目次

1. 医薬品への曝露 ..... 11
1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 ..... 11
1.1.1 二重盲検試験：ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A 及び B）（完了した試験） ..... 15
1.1.2 非盲検継続試験：ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A 及び B）（実施中の試験） ..... 15
1.1.3 LGS 臨床開発プログラムの概要 ..... 16
1.2 被験者の内訳及び全般的な曝露状況 ..... 17
1.2.1 コホート A ..... 17
1.2.2 コホート B ..... 20
1.3 Lennox-Gastaut 症候群を対象とした試験の人口統計学的特性及びその他の特性 ..... 23
1.3.1 人口統計学的特性 ..... 23
1.3.1.1 二重盲検試験：ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A） ..... 23
1.3.1.2 二重盲検試験：ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B） ..... 25
1.3.1.3 非盲検継続試験：ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A） ..... 27
1.3.1.4 非盲検継続試験：ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B） ..... 31
1.3.2 過去に使用された抗てんかん薬 ..... 33
1.3.2.1 二重盲検試験：ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A） ..... 33
1.3.2.2 二重盲検試験：ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B） ..... 34
1.3.3 併用抗てんかん薬 ..... 36
1.3.3.1 二重盲検試験：ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A） ..... 36
1.3.3.2 二重盲検試験：ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B） ..... 38
1.3.3.3 非盲検継続試験：ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A） ..... 40
1.3.3.4 非盲検継続試験：ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B） ..... 42
2. 有害事象 ..... 44
2.1 有害事象の解析 ..... 44
2.1.1 二重盲検試験：ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A） ..... 44
2.1.2 二重盲検試験：ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B） ..... 45
2.1.3 非盲検継続試験：ZX008-1601 パート 2 コホート A ..... 46
2.1.4 非盲検継続試験：ZX008-1601 パート 2 コホート B ..... 47
2.1.5 比較的よくみられる有害事象 ..... 48
2.1.5.1 二重盲検試験：ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A） ..... 48
2.1.5.2 二重盲検試験：ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B） ..... 50
2.1.5.3 非盲検継続試験：ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A） ..... 50
2.1.5.4 非盲検継続試験：ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B） ..... 52
2.1.5.5 比較的よくみられる TEAE の発現までの期間、持続期間、発現件数、及び回復件数 ..... 54
2.1.5.6 パート 1 からパート 2 に ZX008 が投与された被験者によくみられた TEAE（平均 1 日用量群別）（長期安全性解析対象集団） ..... 61
2.1.5.7 治験薬との因果関係が否定できない TEAE ..... 62
2.1.5.8 TEAE の重症度別発現状況 ..... 65
2.1.6 死亡 ..... 67
2.1.7 その他の重篤な有害事象 ..... 68
2.1.7.1 重篤な有害事象 ..... 68

2.1.8 その他の重要な有害事象....73
2.1.8.1 注目すべき有害事象....73
2.1.8.2 治験の中止に至った有害事象....77
2.1.9 特定の有害事象の解析....81
2.2 有害事象の詳細情報....84
3. 臨床検査値の評価....84
3.1 血液学的検査....84
3.1.1 二重盲検試験：ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）....84
3.1.2 二重盲検試験：ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）....85
3.1.3 非盲検継続試験：ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）....86
3.1.4 非盲検継続試験：ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）....86
3.2 生化学検査....86
3.2.1 二重盲検試験：ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）....87
3.2.2 二重盲検試験：ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）....87
3.2.3 非盲検継続試験：ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）....88
3.2.4 非盲検継続試験：ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）....89
3.3 尿検査....89
3.3.1 二重盲検試験：ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）....89
3.3.2 二重盲検試験：ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）....89
3.3.3 非盲検継続試験：ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）....89
3.3.4 非盲検継続試験：ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）....90
3.4 成長検査、早発思春期検査、甲状腺機能検査....90
3.4.1 二重盲検試験：ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）....90
3.4.2 二重盲検試験：ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）....91
3.4.3 非盲検継続試験：ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）....91
3.4.4 非盲検継続試験：ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）....92
4. バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目....92
4.1 バイタルサイン....92
4.1.1 二重盲検試験：ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）....92
4.1.2 二重盲検試験：ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）....93
4.1.3 非盲検継続試験：ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）....93
4.1.4 非盲検継続試験：ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）....94
4.2 体重及び身長....95
4.2.1 体重の変化....95
4.2.1.1 二重盲検試験：ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）....95
4.2.1.2 二重盲検試験：ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）....97
4.2.1.3 非盲検継続試験：ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）....98
4.2.1.4 非盲検継続試験：ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）....101
4.2.2 BMI 及び身長....104
4.2.2.1 二重盲検試験：ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）....104
4.2.2.2 二重盲検試験：ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）....104
4.2.2.3 非盲検継続試験：ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）....105
4.2.2.4 非盲検継続試験：ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）....105
4.3 標準スコアによる成長の分析....105

4.3.1 非盲検継続試験：ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）.....105
4.3.2 非盲検継続試験：ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）.....107
4.4 心血管系の安全性.....109
4.4.1 ZX008 開発プログラムにおける心臓関連安全性評価の概要.....109
4.4.2 二次元心エコー検査.....112
4.4.2.1 二次元心エコー検査結果の概要.....113
4.4.2.2 僧帽弁.....114
4.4.2.3 大動脈弁.....124
4.4.2.4 三尖弁.....131
4.4.2.5 肺動脈弁.....132
4.4.2.6 肺動脈性肺高血圧症の評価.....132
4.4.3 心電図.....136
4.4.3.1 二重盲検試験：ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）.....136
4.4.3.2 二重盲検試験：ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）.....137
4.4.3.3 非盲検継続試験：ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）.....138
4.4.3.4 非盲検継続試験：ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）.....139
5. 特別な患者集団及び状況下における安全性.....140
5.1 内因性要因.....140
5.1.1 年齢.....140
5.1.1.1 二重盲検試験：ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）.....140
5.1.1.2 二重盲検試験：ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）.....141
5.1.1.3 非盲検継続試験：ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）.....142
5.1.1.4 非盲検継続試験：ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）.....143
5.1.2 性別.....143
5.1.2.1 二重盲検試験：ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）.....143
5.1.2.2 二重盲検試験：ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）.....144
5.1.2.3 非盲検継続試験：ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）.....144
5.1.2.4 非盲検継続試験：ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）.....144
5.2 外因性要因.....145
5.2.1 よくみられる有害事象（よく使用される併用抗てんかん薬別）.....145
5.2.1.1 二重盲検試験：ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）.....145
5.2.1.2 二重盲検試験：ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）.....146
5.2.1.3 非盲検継続試験：ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）.....146
5.2.1.4 非盲検継続試験：ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）.....147
5.2.2 自殺傾向.....147
5.2.2.1 コロンビア自殺重症度評価尺度（C-SSRS）.....147
5.2.3 実行機能に関する行動評価尺度（BRIEF）.....149
5.2.3.1 二重盲検試験：ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）.....149
5.2.3.2 二重盲検試験：ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）.....149
5.2.3.3 非盲検継続試験：ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）.....149
5.2.3.4 非盲検継続試験：ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）.....150
5.3 薬物相互作用.....150
5.4 妊娠及び授乳時の使用.....150
5.5 過量投与.....150

5.6 薬物乱用 ..... 151
5.7 離脱症状及び反跳現象 ..... 151
5.7.1 コホート A ..... 151
5.7.2 コホート B ..... 152
5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 ..... 153
6. 市販後データ ..... 153
7. 参考文献 ..... 154
8. 付録 ..... 158
8.1 [redacted] のマニュアル ..... 158
8.2 文献レビュー ..... 159

## 表

表 1-1 ZX008 の安全性評価に用いた臨床試験 ..... 13
表 1-2 被験者の内訳［ZX008-1601 試験（パート 1 及びパート 2 のコホート A）］ ..... 18
表 1-3 ZX008 投与期間中（パート 1 からパート 2 まで）の平均 1 日用量別の曝露期間（コホート A の長期安全性解析対象集団） ..... 19
表 1-4 被験者の内訳［ZX008-1601 試験（パート 1 及びパート 2 のコホート B）］ ..... 20
表 1-5 ZX008 投与期間中（パート 1 からパート 2 まで）の平均 1 日用量別の曝露期間（コホート B の長期安全性解析対象集団） ..... 22
表 1-6 人口統計学的特性及びベースライン特性：ZX008-1601 試験パート 1 コホート A（安全性解析対象集団） ..... 23
表 1-7 登録被験者の地理的分布：ZX008-1601 試験パート 1 コホート A：（安全性解析対象集団） ..... 25
表 1-8 人口統計学的特性及びベースライン特性：ZX008-1601 試験パート 1 コホート B（安全性解析対象集団） ..... 26
表 1-9 人口統計学的特性及びベースライン特性：ZX008-1601 試験パート 2 コホート A（非盲検継続安全性解析対象集団） ..... 27
表 1-10 登録被験者の地理的分布：ZX008-1601 試験パート 2 コホート A（非盲検継続安全性解析対象集団） ..... 30
表 1-11 人口統計学的特性及びベースライン特性：ZX008-1601 試験パート 2 コホート B（非盲検継続安全性解析対象集団） ..... 31
表 1-12 被験者あたりの過去に使用された抗てんかん薬の薬剤数：ZX008-1601 試験パート 1 コホート A（安全性解析対象集団） ..... 33
表 1-13 全被験者の 25%以上で過去に使用された抗てんかん薬：ZX008-1601 試験パート 1 コホート A（安全性解析対象集団） ..... 34
表 1-14 被験者あたりの過去に使用された抗てんかん薬の薬剤数：ZX008-1601 試験パート 1 コホート B（安全性解析対象集団） ..... 35
表 1-15 全被験者の 25%以上で過去に使用された抗てんかん薬：ZX008-1601 試験パート 1 コホート B（安全性解析対象集団） ..... 35
表 1-16 被験者あたりの併用抗てんかん薬の薬剤数：ZX008-1601 試験パート 1 コホート A（安全性解析対象集団） ..... 37
表 1-17 併用された抗てんかん薬：ZX008-1601 試験パート 1 コホート A（安全性解析対象集団） ..... 37

表 1-18 被験者あたりの併用抗てんかん薬の薬剤数：ZX008-1601 試験パート 1 コホート B（安全性解析対象集団）.....39
表 1-19 併用された抗てんかん薬：ZX008-1601 試験パート 1 コホート B（安全性解析対象集団）.....39
表 1-20 被験者あたりの併用抗てんかん薬の薬剤数：ZX008-1601 試験パート 2 コホート A（非盲検継続安全性解析対象集団）.....40
表 1-21 併用された抗てんかん薬：ZX008-1601 試験パート 2 コホート A（非盲検継続安全性解析対象集団）.....41
表 1-22 被験者あたりの併用抗てんかん薬の薬剤数：ZX008-1601 試験パート 2 コホート B（非盲検継続安全性解析対象集団）.....43
表 1-23 併用された抗てんかん薬：ZX008-1601 試験パート 2 コホート B（非盲検継続安全性解析対象集団）.....43
表 2-1 TEAE の発現例数の概要（T+M 期）：ZX008-1601 試験パート 1 コホート A（安全性解析対象集団）.....45
表 2-2 TEAE の発現例数の概要（T+M 期）：ZX008-1601 試験パート 1 コホート B（安全性解析対象集団）.....46
表 2-3 TEAE の発現例数の概要（非盲検継続投与期、平均 1 日用量別）：ZX008-1601 試験パート 2 コホート A（非盲検継続安全性解析対象集団）.....47
表 2-4 TEAE の発現例数の概要（非盲検継続投与期、平均 1 日用量別）：ZX008-1601 試験パート 2 コホート B（非盲検継続安全性解析対象集団）.....48
表 2-5 いずれかの投与群で発現割合が 5%以上の TEAE（T+M 期）：ZX008-1601 試験パート 1 コホート A（安全性解析対象集団）.....49
表 2-6 いずれかの投与群で発現割合が 10%以上の TEAE（T+M 期）：ZX008-1601 試験パート 1 コホート B（安全性解析対象集団）.....50
表 2-7 全被験者又はいずれかの ZX008 平均 1 日用量群で発現割合が 5%以上の TEAE：ZX008-1601 試験パート 2 コホート A（非盲検継続安全性解析対象集団）.....51
表 2-8 全被験者又はいずれかの ZX008 平均 1 日用量群で発現割合が 10%以上の TEAE：ZX008-1601 試験パート 2 コホート B（非盲検継続安全性解析対象集団）.....53
表 2-9 いずれかの投与群で発現割合が 10%以上であった TEAE の発現件数、回復件数、発現までの期間、及び持続期間：ZX008-1601 試験パート 1 コホート A（安全性解析対象集団）.....55
表 2-10 いずれかの投与群で発現割合が 10%以上であった TEAE の発現件数、回復件数、発現までの期間、及び持続期間：ZX008-1601 試験パート 1 コホート B（安全性解析対象集団）.....57
表 2-11 全被験者の 10%以上に認められた TEAE の発現件数、回復件数、発現までの期間、及び持続期間：ZX008-1601 試験パート 2 コホート A（非盲検継続安全性解析対象集団）.....58
表 2-12 全被験者の 10%以上に認められた TEAE の発現件数、回復件数、発現までの期間、及び持続期間：ZX008-1601 試験パート 2 コホート B（非盲検継続安全性解析対象集団）.....60
表 2-13 いずれかの投与群で発現割合が 5%以上の治験薬との因果関係が否定できない TEAE（T+M 期）：ZX008-1601 試験パート 1 コホート A（安全性解析対象集団）.....62
表 2-14 いずれかの投与群で 2 例以上に発現した治験薬との因果関係が否定できない TEAE（T+M 期）：ZX008-1601 試験パート 1 コホート B（安全性解析対象集団）.....63

表 2-15 全被験者又はいずれかの ZX008 平均 1 日用量群で発現割合が 5%以上であった治験薬との因果関係が否定できない TEAE：ZX008-1601 試験パート 2 コホート A（非盲検継続安全性解析対象集団）.....64
表 2-16 全被験者又はいずれかの ZX008 平均 1 日用量群で発現割合が 10%以上であった治験薬との因果関係が否定できない TEAE：ZX008-1601 試験パート 2 コホート B（非盲検継続安全性解析対象集団）.....65
表 2-17 重症度が高度と判断された TEAE（T+M 期）：ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）（安全性解析対象集団）.....66
表 2-18 死亡の一覧.....67
表 2-19 重篤な TEAE（T+M 期）：ZX008-1601 試験パート 1 コホート A（安全性解析対象集団）.....69
表 2-20 重篤な TEAE（ZX008 の平均 1 日用量群別）：ZX008-1601 試験パート 2 コホート A（非盲検継続安全性解析対象集団）.....71
表 2-21 重篤な TEAE（ZX008 の平均 1 日用量群別）：ZX008-1601 試験パート 2 コホート B（非盲検継続安全性解析対象集団）.....73
表 2-22 注目すべき TEAE（T+M 期）：ZX008-1601 試験パート 1 コホート A（安全性解析対象集団）.....74
表 2-23 注目すべき TEAE（ZX008 の平均 1 日用量群別）：ZX008-1601 試験パート 2 コホート A（非盲検継続安全性解析対象集団）.....76
表 2-24 注目すべき TEAE（ZX008 の平均 1 日用量群別）：ZX008-1601 試験パート 2 コホート B（非盲検継続安全性解析対象集団）.....77
表 2-25 治験の中止に至った TEAE（T+M 期）：ZX008-1601 試験パート 1 コホート A（安全性解析対象集団）.....78
表 2-26 治験薬投与の中止に至った TEAE（ZX008 の平均 1 日用量群別）：ZX008-1601 試験パート 2 コホート A（非盲検継続安全性解析対象集団）.....80
表 2-27 治験の中止に至った TEAE（ZX008 の平均 1 日用量群別）：ZX008-1601 試験パート 2 コホート B（非盲検継続安全性解析対象集団）.....81
表 2-28 二重盲検期に発現した体重減少及び食欲減退：ZX008-1601 試験パート 1 コホート A（安全性解析対象集団）.....82
表 2-29 二重盲検期に発現した体重減少及び食欲減退：ZX008-1601 試験パート 1 コホート B（安全性解析対象集団）.....82
表 2-30 非盲検継続投与期に発現した体重減少及び食欲減退（ZX008 の平均 1 日用量群別）：ZX008-1601 試験パート 2 コホート A（非盲検継続安全性解析対象集団）.....83
表 2-31 非盲検継続投与期に発現した体重減少及び食欲減退（ZX008 の平均 1 日用量群別）：ZX008-1601 試験パート 2 コホート B（非盲検継続安全性解析対象集団）.....83
表 4-1 バイタルサインの異常値に関連する TEAE（T+M 期）：ZX008-1601 試験パート 1 コホート A（安全性解析対象集団）.....93
表 4-2 バイタルサインの異常値に関連する TEAE（ZX008 の平均 1 日用量群別）：ZX008-1601 試験パート 2 コホート A（非盲検継続安全性解析対象集団）.....94
表 4-3 体重がベースラインから 7%以上減少した被験者（T+M 期）：ZX008-1601 試験パート 1 コホート A（安全性解析対象集団）.....96
表 4-4 体重がベースラインから 7%以上減少した被験者（T+M 期）：ZX008-1601 試験パート 1 コホート B（安全性解析対象集団）.....98

表 4-5 パート 1 及びパート 2 のベースラインからの体重増加率又は減少率が 7%及び 10%以上であった被験者の割合：ZX008-1601 試験パート 2 コホート A（非盲検継続安全性解析対象集団）.....99
表 4-6 パート 1 及びパート 2 のベースラインからの体重増加率又は減少率が 7%及び 10%以上であった被験者の割合（年齢別）：ZX008-1601 試験パート 2 コホート A（非盲検継続安全性解析対象集団）.....100
表 4-7 パート 1 及びパート 2 のベースラインからの体重増加率又は減少率が 7%及び 10%以上であった被験者の割合：ZX008-1601 試験パート 2 コホート B（非盲検継続安全性解析対象集団）.....102
表 4-8 パート 1 及びパート 2 のベースラインからの体重増加率又は減少率が 7%及び 10%以上であった被験者の割合（年齢別）：ZX008-1601 試験パート 2 コホート B（非盲検継続安全性解析対象集団）.....103
表 4-9 身長及び体重の標準スコア（20 歳以下の被験者）：ZX008-1601 試験パート 2 コホート A（非盲検継続安全性解析対象集団）.....106
表 4-10 身長及び体重の標準スコア（20 歳以下の被験者）：ZX008-1601 試験パート 2 コホート B（非盲検継続安全性解析対象集団）.....108
表 4-11 僧帽弁逆流［軽微（Trace）以上］が認められた被験者の年齢別及び Visit 別発現割合：ZX008-1601 試験パート 1 コホート A（安全性解析対象集団）.....114
表 4-12 僧帽弁逆流［軽微（Trace）以上］が認められた被験者のヒートマップ：ZX008-1601 試験パート 1 コホート A（安全性解析対象集団）.....115
表 4-13 僧帽弁逆流［軽微（Trace）］が認められた被験者の年齢別及び Visit 別発現割合：ZX008-1601 試験パート 1 コホート B（安全性解析対象集団）.....117
表 4-14 僧帽弁逆流［軽微（Trace）以上］が認められた被験者のヒートマップ：ZX008-1601 試験パート 1 コホート B（安全性解析対象集団）.....118
表 4-15 僧帽弁逆流［軽微（Trace）以上］が認められた被験者の年齢別及び Visit 別発現割合：ZX008-1601 試験パート 2 コホート A（非盲検継続安全性解析対象集団）.....119
表 4-16 僧帽弁逆流［軽微（Trace）以上］が認められた被験者のヒートマップ：ZX008-1601 試験パート 2 コホート A（非盲検継続安全性解析対象集団）.....120
表 4-17 僧帽弁逆流［軽微（Trace）以上］が認められた被験者の年齢別及び Visit 別発現割合：ZX008-1601 試験パート 2 コホート B（非盲検継続安全性解析対象集団）.....123
表 4-18 僧帽弁逆流［軽微（Trace）以上］が認められた被験者のヒートマップ：ZX008-1601 試験パート 2 コホート B（非盲検継続安全性解析対象集団）.....124
表 4-19 大動脈弁逆流［軽微（Trace）以上］が認められた被験者の年齢別及び Visit 別発現割合：ZX008-1601 試験パート 1 コホート A（安全性解析対象集団）.....125
表 4-20 大動脈弁逆流［軽微（Trace）以上］が認められた被験者のヒートマップ：ZX008-1601 試験パート 1 コホート A（安全性解析対象集団）.....125
表 4-21 大動脈弁逆流［軽微（Trace）以上］が認められた被験者の年齢別及び Visit 別発現割合：ZX008-1601 試験パート 2 コホート A（非盲検継続安全性解析対象集団）.....127
表 4-22 大動脈弁逆流［軽微（Trace）以上］が認められた被験者のヒートマップ：ZX008-1601 試験パート 2 コホート A（非盲検継続安全性解析対象集団）.....129
表 4-23 大動脈弁逆流［軽微（Trace）以上］が認められた被験者の年齢別及び Visit 別発現割合：ZX008-1601 試験パート 2 コホート B（非盲検継続安全性解析対象集団）.....130
表 4-24 大動脈弁逆流［軽微（Trace）以上］が認められた被験者のヒートマップ：ZX008-1601 試験パート 2 コホート B（非盲検継続安全性解析対象集団）.....131

表 8-1　被験者数が 30 例以上又は試験期間が 8 週間以上のプラセボ対照試験.....162

図

図 4-1　投与群及び Visit 別の肺動脈収縮期圧：ZX008-1601 試験パート 1 コホート A（安全性解析対象集団）.....133
図 4-2　投与群及び Visit 別の肺動脈収縮期圧：ZX008-1601 試験パート 1 コホート B（安全性解析対象集団）.....134
図 4-3　パート 1 での投与群及び Visit 別の肺動脈収縮期圧：ZX008-1601 試験パート 2 コホート A（非盲検継続安全性解析対象集団）.....135
図 4-4　パート 1 での投与群及び Visit 別の肺動脈収縮期圧：ZX008-1601 試験パート 2 コホート B（非盲検継続安全性解析対象集団）.....136

略語及び名称一覧表

| 略語（略称） | 内容 | |
|---|---|---|
| ATC | Anatomical Therapeutic Chemical | 解剖治療化学 |
| BMI | body mass index | 体格指数 |
| BRIEF | Behavior Rating Inventory of Executive Function | 実行機能に関する行動評価尺度 |
| BRIEF-A | Behavior Rating Inventory of Executive Function-Adult Version | 成人版 BRIEF |
| BRIEF-P | Behavior Rating Inventory of Executive Function -Preschool Version (used for children aged 2 to 4 years) | 未就学児版 BRIEF |
| CIOMS | Council for International Organizations of Medical Science | 国際医学団体協議会 |
| COVID-19 | coronavirus disease 2019 | 新型コロナウイルス感染症 |
| CSR | Clinical Study Report | 治験総括報告書 |
| C-SSRS | Columbia-Suicide Severity Rating Scale | コロンビア自殺重症度評価尺度 |
| CTD | Common technical document | コモン・テクニカル・ドキュメント |
| FDA | Food and Drug Administration | 米国食品医薬品局 |
| HR | heart rate | 心拍数 |
| ICH | International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for human use | 医薬品規制調和国際会議 |
| Ig | immunoglobulin | 免疫グロブリン |
| LGS | Lennox-Gastaut Syndrome | Lennox-Gastaut 症候群 |
| MedDRA | Medical Dictionary for Regulatory Activities | ICH 国際医薬用語集 |
| PASP | pulmonary artery systolic pressure | 肺動脈収縮期圧 |
| PMDA | Pharmaceuticals and Medical Devices Agency | 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 |
| PR | interval between the start of the P wave and start of the Q wave | 心電図上の P 波と R 波の間の時間 |
| PSUR | Periodic Safety Update Reports | 定期的安全性最新報告 |
| PT | Preferred Term | 基本語 |
| QRS | QRS wave complex on the electrocardiogram tracing | 心電図上の Q 波と S 波の間の時間 |
| QT | interval between the start of the Q wave and start of the T wave | 心電図上の Q 波と T 波の間の時間 |
| QTc | QT interval corrected for heart rate | 心拍数で補正した QT 間隔 |
| QTcF | QT interval corrected for heart rate using the Fridericia method | Fridericia 法を用いて心拍数で補正した QT 間隔 |
| RSI | Reference Safety Information | 安全性参照情報 |
| SD | standard deviation | 標準偏差 |

| 略語（略称） | 内容 | |
|---|---|---|
| SOC | System Organ Class | 器官別大分類 |
| SUDEP | sudden unexpected death in epilepsy | てんかんの突然死 |
| TEAE | treatment-emergent adverse event | 治験薬投与後に発現した有害事象 |
| T+M 期 | combined Titration and Maintenance Periods | 漸増期と維持期の統合期間 |
| ZX008 | fenfluramine hydrochloride | - |

# 1. 医薬品への曝露

## 1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

fenfluramine hydrochloride（ZX008）は、2 歳以上の Lennox-Gastaut 症候群（LGS）に伴うてんかん発作に対する経口液剤の治療薬として開発中である。フィンテプラ®は、2020 年に米国、欧州連合、及び英国で、2 歳以上の Dravet 症候群患者におけるてんかん発作に対する抗てんかん薬との併用療法として承認を取得した。2022 年には、フィンテプラ®の経口液剤は、他の抗てんかん薬で十分な効果が認められていない 2 歳以上の Dravet 症候群患者におけるてんかん発作に対する、他の抗てんかん薬との併用療法として本邦でも承認された。更に、米国（2022 年）及び欧州（2023 年）では、フィンテプラ®の効能・効果は、2 歳以上の LGS 患者におけるてんかん発作に対する抗てんかん薬との併用療法として適応が拡大された。本邦でも 2 歳以上の LGS 患者におけるてんかん発作に対する併用療法としての適応を拡大するために本一部変更承認申請を行う。

fenfluramine は、成人肥満治療のための食欲抑制剤（用量：60～120mg/日）として 1960 年代に欧州で、1970 年代に米国［Pondimin Summary Basis of Approval］で承認され、使用されていた。しかし、成人肥満を治療するために phentermine との併用療法を受けていた患者で、心臓弁膜異常との関連が報告されたことから（CDC 1997、Connolly 1997、Wong 1998）、1997 年までに世界のすべての市場から回収された。fenfluramine は成人に対する食欲抑制剤として市場から撤退する前に広範に使用されていたため、fenfluramine の安全性プロファイルは十分に特定された。LGS 臨床開発プログラムで使用された ZX008 の最大用量は 30mg/日であった。この用量は Dravet 症候群で承認された用量と同じであり、過去に成人肥満を治療するために処方された ZX008 の 1 日用量の 2 分の 1 から 4 分の 1 であった。

Dravet 症候群の臨床プログラムで実施したように、LGS 患者に対する ZX008 投与時の安全性は、心臓のモニタリング（二次元心エコー検査、12 誘導心電図）、バイタルサイン、身体的所見及び神経学的検査、臨床検査（血液学的検査、生化学検査、尿検査、成長検査、早発思春期検査、及び凝固検査）、思春期異変、自殺行為及び自殺念慮の可能性、実行機能に関する行動評価尺度（BRIEF）による日常実行機能、有害事象、注目すべき有害事象、薬物相互作用試験、並びに QT/QTc 評価試験等により、包括的かつ広範囲に評価され、十分に特定された。また、長期の安全性追跡評価により、離脱症状及び反跳現象を評価した。小児及び成人 LGS 患者を対象とした ZX008 の臨床プログラムで認められた安全性プロファイルより、この患者集団での新たな又は予測できない安全性のシグナルは確認されなかった。LGS 臨床プログラムで実施され、本項（臨床的安全性）に掲載されている臨床試験のデータカットオフ日は、ZX008-1601 試験パート 2 のコホート A（外国人コホート）では 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、コホート B（日本人コホート）では 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日であった。

成人肥満治療で fenfluramine の高用量投与時に心臓弁膜異常が認められたことから、[redacted]、心臓の詳細なモニタリングをすべての試験で実施した。その結果、ZX008 臨床開発プログラムの被験者では、心臓弁膜症又は肺動脈性肺高血圧症は認められていないことは重要な点である。加えて、fenfluramine との関連性が認められている事象を含む注目すべき有害事象をあらかじめ特定して、ZX008-1601 試験（パート 1 及びパート 2）実施期間中は注意深くモニタリングした。

[redacted]相談（[redacted]：20[redacted] 年[redacted] 月）及びその後の[redacted]相談（[redacted]：20[redacted] 年[redacted] 月）では、[redacted]

[redacted]
確認された。

LGS の ZX008 臨床開発プログラムの概要は Module 2.5 に要約した。LGS 患者で ZX008 の安全性を評価した本一部変更承認申請には、以下の臨床試験を用いた（表 1-1）。

- ZX008-1601 試験は、別々に解析された 2 つのパート及び 2 つのコホートからなる：
    - ZX008-1601 試験のパート 1 は、LGS 患者を対象に有効性及び安全性を評価する、第 III 相、多施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験であり、既に完了している。
    - ZX008-1601 試験のパート 2 は、パート 1 を完了した LGS 患者を対象に長期の安全性及び有効性を評価する、第 III 相、非盲検継続試験であり、現在実施中である。

コホート A には北米、欧州、及びオーストラリアの治験実施医療機関、コホート B には日本の治験実施医療機関で登録された被験者が含まれた。これらの臨床試験の要約は Module 2.7.3.2 に示した。なお、ZX008-1601 試験パート 1 コホート A の治験総括報告書（CSR）及びパート 2 コホート A の中間報告書が作成された後に誤記が認められた。これらの誤記は試験の結論には全く影響しないものであり、詳細はそれぞれ ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）CSR Erratum 及び ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR Erratum に示した。また、本項ではこれらの誤記訂正は反映されている。

**表 1-1　ZX008 の安全性評価に用いた臨床試験**

| 試験番号<br>パート<br>コホート | 試験の目的 | 試験デザイン | 治験薬、投与方法 | 被験者 | 安全性解析<br>被験者数 | 年齢 | 試験期間<br>(追跡調査期間) | 報告書の種類<br>試験報告書添付場所 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験 (LGS)：完了した試験 | | | | | | | | |
| ZX008-1601<br>パート 1<br>コホート A | 有効性及び安全性の評価 | 無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験 | ZX008 0.2mg/kg/日、0.8mg/kg/日<br>(最大用量 30mg/日)、又は PBO 1 日 2 回 経口投与 | LGS 患者 | 263 例<br>(外国人) | 2～35 歳 | ベースライン期：4 週間<br>漸増期：2 週間<br>維持期：12 週間<br>漸減／移行期：2 週間<br>(心臓関連の追跡調査：3 及び 6 ヵ月後)[a] | 完全な報告書<br>Module 5.3.5.1-1<br>Module 5.3.5.1-3 (CV 解析) |
| ZX008-1601<br>パート 1<br>コホート B | 有効性及び安全性の評価 | 無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験 | ZX008 0.2mg/kg/日、0.8mg/kg/日<br>(最大用量 30mg/日)、又は PBO 1 日 2 回 経口投与 | LGS 患者 | 33 例<br>(日本人) | 5～32 歳 | ベースライン期：4 週間<br>漸増期：2 週間<br>維持期：12 週間<br>漸減／移行期：2 週間<br>(心臓関連の追跡調査：3 及び 6 ヵ月後)[a] | 完全な報告書<br>Module 5.3.5.1-2<br>Module 5.3.5.1-4 (CV 解析) |
| 非盲検継続試験 (LGS)：実施中の試験 | | | | | | | | |
| ZX008-1601<br>パート 2<br>コホート A | 長期投与時の安全性、忍容性、及び有効性 | 非盲検、継続試験 | ZX008 の用量は 0.8mg/kg/日まで調節可能 (最大用量 30mg/日) 1 日 2 回 経口投与 | パート 1 コホート A を完了した LGS 患者 | 247 例<br>(外国人) | 2～36 歳 | 非盲検継続投与期：12 ヵ月間<br>後観察期：2 週間<br>(心臓関連の追跡調査：3 及び 6 ヵ月後)[a] | 第 1 回中間報告書<br>(20■ 年)<br>Module 5.3.5.2-1<br>Module 5.3.5.2-3 (CV 解析) |

| 試験番号<br>パート<br>コホート | 試験の目的 | 試験デザイン | 治験薬、投与方法 | 被験者 | 安全性解析<br>被験者数 | 年齢 | 試験期間<br>(追跡調査期間) | 報告書の種類<br>試験報告書添付場所 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ZX008-1601<br>パート 2<br>コホート B | 長期投与時の安全性、忍容性、及び有効性 | 非盲検、継続試験 | ZX008 の用量は 0.8mg/kg/日まで調節可能 (最大用量 30mg/日)<br>1 日 2 回 経口投与 | パート 1 コホート B を完了した LGS 患者 | 32 例<br>(日本人) | 6～33 歳 | 非盲検継続投与期：最長で 72 ヵ月間<br>後観察期：2 週間<br>(心臓関連の追跡調査：3 及び 6 ヵ月後)[a] | 第 1 回中間報告書<br>(20■ 年)<br>Module 5.3.5.2-2<br>Module 5.3.5.2-4 (CV 解析) |

CV = cardiovascular、LGS = Lennox-Gastaut syndrome、PBO = プラセボ、ZX008 = fenfluramine hydrochloride

[a] 標準的な追跡調査は、治験薬の最終投与から 3 及び 6 ヵ月後に行われた。ドイツ、フランス、及びオランダの治験実施医療機関で登録された被験者に対しては、治験薬の最終投与から 24 ヵ月後にも追跡調査が行われた。

### 1.1.1 二重盲検試験：ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A 及び B）（完了した試験）

ZX008-1601 試験パート 1 は、LGS 患者のてんかん発作に対する併用療法としての ZX008（2 用量）の有効性及び安全性を評価するための国際共同、多施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、第 III 相試験である。本試験では被験者を 2 つのコホートに分けた。コホート A には北米、欧州、及びオーストラリアの治験実施医療機関、コホート B には日本の治験実施医療機関で登録された被験者が含まれた。コホート A では合計 263 例が無作為化され、245 例がパート 1 を完了した（242 例は Visit 12 まで、3 例は少なくとも Visit 8 まで完了した後にパート 2 に移行した）。コホート B では合計 33 例が無作為化され、30 例がパート 1（Visit 12）を完了した後にパート 2 に移行した。残り 3 例のうち 2 例は少なくとも Visit 8 まで完了した後にパート 2 に移行した。

ZX008-1601 試験パート 1 は、4 週間のベースライン期（ベースライン）、2 週間の漸増期、12 週間の維持期、及び 2 週間の漸減／移行期で構成された。

ベースライン期を完了し、本治験に適格と判断された被験者を、ZX008 の 2 種類の用量［0.2 又は 0.8mg/kg/日（最大用量 30mg/日）］のいずれか又はプラセボを投与する群に 1：1：1 の比で、二重盲検下で無作為に割り付けた。スチリペントールを併用中の被験者の場合は、スチリペントール併用投与により血漿中 fenfluramine 濃度が上昇する可能性を考慮して、プラセボ群又は ZX008 0.5mg/kg/日（最大用量 20mg/日）を投与する計画としたが、本試験ではスチリペントールを使用中の被験者は無作為化されなかった。無作為割付けは体重（37.5kg 未満、37.5kg 以上）で層別化した。2 週間の漸増期では、すべての被験者が盲検下で無作為に割り付けられた用量まで漸増した。漸増後の 12 週間の維持期では、無作為に割り付けられた用量で投与を継続した。漸増期の開始から維持期終了までの全体の投与期間は 14 週間であった。維持期終了（又は早期中止）時点で、本治験を終了するか又はパート 2 の非盲検継続試験に参加するかによって、すべての被験者が盲検下で 2 週間の漸減期又は移行期に移行した。本治験を早期に中止した被験者又は本治験のパート 1 を完了したが非盲検継続試験に移行しなかった被験者を対象とする追跡調査として、治験薬投与終了後 3～6 ヵ月時点で 12 誘導心電図及び心エコー検査を実施した。治験薬投与終了後 3 ヵ月時点の追跡調査で何らかの所見が認められた場合は、6 ヵ月時点で 2 回目の追跡調査を行い、その後は所見が消失するまで、又は被験者の状態が安定するまで、3 ヵ月間ごとに再検査を実施した。安全性の主要評価は、漸増期と維持期の統合期間（T+M 期）に基づいて行った。

ZX008-1601 試験パート 1 の試験方法及び評価項目に関する詳細は Module 2.7.3.1.3.1.1 に示した。

### 1.1.2 非盲検継続試験：ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A 及び B）（実施中の試験）

ZX008-1601 試験パート 1 を完了し、かつパート 1 の選択基準（発作頻度に関連する基準を除く）を引き続き満たしており、長期間継続投与が可能な被験者を ZX008-1601 試験パート 2 の適格者とした。ZX008-1601 試験パート 1 コホート A で無作為化された 263 例のうち、247 例（93.9%）がパート 2 コホート A に登録された。また、ZX008-1601 試験パート 1 コホート B で無作為化された 33 例のうち、32 例（97.0%）がパート 2 コホート B に登録された。パート 2 は、12 ヵ月間の非盲検継続投与期及び 2 週間の後観察期で構成された。このため、パート 1 で ZX008 を投与する群に割り付けられ、パート 2 を完了した被験者の ZX008 の投与期間は、70 週間（パート 1 及びパート 2 の治験期間）以上となる。非盲検継続投与期終了時点で製造販売承認が得られていない場合

は、ZX008 が被験者の居住国で承認され保険がカバーできる処方薬のリストに入るまで、当該被験者に対する投与が継続できるように、試験期間を年単位で延長することを可能とした。日本では、最大 5 回の延長が可能であり、非盲検継続投与期での総投与期間は最長 72 ヵ月となる。個々の被験者での試験の継続は安全性及び忍容性、並びに有効性に基づいて検討される。被験者が継続して適格性を満たしており、治験責任医師の指示を遵守することができて、ベネフィットがリスクを上回ると治験責任医師により判断された被験者（ZX008-1601 試験の治験実施計画書改訂第 4.0 版）を対象に継続投与を実施することとした。

パート 1 でプラセボ群に無作為割付けされた被験者は、パート 1 の移行期に初めて ZX008 が投与された。パート 2 では、最初の 1 ヵ月間はすべての被験者に対して ZX008 0.2mg/kg/日を投与し、ZX008 0.2mg/kg/日での有効性を評価した。ZX008 0.2mg/kg/日の投与開始 1 ヵ月後に、治験責任医師は有効性及び忍容性に基づいて、ZX008 の用量を調節した。ZX008 の用量は最大 0.2mg/kg/日ずつ変更し、最大用量は 0.8mg/kg/日（スチリペントールを併用中の被験者では 0.5mg/kg/日）、かつ総投与量は 30mg/日（スチリペントールを併用中の被験者では 20mg/日）を超えないこととした。

ZX008-1601 試験パート 2 のコホート A（データカットオフ日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）及びパート 2 コホート B（データカットオフ日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）のデータに基づいて臨床的安全性の概要を示した。

### 1.1.3 LGS 臨床開発プログラムの概要

本項では、既に完了した多施設共同、プラセボ対照、ピボタル第 III 相試験である ZX008-1601 試験パート 1 コホート A 及びコホート B の試験結果に基づき、小児及び成人 LGS 患者のてんかん発作に対する ZX008 の安全性を裏付けるデータを示した。更に、現在実施中の非盲検継続試験である ZX008-1601 試験パート 2 コホート A 及びコホート B の試験結果に基づき、小児及び成人 LGS 患者のてんかん発作に対する ZX008 長期投与時の安全性を裏付けるデータを示した。

本項の安全性解析に用いた統計解析方法の詳細は、各試験の統計解析計画書［ZX008-1601 試験パート 1 コホート A：ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）CSR Section 16.1.9、ZX008-1601 試験パート 1 コホート B：ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）CSR Section 16.1.9、ZX008-1601 試験パート 2 コホート A：ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR Section 16.1.9、及び ZX008-1601 試験パート 2 コホート B：ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）CSR Section 16.1.9］に示した。

安全性評価に用いた対象集団は以下のとおりである。

- ZX008-1601 試験パート 1 コホート A の安全性解析対象集団：パート 1 で ZX008 又はプラセボが 1 回以上投与されたすべての無作為化被験者（263 例）
- ZX008-1601 試験パート 1 コホート B の安全性解析対象集団：パート 1 で ZX008 又はプラセボが 1 回以上投与されたすべての無作為化被験者（33 例）
- ZX008-1601 試験パート 2 コホート A の非盲検継続安全性解析対象集団：パート 2 で ZX008 が 1 回以上投与されたすべての被験者（247 例）
- ZX008-1601 試験パート 2 コホート B の非盲検継続安全性解析対象集団：パート 2 で ZX008 が 1 回以上投与されたすべての被験者（32 例）

- ZX008-1601 試験パート 2 コホート A の長期安全性解析対象集団：パート 1 又はパート 2 で ZX008 が 1 回以上投与されたすべての被験者（262 例）
- ZX008-1601 試験パート 2 コホート B の長期安全性解析対象集団：パート 1 又はパート 2 で ZX008 が 1 回以上投与されたすべての被験者（33 例）

前述したとおり、コホート A には北米、欧州、及びオーストラリア、コホート B には日本の治験実施医療機関で登録された被験者が含まれた。

## 1.2 被験者の内訳及び全般的な曝露状況

### 1.2.1 コホート A

パート 1 コホート A に登録された合計 335 例のうち、263 例が無作為化され、242 例がパート 1 の Visit 12 までを完了した。パート 1 で治験を中止した 21 例のうち、有害事象による中止は 10 例、死亡による中止は 1 例、医師の判断による中止は 2 例、同意撤回は 4 例、治験実施計画書からの逸脱による中止は 1 例であった。更に 3 例がパート 1 の Visit 8 まで完了し、その後パート 2 の非盲検継続投与期に早期に移行した。これら 3 例は早期中止と同様にパート 1 の完了例とみなされた。

パート 2 に登録された被験者は 247 例であった。その内訳は、パート 1 を完了した 240 例、パート 1 を早期に中止した被験者のうちの 7 例［中止理由：医師の判断（1 例）、治験実施計画書からの逸脱（1 例）、有害事象（2 例）、パート 2 に早期に移行した被験者（3 例）］であった。

データカットオフ時点で、合計 142 例がパート 2 を完了し、19 例がパート 2 を実施中であり、86 例が中止していた。中止理由として最も多かったのは、効果不十分であった。表 1-2 では、合計 122 例がパート 2 を完了し、83 例がパート 2 を中止したことになっており、不整合（パート 2 完了例は 20 例、パート 2 中止例は 3 例）が認められる。これは新型コロナウイルス感染症（COVID-19）蔓延に伴う治験関係者の医療機関の利用及びデータモニタリングに対する深刻な制限と予防措置の結果、電子症例報告書の最終的な対応（完了）が遅れたためである。

データカットオフ時点で、パート 2 を 6 ヵ月以上完了した被験者は 195 例であり、そのうち 1 年以上完了した被験者は 150 例であった。一部の被験者は、試験終了 Visit での COVID-19 蔓延に伴う制限及び予防措置のため、予定期間（1 年間）を超えて試験を継続した。

パート 1 及びパート 2 のコホート A に登録及び無作為化された被験者の内訳の概要を表 1-2 に示した。

**表 1-2　被験者の内訳［ZX008-1601 試験（パート 1 及びパート 2 のコホート A）］**

| | **Overall** |
|---|---|
| Enrolled in Study 1601 Part 1 | 335 |
| Randomized in Study 1601 Part 1 | 263 |
| Safety Population [a] | 263 |
| Completed 1601 Part 1, n (%) [b, c] | 245 (93.2%) |
| Discontinued 1601 Part 1, n (%) [c] | 21 (8.0%) |
| Reason for Discontinuation from Part 1, n (%) [c] | |
| Adverse event | 10 (3.8%) |
| Death | 1 (0.4%) |
| Other | 3 (1.1%) |
| Physician decision | 2 (0.8%) |
| Protocol deviation | 1 (0.4%) |
| Withdrawal by subject | 4 (1.5%) |
| Enrolled in Study 1601 Part 2, n (%) | 247 (93.9%) |
| OLE Safety Population [d] | 247 |
| Completed 6 months in Part 2, n (%) [e, f] | 195 (78.9%) |
| Completed 1 year in Part 2, n (%) [e, g] | 150 (60.7%) |
| Completed Study 1601 Part 2, n (%) [e, h] | 122 (49.4%) |
| Discontinued Study 1601 Part 2, n (%) [e] | 83 (33.6%) |
| Reason for Discontinuation from Study 1601 Part 2, n (%) [e] | |
| Adverse event | 13 (5.3%) |
| Death | 1 (0.4%) |
| Lack of efficacy | 55 (22.3%) |
| Rollover into Zogenix 1900 [i] | 1 (0.4%) |
| Withdrawal by subject | 13 (5.3%) |

OLE = Open-Label Extension
[a] The Safety Population consists of all randomized subjects in Study 1601 Cohort A who received at least one dose of ZX008 or placebo during the double-blind period (Part 1). Study 1601 Cohort B (Japan) subjects are not included.
[b] Study 1601 Part 1 trial completers include randomized subjects who either, a) did not discontinue prior to Visit 12 (n=242), or b) completed at least through Visit 8 and enrolled into the Study 1601 Part 2 open label extension (n=3).
[c] Percentages are calculated using the number of subjects in the Safety Population.
[d] The OLE Safety Population consists of all subjects who received at least one dose of ZX008 during the OLE period (Part 2). The Open-label treatment period starts from Study 1601 Part 2. Subjects in 1601 Part 1 Cohort A who did not continue into Part 2 are not included in this population.
[e] Percentages are calculated using the number of subjects in the OLE Safety Population.
[f] Completed treatment through at least 180 days in Part 2.
[g] Completed treatment through at least 361 days (Study day 365 – 4) or later in Part 2.
[h] Completed Part 2 of the study through Visit 22; ie, did not early terminate.
[i] Study 1900 is a ZX008 Open-Label Extension study available for subjects who complete Study 1601 Part 2 Cohort A. Study 1900 does not include Japanese subjects. This discontinuation was entered erroneously by the site; the subject completed Part 2 as planned.
Source: 1601 Part 1 Cohort A Table 14.1.1.1.1, 1601 Part 1 Cohort A Table 14.1.1.3.1, 1601 Part 2 Cohort A Table 14.1.1.1.3.1

パート 1 では、漸増期と維持期の統合期間（T+M 期）及び漸減／移行期の治験薬投与期間（日数）を治験薬の曝露期間と定義した。最長 16 週間（2 週間の漸増期、12 週間の維持期、最長 2 週間の漸減／移行期の合計約 113 日間）を予定した。曝露期間は、ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）CSR Table 14.1.5.1.1 に要約した。

パート 1 コホート A（安全性解析対象集団）の治験薬の曝露期間（平均値）は、T+M 期と漸減／移行期を合計した治験薬の曝露期間（平均値）と同程度であった。いずれの投与群でも下位 25%（第 1 四分位点）及び上位 25%（第 3 四分位点）が、計画された曝露期間である 112 日付近であり、大多数の被験者で実際の曝露期間が計画された曝露期間と一致していた。

パート 2 では、データカットオフ時点でパート 2 の治験薬投与期間（日数）を治験薬の曝露期間と定義した。データカットオフ時点での曝露期間は ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR Table 14.1.5.1.3 に要約した。

パート 2 コホート A（非盲検継続安全性解析対象集団）の ZX008 の曝露期間（平均値± SD）は 298.9 ± 122.88 日であり、ZX008 の平均 1 日用量別の解析では「0.6mg/kg/日以上」で ZX008 の曝露期間が最も長かった（平均値± SD：358.2 ± 53.07 日）。データカットオフ（20■ 年■ 月■ 日）時点で、ZX008 の曝露期間が 6 ヵ月以上の被験者は 195 例（78.9%）であり、そのうち 12 ヵ月以上の被験者は 150 例（60.7%）であった［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR Table 14.1.5.1.7.1、Table 14.1.5.1.9.3］。

パート 2（非盲検継続安全性解析対象集団）での ZX008 の平均 1 日用量（mg/kg/日）の曝露期間を、パート 1 での年齢別、性別、パート 1 での体重別、及びパート 2 での併用抗てんかん薬の薬剤数別に解析した結果、ある程度のばらつきが認められたが、パート 2 での平均曝露期間は部分集団間で同程度であった［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR Table 14.1.5.1.5.1、Table 14.1.5.1.5.2、Table 14.1.5.1.5.3、Table 14.1.5.1.5.4］。ZX008 の曝露量は ZX008 の平均 1 日用量が高くなるにつれて増加した。

ZX008 の総曝露期間は、パート 1 及びパート 2 での ZX008 の合計投与期間（日数）と定義した。パート 2 に移行した被験者のうち、パート 1 でプラセボが投与された被験者の ZX008 の投与期間はパート 1 移行期の初回投与日からとなった［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR Section 9.7.1.5.1］。

パート 1 及びパート 2 では 262 例に ZX008 が 1 回以上投与され、長期安全性解析対象集団（パート 1 でプラセボ群に無作為化された被験者 1 例は、パート 2 には移行しなかった）に含められた。長期安全性解析対象集団の ZX008 投与期間中（パート 1 からパート 2 までの曝露を含む）の平均 1 日用量別の曝露期間を表 1-3 に示した。データカットオフ時点でのパート 1 からパート 2 までの ZX008 の曝露期間（平均値± SD）は、359.8 ± 145.68 日（範囲：9～604 日）であった。コホート A（長期安全性解析対象集団）での総曝露期間が 6 ヵ月以上の被験者は 218 例（83.2%）であり、そのうち 12 ヵ月以上の被験者は 171 例（65.3%）であった。

**表 1-3　ZX008 投与期間中（パート 1 からパート 2 まで）の平均 1 日用量別の曝露期間（コホート A の長期安全性解析対象集団）**

| | **ZX008 Mean Daily Dose during Part 1 and Part 2 (mg/kg/day) [a]** | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | **> 0 to 0.2 (N = 11)** | **>0.2 to < 0.4 (N = 74)** | **0.4 to < 0.6 (N = 121)** | **≥ 0.6 (N = 56)** | **Any ZX008 (N = 262)** |
| Time on Treatment (days) [b] | | | | | |
| n | 11 | 74 | 121 | 56 | 262 |
| Mean (SD) | 185.5 (158.05) | 313.6 (160.04) | 390.1 (127.70) | 389.5 (121.33) | 359.8 (145.68) |
| 25th Percentile | 51.0 | 180.0 | 316.0 | 376.5 | 261.0 |
| Median | 132.0 | 347.5 | 430.0 | 403.0 | 387.5 |

| | ZX008 Mean Daily Dose during Part 1 and Part 2 (mg/kg/day) [a] | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | **> 0 to 0.2 (N = 11)** | **>0.2 to < 0.4 (N = 74)** | **0.4 to < 0.6 (N = 121)** | **≥ 0.6 (N = 56)** | **Any ZX008 (N = 262)** |
| 75th percentile | 322.0 | 476.0 | 479.0 | 476.5 | 477.0 |
| Min, Max | 25, 476 | 9, 570 | 15, 604 | 46, 542 | 9, 604 |
| Duration of treatment (months) [b], n (%) [c] | | | | | |
| ≥1 | 10 (90.9%) | 71 (95.9%) | 119 (98.3%) | 56 (100%) | 256 (97.7%) |
| ≥3 | 6 (54.5%) | 67 (90.5%) | 119 (98.3%) | 53 (94.6%) | 245 (93.5%) |
| ≥6 | 4 (36.4%) | 55 (74.3%) | 109 (90.1%) | 50 (89.3%) | 218 (83.2%) |
| ≥12 | 2 (18.2%) | 36 (48.6%) | 88 (72.7%) | 45 (80.4%) | 171 (65.3%) |

Max = maximum; Min = minimum; n = number of subjects; SD = standard deviation
[a] The mean daily dose is calculated over the complete ZX008 duration in Part 1 and Part 2, using the sum of doses in mg/kg on each day and dividing by the duration of ZX008 treatment in Part 1 and Part 2. For subjects treated with Placebo during Part 1 who transitioned into Part 2, the mean daily dose begins at the first dose date in the Part 1 transition period.
[b] Time on treatment (in days) is calculated per subject as the number of days with ZX008 during Part 1 and Part 2. For subjects treated with Placebo during Part 1 who transitioned into Part 2, treatment duration begins at the first dose date in the Part 1 transition period.
[c] Number of subjects receiving ZX008. The tabulated frequency in a given cell is the number of subjects whose ZX008 exposure duration is in that row, and whose mean daily dose over the entire treatment period falls in the specified column.
Source: 1601 Part 2 Cohort A Table 14.1.5.1.8.1, Table 14.1.5.1.9.1

### 1.2.2 コホート B

パート 1 コホート B に登録され、無作為化された日本人被験者は合計 33 例であった。そのうち 30 例がパート 1 の Visit 12 まで完了した。3 例が治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）のため、パート 1 の維持期に治験薬の投与を中止した。これら 3 例のうち 2 例は、非盲検継続試験であるパート 2 に早期に移行した。

パート 2 に登録された被験者は 32 例であった。その内訳は、パート 1 を完了した 30 例、TEAE のためパート 1 を中止しパート 2 に早期に移行した 2 例であった。データカットオフ時点で 6 例が試験を中止した。中止理由の内訳は、有害事象、医師判断、及び同意撤回が各 2 例であった。

データカットオフ時点で、パート 2 を 6 ヵ月以上完了した被験者は 28 例であり、そのうち 1 年以上完了した被験者は 25 例であった。

パート 1 及びパート 2 コホート B に登録され、無作為化された被験者の内訳を表 1-4 に示した。

**表 1-4　被験者の内訳［ZX008-1601 試験（パート 1 及びパート 2 のコホート B）］**

| | **Overall n (%)** |
|---|---|
| Enrolled in Study 1601 Part 1 | 33 |
| Randomized in Study 1601 Part 1 | 33 |
| Safety Population [a] | 33 |
| Completed 1601 Part 1, n (%) [b, c] | 30 (90.9%) |
| Discontinued 1601 Part 1, n (%) [c] | 3 (9.1%) |
| Reason for Discontinuation from Part 1, n (%) [c] | |
| Adverse event | 3 (9.1%) |
| Enrolled in Study 1601 Part 2, n (%) | 32 (97.0%) |

| | **Overall**<br>**n (%)** |
|---|---|
| OLE Safety Population [d] | 32 |
| Completed 6 months in Part 2, n (%) [e, f] | 28 (87.5%) |
| Completed 1 year in Part 2, n (%) [e, g] | 25 (78.1%) |
| Completed 2 year in Part 2, n (%) [e, g] | 6 (18.8%) |
| Completed 3 years in Part 2, n (%) [e, g] | 0 |
| Completed 4 years in Part 2, n (%) [e, g] | 0 |
| Completed 5 years in Part 2, n (%) [e, g] | 0 |
| Completed 6 years in Part 2, n (%) [e, g] | 0 |
| Discontinued Study 1601 Part 2, n (%) [e] | 6 (18.8%) |
| Reason for Discontinuation from Study 1601 Part 2, n (%) [e] | |
| Adverse event | 2 (6.3%) |
| Physician decision | 2 (6.3%) |
| Withdrawal by subject | 2 (6.3%) |

