50mg/kg/day로 증가함에 따라 및 제90, 182, 301일에 2.5~25mg/kg/day로 증가함에 따라 전반적으로 증가함. 제1일에, 노출 증가는 AUC_{0-24}에서 용량에 비례하는 정도보다 크며 C_{max}에서 용량에 비례하는 정도보다 낮거나 거의 비례함. 제90, 182, 301일에 AUC0-24 및 Cmax의 증가는 수컷에서 거의 용량에 비례했으며 암컷의 경우는 용량에 비례하는 정도보다 컸음. 모든 평가일에 노출은 2.5mg/kg/day군에서 암컷보다 수컷이 약 2배 더 높았으나, 다른 모든 용량 수준에서는 암수컷 차이 없음. 2.5, 5, 10mg/kg/day로 반복투여 후 펜플루라민의 누적(AUC_{0-24}를 사용한 R_{AUC})은 관찰되지 않았음(고용량에서는 시험 중 용량 수준이 변경되었으므로 축적 비율이 계산되지 않음). 최고혈장약물농도는 전반적으로 투여 후 0.5, 1 또는 2시간임. $t_{½}$는 개별 동물에 대해 약 1~3시간임.

✓ (노르펜플루라민 결과) AUC_{0-24}에서 노출 범위는 대부분의 군에서 펜플루라민 노출에 비해 유사하거나 2~4배 높음. 단, 2.5mg/kg/day에서는 예외로, 노르펜플루라민 노출은 암수컷에서 펜플루라민 노출에 비해 약 6배 더 높음. AUC_{0-24} 및 C_{max}에서 노르펜플루라민 노출은 용량 수준이 제1일의 2.5~50mg/kg/day로, 제90, 182, 301일에 2.5~25mg/kg/day로 증가함에 따라 전반적으로 증가함. 단, 대부분의 평가일에서 수컷에 대한 노출은 예외로 2번째로 높은 용량 수준에서 유사함. 제1일에 노출 증가 수준은 AUC_{0-24} 및 C_{max}에서 2.5~50mg/kg/day의 총 용량 범위에서 용량에 비례하는 정도보다 낮음. 이후 평가일(제 90, 182, 301일) 동안 AUC_{0-24} 및 C_{max}의 증가는 암수컷에서 거의 용량에 비례함. 노르펜플루라민에 대한 노출은 모든 평가일에 모든 용량 수준에서 암수컷 차이 없음. 2.5, 5, 10mg/kg/day 반복투여 후 노르펜플루라민의 축적은 관찰되지 않음(AUC_{0-24}). 최고혈장약물농도는 개별 동물에서 투여 후 0.5~8시간임. $t_{½}$는 개별 동물에 대해 약 3~10시간임.

5.4.2. 분포(CTD 4.2.2.3) (신약만 해당)

5.4.2.1. 랫드 뇌 내 레보펜플루라민 및 레보노르펜플루라민 분포

- 수컷 CD-COBS 랫드에 1.25~12.5mg/kg로 염산펜플루라민 단회 IV 투여 후 2시간 동안 뇌에서 레보펜플루라민 및 레보노르펜플루라민의 농도를 측정한 결과, 랫드에 염산펜플루라민을 정맥투여하여 레보펜플루라민 및 레보노르펜플루라민의 농도를 측정한 결과, 뇌의 농도는 혈장보다 15~20배로 높게 나타남.

5.4.2.2. 랫드 뇌 내 펜플루라민 및 노르펜플루라민 이성질체의 농도

- 수컷 CD-COBS SD 랫드에 5mg/kg의 라세미 염산펜플루라민 또는 2.5mg/kg의 염산덱스펜플루라민을 경구 투여한 결과, 펜플루라민 및 노르펜플루라민의 농도를 측정한 결과, 뇌의 농도는 혈장보다 최대 40배로 높게 나타남.

5.4.2.3. 랫드의 미량투석물, 뇌 및 혈장에서 덱스펜플루라민 및 노르펜플루라민의 농도

- 수컷 SD 랫드에게 5mg/kg 염산덱스펜플루라민을 2시간 간격으로 3회 피하(SC) 투여한 결과, 뇌의 농도는 혈장 농도보다 최대 60배임. 랫드의 뇌 내에서 펜플루라민 및 노르펜플루라민은 전두피질, 줄무늬체 및 흑색질에서 가장 높은 농도로 발견됨.

5.4.2.4. 랫드, 개 및 인간 혈장에서 평형 투석을 통한 펜플루라민 및 노르펜플루라민 단백질 결합

- 랫드, 개 및 사람의 경우 펜플루라민과 노르펜플루민의 약 50%가 혈장 단백질에 결합함.

5.4.2.5. 혈액 대 혈장 분배 계수

- 마우스, 랫드, 개 및 인간의 평균 혈액대 혈장 비율 결과, 펜플루라민과 노르펜플루라민이 유사하며, 종 차이는 확인되지 않음.

5.4.2.6. 시험관내 펜플루라민 및 노르펜플루라민에 의한 잠재적 멜라닌 결합 평가

- 펜플루라민 및 노르펜플루라민의 멜라닌 결합은 피르페니돈(낮은 결합 대조물질)과 비슷한 수준으로 관찰됨에 따라 멜라닌 결합은 낮음.

5.4.2.7. 랫드에 경구 투여한 염산펜플루라민의 배태자 발달 시험

- 임신한 랫드에 0, 5, 10, 40mg/kg/day로 제1일~14일 및 GD6~17일까지 1일 1회 경구투여한 결과, 태자의 혈청에서 약물이 검출되었으며, 이는 태반을 통과하며, 저중농도에서 펜플루라민보다 노르펜플루라민의 노출이 더 높았으나 고농도에서는 유사함.

5.4.2.8. 토끼에 경구 투여한 염산펜플루라민에 대한 배태자 발달 시험

- 염산펜플루라민을 임신한 토끼에 GD7~19일차까지 0, 5, 10, 15mg/kg/day로 경구투여한 결과, 태자의 혈청에서 약물이 검출되었으며, 이는 태반을 통과하며, 펜플루라민보다 노르펜플루라민의 노출이 더 높음.

5.4.3. 대사(CTD 4.2.2.4) (신약만 해당)

- 펜플루라민이 주로 CYP1A2, CYP2B6 및 CYP2D6에 의해 노르펜플루라민으로 전환되고 CYP2C9, CYP2C19 및 CYP3A4에 의해 미미하게 대사됨.
- CYP2A6, CYP2E1, CYP3A4, CYP2C8 및 CYP2B6이 노르펜플루라민 대사에 영향을 줄 수 있는 것으로 나타남. 펜플루라민과 주요 대사체인 노르펜플루라민은 소실 경로가 다수이므로 단일 경로에 대한 간섭으로 펜플루라민의 청소율이 유의하게 변화할 가능성은 낮음.
- 펜플루라민은 랫드나 개의 간에서는 대사가 잘 되지만, 인간 간과 장에서는 보조인자가 있어도 대사 속도가 매우 느림.
- 사람 특이 대사산물은 검출되지 않았음. 인간에서 대사산물은 랫드 및 비글견에서 포함하고 있음.
- 종 비교 결과, 활성대사체 노르펜플루라민은 인간 혈장보다 랫드 혈장에서 훨씬 더 높음.
- 임상시험에서 디올 대사체가 혈장에서 총 약물의 10% 미만이며, 인간에서 주요 대사체가 아님.

5.4.4. 배설(CTD 4.2.2.5) (신약만 해당)

- 수컷 SD 랫드에 염산펜플루라민 2.5, 6.25mg/kg 단회 경구 투여 또는 1.25, 2.5, 6.25, 12.5mg/kg 단회 IV 투여 후 레보펜플루라민의 소변 배설이 조사됨. 투여 후 72시간에 소변을 채취하고 GLC를 사용하여 분석함.
- 경구 또는 IV 투여 후 무변성 레보펜플루라민의 배설률은 3~4%임. 경구 또는 IV 투여 후 대사체 레보노르펜플루라민의 배설률은 투여 용량의 약 20%임.
- 마우스, 랫드, 개 및 인간에게 1mg/kg의 방사성표지 펜플루라민 단회 경구 용량을 투여함. 더 높은 용량에서의 대사를 조사하기 위해 추가 랫드에 대해 4일 동안 12시간 간격으로 24mg/kg 용량을 SC 투여한 결과, 모든 종에서 배설의 주요 경로는 소변(>80%)이었으며, 분변에서 소량이 발견됨

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- 1차 약리학 자료는 펜플루라민이 세로토닌 방출, 세로토닌 수용체에서 작용제로 활동, 및 시그마-1 수용체의 양성 조절제로 활동함.
- 랫드, 개 및 사람의 경우 펜플루라민과 노르펜플루라민의 약 50%가 혈장 단백질에 결합함.
- 펜플루라민과 노르펜플루라민은 혈장 농도보다 15~60배 높은 농도에서 랫드의 뇌조직으로 분포함. 펜플루라민의 최고 조직 수준은 위장관에서 발견됨.
- 약물 흡수는 펜플루라민 경구투여 후 빠르게 흡수되었고, 대사체의 경우 체내에 높게 분포되었음.
- [^{14}C]-펜플루라민의 반감기는 랫드의 심장과 뇌에서 거의 동일하고, 펜플루라민과 노르펜플루라민은 랫드와 토끼에서 태반을 통과함.
- 랫드, 개 및 사람의 경우 펜플루라민과 노르펜플루라민의 약 50%가 혈장단백질에 결합하고 종간 차이는 없음.
- 모든 종은 펜플루라민을 노르펜플루라민으로 대사하며, 비록 대사 프로파일에서 정성적 및 정량적 차이가 종 간에 발견되었지만, 사람에게 고유한 대사물은 없음. 인체에서 형성된 대사물은 랫드와 개에서 다량으로 발견됨.
- 비임상에서 펜플루라민보다 노르펜플루라민의 분포가 높게 나타나기는 하나 임상대비 노출값을 비교했을 때 펜플루라민보다 노르펜플루라민의 노출값이 높게 확인되어 있기에 독성학자료는 충분하다고 판단됨.
- 펜플루라민과 대사물은 일차적으로 소변으로 배설되며 대변으로 소량 배설됨.

6. 임상시험성적에 관한 자료

- 희귀의약품으로 가교자료 면제 가능함.

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- EU 허가 시 제출 자료임을 증명하는 서류를 제출함. 제출한 임상시험은 GCP를 준수하였음을 명시함.

6.2. 임상시험자료집 개요

- 약물 임상시험 총 12건(1상 8건, 3상 4건)임. 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상 시험은 2건의 무작위 배정, 이중맹검 3상 임상시험임(Study1, Study3).
- 핀테플라액의 허가 사항에 기재된 용량은 펜플루라민을 기준으로 함(0.1~0.35mg/kg BID 즉, 0.2~0.7mg/kg/day). 임상시험 보고서에는 펜플루라민 염산염을 기준으로 표기됨(즉, 0.2~0.8mg/kg/day).

6.3. 생물약제학시험

- 생물약제학

- 펜플루라민은 동량의 덱스펜플루라민(R) 및 레보펜플루라민(S)을 함유하고 있는 라세미 화합물임. 벨기에에서 실시된 드라벳증후군을 대상으로 한 초기, 공개, 개념증명 임상시험(ZXIIS2015-004)에서 라세미체로 관찰된 유효성과 두 이성질체의 유사한 PK 및 대사에 근거하여, 라세미 혼합물이 개발되었고 ZX008에 사용됨.

• 제형 개발

- 경구투여용 펜플루라민 용액은 수성 매개체 내 2.5 mg/mL 펜플루라민 염산염을 함유하고 있는 무색의 체리향 경구 용액임.
- 임상 제형과 목표 상용 제형 간 차이는 체리향 및 구연산 양, 그리고 적색의 착색 제거 등 미미한 차이로, PK 프로파일에 영향을 미치지 않는 것으로 여겨짐. 개발 과정 중에 실시된 주요한 제조 변화는 없었고 제조 공정은 근본적으로 동일하게 유지됨.
- ZX008 제형은 전적으로 체리 향료에서 나온 매우 제한적인 양의 가소화 탄수화물(포도당)을 함유하고 있으며 케톤생성 식이요법에 적합함. ZX008의 최대 권장 일일 용량(30 mg/day)에서, ZX008의 총 가소화 탄수화물 섭취량은 0.048 kcal/day와 등가인 약 12.0 mg/day이며, 이는 가장 탄수화물 보수적인 4:1 또는 3:1 (지방 : 비지방) 고전적 또는 전통적 케톤생성 식이요법에서 18 kg 환자의 일일 탄수화물 섭취량 (21 g/day; 84 kcal/day)의 무시해도 될 정도의 분획임.

표 27 ZX008의 최대 탄수화물 함량 및 섭취량

탄수화물	ZX008 (2.5 mg/mL)의 탄수화물 함량 (%w/w)	30 mg/day ZX008에서 총 일일 섭취량 (mg)	30 mg/day ZX008에서 총 일일 섭취량 (kcal)
과당	< 0.1	< 1.2	< 0.006
갈락토스	< 0.1	< 1.2	< 0.005
포도당	~ 0.7	~ 8.4	~ 0.033
유당	< 0.1	< 1.2	< 0.005
맥아당	< 0.1	< 1.2	< 0.005
자당	< 0.1	< 1.2	< 0.005
가소화 녹말	~ 0.3	~ 3.6	~ 0.014
총 가소화 탄수화물	~ 1.0	~ 12.0	~ 0.048

• 생체 시료 분석법 밸리데이션

- 임상 약물상호작용시험에서 투여된 펜플루라민, 노르펜플루라민 및 병용 약물(STP, VPA, CLB, CBD)을 측정하기 위한 모든 분석법은 밸리데이션됨.

• 식이 영향 평가

- 펜플루라민 및 노르펜플루라민의 PK에 대한 음식물의 영향은 2기간 교차 설계 시험의 Study 1505 Part 2에서 시험됨. 이 시험에서, 공복 상태 및 고지방 식사 후 13명의 건강한 시험대상자에게 ZX008의 단회 0.8 mg/kg 경구 용량이 투여됨. 음식물은 펜플루라민 및 노르펜플루라민의 PK에 영향이 없었고, C_{max} 및 $AUC_{0\text{-}inf}$ 모두에서 기하 평균 비율의 90% 신뢰구간(CI)이 생물학적 동등성 기준 한계(80%~125%) 내에 완전히 포함됨. 따라서, ZX008은 식사 시간과 관계없이 투여할 수 있음.

표 28 공복 및 식후 상태에서 0.8 mg/kg ZX008의 단회 경구 투여 후 펜플루라민/노르펜플루라민의 약동학적 파라미터 요약 (PK 분석대상군, Study 1505 Part 2)

			기하평균 파라미터 (기하 %CV) [a]				
시험	치료	시험대상자/성별(#M/#F) (나이 범위)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng*h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	대사체/모약물 비율 $AUC_{0\text{-}t}$
펜플루라민							

1505 (Part 2)	공복 조건 하에서 0.8 mg/kg ZX008 투여	14명 (9M/5F) 20-44세	56.6 (17.5%)	3.000 (1.50-4.00)	1580 (23.2%)	20.948 (17.5%)	
	식후 조건(고지방 아침식사) 하에서 0.8 mg/kg ZX008 투여	13명 (9M/4F) 22-44세	58.8 (22.8%)	3.000 (0.75-6.02)	1630 (28.2%)	21.076 (15.9%)	
노르펜플루라민							
1505 (Part 2)	공복 조건 하에서 0.8 mg/kg ZX008 투여	14명 (9M/5F) 20-44세	16.4 (14.0%)	12.000 (9.00-36.00)	776 (8.0%)	39.693 (29.1%)	0.668 (22.5%)
	식후 조건(고지방 아침식사) 하에서 0.8 mg/kg ZX008 투여	13명 (9M/4F) 22-44세	16.0 (15.3%)	12.000 (6.00-36.03)	846 (22.2%)	44.856 (38.8%)	0.640 (25.5%)

$AUC_{0\text{-}inf}$ = area under the plasma concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity(시간 0부터 무한대로 외삽된 혈장 농도-시간 곡선하면적); C_{max} = peak plasma drug concentration(최고혈장약물농도); CSR = clinical study report(임상시험결과보고서); CV = coefficient of variation(변동계수); F = female(여성); M = male(남성); $t_{1/2}$ = elimination half-life(소실 반감기); T_{max} = time to peak plasma drug concentration(최고혈장약물농도 도달 시간), $AUC_{0\text{-}t}$ = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the last measured concentration(시간 0부터 마지막으로 측정된 농도까지 혈장 농도-시간 곡선하면적

[a] T_{max}의 경우 중앙값과 범위

출처: Study 1505 CSR

6.4. 임상약리시험

<table>
<tr><th>단계</th><th>시험목적</th><th>디자인</th><th>대상 환자</th><th>투여용량 및 방법</th><th>투여 기간</th><th>평가항목</th><th>결과</th></tr>
<tr><td colspan="8">[Study 1803] : 건강한 성인 일본인 및 백인 시험대상자에게 스티리펜톨 요법 (스티리펜톨/클로바잠) 유무에 관계없이 단회 경구 용량으로 투여되는 ZX008 (펜플루라민 염산염) 경구 용액의 약동학적 프로파일을 평가하기 위한 공개, 2기간, 병행군, 1원 치료 시퀀스 시험</td></tr>
<tr><td>1상
19.09.17-20.10.23</td><td>건강한 성인 일본인과 백인 대상자에서 항정상태 STP 요법 (STP/CLB) 유무에 따른 ZX008 단회 경구 투여 후 펜플루라민/노르펜플루라민 PK 비교</td><td>공개, 2기간, 병렬군, 일원 치료 시퀀스</td><td>총43명 (일본인 27명*, 백인 16명)

*8명은 dosing error로 PK 매개변수 기술통계요약 또는 통계 분석에서 제외됨.</td><td>ZX008
0.4mg/kg QD (D1, D24)

STP
500mg bid(D8)로 시작해 13일간 2-5일마다 500mg/day씩 증량 후 1250mg bid 유지 (~D30)

CLB
5mg bid(D10)로 시작해 11일간 2-5일마다 10mg/day씩 증량 후 15mg bid 유지 (~D30)</td><td>D1-D30</td><td><약동학>
-펜플루라민, 노르펜플루라민 PK*
-STP, CLB, norCLB PK*

*채혈 시점: predose, 약물 투여 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 9, 12, 24, 36, 48, 72, 96, 120, 144, 168hr 이후</td><td><약동학>
<u>ZX008 단회 투여 ± STP/CLB 후 펜플루라민 PK</u>
-ZX008을 단독 투여 혹은 STP/CLB와 병용 투여 했을 때 펜플루라민 노출은 백인과 일본인 시험 대상자에서 유사함.
-ZX008을 STP/CLB와 병용 시 단독 투여 대비 노출(AUCinf)이 증가함(일본인 120.%, 백인 148% 증가)
<table>
<tr><th rowspan="2">Parameter (Unit)</th><th rowspan="2">Statistic</th><th colspan="3">ZX008 Alone</th><th colspan="3">ZX008 + STP/CLB</th></tr>
<tr><th>Caucasian (N=16)</th><th>Japanese (N=27)</th><th>Ratio [Caucasian/Japanese] (90%CI)</th><th>Caucasian (N=16)</th><th>Japanese (N=16)</th><th>Ratio [Caucasian/Japanese] (90%CI)</th></tr>
<tr><td rowspan="3">C_{max} (ng/mL)</td><td>n</td><td>16</td><td>19</td><td rowspan="3">0.98 (0.90, 1.07)</td><td>15</td><td>16</td><td rowspan="3">1.04 (0.95, 1.13)</td></tr>
<tr><td>Geometric mean</td><td>25.7</td><td>26.1</td><td>34.2</td><td>33.0</td></tr>
<tr><td>Geometric CV%</td><td>18.4</td><td>13.6</td><td>18.5</td><td>10.5</td></tr>
<tr><td rowspan="4">T_{max} (h)</td><td>n</td><td>16</td><td>19</td><td rowspan="4"></td><td>15</td><td>16</td><td rowspan="4"></td></tr>
<tr><td>Minimum</td><td>1.50</td><td>1.50</td><td>1.50</td><td>1.50</td></tr>
<tr><td>Median</td><td>2.750</td><td>2.500</td><td>4.000</td><td>2.990</td></tr>
<tr><td>Maximum</td><td>6.00</td><td>9.00</td><td>9.05</td><td>6.03</td></tr>
<tr><td rowspan="3">AUC(0-24) (h*ng/mL)</td><td>n</td><td>16</td><td>19</td><td rowspan="3">1.06 (0.88, 1.27)</td><td>15</td><td>16</td><td rowspan="3">1.06 (1.00, 1.13)</td></tr>
<tr><td>Geometric mean</td><td>366.6</td><td>360.1</td><td>578.6</td><td>543.3</td></tr>
<tr><td>Geometric CV%</td><td>22.3</td><td>17.5</td><td>12.4</td><td>6.40</td></tr>
<tr><td rowspan="3">AUC(0-72) (h*ng/mL)</td><td>n</td><td>16</td><td>17</td><td rowspan="3">1.02 (0.91, 1.14)</td><td>15</td><td>16</td><td rowspan="3">1.14 (1.02, 1.28)</td></tr>
<tr><td>Geometric mean</td><td>567.2</td><td>553.3</td><td>1195</td><td>1043</td></tr>
<tr><td>Geometric CV%</td><td>31.1</td><td>25.8</td><td>23.4</td><td>13.7</td></tr>
<tr><td rowspan="3">AUC(0-inf) (h*ng/mL)</td><td>n</td><td>16</td><td>17</td><td rowspan="3">1.04 (0.86, 1.26)</td><td>14</td><td>16</td><td rowspan="3">1.19 (0.99, 1.42)</td></tr>
<tr><td>Geometric mean</td><td>618.6</td><td>594.6</td><td>1544</td><td>1302</td></tr>
<tr><td>Geometric CV%</td><td>38.2</td><td>29.3</td><td>37.2</td><td>21.9</td></tr>
<tr><td rowspan="3">$t_{1/2}$ (h)</td><td>n</td><td>16</td><td>17</td><td rowspan="3"></td><td>15</td><td>16</td><td rowspan="3"></td></tr>
<tr><td>Geometric mean</td><td>20.04</td><td>18.55</td><td>35.22</td><td>30.37</td></tr>
<tr><td>Geometric CV%</td><td>26.0</td><td>21.9</td><td>43.9</td><td>22.3</td></tr>
</table>
<u>ZX008 단회 투여 ± STP/CLB 후 노르펜플루라민 PK</u></td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>단계</th><th>시험목적</th><th>디자인</th><th>대상 환자</th><th>투여용량 및 방법</th><th>투여 기간</th><th>평가항목</th><th>결과</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>-ZX008을 단독 투여 혹은 STP/CLB와 병용 투여 했을 때 노르펜플루라민 노출은 백인과 일본인 시험 대상자에서 유사함.
-ZX008을 STP/CLB와 병용 시 단독 투여 대비 노르펜플루라민 노출(AUCinf)이 감소함. (일본인 .46%, 백인 55% 감소)
-대사체 비율(노르펜플루라민/펜플루라민 AUCinf)은 STP/CLB와 병용 투여 시 감소함(백인 0.93→0.16, 일본인 1.16→0.3).
<table>
<tr><th rowspan="2">Parameter (Unit)</th><th rowspan="2">Statistic</th><th colspan="3">ZX008 Alone</th><th colspan="3">ZX008 + STP/CLB</th></tr>
<tr><th>Caucasian (N=16)</th><th>Japanese (N=27)</th><th>Ratio [Caucasian/Japanese] (90%CI)</th><th>Caucasian (N=16)</th><th>Japanese (N=16)</th><th>Ratio [Caucasian/Japanese] (90%CI)</th></tr>
<tr><td rowspan="3">C_{max} (ng/mL)</td><td>n</td><td>16</td><td>19</td><td rowspan="3">0.88 (0.77, 1.00)</td><td>15</td><td>16</td><td rowspan="3">0.74 (0.50, 1.10)</td></tr>
<tr><td>Geometric mean</td><td>9.49</td><td>10.8</td><td>2.73</td><td>3.70</td></tr>
<tr><td>Geometric CV%</td><td>19.6</td><td>25.9</td><td>66.0</td><td>79.3</td></tr>
<tr><td rowspan="4">T_{max} (h)</td><td>n</td><td>16</td><td>19</td><td rowspan="4"></td><td>15</td><td>16</td><td rowspan="4"></td></tr>
<tr><td>Minimum</td><td>6.00</td><td>6.00</td><td>2.50</td><td>11.40</td></tr>
<tr><td>Median</td><td>11.990</td><td>11.980</td><td>11.780</td><td>17.765</td></tr>
<tr><td>Maximum</td><td>36.07</td><td>36.02</td><td>47.77</td><td>71.78</td></tr>
<tr><td rowspan="3">AUC(0-inf) (h*ng/mL)</td><td>n</td><td>16</td><td>17</td><td rowspan="3">0.84 (0.65, 1.07)</td><td>13</td><td>14</td><td rowspan="3">0.64 (0.42, 0.96)</td></tr>
<tr><td>Geometric mean</td><td>577.3</td><td>690.2</td><td>254.5</td><td>400.7</td></tr>
<tr><td>Geometric CV%</td><td>38.2</td><td>49.1</td><td>41.7</td><td>89.9</td></tr>
<tr><td rowspan="3">$t_{1/2}$ (h)</td><td>n</td><td>16</td><td>17</td><td rowspan="3"></td><td>15</td><td>15</td><td rowspan="3"></td></tr>
<tr><td>Geometric mean</td><td>28.07</td><td>30.17</td><td>39.63</td><td>36.06</td></tr>
<tr><td>Geometric CV%</td><td>25.6</td><td>26.4</td><td>40.6</td><td>39.4</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Metabolite Ratio</td><td>n</td><td>16</td><td>17</td><td rowspan="3"></td><td>15</td><td>16</td><td rowspan="3"></td></tr>
<tr><td>Arithmetic Mean</td><td>1.125</td><td>1.492</td><td>0.1942</td><td>0.4218</td></tr>
<tr><td>SD</td><td>0.4066</td><td>0.7889</td><td>0.1019</td><td>0.3912</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td colspan="8">[Study 1505] 건강한 자원자에서 ZX008 (펜플루라민 염산염) 경구 용액과 스티리펜톨 요법 (스티리펜톨/클로바잠/발프로에이트) 간의 약물상호작용을 평가하기 위한 2 Part, 무작위배정, 공개, 단회 투여, 3원 교차 시험 (Part 1) 및 ZX008의 단회 투여 2원 교차 음식의 영향 시험 (Part 2)</td></tr>
<tr><td>1상
16.03.02-17.01.23</td><td>STP 요법 유무, 음식물 유무에 따른 ZX008 단회경구 투여의 PK 특성 평가</td><td>(파트1) 공개, 무작위배정, 3원 교차 연구

(파트2) 공개, 무작위배정, 2원 교차 연구</td><td>총 40명
(파트1) 26명

(파트2) 14명</td><td>(파트1)
ZX008(A)
0.8mg/kg (D1)

STP요법(B)
STP 3500mg
CLB 20mg
VPA 25mg/kg(max 1500mg) (D1)

(파트2)
고지방아침식사</td><td>(파트1)
A, B, 또는 C(A+B)를 3개 기간에 무작위로 선정된 순서에 따라 복용(Wash out period 최소 17일)

(파트2)
고지방아침식</td><td><약동학>
-펜플루라민, 노르펜플루라민 PK*
-STP, CLB, norCLB, VPA PK*

*채혈 시점: predose, 약물 투여 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 9, 12, 24, 36, 48, 72,hr 이후</td><td><약동학>
<u>STP 요법 유무에 따른 펜플루라민, 노르펜플루라민 PK</u>
-ZX008을 STP와 병용 투여 시 펜플루라민 Cmax, AUC_{0-t}의 유의한 증가, 노르펜플루라민 Cmax, AUC_{0-t}의 유의한 감소가 나타남.

표 29 ZX008 단회투여 및 STP 요법과의 병용투여 후 펜플루라민 PK 파라미터 (기하평균[CV%])
<table>
<tr><th></th><th colspan="2">0.8 mg/kg ZX008</th><th colspan="2">0.8 mg/kg ZX008 + 3500 mgSTP,20 mgCLB,25 mg/kgVPA</th></tr>
<tr><th>PK 파라미터</th><th>N</th><th>값</th><th>N</th><th>값</th></tr>
<tr><td>T_{max}(h),중앙값(Min, Max)</td><td>19</td><td>3.00 (2.00, 12.00)</td><td>24</td><td>3.00 (1.00, 9.00)</td></tr>
<tr><td>C_{max}(ng/mL)</td><td>19</td><td>61.9 (14.1)</td><td>24</td><td>74.3 (20.2)</td></tr>
<tr><td>AUC_{0-24}(ng*h/mL)</td><td>19</td><td>954 (19.6)</td><td>24</td><td>1260 (22.1)</td></tr>
<tr><td>AUC_{0-t}(ng*h/mL)</td><td>19</td><td>1600 (29.7)</td><td>24</td><td>2570 (33.6)</td></tr>
<tr><td>AUC_{0-inf}(ng*h/mL)[b]</td><td>17</td><td>1660 (28.9)</td><td>12</td><td>2310 (35.8)</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

단계	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
				혹은 금식 **ZX008** 0.8mg/kg (D1)	사 또는 전일 밤 금식 군에 무작위 배정되어 ZX008 복용		$t_{1/2}$(h)[b] 17 19.842 (16.1) 12 22.258 (17.3) GMR[a](90% CI)C_{max} - - 19 118.10 (109.43, 127.46); p = 0.002 GMR[a](90% CI)AUC_{0-t} - - 19 166.19 (152.00, 181.71); p < 0.001 약어: AUC_{0-inf} = area under the plasma concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity (시간0부터무한대로외삽된농도-시간곡선하면적); AUC_{0-t} = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the last measured concentration (시간 0부터 마지막으로 측정된 농도까지 농도-시간 곡선 하 면적); CI = confidence interval(신뢰구간); CLB = clobazam(클로바잠); C_{max} = peakplasmadrugconcentration(최고혈장약물농도도달시간); CSR = clinical study report(임상시험결과보고서); CV = coefficient of variation(변동계수); GMR = geometric mean ratio(기하평균비율); h = hour(시간); Max = maximum(최대); Min = minimum(최소); PK = pharmacokinetic(s)(약동학); STP = stiripentol(스티리펜톨); $t_{1/2}$ = eliminationhalf-life(소실반감기); T_{max} = timetopeakplasmadrugconcentration(최고혈장약물농도도달시간); VPA = valproic acid(발프로산). [a] STP 요법/ZX008의GMR(PK 분석데이터세트1). [b] 펜플루라민소멸에대한말단소실속도(기울기)는ZX008 단독요법및스티리펜톨병용요법에서각각24명중17명, 24명중12명을대상으로결정가능했기때문에$t_{1/2}$및AUC_{0-inf}와같은 기울기의존적파라미터는각각17명과12명에대해서만계산할수있었다. **표 30 ZX008 단회투여 및 STP 요법과의 병용투여후 노르펜플루라민 PK 파라미터** 0.8 mg/kg ZX008 / 0.8 mg/kg ZX008 + 3500 mgSTP,20 mgCLB,25 mg/kgVPA PK 파라미터 N 값 N 값 T_{max}(h),중앙값(Min, Max) 19 12.050 (9.02, 36.00) 24 24.015 (2.00, 72.15) C_{max}(ng/mL) 19 15.8 (31.1) 24 9.39 (44.2) AUC_{0-24}(ng*h/mL) 19 302 (33.1) 24 148 (60.2) AUC_{0-t}(ng*h/mL) 19 779 (26.9) 24 483 (42.9) AUC_{0-inf}(ng*h/mL)[b] 4 836 (9.5) NC NC $t_{1/2}$(h)[b] 4 23.414 (9.9) NC NC GMR[a](90% CI)C_{max} - - 19 57.51 (48.80, 67.77); P < 0.001 GMR[a](90% CI)AUC_{0-t} - - 19 58.71 (50.40, 68.40); P < 0.001 약어: AUC_{0-inf} = area under the plasma concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity (시간0부터무한대로외삽된농도-시간곡선하면적); AUC_{0-t} = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the last measured concentration (시간 0부터 마지막으로 측정된 농도까지 농도-시간 곡선 하 면적); CI = confidence interval(신뢰구간); CLB = clobazam(클로바잠); C_{max} = peakplasmadrugconcentration(최고혈장약물농도도달시간); CSR = clinical study report(임상시험결과보고서); CV = coefficient of variation(변동계수); CYP = cytochrome P450(사이토크롬P450); GMR = geometric mean ratio(기하평균비율); Max = maximum(최대); Min = minimum(최소); NC = not calculated(계산되지않음); PK = pharmacokinetic(s)(약동학); STP = stiripentol(스티리펜톨); $t_{1/2}$ = eliminationhalf-life(소실반감기); T_{max} = timetopeakplasmadrugconcentration(최고혈장약물농도도달시간); VPA = valproic acid(발프로산). [a] STP 요법/ZX008의GMR(PK 분석데이터세트1) [b] 노르펜플루라민 말단 소실속도(기울기)가 ZX008을 치료한 19명의 시험대상자 중 4명에 대해서만 결정가능했기 때문에 이 기울기 의존 $t_{1/2}$ 및 AUC_{0-inf}와 같은 파라미터는 4명의 시험대상자에 대해서만 계산할 수 있었다. **ZX008 유무에 따른 STP 요법 PK** -ZX008을 STP와 병용 투여 시 STP, CLB, norCLB, VPA의 Cmax, AUC_{0-t}에 유의한 영향을 미치지 않음.

<table>
<tr><th>단계</th><th>시험목적</th><th>디자인</th><th>대상 환자</th><th>투여용량 및 방법</th><th>투여 기간</th><th>평가항목</th><th>결과</th></tr>
<tr><td colspan="8">[Study 1604] 기분전환용 약물 사용자에서 18일 동안 칸나비디올 BID 유무에 관계없이 단회 투여된 ZX008 (펜플루라민 염산염) 경구 용액의 약동학을 평가하기 위한 공개, 1원 치료 시퀀스, 약물상호작용 시험</td></tr>
<tr><td>1상

18.04.03-18.09.05</td><td>(일차)
항정상태 CBD 병용 유무에 따른 펜플루라민, 노르펜플루라민(ZX008 0.4mg/kg 단회 투여+식사) pk 평가

(이차)
-ZX008 단회 투여 유무에 따른 CBD 700mg bid(+식사)의 pk 평가
-
-THC 및 그 대사체 11-OH-THC의 PK 파라미터 계산</td><td>공개, 1원 치료 시퀀스</td><td>총 32명(14명 완료)
-프로토콜 위반 사항 없는 PK 측정치가 1개 이상 있는 사람: 24명</td><td>ZX008
0.4mg/kg
(D1, D22)

CBD product
(CBD:THC=20:1)
100/5mg bid(D14)로 시작해 700/35mg bid까지 증량((D20) 후 유지(~D31)</td><td>~D31</td><td><약동학>
-펜플루라민, 노르펜플루라민 PK[1]
-CBD PK[2]
-THC, 11-OH-THC PK[2]

[1]채혈 시점:
(D1) predose, 약물 투여 0.5, 1, 2, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 6, 8, 12, 18, 24, 36, 48, 72, 96, 120,hr 이후, CBD 병용 시 144, 168, 192, 216, 240hr 이후 추가 측정

[2]채혈 시점:
(D21, 22) 아침 약물 투여 predose, 0.5, 1, 2, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 6, 8, 12hr 이후,
저녁 약물 투여 predose, 6hr 이후
(D14-20, 23) predose(아침 &저녁)
(D24-31) predose(아침)
(D31) 마지막 투여 12hr 이후</td><td><약동학>
<u>항정상태 CBD 병용 유무에 따른 펜플루라민, 노르펜플루라민 PK</u>
-CBD 병용은 펜플루라민 노출을 유의하게 증가시키고 (Cmax 1.1배, AUC_{0-t} 1.6배), 노르펜플루라민 노출을 유의하게 감소시킴(Cmax ~33%, AUC_{0-t} ~22%).
표 31 ZX008 단독 단회 투여 및 CBD와 병용 투여 후 펜플루라민 PK 파라미터 (기하평균[CV%]) (PK 모집단, Study 1604)
<table>
<tr><th>PK 파라미터</th><th>N</th><th>0.4 mg/kg ZX008</th><th>N</th><th>0.4 mg/kg ZX008 + CBD:THC(400 mg:20 mg)BID</th></tr>
<tr><td>T_{max}(h)[b] 중앙값 (Min, Max)</td><td>24</td><td>4.5 (2.0, 50)</td><td>14</td><td>4.0 (2.0, 8.0)</td></tr>
<tr><td>C_{max}(ng/mL)</td><td>24</td><td>28.59 (29.9)</td><td>14</td><td>30.84 (21.3)</td></tr>
<tr><td>AUC_{0-12} (ng*h/mL)</td><td>24</td><td>221.6 (27.1)</td><td>14</td><td>256.3 (17.4)</td></tr>
<tr><td>AUC_{0-inf} (ng*h/mL)</td><td>24</td><td>673.1 (44.7)</td><td>14</td><td>934.5 (29.2)</td></tr>
<tr><td>AUC_{0-t} (ng*h/mL)</td><td>24</td><td>649.5 (42.4)</td><td>14</td><td>921.8 (29.4)</td></tr>
<tr><td>$t_{1/2}$(h) Mean (CV%)</td><td>24</td><td>19.35 (33.3)</td><td>14</td><td>24.62 (24.5)</td></tr>
<tr><td>GMR[a](90% CI) C_{max}</td><td>-</td><td>-</td><td>14</td><td>109.592 (102.961, 116.651)</td></tr>
<tr><td>GMR[a](90% CI) AUC_{0-t}</td><td>-</td><td>-</td><td>14</td><td>158.754 (147.907, 170.395)</td></tr>
</table>
약어: AUC_{0-12} = areaundertheplasmaconcentration-timecurvefromtime0to12 hours(시간0부터투여후12시간까지혈장농도-시간곡선하면적); AUC_{0-inf} = areaundertheplasmaconcentration-timecurvefromtime0extrapolated toinfinity(시간0부터무한대로외삽된농도-시간곡선하면적);AUC_{0-t} = areaundertheplasmaconcentration-timecurvefromtime0tothelastme asuredconcentration(시간0부터마지막으로측정된농도까지농도-시간곡선하면적); BID = twice daily (in 2 divided doses) (1일2회(2회분할투여에서)); CI = confidence interval(신뢰구간); CBD = cannabidiol(칸나비디올); C_{max} = peakplasmadrugconcentration(최고혈장약물농도도달시간); CSR = clinical study report(임상시험결과보고서); CV = coefficient of variation(변동계수); GMR = geometric mean ratio(기하평균비율); Max = maximum(최대); Min = minimum(최소); PK = pharmacokinetic(s)(약동학); $t_{1/2}$ = eliminationhalf-life(소실반감기); THC = tetrahydrocannabinol(테트라하이드로칸나비놀); T_{max} = timetopeakplasmadrugconcentration(최고혈장약물농도도달시간).
[a] CBD/ZX008의GMR

표 32 ZX008 단독 단회 투여 및 CBD와 병용 투여 후 노르펜플루라민 PK 파라미터 (기하평균[CV%])(PK 모집단, Study 1604)
<table>
<tr><th>PK 파라미터</th><th>N</th><th>0.4 mg/kg ZX008</th><th>N</th><th>0.4 mg/kg ZX008 + CBD:THC(400 mg:20 mg)BID</th></tr>
<tr><td>T_{max}(h) 중앙값 (Min, Max)</td><td>24</td><td>18.0 (12.0, 36.0)</td><td>14</td><td>18.0 (11.9, 35.9)</td></tr>
<tr><td>C_{max}(ng/mL)</td><td>24</td><td>11.72 (24.7)</td><td>14</td><td>8.277 (24.9)</td></tr>
<tr><td>AUC_{0-12} (ng*h/mL)</td><td>24</td><td>87.22 (30.3)</td><td>14</td><td>58.33 (26.9)</td></tr>
<tr><td>AUC_{0-inf} (ng*h/mL)</td><td>24</td><td>798.4 (60.1)</td><td>14</td><td>542.3 (32.3)</td></tr>
<tr><td>AUC_{0-t} (ng*h/mL)</td><td>24</td><td>690.6 (34.7)</td><td>14</td><td>528.2 (32.9)</td></tr>
<tr><td>$t_{1/2}$(h) Mean (CV%)</td><td>24</td><td>28.98 (57.4)</td><td>14</td><td>29.32 (31.1)</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>단계</th><th>시험목적</th><th>디자인</th><th>대상 환자</th><th>투여용량 및 방법</th><th>투여 기간</th><th>평가항목</th><th>결과</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>
<table>
<tr><td>GMR[a](90% CI) C_{max}</td><td>-</td><td>-</td><td>14</td><td>66.657 (61,503, 72.243)</td></tr>
<tr><td>GMR[a](90% CI) AUC_{0-t}</td><td>-</td><td>-</td><td>14</td><td>78.278 (70.341, 87.112)</td></tr>
</table>
약어: AUC_{0-12} = areaundertheplasmaconcentration-timecurvefromtime0to12hours(시간0부터투여후12시간까지혈장농도-시간곡선하면적); AUC_{0-inf} = areaundertheplasmaconcentration-timecurvefromtime0extrapolatedtoinfinity(시간0부터무한대로외삽된농도-시간곡선하면적);AUC_{0-t} = areaundertheplasmaconcentration-timecurvefromtime0tothelastmeasuredconcentration(시간0부터마지막으로측정된농도까지농도-시간곡선하면적); BID = twice daily (in 2 divided doses) (1일2회(2회분할투여에서)); CI = confidence interval(신뢰구간); CBD = cannabidiol(칸나비디올); C_{max} = peakplasmadrugconcentration(최고혈장약물농도도달시간); CSR = clinical study report(임상시험결과보고서); CV = coefficient of variation(변동계수); GMR = geometric mean ratio(기하평균비율); Max = maximum(최대); Min = minimum(최소); PK = pharmacokinetic(s)(약동학); $t_{1/2}$ = eliminationhalf-life(소실반감기); THC = tetrahydrocannabinol(테트라하이드로칸나비놀); T_{max} = timetopeakplasmadrugconcentration(최고혈장약물농도도달시간).
[a] CBD/ZX008의GMR

<u>ZX008 병용 유무에 따른 CBD, THC, 11-OH-THC의 PK</u>
-ZX008 병용은 CBD, THC, 11-OH-THC PK에 유의한 영향을 미치지 않음.
</td></tr>
<tr><td colspan="8">[Study 1904)]: 건강한 시험대상자에서 플루복사민 (CYP1A2 억제제), 파록세틴 (CYP2D6 억제제), 리팜핀 (CYP2B6 유도제) 유무에 관계없이 ZX008(펜플루라민 염산염)의 약동학을 평가하기 위한 1상, 공개, 2기간, 교차, 다중평가 시험</td></tr>
<tr><td>1상
20.01.31-20.03.23</td><td>항정상태 fluvoxamine(CYP1A2 억제제), paroxetine(CYP2D6 억제제), rifampin(CYP2B6 유도제) 유무에 따른 ZX008 단회투여 후 펜플루라민, 노르펜플루라민 PK</td><td>공개, 2기간, 교차 연구</td><td>55명
-코호트1,2: 각18명
-코호트 3 : 19명</td><td>(코호트1)
fluvoxamine 50mg QD(D9)로 시작해 50mg bid(D13)까지 증량 후 유지 (~D23)
50mg QD로 감량 (D24,25)

ZX008
(D1, 17) 0.4mg/kg 단회투여

(코호트2)
paroxetine 20mg QD(D9)로 시작해 30mg QD(D13)까지 증량 후 유지 (~D23)</td><td>~D26</td><td><약동학>
펜플루라민, 노르펜플루라민 PK[1]

[1]채혈 시점:
(D1) predose, 약물 투여 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 9, 12, 24, 36, 48, 72, 96, 120, 144, 168hr 이후</td><td><약동학>
-펜플루라민 AUC_{0-t}는 플루복사민(CYP1A2 억제제) 병용 시 2.08배 증가, 파록세틴(CYP2D6 억제제) 병용 시 1.79배 증가, 리팜핀(CYP2B6 유도제) 병용 시 60% 감소를 보임. 노르펜플루라민 AUC0-t는 각각 플루복사민, 파록세틴, 리팜핀 병용 시 33% 감소, 16% 감소, 50% 감소를 보임.
-펜플루라민의 Tmax는 fluvoxamine, paroxetine, rifampin 병용 유무에 따른 유의한 차이를 보이지 않음.

표 33 ZX008 단회 투여 및 플루복사민과 병용 투여한 뒤 펜플루라민 및 노르펜플루라민 PK 파라미터 (평균[CV%])
<table>
<tr><th rowspan="2">파라미터</th><th colspan="4">펜플루라민</th><th colspan="4">노르펜플루라민</th></tr>
<tr><th>N</th><th>ZX008</th><th>N</th><th>ZX008 +플루복사민</th><th>N</th><th>ZX008</th><th>N</th><th>ZX008 +플루복사민</th></tr>
<tr><td>T_{max}(h), 중앙값 (Min, Max)</td><td>18</td><td>3.00 (2.00,6.00)</td><td>18</td><td>3.00 (1.00,9.00)</td><td>18</td><td>12.00 (4.00,36.00)</td><td>18</td><td>23.92 (4.00,71.92)</td></tr>
<tr><td>C_{max} (ng/mL)</td><td>18</td><td>32.4 (19.5)</td><td>18</td><td>41.1 (30.8)</td><td>18</td><td>11.2 (22.6)</td><td>18</td><td>6.79 (46.6)</td></tr>
<tr><td>AUC_{0-t} (ng*h/mL)</td><td>18</td><td>759 (34.6)</td><td>18</td><td>1785 (50.7)</td><td>18</td><td>773 (39.1)</td><td>18</td><td>543 (49.9)</td></tr>
<tr><td>AUC_{0-inf} (ng*h/mL)</td><td>18</td><td>772 (34.2)</td><td>17</td><td>1722 (43.4)</td><td>18</td><td>811 (41.2)</td><td>13</td><td>609 (55.8)</td></tr>
<tr><td>$t_{1/2}$(h)</td><td>18</td><td>20.8 (28.1)</td><td>18</td><td>35.2 (57.1)</td><td>18</td><td>29.2 (28.6)</td><td>17</td><td>48.8 (47.6)</td></tr>
<tr><td>GMR[a](90% CI) C_{max}</td><td>-</td><td>-</td><td>18</td><td>1.22 (1.09,1.37)</td><td>-</td><td>-</td><td>18</td><td>0.556 (0.462, 0.669)</td></tr>
<tr><td>GMR[a](90%CI) AUC_{0-t}</td><td>-</td><td>-</td><td>18</td><td>2.08 (1.66, 2.61)</td><td>-</td><td>-</td><td>18</td><td>0.673 (0.581, 0.781)</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

단계	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
	평가			10mg QD로 감량(~D26) **ZX008** (D1, 18) 0.4mg/kg 단회투여 (코호트3) **rifampin** 600mg QD (D9-26) **ZX008** (D1, 19)			GMR[a](90%CI) AUC$_{0-inf}$ - - 17 2.02 (1.60,2.54) - - 13 0.778 (0.701, 0.863) 약어: AUC$_{0-inf}$ = areaundertheplasmaconcentration-timecurvefromtime0extrapolatedtoinfinity(시간0부터무한대로외삽된농도-시간곡선하면적); AUC$_{0-t}$ = areaundertheplasmaconcentration-timecurvefromtime0tothelastmeasuredconcentration(시간0부터마지막으로측정된농도까지농도-시간곡선하면적); CI = confidence interval(신뢰구간); C_{max} = peakplasmadrugconcentration(최고혈장약물농도도달시간); CSR = clinical study report(임상시험결과보고서); CV = coefficient of variation(변동계수); GMR = geometric mean ratio(기하평균비율); Max = maximum(최대); Min = minimum(최소); PK = pharmacokinetic(s)(약동학); $t_{1/2}$ = eliminationhalf-life(소실반감기); T_{max} = timetopeakplasmadrugconcentration(최고혈장약물농도도달시간). 참고: 외삽된AUC$_{0-inf}$의백분율이20%를초과하는경우AUC$_{0-inf}$값은제외되었다. [a] 플루복사민/ZX008 병용투여ZX008의GMR.

표 34 ZX008 단독 투여 및 파록세틴 병용 투여 후 펜플루라민 및 노르펜플루라민 PK 파라미터 (평균[CV%])

파라미터	펜플루라민				노르펜플루라민			
	N	ZX008	N	ZX008+파록세틴	N	ZX008	N	ZX008+파록세틴
T_{max}(h), 중앙값 (Min, Max)	18	3.00 (2.00,6.00)	18	4.00 (1.50,6.07)	18	12.00 (6.00,36.03)	18	12.00 (9.00,36.00)
C_{max}(ng/mL)	18	33.2 (18.2)	18	37.5 (16.9)	18	11.2 (19.2)	18	8.15 (31.3)
AUC$_{0-t}$(ng*h/mL)	18	701 (31.6)	18	1246 (30.2)	18	677 (31.0)	18	576 (37.3)
AUC$_{0-inf}$(ng*h/mL)	18	713 (31.3)	18	1287 (32.1)	18	700 (32.9)	18	616 (40.0)
$t_{1/2}$(h)	18	19.0 (26.3)	18	31.1 (20.9)	18	25.7 (24.2)	18	37.7 (28.8)
GMR[a](90% CI)C_{max}	-	-	18	1.13 (1.07,1.19)	-	-	18	0.708 (0.650, 0.771)
GMR[a](90% CI)AUC$_{0-t}$	-	-	18	1.79 (1.60,2.01)	-	-	18	0.838 (0.770, 0.913)
GMR[a](90% CI)AUC$_{0-inf}$	-	-	18	1.81 (1.61,2.04)	-	-	18	0.866 (0.797, 0.942)

약어: AUC$_{0-inf}$ = areaundertheplasmaconcentration-timecurvefromtime0extrapolatedtoinfinity(시간0부터무한대로외삽된농도-시간곡선하면적); AUC$_{0-t}$ = areaundertheplasmaconcentration-timecurvefromtime0tothelastmeasuredconcentration(시간0부터마지막으로측정된농도까지농도-시간곡선하면적); CI = confidence interval(신뢰구간); C_{max} = peakplasmadrugconcentration(최고혈장약물농도도달시간); CSR = clinical study report(임상시험결과보고서); CV = coefficient of variation(변동계수); GMR = geometric mean ratio(기하평균비율); Max = maximum(최대); h = hour(시간); Min = minimum(최소); PK = pharmacokinetic(s)(약동학); $t_{1/2}$ = eliminationhalf-life(소실반감기); T_{max} = timetopeakplasmadrugconcentration(최고혈장약물농도도달시간).
참고:
외삽된AUC$_{0-inf}$의백분율이20%를초과하는경우AUC$_{0-inf}$값은제외되었다.
[a] 파록세틴/ZX008 병용투여ZX008의GMR

표 35 ZX008 단독 투여 및 리팜핀 병용 투여 후 펜플루라민 및 노르펜플루라민 PK 파라미터 (평균[CV%]) (PK 모집단, Study 1904)

파라미터	펜플루라민				노르펜플루라민			
	N	ZX008	N	ZX008+리팜핀	N	ZX008	N	ZX008+리팜핀

단계	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과

T_{max}(h),중앙값 (Min, Max)	18	3.00 (2.50, 4.05)	18	3.00 (2.50,6.00)	18	12.00 (9.00, 48.00)	18	6.00 (3.00,12.00)
C_{max}(ng/mL)	19	36.2 (14.0)	18	21.7 (24.3)	19	11.1 (24.8)	18	12.2 (21.6)
AUC_{0-t}(ng*h/mL)	18	914 (34.1)	18	389 (42.2)	18	743 (23.3)	18	377 (31.7)
AUC_{0-inf}(ng*h/mL)	19	938 (34.3)	18	399 (41.1)	19	791 (24.9)	18	387 (30.9)
$t_{1/2}$(h)	19	23.4 (28.5)	18	14.2 (24.9)	19	29.4 (23.4)	18	18.1 (28.2)
GMR[a] (90% CI)C_{max}	-	-	18	0.596 (0.555, 0.638)	-	-	18	1.13 (1.05,1.21)
GMR[a] (90% CI)AUC_{0-t}	-	-	18	0.415 (0.382, 0.451)	-	-	18	0.498 (0.465, 0.534)
GMR[a] (90% CI)AUC_{0-inf}	-	-	18	0.419 (0.387, 0.454)	-	-	18	0.493 (0.463, 0.525)

약어: AUC_{0-inf} = areaundertheplasmaconcentration-timecurvefromtime0extrapolatedtoinfinity(시간0부터무한대로외삽된농도-시간곡선하면적); AUC_{0-t} = areaundertheplasmaconcentration-timecurvefromtime0tothelastmeasuredconcentration(시간0부터마지막으로측정된농도까지농도-시간곡선하면적); CI = confidence interval(신뢰구간); C_{max} = peakplasmadrugconcentration(최고혈장약물농도도달시간); CSR = clinical study report(임상시험결과보고서); CV = coefficient of variation(변동계수); GMR = geometric mean ratio(기하평균비율); Max = maximum(최대); Min = minimum(최소); PK = pharmacokinetic(s)(약동학); $t_{1/2}$ = eliminationhalf-life(소실반감기); T_{max} = timetopeakplasmadrugconcentration(최고혈장약물농도도달시간).
참고:
외삽된AUC_{0-inf}의백분율이20%를초과하는경우AUC_{0-inf}값은제외되었다.
[a] 리팜핀/ZX008 병용투여ZX008의GMR

[Study 1603)]: 건강한 성인 시험대상자에서 QTc 간격에 대한 ZX008의 다회 투여 효과를 평가하기 위한 무작위배정, 이중눈가림, 위약, 양성 대조, 3군, 4-치료, 병행 시험							
1상 17.07.14-17.10.13	-ZX008 권장 용량 및 권장 용량 이상 용량 다회 투여의 QTcF에 대한 영향 평가 -ZX008 권장 용량 및 권장 용량 이상 용량	무작위배정, 이중눈가림, 위약/양성 대조, 3군, 4-치료 병행 시험	총 180명 - 치료 용량군 (A군) 60명 - 치료 용량 이상 용량군 (B군) 60명 - 위약→양성 대조약 투여군 (C군) 30명	(A군) **ZX008** D1-D7 15mg*(총 24mL) bid(총 13회) **목시플록사신 위약** D1, D8 아침복용(총 2회) (B군) **ZX008** D1-D7 60mg(총 24mL) bid(총 13회) **목시플록사신 위약** D1, D8 아침복용(총 2회)	~D8	**<심장역학>** -ZX008 및 위약의 △△QTcF[1] -펜플루라민/노르펜플루라민 혈중농도와 상응하는 QTcF 간격 사이 관계 **<약동학>** 펜플루라민, 노르펜플루라민 PK[2] [1]심장역학 데이터 수집 시점: D-1, D1, D7, D8 [2]A, B군 채혈 시점(펜플루라민/노르펜플루라민): (D1-6) predose (D7) predose, 약물 투여 0.5, 1, 2, 3, 4, 5.5, 6, 8, 10, 12, 15,	**<심장역학>** **QTcF** -15mg ZX008 대비 위약(ddQTcF)의 QTcF LS 평균차이는 -10.08msec ~ - 6.71msec 범위였고, 60mg ZX008 대비 위약의LS 평균 차이는 -9.61msec ~ -4.72msec 범위임. **ECG 파라미터** -치료 및 권장 용량 이상 치료 ZX008 용량을 다회 투여한 후 Holter ECG 분석에서 얻은 평균 심전도(ECG) 파라미터 값(심박수, PR, QRS, QT, QTcB, QTcF, RR 간격)은 정상 범위 내임. **혈중 농도와 QTc 간격 사이 관계** -약물 수준과 QTcF 사이에는 상관관계가 없음. **<약동학>** -펜플루라민/노르펜플루라민의 항정 상태는 통계적으로 유의하지 않지만, 육안 상 D7에 도달한 것으로 여겨짐. -항정 상태에서 펜플루라민과 노르펜플루라민의 노출(Cmax,ss, AUCtau)은 15mg bid 투여군 대비 60mg bid 투여군에서 각각 5.2배, 4.2배 높음.

<table>
<tr><th>단계</th><th>시험목적</th><th>디자인</th><th>대상 환자</th><th>투여용량 및 방법</th><th>투여 기간</th><th>평가항목</th><th>결과</th></tr>
<tr><td></td><td>다회투여의 ECG 지표에 대한 영향 평가 -ZX008 권장용량 및 권장용량 이상 용량 다회투여 후 펜플루라민, 노르펜플루라민 PK 평가</td><td></td><td>(D군) 30명</td><td>(C군)
ZX008 위약
D1-D7 위약 24mL bid (총 13회)
목시플록사신
D1-D6 목시플록사신 400mg QD아침복용(총6회)
목시플록사신 위약
D8 아침복용(총1회)

(D군)
ZX008 위약
D1-D7 위약 24mL bid (총 13회)
목시플록사신 위약
D1-D6 400mg QD 아침복용 (총6회)
목시플록사신
D8 아침복용(총1회)</td><td></td><td>23.5hr 이후</td><td>표 36 정상 상태(Day 7)에서의 펜플루라민 PK 파라미터(기하평균[CV%])
<table><tr><th></th><th colspan="2">15 mg ZX008 BID</th><th colspan="2">60 mg ZX008 BID</th></tr><tr><th>PK 파라미터</th><th>N</th><th>값</th><th>N</th><th>값</th></tr><tr><td>$T_{max,ss}$(h)중앙값(Min, Max)</td><td>5</td><td>5.506 (3.00, 8.01)</td><td>6</td><td>4.003 (2.00, 8.00)</td></tr><tr><td>$C_{max,ss}$(ng/mL)</td><td>5</td><td>44.84 (26.0)</td><td>6</td><td>233.7 (31.7)</td></tr><tr><td>C_{min}(ng/mL)</td><td>5</td><td>32.22(28.9)</td><td>6</td><td>166.4 (36.3)</td></tr><tr><td>AUC_{tau}(ng*h/mL)</td><td>5</td><td>478.2 (26.8)</td><td>6</td><td>2493 (33.1)</td></tr><tr><td>AUC ratio[a]</td><td></td><td></td><td></td><td>5.2</td></tr></table>약어: AUC = area under the plasma concentration-time curve(농도-시간곡선하면적); AUC_{tau} = areaundertheplasmaconcentration-timecurveoveradosinginterval,tau(투여간격에걸친농도-시간곡선하면적); BID = twice daily (in 2 divided doses) (1일2회(2회분할투여에서)); $C_{max,ss}$ = peakplasmadrugconcentrationat steady state(정상상태에서최고혈장약물농도); C_{min} = minimumplasmadrugconcentration(최소혈장약물농도); CSR = clinical study report(임상시험결과보고서); CV = coefficient of variation(변동계수); h = hour(시간); Max = maximum(최대); Min = minimum(최소); PK = pharmacokinetic(s)(약동학); $T_{max,ss}$ = timetopeakplasmadrugconcentration at steady state(정상상태에서최고혈장약물농도도달시간).
[a] 60mg BID 용량기하평균AUC_{tau}/15mgBID용량기하평균AUC_{tau}비율

표 37 정상상태(Day 7일차)에서의 노르펜플루라민 PK 파라미터(기하평균[CV%])
<table><tr><th></th><th colspan="2">15 mg ZX008 BID</th><th colspan="2">60 mg ZX008 BID</th></tr><tr><th>PK 파라미터</th><th>N</th><th>값</th><th>N</th><th>값</th></tr><tr><td>$T_{max,ss}$(h)중앙값(Min, Max)</td><td>5</td><td>8.003 (0.00, 12.00)</td><td>6</td><td>8.001 (0.00, 12.00)</td></tr><tr><td>$C_{max,ss}$(ng/mL)</td><td>5</td><td>24.06 (33.8)</td><td>6</td><td>101.9 (38.9)</td></tr><tr><td>C_{min}(ng/mL)</td><td>5</td><td>20.09 (34.0)</td><td>6</td><td>83.90 (39.8)</td></tr><tr><td>AUC_{tau}(ng*h/mL)</td><td>5</td><td>269.1 (33.5)</td><td>6</td><td>1141 (39.1)</td></tr><tr><td>AUC ratio[a]</td><td></td><td></td><td></td><td>4.2</td></tr><tr><td>MR AUC_{tau}[b]</td><td>5</td><td>0.640 (40.8)</td><td>6</td><td>0.521 (42.1)</td></tr><tr><td>MR $C_{max,ss}$[b]</td><td>5</td><td>0.611 (39.5)</td><td>6</td><td>0.496 (40.5)</td></tr></table>약어: AUC = area under the plasma concentration-time curve(농도-시간곡선하면적); AUC_{tau} = areaundertheplasmaconcentration-timecurveoveradosinginterval,tau(투여간격에걸친농도-시간곡선하면적);BID = twice daily (in 2 divided doses) (1일2회(2회분할투여에서)); C_{min} = minimumplasmadrugconcentration(최소혈장약물농도); $C_{max,ss}$ = peakplasmadrugconcentrationatsteadystate(정상상태에서최고혈장약물농도); CSR = clinical study report(임상시험결과보고서); CV = coefficient of variation(변동계수); h = hour(시간); Max = maximum(최대); Min = minimum(최소); MR AUC_{tau} = metabolicratioofthemetaboliteAUC$_{tau}$totheparentAUC$_{tau}$(모AUC$_{tau}$대비대사체AUC$_{tau}$의대사율);MR $C_{max,ss}$ = metabolicratioofthemetaboliteC$_{max,ss}$totheparentC$_{max,ss}$(모C$_{max,ss}$대비대사체C$_{max,ss}$ 의대사율); PK = pharmacokinetic(s)(약동학); $T_{max,ss}$ = timetopeakplasmadrugconcentration at steady state(정상상태에서최고혈장약물농도도달시간).
[a] 60mg BID 용량기하평균AUC_{tau}/15mgBID용량기하평균AUC_{tau}비율
[b] MR AUC_{tau}및MR $C_{max,ss}$계산에는펜플루라민과노르펜플루라민모두유리염기의분자량을사용했다.</td></tr>
<tr><td colspan="8">[Study 1902)] : 다양한 정도의 손상 및 정상 신장 기능을 가진 시험대상자에서 ZX008(펜플루라민 염산염)의 약동학에 대한 신장 장애의 영향을 평가하기 위한 1상, 공개, 단회 투여, 적응적, 다중평가 시험</td></tr>
<tr><td>1상

20.02.19-</td><td>-다양한 정도의 신손상를</td><td>공개, 적응적, 다중평가 연구</td><td>총 16명
[파트1]</td><td>ZX008
D1
0.4mg/kg
단회 투여</td><td>단회</td><td><약동학>
펜플루라민, 노르펜플루라민 PK*

*채혈 시점:</td><td><약동학>
<u>혈액 PK</u>
-중증 신손상 환자에서 정상 대조군 대비 펜플루라민 Cmax, AUC_{0-t}, AUC_{0-inf}가 각각 20%, 87%, 88% 더 높고, 노르펜플루라민 Cmax는 21% 낮고, AUC_{0-t}, AUC_{0-inf}가 13%</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>단계</th><th>시험목적</th><th>디자인</th><th>대상 환자</th><th>투여용량 및 방법</th><th>투여 기간</th><th>평가항목</th><th>결과</th></tr>
<tr><td>20.10.29</td><td>가진환자와 정상신기능 대조군 환자에서 ZX008 단회 투여의 PK 비교</td><td></td><td>-A: 중증신손상(eGFR <30) 8명
-B: 정상신기능(eGFR >90) 8명</td><td></td><td></td><td>predose, 약물 투여 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 9, 12, 24, 36, 48, 72, 96, 120, 144, 168,hr 이후
*뇨 수집 시점: predose, 약물 투여 0—6, 6-12, 12-24, 24-48, 48-72, 72-96, 96-120, 120-144, 144-168,hr 이후</td><td>높음.

표 38 SRI가 있는 시험 대상자와 건강한 시험 대상자에서 ZX008 단회 투여 후 펜플루라민 PK 파라미터(평균[CV%])
<table>
<tr><th></th><th colspan="2">건강</th><th colspan="2">중증</th></tr>
<tr><th>파라미터</th><th>N</th><th>ZX008 0.4mg/kg</th><th>N</th><th>ZX008 0.4mg/kg</th></tr>
<tr><td>T_{max}(h),중앙값 (Min, Max)</td><td>8</td><td>3.00 (2.00, 6.00)</td><td>8</td><td>3.25 (2.00, 9.00)</td></tr>
<tr><td>C_{max}(ng/mL)</td><td>8</td><td>28.2 (32.6)</td><td>8</td><td>32.5 (18.2)</td></tr>
<tr><td>AUC_{0-168}(ng*h/mL)</td><td>8</td><td>732 (46.4)</td><td>8</td><td>1301 (35.3)</td></tr>
<tr><td>AUC_{0-t}(ng*h/mL)</td><td>8</td><td>729 (46.8)</td><td>8</td><td>1300 (35.4)</td></tr>
<tr><td>AUC_{0-inf}(ng*h/mL)</td><td>8</td><td>740 (46.7)</td><td>8</td><td>1334 (37.3)</td></tr>
<tr><td>$t_{1/2}$(h)</td><td>8</td><td>19.9 (28.7)</td><td>8</td><td>28.1 (23.5)</td></tr>
<tr><td>CL/F(L/h)</td><td>8</td><td>53.6(47.2)</td><td>8</td><td>25.5(33.0)</td></tr>
<tr><td>Vz/F(L)</td><td>8</td><td>1400(32.0)</td><td>8</td><td>975(16.1)</td></tr>
<tr><td>GMR[a](90% CI) C_{max}</td><td>-</td><td>-</td><td>8</td><td>1.20 (0.915, 1.58)</td></tr>
<tr><td>GMR[a](90% CI)AUC_{0-t}</td><td>-</td><td>-</td><td>8</td><td>1.87 (1.29, 2.72)</td></tr>
<tr><td>GMR[a](90% CI)AUC_{0-inf}</td><td>-</td><td>-</td><td>8</td><td>1.88 (1.29, 2.74)</td></tr>
</table>
약어: AUC_{0-168} = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 168 hours(시간 0부터 투여 후 168시간까지 혈장 농도-시간곡선하면적); AUC_{0-inf} = area under the plasma concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity(시간 0부터 무한대로 외삽된 농도-시간곡선하면적); AUC_{0-t} = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the last measured concentration(시간0부터 마지막으로 측정된 농도까지 농도-시간곡선하면적); CI = confidence interval(신뢰구간); C_{max} = peak plasma drug concentration(최고 혈장 약물 농도 도달 시간); CSR = clinical study report(임상시험결과보고서); CV = coefficient of variation(변동 계수); GMR = geometric mean ratio(기하평균비율); Max = maximum(최대); Min = minimum(최소); PK = pharmacokinetic(s)(약동학); SRI = severe renal impairment(중증신장애); $t_{1/2}$ = elimination half-life(소실반감기); T_{max} = time to peak plasma drugconcentration(최고혈장약물농도도달시간).
[a] SRI가있는시험대상자/건강한시험대상자의GMR

표 39 SRI가 있는 시험 대상자와 건강한 시험대상자에서 ZX008 단회 투여 후 노르펜플루라민 PK 파라미터(평균[CV%])
<table>
<tr><th></th><th colspan="2">건강</th><th colspan="2">중증</th></tr>
<tr><th>파라미터</th><th>N</th><th>ZX008 0.4mg/kg</th><th>N</th><th>ZX008 0.4mg/kg</th></tr>
<tr><td>T_{max}(h),중앙값 (Min, Max)</td><td>8</td><td>24.00 (6.00, 36.00)</td><td>8</td><td>36.00 (12.00, 36.05)</td></tr>
<tr><td>C_{max}(ng/mL)</td><td>8</td><td>13.0 (39.2)</td><td>8</td><td>10.1 (28.7)</td></tr>
<tr><td>AUC_{0-168}(ng*h/mL)</td><td>8</td><td>841 (27.4)</td><td>8</td><td>955 (34.1)</td></tr>
<tr><td>AUC_{0-t}(ng*h/mL)</td><td>8</td><td>840 (27.4)</td><td>8</td><td>955 (34.1)</td></tr>
<tr><td>AUC_{0-inf}(ng*h/mL)</td><td>8</td><td>887 (29.9)</td><td>6</td><td>1017 (40.3)</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

단계	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
							$t_{1/2}$(h) 8 34.9 (19.7) 8 49.6 (28.0) MR_AUC_{0-t} 8 1.34(50.9) 8 0.814(44.1) MR_AUC_{0-inf} 8 1.39(51.1) 8 0.912(51.9) MR_C_{max} 8 0.519(50.2) 8 0.328(40.7) GMR[a](90% CI) C_{max} - - 8 0.790 (0.607, 1.03) GMR[a](90% CI) AUC_{0-t} - - 8 1.13 (0.867, 1.46) GMR[a](90% CI) AUC_{0-inf} - - 6 1.13 (0.835, 1.54) 약어: AUC_{0-168} =area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 168hours(시간0부터 투여후 168시간까지 혈장 농도-시간 곡선하 면적); AUC_{0-inf} = area under the plasma concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity(시간0부터무한대로외삽된농도-시간곡선하면적); AUC_{0-t} = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the last measured concentration(시간0부터 마지막으로 측정된 농도까지 농도-시간곡선하면적); CI = confidence interval(신뢰구간); $AUC\%_{Extrap}$ = percent of area under the plasma concentration versus time curve from time 0 extrapolated to infinity(시간0부터무한대로외삽된농도-시간곡선하면적백분율); C_{max} = peak plasma drug concentration(최고 혈장 약물 농도 도달시간); CSR = clinical study report(임상시험결과보고서); CV = coefficient of variation(변동계수); GMR = geometric mean ratio(기하평균비율); Max = maximum(최대); Min = minimum(최소); PK = pharmacokinetic(s)(약동학); SRI = severe renal impairment(중증신장애); $t_{1/2}$ = elimination half-life(소실반감기); T_{max} = time to peak plasma drug concentration(최고혈장약물농도도달시간). 참고: $AUC\%_{Extrap}$이>20인경우AUC_{0-inf}값은제외된다. [a] SRI가있는시험대상자/건강한시험대상자의GMR **<u>소변 PK</u>** -중증 신손상 환자와 정상 대조군 펜플루라민 평균 Fe_{168} 유사하고(11.1% vs 11.3%), 평균 CLr_{168}은 정상 대조군이 더 높음(5.39L/h vs 2.77L/h). 노르펜플루라민 평균 Fe_{168}(사후분석), 평균 CLr_{168}은 모두 정상 대조군이 더 높음(15% vs 8%, 4.73L/h vs 2.32L/h).
[Study 1903)] : 다양한 정도의 간 장애가 있는 시험대상자에서 ZX008(펜플루라민 염산염)의 안전성, 내약성 및 약동학을 평가하기 위한 1상, 공개, 단회 투여 시험							
1상 19.12.04-21.10.08	-다양한 정도의 간 손상을 가진 환자와 정상 간 기능 대조군 환자에서 ZX008 단회 투여의 PK 비교	공개, 단회투여 연구	45명 -정상 22명 -경증 손상 (Child-Pugh Class A:5-6점) 8명 -중등증 손상 (Child-Pugh Class B:7-9	**ZX008** D1 0.4mg/kg 단회 투여	단회	**[일차 지표]** **<약동학>** 펜플루라민, 노르펜플루라민 PK* *채혈 시점: predose, 약물 투여 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 9, 12, 24, 36, 48, 72, 96, 120, 144, 168,hr 이후	**<약동학>** - (펜플루라민)간장애 시험군과 대조군 사이에 혈장 T_{max} 중앙값의 차이는 관찰되지 않음. 경증, 중등도, 중증 간 질환군에서 펜플루라민의 노출이 더 높음. 펜플루라민의 AUC_{0-t} 및 AUC_{0-inf} 값과 베이스라인 Child Pugh 점수 사이에는 양성, 중간(Spearman 상관계수, $r_s \geq 0.40$)이지만 유의하지 않은(p 값> 0.05) 관계가 관찰됨. AUC 값과 혈청 빌리루빈(BILI), 프로트롬빈 시간 및 아스파르트산 아미노 전이효소(AST) 간에도 양성, 경미~중간 정도의 관계가 관찰됨. 혈청알부민과 펜플루라민의 AUC_{0-t},AUC_{0-inf},C_{max}값 사이에는 경미하지만 약간 음성의 ($rs \leq 0.18$) 관계가 관찰됨. - 간장애 시험군과 대조군사이 혈장 T_{max} 중앙값의 유의한 지연이 관찰됨. 경증, 중등도, 중증 간 질환군에서 펜플루라민의 노출이 더낮음. 노르펜플루라민 노출(AUC_{0-t},AUC_{0-inf},C_{max})과Child-Pugh 점수 사이에 통계적으로 유의하지 않지만 음성인 관계(p-값> 0.05)가 관찰됨. 노출 지표와 나머지 간 표지자(베이스라인 혈청 BILI, 혈청 알부민, 프로트롬빈 시간, 알라닌아미노전이효소 [ALT] 및 AST) 사이에 뚜렷한 경향이 나타나지 않음.

단계	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
			점) 8명 - 중증 손상 (Child-Pugh Class C : 10-15점) 7명				**표 40 간장애가 있는 시험 대상자와 건강한 시험 대상자에서 ZX008 단회 투여 후 펜플루라민 PK 파라미터(평균[CV%])(PK 모집단, Study 1903)**

파라미터	간 기능			
	정상 (N=22)	경증 (N=8)	중등증 (N=8)	중증 (N=7)
AUC_{0-t}(ng*h/mL)	773 (57.1)	1440 (45.7)	1520 (32.9)	2020 (34.2)
AUC_{0-inf}(ng*h/mL)	803 (60.0)	1540 (52.5)	1590 (38.8)[a]	2030 (33.0)[b]
C_{max}(ng/mL)	27.5 (27.6)	32.5 (29.1)	32.6 (42.8)	34.3 (19.6)
T_{max}(h)[c]	3.00 (2.00, 6.00)	4.00 (2.00, 9.00)	6.00 (1.00, 9.00)	3.00 (1.00, 12.00)
$t_{1/2}$(h)	22.8 (42.2)	34.5 (44.3)	41.1 (41.2)	54.6 (63.6)
CL/F (L/h)	50.0 (59.4)	26.8 (52.7)	25.9 (58.4) [a]	16.5 (45.9) [b]
Vz/F (L)	1360 (32.2)	1170 (29.1)	1200 (30.1) [a]	888 (23.3) [b]
GMR[d](90% CI)C_{max}	-	1.19 (0.93, 1.51)	1.16 (0.91,1.47)	1.29 (1.00, 1.66)
GMR[d](90% CI)AUC_{0-t}	-	1.95 (1.36, 2.80)	2.13 (1.49, 3.07)	2.85 (1.95, 4.17)
GMR[d](90% CI)AUC_{0-inf}	-	1.98 (1.36, 2.90)	2.13 (1.43, 3.17)	2.77 (1.82, 4.24)

약어: $AUC_{\%extrap}$= areaundertheplasmaconcentration-timecurveextrapolatedasapercentageofthetotal(총백분율로외삽된농도-시간곡선하면적백분율); AUC_{0-inf}=areaundertheplasmaconcentration-timecurvefromtime0extrapolatedtoinfinity(시간0부터무한대로외삽된농도-시간곡선하면적); AUC_{0-t}=areaundertheplasmaconcentration-timecurvefromtime0tothelastmeasuredconcentration(시간0부터마지막으로측정된농도까지농도-시간곡선하면적); CI = confidence interval(신뢰구간); CL/F = apparent clearance(겉보기청소율); C_{max}=peakplasmadrugconcentration(최고혈장약물농도도달시간); CSR = clinical study report(임상시험결과보고서); CV = coefficient of variation(변동계수); GMR = geometric mean ratio(기하평균비율); Max = maximum(최대); Min = minimum(최소); PK = pharmacokinetic(s)(약동학); $t_{1/2}$=eliminationhalf-life(소실반감기); T_{max}=timetopeakplasmadrugconcentration(최고혈장약물농도도달시간); Vz/F = apparent volume distribution(겉보기분포용적)

[a] n=7

[b] n=6

[c] T_{max}의경우중앙값(최소, 최대) 이표시된다.

[d] 간장애가있는시험대상자/건강한시험대상자의GMR.

참고: $AUC_{\%extrap}$이>20%인경우AUC_{0-inf},CL/F,Vz/F값은제외되었다.

표 41 간장애가 있는 시험 대상자와 건강한 시험 대상자에서 ZX008 단회 투여 후 노르펜플루라민 PK 파라미터(평균[CV%])(PK 모집단, Study 1903)

파라미터	간 기능			
	정상 (N=22)	경증 (N=8)	중등증 (N=8)	중증 (N=7)
AUC_{0-t}(ng•h/mL)	683 (34.6)	779 (26.9)	713 (34.4)	646 (50.5)
AUC_{0-inf}(ng•h/mL)	677 (33.4) [a]	873 (29.1) [b]	864 (29.9) [c]	487 (NA) [d]
C_{max}(ng/mL)	9.90 (37.7)	7.44 (28.7)	6.53 (46.1)	5.63 (45.8)
T_{max}(h)[e]	12.00 (6.00, 36.00)	36.00 (12.00, 73.50)	42.00 (24.00, 72.00)	72.08 (24.00, 120.00)
$t_{1/2}$(h)	30.2 (20.6) [a]	54.0 (41.0)	72.5 (59.7)	69.0 (50.4) [c]
MR_AUC_{0-t}	1.20 (71.1)	0.690 (66.0)	0.595 (84.7)	0.370 (57.5)
MR_AUC_{0-inf}	1.23 (70.2) [a]	0.828 (65.4) [b]	0.863 (77.3) [c]	0.586 (NA) [d]
MR_C_{max}	0.400 (59.8)	0.254 (48.7)	0.246 (87.9)	0.166 (46.8)

단계	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과

GMR[f](90% CI)C_{max}		0.79 (0.57, 1.08)	0.64 (0.47, 0.88)	0.55 (0.39, 0.76)
GMR[f](90% CI) AUC_{0-t}		1.18 (0.89, 1.56)	1.04 (0.79, 1.38)	0.89 (0.66, 1.20)
GMR[f](90% CI)AUC_{0-inf}		1.31 (1.01, 1.71)	1.31 (0.94, 1.81)	0.76 (0.42, 1.40)

약어: $AUC_{\%extrap}$= area under the plasma concentration-time curve extrapolated as a percentage of the total(총백분율로외삽된농도-시간곡선하면적백분율); AUC_{0-inf}=areaundertheplasmaconcentration-timecurvefromtime0extrapolatedtoinfinity(시간0부터무한대로외삽된농도-시간곡선하면적); AUC_{0-t}=areaundertheplasmaconcentration-timecurvefromtime0tothelastmeasuredconcentration(시간0부터마지막으로측정된농도까지농도-시간곡선하면적); CI = confidence interval(신뢰구간); C_{max}=peakplasmadrugconcentration(최고혈장약물농도도달시간); CSR = clinical study report(임상시험결과보고서); CV = coefficient of variation(변동계수); GMR = geometric mean ratio(기하평균비율); Max = maximum(최대); Min = minimum(최소); MR AUC_{0-inf}=metabolicratiooftheметаboliteAUC$_{0-inf}$totheparentAUC$_{0-inf}$(모AUC$_{0-inf}$대비대사체AUC$_{0-inf}$의대사율);MR AUC_{0-t}=metabolicratiooftheметаboliteAUC$_{0-t}$totheparentAUC$_{0-t}$(모AUC$_{0-t}$대비대사체AUC$_{0+t}$의대사율); MR C_{max}=metabolicratiooftheметаboliteC$_{max}$totheparentC$_{maxt}$(모C$_{max}$대비대사체C$_{max}$의대사율); NA = not applicable(해당없음); PK = pharmacokinetic(s)(약동학); $t_{1/2}$=eliminationhalf-life(소실반감기); T_{max}=timetopeakplasmadrugconcentration(최고혈장약물농도도달시간).

[a] n=20
[b] n=7
[c] n=4
[d] n=1
[e] T_{max}의경우중앙값(최소, 최대) 이표시된다.
[f] 간장애가있는시험대상자/건강한시험대상자의GMR.
참고: $AUC_{\%extrap}$이>20%인경우AUC_{0-inf},MR AUC_{0-inf}값은제외되었다.

6.4.1. 건강한 사람(및/또는 환자)에서의 약동학시험(PK)과 최초 내약성 (신약만 해당)

- (전체 PK 특성) 펜플루라민 및 노르펜플루라민의 혈장 반감기는 각각 약 20시간과 23시간임(Study 1505). 정상상태에 도달하는 시간은 Study 1603의 자료가 뒷받침하며, Study 1603에서는 5일차와 7일차 사이에 펜플루라민 C_{trough} 증가 수준이 15 mg BID와 60mg BID 군에서 각각 약 12%(n=59)와 6%(n=60)임.
- (흡수) 펜플루라민은 초회 통과 대사로 인해 경구 생체 이용률 68-83%, Tmax 3-5시간을 보이는 것으로 알려짐. ZX008의 단회 투여 이후 Cmax는 일반적으로 3시간 이내 달성됨(Study 1505). 음식은 펜플루라민 또는 노르펜플루라민의 Cmax, Tmax, AUC에 영향을 미치지 않음. 펜플루라민 염산염은 최대용량(15mg bid)은 전체 pH 범위에 걸쳐 위장관 용적에서 완전히 용해됨. 따라서 위장 pH 조절 약물 병용에 영향 받을 가능성이 거의 없음.
- (분포) 펜플루라민은 전신에 분포하며, 뇌, 신장, 간, 담즙, 소변에 고농도로 분포함. 영장류에서 태반을 통과해 양수에 고농도로 존재하는 것으로 알려짐. 인간의 경우, 최종 농도 10ng/mL 및 100ng/mL에서 펜플루라민의 평균 시험관 내 혈장 단백질 결합은 각각 44.8% 및 50.1%임. 노르펜플루라민의 경우, 평균 시험관 내 혈장 단백질 결합은 최종 농도10ng/mL 및 100ng/mL에서 각각 49.7% 및 48.0%임.
- (대사) 펜플루라민은 노르펜플루라민(활성 대사체)으로 N-탈에틸화된 이후(모든 대사의 첫 단계) 극성 대사체로 추가 대사되어 소변으로 배설됨. 펜플루라민 염산염 1mg/kg 경구 투여 후 지원자의 소변에서 4개의 대사체와 변하지 않은 펜플루라민이 회수됨. 시험관 내에서 펜플루라민은 주로 CYP1A2, CYP2B6, CYP2D6에 의해 대사되며, 추가로 CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4/5에 의해 대사됨. 노르펜플루라민은 CYP효소 중 어느 것에도 강력한 기질로 나타나지는 않지만, 시험관 내에서 CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6에 의해 대사됨.

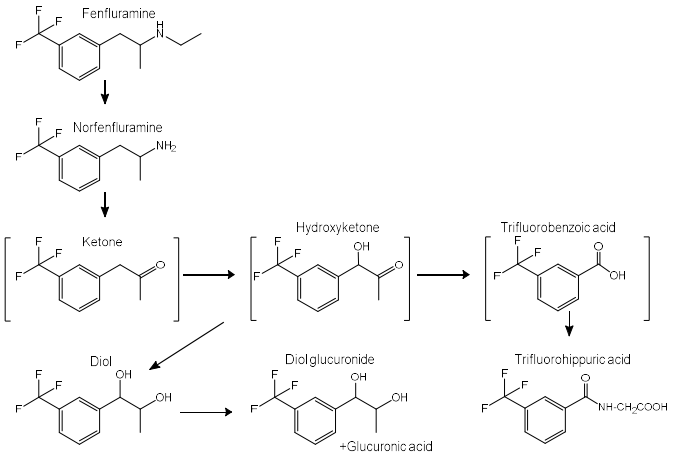


Figure 14: 펜플루라민의 대사 경로

- (배설) 경구 투여된 펜플루라민의 방사성 표지 용량은 대부분 소변에서 변하지 않은 펜플루라민, 노르펜플루라민 또는 기타 대사체로 회수되며, 방사능은 대변으로 거의 배설되지 않음. 펜플루라민과 노르펜플루라민의 배설 정도는 소변 pH에 따라 달라짐. 일반적으로 용량의 3~10%는 펜플루라민으로, 3~14%는 노르펜플루라민으로 배설됨. 4~7명의 젊은 남성을 대상으로 한 매우 소규모 시험에 따르면 이러한 값은 산성 소변에서는 증가하고 알칼리성 소변에서는 감소함.
- (용량 비례성) (60mg bid ZX008(n=60)와 15mg bid ZX008(n=59)의 다회 경구투여 비교 시 펜플루라민과 노르펜플루라민의 평균 AUC_{tau} 비율은 각각 5.2와 4.2임(Study 1603) .

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 연령, 성별, 인종에 따른 펜플루라민 및 노르펜플루라민의 약동학에 임상적으로 유의한 차이는 없음.
- (체중/체질량지수) PopPK 분석 결과, 펜플루라민과 노르펜플루라민 PK 파라미터가 환자의 체중과 관련이 있는 것으로 나타남. 그러나 ZX008에 대해 제안된 체중 기반 투여 알고리즘을 사용하면 노출은 광범위한 체중의 환자에서 유사할 것으로 예상됨. BMI와 관련된 사후 PK 파라미터 및 노출 추정치를 조사한 결과, 펜플루라민과 노르펜플루라민의 약물 청소율 및 PK 노출은 광범위한 BMI(12.3~35kg/m^2)에 걸쳐 일관되는 것으로 나타남. 문헌에 따르면 비만인 자원자와 비만이 아닌 건강한 자원자를 대상으로 덱스펜플루라민과 덱스노르펜플루라민의 PK를 비교한 시험에서는 C_{max}, T_{max}, 청소율, 또는 $t_{1/2}$에서 유의미한 차이가 관찰되지 않았으나, 분포 용적은 비만인 대상자에서 더 높으며 지방 조직에서와 마찬가지로 제지방 조직(lean tissue)에서도 분포가 큼.
- (신장애) 신장 제거는 펜플루라민 관련 의약품의 주요 제거 경로로, 투여된 용량의 90% 이상이 모약물 또는 대사체로서 소변으로 제거됨. 임상시험(Study 1902) 결과에 따르면 ZX008을 투여했을때, 건강한 대조군에 비해 중증 신장애군에서 펜플루라민의 C_{max}, AUC_{0-t}, AUC_{0-inf}가 각각 20%, 87%, 88% 증가한 것으로 나타남. 경증 또는 중등도의 신장애가 있는 시험 대상자에서 펜플루라민 노출의 잠재적 증가는 중증 신장애 환자에 비해 낮을 것으로 예상됨. ZX008은 말기 신장 질환 환자를 대상으로 시험된 적이 없음. 펜플루라민 또는 그 활성 대사체인 노르펜플루라민이 투석 가능한지는 알려져 있지 않음.
- (간장애) 심각한 간장애가 있는 환자의 경우 펜플루라민의 간대사로 인해 혈장약물농도가 영향을 받을 수 있음. 0.4 mg/kg ZX008 단회 투여의 PK는 경증, 중등도 또는 중증 간장애(각각Child-Pugh Class A, B, 또는 C)가 있는 시험 대상자(Child-Pugh Class A, B 또는 C)를 대상으로 지정된 시험(Study 1903)에서 평가함. 이 시험의

결과에 따르면, 정상군에 비해 경증 간질환군은 펜플루라민의 AUC_{0-t}, AUC_{0-inf}, C_{max}가 각각 95%, 98%, 19% 더 높았으며, 중등도 간질환군에서는 각각 113%, 113%, 16%, 중증 간질환군에서는 각각 185%, 177%, 29% 더 높았음. 노르펜플루라민의 AUC_{0-t}는 경증 간장애에서 18% 증가하고, 중등증 간장애에서 4% 증가했으며, 중증 간장애에서 11% 감소함. 노르펜플루라민의 C_{max}는 경증, 중등증, 중증 간장애 시험대상자에서 각각 21%, 36%, 45% 감소함. 펜플루라민 및 노르펜플루라민의 통합 몰 AUC_{0-t}는 경증, 중등증, 중증 간장애 시험대상자에서 각각 55%, 56%, 82% 증가함. 펜플루라민 및 노르펜플루라민의 통합 몰 Cmax는 경증, 중등증, 중증 간장애 시험대상자에서 각각 7.5%, 1.3%, 8% 증가함.

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 약물-약물상호작용
  - 다른 약물이 ZX008에 미치는 영향

스티리펜톨

a. 펜플루라민 대사 효소 6개 모두 억제함. PopPK 모델링 결과를 바탕으로 Study 1(ZX008 0.2 mg/kg/day [최대30 mg/ day])과 Study 2 Cohort 2 (ZX008 0.2 mg/kg/day [최대20mg/ day], STP 요법병행)에서 ZX008 투여 후 정상 상태 노출을 비교한 결과, ZX008을 STP 요법과 병용 투여했을 때 펜플루라민 AUC가 약 166%(2.7배) 증가하고, 노르펜플루라민 AUC가 약 39% 감소한 것으로 나타남. Study 1(ZX008 0.8 mg/kg/ day, 최대30 mg/day)에서 평가된 고용량의 노출과 Study 2 Cohort 2(ZX008 0.5 mg/kg/day, 최대20mg/day)에서 평가된 노출을 비교에 따르면 STP는 CLB 및 VPA 유무에 관계없이 펜플루라민 AUC를 약 127%(2.3배) 증가시키고 노르펜플루라민 노출을 약 60% 감소시킬 것으로 예상됨. 설명한 더 높은 노출과 관련하여 Study 2 Cohort 2에서 시험한 용량은 안전하고 효과적인 것으로 나타나, CLB 및/또는 VPA 유무에 관계없이 STP를 병용하는 환자에게 적합한 ZX008 용량은 0.5mg/kg/day, 최대 20mg/day임.

발프로산

a. 발프로산은 일부CYP 동위효소(CYP2C9, CYP2A6, CYP2C19), 에폭사이드 가수분해 효소, 글루쿠로노실트랜스퍼라제의 약한 억제제로 잘 알려짐. 그러나 병용투여된 약물에 대한 VPA의 영향은 작고 최소한의 임상 유의성을 가짐.

클로바잠

클로바잠은 CYP2D6의 억제제임. ZX008을 투여했을 때 드라벳 증후군이 있는 시험대상자에서 CLB 병용 투여가 펜플루라민 또는 노르펜플루라민의 PK에 임상적으로 관련된 영향을 미치지 않는 것으로 보임.

칸나비디올

a. 시험관내, 칸나비디올(CBD)은 CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4(IC50 < 10 μM)의 가역적 경쟁 억제제이자 CYP1A2 및 CYP3A4의 시간 의존적 억제제임. Study 1604에서는 CBD/THC(테트라하이드로칸나비놀)(400/20mg BID)를 ZX008(0.4mg/kg)과 병용 투여했을 때 펜플루라민 및 노르펜플루라민의 PK 프로파일에 일어나는 CBD의 DDI를 실험함. 칸나비디올 항정상태에서 이 약 0.35 mg/kg을 단회 병용투여 시, 이 약의 단독 투여에 비해 펜플루라민의AUC_{0-inf} 및 C_{max}가 각각 59%, 10% 증가했으며, 노르펜플루라민의 AUC_{0-inf} 및 C_{max}가 각각 22%, 33% 감소됨. 이러한 상호작용은 임상적으로 유의할 것으로 예상되지 않음.