OLE = Open-Label Extension
[a] The Safety Population consists of all randomized subjects in Study 1601 Cohort B who received at least one dose of ZX008 or placebo during the double-blind period (Part 1). Study 1601 Cohort A subjects are not included.
[b] Study 1601 Part 1 trial completers include randomized subjects who either, a) did not discontinue prior to Visit 12 (n=30), or b) completed at least through Visit 8 and enrolled into the Study 1601 Part 2 open label extension (n=0).
[c] Percentages are calculated using the number of subjects in the Safety Population.
[d] The OLE Safety Population consists of all subjects who received at least one dose of ZX008 during the OLE (Part 2). The Open-label treatment period starts from Study 1601 Part 2. Subjects in 1601 Part 1 Cohort B who did not continue into Part 2 are not included in this population.
[e] Percentages are calculated using the number of subjects in the OLE Safety Population.
[f] Completed treatment through at least 180 days in Part 2.
[g] Completed treatment through at least 356, 726, 1091, 1456, 1821, 2186 days (Study day 360, 730, 1095, 1460, 1825, 2190 – 4 days) (ie, Year 1, Year 2, Year 3, Year 4, Year 5, Year 6) or later in Part 2. Year of completion = Number of years x 365 days (except 360 days for the 12 months of Year 1).
Source: 1601 Part 1 Cohort B CSR Table 14.1.1.1.2, 1601 Part 1 Cohort B CSR Table 14.1.1.3.2, 1601 Part 2 Cohort B CSR Table14.1.1.1.4

コホート B でのパート 1 及びパート 2 での ZX008 の曝露量、並びにパート 1 からパート 2 までの ZX008 の総曝露量は、コホート A（第 1.2.1 項）と同様に定義した。

二重盲検試験であるパート 1 コホート B での曝露期間は、ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）CSR Table 14.1.5.1.2 に要約した。T+M 期と漸減／移行期を合計した治験薬の曝露期間（平均値）は投与群間で同程度であった。いずれの投与群でも、曝露期間（中央値）は 111 又は 112 日であったことから、大部分の被験者で計画曝露期間と実際の曝露期間が同じであった。

データカットオフ時点での曝露期間は、ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）CSR Table 14.1.5.1.4 に平均 1 日用量（mg/kg/日）別に要約した。

非盲検継続試験であるパート 2 コホート B（非盲検継続安全性解析対象集団）の ZX008 の曝露期間（平均値± SD）は 459.6 ± 256.37 日であり、ZX008 の平均 1 日用量別の解析では、「0.4～0.6mg/kg/日未満」で ZX008 の曝露期間が最も長かった（平均値± SD：517.9 ± 231.02 日）。データカットオフ時点で、ZX008 の総曝露期間が 6 ヵ月以上の被験者は 28 例（87.5%）であり、そのうち 12 ヵ月以上の被験者は 15 例（46.9%）であった［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）CSR Table 14.1.5.1.7.2、Table 14.1.5.1.9.4］。

パート 2（非盲検継続安全性解析対象集団）での ZX008 の平均 1 日用量（mg/kg/日）の曝露期間を、パート 1 での年齢別、性別、パート 1 での体重別、及びパート 2 での併用抗てんかん薬の薬剤数別に解析した結果、ある程度のばらつきが認められたが、パート 2 での平均曝露期間は部分集団間で同程度であった［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）CSR Table 14.1.5.1.6.1、Table 14.1.5.1.6.2、Table 14.1.5.1.6.3、Table 14.1.5.1.6.4］。

パート 1 又はパート 2 で 33 例に ZX008 が 1 回以上投与され、すべての被験者が長期安全性解析対象集団に含められた。長期安全性解析対象集団の ZX008 投与期間中（パート 1 からパート 2 までの曝露を含む）の平均 1 日用量別の曝露期間を表 1-5 に示した。全体としてデータカットオフ時点でのパート 1 からパート 2 までの ZX008 の曝露期間の平均値± SD は、519.6 ± 262.98 日（範囲：42～1189 日）であった。コホート B（長期安全性解析対象集団）での総曝露期間が 6 ヵ月以上の被験者は 29 例（87.9%）であり、そのうち 12 ヵ月以上の被験者は 28 例（84.8%）であった。

**表 1-5　ZX008 投与期間中（パート 1 からパート 2 まで）の平均 1 日用量別の曝露期間（コホート B の長期安全性解析対象集団）**

| | **ZX008 Mean Daily Dose during Part 1 and Part 2 (mg/kg/day)[a]** | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | **> 0 to 0.2 (N = 2)** | **>0.2 to < 0.4 (N = 14)** | **0.4 to < 0.6 (N = 15)** | **≥ 0.6 (N = 2)** | **Any ZX008 (N = 33)** |
| Time on Treatment (days) [b] | | | | | |
| n | 2 | 14 | 15 | 2 | 33 |
| Mean (SD) | 287.5 (169.00) | 511.1 (270.72) | 561.9 (279.51) | 494.0 (32.53) | 519.6 (262.98) |
| 25th Percentile | 168.0 | 371.0 | 382.0 | 471.0 | 382.0 |
| Median | 287.5 | 469.0 | 471.0 | 494.0 | 471.0 |
| 75th percentile | 407.0 | 826.0 | 704.0 | 517.0 | 607.0 |
| Min, Max | 168, 407 | 42, 915 | 152, 1189 | 471, 517 | 42, 1189 |
| Duration of treatment (months) [b], n (%) [c] | | | | | |
| ≥1 | 2 (100%) | 14 (100%) | 15 (100%) | 2 (100%) | 33 (100%) |
| ≥3 | 2 (100%) | 12 (85.7%) | 15 (100%) | 2 (100%) | 31 (93.9%) |
| ≥6 | 1 (50.0%) | 12 (85.7%) | 14 (93.3%) | 2 (100%) | 29 (87.9%) |
| ≥12 | 1 (50.0%) | 12 (85.7%) | 13 (86.7%) | 2 (100%) | 28 (84.8%) |
| ≥24 | 0 | 4 (28.6%) | 3 (20.0%) | 0 | 7 (21.2%) |
| ≥36 | 0 | 0 | 1 (6.7%) | 0 | 1 (3.0%) |
| ≥48 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| ≥60 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| ≥72 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Max = maximum; Min = minimum; n = number of subjects; OLE = Open-Label Extension; SD = standard deviation
[a] The mean daily dose is calculated over the complete ZX008 duration in Part 1 and Part 2, using the sum of doses in mg/kg on each day and dividing by the duration of ZX008 treatment in Part 1 and Part 2. For subjects treated with Placebo during Part 1 who transitioned into Part 2, the mean daily dose begins at the first dose date in the Part 1 transition period. For Cohort B, the daily dosing diary is collected through OLE Month 12. After that date, it is assumed the subject took all morning and evening doses on all days during the treatment period from the day after OLE Month 12 visit through the date of last dose.
[b] Time on treatment (in days) is calculated per subject as the number of days with ZX008 intake during Part 1 and Part 2. For subjects treated with Placebo during Part 1 who transitioned into Part 2, treatment duration begins at the first dose date in the Part 1 Transition Period.
[c] Number of subjects receiving ZX008. The tabulated frequency in a given cell is the number of subjects whose ZX008 exposure duration is in that row, and whose mean daily dose over the entire treatment period falls in the specified column.
Source: 1601 Part 2 Cohort B Table 14.1.5.1.8.2, Table 14.1.5.1.9.2

## 1.3 Lennox-Gastaut 症候群を対象とした試験の人口統計学的特性及びその他の特性

### 1.3.1 人口統計学的特性

#### 1.3.1.1 二重盲検試験：ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）

二重盲検試験であるパート 1 コホート A の安全性解析対象集団の人口統計学的特性及びベースライン特性を表 1-6 に示した。各投与群の年齢、性別、民族、及び人種はおおむね均衡していた。年齢（平均値± SD）は、13.7 ± 7.59 歳であり、大部分の被験者［187 例（71.1%）］が 18 歳未満であった。18～35 歳の被験者は、76 例（28.9%）であった。

男性の割合は約 56%であった。投与群別では、ZX008 0.8mg/kg/日群で男性の割合が最も高かった。大部分の被験者が、白人（79.1%）で、ヒスパニック又はラテン系以外（71.9%）であった。いずれの投与群でも、被験者がいずれかの体重の層（37.5kg 未満、37.5kg 以上）にほぼ均等に分けられた。

**表 1-6 人口統計学的特性及びベースライン特性：ZX008-1601 試験パート 1 コホート A（安全性解析対象集団）**

| | **Placebo (N = 87)** | **ZX008 0.2 mg/kg/day (N = 89)** | **ZX008 0.8 mg/kg/day (N = 87)** | **All Subjects (N = 263)** |
|---|---|---|---|---|
| Age (years) | | | | |
| Mean | 14.4 | 13.4 | 13.4 | 13.7 |
| SD | 7.71 | 7.79 | 7.28 | 7.59 |
| Median | 13.0 | 13.0 | 13.0 | 13.0 |
| Min | 2 | 3 | 2 | 2 |
| Max | 35 | 35 | 35 | 35 |
| Age Group, n (%) | | | | |
| 2 to <6 years | 9 (10.3%) | 17 (19.1%) | 12 (13.8%) | 38 (14.4%) |
| 6 to <12 years | 23 (26.4%) | 24 (27.0%) | 25 (28.7%) | 72 (27.4%) |
| 12 to <18 years | 29 (33.3%) | 23 (25.8%) | 25 (28.7%) | 77 (29.3%) |
| 2 to <18 years | 61 (70.1%) | 64 (71.9%) | 62 (71.3%) | 187 (71.1%) |
| 18 to 35 years | 26 (29.9%) | 25 (28.1%) | 25 (28.7%) | 76 (28.9%) |
| Sex, n (%) | | | | |
| Male | 46 (52.9%) | 46 (51.7%) | 54 (62.1%) | 146 (55.5%) |
| Female | 41 (47.1%) | 43 (48.3%) | 33 (37.9%) | 117 (44.5%) |
| Race, n (%) | | | | |
| White | 71 (81.6%) | 67 (75.3%) | 70 (80.5%) | 208 (79.1%) |
| Black or African American | 4 (4.6%) | 5 (5.6%) | 3 (3.4%) | 12 (4.6%) |
| Asian | 2 (2.3%) | 3 (3.4%) | 4 (4.6%) | 9 (3.4%) |
| American Indian or Alaskan Native | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Native Hawaiian or Other Pacific Islander | 0 | 1 (1.1%) | 0 | 1 (0.4%) |
| Other | 0 | 0 | 0 | 0 |

| | Placebo (N = 87) | ZX008 0.2 mg/kg/day (N = 89) | ZX008 0.8 mg/kg/day (N = 87) | All Subjects (N = 263) |
|---|---|---|---|---|
| Not Reported | 6 (6.9%) | 11 (12.4%) | 7 (8.0%) | 24 (9.1%) |
| Unknown | 2 (2.3%) | 2 (2.2%) | 2 (2.3%) | 6 (2.3%) |
| Multiple | 2 (2.3%) | 0 | 1 (1.1%) | 3 (1.1%) |
| Ethnic Group, n (%) | | | | |
| Hispanic or Latino | 16 (18.4%) | 21 (23.6%) | 14 (16.1%) | 51 (19.4%) |
| Not Hispanic or Latino | 65 (74.7%) | 58 (65.2%) | 66 (75.9%) | 189 (71.9%) |
| Not Reported | 6 (6.9%) | 10 (11.2%) | 7 (8.0%) | 23 (8.7%) |
| Baseline Height (m) | | | | |
| n | 87 | 88 | 87 | 262 |
| Mean | 1.448 | 1.417 | 1.417 | 1.428 |
| SD | 0.21.70 | 0.2453 | 0.2480 | 0.2368 |
| Median | 1.500 | 1.475 | 1.470 | 1.480 |
| Min | 0.93 | 0.98 | 0.78 | 0.78 |
| Max | 1.80 | 1.91 | 1.88 | 1.91 |
| Baseline Weight (kg) | | | | |
| n | 87 | 89 | 87 | 263 |
| Mean | 43.85 | 42.36 | 42.24 | 42.81 |
| SD | 20.673 | 20.979 | 21.399 | 20.951 |
| Median | 38.70 | 41.00 | 39.00 | 39.00 |
| Min | 12.4 | 13.0 | 11.0 | 11.0 |
| Max | 110.0 | 107.8 | 127.0 | 127.0 |
| Baseline Weight, n (%) | | | | |
| <37.5 kg | 42 (48.3%) | 42 (47.2%) | 40 (46.0%) | 124 (47.1%) |
| ≥37.5 kg | 45 (51.7%) | 47 (52.8%) | 47 (54.0%) | 139 (52.9%) |
| Baseline BMI ($kg/m^2$) | | | | |
| n | 87 | 88 | 87 | 262 |
| Mean | 19.74 | 19.60 | 19.71 | 19.68 |
| SD | 4.995 | 5.229 | 5.075 | 5.082 |
| Median | 18.40 | 18.90 | 18.50 | 18.60 |
| Min | 10.6 | 11.9 | 9.9 | 9.9 |
| Max | 36.3 | 47.3 | 37.2 | 47.3 |

BMI = body mass index, where BMI = weight (kg)/height ($m^2$); eCRF = electronic case report form; Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation.
Notes: Percentages are calculated based on the number of subjects with non-missing data in the Safety Population.
"Not Reported" and "Unknown" values shown for race and ethnicity were valid values on the eCRF.
Source: 1601 Part 1 Cohort A CSR Table 14.1.2.1.1.

パート 1 コホート A の登録被験者の地理的分布（国別）を表 1-7 に示した。登録被験者数が多かった国（上位 3 ヵ国）は米国、スペイン、及びイタリアであった。

**表 1-7　登録被験者の地理的分布：ZX008-1601 試験パート 1 コホート A：（安全性解析対象集団）**

| Region/Country | Placebo (N = 87) n (%) | ZX008 0.2 mg/kg/day (N = 89) n (%) | ZX008 0.8 mg/kg/day (N = 87) n (%) | All Subjects (N = 263) n (%) |
|---|---|---|---|---|
| North America | 44 (50.6%) | 45 (50.6%) | 43 (49.4%) | 132 (50.2%) |
| Canada | 2 (2.3%) | 1 (1.1%) | 4 (4.6%) | 7 (2.7%) |
| United States | 41 (47.1%) | 42 (47.2%) | 39 (44.8%) | 122 (46.4%) |
| Mexico | 1 (1.1%) | 2 (2.2%) | 0 | 3 (1.1%) |
| Europe | 41 (47.1%) | 43 (48.3%) | 38 (43.7%) | 122 (46.4%) |
| Belgium | 4 (4.6%) | 5 (5.6%) | 3 (3.4%) | 12 (4.6%) |
| Germany [a] | 7 (8.0%) | 6 (6.7%) | 4 (4.6%) | 17 (6.5%) |
| Denmark | 1 (1.1%) | 0 | 2 (2.3%) | 3 (1.1%) |
| Spain | 7 (8.0%) | 9 (10.1%) | 9 (10.3%) | 25 (9.5%) |
| France | 4 (4.6%) | 8 (9.0%) | 5 (5.7%) | 17 (6.5%) |
| Italy | 8 (9.2%) | 6 (6.7%) | 5 (5.7%) | 19 (7.2%) |
| Netherlands | 3 (3.4%) | 3 (3.4%) | 3 (3.4%) | 9 (3.4%) |
| Poland | 6 (6.9%) | 6 (6.7%) | 6 (6.9%) | 18 (6.8%) |
| Sweden | 1 (1.1%) | 0 | 1 (1.1%) | 2 (0.8%) |
| Australia | 2 (2.3%) | 1 (1.1%) | 6 (6.9%) | 9 (3.4%) |

[a] Germany was recorded as “Deutschland” in the database.
Source: 1601 Part 1 Cohort A CSR Table 14.1.2.1.1

### 1.3.1.2　二重盲検試験：ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）

二重盲検試験であるパート 1 コホート B の安全性解析対象集団の人口統計学的特性及びベースライン特性を表 1-8 に示した。パート 1 コホート B の人口統計学的特性及びベースライン特性は、年齢及び体重を除いてパート 1 コホート A と同様であった（第 1.3.1.1 項）。被験者の年齢（平均値± SD）はパート 1 コホート A 及びコホート B（以下、同順）でそれぞれ 13.7 ± 7.59 歳及び 19.1 ± 7.62 歳、18 歳以上の被験者の割合はそれぞれ 28.9%及び 48.5%であり、いずれもコホート B で高かった。体重 37.5kg 以上の被験者の割合は、それぞれ 52.9%及び 66.7%でありコホート B で高かった。男性の割合はそれぞれ 55.5%及び 72.7%であり、いずれのコホートでも半数以上が男性であった。投与群別では、プラセボ群と比較して ZX008 群で男性の割合が高かった。コホート B ではすべての被験者が日本人であった［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）CSR Table 14.1.2.1.2］。

**表 1-8　人口統計学的特性及びベースライン特性：ZX008-1601 試験パート 1 コホート B（安全性解析対象集団）**

| | **Placebo (N = 11)** | **ZX008 0.2 mg/kg/day (N = 11)** | **ZX008 0.8 mg/kg/day (N = 11)** | **All Subjects (N = 33)** |
|---|---|---|---|---|
| Age (years) | | | | |
| Mean | 18.5 | 20.1 | 18.5 | 19.1 |
| SD | 7.78 | 7.79 | 7.94 | 7.62 |
| Median | 15.0 | 21.0 | 18.0 | 17.0 |
| Min | 8 | 10 | 5 | 5 |
| Max | 31 | 32 | 29 | 32 |
| Age Group, n (%) | | | | |
| 2 to <6 years | 0 | 0 | 1 (9.1%) | 1 (3.0%) |
| 6 to <12 years | 2 (18.2%) | 3 (27.3%) | 1 (9.1%) | 6 (18.2%) |
| 12 to <18 years | 5 (45.5%) | 2 (18.2%) | 3 (27.3%) | 10 (30.3%) |
| 2 to <18 years | 7 (63.6%) | 5 (45.5%) | 5 (45.5%) | 17 (51.5%) |
| 18 to 32 years | 4 (36.4%) | 6 (54.5%) | 6 (54.5%) | 16 (48.5%) |
| Sex, n (%) | | | | |
| Male | 6 (54.5%) | 9 (81.8%) | 9 (81.8%) | 24 (72.7%) |
| Female | 5 (45.5%) | 2 (18.2%) | 2 (18.2%) | 9 (27.3%) |
| Race, n (%) | | | | |
| Asian | 11 (100%) | 11 (100%) | 11 (100%) | 33 (100%) |
| Baseline Height (m) | | | | |
| n | 11 | 11 | 11 | 33 |
| Mean | 1.533 | 1.566 | 1.521 | 1.540 |
| SD | 0.1800 | 0.1217 | 0.2329 | 0.1791 |
| Median | 1.530 | 1.580 | 1.600 | 1.580 |
| Min | 1.09 | 1.40 | 1.00 | 1.00 |
| Max | 1.74 | 1.78 | 1.76 | 1.78 |
| Baseline Weight (kg) | | | | |
| n | 11 | 11 | 11 | 33 |
| Mean | 45.31 | 49.41 | 48.87 | 47.86 |
| SD | 15.542 | 15.703 | 22.388 | 17.680 |
| Median | 46.50 | 54.80 | 46.00 | 47.50 |
| Min | 18.6 | 28.3 | 16.5 | 16.5 |
| Max | 72.0 | 78.0 | 88.1 | 88.1 |
| Baseline Weight, n (%) | | | | |
| <37.5 kg | 4 (36.4%) | 4 (36.4%) | 3 (27.3%) | 11 (33.3%) |
| ≥37.5 kg | 7 (63.6%) | 7 (63.6%) | 8 (72.7%) | 22 (66.7%) |

| | Placebo (N = 11) | ZX008 0.2 mg/kg/day (N = 11) | ZX008 0.8 mg/kg/day (N = 11) | All Subjects (N = 33) |
|---|---|---|---|---|
| Baseline BMI (kg/m$^2$) | | | | |
| n | 11 | 11 | 11 | 33 |
| Mean | 18.68 | 19.75 | 19.92 | 19.45 |
| SD | 3.423 | 4.415 | 4.685 | 4.113 |
| Median | 17.20 | 19.60 | 18.00 | 18.40 |
| Min | 15.4 | 12.3 | 13.7 | 12.3 |
| Max | 25.8 | 25.8 | 28.4 | 28.4 |

BMI = body mass index, where BMI = weight (kg)/height (m$^2$); eCRF = electronic case report form; Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation
Notes: Percentages are calculated based on the number of subjects with non-missing data in the Safety Population.
"Not Reported" and "Unknown" values shown for race and ethnicity were valid values on the eCRF.
Source: 1601 Part 1 Cohort B CSR Table 14.1.2.1.2.

### 1.3.1.3 非盲検継続試験：ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）

非盲検継続試験であるパート 2 コホート A の非盲検継続安全性解析対象集団の人口統計学的特性及びベースライン特性を表 1-9 に示した。パート 1 コホート A（第 1.3.1.1 項）と同様に、各投与群の年齢、性別、民族、及び人種はおおむね均衡していた。

パート 2 登録時の年齢（平均値± SD）は、14.3 ± 7.56 歳であり、半数以上の被験者［168 例（68.0%）］が 18 歳未満であった。18～36 歳の被験者は、79 例（32.0%）であった。男性の割合は約 55%であった。大部分の被験者が、白人（80.6%）で、ヒスパニック又はラテン系以外（72.1%）であった。体重の層（37.5kg 未満、37.5kg 以上）別の被験者の割合は、37.5kg 未満（47.0%）と比較して 37.5kg 以上（53.0%）で 6%高かった。

**表 1-9 人口統計学的特性及びベースライン特性：ZX008-1601 試験パート 2 コホート A（非盲検継続安全性解析対象集団）**

| | Part 1 Treatment | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N = 86) | ZX008 0.2 mg/kg/day (N = 83) | ZX008 0.8 mg/kg/day (N = 78) | All Subjects (N = 247) |
| Age at Entry to Part 1 (years) | | | | |
| Mean | 14.4 | 13.4 | 13.4 | 13.8 |
| SD | 7.75 | 7.56 | 7.43 | 7.57 |
| Median | 13.0 | 13.0 | 13.0 | 13.0 |
| Min | 2 | 3 | 2 | 2 |
| Max | 35 | 33 | 35 | 35 |
| Part 1 Age Group, n (%) | | | | |
| 2 to < 6 Years | 9 (10.5%) | 16 (19.3%) | 12 (15.4%) | 37 (15.0%) |
| 6 to < 12 Years | 23 (26.7%) | 21 (25.3%) | 21 (26.9%) | 65 (26.3%) |
| 12 to < 18 Years | 28 (32.6%) | 22 (26.5%) | 22 (28.2%) | 72 (29.1%) |
| 18 to 35 Years | 26 (30.2%) | 24 (28.9%) | 23 (29.5%) | 73 (29.6%) |

| | Part 1 Treatment | | | |
|---|---|---|---|---|
| | **Placebo (N = 86)** | **ZX008 0.2 mg/kg/day (N = 83)** | **ZX008 0.8 mg/kg/day (N = 78)** | **All Subjects (N = 247)** |
| Age at Entry to Part 2 (years) | | | | |
| Mean | 15.0 | 14.0 | 13.9 | 14.3 |
| SD | 7.72 | 7.52 | 7.49 | 7.56 |
| Median | 14.0 | 13.0 | 13.0 | 13.0 |
| Min | 2 | 4 | 2 | 2 |
| Max | 36 | 34 | 36 | 36 |
| Part 2 Age Group, n (%) | | | | |
| 2 to <6 years | 6 (7.0%) | 12 (14.5%) | 10 (12.8%) | 28 (11.3%) |
| 6 to <12 years | 25 (29.1%) | 25 (30.1%) | 19 (24.4%) | 69 (27.9%) |
| 12 to <18 years | 27 (31.4%) | 20 (24.1%) | 24 (30.8%) | 71 (28.7%) |
| 18 to 36 years | 28 (32.6%) | 26 (31.3%) | 25 (32.1%) | 79 (32.0%) |
| Sex, n (%) | | | | |
| Male | 45 (52.3%) | 43 (51.8%) | 48 (61.5%) | 136 (55.1%) |
| Female | 41 (47.7%) | 40 (48.2%) | 30 (38.5%) | 111 (44.9%) |
| Race, n (%) | | | | |
| White | 71 (82.6%) | 63 (75.9%) | 65 (83.3%) | 199 (80.6%) |
| Black or African American | 4 (4.7%) | 5 (6.0%) | 3 (3.8%) | 12 (4.9%) |
| Asian | 2 (2.3%) | 2 (2.4%) | 4 (5.1%) | 8 (3.2%) |
| American Indian or Alaskan Native | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Native Hawaiian or Other Pacific Islander | 0 | 1 (1.2%) | 0 | 1 (0.4%) |
| Other | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Not Reported | 5 (5.8%) | 10 (12.0%) | 5 (6.4%) | 20 (8.1%) |
| Unknown | 2 (2.3%) | 2 (2.4%) | 1 (1.3%) | 5 (2.0%) |
| Multiple | 2 (2.3%) | 0 | 0 | 2 (0.8%) |
| Ethnic Group, n (%) | | | | |
| Hispanic or Latino | 15 (17.4%) | 20 (24.1%) | 13 (16.7%) | 48 (19.4%) |
| Not Hispanic or Latino | 65 (75.6%) | 53 (63.9%) | 60 (76.9%) | 178 (72.1%) |
| Not Reported | 6 (7.0%) | 10 (12.0%) | 5 (6.4%) | 21 (8.5%) |
| Part 1 Baseline Height (m) | | | | |
| n | 86 | 82 | 78 | 246 |
| Mean | 1.447 | 1.421 | 1.419 | 1.429 |
| SD | 0.2175 | 0.2477 | 0.2537 | 0.2389 |
| Median | 1.500 | 1.480 | 1.485 | 1.490 |
| Min | 0.93 | 0.98 | 0.78 | 0.78 |
| Max | 1.80 | 1.91 | 1.88 | 1.91 |

| | Part 1 Treatment | | | |
|---|---|---|---|---|
| | **Placebo (N = 86)** | **ZX008 0.2 mg/kg/day (N = 83)** | **ZX008 0.8 mg/kg/day (N = 78)** | **All Subjects (N = 247)** |
| Part 2 Baseline Height (m) | | | | |
| n | 86 | 83 | 78 | 247 |
| Mean | 1.456 | 1.431 | 1.436 | 1.441 |
| SD | 0.2125 | 0.2384 | 0.2508 | 0.2331 |
| Median | 1.510 | 1.490 | 1.500 | 1.490 |
| Min | 0.95 | 0.99 | 0.79 | 0.79 |
| Max | 1.80 | 1.91 | 1.90 | 1.91 |
| Part 1 Baseline Weight (kg) | | | | |
| n | 86 | 83 | 78 | 247 |
| Mean | 43.37 | 42.81 | 42.40 | 42.87 |
| SD | 20.289 | 20.632 | 22.094 | 20.906 |
| Median | 38.65 | 42.00 | 39.40 | 39.80 |
| Min | 12.4 | 13.0 | 11.0 | 11.0 |
| Max | 110.0 | 107.8 | 127.0 | 127.0 |
| Part 1 Baseline Weight, n (%) | | | | |
| <37.5 kg | 42 (48.8%) | 38 (45.8%) | 36 (46.2%) | 116 (47.0%) |
| ≥37.5 kg | 44 (51.2%) | 45 (54.2%) | 42 (53.8%) | 131 (53.0%) |
| Part 2 Baseline Weight (kg) | | | | |
| n | 86 | 83 | 78 | 247 |
| Mean | 44.37 | 42.95 | 41.50 | 42.99 |
| SD | 20.685 | 20.522 | 21.369 | 20.797 |
| Median | 40.00 | 42.20 | 39.00 | 40.00 |
| Min | 13.2 | 13.3 | 11.0 | 11.0 |
| Max | 115.0 | 100.9 | 126.0 | 126.0 |
| Part 2 Baseline Weight, n (%) | | | | |
| <37.5 kg | 40 (46.5%) | 37 (44.6%) | 34 (43.6%) | 111 (44.9%) |
| ≥37.5 kg | 46 (53.5%) | 46 (55.4%) | 44 (56.4%) | 136 (55.1%) |
| Part 1 Baseline BMI ($kg/m^2$) | | | | |
| n | 86 | 82 | 78 | 246 |
| Mean | 19.58 | 19.74 | 19.63 | 19.65 |
| SD | 4.812 | 5.046 | 5.234 | 5.007 |
| Median | 18.30 | 19.40 | 18.45 | 18.60 |
| Min | 10.6 | 11.9 | 9.9 | 9.9 |
| Max | 36.3 | 47.3 | 37.2 | 47.3 |
| Part 2 Baseline BMI ($kg/m^2$) | | | | |
| n | 86 | 83 | 78 | 247 |
| Mean | 19.81 | 19.75 | 18.85 | 19.48 |
| SD | 5.021 | 5.519 | 5.062 | 5.204 |

| | Part 1 Treatment | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N = 86) | ZX008 0.2 mg/kg/day (N = 83) | ZX008 0.8 mg/kg/day (N = 78) | All Subjects (N = 247) |
| Median | 18.51 | 19.19 | 17.40 | 18.50 |
| Min | 10.3 | 10.7 | 9.8 | 9.8 |
| Max | 38.0 | 44.3 | 36.0 | 44.3 |

BMI = body mass index, where BMI = weight (kg)/height ($m^2$); eCRF = electronic case report form; Max = maximum; Min = minimum; OLE = open-label extension; SD = standard deviation
Notes: Percentages are calculated based on the number of subjects with non-missing data in the OLE Safety Population.
"Not Reported" and Unknown" values shown for race and ethnicity were valid values on the eCRF.
Source: 1601 Part 2 Cohort A CSR Table 14.1.2.1.3.

パート 2 コホート A の登録被験者の地理的分布（国別分布）を表 1-10 に示した。パート 1 コホート A と同様に、登録被験者数が多かった国（上位 3 ヵ国）は米国、スペイン、及びイタリアであった。

**表 1-10　登録被験者の地理的分布：ZX008-1601 試験パート 2 コホート A（非盲検継続安全性解析対象集団）**

| | Part 1 Treatment | | | |
|---|---|---|---|---|
| Region/Country | Placebo (N = 86) n (%) | ZX008 0.2 mg/kg/day (N = 83) n (%) | ZX008 0.8 mg/kg/day (N = 78) n (%) | All subjects (N = 247) n (%) |
| North America | 43 (50.0%) | 42 (50.6%) | 37 (47.4%) | 122 (49.4%) |
| Canada | 2 (2.3%) | 1 (1.2%) | 3 (3.8%) | 6 (2.4%) |
| United States | 40 (46.5%) | 39 (47.0%) | 34 (43.6%) | 113 (45.7%) |
| Mexico | 1 (1.2%) | 2 (2.4%) | 0 | 3 (1.2%) |
| Europe | 41 (47.7%) | 40 (48.2%) | 36 (46.2%) | 117 (47.4%) |
| Spain | 7 (8.1%) | 8 (9.6%) | 9 (11.5%) | 24 (9.7%) |
| Italy | 8 (9.3%) | 6 (7.2%) | 5 (6.4%) | 19 (7.7%) |
| Poland | 6 (7.0%) | 6 (7.2%) | 6 (7.7%) | 18 (7.3%) |
| Germany | 7 (8.1%) | 5 (6.0%) | 4 (5.1%) | 16 (6.5%) |
| France | 4 (4.7%) | 8 (9.6%) | 3 (3.8%) | 15 (6.1%) |
| Belgium | 4 (4.7%) | 4 (4.8%) | 3 (3.8%) | 11 (4.5%) |
| Netherlands | 3 (3.5%) | 3 (3.6%) | 3 (3.8%) | 9 (3.6%) |
| Denmark | 1 (1.2%) | 0 | 2 (2.6%) | 3 (1.2%) |
| Sweden | 1 (1.2%) | 0 | 1 (1.3%) | 2 (0.8%) |
| Australia | 2 (2.3%) | 1 (1.2%) | 5 (6.4%) | 8 (3.2%) |

OLE = Open-Label Extension
Note: Percentages are calculated based on the number of subjects with non-missing data in the OLE Safety Population.
Source: 1601 Part 2 Cohort A Table 14.1.2.1.3

### 1.3.1.4 非盲検継続試験：ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）

パート 2 コホート B の非盲検継続安全性解析対象集団の人口統計学的特性及びベースライン特性を表 1-11 に示した。パート 2 登録時の年齢（平均値± SD）は、19.8 ± 7.56 歳であり、15 例（46.9%）が 18 歳未満で、17 例（53.1%）が 18～36 歳であった。男性の割合は 71.9%であった。パート 1 での体重が 37.5kg 以上であった被験者の割合は 68.8%であり、37.5kg 未満であった被験者の割合は 31.3%であった。投与群別では、プラセボ群と比較して ZX008 群で男性の割合が高かった。コホート B ではすべての被験者が日本人であった［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）CSR Table 14.1.2.1.4］。

**表 1-11 人口統計学的特性及びベースライン特性：ZX008-1601 試験パート 2 コホート B（非盲検継続安全性解析対象集団）**

| | Part 1 Treatment | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N = 11) | ZX008 0.2 mg/kg/day (N = 10) | ZX008 0.8 mg/kg/day (N = 11) | All Subjects (N = 32) |
| Age at Entry to Part 1 (years) | | | | |
| Mean | 18.5 | 21.1 | 18.5 | 19.3 |
| SD | 7.78 | 7.42 | 7.94 | 7.57 |
| Median | 15.0 | 21.0 | 18.0 | 17.5 |
| Min | 8 | 10 | 5 | 5 |
| Max | 31 | 32 | 29 | 32 |
| Part 1 Age Group, n (%) | | | | |
| 2 to <6 years | 0 | 0 | 1 (9.1%) | 1 (3.1%) |
| 6 to <12 years | 2 (18.2%) | 2 (20.0%) | 1 (9.1%) | 5 (15.6%) |
| 12 to <18 years | 5 (45.5%) | 2 (20.0%) | 3 (27.3%) | 10 (31.3%) |
| 18 to 35 years | 4 (36.4%) | 6 (60.0%) | 6 (54.5%) | 16 (50.0%) |
| Age at Entry to Part 2 (years) | | | | |
| Mean | 18.5 | 21.6 | 19.4 | 19.8 |
| SD | 7.78 | 7.63 | 7.70 | 7.56 |
| Median | 15.0 | 22.0 | 19.0 | 18.5 |
| Min | 8 | 10 | 6 | 6 |
| Max | 31 | 33 | 29 | 33 |
| Part 2 Age Group, n (%) | | | | |
| 2 to <6 years | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 6 to <12 years | 2 (18.2%) | 2 (20.0%) | 2 (18.2%) | 6 (18.8%) |
| 12 to <18 years | 5 (45.5%) | 1 (10.0%) | 3 (27.3%) | 9 (28.1%) |
| 18 to 36 years | 4 (36.4%) | 7 (70.0%) | 6 (54.5%) | 17 (53.1%) |
| Sex, n (%) | | | | |
| Male | 6 (54.5%) | 8 (80.0%) | 9 (81.8%) | 23 (71.9%) |
| Female | 5 (45.5%) | 2 (20.0%) | 2 (18.2%) | 9 (28.1%) |
| Race, n (%) | | | | |
| Asian | 11 (100%) | 10 (100%) | 11 (100%) | 32 (100%) |

| | Part 1 Treatment | | | |
|---|---|---|---|---|
| | **Placebo (N = 11)** | **ZX008 0.2 mg/kg/day (N = 10)** | **ZX008 0.8 mg/kg/day (N = 11)** | **All Subjects (N = 32)** |
| Part 1 Baseline Height (m) | | | | |
| Mean | 1.533 | 1.582 | 1.521 | 1.544 |
| SD | 0.1800 | 0.1160 | 0.2329 | 0.1804 |
| Median | 1.530 | 1.590 | 1.600 | 1.590 |
| Min | 1.09 | 1.40 | 1.00 | 1.00 |
| Max | 1.74 | 1.78 | 1.76 | 1.78 |
| Part 2 Baseline Height (m) | | | | |
| Mean | 1.531 | 1.594 | 1.526 | 1.549 |
| SD | 0.1798 | 0.1101 | 0.2278 | 0.1779 |
| Median | 1.530 | 1.595 | 1.600 | 1.595 |
| Min | 1.10 | 1.40 | 1.02 | 1.02 |
| Max | 1.74 | 1.78 | 1.77 | 1.78 |
| Part 1 Baseline Weight (kg) | | | | |
| Mean | 45.31 | 51.52 | 48.87 | 48.48 |
| SD | 15.542 | 14.816 | 22.388 | 17.605 |
| Median | 46.50 | 55.50 | 46.00 | 48.20 |
| Min | 18.6 | 30.7 | 16.5 | 16.5 |
| Max | 72.0 | 78.0 | 88.1 | 88.1 |
| Part 1 Baseline Weight, n (%) | | | | |
| <37.5 kg | 4 (36.4%) | 3 (30.0%) | 3 (27.3%) | 10 (31.3%) |
| ≥37.5 kg | 7 (63.6%) | 7 (70.0%) | 8 (72.7%) | 22 (68.8%) |
| Part 2 Baseline Weight (kg) | | | | |
| Mean | 45.32 | 50.20 | 46.62 | 47.29 |
| SD | 15.491 | 13.470 | 21.124 | 16.683 |
| Median | 43.00 | 53.15 | 47.90 | 48.35 |
| Min | 18.5 | 31.1 | 17.4 | 17.4 |
| Max | 72.0 | 76.0 | 85.4 | 85.4 |
| Part 2 Baseline Weight, n (%) | | | | |
| <37.5 kg | 3 (27.3%) | 3 (30.0%) | 4 (36.4%) | 10 (31.3%) |
| ≥37.5 kg | 8 (72.7%) | 7 (70.0%) | 7 (63.6%) | 22 (68.8%) |
| Part 1 Baseline BMI ($kg/m^2$) | | | | |
| Mean | 18.68 | 20.31 | 19.92 | 19.62 |
| SD | 3.423 | 4.229 | 4.685 | 4.068 |
| Median | 17.20 | 20.50 | 18.00 | 18.80 |
| Min | 15.4 | 12.3 | 13.7 | 12.3 |
| Max | 25.8 | 25.8 | 28.4 | 28.4 |

| | Part 1 Treatment | | | |
|---|---|---|---|---|
| | **Placebo (N = 11)** | **ZX008 0.2 mg/kg/day (N = 10)** | **ZX008 0.8 mg/kg/day (N = 11)** | **All Subjects (N = 32)** |
| Part 2 Baseline BMI (kg/m$^2$) | | | | |
| Mean | 18.78 | 19.53 | 18.92 | 19.06 |
| SD | 3.639 | 3.717 | 4.367 | 3.813 |
| Median | 17.24 | 20.67 | 18.33 | 18.55 |
| Min | 14.8 | 12.5 | 13.0 | 12.5 |
| Max | 25.8 | 24.3 | 27.3 | 27.3 |

BMI = body mass index, where BMI = weight (kg)/height (m$^2$); Max = maximum; Min = minimum; OLE = open-label extension; SD = standard deviation
Notes: Percentages are calculated based on the number of subjects with non-missing data in the OLE Safety Population.
Source: 1601 Part 2 Cohort B CSR Table 14.1.2.1.4

### 1.3.2 過去に使用された抗てんかん薬

#### 1.3.2.1 二重盲検試験：ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）

被験者あたりの過去に使用された抗てんかん薬の薬剤数を表 1-12 に示した。263 例中 261 例（99.2%）が 1 剤以上の抗てんかん薬を過去に使用していた。残りの 2 例（[redacted] 歳及び 1[redacted] 歳）は、いずれも本治験登録前（2～5 年間）に抗てんかん薬が使用されていなかった［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）CSR Listing 16.2.4.1.1.1、Listing 16.2.4.4.1.1、Listing 16.2.4.4.2.1］。過去に使用された抗てんかん薬の薬剤数（中央値）は、投与群間で同程度であった。過去に使用された抗てんかん薬は投与群間を通して 1～20 剤であった。

**表 1-12 被験者あたりの過去に使用された抗てんかん薬の薬剤数：ZX008-1601 試験パート 1 コホート A（安全性解析対象集団）**

| | **Placebo (N=87)** | **ZX008 0.2 mg/kg/day (N=89)** | **ZX008 0.8 mg/kg/day (N=87)** | **All Subjects (N=263)** |
|---|---|---|---|---|
| Subjects with ≥1 prior AED | 87 (100%) | 88 (98.9%) | 86 (98.9%) | 261 (99.2%) |
| Number of prior AEDs | | | | |
| Mean | 6.68 | 6.77 | 7.58 | 7.01 |
| SD | 3.699 | 3.558 | 4.146 | 3.814 |
| Median | 6.00 | 7.00 | 7.00 | 7.00 |
| Min | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Max | 19 | 18 | 20 | 20 |

AED = antiepileptic drug; Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation; WHO-DD = World Health Organization Drug Dictionary
Notes: Multiple occurrences of the same antiepileptic treatment are counted once for each subject within a drug class and preferred drug name. Prior antiepileptic treatments are those with a stop date prior to first dose of study drug in Part 1. Medications with Anatomical Therapeutic Chemical Level 2 = antiepileptics with frequency of use specified as “as needed” are excluded. Different dosages of the same AED were not double counted for a given subject, and the use of various forms of valproate (ie, valproate magnesium, valproate semisodium, valproate sodium, valproate sodium/valproic acid, and valproic acid), were counted as one medication for a given subject. The drug dictionary used for coding was WHO-DD Format B3 Version September 2017 or later.
Source: 1601 Part 1 Cohort A CSR Table 14.1.4.3.1

全被験者の 25%以上で過去に使用された抗てんかん薬を表 1-13 に示した。プラセボ群と比較していずれかの ZX008 群で 10%を超える差が認められた抗てんかん薬は、クロバザム、ラモトリギン、ペランパネル、ルフィナミド、及びトピラマートであった。

**表 1-13　全被験者の 25%以上で過去に使用された抗てんかん薬：ZX008-1601 試験パート 1 コホート A（安全性解析対象集団）**

| Drug Class ATC Level 2<br>Preferred Term | Placebo<br>(N=87)<br>n (%) | ZX008<br>0.2 mg/kg/day<br>(N=89)<br>n (%) | ZX008<br>0.8 mg/kg/day<br>(N=87)<br>n (%) | All Subjects<br>(N=263)<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|
| Subjects with ≥1 prior AED | 87 (100%) | 88 (98.9%) | 86 (98.9%) | 261 (99.2%) |
| Cannabidiol [a] | 26 (29.9%) | 22 (24.7%) | 24 (27.6%) | 72 (27.4%) |
| Clobazam | 36 (41.4%) | 47 (52.8%) | 41 (47.1%) | 124 (47.1%) |
| Clonazepam | 33 (37.9%) | 25 (28.1%) | 28 (32.2%) | 86 (32.7%) |
| Ethosuximide | 21 (24.1%) | 27 (30.3%) | 24 (27.6%) | 72 (27.4%) |
| Lacosamide | 24 (27.6%) | 21 (23.6%) | 32 (36.8%) | 77 (29.3%) |
| Lamotrigine | 31 (35.6%) | 39 (43.8%) | 42 (48.3%) | 112 (42.6%) |
| Levetiracetam | 58 (66.7%) | 63 (70.8%) | 56 (64.4%) | 177 (67.3%) |
| Perampanel | 14 (16.1%) | 22 (24.7%) | 30 (34.5%) | 66 (25.1%) |
| Rufinamide | 35 (40.2%) | 38 (42.7%) | 44 (50.6%) | 117 (44.5%) |
| Topiramate | 45 (51.7%) | 46 (51.7%) | 60 (69.0%) | 151 (57.4%) |
| Valproate [b] | 45 (51.7%) | 54 (60.7%) | 52 (59.8%) | 151 (57.4%) |
| Vigabatrin | 34 (39.1%) | 33 (37.1%) | 36 (41.4%) | 103 (39.2%) |
| Zonisamide | 33 (37.9%) | 28 (31.5%) | 33 (37.9%) | 94 (35.7%) |

AED = antiepileptic drug ; ATC = Anatomical Therapeutic Chemical (Classification System); WHO-DD = World Health Organization Drug Dictionary
[a] Include all forms of cannabidiol.
[b] Subjects with multiple forms of valproate (ie, valproate magnesium, valproate semisodium, valproate sodium, valproate sodium/valproic acid, and valproic acid) are counted once. Valproic acid was the only form of valproate reported as a prior AED for ≥ 25% of subjects.
Notes: Prior AEDs are those with a stop date prior to first dose administration in Part 1.
Medications with ATC Level 2 = antiepileptics with frequency of use specified as PRN (when necessary) are excluded.
Multiple occurrences of the same AED are counted once for each subject within a drug class and preferred drug name.
Drug dictionary used for coding is WHO-DD Format B3 Version September 2017 or later.
Source: 1601 Part 1 Cohort A CSR Table 14.1.4.3.1, Listing 16.2.4.4.1.1

### 1.3.2.2　　二重盲検試験：ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）

被験者あたりの過去に使用された抗てんかん薬の薬剤数を表 1-14 に示した。パート 1 コホート A（第 1.3.2.1 項）と同様に、すべての被験者で抗てんかん薬が過去に使用されていた。ZX008 0.8mg/kg/日群で過去に使用された抗てんかん薬の薬剤数（中央値）は、他の投与群と比較して少なかった。過去に使用された抗てんかん薬は投与群間を通して 1～14 剤であった。

**表 1-14　被験者あたりの過去に使用された抗てんかん薬の薬剤数：ZX008-1601 試験パート 1 コホート B（安全性解析対象集団）**

| | Placebo (N=11) | ZX008 0.2 mg/kg/day (N=11) | ZX008 0.8 mg/kg/day (N=11) | All Subjects (N=33) |
|---|---|---|---|---|
| Subjects with ≥1 prior AED | 11 (100%) | 11 (100%) | 11 (100%) | 33 (100%) |
| Number of prior AEDs | | | | |
| Mean | 8.91 | 9.45 | 5.91 | 8.09 |
| SD | 3.330 | 4.034 | 3.177 | 3.770 |
| Median | 9.00 | 10.00 | 6.00 | 8.00 |
| Min | 4 | 1 | 1 | 1 |
| Max | 14 | 14 | 11 | 14 |

AED = antiepileptic drug; Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation; WHO-DD = World Health Organization Drug Dictionary
Notes: Multiple occurrences of the same antiepileptic treatment are counted once for each subject within a drug class and preferred drug name. Prior antiepileptic treatments are those with a stop date prior to first dose of study drug in Part 1. Medications with Anatomical Therapeutic Chemical Level 2 = antiepileptics with frequency of use specified as “as needed” are excluded. Different dosages of the same AED were not double counted for a given subject, and the use of various forms of valproate (ie, valproate magnesium, valproate semisodium, valproate sodium, valproate sodium/valproic acid, and valproic acid) were counted as one medication for a given subject. The drug dictionary used for coding was WHO-DD Format B3 Version September 2017 or later.
Source: 1601 Part 1 Cohort B CSR Table 14.1.4.3.2

全被験者の 25%以上で過去に使用された抗てんかん薬を表 1-15 に示した。パート 1 コホート B で全被験者の 25%以上で過去に使用された抗てんかん薬はコホート A と同様であった（第 1.3.2.1 項）が、（a）カンナビジオール及びビガバトリンはコホート B では使用されず、（b）カルバマゼピン、ガバペンチン、フェノバルビタール、及びフェニトインの使用がコホート B で追加された。投与群間で 3 例以上の差が認められた抗てんかん薬は、トピラマート、レベチラセタム、クロバザム、クロナゼパム、ペランパネル、ラモトリギン、ルフィナミド、ガバペンチン、フェノバルビタール、エトスクシミド、及びラコサミドであった。

**表 1-15　全被験者の 25%以上で過去に使用された抗てんかん薬：ZX008-1601 試験パート 1 コホート B（安全性解析対象集団）**

| Drug Class ATC Level 2<br>Preferred Term | Placebo (N=11)<br>n (%) | ZX008 0.2 mg/kg/day (N=11)<br>n (%) | ZX008 0.8 mg/kg/day (N=11)<br>n (%) | All Subjects (N=33)<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|
| Subjects with ≥1 prior AED | 11 (100%) | 11 (100%) | 11 (100%) | 33 (100%) |
| Topiramate | 10 (90.9%) | 8 (72.7%) | 6 (54.5%) | 24 (72.7%) |
| Levetiracetam | 9 (81.8%) | 8 (72.7%) | 5 (45.5%) | 22 (66.7%) |
| Zonisamide | 6 (54.5%) | 7 (63.6%) | 6 (54.5%) | 19 (57.6%) |
| Carbamazepine | 6 (54.5%) | 7 (63.6%) | 5 (45.5%) | 18 (54.5%) |
| Clobazam | 8 (72.7%) | 6 (54.5%) | 4 (36.4%) | 18 (54.5%) |
| Clonazepam | 5 (45.5%) | 8 (72.7%) | 5 (45.5%) | 18 (54.5%) |
| Perampanel | 7 (63.6%) | 7 (63.6%) | 4 (36.4%) | 18 (54.5%) |

| Drug Class ATC Level 2<br>Preferred Term | Placebo<br>(N=11)<br>n (%) | ZX008<br>0.2 mg/kg/day<br>(N=11)<br>n (%) | ZX008<br>0.8 mg/kg/day<br>(N=11)<br>n (%) | All Subjects<br>(N=33)<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|
| Lamotrigine | 8 (72.7%) | 6 (54.5%) | 2 (18.2%) | 16 (48.5%) |
| Rufinamide | 5 (45.5%) | 7 (63.6%) | 4 (36.4%) | 16 (48.5%) |
| Gabapentin | 3 (27.3%) | 8 (72.7%) | 4 (36.4%) | 15 (45.5%) |
| Phenobarbital | 6 (54.5%) | 6 (54.5%) | 1 (9.1%) | 13 (39.4%) |
| Phenytoin | 4 (36.4%) | 5 (45.5%) | 4 (36.4%) | 13 (39.4%) |
| Ethosuximide | 2 (18.2%) | 5 (45.5%) | 4 (36.4%) | 11 (33.3%) |
| Valproate (All Forms) [a] | 4 (36.4%) | 3 (27.3%) | 3 (27.3%) | 10 (30.3%) |
| Lacosamide | 5 (45.5%) | 2 (18.2%) | 2 (18.2%) | 9 (27.3%) |

AED = antiepileptic drug; ATC = Anatomical Therapeutic Chemical (Classification System); WHO-DD = World Health Organization Drug Dictionary
[a] Subjects with multiple forms of valproate (ie, valproate sodium, valproic acid) are counted once.
Notes: Prior AEDs are those with a stop date prior to first dose administration in Part 1.
Medications with ATC Level 2 = antiepileptics with frequency of use specified as when necessary are excluded.
Multiple occurrences of the same AED are counted once for each subject within a drug class and preferred drug name.
Drug dictionary used for coding is WHO-DD Format B3 Version September 2017.
Source: 1601 Part 1 Cohort B CSR Table 14.1.4.3.2

### 1.3.3 併用抗てんかん薬

ZX008-1601 試験パート 1 の選択基準では、治験期間を通して、併用抗てんかん薬（少なくとも 1 剤）の投与計画を変更しないよう規定し、パート 2 では試験期間を通して抗てんかん薬を少なくとも 1 剤は併用することを規定した。

#### 1.3.3.1 二重盲検試験：ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）

パート 1 コホート A の選択基準では、治験期間を通して、併用抗てんかん薬（少なくとも 1 剤）の投与計画を変更しないことを規定した。被験者あたりの併用抗てんかん薬の薬剤数を表 1-16 に示した。大部分の被験者で 1～4 剤の抗てんかん薬が併用されていた。2 例では、解剖治療化学（ATC）分類に基づく抗てんかん薬の併用が報告されなかったため、表 1-16 には含めなかった。2 例のうち 1 例（パート 1：プラセボ群）では、臭化カリウムのみの併用が報告され、別の 1 例（パート 1：ZX008 0.8mg/kg/日群）では抗てんかん薬の併用が報告されなかった。併用抗てんかん薬の薬剤数の中央値は、いずれの投与群でも 3 剤であった。

**表 1-16　被験者あたりの併用抗てんかん薬の薬剤数：ZX008-1601 試験パート 1 コホート A（安全性解析対象集団）**

| | Placebo (N = 87) n (%) | ZX008 0.2 mg/kg/day (N = 89) n (%) | ZX008 0.8 mg/kg/day (N = 87) n (%) | All Subjects (N = 263) n (%) |
|---|---|---|---|---|
| Subjects with ≥1 concomitant AED | 86 (98.9%) | 89 (100%) | 86 (98.9%) | 261 (99. 2%) |
| Number of concomitant AEDs | | | | |
| 1 | 12 (13.8%) | 11 (12.4%) | 4 (4.6%) | 27 (10.3%) |
| 2 | 19 (21.8%) | 24 (27.0%) | 24 (27.6%) | 67 (25.5%) |
| 3 | 34 (39.1%) | 30 (33.7%) | 32 (36.8%) | 96 (36.5%) |
| 4 | 21 (24.1%) | 23 (25.8%) | 26 (29.9%) | 70 (26.6%) |
| 5 | 0 | 1 (1.1%) | 0 | 1 (0.4%) |

AED = antiepileptic drug
Note: Counts do not include ketogenic diet or vagal nerve stimulator.
Source: 1601 Part 1 Cohort A CSR Table 14.1.4.4.1.1

パート 1 コホート A（安全性解析対象集団）で併用された抗てんかん薬を表 1-17 に示した。よく併用された抗てんかん薬（全被験者で 25%以上）は、クロバザム、ラモトリギン、及びバルプロ酸［塩及び酸の製剤（バルプロ酸マグネシウム、バルプロ酸セミナトリウム、バルプロ酸ナトリウム、バルプロ酸ナトリウム/バルプロ酸、及びバルプロ酸）を含む］であった。併用抗てんかん薬は投与群間でおおむね同様であった。投与群間で 10%以上の差が認められた抗てんかん薬はクロバザムだけであった。