기타 CYP 억제제의 영향

a. Study1904에서 ZX008을 플루복사민(CYP1A2 억제제)과 단회 병용 시, 펜플루라민 C_{max} 및 AUC_{0-inf}가 각각 약 22% 및 102% 증가하였고, 노르펜플루라민 C_{max} 및 AUC_{0-inf} 가 각각 약 44% 및 22% 감소함. ZX008과 파록세틴(CYP2D6 억제제)을 병용 시, 펜플루라민의 C_{max} 및 AUC_{0-inf} 가 각각 약 13% 및 80% 증가했고, 노르펜플

루라민의 C_{max} 및 AUC 노출은 각각 29% 및 13% 감소함.

CYP 유도제의 영향

a. Study 1904의 결과, 리팜핀(CYP2B6 유도제)의 병용투여 시 펜플루라민의 AUC_{0-inf} 와 C_{max}가 각각 약 58% 및 40% 감소했으며, 노르펜플루라민의 AUC_{0-inf} 는 약 50% 감소, 노르펜플루라민의 C_{max}는 13% 증가한 것으로 나타남. CYP1A2는 주로 흡연으로 유발되며, 질병이 있는 드라벳 증후군 및 LGS 환자 집단에서는 그 가능성이 낮음. CYP2B6은 일부 항뇌전증약(예: 카르바마제핀 및 페니토인)에 의해 유도될 수 있지만 나트륨 채널 차단 특성 때문에 금기임. CYP2D6은 유도되지 않음. 종합하면, ZX008을 리팜핀 또는 CYP1A2 또는 CYP2B6 유도제와 병용투여하면 펜플루라민 혈장 농도가 감소하여 ZX008의 유효성이 저하될 수 있음. 리팜핀 또는 CYP1A2 또는 CYP2B6 유도제와 ZX008의 병용 투여가 필요한 경우, 유효성 감소가 있는지 환자를 모니터링하고 필요하다면 ZX008의 증량을 고려하되 최대 일일 총량을 초과하지 않아야 함.

약물 수송체 억제제의 영향

a. 펜플루라민이나 노르펜플루라민은 P-gp, BCRP, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 또는 MATE2-K의 유의한 기질이 아니므로 이러한 수송체 억제제는 펜플루라민 또는 노르펜플루라민의 PK에 영향을 미칠 가능성이 없음.

- (ZX008이 다른 약물에 미치는 영향) in vitro 시험 결과 임상적으로 관련 있는 농도에서 펜플루라민과 노르펜플루라민은 CYP 효소를 억제하거나 유도하지 않음.

6.4.4. 집단 약동학시험 (신약만 해당)

6.4.4.1 [ICPD-00445-01] Modeling and Simulation Support for the Development of ZX008 in Subjects with Dravet Syndrome: Development of a Population Pharmacokinetic Model for ZX008, [ICPD-00445-03] Modelling and Simulation to Support the Development of ZX008 for the Treatment of Patients with Dravet Syndrome

- 목적
  - ZX008 투여 후 펜플루라민, 노르펜플루라민 PK 특성을 나타내는 집단 약동학 모델 개발
  - 2세 이상 드라벳 증후군 환자 치료를 위해 ZX008를 평가한 1상 및 3상 시험 대상자에서 펜플루라민, 노르펜플루라민 노출 측정
- 대상자 수: 모델 개발에 183명(ZX008-1504, 1505, Study 1)에서 얻은 2563 측정치 사용. ZX008-1603 데이터(119명에서 얻은 2850개의 측정치)는 외부 적격성 평가를 위해 사용.
- 결과

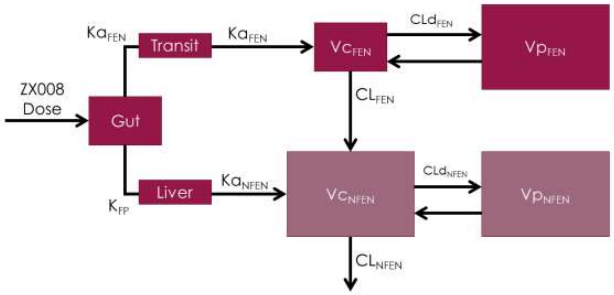
-(인구통계학적 정보)

Table 3. Summary statistics or counts of the subject demographic characteristics of the PK analysis population

Variable	Phase 1		Phase 3		
	Study 1505 (Part 1) N = 25	Study 1603 N = 119	Study 1 N = 75	Study 1504, Cohort 1 N = 18	Study 1504, Cohort 2 N = 65
Age (yr)	34.1 (10.1) 30 (21 - 50)	39.1 (8.91) 40 (18 - 55)	9.04 (4.49) 8 (2 - 18)	7.78 (4.63) 6 (2 - 17)	8.88 (4.76) 9 (2 - 19)
Height (cm)	170 (10.5) 167 (157 - 188)	167 (9.85) 167 (148 - 191)	130 (21.4) 130 (83 - 175)	125 (27.1) 118 (91.2 - 179)	130 (25) 132 (84 - 195)
Weight (kg)	71.7 (14.4) 69 (52.8 - 103)	75.3 (12.6) 72.8 (45.7 - 106)	33.4 (17) 29.2 (11.7 - 110)	32.4 (25) 22.6 (14.8 - 114)	34 (19) 28.7 (12.9 - 90.6)
BSA (m^2)	1.83 (0.229) 1.77 (1.52 - 2.28)	1.84 (0.199) 1.82 (1.39 - 2.32)	1.08 (0.337) 1.05 (0.5 - 2.09)	1.03 (0.453) 0.87 (0.6 - 2.18)	1.09 (0.397) 1.04 (0.53 - 2.19)
BMI (kg/m^2)	24.6 (2.74) 24.1 (21.4 - 30)	26.8 (2.74) 27 (20 - 33.3)	18.9 (4.83) 17.8 (12.3 - 43.3)	18.6 (6.21) 17.1 (13.1 - 41.9)	18.4 (4.15) 17.1 (13.3 - 35)
CLcr ($mL/min/1.73\ m^2$)	104 (18.5) 108 (68 - 136)	89.9 (16.5) 88.4 (56.8 - 137)	126 (34.5) 120 (45.7 - 209)	138 (27.5) 134 (86.5 - 224)	142 (30.9) 136 (83.8 - 202)
Gender					
Male	10/25 (40%)	73/119 (61.3%)	41/75 (54.7%)	10/18 (55.6%)	41/65 (63.1%)
Female	15/25 (60%)	46/119 (38.7%)	34/75 (45.3%)	8/18 (44.4%)	24/65 (36.9%)
Race					
White	22/25 (88%)	98/119 (82.4%)	65/75 (86.7%)	1/18 (5.56%)	40/65 (61.5%)
Black	2/25 (8%)	12/119 (10.1%)	—	—	2/65 (3.08%)
Asian	—	2/119 (1.68%)	3/75 (4.00%)	—	3/65 (4.62%)
Native-Hawaiian/Other Pacific Islander	—	2/119 (1.68%)	2/75 (2.67%)	—	—
Other	1/25 (4%)	5/119 (4.2%)	1/75 (1.33%)	—	—
Missing	—	—	4/75 (5.33%)	17/18 (94.4%)	20/65 (30.8%)

- (기본구조모델) FEN은 1차 흡수를 통해 흡수되며 FEN, NFEN 모두 선형 CL을 보이는 2 구획 모델을 통해 설명됨.

Figure 8. Schematic representation of the base structural model for fenfluramine and norfenfluramine



Note: Abbreviations are provided in the Abbreviation Listing.
All clearance and volume terms were conditioned on the unknown absolute bioavailability of FEN.
K_{FP} was set equal to CL_{FEN}/Vc_{FEN}, the elimination rate constant of fenfluramine

- (최종모델) 상대 성장 지수(V 1, CL 0.75)가 반영되었으며, STP의 $CL_{FEN,}$에 대한 효과가 최종 모델에 포함됨. 모든 파라미터 추정치는 최소 수준 상대 표준 오차(% RSE≤27.8% CV)를 보임. 모델의 차원 감소를 위해 $CL_{FEN,}$ $CL_{NFEN,}$ STP-CL_{FEN}에 대해 IIV를 추정함. 세 가지 모두 중등도-높은 IIV를 보임. 공변량 스크리닝 플롯은 $CL_{FEN,}$ CL_{NFEN} IIV랑 연령, BMI, CrCL, 성별 사이 관계를 보임. 시각적 검사 상 해당 공변량들은 $CL_{FEN,}$ CL_{NFEN} IIV랑 명백한 관련성을 시사하지 못함. 최종 모델 구축에 사용된 모든 대상자 데이터에 대한 시뮬레이션 결과는 관측치의 중심 경향과 변동성을 잘 반영함. STP 병용 시 노르펜플루라민 농도에 대해 모델은 농도를 약간 높게 예측하는 것으로 나타났고, 이는 적은 표본때문일 수 있음. 부트스트랩 분석과 최종 모데 파라미터 추정치 비교에 근거해 모든 집단 약동학 파라미터는 정밀도가 높게 추정됨.
- (개선된 최종 popPK 모델) 최종 집단 약동학 모델은 Study 1603 데이터를 충분히 예측하지 못함(120mg/day 투여군에서 혈중 농도를 낮게 예측함). 따라서 Study 1603 데이터를 피팅해 모델 개선을 수행함.

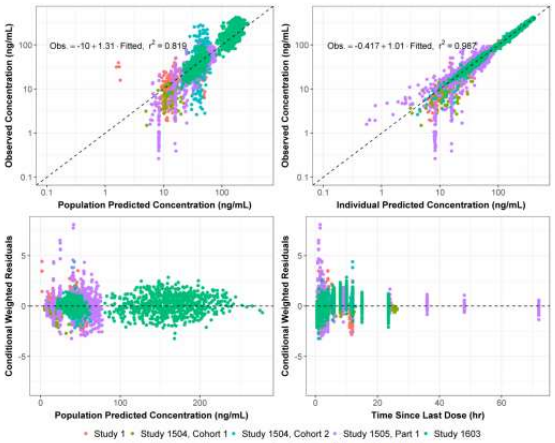
Table 7. Final parameter estimates and their associated precision (%SEE) for the refined final population PK model

Parameter[a]	Final estimate	%SEE	Shrinkage
CL_{FEN} (L/hr/70kg)	25.1	3.02	
Vc_{FEN} (L/70kg)	290	4.07	
CLd_{FEN} (L/hr/70kg)	130	5.28	
Vp_{FEN} (L/70kg)	500	—	
CL_{NFEN} (L/hr/70kg)	55.1	3.48	
Vc_{NFEN} (L/70kg)	829	4.09	
CLd_{NFEN} (L/hr/70kg)	49.5	14.4	
Vp_{NFEN} (L/70kg)	500	—	
Ka_{FEN} (hr^{-1})	0.690	1.97	
Ka_{NFEN} (hr^{-1})	1.88	7.93	
STP-CL_{FEN}	0.458	8.56	
$\omega^2_{CL, FEN}$	0.122 (34.9 %CV)	9.84	16.2
$\omega^2_{CL, NFEN}$	0.263 (51.3% CV)	6.96	5.12
$\omega^2_{STP\text{-}CL, FEN}$	0.460 (67.8% CV)	20.8	50.8
$\sigma^2_{FEN, Proportional}$	0.00359 (5.99 %CV)	8.11	4.91
$\sigma^2_{FEN, Additive}$	63.3 (7.96 ng/mL)	1.74	6.74
$\sigma^2_{NFEN, Proportional}$	0.00344 (5.87 %CV)	3.20	4.91
$\sigma^2_{NFEN, Additive}$	1.53 (1.24 ng/mL)	2.46	6.74

Note: Abbreviations are provided in the Abbreviation Listing.

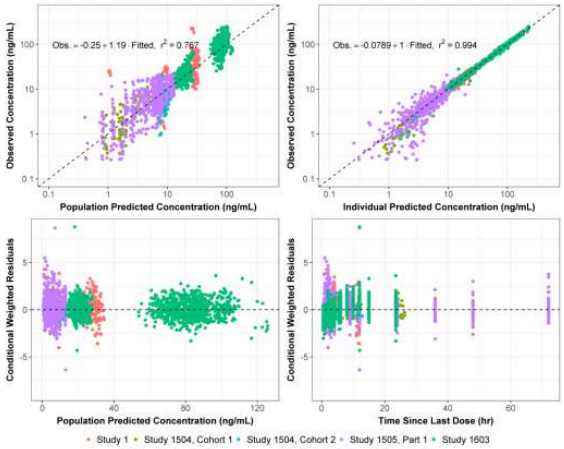
a. Clearance and volume terms are conditioned on the unknown absolute bioavailability of FEN and are allometrically scaled using exponents of 0.75 and 1, respectively

Figure 27. Goodness-of-fit plots for the refined final population PK model – fenfluramine concentrations



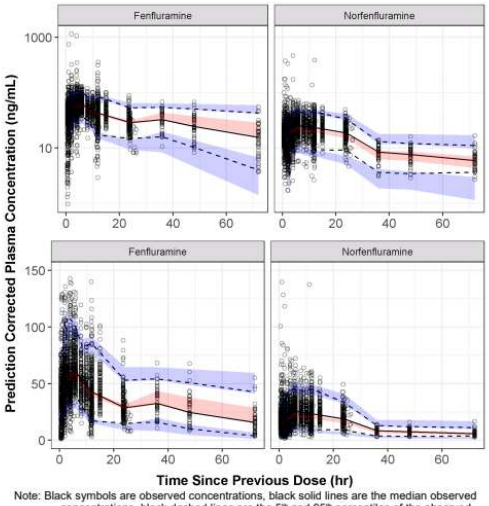
Note: Abbreviations are provided in the Abbreviation Listing.

Figure 28. Goodness-of-fit plots for the refined final population PK model – norfenfluramine concentrations



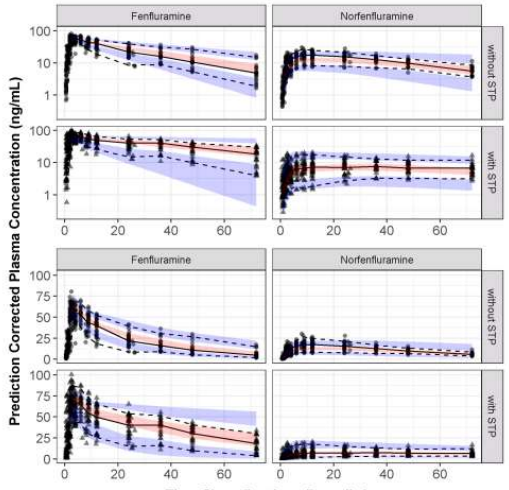
Note: Abbreviations are provided in the Abbreviation Listing.

Figure 30. Prediction-corrected visual predictive check for the refined fina population PK model for fenfluramine and norfenfluramine for the entire stud population on log-linear (top) and linear (bottom) scales



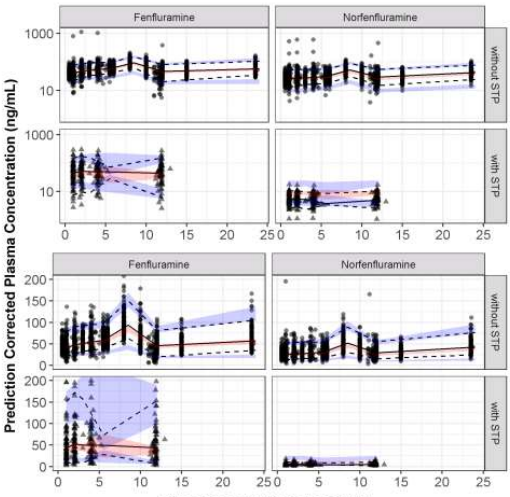
Note: Black symbols are observed concentrations, black solid lines are the median observed concentrations, black dashed lines are the 5th and 95th percentiles of the observed concentrations. Red and blue shaded regions are the 90% confidence intervals for the median, 5th, and 95th percentiles from the simulations.
Abbreviations are provided in the Abbreviation Listing.

Figure 31. Prediction-corrected visual predictive check for the refined final population PK model for fenfluramine and norfenfluramine in subjects receiving single doses (Study 1505, Part 1 and Study 1504, Cohort 1), colored by concomitant administration of stiripentol on log-linear (top) and linear (bottom) scales



Note: Black symbols are observed concentrations, black solid lines are the median observed concentrations, black dashed lines are the 5th and 95th percentiles of the observed concentrations. Red and blue shaded regions are the 90% confidence intervals for the median, 5th, and 95th percentiles from the simulations.

Figure 32. Prediction-corrected visual predictive check for the refined final population PK model for fenfluramine and norfenfluramine in subjects receiving multiple doses (Study 1 and Study 1504, Cohort 2), colored by concomitant administration of stiripentol on log-linear (top) and linear (bottom) scales



Note: Black symbols are observed concentrations, black solid lines are the median observed concentrations, black dashed lines are the 5th and 95th percentiles of the observed concentrations. Red and blue shaded regions are the 90% confidence intervals for the median, 5th, and 95th percentiles from the simulations.

- (개별 PK 지표 사후 추정치 요약)

Table 9. Summary [geometric mean (%CV)] of key fenfluramine PK parameters, derived from the fit of the population PK model

	N	$AUC_{0\text{-}24}$ (ng•h/mL)[a]	CL/F (L/h)[b]	C_{max} (ng/mL)[a]	C_{min} (ng/mL)[a]	Vss/F (L/70 kg)[b]
Study 1505 (single dose)						
ZX008 Alone	20	851 (25.3)	31.9 (46.5)	60.7 (13.4)	—	799 (20.1)
ZX008 plus STP/CLB/VPA	25	1180 (21.9)	13.9 (64.7)	71.1 (10.2)	—	794 (19.2)
Study 1504, Cohort 1 (single dose)						
0.2 mg/kg (no STP)	3	244 (1.74)	17.0 (110)	19.5 (8.42)	—	354 (112)
0.2 mg/kg (plus STP)	10	310 (15.6)	6.59 (60.5)	20.2 (4.83)	—	271 (39.8)
0.4 mg/kg (no STP)	5	416 (16.3)	22.4 (64.6)	37.4 (4.63)	—	354 (52.3)
Study 1603 (steady state)						
15 mg BID	59	966 (26.2)	27.5 (24.4)	46.7 (23.9)	33.5 (29.3)	852 (15.8)
60 mg BID	60	5050 (34.1)	21.5 (31.9)	238 (31.3)	181 (37.8)	826 (17.4)
Study 1 (steady state)						
0.2 mg/kg/day	39	375 (32.9)	14.0 (36.5)	18.5 (29.2)	12.6 (38.1)	345 (49.9)
0.8 mg/kg/day	36	1390 (43.5)	12.3 (50.2)	68.0 (40.7)	46.9 (48.5)	331 (42.2)
Study 1504, Cohort 2 (steady state)						
0.2 mg/kg/day	65	999 (85.4)	5.92 (81.8)	48.1 (75.1)	35.5 (98.1)	334 (52.1)

Note: Abbreviations are provided in the Abbreviation Listing.
a. $AUC_{0\text{-}24}$, C_{max}, and C_{min} calculated for first 24 hours after a single dose (Study 1505 and Study 1504, Cohort 1) or at steady-state (Study 1 and Study 1504, Cohort 2).
b. CL and Vss calculated from individual post-hoc parameter estimates.

Table 10. Summary [geometric mean (%CV)] of key norfenfluramine PK parameters, derived from the fit of the population PK model

	N	$AUC_{0\text{-}24}$ (ng•h/mL)[a]	CL/F (L/h/70 kg)[b]	C_{max} (ng/mL)[a]	C_{min} (ng/mL)[a]	Vss/F (L/70 kg)[b]
Study 1505 (single dose)						
ZX008 Alone	20	305 (32.0)	54.9 (27.2)	12.1 (59.6)	—	1340 (20.1)
ZX008 plus STP/CLB/VPA	25	168 (49.0)	54.8 (26.7)	9.48 (60.0)	—	1340 (19.2)
Study 1504, Cohort 1 (single dose)						
0.2 mg/kg (no STP)	3	76.9 (25.4)	23.5 (51.2)	2.63 (42.1)	—	595 (112)
0.2 mg/kg (plus STP)	10	39.1 (38.8)	29.2 (29.1)	3.64 (81.2)	—	456 (39.8)
0.4 mg/kg (no STP)	5	189 (14.9)	20.9 (41.6)	10.7 (27.8)	—	595 (52.3)
Study 1603 (steady state)						
15 mg BID	59	565 (34.4)	53.1 (34.4)	24.1 (33.7)	22. 6(35.4)	1430 (15.8)
60 mg BID	60	2480 (42.6)	48.3 (42.6)	106 (41.7)	100 (44.0)	1390 (17.4)
Study 1 (steady state)						
0.2 mg/kg/day	39	220 (55.5)	27.7 (50.5)	9.60 (52.8)	8.56 (59.8)	581 (49.9)
0.8 mg/kg/day	36	872 (78.7)	22.6 (78.7)	37.8 (49.9)	34.1 (55.6)	557 (42.2)
Study 1504, Cohort 2 (steady state)						
0.2 mg/kg/day	65	135 (44.1)	43.7 (57.0)	5.78 (42.7)	5.42 (46.5)	562 (52.1)

Note: Abbreviations are provided in the Abbreviation Listing.
a. $AUC_{0\text{-}24}$, C_{max}, and C_{min} calculated for first 24 hours after a single dose (Study 1505 and Study 1504, Cohort 1) or at steady-state (Study 1 and Study 1504, Cohort 2).
b. CL and Vss calculated from individual post-hoc parameter estimates.

Table 5. Summary [geometric mean (%CV) or median (min. – max.)] of key fenfluramine, norfenfluramine, and the sum of fenfluramine plus norfenfluramine PK exposures, derived from the fit of the population PK model

	N	$AUC_{0\text{-}24}$ (ng•h/mL)[a]	C_{max} (ng/mL)[a]	T_{max} (h)	C_{min} (ng/mL)[a]
Fenfluramine					
Study 1					
0.2 mg/kg/day group[a]	39	375 (32.9)	18.5 (29.1)	3.00 (3.00 - 3.50)	12.6 (38.1)
0.8 mg/kg/day group	36	1390 (43.5)	68.0 (40.7)	3.00 (3.00 - 3.50)	46.9 (48.5)
Study 1504 Cohort 2					
0.2 mg/kg/day transition[b]	65	999 (85.4)	48.0 (75.1)	1.50 (1.50 - 2.00)	35.5 (98.1)
0.5 mg/kg/day group[c]	35	3150 (80.3)	146 (71.2)	2.00 (1.50 - 2.00)	116 (91.5)
Norfenfluramine					
Study 1					
0.2 mg/kg/day group	39	220 (55.5)	9.60 (52.8)	4.00 (3.50 - 5.00)	8.56 (59.8)
0.8 mg/kg/day group	36	872 (52.1)	37.8 (49.9)	4.50 (3.50 - 5.00)	34.1 (55.6)
Study 1504 Cohort 2					
0.2 mg/kg/day transition[b]	65	135 (44.1)	5.78 (42.7)	5.00 (4.00 - 5.50)	5.42 (46.5)
0.5 mg/kg/day group[c]	35	357 (42.9)	15.1 (42.4)	5.00 (4.50 - 5.50)	14.5 (43.7)
Sum (FEN plus NFEN)					
Study 1					
0.2 mg/kg/day group	39	603 (39.8)	28.4 (36.0)	3.00 (3.00 - 3.50)	21.4 (45.1)
0.8 mg/kg/day group	36	2310 (43.8)	108 (40.6)	3.00 (3.00 - 3.50)	82.9 (48.8)
Study 1504 Cohort 2					
0.2 mg/kg/day transition[b]	65	1180 (75.3)	55.0 (68.2)	2.00 (1.50 - 2.00)	43.1 (84.4)
0.5 mg/kg/day group[c]	35	3660 (68.4)	166 (62.8)	2.00 (1.50 - 2.00)	139 (75.4)

Note: Abbreviations are provided in the Abbreviation Listing.
a. 0.2 mg/kg/day group and 0.8 mg/kg/day group had a maximum of 30 mg/day ZX008 without STP.
b. 0.2 mg/kg/day transition had a maximum of 20 mg/day and STP as a concomitant medication during the Transition period of Study 1504 when PK data were obtained.
c. 0.5 mg/kg/day group had a maximum of 20 mg/day and STP as a concomitant medication; the values used for these summary statistics are extrapolated based on PK parameter estimates derived from concentrations drawn during the transition phase.
d. Only those subjects who had been randomized to active treatment during are included in this count.

6.4.4.2 [ICPD-00445-04] Exposure-Response Analyses to Support the Development of ZX008 for the Treatment of Patients with Dravet Syndrome

- 목적

- 펜플루라민, 노르펜플루라민, 펜플루라민 + 노르펜플루라민 노출과 발작 빈도로 측정된 유효성 사이 관계 탐색
- 펜플루라민, 노르펜플루라민, 펜플루라민 + 노르펜플루라민 노출과 혈당, 혈소판 수, 체중 감소, 심초음파로 측정된 승모판 역류 발생으로 측정된 안전성 사이 관계 탐색

- 대상자 수: 총 194명(Study 1 115명(위약군 40명, 활성약군 75명), Study 1504 C2 65명(위약군 44명, 활성약군 35명))의 T+M 기간 안전성 유효성 데이터 및 집단 약동학 모델을 적용한 FEN/NFEN 노출 추정치

- 방법

-(유효성) T+M기간 동안 28일당 경련성 발작 빈도

$$CSF_{BC} = \frac{28 \times \text{Total number of convulsive seizures during the core study baseline period}}{\text{Total number of days in the core study baseline period with nonmissing diary data}}$$

$$CSF_{CTM} = \frac{28 \times \text{Total number of convulsive seizures during the core study T + M period}}{\text{Total number of days in the core study T + M period with nonmissing diary data}}$$

The percent change in convulsive seizure frequency per 28 days during the T+M period (PCCSFTPM) was then calculated for each subject as follows:

$$PCCSFTPM = (CSF_{CTM} - CSF_{BC}) \times 100/CSF_{BC}$$

-(안전성) 혈당, 혈소판 수, 체중(연속형 변수), 심초음파로 측정된 승모판 역류 발생 유무(범주형 변수)

-(노출 지표) FEN/NFEN/FEN+NFEN에 대한 항정 상태 AUC_{0-24}, C_{min}, C_{max}

-(ER 분석) 그래프 및 표를 통한 데이터 기술, 약물 노출-안전성 지표 사이 잠재적 관련성 탐색을 위한 도식화 및 분석, 잠재적 연관성이 의심될 경우 단변량 분석을 수행함: 범주형 변수는 ANOVA, 연속형 변수는 선형, 로그 선형, 비선형 회귀 분석을 수행함. 필요할 경우 sigmoidal Emax 모델을 이용함. AIC(Akaike's Information Criterion)을 통해 각 모델의 품질을 추정하며, 더 낮은 AIC를 목표로 모델을 선택함.

- 결과

-(인구통계학적 특징)

Table 2. Summary statistics or counts of demographic characteristics of the exposure-response analysis population

Variable	Study 1			Study 1504 Cohort 2	
	Placebo N = 40	ZX008 0.2 mg/kg/d N = 39	ZX008 0.8 mg/kg/d N = 36	Placebo N = 44	ZX008 0.5 mg/kg/d N = 35
Age (yr)	9.22 (5.1) 8.5 (2 - 18)	9 (4.57) 8 (2 - 18)	9.08 (4.46) 8.5 (2 - 18)	9.41 (5.05) 9 (2 - 19)	8.89 (4.38) 9 (2 - 18)
Height (cm)	129 (22.5) 128 (90.5 - 175)	130 (22.3) 132 (91.3 - 175)	129 (20.6) 129 (83 - 168)	132 (25.3) 132 (88 - 195)	132 (23.7) 136 (84 - 180)
Weight (kg)	31.7 (16.1) 26.5 (13.9 - 81)	34.8 (19.8) 29.2 (13.2 - 110)	32 (13.6) 28.5 (11.7 - 59.5)	36.2 (21.1) 30.6 (13 - 90.6)	32.6 (15.5) 29.9 (12.9 - 75)
BMI (kg/m^2)	18 (3.79) 17.6 (11.6 - 31.6)	19.3 (5.8) 17.7 (13.5 - 43.3)	18.4 (3.55) 17.9 (12.3 - 28.1)	19.1 (4.9) 17.5 (13.2 - 35)	17.6 (2.85) 16.7 (13.7 - 24.1)
CLcr ($mL/min/1.73\ m^2$)	115 (25.6) 114 (79 - 186)	125 (37.8) 115 (45.7 - 209)	127 (31.1) 120 (63.5 - 192)	137 (30.7) 133 (75 - 202)	143 (31.2) 142 (90.5 - 201)
Gender					
Male	21/40 (52.5%)	22/39 (56.4%)	19/36 (52.8%)	27/44 (61.4%)	21/35 (60%)
Female	19/40 (47.5%)	17/39 (43.6%)	17/36 (47.2%)	17/44 (38.6%)	14/35 (40%)
Race					
White	31/40 (77.5%)	33/39 (84.6%)	32/36 (88.9%)	29/44 (65.9%)	20/35 (57.1%)
Black	—	—	—	2/44 (4.55%)	1/35 (2.86%)
Asian	4/40 (10%)	2/39 (5.13%)	1/36 (2.78%)	1/44 (2.27%)	2/35 (5.71%)
American Indian/Alaska Native	1/40 (2.5%)	1/39 (2.56%)	—	—	—
Native-Hawaiian/Other Pacific Islander	—	1/39 (2.56%)	1/36 (2.78%)	—	—
Missing	4/40 (10%)	2/39 (5.13%)	2/36 (5.56%)	12/44 (27.3%)	12/35 (34.3%)

Note: Abbreviations are provided in the Abbreviation Listing. Summary statistics presented as mean (SD) and median (Min. – Max.) or n/N (%).

Table 3. Summary statistics of PK exposures for the exposure-response analysis population

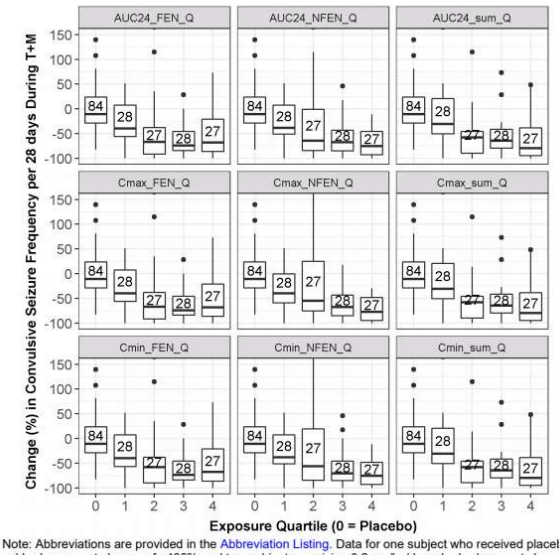
Variable	Analyte	Study 1		Study 1504 Cohort 2
		ZX008 0.2 mg/kg/d N = 39[a]	ZX008 0.8 mg/kg/d N = 36[a]	ZX008 0.5 mg/kg/d N = 35[b]
Steady-State AUC_{0-24} (ng•h/mL)	Fenfluramine	375 (32.9%) 338 (230 - 884)	1390 (43.5%) 1510 (374 - 2980)	3150 (80.3%) 3470 (489 - 15900)
	Norfenfluramine	220 (55.5%) 205 (72.0 - 687)	872 (52.1%) 842 (381 - 5200)	357 (42.9%) 345 (186 - 1080)
	Sum (FEN + NFEN)	603 (39.8%) 566 (314 - 1570)	2310 (43.8%) 2410 (927 - 7000)	3660 (68.4%) 3880 (852 - 16800)
Steady-State C_{max} (ng/mL)	Fenfluramine	18.5 (29.2%) 16.8 (12.1 - 40.0)	68.0 (40.7%) 73.8 (16.0 - 136)	146 (71.2%) 156 (32.5 - 673)
	Norfenfluramine	9.60 (52.8%) 8.90 (3.45 - 28.8)	37.8 (49.9%) 36.5 (18.3 - 218)	15.1 (42.4%) 14.5 (8.04 - 45.6)
	Sum (FEN + NFEN)	28.4 (36.0%) 26.6 (16.1 - 68.8)	108 (40.5%) 113 (39.0 - 303)	166 (62.3%) 173 (47.6 - 712)
Steady-State C_{min} (ng/mL)	Fenfluramine	12.6 (38.1%) 11.2 (6.99 - 33.3)	46.9 (48.5%) 50.8 (15.1 - 111)	116 (91.5%) 134 (11.6 - 649)
	Norfenfluramine	8.56 (59.8%) 7.97 (2.43 - 28.3)	34.1 (55.6%) 33.4 (12.7 - 215)	14.5 (43.7%) 13.6 (7.33 - 43.8)
	Sum (FEN + NFEN)	21.4 (45.1%) 20.0 (9.87 - 61.7)	82.9 (48.8%) 87.6 (30.4 - 278)	139 (75.4%) 151 (25.2 - 689)

Note: Abbreviations are provided in the Abbreviation Listing. Summary statistics presented as geometric mean (CV%) and median (Min. – Max.).
a. 0.2 mg/kg/day group and 0.8 mg/kg/day group had a maximum of 30 mg/day ZX008 without STP.
b. 0.5 mg/kg/day group had a maximum of 20 mg/day and STP as a concomitant medication; the values used for these summary statistics are extrapolated based on PK parameter estimates derived from concentrations drawn during the transition phase when subjects were received 0.2 mg/kg/d. Only those subjects who had been randomized to active treatment during are included.

-(노출-유효성 분석)

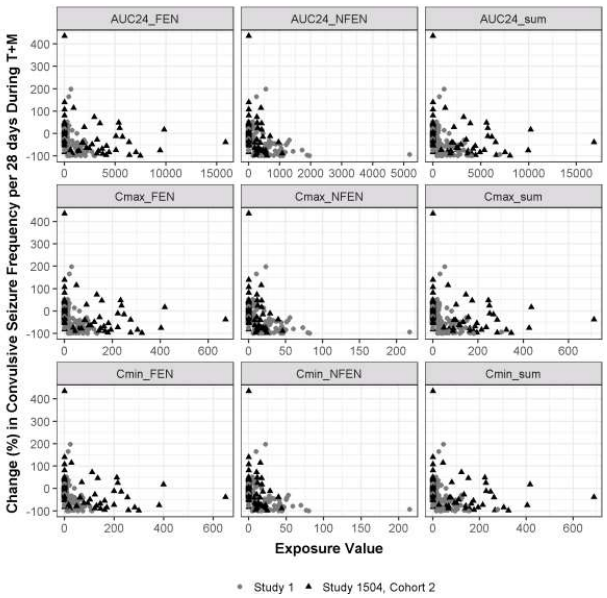
a. 탐색적 분석(도식화) 이후 약물 노출과 유효성 사이 관계는 sigmoidal Emax 모델을 통해 추정됨.

Figure 2. Box-and-whisker plots showing the distributions of percent change in convulsive seizure frequency per 28 days, stratified by exposure quartile



Note: Abbreviations are provided in the Abbreviation Listing. Data for one subject who received placebo and had a percent change of +435% and two subjects receiving 0.2 mg/kg/day who had percent changes of 198% and 165% are excluded from the above plot for visualization purposes.

Figure 3. Scatterplots of percent change in convulsive seizure frequency per 28 days versus exposure values, colored by Study and paneled by exposure variable



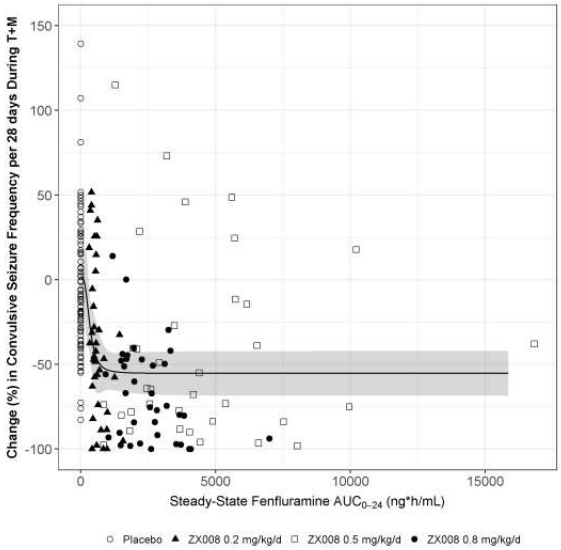
b. 모든 단변량 모델은 기저 대비 경련성 발작 빈도의 퍼센트 감소와 약물 노출 사이 통계적으로 유의한 관계를 보임. 노출 지표 중 FEN AUC_{0-24}가 가장 예측력이 높음.

Table 4. Results of E_{max} models relating percent change from baseline in convulsive seizure frequency per 28 days during T+M to various PK exposure measures

Variable	Analyte	E_0	EC_{50}	E_{max}[a]	Hill	AIC	r^2
Steady-State AUC_{0-24} (ng•h/mL)	Fenfluramine	1.56	342	-57.0	3.09	2126.7	0.410
	Norfenfluramine	0.804	309	-80.0	1.36	2122.9	0.429
	Sum (FEN + NFEN)	1.58	562	-58.2	2.44	2126.3	0.412
Steady-State C_{max} (ng/mL)	Fenfluramine	1.49	17.5	-57.1	3.21	2126.4	0.411
	Norfenfluramine	0.802	13.4	-80.0	1.38	2122.9	0.429
	Sum (FEN + NFEN)	1.57	26.8	-57.8	2.74	2126.2	0.413
Steady-State C_{min} (ng/mL)	Fenfluramine	1.55	11.0	-57.3	2.47	2127.3	0.407
	Norfenfluramine	0.803	12.2	-80.0	1.32	2123.0	0.429
	Sum (FEN + NFEN)	1.57	19.5	-58.7	2.12	2126.6	0.410

Note: Abbreviations are provided in the Abbreviation Listing.
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). The r^2 is the correlation between observed and predicted percent change in convulsive seizure frequency per 28 days during T+M.
a. All E_{max} values are negative indicating that the effect of FEN is to reduce convulsive seizure frequency.

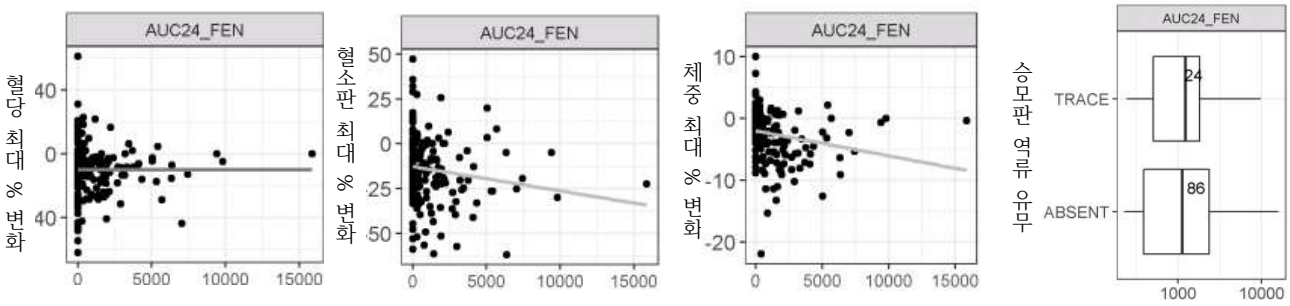
Figure 4. Scatterplot of percent change in convulsive seizure frequency per 28 days during T+M versus steady-state fenfluramine AUC_{0-24} with fit of E_{max} model overlaid



Note: Abbreviations are provided in the Abbreviation Listing. Data for one subject who received placebo and had a percent change of +435% and two subjects receiving 0.2 mg/kg/day who had percent changes of 198% and 165% are excluded from the above plot for visualization purposes. Points are observations, solid line and shaded region represent the mean (90% confidence interval) predicted values from the E_{max} model.

-(노출-안전성 분석)

그림 19 Scatter plots of maximum percent change in blood glucose concetration, platelet count, weight loss, and mitral regurgitation versus FEN AUC_{0-24} during T+M



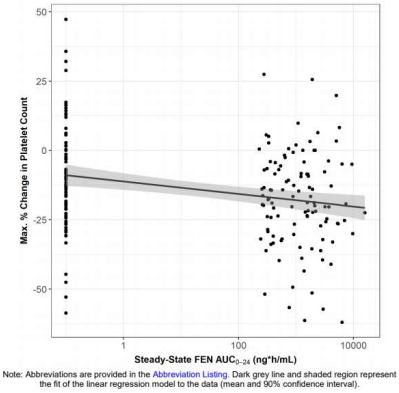
<u>혈당, 승모판 역류</u>

a. 상관 관계 보이지 않음.

<u>혈소판 수</u>

a. 기저 대비 혈소판의 최대 퍼센트 변화와 약물 노출 사이 관계성을 보임. 노출 지표 중 FEN AUC_{0-24}가 가장 예측력이 높음. 90th percentile FEN AUC_{0-24}(5047ng*h/mL)에서 혈소판의 기저 대비 평균 최대 퍼센트 변화는 -20%임. y절편이 -8.86%임을 고려할 때 ZX008의 추가적인 효과는 ~11%임.

Figure 10. Scatterplot of maximum percent change in platelet count during T+M versus steady-state fenfluramine AUC_{0-24}, with fit of the log-linear regression model overlaid

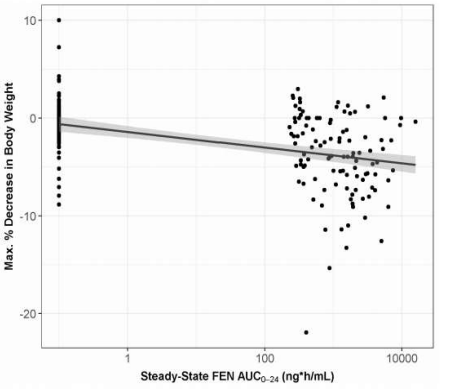


Note: Abbreviations are provided in the Abbreviation Listing. Dark grey line and shaded region represent the fit of the linear regression model to the data (mean and 90% confidence interval).

체중

a. 기저 대비 체중의 최대 퍼센트 변화와 약물 노출 사이 관계성을 보임. 노출 지표 중 FEN AUC_{0-24}가 가장 예측력이 높음. 90th percentile FEN AUC_{0-24}(5047ng*h/mL)에서 체중의 기저 대비 평균 최대 퍼센트 변화는 -4.55%임. y절편이 -0.571%임을 고려할 때 ZX008의 추가적인 효과는 ~4%임.

Figure 14. Scatterplot of maximum percent decrease in body weight during T+M versus steady-state fenfluramine AUC_{0-24}, with fit of the log-linear regression model overlaid



Note: Abbreviations are provided in the Abbreviation Listing. Dark grey line and shaded region represent the fit of the linear regression model to the data (mean and 90% confidence interval).

6.4.5. 약력학시험(PD) (신약만 해당)

- 심박수에 따라 보정된 QT 간격

- ZX008의 다회 치료 및 권장 용량 이상의 용량은 QTcF 간격을 늘리지 않음. Study 1603에서, 치료제(15mg/용량 BID) 및 권장 용량 이상(60mg/용량 BID) ZX008의 다회 투여 후 Holter 심전도(ECG) 분석에서 얻은 평균 ECG 파라미터 값(심박수, PR, QRS, QT, QTcB, QTcF, RR 간격)은 정상 범위 내에 유지됨.
- QTcF 최소제곱(LS) 평균 값은 15mg BID 및 60mg BID ZX008로 치료 후 모든 시점에서 감소함. 15mg BID ZX008 대 위약의 QTcF LS 평균 차이는 -10.08msec ~ -6.71msec 범위였으며, 60mg BID ZX008 대 위약의 LS 평균 차이(ddQTcF) 범위는 -9.61msec ~ -4.72msec임. 15mg BID ZX008 및 60mg BID ZX008을 위약과 비교한 결과, 투여 후 시점 모두에서 90% CI의 상한이 0msec 미만(최대 -0.41msec)인 것으로 나타났으며, 이는 ZX008이 QT 간격을 늘리지 않았다는 것을 의미함.
- 60mg BID ZX008 치료 후 펜플루라민과 노르펜플루라민의 평균 Cmax값은 각각 234ng/mL와 102ng/mL임. QTcF에서 일어난 시간 일치 변화에 대한 산점도는 위약(ddQTcF)과 비교하여, 펜플루라민 및 노르펜플루라민 농도는 펜플루라민 및 노르펜플루라민 노출과 QTcF 사이에 아무런 관계가 없다는 것을 나타냄. 펜플루라민은 1일 2회(BID) 15mg 투여와 1일 2회(BID) 60mg 투여 용량에서 평균 ECG 파라미터 또는 QTc 간격에 영향을 미치지 않았으며, 펜플루라민 및 노르펜플루라민 노출과 QTcF 사이에는 아무런 관계가 없었음.

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

단계	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
[Study 1] : A Multicenter, Randomized, Double-blind, Parallel Group, Placebo controlled Trial of Two Fixed Doses of ZX008 (Fenfluramine Hydrochloride) Oral Solution as an Adjunctive Therapy in Children and Young Adults with Dravet Syndrome							
3상 16.0 1.15 -	(일차) T+M 기간과 베이스라인 사이 경련성 발작 빈도	동일한 연구 디자인(무작위 배정,	총 119명(zx008 0.2mg/kg/day,	zx008 0.4mg/kg/day 또는 0.8mg/	~16주 **zx008 0.8mg/kg/day군**	**[일차 지표]** <유효성> 경련성 발작 빈도(0.8mg/kg/day)	**<유효성>**

<table>
<tr><th>단계</th><th>시험목적</th><th>디자인</th><th>대상 환자</th><th>투여용량 및 방법</th><th>투여 기간</th><th>평가항목</th><th>결과</th></tr>
<tr>
<td>17.08.14</td>
<td>변화에 근거한 드라벳 증후군 어린이 및 청년 환자에서 부가요법으로서 ZX008 0.8mg/kg/day의 위약 대비 우월성 입증

(주요 이차)
-T+M 기간과 베이스라인 사이 경련성 발작 빈도 변화에 근거한 드라벳 증후군 어린이 및 청년 환자에서 부가요법으로서 ZX008 0.2mg/kg/day의 위약 대비 우월성 입증
-기저 대비 경련성 발작 ≥50% 감소 달성한 대상자 비율, 경련성 발작 간 최장 간격으로 본 ZX008 0.2mg/kg/day와 0.8mg/kg/day의 우월성 입증</td>
<td>이중 맹검, 위약 대조) 임상시험 2건(1501, 1502)의 통합 분석

60개 기관 (북미, 유럽, 호주)</td>
<td>0.8mg/kg/day 또는 위약군 (1:1:1) 배정)

-zx008 0.2mg/kg/day 39명, 0.8mg/kg/day 40명, 위약군 40명</td>
<td>kg/day(최대 30mg/day)를 12시간 간격으로 나누어 음식과 함께 복용(1일 2회)</td>
<td>-증량기(T, 2주): 0.2mg/kg/day로 시작해 0.4mg/kg/day(D5), 0.8mg/kg/day(D9)로 증량

-유지기(M, 12주): 0.8mg/kg/day

-감량/이행기(2주): 0.4mg/kg/day(D1~)→ 0.2mg/kg/day(D5~)

zx008 0.2mg/kg/day군
-T+M(14주) :0.2mg/kg/day

-감량/이행기(2주): OLE 참여 환자는 원래 용량 유지, 미참여 환자는 2주간 위약 복용</td>
<td>[주요 이차 지표]
<유효성>
경련성 발작 빈도(0.2mg/kg/day), 기저 대비 경련성 발작 ≥50% 감소 달성한 반응자 비율, 경련성 발작 간 최장 간격

[기타 이차 지표]
<유효성>
무-경련성 발작 일수, ≥25%, ≥75% 감소 달성한 반응자 비율, 비경련성 발작 빈도 변화, 경련성발작+비경련성 발작 빈도 변화, 구제 요법 사용, 발작 치료를위한 입원 및 의료 자원 사용, status epilepticus 발생률, Clinical global impression(시험자, 보호자 평가), 삶의 질(QOLCE, PedsQL, EQ-5D-5L, HADS)

[안전성]
AE, PE, 실험실 검사, 체중, 활력징후, ECG, ECHO, 인지기능

[약동학]
항정 상태(D43) 펜플루라민, 노르펜플루라민 혈장 PK 지표
prior to the dose at Visit 8 and 1, 2, and 4-6 hours after dose administration

[탐색적]
0.2mg/kg/day, 0.8mg/kg/day 용량군 간 일차,</td>
<td>
Table 29. Overall Summary of Efficacy Measures: Primary, Key Secondary, and Select Other Secondary
<table>
<tr><th>Efficacy Endpoint</th><th>Placebo</th><th>0.2 mg/kg/day</th><th>0.8 mg/kg/day</th></tr>
<tr><td>Primary Efficacy</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Mean % change from Baseline in CSF: 0.8 mg/kg/day</td><td>-</td><td>-</td><td>62.3%</td></tr>
<tr><td>P value</td><td></td><td></td><td><0.001</td></tr>
<tr><td>Key Secondary Efficacy</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Mean % change from Baseline in CSF: 0.2 mg/kg/day</td><td>-</td><td>32.4%</td><td>-</td></tr>
<tr><td>P value</td><td></td><td>0.021</td><td></td></tr>
<tr><td>% achieving a ≥50% reduction from Baseline in CSF</td><td>12.5%</td><td>38.5%</td><td>67.5%</td></tr>
<tr><td>P value</td><td></td><td>0.009</td><td><0.001</td></tr>
<tr><td>Median longest convulsive seizure-free interval (days)</td><td>9.5</td><td>15.0</td><td>25.0</td></tr>
<tr><td>P value</td><td></td><td>0.035</td><td><0.001</td></tr>
<tr><td>Other Secondary Efficacy</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Mean number of seizure-free days per 28 days</td><td>15.2</td><td>18.8</td><td>20.8</td></tr>
<tr><td>P value</td><td></td><td>0.525</td><td>0.012</td></tr>
<tr><td>≥25% reduction from Baseline in CSF</td><td>35.0%</td><td>66.7%</td><td>90.0%</td></tr>
<tr><td>P value</td><td></td><td>0.004</td><td><0.001</td></tr>
<tr><td>≥75% reduction from Baseline in CSF</td><td>2.5%</td><td>23.1%</td><td>50.0%</td></tr>
<tr><td>P value</td><td></td><td>0.023</td><td><0.001</td></tr>
<tr><td>100% convulsive seizure freedom</td><td>0</td><td>7.7%</td><td>7.5%</td></tr>
<tr><td>Mean % change from Baseline in nonCSF</td><td>22.2%</td><td>-8.9</td><td>-60.5%</td></tr>
<tr><td>P value</td><td></td><td>0.758</td><td>0.046</td></tr>
<tr><td>Mean % change from Baseline: CSF+nonCSF</td><td>18.6%</td><td>-25.5%</td><td>-61.1%</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>0.020</td><td><0.001</td></tr>
<tr><td>Median number of days of rescue medication use</td><td>1.7</td><td>0.3</td><td>0.0</td></tr>
<tr><td>P value</td><td></td><td>0.082</td><td><0.001</td></tr>
<tr><td>Hospitalization to treat seizures (days)</td><td>9</td><td>7</td><td>6</td></tr>
<tr><td>P value</td><td></td><td>0.781</td><td>0.568</td></tr>
<tr><td>Incidence of status epilepticus (subjects)</td><td>11</td><td>11</td><td>12</td></tr>
<tr><td>P value</td><td></td><td>0.837</td><td>0.461</td></tr>
<tr><td>CGI-I parent/caregiver: Clinically meaningful improved</td><td>10.0%</td><td>41.0%</td><td>55.0%</td></tr>
<tr><td>P value</td><td></td><td>0.004</td><td>0.001</td></tr>
<tr><td>CGI-I investigator: Clinically meaningful improved</td><td>10.0%</td><td>41.0%</td><td>62.5%</td></tr>
<tr><td>P value</td><td></td><td>0.003</td><td>< 0.001</td></tr>
</table>
Source: Table 14.2.1.2, Table 14.2.2.1, Table 14.2.3.1, Table 14.2.4.1, Table 14.2.6.1, Table 14.2.6.2, Table 14.2.7.1, Table 14.2.8.1, Table 14.2.9.1, Table 14.2.10.1, Table 14.2.10.3

<안전성>
-(사망) 없음
-(약물 중단) 0.8mg/kg/day 군에서 유일하게 TEAE로 인한 약물 영구 중단이 발생함(5명). 4명(설사,기면*; 경련성 발작 악화, 졸림, 식욕감소, 체중 감소*; 졸림; 공격성)이 약물 관련으로 여겨짐. 1명은 약물과 관련없는 발진으로 인해 중단함. *SAE
-(SAE) 위약군(10%), 0.2mg/kg/day 군(10.3%), 0.8mg/kg/day군 (12.5%)에서 유사한 빈도로 보고됨. 0.8mg/kg/day 군 2명은 약물 관련 SAE를 보고하였고, 둘 다 약물을 영구 중단함.
-(가장 흔한 TEAE) zx008 복용군에서 가장 흔한 TEAE는 식욕 감소, 설사, 발열, ECHO 이상, 비인두염, 기면, 졸림, 발작, 구토, 이완기 혈압 증가, 체중 감소임.
-(약물 관련 TEAE) zx008 복용군에서 위약군 대비 ≥10% 보고된 약물 관련 TEAE는 식욕 감소, ECHO 이상, 기면임.
-(중증도) 대부분 경증-중등증임. 중증 TEAE는 위약군 5%, 0.2mg/kg/day 5.1%, 0.8mg/kg/day 7.5%에서 보고됨.
-(AESI) 위약군 25%, 0.2mg/kg/day 군 41%, 0.8mg/kg/day 45%에서 보고됨. 약물 관련 AESI는 각각 2.5%, 5.1%, 20%에서 보고됨.
cardiac safety ECG, ECHO 또는 임상적 증상으로 평가된 임상적으로 유의한 심혈관 변화는 보고되지 않음. ECHO 이상은 위약군 12.5%, 0.2mg/kg/day 군 17.9%, 0.8mg/kg/day군 22.5%에서 보고됨. trace mitral and/or aortic regurgitation에 국한되었으며, 이는 병리적 소견이 아닌 것으로 여겨짐.
-(실험실 검사) 혈액학, 혈액 화학, 응고, 뇨 시험, 성장과 성조숙증 측정(성장 호르몬 증가 1명, 프로락틴 증가 2명)에서 이상은 거의 발견되지 않음.
</td>
</tr>
</table>

<table>
<tr><th>단계</th><th>시험목적</th><th>디자인</th><th>대상 환자</th><th>투여용량 및 방법</th><th>투여 기간</th><th>평가항목</th><th>결과</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>이차, 안전성, PK 지표 비교</td><td>-(PE, 신경학적 검사) 임상적으로 유의한 이상 없음.</td></tr>
<tr><td colspan="8">[Study 003] A MULTICENTER, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PARALLEL GROUP, PLACEBO-CONTROLLED TRIAL OF TWO FIXED DOSES OF ZX008 (FENFLURAMINE HYDROCHLORIDE) ORAL SOLUTION AS AN ADJUNCTIVE THERAPY IN CHILDREN AND YOUNG ADULTS WITH DRAVET SYNDROME</td></tr>
<tr><td>3상
17.02.2020.07.29</td><td>(일차) T+M 기간과 베이스라인 사이 경련성 발작 빈도 변화에 근거한 드라벳 증후군 어린이 및 청년 환자에서 부가요법으로서 ZX008 0.8mg/kg/day의 위약 대비 우월성 입증

(주요 이차)
-T+M 기간과 베이스라인 사이 경련성 발작 빈도 변화에 근거한 드라벳 증후군 어린이 및 청년 환자에서 부가요법으로서 ZX008 0.2mg/kg/day의 위약 대비 우월성 입증
-기저 대비 경련성 발작 ≥50% 감소 달성한 대상자 비율, 경련성 발작 간 최장 간격으로 본</td><td>동일한 연구 디자인(무작위 배정, 이중 맹검, 위약 대조) 임상시험 2건(1501, 1502)의 통합 분석

48개 기관</td><td>총 143명(zx008 0.2mg/kg/day, 0.8mg/kg/day 또는 위약군 (1:1:1) 배정)

-zx008 0.2mg/kg/day 46명, 0.8mg/kg/day 49명, 위약군 48명</td><td>zx008 0.4mg/kg/day 또는 0.8mg/kg/day(최대 30mg/day)를 12시간 간격으로 나누어 음식과 함께 복용(1일 2회)</td><td>~16주

zx008 0.8mg/kg/day군
-증량기(T, 2주): 0.2mg/kg/day로 시작해 0.4mg/kg/day(D5), 0.8mg/kg/day(D9)로 증량

-유지기(M, 12주): 0.8mg/kg/day

-감량/이행기(2주): 0.4mg/kg/day(D1~)→ 0.2mg/kg/day(D5~)

zx008 0.2mg/kg/day군
-T+M(14주):0.2mg/kg/day

-감량/이행기(2주): OLE 참여 환자는 원래 용량 유지, 미참여 환자는 2주간 위약 복용</td><td>[일차 지표]
<유효성>
경련성 발작 빈도(0.8mg/kg/day)

[주요 이차 지표]
<유효성>
경련성 발작 빈도(0.2mg/kg/day), 기저 대비 경련성 발작 ≥50% 감소 달성한 반응자 비율, 경련성 발작 간 최장 간격

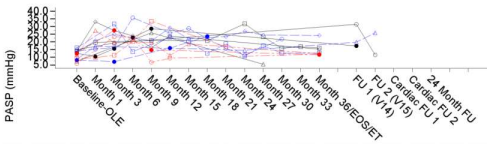
[기타 이차 지표]
<유효성>
무-경련성 발작 일수, ≥25%, ≥75% 감소 달성한 반응자 비율, 비경련성 발작 빈도 변화, 경련성발작+비경련성 발작 빈도 변화, 구제 요법 사용, 발작 치료를위한 입원 및 의료 자원 사용, status epilepticus 발생률, Clinical global impression(시험자, 보호자 평가), 삶의 질(QOLCE, PedsQL, EQ-5D-5L, HADS)

[안전성]
AE, PE, 실험실 검사, 체중, 활력징후, ECG, ECHO, 인지기능

[약동학]
항정 상태(D43) 펜플루라민.노르펜플루라민 혈장 PK</td><td><유효성>
Table 41: Overall Summary of Efficacy Measures: Primary, Key Secondary, and Select Other Secondary (mITT Population)
<table>
<tr><th>Efficacy Endpoint</th><th>Placebo (N = 48)</th><th>ZX008 0.2 mg/kg/day (N = 46)</th><th>ZX008 0.8 mg/kg/day (N = 48)</th></tr>
<tr><td>Primary</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Change from BL in MCSF during T+M: ZX008 0.8 mg/kg/day vs placebo</td><td></td><td></td><td>64.75%*</td></tr>
<tr><td>p-value</td><td></td><td></td><td>< 0.0001</td></tr>
<tr><td>Key Secondary</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Change from BL in MCSF during T+M: ZX008 0.2 mg/kg/day vs placebo</td><td></td><td>49.88%*</td><td></td></tr>
<tr><td>p-value</td><td></td><td>< 0.0001</td><td></td></tr>
<tr><td>% subjects achieving ≥ 50% reduction from BL in MCSF during T+M</td><td>6.3%</td><td>45.7%</td><td>72.9%</td></tr>
<tr><td>p-value</td><td></td><td>0.0001</td><td>< 0.0001</td></tr>
<tr><td>Median longest interval between convulsive seizures during T+M (days)</td><td>10.0</td><td>18.5</td><td>30.0</td></tr>
<tr><td>p-value</td><td></td><td>0.0002</td><td>< 0.0001</td></tr>
<tr><td>Other Secondary</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Mean number of convulsive seizure-free days per 28 days during T+M</td><td>18.07</td><td>20.87</td><td>21.82</td></tr>
<tr><td>p-value</td><td></td><td>0.0054</td><td>0.0090</td></tr>
<tr><td>% subjects achieving ≥ 25% reduction from BL in MCSF during T+M</td><td>27.1%</td><td>71.7%</td><td>83.3%</td></tr>
<tr><td>p-value</td><td></td><td>< 0.0001</td><td>< 0.0001</td></tr>
<tr><td>% subjects achieving ≥ 75% reduction from BL in MCSF during T+M</td><td>4.2%</td><td>28.3%</td><td>47.9%</td></tr>
<tr><td>p-value</td><td></td><td>0.0047</td><td>< 0.0001</td></tr>
<tr><td>% subjects achieving 100% convulsive seizure freedom during T+M</td><td>0</td><td>0</td><td>12.5%</td></tr>
<tr><td>p-value</td><td></td><td>NA</td><td>NA</td></tr>
<tr><td>% subjects achieving near convulsive seizure freedom (0 or 1 seizure) during T+M</td><td>0</td><td>0</td><td>16.7%</td></tr>
<tr><td>p-value</td><td></td><td>NA</td><td>NA</td></tr>
<tr><td>Median % change from BL in non-CSF during T+M</td><td>-20.96%</td><td>-46.23%</td><td>-76.78%</td></tr>
<tr><td>p-value</td><td></td><td>0.3008</td><td>0.0386</td></tr>
<tr><td>Median % change from BL in CSF + non-CSF during T+M</td><td>-8.56%</td><td>-40.91%</td><td>-65.90%</td></tr>
<tr><td>p-value</td><td></td><td>0.0004</td><td>< 0.0001</td></tr>
<tr><td>Median days of rescue medication use during T+M</td><td>0.71</td><td>0.57</td><td>0</td></tr>
<tr><td>p-value</td><td></td><td>0.0778</td><td>0.0001</td></tr>
<tr><td>Subjects with status epilepticus during T+M</td><td>8</td><td>13</td><td>5</td></tr>
<tr><td>p-value</td><td></td><td>0.1871</td><td>0.1246</td></tr>
<tr><td>% subjects with clinically meaningful improvement on CGI-I at EOS/ET, parent/caregiver</td><td>8.3%</td><td>34.8%</td><td>62.5%</td></tr>
<tr><td>p-value</td><td></td><td>0.0018</td><td>< 0.0001</td></tr>
<tr><td>% subjects with clinically meaningful improvement on CGI-I at EOS/ET, Investigator</td><td>8.3%</td><td>37.0%</td><td>64.6%</td></tr>
<tr><td>p-value</td><td></td><td>0.0019</td><td>< 0.0001</td></tr>
</table>
Source: Table 14.2.1.2, Table 14.2.2.1, Table 14.2.3.1, Table 14.2.4.2, Table 14.2.6.1, Table 14.2.6.2, Table 14.2.7.1, Table 14.2.9.1, Table 14.2.10.1, Table 14.2.10.3
BL = Baseline Period; CGI-I = Clinical Global Impression–Improvement; CSF = convulsive seizure frequency; EOS/ET = End of Study/Early Termination; MCSF = mean convulsive seizure frequency; mITT = modified Intent-to-Treat; T+M = combined Titration+Maintenance Periods
* Estimate of % difference from placebo in least square mean change from BL
<안전성>
-(사망) 위약군 1명 사망함.
-(약물 중단) 위약군, 0.2mg/kg/day 군, 0.8mg/kg/day 군 각각 2.1%, 2.2%, 4.2%에서 보고됨. 이 중 약물 관련 TEAE는 졸림(0.2mg/kg/day 군) 1건이며, SAE는 수두(0.8mg/kg/day 군) 1건임.
-(SAE)위약군, 0.2mg/kg/day 군, 0.8mg/kg/day 군 각각 4.2%, 6.5%, 6.3%에서 보고됨. 약물 관련 SAE는 0.8mg/kg/day군 1명에서 보고됨(간효소 증가).
-(가장 흔한 TEAE) zx008 복용군에서 가장 흔한 TEAE(>10% in either group)는 설사, 피로, 발열, 혈당 감소, ECHO 이상, 식욕 감소, 졸림, 떨림임. <6세 환자의 경우, 혈소판감소증, 상기도 감염, 비염, 부비동염, 뇌전증 지속 상태, 불면증이 추가됨. ≥6세 환자의 경우, 혈소판 수 감소, 체중 감소가 추가됨.
-(약물 관련 TEAE) 위약군, 0.2mg/kg/day 군, 0.8mg/kg/day 군 각각 35.4%, 47.8%, 66.7%에</td></tr>
</table>

단계	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
	ZX008 0.2mg/kg/day와 0.8mg/kg/day의 우월성 입증					지표 **[탐색적]** 0.2mg/kg/day, 0.8mg/kg/day 용량군 간 일차, 이차, 안전성, PK 지표 비교	서 보고됨. zx008 복용군에서 위약군 대비 ≥10% 보고된 약물 관련 TEAE는 식욕 감소, 졸림임. -(중증도) 대부분 경증-중등증임. 중증 TEAE는 위약군, 0.2mg/kg/day 군, 0.8mg/kg/day 군 각각 2.1%, 8.7%, 6.3%에서 보고됨. -(AESI) 위약군, 0.2mg/kg/day 군, 0.8mg/kg/day 군 각각 41.7%, 50%, 43.8%에서 보고됨. 약물 관련 AESI는 각각 6.3%, 10.9%, 10.4%에서 보고됨. zx008 복용군의 ≥10%에서 보고된 AESI는ㄴ 혈당 감소, ECHO 이상임. ECHO 이상은 모두 병리학적 소견이 아님. -(실험실 검사) <u>혈액학</u> ZX008 복용군은 위약군 대비 혈소판 수 평균 및 중앙값이 낮음(참고치 내). ZX008 치료 중 혈소판<100*10^9/L을 보인 적 있는 환자 7명은 모두 발프로산 병용 환자였음. <u>혈액 화학</u> 프로락틴 증가는 펜플루라민 또는 발작과 관련있음. 기저 대비 프로락틴 ≥25% 증가 환자 비율은 위약군 대비 ZX008 복용군에서 높았으며 용량과 관계를 보임. -(PE, VS, 신경학적 검사) 임상적으로 유의한 이상 없음. <u>체중</u> 기저 대비 ≥7% 변화를 보인 환자는 약물 용량과 관계가 있음. 연령, 성별과는 관계를 보이지 않음.
[Study 2 Cohort 2] A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Parallel Group Evaluation of the Efficacy, Safety, and Tolerability of ZX008 (Fenfluramine Hydrochloride) Oral Solution, as Adjunctive Antiepileptic Therapy to Stiripentol Treatment in Children and Young Adults with Dravet Syndrome: Study ZX008-1504 Cohort 2							
3상 17.01.27-18.06.05	(일차) T+M 기간과 베이스라인 사이 경련성 발작 빈도 변화에 근거한 드라벳 증후군 어린이 및 청년 환자에서 STP 요법 부가요법으로서 ZX008 0.5mg/kg/day의 위약 대비 우월성 입증 (주요 이차) -T+M 기간과	다기관, 무작위 배정, 이중 맹검, 위약 대조, 평행군 28개 기관	총 87명(zx008 0.5mg/kg/day, 또는 위약군 (1:1) 배정) -zx008 0.5mg/kg/day 43명, 위약군 44명	zx008 0.5mg/kg/day(최대 20mg/day)를 12시간 간격으로 나누어 음식과 함께 복용(1일 2회)	~총 17주 **zx008 0.5mg/kg/day군** -증량기(T, 3주): 0.2mg/kg/day(~D7)로 시작해 0.4mg/kg/day(~D14), 0.5mg/kg/day(~D21)로 증량 -유지기(M, 12주): 0.5mg/kg/day -감량/이행기(2주):	**[일차 지표]** <유효성> 경련성 발작 빈도 **[주요 이차 지표]** <유효성> 기저 대비 경련성 발작 ≥50% 감소 달성한 반응자 비율, 경련성 발작 간 최장 간격 **[기타 이차 지표]** <유효성> 무-경련성 발작 일수, ≥25%, ≥75% 감소 달성한 반응자 비율, 비경련성 발작 빈도 변화, 경련성발작+비경련성 발작 빈도 변화, 구제 요법 사용, 발작 치료를위한	**<유효성>** **Table 1: Overall Summary Table of Efficacy Measures in Study 1504 Cohort 2: Primary, Key Secondary, and Select Additional Secondary** **Efficacy Endpoint** / **Placebo** / **ZX008 0.5 mg/kg/day** Primary Efficacy Estimate of % difference from Placebo — 54.0% P value — < 0.001 Key Secondary Efficacy % achieving a ≥50% reduction from Baseline in CSF — 4.5% — 53.5% P value — < 0.001 Median longest convulsive seizure-free interval (days) — 13.0 — 22.0 P value — 0.004 Additional Secondary Efficacy % achieving a 100% reduction from Baseline in CSF — 0.0% — 2.3% P value — 0.494 % achieving a ≥ 25% reduction from Baseline in CSF — 27.3% — 69.8% P value — < 0.001 % achieving a ≥ 75% reduction from Baseline in CSF — 2.3% — 34.9% P value — 0.003 % of subjects with at most 1 convulsive seizure — 0.0% — 11.6% P value — 0.026 CGI-I parent/caregiver: Improved (1, 2, 3) — 36.4% — 60.5% P value — 0.009 CGI-I Investigator: Improved (1, 2, 3) — 31.8% — 72.1% P value — <0.001 CGI-I parent/caregiver: Improved (1 and 2) — 15.9% — 44.2% P value — 0.008 CGI-I Investigator: Improved (1 and 2) — 20.5% — 32.6% P value — 0.142 **<안전성>** -(사망) 없음. -(약물 중단) 위약군, 0.5mg/kg/day 군 각각 2.3%, 4.7%에서 보고됨. 이 중 약물 관련 TEAE는 운동 실조 및 조음 장애(0.5mg/kg/day 군) 식욕 감소(0.5mg/kg/day 군) 각 1건임. -(SAE)위약군, 0.5mg/kg/day 군 각각 15.9%, 14%에서 보고됨. 대부분 발작이며(위약군 6명, zx008 군 4명), 이외 zx008군에서 골연골염, 기면*이 추가로 보고됨. *약물 관련

단계	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
	베이스라인 사이 경련성 발작 빈도 변화에 근거한 드라벳 증후군 어린이 및 청년 환자에서 STP 요법 부가요법으로서 ZX008 0.5mg/kg/day의 위약 대비 우월성 입증 -기저 대비 경련성 발작 ≥50% 감소 달성한 대상자 비율, 경련성 발작 간 최장 간격				(감량기) 0.4mg/kg/day(~D4)→ 0.2mg/kg/day(~D8)→ D/C(~D14) (이행기) ZX008군은 0.4mg/kg/day(~D7)→ 0.2mg/kg/day(~D14) 위약군은 0.2mg/kg/day(~D14)	입원 및 의료 자원 사용, status epilepticus 발생률, Clinical global impression(시험자, 보호자 평가), 삶의 질(QOLCE, PedsQL, EQ-5D-5L) **[안전성]** AE, PE, 실험실 검사, 체중, 활력징후, ECG, ECHO, 인지기능 **[약동학]** SD120 펜플루라민,노르펜플루라민 혈장 PK 지표	-(가장 흔한 TEAE) 가장 흔한 TEAE(>10%)는 식욕 감소, 피로, 발열, 설사, 비인두염, 혈당 감소, 기면, 기관지염, 뇌전증 지속 상태, 진전임. -(약물 관련 TEAE) 위약군, 0.5mg/kg/day 군 각각 34.1%, 72.1%에서 보고됨. 위약군 대비 ≥ 10% 보고된 약물 관련 TEAE는 피로, 식욕 감소임. -(중증도) 대부분 경증-중등증임. 중증 TEAE는 0.5mg/kg/day 군 2명(4.7%)에서 나타남(하지골절, 공격성) -(AESI) 위약군, 0.5mg/kg/day 군 각각 22.7%, 23.3%에서 보고됨. 약물 관련 AESI는 0.5mg/kg/day 군 7%에서만 보고됨. ECHO 이상, 혈당 감소는 위약군 대비 ZX008군에서 높게 보고됨. -(실험실 검사) 혈액학, 혈액 화학, 뇨 검사 수치에서 이상은 거의 관찰되지 않음. -(PE, 신경학적 검사) 임상적으로 유의한 이상은 없음.
[Study 1503]: An Open-Label Extension Trial to Assess the Long-Term Safety of ZX008(Fenfluramine Hydrochloride) Oral Solution as an Adjunctive Therapy in Children and Young Adults with Dravet Syndrome							
3상 16.06..08-23.01.27	(일차) 드라벳 증후군 환자에서 zx008 장기 안전성 및 내약성 평가 (이차) -zx008 이전 베이스라인 대비 zx008 유효성 평가 -zx008 이전 베이스라인 대비 zx008의 QoL 영향 평가	다기관, 공개연구	총 374명 Study 1,2,3을 완료한 환자(343명) + 다른 선정 기준을 모두 만족하는 >18~≤35세 신규 환자(31명)	1개월간 zx008 0.2mg/kg/day 복용 후 유효성 및 안전성에 근거해 용량 조정 **-STP 미병용 시:** 최대 0.8mg/kg/day, 30mg/day(0.2mg/kg/day 씩 증량) **-STP 병용 시:**	최대 36개월	**[일차]** (안전성) AE, PE, 체중, 신장, 활력징후, ECG, 실험실 검사, ECHO, BRIEF, C-SSRS **[이차]** (유효성) 발작 유형 별 빈도, 무 경련성 발작 기간, CGI-I, 삶의 질(QOLCE, PedsQL, EQ-5D-5L, HADS), 구제 요법 사용, 발작 치료를위한 입원 및 의료 자원 사용, status epilepticus 발생률	**<안전성>** ***신규 환자 6명은 투여 정보가 불완전해 분석에서 제외됨(Safety Population 368명)** -(노출도) 평균(중앙값) 노출 기간은 758.1(824)일임. -(사망) 3명 사망함. 모두 약물과 관련없는 SUDEP(sudden unexpected death in epilepsy)임. -(약물 중단) 3.5%에서 보고됨. ≥2명에서 보고된 약물 중단 유발 TEAE는 식욕 감소, 이상 행동, 발작임. -(SAE) 26.5%에서 보고됨. 약물 관련 SAE는 2.4%에서 보고됨. 흔한 SAE(≥1%)는 발작(5.6%), 뇌전증 지속 상태(4%), 폐렴(3.2%), 인플루엔자(1.9%), 군집 발작(1.6%), 바이러스 감염(1.3%), 발작 양상 변화(1.3%)임. -(가장 흔한 TEAE) 가장 흔한 TEAE(≥10%)는 발열, 비인두염, 식욕 감소, 혈당 감소, 설사, 상기도 감염, 발작, 인플루엔자, 구토, 귀 감염임. <6세 환자에서 ≥6세 환자 대비 구토, 발열, 귀 감염, 위장염, 비인두염, 상기도 감염, 바이러스 감염이 >10% 높게 보고됨. -(약물 관련 TEAE) 56.4%에서 보고됨. ≥5% 보고된 약물 관련 TEAE는 식욕 감소, ECHO 이상, 졸림, 체중 감소, 피로임.

단계	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
				최 대 0.5mg/ kg/day, 20mg/d a y(0.4 → 0.5mg/ kg/day 순 으 로 14일 이 상 간격 증량)			-(중증도) 대부분 경증-중등증임. 중증 TEAE는 10.7%에서 나타남. 중증 TEAE 발생률은 일일 용량(mg/kg/day)과 관계를 보이지 않음. -(AESI) 프로락틴 ≥2*ULN 증가, 저혈당, 자살 생각 또는 행동만 포함함. 42.5%에서 보고됨. 약물 관련 AESI는 9.1%에서만 보고됨. 자살 생각 또는 행동은 보고되지 않음. -(cardiac safety) 임상적으로 유의한 VHD, PAH, QTcF 변화 없음. 30.8%가 ≥trace mitral regurgitation 보고함(mild 1명). 1.9%가 ≥trace aortic regurgitation 보고함(mild 1명). **Figure 9: Subjects with Maximum Change from Baseline in PASP ≥ 15 mmHg; Safety Population**  **Table 62: Mean and Mean Differences from Baseline for QTcF Interval Duration (msec) by Age and Sex; Safety Population** 2 to < 12 years: Mean (SD) 372.3 (19.04); ΔQTcF (Upper 90% CI) 2.0; Males and Females; N = 233 12 to 18 years: Mean (SD) 374.8 (17.37); ΔQTcF (Upper 90% CI) 0.6; Males and Females; N = 62 M, 47 F 18-35 years: Mean (SD) 378.2 (25.80); ΔQTcF (Upper 90% CI) 1.1; Males and Females; N = 17 M, 15 F Time Point: OLE Month 1 Male: 374.8 (17.37); Female: 383.6 (14.76); Female: 0.5; Male: 378.2 (25.80); Female: 384.1 (18.08); Female: 3.7 OLE Month 6: 370.9 (17.94); 0.7; 370.9 (16.36); -3.1; 382.5 (14.87); -0.4; 384.4 (30.47); 6.2; 386.5 (20.51); 5.8 OLE Month 12: 370.4 (17.02); 0.2; 374.0 (16.62); -1.1; 382.9 (13.69); -0.4; 356.8 (27.18); 8.0; 401.0 (24.54); 31.8 OLE Month 24: 370.7 (16.83); 0.6; 372.9 (14.84); -0.6; 383.4 (15.19); 2.5; -; -; -; - OLE Month 36/EOS/ET: 370.4 (15.85); 0.4; 370.3 (16.75); -2.7; 383.0 (16.20); -0.2; 386.5 (26.99); 9.7; 392.8 (19.32); 10.8 Sources: Table 1.1.1.1, Table 1.1.2.1, Table 1.1.2.3, Table 1.1.3.1, Table 1.1.3.3 ΔQTcF (90% CI) = baseline-adjusted mean change in QT interval corrected using Fridericia's formula (upper 1-sided 90% confidence interval); EOS = End of study, ET = early termination, F = female, M = male, OLE = Open-Label Extension, SD = standard deviation. The normal range for QTcF is the same for males and females < 12 years of age; therefore, the sexes are combined for this age group **<유효성>** 핵심 임상에 참여했고 베이스라인 발작 빈도 기록이 있는 환자에 대해서만 분석함. **Table 15: Summary Statistics and Tests of Changes from Baseline in Convulsive Seizure Frequency per 28 Days During OLE Treatment Period Using Mean Daily Dose; mITT Population** ZX008 OLE ZX008 Mean Daily Dose (0 - < 0.4 mg/kg) (N=90); ZX008 Mean Daily Dose (0.4 - > 0.6 mg/kg) (N=113); ZX008 Mean Daily Dose (≥ 0.6 mg/kg) (N=121); Any ZX008 OLE Dose (N=324) BASELINE (Core)[a] N: 90; 113; 121; 324 Mean (SD): 54.68 (167.636); 22.85 (26.354); 60.39 (246.454); 45.71 (175.601) Median: 17.37; 10.67; 19.33; 14.67 Min, Max: 2.7, 1464.0; 2.7, 130.7; 3.3, 2700.7; 2.7, 2700.7 ENDPOINT 1: Overall OLE Treatment Period N: 90; 113; 121; 324 Mean (SD): 43.02 (234.256); 10.94 (17.852); 24.28 (90.413); 24.83 (135.750) Median: 3.94; 4.80; 6.00; 5.15 Min, Max: 0.0, 2215.3; 0.0, 113.6; 0.1, 942.8; 0.0, 2215.3 ENDPOINT 1: Overall OLE Treatment Period Change from Baseline (Core) N: 90; 113; 121; 324 Mean (SD): -11.65 (107.442); -11.92 (21.002); -36.11 (164.118); -20.88 (116.100) Median: -5.30; -6.01; -8.69; -6.67 Min, Max: -602.9, 751.3; -113.9, 55.6; -1757.8, 185.4; -1757.8, 751.3 ENDPOINT 1: Overall OLE Treatment Period % Change from Baseline (Core) N: 90; 113; 121; 324 Mean (SD): -45.38 (63.011); -48.50 (45.894); -48.00 (65.043); -47.44 (58.290) Median: -70.17; -64.31; -66.70; -66.81 Min, Max: -100.0, 234.9; -99.7, 134.0; -99.8, 347.1; -100.0, 347.1 P-value[b]: <0.001; <0.001; <0.001; <0.001 ENDPOINT 2: Month 2 to EOS n: 89; 113; 121; 323 Mean (SD): 44.65 (242.956); 10.83 (17.826); 22.12 (71.696); 24.38 (135.417) Median: 3.90; 4.62; 5.68; 4.81 Min, Max: 0.0, 2280.4; 0.0, 110.6; 0.1, 713.8; 0.0, 2280.4 ENDPOINT 2: Month 2 to EOS Change from Baseline n: 89; 113; 121; 323 Mean (SD): -10.47 (114.585); -12.02 (21.142); -38.27 (184.433); -21.43 (128.806) Median: -6.00; -6.12; -9.58; -7.04 Min, Max: -603.8, 816.4; -115.2, 52.6; -1986.9, 191.6; -1986.9, 816.4

단계	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
							ENDPOINT 2: Month 02 to EOS % Change from Baseline n: 89 / 113 / 121 / 323 Mean (SD): -44.82 (68.454) / -48.56 (47.724) / -49.15 (63.089) / -47.75 (59.662) Median: -71.46 / -65.71 / -68.02 / -67.82 Min, Max: -100.0, 247.5 / -99.8, 154.4 / -99.9, 285.4 / -100.0, 285.4 P-value[b]: <0.001 / <0.001 / <0.001 / <0.001 Source: Table 14.2.1.1.1, Listing 16.2.6.1 Abbreviations: EOS = end of study; Max = maximum; Min = minimum; mITT = modified intent-to-treat; NE = not estimable; OLE = open-label extension; SD = standard deviation Includes subjects randomized to Placebo and all doses of ZX008 during double-blind treatment period. Data from core study includes subjects on Placebo as well as ZX008. [a] Baseline (Core) = Baseline prior to double-blind treatment in the core study. Subjects in 1504-C1 do not have a Baseline (Core), and de novo subjects (who entered 1503 without having been in any of the core studies) are not included in this table. [b] P-value for within group % change from Baseline was based on Wilcoxon signed rank test that the % change from Baseline was statistically significantly different from 0.

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

[ZX008 Study 1] 드라벳 증후군 어린이와 청년에서 부가 요법으로서 ZX008(펜플루라민 염산염) 경구 액제 두 가지 고정 용량의 다기관, 무작위 배정, 이중 맹검, 평행군, 위약 대조 시험

1) 개요

- 시험기간: 2016.01.15. - 2017.08.14.

  -베이스라인(6주)+치료기간(14주)+시험 종료 2주 후 방문
- 시험목적:

  - (일차) T+M 기간과 베이스라인 사이 경련성 발작 빈도 변화에 근거한 드라벳 증후군 어린이 및 청년 환자에서 부가요법으로서 ZX008 0.8mg/kg/day의 위약 대비 우월성 입증
  - (주요 이차) T+M 기간과 베이스라인 사이 경련성 발작 빈도 변화에 근거한 드라벳 증후군 어린이 및 청년 환자에서 부가요법으로서 ZX008 0.2mg/kg/day의 위약 대비 우월성 입증
  - (주요 이차) 기저 대비 경련성 발작 ≥50% 감소 달성한 대상자 비율, 경련성 발작 간 최장 간격으로 본 ZX008 0.2mg/kg/day와 0.8mg/kg/day의 위약 대비 우월성 입증
  - (이차) 무-경련성 발작 일수, 경련성 발작 ≥25% 또는 ≥75% 감소 달성한 반응자 비율, 비경련성 발작 빈도 변화, 경련성 발작+비경련성 발작 빈도 변화, 구제 요법 사용, 발작 치료를위한 입원 및 의료 자원 사용, status epilepticus 발생률, Clinical Global Impression(시험자, 보호자 평가), 삶의 질(QOLCE, PedsQL, EQ-5D-5L, HADS)
  - (안전성) ZX008 0.2mg/kg/day와 0.8mg/kg/day의 위약 대비 안전성 및 내약성 비교
  - (PK) 2~6세, >6세~18세 드라벳 증후군 환자에서 ZX008 0.2mg/kg/day와 0.8mg/kg/day의 항정 상태 PK 특성 규명
  - (탐색적) ZX008 0.2mg/kg/day와 0.8mg/kg/day의 일차, 이차, 안전성, PK 지표 비교

2) 적합 기준

- 안정화된 표준 치료 AED(STP, CBD 제외) 투여 중이며, 베이스라인 기간(6주) 동안 6회 이상 경련성 발작을 보인 2-18세 드라벳 증후군 환자

선정 기준	제외 기준
Subjects meeting all the following inclusion criteria were eligible to be enrolled into the study: 1. Subject was male or female, aged 2 to 18 years, inclusive, as of the day of the Screening Visit. Female subjects of childbearing potential must not have been pregnant or breast-feeding. Female subjects of childbearing potential must have had a negative urine pregnancy test. Subjects of childbearing or child-fathering potential must have been willing to use medically acceptable forms of birth control, which included abstinence, while being treated on this study	Subjects meeting any of the following exclusion criteria are not eligible to be enrolled into the study: 1. Subject had a known hypersensitivity to fenfluramine hydrochloride or any of the excipients in the study medication. 2. Subject had pulmonary arterial hypertension. 3. Subject had current or past history of cardiovascular or cerebrovascular disease, such as cardiac valvulopathy, myocardial infarction, or stroke.

and for 90 days after the last dose of study drug. 2. Subject had documented medical history to support a clinical diagnosis of Dravet syndrome, where convulsive seizures were not completely controlled by current antiepileptic drugs (AEDs). 3. Subjects met all the following 5 criteria: a. Onset of seizures in the first year of life in an otherwise healthy infant. b. A history of seizures that were either generalized tonic-clonic or unilateral clonic or bilateral clonic, and were prolonged. c. Initial development was normal. d. History of normal brain magnetic resonance imaging (MRI) without cortical brain malformation. e. Lack of alternative diagnosis. 4. Subjects met at least one of the following 3 criteria: a. Emergence of another seizure type, including myoclonic, generalized tonic-clonic, tonic, atonic, absence and/or focal developed after the first seizure type. b. Prolonged exposure to warm temperatures induced seizures and/or seizures were associated with fevers due to illness or vaccines, hot baths, high levels of activity, and sudden temperature changes, and/or seizures were induced by strong natural and/or fluorescent lighting, as well as certain visual patterns. c. Genetic test results consistent with a diagnosis of Dravet syndrome (pathogenic, likely pathogenic, variant of unknown significance, or inconclusive but unlikely to support an alternative diagnosis). 5. Subject had ≥ 4 convulsive seizures (tonic, tonic-atonic, tonic-clonic, or clonic) per 4-week period for the past 12 weeks prior to Screening, reported by parent/guardian to investigator or investigator medical notes. 6. All medications or interventions for epilepsy (including ketogenic diet [KD] and vagal nerve stimulator/stimulation [VNS]) were stable for at least 4 weeks prior to Screening and were expected to remain stable throughout the study. 7. Subject was informed of the nature of the study, and informed consent was obtained from the legally responsible parent/guardian. 8. Subject provided assent in accordance with IRB/IEC requirements, if capable.	4. Subject had current or recent history of anorexia nervosa, bulimia, or depression within the prior year that required medical treatment or psychological treatment for a duration > 1 month. 5. Subject was at imminent risk of self-harm or harm to others, in the investigator's opinion, based on clinical interview and/or responses provided on the Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS). Subjects must have been excluded if they reported suicidal behavior in the past 6 months, as measured by the C-SSRS at Screening or Baseline, which included suicidal ideation with intent and plan (Item #5). If a subject reported suicidal ideation on Item 4 without specific plan, and the investigator felt that the subject was appropriate for the study considering the potential risks, the investigator must have documented appropriateness for inclusion, and discussed with the parent/caregiver to be alert to mood or behavioral changes, especially around times of dose adjustment. 6. Subject had a current or past history of glaucoma. 7. Subjects with moderate or severe hepatic impairment were excluded. Asymptomatic subjects with mild hepatic impairment (elevated liver enzymes < 3x upper limit of normal [ULN] and/or elevated bilirubin < 2xULN) may have been entered into the study, after review and approval by the Medical Monitor in conjunction with the sponsor, with consideration of potential cause, concomitant medications, and other risk factors. 8. Subject was receiving concomitant therapy with: centrally-acting anorectic agents; monoamine-oxidase inhibitors; any centrally acting compound with clinically appreciable amount of serotonin agonist or antagonist properties, including serotonin reuptake inhibition; atomoxetine, or other centrally acting noradrenergic agonist; or cyproheptadine. (Note: Short-term medication requirements were handled on a per-case basis by the Medical Monitor.) 9. Subject was currently receiving or had received stiripentol in the past 21 days prior to Screening. 10. Subject was currently taking carbamazepine, oxcarbamazepine, eslicarbazepine, phenobarbital, or phenytoin, or had taken any of these within the past 30 days, as maintenance therapy. 11. Subject was unwilling to refrain from large or daily servings of grapefruits and/or Seville oranges, and their juices beginning with the Baseline period and

9. Subject's parent/caregiver was willing and able to be compliant with diary completion, visit schedule, and study drug accountability. *<u>Randomization Inclusion Criteria:</u>* *Subjects must have met all the inclusion criteria above plus the following criteria, to be randomized:* *1. Subject was approved for study inclusion by the Epilepsy Study Consortium.* *2. Subject did not have a cardiovascular or cardiopulmonary abnormality based on screening ECHO, ECG, or physical examination, including but not limited to trace mitral or aortic valve regurgitation or signs of pulmonary hypertension, and was approved for entry by the central cardiac reader.* *3. Subject demonstrated a stable baseline with ≥ 6 convulsive seizures during the 6-week Baseline period, with a minimum of 2 in the first 3 weeks and 2 in the second 3 weeks.* *4. Subject's parent/caregiver had been compliant with diary completion during the Baseline period, in the opinion of the investigator (eg, at least 90% compliant).*	throughout the study. 12. Subject had positive results on the urine tetrahydrocannabinol (THC) Panel or the whole blood cannabidiol (CBD) at the Screening Visit. 13. Subject had participated in another clinical trial within the past 30 days. 14. Subject was currently receiving an investigational product. 15. Subject was unwilling or unable to comply with scheduled visits, drug administration plan, laboratory tests, other study procedures, and study restrictions. 16. Subject had a clinically significant condition, or had had clinically relevant symptoms or a clinically significant illness in the 4 weeks prior to the Screening Visit, other than epilepsy, that would negatively impact study participation, collection of study data, or pose a risk to the subject.

3) 투여 방법

- 치료군 배정: 0.2mg/kg/day, 0.8mg/kg/day, 0.2 위약군, 0.8 위약군에 2:2:1:1 층화 무작위 배정함.
  - 층화 기준: <6세, ≥6세(각 연령군이 40% 이상이 되도록 계획했으나, 후보자 연령이 예상보다 높아 25% 이상이 되도록 모집됨)
- 투여 경로: 경구
- 투여 용량: 0.2mg/kg/day 또는 0.8mg/kg/day를 1일 2회(최소 8시간 최대 12시간 간격) 동등한 용량으로 나누어 음식과 함께 복용
  - (용량 결정 근거) 동정적 사용 프로그램 하에 벨기에에서 실시된 공개 장기 시험(Study ZXIIS2015-04)에서 5-40mg/day(체중 환산 시 0.1-1.0mg/kg/day) 고정 용량(가장 흔한 용량: 5 또는 10mg BID) 투여 시 새로운 안전성 실마리 정보나 폐고혈압/심장판막증 보고 없이 유의미한 발작 감소를 보임.
  - (증량 기간)

Table 3. Titration Algorithm

Randomized Group	Titration Step 1 Study Days 1-4	Titration Step 2 Study Days 5-8	Titration Step 3 Study Days 9-14
ZX008 0.2 mg/kg/day	ZX008 0.2 mg/kg/day	ZX008 0.2 mg/kg/day	ZX008 0.2 mg/kg/day
ZX008 0.8 mg/kg/day	ZX008 0.2 mg/kg/day	ZX008 0.4 mg/kg/day	ZX008 0.8 mg/kg/day
Placebo	Placebo	Placebo	Placebo

Note: Maximum daily dose of ZX008 was 30 mg.