**表 1-17　併用された抗てんかん薬：ZX008-1601 試験パート 1 コホート A（安全性解析対象集団）**

| Drug Class ATC Level 2 Preferred Term | Placebo (N = 87) n (%) | ZX008 0.2 mg/kg/day (N = 89) n (%) | ZX008 0.8 mg/kg/day (N = 87) n (%) | All Subjects (N = 263) n (%) |
|---|---|---|---|---|
| Subjects with ≥1 concomitant AED | 86 (98.9%) | 89 (100%) | 86 (98.9%) | 261 (99.2%) |
| Acetazolamide | 0 | 3 (3.4%) | 1 (1.1%) | 4 (1.5%) |
| Brivaracetam | 3 (3.4%) | 4 (4.5%) | 5 (5.7%) | 12 (4.6%) |
| Carbamazepine | 5 (5.7%) | 3 (3.4%) | 2 (2.3%) | 10 (3.8%) |
| Clobazam | 38 (43.7%) | 36 (40.4%) | 45 (51.7%) | 119 (45.2%) |
| Clonazepam | 9 (10.3%) | 12 (13.5%) | 8 (9.2%) | 29 (11.0%) |
| Diazepam | 1 (1.1%) | 1 (1.1%) | 2 (2.3%) | 4 (1.5%) |
| Eslicarbazepine | 0 | 1 (1.1%) | 0 | 1 (0.4%) |
| Eslicarbazepine acetate | 1 (1.1%) | 1 (1.1%) | 2 (2.3%) | 4 (1.5%) |
| Ethosuximide | 3 (3.4%) | 3 (3.4%) | 8 (9.2%) | 14 (5.3%) |
| Felbamate | 9 (10.3%) | 14 (15.7%) | 13 (14.9%) | 36 (13.7%) |
| Gabapentin | 1 (1.1%) | 2 (2.2%) | 0 | 3 (1.1%) |

| Drug Class ATC Level 2<br>Preferred Term | Placebo<br>(N = 87)<br>n (%) | ZX008<br>0.2 mg/kg/day<br>(N = 89)<br>n (%) | ZX008<br>0.8 mg/kg/day<br>(N = 87)<br>n (%) | All Subjects<br>(N = 263)<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|
| Lacosamide | 7 (8.0%) | 10 (11.2%) | 9 (10.3%) | 26 (9.9%) |
| Lamotrigine | 29 (33.3%) | 30 (33.7%) | 29 (33.3%) | 88 (33.5%) |
| Levetiracetam | 20 (23.0%) | 17 (19.1%) | 23 (26.4%) | 60 (22.8%) |
| Lorazepam | 2 (2.3%) | 0 | 1 (1.1%) | 3 (1.1%) |
| Oxcarbazepine | 2 (2.3%) | 5 (5.6%) | 3 (3.4%) | 10 (3.8%) |
| Perampanel | 7 (8.0%) | 5 (5.6%) | 6 (6.9%) | 18 (6.8%) |
| Phenobarbital | 5 (5.7%) | 2 (2.2%) | 4 (4.6%) | 11 (4.2%) |
| Phenytoin | 2 (2.3%) | 1 (1.1%) | 3 (3.4%) | 6 (2.3%) |
| Phenytoin sodium | 1 (1.1%) | 0 | 0 | 1 (0.4%) |
| Rufinamide | 18 (20.7%) | 17 (19.1%) | 18 (20.7%) | 53 (20.2%) |
| Sultiame | 0 | 2 (2.2%) | 2 (2.3%) | 4 (1.5%) |
| Tiagabine hydrochloride | 0 | 1 (1.1%) | 0 | 1 (0.4%) |
| Topiramate | 12 (13.8%) | 15 (16.9%) | 8 (9.2%) | 35 (13.3%) |
| Valproate | 49 (56.3%) | 52 (58.4%) | 46 (52.9%) | 147 (55.9%) |
| Valproate magnesium | 0 | 1 (1.1%) | 0 | 1 (0.4%) |
| Valproate semisodium | 17 (19.5%) | 14 (15.7%) | 10 (11.5%) | 41 (15.6%) |
| Valproate sodium | 8 (9.2%) | 3 (3.4%) | 11 (12.6%) | 22 (8.4%) |
| Valproate sodium/valproic acid | 7 (8.0%) | 4 (4.5%) | 6 (6.9%) | 17 (6.5%) |
| Valproic acid | 17 (19.5%) | 30 (33.7%) | 19 (21.8%) | 66 (25.1%) |
| Vigabatrin | 5 (5.7%) | 3 (3.4%) | 7 (8.0%) | 15 (5.7%) |
| Zonisamide | 7 (8.0%) | 6 (6.7%) | 7 (8.0%) | 20 (7.6%) |

AED = antiepileptic drug; ATC = Anatomical Therapeutic Chemical (Classification System); WHO-DD = World Health Organization Drug Dictionary
Does not include ketogenic diet or vagal nerve stimulator.
Notes: Multiple occurrences of the same antiepileptic treatment are counted once for each subject within a drug class and preferred drug name.
A concomitant AED is defined as antiepileptic treatment with a start or stop date after the first dose of study treatment in Part 1; or antiepileptic treatment started prior to the first dose in Part 1 that was ongoing.
Missing or partial start or stop dates for concomitant AEDs were handled as specified in 1601 Part 1 SAP Section 6.2.5.
Medications with ATC Level 2 = antiepileptics with frequency of use specified as PRN are excluded.
Subjects with multiple forms of valproate (ie, valproate magnesium, valproate semisodium, valproate sodium, valproate sodium/valproic acid, and valproic acid) are counted as receiving one medication in the medication summary statistics.
The drug dictionary used for coding is WHO-DD Format B3 Version September 2017.
Source: 1601 Part 1 Cohort A CSR Table 14.1.4.4.1.1 and Listing 16.2.4.4.2.1

### 1.3.3.2 二重盲検試験：ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）

パート 1 コホート B（安全性解析対象集団）の被験者あたりの併用抗てんかん薬の薬剤数を表 1-18 に示した。コホート A（第 1.3.3.1 項）と同様に、すべての被験者で 1～4 剤の抗てんかん薬が併用されていた。併用抗てんかん薬の薬剤数（中央値）は、ZX008 0.2mg/kg/日群では 4 剤、プラセボ群及び ZX008 0.8mg/kg/日群では 3 剤であった。

**表 1-18　被験者あたりの併用抗てんかん薬の薬剤数：ZX008-1601 試験パート 1 コホート B（安全性解析対象集団）**

| | Placebo (N = 11) n (%) | ZX008 0.2 mg/kg/day (N = 11) n (%) | ZX008 0.8 mg/kg/day (N = 11) n (%) | All Subjects (N = 33) n (%) |
|---|---|---|---|---|
| Subjects with ≥1 concomitant AED | 11 (100%) | 11 (100%) | 11 (100%) | 33 (100%) |
| Number of concomitant AEDs | | | | |
| 1 | 0 | 1 (9.1%) | 0 | 1 (3.0%) |
| 2 | 3 (27.3%) | 1 (9.1%) | 1 (9.1%) | 5 (15.2%) |
| 3 | 4 (36.4%) | 2 (18.2%) | 5 (45.5%) | 11 (33.3%) |
| 4 | 4 (36.4%) | 7 (63.6%) | 5 (45.5%) | 16 (48.5%) |

AED = antiepileptic drug
Note: Counts do not include ketogenic diet or vagal nerve stimulator.
Source: 1601 Part 1 Cohort B CSR Table 14.1.4.4.1.2

パート 1 コホート B（安全性解析対象集団）で併用された抗てんかん薬を表 1-19 に示した。パート 1 コホート B でよく併用された抗てんかん薬（全被験者の 25%以上）はコホート A と同様であった（第 1.3.3.1 項）が、コホート B ではルフィナミドも全被験者の 25%以上に併用されていた。一方、コホート B ではクロバザムの併用頻度は全被験者の 25%未満であった。投与群間で 3 例以上の差が認められた抗てんかん薬は、ラモトリギン、ラコサミド、バルプロ酸ナトリウム、バルプロ酸、及びトピラマートであった。

**表 1-19　併用された抗てんかん薬：ZX008-1601 試験パート 1 コホート B（安全性解析対象集団）**

| Drug Class ATC Level 2 Preferred Term | Placebo (N = 11) n (%) | ZX008 0.2 mg/kg/day (N = 11) n (%) | ZX008 0.8 mg/kg/day (N = 11) n (%) | All Subjects (N = 33) n (%) |
|---|---|---|---|---|
| Subjects with ≥1 concomitant AED | 11 (100%) | 11 (100%) | 11 (100%) | 33 (100%) |
| Valproate (all forms) [a] | 9 (81.8%) | 10 (90.9%) | 8 (72.7%) | 27 (81.8%) |
| Valproate sodium | 3 (27.3%) | 5 (45.5%) | 7 (63.6%) | 15 (45.5%) |
| Valproic acid | 6 (54.5%) | 5 (45.5%) | 1 (9.1%) | 12 (36.4%) |
| Lamotrigine | 3 (27.3%) | 4 (36.4%) | 7 (63.6%) | 14 (42.4%) |
| Rufinamide | 5 (45.5%) | 3 (27.3%) | 5 (45.5%) | 13 (39.4%) |
| Lacosamide | 3 (27.3%) | 4 (36.4%) | 1 (9.1%) | 8 (24.2%) |
| Clobazam | 1 (9.1%) | 3 (27.3%) | 3 (27.3%) | 7 (21.2%) |
| Perampanel | 1 (9.1%) | 3 (27.3%) | 3 (27.3%) | 7 (21.2%) |
| Phenobarbital | 3 (27.3%) | 2 (18.2%) | 2 (18.2%) | 7 (21.2%) |
| Zonisamide | 3 (27.3%) | 3 (27.3%) | 1 (9.1%) | 7 (21.2%) |
| Phenytoin | 2 (18.2%) | 1 (9.1%) | 1 (9.1%) | 4 (12.1%) |
| Topiramate | 0 | 1 (9.1%) | 3 (27.3%) | 4 (12.1%) |
| Clonazepam | 0 | 1 (9.1%) | 2 (18.2%) | 3 (9.1%) |

| Drug Class ATC Level 2<br>Preferred Term | Placebo<br>(N = 11)<br>n (%) | ZX008<br>0.2 mg/kg/day<br>(N = 11)<br>n (%) | ZX008<br>0.8 mg/kg/day<br>(N = 11)<br>n (%) | All Subjects<br>(N = 33)<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|
| Levetiracetam | 1 (9.1%) | 1 (9.1%) | 1 (9.1%) | 3 (9.1%) |
| Carbamazepine | 1 (9.1%) | 0 | 0 | 1 (3.0%) |
| Ethosuximide | 1 (9.1%) | 0 | 0 | 1 (3.0%) |
| Primidone | 0 | 1 (9.1%) | 0 | 1 (3.0%) |
| Vigabatrin | 1 (9.1%) | 0 | 0 | 1 (3.0%) |

AED = antiepileptic drug; ATC = Anatomical Therapeutic Chemical (Classification System); WHO-DD = World Health Organization Drug Dictionary
Note: counts do not include ketogenic diet or vagal nerve stimulator.
Notes: Multiple occurrences of the same antiepileptic treatment are counted once for each subject within a drug class and preferred drug name.
A concomitant AED is defined as an AED with a start or stop date after the first dose of study treatment in Part 1 or that started prior to the first dose in Part 1 and was ongoing.
Missing or partial start or stop dates for concomitant AEDs were handled as specified in 1601 Part 1 SAP Section 6.2.5.
Medications with ATC Level 2 = antiepileptics with frequency of use specified as PRN (ie, as needed) are excluded.
[a] Subjects with multiple forms of valproate (ie, valproate sodium, valproic acid) are counted as receiving 1 medication in the medication summary statistics.
The drug dictionary used for coding is WHO-DD Format B3 Version September 2017.
Source: 1601 Part 1 Cohort B CSR Table 14.1.4.4.1.2 and Listing 16.2.4.4.2.2

### 1.3.3.3 非盲検継続試験：ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）

非盲検継続試験であるパート 2 コホート A（非盲検継続安全性解析対象集団）で併用された抗てんかん薬の薬剤数をパート 1 の投与群別に表 1-20 に示した。大部分の被験者で 1～5 剤の抗てんかん薬が併用されていた。被験者 2 例は 6 剤以上の抗てんかん薬が併用された。1 例は 6 剤が併用されたが、同時に併用した薬剤は最大で 4 剤であった。別の 1 例は 7 剤が併用されたが、基本的には 4 剤しか併用しておらず、残る 3 剤は有害事象の治療のために 1～3 日間投与された［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR Listing 16.2.4.4.2.3］。

パート 1 コホート A（第 1.3.3.1 項）と同様に、2 例は引き続き ATC 分類に基づく抗てんかん薬の併用が報告されなかった。

**表 1-20 被験者あたりの併用抗てんかん薬の薬剤数：ZX008-1601 試験パート 2 コホート A（非盲検継続安全性解析対象集団）**

| Drug Class ATC Level 2<br>Preferred Term | Part 1 Treatment<br>Placebo<br>(N = 86)<br>n (%) | Part 1 Treatment<br>ZX008<br>0.2 mg/kg/day<br>(N = 83)<br>n (%) | Part 1 Treatment<br>ZX008<br>0.8 mg/kg/day<br>(N = 78)<br>n (%) | All subjects<br>(N = 247)<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|
| Subjects with ≥1 Part 2 concomitant AED | 85 (98.8%) | 83 (100%) | 77 (98.7%) | 245 (99.2%) |
| Number of concomitant AEDs [a] | | | | |
| 1 | 9 (10.5%) | 4 (4.8%) | 2 (2.6%) | 15 (6.1%) |
| 2 | 18 (20.9%) | 24 (28.9%) | 17 (21.8%) | 59 (23.9%) |
| 3 | 31 (36.0%) | 26 (31.3%) | 27 (34.6%) | 84 (34.0%) |
| 4 | 24 (27.9%) | 23 (27.7%) | 28 (35.9%) | 75 (30.4%) |

| Drug Class ATC Level 2<br>Preferred Term | Part 1 Treatment<br>Placebo<br>(N = 86)<br>n (%) | Part 1 Treatment<br>ZX008<br>0.2 mg/kg/day<br>(N = 83)<br>n (%) | Part 1 Treatment<br>ZX008<br>0.8 mg/kg/day<br>(N = 78)<br>n (%) | All subjects<br>(N = 247)<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|
| 5 | 3 (3.5%) | 5 (6.0%) | 2 (2.6%) | 10 (4.0%) |
| 6 | 0 | 0 | 1 (1.3%) | 1 (0.4%) |
| 7 | 0 | 1 (1.2%) | 0 | 1 (0.4%) |

AED = antiepileptic drug; ATC = Anatomical Therapeutic Chemical; OLE = Open-Label Extension; SAP = statistical analysis plan; WHO-DD = World Health Organization Drug Dictionary
[a] Summary statistics are provided for subjects with at least one concomitant AED medication.
Note: Medications are coded using the WHO-DD Format B3 Version Sep2017. Multiple occurrences of the same antiepileptic treatment are counted once for each subject within a drug class and preferred drug name.
A concomitant AED in Part 2 is defined as antiepileptic treatment with a start or stop date after the first dose of study treatment in Part 2, or antiepileptic treatment started prior to the first dose in Part 2 that was ongoing.
Missing or partial start or stop dates for concomitant AEDs are handled as specified in the SAP.
Source: 1601 Part 2 Cohort A Table 14.1.4.4.1.3

パート 2 コホート A（非盲検継続安全性解析対象集団）で併用された抗てんかん薬をパート 1 コホート A の投与群別に表 1-21 に示した。パート 2 コホート A でよく併用された抗てんかん薬（全被験者で 25%以上）はパート 1 コホート A（第 1.3.3.1 項）と同様に、バルプロ酸（すべての製剤を含む）、クロバザム、及びラモトリギンであった。

**表 1-21　併用された抗てんかん薬：ZX008-1601 試験パート 2 コホート A（非盲検継続安全性解析対象集団）**

| Drug Class ATC Level 2<br>Preferred Term | Part 1 Treatment<br>Placebo<br>(N = 86)<br>n (%) | Part 1 Treatment<br>ZX008<br>0.2 mg/kg/day<br>(N = 83)<br>n (%) | Part 1 Treatment<br>ZX008<br>0.8 mg/kg/day<br>(N = 78)<br>n (%) | All Subjects<br>(N=247)<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|
| Subjects with ≥1 Part 2 concomitant AED | 85 (98.8%) | 83 (100%) | 77 (98.7%) | 245 (99.2%) |
| Acetazolamide | 0 | 3 (3.6%) | 2 (2.6%) | 5 (2.0%) |
| Brivaracetam | 3 (3.5%) | 4 (4.8%) | 5 (6.4%) | 12 (4.9%) |
| Cannabidiol | 5 (5.8%) | 5 (6.0%) | 2 (2.6%) | 12 (4.9%) |
| Carbamazepine | 5 (5.8%) | 3 (3.6%) | 3 (3.8%) | 11 (4.5%) |
| Clobazam | 38 (44.2%) | 33 (39.8%) | 41 (52.6%) | 112 (45.3%) |
| Clonazepam | 9 (10.5%) | 14 (16.9%) | 10 (12.8%) | 33 (13.4%) |
| Diazepam | 1 (1.2%) | 3 (3.6%) | 3 (3.8%) | 7 (2.8%) |
| Eslicarbazepine | 0 | 1 (1.2%) | 0 | 1 (0.4%) |
| Eslicarbazepine acetate | 1 (1.2%) | 1 (1.2%) | 3 (3.8%) | 5 (2.0%) |
| Ethosuximide | 4 (4.7%) | 3 (3.6%) | 6 (7.7%) | 13 (5.3%) |
| Felbamate | 11 (12.8%) | 14 (16.9%) | 12 (15.4%) | 37 (15.0%) |
| Fosphenytoin | 0 | 1 (1.2%) | 0 | 1 (0.4%) |
| Gabapentin | 2 (2.3%) | 2 (2.4%) | 1 (1.3%) | 5 (2.0%) |

| Drug Class ATC Level 2<br>Preferred Term | Part 1 Treatment<br>Placebo<br>(N = 86)<br>n (%) | <br>ZX008<br>0.2 mg/kg/day<br>(N = 83)<br>n (%) | <br>ZX008<br>0.8 mg/kg/day<br>(N = 78)<br>n (%) | <br>All Subjects<br>(N=247)<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|
| Lacosamide | 7 (8.1%) | 11 (13.3%) | 10 (12.8%) | 28 (11.3%) |
| Lamotrigine | 29 (33.7%) | 31 (37.3%) | 27 (34.6%) | 87 (35.2%) |
| Levetiracetam | 20 (23.3%) | 15 (18.1%) | 22 (28.2%) | 57 (23.1%) |
| Lorazepam | 3 (3.5%) | 1 (1.2%) | 3 (3.8%) | 7 (2.8%) |
| Oxcarbazepine | 2 (2.3%) | 5 (6.0%) | 3 (3.8%) | 10 (4.0%) |
| Perampanel | 7 (8.1%) | 6 (7.2%) | 6 (7.7%) | 19 (7.7%) |
| Phenobarbital | 6 (7.0%) | 3 (3.6%) | 4 (5.1%) | 13 (5.3%) |
| Phenytoin | 3 (3.5%) | 1 (1.2%) | 4 (5.1%) | 8 (3.2%) |
| Phenytoin sodium | 1 (1.2%) | 0 | 0 | 1 (0.4%) |
| Rufinamide | 19 (22.1%) | 17 (20.5%) | 16 (20.5%) | 52 (21.1%) |
| Sultiame | 0 | 2 (2.4%) | 1 (1.3%) | 3 (1.2%) |
| Tiagabine hydrochloride | 0 | 1 (1.2%) | 0 | 1 (0.4%) |
| Topiramate | 12 (14.0%) | 14 (16.9%) | 7 (9.0%) | 33 (13.4%) |
| Valproate (all forms) | 49 (19.8%) | 52 (21.1%) | 40 (16.2%) | 141 (57.1%) |
| Valproate magnesium | 0 | 1 (1.2%) | 0 | 1 (0.4%) |
| Valproate semisodium | 18 (20.9%) | 12 (14.5%) | 7 (9.0%) | 37 (15.0%) |
| Valproate sodium | 8 (9.3%) | 5 (6.0%) | 12 (15.4%) | 25 (10.1%) |
| Valproate sodium;valproic acid | 7 (8.1%) | 4 (4.8%) | 6 (7.7%) | 17 (6.9%) |
| Valproic acid | 17 (19.8%) | 33 (39.8%) | 19 (24.4%) | 69 (27.9%) |
| Vigabatrin | 5 (5.8%) | 3 (3.6%) | 7 (9.0%) | 15 (6.1%) |
| Zonisamide | 7 (8.1%) | 5 (6.0%) | 7 (9.0%) | 19 (7.7%) |

AED = antiepileptic drug; ATC = Anatomical Therapeutic Chemical (Classification System); WHO-DD = World Health Organization Drug Dictionary
Does not include ketogenic diet or vagal nerve stimulator.
Notes: Multiple occurrences of the same antiepileptic treatment are counted once for each subject within a drug class and preferred drug name.
A concomitant AED in Part 2 is defined as antiepileptic treatment with a start or stop date after the first dose of study treatment in Part 2, or antiepileptic treatment started prior to the first dose in Part 2 that was ongoing.
Missing or partial start or stop dates for concomitant AEDs are handled as specified in the SAP.
The drug dictionary used for coding is WHO-DD Format B3 Version September 2017.
Source: 1601 Part 2 Cohort A Table 14.1.4.4.1.3 and Listing 16.2.4.4.2.3

### 1.3.3.4 非盲検継続試験：ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）

パート 2 コホート B（非盲検継続安全性解析対象集団）で併用された抗てんかん薬の薬剤数をパート 1 での投与群別に表 1-22 に示した。すべての被験者で 1～5 剤の抗てんかん薬が併用されていた。

**表 1-22　被験者あたりの併用抗てんかん薬の薬剤数：ZX008-1601 試験パート 2 コホート B（非盲検継続安全性解析対象集団）**

| Drug Class ATC Level 2<br>Preferred Term | Part 1 Treatment<br>Placebo<br>(N = 11)<br>n (%) | Part 1 Treatment<br>ZX008<br>0.2 mg/kg/day<br>(N = 10)<br>n (%) | Part 1 Treatment<br>ZX008<br>0.8 mg/kg/day<br>(N =11)<br>n (%) | All subjects<br>(N = 32)<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|
| Subjects with ≥1 Part 2 concomitant AED | 11 (100%) | 10 (100%) | 11 (100%) | 32 (100%) |
| Number of concomitant AEDs [a] | | | | |
| 1 | 0 | 1 (10.0%) | 0 | 1 (3.1%) |
| 2 | 3 (27.3%) | 1 (10.0%) | 1 (9.1%) | 5 (15.6%) |
| 3 | 4 (36.4%) | 1 (10.0%) | 3 (27.3%) | 8 (25.0%) |
| 4 | 4 (36.4%) | 6 (60.0%) | 6 (54.5%) | 16 (50.0%) |
| 5 | 0 | 1 (10.0%) | 1 (9.1%) | 2 (6.3%) |

AED = antiepileptic drug; ATC = Anatomical Therapeutic Chemical; OLE = Open-Label Extension; SAP = statistical analysis plan; WHO-DD = World Health Organization Drug Dictionary
[a] Summary statistics are provided for subjects with at least one concomitant AED.
Note: Medications are coded using the WHO-DD Format B3 Version Sep2017. Multiple occurrences of the same antiepileptic treatment are counted once for each subject within a drug class and preferred drug name.
A concomitant AED in Part 2 is defined as antiepileptic treatment with a start or stop date after the first dose of study treatment in Part 2, or antiepileptic treatment started prior to the first dose in Part 2 that was ongoing.
Missing or partial start or stop dates for concomitant AEDs are handled as specified in the SAP.
Source: 1601 Part 2 Cohort B Table 14.1.4.4.1.4

パート 2 コホート B（非盲検継続安全性解析対象集団）で併用された抗てんかん薬をパート 1 での投与群別に表 1-23 に示した。パート 2 コホート B でよく併用された抗てんかん薬（全被験者で 25%以上）はバルプロ酸ナトリウム、ラモトリギン、ルフィナミド、バルプロ酸、及びラコサミドであった。

**表 1-23　併用された抗てんかん薬：ZX008-1601 試験パート 2 コホート B（非盲検継続安全性解析対象集団）**

| Drug Class ATC Level 2<br>Preferred Term | Part 1 Treatment<br>Placebo<br>(N = 11)<br>n (%) | Part 1 Treatment<br>ZX008<br>0.2 mg/kg/day<br>(N = 10)<br>n (%) | Part 1 Treatment<br>ZX008<br>0.8 mg/kg/day<br>(N = 11)<br>n (%) | All Subjects<br>(N=32)<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|
| Subjects with ≥1 Part 2 concomitant AED | 11 (100%) | 10 (100%) | 11 (100%) | 32 (100%) |
| Acetazolamide | 0 | 1 (10.0%) | 0 | 1 (3.1%) |
| Carbamazepine | 1 (9.1%) | 0 | 0 | 1 (3.1%) |
| Clobazam | 1 (9.1%) | 3 (30.0%) | 3 (27.3%) | 7 (21.9%) |
| Clonazepam | 0 | 1 (10.0%) | 2 (18.2%) | 3 (9.4%) |
| Ethosuximide | 1 (9.1%) | 0 | 0 | 1 (3.1%) |
| Fosphenytoin sodium | 0 | 0 | 1 (9.1%) | 1 (3.1%) |
| Lacosamide | 3 (27.3%) | 5 (50.0%) | 1 (9.1%) | 9 (28.1%) |
| Lamotrigine | 3 (27.3%) | 3 (30.0%) | 7 (63.6%) | 13 (40.6%) |

| Drug Class ATC Level 2<br>Preferred Term | Part 1 Treatment<br>Placebo<br>(N = 11)<br>n (%) | <br>ZX008<br>0.2 mg/kg/day<br>(N = 10)<br>n (%) | <br>ZX008<br>0.8 mg/kg/day<br>(N = 11)<br>n (%) | All Subjects<br>(N=32)<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|
| Levetiracetam | 1 (9.1%) | 1 (10.0%) | 1 (9.1%) | 3 (9.4%) |
| Lorazepam | 0 | 0 | 1 (9.1%) | 1 (3.1%) |
| Perampanel | 1 (9.1%) | 2 (20.0%) | 3 (27.3%) | 6 (18.8%) |
| Phenobarbital | 3 (27.3%) | 2 (20.0%) | 2 (18.2%) | 7 (21.9%) |
| Phenytoin | 2 (18.2%) | 1 (10.0%) | 1 (9.1%) | 4 (12.5%) |
| Primidone | 0 | 1 (10.0%) | 0 | 1 (3.1%) |
| Rufinamide | 5 (45.5%) | 3 (30.0%) | 5 (45.5%) | 13 (40.6%) |
| Topiramate | 0 | 1 (10.0%) | 4 (36.4%) | 5 (15.6%) |
| Valproate sodium | 3 (27.3%) | 4 (40.0%) | 7 (63.6%) | 14 (43.8%) |
| Valproic acid | 6 (54.5%) | 5 (50.0%) | 1 (9.1%) | 12 (37.5%) |
| Vigabatrin | 1 (9.1%) | 0 | 0 | 1 (3.1%) |
| Zonisamide | 3 (27.3%) | 2 (20.0%) | 1 (9.1%) | 6 (18.8%) |

AED = antiepileptic drug; ATC = Anatomical Therapeutic Chemical; OLE = Open-Label Extension; SAP = statistical analysis plan; WHO-DD = World Health Organization Drug Dictionary
Notes: Multiple occurrences of the same antiepileptic treatment are counted once for each subject within a drug class and preferred drug name.
A concomitant AED in Part 2 is defined as antiepileptic treatment with a start or stop date after the first dose of study treatment in Part 2, or antiepileptic treatment started prior to the first dose in Part 2 that was ongoing.
Missing or partial start or stop dates for concomitant AEDs are handled as specified in the SAP.
The drug dictionary used for coding is WHO-DD Format B3 Version September 2017.
Source: 1601 Part 2 Cohort B Table 14.1.4.4.1.4

## 2. 有害事象

### 2.1 有害事象の解析

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

二重盲検試験であるパート 1 コホート A（安全性解析対象集団）の漸増期と維持期の統合期間（T+M 期：14 週間）に 1 件以上の TEAE が認められた被験者数と割合を、投与群別に表 2-1 に示した。

T+M 期では、263 例中 212 例（80.6%）に TEAE が認められた。投与群別では ZX008 0.8mg/kg/日群の発現割合が 89.7%と最も高く、プラセボ群は 74.7%、ZX008 0.2mg/kg/日群は 77.5%であった。

T+M 期に認められた治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現割合は ZX008 0.8mg/kg/日群で他の投与群よりも高かった。重篤な TEAE の発現割合は、ZX008 0.8mg/kg/日群で 11.5%であったのに対し、プラセボ群は 4.6%、ZX008 0.2mg/kg/日群は 4.5%であった。治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE は、ZX008 0.2mg/kg/日群及び 0.8mg/kg/日群の各 1 例に認められた。重症度が高度の TEAE の発現割合は、いずれの投与群でも低かった。死亡［てんかんにおける原因不明の突然死（SUDEP）］が ZX008 0.8mg/kg/日群の 1 例に報告された、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された（第 2.1.6 項）。治験薬投与の中止に至った TEAE はプラセボ群では認められなかったのに対して、ZX008 0.2mg/kg/日群では 4.5%、ZX008 0.8mg/kg/日群では 5.7%に認め

られた。治験の中止に至った TEAE の発現割合も同様であった。注目すべき TEAE は全体で 4 例（1.5%）に認められた。

**表 2-1　TEAE の発現例数の概要（T+M 期）：ZX008-1601 試験パート 1 コホート A（安全性解析対象集団）**

| Subjects with: | Placebo (N = 87) n (%) | ZX008 0.2 mg/kg/day (N = 89) n (%) | ZX008 0.8 mg/kg/day (N = 87) n (%) | All Subjects (N = 263) n (%) |
|---|---|---|---|---|
| ≥ 1 TEAE | 65 (74.7%) | 69 (77.5%) | 78 (89.7%) | 212 (80.6%) |
| ≥ 1 treatment-related TEAE | 34 (39.1%) | 31 (34.8%) | 48 (55.2%) | 113 (43.0%) |
| ≥ 1 treatment-emergent SAE | 4 (4.6%) | 4 (4.5%) | 10 (11.5%) | 18 (6.8%) |
| ≥ 1 treatment-related treatment-emergent SAE | 0 | 1 (1.1%) | 1 (1.1%) | 2 (0.8%) |
| ≥ 1 severe TEAE | 1 (1.1%) | 1 (1.1%) | 3 (3.4%) | 5 (1.9%) |
| ≥ 1 treatment-related severe TEAE | 1 (1.1%) | 0 | 1 (1.1%) | 2 (0.8%) |
| ≥ 1 TEAE leading to death | 0 | 0 | 1 (1.1%) | 1 (0.4%) |
| ≥ 1 TEAE leading to premature discontinuation of study treatment | 0 | 4 (4.5%) | 5 (5.7%) | 9 (3.4%) |
| ≥ 1 TEAE leading to discontinuation from study | 1 (1.1%) | 4 (4.5%) | 5 (5.7%) | 10 (3.8%) |
| ≥ 1 TEAE of special interest | 1 (1.1%) | 0 | 3 (3.4%) | 4 (1.5%) |

SAE = serious adverse event; T+M = Titration + Maintenance Periods; TEAE = treatment-emergent adverse event
Note: An adverse event is classified as treatment-emergent if it started on or after the date of the first dose of study treatment.
Source: 1601 Part 1 Cohort A CSR Table 14.3.1.1.1.1

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

二重盲検試験であるパート 1 コホート B（安全性解析対象集団）の漸増期と維持期の統合期間（T+M 期：14 週間）に 1 件以上の TEAE が認められた被験者数と割合を、投与群別に表 2-2 に示した。

T+M 期では、33 例中 24 例（72.7%）に TEAE が認められた。投与群別では ZX008 0.2mg/kg/日群の発現割合が 90.9%と最も高く、プラセボ群は 63.6%、ZX008 0.8mg/kg/日群は 63.6%であった。

T+M 期に認められた治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現割合はプラセボ群よりも ZX008 群の方が高かった。重篤な TEAE は全体で 2 例に報告され、その内訳は ZX008 0.2mg/kg/日群 1 例、プラセボ群 1 例であった。ZX008 0.2mg/kg/日群で認められた重篤な TEAE（傾眠）は治験責任医師により治験薬との因果関係は「関連あり」と判断された。T+M 期に重症度が高度と判断された事象はこの 1 件だけであった。死亡例は認められなかった。治験及び治験薬投与の中止に至った TEAE（感情障害：非重篤、重症度は軽度）が、ZX008 0.2mg/kg/日群の 1 例に認められた。前述した ZX008 0.2mg/kg/日群で重篤な TEAE（傾眠）が認められた 1 例、及び ZX008 0.8mg/kg/日群で体重減少（非重篤、重症度は中等度）が認められた 1 例は、いずれも TEAE のためパート 1 を中止し、パート 2（非盲検継続試験）に早期移行して治験を継続した［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）CSR Listing 16.2.7.1.2］。注目すべき TEAE は全体で 1 例（3.0%）に認められた。

**表 2-2 TEAE の発現例数の概要（T+M 期）：ZX008-1601 試験パート 1 コホート B（安全性解析対象集団）**

| Subjects with: | Placebo (N = 11) n (%) | ZX008 0.2 mg/kg/day (N = 11) n (%) | ZX008 0.8 mg/kg/day (N = 11) n (%) | All Subjects (N = 33) n (%) |
|---|---|---|---|---|
| ≥ 1 TEAE | 7 (63.6%) | 10 (90.9%) | 7 (63.6%) | 24 (72.7%) |
| ≥ 1 treatment-related TEAE | 2 (18.2%) | 7 (63.6%) | 7 (63.6%) | 16 (48.5%) |
| ≥ 1 treatment-emergent SAE | 1 (9.1%) | 1 (9.1%) | 0 | 2 (6.1%) |
| ≥ 1 treatment-related treatment-emergent SAE | 0 | 1 (9.1%) | 0 | 1 (3.0%) |
| ≥ 1 severe TEAE | 0 | 1 (9.1%) | 0 | 1 (3.0%) |
| ≥ 1 treatment-related severe TEAE | 0 | 1 (9.1%) | 0 | 1 (3.0%) |
| ≥ 1 TEAE leading to death | 0 | 0 | 0 | 0 |
| ≥ 1 TEAE leading to premature discontinuation of study treatment | 0 | 1 (9.1%) | 0 | 1 (3.0%) |
| ≥ 1 TEAE leading to discontinuation from study | 0 | 1 (9.1%) | 0 | 1 (3.0%) |
| ≥ 1 TEAE of special interest | 0 | 1 (9.1%) | 0 | 1 (3.0%) |

SAE = serious adverse event; T+M = Titration + Maintenance Periods; TEAE = treatment-emergent adverse event
Note: An adverse event is classified as treatment-emergent if it started on or after the date of the first dose of study treatment.
Source: 1601 Part 1 Cohort B CSR Table 14.3.1.1.1.2

### 2.1.3 非盲検継続試験：ZX008-1601 パート 2 コホート A

パート 2 コホート A（非盲検継続安全性解析対象集団）の非盲検継続投与期での TEAE 発現例数の概要を ZX008 の平均 1 日用量別に表 2-3 に示した。

パート 2 コホート A では、247 例中 203 例（82.2%）に TEAE が認められた。治験責任医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された TEAE は全体で 41.3%に認められた。重症度が高度と判断された TEAE は全体で 6.1%に認められた。重篤な TEAE は全体で 16.2%に認められた。治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE は全体で 4.5%に認められた。死亡（MedDRA 用語：誤嚥性肺炎）が ZX008 0.6mg/kg/日が投与された 1 例に報告されたが、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された（第 2.1.6 項）。治験薬投与の中止に至った TEAE 及び治験の中止に至った TEAE の発現割合はいずれも約 5%であった。

ZX008 の平均 1 日用量別の解析では、TEAE の発現割合は、ZX008 の平均 1 日用量がより低い用量（0～0.2mg/kg/日未満及び 0.2～0.4mg/kg/日未満）と比較して、0.4～0.6mg/kg/日未満及び 0.6mg/kg/日以上で高かった。ZX008 の平均 1 日用量がより高い被験者で、治験薬との因果関係が否定できない TEAE 及びその他のカテゴリーの TEAE の発現割合が高くなるようなことはなかった。治験薬投与又は治験の中止に至った TEAE の発現割合は、ZX008 の平均 1 日用量がより高い用量の被験者と比較して、平均 1 日用量がより低い用量（0～0.2mg/kg/日未満及び 0.2～0.4mg/kg/日未満）の被験者の方が高かった。また、注目すべき TEAE は全体で 6 例（2.4%）に認められた。

ZX008 の平均 1 日最頻用量別及び発現時用量別の TEAE の概要は、それぞれ ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR Table 14.3.1.1.1.3.2 及び Table 14.3.1.1.1.3.3 に示した。

**表 2-3　TEAE の発現例数の概要（非盲検継続投与期、平均 1 日用量別）：ZX008-1601 試験 パート 2 コホート A（非盲検継続安全性解析対象集団）**

| | ZX008 Mean Daily Dose (mg/kg/day) [a] | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Number of Subjects with | 0 - < 0.2 (N = 6) n (%) | ≥ 0.2 - < 0.4 (N = 67) n (%) | ≥ 0.4 - < 0.6 (N = 113) n (%) | ≥ 0.6 (N = 60) n (%) | Overall (N = 247) n (%) |
| ≥ 1 TEAE | 4 (66.7%) | 51 (76.1%) | 96 (85.0%) | 52 (86.7%) | 203 (82.2%) |
| ≥ 1 treatment-related TEAE | 3 (50.0%) | 30 (44.8%) | 44 (38.9%) | 25 (41.7%) | 102 (41.3%) |
| ≥ 1 treatment-emergent SAE | 2 (33.3%) | 10 (14.9%) | 18 (15.9%) | 10 (16.7%) | 40 (16.2%) |
| ≥ 1 treatment- related treatment-emergent SAE | 2 (33.3%) | 3 (4.5%) | 5 (4.4%) | 1 (1.7%) | 11 (4.5%) |
| ≥ 1 severe TEAE | 0 | 4 (6.0%) | 7 (6.2%) | 4 (6.7%) | 15 (6.1%) |
| ≥ 1 treatment-related severe TEAE | 0 | 2 (3.0%) | 3 (2.7%) | 0 | 5 (2.0%) |
| ≥ 1 TEAE leading to death | 0 | 0 | 1 (0.9%) | 0 | 1 (0.4%) |
| ≥ 1 TEAE leading to premature discontinuation of study treatment | 1 (16.7%) | 9 (13.4%) | 2 (1.8%) | 1 (1.7%) | 13 (5.3%) |
| ≥ 1 TEAE leading to discontinuation from study | 2 (33.3%) | 7 (10.4%) | 2 (1.8%) | 1 (1.7%) | 12 (4.9%) |
| ≥ 1 TEAE of special interest | 0 | 0 | 5 (4.4%) | 1 (1.7%) | 6 (2.4%) |

OLE = Open-Label Extension; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event
[a] The mean daily dose is calculated over the complete treatment duration in Part 2, using the sum of doses in mg/kg on each day and dividing by the duration of treatment in Part 2.
Note: Percentages are calculated using the number of subjects treated in Part 2. Adverse events are classified as treatment-emergent in Part 2 if they started on or after the date of first dose of study in Part 2.
Note: Subject [redacted] did not submit daily dosing diaries during Part 2. The subject is included in the overall, but not in the mean daily dose columns.
Source: 1601 Part 2 Cohort A CSR Table 14.3.1.1.1.3.1

### 2.1.4　非盲検継続試験：ZX008-1601 パート 2 コホート B

パート 2 コホート B（非盲検継続安全性解析対象集団）の非盲検継続投与期での TEAE 発現例数の概要を ZX008 の平均 1 日用量別に表 2-4 に示した。

パート 2 コホート B では、32 例中 29 例（90.6%）に TEAE が認められた。治験責任医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された TEAE は全体で 21 例（65.6%）に認められた。大部分の TEAE は重症度が軽度又は中等度であり、高度と判断された TEAE は全体で 3 例（9.4%）に認められた。重篤な TEAE は全体で 5 例（15.6%）報告された。治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE は 1 例（3.1%）報告された。治験薬投与の中止に至った TEAE 及び治験の中止に至った TEAE はそれぞれ 3 例（9.4%）、2 例（6.3%）に認められた。注目すべき TEAE は全体で 6 例（18.8%）に認められた。

ZX008 の平均 1 日最頻用量別及び発現時用量別の TEAE の概要は、それぞれ ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）CSR Table 14.3.1.1.1.4.2 及び Table 14.3.1.1.1.4.3 に示した。

**表 2-4　TEAE の発現例数の概要（非盲検継続投与期、平均 1 日用量別）：ZX008-1601 試験 パート 2 コホート B（非盲検継続安全性解析対象集団）**

| | ZX008 Mean Daily Dose (mg/kg/day) [a] | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Number of Subjects with | 0 - < 0.2 (N = 3) n (%) | ≥ 0.2 - < 0.4 (N =14) n (%) | ≥ 0.4 - < 0.6 (N = 13) n (%) | ≥ 0.6 (N = 2) n (%) | Overall (N = 32) n (%) |
| ≥ 1 TEAE | 3 (100%) | 12 (85.7%) | 13 (100%) | 1 (50.0%) | 29 (90.6%) |
| ≥ 1 treatment-related TEAE | 3 (100%) | 9 (64.3%) | 8 (61.5%) | 1 (50.0%) | 21 (65.6%) |
| ≥ 1 treatment-emergent SAE | 1 (33.3%) | 2 (14.3%) | 2 (15.4%) | 0 | 5 (15.6%) |
| ≥ 1 treatment- related treatment-emergent SAE | 0 | 0 | 1 (7.7%) | 0 | 1 (3.1%) |
| ≥ 1 severe TEAE | 1 (33.3%) | 1 (7.1%) | 1 (7.7%) | 0 | 3 (9.4%) |
| ≥ 1 treatment-related severe TEAE | 0 | 0 | 1 (7.7%) | 0 | 1 (3.1%) |
| ≥ 1 TEAE leading to death | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| ≥ 1 TEAE leading to premature discontinuation of study treatment | 2 (66.7%) | 1 (7.1%) | 0 | 0 | 3 (9.4%) |
| ≥ 1 TEAE leading to discontinuation from study | 2 (66.7%) | 0 | 0 | 0 | 2 (6.3%) |
| ≥ 1 TEAE of special interest | 0 | 1 (7.1%) | 4 (30.8%) | 1 (50.0%) | 6 (18.8%) |

OLE = Open-Label Extension; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event
[a] The mean daily dose is calculated over the complete treatment duration in Part 2, using the sum of doses in mg/kg on each day and dividing by the duration of treatment in Part 2. For Cohort B, the daily dosing diary is collected through OLE Month 12. After that date, it is assumed the subject took all morning and evening doses on all days during the treatment period from the day after OLE Month 12 visit through the date of last dose.
Note: Percentages are calculated using the number of subjects treated in Part 2. Adverse events are classified as treatment emergent in Part 2 if they started on or after the date of first dose of study in Part 2.
Source: 1601 Part 2 Cohort B CSR Table 14.3.1.1.1.4.1

### 2.1.5　比較的よくみられる有害事象

#### 2.1.5.1　二重盲検試験：ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）

パート 1 コホート A の安全性解析対象集団を対象に、いずれかの投与群の発現割合（T+M 期）が 5%以上であった TEAE を器官別大分類（SOC）別及び基本語（PT）別に表 2-5 に示した。T+M 期に ZX008 0.2mg/kg/日群又は 0.8mg/kg/日群でよくみられた TEAE（いずれかの ZX008 群で発現割合 10%以上）は、食欲減退、疲労、傾眠、下痢、嘔吐、及び発熱であった。ZX008 投与群でよくみられた TEAE は食欲減退であり、プラセボ群でよくみられた TEAE は食欲減退及び発熱であった。投与群間の発現割合に 10%を超える差があった TEAE は、食欲減退のみであった。食欲減退の発現割合は、プラセボ群及び ZX008 0.2mg/kg/日群と比較して ZX008 0.8mg/kg/日群の方が 10%を超えて高かった。fenfluramine は食欲抑制作用を有することが知られているため、予測できない結果ではない。

いずれかの ZX008 群で 25%以上の被験者に TEAE が認められた SOC のうち、発現割合がプラセボ群と比較して 10%以上高かった SOC は、胃腸障害、感染症および寄生虫症、代謝および栄養障害であった。

SOC 別又は PT 別の有害事象の分析は第 2.1.9 項に示した。

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

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

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; T+M = Titration + Maintenance Periods; TEAE = treatment-emergent adverse event
Notes: Adverse events are coded to system organ class and preferred term using the MedDRA version 20.1.
A subject with more than 1 TEAE with the same preferred term is counted once for that term. A subject with more than 1 TEAE under a system organ class is counted once for that class.
An adverse event is classified as treatment-emergent if it started on or after the date of first dose of study treatment.
An adverse event with partial or missing start date is classified as treatment-emergent unless the non-missing components of the start date confirm otherwise.
Source: 1601 Part 1 Cohort A CSR Table 14.3.1.7.1.1

### 2.1.5.2 二重盲検試験：ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）

パート 1 コホート B の安全性解析対象集団を対象に、いずれかの投与群の発現割合（T+M 期）が 10%以上であった TEAE を SOC 別又は PT 別に表 2-6 に示した。T+M 期に ZX008 0.2mg/kg/日群又は 0.8mg/kg/日群でよくみられた TEAE（いずれかの ZX008 群で発現割合 10%以上）は、食欲減退、傾眠、体重減少、下痢、及び上咽頭炎であった。上咽頭炎以外はいずれの事象もプラセボ群と比較して ZX008 群で発現割合が高かった。これらの TEAE は fenfluramine の安全性プロファイルを考慮すると予測できない結果ではない。プラセボ群でよくみられた TEAE は上咽頭炎及び食欲減退であった。有害事象の全体的な発現プロファイルはパート 1 のコホート A と同様であった（第 2.1.5.1 項）。

SOC 別又は PT 別の有害事象の分析は第 2.1.9 項に示した。

**表 2-6 いずれかの投与群で発現割合が 10%以上の TEAE（T+M 期）：ZX008-1601 試験パート 1 コホート B（安全性解析対象集団）**

| MedDRA System Organ Class<br>Preferred Term | Placebo<br>(N = 11)<br>n (%) | ZX008<br>0.2 mg/kg/day<br>(N = 11)<br>n (%) | ZX008<br>0.8 mg/kg/day<br>(N = 11)<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Subjects with any TEAE | 7 (63.6%) | 10 (90.9%) | 7 (63.6%) |
| 胃腸障害 | 1 (9.1%) | 4 (36.4%) | 3 (27.3%) |
| 下痢 | 0 | 3 (27.3%) | 2 (18.2%) |
| 感染症および寄生虫症 | 4 (36.4%) | 3 (27.3%) | 1 (9.1%) |
| 上咽頭炎 | 2 (18.2%) | 2 (18.2%) | 0 |
| 臨床検査 | 1 (9.1%) | 3 (27.3%) | 4 (36.4%) |
| 体重減少 | 1 (9.1%) | 2 (18.2%) | 4 (36.4%) |
| 代謝および栄養障害 | 2 (18.2%) | 3 (27.3%) | 3 (27.3%) |
| 食欲減退 | 2 (18.2%) | 3 (27.3%) | 3 (27.3%) |
| 神経系障害 | 1 (9.1%) | 4 (36.4%) | 4 (36.4%) |
| 傾眠 | 0 | 4 (36.4%) | 3 (27.3%) |

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; T+M = Titration + Maintenance Periods; TEAE = treatment-emergent adverse event
Notes: Adverse events are coded to system organ class and preferred term using the MedDRA version 20.1.
A subject with more than 1 TEAE with the same preferred term is counted once for that term. A subject with more than 1 TEAE under a system organ class is counted once for that class.
An adverse event is classified as treatment-emergent if it started on or after the date of first dose of study treatment.
Source: 1601 Part 1 Cohort B CSR Table 14.3.1.2.1.2

### 2.1.5.3 非盲検継続試験：ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）

パート 2 コホート A の非盲検継続安全性解析対象集団を対象に、全被験者又はいずれかの ZX008 平均 1 日用量群で発現割合が 5%以上であった TEAE を表 2-7 に示した。よくみられた TEAE（全体で発現割合 10%以上）は、食欲減退、上咽頭炎、疲労、及び痙攣発作であった。すべての用量群で発現割合が 10%以上であった TEAE は上咽頭炎であった。また、症例数が 6 例のみの用量（0～0.2mg/kg/日未満）を除く、すべての用量群で発現割合が 10%以上であった TEAE は、食欲減退及び疲労であった。

いずれかの用量群（0～0.2mg/kg/日未満を除く）で発現割合が 10%以上、かつ、用量反応性が認められた TEAE は、食欲減退、発熱、上咽頭炎、発作症状の変化、及び便秘であり、いずれも 0.6mg/kg/日以上で発現割合が最も高かった。

全被験者の 25%以上に TEAE が認められた SOC は、神経系障害、感染症および寄生虫症、一般・全身障害および投与部位の状態であった。

ZX008 の平均 1 日最頻用量別及び発現時用量別の TEAE の概要はそれぞれ ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR Table 14.3.1.2.1.3.1.2 及び Table 14.3.1.2.1.3.1.3 に示した。SOC 別又は PT 別の有害事象の分析は第 2.1.9 項に示した。

**表 2-7　全被験者又はいずれかの ZX008 平均 1 日用量群で発現割合が 5%以上の TEAE：ZX008-1601 試験パート 2 コホート A（非盲検継続安全性解析対象集団）**

| MedDRA System Organ Class<br>Preferred Term | ZX008 Mean Daily Dose (mg/kg/day) [a] | | | | Overall |
|---|---|---|---|---|---|
| | 0 - < 0.2<br>(N = 6)<br>n (%) | ≥ 0.2 - < 0.4<br>(N = 67)<br>n (%) | ≥ 0.4 - < 0.6<br>(N = 113)<br>n (%) | ≥ 0.6<br>(N = 60)<br>n (%) | (N = 247)<br>n (%) |
| Subjects with any TEAE | 4 (66.7%) | 51 (76.1%) | 96 (85.0%) | 52 (86.7%) | 203 (82.2%) |
| 胃腸障害 | 1 (16.7%) | 7 (10.4%) | 23 (20.4%) | 17 (28.3%) | 48 (19.4%) |
| 便秘 | 0 | 3 (4.5%) | 9 (8.0%) | 6 (10.0%) | 18 (7.3%) |
| 下痢 | 0 | 1 (1.5%) | 8 (7.1%) | 4 (6.7%) | 13 (5.3%) |
| 嘔吐 | 1 (16.7%) | 2 (3.0%) | 7 (6.2%) | 4 (6.7%) | 14 (5.7%) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 0 | 18 (26.9%) | 27 (23.9%) | 18 (30.0%) | 63 (25.5%) |
| 疲労 | 0 | 12 (17.9%) | 12 (10.6%) | 9 (15.0%) | 33 (13.4%) |
| 発熱 | 0 | 4 (6.0%) | 9 (8.0%) | 11 (18.3%) | 24 (9.7%) |
| 感染症および寄生虫症 | 1 (16.7%) | 20 (29.9%) | 55 (48.7%) | 27 (45.0%) | 103 (41.7%) |
| ウイルス性胃腸炎 | 0 | 0 | 7 (6.2%) | 1 (1.7%) | 8 (3.2%) |
| 上咽頭炎 | 1 (16.7%) | 7 (10.4%) | 14 (12.4%) | 9 (15.0%) | 31 (12.6%) |
| 上気道感染 | 0 | 2 (3.0%) | 11 (9.7%) | 3 (5.0%) | 16 (6.5%) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 0 | 11 (16.4%) | 22 (19.5%) | 14 (23.3%) | 47 (19.0%) |
| 挫傷 | 0 | 0 | 3 (2.7%) | 4 (6.7%) | 7 (2.8%) |
| 裂傷 | 0 | 2 (3.0%) | 7 (6.2%) | 3 (5.0%) | 12 (4.9%) |
| 口唇損傷 | 0 | 1 (1.5%) | 2 (1.8%) | 3 (5.0%) | 6 (2.4%) |
| 臨床検査 | 0 | 12 (17.9%) | 21 (18.6%) | 9 (15.0%) | 42 (17.0%) |
| 血中プロラクチン増加 | 0 | 0 | 6 (5.3%) | 2 (3.3%) | 8 (3.2%) |
| 体重減少 | 0 | 2 (3.0%) | 7 (6.2%) | 3 (5.0%) | 12 (4.9%) |
| 代謝および栄養障害 | 0 | 12 (17.9%) | 23 (20.4%) | 13 (21.7%) | 48 (19.4%) |
| 食欲減退 | 0 | 10 (14.9%) | 18 (15.9%) | 12 (20.0%) | 40 (16.2%) |
| 神経系障害 | 3 (50.0%) | 27 (40.3%) | 45 (39.8%) | 30 (50.0%) | 105 (42.5%) |
| 発作症状の変化 | 1 (16.7%) | 4 (6.0%) | 8 (7.1%) | 10 (16.7%) | 23 (9.3%) |
| 全身性強直性間代性発作 | 1 (16.7%) | 0 | 1 (0.9%) | 1 (1.7%) | 3 (1.2%) |
| 嗜眠 | 0 | 4 (6.0%) | 6 (5.3%) | 2 (3.3%) | 12 (4.9%) |

| MedDRA System Organ Class<br>Preferred Term | ZX008 Mean Daily Dose (mg/kg/day) [a] | | | | Overall |
|---|---|---|---|---|---|
| | 0 - < 0.2<br>(N = 6)<br>n (%) | ≥ 0.2 - < 0.4<br>(N = 67)<br>n (%) | ≥ 0.4 - < 0.6<br>(N = 113)<br>n (%) | ≥ 0.6<br>(N = 60)<br>n (%) | (N = 247)<br>n (%) |
| 痙攣発作 | 0 | 7 (10.4%) | 11 (9.7%) | 9 (15.0%) | 27 (10.9%) |
| 傾眠 | 1 (16.7%) | 5 (7.5%) | 13 (11.5%) | 5 (8.3%) | 24 (9.7%) |
| てんかん重積状態 | 0 | 3 (4.5%) | 3 (2.7%) | 4 (6.7%) | 10 (4.0%) |
| 振戦 | 0 | 4 (6.0%) | 2 (1.8%) | 1 (1.7%) | 7 (2.8%) |
| 精神障害 | 0 | 12 (17.9%) | 20 (17.7%) | 15 (25.0%) | 47 (19.0%) |
| 攻撃性 | 0 | 4 (6.0%) | 2 (1.8%) | 1 (1.7%) | 7 (2.8%) |
| 不眠症 | 0 | 2 (3.0%) | 6 (5.3%) | 3 (5.0%) | 11 (4.5%) |
| 睡眠障害 | 0 | 0 | 1 (0.9%) | 3 (5.0%) | 4 (1.6%) |
| 生殖系および乳房障害 | 1 (16.7%) | 0 | 4 (3.5%) | 0 | 5 (2.0%) |
| 月経過多 | 1 (16.7%) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4%) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 0 | 5 (7.5%) | 17 (15.0%) | 8 (13.3%) | 30 (12.1%) |
| 咳嗽 | 0 | 3 (4.5%) | 5 (4.4%) | 3 (5.0%) | 11 (4.5%) |

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; OLE = Open-Label Extension; TEAE = treatment-emergent adverse event
Note: Adverse events are coded to system organ class and preferred term using the MedDRA dictionary version 20.1. Adverse events are classified as treatment-emergent in Part 2 if they started on or after the date of first dose of study drug in Part 2. A subject with more than one TEAE with the same preferred term is counted once for that term. A subject with more than one TEAE under a system organ class is counted once for that class.
Note: Subject [redacted] did not submit daily dosing diaries during Part 2. The subject is included in the overall, but not in the mean daily dose columns.
[a] The mean daily dose is calculated over the complete treatment duration in Part 2, using the sum of doses in mg/kg on each day and dividing by the duration of treatment in Part 2.
Source: 1601 Part 2 Cohort A Table 14.3.1.2.1.3.1.4

### 2.1.5.4 非盲検継続試験：ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）

パート 2 コホート B の非盲検継続安全性解析対象集団を対象に、全被験者又はいずれかの ZX008 平均 1 日用量群で発現割合が 10%以上であった TEAE を表 2-8 に示した。よくみられた TEAE（全体で発現割合 10%以上）は、傾眠、上咽頭炎、血中プロラクチン増加、発熱、湿疹、下痢、及び体重減少であった。症例数が 3 例のみの用量群（0～0.2mg/kg/日未満）を除く、すべての用量群で発現割合が 10%以上であった TEAE は、上咽頭炎及び血中プロラクチン増加であった。また、症例数が 2 例のみの用量群（0.6mg/kg/日以上）を除く、すべての用量群で発現割合が 10%以上であった TEAE は傾眠であった。

ZX008 の平均 1 日最頻用量別及び発現時用量別の TEAE の概要はそれぞれ ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）CSR Table 14.3.1.2.1.3.2.2 及び Table 14.3.1.2.1.3.2.3 に示した。SOC 別又は PT 別の有害事象の分析は第 2.1.9 項に示した。

**表 2-8　全被験者又はいずれかの ZX008 平均 1 日用量群で発現割合が 10%以上の TEAE：ZX008-1601 試験パート 2 コホート B（非盲検継続安全性解析対象集団）**

| MedDRA System Organ Class<br>Preferred Term | ZX008 Mean Daily Dose (mg/kg/day) [a] | | | | Overall<br>(N = 32)<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| | 0 - < 0.2<br>(N = 3)<br>n (%) | ≥ 0.2 - < 0.4<br>(N = 14)<br>n (%) | ≥ 0.4 - < 0.6<br>(N = 13)<br>n (%) | ≥ 0.6<br>(N = 2)<br>n (%) | |
| Subjects with any TEAE | 3 (100%) | 12 (85.7%) | 13 (100%) | 1 (50.0%) | 29 (90.6%) |
| 眼障害 | 0 | 1 (7.1%) | 2 (15.4%) | 0 | 3 (9.4%) |
| 複視 | 0 | 0 | 2 (15.4%) | 0 | 2 (6.3%) |
| 胃腸障害 | 1 (33.3%) | 4 (28.6%) | 3 (23.1%) | 0 | 8 (25.0%) |
| 腹痛 | 1 (33.3%) | 0 | 0 | 0 | 1 (3.1%) |
| 便秘 | 0 | 1 (7.1%) | 2 (15.4%) | 0 | 3 (9.4%) |
| 下痢 | 0 | 3 (21.4%) | 1 (7.7%) | 0 | 4 (12.5%) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 0 | 3 (21.4%) | 4 (30.8%) | 0 | 7 (21.9%) |
| 発熱 | 0 | 2 (14.3%) | 4 (30.8%) | 0 | 6 (18.8%) |
| 感染症および寄生虫症 | 1 (33.3%) | 8 (57.1%) | 7 (53.8%) | 1 (50.0%) | 17 (53.1%) |
| コロナウイルス感染 | 0 | 2 (14.3%) | 1 (7.7%) | 0 | 3 (9.4%) |
| 上咽頭炎 | 0 | 3 (21.4%) | 4 (30.8%) | 1 (50.0%) | 8 (25.0%) |
| 肺炎 | 1 (33.3%) | 0 | 0 | 0 | 1 (3.1%) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 0 | 5 (35.7%) | 4 (30.8%) | 0 | 9 (28.1%) |
| 挫傷 | 0 | 0 | 2 (15.4%) | 0 | 2 (6.3%) |
| 創傷 | 0 | 3 (21.4%) | 0 | 0 | 3 (9.4%) |
| 臨床検査 | 2 (66.7%) | 4 (28.6%) | 5 (38.5%) | 1 (50.0%) | 12 (37.5%) |
| 血中プロラクチン増加 | 0 | 2 (14.3%) | 5 (38.5%) | 1 (50.0%) | 8 (25.0%) |
| 心エコー像異常 | 1 (33.3%) | 0 | 0 | 0 | 1 (3.1%) |
| インスリン様成長因子増加 | 0 | 0 | 0 | 1 (50.0%) | 1 (3.1%) |
| 体重減少 | 1 (33.3%) | 2 (14.3%) | 1 (7.7%) | 0 | 4 (12.5%) |
| 代謝および栄養障害 | 0 | 1 (7.1%) | 2 (15.4%) | 1 (50.0%) | 4 (12.5%) |
| 食欲減退 | 0 | 1 (7.1%) | 1 (7.7%) | 1 (50.0%) | 3 (9.4%) |
| 神経系障害 | 1 (33.3%) | 7 (50.0%) | 6 (46.2%) | 0 | 14 (43.8%) |
| 群発発作 | 0 | 1 (7.1%) | 2 (15.4%) | 0 | 3 (9.4%) |
| 傾眠 | 1 (33.3%) | 5 (35.7%) | 5 (38.5%) | 0 | 11 (34.4%) |
| 精神障害 | 0 | 2 (14.3%) | 5 (38.5%) | 0 | 7 (21.9%) |
| 不眠症 | 0 | 0 | 2 (15.4%) | 0 | 2 (6.3%) |
| 易刺激性 | 0 | 1 (7.1%) | 2 (15.4%) | 0 | 3 (9.4%) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 0 | 6 (42.9%) | 1 (7.7%) | 0 | 7 (21.9%) |
| 湿疹 | 0 | 4 (28.6%) | 1 (7.7%) | 0 | 5 (15.6%) |

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; OLE = Open-Label Extension; TEAE = treatment-emergent adverse event

Note: Adverse events are coded to system organ class and preferred term using the MedDRA dictionary version 20.1. Adverse events are classified as treatment-emergent in Part 2 if they started on or after the date of first dose of study drug in Part 2. A subject with more than one TEAE with the same preferred term is counted once for that term. A subject with more than one TEAE under a system organ class is counted once for that class.