  - (유지 기간) 증량 기간 종료 후 12주간 무작위 배정된 용량을 각각 복용함.
  - (감량 기간/이행 기간) OLE 참여하지 않는 환자들은 감량 알고리즘에 따라 용량 조정하고, OLE 참여 환자들은 이행기 알고리즘에 따라 용량 조정함.

Table 4. Taper Algorithm

Randomized Group	Titration Step 1 Days 1-4 after study completion or early termination	Titration Step 2 Days 5-8 after study completion or early termination
ZX008 0.2 mg/kg/day	Placebo	Placebo
ZX008 0.8 mg/kg/day	ZX008 0.4 mg/kg/day	ZX008 0.2 mg/kg/day
Placebo	Placebo	Placebo

Note: Maximum daily dose of ZX008 was 30 mg.

Table 5. Transition Algorithm

Randomized Group	Titration Step 1 Days 1-4 after Visit 12	Titration Step 2 Days 5-8 after Visit 12
ZX008 0.2 mg/kg/day	ZX008 0.2 mg/kg/day	ZX008 0.2 mg/kg/day
ZX008 0.8 mg/kg/day	ZX008 0.4 mg/kg/day	ZX008 0.2 mg/kg/day
Placebo	ZX008 0.2 mg/kg/day	ZX008 0.2 mg/kg/day

Note: Maximum daily dose of ZX008 was 30 mg.

- (투여를 잊을 시) 다음 계획된 투여와 8시간 이상 차이가 나는 경우 놓친 용량을 복용하고, 8시간 미만일 경우 추가로 투여하지 않고 계획된 다음 투여를 진행함.
- (병용 금기 약물) 나트륨 채널 저해 항전간제(Phenytoin, carbamazepine, oxcarbazepine, eslicarbazepine, retigabine/ezogabine), Stiripentol(STP), Felbamate(스크리닝 최소 18개월 전부터 복용 중이며 간기능, 혈액학적 검사 수치 정상, 용량 변경 계획 없을 시 병용 가능), 세로토닌과 상호작용하는 약물(imipramine, monoamine oxidase inhibitors, selective serotonin reuptake inhibitors, serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors, vortioxetine 등), 심혈관 위험을 증가시키는 약물(atomoxetine, NRIs, SNRIs), 체중 감소를 위한 약물, 마리화나/THC 및 유도체/카나비디올 제품

• 용량 조정 지침

- (체중 기반 용량 조정) V8(D43)에 대상자의 체중이 기존 V3(D-1) 체중 대비 ±25% 변화할 경우 용량을 체중 기반 재조정함.

4) 평가 변수

(1) 평가 시점

Table 6. Schedule of Assessments

Study Assessments	Baseline Period[a]			Titration + Maintenance Period								EOS/ET[b]	Post-Dosing	Cardiac Follow-up
	Screening		Random-ization	Titration Period			Maintenance Period							
Visit	1	2	3		4, 5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Study Day	-42	-21	-1	1	4, 8	15	29	43	57	71	85	99	113	197-281
Informed consent (subject and parent)	X													
Inclusion/exclusion criteria	X		X											
Demographics	X													
Medical/neurological history	X													
Epilepsy history	X													
Collect retrospective seizure diary data	X													
Prior medication	X		X											
Physical examination, complete	X		X									X		X[c]
Physical examination, abbreviated						X		X		X				X[c]
Neurological examination, complete	X											X		
Neurological examination, abbreviated			X			X								
Vital signs	X		X			X		X		X		X		
Weight, height, BMI	X		X			X		X		X		X		
12-lead ECG	X		X			X						X		X[c]
Doppler ECHO	X							X[d]				X[d]		X[c]
Urine pregnancy test	X[e]		X[e]			X[e]		X		X[e]		X[e]		
Clinical laboratory evaluation (hematology/clinical chemistry/urinalysis, etc)	X		X			X		X		X		X		
Plasma sample for ZX008 pharmacokinetics								4X[f]						
Plasma sample for background AEDs			X[g]			X[g]		X[g]				X[g]		

Urine THC panel/whole blood CBD	X		X			X		X		X		X		
Tanner staging (for subjects >7 years old)			X									X		
Subject diary	D	R	C/R/D		R	C/R/D	R	C/R/D	R	C/R/D	R	C/R/D[h]	C/R	
Epilepsy genotype panel	X[i]													
Study medication			D		R[i]	C/R/D	R	C/R/D	R	C/R/D	R	C/R/D[h]	C/R	
C-SSRS	X		X			X		X		X		X		
Clinical Global Impression – Improvement (assessed by parent/caregiver)						X		X		X		X		
Clinical Global Impression – Improvement (assessed by principal investigator)						X		X		X		X		
BRIEF/ BRIEF-P			X					X		X		X		
QOLCE			X					X				X		
PedsQL			X					X				X		
EQ-5D-5L (QoL of parent/caregiver)			X									X		
HADS (affect of parent/caregiver)			X					X				X		
Randomize subject			X											
First day of study drug administration				X[j]										
Daily diary completion	X													
Concomitant medication				X										
Adverse events	X													
Adverse events of special interest	X													X[k]

Abbreviations: AED = antiepileptic drug; BMI = body mass index; BRIEF = Behavior Rating Inventory of Executive Function; BRIEF-P = BRIEF scale preschool version used for children aged 2-4 years old; C = Collect; CBD = cannabidiol; D = Dispense; ECG = electrocardiogram; EOS = end of study; ET = early termination; EQ-5D- 5L = standardized measure of health status; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale; PedsQL = Pediatric Quality of Life Inventory; QoL = quality of life; QOLCE = Quality of Life in Childhood Epilepsy; R = Review

Note: Visits 2, 4, 5, 7, 9, and 11 were phone visits only.

[a] The Baseline Period was comprised of the initial screening for the study and the assessment of baseline seizure activity recorded daily in the diary. The procedures to be completed at the Screening Visit may have been completed in a single day or split so that they were completed over the 2-day period (ie, Days -43 to -42 or Days -42 to -41).

[b] Subjects who discontinued early and those who completed the study and choose not to enroll in the separate open-label extension were tapered off study medication over an up to 2-week period.

[c] Follow-up ECG, ECHO, and physical examination will be performed 3-6 months after early termination, or for those subjects who completed the study but did not enter the open-label extension study.

[d] The Visit 8 ECHO was to be performed any time between Study Day 40 and Study Day 54. The Visit 12 ECHO was to be performed any time between Study Day 90 and Study Day 113; if a subject discontinued early from the study, the ECHO was to be scheduled as soon as practical. If the Study Day 43 ECHO was completed < 30 days prior to early termination, the Visit 12 ECHO was not to be performed provided the parent/guardian agreed to bring the subject to the clinic for the cardiac follow-up visit.

[e] Females of child-bearing potential.

[f] Plasma sample for pharmacokinetic assessment was conducted prior to the dose at Visit 8 and 1, 2, and 4-6 hours after dose administration.

[g] Plasma sample for assessment of background AED(s) was conducted prior to the dose of AED(s) at Visits 3, 6, 8 and 12.

[h] Study drug/diary dispensed for the Transition period for subjects entering the open-label extension study and for the Taper period for subjects exiting the study.

[i] Site personnel reviewed study medication dosing procedure (titration) with parent/caregiver.

[j] Study drug administration began in the morning of Study Day 1.

[k] Only adverse events related to cardiac safety were collected at this visit.

[l] Mandatory one time collection any time during or after screening.

(2) 유효성 평가 변수

- 발작 평가

  - 발작 유형 및 지속 시간(<2분, 2-10분, >10분)이 보호자에 의해 다이어리에 매일 기록됨.

  - 발작 유형

A: Hemiclonic (note lateralization – right body, left body, or independent right and left)

B: Focal With or Without Retained Awareness

C: Secondarily Generalized Tonic Clonic (evolving to bilateral convulsive seizure from focal seizure)

D: Generalized Tonic Clonic Convulsion

E: Absence or Atypical Absence

F: Myoclonic

G: Tonic

H: Atonic

I: Clonic

J: Tonic/Atonic (cannot differentiate)

K: Infantile Spasms (if under 3 years of age)

L: Epileptic Spasms (if 3 years of age and older)

O: Other

- Clinical Global Impression - Improvement(CGI-I)

  - 보호자와 시험자 각각 베이스라인 대비 시험 대상자의 상태에 대한 전반적 인상을 1점(매우 많이 개선됨) - 7

점(매우 많이 악화됨)으로 평가함.

- Quality of Life in Childhood Epilepsy Scale(QOLCE)

- 보호자가 뇌전증이 신체 활동, 건강, 인지 능력, 사회 활동, 행동, 전반적 건강 상태를 포함한 다양한 측면에서 어린이들의 일상 기능에 어떻게 영향을 미치는지 평가하는 도구로 4세 이상 어린이에서 검증되었고, 2세까지 어린 아이에게도 평가도구로 사용된 출판물이 있음.
- 인지 능력 영역은 주의/집중, 기억력, 언어, 기타 인지능력으로 구성됨. 각 하위 영역은 4세 이상 집단에서 내부 신뢰도와 일관성을 보임(Cronbach's alpha>0.8). 5세 이상 시험 대상자의 인지 능력 평가를 위해 사용됨.

- 삶의 질 지표

-(PedsQL) 보호자가 대신 평가하는 소아의 건강 관련 QoL 평가

-(EQ-5D-5L, HADS, PedsQL Family Impact module) 보호자의 QoL 평가

(3) 안전성 평가

- AE, 신체 검사, 활력 징후, 실험실 검사, ECG, ECHO

- (AESI) 관심 대상 AE는 약물의 기전 또는 성인 비만 환자 치료에 관한 라벨에서 예상되고 의학적으로 중요한 사례를 선별함.

CV/Respiratory
1. Chest pain – any pain in sternal area that is described for example as crushing, burning, sharp, stabbing or dull.
2. Dyspnea/shortness of breath – any signs of difficult or labored breathing unrelated to a previous medical condition that has not worsened.
3. Persistent cough – longer than 4 weeks without a confirmed identified pathogen (or any other persistent cough that the investigator feels is suspicious).
4. Increase in blood pressure >30% from Screening blood pressure or a systolic pressure ≥140 mmHg after repeated measures during one visit. Blood pressure should be repeated at appropriate times within the visit.
5.Jugular venous distention– visible bulging of the external jugular veins on either side of the neck
6. New onset heart murmur
7. Pulmonary rales – an abnormal respiratory sound heard during auscultation of the lungs, which is also described as a crackle.
8. Tachycardia – a persistent HR >30% above the screening value and unrelated to exercise, exertion or anxiety. Heart rate should be repeated at appropriate times within the visit.
9. Signs that could indicate right ventricular failure: ☐ Peripheral edema ☐ Ascites ☐ Syncope ☐ Decompensated right ventricular failure – symptoms include shortness of breath, frequent coughing especially when lying flat, abdominal swelling and pain, dizziness, fainting, and fatigue
10. Signs on ECHO indicative of potential valvulopathy ☐ valve regurgitation (aortic or mitral) ☐ moderate or severe valve regurgitation (tricuspid or pulmonary) ☐ Mean Mitral valve gradient ≥ 4 mmHg ☐ Mean Aortic valve gradient ≥ 15 mmHg ☐ Mean Tricuspid valve gradient ≥ 4 mmHg ☐ Peak Pulmonary valve gradient ≥ 21 mmHg
11. Signs on ECHO indicative of pulmonary hypertension a. Tricuspid Regurgitation Jet velocity > 2.8 msec with or without the following findings OR b. One of the following findings in the absence of being able to measure Tricuspid Regurgitation Jet velocity: i. Change in right ventricle/left ventricle basal diameter ratio > 1.0 ii. Right ventricular acceleration time < 100 msec i. Dilatation of the inferior caval vein (diameter>21 mm and <50% inspiratory decrease) and/or right atrium ii. Change in the geometry of the interventricular septum in systole (flattening) with left ventricular eccentricity index >1.1 in systole and/or in diastole i. Early diastolic pulmonary regurgitation velocity > 2.2 m/sec i. Tricuspid Anular Plane Systolic Excursion below 18 mm or below Z-score – 2
Metabolic/Endocrine
1. Elevated prolactin level ≥2x above the upper limit of normal (ULN)
2. Galactorrhea
3. Gynecomastia
4. Increase in fasting serum blood glucose ≥2x ULN
5. Hypoglycemia – serum blood glucose more than 20% below the glucose level on Study Day -1 value or more than 10% below lower limit of normal (LLN) (reference range 60 – 140 mg/dL)
Neuropsychiatric

1. Serotonin syndrome (At least 3 of following symptoms must be present: Agitation, restlessness, confusion, both increased HR and blood pressure, dilated pupils, muscle twitching, muscle rigidity, hyperhidrosis, diarrhea, headache, shivering, tremors, both nausea and vomiting)
2. Hallucinations
3. Psychosis
4. Euphoria
5. Mood disorders: depression and anxiety if they rise to a level of a disorder
6. Suicidal thoughts, ideation or gestures
Genitourinary
1. Priapism

- Tanner Staging

  - >7세 환자에서 성적 성숙 측정에 사용하는 도구임.

- Columbia-Suicide Severity Rating Scale(C-SSRS)

  - 7세 이상 대상자를 위한 자살 행동 및 생각 평가 도구임.

- Behavior Rating Inventory of Executive Function(BRIEF)

  - 2-18세 대상자의 실행 기능을 평가하는 표준화된 도구임.

(4) PK 평가

- D43 4회(아침 투약 1시간 전, 투약 1시간, 2시간, 4-6시간 이후) 채혈함.

5) 통계 분석 방법

(1) 표본 크기 계산

- (Study 1501, 1502) 스티리펜톨 임상 연구를 바탕으로 본 연구의 일차 분석에서 표준편차를 50%로 가정함. α =0.05에서 양측 검정 시 치료군 당 35명은 기저 대비 평균 변화 차이 40%를 90% 검정력으로 탐지 가능함. 총 105명 모집을 목표로 함. 이후 Epidiolex 임상 연구를 바탕으로 표준편차를 55% 가정으로 수정함. 나머지 조건을 동일하게 둘 때 치료군 당 40명 모집이 필요함. 총 120명 모집을 목표로 함.
- (Study1) Study 1501 또는 1502를 통해 모집 후 무작위 배정된 첫 120명 환자를 분석 대상으로 함.

(2) 분석 대상

- (SAF) ZX008 또는 위약을 최소 1회 이상 복용한 모든 무작위 배정된 환자를 지칭함. 안전성 분석 대상으로, 실제 받은 약물을 기준으로 분석됨.
- (PP) ZX008 또는 위약을 최소 1회 이상 복용하고 12주 유지 기간을 완료하며, 중대한 프로토콜 위반이 없는 모든 무작위 배정된 환자를 지칭함. mITT군과 PP군 사이 인적 구성 차이가 클 경우 일차 및 주요 이차 유효성 분석은 PP 집단에서 반복됨.
- (mITT) ZX008 또는 위약을 최소 1회 이상 복용하고 최소 1주일 이상 다이어리 기록이 이용가능한 모든 무작위 배정된 환자를 지칭함. 일차 유효성 지표 및 주요 이차 지표 분석 대상임.

(3) 노출도 및 복약 순응도

- 노출도

  - SAF에 대해 분석함.

Duration of total exposure to fenfluramine hydrochloride (i.e., time on treatment (in days)) will be calculated per subject as the number of days with IMP intake during the trial, and will be summarized using n, mean, standard error, median, minimum, Q_1, Q_3 and maximum.

This will be calculated as:

Date of last IMP intake – Date of first IMP intake + 1

Time on treatment will be summarized by treatment group.

- 복약 순응도

6.2.4.2 Compliance

Study medication is to be administered twice daily, and compliance is recorded in the eDiary as full (both doses), partial (less than full daily dose) or missed (both doses) each day. From this,

compliance will be calculated by assuming that a missed dose=0% of dose consumed, partial=50% of dose consumed, and full=100% of dose consumed. For each subject, a daily compliance score will be thus obtained.

Compliance will be summarized for the SAF and mITT populations over the course of T+M and Maintenance only, reported by treatment group.

(4) 일차 분석

- 28일당 평균 경련성 발작 빈도(mean convulsive seizure frequency, MCSF) 변화

- (MCSF) 보호자 또는 연구 대상자가 기록한 일지를 기준으로 경련성 발작 빈도를 계산해 베이스라인 기간, T+M 기간 각각에 대한 MCSF를 구함.

$$CSF_B = \frac{28 \times \text{Total number of convulsive seizures during the Baseline Period}}{\text{Total number of days in the Baseline Period with nonmissing diary data}}$$

$$CSF_{T+M} = \frac{28 \times \text{Total number of convulsive seizures in the T + M period}}{\text{Total number of days in the T + M period with nonmissing diary data}}$$

The percentage change from baseline for any individual subject will be estimated by

$(CSF_{T+M} - CSF_B)*100/CSF_B$

The difference from baseline will be estimated by $CSF_{T+M} - CSF_B$.

- (T+M 기간 분석) 유효성 입증을 위한 주요 분석임. α=0.05 유의수준에서 양측검정을 통해 0.8mg/kg/day 군과 위약군 사이 베이스라인 대비 T+M기간 MCSF 변화를 비교함. 치료군(3 수준), 연령군(2 수준)을 독립변수, 로그화된 CSF_B를 공변량, 로그화된 (CSF_{T+M}+1)을 종속 변수로하는 ANCOVA 모델을 이용해 분석함. ANCOVA는 정규성을 가정하기 때문에 CSF_B 순위를 공변량, CSF_{T+M} 순위를 종속변수로 하는 비모수적 ANCOVA 분석도 수행됨. 정규성 가정을 충족하지 못할 시 비모수적 검정 결과를 일차 분석 평가에 사용함. 기저 발작 빈도 범주와 치료 효과 사이 상호작용 분석을 위해 기저 발작 빈도를 세 수준(<10, 10-50, >50)으로 범주화해 앞 선 분석을 수행함.

The nullhypothesis

$$H_0: \mu_{Z0.8} - \mu_P = 0,$$

will be tested against the alternative

$$H_A: \mu_{Z0.8} - \mu_P \neq 0,$$

where $\mu_{Z0.8}$ and μ_P represent the ZX008 0.8 mg/kg and Placebo group means (on the log scale), respectively.

- (M기간 분석) CSF_M을 종속 변수로 하는 유사한 ANCOVA 분석을 수행함.

- (민감도 분석)

  <u>병용 AED 효과</u>

  위약군과 치료군 간 병용 AED 변경 환자 비율의 차이를 Fisher's exact test로 검정함.

  <u>PP 분석</u>

  <u>기저 대비 퍼센트 감소</u>

  치료군, 연령군을 독립변수, CSF_B를 공변량, 기저 대비 T+M 기간 CSF 퍼센트 변화를 종속 변수로하는 ANCOVA 모델을 이용해 분석함. M기간에 대해서도 동일한 방법으로 분석함.

(5) 주요 이차 분석

- MCSF(ZX008 0.2mg/kg/day vs 위약군)

  - 일차 분석과 동일한 방법으로 수행됨

- 기저 대비 경련성 발작 빈도의 ≥50% 감소 달성 비율

  - 일차 분석 시 사용한 ANCOVA와 동일한 인자를 포함하는 로지스틱 회귀 모델(50% 감소 달성 여부를 종속 변수로 함)을 사용해 ZX008 0.2mg/kg/day vs 위약군, ZX008 0.8mg/kg/day vs 위약군의 오즈 비를 구함.

• 최장 경련성 발작 소실 기간

- Hodges-Lehman estimator를 이용해 치료군 간 최장 경련성 발작 소실 기간 중앙값의 95% 신뢰구간을 추정함. Wilcoxon rank sum test를 통해 치료군과 위약군 사이 차이를 검정함.

Let Date0 (=Day1) be the first day of treatment. If convulsive seizure occurs on five days having dates as Date1, Date2, Date3, Date4 and Date5, where Date5>Date4>Date3>Date2>Date1≥Date0, and let LDT = Last date of treatment in the maintenance period, where LDT ≥ Date5, then the time interval between convulsive seizures will be calculated as follows:

I1=Date2 - Date1

I2=Date3 - Date2

I3=Date4 – Date3,

I4=Date5 – Date4.

For completeness, we calculate the time to the first seizure as

I0=Date1 – Date0,

and the time from the last seizure to end of treatment as

I5 = LDT – Date5.

Here the duration of the longest interval =Maximum (I0, I1, I2, I3, I4, I5).

(6) 기타 이차 지표 분석

• 경련성 발작 소실 일수

- 일차 분석과 유사한 방식으로 베이스라인을 공변량으로 두고 T+M 기간동안 28일 당 발작 소실 일수를 치료군 간 비교함.

Seizure free days per 28 days at baseline = (number of seizure free days during baseline)*28/(number of days during baseline with non-missing diary data)

Seizure free days per 28 days during T+M Period = (number of seizure free days during T+M Period)*28/(number of days during T+M Period with non-missing diary data)

• 반응자 분석: 경련성 발작의 ≥25%, ≥75% 감소

- 주요 이차 분석(≥50% 감소 달성 비율)과 동일한 분석 방법 사용
- (mITT 집단에 대한 반응 곡선) X축 T+M 기간의 기저 대비 발작 빈도 감소율, Y축 대상자 분율

• 베이스라인 대비 비 경련성 발작(Nonconvulsive seizure frequency, NCSF) 변화

- 치료군(3수준), 연령군(2수준)을 독립변수, $NCSF_B$ 순위를 공변량, $NCSF_{T+M}$ 순위를 종속 변수로 둔 비모수적 ANCOVA를 사용해 기저 대비 평균 변화를 치료군 간 비교함.

• 베이스라인 대비 모든 발작(경련성+비 경련성 발작) 변화

- 일차 분석과 같은 방식으로 분석됨.

• 구제 요법 사용

- 구제 요법 사용 일수(28일로 정규화됨), 에피소드 당 사용한 약물 수

• Status Epilepticus(SE)

- (유효성 지표) 병원 또는 치료 센터에서 치료받은 사례, AE로 포함된 사례, >10분 지속되는 경련성 발작을 평가함. AE로 기록된 SE, >10분 지속되는 경련성 발작, 세 가지 정의에 따른 모든 SE는 Fisher's exact test를 통해 치료군 간 차이가 있는지 평가됨.
- (안전성 지표) 장기간 발작 또는 발작 사이에 피험자가 의식을 회복하지 못하는 일련의 발작이 ≥30분 지속되는 경우를 SE라 말함. 24시간 내 30분 이상 지속되는 SE가 두 번 이상발생 또는 입원을 필요로 하는 SE 발생의 경우 SAE로 보고되고, 24시간 내 SE가 한 번 보고되는 경우 AE로 기록함.

• 발작 지속 시간

- ZX008 치료는 위약 대비 T+M 기간 동안 발작 지속 시간을 단축시킬 것으로 예상됨. >10분 지속되는 발작 확률에 대해 위약군과 ZX008 군을 비교함.

6.3.3.8 Duration of Prolonged Seizures

Duration of convulsive seizures at baseline and on treatment will be presented by treatment group using categories as <2 min, 2-10 min and >10 min.

To obtain a baseline probability distribution for the 3 categories, we will proceed as follows: For each subject, we will calculate the percentage of their total number of baseline seizures that is in each category. (For example, if the subject had 5 seizures, with 2 in the first category and 3 in the last category, their percentage distribution would be 40%, 0%, and 60% in the <2, 2-10, and >10 categories. We can calculate similar numbers for the next subject, and so on.) We will then average these over all subjects to obtain the % of subjects' seizures that were <2 min in duration, the % between 2-10 min in duration, and the % >10 min in duration. These 3 percentages should total 100%. Thus we will obtain a distribution of seizure duration for baseline.

Using the seizure duration data obtained for the T+M period, we will proceed similarly, to obtain a distribution for the T+M period.

It is expected that treatment with ZX008 will result in shorter duration of seizures (as well as fewer seizures) during T+M compared to placebo, i.e., the probability of longer seizures (>10 min) will be higher for the placebo group than for the ZX008 arms. This may be assessed by comparing the probability of a >10 min seizure during T+M to the same during baseline, for a treatment group, to the same for the Placebo group. It is expected that the ZX008 group will have greater odds of a reduction in proportion of seizures >10 min than the Placebo group. However, treatment with ZX008 may result in fewer seizures overall yet the duration of residual seizures may not be shorter. Should the primary or key secondary endpoints be positive for a given dose(s), but the duration of seizures not be shortened per above, exploratory evaluations may be undertaken to better understand the effect.

(7) 다중성

- 여러 치료군 간 비교, 여러 지표 비교로 인해 다중성 문제가 발생함. α=0.05 수준에서 Type 1 error rate를 통제하기 위해 serial gatekeeper strategy를 사용해 분석함.
- ZX008 0.8mg/kg/day vs 위약, ZX008 0.2mg/kg/day vs 위약에 대해 1개의 일차 지표와 2개의 주요 이차 지표에 관한 공식 통계적 검정을 수행함. 즉 6개의 통계적 검정 가설을 다음 순서대로 검정함.

Step 1: The primary efficacy endpoint (mean convulsive seizure frequency per 28 days) will be formally tested first between the 0.8 mg/kg and Placebo group. If the comparison is statistically significant at the α=0.05 (2-sided) level, hypothesis testing will proceed to Step 2. Otherwise formal testing of the other hypotheses stops.

Step 2: The secondary efficacy endpoint, the proportion of subjects who achieve a ≥50% reduction from baseline in convulsive seizure frequency, will be compared between the 0.8 mg/kg and Placebo group. If the comparison is statistically significant at the α=0.05 (2-sided) level, hypothesis testing will proceed to Step 3. Otherwise formal testing of the other hypotheses stops.

Step 3: The endpoint, the longest convulsive seizure-free interval will be compared between 0.8 mg/kg and Placebo. If the comparison is statistically significant at the α=0.05 (2-sided) level, hypothesis testing will proceed to Step 4. Otherwise formal testing stops.

Step 4: The mean convulsive seizure frequency per 28 days will be formally tested first between the 0.2 mg/kg and Placebo group. If the comparison is statistically significant at the α=0.05 (2-sided) level, hypothesis testing will proceed to Step 5. Otherwise formal testing of the other hypotheses stops.

Step 5: The secondary efficacy endpoint, the proportion of subjects who achieve a ≥50% reduction from baseline in convulsive seizure frequency, will be compared between the 0.2 mg/kg and Placebo group. If the comparison is statistically significant at the α=0.05 (2-sided) level, hypothesis testing will proceed to Step 6. Otherwise formal testing of the other hypotheses stops.

Step 6: The endpoint, the longest convulsive seizure-free interval will be compared between 0.2 mg/kg and Placebo using a significance level of α=0.05 (2-sided).

6) 연구 결과

(1) 노출도 및 환자 참여상태

- 환자 참여 상태
  - 총 119명이 각 치료군에 1:1:1 무작위 배정되었으며, 이 중 110명(92.4%)이 시험을 완료함. 조기 종료의 원인은 위약군에서 자발적 철회(3명), 0.8mg/kg/day 군에서 이상 사례(5명)< 자발적 철회(1명)임. 이 중 3명(위약군 1명, 0.8mg/kg/day 군 2명)은 이후 OLE연구에 참여함.

Table 11. Study Populations

	Placebo	ZX008 0.2 mg	ZX008 0.8 mg	Total
Enrolled Population[1]				173
Randomized Population (ITT)[2]	40	39	40	119
Modified ITT (mITT)[3]	40	39	40	119
Per Protocol (PP) Population[4]	35	35	33	103
Safety (SAF) Population[5]	40	39	40	119

Source: Table 14.1.1.3
Abbreviation: ITT=Intention-to-Treat.
[1] All subjects who gave informed consent/assent.
[2] All subjects randomized to receive study treatment. This is the Intention-to-Treat (ITT) population.
[3] All randomized subjects who received at least 1 dose of ZX008 or placebo and for whom at least 1 week of diary data were available.
[4] All randomized subjects who received at least 1 dose of ZX008 or placebo, completed at least 4 weeks of the Maintenance period, and had no important protocol violations that would have a significant impact on clinical outcome.
[5] All randomized subjects who received at least 1 dose of ZX008 or placebo.

Table 9. Overall Subject Disposition (All Screened Subjects)

	Placebo	ZX008 0.2 mg	ZX008 0.8 mg	Total
Enrolled				173
Screen failures[a]				54
Reasons for screen failures, n (%)				
Withdrawal by subject				1 (1.9)
Cardiovascular or cardiopulmonary abnormality				23 (42.6)
No stable baseline with >6 convulsive seizures				9 (16.7)
Not compliant with diary completion during Baseline				4 (7.4)
Failure to meet randomization criteria[b]				19 (35.2)
Trial completers[c], n (%)	37 (92.5)	39 (100.0)	34 (85.0)	110 (92.4)
Subjects randomized and discontinued trial early by period, n (%)				
Double-blind Treatment Period	3 (7.5)	0	6 (15.0)	9 (7.6)
Titration Period	1 (2.5)	0	0	1 (0.8)
Maintenance Period	2 (5.0)	0	6 (15.0)	8 (6.7)
Reasons for early trial discontinuation among randomized subjects, n (%)				
Adverse event	0	0	5 (12.5)	5 (4.2)
Lack of efficacy	1 (2.5)	0	0	1 (0.8)
Withdrawal by subject	2 (5.0)	0	1 (2.5)	3 (2.5)

Source: Table 14.1.1.1
[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] The disqualifying reason was not indicated.
[c] Any subject who completed Maintenance period of 12 weeks and discontinued during the Taper/Transition period were considered to have completed the study. Subject 0904-01 in Study 1502 completed 98 days of study drug treatment but withdrew subsequently. This subject is counted in this table as having completed the study.

- 노출도

- (노출도) 이중 맹검기간동안 노출은 증량기+유지기+감량/이행기동안 치료 일수로 16주(112일)임. 11명이 공개연장연구 일수와 관련한 데이터 에러로 120일 보다 긴 일수를 기록함.
- (복약 순응도) 프로토콜 상 V13(113일)까지 연구 기간임. OLE 등록까지 지연으로 인해 실제 복용 일수가 113일 보다 긴 환자들이 존재함.

Table 17. Treatment Compliance, (Safety Population)

Compliance to IMP Intake, n (%)	Placebo (N=40)	ZX008 0.2 mg (N=39)	ZX008 0.8 mg (N=40)
Overall: Titration + Maintenance			
n	40	39	40
Mean	94.8	94.8	92.8
SD	11.18	11.66	15.64
Median	98.7	99.0	98.9
Min	57	44	30
Max	102	100	101
Compliance, as a Percentage of Assigned Dose Taken			
<80%	5 (12.5)	3 (7.7)	4 (10.0)
80-<90%	0 (0)	2 (5.1)	3 (7.5)
90-<100%	22 (55.0)	20 (51.3)	21 (52.5)
100-<110%	13 (32.5)	14 (35.9)	12 (30.0)

Source: Table 14.1.5.2
Abbreviations: IMP=Investigational medicinal product; SD=Standard deviation.
Note: Percentages are calculated based on the number of subjects with nonmissing data in the Safety population.

Table 18. Duration (Days) of Treatment Exposure, (Safety Population)

	Placebo (N=40)	ZX008 0.2 mg (N=39)	ZX008 0.8 mg (N=40)
Time on Treatment (days)			
n	40	39	40
Mean	107.2	113.1	103.3
SD	21.05	6.17	26.41
Min	12	103	22
Q1 (Lower Quartile, 25th percentile)	108.0	110.0	110.0
Q2 (Median, 50th percentile)	111.0	112.0	111.0
Q3 (Upper Quartile, 75th percentile)	113.5	115.0	113.0
Max	131	139	145

Source: Table 14.1.5.1
Abbreviations: IMP=Investigational medicinal product; SD=Standard deviation.
Note: Time on treatment (in days) was calculated per subject as the number of days with IMP intake during the trial (titration, maintenance, and taper/transition).

(2) 인구통계학적 특성 및 기저 특성

- 인구통계학적 특성

Table 14.1.2.2
Demographic and Baseline Characteristics
mITT Population

	Placebo (N=40)	ZX008 0.2 mg (N=39)	ZX008 0.8 mg (N=40)	Total (N=119)
Age (years)				
n	40	39	40	119
Mean	9.2	9.0	8.8	9.0
SD	5.10	4.52	4.41	4.65
Median	8.5	8.0	8.5	8.0
Min	2	2	2	2
Max	18	17	18	18
Age Group, n (%)				
<6 years	11 (27.5%)	9 (23.1%)	11 (27.5%)	31 (26.1%)
≥ 6 years	29 (72.5%)	30 (76.9%)	29 (72.5%)	88 (73.9%)
Sex				
Male	21 (52.5%)	22 (56.4%)	21 (52.5%)	64 (53.8%)
Female	19 (47.5%)	17 (43.6%)	19 (47.5%)	55 (46.2%)
Race				
White	31 (77.5%)	33 (84.6%)	34 (85.0%)	98 (82.4%)
Black or African American	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Asian	4 (10.0%)	2 (5.1%)	1 (2.5%)	7 (5.9%)
American Indian or Alaska Native	1 (2.5%)	1 (2.6%)	0 (0.0%)	2 (1.7%)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Other	2 (5.0%)	1 (2.6%)	1 (2.5%)	4 (3.4%)
Not Reported [*]	2 (5.0%)	2 (5.1%)	4 (10.0%)	8 (6.7%)
Unknown [*]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Ethnic Group				
Hispanic or Latino	4 (10.0%)	4 (10.3%)	3 (7.5%)	11 (9.2%)
Not Hispanic or Latino	29 (72.5%)	32 (82.1%)	32 (80.0%)	93 (78.2%)
Not Reported [*]	7 (17.5%)	2 (5.1%)	4 (10.0%)	13 (10.9%)
Unknown [*]	0 (0.0%)	1 (2.6%)	1 (2.5%)	2 (1.7%)
Region/Country				
North America	24 (60.0%)	24 (61.5%)	24 (60.0%)	72 (60.5%)
Canada	1 (2.5%)	0 (0.0%)	1 (2.5%)	2 (1.7%)
United States	23 (57.5%)	24 (61.5%)	23 (57.5%)	70 (58.8%)
ROW	16 (40.0%)	15 (38.5%)	16 (40.0%)	47 (39.5%)
Australia	0 (0.0%)	1 (2.6%)	1 (2.5%)	2 (1.7%)
Belgium	1 (2.5%)	3 (7.7%)	2 (5.0%)	6 (5.0%)
Denmark	6 (15.0%)	0 (0.0%)	1 (2.5%)	7 (5.9%)
France	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Germany	4 (10.0%)	4 (10.3%)	6 (15.0%)	14 (11.8%)
Italy	1 (2.5%)	2 (5.1%)	1 (2.5%)	4 (3.4%)
Spain	1 (2.5%)	0 (0.0%)	1 (2.5%)	2 (1.7%)
United Kingdom	3 (7.5%)	5 (12.8%)	4 (10.0%)	12 (10.1%)

Baseline Height (m)				
n	40	38	40	118
Mean	1.29	1.31	1.28	1.29
SD	0.224	0.223	0.204	0.216
Median	1.29	1.33	1.30	1.30
Min	0.9	0.9	0.8	0.8
Max	1.8	1.8	1.7	1.8
Baseline Weight (kg)				
n	40	39	40	119
Mean	31.7	35.1	31.8	32.9
SD	16.15	19.57	13.47	16.49
Median	26.5	29.6	28.3	27.9
Min	14	13	12	12
Max	81	110	61	110
Baseline BMI (kg/m^2)				
n	40	38	40	118
Mean	17.96	19.32	18.47	18.57
SD	3.793	5.688	3.502	4.408
Median	17.56	17.24	18.03	17.79
Min	11.6	13.5	12.5	11.6
Max	31.6	42.8	27.4	42.8

mITT = Modified intent-to-treat population.
*Not reported, or missing: Privacy laws in some regions/countries preclude disclosure of certain personal information.
BMI=Body Mass Index,where BMI = weight (kg) / height (m^2).
Note: Percentages are calculated based on the number of subjects with non-missing data in the Safety population.

- 기저 발작 빈도
  - 경련성 발작은 hemiclonic, focal with clear observable motor signs, generalized tonic clonic, secondarily generalized tonic clonic, tonic, clonic, tonic/atonic을 포함함.

Table 14.2.6.2
Change from baseline in convulsive + non-convulsive seizure frequency: Nonparametric Analysis
mITT Population

	Placebo (N=40)	ZX008 0.2 mg (N=39)	ZX008 0.8 mg (N=40)
Total seizure frequency (All types)			
Baseline			
N	40	39	40
Mean (SD)	79.60 (86.060)	159.12 (389.435)	229.79 (608.661)
Median	53.18	33.60	45.00
Min, Max	(6.0, 323.3)	(4.7, 2126.0)	(4.8, 3338.0)

Table 14.2.1.1.1
Convulsive seizure frequency per 28 days: Summary statistics
mITT Population

	Placebo (N=40)			ZX008 0.2 mg (N=39)			ZX008 0.8 mg (N=40)		
Period	Value	Change from Baseline	% Change from Baseline	Value	Change from Baseline	% Change from Baseline	Value	Change from Baseline	% Change from Baseline
Baseline CSFB									
N	40			39			40		
Mean	44.21			45.48			31.35		
SD	40.178			99.784			30.562		
Median	27.33			17.50			20.67		
Min	3.3			4.7			4.8		
Max	147.3			623.5			124.0		

Table 14.2.6.1
Change from baseline in Non-convulsive seizure frequency: Nonparametric Analysis
mITT Population

	Placebo (N=40)	ZX008 0.2 mg (N=39)	ZX008 0.8 mg (N=40)
Non-convulsive seizure frequency (All types) *			
Baseline			
N	21	23	24
Mean (SD)	67.41 (87.418)	192.69 (478.623)	330.73 (756.431)
Median	37.33	25.33	46.92
Min, Max	(0.7, 320.0)	(0.7, 2111.3)	(4.3, 3332.7)

- 병용하는 항 뇌전증 약물
  - (개수)

Table 15. Number of Concomitant AEDs Taken by Subjects (Safety Population)

	Placebo (N=40)	ZX008 0.2 mg (N=39)	ZX008 0.8 mg (N=40)	Total (N=119)
Number of Concomitant AED Treatments (%)				
1	6 (15.0)	5 (12.8)	8 (20.0)	19 (16.0)
2	15 (37.5)	16 (41.0)	16 (40.0)	47 (39.5)
3	14 (35.0)	9 (23.1)	13 (32.5)	36 (30.3)
4	5 (12.5)	6 (15.4)	3 (7.5)	14 (11.8)
5	0 (0.0)	2 (5.1)	0 (0.0)	2 (1.7)

- (종류) 치료군 간 ≥10% 차이가 나는 AED(위약군, 0.2mg/kg/day, 0.8mg/kgday)는 levetiracetam, zonisamide, potassium bromide, any bromide임.

Table 16. Concomitant Anti-Epileptic Treatments (Safety Population)

Drug Class ATC Level 2 Preferred Term	Placebo (N=40)	ZX008 0.2 mg (N=39)	ZX008 0.8 mg (N=40)	Total (N=119)
Subjects with at least 1 concomitant AED* (%)	40 (100.0)	38 (97.4)	40 (100.0)	118 (99.2)
Analgesics, N02	0 (0.0)	2 (5.1)	1 (2.5)	3 (2.5)
Clonidine	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (0.8)
Verapamil	0 (0.0)	1 (2.6)	1 (2.5)	2 (1.7)
Antiepileptics, N03	40 (100.0)	38 (97.4)	39 (97.5)	117 (98.3)
Brivaracetam	1 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
Clobazam	22 (55.0)	24 (61.5)	24 (60.0)	70 (58.8)
Clonazepam	3 (7.5)	5 (12.8)	5 (12.5)	13 (10.9)
Diazepam	1 (2.5)	1 (2.6)	0 (0.0)	2 (1.7)
Ergenyl Chrono	1 (2.5)	0 (0.0)	1 (2.5)	2 (1.7)
Ethosuximide	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)	1 (0.8)
Felbamate	1 (2.5)	1 (2.6)	2 (5.0)	4 (3.4)
Lacosamide	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)	1 (0.8)
Lamotrigine	1 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
Levetiracetam	11 (27.5)	11 (28.2)	4 (10.0)	26 (21.8)
Lorazepam	3 (7.5)	0 (0.0)	1 (2.5)	4 (3.4)
Mesuximide	0 (0.0)	2 (5.1)	1 (2.5)	3 (2.5)
Perampanel	1 (2.5)	1 (2.6)	0 (0.0)	2 (1.7)
Pregabalin	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)	1 (0.8)
Rufinamide	0 (0.0)	1 (2.6)	2 (5.0)	3 (2.5)
Sultiame	3 (7.5)	3 (7.7)	0 (0.0)	6 (5.0)
Topiramate	9 (22.5)	10 (25.6)	11 (27.5)	30 (25.2)
Valproate semisodium	8 (20.0)	7 (17.9)	11 (27.5)	26 (21.8)
Valproate sodium	9 (22.5)	7 (17.9)	12 (30.0)	28 (23.5)
Valproic acid	5 (12.5)	10 (25.6)	2 (5.0)	17 (14.3)
Zonisamide	8 (20.0)	4 (10.3)	3 (7.5)	15 (12.6)
Muscle Relaxants, M03	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (0.8)
Tizanidine	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (0.8)
Other alimentary tract and metabolism products, A16	1 (2.5)	4 (10.3)	1 (2.5)	6 (5.0)
Levocarnitine	1 (2.5)	4 (10.3)	1 (2.5)	6 (5.0)
Psycholeptics, N05	10 (25.0)	4 (10.3)	6 (15.0)	20 (16.8)
Bromides	0 (0.0)	1 (2.6)	3 (7.5)	4 (3.4)
Ethyl Loflazepate	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (0.8)
Midazolam	1 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
Nitrazepam	1 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
Potassium Bromide	8 (20.0)	1 (2.6)	3 (7.5)	12 (10.1)
Sodium Bromide	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (0.8)
Vitamins, A11	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)	1 (0.8)
Pyridoxine	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)	1 (0.8)
Uncoded				
Ketogenic Diet	1 (2.5)	4 (10.3)	4 (10.0)	9 (7.6)
Vagal Nerve Stimulator Implantation	9 (22.5)	8 (20.5)	6 (15.0)	23 (19.3)

Source: Tables 14.1.4.4.1 and 14.1.4.2
*Does not include ketogenic diet or vagal nerve stimulator.
Note: Multiple occurrences of the same antiepileptic treatment are counted once for each subject within a drug class and preferred drug name.
Note: A concomitant antiepileptic treatment (AEDs) is defined as antiepileptic treatment with a start or stop date after the first dose of study treatment. Missing or partial start or stop dates for concomitant AEDs are handled as specified in SAP Section 6.2.5.
Drug dictionary used for coding is WHODDE 201512.

- 병력
  - 가장 흔히 보고된 SOC: nervous system disorders (36 subjects, 30.3%); infections and infestations (32 subjects, 26.9%); surgical and medical procedures, gastrointestinal disorders, and psychiatric disorders (31 subjects, 26.1% each); and immune system disorders (30 subjects, 25.2%)
  - infections and infestations, nervous system disorders, gastrointestinal disorders는 위약군에서 ZX008 그룹보다 낮게 보고됨.

(3) 유효성

- 공식 통계적 검정

Table 19. Summary of Statistical Results for Study 1

Step	Comparison	Analysis	Table Reference	P-Value	Decision at Step: Pass Gate?
1. CSF per 28 days (primary efficacy endpoint)	Compare ZX008 0.8 mg/kg vs. placebo	Parametric analysis of covariance	14.2.1.2	<0.001	Yes
2. Proportion of subjects who achieved a ≥50% reduction from Baseline in CSF	Compare ZX008 0.8 mg/kg vs. placebo	Logistic regression	14.2.2.1	<0.001	Yes
3. Longest interval between convulsive seizures	Compare ZX008 0.8 mg/kg vs. placebo	Wilcoxon rank sum test	14.2.3.1	<0.001	Yes
4. CSF per 28 days	Compare ZX008 0.2 mg/kg vs. placebo	Parametric analysis of covariance	14.2.1.2	0.021	Yes
5. Proportion of subjects who achieved a ≥50% reduction from Baseline in CSF	Compare ZX008 0.2 mg/kg vs. placebo	Logistic regression	14.2.2.1	0.009	Yes
6. Longest interval between convulsive seizures	Compare ZX008 0.2 mg/kg vs. placebo	Wilcoxon rank sum test	14.2.3.1	0.035	Yes

Abbreviation: CSF = convulsive seizure frequency

- MCSF 변화

-(T+M기간 동안 변화)

0.8mg/kg/day vs 위약

일차 유효성 지표임. 베이스라인 대비 T+M 기간 경련성 발작 빈도 변화는 ZX008 0.8mg/kg/day 투여군이 위약 대비 62.3% 낮음.

0.2mg/kg/day vs 위약

주요 이차 유효성 지표임. 베이스라인 대비 T+M 기간 경련성 발작 빈도 변화는 ZX008 0.2mg/kg/day 투여군이 위약 대비 32.4% 낮음.

Table 20. Convulsive Seizure Frequency Per 28 Days: T+M Period – Parametric Analysis (mITT Population)

	Placebo (N=40)	ZX008 0.2 mg (N=39)	ZX008 0.8 mg (N=40)
Baseline Summary Statistics			
Mean (SD)	44.21 (40.178)	45.48 (99.784)	31.35 (30.562)
Median	27.33	17.50	20.67
Min, Max	3.3, 147.3	4.7, 623.5	4.8, 124.0
T+M Period Summary Statistics			
Mean (SD)	37.50 (37.968)	26.67 (38.271)	18.24 (31.916)
Median	22.01	12.57	4.71
Min, Max	3.0, 164.0	0.0, 200.0	0.0, 169.9
T+M Period: Parametric Model Summary[a] Results on Log Scale[a]			
Least Squares Mean (SE)	2.98 (0.123)	2.59 (0.126)	2.0 (0.122)
95% CI for Least Squares Mean	2.74, 3.22	2.34, 2.83	1.76, 2.24
Difference from Placebo:			
Estimate of A-P (95% CI)[a]		-0.39 (-0.72, -0.06)	-0.98 (-1.30, -0.65)
P value for comparison with placebo[b]		0.021	<0.001
Original Scale			
Least Squares Mean[c]	19.7	13.3	7.4
Comparison with placebo			
Estimate of Ratio (95% CI)[c]		0.68 (0.49, 0.94)	0.38 (0.27, 0.52)
Estimate of % Difference from Placebo (95% CI)[d]		32.43 (6.19, 51.33)	62.29 (47.72, 72.80)

Source: Table 14.2.1.2

Abbreviations: ANCOVA=Analysis of covariance; CI=confidence interval; M=Maintenance; mITT=modified intent-to-treat population; SD=Standard Deviation; SE=Standard error; T=Titration.

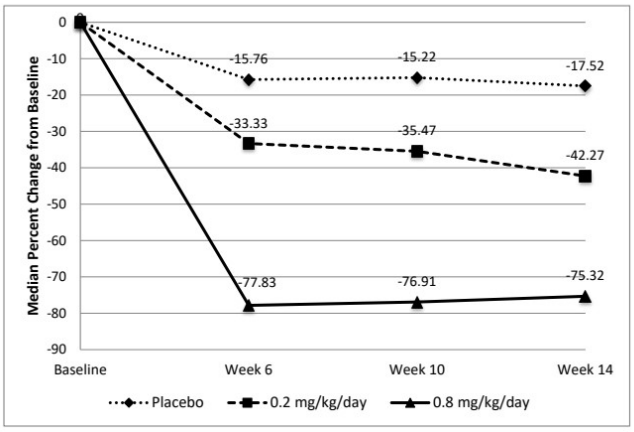
[a] Baseline, M, and T+M period values were log transformed prior to analysis. To avoid taking log of 0, a value of 1 was added to the M, T+M period values before log transformation.

[b] Results are based on an ANCOVA model with treatment group (3 levels) and age group (<6 years, ≥6 years) as factors, log baseline convulsive seizure frequency as a covariate and log convulsive seizure frequency (Titration + Maintenance, or Maintenance) period as response. The P value was obtained from this ANCOVA model.

[c] The LS Mean and A-P difference and CI on the log scale were exponentiated.

[d] This is obtained from the LS Means on the log scale as follows: 100 * [1 - exp (LS mean active –LS mean placebo)].

Figure 2. Median Percent Change in Convulsive Seizure Frequency During T+M



- (M기간 동안 변화) 민감도 분석 결과임. 베이스라인 대비 M 기간 경련성 발작 빈도 변화는 ZX008 0.8mg/kg/day 투여군이 위약 대비 65.4% 낮음. 베이스라인 대비 M 기간 경련성 발작 빈도 변화는 ZX008 0.2mg/kg/day 투여군이 위약 대비 34.2% 낮음.

Table 14.2.1.2
Convulsive seizure frequency per 28 days: Parametric Analysis
mITT Population

	Placebo (N=40)	ZX008 0.2 mg (N=39)	ZX008 0.8 mg (N=40)
M PERIOD ANALYSIS			
Baseline Summary Statistics			
N	39	39	40
Mean (SD)	44.63 (40.616)	45.48 (99.784)	31.35 (30.562)
Median	27.33	17.50	20.67
Min, Max	(3.3, 147.3)	(4.7, 623.5)	(4.8, 124.0)
M Period Summary Statistics			
N	39	39	40
Mean (SD)	37.35 (40.047)	26.22 (36.979)	15.98 (24.806)
Median	22.00	15.21	4.47
Min, Max	(3.3, 187.7)	(0.0, 191.9)	(0.0, 105.5)
M Period: Parametric Model[1]			
Results on log scale			
Least Squares Mean (SE) [1]	2.95 (0.132)	2.53 (0.133)	1.89 (0.130)
95% CI for Least Squares Mean [1]	(2.69,3.21)	(2.27,2.79)	(1.64,2.14)
Difference from Placebo:			
Estimate of A-P (95% CI)[1]		-0.42 (-0.77, -0.07)	-1.06 (-1.41, -0.71)
p-value for comparison with Placebo		0.021	<0.001
Original scale			
Least Squares Mean [3]	19.2	12.6	6.6
Comparison with Placebo:			
Estimate of Ratio(95% CI)[3]		0.66 (0.46, 0.93)	0.35 (0.24, 0.49)
Estimate of % Difference from Placebo (95% CI)[4]		34.24 (6.61, 53.69)	65.44 (51.00, 75.63)

mITT = Modified intent-to-treat population; CI = Confidence Interval; ANCOVA = Analysis of Covariance.
Note:
[1]Baseline, M, and T+M period values were log transformed prior to analysis. To avoid taking log of 0, a value of 1 was added to the M, T+M period values before log transformation.
[2]Results are based on an ANCOVA model with treatment group (three levels) and age group (< 6 years, ≥ 6 years) as factors, log baseline convulsive seizure frequency as a covariate and log convulsive seizure frequency (Titration + Maintenance, or Maintenance) period as response. The p-value is obtained from this ANCOVA model.
[3]The LSMean and A-P difference and CI on the log scale were exponentiated.
[4]This is obtained from the LSMeans on the log scale as follows: 100 x [1 - exp(ls mean active - ls mean placebo)].

- (PP 분석) 민감도 분석 결과임.

Table 22. Per-Protocol Analyses: T+M

T+M Analysis	End-of-Text Table	Estimate of the Difference in Baseline-Adjusted CSF Versus Placebo (95% CI)	
		ZX008 0.2 mg/kg/day	ZX008 0.8 mg/kg/day
Convulsive seizure frequency per 28 days: Parametric Analysis	14.2.1.7	34.8 (8.78, 53.39) p = 0.014	63.1 (47.99, 73.78) p <0.001
Convulsive seizure frequency per 28 days: Nonparametric Analysis	14.2.1.8	-7.4 (-13.90, -0.90) p = 0.028	-19.6 (-26.20, -12.95) p <0.001
Percent change in convulsive seizure frequency per 28 days: Parametric Analysis	14.2.1.9	-19.0 (-38.73, 0.78) p = 0.063	-55.0 (-75.13, -34.89) p <0.001
Percent change in convulsive seizure frequency per 28 days: Nonparametric Analysis	14.2.1.10	-16.6 (-28.32, -4.97) p = 0.006	-37.4 (-49.33, -25.53) p <0.001

Source: Table 14.2.1.7, Table 14.2.1.8, Table 14.2.1.9, Table 14.2.1.10
Abbreviations: CI=confidence interval; T+M=Titration + Maintenance.

- (CSF_B 범주화 변수 분석)

Table 14.2.1.11
% Change in Convulsive seizure frequency per 28 days by baseline convulsive seizure frequency (BCSF) category: Parametric Analysis
mITT Population

	Placebo (N=40)	ZX008 0.2 mg (N=39)	ZX008 0.8 mg (N=40)
T + M PERIOD ANALYSIS			
Baseline Convulsive Seizure Frequency (BCSF)[1] Category			
No. of subjects in analysis with	40	39	40
BCSF <10	8 (20%)	9 (23%)	12 (30%)
BCSF 10-50	17 (43%)	22 (56%)	18 (45%)
BCSF >50	15 (38%)	8 (21%)	10 (25%)
T+M Period: Parametric Model[3]			
Subjects with BCSF < 10			
Least Squares Mean (SE)	1.11 (17.258)	-64.53 (16.317)	-78.79 (14.157)
95% CI for Least Squares Mean	(-32.72,34.93)	(-96.51,-32.55)	(-106.54,-51.05)
Difference with Placebo			
Estimate (Active minus Placebo)		-65.64	-79.90
95% CI for Difference		(-112.00,-19.28)	(-123.45,-36.35)
p-value for comparison with Placebo		0.007	<0.001
Subjects with BCSF 10-50			
Least Squares Mean (SE)	-20.63 (12.122)	-6.74 (11.045)	-73.69 (11.985)
95% CI for Least Squares Mean	(-44.39,3.12)	(-28.39,14.90)	(-97.18,-50.20)
Difference with Placebo			
Estimate (Active minus Placebo)		13.89	-53.05
95% CI for Difference		(-16.98,44.76)	(-85.35,-20.76)
p-value for comparison with Placebo		0.380	0.002
Subjects with BCSF > 50			
Least Squares Mean (SE)	-8.13 (12.800)	-38.48 (17.258)	-18.86 (15.427)
95% CI for Least Squares Mean	(-33.22,16.96)	(-72.30,-4.65)	(-49.10,11.38)
Difference with Placebo			
Estimate (Active minus Placebo)		-30.35	-10.73
95% CI for Difference		(-72.17,11.48)	(-49.77,28.31)
p-value for comparison with Placebo		0.158	0.591

- 반응자 분석
  - (≥50% 감소) 주요 이차 유효성 지표임.

Table 23. Percentage Reduction in Convulsive Seizure Frequency (mITT Population)

	Placebo (N=40)	ZX008 0.2 mg (N=39)	ZX008 0.8 mg (N=40)
T+M Period Distribution of Percentage Change from Baseline in convulsive seizure frequency			
≥50%, n (%)	5 (12.5)	15 (38.5)	27 (67.5)
Odds ratio (95% CI)		4.77 (1.475, 15.450)	14.96 (4.484, 49.915)
P value[a]		0.009	<0.001

Source: Table 14.2.2.1
Abbreviations: CI=confidence interval; mITT=modified intent-to-treat population.
[a] Two separate logistic regression models that include a categorical response variable (achieved 50% percentage point reduction, yes or no) as a function of treatment group (Active or placebo), age group (< 6 years, ≥ 6 years), and baseline convulsive seizure frequency were used.

- (≥25%, ≥75%, 100% 감소) 기타 이차 유효성 지표임.

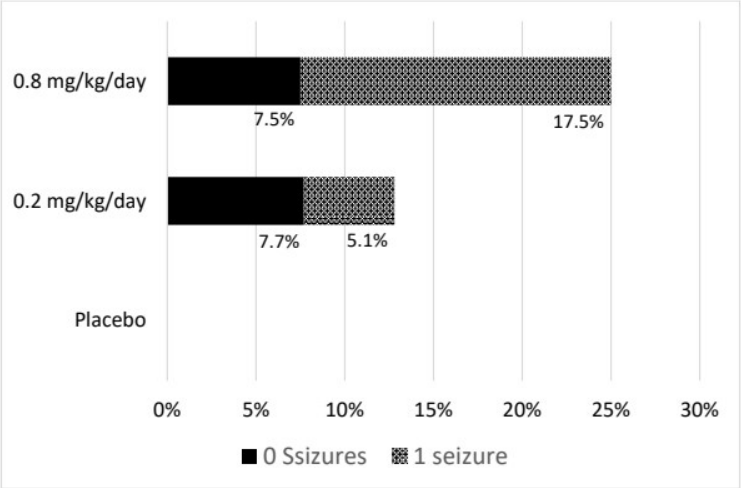
Table 25. Percentage Reduction in Convulsive Seizure Frequency (mITT Population)

	Placebo (N=40)	ZX008 0.2 mg (N=39)	ZX008 0.8 mg (N=40)
T+M Period Distribution of Percentage Change from Baseline in convulsive seizure frequency			
≥ 25% n (%)	14 (35.0%)	26 (66.7%)	36 (90.0%)
Odds ratio (95% CI)		4.114 (1.564, 10.818)	22.298 (5.913, 84.088)
P value[1]		0.004	<0.001
≥ 50% n (%)	5 (12.5%)	15 (38.5%)	27 (67.5%)
Odds ratio (95% CI)		4.773 (1.475, 15.450)	14.960 (4.484, 49.915)
P value[1]		0.009	<0.001
≥ 75% n (%)	1 (2.5%)	9 (23.1%)	20 (50.0%)
Odds ratio (95% CI)		11.973 (1.411, 101.604)	55.125 (5.773, 526.339)
P value[a]		0.023	<0.001
= 100% n (%)	0 (0.0)	3 (7.7)	3 (7.5)

Source: Table 14.2.2.1
Abbreviations: CI=confidence interval; mITT=modified intent-to-treat population.
[a] Two separate logistic regression models that include a categorical response variable (achieved XX% percentage point reduction, yes or no) as a function of treatment group (Active or placebo), age group (<6 years, ≥6 years) and baseline convulsive seizure frequency were used.

- (near convulsive seizure freedom) T+M기간 동안 경련성 발작이 0 또는 1회 보고된 환자 수는 위약군, 0.2mg/kg/day, 0.8mg/kg/day 각각 0명, 5명, 10명임.

Figure 4. Convulsive Seizure Free and Near Convulsive Seizure Free



- 최장 경련성 발작 소실 기간
  - 주요 이차 유효성 지표임.

Table 24. Longest Interval (Days) between Convulsive Seizures (mITT Population)

	Placebo (N=40)	ZX008 0.2 mg (N=39)	ZX008 0.8 mg (N=40)
Median	9.50	15.00	25.00
Mean (SD)	10.65 (5.951)	25.95 (31.711)	32.93 (27.490)
Min	2.0	3.0	2.0
25th percentile	6.00	7.00	7.50
75th percentile	15.00	21.00	51.00
Max	23.0	106.0	97.0
Estimate of Median Treatment Difference		4.50	15.50
95% CI for Treatment Difference[a]		0.00, 9.00	6.00, 25.00
P value[b]		0.035	<0.001

Source: Table 14.2.3.1
Abbreviations: CI=confidence interval; Max=maximum; Min=minimum; mITT=modified intent-to-treat population; SD=standard deviation.
[a] Based on Hodges-Lehmann estimator of treatment difference.
[b] From Wilcoxon rank sum test comparing active with placebo.

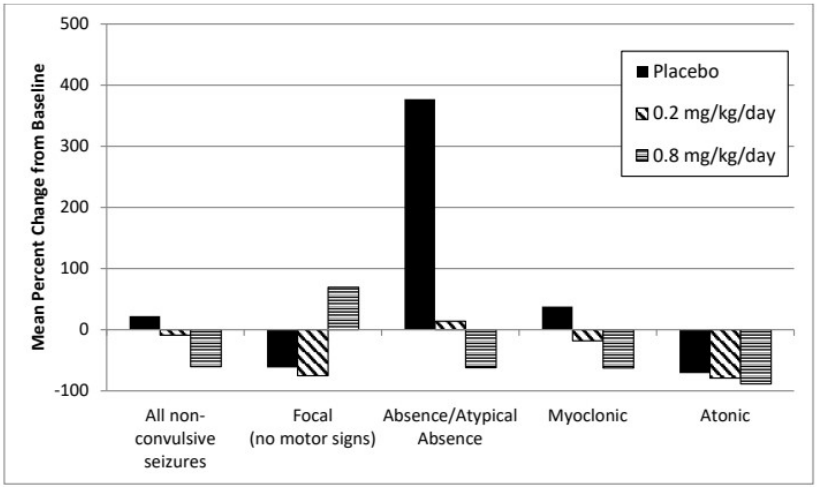
- 기타 이차 유효성 지표
  - 경련성 발작 소실 일수

Table 14.2.4.1
Number of convulsive seizure free days per 28 days: Parametric Analysis
mITT population

	Placebo (N=40)	ZX008 0.2 mg (N=39)	ZX008 0.8 mg (N=40)
Baseline Summary Statistics			
N	40	39	40
Mean (SD)	13.33 (7.720)	16.43 (6.673)	15.21 (7.645)
Median	13.33	18.67	17.59
Min, Max	0.0, 24.7	0.0, 24.7	0.0, 24.0
T+M Period Summary Statistics			
N	40	39	40
Mean (SD)	15.15 (7.177)	18.75 (7.754)	20.79 (8.460)
Median	15.14	20.86	24.43
Min, Max	1.1, 25.6	2.2, 28.0	1.0, 28.0
T+M Period: Parametric Model Summary[1]			
Results on log scale[1]			
Least Squares Mean (SE) [1]	2.72 (0.069)	2.78 (0.071)	2.96 (0.069)
95% CI for Least Squares Mean [1]	(2.58,2.85)	(2.64,2.92)	(2.82,3.09)
Difference from Placebo:			
Estimate of A-P (95% CI)[1]		0.06 (-0.13,0.25)	0.24 (0.06,0.42)
p-value for comparison with Placebo[2]		0.525	0.012
Original scale			
Least Squares Mean [3]	15.1	16.1	19.2
Comparison with Placebo:			
Estimate of Ratio(95% CI)[3]		1.06 (0.88,1.28)	1.27 (1.06,1.53)
Estimate of % Difference from Placebo (95% CI)[4]		-6.25 (-28.03,11.83)	-26.96 (-52.56,-5.66)

- 비 경련성 발작 빈도

Figure 5. Percent Change from Baseline in Nonconvulsive Seizure Frequency per 28 days – Nonparametric Analysis



- 모든 발작 빈도

Table 14.2.6.2
Change from baseline in convulsive + non-convulsive seizure frequency: Nonparametric Analysis
mITT Population

	Placebo (N=40)	ZX008 0.2 mg (N=39)	ZX008 0.8 mg (N=40)
Total seizure frequency (All types)			
Baseline			
N	40	39	40
Mean (SD)	79.60 (86.060)	159.12 (389.435)	229.79 (608.661)
Median	53.18	33.60	45.00
Min, Max	(6.0, 323.3)	(4.7, 2126.0)	(4.8, 3338.0)
T+M			
N	40	39	40
Mean (SD)	109.98 (336.803)	81.00 (189.890)	92.14 (236.552)
Median	43.61	20.21	12.64
Min, Max	(3.3, 2158.1)	(0.0, 1154.2)	(0.0, 1268.7)
Change from Baseline			
N	40	39	40
Mean (SD)	30.38 (298.348)	-78.11 (323.760)	-137.65 (401.117)
Median	-4.45	-7.40	-22.95
Min, Max	(-198.4, 1850.1)	(-1955.1, 187.1)	(-2069.3, 44.5)
p-value for comparison with placebo[1]		0.020	<0.001
% Change from Baseline			
N	40	39	40
Mean (SD)	18.64 (136.065)	-25.47 (77.062)	-61.12 (34.022)
Median	-16.17	-41.07	-68.30
Min, Max	(-77.6, 600.7)	(-100.0, 292.4)	(-100.0, 35.6)

mITT = Modified Intent-to-treat; CI = Confidence Interval; ANCOVA = Analysis of Covariance.
SD = Standard Deviation.
[1]Baseline and T+M period values for Convulsive+Non-convulsive seizure frequency per 28 days were rank transformed prior to analysis. Results are based on a nonparametric ANCOVA model with treatment group (three levels) and age group (< 6 years, ≥ 6 years) as factors, rank of change from baseline Convulsive+Non-convulsive seizure frequency as a covariate, and rank of Convulsive+Non-convulsive seizure frequency during treatment(Titration + Maintenance) period as response.

- SE 발생

Table 14.2.9.1
Number of episodes of status epilepticus (SE)
mITT Population

	Placebo (N=40)	ZX008 0.2 mg (N=39)	ZX008 0.8 mg (N=40)	Total (N=119)
Patients with at Least One episode of status epilepticus reported as AE[1]	3 (7.5%)	1 (2.6%)	3 (7.5%)	7 (5.9%)
Number of seizures reported greater than 10 min[2]				
No. of subjects	11	11	12	34
Mean per subject	9.3	7.8	21.8	15.0
Std. Error	3.82	3.51	14.56	5.47
Median	5.0	2.0	5.5	4.0
Min	1	1	1	1
Max	43	39	168	168
SE as an AE, plus seizures >10 min				
No. (%) of Subjects with at least one event	11 (27.5%)	11 (28.2%)	14 (35.0%)	36 (30.3%)
Age group <6 years	6 (54.5%)	4 (44.4%)	5 (45.5%)	
95% Exact CI	(23.4%,83.3%)	(13.7%,78.8%)	(16.7%,76.6%)	
Age group >=6 years	5 (17.2%)	7 (23.3%)	9 (31.0%)	
95% Exact CI	(5.8%,35.8%)	(9.9%,42.3%)	(15.3%,50.8%)	
p-value*		0.837	0.461	

mITT = Modified Intent-to-treat.
* Note: This p-value compares the proportion of subjects with at least one SE as an AE or a seizure >10 minutes, between placebo and active treatment groups. Results are based on Cochran-Mantel-Haenszel test stratified by age group.
[1]Any AE with Status Epilepticus or presumed Epilepticus.
[2]This includes all single seizures >10 minutes in duration as recorded in the subject's seizure diary. For each subject, the number of episodes is calculated; then the number per subject for each treatment group is obtained by summing across subjects in each group and dividing by number of subjects in that treatment group who had single seizures > 10 min.

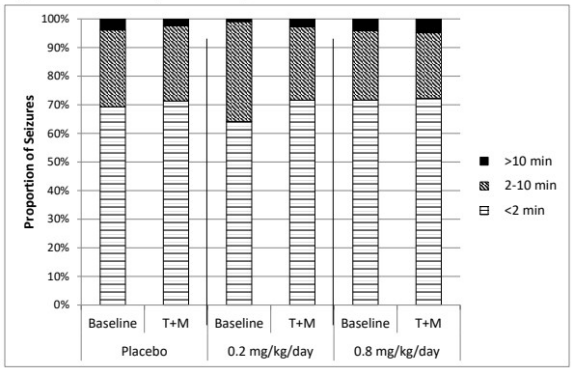
- 발작 지속 시간

: <2분, 2-10분, >10분 지속되는 발작의 빈도는 변화가 없음

Table 14.2.9.2
Duration of Seizures - Distribution
mITT Population

	Placebo (N=40)	ZX008 0.2 mg (N=39)	ZX008 0.8 mg (N=40)
Baseline Period			
Probability of seizures*			
<2 min	69.28	64.13	71.61
2-10 min	26.86	34.95	24.22
>10 min	3.86	0.93	4.17
Titration + Maintenance Period			
Number (%) subjects with at least one seizure	40 (100.0%)	37 (94.9%)	39 (97.5%)
Probability of seizures*			
<2 min	71.31	71.59	72.27
2-10 min	26.31	25.61	22.91
>10 min	2.38	2.79	4.82

Figure 6. Probability of Seizures by Duration



- CGI-I

Figure 7. CGI-I Rating by Parent/Caregiver

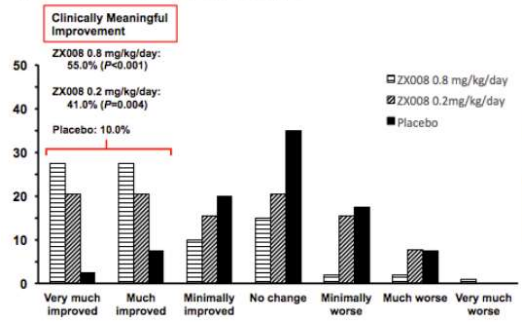
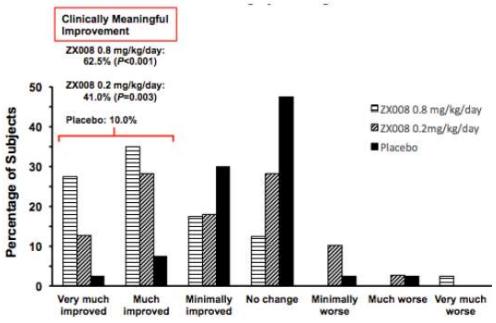


Figure 8. CGI-I Rating by Investigator



[ZX008 Study 3] 드라벳 증후군 어린이와 청년에서 부가 요법으로서 ZX008(펜플루라민 염산염) 경구 액제 두 가지 고정 용량의 다기관, 무작위 배정, 이중 맹검, 평행군, 위약 대조 시험

1) 개요

- 시험기간: 2017.02.02. - 2020.07.29.

-베이스라인(6주)+치료기간(14주)+시험 종료 2주 후 방문

2) 연구 결과

(1) 노출도 및 환자 참여상태

- 환자 참여 상태
  - 총 143명이 각 치료군에 1:1:1 무작위 배정되었으며, 이 중 134명(93.7%)이 시험을 완료함.

Table 14: Study Populations

	Placebo	ZX008 0.2 mg/kg/day	ZX008 0.8 mg/kg/day	Total
Enrolled Population [a]				169
Randomized Population [b]				
All subjects	48	46	49	143
Japan only	5	2	6	13
Non-Japan	43	44	43	130
mITT Population [c]				
All subjects	48	46	48	142
Japan only	5	2	6	13
Non-Japan	43	44	42	129
PP Population [d]				
All subjects	46	41	43	130
Japan only	4	2	4	10
Non-Japan	42	39	39	120
Safety Population [e]				
All subjects	48	46	48	142
Japan only	5	2	6	13
Non-Japan	43	44	42	129

Source: Table 14.1.1.3
mITT = modified Intent-to-Treat; PP = Per Protocol
[a] All subjects who gave informed consent/assent.
[b] All subjects randomized to receive study treatment.
[c] All randomized subjects who received at least 1 dose of ZX008 or placebo and for whom at least 1 week of diary data were available.
[d] All randomized subjects who received at least 1 dose of ZX008 or placebo, completed at least 4 weeks of Maintenance, and had no major protocol violations that would have a significant impact on clinical outcome.
[e] All randomized subjects who received at least 1 dose of ZX008 or placebo.

Table 11: Subject Disposition (All Enrolled Subjects)

	Placebo	ZX008 0.2 mg/kg/day	ZX008 0.8 mg/kg/day	Total
Enrolled				169
Screen failures[a]				26 (15.4%)
Reasons for screen failures, n (%)				
Cardiovascular or cardiopulmonary abnormality				5 (19.2%)
No stable baseline with > 6 convulsive seizures				8 (30.8%)
Not compliant with Diary completion during Baseline				2 (7.7%)
Failure to meet Randomization Criteria				13 (50.0%)
Randomized subjects	48	46	49	143
Study completers[b], n (%)	43 (89.6%)	45 (97.8%)	46 (93.9%)	134 (93.7%)
Subjects randomized and discontinued study early by period, n (%)				
Randomized but not treated	0	0	1 (2.0%)	1 (0.7%)
Double-blind treatment period	5 (10.4%)	1 (2.2%)	2 (4.1%)	8 (5.6%)
Maintenance Period	5 (10.4%)	1 (2.2%)	2 (4.1%)	8 (5.6%)
Reasons for early study discontinuation among randomized subjects:				
Adverse event	1 (2.1%)	0	2 (4.1%)	3 (2.1%)
Death	1 (2.1%)	0	0	1 (0.7%)
Lack of efficacy	1 (2.1%)	0	0	1 (0.7%)
Other	2 (4.2%)	0	0	2 (1.4%)
Withdrawal by subject	0	1 (2.2%)	1 (2.0%)	2 (1.4%)
Study subjects continuing to the open-label study	45 (93.8%)	43 (93.5%)	46 (93.9%)	134 (93.7%)

Source: Table 14.1.1.1
[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] Any subject who completed Maintenance of 12 weeks and discontinued during Taper/Transition was considered to have completed the study.

- 노출도
  - (복약 순응도) 프로토콜 상 V13(113일)까지 연구 기간임. OLE 등록까지 지연으로 인해 실제 복용 일수가 113일보다 긴 환자들이 존재함.
  - (노출도) 이중 맹검기간동안 노출은 증량기+유지기+감량/이행기동안 치료 일수로 16주(112일)임. 17명이 공개연장연구로 넘어가기 위한 ECHO 결과 대기로 인해 120일보다 긴 일수를 기록함.

Table 22: Treatment Compliance in T+M (Safety Population)

Compliance with Study Drug Intake, n (%)	Placebo (N = 48)	ZX008 0.2 mg/kg/day (N = 46)	ZX008 0.8 mg/kg/day (N = 48)
Overall: T+M			
n	48	46	48
Mean	98.28	96.79	94.83
SD	5.467	8.418	15.632
Median	99.50	99.50	99.50
Min	63.8	58.1	21.4
Max	102.0	100.5	100.8
As a Percentage of Assigned Dose			
< 80%	1 (2.1%)	4 (8.7%)	3 (6.3%)
80-< 90%	1 (2.1%)	0	1 (2.1%)
90-< 100%	27 (56.3%)	24 (52.2%)	27 (56.3%)
100-< 110%	19 (39.6%)	18 (39.1%)	17 (35.4%)

Source: Table 14.1.5.2. T+M = combined Titration+Maintenance Periods
Note: Percentages are calculated based on the number of subjects in the Safety Population with nonmissing data.

Table 43: Duration (Days) of Treatment Exposure (Safety Population)

	Placebo (N = 48)	ZX008 0.2 mg/kg/day (N = 46)	ZX008 0.8 mg/kg/day (N = 48)
Time on Treatment (days)			
N	48	46	48
Mean	109.3	112.7	109.5
SD	14.63	12.50	19.29
Min	61	42	18
Q1 (lower quartile, 25th percentile)	110.0	111.0	111.0
Q2 (median, 50th percentile)	112.0	112.5	113.0
Q3 (upper quartile, 75th percentile)	115.5	117.0	117.5
Max	131	138	131

Source: Table 14.1.5.1
Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation
Note: Time on treatment (in days) was calculated per subject as the number of days with study drug intake during the trial (Titration, Maintenance, and Taper/Transition).

(2) 인구통계학적 특성 및 기저 특성

- 인구통계학적 특성

Table 14.1.2.2
Demographic and Baseline Characteristics
mITT Population

	Placebo (N=48)	ZX008 0.2 mg/kg/day (N=46)	ZX008 0.8 mg/kg/day (N=48)	Total (N=142)
Age (years)				
n	48	46	48	142
Mean	9.0	9.6	9.4	9.3
SD	4.29	4.42	5.33	4.68
Median	8.0	10.0	9.0	9.0
Min	2	2	2	2
Max	17	18	18	18
Age Group, n (%)				
<6 Years	11 (22.9%)	12 (26.1%)	13 (27.1%)	36 (25.4%)
>=6 Years	37 (77.1%)	34 (73.9%)	35 (72.9%)	106 (74.6%)
Sex				
Male	27 (56.3%)	24 (52.2%)	22 (45.8%)	73 (51.4%)
Female	21 (43.8%)	22 (47.8%)	26 (54.2%)	69 (48.6%)
Race				
White	36 (75.0%)	37 (80.4%)	33 (68.8%)	106 (74.6%)
Black or African American	0	1 (2.2%)	1 (2.1%)	2 (1.4%)
Asian	7 (14.6%)	5 (10.9%)	8 (16.7%)	20 (14.1%)
American Indian or Alaska Native	0	0	0	0
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0	0
Other	4 (8.3%)	2 (4.3%)	3 (6.3%)	9 (6.3%)
Not Reported [*]	1 (2.1%)	0	1 (2.1%)	2 (1.4%)
Unknown [*]	0	1 (2.2%)	2 (4.2%)	3 (2.1%)

Ethnic Group				
Hispanic or Latino	9 (18.8%)	5 (10.9%)	7 (14.6%)	21 (14.8%)
Not Hispanic or Latino	36 (75.0%)	38 (82.6%)	38 (79.2%)	112 (78.9%)
Not Reported [*]	3 (6.3%)	3 (6.5%)	1 (2.1%)	7 (4.9%)
Unknown [*]	0	0	2 (4.2%)	2 (1.4%)
Region/Country				
North America	18 (37.5%)	18 (39.1%)	19 (39.6%)	55 (38.7%)
Canada	2 (4.2%)	2 (4.3%)	1 (2.1%)	5 (3.5%)
United States	16 (33.3%)	16 (34.8%)	18 (37.5%)	50 (35.2%)
ROW	30 (62.5%)	28 (60.9%)	29 (60.4%)	87 (61.3%)
Australia	3 (6.3%)	5 (10.9%)	2 (4.2%)	10 (7.0%)
Belgium	0	1 (2.2%)	1 (2.1%)	2 (1.4%)
Denmark	1 (2.1%)	2 (4.3%)	0	3 (2.1%)
France	0	0	1 (2.1%)	1 (0.7%)
Germany	3 (6.3%)	10 (21.7%)	2 (4.2%)	15 (10.6%)
Italy	11 (22.9%)	5 (10.9%)	12 (25.0%)	28 (19.7%)
Japan	5 (10.4%)	2 (4.3%)	6 (12.5%)	13 (9.2%)
Spain	4 (8.3%)	2 (4.3%)	3 (6.3%)	9 (6.3%)
United Kingdom	3 (6.3%)	1 (2.2%)	2 (4.2%)	6 (4.2%)
Baseline Height (m)				
n	48	46	48	142
Mean	1.29	1.34	1.30	1.31
SD	0.218	0.241	0.250	0.235
Median	1.26	1.33	1.29	1.29
Min	0.9	0.8	0.8	0.8
Max	1.8	1.8	1.8	1.8
Baseline Weight (kg)				
n	48	46	48	142
Mean	33.9	34.4	31.8	33.4
SD	15.31	18.71	16.19	16.69
Median	31.8	29.2	26.2	28.3
Min	13	13	12	12
Max	70	104	74	104
Baseline BMI (kg/m²)				
n	48	46	48	142
Mean	19.53	18.28	17.70	18.51
SD	4.270	4.502	3.644	4.192
Median	18.29	16.89	16.90	17.31
Min	13.4	12.4	12.9	12.4
Max	31.9	35.8	33.0	35.8

* Not reported, or missing: Privacy laws in some locations preclude disclosure of certain personal information
BMI = Body Mass Index, where BMI = weight (kg) / height² (m²).
mITT = Modified intent-to-treat; ROW = Rest of World; SD = Standard Deviation; Min = Minimum; Max = Maximum.
Note: Percentages are calculated based on the number of subjects with non-missing data in the mITT population.

- 기저 발작 빈도
  - 경련성 발작은 hemiclonic, focal with clear observable motor signs, generalized tonic clonic, secondarily generalized tonic clonic, tonic, clonic, tonic/atonic을 포함함.

Table 14.2.6.2
Change from Baseline in Convulsive + Non-convulsive Seizure Frequency: Nonparametric Analysis
mITT Population

	Placebo (N=48)	ZX008 0.2 mg/kg/day (N=46)	ZX008 0.8 mg/kg/day (N=48)
Convulsive + Non-convulsive seizure frequency (All types)			
Baseline			
n	48	46	48
Mean (SD)	86.85 (205.278)	84.19 (222.977)	207.41 (695.334)
Median	24.67	25.00	31.67
Min, Max	4.7, 1197.3	4.0, 1466.7	4.7, 4095.3

Table 14.2.1.1.1
Convulsive Seizure Frequency per 28 Days: Summary Statistics
mITT Population

	Placebo (N=48)			ZX008 0.2 mg/kg/day (N=46)			ZX008 0.8 mg/kg/day (N=48)		
Period	Value	Change from Baseline	% Change from Baseline	Value	Change from Baseline	% Change from Baseline	Value	Change from Baseline	% Change from Baseline
Baseline									
n	48			46			48		
Mean	24.51			67.68			96.36		
SD	35.635			221.224			388.572		
Median	12.67			18.00			13.00		
Min	4.0			4.0			2.7		
Max	229.3			1464.0			2700.7		

Table 14.2.6.1
Change from Baseline in Non-convulsive Seizure Frequency: Nonparametric Analysis
mITT Population

	Placebo (N=48)	ZX008 0.2 mg/kg/day (N=46)	ZX008 0.8 mg/kg/day (N=48)
Non-convulsive seizure frequency (All types)*			
Baseline			
n	26	25	30
Mean (SD)	115.07 (267.908)	30.39 (57.536)	177.68 (704.154)
Median	15.18	4.00	10.67
Min, Max	0.7, 1178.0	0.7, 207.3	0.7, 3878.0

- 병용하는 항 뇌전증 약물

  - (개수)

Table 20: Number of Concomitant Antiepileptic Drugs Per Subject (Safety Population)

	Placebo (N = 48)	ZX008 0.2 mg/kg/day (N = 46)	ZX008 0.8 mg/kg/day (N = 48)	Total (N = 142)
Number of Concomitant AED Drugs				
1	7 (14.6%)	8 (17.4%)	8 (16.7%)	23 (16.2%)
2	19 (39.6%)	19 (41.3%)	16 (33.3%)	54 (38.0%)
3	13 (27.1%)	12 (26.1%)	17 (35.4%)	42 (29.6%)
4	9 (18.8%)	6 (13.0%)	5 (10.4%)	20 (14.1%)
5	0	0	2 (4.2%)	2 (1.4%)
6	0	1 (2.2%)	0	1 (0.7%)

  - (종류) 치료군 간 ≥10% 차이가 나는 AED(위약군, 0.2mg/kg/day, 0.8mg/kgday)는 clobazam, perampanel, valproate sodium임.

- 병력

  - 가장 흔히 보고된 SOC(>25%): nervous system disorders (33.1%); gastrointestinal disorders (27.5%)
  - infections and infestations, General disorders and administration site conditions, Metabolism and nutrition disorders는 위약군에서 ZX008 그룹보다 낮게 보고됨.

(3) 유효성

- 공식 통계적 검정

Table 23: Summary of Statistical Results: Primary and Key Secondary Efficacy Endpoints (mITT Population)

Step	Comparison	Analysis	Table Reference	P-value	Decision at Step: Pass Gate?
Change from BL in MCSF during T+M	ZX008 0.8 mg/kg/day vs placebo	Parametric analysis of covariance	14.2.1.2	< 0.0001	Yes
Percentage of subjects who achieved a ≥ 50% reduction from BL in MCSF during T+M	ZX008 0.8 mg/kg/day vs placebo	Logistic regression	14.2.2.1	0.0001	Yes
Longest interval between convulsive seizures during T+M	ZX008 0.8 mg/kg/day vs placebo	Wilcoxon rank sum test	14.2.3.1	< 0.0001	Yes
Change from BL in MCSF during T+M	ZX008 0.2 mg/kg/day vs placebo	Parametric analysis of covariance	14.2.1.2	< 0.0001	Yes
Percentage of subjects who achieved a ≥ 50% reduction from BL in MCSF	ZX008 0.2 mg/kg/day vs placebo	Logistic regression	14.2.2.1	< 0.0001	Yes
Longest interval between convulsive seizures during T+M	ZX008 0.2 mg/kg/day vs placebo	Wilcoxon rank sum test	14.2.3.1	0.0002	

BL = Baseline Period; MCSF=mean convulsive seizure frequency; mITT = modified Intent-to-Treat; T+M = combined Titration+Maintenance Periods

- MCSF 변화

-(T+M기간 변화)

0.8mg/kg/day vs 위약

일차 유효성 지표임. 베이스라인 대비 T+M 기간 경련성 발작 빈도 변화는 ZX008 0.8mg/kg/day 투여군이 위약

대비 64.8% 낮음.

0.2mg/kg/day vs 위약

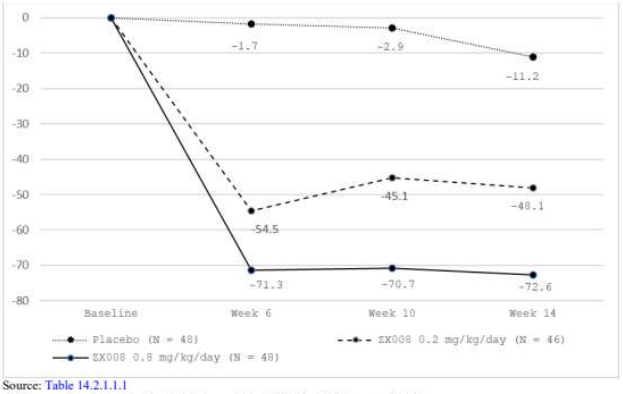
주요 이차 유효성 지표임. 베이스라인 대비 T+M 기간 경련성 발작 빈도 변화는 ZX008 0.2mg/kg/day 투여군이 위약 대비 49.9% 낮음.

Table 25: Convulsive Seizure Frequency: T+M - Parametric Analysis (mITT Population)

	Placebo (N = 48)	ZX008 0.2 mg/kg/day (N = 46)	ZX008 0.8 mg/kg/day (N = 48)
Baseline summary statistics			
Mean (SD)	24.51 (35.635)	67.68 (221.224)	96.36 (388.572)
Median	12.67	18.00	13.00
Min, Max	4.0, 229.3	4.0, 1464.0	2.7, 2700.7
T+M summary statistics			
Mean (SD)	26.06 (34.372)	61.78 (294.658)	92.81 (503.273)
Median	11.96	6.62	3.10
Min, Max	0.9, 137.8	0.5, 1990.0	0.0, 3498.6
T+M parametric model[a]			
LS mean[c]	18.3	9.2	6.4
Comparison with placebo			
Estimate of ratio (95% CI)[c]		0.50 (0.37, 0.69)	0.35 (0.26, 0.48)
Estimate of % difference from placebo (95% CI)[d]		49.88 (31.31, 63.43)	64.75 (51.85, 74.19)
p-value for comparison with placebo[b]		< 0.0001	< 0.0001

Source: Table 14.2.1.2
A–P = active group minus placebo group; ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; LS = least squares; mITT = modified Intent-to-Treat; T+M= combined Titration+Maintenance Periods.
[a] Baseline and T+M values were log transformed prior to analysis. To avoid taking log of 0, a value of 1 was added to the T+M values before log transformation.
[b] Based on an ANCOVA model with treatment group (3 levels) and age group (< 6 years, ≥ 6 years) as factors, log baseline convulsive seizure frequency as a covariate and log T+M convulsive seizure frequency as response. The p-value was obtained from this ANCOVA model.
[c] The LS mean and A-P difference and CI on the log scale were exponentiated.
[d] Obtained from the LS means on the log scale as follows: 100 * [1 - exp (LS mean active –LS mean placebo)].

Figure 2: Median Percentage Change in Convulsive Seizure Frequency During T+M (mITT Population)



Source: Table 14.2.1.1.1
mITT = modified Intent-to-Treat; T+M = combined Titration+Maintenance Periods

pre DCR 분석

민감도 분석 결과임. 베이스라인 대비 T+M 기간 경련성 발작 빈도 변화는 ZX008 0.2mg/kg/day, 0.8mg/kg/day 투여군은 각각 위약 대비 45.7%, 56.6% 낮음.

Table 28: Convulsive Seizure Frequency Per 28 Days: T+M - Parametric Analysis (Pre-DCR Sensitivity Analysis) (mITT Population)

	Placebo (N = 48)	ZX008 0.2 mg/kg/day (N = 46)	ZX008 0.8 mg/kg/day (N = 48)
Baseline summary statistics			
Mean (SD)	23.50 (35.811)	65.59 (221.680)	30.71 (54.506)
Median	12.67	14.85	8.00
Min, Max	0.0, 229.3	0.0, 1464.0	0.0, 265.3
T+M summary statistics			
Mean (SD)	25.79 (34.176)	61.15 (294.716)	74.58 (385.370)
Median	12.30	6.36	2.57
Min, Max	0.0, 137.5	0.5, 1989.7	0.0, 2678.3
T+M parametric model			
LS mean	18.0	9.8	7.8
Comparison with placebo			
Estimate of ratio (95% CI)		0.54 (0.35, 0.85)	0.43 (0.28, 0.68)
Estimate of % difference from placebo (95% CI)		45.72 (15.35, 65.19)	56.62 (32.36, 72.18)
p-value for comparison with placebo		0.0080	0.0003

Source: Table 14.2.1.2.1.1
DCR = Data Change Request; mITT = Modified intent-to-treat Population; CI = Confidence Interval; ANCOVA = Analysis of Covariance. T + M = Titration plus Maintenance; SD = Standard deviation; Min = Minimum; Max = Maximum
Note: This sensitivity analysis summary excludes all seizure records that were initially entered via a DCR. Seizure records that were amended via a DCR are included using the original values prior to the DCR.
Baseline, M and T+M period values were log transformed prior to analysis. To avoid taking log of 0, a value of 1 was added to the T+M period value before log transformation.
Results are based on an ANCOVA model with treatment group (three levels) and age group (< 6 years, > 6 years) as factors, log baseline convulsive seizure frequency as a covariate and log convulsive seizure frequency (Titration + Maintenance period, or Maintenance) as response. The p-value was obtained from this ANCOVA model.
The LS Mean and A-P difference and CI on the log scale were exponentiated.

- (M기간 동안 변화) 민감도 분석 결과임. 베이스라인 대비 M 기간 경련성 발작 빈도 변화는 ZX008 0.8mg/kg/day 투여군이 위약 대비 65.7% 낮음. 베이스라인 대비 M 기간 경련성 발작 빈도 변화는 ZX008 0.2mg/kg/day 투여군이 위약 대비 49.3% 낮음.