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

day and dividing by the duration of treatment in Part 2.
Source: 1601 Part 2 Cohort B Table 14.3.1.2.1.3.2.4

### 2.1.5.5 比較的よくみられる TEAE の発現までの期間、持続期間、発現件数、及び回復件数

#### 2.1.5.5.1 二重盲検試験：ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）

パート 1 コホート A でよくみられた TEAE を最初に発現するまでの期間、持続期間、及び回復件数について事後解析を行った。T+M 期で、ZX008 群のいずれかで発現割合が 10%以上であった TEAE は食欲減退、疲労、傾眠、下痢、嘔吐、及び発熱であった。これらの結果を ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）CSR Section 12.1.2.1 に、要約を表 2-9 に示した。

食欲減退

食欲減退の発現割合は ZX008 の用量に関連しており、ZX008 0.8mg/kg/日群で最も発現割合が高かった。いずれの投与群でも大部分の被験者で発現件数は 1 件のみであった。食欲減退の回復割合及び持続期間は ZX008 の用量に関連しており、ZX008 0.8mg/kg/日群で回復割合が最も低く、持続期間（平均値）が最も長かった。食欲減退を最初に発現するまでの期間（平均値）はプラセボ群及び ZX008 0.8mg/kg/日群と比較して ZX008 0.2mg/kg/日群で短かった。

下痢

下痢の発現割合はプラセボ群と比較して ZX008 群で高かったが、その差は 10%未満であった。いずれの投与群でも大部分の被験者で発現件数は 1 件のみであった。いずれの投与群でも大部分の被験者は回復し、ZX008 0.8mg/kg/日群で最も回復割合が低かった。下痢を最初に発現するまでの期間（平均値）は ZX008 0.2mg/kg/日群と 0.8mg/kg/日群は同程度であり、プラセボ群よりも短かった。下痢の持続期間（平均値）は ZX008 0.2mg/kg/日群及び 0.8mg/kg/日群ともプラセボ群より長かったが、ZX008 0.2mg/kg/日群の方が長く、ZX008 の用量との関連は認められなかった。

疲労

疲労の発現割合は、プラセボ群及び ZX008 0.2mg/kg/日群と比較して ZX008 0.8mg/kg/日群で高かったが、その差は 10%未満であった。いずれの投与群でも大部分の被験者で発現件数は 1 件のみであった。いずれの投与群でも大部分の被験者が回復し、回復割合は ZX008 0.2mg/kg/日群と比較して、プラセボ群及び ZX008 0.8mg/kg/日群で低かった。疲労を最初に発現するまでの期間（平均値）は ZX008 0.2mg/kg/日群と 0.8mg/kg/日群で同程度であり、ZX008 投与開始から 2 週間以内に発現した。プラセボ群では最初の発現までの時間は顕著に長かった。疲労の持続期間（平均値）は用量依存的であり、ZX008 0.8mg/kg/日群で最も長かった。

発熱

発熱の発現割合は、各投与群間で同程度であった。いずれの投与群でも大部分の被験者で発現件数は 1 件のみであり、すべての被験者が回復した。発熱を最初に発現するまでの期間（平均値）はプラセボ群及び ZX008 0.8mg/kg/日群と比較して ZX008 0.2mg/kg/日群で短かった。発熱の持続期間（平均値）は各投与群間で同程度であった。

傾眠

傾眠の発現割合は、プラセボ群及び ZX008 0.2mg/kg/日群と比較して ZX008 0.8mg/kg/日群で高かったが、その差は 10%未満であった。いずれの投与群でも大部分の被験者で発現件数は 1 件のみであった。いずれの投与群でも大部分の被験者が回復し、回復割合はプラセボ群で最も低かった。傾眠を最初に発現するまでの期間（平均値）は、ZX008 0.8mg/kg/日群（漸増期終了時から維持期開始時に発現）と比較して、プラセボ群及び ZX008 0.2mg/kg/日群の方が約 1.5～2 週長かった。傾眠の持続期間（平均値）は、ZX008 群と比較してプラセボ群の方が長かった。

嘔吐

嘔吐の発現割合は、プラセボ群と比較して ZX008 群の方が高かったが、その差は 10%未満であった。嘔吐の発現件数は用量依存的であり、ZX008 0.8mg/kg/日群で最も高かった。ZX008 0.8mg/kg/日群の 1 例を除く、すべての被験者が回復した。嘔吐が最初に発現するまでの期間（平均値）及び嘔吐の持続期間（平均値）は ZX008 群間で同程度であり、プラセボ群と比較して、最初に発現するまでの期間（平均値）は短く、持続期間（平均値）は長かった。

**表 2-9　いずれかの投与群で発現割合が 10%以上であった TEAE の発現件数、回復件数、発現までの期間、及び持続期間：ZX008-1601 試験パート 1 コホート A（安全性解析対象集団）**

| MedDRA Preferred Term | Placebo (N = 87) | ZX008 0.2 mg/kg/day (N = 89) | ZX008 0.8 mg/kg/day (N = 87) |
|---|---|---|---|
| 食欲減退, n (%) | 10 (11.5%) | 18 (20.2%) | 31 (35.6%) |
| Number of Events/Number of Resolved Events | 11/9 | 18/13 | 34/16 |
| Mean Onset/Mean Duration (days) | 22.2/29.3 | 15.3/47.9 | 21.7/52.5 |
| 下痢, n (%) | 4 (4.6%) | 10 (11.2%) | 11 (12.6%) |
| Number of Events/Number of Resolved Events | 4/4 | 10/9 | 12/10 |
| Mean Onset/Mean Duration (days) | 46.0/3.0 | 25.0/18.6 | 26.1/9.8 |
| 疲労, n (%) | 9 (10.3%) | 8 (9.0%) | 16 (18.4%) |
| Number of Events/Number of Resolved Events | 9/6 | 9/8 | 18/11 |
| Mean Onset/Mean Duration (days) | 33.1/26.0 | 12.3/37.9 | 11.6/69.9 |
| 発熱, n (%) | 10 (11.5%) | 9 (10.1%) | 7 (8.0%) |
| Number of Events/Number of Resolved Events | 12/12 | 10/10 | 8/8 |
| Mean Onset/Mean Duration (days) | 38.6/2.9 | 25.6/4.0 | 50.4/1.9 |
| 傾眠, n (%) | 9 (10.3%) | 9 (10.1%) | 15 (17.2%) |
| Number of Events/Number of Resolved Events | 9/5 | 10/8 | 17/14 |
| Mean Onset/Mean Duration (days) | 27.6/38.8 | 29.3/31.3 | 16.9/30.3 |
| 嘔吐, n (%) | 5 (5.7%) | 12 (13.5%) | 7 (8.0%) |
| Number of Events/Number of Resolved Events | 5/5 | 16/16 | 42/41 |
| Mean Onset/Mean Duration (days) | 42.8/1.4 | 29.8/9.6 | 29.1/10.3 |

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities
Note: Adverse events are coded to system organ class and preferred term using the MedDRA dictionary version 20.1.
Adverse events are classified as treatment-emergent in Part 1 if they started on or after the date of first dose of study treatment in Part 1 and prior to the first dose of study treatment in Part 2, if the subject participated in Part 2 of the study.
Titration Period events are those events with onset between the date of first dose and the date of Visit 6. Maintenance Period events include those with onset on the day after Visit 6 through the date of Visit 12.

Source: 1601 Part 1 Cohort A Table 14.3.1.10.1.1.9, Table 14.3.1.10.1.1.10

#### 2.1.5.5.2 二重盲検試験：ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）

T+M 期で、ZX008 群のいずれかで発現割合が 10%以上であった TEAE は、食欲減退、傾眠、体重減少、下痢、及び上咽頭炎であった。これらの結果を ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）CSR Section 12.2.2.1.1 に、要約を表 2-10 に示した。

食欲減退

食欲減退の発現割合はプラセボ群と比較して ZX008 群で高かったが、その差は 10%未満であった。いずれの投与群でも各被験者の発現件数は 1 件のみであった。食欲減退の回復割合は ZX008 の用量に関連しており、ZX008 0.8mg/kg/日群で最も回復割合が低かった。食欲減退を最初に発現するまでの期間（平均値）はプラセボ群と比較して ZX008 群の方が短かった。食欲減退の持続期間（平均値）は、プラセボ群及び ZX008 0.2mg/kg/日群と比較して、ZX008 0.8mg/kg/日群で長かった。

傾眠

傾眠の発現割合は ZX008 群では比較的高かったが、プラセボ群では認められなかった。いずれの ZX008 群でも大部分の被験者で発現件数は 1 件のみであり、大部分の被験者が回復した。傾眠を最初に発現するまでの期間（平均値）は、ZX008 0.8mg/kg/日群と比較して、ZX008 0.2mg/kg/日群の方が短かった。傾眠の持続期間（平均値）は、ZX008 0.8mg/kg/日群と 0.2mg/kg/日群では同程度であった。

体重減少

体重減少の発現割合は、プラセボ群及び ZX008 0.2mg/kg/日群と比較して ZX008 0.8mg/kg/日群で高かった。いずれの投与群でも各被験者の発現件数は 1 件のみであった。体重減少は、いずれの投与群でもどの被験者においても回復しなかった。体重減少を最初に発現するまでの期間（平均値）はプラセボ群と比較して ZX008 群で短かった。体重減少の持続期間（平均値）は ZX008 の用量に関連しており、ZX008 0.2mg/kg/日群と比較して ZX008 0.8mg/kg/日群の方が長かった。

下痢

下痢の発現割合は、ZX008 群で高かったがプラセボ群では認められなかった。下痢の発現割合は ZX008 0.8mg/kg/日群と比較して ZX008 0.2mg/kg/日群の方が高かったが、その差は 10%未満であった。ZX008 のいずれの投与群でも各被験者の発現件数は 1 件のみであった。下痢を最初に発現するまでの期間（平均値）は ZX008 0.2mg/kg/日群と比較して 0.8mg/kg/日群の方が短かった。下痢の持続期間（平均値）は ZX008 の用量に関連しており、ZX008 0.2mg/kg/日群と比較して ZX008 0.8mg/kg/日群の方が長かった。

上咽頭炎

上咽頭炎の発現割合は、プラセボ群と ZX008 0.2mg/kg/日群で同じであり、ZX008 0.8mg/kg/日群では認められなかった。プラセボ群及び ZX008 0.2mg/kg/日群の各被験者の発現件数は 1 件のみであり、いずれも回復した。上咽頭炎を最初に発現するまでの期間（平均値）はプラセボ群と比較して ZX008 0.2mg/kg/日群の方が短かった。上咽頭炎の持続期間（平均値）はプラセボ群と比較して ZX008 0.2mg/kg/日群の方が長かった。

**表 2-10　いずれかの投与群で発現割合が 10%以上であった TEAE の発現件数、回復件数、発現までの期間、及び持続期間：ZX008-1601 試験パート 1 コホート B（安全性解析対象集団）**

| MedDRA Preferred Term | Placebo (N = 11) | ZX008 0.2 mg/kg/day (N = 11) | ZX008 0.8 mg/kg/day (N = 11) |
|---|---|---|---|
| 食欲減退, n (%) | 2 (18.2%) | 3 (27.3%) | 3 (27.3%) |
| Number of Events/Number of Resolved Events | 2/1 | 3/2 | 3/0 |
| Mean Onset/Mean Duration (days) | 29.0/58.0 | 9.7/26.0 | 11.3/67.0 |
| 傾眠, n (%) | 0 | 4 (36.4%) | 3 (27.3%) |
| Number of Events/Number of Resolved Events | - | 5/4 | 3/2 |
| Mean Onset/Mean Duration (days) | - | 5.3/51.3 | 17.3/47.0 |
| 体重減少, n (%) | 1 (9.1%) | 2 (18.2%) | 4 (36.4%) |
| Number of Events/Number of Resolved Events | 1/0 | 2/0 | 4/0 |
| Mean Onset/Mean Duration (days) | 98.0/1.0 | 42.0/19.5 | 41.0/41.8 |
| 下痢, n (%) | 0 | 3 (27.3%) | 2 (18.2%) |
| Number of Events/Number of Resolved Events | - | 3/1 | 2/1 |
| Mean Onset/Mean Duration (days) | - | 37.7/39.0 | 5.5/61.5 |
| 上咽頭炎, n (%) | 2 (18.2%) | 2 (18.2%) | 0 |
| Number of Events/Number of Resolved Events | 2/2 | 2/2 | - |
| Mean Onset/Mean Duration (days) | 72.0/6.0 | 56.0/11.5 | - |

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities
Note: Adverse events are coded to system organ class and preferred term using the MedDRA dictionary version 20.1.
Adverse events are classified as treatment-emergent in Part 1 if they started on or after the date of first dose of study treatment in Part 1 and prior to the first dose of study treatment in Part 2, if the subject participated in Part 2 of the study.
Titration Period events are those events with onset between the date of first dose and the date of Visit 6. Maintenance Period events include those with onset on the day after Visit 6 through the date of Visit 12.
Source: 1601 Part 1 Cohort B Table 14.3.1.10.1.2.9, Table 14.3.1.10.1.2.10

### 2.1.5.5.3　非盲検継続試験：ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）

全被験者の 10%以上に認められた TEAE は、食欲減退、上咽頭炎、疲労、及び痙攣発作であった。これら TEAE の最初の発現までの期間、持続期間、及び回復件数を ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR Section 12.2.2.1.1 に、要約を表 2-11 に示した。

すべての TEAE について、最初の発現までの期間は ZX008 の用量が高いほど長かったが、これは ZX008 を高用量まで漸増するのに要した期間と交絡している可能性があり、ZX008 の用量とは必ずしも関連しない。TEAE の持続期間は、ZX008 の用量との関連性は認められず、全体的に同程度であった。TEAE の持続期間及び回復割合も、高用量まで漸増するのに要した期間と交絡している可能性があり、必ずしもその用量と直接的に関連している訳ではない。

<u>食欲減退</u>

食欲減退は被験者全体で 40 例（16.2%）に 44 件認められ、その大部分（31 件）は回復した。食欲減退の発現割合について、ZX008 群間の差は 10%未満であったが、ZX008 の用量との関連が認められた。用量が高いほど回復割合は低かった。被験者全体では、最初の TEAE が発現するまでの期間（平均値）は 68.1 日、持続期間（平均値）は 106.1 日であった。

上咽頭炎

上咽頭炎は被験者全体で 31 例（12.6%）に 43 件認められ、すべて回復した。被験者全体では、最初の TEAE が発現するまでの期間（平均値）は 108.7 日、持続期間（平均値）は 9.8 日であった。

疲労

疲労は被験者全体で 33 例（13.4%）に 35 件認められ、大部分（26 件）が回復した。平均 1 日用量が 0.6mg/kg/日以上の被験者の回復割合は、他の用量群と比較して約 10%高かった。被験者全体では、最初の TEAE が発現するまでの期間（平均値）は 87.6 日、持続期間（平均値）は 66.8 日であった。

痙攣発作

痙攣発作は被験者全体で 27 例（10.9%）に 32 件認められ、その大部分（26 件）は回復した。回復しなかった痙攣発作は、新しい型の発作の出現又は発作の悪化であり、データカットオフ時点までに回復しなかった事象である。それらの回復割合と ZX008 の用量との関連性は認められなかった。被験者全体では、最初の TEAE が発現するまでの期間（平均値）は 102.1 日、持続期間（平均値）は 39.0 日であった。

**表 2-11　全被験者の 10%以上に認められた TEAE の発現件数、回復件数、発現までの期間、及び持続期間：ZX008-1601 試験パート 2 コホート A（非盲検継続安全性解析対象集団）**

| MedDRA Preferred Term | ZX008 Dosage at Onset (mg/kg/day) [a] | | | |
|---|---|---|---|---|
| | ≥ 0.2 - < 0.4 (N = 242) | ≥ 0.4 - < 0.6 (N = 224) | ≥ 0.6 (N = 165) | Overall (N = 247) |
| 食欲減退, n (%) | 12 (5.0%) | 17 (7.6%) | 14 (8.5%) | 40 (16.2%) |
| Number of Events/Number of Resolved Events | 12/9 | 18/13 | 14/9 | 44/31 |
| Mean Onset/Mean Duration (days) | 15.4/92.0 | 69.1/115.5 | 126.4/109.6 | 68.1/106.1 |
| 上咽頭炎 | 11 (4.5%) | 9 (4.0%) | 14 (8.5%) | 31 (12.6%) |
| Number of Events/Number of Resolved Events | 12/12 | 12/12 | 19/19 | 43/43 |
| Mean Onset/Mean Duration (days) | 70.4/8.3 | 98.9/10.7 | 144.8/9.6 | 108.7/9.8 |
| 疲労 | 10 (4.1%) | 17 (7.6%) | 6 (3.6%) | 33 (13.4%) |
| Number of Events/Number of Resolved Events | 10/7 | 19/14 | 6/5 | 35/26 |
| Mean Onset/Mean Duration (days) | 34.4/43.7 | 107.8/82.8 | 118.8/57.2 | 87.6/66.8 |
| 痙攣発作 [b] | 12 (5.0%) | 6 (2.7%) | 11 (6.7%) | 27 (10.9%) |
| Number of Events/Number of Resolved Events | 13/11 | 6/6 | 13/9 | 32/26 |
| Mean Onset/Mean Duration (days) | 62.1/49.6 | 97.0/18.3 | 162.2/32.1 | 102.1/39.0 |

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, OLE = Open-Label Extension; TEAE = treatment-emergent adverse event

Note: Adverse events are coded to system organ class and preferred term using the MedDRA dictionary version 20.1. Adverse events are classified as treatment-emergent in Part 2 if they started on or after the date of first dose of study drug in Part 2. A subject with more than 1 TEAE with the same preferred term is counted once for that term . Subjects treated with placebo in Part 1 are counted only after the subject started ZX008 in the Part 1Transition Period.

Note: Subject [redacted] did not submit daily dosing diaries during Part 2. The subject is included in the overall, but not in the dosage at onset column.

[a] Due to the flexible dosing schedule in Part 2, one subject may be counted in multiple columns for dosage at onset. The subjects are counted once in the overall column.

[b] The coded term “seizure” includes reported terms of seizure events, the occurrence of new seizure types, or worsening of seizure.

Source: 1601 Part 2 Cohort A Table 14.3.1.10.1.1.6, Table 14.3.1.10.1.1.7

#### 2.1.5.5.4 非盲検継続試験：ZX008-1601（パート 2 コホート B）

全被験者の 10%以上に認められた TEAE は、傾眠、上咽頭炎、血中プロラクチン増加、発熱、湿疹、下痢、及び体重減少であった。よくみられた TEAE の最初の発現までの期間、持続期間、及び回復件数を ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）CSR Section 12.2.2.1.1 に、要約を表 2-12 に示した。

TEAE の持続期間は、ZX008 の用量との関連性は認められず、全体的に同程度であった。TEAE の持続期間及び回復割合は、高用量まで漸増するのに要した期間と交絡している可能性があり、必ずしもその用量と直接的に関連している訳ではない。

傾眠

傾眠は被験者全体で 11 例（34.4%）に 15 件認められ、大部分（73.3%）は回復した。被験者全体では、最初の TEAE が発現するまでの期間（平均値）は 211 日、持続期間（平均値）は 158 日であった。

上咽頭炎

上咽頭炎は被験者全体で 8 例（25.0%）に 11 件認められ、すべて回復した。被験者全体では、最初の TEAE が発現するまでの期間（平均値）は 316 日、持続期間（平均値）は 10 日であった。

血中プロラクチン増加

血中プロラクチン増加は被験者全体で 8 例（25.0%）に 11 件認められ、大部分（81.8%）が回復した。被験者全体では、最初の TEAE が発現するまでの期間（平均値）は 272 日、持続期間（平均値）は 106 日であった。

発熱

発熱は被験者全体で 6 例（18.8%）に 8 件認められ、すべて回復した。被験者全体では、最初の TEAE が発現するまでの期間（平均値）は 361 日、持続期間（平均値）は 3 日であった。

湿疹

湿疹は被験者全体で 5 例（15.6%）に 6 件認められ、すべて回復した。被験者全体では、最初の TEAE が発現するまでの期間（平均値）は 342 日、持続期間（平均値）は 53 日であった。

下痢

下痢は被験者全体で 4 例（12.5%）に 4 件認められ、大部分（75.0%）が回復した。被験者全体では、最初の TEAE が発現するまでの期間（平均値）は 373 日、持続期間（平均値）は 72 日であった。

体重減少

体重減少は被験者全体で 4 例（12.5%）に 4 件認められ、半数（50.0%）が回復した。被験者全体では、最初の TEAE が発現するまでの期間（平均値）は 367 日、持続期間（平均値）は 228 日であった。

**表 2-12　全被験者の 10%以上に認められた TEAE の発現件数、回復件数、発現までの期間、及び持続期間：ZX008-1601 試験パート 2 コホート B（非盲検継続安全性解析対象集団）**

| | ZX008 Dosage at Onset (mg/kg/day) [a] | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **MedDRA Preferred Term** | **> 0 - < 0.2 (N = 6)** | **≥ 0.2 - < 0.4 (N = 32)** | **≥ 0.4 - < 0.6 (N = 28)** | **≥ 0.6 (N = 17)** | **Overall (N = 32)** |
| 傾眠, n (%) | 1 (16.7%) | 3 (9.4%) | 4 (14.3%) | 5 (29.4%) | 11 (34.4%) |
| Number of Events/Number of Resolved Events | 1/1 | 3/2 | 5/2 | 6/6 | 15/11 |
| Mean Onset/Mean Duration (days) | 445/163 | 126/280 | 198/138 | 293/43 | 211/158 |
| 上咽頭炎, n (%) | 0 | 1 (3.1%) | 3 (10.7%) | 4 (23.5%) | 8 (25.0%) |
| Number of Events/Number of Resolved Events | - | 1/1 | 5/5 | 5/5 | 11/11 |
| Mean Onset/Mean Duration (days) | - | 280/8 | 188/5 | 420/14 | 316/10 |
| 血中プロラクチン増加, n (%) | 0 | 1 (3.1%) | 4 (14.3%) | 4 (23.5%) | 8 (25.0%) |
| Number of Events/Number of Resolved Events | - | 2/2 | 4/3 | 5/4 | 11/9 |
| Mean Onset/Mean Duration (days) | - | 105/181 | 317/95 | 324/93 | 272/106 |
| 発熱, n (%) | 0 | 0 | 5 (17.9%) | 2 (11.8%) | 6 (18.8%) |
| Number of Events/Number of Resolved Events | - | - | 6/6 | 2/2 | 8/8 |
| Mean Onset/Mean Duration (days) | - | - | 421/4 | 177/2 | 361/3 |
| 湿疹, n (%) | 0 | 1 (3.1%) | 5 (17.9%) | 0 | 5 (15.6%) |
| Number of Events/Number of Resolved Events | - | 1/1 | 5/5 | - | 6/6 |
| Mean Onset/Mean Duration (days) | - | 189/526 | 342/53 | - | 342/53 |
| 下痢, n (%) | 0 | 1 (3.1%) | 2 (7.1%) | 1 (5.9%) | 4 (12.5%) |
| Number of Events/Number of Resolved Events | - | 1/0 | 2/2 | 1/1 | 4/3 |
| Mean Onset/Mean Duration (days) | - | 729/112 | 101/86 | 563/5 | 373/72 |
| 体重減少, n (%) | 1 (16.7%) | 1 (3.1%) | 2 (7.1%) | 0 | 4 (12.5%) |
| Number of Events/Number of Resolved Events | 1/0 | 1/1 | 2/1 | - | 4/2 |
| Mean Onset/Mean Duration (days) | 589/291 | 462/92 | 208/264 | - | 367/228 |

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; OLE = Open-label extension, TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event.

Note: Adverse events are coded to system organ class and preferred term using the MedDRA dictionary version 20.1. Adverse events are classified as treatment-emergent in Part 2 if they started on or after the date of first dose of study drug in Part 2. A subject with more than one TEAE with the same preferred term is counted once for that term. Subjects treated with

Placebo in Part 1 are counted only after the subject started active ZX008 in the Part 1 transition period. The first occurrence of an event is included in the summary statistics for subject with more than one occurrence of an event.
[a] Due to the flexible dosing schedule in Part 2, one subject may be counted in multiple columns for dosage at onset. The subjects are counted once in the overall column.
Source: 1601 Part 2 Cohort B CSR Table 14.3.1.10.1.2.5, Table 14.3.1.10.1.2.6

### 2.1.5.6 パート 1 からパート 2 に ZX008 が投与された被験者によくみられた TEAE（平均 1 日用量群別）（長期安全性解析対象集団）

#### 2.1.5.6.1 コホート A

パート 1 からパート 2 に ZX008 が投与された被験者（長期安全性解析対象集団）を対象に、被験者全体又はいずれかの ZX008 平均 1 日用量群で 5%以上に認められた TEAE を集計した。TEAE 発現件数及び回復件数を ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR Table 14.3.1.10.1.1.1、最初の TEAE が発現するまでの期間（平均値）及び持続期間（平均値）を ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR Table 14.3.1.10.1.1.2 に MedDRA の SOC 別又は PT 別に示した。

パート 1 からパート 2 に ZX008 が投与された被験者（長期安全性解析対象集団）262 例中 241 例（92.0%）に 1 件以上の TEAE が認められた。被験者全体の TEAE 発現件数は 1628 件であり、そのうち 1420 件は回復した。最初の TEAE が発現するまでの期間（平均値）は 44.4 日、持続期間（平均値）は 89.0 日であった。

全被験者の 10%以上に認められた TEAE は、食欲減退（32.8%）、疲労（19.1%）、傾眠（17.6%）、上咽頭炎（15.3%）、発熱（14.9%）、痙攣発作（14.1%）、下痢（12.6%）、嘔吐（11.5%）、便秘及び発作症状の変化（各 11.1%）、並びに上気道感染（10.3%）であった。データカットオフ時点で大部分の TEAE は回復した［75.7%（便秘）～100%（下痢、発熱、上咽頭炎及び上気道感染）］。

よくみられた TEAE の最初の発現までの期間（平均値）は、約 60～70 日（食欲減退、下痢、疲労）から 140 日超（痙攣発作及び発作症状の変化）であった。最初の発現までの期間（平均値）が最も短かった TEAE は食欲減退（60.1 日）であり、最も長かった TEAE は発作症状の変化であった（167.7 日）。よくみられた TEAE の持続期間（平均値）は、20 日未満（発熱、上咽頭炎、上気道感染、嘔吐、下痢）から 100 日超（便秘、食欲減退）であった。持続期間（平均値）が最も短かった TEAE は発熱（4.6 日）で、最も長かった TEAE は食欲減退（105.9 日）であった。

#### 2.1.5.6.2 コホート B

パート 1 からパート 2 に ZX008 が投与された被験者（長期安全性解析対象集団）を対象に、被験者全体又はいずれかの ZX008 平均 1 日用量群で 10%以上に認められた TEAE を集計した。TEAE 発現件数及び回復件数を ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）CSR Table 14.3.1.10.1.2.1、最初の TEAE が発現するまでの期間（平均値）及び持続期間（平均値）を Table 14.3.1.10.1.2.2 に MedDRA の SOC 別又は PT 別に示した。

パート 1 からパート 2 に ZX008 が投与された被験者（長期安全性解析対象集団）33 例中 31 例（93.9%）に 1 件以上の TEAE が認められた。被験者全体の TEAE 発現件数は 192 件であり、そのうち 165 件は回復した。最初の TEAE が発現するまでの期間（平均値）は 74.2 日、持続期間（平均値）は 164.6 日であった。

全被験者の 20%以上に認められた TEAE は、傾眠（48.5%）、上咽頭炎（27.3%）、食欲減退（27.3%）、血中プロラクチン増加（24.2%）、体重減少（24.2%）、及び下痢（21.2%）であっ

た。大部分の TEAE はデータカットオフ時点までに回復した［70.0%（体重減少）、75.0%（血中プロラクチン増加）、77.8%（下痢）、80.0%（食欲減退）、84.0%（傾眠）、100%（上咽頭炎）］。

よくみられた TEAE の最初の発現までの期間（平均値）は、117.8 日（傾眠）から 255.7 日（上咽頭炎）であった。よくみられた TEAE の持続期間（平均値）は、9.9 日（上咽頭炎）から 261.4 日以上（体重減少）であった。

### 2.1.5.7 治験薬との因果関係が否定できない TEAE

#### 2.1.5.7.1 二重盲検試験：ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）

パート 1 コホート A の安全性解析対象集団を対象に、T+M 期で認められた TEAE のうち、いずれかの投与群で発現割合が 5%以上であった治験薬との因果関係が否定できない TEAE を SOC 又は PT 別に表 2-13 に示した。T+M 期に認められた治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現割合は、プラセボ群（39.1%）及び ZX008 0.2mg/kg/日群（34.8%）と比較して、ZX008 0.8mg/kg/日群（55.2%）の方が高かった。T+M 期でよくみられた（いずれかの ZX008 群で発現割合 10%以上）治験薬との因果関係が否定できない TEAE は、食欲減退、疲労、及び傾眠であった。投与群間の発現割合に 10%を超える差があった TEAE は、食欲減退及び疲労のみであった。これらの事象は、プラセボ群及び ZX008 0.2mg/kg/日群と比較して ZX008 0.8mg/kg/日群の方が 10%を超えて高かった。

**表 2-13 いずれかの投与群で発現割合が 5%以上の治験薬との因果関係が否定できない TEAE（T+M 期）：ZX008-1601 試験パート 1 コホート A（安全性解析対象集団）**

| MedDRA System Organ Class<br>Preferred Term | Placebo<br>(N = 87)<br>n (%) | ZX008<br>0.2 mg/kg/day<br>(N = 89)<br>n (%) | ZX008<br>0.8 mg/kg/day<br>(N = 87)<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Subjects with any treatment-related TEAE | 34 (39.1%) | 31 (34.8%) | 48 (55.2%) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | | | |
| 疲労 | 5 (5.7%) | 6 (6.7%) | 15 (17.2%) |
| 臨床検査 | | | |
| 体重減少 | 2 (2.3%) | 2 (2.2%) | 6 (6.9%) |
| 代謝および栄養障害 | | | |
| 食欲減退 | 7 (8.0%) | 13 (14.6%) | 26 (29.9%) |
| 神経系障害 | | | |
| 嗜眠 | 2 (2.3%) | 0 | 5 (5.7%) |
| 痙攣発作 | 1 (1.1%) | 5 (5.6%) | 3 (3.4%) |
| 傾眠 | 7 (8.0%) | 7 (7.9%) | 13 (14.9%) |

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; T+M = Titration + Maintenance Periods; TEAE = treatment-emergent adverse event
Notes: Adverse events are coded to system organ class and preferred term using the MedDRA version 20.1.
A subject with more than one TEAE with the same preferred term is counted once for that term. A subject with more than one TEAE under a system organ class is counted once for that class.
An adverse event is classified as treatment-emergent if it started on or after the date of first dose of study treatment.
An adverse event with partial or missing start date is classified as treatment-emergent unless the non-missing components of the start date confirm otherwise. Percentages are calculated based on the number of subjects in the Safety Population.

Source: 1601 Part 1 Cohort A CSR Table 14.3.1.5.1.1

#### 2.1.5.7.2 二重盲検試験：ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）

パート 1 コホート B の安全性解析対象集団を対象に、T+M 期でいずれかの投与群で 2 例以上に発現した、治験薬との因果関係が否定できない TEAE を SOC 別又は PT 別に表 2-14 に示した。T+M 期で発現した治験薬との因果関係が否定できない TEAE を発現した被験者の割合は、プラセボ群（18.2%）と比較して ZX008 0.8mg/kg/日群（63.6%）及び 0.2mg/kg/日群（63.6%）の方が高かった。ZX008 群でよくみられた（いずれかの群で 2 例以上）治験薬との因果関係が否定できない TEAE は、傾眠、食欲減退、体重減少、及び下痢であった。T+M 期では治験薬との因果関係が否定できない痙攣発作は認められなかった。

**表 2-14 いずれかの投与群で 2 例以上に発現した治験薬との因果関係が否定できない TEAE（T+M 期）：ZX008-1601 試験パート 1 コホート B（安全性解析対象集団）**

| MedDRA System Organ Class<br>Preferred Term | Placebo<br>(N = 11)<br>n (%) | ZX008<br>0.2 mg/kg/day<br>(N = 11)<br>n (%) | ZX008<br>0.8 mg/kg/day<br>(N = 11)<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Subjects with any treatment-related TEAE | 2 (18.2%) | 7 (63.6%) | 7 (63.6%) |
| 胃腸障害 | 1 (9.1%) | 3 (27.3%) | 3 (27.3%) |
| 下痢 | 0 | 3 (27.3%) | 2 (18.2%) |
| 臨床検査 | 1 (9.1%) | 3 (27.3%) | 3 (27.3%) |
| 体重減少 | 1 (9.1%) | 2 (18.2%) | 3 (27.3%) |
| 代謝および栄養障害 | 2 (18.2%) | 3 (27.3%) | 3 (27.3%) |
| 食欲減退 | 2 (18.2%) | 3 (27.3%) | 3 (27.3%) |
| 神経系障害 | 0 | 4 (36.4%) | 3 (27.3%) |
| 傾眠 | 0 | 4 (36.4%) | 3 (27.3%) |

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; T+M = Titration + Maintenance Periods; TEAE = treatment-emergent adverse event
Notes: Adverse events are coded to system organ class and preferred term using the MedDRA Version 20.1.
A subject with more than one TEAE with the same preferred term is counted once for that term. A subject with more than one TEAE under a system organ class is counted once for that class.
An adverse event is classified as treatment-emergent if it started on or after the date of first dose of study treatment.
Source: 1601 Part 1 Cohort B CSR Table 14.3.1.5.1.2

#### 2.1.5.7.3 非盲検継続試験：ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）

パート 2 コホート A の非盲検継続安全性解析対象集団を対象に、全被験者又はいずれかの ZX008 平均 1 日用量群で発現割合が 5%以上であった、治験薬との因果関係が否定できない TEAE を SOC 別又は PT 別に表 2-15 に示した。よくみられた（全体で発現割合 10%以上）治験薬との因果関係が否定できない TEAE は食欲減退のみであった。食欲減退は平均 1 日用量が 0～0.2mg/kg/日未満の被験者では認められなかったが、その他の平均 1 日用量群では 10%以上の被験者に認められた。fenfluramine は食欲抑制作用を有することが知られているため、予測できない結果ではない。

ZX008 の平均 1 日最頻用量別及び発現時用量別の TEAE の概要はそれぞれ ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR Table 14.3.1.5.1.3.2 及び Table 14.3.1.5.1.3.3 に示した。

**表 2-15　全被験者又はいずれかの ZX008 平均 1 日用量群で発現割合が 5%以上であった治験薬との因果関係が否定できない TEAE：ZX008-1601 試験パート 2 コホート A（非盲検継続安全性解析対象集団）**

| MedDRA System Organ Class<br>Preferred Term | ZX008 Mean Daily Dose (mg/kg/day) [a] | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | 0 - < 0.2<br>(N = 6)<br>n (%) | ≥ 0.2 - < 0.4<br>(N = 67)<br>n (%) | ≥ 0.4 - < 0.6<br>(N = 113)<br>n (%) | ≥ 0.6<br>(N = 60)<br>n (%) | Overall<br>(N = 247)<br>n (%) |
| Subjects with any Treatment-Related TEAEs | 3 (50.0%) | 30 (44.8%) | 44 (38.9%) | 25 (41.7%) | 102 (41.3%) |
| 胃腸障害 | 1 (16.7%) | 3 (4.5%) | 5 (4.4%) | 3 (5.0%) | 12 (4.9%) |
| 嘔吐 | 1 (16.7%) | 1 (1.5%) | 1 (0.9%) | 0 | 3 (1.2%) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 0 | 10 (14.9%) | 14 (12.4%) | 6 (10.0%) | 30 (12.1%) |
| 疲労 | 0 | 7 (10.4%) | 8 (7.1%) | 6 (10.0%) | 21 (8.5%) |
| 臨床検査 | 0 | 4 (6.0%) | 9 (8.0%) | 5 (8.3%) | 18 (7.3%) |
| 体重減少 | 0 | 1 (1.5%) | 4 (3.5%) | 3 (5.0%) | 8 (3.2%) |
| 代謝および栄養障害 | 0 | 8 (11.9%) | 16 (14.2%) | 11 (18.3%) | 35 (14.2%) |
| 食欲減退 | 0 | 7 (10.4%) | 15 (13.3%) | 11 (18.3%) | 33 (13.4%) |
| 神経系障害 | 3 (50.0%) | 15 (22.4%) | 16 (14.2%) | 12 (20.0%) | 46 (18.6%) |
| 発作症状の変化 | 1 (16.7%) | 1 (1.5%) | 2 (1.8%) | 1 (1.7%) | 5 (2.0%) |
| 嗜眠 | 0 | 4 (6.0%) | 2 (1.8%) | 2 (3.3%) | 8 (3.2%) |
| 痙攣発作 | 0 | 4 (6.0%) | 3 (2.7%) | 3 (5.0%) | 10 (4.0%) |
| 傾眠 | 1 (16.7%) | 3 (4.5%) | 7 (6.2%) | 4 (6.7%) | 15 (6.1%) |
| 精神障害 | 0 | 9 (13.4%) | 10 (8.8%) | 6 (10.0%) | 25 (10.1%) |
| 攻撃性 | 0 | 4 (6.0%) | 0 | 0 | 4 (1.6%) |
| 睡眠障害 | 0 | 0 | 0 | 3 (5.0%) | 3 (1.2%) |

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, OLE = Open-Label Extension, TEAE = treatment-emergent adverse event

Note: Adverse events are coded to system organ class and preferred term using the MedDRA dictionary version 20.1.

Adverse events are classified as treatment-emergent in Part 2 if they started on or after the date of first dose of study drug in Part 2. A subject with more than one TEAE with the same preferred term is counted once for that term. A subject with more than one TEAE under a system organ class is counted once for that class.

Note: Subject [redacted] did not submit daily dosing diaries during Part 2. The subject is included in the overall, but not in the mean daily dose columns.

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

Source: 1601 Part 2 Cohort A CSR Table 14.3.1.5.1.3.1

#### 2.1.5.7.4 非盲検継続試験：ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）

パート 2 コホート B の非盲検継続安全性解析対象集団を対象に、全被験者又はいずれかの ZX008 平均 1 日用量群で発現割合が 10%以上であった、治験薬との因果関係が否定できない TEAE を SOC 別又は PT 別に表 2-16 に示した。よくみられた（全体で発現割合 10%以上）治験薬との因果関係が否定できない TEAE は血中プロラクチン増加、体重減少、及び傾眠であった。

ZX008 の平均 1 日最頻用量別及び発現時用量別の TEAE の概要はそれぞれ ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）CSR Table 14.3.1.5.1.4.2 及び Table 14.3.1.5.1.4.3 に示した。

**表 2-16 全被験者又はいずれかの ZX008 平均 1 日用量群で発現割合が 10%以上であった治験薬との因果関係が否定できない TEAE：ZX008-1601 試験パート 2 コホート B（非盲検継続安全性解析対象集団）**

| MedDRA System Organ Class<br>Preferred Term | ZX008 Mean Daily Dose (mg/kg/day) [a] | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | 0 - < 0.2<br>(N = 3)<br>n (%) | ≥ 0.2 - < 0.4<br>(N = 14)<br>n (%) | ≥ 0.4 - < 0.6<br>(N = 13)<br>n (%) | ≥ 0.6<br>(N = 2)<br>n (%) | Overall<br>(N = 32)<br>n (%) |
| Subjects with any Treatment-Related TEAEs | 3 (100%) | 9 (64.3%) | 8 (61.5%) | 1 (50.0%) | 21 (65.6%) |
| 臨床検査 | 2 (66.7%) | 3 (21.4%) | 3 (23.1%) | 1 (50.0%) | 9 (28.1%) |
| 血中プロラクチン増加 | 0 | 1 (7.1%) | 3 (23.1%) | 1 (50.0%) | 5 (15.6%) |
| 体重減少 | 1 (33.3%) | 2 (14.3%) | 1 (7.7%) | 0 | 4 (12.5%) |
| 神経系障害 | 1 (33.3%) | 6 (42.9%) | 4 (30.8%) | 0 | 11 (34.4%) |
| 傾眠 | 1 (33.3%) | 5 (35.7%) | 4 (30.8%) | 0 | 10 (31.3%) |

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, OLE = Open-Label Extension, TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: Adverse events are coded to system organ class and preferred term using the MedDRA dictionary version 20.1.
Adverse events are classified as treatment-emergent in Part 2 if they started on or after the date of first dose of study drug in Part 2. A subject with more than one TEAE with the same preferred term is counted once for that term. A subject with more than one TEAE under a system organ class is counted once for that class.
[a] The mean daily dose is calculated over the complete treatment duration in Part 2, using the sum of doses in mg/kg on each day and dividing by the duration of treatment in Part 2.
Source: 1601 Pat 2 Cohort B CSR Table 14.3.1.5.1.4.1

### 2.1.5.8 TEAE の重症度別発現状況

#### 2.1.5.8.1 二重盲検試験：ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）

パート 1 コホート A の安全性解析対象集団で認められた TEAE を、最悪重症度別（SOC 別又は PT 別）に ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）CSR Table 14.3.1.6.1.1 に示した。大部分の TEAE は重症度が軽度又は中等度であった。T+M 期では、重症度が高度の TEAE は 5 例（ZX008 0.8mg/kg/日群 3 例、他の投与群は各 1 例）に認められた（表 2-17）。ZX008 0.8mg/kg/日群では胃炎、てんかんにおける原因不明の突然死（SUDEP）、傾眠、及び上腕骨骨折、ZX008 0.2mg/kg/日群では発作症状の変化（重篤な有害事象）が認められた。ZX008 0.8mg/kg/日群で認められた傾眠及びプラセボ群で認められた異常行動は治験責任医師により治験薬と「関連があるかもしれない」（possibly related）と判断された。

**表 2-17 重症度が高度と判断された TEAE（T+M 期）：ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）（安全性解析対象集団）**

| MedDRA System Organ Class<br>Preferred Term | Placebo<br>(N = 87)<br>n (%) | ZX008<br>0.2 mg/kg/day<br>(N = 89)<br>n (%) | ZX008<br>0.8 mg/kg/day<br>(N = 87)<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Subjects with severe TEAE | 1 (1.1%) | 1 (1.1%) | 3 (3.4%) |
| 胃腸障害 | | | |
| 胃炎 | 0 | 0 | 1 (1.1%) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | | | |
| てんかんにおける原因不明の突然死（SUDEP） | 0 | 0 | 1 (1.1%) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | | | |
| 上腕骨骨折 | 0 | 0 | 1 (1.1%) |
| 神経系障害 | | | |
| 発作症状の変化 | 0 | 1 (1.1%) | 0 |
| 傾眠 | 0 | 0 | 1 (1.1%) |
| 精神障害 | | | |
| 異常行動 | 1 (1.1%) | 0 | 0 |

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; SUDEP = sudden unexplained death in epilepsy; T+M = Titration + Maintenance Periods; TEAE = treatment-emergent adverse event
Notes: Adverse events are coded to system organ class and preferred term using the MedDRA version 20.1.
Adverse events are classified as treatment-emergent if they started on or after the date of first dose of study treatment. Adverse events with partial or missing start dates are classified as treatment-emergent, unless the non-missing components of the start date confirm otherwise. A subject with more than one TEAE with the same preferred term is counted once at the maximum severity for that term. A subject with more than one TEAE under a system organ class is counted once at the maximum severity for that class. A TEAE with missing severity is considered severe in this summary.
Source: 1601 Part 1 Cohort A CSR Table 14.3.1.6.1.1

### 2.1.5.8.2 二重盲検試験：ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）

パート 1 コホート B の安全性解析対象集団で認められた TEAE を、最悪重症度別（SOC 別又は PT 別）に ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）CSR Table 14.3.1.6.1.2 に示した。T+M 期では、大部分の TEAE は重症度が軽度又は中等度であったが、ZX008 0.2mg/kg/日群の 1 例に高度の TEAE（傾眠）が認められた。傾眠は治験薬投与後に発現した重篤な TEAE であり、治験責任医師により治験薬と「関連があるかもしれない」（possibly related）と判断された（第 2.1.7.1.2 項及び第 2.1.5.7.2 項）。

### 2.1.5.8.3 非盲検継続試験：ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）

パート 2 コホート A の非盲検継続安全性解析対象集団で認められた TEAE を、最悪重症度別（SOC 別又は PT 別）及び ZX008 の平均 1 日用量別に ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR Table 14.3.1.6.1.3 に示した。重症度が高度の TEAE が 15 例（6.1%）に認められたが、ZX008 の平均 1 日用量との関連性は認められなかった。全体で 3 例以上に認められた高度な TEAE はてんかん重積状態のみであり、5 例（2.0%）に認められた［0.2～0.4mg/kg/日未満で 2 例（3.0%）、0.4～0.6mg/kg/日未満で 1 例（0.9%）、0.6mg/kg/日以上で 2 例（3.3%）］。

#### 2.1.5.8.4 非盲検継続試験：ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）

パート 2 コホート B の非盲検継続安全性解析対象集団で認められた TEAE を、最悪重症度別（SOC 別又は PT 別）及び ZX008 の平均 1 日用量別に ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）CSR Table 14.3.1.6.1.4 に示した。重症度が高度の TEAE が 3 例（9.4%）に認められたが、ZX008 の平均 1 日用量との関連性は認められなかった。2 例以上に認められた高度な TEAE はてんかん群発発作であり、2 例に認められた［0.2～0.4mg/kg/日未満で 1 例（7.1%）、0.4～0.6mg/kg/日未満で 1 例（7.7%）］。

### 2.1.6 死亡

死亡の一覧を表 2-18 に示した。データカットオフ時点までに 2 例（ZX008-1601 試験パート 1 で 1 例、パート 2 で 1 例）が死亡した。

**表 2-18 死亡の一覧**

| Study (Cohort) | Treatment Group in Part 1 | Subject ID | Age | Sex | MedDRA PT of AE Leading to Death | Serious | Severity | Related to Study Drug |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Study 1601 Part 1 (Cohort A) | ZX008 0.8 mg/kg/day | [redacted] | [redacted] years | male | てんかんにおける原因不明の突然死（SUDEP） | Yes | Severe | Not related |
| Study 1601 Part 2 (Cohort A) | ZX008 0.2 mg/kg/day [a] | [redacted] | 3[redacted] years | female | 誤嚥性肺炎 | Yes | Severe | Not related |

AE = adverse event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT = preferred term; SUDEP = sudden unexplained death in epilepsy
[a] The dosage at onset was 0.6 mg/kg/day.
Source: 1601 Part 1 Cohort A CSR Table 14.3.2.1 and Listing 16.2.7.1.1; 1601 Part 2 Cohort A CSR Table 14.3.2.1.2 and Listing 16.2.7.1.3

死亡した 1 例はパート 1 コホート A の被験者（被験者番号[redacted]）であった。当該被験者は[redacted]歳の男性であり、ZX008 0.8mg/kg/日群に無作為に割り付けられた。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 87）、てんかんにおける原因不明の突然死（SUDEP）が認められた。関連する既往歴は、発育遅延、てんかん、胃瘻造設術、及び発作（seizures）であった。併用抗てんかん薬及び併用療法は、フェノバルビタール、レベチラセタム、エトスクシミド、バルプロ酸セミナトリウム、及びケトン食療法であった（20[redacted] 年から継続中）。被験者は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day −1）に ZX008 0.2mg/kg/日で投与を開始し、漸増期に ZX008 0.8mg/kg/日まで増量し、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 14）に維持期に移行した。被験者は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 87）の朝には反応がない状態であったが、前夜就寝時での状態は良好であった。発熱はなく、48 時間以内に発作は認められなかった。55 分間の蘇生処置にもかかわらず、蘇生させることはできなかった。剖検では、死因として自然疾患／中枢神経系／神経系が示された。病歴、死亡状況、及び剖検所見を考慮すると、死因はてんかん（LGS）に起因するものと判断された。治験責任医師は、本事象［てんかんにおける原因不明の突然死（SUDEP）］は治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。

別の 1 例はパート 2 コホート A の被験者（被験者番号[redacted]）で 3[redacted] 歳の女性であり、パート 1 の 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に ZX008 0.2mg/kg/日群に無作為に割り付けられ、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 127）にパート 2 の非盲検継続投与期を開始した。ZX008 0.2mg/kg/日の投与を継続した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 159）には ZX008 を 0.4mg/kg/日まで、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 246）には 0.6mg/kg/日まで増量した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 350）、被験者は痙攣性てんかん重積状態（MedDRA 用語：てんかん重積状態）を発現した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、全般強直間代痙攣の発作が増強し、10 分おきの頻度で頻発したため、被験者は入院した。痙攣性てんかん重積状態に対して diazepam 坐薬 40mg が投与された。入院中に何度か発作が認められ、バルプロ酸（2000mg 1 回、1600mg 12 時間ごと）及びレベチラセタム（2g 1 回）が間欠静脈内投与され、ラコサミド 200mg が 12 時間ごとに静脈内投与された。治療が奏効しなかったため、痙攣性てんかん重積状態に対してラコサミド 300mg が 1 回追加で静脈内投与された。ラコサミドの投与によって発作はコントロールできたが、被験者の意識レベル低下は持続した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 351）の胸部 X 線検査で、被験者は誤嚥性肺炎（MedDRA 用語：誤嚥性肺炎）を発現しており、呼吸不全を来していたことが分かった。誤嚥性肺炎に対してアモキシシリン／クラブラン酸、メチルプレドニゾロン及び気管支拡張薬の投与、並びに酸素療法が行われた。同日に脳波検査が行われ、前側頭部に発作間欠時てんかん性放電が認められた。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 352）、被験者に臨床状態の悪化が認められ、苦痛緩和のための鎮静処置がとられた。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 353）の心電図検査で心静止と確認された。痙攣性てんかん重積状態の転帰は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に回復と判断された。誤嚥性肺炎の転帰は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に死亡と報告された。COVID-19 の世界的流行を理由に、剖検は実施されなかった。治験責任医師は、誤嚥性肺炎及び死亡について治験薬との因果関係をいずれもなしと判断した。

上記した 2 例の死亡に関する詳細は、ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）CSR Section 14.3.3 及び ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR Section 14.3.3 に示した。

## 2.1.7 その他の重篤な有害事象

### 2.1.7.1 重篤な有害事象

#### 2.1.7.1.1 二重盲検試験：ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）

パート 1 コホート A の安全性解析対象集団で認められた重篤な TEAE（T+M 期）を、SOC 別又は PT 別に表 2-19 に示した。重篤な TEAE に関する詳細は、ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）CSR Section 14.3.3 に示した。

T+M 期では、重篤な TEAE が全被験者 263 例中 18 例（6.8%）［プラセボ群 4 例（4.6%）、ZX008 0.2mg/kg/日群 4 例（4.5%）、ZX008 0.8mg/kg/日群 10 例（11.5%）］に認められた。T+M 期にいずれかの ZX008 群で 2 例以上に認められた重篤な TEAE は、発作症状の変化［プラセボ群 0 例、ZX008 0.2mg/kg/日群 2 例（2.2%）、ZX008 0.8mg/kg/日群 0 例、以下同順］及びてんかん重積状態［1 例（1.1%）、0 例、2 例（2.3%）］であった。

- T+M 期に認められた重篤な TEAE のうち、治験薬との因果関係が否定できないと判断された事象が 2 例に認められた。1 例は ZX008 0.8mg/kg/日群の被験者で、漸増期に重症度が中等度の傾眠を発現し、治験薬投与中止後に回復した。別の 1 例は ZX008 0.2mg/kg/日群の被験者で、維持期に重症度が中等度の発作症状の変化を発現し、レベチラセタムの静脈内投与によって回復した。治験薬の投与変更は行われなかった。

**表 2-19 重篤な TEAE（T+M 期）：ZX008-1601 試験パート 1 コホート A（安全性解析対象集団）**

| MedDRA System Organ Class<br>Preferred Term | Placebo<br>(N = 87)<br>n (%) | ZX008<br>0.2 mg/kg/day<br>(N = 89)<br>n (%) | ZX008<br>0.8 mg/kg/day<br>(N = 87)<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Subjects with Any Serious TEAEs | 4 (4.6%) | 4 (4.5%) | 10 (11.5%) |
| 内分泌障害 | 1 (1.1%) | 0 | 0 |
| 甲状腺腫瘤 | 1 (1.1%) | 0 | 0 |
| 眼障害 | 1 (1.1%) | 0 | 0 |
| 眼運動障害 | 1 (1.1%) | 0 | 0 |
| 胃腸障害 | 0 | 2 (2.2%) | 2 (2.3%) |
| 便秘 | 0 | 1 (1.1%) | 0 |
| 下痢 | 0 | 0 | 1 (1.1%) |
| 胃炎 | 0 | 0 | 1 (1.1%) |
| 嘔吐 | 0 | 1 (1.1%) | 0 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 0 | 0 | 1 (1.1%) |
| てんかんにおける原因不明の突然死 | 0 | 0 | 1 (1.1%) |
| 感染症および寄生虫症 | 0 | 1 (1.1%) | 3 (3.4%) |
| 感染 | 0 | 0 | 1 (1.1%) |
| 肺炎 | 0 | 1 (1.1%) | 1 (1.1%) |
| 皮下組織膿瘍 | 0 | 0 | 1 (1.1%) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 0 | 0 | 1 (1.1%) |
| 上腕骨骨折 | 0 | 0 | 1 (1.1%) |
| 代謝および栄養障害 | 0 | 0 | 1 (1.1%) |
| 脱水 | 0 | 0 | 1 (1.1%) |
| 神経系障害 | 2 (2.3%) | 2 (2.2%) | 3 (3.4%) |
| 発作症状の変化 | 0 | 2 (2.2%) | 0 |
| 痙攣発作 | 2 (2.3%) | 0 | 0 |
| 傾眠 | 0 | 0 | 1 (1.1%) |
| てんかん重積状態 | 1 (1.1%) | 0 | 2 (2.3%) |
| 精神障害 | 0 | 1 (1.1%) | 1 (1.1%) |
| 易刺激性 | 0 | 1 (1.1%) | 0 |
| 常同症 | 0 | 0 | 1 (1.1%) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 0 | 0 | 1 (1.1%) |
| 肺障害 | 0 | 0 | 1 (1.1%) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 0 | 0 | 1 (1.1%) |
| 発疹 | 0 | 0 | 1 (1.1%) |

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE = serious adverse event; SUDEP = sudden unexplained death in epilepsy; T+M = Titration + Maintenance Periods

Notes: Adverse events are coded to system organ class and preferred term using the MedDRA Version 20.1.