Table 14.2.1.2
Convulsive Seizure Frequency per 28 Days: Parametric Analysis
mITT Population

	Placebo (N=48)	ZX008 0.2 mg/kg/day (N=46)	ZX008 0.8 mg/kg/day (N=48)
M PERIOD ANALYSIS			
Baseline Summary Statistics			
n	48	46	48
Mean (SD)	24.51 (35.635)	67.68 (221.224)	96.36 (388.572)
Median	12.67	18.00	13.00
Min, Max	4.0, 229.3	4.0, 1464.0	2.7, 2700.7
M Period Summary Statistics			
n	48	46	48
Mean (SD)	26.22 (35.431)	62.15 (296.735)	96.38 (525.243)
Median	10.64	7.57	3.18
Min, Max	1.0, 139.0	0.0, 2006.8	0.0, 3651.7
M Period: Parametric Model Summary[1]			
Results on log scale[1]			
Least Squares Mean (SE) [1]	2.86 (0.139)	2.18 (0.141)	1.79 (0.137)
95% CI for Least Squares Mean [1]	(2.58,3.13)	(1.90,2.45)	(1.52,2.05)
Difference from Placebo:			
Estimate of Active minus Placebo (95% CI)[1]		-0.68 (-1.05, -0.31)	-1.07 (-1.44, -0.71)
p-value for comparison with Placebo[2]		0.0004	<0.0001
Original scale			
Least Squares Mean [3]	17.4	8.8	6.0
Comparison with Placebo:			
Estimate of Ratio(95% CI)[3]		0.51 (0.35, 0.73)	0.34 (0.24, 0.49)
Estimate of % Difference from Placebo (95% CI)[4]		49.31 (26.75, 64.92)	65.74 (50.68, 76.20)

mITT = Modified intent-to-treat; CI = Confidence Interval; ANCOVA = Analysis of Covariance; SE = Standard Error; SD = Standard deviation; Min = Minimum; Max = Maximum; M = Maintenance; T+M = Titration plus Maintenance.
[1] Baseline, M, and T+M period values were log transformed prior to analysis. To avoid taking log of 0, a value of 1 was added to the M and T+M period values before log transformation.
[2] Results are based on an ANCOVA model with treatment group (three levels) and age group (< 6 years, >=6 years) as factors, log baseline convulsive seizure frequency as a covariate and log convulsive seizure frequency (Titration + Maintenance, or Maintenance) period as response. The p-value is obtained from this ANCOVA model.
[3] The LSMean and A-P difference and CI on the log scale were exponentiated.
[4] This is obtained from the LSMeans on the log scale as follows: 100 x [1 - exp(ls mean active - ls mean placebo)].

Program: t-14-02-01-02.sas Output: Table-14-2-1-2.rtf Data Source: Listing 16.2.6.1, 16.2.6.4 Date: 22APR2021 13:06

- (CSF_B 범주화 변수 분석)

Table 14.2.1.11
Convulsive Seizure Frequency per 28 Days by Baseline Convulsive Seizure Frequency Category: Nonarametric Analysis
mITT Population

	Placebo (N=48)	ZX008 0.2 mg/kg/day (N=46)	ZX008 0.8 mg/kg/day (N=48)
T + M PERIOD ANALYSIS			
Baseline Convulsive Seizure Frequency (BCSF)[1] Category			
No. of subjects in analysis with	48	46	48
BCSF <10	17 (35.4%)	16 (34.8%)	18 (37.5%)
BCSF 10-50	26 (54.2%)	22 (47.8%)	19 (39.6%)
BCSF >50	5 (10.4%)	8 (17.4%)	11 (22.9%)

T+M Period: Nonparametric Model[3]			
Subjects with BCSF <10 Rank Statistics			
Least Squares Mean (SE)	94.8 (8.59)	73.0 (8.82)	36.5 (8.09)
95% CI for Least Squares Mean	(77.94,111.62)	(55.72,90.28)	(20.66,52.35)
Difference with Placebo			
Estimate (Active minus Placebo)		-21.78	-58.27
95% CI for Difference		(-44.76, 1.20)	(-80.69, -35.85)
p-value for comparison with Placebo		0.0654	<0.0001
Subjects with BCSF 10-50 Rank Statistics			
Least Squares Mean (SE)	102.9 (6.69)	70.3 (7.52)	40.9 (8.09)
95% CI for Least Squares Mean	(89.80,116.02)	(55.57,85.03)	(25.09,56.78)
Difference with Placebo			
Estimate (Active minus Placebo)		-32.61	-61.97
95% CI for Difference		(-51.85, -13.36)	(-82.05, -41.89)
p-value for comparison with Placebo		0.0012	<0.0001
Subjects with BCSF >50 Rank Statistics			
Least Squares Mean (SE)	118.3 (15.46)	50.5 (12.03)	74.0 (10.15)
95% CI for Least Squares Mean	(88.03,148.62)	(26.88,74.04)	(54.13,93.93)
Difference with Placebo			
Estimate (Active minus Placebo)		-67.87	-44.30
95% CI for Difference		(-106.86, -28.87)	(-80.43, -8.17)
p-value for comparison with Placebo		0.0009	0.0176

- (실제 투여 용량 대비 MCSF 변화) 민감도 분석 결과임. 1일 총 투여량에 관계없이 0.8mg/kg/day 군에서 가장 일관되게 반응함.

Figure 3: Scatterplot of Percentage Change in Convulsive Seizure Frequency per 28 Days versus Actual Dose Administered during Double-Blind Treatment – mITT Population

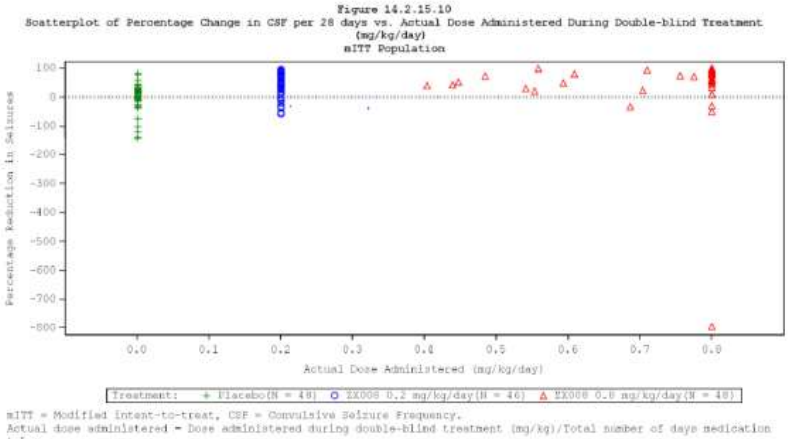
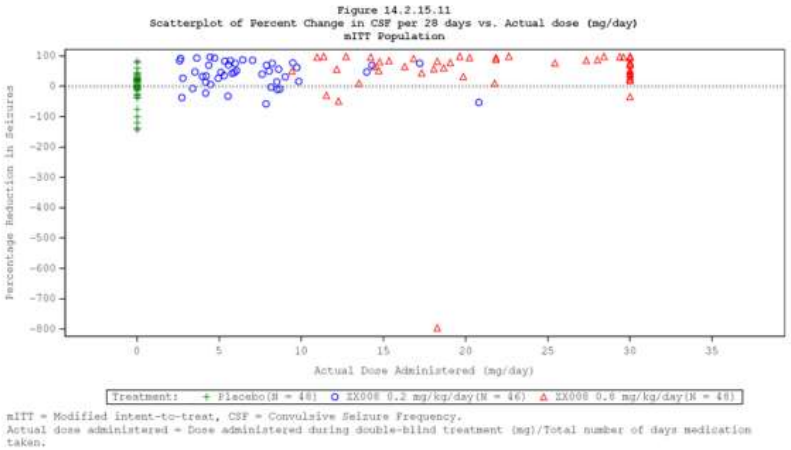


Figure 4: Scatterplot of Percent Change in Convulsive Seizure Frequency per 28 Days versus Actual Dose – mITT Population



- (하위 분석) 발프로산을 병용하지 않은 환자, SCN1A 변이 음성인 환자를 제외하고 위약 대비 통계적으로 유의한 T+M기간 MCSF 감소를 보임.

Table 29: Convulsive Seizure Frequency per 28 Days for Subgroups: Parametric Analysis Model Estimates – T+M Period

	Placebo (N = 48)	**ZX008 0.2 mg/kg/day (N = 46)**	**ZX008 0.8 mg/kg/day (N = 48)**
Study Subjects in 1501	**n = 18**	**n = 18**	**n = 19**
LS Mean	29.2	14.0	10.5
% Difference from Placebo (95% CI)		52.29 (25.34, 69.51)	63.97 (43.85, 76.88)
p-value		0.0021	<0.0001
Study Subjects in 1502	**n = 30**	**n = 28**	**n = 29**
LS Mean	13.3	6.8	4.5
% Difference from Placebo (95% CI)		48.92 (22.03, 66.53)	65.87 (48.12, 77.55)
p-value		0.0025	<0.0001
Age < 6 years	**n = 11**	**n = 12**	**n = 13**
LS Mean	3.38 (0.287)	2.38 (0.274)	2.41 (0.258)
Difference for Placebo		-1.00, (-1.80, -0.21)	-0.97 (-1.73, -0.21)
p-value		0.0192	0.0174
Age ≥ 6 years	**n = 37**	**n = 34**	**n = 35**
LS Mean	2.79 (0.118)	2.17 (0.123)	1.71 (0.122)
Difference for Placebo		-0.61 (-0.95, -0.28)	-1.08 (-1.41, -0.75)
p-value		0.0005	<0.0001
Sex: Male	**n = 27**	**n = 24**	**n = 22**
LS Mean	2.89 (0.125)	2.07 (0.140)	2.03 (0.140)
Difference for Placebo		-0.82 (-1.17, -0.46)	-0.86 (-1.22, -0.50)
p-value		<0.0001	<0.0001
Sex: Female	**n = 21**	**n = 22**	**n = 26**
LS Mean	2.94 (0.229)	2.34 (0.197)	1.68 (0.193)
95% CI for LS Mean	(2.49, 3.39)	(1.96, 2.73)	(1.30, 2.05)
Difference for Placebo		-0.59 (-1.14, -0.04)	-1.26 (-1.79, -0.73)
p-value		0.0393	<0.0001
Race: White	**n = 36**	**n = 37**	**n = 33**
LS Mean	2.87 (0.138)	2.14 (0.136)	1.91 (0.146)
95% CI for LS Mean	(2.60, 3.14)	(1.88, 2.41)	(1.63, 2.20)
Difference for Placebo		-0.72 (-1.09, -0.36)	-0.95 (-1.33, -0.58)
p-value		0.0002	<0.0001
Race: Non-White	**n = 11**	**n = 8**	**n = 12**
LS Mean	2.99 (0.218)	2.37 (0.241)	1.64 (0.184)
95% CI for LS Mean	(2.56, 3.41)	(1.89, 2.84)	(1.28, 2.00)
Difference for Placebo		-0.62 (-1.17, -0.07)	-1.35 (-1.86, -0.83)
p-value		0.0369	< 0.0001
Valproate Use = Yes	**n = 34**	**n = 33**	**n = 35**
LS Mean	2.86 (0.133)	2.11 (0.134)	1.66 (0.133)
95% CI for LS Mean	(2.60, 3.12)	(1.85, 2.37)	(1.40, 1.92)
Difference for Placebo		-0.75 (-1.11, -0.40)	-1.20 (-1.56, -0.85)
p-value		< 0.0001	< 0.0001
Valproate Use = No	**n = 14**	**n = 13**	**n = 13**
LS Mean	2.98 (0.256)	2.46 (0.258)	2.40 (0.244)
95% CI for LS Mean	(2.48, 3.48)	(1.95, 2.96)	(1.92, 2.88)
Difference for Placebo		-0.52 (-1.17, 0.13)	-0.58 (-1.24, 0.07)
p-value		0.1248	0.0898
Clobazam Use = Yes	**n = 32**	**n = 20**	**n = 30**

LS Mean	3.09 (0.156)	2.30 (0.195)	1.99 (0.154)
95% CI for LS Mean	(2.79, 3.40)	(1.91, 2.68)	(1.69, 2.29)
Difference for Placebo		-0.80 (-1.28, -0.31)	-1.10 (-1.53, -0.67)
p-value		0.0018	< 0.0001
Clobazam Use = No	**n = 16**	**n = 26**	**n = 18**
LS Mean	2.70 (0.200)	2.06 (0.154)	1.74 (0.215)
95% CI for LS Mean	(2.31, 3.10)	(1.76, 2.36)	(1.32, 2.17)
Difference for Placebo		-0.64 (-1.07, -0.22)	-0.96 (-1.43, -0.49)
p-value		0.0048	0.0002
SCN1A Mutation: Positive	**n = 43**	**n = 41**	**n = 44**
LS Mean	2.96 (0.126)	2.25 (0.129)	1.87 (0.123)
95% CI for LS Mean	(2.71, 3.20)	(2.00, 2.51)	(1.63, 2.11)
Difference for Placebo		-0.70 (-1.04, -0.37)	-1.08 (-1.41, -0.76)
p-value		< 0.0001	< 0.0001
SCN1A Mutation: Negative	**n = 5**	**n = 5**	**n = 4**
LS Mean	2.45 (0.442)	1.91 (0.414)	1.81 (0.478)
95% CI for LS Mean	(1.58, 3.31)	(1.10, 2.72)	(0.87, 2.74)
Difference for Placebo		-0.53 (-1.69, 0.62)	-0.64 (-1.85, 0.57)
p-value		0.3897	0.3264

Source: Tables 14.2.1.2c, 14.2.1.2.1, 14.2.1.2.2, 14.2.1.2.3, 14.2.1.15.6, 14.2.1.15.7, and 14.2.1.15.9

- 반응자 분석

- (≥50% 감소) 주요 이차 유효성 지표임.

Table 30: Percentage of Subjects Who Achieved a ≥ 50% Reduction from Baseline in Convulsive Seizure Frequency During T+M (mITT Population)

	Placebo (N = 48)	**ZX008 0.2 mg/kg/day (N = 46)**	**ZX008 0.8 mg/kg/day (N = 48)**
≥ 50% reduction in CSF, n (%)	3 (6.3%)	21 (45.7%)	35 (72.9%)
Odds ratio (95% CI)		13.4 (3.6, 49.8)	53.3 (12.9, 220.5)
p-value [a]		0.0001	< 0.0001

Source: Table 14.2.2.1

CI =confidence interval; CSF = convulsive seizure frequency; mITT = modified intent-to-treat population; T+M = combined Titration and Maintenance Periods.

[a] A logistic regression model that included a categorical response variable (achieved 50% percentage point reduction, yes or no) as a function of treatment group (placebo vs active), age group (< 6 years, ≥ 6 years), and baseline CSF as a covariate was used.

- (≥25%, ≥75%, 100% 감소, 악화 또는 변화 없음) 기타 이차 유효성 지표임.

Table 36: Percentage Reduction in Convulsive Seizure Frequency During T+M (mITT Population)

	Placebo (N = 48)	**ZX008 0.2 mg/kg/day (N = 46)**	**ZX008 0.8 mg/kg/day (N = 48)**
T+M Distribution of Percentage Change from BL-CSF			
Worsening or No Change (≤ 0% Reduction)	17 (35.4%)	9 (19.6%)	4 (8.3%)
Odds ratio (95%CI)		0.4 (0.1, 1.0)	0.1 (0.0, 0.4)
p-value [a]		0.0571	0.0017
≥ 25%, n (%)	13 (27.1%)	33 (71.7%)	40 (83.3%)
Odds ratio (95% CI)		7.4 (2.9, 18.5)	15.7 (5.6, 44.1)
p-value [a]		< 0.0001	< 0.0001
≥ 75%, n (%)	2 (4.2%)	13 (28.3%)	23 (47.9%)
Odds ratio (95% CI)		9.5 (2.0, 45.0)	27.7 (5.9, 130.9)
p-value [a]		0.0047	< 0.0001
= 100%, n (%)	0	0	6 (12.5%)
Odds ratio (95% CI)		NA	NA
p-value [a]		NA	NA
Near seizure-free (0 or 1 observed seizure)	0	0	8 (16.7%)
Odds ratio (95% CI)		NA	NA
p-value [a]		NA	NA

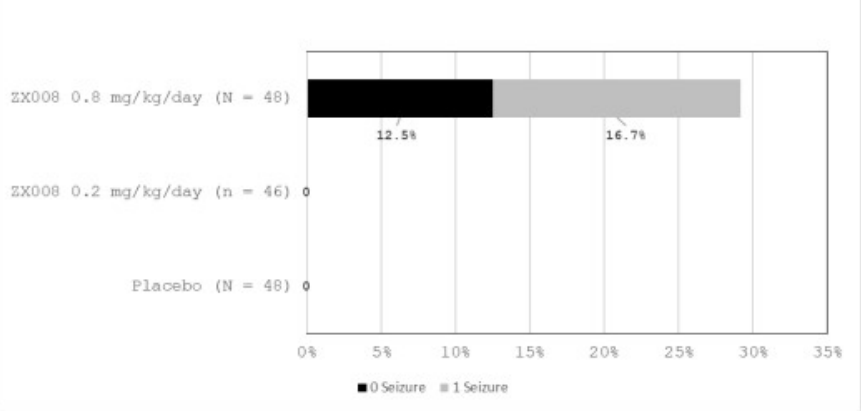
Source: Table 14.2.2.1

BL-CSF = Baseline convulsive seizure frequency; CI = confidence interval; mITT = modified Intent-to-Treat; T+M = combined Titration+Maintenance Periods

[a] A logistic regression model that includes a categorical response variable (achieved XX% percentage point reduction, yes or no) as a function of treatment group (placebo vs active), age group (< 6 years, ≥ 6 years) and BL-CSF as a covariate was used.

- (near convulsive seizure freedom)

Figure 5: Near Convulsive Seizure-Free Subjects During T+M (mITT Population)



- 최장 경련성 발작 소실 기간
  - 주요 이차 유효성 지표임.

Table 33: Longest Interval (Days) between Convulsive Seizures During T+M (mITT Population)

	Placebo (N = 48)	ZX008 0.2 mg/kg/day (N = 46)	ZX008 0.8 mg/kg/day (N = 48)
Median	10.0	18.5	30.0
Mean (SD)	13.3 (10.88)	24.0 (19.91)	43.0 (33.55)
Min	2	2	2
25th percentile	7.0	12.0	14.0
75th percentile	14.0	30.0	69.0
Max	65	100	104
Estimate of median treatment difference		7.5	23.5
95% CI for treatment difference [a]		(4.00, 11.00)	(9.00, 38.00)
p-value [b]		0.0002	< 0.0001

Source: Table 14.2.3.1
CI = confidence interval; max = maximum; min = minimum; mITT = modified Intent-to-Treat; T+M = combined Titration+Maintenance Periods
[a] Based on Hodges-Lehmann estimator of treatment difference.
[b] From Wilcoxon rank sum test comparing active with placebo.

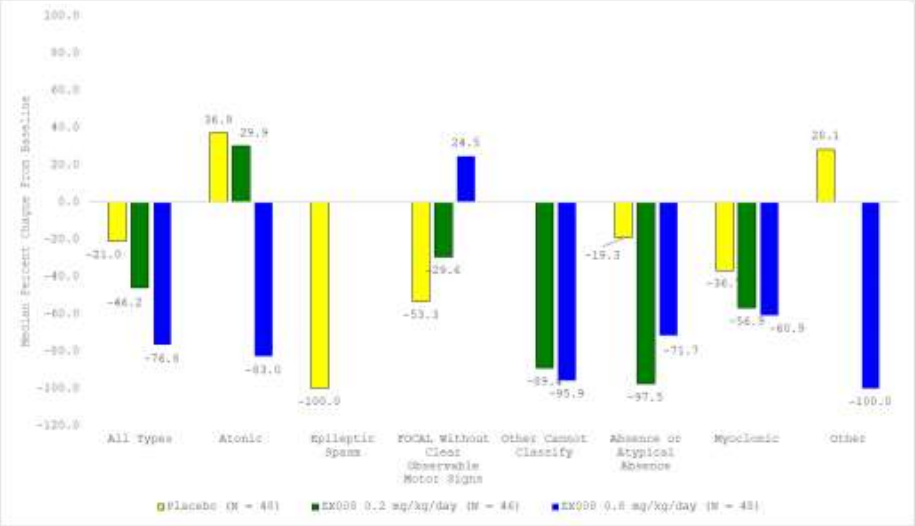
- 기타 이차 유효성 지표
  - 경련성 발작 소실 일수

Table 14.2.4.2
Number of Convulsive Seizure-Free Days per 28 Days: Parametric Analysis
mITT Population

	Placebo (N=48)	ZX008 0.2 mg/kg/day (N=46)	ZX008 0.8 mg/kg/day (N=48)
T + M PERIOD ANALYSIS			
Baseline Summary Statistics			
n	48	46	48
Mean (SD)	17.08 (6.134)	16.20 (7.369)	16.31 (7.589)
Median	17.33	19.23	20.00
Min, Max	0.0, 25.3	0.0, 26.0	0.0, 25.3
T+M Period Summary Statistics			
n	48	46	48
Mean (SD)	18.07 (6.579)	20.87 (6.508)	21.82 (7.786)
Median	20.20	23.36	25.33
Min, Max	1.4, 27.1	0.8, 27.7	0.3, 28.0
T+M Period: Parametric Model Summary[1]			
Results on log scale[1]			
Least Squares Mean (SE) [1]	2.77 (0.060)	3.00 (0.061)	2.99 (0.060)
95% CI for Least Squares Mean [1]	(2.65,2.89)	(2.88,3.12)	(2.87,3.10)
Difference from Placebo:			
Estimate of Active minus Placebo (95% CI)[1]		0.23 (0.07, 0.39)	0.21 (0.06, 0.37)
p-value for comparison with Placebo[2]		0.0054	0.0090
Original scale			
Least Squares Mean [3]	16.0	20.2	19.8
Comparison with Placebo:			
Estimate of Ratio(95% CI)[3]		1.26 (1.07, 1.48)	1.24 (1.06, 1.45)
Estimate of % Difference from Placebo (95% CI)[4]		-25.92 (-47.74, -7.32)	-23.81 (-45.00, -5.72)

- 비 경련성 발작 빈도

Figure 7: Median Percentage Change from Baseline in Nonconvulsive Seizure Frequency per 28 days – Nonparametric Analysis mITT Population



- 모든 발작 빈도

Table 14.2.6.2
Change from Baseline in Convulsive + Non-convulsive Seizure Frequency: Nonparametric Analysis
mITT Population

	Placebo (N=48)	ZX008 0.2 mg/kg/day (N=46)	ZX008 0.8 mg/kg/day (N=48)
Convulsive + Non-convulsive seizure frequency (All types)			
Baseline			
n	48	46	48
Mean (SD)	86.85 (205.278)	84.19 (222.977)	207.41 (695.334)
Median	24.67	25.00	31.67
Min, Max	4.7, 1197.3	4.0, 1466.7	4.7, 4095.3
T+M			
n	48	46	48
Mean (SD)	116.08 (380.576)	75.72 (295.456)	161.74 (618.518)
Median	23.18	11.74	8.30
Min, Max	2.6, 2507.9	1.2, 1992.5	0.0, 3501.4
Change from Baseline			
n	48	46	48
Mean (SD)	29.23 (195.423)	-8.47 (89.792)	-45.67 (255.590)
Median	-1.09	-6.54	-11.39
Min, Max	-160.1, 1310.5	-153.0, 525.9	-1504.8, 791.4
p-value for comparison with placebo[1]		0.0004	<0.0001
%Change from Baseline			
n	48	46	48
Mean (SD)	5.69 (51.216)	-28.13 (70.862)	-48.99 (56.824)
Median	-8.56	-40.91	-65.90
Min, Max	-71.7, 132.2	-97.3, 310.9	-100.0, 151.6

mITT = Modified Intent-to-treat; CI = Confidence Interval; ANCOVA = Analysis of Covariance; SD = Standard Deviation; Min = Minimum; Max = Maximum; M = Maintenance; T+M = Titration plus Maintenance.
[1]Baseline, T+M, and M period values for Convulsive+Non-convulsive seizure frequency per 28 days were rank transformed prior to analysis. Results are based on a nonparametric ANCOVA model with treatment group (three levels) and age group (< 6 years, >=6 years) as factors, rank of baseline Convulsive + Non-convulsive seizure frequency as a covariate, and rank of change from baseline of Convulsive + Non-convulsive seizure frequency during treatment(Titration + Maintenance, or Maintenance) period as response.

- SE 발생

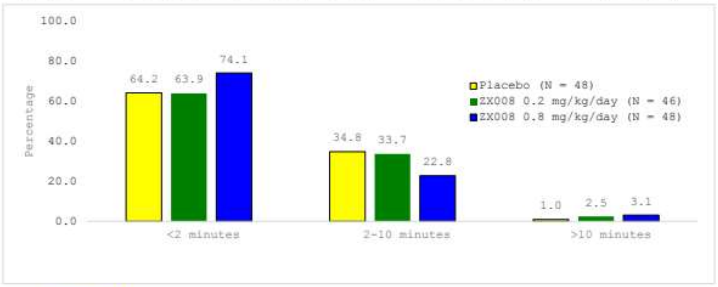
Table 14.2.9.1
Number of Episodes Of Status Epilepticus
mITT Population

	Placebo (N=48)	ZX008 0.2 mg/kg/day (N=46)	ZX008 0.8 mg/kg/day (N=48)	Total (N=142)
Baseline Period				
Patients with at Least One episode of status epilepticus reported as AE[1]	0	1 (2.2%)	1 (2.1%)	2 (1.4%)
Number of seizures reported greater than 10 min[2]				
Number of subjects	8	9	11	28
Mean per subject	1.8	4.0	6.2	4.2
Std. Error	0.41	1.54	2.69	1.25
Median	1.0	2.0	2.0	1.5
Min	1	1	1	1
Max	4	12	33	33
SE as an AE, plus seizures >10 min				
Number (%) of Subjects with at least one event	8 (16.7%)	9 (19.6%)	12 (25.0%)	29 (20.4%)
Unique events				
1	5 (10.4%)	3 (6.5%)	6 (12.5%)	14 (9.9%)
2	1 (2.1%)	2 (4.3%)	2 (4.2%)	5 (3.5%)
3	1 (2.1%)	2 (4.3%)	0	3 (2.1%)
4	1 (2.1%)	0	0	1 (0.7%)
6	0	0	1 (2.1%)	1 (0.7%)

mITT = Modified intent-to-treat; SE = Status Epilepticus; AE = Adverse Event; Min = Minimum; Max = Maximum; Std. = Standard; T+M = Titration plus Maintenance.
* Note: P-values derived from separate logistic regression models with a categorical response (experienced at least one SE as an AE or a seizure >10 minutes during T+M, yes or no) as a function of treatment group (Active or placebo), age group (< 6 years, > 6 years), and a categorical baseline variable (experienced at least one SE as an AE or a seizure >10 minutes during Baseline, yes or no).
[1] Any AE with Status Epilepticus or presumed Epilepticus
[2] This includes all single seizures >10 minutes in duration as recorded in the subject's seizure diary. For each subject, the number of episodes is calculated; then the number per subject for each treatment group is obtained by summing across subjects in each group and dividing by number of subjects in that treatment group who had single seizures > 10 min.

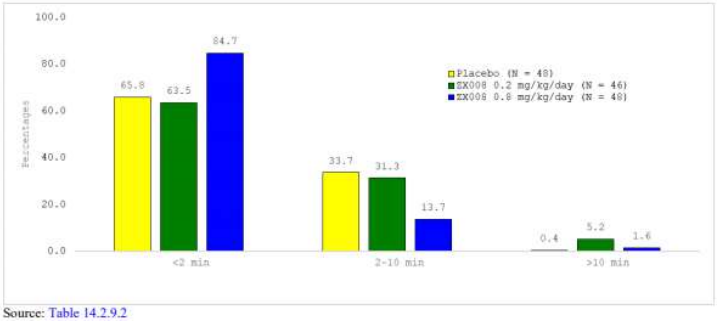
- 발작 지속 시간
  : 0.8mg/kg/day 군에서만 기저 대비 T+M 기간 동안 발작 분포 차이를 보임(모든 발작의 84.7%가 <2분).

Figure 8: Percentage of Seizures by Duration - Baseline Period (mITT Population)



Source: Table 14.2.9.2

Figure 9: Percentage of Seizures by Duration - Titration + Maintenance Period mITT Population



Source: Table 14.2.9.2

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies) (신약만 해당)

[ZX008 Study 2 Cohort2] 드라벳 증후군 어린이와 청년에서 STP에 대한 부가 요법으로서 ZX008(펜플루라민 염산염) 경구 액제의 유효성, 안전성, 내약성에 대한 다기관, 무작위 배정, 이중 맹검, 위약 대조, 평행군 평가

1) 개요

- 시험기간: 2017.01.27. - 2018.06.05.

  -베이스라인(6주)+치료기간(15주)+시험 종료 2주 후 방문
- 시험목적:
  - (일차) T+M 기간과 베이스라인 사이 경련성 발작 빈도 변화에 근거한 드라벳 증후군 어린이 및 청년 환자에서 STP 부가요법으로서 ZX008의 위약 대비 우월성 입증
  - (주요 이차) 기저 대비 경련성 발작 ≥50% 감소 달성한 대상자 비율, 경련성 발작 간 최장 간격으로 본 드라벳 증후군 어린이 및 청년 환자에서 STP 부가요법으로서 ZX008의 위약 대비 우월성 입증
  - (이차) 무-경련성 발작 일수, 경련성 발작 ≥25% 또는 ≥75% 감소 달성한 반응자 비율, 비경련성 발작 빈도 변화, 경련성 발작+비경련성 발작 빈도 변화, 구제 요법 사용, 발작 치료를위한 입원 및 의료 자원 사용, status epilepticus 발생률, Clinical Global Impression(시험자, 보호자 평가), 삶의 질(QOLCE, PedsQL, EQ-5D-5L)
  - (안전성) ZX008의 위약 대비 안전성 및 내약성 비교
  - (PK) 펜플루라민/노르펜플루라민 시간-농도 데이터를 이용한 ZX008 다회 투여 PK 모델링

2) 적합 기준

- 안정화된 STP 투여 중이며, 베이스라인 기간(6주) 동안 6회 이상 경련성 발작을 보인 2-18세 드라벳 증후군 환자

선정 기준	제외 기준
Subjects meeting all the following inclusion criteria were eligible to be enrolled into the study: 1. Subject was male or nonpregnant, nonlactating female, aged 2 to 18 years, inclusive as of the day of the Screening Visit. Female subjects of childbearing potential must not have been pregnant or breast-feeding. Female subjects of childbearing potential must have had a negative urine pregnancy test. Subjects of childbearing or child-fathering potential must have been willing to use medically acceptable forms of birth control, which included abstinence, while being treated in this study and for 90 days after the last dose of study drug. 2. Subject must have had documented medical history to support a clinical diagnosis of Dravet syndrome, where convulsive seizures were not completely controlled by current AEDs. 3. Subjects must have met all of the following 5 criteria: a. Onset of seizures in the first year of life in an otherwise healthy infant. b. A history of seizures that were either generalized tonic-clonic or unilateral clonic or bilateral clonic, and were prolonged. c. Initial development was normal. d. History of normal brain magnetic resonance imaging (MRI) without cortical brain malformation. e. Lack of alternative diagnosis.	Subjects meeting any of the following exclusion criteria must not have been enrolled into the study: 1. Subject had a known hypersensitivity to fenfluramine or any of the excipients in the study medication. 2. Subject had pulmonary arterial hypertension. 3. Subject had current or past history of cardiovascular or cerebrovascular disease, such as cardiac valvulopathy, myocardial infarction, or stroke. 4. Subject had current or recent history of anorexia nervosa, bulimia, or depression within the prior year that required medical treatment or psychological treatment for a duration greater than 1 month. 5. Subject had a current or past history of glaucoma. 6. Subject had moderate or severe hepatic impairment. a. Asymptomatic subjects with mild hepatic impairment (elevated liver enzymes < 3× the upper limit of normal [ULN] and/or elevated bilirubin < 2× ULN) might have been entered into the study after review and approval by the Medical Monitor in conjunction with the Sponsor, in consideration of comorbidities and concomitant medications. 7. Subject was receiving concomitant therapy with: centrally-acting anorectic agents; monoamine-oxidase inhibitors; any centrally-acting compound with clinically

4. Subjects met at least one of the following 3 criteria: a. Emergence of another seizure type, including myoclonic, generalized tonic-clonic, tonic, atonic, absence and/or focal had developed after the first seizure type. b. Prolonged exposure to warm temperatures induced seizures and/or seizures were associated with fevers due to illness or vaccines, hot baths, high levels of activity, and sudden temperature changes, and/or seizures were induced by strong natural and/or fluorescent lighting, as well as certain visual patterns. c. Genetic test results consistent with a diagnosis of Dravet syndrome (pathogenic, likely pathogenic, variant of unknown significance, or inconclusive but unlikely to support an alternative diagnosis). 5. All medications or interventions for epilepsy (including KD and VNS) must have been stable for at least 4 weeks prior to Screening and were expected to remain stable throughout the study. 6. Subject or legally responsible parent/guardian agreed to provide a buccal swab for CYP2D6 genotype/phenotype. 7. Subject or legally responsible parent/guardian had been informed of the nature of the study, and informed consent had been obtained from the legally responsible parent/guardian. 8. Subject had provided assent in accordance with IRB/IEC requirements, if capable. 9. Subject's parent/caregiver was willing and able to be compliant with all study requirements and visit schedule. Subject's parent/caregiver must have also been willing and able to be compliant with diary completion and study drug accountability <u>*Randomization Inclusion Criteria:*</u> *Subjects must have met all the inclusion criteria above plus the following criteria, to be randomized:* *1. Subject was approved for study inclusion by the Epilepsy Study Consortium.* *2. Subject did not have a cardiovascular or cardiopulmonary abnormality based on ECHO, ECG, or physical examination, including but not limited to trace mitral or aortic valve regurgitation or signs of pulmonary hypertension, and was approved for entry by the central cardiac reader.* *3. Subject must have had ≥ 4 convulsive seizures (TC,*	appreciable amount of serotonin agonist or antagonist properties, including serotonin reuptake inhibition; triptans, atomoxetine, or other centrally-acting noradrenergic agonist; or cyproheptadine. (Note: short-term medication requirements were handled on a per case basis by the Medical Monitor.) 8. Subject was currently taking carbamazepine, oxcarbazepine, eslicarbazepine, phenobarbital, or phenytoin, or had taken any of these within the past 30 days, as maintenance therapy. 9. Subject was unwilling to refrain from large or daily servings of grapefruits and/or Seville oranges, and their juices beginning with the Baseline period and throughout the study. 10. Subject had positive result on the urine tetrahydrocannabinol (THC) panel or the whole blood CBD at the Screening Visit. 11. Subject had participated in another clinical trial within the past 30 days. 12. Subject was currently receiving an investigational product. 13. Subject was unwilling or unable to comply with scheduled visits, drug administration plan, laboratory tests, other study procedures, and study restrictions. 14. Subject had a clinically significant condition; or had clinically relevant symptoms or a clinically significant illness in the 4 weeks prior to the Screening Visit, other than epilepsy, that would negatively impact study participation, collection of study data, or pose a risk to the subject.

tonic, clonic) per 4-week period for the past 12 weeks prior to Screening, documented by parent/guardian report to Investigator or Investigator medical notes. *4. Subject demonstrated a stable Baseline with ≥ 6 convulsive seizures during the 6-week Baseline, with a minimum of 2 seizures in the first 3 weeks and 2 seizures in the second 3 weeks.* *5. Subject must have been receiving at minimum a therapeutically relevant and stable dose of STP plus CLB and/or VPA for at least 4 weeks prior to Screening and were expected to remain stable throughout the study.* *6. Subject's parent/caregiver had been compliant with diary completion during the Baseline period, in the opinion of the Investigator (eg, at least 90% compliant).*	

3) 투여 방법

- 치료군 배정: 0.5mg/kg/day 또는 위약군에 1:1 층화 무작위 배정함.
  - 층화 기준: <6세, ≥6세(각 연령군이 25% 이상이 되도록 모집됨)
- 투여 경로: 경구
- 투여 용량: 0.5mg/kg/day(최대 20mg/day) 1일 2회(최소 8시간 최대 12시간 간격) 동등한 용량으로 나누어 음식과 함께 복용
  - (용량 결정 근거) Study 1504 C1, Study 1505를 기반으로 적격화된 PBPK 모델 시뮬레이션을 통해 STP 병용 없을 때 ZX008 0.8mg/kg/day(최대 30mg/day)에서 노출과 가장 근사한 노출을 보이는 용량 용법 결정함.
  - (증량 기간)

Table 3: Titration Algorithm (Study 1504 Cohort 2)

Randomized Dose	Titration Step 1 Study Days 1-7	Titration Step 2 Study Days 8-14	Titration Step 3 Study Days 15-21
ZX008 0.5 mg/kg/day	ZX008 0.2 mg/kg/day	ZX008 0.4 mg/kg/day	ZX008 0.5 mg/kg/day
Placebo	placebo	placebo	placebo

Abbreviation: BID = twice daily.
Note: Maximum daily dose of ZX008 was 20 mg; the dosing regimen for all doses was BID.

  - (유지 기간) 증량 기간 종료 후 12주간 무작위 배정된 용량을 각각 복용함.
  - (감량 기간/이행 기간) OLE 참여하지 않는 환자들은 감량 알고리즘에 따라 용량 조정하고, OLE 참여 환자들은 이행기 알고리즘에 따라 용량 조정함.

Table 4: Taper Algorithm (Study 1504 Cohort 2)

Randomized Dose	Taper Step 1 Days 1 to 4 After Study Completion or Early Termination	Taper Step 2 Days 5 to 8 After Study Completion or Early Termination	Taper Step 3 Days 9 to 14 After Study Completion or Early Termination
ZX008 0.5 mg/kg/day	ZX008 0.4 mg/kg/day	ZX008 0.2 mg/kg/day	No study drug administration
Placebo	placebo	placebo	No study drug administration

ZX008 = fenfluramine hydrochloride oral solution.
Note: Maximum daily dose of ZX008 was 20 mg.

Table 5: Transition Algorithm (Study 1504 Cohort 2)

Randomized Dose Selected for Cohort 2	Step 1 Days 1-7 After Study Completion	Step 2 Days 8-14 After Study Completion
ZX008 0.5 mg/kg/day	ZX008 0.4 mg/kg/day	ZX008 0.2 mg/kg/day
Placebo	ZX008 0.2 mg/kg/day	ZX008 0.2 mg/kg/day

ZX008 = fenfluramine hydrochloride oral solution.
Note: Maximum daily dose of ZX008 was 20 mg.

  - (투여를 잊을 시) 다음 계획된 투여와 8시간 이상 차이가 나는 경우 놓친 용량을 복용하고, 8시간 미만일 경우 추가로 투여하지 않고 계획된 다음 투여를 진행함.

- (병용 금기 약물) 나트륨 채널 저해 항전간제(Phenytoin, carbamazepine, oxcarbazepine, eslicarbazepine, retigabine/ezogabine), Felbamate(스크리닝 최소 18개월 전부터 복용 중이며 간기능, 혈액학적 검사 수치 정상, 용량 변경 계획 없을 시 병용 가능), 세로토닌과 상호작용하는 약물(imipramine, monoamine oxidase inhibitors, selective serotonin reuptake inhibitors, serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors, vortioxetine 등), 심혈관 위험을 증가시키는 약물(atomoxetine, NRIs, SNRIs), 체중 감소를 위한 약물, 마리화나/THC 및 유도체/카나비디올 제품

• 용량 조정 지침

- (체중 기반 용량 조정) V8(D50)에 대상자의 체중이 기존 V3(D-1) 체중 대비 ±25% 변화할 경우 용량을 체중 기반 재조정함.

4) 평가 변수

(1) 평가 시점

Table 6: Schedule of Assessments

Study Assessments	Baseline Period[a]			Titration + Maintenance Period									EOS/ ET[b]	FU	Cardiac FU[c]
	Screening		Random -ization	Titration Period		Maintenance Period									
Visit Number	1	2 (Tel)	3		4 (Tel or Clinic)	5	6	7 (Tel)	8	9 (Tel)	10	11 (Tel)	12	13	14, 15
Study Day	-43 to -42 or -42 to -41	-21	-1	1	8	15	22	36	50	64	78	92	106	120	3-6, 24 months
Informed Consent (subject and parent)	X														
Informed Consent (EQ-5D-5L QoL of parent/caregiver)	X														
Inclusion/exclusion criteria	X		X												
Demographics	X														
Medical/neurological history	X														
Epilepsy history & status	X														
Collect retrospective seizure diary data	X														
Prior medication	X		X												
Physical examination, complete	X		X										X		X[c]
Physical examination, abbreviated						X	X		X		X				X[c]
Neurological examination, complete	X												X		
Neurological examination, abbreviated			X			X	X								
Vital signs	X		X			X	X		X		X		X		
Weight, height, BMI	X		X			X	X		X		X		X		
12-lead ECG	X		X						X				X		X[c]
Doppler ECHO	X								X[d]				X[d]		X[c]
Chest x-ray			X										X		
Urine pregnancy test[e]	X		X				X		X		X		X		
Clinical laboratory evaluation (hematology/ clinical chemistry/urinalysis, etc)	X		X				X		X		X		X		
Plasma sample for ZX008 PK														X[f]	
Plasma sample for background AEDs			X[g]				X[g]		X[g]				X[g]		
Buccal swab for CYP2D6 genotyping	X														
Urine THC Panel/Whole blood CBD	X		X				X		X		X		X		
Tanner Staging (for subjects >7 years old)			X										X		
Subject diary	D	R	C/R/D		R	C/R/D	C/R/D	R	C/R/D	R	C/R/D	R	C/R/D[h]	C/R	
Epilepsy genotype panel	X[i]														
Study medication			D		R[i]	C/R/D	C/R/D	R	C/R/D	R	C/R/D	R	C/R/D[h]	C/R	
C-SSRS	X		X				X		X		X		X		
CGI-I (assessed by parent/caregiver)						X	X		X		X		X		
CGI-I (assessed by Principal Investigator)						X	X		X		X		X		
Sleep quality & mealtime behavior questions							X		X		X		X		
Karolinska Sleepiness Scale			X				X		X		X		X		
BRIEF			X						X				X		
QOLCE			X						X				X		
Healthcare utilization questions	X		X			X		X		X		X	X		
PedsQL Generic Core Scale			X						X				X		

PedsQL Family Impact Module[m]			X						X				X		
EQ-5D-5L (QoL of parent/caregiver)			X										X		
Randomize subject			X												
First day of study drug administration				X[j]											
Open-label consent form													X		
Daily diary completion		X													
Concomitant medication		X													
Adverse events	X	X													
Adverse events of special interest	X	X													X[k]

Abbreviations: AED = antiepileptic drug; BMI = body mass index; BRIEF = Behavior Rating Inventory of Executive Function; C = Collect; CBD = cannabidiol; CGI-I = Clinical Global Impressions - Improvement; C-SSRS = Columbia-Suicide Severity Rating Scale; CYP2D6 = cytochrome P450 2D6; D = Dispense; ECG = electrocardiogram; ECHO = echocardiogram; EOS = end of study; EQ-5D-5L = standardized measure of health status; ET = Early Termination; FU = follow-up; mos = months; PK = pharmacokinetic; PedsQL = Pediatric Quality of Life Inventory™; QoL = quality of life; QOLCE = Quality of Life in Childhood Epilepsy; R = Review; Tel = phone visit; THC = tetrahydrocannabinol.

[a] The Baseline period comprised of the initial Screening for the study and the assessment of Baseline seizure activity recorded daily in the diary. The procedures to be completed at the Screening Visit were to be completed in 1 day or split so that they were completed over the 2-day period (ie, Days –43 to – 42 or Days –42 to v41).

[b] Subjects who were discontinued early and those who completed the study and chose not to enroll in the separate open-label extension were tapered off study medication over a 2-week period. Subjects who chose to continue in the separate open-label extension trial had to undergo a 2-week Transition period prior to enrollment.

[c] Follow-up ECG, ECHO, and physical examination were performed 3-6, and 24 months after Early Termination, or for those subjects who completed the study but did not enter the open-label extension trial.

[d] The Visit 8 ECHO must have been performed any time between Study Day 40 and Study Day 54. The Visit 12 ECHO must have been performed any time between Study Day 90 and Study Day 113; if a subject discontinues early from the study, the ECHO was to be scheduled as soon as practical. If the Study Day 43 ECHO was completed ≤ 30 days prior to Early Termination, the Visit 12 ECHO was not performed provided the parent/guardian agreed to bring the subject to the clinic for the Cardiac Follow-Up Visit.

[e] Females of child-bearing potential

[f] Plasma sample for PK assessment was conducted prior to the dose at the Follow-Up Visit and 1, 2, and 4-6 hours after dose administration for subjects continuing into the open-label extension trial.

[g] Plasma sample for assessment of background AED(s) was conducted prior to the dose of AED(s) at Visits 3, 6, 8 and 12.

[h] Study drug/diary dispensed for the transition for subjects entering the open-label extension trial and for tapering for subjects exiting the study.

[i] Site personnel had to review study medication dosing procedure (titration) with parent/caregiver.

[j] Study drug administration begins in the morning of Study Day 1.

[k] Only adverse events related to cardiac safety were collected at this visit.

[l] Mandatory 1-time collection any time during or after Screening and before Visit 10.

[m] This was not assessed in the Netherlands.

(2) 유효성 평가 변수

- 발작 평가
  - 발작 유형 및 지속 시간(<2분, 2-10분, >10분)이 보호자에 의해 다이어리에 매일 기록됨.
  - 발작 유형

A: Hemiclonic (note lateralization – right body, left body, or independent right and left)
B1: Focal With or Without Clear, Observable Motor Signs
B2: Focal Without Clear, Observable Motor Signs
C: Secondarily Generalized Tonic Clonic (evolving to bilateral convulsive seizure from focal seizure)
D: Generalized Tonic Clonic Convulsion
E: Absence or Atypical Absence
F: Myoclonic
G: Tonic
H: Atonic
I: Clonic
J: Tonic/Atonic (cannot differentiate; also known as 'drop attack')
K: Infantile Spasms (if under 3 years of age)
L: Epileptic Spasms (if 3 years of age and older)
O: Other

(3) 안전성 평가

- AE, 신체 검사, 활력 징후, 실험실 검사, ECG, ECHO
  - (AESI) 관심 대상 AE는 약물의 기전 또는 성인 비만 환자 치료에 관한 라벨에서 예상되고 의학적으로 중요한 사례를 선별함. 비특이적이고 흔한 징후 및 증상을 포착하는 과도한 AE를 포함해 연구 기간동안 프로토콜 개정을 통해 AESI를 줄여나감.