A subject with more than one treatment-emergent SAE with the same preferred term is counted once for that term. A subject with more than one treatment-emergent SAE under a system organ class is counted once for that class. Percentages are calculated based on the number of subjects in the Safety Population. An adverse event is classified as treatment-emergent if it

started on or after the date of first dose of study treatment. An adverse event with partial or missing start date is classified as treatment-emergent, unless the non-missing components of the start date confirm otherwise.
Source: 1601 Part 1 Cohort A CSR Table 14.3.1.4.1.1

#### 2.1.7.1.2 二重盲検試験：ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）

パート 1 コホート B の安全性解析対象集団で認められた重篤な TEAE（T+M 期）を、SOC 別又は PT 別に ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）CSR Table 14.3.1.4.1.2 に示した。また、重篤な TEAE に関する詳細は、ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）CSR Section 14.3.3 に示した。

T+M 期では、2 例（プラセボ群で 1 例、ZX008 0.2mg/kg/日群で 1 例）に重篤な TEAE が認められた。プラセボ群の 1 例では維持期に重篤な TEAE（群発発作）が認められ、治験責任医師により重症度は中等度と判断された。治験薬の投与は変更されず、ミダゾラムの静脈内投与によって回復した。治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。ZX008 0.2mg/kg/日群の 1 例では維持期に重篤な TEAE（傾眠）が認められ、治験責任医師により重症度は高度で、治験薬との因果関係は「関連あり」と判断され、治験薬の投与を中断しパート 1 を中止した。その後、当該被験者はパート 2 に早期移行した。傾眠は回復したものと判断された［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）CSR Table 14.3.2.2.2］。

#### 2.1.7.1.3 非盲検継続試験：ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）

パート 2 コホート A の非盲検継続安全性解析対象集団で認められた重篤な TEAE を、ZX008 の平均 1 日用量群別に表 2-20 に示した。重篤な TEAE に関する詳細は、ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR Section 14.3.3 に示した。

パート 2 コホート A では、全被験者 247 例中 40 例（16.2%）に重篤な TEAE が認められた。よくみられた重篤な TEAE（全被験者で 3 例以上に発現）は、発作症状の変化、てんかん重積状態、肺炎、傾眠、及び誤嚥性肺炎であった。ZX008 の平均 1 日用量群別の解析では、被験者数が 6 例のみの用量群（0～0.2mg/kg/日未満）を除く、すべての用量群で重篤な TEAE の発現割合が同程度であった（表 2-20）。

1 例の被験者（被験者番号[redacted]）では「血中プロラクチン増加」が TEAE として報告され、CSR でも重篤な TEAE として評価、報告した。しかし、その後の緊急安全性報告及び追跡調査により、本事象は重篤ではないことが判明した。この誤報告が試験の結論に影響を及ぼすことはなかった［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR Erratum］。また、別の被験者（被験者番号[redacted]）では「治験実施医療機関でのフェノバルビタールの過量投与」が TEAE として報告された。CSR では重篤ではない TEAE として評価、報告した。しかし、その後の緊急安全性報告では、本事象は重篤な有害事象の基準（治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの）に該当することが判明した。本事象はフェノバルビタールの過量投与によるものであり、ZX008 の過量投与によるものではないため、この誤報告が試験の結論に影響を及ぼすことはなかった［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR Erratum］。両被験者とも、他にも重篤な TEAE を発現していたため、CSR 及び本「臨床的安全性」で示されている重篤な TEAE を 1 件以上発現した被験者数及び発現割合には影響しない。

治験薬との因果関係が否定できないと判断された重篤な TEAE は、11 例（4.5%）に認められた。内訳は、てんかん重積状態、傾眠、及び発作症状の変化が各 2 例（0.8%）、並びに全身性強

直性間代性発作、体重減少、食欲減退、低アルブミン血症、及び無力症が各 1 例（0.4%）であった［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR Table 14.3.2.2.3］。

ZX008 の平均 1 日最頻用量別及び発現時用量別の TEAE の概要はそれぞれ ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR Table 14.3.1.4.1.3.2 及び Table 14.3.1.4.1.3.3 に示した。

**表 2-20　重篤な TEAE（ZX008 の平均 1 日用量群別）：ZX008-1601 試験パート 2 コホート A（非盲検継続安全性解析対象集団）**

| MedDRA System Organ Class<br>Preferred Term | ZX008 Mean Daily Dose (mg/kg/day) [a] | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | 0 - < 0.2<br>(N = 6)<br>n (%) | ≥ 0.2 - < 0.4<br>(N = 67)<br>n (%) | ≥ 0.4 - < 0.6<br>(N = 113)<br>n (%) | ≥ 0.6<br>(N = 60)<br>n (%) | Overall<br>(N = 247)<br>n (%) |
| Subjects with any Serious TEAEs | 2 (33.3%) | 10 (14.9%) | 18 (15.9%) | 10 (16.7%) | 40 (16.2%) |
| 血液およびリンパ系障害 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7%) | 1 (0.4%) |
| 溶血性尿毒症症候群 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7%) | 1 (0.4%) |
| 眼障害 | 0 | 0 | 1 (0.9%) | 0 | 1 (0.4%) |
| 円錐角膜 | 0 | 0 | 1 (0.9%) | 0 | 1 (0.4%) |
| 胃腸障害 | 0 | 0 | 2 (1.8%) | 1 (1.7%) | 3 (1.2%) |
| 歯の脱落 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7%) | 1 (0.4%) |
| 嘔吐 | 0 | 0 | 2 (1.8%) | 0 | 2 (0.8%) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 0 | 0 | 1 (0.9%) | 2 (3.3%) | 3 (1.2%) |
| 無力症 | 0 | 0 | 1 (0.9%) | 0 | 1 (0.4%) |
| 医療機器挿入合併症 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7%) | 1 (0.4%) |
| 発熱 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7%) | 1 (0.4%) |
| 感染症および寄生虫症 | 0 | 3 (4.5%) | 5 (4.4%) | 2 (3.3%) | 10 (4.0%) |
| デング熱 | 0 | 1 (1.5%) | 0 | 0 | 1 (0.4%) |
| 胃腸炎 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7%) | 1 (0.4%) |
| ウイルス性胃腸炎 | 0 | 0 | 1 (0.9%) | 0 | 1 (0.4%) |
| インフルエンザ | 0 | 0 | 2 (1.8%) | 0 | 2 (0.8%) |
| 肺炎 | 0 | 2 (3.0%) | 2 (1.8%) | 1 (1.7%) | 5 (2.0%) |
| ＲＳウイルス細気管支炎 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7%) | 1 (0.4%) |
| 尿路感染 | 0 | 0 | 1 (0.9%) | 0 | 1 (0.4%) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 0 | 0 | 2 (1.8%) | 0 | 2 (0.8%) |
| 気道内異物 | 0 | 0 | 1 (0.9%) | 0 | 1 (0.4%) |
| 上腕骨骨折 | 0 | 0 | 1 (0.9%) | 0 | 1 (0.4%) |
| 臨床検査 | 0 | 0 | 1 (0.9%) | 1 (1.7%) | 2 (0.8%) |
| 血中プロラクチン増加 [b] | 0 | 0 | 1 (0.9%) | 0 | 1 (0.4%) |
| 体重減少 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7%) | 1 (0.4%) |
| 代謝および栄養障害 | 0 | 2 (3.0%) | 2 (1.8%) | 1 (1.7%) | 5 (2.0%) |
| 食欲減退 | 0 | 1 (1.5%) | 1 (0.9%) | 0 | 2 (0.8%) |
| 脱水 | 0 | 1 (1.5%) | 0 | 1 (1.7%) | 2 (0.8%) |

| MedDRA System Organ Class<br>Preferred Term | ZX008 Mean Daily Dose (mg/kg/day) [a]<br>0 - < 0.2<br>(N = 6)<br>n (%) | ≥ 0.2 - < 0.4<br>(N = 67)<br>n (%) | ≥ 0.4 - < 0.6<br>(N = 113)<br>n (%) | ≥ 0.6<br>(N = 60)<br>n (%) | Overall<br>(N = 247)<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| 成長障害 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7%) | 1 (0.4%) |
| 低アルブミン血症 | 0 | 0 | 1 (0.9%) | 0 | 1 (0.4%) |
| 神経系障害 | 2 (33.3%) | 7 (10.4%) | 8 (7.1%) | 4 (6.7%) | 21 (8.5%) |
| 発作症状の変化 | 1 (16.7%) | 2 (3.0%) | 5 (4.4%) | 1 (1.7%) | 9 (3.6%) |
| 全身性強直性間代性発作 | 1 (16.7%) | 0 | 1 (0.9%) | 0 | 2 (0.8%) |
| 痙攣発作 | 0 | 2 (3.0%) | 0 | 0 | 2 (0.8%) |
| 傾眠 | 0 | 0 | 2 (1.8%) | 1 (1.7%) | 3 (1.2%) |
| てんかん重積状態 | 0 | 3 (4.5%) | 2 (1.8%) | 3 (5.0%) | 8 (3.2%) |
| 強直性痙攣 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7%) | 1 (0.4%) |
| 精神障害 | 0 | 0 | 0 | 2 (3.3%) | 2 (0.8%) |
| 激越 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7%) | 1 (0.4%) |
| 幻覚 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7%) | 1 (0.4%) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 0 | 0 | 2 (1.8%) | 2 (3.3%) | 4 (1.6%) |
| 胸膜炎 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7%) | 1 (0.4%) |
| 誤嚥性肺炎 | 0 | 0 | 2 (1.8%) | 1 (1.7%) | 3 (1.2%) |
| 肺臓炎 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7%) | 1 (0.4%) |
| 血管障害 | 0 | 0 | 1 (0.9%) | 0 | 1 (0.4%) |
| 血液分布異常性ショック | 0 | 0 | 1 (0.9%) | 0 | 1 (0.4%) |

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; OLE = Open-Label Extension; TEAE = treatment-emergent adverse event
Note: Adverse events are coded to system organ class and preferred term using the MedDRA dictionary version 20.1.
Adverse events are classified as treatment-emergent in Part 2 if they started on or after the date of first dose of study drug in Part 2. A subject with more than one TEAE with the same preferred term is counted once for that term. A subject with more than one TEAE under a system organ class is counted once for that class.
Note: Subject [redacted] did not submit daily dosing diaries during Part 2. The subject is included in the overall, but not in the mean daily dose columns.
Note: The table does not include a TEAE of overdose (verbatim: overdose of phenobarbital at the institution) not related to study drug which was reported as not serious but per expedited safety reporting and subsequent follow-up, was serious, meeting the serious criterion of requiring or prolonging hospitalization (1601 Part 2 Cohort A CSR Erratum).
[a] The mean daily dose is calculated over the complete treatment duration in Part 2, using the sum of doses in mg/kg on each day and dividing by the duration of treatment in Part 2.
[b] The event was reported as a treatment-emergent SAE, meeting the serious criterion of other medically important serious event. However, per expedited safety reporting and subsequent follow-up, the event was not serious (1601 Part 2 Cohort A CSR Erratum).
Source: 1601 Part 2 Cohort A CSR Table 14.3.1.4.1.3.1

### 2.1.7.1.4 非盲検継続試験：ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）

パート 2 コホート B の非盲検継続安全性解析対象集団で認められた重篤な TEAE を、ZX008 の平均 1 日用量群別に表 2-21 に示した。重篤な TEAE に関する詳細は、ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）CSR Section 14.3.3 に示した。

パート 2 コホート B では、全被験者 32 例中 5 例（15.6%）に重篤な TEAE が認められた。ZX008 の平均 1 日用量が 0.6mg/kg/日以上では重篤な TEAE は認められなかった。2 例以上の被験者に認められた重篤な TEAE は群発発作のみであった。

治験薬との因果関係が否定できないと判断された重篤な TEAE は、入院が必要となった傾眠が認められた 1 例（3.1%）（平均 1 日用量：0.4～0.6mg/kg/日未満）だけであった。本事象の重症度は高度であり、治験薬の減量に至った。その後、本事象は回復したと判断された［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）CSR Table 14.3.2.2.4］。

ZX008 の平均 1 日最頻用量別及び発現時用量別の TEAE の概要はそれぞれ ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）CSR Table 14.3.1.4.1.4.2 及び Table 14.3.1.4.1.4.3 に示した。

**表 2-21　重篤な TEAE（ZX008 の平均 1 日用量群別）：ZX008-1601 試験パート 2 コホート B（非盲検継続安全性解析対象集団）**

| MedDRA System Organ Class<br>Preferred Term | ZX008 Mean Daily Dose (mg/kg/day) [a] | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | 0 - < 0.2<br>(N = 3)<br>n (%) | ≥ 0.2 - < 0.4<br>(N = 14)<br>n (%) | ≥ 0.4 - < 0.6<br>(N = 13)<br>n (%) | ≥ 0.6<br>(N = 2)<br>n (%) | Overall<br>(N = 32)<br>n (%) |
| Subjects with any Serious TEAEs | 1 (33.3%) | 2 (14.3%) | 2 (15.4%) | 0 | 5 (15.6%) |
| 感染症および寄生虫症 | 1 (33.3%) | 1 (7.1%) | 0 | 0 | 2 (6.3%) |
| 細菌感染 | 0 | 1 (7.1%) | 0 | 0 | 1 (3.1%) |
| 肺炎 | 1 (33.3%) | 0 | 0 | 0 | 1 (3.1%) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 0 | 1 (7.1%) | 1 (7.7%) | 0 | 2 (6.3%) |
| 顔面骨骨折 | 0 | 0 | 1 (7.7%) | 0 | 1 (3.1%) |
| 消化管内異物 | 0 | 1 (7.1%) | 0 | 0 | 1 (3.1%) |
| 神経系障害 | 0 | 1 (7.1%) | 1 (7.7%) | 0 | 2 (6.3%) |
| 群発発作 | 0 | 1 (7.1%) | 1 (7.7%) | 0 | 2 (6.3%) |
| 傾眠 | 0 | 0 | 1 (7.7%) | 0 | 1 (3.1%) |

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; OLE = Open-Label Extension; TEAE = treatment-emergent adverse event
Note: Adverse events are coded to system organ class and preferred term using the MedDRA dictionary version 20.1.
Adverse events are classified as treatment-emergent in Part 2 if they started on or after the date of first dose of study drug in Part 2. A subject with more than one TEAE with the same preferred term is counted once for that term. A subject with more than one TEAE under a system organ class is counted once for that class.
[a] The mean daily dose is calculated over the complete treatment duration in Part 2, using the sum of doses in mg/kg on each day and dividing by the duration of treatment in Part 2.
Source: 1601 Part 2 Cohort B CSR Table 14.3.1.4.1.4.1

## 2.1.8　その他の重要な有害事象

### 2.1.8.1　注目すべき有害事象

ZX008-1601 試験のパート 1 及びパート 2 では、治験実施計画書に詳述されているように、注目すべき有害事象について慎重にモニタリングを実施した。注目すべき有害事象は、基準値上限の 2 倍以上のプロラクチン増加、3.0mmol/L 又は 54mg/dL 未満の低血糖（検査値が症状に関連するか否かに関わらない）、希死念慮、自殺念慮、及び自殺のふりと定義した。

#### 2.1.8.1.1 二重盲検試験：ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）

パート 1 コホート A の安全性解析対象集団で認められた注目すべき TEAE（T+M 期）を、ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）CSR Table 14.3.1.8.1.1 に示した。また、注目すべき TEAE を SOC 別又は PT 別に表 2-22 に示した。

T+M 期の注目すべき TEAE として、プラセボ群の 1 例（1.1%）に低血糖、ZX008 0.8mg/kg/日群の 3 例（3.4%）に高プロラクチン血症（高プロラクチン血症又は血中プロラクチン増加として報告された事象）が認められ、いずれの事象も重症度は軽度で、重篤な有害事象及び治験薬投与の中止に至った有害事象のいずれにも該当しなかった。また、パート 1 又はパート 2 で非盲検継続投与を開始した後にすべて回復し、パート 1 又はパート 2 で措置は行われなかった。ZX008 0.8mg/kg/日群の 1 例に発現した血中プロラクチン増加は治験薬と「関連があるかもしれない」（possibly related）と判断された［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）CSR Listing 16.2.7.2.1、Listing 16.2.7.3.1］。注目すべき TEAE に関する詳細は ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）CSR Section 14.3.3 に示した。

**表 2-22 注目すべき TEAE（T+M 期）：ZX008-1601 試験パート 1 コホート A（安全性解析対象集団）**

| MedDRA System Organ Class<br>Preferred Term | Placebo<br>(N = 87)<br>n (%) | ZX008<br>0.2 mg/kg/day<br>(N = 89)<br>n (%) | ZX008<br>0.8 mg/kg/day<br>(N = 87)<br>n (%) | All Subjects<br>(N = 263)<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|
| Subjects with treatment-emergent AESI | 1 (1.1%) | 0 | 3 (3.4%) | 4 (1.5%) |
| 内分泌障害 | 0 | 0 | 1 (1.1%) | 1 (0.4%) |
| 高プロラクチン血症 | 0 | 0 | 1 (1.1%) | 1 (0.4%) |
| 臨床検査 | 0 | 0 | 2 (2.3%) | 2 (0.8%) |
| 血中プロラクチン増加 | 0 | 0 | 2 (2.3%) | 2 (0.8%) |
| 代謝および栄養障害 | 1 (1.1%) | 0 | 0 | 1 (0.4%) |
| 低血糖 | 1 (1.1%) | 0 | 0 | 1 (0.4%) |

AESI = adverse event of special interest; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; T+M = combined Titration + Maintenance Periods; TEAE = treatment-emergent adverse event
Notes: Adverse events are coded to system organ class and preferred term using the MedDRA Version 20.1.
An adverse event is classified as treatment-emergent if it started on or after the date of first dose of study treatment. An adverse event with partial or missing start dates is classified as treatment-emergent unless the non-missing components of the start date confirm otherwise. A subject with more than one TEAE with the same preferred term is counted once for that term. A subject with more than one TEAE under a system organ class is counted once for that class. Percentages are calculated based on the number of subjects in the Safety Population.
Source: 1601 Part 1 Cohort A CSR Table 14.3.1.9.1.1

#### 2.1.8.1.2 二重盲検試験：ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）

パート 1 コホート B の安全性解析対象集団で認められた注目すべき TEAE（T+M 期）を、ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）CSR Table 14.3.1.8.1.2 に示した。また、注目すべき TEAE を SOC 別又は PT 別に ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）CSR Table 14.3.1.9.1.2 に示した。

T+M 期に認められた注目すべき TEAE は、ZX008 0.2mg/kg/日群の 1 例で認められた血中プロラクチン増加だけであった。治験責任医師により重症度は軽度で、非重篤と判断され、治験薬の投与変更やその他の措置は行われなかった。本事象はパート 1 の期間を通して持続した。また、治験責

任医師により治験薬との因果関係は「関連あり」と判断された［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）CSR Listing 16.2.7.2.2］。注目すべき TEAE に関する詳細は ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）CSR Section 14.3.3 に示した。

#### 2.1.8.1.3 非盲検継続試験：ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）

パート 2 コホート A の非盲検継続安全性解析対象集団で認められた注目すべき TEAE を、SOC 別又は PT 別、及び ZX008 の平均 1 日用量別に表 2-23 に示した。

パート 2 コホート A で注目すべき TEAE が認められた被験者は少なかった［6 例（2.4%）］。注目すべき TEAE として、6 例に高プロラクチン血症（高プロラクチン血症又は血中プロラクチン増加として報告された事象）が認められた。また、6 例中 1 例に、注目すべき TEAE として低血糖も報告された。血中プロラクチン増加を除く他の事象はいずれも治験責任医師により治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。重症度は、2 例に発現した血中プロラクチン増加が中等度であり、残りの事象はいずれも軽度であった。治験薬投与の中止に至った有害事象は認められず、血中プロラクチン増加が認められた 1 例を除いて、いずれも措置が行われることなく回復した。1 例に発現した重症度が軽度の血中プロラクチン増加は、重篤な有害事象と判断され、その後に回復した。しかし、緊急安全性報告及びその後の追跡調査によって、本事象は重篤な事象ではなかったことが判明した［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR Erratum、Section 2.1.7.1.3］。また、すべての被験者で血中プロラクチン増加に先行して発作が認められていた（採血前の 48 時間以内に発作を発現していた）［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR Listing 16.2.7.2.3、Listing 16.2.6.1.1.3.1、Listing 16.2.6.1.1.3.2］。

ZX008 の平均 1 日用量群別の解析では、0.6mg/kg/日以上の 1 例（血中プロラクチン増加）を除き、注目すべき TEAE はいずれも 0.4～0.6mg/kg/日未満の被験者で認められた。

ZX008 の平均 1 日最頻用量別及び発現時用量別の TEAE の概要はそれぞれ ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR Table 14.3.1.9.3.2 及び Table 14.3.1.9.1.3.3 に示した。

**表 2-23 注目すべき TEAE（ZX008 の平均 1 日用量群別）：ZX008-1601 試験パート 2 コホート A（非盲検継続安全性解析対象集団）**

| MedDRA System Organ Class<br>Preferred Term | ZX008 Mean Daily Dose (mg/kg/day) [a] | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | 0 - < 0.2<br>(N = 6)<br>n (%) | ≥ 0.2 - < 0.4<br>(N = 67)<br>n (%) | ≥ 0.4 - < 0.6<br>(N = 113)<br>n (%) | ≥ 0.6<br>(N = 60)<br>n (%) | Overall<br>(N = 247)<br>n (%) |
| Subjects with any AESI | 0 | 0 | 5 (4.4%) | 1 (1.7%) | 6 (2.4%) |
| 内分泌障害 | 0 | 0 | 1 (0.9%) | 0 | 1 (0.4%) |
| 高プロラクチン血症 | 0 | 0 | 1 (0.9%) | 0 | 1 (0.4%) |
| 臨床検査 | 0 | 0 | 4 (3.5%) | 1 (1.7%) | 5 (2.0%) |
| 血中プロラクチン増加 | 0 | 0 | 4 (3.5%) | 1 (1.7%) | 5 (2.0%) |
| 代謝および栄養障害 | 0 | 0 | 1 (0.9%) | 0 | 1 (0.4%) |
| 低血糖 | 0 | 0 | 1 (0.9%) | 0 | 1 (0.4%) |

AESI = adverse events of special interest; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; OLE = Open-Label Extension; TEAE = treatment-emergent adverse event
Note: Adverse events are coded to system organ class and preferred term using the MedDRA dictionary version 20.1.
Adverse events are classified as treatment-emergent in Part 2 if they started on or after the date of first dose of study drug in Part 2. A subject with more than one TEAE with the same preferred term is counted once for that term. A subject with more than one TEAE under a system organ class is counted once for that class.
Note: Subject [redacted] did not submit daily dosing diaries during Part 2. The subject is included in the overall, but not in the mean daily dose columns.
[a] The mean daily dose is calculated over the complete treatment duration in Part 2, using the sum of doses in mg/kg on each day and dividing by the duration of treatment in Part 2.
Source: 1601 Part 2 Cohort A CSR Table 14.3.1.9.1.3.1

#### 2.1.8.1.4 非盲検継続試験：ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）

パート 2 コホート B の非盲検継続安全性解析対象集団で認められた注目すべき TEAE を、SOC 別又は PT 別、及び ZX008 の平均 1 日用量別に表 2-24 に示した。

注目すべき TEAE として、6 例に 1 件以上の血中プロラクチン増加が認められた。いずれも重症度は軽度であった［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）CSR Listing 16.2.7.2.4］。6 例中 5 例の被験者で血中プロラクチン増加に先行して発作が認められていた（採血前 48 時間以内に発作を発現していた）［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）CSR Listing 16.2.6.1.1.4］。これらの被験者のうち 4 例は治験薬と「関連があるかもしれない」（possibly related）と判断され、1 例を除くすべての被験者は措置が行われることなく回復した。これらの注目すべき TEAE に関する詳細は ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）CSR Section 14.3.3 に示した。

血中プロラクチン増加が認められた被験者のうち 4 例は、パート 2 での ZX008 の平均 1 日用量が 0.4～0.6mg/kg/日未満であった。

ZX008 の平均 1 日最頻用量別及び発現時用量別の TEAE の概要はそれぞれ ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）CSR Table 14.3.1.9.4.2 及び Table 14.3.1.9.1.4.3 に示した。

**表 2-24 注目すべき TEAE（ZX008 の平均 1 日用量群別）：ZX008-1601 試験パート 2 コホート B（非盲検継続安全性解析対象集団）**

| MedDRA System Organ Class Preferred Term | ZX008 Mean Daily Dose (mg/kg/day) [a] | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | 0 - < 0.2 (N = 3) n (%) | ≥ 0.2 - < 0.4 (N = 14) n (%) | ≥ 0.4 - < 0.6 (N = 13) n (%) | ≥ 0.6 (N = 2) n (%) | Overall (N = 32) n (%) |
| Subjects with any AESI | 0 | 1 (7.1%) | 4 (30.8%) | 1 (50.0%) | 6 (18.8%) |
| 臨床検査 | 0 | 1 (7.1%) | 4 (30.8%) | 1 (50.0%) | 6 (18.8%) |
| 血中プロラクチン増加 | 0 | 1 (7.1%) | 4 (30.8%) | 1 (50.0%) | 6 (18.8%) |

AESI = adverse events of special interest; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; OLE = Open-Label Extension; TEAE = treatment-emergent adverse event
Note: Adverse events are coded to system organ class and preferred term using the MedDRA dictionary version 20.1. Adverse events are classified as treatment-emergent in Part 2 if they started on or after the date of first dose of study drug in Part 2. A subject with more than one TEAE with the same preferred term is counted once for that term. A subject with more than one TEAE under a system organ class is counted once for that class.
[a] The mean daily dose is calculated over the complete treatment duration in Part 2, using the sum of doses in mg/kg on each day and dividing by the duration of treatment in Part 2.
Source: 1601 Part 2 Cohort B CSR Table 14.3.1.9.1.4.1

### 2.1.8.2 治験の中止に至った有害事象

#### 2.1.8.2.1 二重盲検試験：ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）

パート 1 コホート A の安全性解析対象集団の T+M 期で認められた治験の中止に至った TEAE を表 2-25 に示した。治験薬投与の中止に至った被験者別の一覧を ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）CSR Section 14.3.2.3.1 に示した。また、治験の中止に至った TEAE に関する詳細を ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）CSR Section 14.3.3 に示した。

T+M 期では、全被験者 87 例のうち 10 例（3.8%）に 1 件以上の TEAE が認められた。その内訳は、プラセボ群 1 例（1.1%）、ZX008 0.2mg/kg/日群 4 例（4.5%）、ZX008 0.8mg/kg/日群 5 例（5.7%）であった［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）CSR Table 14.3.1.1.1.1］（てんかんにおける原因不明の突然死により治験中止となった 1 例を除く）。10 例のうち 2 例（プラセボ群及び ZX008 0.8mg/kg/日群の各 1 例）は、本治験のパート 1 早期中止後にパート 2 へ移行したため、当該 TEAE によりパート 1 を中止したが、治験薬の投与は中止なしと報告された。一方、残りの 8 例は、T+M 期に治験及び治験薬の投与を中止した。これらの被験者に発現した中止に至った TEAE の重症度は軽度又は中等度であった。治験の中止に至った TEAE のうち 2 例以上に認められた TEAE は、痙攣発作が 3 例（3.4%）（いずれも ZX008 0.2mg/kg/日群）、傾眠が 3 例（3.4%）（いずれも ZX008 0.8mg/kg/日群）であった。治験の中止に至った TEAE の大部分は、治験責任医師によって治験薬との関連ありと判断された。治験の中止に至った TEAE のうち、発作症状の変化、激越、及び肺障害については治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）CSR Table 14.3.2.3.1］。

T+M 期では 2 例の被験者に治験薬投与の中止に至った有害事事象が認められたが、いずれも治験は中止しなかった。ZX008 0.8mg/kg/日群の 1 例（被験者番号：[redacted]）は、T+M 期に発現した胃炎のため治験薬の投与を中止したと誤って報告された。この被験者は治験を中止したとは記録されなかった。CIOMS によれば、重篤で重症度が高度であった胃炎は治験薬の投与と関連なしと判断されている。胃炎により治験薬の投与は中断されたが、治験薬の投与は再開された。この治験薬投与の中断は治験薬服用記録に反映されており、胃炎が発現していた期間（2 日間）では治験薬が投与されなかったことが示されている［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）CSR Listing

16.2.5.1.1］。その後、パート 1 を完了するまで、被験者は治験薬を服用した。被験者はパート 2 には移行しなかった。治験薬投与は中止したが治験は中止しなかったと報告された別の 1 例（被験者番号：[redacted]）は漸減／移行期に発作の悪化を発現し、パート 2 には移行しなかった。治験責任医師は、パート 1 は完了したので治験を中止したのではなく、治験薬の投与を中止したと記録した。

**表 2-25　治験の中止に至った TEAE（T+M 期）：ZX008-1601 試験パート 1 コホート A（安全性解析対象集団）**

| MedDRA System Organ Class<br>Preferred Term | Placebo<br>(N = 87) | ZX008<br>0.2 mg/kg/day<br>(N = 89) | ZX008<br>0.8 mg/kg/day<br>(N = 87) |
|---|---|---|---|
| Subjects with TEAE leading to study discontinuation | 1 (1.1%) | 4 (4.5%) | 5 (5.7%) |
| 胃腸障害 | | | |
| 嘔吐 | 0 | 1 (1.1%) | 0 |
| 代謝および栄養障害 | | | |
| 食欲減退 | 0 | 1 (1.1%) | 0 |
| 神経系障害 | | | |
| 発作症状の変化 | 1 (1.1%) | 0 | 0 |
| 側反弓 | 0 | 0 | 1 (1.1%) |
| 痙攣発作 | 0 | 3 (3.4%) | 0 |
| 傾眠 | 0 | 0 | 3 (3.4%) |
| 精神障害 | | | |
| 攻撃性 | 0 | 0 | 1 (1.1%) |
| 激越 | 0 | 1 (1.1%) | 0 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | | | |
| 肺障害 | 0 | 0 | 1 (1.1%) |

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; T+M = combined Titration + Maintenance Periods; TEAE = treatment-emergent adverse event
Notes: Adverse events are coded to system organ class and preferred term using the MedDRA Version 20.1.
A subject with >1 TEAE with the same preferred term is counted once for that term. A subject with >1 TEAE under a system organ class is counted once for that class. Percentages are calculated based on the number of subjects in the Safety Population.
An adverse event is classified as treatment-emergent if it started on or after the first dose of study treatment. An adverse event with partial or missing start dates is classified as treatment-emergent, unless the non-missing components of the start date confirm otherwise.
Source: 1601 Part 1 Cohort A CSR Table 14.3.1.3.1.1

### 2.1.8.2.2　二重盲検試験：ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）

パート 1 コホート B の安全性解析対象集団の T+M 期で認められた治験の中止に至った TEAE を ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）CSR Table 14.3.1.3.1.2 に示した。治験薬投与の中止に至った被験者別の一覧を ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）CSR Section 14.3.2.3.2 に示した。また、治験の中止に至った TEAE に関する詳細を ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）CSR Section 14.3.3 に示した。

T+M 期では、治験の中止に至った TEAE が、ZX008 0.2mg/kg/日群の 1 例（9.1%）に認められた。本事象（感情障害）は、治験責任医師により重症度は軽度で、治験薬との因果関係は「関連あり」と判断された。

なお、ZX008 0.2mg/kg/日群で傾眠（重篤、重症度は高度）が認められた 1 例、及び ZX008 0.8mg/kg/日群で体重減少（非重篤、重症度は中等度）が認められた 1 例は、いずれも TEAE のためパート 1 を中止し、パート 2 に早期移行して治験を継続した［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）CSR Listing 16.2.1.1.2］。

#### 2.1.8.2.3 非盲検継続試験：ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）

パート 2 コホート A の非盲検継続安全性解析対象集団で認められた治験薬投与の中止に至った TEAE を表 2-26 に示した。治験薬投与の中止に至った被験者別の一覧を ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR Section 14.3.2.3.3 に示した。また、治験の中止に至った TEAE に関する詳細を ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR Section 14.3.3 に示した。

全被験者 247 例のうち 13 例（5.3%）に 1 件以上の治験薬投与の中止に至った TEAE が認められた。2 例以上に認められた治験薬投与の中止に至った TEAE は、疲労、心エコー像異常［軽微で非病的／生理的逆流（ZX008-1601 試験パート 2 コホート A の CSR Listing 16.2.1.1.3）］、発作症状の変化、及び痙攣発作であった。

ZX008 の平均 1 日用量群別の解析では、治験薬投与の中止に至った TEAE の発現割合は、0.4～0.6mg/kg/日未満及び 0.6mg/kg/日以上と比較して、0～0.2mg/kg/日未満及び 0.2～0.4mg/kg/日未満で高かった。

治験薬投与の中止に至った 2 件（発作症状の変化及び食欲減退）を除くすべての TEAE は、ZX008 との因果関係は「関連あり」として報告され、その大部分は重症度が軽度又は中等度であった［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR Table 14.3.2.3.3］。ZX008 0.4mg/kg/日の投与期間中に、重症度が高度で医学的に重要な重篤な TEAE として食欲減退が 1 例に認められた。治験薬の投与を中止した結果、事象は回復したが、この事象は治験責任医師により治験薬との因果関係は「関連なし」と報告された。更に、2 例の被験者で治験薬投与の中止に至った、重篤な TEAE が認められた（発作症状の変化及び全身性強直性間代性発作、第 2.1.7.1.3 項）。TEAE により治験薬投与を中止した 1 例を除くすべての被験者で回復／消失として報告され、残る 1 例では軽快として報告された。

治験薬投与の中止に至った TEAE は、2 件（歩行障害及び側反弓）を除き、いずれも治験の中止に至った TEAE として報告された。更に、1 例は TEAE により治験を中止したと報告された（治験薬投与の中止については報告されなかった）。この被験者は、2 件の発作症状の変化（いずれも重症度は中等度で、治験薬との因果関係は「関連あり」）を発現し、1 件は治験薬の増量に至った TEAE として記録され、1 件は治験薬投与の中断に至った TEAE として記録された。後者は重篤な TEAE として記録された（第 2.1.7.1.3 項）。

ZX008 の平均 1 日最頻用量別及び発現時用量別の TEAE の概要はそれぞれ ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR Table 14.3.1.3.1.3.2 及び Table 14.3.1.3.1.3.3 に示した。

**表 2-26 治験薬投与の中止に至った TEAE（ZX008 の平均 1 日用量群別）：ZX008-1601 試験パート 2 コホート A（非盲検継続安全性解析対象集団）**

| MedDRA System Organ Class<br>Preferred Term | ZX008 Mean Daily Dose (mg/kg/day) [a] | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | 0 - < 0.2<br>(N = 6)<br>n (%) | ≥ 0.2 - < 0.4<br>(N = 67)<br>n (%) | ≥ 0.4 - < 0.6<br>(N = 113)<br>n (%) | ≥ 0.6<br>(N = 60)<br>n (%) | Overall<br>(N = 247)<br>n (%) |
| Subjects with any TEAE leading to study discontinuation | 1 (16.7%) | 9 (13.4%) | 2 (1.8%) | 1 (1.7%) | 13 (5.3%) |
| 胃腸障害 | 1 (16.7%) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4%) |
| 嘔吐 | 1 (16.7%) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4%) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 0 | 3 (4.5%) | 1 (0.9%) | 0 | 4 (1.6%) |
| 疲労 | 0 | 2 (3.0%) | 1 (0.9%) | 0 | 3 (1.2%) |
| 歩行障害 | 0 | 1 (1.5%) | 0 | 0 | 1 (0.4%) |
| 臨床検査 | 0 | 2 (3.0%) | 1 (0.9%) | 0 | 3 (1.2%) |
| 心エコー像異常 [b] | 0 | 1 (1.5%) | 1 (0.9%) | 0 | 2 (0.8%) |
| 心拍数増加 | 0 | 1 (1.5%) | 0 | 0 | 1 (0.4%) |
| 代謝および栄養障害 | 0 | 1 (1.5%) | 0 | 0 | 1 (0.4%) |
| 食欲減退 | 0 | 1 (1.5%) | 0 | 0 | 1 (0.4%) |
| 神経系障害 | 1 (16.7%) | 4 (6.0%) | 1 (0.9%) | 1 (1.7%) | 7 (2.8%) |
| 発作症状の変化 | 0 | 1 (1.5%) | 0 | 1 (1.7%) | 2 (0.8%) |
| 全身性強直性間代性発作 | 1 (16.7%) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4%) |
| 側反弓 | 0 | 1 (1.5%) | 0 | 0 | 1 (0.4%) |
| 痙攣発作 | 0 | 2 (3.0%) | 0 | 0 | 2 (0.8%) |
| 傾眠 | 0 | 0 | 1 (0.9%) | 0 | 1 (0.4%) |

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; ECHO = echocardiogram; OLE = Open-Label Extension; TEAE = treatment-emergent adverse event
Note: Adverse events are coded to system organ class and preferred term using the MedDRA dictionary version 20.1.
Adverse events are classified as treatment-emergent in Part 2 if they started on or after the date of first dose of study drug in Part 2. A subject with more than one TEAE with the same preferred term is counted once for that term. A subject with more than one TEAE under a system organ class is counted once for that class.
Note: Subject [redacted] did not submit daily dosing diaries during Part 2. The subject is included in the overall, but not in the mean daily dose columns.
[a] The mean daily dose is calculated over the complete treatment duration in Part 2, using the sum of doses in mg/kg on each day and dividing by the duration of treatment in Part 2.
[b] Nonpathological finding on ECHO.
Source: 1601 Part 2 Cohort A CSR Table 14.3.1.3.1.3.4

### 2.1.8.2.4 非盲検継続試験：ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）

パート 2 コホート B の非盲検継続安全性解析対象集団で認められた治験の中止に至った TEAE を ZX008 の平均 1 日用量群別に表 2-27 に示した。パート 2 コホート B（非盲検継続安全性解析対象集団）で治験薬投与の中止に至った被験者別の一覧を ZX008 の平均 1 日用量群別に ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）CSR Table 14.3.2.3.4 に示した。また、治験の中止に至った TEAE に関する詳細を ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）CSR Section 14.3.3 に示した。

全被験者 32 例のうち、平均 1 日用量が 0～0.2mg/kg/日未満の被験者 2 例に治験の中止に至った TEAE が認められた［心エコー像異常：軽微で非病的／生理的逆流（ZX008-1601 試験パート 2 コ

ホート A の CSR Listing 16.2.7.1.4）及び傾眠］。これらの治験の中止に至った TEAE はいずれも治験薬との因果関係は「関連があるかもしれない」（possibly related）と判断された。心エコー像異常は治験責任医師により重症度は軽度と判断され、データカットオフ時点では未回復であった。傾眠は治験責任医師により重症度は中等度と判断され、データカットオフ時点で回復した。

治験薬投与及び治験を中止した上記の 2 例以外に、ZX008 の平均 1 日用量が 0.2～0.4mg/kg/日未満の 1 例に治験薬投与の中止に至った TEAE として群発発作が認められた［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）CSR Table 14.3.1.3.1.4.4］。

治験の中止に至った TEAE の概要は、ZX008 の平均 1 日最頻用量別及び発現時用量別にそれぞれ ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）CSR Table 14.3.1.3.1.4.2 及び Table 14.3.1.3.1.4.3 に示した。また、治験薬投与の中止に至った TEAE の概要は、ZX008 の平均 1 日最頻用量別及び発現時用量別にそれぞれ ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）CSR 14.3.1.3.1.4.5 及び Table 14.3.1.3.1.4.6 に示した。

**表 2-27　治験の中止に至った TEAE（ZX008 の平均 1 日用量群別）：ZX008-1601 試験パート 2 コホート B（非盲検継続安全性解析対象集団）**

| | ZX008 Mean Daily Dose (mg/kg/day) [a] | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| MedDRA System Organ Class<br>Preferred Term | 0 - < 0.2<br>(N=3)<br>n (%) | ≥ 0.2 - < 0.4<br>(N=14)<br>n (%) | ≥ 0.4 - < 0.6<br>(N=13)<br>n (%) | ≥ 0.6<br>(N=2)<br>n (%) | Overall<br>(N=32)<br>n (%) |
| Subjects with any TEAE Leading to Study Discontinuation | 2 (66.7%) | 0 | 0 | 0 | 2 (6.3%) |
| 臨床検査 | 1 (33.3%) | 0 | 0 | 0 | 1 (3.1%) |
| 心エコー像異常 | 1 (33.3%) | 0 | 0 | 0 | 1 (3.1%) |
| 神経系障害 | 1 (33.3%) | 0 | 0 | 0 | 1 (3.1%) |
| 傾眠 | 1 (33.3%) | 0 | 0 | 0 | 1 (3.1%) |

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; OLE = Open-Label Extension; TEAE = treatment-emergent adverse event
Note: Adverse events are coded to system organ class and preferred term using the MedDRA dictionary version 20.1.
Adverse events are classified as treatment-emergent in Part 2 if they started on or after the date of first dose of study drug in Part 2. A subject with more than one TEAE with the same preferred term is counted once for that term. A subject with more than one TEAE under a system organ class is counted once for that class.
[a] The mean daily dose is calculated over the complete treatment duration in Part 2, using the sum of doses in mg/kg on each day and dividing by the duration of treatment in Part 2.
Source: 1601 Part 2 Cohort B CSR Table 14.3.1.3.1.4.1

### 2.1.9　特定の有害事象の解析

ZX008 の臨床開発プログラムで報告された有害事象の多くは、抗てんかん薬全般、特にこの患者集団でよくみられるものである。二重盲検試験（ZX008-1601 試験のパート 1）で報告された有害事象のレビューでは、ZX008 の高用量を投与することにより、食欲減退、体重減少、疲労、及び傾眠の発現割合が高くなる可能性が示唆されている。これらの有害事象について、以下に詳細に検討する。

食欲減退及び体重減少

体重減少は ZX008（fenfluramine）の既知の作用である。ZX008-1601 試験のパート 1 で報告された体重減少及び食欲減退は、コホート A 及びコホート B で多く報告された TEAE であった（表 2-28 及び表 2-29）。T+M 期で認められた体重減少及び食欲減退は、第 2.1.5.1 項（コホート A）及び第 2.1.5.2 項（コホート B）に要約した。食欲減退及び体重減少はパート 2（表 2-30 及び表 2-31）でもよくみられた TEAE であり、第 2.1.5.3 項（コホート A）及び第 2.1.5.4 項（コホート B）に要約した。パート 1 ではコホート A 及びコホート B のいずれについても、T+M 期ではプラセボ群と比較して、ZX008 投与群に割り付けられた被験者の方が食欲減退及び体重減少の発現割合が高かったが、fenfluramine の食欲抑制作用を考慮すると予測できない結果ではない。特筆すべきことは、食欲減退を報告した被験者は必ずしも体重減少が認められたというわけではなかった。LGS 患者は、他の抗てんかん薬の使用（すなわち、トピラマート）、ケトン食療法等、食欲減退にも関連する多くの交絡因子を有している可能性がある。更に、重度の障害のある患者は、それぞれの患者で固有の食欲障害を有することが知られている。この関連性は、報告方法によって更に影響を受ける。治験責任医師は、多くの場合、被験者の内的な状態の報告は介護者に依存している。最後に、食欲不振は介護者による特別な食事や食事のスケジュールによって克服される可能性もある。

治験実施計画書では体重減少について TEAE として報告すべき基準値は規定しなかったが、二重盲検試験及び非盲検継続試験期間中にバイタルサインの症例報告書に記録された体重により、7%以上の体重減少の有無について評価した（第 4.2.1 項）。

**表 2-28　二重盲検期に発現した体重減少及び食欲減退：ZX008-1601 試験パート 1 コホート A（安全性解析対象集団）**

| MedDRA Preferred Term | Placebo (N = 87) n (%) | ZX008 0.2 mg (N = 89) n (%) | ZX008 0.8 mg (N = 87) n (%) | All Subjects (N = 263) n (%) |
|---|---|---|---|---|
| 食欲減退 | 13 (14.9%) | 18 (20.2%) | 32 (36.8%) | 63 (24.0%) |
| 体重減少 | 2 (2.3%) | 3 (3.4%) | 7 (8.0%) | 12 (4.6%) |

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities
Source: 1601 Part 1 Cohort A CSR Table 14.3.1.2.1.1

**表 2-29　二重盲検期に発現した体重減少及び食欲減退：ZX008-1601 試験パート 1 コホート B（安全性解析対象集団）**

| MedDRA Preferred Term | Placebo (N = 11) n (%) | ZX008 0.2 mg (N = 11) n (%) | ZX008 0.8 mg (N = 11) n (%) | All Subjects (N = 33) n (%) |
|---|---|---|---|---|
| 食欲減退 | 2 (18.2%) | 3 (27.3%) | 3 (27.3%) | 8 (24.2%) |
| 体重減少 | 1 (9.1%) | 2 (18.2%) | 4 (36.4%) | 7 (21.2%) |

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities
Source: 1601 Part 1 Cohort B CSR Table 14.3.1.2.1.2

**表 2-30　非盲検継続投与期に発現した体重減少及び食欲減退（ZX008 の平均 1 日用量群別）：ZX008-1601 試験パート 2 コホート A（非盲検継続安全性解析対象集団）**

| | ZX008 Mean Daily Dose (mg/kg/day) [a] | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| MedDRA Preferred Term | 0 to < 0.2 (N = 6) n (%) | 0.2 to < 0.4 (N = 67) n (%) | 0.4 to < 0.6 (N = 113) n (%) | ≥ 0.6 (N = 60) n (%) | All Subjects (N = 247) n (%) |
| 食欲減退 | 0 | 10 (14.9%) | 18 (15.9%) | 12 (20.0%) | 40 (16.2%) |
| 体重減少 | 0 | 2 (3.0%) | 7 (6.2%) | 3 (5.0%) | 12 (4.9%) |

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; OLE = Open-Label Extension
[a] The mean daily dose is calculated over the complete treatment duration in Part 2, using the sum of doses in mg/kg on each day and dividing by the duration of treatment in Part 2.
Source: 1601 Part 2 Cohort A CSR Table 14.3.1.2.1.3.1.1

**表 2-31　非盲検継続投与期に発現した体重減少及び食欲減退（ZX008 の平均 1 日用量群別）：ZX008-1601 試験パート 2 コホート B（非盲検継続安全性解析対象集団）**

| | ZX008 Mean Daily Dose (mg/kg/day) [a] | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| MedDRA Preferred Term | 0 - < 0.2 (N = 3) n (%) | ≥ 0.2 - < 0.4 (N = 14) n (%) | ≥ 0.4 - < 0.6 (N = 13) n (%) | ≥ 0.6 (N = 2) n (%) | All Subjects (N = 32) n (%) |
| 食欲減退 | 0 | 1 (7.1%) | 1 (7.7%) | 1 (50.0%) | 3 (9.4%) |
| 体重減少 | 1 (33.3%) | 2 (14.3%) | 1 (7.7%) | 0 | 4 (12.5%) |

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; OLE = Open-Label Extension
[a] The mean daily dose is calculated over the complete treatment duration in Part 2, using the sum of doses in mg/kg on each day and dividing by the duration of treatment in Part 2.
Source: 1601 Part 2 Cohort B CSR Table 14.3.1.2.1.3.2.1

嗜眠、傾眠、及び疲労

嗜眠、傾眠、及び疲労の発現被験者数をまとめるとパート 1 コホート A ではプラセボ群と比較して ZX008 群で発現割合が高かった［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）CSR Table 14.3.1.7.1.1］。これらの TEAE はパート 2 コホート A の非盲検継続安全性解析対象集団でも多く認められた［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR Table 14.3.1.2.1.3.1.4］。嗜眠、傾眠、及び疲労による治験の中止は少なく、多くの被験者で治験薬の投与継続中にこれらの TEAE は軽快又は回復した［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）CSR Table 14.3.1.3.1.1］。ZX008-1601 試験パート 1 コホート B では、それぞれプラセボ群と比較して ZX008 群で傾眠の発現割合がより高かった［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）CSR Table 14.3.1.2.1.2］。傾眠は ZX008-1601 試験パート 2 コホート B でも多く認められた［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）CSR Table 14.3.1.2.1.3.2.1］。これらの事象の大部分は治験の中止に至ることはなく回復した。ZX008-1601 試験パート 1 及びパート 2 のコホート B では、嗜眠及び疲労はいずれの投与群でも認められなかった［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）CSR Table 14.3.1.2.1.2、（パート 2 コホート B）CSR Table 14.3.1.2.1.3.2.1］。全体として、他の抗てんかん薬と同様に、嗜眠、傾眠、及び疲労は fenfluramine に関連する既知の有害事象であるため、予測できない結果ではない。

痙攣発作のコントロールのための入院

パート 1 コホート A では、ZX008 群及びプラセボ群のいずれも SOC「神経系障害」の重篤な TEAE が多く認められた。これらの重篤な TEAE は、主に発作を抑制するための入院又は発作症状の変化、痙攣発作、並びにてんかん重積状態であった［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）CSR Table 14.3.1.4.1.1］。これらの重篤な TEAE は、非盲検継続投与期間中でも多く認められた［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR Table 14.3.1.4.1.3.1］。同様に、ZX008-1601 試験パート 1 コホート B でも、ZX008 群及びプラセボ群のいずれも SOC「神経系障害」の重篤な TEAE が多く認められた。プラセボ群では 1 例が群発発作のため入院した［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）CSR Table 14.3.1.4.1.2］。また、非盲検継続投与期間中では 2 例に重篤な TEAE として群発発作が報告された［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）CSR Table 14.3.1.4.1.4.1］。この患者集団では発作の発現、及び時間経過に伴う新たな発作型の発現は稀なことではない。大部分の被験者が ZX008 の投与を継続しており、治験責任医師及び介護者は、ZX008 の投与を継続した場合のベネフィットはリスクを上回ると判断していた。

## 2.2 有害事象の詳細情報

パート 1 コホート A、パート 1 コホート B、パート 2 コホート A、及びパート 2 コホート B で発現した死亡及びその他の重篤な TEAE の詳細を、それぞれ Module 2.7.6.1.1、Module 2.7.6.1.2、Module 2.7.6.2.1、及び Module 2.7.6.2.2 に示した。

死亡、その他の重篤な TEAE、治験若しくは治験薬投与の中止に至った TEAE、注目すべき TEAE（血中プロラクチン増加、低血糖等）、又は注目すべき心エコー検査結果の異常が認められたすべての被験者の詳細を、ZX008-1601 試験のパート 1 コホート A、パート 1 コホート B、パート 2 コホート A、及びパート 2 コホート B の CSR Section 14.3.3 に示した。

# 3. 臨床検査値の評価

安全性に関連する臨床検査値は、パート 1 及びパート 2 で計画された Visit に、バリデートされた標準的な測定方法により分析した。評価対象とする臨床検査は、治験責任医師の判断に委ねられた。ただし、数名の治験責任医師は必ずしも必要とされていない Month 6 に臨床検査を実施した。中央測定検査項目の基準範囲は、[redacted] のマニュアル（第 8.1 項）に示した。

## 3.1 血液学的検査

### 3.1.1 二重盲検試験：ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）

パート 1 コホート A（安全性解析対象集団）の血液学的検査値及びベースラインからの変動の概要を ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）CSR Table 14.3.4.1.1.1 に、血液学的検査値のベースラインからの変化についてシフト表を ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）CSR Table 14.3.4.1.2.1 に示した。血液学的検査値では、臨床的に問題となる傾向及び顕著な変動は、経時的にも投与群間でも認められなかった。T+M 期では、5 例に臨床的に重要な血液学的検査値の異常が認められ、TEAE として報告された［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）CSR Listing 16.2.7.1.1］。これらの TEAE については、ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）CSR Section 12.3.4.1 で考察した。

血小板数のベースラインからの変動（平均値及び中央値）について、プラセボ群と比較してZX008 群でわずかな減少が認められたが、平均値及び中央値とも基準値の範囲内であった［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）CSR Tables 14.3.4.1.1.1］。Dravet 症候群患者を対象とした ZX008 の臨床試験で認められているように、血小板数の減少と関連性が認められているバルプロ酸（デパケン®の国内添付文書 2021）を併用した被験者で血小板数が減少した可能性がある。バルプロ酸を併用した被験者（ベースラインの血小板数は正常）130 例のうち、Visit 8 で血小板数がベースラインから 25%以上減少した被験者は、ZX008 0.8mg/kg/日群で 5/40 例（12.5%）、ZX008 0.2mg/kg/日群で 3/46 例（6.5%）、プラセボ群で 3/44（6.8%）であった。また、Visit 12 ではバルプロ酸を併用した被験者（ベースラインの血小板数は正常）136 例のうち、血小板数がベースラインから 25%以上減少した被験者は、ZX008 0.8mg/kg/日群で 5/42 例（11.9%）、ZX008 0.2mg/kg/日群で 6/51 例（11.8%）、プラセボ群で 2/43（4.7%）であった。バルプロ酸を併用しなかった被験者（ベースラインの血小板数は正常）では、上記のようなわずかな違いは認められなかった。更に、T+M 期で ZX008 0.2mg/kg/日群及び 0.8mg/kg/日群の各 1 例に血小板数減少が TEAE として報告されたが、いずれの被験者もバルプロ酸を併用しており、プラセボ群では血小板数減少は報告されなかった。ZX008 0.2mg/kg/日群の 1 例で報告された血小板数減少の重症度は軽度であり、措置が行われることなく回復した。ZX008 0.8mg/kg/日群の 1 例で報告された血小板数減少の重症度は中等度であり、バルプロ酸の減量後に回復した。いずれも治験責任医師により、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）CSR Table 14.3.4.6.3.1、Section 12.3.3.1］。

### 3.1.2 二重盲検試験：ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）

パート 1 コホート B（安全性解析対象集団）の血液学的検査値及びベースラインからの変動の概要を ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）CSR Table 14.3.4.1.1.2 に、血液学的検査値のベースラインからの変化についてシフト表を ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）CSR Table 14.3.4.1.2.2 に示した。血液学的検査値では、臨床的に問題となる傾向及び変動は、経時的にも投与群間でも認められなかった。また、T+M 期に、臨床的に重要な血液学的検査値の異常は認められなかった［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）CSR Listing 16.2.7.1.2］。血液学的検査値が基準値範囲外となった被験者が Visit 12 で 2 例認められた（いずれも ZX008 0.8mg/kg/日群）。1 例は白血球数が顕著に低下し、別の 1 例はリンパ球／白血球比が顕著に高かった。治験責任医師は、いずれも臨床的に重要ではないと判断し、TEAE として報告しなかった［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）CSR Listing 16.2.7.1.2、Listing 16.2.8.1.2.2］。

T+M 期で、血小板数減少又は血小板減少症が TEAE として報告された被験者はいなかった［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）CSR Listing 16.2.7.1.2］。

血小板数のベースラインからの変動（平均値及び中央値）について、プラセボ群と比較してZX008 群でわずかな減少が認められたが、平均値及び中央値とも基準値の範囲内であった［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）CSR Table 14.3.4.1.1.2］。パート 1 コホート A と同様に、T+M 期に血小板数がベースラインから 25%以上減少した被験者は、プラセボ群と比較してZX008 群で多かった。バルプロ酸を併用した被験者（ベースラインの血小板数は正常）25 例のうち、Visit 8 で血小板数がベースラインから 25%以上減少した被験者は、ZX008 0.8mg/kg/日群で 1/8 例（12.5%）、ZX008 0.2mg/kg/日群で 2/9 例（22.2%）であったが、プラセボ群で認められなかった。また、Visit 12 では、バルプロ酸を併用した被験者（ベースラインの血小板数は正常）29 例のうち、血小板数がベースラインから 25%以上減少した被験者は、ZX008 0.8mg/kg/日群で 2/9 例

（22.2%）、ZX008 0.2mg/kg/日群で 1/11 例（9.1%）であったが、プラセボ群で認められなかった。一方、バルプロ酸を併用しなかった被験者（ベースラインの血小板数は正常）4 例では、Visit 8 又は Visit 12 で血小板数がベースラインから 25%以上減少した被験者は認められなかった［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）CSR Table 14.3.4.6.3.2、Section 12.4.2.1.1］。

### 3.1.3 非盲検継続試験：ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）

パート 2 コホート A（非盲検継続安全性解析対象集団）の血液学的検査値及びベースライン（パート 1）からの変動の概要を ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR Table 14.3.4.1.1.3 に、血液学的検査値のベースライン（パート 1）からの変化についてシフト表を ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR Table 14.3.4.1.2.3 に示した。血液学的検査値では、臨床的に問題となる傾向及び平均値の変動は認められなかった。8 例に臨床的に重要な血液学的検査値の異常が認められ、TEAE として報告された。これらの TEAE については、ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR Section 12.4.3.1 で考察した。

血小板数減少が認められた 2 例は、いずれもバルプロ酸を併用していた［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR Table 14.3.1.2.1.3.1.1、Listing 16.2.4.4.2.3］。

### 3.1.4 非盲検継続試験：ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）

パート 2 コホート B（非盲検継続安全性解析対象集団）の血液学的検査値及びベースライン（パート 1）からの変動の概要を ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）CSR Table 14.3.4.1.1.4 に、血液学的検査値のベースライン（パート 1）からの変化についてシフト表を ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）CSR Table 14.3.4.1.2.4 に示した。血液学的検査値では、臨床的に問題となる傾向及び平均値の顕著な変動は認められなかった。臨床的に重要な血液学的検査の異常も認められず、関連する TEAE は報告されなかった［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）CSR Listing 16.2.7.1.4、Listing 16.2.8.1.2.4］。

## 3.2 生化学検査

コホート A の小児被験者（18 歳未満）の免疫グロブリン（Ig）A、IgG、及び IgM の臨床検査値について中央検査機関（[redacted] 社）が使用した基準範囲が誤っており、ZX008-1601 試験（コホート A パート 1）CSR 及び ZX008-1601 試験（コホート A パート 2）中間報告書の記載は誤っていることが判明した。Ig 測定法がバリデートされた時点では小児に特異的な基準範囲は確立されておらず、小児被験者の測定値に対して成人の基準範囲が誤って適用された。ZX008-1601 試験（コホート A パート 1）Erratum Table 1 及び ZX008-1601 試験（コホート A パート 2）Erratum Table 1 には、誤って適用された基準範囲と修正された基準範囲を示した。成人の基準範囲が小児被験者の測定値に誤って適用された結果、一部の測定値の判定（基準範囲以上／以下）が誤って報告された。修正された基準範囲を適用した場合に影響を受ける Ig 測定結果を有する小児被験者及び Ig 検体の総数を ZX008-1601 試験（コホート A パート 1）Erratum Table 2 及び ZX008-1601 試験（コホート A パート 2）Erratum Table 2 に示した。しかし、重大な高値や低値が見逃された被験者はいなかったため、安全性に関する適切な注意喚起における影響はなかった。したがって被験者の安全性に影響を及ぼすことはなかった。修正された Ig 基準範囲の適用により影響を受けた IgG、IgA、及び IgM 測定結果を有する小児被験者及び Ig 検体のリストは、それぞれ ZX008-1601 試験（コホー

ト A パート 1）Erratum Table 3、Table 4、及び Table 5、並びに ZX008-1601 試験（コホート A パート 2）Erratum Table 3、Table 4、及び Table 5 に示した。

コホート B では小児被験者に対する適切な Ig 基準範囲が適用されており影響はない。

### 3.2.1 二重盲検試験：ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）

パート 1 コホート A（安全性解析対象集団）の二重盲検期での生化学検査値及びベースラインからの変動の概要を ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）CSR Table 14.3.4.2.1.1 に、生化学検査値のベースラインからの変化についてシフト表を ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）CSR Table 14.3.4.2.2.1 に示した。T+M 期では、6 例に臨床的に重要な生化学検査値の異常が認められ、TEAE として報告された。これらの TEAE については、ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）CSR Section 12.3.4.2 で考察した。プラセボ群の 1 例に注目すべき有害事象の基準に該当する低血糖が認められた（第 2.1.8.1.1 項）。

合計 18 例の被験者では、Visit 8 又は Visit 12 でクレアチンキナーゼ及び／又は肝機能検査（γ-グルタミルトランスフェラーゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アルカリホスファターゼを含む）値が、臨床検査値の基準（[redacted] のマニュアル：第 8.1 項）より顕著に高値であった。18 例のうち、ZX008 0.8mg/kg/日群の 1 例では、Visit 8 で 2 つの肝酵素（γ-グルタミルトランスフェラーゼ及びアラニンアミノトランスフェラーゼ）で顕著な高値が認められたが、これらの臨床検査結果に対して TEAE は報告されなかった［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）CSR Listing 16.2.7.1.1］。残りの 17 例は Visit 8 又は Visit 12 に臨床検査の 1 項目（γ-グルタミルトランスフェラーゼ）のみ高値であり、その内訳はプラセボ群 9 例、ZX008 0.2mg/kg/日群 3 例、ZX008 0.8mg/kg/日群 5 例であった。これらの被験者は既にスクリーニング又はベースライン時点（Visit 3）で基準範囲を超えており、プラセボ群の 1 例以外の被験者では、試験期間中は検査値が一定であり、顕著に悪化することはなかった［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）CSR Listing 16.2.8.2.1.1］。プラセボ群の 1 例以外の被験者では、γ-グルタミルトランスフェラーゼの結果に関連する TEAE は報告されなかった［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）CSR Listing 16.2.7.1.1］。全体として、これらの結果は ZX008 に関連した系統的な作用を示唆するものではない。

### 3.2.2 二重盲検試験：ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）

パート 1 コホート B（安全性解析対象集団）の二重盲検期での生化学検査値及びベースラインからの変動の概要を ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）CSR Table 14.3.4.2.1.2 に、生化学検査値のベースラインからの変化についてシフト表を ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）CSR Table 14.3.4.2.2.2 に示した。T+M 期では、生化学検査に関連する TEAE は報告されなかった。TEAE ではないが、Visit 8 又は Visit 12 で γ-グルタミルトランスフェラーゼ高値が 4 例（プラセボ群で 1 例、ZX008 0.2mg/kg/日群で 1 例、ZX008 0.8mg/kg/日群で 2 例）に認められた［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）CSR Listing 16.2.8.2.2.2］。これらの被験者は既にスクリーニング又はベースライン時点（Visit 3）で γ-グルタミルトランスフェラーゼ値が基準範囲より高く、大部分の被験者で試験期間中は検査値が一定であり顕著に悪化することはなかった［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）CSR Listing 16.2.8.2.1.2］。これらの結果は、肝酵素の上昇に関連することが知られている抗てんかん薬の併用によるものと説明できる［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）CSR Listing 16.2.4.4.2.2］。クレアチンキナーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、

及びアルカリホスファターゼが顕著な高値を示した被験者は認められなかった［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）CSR Listing 16.2.8.2.2.2］。したがって、ZX008 に関連した系統的な影響を示唆するものではない。

### 3.2.3 非盲検継続試験：ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）

パート 2 コホート A（非盲検継続安全性解析対象集団）の生化学検査値及びベースライン（パート 1）からの変動の概要を ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR Table 14.3.4.2.1.3 に、生化学検査値のベースライン（パート 1）からの変化についてシフト表を ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR Table 14.3.4.2.2.3 に示した。8 例に臨床的に重要な生化学検査値の異常が認められ、TEAE として報告された。これらの TEAE については、ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR Section 12.4.3.2 で考察した。ZX008 の平均 1 日用量が 0.4～0.6mg/kg/日未満の被験者 1 例に、注目すべき有害事象の基準に該当する低血糖が認められた（第 2.1.8.1.3 項）。

合計 20 例の被験者で、パート 2 の期間中に、クレアチンキナーゼ及び／又は肝機能検査（γ-グルタミルトランスフェラーゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アルカリホスファターゼを含む）値が、臨床検査値の基準（[redacted] のマニュアル：第 8.1 項）より高値となった。20 例の被験者のうち 3 例で 2 つの肝酵素で顕著な高値が認められた。1 例の被験者では、非盲検継続投与期 Month 3 の Visit で顕著なアラニンアミノトランスフェラーゼ及びγ-グルタミルトランスフェラーゼの上昇が認められ、その後の予定外来院時でもγ-グルタミルトランスフェラーゼの上昇が認められ、肝機能検査異常が TEAE として報告された［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR Listing 16.2.7.1.3］。本事象は、併用していたフェノバルビタールの減量後に消失した。その後の来院時のアラニンアミノトランスフェラーゼ及びγ-グルタミルトランスフェラーゼは正常であった。別の 1 例の被験者では、非盲検継続投与期 Month 12 の Visit でアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ及びクレアチンキナーゼの顕著に高い上昇が報告された（スクリーニング時の値は正常であった）。アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、筋炎、及び血中乳酸脱水素酵素増加が TEAE として報告された（パート 2 の Day 55）。アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加は同日に消失し、残りの事象は 5 日後に消失した。別の 1 例の被験者では、非盲検継続投与期 Month 6 の予定外来院時にアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ及びクレアチンキナーゼの顕著な上昇が報告されたが、TEAE として報告されなかった。残りの 17 例の被験者では、1 つのパラメータにおいてのみ顕著な上昇が認められた。そのうち 1 例の被験者では非盲検継続投与期 Month 9 の Visit でアラニンアミノトランスフェラーゼの顕著な上昇（それ以前のアラニンアミノトランスフェラーゼ値は正常）が報告され、肝機能検査値上昇が TEAE として報告された。この事象は、2 回の追加検査が実施された後に消失したことが報告された［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR Listing 16.2.7.1.3］。残りの 16 例は、パート 2 で少なくとも 1 回は顕著なγ-グルタミルトランスフェラーゼの高値が認められた。16 例のうち 11 例はパート 1 の Visit 8 又は Visit 12 で顕著なγ-グルタミルトランスフェラーゼの上昇が認められ、パート 2 でもγ-グルタミルトランスフェラーゼの高値が継続し、少なくとも 1 回は顕著な高値を示した［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR Listing 16.2.8.2.1.3］。上記の被験者 1 例以外の被験者では、γ-グルタミルトランスフェラーゼの顕著な高値と関連する TEAE は報告されなかった［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR Listing 16.2.7.1.3］。

### 3.2.4 非盲検継続試験：ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）

パート 2 コホート B（非盲検継続安全性解析対象集団）の生化学検査値及びベースライン（パート 1）からの変動の概要を ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）CSR Table 14.3.4.2.1.4 に、生化学検査値のベースライン（パート 1）からの変化についてシフト表を ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）CSR Table 14.3.4.2.2.4 に示した。パート 1 の Visit 8 又は Visit 12 で γ-グルタミルトランスフェラーゼ高値が認められた 4 例は非盲検継続投与期 Month 3、9、又は 15 でも γ-グルタミルトランスフェラーゼ高値が継続していた［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）CSR Listing 16.2.8.2.2.4］。これら 4 例のうち 1 例では TEAE（γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加）として報告された［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）CSR Listing 16.2.7.1.4］。この被験者は、高アンモニア血症（2 回）も TEAE として報告されており、パート 2 で TEAE が報告された唯一の被験者であった。これらの TEAE については、ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）CSR Section 12.4.3.2 で考察した。クレアチンキナーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、及びアルカリホスファターゼが顕著に上昇した被験者は認められなかった［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）CSR Listing 16.2.8.2.2.4］。

## 3.3 尿検査

### 3.3.1 二重盲検試験：ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）

パート 1 コホート A（安全性解析対象集団）の二重盲検期での定量的及びカテゴリー化した尿検査結果の概要をそれぞれ ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）CSR Table 14.3.4.3.1.1 及び Table 14.3.4.3.2.1 に示した。3 例に臨床的に重要な変動と判断される異常が認められ、TEAE として報告された。これらの TEAE については、ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）CSR Section 12.3.4.3 で考察した。

### 3.3.2 二重盲検試験：ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）

パート 1 コホート B（安全性解析対象集団）の二重盲検期での定量的及びカテゴリー化した尿検査結果の概要をそれぞれ ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）CSR Table 14.3.4.3.1.2 及び Table 14.3.4.3.2.2 に示した。T+M 期に、臨床的に重要な異常がみられた被験者は認められなかった。また、基準値範囲外の尿検査値も報告されなかった［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）CSR Listing 16.2.8.4.2.2］。

### 3.3.3 非盲検継続試験：ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）

パート 2 コホート A（非盲検継続安全性解析対象集団）の非盲検継続投与期での定量的及びカテゴリー化した尿検査結果の概要をそれぞれ ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR Table 14.3.4.3.1.3 及び Table 14.3.4.3.2.3 に示した。6 例に臨床的に重要な変動と判断される異常が認められ、TEAE として報告された。これらの TEAE については、ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR Section 12.4.3.3 で考察した。

### 3.3.4 非盲検継続試験：ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）

パート 2 コホート B（非盲検継続安全性解析対象集団）の非盲検継続投与期での定量的及びカテゴリー化した尿検査結果の概要をそれぞれ ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）CSR Table 14.3.4.3.1.4 及び Table 14.3.4.3.2.4 に示した。臨床的に重要な異常がみられた被験者は認められず、尿検査に関連する TEAE も認められなかった［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）CSR Listing 16.2.7.1.4、Listing 16.2.8.4.2.4］。

## 3.4 成長検査、早発思春期検査、甲状腺機能検査

ZX008-1601 試験期間中に、成長検査、早発思春期検査、及び甲状腺機能検査が定期的に行われ、それらには成長ホルモン、インスリン様成長因子-1、プロラクチン、黄体形成ホルモン、卵胞刺激ホルモン、テストステロン、エストラジオール、トリヨードサイロニン、チロキシン及び甲状腺刺激ホルモンが含まれた［ZX008-1601 試験の（パート 1 コホート A）CSR Section 9.5.3.2、（パート 1 コホート B）CSR Section 9.5.5.2、（パート 2 コホート A）CSR Section 9.5.5.2、（パート 2 コホート B）CSR Section 9.5.5.2］。プロラクチンの増加は、以前から fenfluramine 投与に関連することが知られており（Delgado 1991、Van de Kar 1985）、てんかん発作に伴うことも報告されている（Chen 2005）。したがって、パート 1 の T+M 期でプロラクチン値がベースラインから 25%以上増加した被験者数を評価し、プロラクチン濃度上昇に先行して（採血前 48 時間以内）に発作を発現していた被験者数についても評価した。パート 1 及びパート 2 では、基準値上限の 2 倍以上のプロラクチン増加を注目すべき有害事象として事前に規定した（第 2.1.8.1 項）。注目すべき TEAE の基準値に該当したプロラクチン高値及び高プロラクチン血症が認められた被験者に関する詳細は、ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）CSR Section 14.3.3、（パート 1 コホート B）CSR Section 14.3.3、（パート 2 コホート A）CSR Section 14.3.3、及び（パート 2 コホート B）CSR Section 14.3.3 に示した。

### 3.4.1 二重盲検試験：ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）

パート 1 コホート A（安全性解析対象集団）の二重盲検期での成長検査及び早発思春期検査結果の概要を ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）CSR Table 14.3.4.4.1.1 に示した。また、成長検査及び早発思春期検査結果のベースラインからの変化についてシフト表を ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）CSR Table 14.3.4.4.2.1 に示した。T+M 期では、合計 13 例の被験者に成長検査、早発思春期検査、及び甲状腺機能検査で臨床的に重要な変化と判断される異常が認められ、TEAE として報告された。血中プロラクチン増加又は高プロラクチン血症が 7 例（プラセボ群 1 例、ZX008 0.8mg/kg/日群 6 例）、血中卵胞刺激ホルモン減少が 1 例（ZX008 0.8mg/kg/日群）、血中テストステロン減少が 1 例（ZX008 0.8mg/kg/日群）、血中甲状腺刺激ホルモン増加が 4 例（プラセボ群 3 例、ZX008 0.2mg/kg/日群 1 例）に認められた［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）CSR Listing 16.2.7.1.1］。これらの TEAE の詳細は、ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）CSR Section 12.3.4.5 に示した。

ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）CSR Section 12.3.3.2 に記載されているように、プロラクチン値がベースラインから 25%以上増加した被験者は ZX008 群でより多く、発作がプロラクチン増加に先行して発現していた。前述したように、全体で 7 例（プラセボ群の 1 例及び ZX008 0.8mg/kg/日群の 6 例）にプロラクチン値の増加と関連する TEAE が報告され、そのうち ZX008 0.8mg/kg/日群の 3 例で認められた血中プロラクチン濃度は、注目すべき TEAE の基準に該当した

（第 2.1.8.1.1 項）。これらの TEAE に先行して（プロラクチン増加前 2 日以内に）、基礎疾患に基づく可能性が高い発作が発現していた。これらの TEAE については、ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）CSR Section 12.3.3.2 に詳細を示した。

### 3.4.2 二重盲検試験：ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）

パート 1 コホート B（安全性解析対象集団）の二重盲検期での早発思春期検査及び甲状腺機能検査結果の概要を ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）CSR Table 14.3.4.4.1.2 に示した。また、成長検査及び早発思春期検査結果のベースラインからの変化についてシフト表を ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）CSR Table 14.3.4.4.2.2 に示した。

T+M 期では、合計 2 例の被験者に成長検査、早発思春期検査、及び甲状腺機能検査で臨床的に重要な変化と判断される異常が認められ、TEAE として報告された。報告された TEAE はいずれもプロラクチン値の増加と関連する TEAE（血中プロラクチン増加及び高プロラクチン血症）であった［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）CSR Listing 16.2.7.1.2］。

ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）CSR Section 12.4.2.2 に記載されているように、コホート A と同様に、プロラクチン値がベースラインから 25%以上増加した被験者の大多数は ZX008 群の被験者であり、発作がプロラクチン増加に先行して発現していた。TEAE が報告された 2 例（各 ZX008 群で 1 例）のうちの 1 例（ZX008 0.2mg/kg/日群）で認められた血中プロラクチン濃度は、注目すべき TEAE の基準に該当した（第 2.1.8.1.2 項）。これらの TEAE については、ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）CSR Section 12.4.2.2 に詳細を示した。

### 3.4.3 非盲検継続試験：ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）

パート 2 コホート A（非盲検継続安全性解析対象集団）の非盲検継続投与期での成長検査及び早発思春期検査結果の概要を ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR Table 14.3.4.4.1.3 に示した。また、パート 2 の各 Visit での成長検査及び早発思春期検査結果のベースライン（パート 1）からの変化についてシフト表を Table 14.3.4.4.2.3 に示した。

非盲検継続投与期では、合計 20 例の被験者に成長検査、早発思春期検査、及び甲状腺機能検査で臨床的に重要な変化と判断される異常が認められ、TEAE として報告された。血中プロラクチン増加又は高プロラクチン血症が 11 例、血中卵胞刺激ホルモン増加が 1 例、甲状腺機能低下症が 3 例、血中成長ホルモン減少が 1 例、血中甲状腺刺激ホルモン増加が 2 例、血中甲状腺刺激ホルモン減少が 1 例、エストラジオール増加が 1 例に報告された［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR Listing 16.2.7.1.3］。

血中プロラクチン増加又は高プロラクチン血症が報告された 11 例のうち、10 例では血中プロラクチン増加又は高プロラクチン血症の発現に先行して（採血前 48 時間以内に）発作を発現していた。これらの被験者のうち 6 例では、プロラクチンの増加は注目すべき TEAE の基準に該当した（第 2.1.8.1.3 項）。これらのパラメータに関連する TEAE については、ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR Section 12.4.3.5 に詳細を示した。

### 3.4.4 非盲検継続試験：ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）

パート 2 コホート B（非盲検継続安全性解析対象集団）の非盲検継続投与期での成長検査及び早発思春期検査結果の概要を ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）CSR Table 14.3.4.4.1.4 に示した。また、パート 2 の各 Visit での成長検査及び早発思春期検査結果のベースライン（パート 1）からの変化についてシフト表を Table 14.3.4.4.2.4 に示した。

非盲検継続投与期では、合計 7 例の被験者に血中プロラクチン増加又は高プロラクチン血症、並びに 1 例の被験者に血中プロラクチン増加及びインスリン様成長因子増加が臨床的に重要な変化と判断され、TEAE として報告された。血中プロラクチン増加又は高プロラクチン血症が認められた 8 例のうち 7 例では、血中プロラクチン増加又は高プロラクチン血症の発現に先行して（採血前 48 時間以内に）発作を発現していた。これらの被験者のうち 6 例では、プロラクチンの増加は注目すべき TEAE の基準に該当した（第 2.1.8.1.4 項）。これらのパラメータに関連する TEAE については、ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）CSR Section 12.4.3.5 に詳細を示した。

## 4. バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

### 4.1 バイタルサイン

### 4.1.1 二重盲検試験：ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）

バイタルサイン（拡張期血圧、収縮期血圧、心拍数、呼吸数、及び体温）、体重、身長、及び体格指数（BMI）を、被験者別及び Visit 別に ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）CSR Listing 16.2.9.1.1.1 に示した。身長及び BMI はスクリーニング時及び Visit 12 のみ示した。バイタルサインの異常値を被験者ごとに ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）CSR Listing 16.2.9.1.2.1 に示した。

安全性解析対象集団でのバイタルサインの要約及びベースライン（Day −1）からの変化を、Visit 別及び投与群別に ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）CSR Table 14.4.1.1.1.1 に示した。ベースラインのバイタルサイン値（平均値）は投与群間で同程度であった。Visit 12 での血圧のベースラインからの変化量（平均値）は、いずれの投与群でもごくわずかであり、Visit 12 での各投与群の収縮期血圧及び拡張期血圧の変化量（平均値）の範囲はそれぞれ−3.3～0mmHg 及び−2.2～0.7mmHg であった。ベースラインからの最大増加量（平均値）は各投与群で一定の傾向は認められず、プラセボ群の増加は ZX008 群と同程度かそれ以上であった。同様に、心拍数、呼吸数、及び体温のベースラインからの変化についても、いずれの投与群でも臨床的に意味のある傾向は認められなかった。

T+M 期で認められた、バイタルサインの異常値に関連する TEAE を表 4-1 に示した。TEAE として発熱が報告された被験者の割合は、各投与群とも同程度であった（プラセボ群 11.5%、ZX008 0.2mg/kg/日群 10.1%、ZX008 0.8mg/kg/日群 8.0%）。その他のバイタルサインの異常値に関連する TEAE は、ZX008 0.8mg/kg/日群にのみ高血圧及び低血圧が 1 例ずつ報告された。

体重及び身長の変化については第 4.2 項で考察した。

**表 4-1 バイタルサインの異常値に関連する TEAE（T+M 期）：ZX008-1601 試験パート 1 コホート A（安全性解析対象集団）**

| MedDRA Preferred Term | Placebo (N=87) n (%) | ZX008 0.2 mg/kg/day (N=89) n (%) | ZX008 0.8 mg/kg/day (N=87) n (%) |
|---|---|---|---|
| 高血圧 | 0 | 0 | 1 (1.1) |
| 低血圧 | 0 | 0 | 1 (1.1) |
| 発熱 | 10 (11.5) | 9 (10.1) | 7 (8.0) |

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; T+M = combined Titration + Maintenance Periods; TEAE = treatment-emergent adverse event
Notes: Adverse events are coded to system organ class and preferred term using the MedDRA Version 20.1.
An adverse event is classified as treatment-emergent if it started on or after the date of first dose of study treatment. An adverse event with partial or missing start date is classified as treatment-emergent, unless the non-missing components of the start date confirm otherwise.
A subject with more than one TEAE with the same preferred term is counted once for that term. A subject with more than one TEAE under a system organ class is counted once for that class.
Percentages are calculated based on the number of subjects in the Safety Population.
Source: 1601 Part 1 Cohort A CSR Table 14.3.1.2.1.1 and Listing 16.2.7.1.1

### 4.1.2 二重盲検試験：ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）

バイタルサイン（拡張期血圧、収縮期血圧、心拍数、呼吸数、及び体温）、体重、身長、及び BMI を、被験者別及び Visit 別に ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）CSR Listing 16.2.9.1.1.2 に示した。身長及び BMI はスクリーニング時及び Visit 12 のみ示した。バイタルサインの異常値を被験者ごとに ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）CSR Listing 16.2.9.1.2.2 に示した。

安全性解析対象集団でのバイタルサインの要約及びベースライン（Day −1）からの変化を、Visit 別及び投与群別に ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）CSR Table 14.4.1.1.1.2 に示した。ベースラインのバイタルサイン値（平均値）は投与群間で同程度であった。Visit 12 での血圧のベースラインからの変化量（平均値）は、いずれの投与群でもごくわずかであり、Visit 12 での各投与群の収縮期血圧及び拡張期血圧の変化量（平均値）の範囲はそれぞれ−5.4～3.9mmHg 及び−7.5～0.2mmHg であった。ベースラインからの最大増加量（平均値）は各投与群で一定の傾向は認められず、プラセボ群の増加は ZX008 群と同程度かそれ以上であった。同様に、心拍数、呼吸数、及び体温のベースラインからの変化についても、いずれの投与群でも臨床的に意味のある傾向は認められなかった。

TEAE として発熱がプラセボ群の 1 例（9.1%）で報告された。その他のバイタルサインの異常値に関連する TEAE は認められなかった［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）CSR Table 14.3.1.2.1.2］。

体重及び身長の変化については第 4.2 項で考察した。

### 4.1.3 非盲検継続試験：ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）

バイタルサイン（拡張期血圧、収縮期血圧、心拍数、呼吸数、及び体温）を被験者別及び Visit 別に ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR Listing 16.2.9.1.1.3.1 に示した。バイタルサインの異常値を被験者ごとに ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR Listing 16.2.9.1.2.3 に示した。

非盲検継続安全性解析対象集団でのバイタルサインの概要、並びにパート 1 及びパート 2 のベースラインからの変化量を Visit 別に ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR Table 14.4.1.1.1.3 に示した。最終評価時点での血圧のベースラインからの変化量（平均値）はいずれの投与群でもわずかであり、各投与群の収縮期血圧及び拡張期血圧の変化量（平均値）の範囲はいずれも 1.0mmHg 以下であった。同様に、心拍数、呼吸数、及び体温についてもベースラインからの最終評価時点での変化量（平均値）はわずかであった。

バイタルサインの異常値に関連する TEAE を表 4-2 に示した。発熱以外に報告されたバイタルサインの異常値に関連する TEAE は、いずれの用量群でも 1 例又は 2 例であった。発熱は全被験者で 24 例（9.7%）に TEAE として報告され、ZX008 の平均 1 日用量が多いほど発現割合が高かった。

体重及び身長の変化については第 4.2 項で考察した。

**表 4-2　バイタルサインの異常値に関連する TEAE（ZX008 の平均 1 日用量群別）：ZX008-1601 試験パート 2 コホート A（非盲検継続安全性解析対象集団）**

| MedDRA Preferred Term | ZX008 Mean Daily Dose (mg/kg/day) [a] | | | | Overall (N = 247) n (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| | 0 - < 0.2 (N = 6) n (%) | ≥ 0.2 - < 0.4 (N = 67) n (%) | ≥ 0.4 - < 0.6 (N = 113) n (%) | ≥ 0.6 (N = 60) n (%) | |
| 頻脈 | 0 | 0 | 1 (0.9%) | 0 | 1 (0.4%) |
| 発熱 | 0 | 4 (6.0%) | 9 (8.0%) | 11 (18.3%) | 24 (9.7%) |
| 心拍数増加 | 0 | 1 (1.5%) | 0 | 0 | 1 (0.4%) |
| 過換気 | 0 | 0 | 1 (0.9%) | 0 | 1 (0.4%) |
| 低血圧 | 0 | 0 | 2 (1.8%) | 0 | 2 (0.8%) |

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; OLE = Open-Label Extension; TEAE = treatment-emergent adverse event
Note: Adverse events are coded to system organ class and preferred term using the MedDRA dictionary version 20.1. Adverse events are classified as treatment-emergent in Part 2 if they started on or after the date of first dose of study drug in Part 2. A subject with more than one TEAE with the same preferred term is counted once for that term. A subject with more than one TEAE under a system organ class is counted once for that class.
Note: Subject [redacted] did not submit daily dosing diaries during Part 2. The subject is included in the overall, but not in the mean daily dose columns.
[a] The mean daily dose is calculated over the complete treatment duration in Part 2, using the sum of doses in mg/kg on each day and dividing by the duration of treatment in Part 2.
Source: 1601 Part 2 Cohort A CSR Table 14.3.1.2.1.3.1.1

### 4.1.4　非盲検継続試験：ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）

バイタルサイン（拡張期血圧、収縮期血圧、心拍数、呼吸数、及び体温）を被験者別及び Visit 別に ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）CSR Listing 16.2.9.1.1.4.1 に示した。バイタルサインの異常値を被験者ごとに ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）CSR Listing 16.2.9.1.2.4 に示した。

非盲検継続安全性解析対象集団でのバイタルサインの概要、並びにパート 1 及びパート 2 のベースラインからの変化量を Visit 別に ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）CSR Table 14.4.1.1.1.4 に示した。最終評価時点での血圧のベースラインからの変化量（平均値）はいずれの投与群でもわずかであり、各投与群の収縮期血圧及び拡張期血圧の変化量（平均値）の範囲はいずれも

2.0mmHg 以下であった。同様に、心拍数、呼吸数、及び体温についてもベースラインからの最終評価時点での変化量（平均値）はわずかであった。

バイタルサインの異常値に関連する TEAE として発熱が 6 例（18.8%）に報告された［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）CSR Table 14.3.1.2.1.3.2.1］。

体重及び身長の変化については第 4.2 項で考察した。

## 4.2 体重及び身長

### 4.2.1 体重の変化

治験実施計画書では、一定の閾値に基づいて体重減少の TEAE を記録することを必須としなかったため、各 Visit で測定された体重測定値を用いて、体重がベースラインから 7%以上減少した被験者について評価した。

#### 4.2.1.1 二重盲検試験：ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）

パート 1 コホート A の安全性解析対象集団について、体重、身長、及び BMI の平均値並びにベースラインからの変化量（平均値）を、Visit 別及び投与群別に ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）CSR Table 14.4.1.2.1.1 に示した。

ベースラインの体重（平均値）は投与群間で同程度であった。Visit 12 では、プラセボ群で体重（平均値）のわずかな増加が認められたが、ZX008 0.8mg/kg/日群ではわずかな減少が認められ、ZX008 0.2mg/kg/日群ではほとんど変化が認められなかった。投与群間の体重のベースラインからの変化量（平均値）の差は 2kg 未満であり、投与群レベルでの体重の平均値に意味のある差は認められなかった。

パート 1 コホート A の T+M 期のいずれかの Visit で、体重がベースラインから 7%以上減少した被験者は 13 例（4.9%）であり、その内訳は ZX008 0.2mg/kg/日群 5 例（5.6%）、ZX008 0.8mg/kg/日群 8 例（9.2%）であった（表 4-3）。ZX008 0.2mg/kg/日群に追加された被験者では、漸減／移行期に上述のような体重の減少が認められた。このうち 1 回以上の Visit で体重がベースラインの 10%以上減少した被験者は 9 例であり、その内訳は ZX008 0.2mg/kg/日群 4 例、ZX008 0.8mg/kg/日群 5 例であった［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）CSR Table 14.4.1.2.2.1、Listing 16.2.4.1.4.1］。

体重が 7%以上減少した被験者 14 例中 5 例で体重減少が TEAE として報告され、その内訳は ZX008 0.2mg/kg/日群 1 例、ZX008 0.8mg/kg/日群 4 例であった。体重が 7%以上減少した被験者のうち 8 例で、食欲減退又は過小食が TEAE として報告された（ZX008 0.2mg/kg/日群 2 例、ZX008 0.8mg/kg/日群 6 例）。ZX008 0.2mg/kg/日群に追加され体重が 7%以上減少した被験者では、食欲減退が TEAE（Day −1 から Day 128 日まで発現）として報告された（措置は行われなかった）［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）CSR Listing 16.2.7.1.1］。

T+M 期のいずれかの Visit で、体重がベースラインから 7%以上増加した被験者は 23 例（8.7%）であり、その内訳はプラセボ群 12 例（13.8%）、ZX008 0.2mg/kg/日群 5 例（5.6%）、ZX008 0.8mg/kg/日群 6 例（6.9%）であった［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）CSR Table 14.4.1.2.2.1、Listing 16.2.4.1.4.1］。このうち 1 回以上の Visit で体重がベースラインの 10%以上増加

した被験者は 10 例であり、その内訳はプラセボ群 8 例（9.2%）、ZX008 0.2mg/kg/日群 2 例（2.2%）であった。

**表 4-3 体重がベースラインから 7%以上減少した被験者（T+M 期）：ZX008-1601 試験パート 1 コホート A（安全性解析対象集団）**

| Subject Identifier | Age (years) /Sex | Baseline Body Weight (kg) | TEAE of Weight Loss / TEAE of Decreased Appetite or Hypophagia [a] | Body Weight Change (kg) | Body Weight Change (%) | Visit Weight Change Observed |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **ZX008 0.2 mg/kg/day** | | | | | | |
| [redacted] | [redacted] / F | 2[redacted].3 | Yes/Yes | –2.50 | –10.73 | Visit 8 |
| | | | | –2.90 | –12.45 | Visit 10 |
| | | | | –1.80 | –7.73 | Visit 12 |
| [redacted] | 1[redacted] / F | 5[redacted].3 | No/No | –5.00 | –8.88 | Unscheduled [b] Day 99 |
| [redacted] | [redacted] / F | 1[redacted].8 | No/Yes | –1.80 | –10.11 | Visit 12 |
| [redacted] | [redacted] / M | 1[redacted].5 | No/No [c] | –1.30 | –7.43 | Visit 8 |
| | | | | –1.30 | –7.43 | Visit 10 |
| | | | | –1.40 | –8.00 | Visit 12 |
| [redacted] | [redacted] / F | 1[redacted].3 | No/No | –1.80 | –11.76 | Visit 6 |
| | | | | –0.50 | –3.27 | Visit 12 |
| [redacted] | [redacted] / F | 1[redacted] | No/No | –2.00 | –11.76 | Visit 6 |
| | | | | –2.60 | –15.29 | Visit 8 |
| | | | | 0.80 | 4.71 R | Visit 12 |
| **ZX008 0.8 mg/kg/day** | | | | | | |
| [redacted] | 1[redacted] / M | 5[redacted].9 | Yes/Yes | –5.20 | –9.65 | Visit 8 |
| | | | | –5.90 | –10.95 | Visit 12 |
| [redacted] | [redacted] / F | 3[redacted].8 | No/No | –3.20 | –9.76 | Visit 10 |
| | | 2[redacted].6 | | –2.80 | –8.54 | Visit 12 |
| [redacted] | 1[redacted] / M | 3[redacted] | Yes/No | –3.00 | –8.33 | Visit 10 |
| | | | | –7.00 | –19.44 | Unscheduled [b] (Day 90) |
| | | | | –4.00 | –11.11 | Visit 12 |
| [redacted] | 1[redacted] / F | 3[redacted] | Yes/Yes | –4.10 | –10.51 | Visit 8 |
| | | | | –3.60 | –9.23 | Visit 10 |
| | | | | –4.60 | –11.79 | Visit 12 |
| [redacted] | 1[redacted] / M | 5[redacted].4 | No/Yes | –4.90 | –9.72 | Visit 8 |
| | | | | –5.50 | –10.91 | Visit 10 |
| | | | | –6.00 | –11.90 | Visit 12 |
| [redacted] | 1[redacted] / F | 6[redacted].1 | Yes/Yes | –5.10 | –8.35 | Visit 10 |
| | | | | –4.30 | –7.04 | Visit 12 |

| Subject Identifier | Age (years) /Sex | Baseline Body Weight (kg) | TEAE of Weight Loss / TEAE of Decreased Appetite or Hypophagia [a] | Body Weight Change (kg) | Body Weight Change (%) | Visit Weight Change Observed |
|---|---|---|---|---|---|---|
| [redacted] | [redacted] / M | 2[redacted].7 | No/Yes | –2.20 | –7.41 | Visit 10 |
| | | | | –3.00 | 10.10 | Visit 12 |
| [redacted] | 2[redacted] / M | 6[redacted].7 | No/Yes | –6.80 | –9.76 | Visit 12 |

F = female; M = male; T+M = combined Titration + Maintenance periods; TEAE = treatment-emergent adverse event
Note: “R” indicates the observed body weight was a recovery from a ≥7% decrease to a value within 1% of the baseline value or higher, and that this weight was maintained at the time of Visit 12.
[a] Includes events with a start date during T+M only.
[b] An Unscheduled Visit is a visit outside of the protocol-defined visit schedule at which body weight was collected. The study day of the Unscheduled Visit is provided.
[c] This subject had a non-treatment-emergent AE of decreased appetite from Study Day -1 through Day 128.
Source: 1601 Part 1 Cohort A CSR Listing 16.2.4.1.4.1 and Listing 16.2.7.1.1

#### 4.2.1.2 二重盲検試験：ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）

パート 1 コホート B の安全性解析対象集団について、体重、身長、及び BMI の平均値並びにベースラインからの変化量（平均値）を、Visit 別及び投与群別に ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）CSR Table 14.4.1.2.1.2 に示した。

ベースラインの体重（平均値）は投与群間で同程度であった。Visit 12 では、ZX008 群で用量に依存した体重の減少が認められた。投与群間の体重のベースラインからの変化量（平均値）の差は 1.85kg 未満であり、投与群レベルでの体重の平均値に意味のある差は認められなかった。

パート 1 コホート B の T+M 期のいずれかの Visit で、体重がベースラインから 7%以上減少した被験者は 5 例（15.2%）であり、その内訳はプラセボ群 1 例（9.1%）、ZX008 0.2mg/kg/日群 2 例（18.1%）、及び ZX008 0.8mg/kg/日群 2 例（18.1%）であった（表 4-4）。このうち 2 例（いずれも ZX008 0.8mg/kg/日群）はそれぞれ 1 回の Visit でベースラインから 10%以上の体重減少が認められた［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）CSR Table 14.4.1.2.2.2、Listing 16.2.4.1.4.2］。この 2 例のうち 1 例は下痢が TEAE として報告されており、体重の減少に関連している可能性がある［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）CSR Table 16.2.7.1.2］。

体重が 7%以上減少した被験者 5 例のすべてで体重減少が TEAE として報告された。ZX008 0.2mg/kg/日群の 1 例を除くすべての被験者で、体重減少（TEAE）の発現期間中に食欲減退（TEAE）も報告された。一方、食欲減退（TEAE）を発現した被験者の半数では、体重減少（TEAE）は報告されなかった［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）CSR Listing 16.2.7.1.2］。

T+M 期のいずれかの Visit で体重がベースラインから 7%以上増加した被験者は認められなかった ［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）CSR Table 14.4.1.2.2.2］。

**表 4-4 体重がベースラインから 7%以上減少した被験者（T+M 期）：ZX008-1601 試験パート 1 コホート B（安全性解析対象集団）**

| Subject Identifier | Age (years) /Sex | Baseline Body Weight (kg) | TEAE of Weight Loss / TEAE of Decreased Appetite [a] | Body Weight Change (kg) | Body Weight Change (%) | Visit Weight Change Observed |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Placebo** | | | | | | |
| [redacted] | 1[redacted] / M | 4[redacted].5 | Yes/Yes | –3.50 | –7.53 | Visit 12 |
| **ZX008 0.2 mg/kg/day** | | | | | | |
| [redacted] | 2[redacted] / M | 5[redacted].1 | Yes/No | –5.50 | –9.31 | Visit 12 |
| [redacted] | 1[redacted] / F | 5[redacted].3 | Yes/Yes | –4.10 | –7.16 | Visit 12 |
| **ZX008 0.8 mg/kg/day** | | | | | | |
| [redacted] | [redacted] / F | 2[redacted].3 | Yes/Yes | –2.20 | –9.40 | Visit 10 |
| | | | | –2.40 | –10.26 | Visit 12 |
| [redacted] | 1[redacted] / M | 6[redacted].2 | Yes/Yes | –5.00 | –7.55 | Visit 6 |
| | | | | –7.70 | –11.63 | Visit 12 |

F = female; M = male; T+M = combined Titration + Maintenance periods; TEAE = treatment-emergent adverse event
[a] Includes events with a start date during T+M only.
Source: 1601 Part 1 Cohort B CSR Listing 16.2.4.1.4.2, Listing 16.2.7.1.2, and Listing 16.2.9.1.1.2

#### 4.2.1.3 非盲検継続試験：ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）

パート 2 コホート A の非盲検継続安全性解析対象集団について、体重、身長、及び BMI の平均値、並びにベースラインからの変化量（平均値）を ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR Table 14.4.1.2.1.3 に示した。体重及び BMI のベースラインからの変化率を被験者別に ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR Listing 16.2.4.1.4.3 に示した。

ベースライン後の最終評価時点で、体重のベースラインからのわずかな増加（平均値）が認められ、体重（平均値±SD）はベースライン（パート 2）から 0.43 ± 3.715kg 増加し、ベースライン（パート 1）から 0.55 ± 4.167kg 増加した。全体として、ベースライン（パート 2）後の最終評価時点での各被験者の体重変化率は、22.42%減少から 34.36%増加の範囲であった。

パート 2 コホート A の非盲検継続安全性解析対象集団について、Month 12 の Visit 及び最終評価時点で、ベースラインからの体重の増加率又は減少率が 7%及び 10%以上であった被験者の割合を表 4-5 に示した。

パート 2 のいずれかの Visit で体重がベースライン（パート 2）から 7%以上減少した被験者は 42 例（17.0%）であったが、最終評価時点で 7%以上の減少が認められた被験者数は 28 例（11.3%）であり、3 分の 1 の被験者で体重が回復したことが示された。体重が 10%以上減少した被験者でも同様であった。更に、パート 2 のいずれかの Visit で体重がベースライン（パート 2）から「7%及び 10%以上」増加した被験者の割合は、体重の減少が認められた被験者の割合よりも高かった。非盲検継続投与期に ZX008 が 12 ヵ月間投与された後では、体重が減少した被験者よりも増加した被験者の方が多かった。

ベースライン（パート 1）からの体重の変化率（7.0%及び 10.0%以上の減少、7.0%及び 10.0%以上の増加）を解析した結果でも、上記と同様の傾向が認められた。

**表 4-5　パート 1 及びパート 2 のベースラインからの体重増加率又は減少率が 7%及び 10%以上であった被験者の割合：ZX008-1601 試験パート 2 コホート A（非盲検継続安全性解析対象集団）**

| | Overall (N = 247) n (%) [a] | |
|---|---|---|
| | **Change from Part 1 Baseline** | **Change from Part 2 Baseline** |
| Baseline, n [b] | 247 | 247 |
| Any Visit in Part 2, n | 247 | 247 |
| Lost ≥7% of weight | 56 (22.7%) | 42 (17.0%) |
| Lost ≥10% of weight | 29 (11.7%) | 24 (9.7%) |
| Gain ≥7% of weight | 94 (38.1%) | 80 (32.4%) |
| Gain ≥10% of weight | 64 (25.9%) | 52 (21.1%) |
| OLE Month 12 EOS/ET, n | 222 | 222 |
| Lost ≥7% of weight | 30 (13.5%) | 25 (11.3%) |
| Lost ≥10% of weight | 18 (8.1%) | 15 (6.8%) |
| Gain ≥7% of weight | 60 (27.0%) | 53 (23.9%) |
| Gain ≥10% of weight | 48 (21.6%) | 37 (16.7%) |
| OLE Last Post-baseline Assessment, n | 247 | 247 |
| Lost ≥7% of weight | 31 (12.6%) | 28 (11.3%) |
| Lost ≥10% of weight | 19 (7.7%) | 15 (6.1%) |
| Gain ≥7% of weight | 71 (28.7%) | 69 (27.9%) |
| Gain ≥10% of weight | 57 (23.1%) | 44 (17.8%) |

EOS = End of Study; ET = Early Termination; OLE = Open-Label Extension
Note: Time windows are specified in the statistical analysis plan. In the event of 2 or more assessments in the interval, the assessment completed closest to the target time point are assessed. For the last assessment, the last non-missing value observed in the Part 2 treatment period is used.
[a] Percentages are based on the number of subjects with a baseline weight and a weight at the visit meeting the criteria noted in the row.
[b] Baseline value is the number of subjects who had a non-missing baseline value relative to the study part.
Source: 1601 Part 2 Cohort A CSR Table 14.4.1.2.2.3

年齢群別に分けて解析した結果、パート 2 のいずれかの Visit で体重がベースライン（パート 2）から 7%及び 10%以上減少した小児被験者（2 歳以上 18 歳未満、174 例）及び成人被験者（18 歳以上、73 例）の割合は同程度であった（小児被験者でそれぞれ 16.1%及び 8.6%、成人被験者でそれぞれ 19.2%及び 12.3%）（表 4-6）。体重減少が認められた被験者の割合について、様々な小児の年齢別部分集団間で一貫した差は認められなかった［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR Table 14.4.1.2.2.5］。いずれかの Visit で体重が 7%以上減少した小児及び成人被験者の一部は、ベースライン以降の最終評価時点で体重が回復した［それぞれ 12 例（42.8%）及び 2 例（14.3%）］。いずれかの Visit で体重が 10%以上減少した小児及び成人被験者の割合（8.6%及び 12.3%）は、ベースライン以降の最終評価時点でもそれぞれ同程度の割合（5.2%及び 8.2%）で維持されていた（表 4-6）。