Metabolic/Endocrine
1. Elevated prolactin level ≥2x above the upper limit of normal (ULN)
5. Hypoglycemia – serum blood glucose more than 20% below the glucose level on Study Day -1 value or more than 10% below lower limit of normal (LLN) (reference range 60 – 140 mg/dL)
Neuropsychiatric
1. Suicidal thoughts, ideation or gestures

- Tanner Staging
- Columbia-Suicide Severity Rating Scale(C-SSRS)
- Behavior Rating Inventory of Executive Function(BRIEF)

(4) PK 평가

- V13 4회(아침 투약 1시간 전, 투약 1시간, 2시간, 4-6시간 이후) 채혈함.

5) 통계 분석 방법

(1) 표본 크기 계산

- ZX008 Study 1에서 기저 대비 EOS 발작 빈도 퍼센트 변화 SD는 0.8mg/kg/day, 0.2mg/kg/day군에서 각각 50%, 69%로 보고됨. 이에 SD 58로 가정하고, α=0.05 유의수준에서 90% 검정력으로 40%의 차이를 탐지하기 위해 치료군 당 45명 모집을 목표로 함.

(2) 분석 대상

- (Safety Populaton) ZX008 또는 위약을 최소 1회 이상 복용한 모든 무작위 배정된 환자를 지칭함. 안전성 분석 대상으로, 실제 받은 약물을 기준으로 분석됨.
- (PP) ZX008 또는 위약을 최소 1회 이상 복용하고 최소 4주 유지 기간을 완료하며, 중대한 프로토콜 위반이 없는 모든 무작위 배정된 환자를 지칭함. mITT군과 PP군 사이 인적 구성 차이가 클 경우 일차 및 주요 이차 유효성 분석은 PP 집단에서 반복됨.
- (mITT) ZX008 또는 위약을 최소 1회 이상 복용하고 최소 1주일 이상 다이어리 기록이 이용가능한 모든 무작위 배정된 환자를 지칭함. 일차 유효성 지표 및 주요 이차 지표 분석 대상임.

(3) 유효성 분석

- 28일당 평균 경련성 발작 빈도(mean convulsive seizure frequency, MCSF) 변화
  - (T+M 기간 분석) 유효성 입증을 위한 주요 분석임. α=0.05 유의수준에서 양측검정을 통해 0.5mg/kg/day 군과 위약군 사이 베이스라인 대비 T+M기간 MCSF 변화를 비교함. 치료군(3 수준), 연령군(2 수준)을 독립변수, 로그화된 CSF_B를 공변량, 로그화된 CSF_{T+M}+1 을 종속 변수로하는 ANCOVA 모델을 이용해 분석함. ANCOVA는 정규성을 가정하기 때문에 CSF_B 순위를 공변량, CSF_{T+M} 순위를 종속변수로 하는 비모수적 ANCOVA 분석도 수행됨. 정규성 가정을 충족하지 못할 시 비모수적 검정 결과를 일차 분석 평가에 사용함. 기저 발작 빈도 범주와 치료 효과 사이 상호작용 분석을 위해 기저 발작 빈도를 세 수준(<10, 10-50, >50)으로 범주화해 앞 선 분석을 수행함.
  - (M기간 분석) CSF_M을 종속 변수로 하는 유사한 ANCOVA 분석을 수행함.
  - (민감도 분석) PP 분석, 기저 대비 퍼센트 감소

(5) 주요 이차 분석

- 기저 대비 경련성 발작 빈도의 ≥50% 감소 달성 비율
- 최장 경련성 발작 소실 기간

(6) 기타 이차 지표 분석

- 복합성 발작 ≤1회 달성 환자 비율
- 경련성 발작 소실 일수
- 반응자 분석: 경련성 발작의 ≥25%, ≥75% 감소
- 베이스라인 대비 비 경련성 발작(Nonconvulsive seizure frequency, NCSF) 변화
- 베이스라인 대비 모든 발작(경련성+비 경련성 발작) 변화
- 구제 요법 사용
- Status Epilepticus(SE)
- 발작 지속 시간
- QoL

(7) 다중성

- α =0.05 수준에서 Type 1 error rate 통제를 위해 serial gatekeeper strategy를 사용함.
- ZX008 0.5mg/kg/day vs 위약에 대해 1개의 일차 지표와 2개의 주요 이차 지표에 관한 공식 통계적 검정을 수행함.

Step 1: The primary efficacy endpoint (mean convulsive seizure frequency per 28 days) was formally tested first between the 0.5 mg/kg and placebo group. If the comparison was statistically significant at the $\alpha = 0.05$ (2-sided) level, hypothesis testing proceeded to Step 2.

Step 2: The secondary efficacy endpoint, the proportion of subjects who achieve a ≥50% reduction from Baseline period in convulsive seizure frequency, was compared between the 0.5 mg/kg and placebo group. If the comparison was statistically significant at the $\alpha = 0.05$ (2-sided) level, hypothesis testing proceeded to Step 3.

Step 3: The endpoint, the longest interval (days) between convulsive seizures was compared between 0.5 mg/kg and placebo using a significance level of α=0.05 (2-sided).

6) 연구 결과

(1) 노출도 및 환자 참여상태

- 환자 참여 상태
  - 총 87명이 각 치료군에 1:1 무작위 배정되었으며, 이 중 77명(88.5%)이 시험을 완료함. 조기 종료의 원인은 위약군(3명)에서 발작 악화 또는 통제 불가이고, 0.5mg/kg/day 군(7명)에서 이상 사례(2명), 유효성 부족, 임상의 결정, 발작 악화, 자발적 철회, 등록 기준 미달(각 1명)임.

Table 12: Study Populations in Study 1504 Cohort 2

	placebo	ZX008 0.5 mg/kg/day	Total
Enrolled Population[a]			115
Randomized Population (ITT)[b]	44	43	87
Modified ITT (mITT) Population[c]	44	43	87
Per-Protocol (PP) Population[d]	41	32	73
Safety Population[e]	44	43	87

Source: End-of-Text Table 14.1.1.3b.
Abbreviations: ITT = intent-to-treat; mITT = modified intent-to-treat; PP = per-protocol.
[a] All subjects who gave informed consent/assent.
[b] All subjects randomized to receive study treatment. This is the intent-to-treat population.
[c] All randomized subjects who received at least 1 dose of ZX008 or placebo and for whom at least 1 week of diary data were available.
[d] All randomized subjects who received at least 1 dose of ZX008 or placebo, completed at least 4 weeks of the Maintenance period, and had no important protocol deviations that would have had a significant impact on clinical outcome.
[e] All randomized subjects who received at least 1 dose of ZX008 or placebo.

Table 10: Overall Subject Disposition in Study 1504 Cohort 2 (All Enrolled Subjects)

	placebo	ZX008 0.5 mg/kg/day	Total
Enrolled			115
Screen Failures			28
Reasons for screen failures, n (%)			
Prohibited medication			1 (3.6)
Withdrawal by subject			1 (3.6)
Failure to meet randomization criteria			26 (92.9)
Randomized, n (%)	44 (100.0)	43 (100.0)	87 (100.0)
Trial completers[b], n (%)	41 (93.2)	36 (83.7)	77 (88.5)
Subjects randomized and discontinued trial early by period, n (%)			
Titration+Maintenance Period	3 (6.8)	7 (16.3)	10 (11.5)
Titration Period	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (1.1)
Maintenance Period	3 (6.8)	6 (14.0)	9 (10.3)
Reasons for early trial discontinuation among randomized subjects, n (%)			
Adverse event	1 (2.3)	2 (4.7)	3 (3.4)
ECHO findings[c]	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (1.1)
Lack of efficacy	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (1.1)
Physician decision	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (1.1)
Subject went from Visit 7 to Visit 12 due to worsening seizures; approved by Medical Monitor and Sponsor to go into open-label extension study early	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (1.1)
The subject rolled over earlier into the open-label study with Sponsor approval	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (1.1)
Uncontrolled seizures	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (1.1)
Withdrawal by subject	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (1.1)

Source: End-of-Text Table 14.1.1.1b.
Abbreviation: ECHO = echocardiogram.
[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] Any subject who completed the Maintenance period of 12 weeks and discontinued during the Taper/Transition period were considered to have completed the study.
[c] Subject No. 0201-84 was discontinued due to Sponsor request upon finding of mild mitral regurgitation. It was discovered that, at Visit 8, the subject had a pre-existing finding of mild mitral regurgitation at initial Screening ECHO that was absent on a subsequent re-screening ECHO, and hence was enrolled in error.
Note: Percentages for summaries where only a total column is present use number of enrolled subjects as the denominator.

- 노출도

- (노출도) 이중 맹검기간동안 노출은 증량기+유지기+감량/이행기동안 치료 일수로 17주(120일)임. 31명이 공개연장연구 일수와 관련한 데이터 에러로 120일 보다 긴 일수를 기록함.
- (복약 순응도)

Table 19: Duration (Days) of Treatment Exposure in Study 1504 Cohort 2 (Safety Population)

Time on Treatment (Days)	placebo (n=44)	ZX008 0.5 mg/kg/day (n=43)	Total (N=87)
n	44	43	87
Mean	117.9	110.8	114.4
SD	13.00	29.91	23.11
Min	64	21	21
Q1 (Lower Quartile, 25th percentile)	118.0	117.0	117.0
Q2 (Median, 50th percentile)	120.0	120.0	120.0
Q3 (Upper Quartile, 75th percentile)	122.5	124.0	123.0
Max	140	142	142

Source: End-of-Text Table 14.1.5.1b.
Abbreviations: IMP = investigational medicinal product; Max = maximum; Min = minimum; Q = quartile; SD = standard deviation.
Note: Time on treatment (in days) was calculated per subject as the number of days with IMP intake during the trial (Titration, Maintenance, and Taper/transition periods). This was calculated as: Date of last IMP intake – Date of first IMP intake + 1. If a discrepancy existed between the date of first exposure and date of randomization, the date of first IMP intake was to be assumed to be 1 day after the date of randomization.

Table 18: Treatment Compliance in Study 1504 Cohort 2 (Safety Population)

Compliance to IMP Intake (%)	placebo (n=44)	ZX008 0.5 mg/kg/day (n=43)	Total (N=87)
Overall: Titration + Maintenance Period			
n	44	43	87
Mean	98.9	98.7	98.8
SD	4.14	3.82	3.96
Median	100.0	100.0	100.0
Min	74	77	74
Max	100	100	100
Compliance, as a Percentage of Assigned Dose Taken			
<80%	1 (2.3)	1 (2.3)	2 (2.3)
80% to <90%	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
90% to <100%	13 (29.5)	18 (41.9)	31 (35.6)
100% to <110%	30 (68.2)	24 (55.8)	54 (62.1)

Source: End-of-Text Table 14.1.5.2b.
Abbreviations: IMP = investigational medicinal product; Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation.
Note: Percentages were calculated based on the number of subjects with nonmissing data in the Safety Population.
Note: Compliance calculation used 120 days of study participation as the denominator that could result in compliance over 100%.

(2) 인구통계학적 특성 및 기저 특성

- 인구통계학적 특성

Table 14.1.2.2b
Demographic and Baseline Characteristics
mITT Population

	Placebo (N=44)	ZX008 0.5 mg (N=43)	Total (N=87)
Age (years)			
n	44	43	87
Mean	9.4	8.8	9.1
SD	5.05	4.56	4.80
Median	9.0	9.0	9.0
Min	2	2	2
Max	19	18	19
Age Group, n (%)			
<6 Years	12 (27.3%)	12 (27.9%)	24 (27.6%)
>=6 Years	32 (72.7%)	31 (72.1%)	63 (72.4%)
Sex			
Male	27 (61.4%)	23 (53.5%)	50 (57.5%)
Female	17 (38.6%)	20 (46.5%)	37 (42.5%)
Race			
White	29 (65.9%)	23 (53.5%)	52 (59.8%)
Black or African American	2 (4.5%)	1 (2.3%)	3 (3.4%)
Asian	1 (2.3%)	2 (4.7%)	3 (3.4%)
American Indian or Alaska Native	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Other	1 (2.3%)	3 (7.0%)	4 (4.6%)
Not Reported [*]	11 (25.0%)	13 (30.2%)	24 (27.6%)
Unknown [*]	0 (0.0%)	1 (2.3%)	1 (1.1%)

Ethnic Group			
Hispanic or Latino	7 (15.9%)	3 (7.0%)	10 (11.5%)
Not Hispanic or Latino	22 (50.0%)	25 (58.1%)	47 (54.0%)
Not Reported [*]	12 (27.3%)	14 (32.6%)	26 (29.9%)
Unknown [*]	3 (6.8%)	1 (2.3%)	4 (4.6%)
Region/Country			
North America	14 (31.8%)	15 (34.9%)	29 (33.3%)
Canada	3 (6.8%)	4 (9.3%)	7 (8.0%)
United States	11 (25.0%)	11 (25.6%)	22 (25.3%)
ROW	30 (68.2%)	28 (65.1%)	58 (66.7%)
France	10 (22.7%)	13 (30.2%)	23 (26.4%)
Germany	3 (6.8%)	0 (0.0%)	3 (3.4%)
Spain	6 (13.6%)	4 (9.3%)	10 (11.5%)
United Kingdom	9 (20.5%)	3 (7.0%)	12 (13.8%)
Netherlands	2 (4.5%)	8 (18.6%)	10 (11.5%)
Baseline Height (m)			
n	44	43	87
Mean	1.32	1.31	1.31
SD	0.253	0.235	0.243
Median	1.33	1.32	1.32
Min	0.9	0.8	0.8
Max	2.0	1.8	2.0
Baseline Weight (kg)			
n	44	43	87
Mean	36.2	31.3	33.8
SD	21.08	14.85	18.32
Median	30.5	27.9	28.6
Min	13	13	13
Max	90	75	90
Baseline BMI (kg/m^2)			
n	44	43	87
Mean	19.14	17.32	18.24
SD	4.890	2.715	4.049
Median	17.51	16.58	17.13
Min	13.2	13.7	13.2
Max	35.0	24.1	35.0

- 병용하는 항 뇌전증 약물
  - (개수) STP + CLB and/or VPA 병용이 선정기준이라 병용 약물 개수가 최소 2임.

Table 16: Number of Concomitant AED Treatments Taken by Subjects in Study 1504 Cohort 2 (Safety Population)

Number of Concomitant AED Treatments, n (%)	placebo (n=44)	ZX008 0.5 mg/kg/day (n=43)	Total (N=87)
2	1 (2.3)	1 (2.3)	2 (2.3)
3	26 (59.1)	19 (44.2)	45 (51.7)
4	16 (36.4)	16 (37.2)	32 (36.8)
5	1 (2.3)	7 (16.3)	8 (9.2)

  - (종류) 가장 흔한 병용 약물은 STP(100%), CLB(94.3%), VPA(75.8%), TPM(24.1%)임. 치료군 간 ≥10% 차이가 나는 AED는 Topiramate임.

Table 17: Concomitant Antiepileptic Treatments in Study 1504 Cohort 2 (Safety Population)

Drug Class ATC Level 2 Preferred Term	placebo (n=44)	ZX008 0.5 mg/kg/day (n=43)	Total (N=87)
Subjects with at Least 1 Concomitant Anti-Epileptic Treatment	44 (100.0)	43 (100.0)	87 (100.0)
All Other Therapeutic Products	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (1.1)
Oxygen	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (1.1)
Analgesics	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (1.1)
Clonidine	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (1.1)
Antiepileptics	44 (100.0)	43 (100.0)	87 (100.0)
Acetazolamide	0 (0.0)	2 (4.7)	2 (2.3)
Clobazam	42 (95.5)	40 (93.0)	82 (94.3)
Clonazepam	2 (4.5)	2 (4.7)	4 (4.6)
Diazepam	0 (0.0)	2 (4.7)	2 (2.3)
Ergenyl Chrono	5 (11.4)	6 (14.0)	11 (12.6)
Ethosuximide	1 (2.3)	1 (2.3)	2 (2.3)
Felbamate	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (1.1)
Gamma-aminobutyric Acid	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (1.1)
Levetiracetam	5 (11.4)	6 (14.0)	11 (12.6)
Lorazepam	1 (2.3)	3 (7.0)	4 (4.6)
Phenobarbital	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (1.1)
Pregabalin	1 (2.3)	1 (2.3)	2 (2.3)
Stiripentol	44 (100.0)	43 (100.0)	87 (100.0)
Topiramate	7 (15.9)	14 (32.6)	21 (24.1)
Valproate semisodium	9 (20.5)	8 (18.6)	17 (19.5)
Valproate sodium	16 (36.4)	17 (39.5)	33 (37.9)
Valproic acid	9 (20.5)	7 (16.3)	16 (18.4)
Zonisamide	3 (6.8)	0 (0.0)	3 (3.4)
Psycholeptics	2 (4.5)	3 (7.0)	5 (5.7)
Midazolam hydrochloride	1 (2.3)	1 (2.3)	2 (2.3)
Potassium bromide	1 (2.3)	2 (4.7)	3 (3.4)

Source: End-of-Text Table 14.1.4.4.1b.
Abbreviations: AED = antiepileptic drug; ATC = anatomical therapeutic chemical; SAP = Statistical Analysis Plan; WHO-DD = World Health Organization Drug Dictionary.
Note: Multiple occurrences of the same antiepileptic treatment were counted once for each subject within a drug class and preferred drug term.
Note: A concomitant antiepileptic treatment was defined as an antiepileptic treatment with a start or stop date after the first dose of study treatment. Missing or partial start or stop dates for concomitant AEDs were handled as specified in the SAP (Appendix 16.1.9).
Note: All forms of valproic acid (ergenyl chrono valproate semisodium, valproate sodium, and valproic acid) made up 75.8%.
Drug dictionary used for coding is WHO-DDE 201512.

- 병력
  - 가장 흔히 보고된 SOC(≥25%): nervous system disorders (56.3%); psychiatric disorders (42.5% each); General Disorders and Administration Site Conditions (28.7%)
  - Psychiatric Disorders는 위약군에서 더 낮게 보고됨(> 10%).

(3) 유효성

- 공식 통계적 검정

Table 20: Summary of Statistical Results for Study 1504 Cohort 2

Step	Analysis	Table Reference	*P* Value	Decision at Step: Pass Gate?
1. Change from Baseline in CSF (Primary Efficacy Endpoint) (mITT Population)	Parametric analysis of covariance	14.2.1.2b	<0.001	Yes
2. Proportion of Subjects Who Achieved a ≥50% Reduction from Baseline in CSF (mITT Population)	Logistic regression model that included a categorical response variable	14.2.2.1.1b	<0.001	Yes
3. Longest Interval Between Convulsive Seizures (mITT Population)	Wilcoxon rank-sum test	14.2.3.1b	0.005	Yes

Abbreviations: CSF = convulsive seizure frequency, mITT = modified intent-to-treat.

- MCSF 변화(일차 유효성 지표)

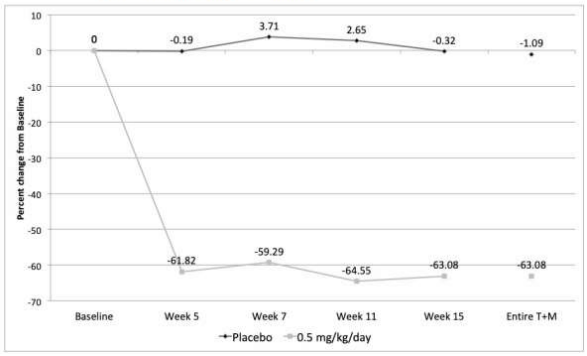
-(T+M 기간동안 변화) 베이스라인 대비 T+M 기간 경련성 발작 빈도 변화는 ZX008 0.5mg/kg/day 투여군이 위약 대비 54.04% 낮음.

Table 21: Convulsive Seizure Frequency Per 28 Days in Study 1504 Cohort 2: T+M period - Parametric Analysis (mITT Population)

T+M Period Analysis	placebo (n=44)	ZX008 0.5 mg/kg/day (n=43)
Baseline Summary Statistics		
n	44	43
Mean (SD)	21.62 (27.650)	27.90 (36.939)
Median	10.67	14.00
Min, Max	(2.7, 162.7)	(2.7, 213.3)
T+M Period Summary Statistics		
n	44	43
Mean (SD)	20.97 (27.700)	24.72 (72.054)
Median	11.43	5.17
Min, Max	(2.2, 170.1)	(0.0, 458.6)
T+M Period: Parametric Model Summary[a]		
Results on log scale[a]		
Least Squares Mean (SE)[a]	2.72 (0.131)	1.94 (0.130)
95% CI for Least Squares Mean[a]	(2.46, 2.97)	(1.68, 2.19)
Difference from placebo:		
Estimate of A-P (95% CI)[a]		−0.78 (−1.12, −0.44)
P value for comparison with placebo[b]		<0.001
Original scale		
Least Squares Mean[c]	15.1	7.0
Comparison with placebo:		
Estimate of Ratio (95% CI)[c]		0.46 (0.33, 0.64)
Estimate of % Difference from placebo (95% CI)[d]		54.04 (35.55, 67.23)
P value for comparison with placebo[c]		<0.001

Source: End-of-Text Table 14.2.1.2b.
Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; A-P = Active–placebo; CI = confidence interval; LS = least squares; Max = maximum; Min = minimum; SE = standard error; T+M = Titration plus Maintenance period.
[a] Baseline and T+M period values were log transformed prior to analysis. To avoid taking log of 0, a value of 1 was added to the M and T+M period values before log transformation.
[b] Results were based on an ANCOVA model with treatment group and age group (< 6 years, ≥ 6 years) as factors, log Baseline convulsive seizure frequency per 28 days as a covariate, and log convulsive seizure frequency per 28 days during T+M period or Maintenance period as response. The P value was obtained from this ANCOVA model.
[c] The LS Means and A-P difference and CI on the log scale were exponentiated.
[d] This was obtained from the LSMeans on the log scale as follows: 100 × [1-exp (ls mean active – ls mean placebo)].

Figure 1: **Median Percent Change in Convulsive Seizure Frequency During the T+M Period of Study 1504 Cohort 2**



- (CSF_B 범주화 변수 분석)

Table 14.2.1.11b
% Change in Convulsive Seizure Frequency per 28 Days by Baseline Convulsive Seizure Frequency (BCSF) Category: Parametric Analysis
mITT Population

	Placebo (N=44)	ZX008 0.5 mg (N=43)
T + M PERIOD ANALYSIS		
Baseline Convulsive Seizure Frequency (BCSF)[1] Category		
No. of subjects in analysis with	44	43
BCSF <10	20 (45%)	20 (47%)
BCSF 10-50	20 (45%)	16 (37%)
BCSF >50	4 (9%)	7 (16%)
T+M Period: Parametric Model[3]		
Subjects with BCSF < 10		
Least Squares Mean (SE)	43.63 (14.712)	-45.05 (14.712)
95% CI for Least Squares Mean	(14.79,72.46)	(-73.88,-16.21)
Difference with Placebo		
Estimate (Active minus Placebo)		-88.67
95% CI for Difference		(-129.45,-47.89)
p-value for comparison with Placebo		<0.001
Subjects with BCSF 10-50		
Least Squares Mean (SE)	-11.34 (16.782)	-46.27 (17.772)
95% CI for Least Squares Mean	(-44.23,21.55)	(-81.10,-11.44)
Difference with Placebo		
Estimate (Active minus Placebo)		-34.93
95% CI for Difference		(-78.27,8.40)
p-value for comparison with Placebo		0.118
Subjects with BCSF > 50		
Least Squares Mean (SE)	-14.85 (33.202)	-2.06 (26.437)
95% CI for Least Squares Mean	(-79.92,50.23)	(-53.88,49.75)
Difference with Placebo		
Estimate (Active minus Placebo)		12.78
95% CI for Difference		(-68.52,94.09)
p-value for comparison with Placebo		0.759

- 반응자 분석(주요 이차 유효성 지표)

Table 23: **Responders with ≥ 50% Reduction in Convulsive Seizure Frequency in Study 1504 Cohort 2 (mITT Population)**

T+M Period	placebo (n=44)	ZX008 0.5 mg/kg/day (n=43)
Reduction in CSF from Baseline		
≥ 50%, n (%)	2 (4.5)	23 (53.5)
Odds ratio (95% CI)		26.037 (5.502, 123.214)
P value[a]		< 0.001

Source: End-of-Text Table 14.2.2.1.1b.
Abbreviations: CI = confidence interval; CSF = convulsive seizure frequency; mITT = modified intent-to-treat; T+M = Titration plus Maintenance period.
[a] A logistic regression model that included a categorical response variable (achieved 50% percentage point reduction, yes or no) as a function of treatment group (active or placebo), age group (< 6 years, ≥ 6 years), and Baseline convulsive seizure frequency was used.

- 최장 경련성 발작 소실 기간(주요 이차 유효성 지표)

Table 24: Longest Interval (Days) Between Convulsive Seizures in Study 1504 Cohort 2 (mITT Population)

	placebo (n=44)	ZX008 0.5 mg/kg/day (n=43)
Duration of longest interval, days		
Mean (SD)	13.43 (7.528)	29.70 (27.349)
Min	1.0	3.0
25th Percentile	8.50	11.00
Median	13.00	22.00
75th Percentile	17.00	44.00
Max	40.0	105.0
Estimate of treatment difference, days		
Median		8.50
95% CI for treatment difference[a]		2.000, 15.000
P value[b]		0.004

Source: End-of-Text Table 14.2.3.1b.
Abbreviations: CI = confidence interval; Max = maximum; Min = minimum; mITT = modified intent-to-treat; SD = standard deviation.
[a] Based on Hodges-Lehmann estimator of treatment difference.
[b] From Wilcoxon rank-sum test comparing active with placebo.

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서 (신약만 해당)

3상 임상시험 안전성 요약

- 노출도
  - (Study 1) 위약군(40명), ZX008 0.2mg/kg/day(39명), ZX008 0.8mg/kg/day(40명)의 노출 일수 평균 각각 103-113일, 중앙값 111-112일임.
  - (Study 3) 위약군(48명), ZX008 0.2mg/kg/day(46명), ZX008 0.8mg/kg/day(48명)의 노출 일수 평균 각각 109-112일, 중앙값 112-113일임.
  - (Study 2 C2) 87명(위약군 44명, ZX008 0.5mg/kg/day 43명)의 노출 일수 평균(SD) 114(23)일, 중앙값(범위) 120(21, 142)일임.
  - (Study 1503) 368명의 노출 일수 평균(SD) 758(329)일, 중앙값(범위) 824(7, 1280)일임.
- 사망
  - Study 3 위약군 1명, Study 1503 3명(약물과 관련없는 SUDEP) 사망함.
- 약물 중단 TEAE
  - (Study 1) 0.8mg/kg/day 군 12.5%에서 보고됨. 이 중 4명은 약물 관련 TEAE로 중단함: 설사*, 기면*; 경련성 발작 악화*, 졸림*, 식욕감소*, 체중 감소*; 졸림; 공격성 *SAE
  - (Study 3) 위약군, 0.2mg/kg/day 군, 0.8mg/kg/day 군 각각 2.1%, 2.2%, 4.2%에서 보고됨. 이 중 약물 관련 TEAE는 졸림(0.2mg/kg/day 군) 1건이며, SAE는 수두(0.8mg/kg/day 군) 1건임.
  - (Study 2 C2) 위약군, 0.5mg/kg/day 군 각각 2.3%, 4.7%에서 보고됨. 이 중 약물 관련 TEAE는 운동 실조 및 조음 장애(0.5mg/kg/day 군) 식욕 감소(0.5mg/kg/day 군) 각 1건임.
  - (Study 1503) 3.5%에서 보고됨. ≥2명에서 보고된 약물 중단 유발 TEAE는 식욕 감소, 이상 행동, 발작임.
- SAE
  - (Study 1) 위약군(10%), 0.2mg/kg/day 군(10.3%), 0.8mg/kg/day군 (12.5%)에서 보고됨. 약물 관련 SAE를 보고한 0.8mg/kg/day 군 2명은 모두 약물을 영구 중단함.
  - (Study 3) 위약군, 0.2mg/kg/day 군, 0.8mg/kg/day 군 각각 4.2%, 6.5%, 6.3%에서 보고됨. 약물 관련 SAE는 0.8mg/kg/day군 1명에서 보고됨(간효소 증가).
  - (Study 2 C2) 위약군, 0.5mg/kg/day 군 각각 15.9%, 14%에서 보고됨. 대부분 발작이며(위약군 6명, zx008 군 4명), 이외 zx008군에서 골연골염, 기면*이 추가로 보고됨. *약물 관련
  - (Study 1503) 26.5%에서 보고됨. 약물 관련 SAE는 2.4%에서 보고됨(발작 빈도 증가, 발작 양상 변화, 운동 항진, 발작, 뇌전증 지속 상태, 식욕 감소, 저나트륨혈증). 흔한 SAE(≥1%)는 발작(5.6%), 뇌전증 지속 상태(4%), 폐렴(3.2%), 인플루엔자(1.9%), 군집 발작(1.6%), 바이러스 감염(1.3%), 발작 양상 변화(1.3%)임.
- 흔한 TEAE

- (Study 1) zx008 복용군에서 가장 흔한 TEAE(≥10% in either group)는 설사, ECHO 이상, 체중 감소, 식욕 감소, 변비, 기면
- (Study 3) zx008 복용군에서 가장 흔한 TEAE(>10% in either group)는 설사, 피로, 발열, 혈당 감소, ECHO 이상, 식욕 감소, 졸림, 떨림임. <6세 환자의 경우, 혈소판감소증, 상기도 감염, 비염, 부비동염, 뇌전증 지속 상태, 불면증이 추가됨. ≥6세 환자의 경우, 혈소판 수 감소, 체중 감소가 추가됨.
- (Study 2 C2) 가장 흔한 TEAE(>10%)는 식욕 감소, 피로, 발열, 설사, 비인두염, 혈당 감소, 기면, 기관지염, 뇌전증 지속 상태, 진전임.
- (Study 1503) 가장 흔한 TEAE(≥10%)는 발열, 비인두염, 식욕 감소, 혈당 감소, 설사, 상기도 감염, 발작, 인플루엔자, 구토, 귀 감염임. <6세 환자에서 ≥6세 환자 대비 구토, 발열, 귀 감염, 위장염, 비인두염, 상기도 감염, 바이러스 감염이 >10% 높게 보고됨.

• 약물 관련 TEAE

- (Study 1) zx008 복용군에서 위약군 대비 ≥10% 보고된 약물 관련 TEAE는 식욕 감소, ECHO 이상, 기면임.
- (Study 3) 위약군, 0.2mg/kg/day 군, 0.8mg/kg/day 군 각각 35.4%, 47.8%, 66.7%에서 보고됨. zx008 복용군에서 위약군 대비 ≥10% 보고된 약물 관련 TEAE는 식욕 감소, 졸림임.
- (Study 2 C2) 위약군, 0.5mg/kg/day 군 각각 34.1%, 72.1%에서 보고됨. 위약군 대비 ≥10% 보고된 약물 관련 TEAE는 피로, 식욕 감소임.
- (Study 1503) 56.4%에서 보고됨. ≥5% 보고된 약물 관련 TEAE는 식욕 감소, ECHO 이상, 졸림, 체중 감소, 피로임.

• 중증도

- (Study 1) 대부분 경증-중등증임. 중증 TEAE는 위약군 5%, 0.2mg/kg/day 5.1%, 0.8mg/kg/day 7.5%
- (Study 3) 대부분 경증-중등증임. 중증 TEAE는 위약군, 0.2mg/kg/day 군, 0.8mg/kg/day 군 각각 2.1%, 8.7%, 6.3%에서 보고됨.
- (Study 2 C2) 대부분 경증-중등증임. 중증 TEAE는 0.5mg/kg/day 군 2명(4.7%)에서 나타남(하지골절, 공격성)
- (Study 1503) 대부분 경증-중등증임. 중증 TEAE는 10.7%에서 나타남. 중증 TEAE 발생률은 일일 용량(mg/kg/day)과 관계를 보이지 않음.

• AESI

- (Study 1) 위약군 25%, 0.2mg/kg/day 군 41%, 0.8mg/kg/day 45%에서 보고됨. 약물 관련 AESI는 각각 2.5%, 5.1%, 20%에서 보고됨.
- (Study 3) 위약군, 0.2mg/kg/day 군, 0.8mg/kg/day 군 각각 41.7%, 50%, 43.8%에서 보고됨. 약물 관련 AESI는 각각 6.3%, 10.9%, 10.4%에서 보고됨. zx008 복용군의 ≥10%에서 보고된 AESI는 혈당 감소, ECHO 이상임. ECHO 이상은 모두 병리학적 소견이 아님.
- (Study 2 C2) 위약군, 0.5mg/kg/day 군 각각 22.7%, 23.3%에서 보고됨. 약물 관련 AESI는 0.5mg/kg/day 군 7%에서만 보고됨. ECHO 이상, 혈당 감소는 위약군 대비 ZX008군에서 높게 보고됨.
- (Study 1503) 프로락틴 ≥2*ULN 증가, 저혈당, 자살 생각 또는 행동만 포함하는 AESI가 42.5%에서 보고됨(자살 생각 또는 행동 보고 X). 약물 관련 AESI는 9.1%에서만 보고됨.

• VAD 또는 PAH

- Study 1, 3, 2 C2, 1503에서 보고되지 않았으나, 시판 후 자료에서 보고됨. 최신 시판 후 자료를 포함한 안전성 자료 제출하지 않음.

• 남용 가능성 평가

- (배경) 펜플루라민은 미국, 유럽, 남아프리카 및 캐나다를 포함한 약 118개국에서 일일 권장 복용량 60~120mg의 성인 비만 치료용으로 수 십년 동안 시판되었으며, 1997년 세계적으로 판매 중단 되기 이전에는, 6,100만명 이상의 환자-월에 해당하는, 2천만명 이상의 환자가 사용했던 것으로 추정됨(Lee/DHHS 1996). 이 기간 동안, 남용과 관련된 보고는 거의 없었음. 또한, 펜플루라민은 1970년대부터 광범위한 비임상 및 임상 모델을

통해 남용 가능성과 관련된 영향에 대한 집중적인 연구를 진행했으며, 이는 FDA 남용 가능성 평가 지침(FDA 2017)에서 권고하는 시험 유형을 다루고 있음. 해당 연구 결과는 임상 시험 의뢰자에 의해 수행된 최근 임상 시험에서의 낮은 남용 비율과 남용 관련 실마리정보의 낮은 비율과 일치함. 과거에 이미 발생했고, 향후 발생 가능한 간헐적 오용을 규제를 통해미연에 방지하거나 또는 방지할 가능성은 거의 없어 보이지만, 오프라벨(off label) 처방과 비의료적 사용을 지양하기 위한 적합한 경고 라벨링은 중요함. 1997년 미국 시장에서 펜플루라민이 퇴출되기 이전에, 미국 마약단속국(DEA)은 펜플루라민에 대해 유의미한 남용 가능성이 없다는 결론과 함께 통제물질법(CSA)에 따라 펜플루라민을 규제대상에서 제외시키는 규정을 제안하여 발표함(Federal Register 1997). 그러나, DEA가 펜플루라민을 규제대상에서 제외한다는 제안규정을 확정하기 전에, FDA는 두 종의펜플루라민 의약품인 Pondimin (펜플루라민) 그리고 Redux (덱스펜플루라민)가 미국 시장에서 자발적으로 시판중단 한다는 발표를 함. 따라서, 펜플루라민은 규제물질 IV(Schedule IV substance)로 남게 됨.

- (요약) 조제닉(Zogenix)사는 가용한 모든 비임상 및 임상 시험과 남용 가능성 평가와 관련된 참고자료와 함께 조제닉사의 현재까지의 임상시험을 통한 남용 관련 TEAEs의 최신 평가를 포함하는 최신의 포괄적인 8-요인 분석(Abuse Potential Report, Module 5.3.5.4)을 완료함. 8-요인분석 그리고 이와 유사한 조제닉사의 임상자료에 대한 요약은 2019년 미국 신약 허가 신청(NDA)의 일부로 FDA에 제출됨. 1997년 DEA의 제안규정의 근거가 된 이 자료와 추론은 여전히 유효하며 8-요인 분석은 ZX008와 관련하여 조제닉사에서 생성한 비임상 및 임상 자료를 포함해, 신규 자료 및 정보와 함께 규제 대상 제외를 확인하고 이에추가 지원함. 핀테플라(Fintepla)에 대한 US NDA의 검토 이후, FDA는 펜플루라민에 대해 입증가능한 남용 가능성이 없다고 결정함(FDA Summary Basis of Approval, 2020). FDA는 US DEA가 미국통제물질법(CSA)에서 펜플루라민을 제외할 것을 권고함. 2022년 12월 23일을 기준으로, 염, 이성질체 및 염이 존재할 수 있는 경우 염, 이성질체 및 이성질체의 염을 포함하는 펜플루라민은FDA 규제약물법의 대상에서 삭제됨. 남용 가능성 평가에서 펜플루라민의 남용 가능성과 관련된 특성이 부족하다는 결론을 내림. 펜플루라민의 구조가 남용가능한 자극제와 유사하지만, 펜플루라민의 특이한 아릴링(aryl ring)에 3-트리플루오로메틸(3-tri-fluoromethyl)그룹이 포함되어 있기 때문에, 모든 용량에서 자극제 특성이 발현되지 않음. 이러한 화학구조와 관련된 안정성은 의도적인 조작, 부주의한 분해, 또는 대사경로로 인해 암페타민 유사화합물로의 전환을 방지하여, 펜플루라민의 남용 가능성 유의성이 없다는 결론을 뒷받침함. 참고문헌에 포함되어 있고 조제닉사가 후원한 비임상 시험은 15건의 수용체 결합및 기능분석 연구, 17건의 독성동태학(TK) 연구, 그리고 80건 이상의 남용 관련 행동약리학 연구를 포함해, 랫드, 비둘기, 개, 붉은털 원숭이 그리고 개코원숭이를 포함하는 종 범주를 대상으로 수행되었으며, 펜플루라민의 남용 가능성이 나타나지 않는다는 점에서 일치함. 또한, 사람을 대상으로 한 12건의 남용 경향 연구에서 펜플루라민은 고용량에서도, 남용 가능성에 대한 유의성이 없다는 것을 입증함. 조제닉스사가 후원한 임상시험에서는 해당 모집단에 대해 평가 가능한 실마리정보가 없었음. 또한, 드라벳증후군 치료에 사용된 경우 ZX008과 관련된 금단 증후군의 징후가 없었으며, 의약품 투약 기록에는 조제닉스사가 후원한 임상시험에서의 오용 전환은 나타나지 않음. FDA의 결론과 일치하는 조제닉스사의 의견에 따르면, 펜플루라민은 남용 가능성이 없음. 또한, 1980년대 분자생물학 툴이 개발된 이후, 세로토닌 활성으로 인해, 펜플루라민은 비임상적 남용경향에 있어서, 시판을 위해 가장 많이 연구된 분자임. 펜플루라민의 남용 가능성 결여와 함께 수많은 나라에서 지난 수 십년 동안 시장에 출시한 경험을 입증하는 학술 문헌의 비중이 최종적으로 고려되어야 하며 이는 최신 신약승인에 대해 가용한 자료를 훨씬 뛰어넘음. 남용 가능성의 평가에서 펜플루라민은 남용 가능성과 관련한 특성이 없다는 결론이 내려짐. 2022년 12월23일을 기준으로, 염, 이성질체 및 염이 존재할 수 있는 경우 염, 이성질체 및 이성질체의 염을 포함하는 펜플루라민은 FDA 규제약물법의 대상에서 삭제됨. 자세한 요약 내용은 Module 5.3.5.4 (Assessment of Abuse Potential Report)에 제공됨.
- (수용체 약리학 시험) 도파민 수용체D1, D2, D3, D4 및 D5에 대한 펜플루라민과 노르펜플루라민의 결 합 평가 결과, FEN과 NFEN의 Ki>10,000nM로 도파민 수용체를 직접 활성하지 않음을 보임. 생체 내(in vivo) 미세투석 연구 결과, 펜플루라민과 노르펜플루라민은 도파민 방출을 증가시킬 수 있음(Rothman, 2003). 1, 10 또는100 μM 농도에서 역투석을 통해 중격으로 국소 주입될때, 펜플라민이나 노르펜플루라민은 세포 외 도파민의 증가 원인이 아님(Baumann, 2000).

- (임상시험) 3상 임상시험은 ZX008에 대한 선호를 명확하게 표현할 수 없는 지적 장애와 의사소통 능력이 부족한 소아 및 청소년 환자가 포함되어 건강한 성인 대상 시험 1803, 1505, 1603, 1904에서 약물 선호 또는 남용 가능성을 반영하는 MedDRA PTs가 검토됨: 다행감 관련 용어(다행감; 고양된 기분; 이상 느낌; 만취 느낌; 이완감; 어지러움; 이상 사고; 환각; 부적합정동), 주의력, 인지 및 기분장애 관련 용어(졸림; 기분장애 및 장애), 해리성/정신병적 용어(정신증; 공격성; 혼동 및 지남력 장애), 다른 곳에서 파악되지 않는 관련 용어(약물내성; 습관화; 약물 금단 증후군; 물질 관련 장애). 그 결과, 남용에 대한 임상적 유의성 가능성을 나타내지 않음.
- (시판 후 남용 경향 자료) 2020년 12월 24일까지 안전성 데이터베이스에서 표준 검색어 목록"약물 남용, 의존성 및 금단"을 사용하여 시판후 보고서에 대한 검색이 수행됨. 관련 용어는 식별되지 않았으며, 이는 ZX008이 남용 가능성과 관련이 없다는 것을 뒷받침함. 조제닉스(Zogenix)사는 원(original) DHHS 평가이후, 가용한 화학적, 비임상 및 임상 자료를 평가하여 원 남용 경향 평가를 업데이트함. 이러한 분석은 펜플루라민이 유의미한 남용 가능성이 없다는 결론을 뒷받침함. 핀테플라(Fintepla)에 대한 US NDA의 검토 이후, FDA는 펜플루라민에 대한 입증 가능한 남용 가능성이 없다고 재차 결정함(FDA 승인 요약 기준, 2020). 2022년 12월 23일, 미국 마약단속국은 염, 이성질체, 그리고 이성질체의 염이 존재 가능한 해당 염, 이성질체 및 이성질체의 염을 포함해, 펜플루라민(화학명: N -ethyl- £ -methyl-3-(trifluoromethyl)phenethylamine)에 대한 최종 개정안 공표와 함께, 이를 통제물질법의 규제 대상(schedules)에서 제외함. 2022년 12월 23일 이전에, 펜플루라민은 schedule IV 규제 약물이었음.

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6) (신약만 해당)

- 최신 PSUR을 제출함. 시판 후 경험을 바탕으로 VHD, PAH, 세로토닌 증후군이 ADR로 추가 규명됨.

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 2세 이상 드라벳 증후군 환자에서 발작 치료를 위한 부가 요법에 대한 유효성 입증 자료를 제출함.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 이중 눈가림, 무작위 배정, 위약 대조 임상시험에서 펜플루라민을 투여한 216명의 환자에 대한 안전성 통합 분석 결과를 제출함. 주요 안전성 정보는 사용상의 주의사항, 위해성 관리 계획에 반영되었으며, 이를 통해 관리될 수 있을 것으로 사료됨.

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

- 전반적인 유익성-위해성 평가 결과, ZX008을 2세 이상 드라벳 증후군 환자에서 발작 치료를 위한 부가요법으로 적합함.

6.6. 가교자료

- 가교자료 면제

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 본 품목은 2세 이상 드라벳 증후군 환자에서 발작 치료에 대한 부가요법으로서 유효성과 안전성을 입증함.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

	FDA FINTEPLA® (fenfluramine) oral solution	EMA Fintepla 2.2 mg/ml oral solution
허가일	2020.06.25	2020.12.18
효능 효과	FINTEPLA is indicated for the treatment of seizures associated with Dravet syndrome (DS) and Lennox-Gastaut syndrome (LGS) in patients 2 years of age and older.	Fintepla is indicated for the treatment of seizures associated with Dravet syndrome and LennoxGastaut syndrome as an add-on therapy to other anti-epileptic medicines for patients 2 years of age and older.

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

제품명	성분명	허가년도	효능효과
오르필시럽(발프로산나트륨)	발프로산나트륨	2000	뇌전증[결신발작(소발작), 부분발작(초점발작), 정신운동성발작 및 혼합발작]과 뇌전증에 뒤따르는 성격·행동장애의 예방과 치료

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	한국유씨비제약(주)	**허가일**	2025.12.18.
제품명	핀테플라액(펜플루라민염산염)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	ver0-3(2025.11.05.)
주성분 및 함량	100밀리리터 중 펜플루라민염산염(펜플루라민으로서) 0.25그램(0.22그램)		
효능·효과	2세 이상의 드라벳증후군 환자에서 발작 치료를 위한 부가요법		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
심장 판막 질환 폐동맥 고혈압	일반적인 의약품 감시활동 추가적인 의약품 감시활동 · 시판후조사	첨부문서 의료전문가용 교육자료 처방자 확인서 환자/보호자 교육자료
2. 중요한 잠재적 위해성		
자살 생각 및 행동 성장 지연	일반적인 의약품 감시활동 추가적인 의약품 감시활동 · 시판후조사	첨부문서
3. 중요한 부족정보		
장기 안전성	일반적인 의약품 감시활동 추가적인 의약품 감시활동 · 시판후조사	없음

*** 첨부문서, 환자용 사용설명서, 의·약사 등 전문가용 설명자료, 안전사용보장조치 (해당 의약품을 사용하는 환자에 대한 교육자료, 해당의약품을 진단·처방하는 의사 및 조제·복약지도 하는 약사에 대한 교육자료 등)**