小児被験者（2 歳以上 18 歳未満）では、いずれかの Visit で体重がベースライン（パート 2）から 7%及び 10%以上増加した被験者の割合はそれぞれ 40.8%及び 27.0%であり、ベースライン（パート 2）後の最終評価時点ではそれぞれ 34.5%及び 23.0%であった。一方、成人被験者（18 歳以上）では、いずれかの Visit で体重がベースライン（パート 2）から 7%及び 10%以上増加した被験

者の割合はそれぞれ 12.3%及び 6.8%であり、ベースライン（パート 2）後の最終評価時点ではそれぞれ 12.3%及び 5.5%であった。体重が 7%及び 10%以上増加した被験者の割合は、成人被験者と比較して小児被験者の方が高かった。予測されたとおり、小児被験者では体重が減少した被験者よりも増加した被験者の方が多かった。パート 2 のいずれかの Visit でも体重が 7%及び 10%以上増加した被験者の割合は、より年齢の高い小児［6～12 歳未満（65 例）ではそれぞれ 47.7%及び 24.6%、12～18 歳未満（72 例）ではそれぞれ 29.2%及び 23.6%］と比較して、より年齢の低い小児［2～4 歳未満（16 例）ではそれぞれ 56.3%及び 50.0%、4～6 歳未満（21 例）ではそれぞれ 47.6%及び 28.6%］の方が高かった［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR Table 14.4.1.2.2.5、Section 12.5.1］。

全体として、ベースライン（パート 1）からの体重の変化（体重の増加率又は減少率が 7%及び 10%以上であった被験者の割合）を解析した結果、いずれかの Visit で体重がベースライン（パート 1）から 7%及び 10%以上減少した成人被験者の割合がそれぞれ 35.6%及び 17.8%であったのに対して、小児被験者ではそれぞれ 17.2%及び 9.2%であったことを除いて、同様の傾向が認められた（表 4-6）。

**表 4-6　パート 1 及びパート 2 のベースラインからの体重増加率又は減少率が 7%及び 10%以上であった被験者の割合（年齢別）：ZX008-1601 試験パート 2 コホート A（非盲検継続安全性解析対象集団）**

| | Overall n (%) [a] | |
|---|---|---|
| | **Change from Part 1 Baseline** | **Change from Part 2 Baseline** |
| Age Group: 2 to < 18 years | | |
| Baseline, n [b] | 174 | 174 |
| Any Visit in Part 2, n | 174 | 174 |
| Lost ≥7% of weight | 30 (17.2%) | 28 (16.1%) |
| Lost ≥10% of weight | 16 (9.2%) | 15 (8.6%) |
| Gain ≥7% of weight | 84 (48.3%) | 71 (40.8%) |
| Gain ≥10% of weight | 60 (34.5%) | 47 (27.0%) |
| OLE Month 12 EOS/ET, n | 155 | 155 |
| Lost ≥7% of weight | 15 (9.7%) | 14 (9.0%) |
| Lost ≥10% of weight | 8 (5.2%) | 9 (5.8%) |
| Gain ≥7% of weight | 56 (36.1%) | 46 (29.7%) |
| Gain ≥10% of weight | 46 (29.7%) | 35 (22.6%) |
| OLE Last Post-baseline Assessment, n | 174 | 174 |
| Lost ≥7% of weight | 16 (9.2%) | 16 (9.2%) |
| Lost ≥10% of weight | 10 (5.7%) | 9 (5.2%) |
| Gain ≥7% of weight | 66 (37.9%) | 60 (34.5%) |
| Gain ≥10% of weight | 54 (31.0%) | 40 (23.0%) |
| Age Group: ≥ 18 years | 73 | 73 |
| Baseline, n [b] | 73 | 73 |
| Any Visit in Part 2, n | 73 | 73 |
| Lost ≥7% of weight | 26 (35.6%) | 14 (19.2%) |

| | Overall n (%) [a] | |
|---|---|---|
| | **Change from Part 1 Baseline** | **Change from Part 2 Baseline** |
| Lost ≥10% of weight | 13 (17.8%) | 9 (12.3%) |
| Gain ≥7% of weight | 10 (13.7%) | 9 (12.3%) |
| Gain ≥10% of weight | 4 (5.5%) | 5 (6.8%) |
| OLE Month 12 EOS/ET, n | 67 | 67 |
| Lost ≥7% of weight | 15 (22.4%) | 11 (16.4%) |
| Lost ≥10% of weight | 10 (14.9%) | 6 (9.0%) |
| Gain ≥7% of weight | 4 (6.0%) | 7 (10.4%) |
| Gain ≥10% of weight | 2 (3.0%) | 2 (3.0%) |
| OLE Last Post-baseline Assessment, n | 73 | 73 |
| Lost ≥7% of weight | 15 (20.5%) | 12 (16.4%) |
| Lost ≥10% of weight | 9 (12.3%) | 6 (8.2%) |
| Gain ≥7% of weight | 5 (6.8%) | 9 (12.3%) |
| Gain ≥10% of weight | 3 (4.1%) | 4 (5.5%) |

EOS = End of Study; ET = Early Termination; OLE = Open-Label Extension
Note: Time windows are specified in the statistical analysis plan. In the event of 2 or more assessments in the interval, the assessment completed closest to the target time point are assessed. For the last assessment, the last non-missing value observed in the Part 2 treatment period is used.
[a] Percentages are based on the number of subjects with a baseline weight and a weight at the visit meeting the criteria noted in the row.
[b] Baseline value is the number of subjects who had a non-missing baseline value relative to the study part.
Source: 1601 Part 2 Cohort A CSR Table 14.4.1.2.2.5

#### 4.2.1.4 非盲検継続試験：ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）

パート 2 コホート B の非盲検継続安全性解析対象集団について、体重、身長、及び BMI の平均値、並びにベースラインからの変化量（平均値）を ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）CSR Table 14.4.1.2.1.4 に示した。体重及び BMI のベースラインからの変化率を被験者別に ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）CSR Listing 16.2.4.1.4.4 に示した。

ベースライン後の最終評価時点で、体重のベースラインからのわずかな減少（平均値）が認められ、体重（平均値±SD）はベースライン（パート 2）から 0.43 ± 4.783kg 減少し、ベースライン（パート 1）から 1.61 ± 6.162kg 減少した。全体として、ベースライン後の最終評価時点では、ベースライン（パート 2）からの各被験者の体重変化率は、21.15%減少から 28.11%増加の範囲であった。

パート 2 コホート B の非盲検継続安全性解析対象集団について、Month 12 の Visit 及び最終評価時点で、ベースラインからの体重の増加率又は減少率が 7%及び 10%以上であった被験者の割合を表 4-7 に示した。

パート 2 のいずれかの Visit で体重がベースライン（パート 2）から 7%以上減少した被験者は 11 例（34.4%）であったが、最終評価時点では 6 例（18.8%）であり、約半数に減少した。パート 2 のいずれかの Visit で体重がベースライン（パート 2）から 10%以上減少した被験者は 5 例（15.6%）であったが、最終評価時点でも 5 例（15.6%）であった。

パート 2 のいずれかの Visit で体重がベースライン（パート 1）から 7%以上減少した被験者は 13 例（40.6%）であったが、最終評価時点では 8 例（25.0%）であり、約 2/3 に減少した。パート 2 の

いずれかの Visit で体重がベースライン（パート 1）から 10%以上減少した被験者は 11 例（34.4%）であり、最終評価時点では 8 例（25.0%）であった。

**表 4-7　パート 1 及びパート 2 のベースラインからの体重増加率又は減少率が 7%及び 10%以上であった被験者の割合：ZX008-1601 試験パート 2 コホート B（非盲検継続安全性解析対象集団）**

| | Overall (N = 32) n (%) [a] | |
|---|---|---|
| | Change from Part 1 Baseline | Change from Part 2Baseline |
| Baseline, n [b] | 32 | 32 |
| Any Visit in Part 2, n | 32 | 32 |
| Lost ≥7% of weight | 13 (40.6%) | 11 (34.4%) |
| Lost ≥10% of weight | 11 (34.4%) | 5 (15.6%) |
| Gain ≥7% of weight | 10 (31.3%) | 9 (28.1%) |
| Gain ≥10% of weight | 8 (25.0%) | 4 (12.5%) |
| OLE Month 12, n | 26 | 26 |
| Lost ≥7% of weight | 7 (26.9%) | 4 (15.4%) |
| Lost ≥10% of weight | 5 (19.2%) | 1 (3.8%) |
| Gain ≥7% of weight | 4 (15.4%) | 4 (15.4%) |
| Gain ≥10% of weight | 2 (7.7%) | 1 (3.8%) |
| OLE Last Post-baseline Assessment, n | 32 | 32 |
| Lost ≥7% of weight | 8 (25.0%) | 6 (18.8%) |
| Lost ≥10% of weight | 8 (25.0%) | 5 (15.6%) |
| Gain ≥7% of weight | 8 (25.0%) | 8 (25.0%) |
| Gain ≥10% of weight | 5 (15.6%) | 2 (6.3%) |

EOS = End of Study; ET = Early Termination; OLE = Open-Label Extension
Note: Time windows are specified in the statistical analysis plan. In the event of 2 or more assessments in the interval, the assessment completed closest to the target time point are assessed. For the last assessment, the last non-missing value observed in the Part 2 treatment period is used.
[a] Percentages are based on the number of subjects with a baseline weight and a weight at the visit meeting the criteria noted in the row.
[b] Baseline value is the number of subjects who had a non-missing baseline value relative to the study part.
Source: 1601 Part 2 Cohort B CSR Table 14.4.1.2.2.4

年齢群別に解析した結果、パート 2 のいずれかの Visit で体重がベースライン（パート 2）から 7%及び 10%以上減少した被験者の割合は、小児被験者（2 歳以上 18 歳未満、16 例）と比較して、成人被験者（18 歳以上、16 例）の方が高かった（小児被験者でそれぞれ 25.0%及び 12.5%、成人被験者でそれぞれ 43.8%及び 18.8%）（表 4-8）。体重減少が認められた被験者の割合について、様々な小児の年齢別部分集団間で一貫した差は認められなかった［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）CSR Table 14.4.1.2.2.6］。いずれかの Visit で体重が 7%以上減少した小児及び成人被験者の一部は、ベースライン以降の最終評価時点で体重が回復した［それぞれ 2 例（12.5%）及び 3 例（18.8%）］。同様に、いずれかの Visit で体重が 10%以上減少した小児及び成人被験者の割合（12.5%及び 18.8%）は、ベースライン以降の最終評価時点でもそれぞれ同じ割合（12.5%及び 18.8%）で維持されていた（表 4-8）。

小児被験者（2 歳以上 18 歳未満）では、いずれかの Visit で体重がベースライン（パート 2）から 7%及び 10%以上増加した被験者の割合はそれぞれ 37.5%及び 18.8%であり、ベースライン（パート 2）後の最終評価時点ではそれぞれ 31.3%及び 6.3%であった。一方、成人被験者（18 歳以上）では、いずれかの Visit で体重がベースライン（パート 2）から 7%及び 10%以上増加した被験者の割合はそれぞれ 18.8%及び 6.3%であり、ベースライン（パート 2）後の最終評価時点ではそれぞれ 18.8%及び 6.3%であった。体重が 7%及び 10%以上増加した被験者の割合は、成人被験者と比較して小児被験者の方が高かった。予測されたとおり、小児被験者では体重が減少した被験者よりも増加した被験者の方が多かった。パート 2 のいずれかの Visit でも体重が 7%及び 10%以上増加した被験者の割合は、より年齢の高い小児［12～18 歳未満（10 例）では 10.0%及び 20.0%］と比較して、より年齢の低い小児［6～12 歳未満（5 例）では 60.0%及び 40.0%］の方が高かった。4～6 歳未満の被験者は 1 例であったが、ベースライン（パート 2）後の最終評価時点では、体重が 7%以上増加していた［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）CSR Table 14.4.1.2.2.6、Section 12.5.1］。

全体として、ベースライン（パート 1）からの体重の変化率（7.0%及び 10.0%以上の減少又は増加）を解析した結果でも、上記と同様の傾向が認められた（表 4-8）。

**表 4-8　パート 1 及びパート 2 のベースラインからの体重増加率又は減少率が 7%及び 10%以上であった被験者の割合（年齢別）：ZX008-1601 試験パート 2 コホート B（非盲検継続安全性解析対象集団）**

| | Overall n (%) [a] | |
|---|---|---|
| | **Change from Part 1 Baseline** | **Change from Part 2 Baseline** |
| Age Group: 2 to < 18 years | | |
| Baseline, n [b] | 16 | 16 |
| Any Visit in Part 2, n | 16 | 16 |
| Lost ≥7% of weight | 5 (31.3%) | 4 (25.0%) |
| Lost ≥10% of weight | 5 (31.3%) | 2 (12.5%) |
| Gain ≥7% of weight | 7 (43.8%) | 6 (37.5%) |
| Gain ≥10% of weight | 7 (43.8%) | 3 (18.8%) |
| OLE Month 12, n | | |
| Lost ≥7% of weight | 3 (25.0%) | 3 (25.0%) |
| Lost ≥10% of weight | 3 (25.0%) | 1 (8.3%) |
| Gain ≥7% of weight | 3 (25.0%) | 3 (25.0%) |
| Gain ≥10% of weight | 2 (16.7%) | 1 (8.3%) |
| OLE Last Post-baseline Assessment, n | 16 | 16 |
| Lost ≥7% of weight | 4 (25.0%) | 2 (12.5%) |
| Lost ≥10% of weight | 4 (25.0%) | 2 (12.5%) |
| Gain ≥7% of weight | 5 (31.3%) | 5 (31.3%) |
| Gain ≥10% of weight | 4 (25.0%) | 1 (6.3%) |
| Age Group: ≥ 18 years | | |
| Baseline, n [b] | 16 | 16 |
| Any Visit in Part 2, n | 16 | 16 |

| | Overall n (%) [a] | |
|---|---|---|
| | **Change from Part 1 Baseline** | **Change from Part 2 Baseline** |
| Lost ≥7% of weight | 8 (50.0%) | 7 (43.8%) |
| Lost ≥10% of weight | 6 (37.5%) | 3 (18.8%) |
| Gain ≥7% of weight | 3 (18.8%) | 3 (18.8%) |
| Gain ≥10% of weight | 1 (6.3%) | 1 (6.3%) |
| OLE Month 12 EOS/ET, n | 14 | 14 |
| Lost ≥7% of weight | 4 (28.6%) | 1 (7.1%) |
| Lost ≥10% of weight | 2 (14.3%) | 0 |
| Gain ≥7% of weight | 1 (7.1%) | 1 (7.1%) |
| Gain ≥10% of weight | 0 | 0 |
| OLE Last Post-baseline Assessment, n | 16 | 16 |
| Lost ≥7% of weight | 4 (25.0%) | 4 (25.0%) |
| Lost ≥10% of weight | 4 (25.0%) | 3 (18.8%) |
| Gain ≥7% of weight | 3 (18.8%) | 3 (18.8%) |
| Gain ≥10% of weight | 1 (6.3%) | 1 (6.3%) |

EOS = End of Study; ET = Early Termination; OLE = Open-Label Extension
Note: Time windows are specified in the statistical analysis plan. In the event of 2 or more assessments in the interval, the assessment completed closest to the target time point are assessed. For the last assessment, the last non-missing value observed in the Part 2 treatment period is used.
[a] Percentages are based on the number of subjects with a baseline weight and a weight at the visit meeting the criteria noted in the row.
[b] Baseline value is the number of subjects who had a non-missing baseline value relative to the study part.
Source: 1601 Part 2 Cohort B CSR Table 14.4.1.2.2.6

### 4.2.2 BMI 及び身長

#### 4.2.2.1 二重盲検試験：ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）

Visit 12 では、BMI（平均値± SD）は ZX008 群でわずかに減少し、プラセボ群でわずかに増加した。BMI のベースラインからの変化量（平均値）について、投与群間の差は 1kg/m$^2$ 未満であり、投与群間の BMI（平均値）に意味のある差は認められなかった［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）CSR Table 14.4.1.2.1.1］。

Visit 12 では、身長（平均値）はすべての投与群でベースラインからわずかに増加した［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）CSR Table 14.4.1.2.1.1］。

#### 4.2.2.2 二重盲検試験：ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）

Visit 12 では、BMI（平均値± SD）は ZX008 群でわずかに減少し、プラセボ群でわずかに増加した。BMI のベースラインからの変化量（平均値）について、投与群間の差は 0.99kg/m$^2$ 未満であり、投与群間の BMI（平均値）に意味のある差は認められなかった［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）CSR Table 14.4.1.2.1.2］。

Visit 12 では、身長（平均値± SD）は ZX008 群でベースラインからわずかに増加したが、プラセボ群では変化が認められなかった［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）CSR Table 14.4.1.2.1.2］。

#### 4.2.2.3 非盲検継続試験：ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）

パート 1 及びパート 2 のベースライン後の最終評価時点では、BMI（平均値± SD）はわずかに減少し、身長（平均値± SD）は ZX008 群でベースラインからわずかに増加した［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR Table 14.4.1.2.1.3］。

#### 4.2.2.4 非盲検継続試験：ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）

パート 1 及びパート 2 のベースライン後の最終評価時点では、BMI（平均値± SD）はわずかに減少し、身長（平均値± SD）は ZX008 群でベースラインからわずかに増加した［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）CSR Table 14.4.1.2.1.4］。

### 4.3 標準スコアによる成長の分析

LGS 患者は異常な成長を経験することがあるが、これは遺伝的な要因又はケトン食のような一般的な治療との関連で適切な栄養状態等の環境的な要因による可能性がある。評価時の年齢が 20 歳以下の被験者を対象に、パート 1 及びパート 2 のベースラインとパート 2 の各 Visit で標準スコア（z スコア）を算出した。コホート A では世界保健機関の標準成長曲線（Centers for Disease Control and Prevention Growth Charts）、コホート B では日本小児内分泌学会の the Japanese Growth Standard Chart 2000 を用いて算出した。

#### 4.3.1 非盲検継続試験：ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）

非盲検継続安全性解析対象集団の 20 歳以下の被験者を対象に、各 Visit での身長及び体重の標準スコア（平均値）並びにパート 1 及びパート 2 のベースラインからの身長及び体重の標準スコアの変化量（平均値）の要約を表 4-9 に示した。

身長については、ベースライン（パート 2）の標準スコア（平均値）は−0.974 SD、Month 12 の標準スコア（平均値）は−1.025 SD であり、ベースライン（パート 2）からの減少（平均値）は 0.102 SD であった。データカットオフ時点におけるベースライン後の最終評価時点での身長の標準スコア（平均値）は−0.995 SD であり、ベースライン（パート 2）からの減少量（平均値）は 0.117 SD であった。ベースライン（パート 1）からの身長の標準スコアの変化量（平均値）を解析した結果、Month 12 及びベースライン後の最終評価時点に、それぞれ 0.161 SD 及び 0.167 SD の身長の低下が認められた。低身長については、年齢、性別、及び民族別の身長（平均値）より 2 SD 以上低い身長、又は両親の身長（中央値）より 2 SD 以上低い身長と定義されている（Barstow 2015）。

体重については、ベースライン（パート 2）時の標準スコア（平均値）は−0.789 SD、Month 12 の標準スコア（平均値）は−0.955 SD であり、ベースライン（パート 2）からの減少（平均値）は 0.266 SD であった。データカットオフ時点におけるベースライン後の最終評価時の体重の標準スコア（平均値）は−1.027 SD であり、ベースライン（パート 2）からの減少量（平均値）は 0.230 SD であった。体重の標準スコアの変化（平均値）をベースライン（パート 1）から解析した結果、Month 12 及びベースライン後の最終評価時点ではそれぞれ、0.416 SD 及び 0.392 SD の体重減少が認められた。

**表 4-9　身長及び体重の標準スコア（20 歳以下の被験者）：ZX008-1601 試験パート 2 コホート A（非盲検継続安全性解析対象集団）**

| | Overall (N = 247) | | |
|---|---|---|---|
| | **Visit Values** | **Change from Part 1 Baseline** | **Change from Part 2 Baseline** |
| **Height Z-Score** | | | |
| DB Baseline | | | |
| n | 196 | - | - |
| Mean | –0.876 | - | - |
| SD | 1.4249 | - | - |
| Median | –0.855 | - | - |
| Min, Max | –5.45, 2.94 | - | - |
| OLE Baseline | | | |
| n | 184 | 184 | - |
| Mean | –0.974 | –0.052 | - |
| SD | 1.4227 | 0.3880 | - |
| Median | –0.970 | –0.060 | - |
| Min, Max | –5.65, 2.75 | –1.21, 2.33 | - |
| OLE Month 12 EOS/ET | | | |
| n | 157 | 157 | 157 |
| Mean | –1.025 | –0.161 | –0.102 |
| SD | 1.4165 | 0.6818 | 0.5439 |
| Median | –1.080 | –0.190 | –0.080 |
| Min, Max | –6.12, 2.66 | –2.20, 2.87 | –1.56, 3.34 |
| OLE Last Post-baseline Assessment | | | |
| n | 160 | 160 | 160 |
| Mean | –0.995 | –0.167 | –0.117 |
| SD | 1.4235 | 0.6775 | 0.5572 |
| Median | –1.070 | –0.195 | –0.090 |
| Min, Max | –6.12, 2.66 | –2.20, 2.87 | –1.82, 3.34 |
| **Weight Z-Score** | | | |
| DB Baseline | | | |
| n | 199 | - | - |
| Mean | –0.635 | - | - |
| SD | 1.7629 | - | - |
| Median | –0.500 | - | - |
| Min, Max | –8.36, 3.28 | - | - |

| | Overall (N = 247) | | |
|---|---|---|---|
| | Visit Values | Change from Part 1 Baseline | Change from Part 2 Baseline |
| OLE Baseline | | | |
| n | 192 | 192 | - |
| Mean | –0.789 | –0.163 | - |
| SD | 1.8081 | 0.3560 | - |
| Median | –0.575 | –0.140 | - |
| Min, Max | –9.14, 3.16 | –1.60, 0.70 | - |
| OLE Month 12 EOS/ET | | | |
| n | 163 | 163 | 163 |
| Mean | –0.955 | –0.416 | –0.266 |
| SD | 1.8353 | 0.6651 | 0.6066 |
| Median | –0.860 | –0.370 | –0.250 |
| Min, Max | –9.77, 3.04 | –3.51, 1.34 | –2.77, 1.30 |
| OLE Last Post-baseline Assessment | | | |
| n | 192 | 192 | 192 |
| Mean | –1.027 | –0.392 | –0.230 |
| SD | 1.8227 | 0.6649 | 0.6143 |
| Median | –0.900 | –0.360 | –0.205 |
| Min, Max | –9.77, 3.04 | –3.51, 1.34 | –2.77, 1.30 |

DB = Double-Blind; EOS = End of Study, ET = Early Termination; Max = Maximum; Min = Minimum; OLE = Open-Label Extension; SD = Standard Deviation
Note: DB Baseline is the last non-missing assessment of the parameter collected on or prior to the first dose in DB Treatment Period (Part 1). The OLE baseline is the last non-missing assessment of the parameter collected on or prior to the first dose in the OLE Treatment Period (Part 2). Time windows are specified in the statistical analysis plan. In the event of 2 or more assessments in the interval, the assessment completed closest to the target time point is assessed. The z-scores are derived for subjects ≤ 20 years of age at the date of assessment and are derived using the World Health Organization Growth Charts.
Source: 1601 Part 2 Cohort A CSR Table 14.4.1.2.1.3

### 4.3.2 非盲検継続試験：ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）

非盲検継続安全性解析対象集団の 20 歳以下の被験者を対象に、各 Visit での身長及び体重の標準スコア（平均値）並びにパート 1 及びパート 2 のベースラインからの身長及び体重の標準スコアの変化量（平均値）の要約を表 4-10 に示した。

身長については、ベースライン（パート 2）の標準スコア（平均値）は−1.122 SD、Month 12 の標準スコア（平均値）は−1.431 SD であり、ベースライン（パート 2）からの減少（平均値）は 0.032 SD であった。データカットオフ時点におけるベースライン後の最終評価時点での身長の標準スコア（平均値）は−1.119 SD であり、ベースライン（パート 2）からの変化量（平均値）は +0.002 SD であった。ベースライン（パート 1）からの身長の標準スコアの変化量（平均値）を解析した結果、Month 12 及びベースライン後の最終評価時点に、それぞれ 0.104 SD 及び 0.018 SD の身長の低下が認められた。

体重については、ベースライン（パート 2）時の標準スコア（平均値）は−1.120 SD、Month 12 の標準スコア（平均値）は−1.408 SD であり、ベースライン（パート 2）からの減少（平均値）は

0.315 SD であった。ベースライン後の最終評価時の体重の標準スコア（平均値）は−1.423 SD であり、ベースライン（パート 2）からの減少量（平均値）は 0.303 SD であった。体重の標準スコアの変化（平均値）をベースライン（パート 1）から解析した結果、Month 12 及びベースライン後の最終評価時点ではそれぞれ、0.522 SD 及び 0.511 SD の体重減少が認められた。

**表 4-10　身長及び体重の標準スコア（20 歳以下の被験者）：ZX008-1601 試験パート 2 コホート B（非盲検継続安全性解析対象集団）**

| | Overall (N=32) | | |
|---|---|---|---|
| | Visit Values | Change from Part 1 Baseline | Change from Part 2 Baseline |
| **Height Z-Score** | | | |
| DB Baseline | | | |
| n | 16 | - | - |
| Mean | –1.055 | - | - |
| SD | 1.0301 | - | - |
| Median | –1.530 | - | - |
| Min, Max | –1.88, 1.39 | - | - |
| OLE Baseline | | | |
| n | 17 | 17 | - |
| Mean | –1.122 | –0.020 | - |
| SD | 1.0902 | 0.1825 | - |
| Median | –1.850 | 0.000 | - |
| Min, Max | –1.88, 1.81 | –0.40, 0.42 | - |
| OLE Month 12 | | | |
| n | 13 | 13 | 13 |
| Mean | –1.431 | –0.104 | –0.032 |
| SD | 0.7321 | 0.2030 | 0.1236 |
| Median | –1.880 | 0.000 | 0.000 |
| Min, Max | –1.88, 0.07 | –0.51, 0.22 | –0.28, 0.22 |
| OLE Last Post-baseline Assessment | | | |
| n | 17 | 17 | 17 |
| Mean | –1.119 | –0.018 | 0.002 |
| SD | 1.0422 | 0.2663 | 0.1743 |
| Median | –1.630 | 0.000 | 0.000 |
| Min, Max | –1.88, 1.71 | –0.58, 0.63 | –0.43, 0.31 |
| **Weight Z-Score** | | | |
| DB Baseline | | | |
| n | 17 | - | - |
| Mean | –0.912 | - | - |
| SD | 1.0409 | - | - |
| Median | –1.380 | - | - |

| | Overall (N=32) | | |
|---|---|---|---|
| | Visit Values | Change from Part 1 Baseline | Change from Part 2 Baseline |
| Min, Max | –1.88, 1.84 | - | - |
| OLE Baseline | | | |
| n | 17 | 17 | - |
| Mean | –1.120 | –0.208 | - |
| SD | 0.9309 | 0.3817 | - |
| Median | –1.460 | 0.000 | - |
| Min, Max | –1.88, 1.47 | –1.20, 0.20 | - |
| OLE Month 12 | | | |
| n | 13 | 13 | 13 |
| Mean | –1.408 | –0.522 | –0.315 |
| SD | 0.6422 | 0.7742 | 0.4746 |
| Median | –1.540 | –0.420 | –0.260 |
| Min, Max | –1.88, 0.30 | –2.15, 0.53 | –1.17, 0.53 |
| OLE Last Post-baseline Assessment | | | |
| n | 17 | 17 | 17 |
| Mean | –1.423 | –0.511 | –0.303 |
| SD | 0.6586 | 0.8262 | 0.6064 |
| Median | –1.880 | –0.420 | –0.070 |
| Min, Max | –1.88, –0.04 | –2.59, 0.62 | –1.90, 0.62 |

DB = Double-Blind; Max = Maximum; Min = Minimum; OLE = Open-Label Extension; SD = Standard Deviation
Note: The Part 1 baseline is the last non-missing assessment of the parameter collected on or prior to the first dose in Part 1. The Part 2 baseline is the last non-missing assessment of the parameter collected on or prior to the first dose in the Part 2. Time windows are specified in the statistical analysis plan. In the event of 2 or more assessments in the interval, the assessment completed closest to the target time point are assessed. For the last assessment, the last non-missing value observed in the Part 2 treatment period is used. For Cohort B, the Japanese Growth Standard Chart 2000 from the Japanese Society for Pediatric Endocrinology is used as the reference to calculate the z-scores.
The Growth Chart applies to patients at age ≤ 20 only.
Source: 1601 Part 2 Cohort B CSR Table 14.4.1.2.1.4

## 4.4 心血管系の安全性

### 4.4.1 ZX008 開発プログラムにおける心臓関連安全性評価の概要

fenfluramine（ZX008）開発プログラムでの集中的な心臓モニタリング評価は、成人に対する食欲抑制薬（60～120mg/日）としての使用に基づいた。1990 年代までに、欧州では推定 5000 万人に対して肥満のための食欲抑制薬として fenfluramine 又は単一光学異性体である dexfenfluramine［(+)fenfluramine］のいずれかが処方された（Tellier 2001）。1996 年から 1998 年の間に、米国では推定 500 万人の患者（約 80%が女性）に対して fenfluramine 又は dexfenfluramine のいずれかが phentermine 併用又は非併用で処方されていた（Barceloux 2012）。

1997 年に、24 例の症例集積報告が公開され、fenfluramine と phentermine の使用に関連して心臓弁膜症の発現が報告された（Connolly 1997）。Connolly らは発症率のデータは報告していないが、FDA による定義に基づくと発症率は 32.8%であることが Morbidity and Mortality Weekly Report

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

fenfluramine に関連した弁膜症のリスクについては、成人に対して体重減少のために処方された場合の研究が複数報告されているが、データを科学的な方法で検討し、要約する試みは少なかった。2002 年には、2 件のメタアナリシスが、その解釈に関する注意点と共に報告された（Sachdev 2002、Loke 2002）。これら 2 件の報告は、fenfluramine 投与（体重減少を目的とした通常の成人用量）に関連する心臓弁膜症のリスクは、当初報告されたよりも低いと結論づけた。

上述した fenfluramine の経緯に基づき、ZX008 の臨床開発プログラムは、既存の心臓弁膜症又は危険因子を有する患者が治験に組み入れられることのないようにデザインした。更に、安全対策を徹底するため、すべての被験者に対して厳密なモニタリングを実施し、低用量の ZX008 のみを投与した。

fenfluramine が 12 ヵ月以上投与されている被験者を含む ZX008 の LGS 及び Dravet 症候群の臨床開発プログラムでは、二次元心エコー検査を用いた集中的な心血管モニタリング計画を設定し、心臓弁膜症又は肺動脈性肺高血圧症をモニタリングした。

予め計画された心臓弁に集中した長期の縦断的な心血管研究のほか、二次元心エコー検査による肺動脈性肺高血圧症の徴候に関してモニタリングした。LGS 及び Dravet 症候群の臨床試験では、いずれの被験者及びいずれの時期においても肺動脈性肺高血圧症及び心臓弁膜症に該当する構造的な異常は認められなかった。

Zogenix 社の治験実施計画書では、標準的な経胸壁心エコー検査を用い、米国心エコー図学会の心エコー検査のための基準（Douglas 2009）に従って盲検下で評価した。LGS プログラムの開始時に、弁逆流を「兆候なし」、「軽微」、「軽度」、「中等度」、及び「高度」のいずれかの重症度に分類して評価することとした。肺動脈性肺高血圧症は、経胸壁心エコー検査により肺動脈収縮期圧（PASP）が 35mmHg を超える場合（三尖弁逆流ジェット速度が 2.8m/sec 超）と定義した。実臨床でよく行われるように、35mmHg を超える PASP（三尖弁逆流ジェット速度が 2.8m/sec 超）が再検査でも確認された場合に肺動脈性肺高血圧症と判断することとした（Jone 2014）。心エコー検査の主目的は、左心系の弁の機能に対する ZX008 の影響を、逆流の程度により評価することである。特に臨床的に重要な心臓弁膜症の発現の可能性に重点を置いた。その他の目的としては、右心系の弁の機能及び肺動脈性肺高血圧症に対する ZX008 の影響を評価することである。

心エコー検査の主な評価項目は、プログラム中のいずれかの時点で臨床的に心臓弁膜症が確認された被験者数（%）である。

心エコー検査のための追加評価項目は以下のとおりである。

- FDA により定義されている薬物関連弁膜症の基準に合致する被験者数（%）：中等度以上の僧帽弁逆流又は軽度以上の大動脈弁逆流
- 各 Visit 又は試験期間全体を通して、軽微な僧帽弁逆流又は大動脈弁逆流が認められた、18 歳未満の被験者数（%）
- 各 Visit 又は試験期間全体を通して、中等度以上の僧帽弁逆流又は軽度の大動脈弁逆流が認められた、18 歳以上の被験者数（%）
- ZX008 投与前（ベースライン）から試験最終 Visit 又はデータカットオフ前の最終 Visit までの PASP 変化量（平均値）

- ZX008 投与前（ベースライン）から試験期間中のいずれかの時点までの PASP 最大変化量（平均値）
- ZX008 投与前（ベースライン）から試験期間中のいずれかの時点までに、以下に示す PASP の変化が認められた被験者数（%）
    - >10mmHg
    - >15mmHg
    - >20mmHg
- ベースライン後に PASP が 35.0mmHg を超えた被験者数（%）
- 各 Visit 又は試験期間全体を通して、三尖弁及び肺動脈弁に中等度以上の逆流が認められた被験者数（%）
- ZX008 投与前に正常、軽微、又は軽度の三尖弁又は肺動脈弁逆流が認められ、試験最終 Visit 又はデータカットオフ前の最終 Visit に軽度の三尖弁又は肺動脈弁逆流が認められた被験者数（%）
- 軽微以上の僧帽弁逆流が認められた 18 歳未満の被験者数（%）：ZX008 の平均 1 日用量で層別
- 中等度以上の僧帽弁逆流が認められた 18 歳以上の被験者数（%）：ZX008 の平均 1 日用量で層別
- 軽微以上の僧帽弁逆流が認められた 18 歳未満の被験者数（%）：ZX008 の曝露日数で層別
- 中等度以上の僧帽弁逆流が認められた 18 歳以上の被験者数（%）：ZX008 の曝露日数で層別

心電図解析の主目的は、心再分極に対する ZX008 の長期的な影響を評価することである。その他の目的は、房室伝導、心臓脱分極、心拍数、心調律異常（不整脈）等の心臓の電気的活動に対する ZX008 の影響を評価することである。

心電図解析の主要評価項目は、Fridericia 式を用いて補正した QT 間隔（QTcF）の ZX008 投与前（ベースライン）からの変化量（ΔQTcF）の平均値とした。

その他の心電図の評価項目は以下のとおりである。

- ZX008 投与前（ベースライン）からの QRS の変化量（ΔQRS）の平均値
- ZX008 投与前（ベースライン）からの PR の変化量（ΔPR）の平均値
- ZX008 投与前（ベースライン）からの心拍数（HR）の変化量（ΔHR）の平均値
- 以下に示す各評価項目及び部分集団に対するカテゴリカル解析
    - PR が 10msec 以上、QRS が 10msec 以上、又は ZX008 投与前から心拍数が± 20bpm 以上変化した被験者数（%）
    - QTcF（心血管評価項目のための解析計画書に規定された Visit ごとの被験者数及び割合）
- 正常心電図又は異常心電図が認められた被験者数（%）。心電図は、正常、臨床的に意味のない異常、又は臨床的に意味のある異常に分類した。

二重盲検期から非盲検継続投与期にかけて心臓弁膜症又は肺動脈性肺高血圧症を発現した被験者は認められなかった。軽微な僧帽弁逆流又は大動脈弁逆流が認められた場合でも、多くは一過性であった（例えば、1 回目の Visit では所見が認められても、次の Visit では必ずしも認められなかった）。このようなことは、Dravet 症候群患者で実施された経時的心エコー検査でも認められた。心エコー検査での所見は、ほとんど例外なく生理的な弁逆流であり、その発現率は、正常で健康な小児及び成人を対象としたこれまでの報告と一致した（Webb 2015、Ayabakan 2003、Yoshida 1988、Sugiyama 2005、Colan 2020、Singh 1999）。軽微な僧帽弁逆流の生理的所見について、特に小児では急な成長や血行動態の変化が原因であると考えられており、これは心エコー検査の実施中等の新たな環境にさらされた LGS の被験者が経験するストレス、不安、及び攻撃性と関連している可能性がある（Cheng 2018、Colan 2020）。更に、軽度の僧帽弁逆流は病的な事象とはみなされない（Singh 1999）。累積発現率と点有病率については、生理的なレベルの逆流の範囲にある通常の経時的な変動に基づいて考察した。更に、臨床試験では心電図及び心エコー検査データでは安全性上のシグナルは認められず、したがって ZX008 投与による心毒性は認められなかった。このことは現在に至るまでの ZX008 の臨床開発プログラムでの知見と一致している。

### 4.4.2 二次元心エコー検査

二重盲検期から非盲検継続投与期にかけて、心エコー検査により、主に弁の機能、最も重要な僧帽弁及び大動脈弁、並びに PASP によって示される肺動脈性肺高血圧症を評価した。パート 1 では、心エコー検査は Visit 1（ベースライン）、Visit 8、Visit 12 に実施された。パート 2 では、コホート A は Day 1、Month 1、3、6、9、12（試験終了／早期中止時）、パート 2 コホート B は Day 1、Month 1、3、6、9、12 に加えて（非盲検延長投与期間の延長に伴い）心エコー検査を試験終了時まで定期的に実施した（治験実施計画書が第 4.0 版に改訂されるまでは 3 ヵ月間ごと、改訂後は 6 ヵ月間ごと）。弁逆流を「兆候なし」、「軽微」、「軽度」、「中等度」、及び「高度」のいずれかの重症度に分類して評価した。パート 1 では、ベースライン（パート 1）（Visit 1）からの変化に対して焦点をあてて結果を示す。パート 2 では、ベースライン（パート 2 の Day 1）からの変化に焦点をあてて結果を示す。治験実施計画書に従い、被験者がパート 1 の試験終了／早期中止時に心エコー検査を受けた場合は、パート 2 の Day 1 での新たな心エコー検査は不要とした。これらの Visit は約 2 週間の間隔を空けているからである。パート 2［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR Section 10.2.1 及び Section 10.2.2、並びに ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）CSR Section 10.2.1 及び Section 10.2.2］では、治験実施医療機関での Visit 及び心エコー検査のスケジュールの設定は COVID-19 による制限の影響を受けた。COVID-19 の影響を受けた期間（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から中間データカットオフまで）では、心エコー検査は、それ以前の心エコー検査所見の重症度に応じて、6 週間又は 3 ヵ月間延期することを可能とした。パート 2 コホート A では、被験者 22 例 24 件について心エコー検査を規定どおりに受診することができず、被験者 52 例 55 件について Visit 期間外での検査となった。心エコー検査が欠測しているコホート A の被験者の大部分は、その後の心エコー検査で正常であることが確認されたことから、重要な安全性シグナルは見逃されていないと判断された。パート 2 コホート B では、1 例が心エコー検査を受けることができなかったが、被験者 9 例 12 件については Visit 期間外での検査となった。心エコー検査を受けることができなかった 1 例については、次の Visit で心エコー検査を実施し結果は正常であった。個々の被験者の心エコー検査結果は、ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）CSR CV Listing 2.1、ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）CSR CV Listing 2.1B、ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR CV Listing 2.1.1、及び ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）CSR CV Listing 2.1.2 に示した。

#### 4.4.2.1 二次元心エコー検査結果の概要

##### 4.4.2.1.1 二重盲検試験：ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）

パート 1 コホート A の被験者では、僧帽弁又は大動脈弁の機能に臨床的に重要な変化は認められなかった。軽度な弁逆流が認められた 2 例以外は、弁逆流は軽微な僧帽弁逆流もしくは軽微な大動脈弁逆流、又は両者の生理的な所見に限られていた。微量の僧帽弁逆流又は大動脈弁逆流が認められた場合でも、多くは一過性であった（例えば、1 回目の Visit では所見が認められても、次の Visit では必ずしも認められなかった）。僧帽弁又は大動脈弁に軽度な逆流が認められた被験者 2 例は次のとおりであった。ZX008 0.8mg/kg/日群の 1[redacted] 歳の被験者（被験者番号[redacted]）は Visit 12 に軽度な僧帽弁逆流が認められ（生理的と判断された）、ZX008 0.2mg/kg/日群の 1[redacted] 歳の被験者（被験者番号[redacted]）は Visit 12 に軽度の大動脈弁逆流が認められたが、その後の経食道心エコー検査では逆流は兆候なしと評価された。いずれの被験者についても弁の形態に異常は認められなかった。

したがって、FDA により定義されている薬物関連弁膜症（軽度以上の大動脈弁逆流又は中等度以上の僧帽弁逆流）に該当する被験者は認められず、臨床的に心臓弁膜症が確認された被験者もいなかった。

僧帽弁、大動脈弁、三尖弁、肺動脈弁、肺動脈性肺高血圧症の評価については、それぞれ第 4.4.2.2.1 項、第 4.4.2.3.1 項、第 4.4.2.4.1 項、第 4.4.2.5.1 項、第 4.4.2.6.1 項で考察する。

##### 4.4.2.1.2 二重盲検試験：ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）

コホート A の被験者と同様に、コホート B の被験者でも ZX008-1601 試験パート 1 の期間中に僧帽弁又は大動脈弁の機能に臨床的に意味のある変化は認められなかった。弁逆流は軽微な僧帽弁の生理的所見に限られていた。軽微な僧帽弁逆流が認められた場合でも、多くは一過性であった（例えば、1 回目の Visit では所見が認められても、次の Visit では必ずしも認められなかった）。

したがって、FDA により定義されている薬物関連弁膜症（軽度以上の大動脈弁逆流又は中等度以上の僧帽弁逆流）に該当する被験者は認められず、臨床的に心臓弁膜症が確認された被験者もいなかった。

僧帽弁、大動脈弁、三尖弁、肺動脈弁、肺動脈性肺高血圧症の評価については、それぞれ第 4.4.2.2.2 項、第 4.4.2.3.2 項、第 4.4.2.4.2 項、第 4.4.2.5.2 項、第 4.4.2.6.2 項で考察する。

##### 4.4.2.1.3 非盲検継続試験：ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）

パート 2 では、心臓弁膜症又は肺動脈性肺高血圧症を発現した被験者は認められなかった。心エコー検査ではほぼ例外なく生理的な弁逆流を示しており、その発現率は健康被験者で報告されている発現率（Colan 2020、Webb 2015、Okura 2011）と同程度かそれ以下であった。更に、心エコー検査での所見の点有病率は発現率よりも低く、認められた逆流は生理的変動内で一過性の所見であった。これは、Dravet 症候群患者を対象とした ZX008 の第 III 相試験でも認められた。僧帽弁又は大動脈弁の逆流について ZX008 の用量との関連性も認められなかった。18 歳以上の 3 例では軽度で非病的な僧帽弁逆流が認められたが、正常な生理的変動の範囲内と判断された（Zoghbi 2017）。軽微以上の大動脈弁逆流が認められた被験者は 2 例であった。1 例は 1[redacted] 歳の被験者（被験者番号[redacted]）でパート 1 では ZX008 0.2mg/kg/日群に、別の 1 例は 2[redacted] 歳の被験者（被験者番号[redacted]）でパート 1 では ZX008 0.2mg/kg/日群に無作為に割り付けられた。両被験者とも弁の形態や弁

の動きに異常は認められなかった。両被験者は大動脈弁逆流の程度から FDA により定義されている心臓弁膜症に該当していたが、第 4.4.2.3.3 項で詳細に考察するように、当時、これらの被験者に対する心臓弁膜症の臨床的又は心エコー検査上の所見は認められなかった（Vahanian 2007）。

僧帽弁、大動脈弁、三尖弁、肺動脈弁、肺動脈性肺高血圧症の評価については、それぞれ第 4.4.2.2.3 項、第 4.4.2.3.3 項、第 4.4.2.4.3 項、第 4.4.2.5.3 項、第 4.4.2.6.3 項で考察する。

#### 4.4.2.1.4 非盲検継続試験：ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）

コホート A と同様に、コホート B では、パート 2 期間中に心臓弁膜症又は肺動脈性肺高血圧症を発現した被験者は認められなかった。心エコー検査での所見はほぼ例外なく生理的な弁逆流を示しており、その発現率は健康被験者で報告されている発現率（Colan 2020、Webb 2015、Okura 2011）と同程度かそれ以下であった。更に、心エコー検査の所見の点有病率は発現率よりも低く、認められた逆流は生理的変動の範囲内で一過性の所見であった。これは、Dravet 症候群患者を対象とした ZX008 の第 III 相試験でも認められた。僧帽弁又は大動脈弁の逆流について ZX008 の用量との関連性も認められなかった。18 歳以上の被験者 1 例に軽度の僧帽弁逆流が認められたが、正常な生理的変動の範囲内であり、病的な所見ではないと判断された（Zoghbi 2017）。いずれの被験者及び Visit においても、軽度以上の大動脈弁逆流は認められなかった。

僧帽弁、大動脈弁、三尖弁、肺動脈弁、肺動脈性肺高血圧症の評価については、それぞれ第 4.4.2.2.4 項、第 4.4.2.3.4 項、第 4.4.2.4.4 項、第 4.4.2.5.4 項、第 4.4.2.6.4 項で考察する。

### 4.4.2.2 僧帽弁

#### 4.4.2.2.1 二重盲検試験：ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）

二重盲検試験コホート A の被験者では、僧帽弁機能に臨床的に重要な変化は認められなかった。いずれの所見も生理的な逆流（軽微又は軽度）であり、試験期間中に病的な僧帽弁逆流が認められた被験者はいなかった。更に、ZX008 の用量と僧帽弁逆流の発現との間に関連性は認められなかった。表 4-11 に示したように、パート 1 期間中では 47 例（18.1%）に軽微な僧帽弁逆流が 1 回以上認められ、その内訳はプラセボ群 19 例（22.1%）、ZX008 0.2mg/kg/日群 13 例（14.8%）、ZX008 0.8mg/kg/日群 15 例（17.6%）であった。ZX008 0.8mg/kg/日群の被験者（1[redacted] 歳）は、Visit 12 に軽度の僧帽弁逆流（非病的）を発現したが、僧帽弁の形態に異常は認められなかった。

**表 4-11 僧帽弁逆流［軽微（Trace）以上］が認められた被験者の年齢別及び Visit 別発現割合：ZX008-1601 試験パート 1 コホート A（安全性解析対象集団）**

| Age Group | Placebo n (%) | ZX008 0.2 mg/kg/day n (%) | ZX008 0.8 mg/kg/day n (%) |
|---|---|---|---|
| All Ages, N | 87 | 89 | 87 |
| Baseline (Visit 1) | 4 (4.6) | 2 (2.2) | 2 (2.3) |
| Post-baseline | 19 (22.1) | 13 (14.8) | 15 (17.6) |
| Visit 8 | 12 (14.3) | 11 (13.1) | 10 (12.7) |
| Visit 12 | 12 (14.3) | 9 (10.5) | 10 (12.3) [a] |
| Age 2 to <18 years, N | 61 | 64 | 62 |

| Age Group | Placebo n (%) | ZX008 0.2 mg/kg/day n (%) | ZX008 0.8 mg/kg/day n (%) |
|---|---|---|---|
| Baseline (Visit 1) | 0 | 0 | 0 |
| Post-baseline | 12 (20.0) | 10 (15.9) | 8 (13.3) |
| Visit 8 | 7 (12.1) | 9 (15.0) | 6 (10.5) |
| Visit 12 | 8 (13.8) | 7 (11.3) | 4 (7.1) |
| Age 18 to 35 years, N | 26 | 25 | 25 |
| Baseline (Visit 1) | 4 (15.4) | 2 (8.0) | 2 (8.3) |
| Post-baseline | 7 (26.9) | 3 (12.0) | 7 (28.0) |
| Visit 8 | 5 (19.2) | 2 (8.3) | 4 (18.2) |
| Visit 12 | 4 (15.4) | 2 (8.3) | 6 (24.0) [a] |

ECHO = echocardiogram
Note: Denominator for percentages is the number of non-missing ECHOs for each visit and is not always equivalent to the total n for each age group.
[a] All findings were trace regurgitation except for one 18-year-old subject in the 0.8 mg/kg/day group who demonstrated mild mitral regurgitation at Visit 12.
Source: 1601 Part 1 Cohort A CSR CV Table 4.1, Table 4.1.1, and Table 4.1.2

心エコー検査で僧帽弁逆流［軽微（Trace）以上］が認められた被験者のヒートマップを表 4-12 に示した。すべての被験者の心エコー検査結果は、ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）CSR CV Listing 2.1 に示した。前述したように、安全性解析対象集団で認められた僧帽弁逆流はすべて生理的変動の範囲内（軽微又は軽度）であった。小児 Dravet 症候群患者を対象とした過去の試験［Dravet 症候群に対する初回承認申請（以下、初回承認申請）の CTD の Integrated Safety Summary Appendix 6］で示したように、軽微な僧帽弁逆流は一過性である可能性があり、これはプラセボ群及び ZX008 投与群で示されている。パート 1 の二重盲検期での僧帽弁機能の詳細は、ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）CSR Section 12.4.3.1.1 に示した。

**表 4-12　僧帽弁逆流［軽微（Trace）以上］が認められた被験者のヒートマップ：ZX008-1601 試験パート 1 コホート A（安全性解析対象集団）**

| Subject ID | Age (years) | Visit 1 | Visit 8 | Visit 12 |
|---|---|---|---|---|
| **Placebo** | | | | |
| [redacted] | <18 | Absent | Trace | Trace |
| [redacted] | <18 | Absent | Trace | - |
| [redacted] | <18 | Absent | Absent | Trace |
| [redacted] | <18 | Absent | Absent | Trace |
| [redacted] | <18 | Absent | Trace | Absent |
| [redacted] | <18 | Absent | Trace | Absent |
| [redacted] | <18 | Absent | Trace | Trace |
| [redacted] | <18 | Absent | Absent | Trace |
| [redacted] | <18 | Absent | Trace | Trace |
| [redacted] | <18 | Absent | Absent | Trace |
| [redacted] | <18 | Absent | Trace | Absent |

| Subject ID | Age (years) | Visit 1 | Visit 8 | Visit 12 |
|---|---|---|---|---|
| [redacted] | <18 | Absent | Absent | Trace |
| [redacted] | ≥18 | Trace | Trace | Trace |
| [redacted] | ≥18 | Absent | Trace | Absent |
| [redacted] | ≥18 | Trace | Absent | Trace |
| [redacted] | ≥18 | Absent | Trace | Absent |
| [redacted] | ≥18 | Absent | Absent | Trace |
| [redacted] | ≥18 | Absent | Trace | Absent |
| [redacted] | ≥18 | Trace | Trace | Trace |
| **ZX008 0.2 mg/kg/day** | | | | |
| [redacted] | <18 | Absent | Trace | Absent |
| [redacted] | <18 | Absent | Trace | Absent |
| [redacted] | <18 | Absent | Trace | Trace |
| [redacted] | <18 | Absent | Trace | Trace |
| [redacted] | <18 | Absent | Trace | Trace |
| [redacted] | <18 | Absent | Trace | Trace |
| [redacted] | <18 | Absent | Trace | Absent |
| [redacted] | <18 | Absent | - | Trace |
| [redacted] | <18 | Absent | Trace | Trace |
| [redacted] | <18 | Absent | Trace | Trace |
| [redacted] | ≥18 | Trace | Trace | Trace |
| [redacted] | ≥18 | Absent | Absent | Absent/Trace [a] |
| [redacted] | ≥18 | Trace | Trace | Trace |
| **ZX008 0.8 mg/kg/day** | | | | |
| [redacted] | <18 | Absent | Absent | Trace |
| [redacted] | <18 | Absent | Trace | Absent |
| [redacted] | <18 | Absent | Trace | Absent |
| [redacted] | <18 | Absent | Trace | Trace |
| [redacted] | <18 | Absent | Absent | Trace |
| [redacted] | <18 | Absent | Trace | Absent |
| [redacted] | <18 | Absent | Trace | Absent |
| [redacted] | <18 | Absent | Trace | Trace |
| [redacted] | ≥18 | Trace | Absent | Trace |
| [redacted] | ≥18 | Absent | Trace | Mild |
| [redacted] | ≥18 | Trace | Absent | Absent |
| [redacted] | ≥18 | Absent | Absent | Trace |
| [redacted] | ≥18 | Absent | Trace | Trace |
| [redacted] | ≥18 | Absent | Absent | Trace |
| [redacted] | ≥18 | Absent | Trace | Absent |
| [redacted] | ≥18 | Absent | Trace | Trace |

- = missing echocardiogram results; ECHO = echocardiogram; ID = identifier

[a] Subject [redacted] had 2 ECHOs 2 weeks apart; the first exhibited absent mitral regurgitation and the second exhibited trace mitral regurgitation.

Source: 1601 Part 1 Cohort A CSR CV Listing 2.1

#### 4.4.2.2.2 二重盲検試験：ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）

コホート A と同様に、二重盲検試験コホート B の被験者では、僧帽弁機能に臨床的に重要な変化は認められなかった。いずれの所見も生理的な逆流（軽微のみ）であり、試験期間中に軽度又は病的な僧帽弁逆流が認められた被験者はいなかった。更に、ZX008 の用量と僧帽弁逆流の発現との間に関連性は認められなかった。表 4-13 に示したように、パート 1 期間中では 6 例（18.2%）に軽微な僧帽弁逆流が 1 回以上認められ、その内訳は ZX008 0.2mg/kg/日群 4 例（36.4%）、ZX008 0.8mg/kg/日群 2 例（18.2%）であった。ZX008 0.2mg/kg/日群の被験者 4 例のうち 2 例は 18 歳未満であった。

**表 4-13 僧帽弁逆流［軽微（Trace）］が認められた被験者の年齢別及び Visit 別発現割合：ZX008-1601 試験パート 1 コホート B（安全性解析対象集団）**

| Age Group | Placebo n (%) | ZX008 0.2 mg/kg/day n (%) | ZX008 0.8 mg/kg/day n (%) |
|---|---|---|---|
| All Ages, N | 11 | 11 | 11 |
| Baseline (Visit 1) | 0 | 1 (9.1%) | 1 (9.1%) |
| Visit 8 | 0 | 3 (33.3%) | 1 (11.1%) |
| Visit 12 | 0 | 3 (27.3%) | 2 (18.2%) |
| Any post-baseline | 0 | 4 (36.4%) | 2 (18.2%) |
| Age 2 to <18 years, N | 7 | 5 | 5 |
| Baseline (Visit 1) | 0 | 0 | 0 |
| Post-baseline | - | - | - |
| Visit 8 | 0 | 1 (33.3%) | 0 |
| Visit 12 | 0 | 1 (20.0%) | 0 |
| Any post-baseline | 0 | 2 (40.0%) | 0 |
| Age 18 to 35 years, N | 4 | 6 | 6 |
| Baseline (Visit 1) | 0 | 1 (16.7%) | 1 (16.7%) |
| Post-baseline | - | - | - |
| Visit 8 | 0 | 2 (33.3%) | 1 (20.0%) |
| Visit 12 | 0 | 2 (33.3%) | 2 (33.3%) |
| Any post-baseline | 0 | 2 (33.3%) | 2 (33.3%) |

ECHO = echocardiogram
Note: Denominator for percentages is the number of non-missing ECHOs for each visit and is not always equivalent to the total n for each age group.
Source: 1601 Part 1 Cohort B CSR CV Table 4.1.B, Table 4.1.1.B, Table 4.1.2.B, and Table 4.7.1.B

心エコー検査で僧帽弁逆流［軽微（Trace）以上］が認められた被験者のヒートマップを表 4-14 に示した。すべての被験者の心エコー検査結果は、ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）CSR CV Listing 2.1B に示した。小児 Dravet 症候群患者を対象とした試験及びコホート A（第 4.4.2.2.1 項）で認められたように、軽微な（生理的な）逆流は一過性であった。被験者番号 [redacted] はベースラインでは僧帽弁逆流が認められなかったが、Visit 8 では軽微な僧帽弁逆流が認められ、Visit 12 では再び認められなかった。被験者番号 [redacted] はベースラインでは僧帽弁逆流が認められなかったが、Visit 12 では軽微な僧帽弁逆流が認められ、3 ヵ月後の追跡調査 Visit では再び認められ

なかった［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）CSR CV Listing 2.1.B］。更に、被験者番号 [redacted] では 1 回目のスクリーニング検査では軽微な僧帽弁逆流が認められたが、再検査では認められず、Visit 8 及び Visit 12 では軽微な僧帽弁逆流が認められた。パート 1 コホート B の二重盲検期での僧帽弁機能の詳細は、ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）CSR Section 12.5.3.1.1 に示した。

**表 4-14 僧帽弁逆流［軽微（Trace）以上］が認められた被験者のヒートマップ：ZX008-1601 試験パート 1 コホート B（安全性解析対象集団）**

| Subject ID | Age (years) | Visit 1 | Visit 8 | Visit 12 |
|---|---|---|---|---|
| **ZX008 0.2 mg/kg/day** | | | | |
| [redacted] | <18 | Absent | Trace | Absent |
| [redacted] | ≥18 | Absent | Trace | Trace |
| [redacted] | <18 | Absent | - | Trace [a] |
| [redacted] | ≥18 | Trace | Trace | Trace |
| **ZX008 0.8 mg/kg/day** | | | | |
| [redacted] | ≥18 | Trace | - | Trace |
| [redacted] | ≥18 | Absent [b] | Trace | Trace |

"-"= missing echocardiogram results; ECHO = echocardiogram; id = identifier
Note: All subjects in the placebo group had absent mitral valve regurgitation at all visits.
[a] Subject [redacted] had a value of absent at the 3-month Follow-up Visit.
[b] Subject [redacted] had an initial Screening value of trace, then had a value of absent on a repeat Screening ECHO.
Source: 1601 Part1 Cohort B CSR CV Table 2.6.1.B, Table 2.6.1.1.B, Table 2.6.1.2.B, and Listing 2.1.B

#### 4.4.2.2.3 非盲検継続試験：ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）

非盲継続投与期間中に、僧帽弁機能について臨床的に意味のある変化は認められなかった。パート 1 と同様に、パート 2 で認められたすべての所見が生理的逆流（軽微又は軽度）の範囲内であった。FDA により定義されている基準で中等度以上の僧帽弁逆流が認められた被験者はいなかった［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR CV Table 4.5.1.1］。パート 2 での軽微以上の僧帽弁逆流の点有病率及び累積発現率について、パート 1 での無作為化された投与群との関連性は認められなかった。更に、非盲検継続投与期間中の ZX008 の平均 1 日用量（中央値：0.47mg/kg/日未満又は 0.47mg/kg/日以上）別に僧帽弁逆流の点有病率を評価した結果、ZX008 の用量との関連性は認められなかった［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR CV Table 4.1.4.1、Table 4.1.5.1］。ベースライン（パート 2）以降では、18 歳未満の被験者 50 例（29.1%）及び 18 歳以上の被験者 25 例（35.2%）で少なくとも 1 回は軽微な僧帽弁逆流が認められた（表 4-15）。ベースライン（パート 2）から Month 12 までの軽微な僧帽弁逆流の点有病率は、18 歳未満の被験者では 11.7%～16.2%、18 歳以上の被験者では 7.5%～16.9%であった［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR CV Table 4.1.2.1、Table 4.1.3.1］。18 歳以上の被験者 3 例（4.2%）では、パート 2 のいずれかの時点で軽度な僧帽弁逆流が認められ、点有病率は 1.5%～3.7%であった［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR CV Table 4.1.3.1］。これらの被験者のうち 1 例はパート 1 の試験終了 Visit で軽度の僧帽弁逆流が認められ（第 4.4.2.2 項）、この所見はパート 2 の間も継続して認められた。いずれの被験者でも僧帽弁に形態学的変化は認められなかった。軽度の僧帽弁逆流が認められた 1 例を除くすべての被験者で軽度の逆流は一過性であり、軽微な逆流に戻るか又は消失した［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR Section 12.5.3.1.1］。

**表 4-15 僧帽弁逆流［軽微（Trace）以上］が認められた被験者の年齢別及び Visit 別発現割合：ZX008-1601 試験パート 2 コホート A（非盲検継続安全性解析対象集団）**

| Parameter/Time Point | Part 1 Treatment | | | Overall |
|---|---|---|---|---|
| | Placebo | ZX008 0.2 mg/kg/day | ZX008 0.8 mg/kg/day | |
| Subjects Who Exhibited Trace or Greater Mitral Regurgitation | | | | |
| Age 2 to < 18 Years, N | 60 | 59 | 55 | 174 |
| Baseline - Part 2, n | 60 | 59 | 55 | 174 |
| Trace or greater, n (%) | 9 (15.0%) | 6 (10.2%) | 4 (7.3%) | 19 (10.9%) |
| Trace, n (%) | 9 (15.0%) | 6 (10.2%) | 4 (7.3%) | 19 (10.9%) |
| Mild, n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| OLE Month 12 (EOS, ET), n | 42 | 49 | 43 | 134 |
| Trace or greater, n (%) | 7 (16.7%) | 5 (10.2%) | 5 (11.6%) | 17 (12.7%) |
| Trace, n (%) | 7 (16.7%) | 5 (10.2%) | 5 (11.6%) | 17 (12.7%) |
| Mild, n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Any post-baseline OLE visit, n | 58 | 59 | 55 | 172 |
| Trace or greater, n (%) | 18 (31.0%) | 19 (32.2%) | 13 (23.6%) | 50 (29.1%) |
| Trace, n (%) | 18 (31.0%) | 19 (32.2%) | 13 (23.6%) | 50 (29.1%) |
| Mild, n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Age 18 to 35 Years, N | 26 | 24 | 23 | 73 |
| Baseline - Part 2, n | 26 | 24 | 23 | 73 |
| Trace or greater, n (%) | 4 (15.4%) | 3 (12.5%) | 6 (26.1%) | 13 (17.8%) |
| Trace, n (%) | 4 (15.4%) | 3 (12.5%) | 5 (21.7%) | 12 (16.4%) |
| Mild, n (%) | 0 | 0 | 1 (4.3%) | 1 (1.4%) |
| OLE Month 12 (EOS, ET), n | 22 | 16 | 20 | 58 |
| Trace or greater, n (%) | 2 (9.1%) | 4 (25.0%) | 4 (20.0%) | 10 (17.2%) |
| Trace, n (%) | 2 (9.1%) | 4 (25.0%) | 3 (15.0%) | 9 (15.5%) |
| Mild, n (%) | 0 | 0 | 1 (5.0%) | 1 (1.7%) |
| Any post-baseline OLE visit, n | 26 | 22 | 23 | 71 |
| Trace or greater, n (%) | 8 (30.8%) | 6 (27.3%) | 11 (47.8%) | 25 (35.2%) |
| Trace, n (%) | 8 (30.8%) | 6 (27.3%) | 11 (47.8%) | 25 (35.2%) |
| Mild, n (%) | 0 | 0 | 3 (13.0%) | 3 (4.2%) |

EOS = End of Study; ET = Early Termination; MR = mitral regurgitation; OLE = Open-Label Extension
Note: No subject exhibited greater than mild MR; therefore, categories of moderate and severe are not shown.
Source: 1601 Part 2 Cohort A CSR CV Table 4.1.2.1, Table 4.1.3.1, Table 4.6.1.1, Table 4.6.2.1, and Listing 2.1.1

心エコー検査で僧帽弁逆流［軽微（Trace）以上］が認められた被験者のヒートマップを表 4-16 に示した。すべての被験者の心エコー検査結果は、ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR CV Listing 2.1.1 に示した。前述したように、非盲検継続安全性解析対象集団で認められたすべての僧帽弁逆流は、パート 2 で軽度の僧帽弁逆流が認められた 18 歳以上の被験者 3 例を除いて、軽微な僧帽弁逆流に限定されていた。重要なことは、本試験のパート 1 及び小児 Dravet 症候群患者を対象とした試験で認められたように、軽微又は軽度の（生理的な）僧帽弁逆流は一過性であり、経時的心エコー検査では兆候なしから軽微までの変動が認められ、軽微及び軽度の僧帽弁逆流は重症

度が進行することはなかった。パート 2 での僧帽弁機能の詳細は、ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR Section 12.5.3.1.1 に示した。

**表 4-16 僧帽弁逆流［軽微（Trace）以上］が認められた被験者のヒートマップ：ZX008-1601 試験パート 2 コホート A（非盲検継続安全性解析対象集団）**

| Subject ID | Part 1 Age (years) | OLE Baseline | Month 1 | Month 3 | Month 6 | Month 9 | Month 12 (EOS/ET) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Part 1 Treatment: Placebo** | | | | | | | |
| [redacted] | <18 | Trace | Trace | Trace | Absent | Trace | Absent |
| [redacted] | <18 | Absent | Absent | Absent | Absent | Absent | Trace |
| [redacted] | <18 | Absent | Trace | Trace | Trace | Absent | Absent |
| [redacted] | <18 | Trace | Trace | NA | NA | NA | Trace |
| [redacted] | <18 | Trace | Absent | Absent | Absent | Absent | Absent |
| [redacted] | <18 | Trace | Absent | Absent | Absent | NA | Absent |
| [redacted] | <18 | Absent | Absent | Absent | Absent | Absent | Trace |
| [redacted] | <18 | Absent | Absent | Absent | Trace | Trace | Absent |
| [redacted] | <18 | Absent | Absent | Trace | Absent | Absent | Trace |
| [redacted] | <18 | Absent | Trace | NA | NA | NA | Absent |
| [redacted] | <18 | Trace | Trace | Absent | Absent | Absent | Absent |
| [redacted] | <18 | Absent | Absent | Trace | NA | NA | Trace |
| [redacted] | <18 | Trace | Trace | Trace | Absent | Trace | Trace |
| [redacted] | <18 | Absent | Absent | Absent | Absent | Trace | Trace |
| [redacted] | <18 | Trace | Trace | Absent | Trace | - | Absent |
| [redacted] | <18 | Absent | Absent | - | Trace | - | Absent |
| [redacted] | <18 | Trace | Absent | Absent | Absent | - | Absent |
| [redacted] | <18 | Absent | Trace | - | Trace | Trace | - |
| [redacted] | <18 | Absent | Absent | Trace | Trace | Absent | Absent |
| [redacted] | <18 | Absent | Trace | Absent | Trace | Trace | - |
| [redacted] | <18 | Absent | Absent | Trace | - | Absent | - |
| [redacted] | <18 | Trace | Absent | Absent | Absent | - | NA |
| [redacted] | ≥18 | Absent | Absent | Trace | NA | NA | Absent |
| [redacted] | ≥18 | Absent | Trace | Trace | Trace | Absent | Trace |
| [redacted] | ≥18 | Trace | Trace | NA | NA | NA | Absent |
| [redacted] | ≥18 | Absent | Trace | Trace | Trace | - | NA |
| [redacted] | ≥18 | Trace | Trace | Absent | NA | NA | Absent |
| [redacted] | ≥18 | Trace | Absent | Absent | Trace | Absent | Absent |
| [redacted] | ≥18 | Absent | Absent | Trace | NA | NA | NA |
| [redacted] | ≥18 | Trace | Trace | Trace | Trace | - | Trace |
| **Part 1 Treatment: ZX008 0.2 mg/kg/day** | | | | | | | |
| [redacted] | <18 | Absent | Absent/ Trace[a] | Absent | Absent | Absent | Absent |

| Subject ID | Part 1 Age (years) | OLE Baseline | Month 1 | Month 3 | Month 6 | Month 9 | Month 12 (EOS/ET) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| [redacted] | <18 | Absent | Absent | Absent | Trace | - | Absent |
| [redacted] | <18 | Absent | Trace | Absent | Absent | Absent | Absent |
| [redacted] | <18 | Absent | Absent | Trace | NA | NA | Absent |
| [redacted] | <18 | Absent | Absent | Absent | Absent | Trace | Absent |
| [redacted] | <18 | Absent | Trace | Absent | Trace | Absent | Trace |
| [redacted] | <18 | Absent | Absent | Absent | Trace | Trace | Absent |
| [redacted] | <18 | Absent | Absent | Trace | Trace | NA | Trace |
| [redacted] | <18 | Trace | Trace | Trace | Trace | Trace | Trace |
| [redacted] | <18 | Trace | Trace | Trace | Trace | Absent | Trace |
| [redacted] | <18 | Trace | Trace | Absent | Trace | NA | |
| [redacted] | <18 | Trace | Trace | Absent | - | - | Absent |
| [redacted] | <18 | Absent | Trace | NA | NA | NA | NA |
| [redacted] | <18 | Trace | Absent | Trace | Absent | Absent | Absent |
| [redacted] | <18 | Absent | Trace | Absent | NA | NA | Absent |
| [redacted] | <18 | Absent | Absent | Absent | NA | NA | Trace |
| [redacted] | <18 | Absent | Trace | Absent | Absent | Absent | Absent |
| [redacted] | <18 | Trace | Trace | Absent | - | Trace | Absent |
| [redacted] | <18 | Absent | Trace | Trace | Absent | Absent | Absent |
| [redacted] | <18 | Absent | Absent | Trace | Trace | Absent | - |
| [redacted] | ≥18 | Absent | Absent | Absent | Absent | Trace | Trace |
| [redacted] | ≥18 | Trace | Trace | Trace | Trace | Absent | Trace |
| [redacted] | ≥18 | Trace | Absent | Absent | Absent | Absent | Trace |
| [redacted] | ≥18 | Trace | Absent | Absent | NA | NA | Trace |
| [redacted] | ≥18 | Absent | Absent | Trace | Absent | Absent | Absent |
| [redacted] | ≥18 | Absent | Trace | Absent | Absent | Absent | - |
| **Part 1 Treatment: ZX008 0.8 mg/kg/day** | | | | | | | |
| [redacted] | <18 | Trace | Absent | Absent | Absent | Absent | Absent |
| [redacted] | <18 | Absent | Absent | Absent | Trace | Absent | - |
| [redacted] | <18 | Absent | Trace | Absent | Absent | Absent | Absent |
| [redacted] | <18 | Absent | Absent | Absent | NA | NA | Trace |
| [redacted] | <18 | Absent | Absent | Absent | Absent | Absent | Trace |
| [redacted] | <18 | Trace | Absent | Absent | Absent | NA | Absent |
| [redacted] | <18 | Trace | Trace | Trace | Trace | Trace | Absent |
| [redacted] | <18 | Absent | Absent | NA | NA | NA | Trace |
| [redacted] | <18 | Absent | Absent | Absent | Absent | Trace | Absent |
| [redacted] | <18 | Absent | Absent | Absent | Absent | Trace | - |
| [redacted] | <18 | Absent | Trace | Trace | NA | NA | Absent |
| [redacted] | <18 | Absent | Absent | Absent | Absent | Trace | Absent |
| [redacted] | <18 | Absent | Absent | NA | NA | NA | Trace |

| Subject ID | Part 1 Age (years) | OLE Baseline | Month 1 | Month 3 | Month 6 | Month 9 | Month 12 (EOS/ET) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| [redacted] | <18 | Trace | Trace | Trace | Trace | NA | NA |
| [redacted] | <18 | Absent | Trace | Absent | NA | NA | Trace |
| [redacted] | ≥18 | Trace | Mild | Trace | Trace | Absent | Absent |
| [redacted] | ≥18 | Absent | Trace | Absent | Absent | Absent | Absent |
| [redacted] | ≥18 | Absent | Absent | Trace | Trace | Trace | Absent |
| [redacted] | ≥18 | Mild | Mild | Mild | Mild | Trace | Trace |
| [redacted] | ≥18 | Absent | Absent | Trace | Trace | Absent | Absent |
| [redacted] | ≥18 | Trace | Absent | NA | NA | NA | Trace |
| [redacted] | ≥18 | Trace | Trace | Trace | Mild | Mild | Mild |
| [redacted] | ≥18 | Trace | Absent | Absent | Trace | - | - |
| [redacted] | ≥18 | Absent | Trace | Absent | Absent | Absent | Absent |
| [redacted] | ≥18 | Absent | Absent | Absent | Absent | Absent | Trace |
| [redacted] | ≥18 | Trace | Trace | Absent | Absent | NA | NA |

COVID-19 = coronavirus disease 2019; EOS = end of study; ET = early termination; id = identifier; NA = not applicable; subject did not reach this visit before the data cutoff on [redacted] 20[redacted], or early termination, OLE = Open-Label Extension
- = subject was expected to have a collection at the given visit, and either the visit was missed or the data for the visit were not available at the time of the data cutoff date.
Note: For each individual subject shown in the heatmap, the information is sequential although some of the visits were conducted outside of the expected visit windows due to COVID-19 related restrictions.
[a] This subject had trace mitral regurgitation at an unscheduled visit 42 days after their Month 1 visit.
Source: 1601 Part 2 Cohort A CSR CV Listing 2.1.1 and 1601 Part 2 Cohort A CSR Listing 16.2.4.1.1.3

#### 4.4.2.2.4 非盲検継続試験：ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）

非盲検継続投与期間中に、僧帽弁機能について臨床的に意味のある変化は認められなかった。パート 2 で認められたすべての所見が生理的逆流（軽微又は軽度）の範囲内であった。FDA により定義されている僧帽弁の弁膜症（中等度以上の僧帽弁逆流）に該当する被験者は認められなかった［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）CSR CV Table 4.5.1.2］。パート 2 での軽微以上の僧帽弁逆流の点有病率及び累積発現率について、パート 1 での無作為化された投与群との関連性は認められなかった。更に、非盲検継続投与期間中の ZX008 の平均 1 日用量（中央値 0.39mg/kg/日未満、中央値 0.39mg/kg/日以上）別に僧帽弁逆流の点有病率を評価した結果、ZX008 の用量との関連性は認められなかった［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）CSR CV Table 4.1.4.2、Table 4.1.5.2］。表 4-17 に示したように、ベースライン（パート 2）以降では、パート 1 で 18 歳未満の被験者 2 例（12.5%）及び 18 歳以上（パート 1 での年齢）の被験者 6 例（37.5%）に軽微な僧帽弁逆流が少なくとも 1 回は認められた。ベースライン（パート 2）から Month 12 までの軽微な僧帽弁逆流の全体の点有病率は、18 歳未満の被験者では 0%～7.1%、18 歳以上の被験者では 7.1%～20.0%であった［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）CSR CV Table 4.1.2.2、Table 4.1.3.2］。18 歳以上の 1 例（6.3%）は軽微と軽度の（病的ではない）僧帽弁逆流が認められた。重要なことは、いずれの被験者でも僧帽弁の形態異常は認められなかったという点である。18 歳未満の 1 例を除くすべての被験者でパート 1 期間中のいずれかの Visit で軽微な僧帽弁逆流が認められた（第 4.4.2.2.2 項）。

**表 4-17 僧帽弁逆流［軽微（Trace）以上］が認められた被験者の年齢別及び Visit 別発現割合：ZX008-1601 試験パート 2 コホート B（非盲検継続安全性解析対象集団）**

| Parameter/Time Point | Part 1 Treatment | | | Overall |
|---|---|---|---|---|
| | Placebo | ZX008 0.2 mg/kg/day | ZX008 0.8 mg/kg/day | |
| Subjects Who Exhibited Trace or Greater Mitral Regurgitation | | | | |
| Age 2 to < 18 Years, N | 7 | 4 | 5 | 16 |
| Baseline - Part 2, n | 7 | 4 | 5 | 16 |
| Trace or greater, n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Trace, n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Mild, n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| OLE Month 12, n | 6 | 2 | 4 | 12 |
| Trace or greater, n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Trace, n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Mild, n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Any post-baseline OLE visit, n | 7 | 4 | 5 | 16 |
| Trace or greater, n (%) | 0 | 1 (25.0%) | 1 (20.0%) | 2 (12.5%) |
| Trace, n (%) | 0 | 1 (25.0%) | 1 (20.0%) | 2 (12.5%) |
| Mild, n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Age 18 to 35 Years, N | 4 | 6 | 6 | 16 |
| Baseline - Part 2, n | 4 | 6 | 6 | 16 |
| Trace or greater, n (%) | 0 | 2 (33.3%) | 2 (33.3%) | 4 (25.0%) |
| Trace, n (%) | 0 | 2 (33.3%) | 2 (33.3%) | 4 (25.0%) |
| Mild, n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| OLE Month 12 , n | 4 | 5 | 5 | 14 |
| Trace or greater, n (%) | 1 (25.0%) | 1 (20.0%) | 0 | 2 (14.3%) |
| Trace, n (%) | 1 (25.0%) | 1 (20.0%) | 0 | 2 (14.3%) |
| Mild, n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Any post-baseline OLE visit, n | 4 | 6 | 6 | 16 |
| Trace or greater, n (%) | 1 (25.0%) | 2 (33.3%) | 3 (50.0%) | 6 (37.5%) |
| Trace, n (%) | 1 (25.0%) | 2 (33.3%) | 3 (50.0%) | 6 (37.5%) |
| Mild, n (%) | 0 | 0 | 1 (16.7%) | 1 (6.3%) |
| >Mild, n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 |

MR = mitral regurgitation; OLE = Open-Label Extension
Note: No subject exhibited greater than mild MR; therefore, categories of moderate and severe are not shown.
Source: 1601 Part 2 Cohort B CV Table 4.1.2.2, Table 4.1.3.2, Table 4.6.1.2, Table 4.6.2.2, and Listing 2.1.2

心エコー検査で僧帽弁逆流［軽微（Trace）以上］が認められた被験者のヒートマップを表 4-18 に示した。すべての被験者の心エコー検査結果は、ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）CSR CV Listing 2.1.2 に示した。前述したように、非盲検継続安全性解析対象集団で認められたすべての僧帽弁逆流は、試験終了／早期中止時に軽度の僧帽弁逆流が認められた 18 歳以上の被験者 1 例を除いて、軽微な僧帽弁逆流に限定されていた。この被験者ではパート 1 及びパート 2 のベースライン時にも軽微な僧帽弁逆流が認められた。非盲検継続投与期 Day 30 では兆候なし、Day 90 では軽

微、Day 172（試験終了／早期中止時）では軽度の僧帽弁逆流が認められた。なお、データカットオフ時点で追加の追跡情報は入手できなかった。重要なことは、本試験のパート 1 及び小児 Dravet 症候群患者を対象とした試験で認められたように、軽微又は軽度の（生理的な）僧帽弁逆流は一過性であり、経時的心エコー検査では兆候なしから軽微までの変動が認められ、軽微及び軽度の僧帽弁逆流は重症度が進行することはなかった。パート 2 での僧帽弁機能の詳細な概要は、ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）CSR Section 12.5.3.1.1 に示した。

**表 4-18　僧帽弁逆流［軽微（Trace）以上］が認められた被験者のヒートマップ：ZX008-1601 試験パート 2 コホート B（非盲検継続安全性解析対象集団）**

| Subject ID | Part 1 Age (years) | OLE Baseline | Month 1 | Month 3 | Month 6 | Month 9 | Month 12 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Part 1 Treatment: Placebo** | | | | | | | |
| [redacted] | ≥18 | Absent | Absent | Absent | Absent | Absent | Trace |
| **Part 1 Treatment: ZX008 0.2 mg/kg/day** | | | | | | | |
| [redacted] | <18 | Absent | Absent | Trace | Trace | Absent | Absent |
| [redacted] | ≥18 | Trace | Trace | Trace | Absent | Trace | Trace |
| [redacted] | ≥18 | Trace | Trace | - | - | - | Trace |
| **Part 1 Treatment: ZX008 0.8 mg/kg/day** | | | | | | | |
| [redacted] | ≥18 | Absent | Absent | Trace | Trace | Absent | Absent |
| [redacted] | ≥18 | Trace | Absent | Trace | - | - | Mild[a] |
| [redacted] | ≥18 | Trace | Trace | Absent | Absent | Absent | Absent |

COVID-19 = coronavirus disease 2019; ID = identifier; MR = mitral regurgitation; OLE = open-label extension
Note: One additional subject (Subject [redacted]) < 18 years of age exhibited trace MR at Month 18. Previous and subsequent ECHOs findings for this subject exhibited absent MR.
Note: For each individual subject shown in the heatmap, the information is sequential although some of the visits were conducted outside of the expected visit windows due to COVID-19 related restrictions.
[a] Mild MR was reported at the EOS/ET visit. No additional follow up information was available at the time of the data cutoff. A detailed narrative for this subject is provided in 1601 Part 2 Cohort B CSR Section 14.3.3

### 4.4.2.3　大動脈弁

#### 4.4.2.3.1　二重盲検試験：ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）

大動脈弁の機能について、臨床的に意味のある変化は認められなかった。パート 1 期間中に、8 例（3.1%）に生理的（軽微）な大動脈弁逆流が 1 回以上認められた。ZX008 0.2mg/kg/日群の 1[redacted]歳の被験者では治験期間中（Visit 12）に軽度な大動脈弁逆流が認められたが、その後の経食道心エコー検査では大動脈弁逆流は認められなかった。本被験者では弁の形態に異常は認められなかった。軽微又は軽度な大動脈弁逆流の発現は、プラセボ群 2 例（2.3%）及び ZX008 0.2mg/kg/日群 6 例（6.8%）に限られており、ZX008 0.8mg/kg/日群では認められなかった。ZX008 の用量と大動脈弁逆流の発現との間に関連性は認められなかった（表 4-19）。

**表 4-19 大動脈弁逆流［軽微（Trace）以上］が認められた被験者の年齢別及び Visit 別発現割合：ZX008-1601 試験パート 1 コホート A（安全性解析対象集団）**

| Age Group | Placebo n (%) | ZX008 0.2 mg/kg/day n (%) | ZX008 0.8 mg/kg/day n (%) |
|---|---|---|---|
| All ages, n | 87 | 89 | 87 |
| Baseline (Visit 1) | 0 | 1 (1.1) | 0 |
| Post-baseline | 2 (2.3) | 6 (6.8) | 0 |
| Visit 8 | 2 (2.4) | 1 (1.2) | 0 |
| Visit 12 | 1 (1.2) | 6 (7.0) [a] | 0 |
| 2 to <18 years, n | 61 | 64 | 62 |
| Baseline (Visit 1) | 0 | 0 | 0 |
| Post-baseline | 0 | 1 (1.6) [a] | 0 |
| Visit 8 | 0 | 0 | 0 |
| Visit 12 | 0 | 1 (1.6) [a] | 0 |
| 18 to 35 years, n | 26 | 25 | 25 |
| Baseline (Visit 1) | 0 | 1 (4.0) | 0 |
| Post-baseline | 2 (7.7) | 5 (20.0) | 0 |
| Visit 8 | 2 (7.7) | 1 (4.2) | 0 |
| Visit 12 | 1 (3.8) | 5 (20.8) | 0 |

AR = aortic regurgitation; ECHO = echocardiogram
Note: Denominator for percentages is the number of non-missing ECHOs for each visit or groups of visits, and is not always equivalent to the total n for each age group.
[a] All findings were trace regurgitation except for 1 subject in the 0.2 mg/kg/day group who demonstrated mild AR in a trans-thoracic ECHO on Visit 12. This finding was not confirmed via trans-esophageal ECHO and was downgraded to trace AR in a subsequent report.
Source: 1601 Part 1 Cohort A CSR CV Table 4.2, Table 4.2.1, and Table 4.2.2

心エコー検査で大動脈弁逆流［軽微（Trace）以上］が認められた被験者のヒートマップを表 4-20 に示した。すべての被験者の心エコー検査結果は、ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）CSR CV Listing 2.1 に示した。ZX008-1601 試験パート 1（二重盲検治療期）での大動脈弁機能の詳細は ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）CSR Section 12.4.3.1.2 に示した。

**表 4-20 大動脈弁逆流［軽微（Trace）以上］が認められた被験者のヒートマップ：ZX008-1601 試験パート 1 コホート A（安全性解析対象集団）**

| Subject ID | Age (years) | Visit 1 | Visit 8 | Visit 12 | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Placebo** | | | | | |
| [redacted] | ≥18 | Absent | Trace | Absent | |
| [redacted] | ≥18 | Absent | Trace | Trace | |
| **ZX008 0.2 mg/kg/day** | | | | | |
| [redacted] | <18 | Absent | Absent | Mild | Absent [a] |
| [redacted] | ≥18 | Absent | Absent | Trace | |
| [redacted] | ≥18 | Absent | Absent | Trace | |
| [redacted] | ≥18 | Trace | Absent | Trace | |

| Subject ID | Age (years) | Visit 1 | Visit 8 | Visit 12 |
|---|---|---|---|---|
| [redacted] | ≥18 | Absent | Absent | Trace |
| [redacted] | ≥18 | Absent | Trace | Trace |

AR = aortic valve regurgitation; ECHO = echocardiogram; ID = identifier
[a] After a subsequent diagnostic transesophageal ECHO demonstrated absent AR, this result was downgraded from mild to absent AR.
Source: 1601 Part 1 Cohort A CSR CV Listing 2.1

#### 4.4.2.3.2 二重盲検試験：ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）

二重盲検投与期間中いずれの時点でも、FDA により定義されている薬物関連弁膜症（軽度以上の大動脈弁逆流）に該当する被験者は認められなかった［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）CSR CV Table 4.6.2.B］。大動脈弁逆流について心エコー上の所見［軽微（Trace）以上］が認められた被験者はいなかった［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）CSR CV Table 4.2.B、Table 4.2.1.B、Table 4.2.2.B、Table 4.7.2.B、Table 2.6.2.B、Table 2.6.2.1.B、Table 2.6.2.2.B］。大動脈弁逆流が TEAE として報告された被験者はいなかった［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）CSR Listing 16.2.7.1］。

#### 4.4.2.3.3 非盲検継続試験：ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）

パート 2 の期間中に、心臓弁膜症を示唆するような臨床的に有意な大動脈弁機能の変化は認められなかった。パート 1 と同様に、すべての所見が生理的（軽微又は軽度）な逆流であった。病的な大動脈弁逆流が認められた被験者はいなかった。パート 2 での軽微以上の大動脈弁逆流の点有病率及び累積発現率について、パート 1 で無作為化された投与群との関連性は認められなかった。更に、非盲検継続投与期間中の ZX008 の平均 1 日用量（中央値 0.47mg/kg/日未満、中央値 0.47mg/kg/日以上）別に大動脈弁逆流の点有病率を評価した結果、ZX008 の用量との関連性は認められなかった［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR CV Table 4.2.4.1、Table 4.2.5.1］。表 4-21 に示したように、ベースライン（パート 2）以降、18 歳未満の被験者 3 例（1.7%）及び 18 歳以上の被験者 5 例（7.0%）に少なくとも 1 回の軽微な大動脈弁逆流が認められた。ベースライン（パート 2）から Month 12 までの軽微な大動脈弁逆流の全体的な点有病率は、18 歳未満の被験者では 0%～1.8%、18 歳以上の被験者では 2.5%～5.7%であった［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR CV Table 4.2.2.1、Table 4.2.3.1］。また、ベースライン（パート 2）以降に軽度の大動脈弁逆流が 1 回以上認められた被験者は 2 例（18 歳未満及び 18 歳以上に各 1 例）であった。18 歳未満の被験者 1 例では、パート 1 の Visit 12 に軽度な大動脈弁逆流が認められたが、その後の経食道心エコー検査では大動脈弁逆流は認められず（第 4.4.2.3.1 項）、パート 2 期間中に経食道心エコー検査では大動脈弁逆流は軽微から軽度の間で変動した。18 歳以上の被験者 1 例は過去に所見がなく、パート 2 の Month 12/試験終了 Visit で軽度の大動脈弁逆流が認められた。これら 2 例は FDA により定義されている薬物関連弁膜症の基準［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR CV Table 4.5.2.1］に該当していたが、これらの被験者で大動脈弁の形態異常や弁の運動制限は認められず、心臓弁膜症であるという臨床的な根拠はなかった。これら 2 症例については、以下で詳細に考察する。

**表 4-21 大動脈弁逆流［軽微（Trace）以上］が認められた被験者の年齢別及び Visit 別発現割合：ZX008-1601 試験パート 2 コホート A（非盲検継続安全性解析対象集団）**

| Parameter/Time Point | Part 1 Treatment | | | Overall |
|---|---|---|---|---|
| | Placebo | ZX008 0.2 mg/kg/day | ZX008 0.8 mg/kg/day | |
| Subjects Who Exhibited Trace or Greater Aortic Regurgitation | | | | |
| Age 2 to < 18 Years, N | 60 | 59 | 55 | 174 |
| Baseline - Part 2, n | 60 | 59 | 55 | 174 |
| Trace or greater, n (%) | 0 | 1 (1.7%) | 0 | 1 (0.6%) |
| Trace, n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Mild, n (%) | 0 | 1 (1.7%) | 0 | 1 (0.6%) |
| OLE Month 12 (EOS, ET), n | 42 | 49 | 43 | 134 |
| Trace or greater, n (%) | 1 (2.4%) | 1 (2.0%) | 0 | 2 (1.5%) |
| Trace, n (%) | 1 (2.4%) | 0 | 0 | 1 (0.7%) |
| Mild, n (%) | 0 | 1 (2.0%) | 0 | 1 (0.7%) |
| Any post-baseline OLE visit, n | 58 | 59 | 55 | 172 |
| Trace or greater, n (%) | 2 (3.4%) | 1 (1.7%) | 0 | 3 (1.7%) |
| Trace, n (%) | 2 (3.4%) | 1 (1.7%) | 0 | 3 (1.7%) |
| Mild, n (%) | 0 | 1 (1.7%) | 0 | 1 (0.6%) |
| Age 18 to 35 Years, N | 26 | 24 | 23 | 73 |
| Baseline - Part 2, n | 26 | 24 | 23 | 73 |
| Trace or greater, n (%) | 1 (3.8%) | 5 (20.8%) | 0 | 6 (8.2%) |
| Trace, n (%) | 1 (3.8%) | 5 (20.8%) | 0 | 6 (8.2%) |
| Mild, n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| OLE Month 12 (EOS, ET), n | 22 | 16 | 20 | 58 |
| Trace or greater, n (%) | 1 (4.5%) | 2 (12.5%) | 0 | 3 (5.2%) |
| Trace, n (%) | 1 (4.5%) | 1 (6.3%) | 0 | 2 (3.4%) |
| Mild, n (%) | 0 | 1 (6.3%) | 0 | 1 (1.7%) |
| Any post-baseline OLE visit, n | 26 | 22 | 23 | 71 |
| Trace or greater, n (%) | 1 (3.8%) | 4 (18.2%) | 0 | 5 (7.0%) |
| Trace, n (%) | 1 (3.8%) | 4 (18.2%) | 0 | 5 (7.0%) |
| Mild, n (%) | 0 | 1 (4.5%) | 0 | 1 (1.4%) |

EOS = end of study; ET = early termination; OLE = open-label extension
Note: No subject exhibited greater than mild MR; therefore, categories of moderate and severe are not shown.
Source: 1601 Part 2 Cohort A CSR CV Table 4.2.2.1, Table 4.2.3.1, Table 4.6.3.1, Table 4.6.4.1, and Listing 2.1.1

心エコー検査で大動脈弁逆流［軽微（Trace）以上］が認められた被験者のヒートマップを表 4-22 に示した。全被験者の心エコー検査結果は、ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR CV Listing 2.1.1 に示した。

前述したように、18 歳未満の 1 例及び 18 歳以上の 1 例の合計 2 例で、心臓弁膜症のエビデンスのない軽度の大動脈弁逆流を示す心エコー検査結果が認められ、いずれの心エコー検査でも大動脈弁の形態の変化や弁の動きの異常は認められなかった。

- パート 1 で ZX008 0.2mg/kg/日群に割り付けられた 1[redacted] 歳の男性被験者（被験者番号[redacted]）では、パート 1 の終了時に軽度の大動脈弁逆流が認められた（パート 1 の ZX008 曝露開始 14 週間後、第 4.4.2.3.1 項）。その後、約 20 ヵ月の間隔をおいて 2 回の経食道心エコー検査が行われた。最初の心エコー検査は、軽度の大動脈弁逆流と判断された。その後、約 12 週間後にも経食道心エコー検査が実施されたが、大動脈弁逆流は認められなかった。約 20 ヵ月後の 2 回目の経食道心エコー検査では、軽微な大動脈弁逆流が認められた（この時点で、被験者はコホート A の被験者を対象とした別の長期継続投与試験である Zogenix 1900 試験に移行していた）。これら 2 回の経食道心エコー検査の間に、被験者は治験実施計画書に従って心エコー検査が 7 回実施され、この 20 ヵ月間で 3 回は軽度の大動脈弁逆流、4 回は軽微な大動脈弁逆流と判断された。大動脈弁の形態学的変化は、この被験者の心エコー検査や経食道心エコーでは認められていない。また、この被験者には心臓での症状は認められなかった［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR Section 14.3.3］。
- 2[redacted] 歳の女性被験者（被験者番号[redacted]）では、パート 1 の試験終了 Visit 及び約 2 週間後の別の心エコー検査でいずれも軽微な大動脈弁逆流が認められた。後者の心エコー検査はベースライン（パート 2）として用いた。被験者はパート 2 の Month 12/試験終了時まで持続して軽微な大動脈弁逆流が認められ、その間、大動脈弁の形態異常や弁運動の制限は認められず、心臓弁膜症のエビデンスのない軽度な大動脈弁逆流が認められた。別の長期継続投与試験である Zogenix 1900 試験に移行した後、被験者は治験実施計画書に従って 5 回の心エコー検査が行われ、軽度の大動脈弁逆流が認められた［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR Section 14.3.3］。

上記のいずれの被験者でも、すべての心エコー検査（経胸壁心エコー検査及び経食道心エコー検査）で大動脈弁の構造は正常であり、弁の形態学的変化や運動異常は認められなかった。いずれの被験者とも心臓専門医による診断を受け、すべての心エコー検査結果（経胸壁心エコー検査及び経食道心エコー検査）が評価された。前者の男性被験者（被験者番号[redacted]）に対しては Dr.[redacted]、後者の女性被験者（被験者番号[redacted]）に対しては心臓専門医（[redacted]）によってそれぞれ評価され、いずれも心臓弁膜症ではないと診断された［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR Section 14.3.3］。

前述した 2 例の経胸壁心エコー検査及び経食道心エコー検査結果に基づくと、両者とも心臓弁膜症は認められず、大動脈弁の逆流ジェットに基づく安定した軽度の大動脈弁逆流が認められた。両者とも心臓疾患の症状又は兆候、弁の形態学的変化、左室機能不全又は駆出率低下等は認められなかった。それぞれの被験者に対して、治験責任医師、家族、心臓専門医、及び独立データ安全性モニター委員会は、fenfluramine の投与によるベネフィットはリスクを上回ると判断し、fenfluramine の投与を継続した（Agarwal 2021 White Paper in Module 5.4）。

ZX008-1601 試験パート 2 での大動脈弁機能の詳細は ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR Section 12.5.3.1.2 に示した。

**表 4-22 大動脈弁逆流［軽微（Trace）以上］が認められた被験者のヒートマップ：ZX008-1601 試験パート 2 コホート A（非盲検継続安全性解析対象集団）**

| Subject ID | Part 1 Age (years) | OLE Baseline | Month 1 | Month 3 | Month 6 | Month 9 | Month 12 (EOS/ET) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Part 1 Treatment: Placebo** | | | | | | | |
| [redacted] | <18 | Absent | Absent | Absent | Absent | Absent | Trace |
| [redacted] | <18 | Absent | Absent | Absent | Trace | - | NA |
| [redacted] | ≥18 | Trace | Trace | Trace | Trace | - | Trace |
| **Part 1 Treatment: ZX008 0.2 mg/kg/day** | | | | | | | |
| [redacted] | <18 | Mild | Mild/ Absent [a] | Trace | Trace | Trace | Mild [b] |
| [redacted] | ≥18 | Trace | Trace | Trace | Trace | Trace | Mild [c] |
| [redacted] | ≥18 | Absent | Absent | Absent | Absent | - | Trace |
| [redacted] | ≥18 | Trace | Absent | Absent/ Absent [d] | NA | NA | NA |
| [redacted] | ≥18 | Trace | Trace | Absent | Absent | Absent | - |
| [redacted] | ≥18 | Trace | Absent | Absent | - | Absent | - |
| [redacted] | ≥18 | Trace | Trace | Trace | NA | NA | NA |

AR = aortic regurgitation; COVID-19 = coronavirus disease 2019; ECHO = echocardiogram; EOS = end of study; ET = early termination; ID = identifier; NA = not applicable; subject did not reach this visit before the data cutoff on [redacted] 20[redacted] or early termination; OLE = open-label extension

- : subject was expected to have an ECHO at the given visit based on the Baseline date.

Note: No subjects randomized to ZX008 0.8 mg/kg/day had non-absent aortic valve regurgitation.

Note: For each individual subject shown in the heatmap, the information is sequential although some of the visits were conducted outside of the expected visit windows due to COVID-19 related restrictions.

[a] This subject had a diagnostic transesophageal ECHO performed at an unscheduled Visit 42 days after their Month 1 Visit that exhibited absent AR.

[b] This subject continued to have ECHOs after transitioning to the long-term extension Study 1900, during which the regurgitation oscillated between trace and mild (1601 Part 2 Cohort A CSR Section 14.3.3).

[c] This subject continued to have ECHOs after transitioning to the long-term extension Study 1900, during which the regurgitation was mild (1601 Part 2 Cohort A CSR Section 14.3.3).

[d] This subject had absent aortic regurgitation at an unscheduled visit 75 days after their Month 3 Visit.

Source: 1601 Part 2 Cohort A CSR CV Listing 2.1.1 and 1601 Part 2 Cohort A CSR Listing 16.2.4.1.1.3

#### 4.4.2.3.4 非盲検継続試験：ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）

パート 2 の期間中に、心臓弁膜症を示唆するような臨床的に有意な大動脈弁機能の変化は認められなかった。病的な大動脈弁逆流が認められた被験者はいなかった。FDA により定義されている薬物関連弁膜症（軽度以上の大動脈弁逆流）に該当する被験者は認められなかった［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）CSR CV Table 4.5.2.2］。パート 2 での軽微以上の大動脈弁逆流の点有病率及び累積発現率について、パート 1 で無作為化された投与群との関連性は認められなかった。更に、非盲検継続投与期間中の ZX008 の平均 1 日用量（中央値 0.39mg/kg/日未満、中央値 0.39mg/kg/日以上）別に大動脈弁逆流の点有病率を評価した結果、ZX008 の用量との関連性は認められなかった［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）CSR CV Table 4.2.4.2、Table 4.2.5.2］。表 4-23 に示したように、ベースライン（パート 2）以降では、18 歳未満の被験者 2 例（12.5%）及び 18 歳以上の被験者 2 例（12.5%）に少なくとも 1 回は軽微な大動脈弁逆流が認められた［18 歳以上の被験者 2 例のうち 1 例は、Month 15、Month 18、及び Month 21 に軽微な大動脈弁逆流が認められた：ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）CSR CV Listing 2.1.2］。ベースライン（パート 2）から Month 12 までの軽微な大動脈弁逆流の全体の点有病率は、18 歳未満の被験者及び 18 歳以

上の被験者のいずれも 0%～7.1%であった［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）CSR CV Table 4.2.2.2、Table 4.2.3.2］。

**表 4-23　大動脈弁逆流［軽微（Trace）以上］が認められた被験者の年齢別及び Visit 別発現割合：ZX008-1601 試験パート 2 コホート B（非盲検継続安全性解析対象集団）**

| Parameter/Time Point | Part 1 Treatment | | | Overall |
|---|---|---|---|---|
| | Placebo | ZX008 0.2 mg/kg/day | ZX008 0.8 mg/kg/day | |
| Subjects Who Exhibited Trace or Greater Aortic Regurgitation | | | | |
| Age 2 to < 18 Years, N | 7 | 4 | 5 | 16 |
| Baseline - Part 2, n | 7 | 4 | 5 | 16 |
| Trace or greater, n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Trace, n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Mild, n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| OLE Month 12, n | 6 | 2 | 4 | 12 |
| Trace or greater, n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Trace, n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Mild, n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Any post-baseline OLE visit, n | 7 | 4 | 5 | 16 |
| Trace or greater, n (%) | 0 | 1 (25.0%) | 1 (20.0%) | 2 (12.5%) |
| Trace, n (%) | 0 | 1 (25.0%) | 1 (20.0%) | 2 (12.5%) |
| Mild, n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Age 18 to 35 Years, N | 4 | 6 | 6 | 16 |
| Baseline - Part 2, n | 4 | 6 | 6 | 16 |
| Trace or greater, n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Trace, n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Mild, n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| OLE Month 12, n | 3 | 5 | 5 | 13 |
| Trace or greater, n (%) | 1 (25.0%) | 0 | 0 | 1 (7.1%) |
| Trace, n (%) | 1 (25.0%) | 0 | 0 | 1 (7.1%) |
| Mild, n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Any post-baseline OLE visit, n | 4 | 6 | 6 | 16 |
| Trace or greater, n (%) | 1 (25.0%) | 1 (16.7%) | 0 | 2 (12.5%) |
| Trace, n (%) | 1 (25.0%) | 1 (16.7%) | 0 | 2 (12.5%) |
| Mild, n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 |

EOS = end of study; ET = early termination; OLE = open-label extension
Note: No subject exhibited greater than mild MR; therefore, categories of moderate and severe are not shown.
Source: 1601 Part 2 Cohort B CSR CV Table 4.2.2.2, Table 4.2.3.2, Table 4.6.3.2, Table 4.6.4.2, and Listing 2.1.2

パート 2 の 12 ヵ月後の Visit までの心エコー検査で大動脈弁逆流［軽微（Trace）以上］が認められた被験者のヒートマップを表 4-24 に示した。全被験者の心エコー検査結果は ZX008-1601 試験

（パート 2 コホート B）CSR CV Listing 2.1.2 に示した。ZX008-1601 試験パート 2 での大動脈弁機能の詳細は ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）CSR Section 12.5.3.1.2 に示した。

**表 4-24 大動脈弁逆流［軽微（Trace）以上］が認められた被験者のヒートマップ：ZX008-1601 試験パート 2 コホート B（非盲検継続安全性解析対象集団）**

| Subject ID | Part 1 Age (years) | OLE Baseline | Month 1 | Month 3 | Month 6 | Month 9 | Month 12 (EOS/ET) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Part 1 Treatment: Placebo** | | | | | | | |
| [redacted] | ≥18 | Absent | Absent | Trace | Trace | Trace | Trace |
| **Part 1 Treatment: ZX008 0.2 mg/kg/day** | | | | | | | |
| [redacted] | <18 | Absent | Absent | Absent | Trace | - | Trace |
| **Part 1 Treatment: ZX008 0.8 mg/kg/day** | | | | | | | |
| [redacted] | <18 | Absent | Trace | - | - | - | Trace |

AR = aortic regurgitation; COVID-19 = coronavirus disease 2019; ECHO = echocardiogram; EOS = end of study; ET = early termination; ID = identifier; OLE = open-label extension
Note: No subjects randomized to ZX008 0.8 mg/kg/day had non-absent aortic valve regurgitation.
Note: One additional subject (Subject [redacted]) ≥ 18 years of age exhibited trace AR at Months 15, 18, 21. Previous ECHOs findings for this subject exhibited absent MR.
Note: For each individual subject shown in the heatmap, the information is sequential although some of the visits were conducted outside of the expected visit windows due to COVID-19 related restrictions.
Source: 1601 Part 2 Cohort B CSR CV Listing 2.1.2 and 1601 Part 2 Cohort B CSR Listing 16.2.4.1.1.4

#### 4.4.2.4 三尖弁

##### 4.4.2.4.1 二重盲検試験：ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）

いずれの Visit 及び投与群でも中等度以上の三尖弁逆流が認められた被験者はいなかった。軽度の三尖弁逆流が認められた被験者（プラセボ群、ZX008 0.2mg/kg/日群、及び 0.8mg/kg/日群）は、ベースラインでは 1 例、1 例、及び 0 例であったが、パート 1 終了 Visit（Day 99）ではそれぞれ 0 例、3 例、及び 1 例であった［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）CSR Section 12.4.3.1.3、CV Table 4.3］。

##### 4.4.2.4.2 二重盲検試験：ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）

いずれの Visit 及び投与群でも軽度以上の三尖弁逆流が認められた被験者はいなかった［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）CSR CV Table 4.3.B、Table 4.8.1.B、Table 2.6.3.B、Table 2.6.3.1.B、Table 2.6.3.2.B］。

##### 4.4.2.4.3 非盲検継続試験：ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）

パート 1 と同様に、いずれの Visit でも中等度以上の三尖弁逆流が認められた被験者はいなかった。軽度の三尖弁逆流が認められた被験者（パート 1 での投与群：プラセボ群、ZX008 0.2mg/kg/日群、及び 0.8mg/kg/日群）は、パート 2 ベースラインではそれぞれ 0 例、3 例、及び 1 例であったが、Month 6 ではそれぞれ 0 例、0 例、及び 1 例であった。Month 12 までの追跡調査 3 ヵ月後では 0 例、1 例、及び 0 例であり、追跡調査 6 ヵ月後ではいずれも 0 例であった［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR Section 12.5.3.1.3、CV Table 4.3.1.1］。

#### 4.4.2.4.4 非盲検継続試験：ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）

パート 1 と同様に、いずれの Visit でも軽度以上の三尖弁逆流が認められた被験者はいなかった［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）CSR CV Table 4.3.1.2］。

### 4.4.2.5 肺動脈弁

#### 4.4.2.5.1 二重盲検試験：ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）

いずれの Visit 及び投与群でも軽度以上の肺動脈弁逆流が認められた被験者はいなかった［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）CSR CV Table 4.4］。

#### 4.4.2.5.2 二重盲検試験：ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）

いずれの Visit 及び投与群でも軽度以上の肺動脈弁逆流が認められた被験者はいなかった［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）CSR CV Table 4.4.B、Table 4.8.2.B、Table 2.6.4.B、Table 2.6.4.1.B、Table 2.6.4.2.B］。

#### 4.4.2.5.3 非盲検継続試験：ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）

いずれの Visit でも中等度以上の肺動脈弁逆流が認められた被験者はいなかった［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR CV Table 4.4.1.1］。非盲検継続投与期に、軽度の肺動脈弁逆流が 2 例に認められた（両被験者とも他の弁逆流については、すべて兆候なし又は軽微であった）。1 例は 1[redacted] 歳の被験者（被験者番号[redacted]）で Month 1 に、別の 1 例は 1[redacted] 歳の被験者（被験者番号[redacted]）で試験終了／早期中止時に認められた［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR CV Listing 2.1.1、Listing 16.2.4.1.1.3］。わずかな程度の肺動脈弁逆流が、正常肺動脈弁を有する患者の 40%～78%に報告されている（Lancellotti 2010）。心エコー検査で中等度以下の肺動脈弁逆流はよくみられる事象であり、右室の大きさと機能が正常で無症状の場合は、更なるフォローアップや治療を必要とはされていない（Nishimura 2014、Webb 2015）。Webb の試験では、生理的又は軽度の肺動脈弁逆流が小児の 89.6%に認められた（Webb 2015）。

#### 4.4.2.5.4 非盲検継続試験：ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）

いずれの Visit でも軽度以上の肺動脈弁逆流が認められた被験者はいなかった［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）CSR CV Table 4.4.1.2］。

### 4.4.2.6 肺動脈性肺高血圧症の評価

肺動脈性肺高血圧症は、肺動脈循環の血流の低下を特徴とする稀な疾患であり、肺血管抵抗をもたらし、最終的には右心不全に至る。肺動脈性肺高血圧症の確定診断には心臓カテーテル検査が必要であるが、心エコー検査は PASP を推定し、右心血行動態を評価するスクリーニングツールとして用いられる。肺動脈性肺高血圧症の診断に用いられる（広く合意がとれている）心エコーの指標は存在しない。欧州タスクフォースは、PASP が 50mmHg 超を「likely」、PASP が 37～50mmHg を「possible」とするカットオフ値を提案している（Galiè 2009）。LGS 患者を対象とした臨床試験では、三尖弁逆流ジェット速度から PASP を推定した。予め予測され、かつ以前に報告されていたように、心エコー検査の半数以上では、技術的な限界（三尖弁逆流なし又は三尖弁逆流の記録が不

適切）のために PASP を推定することができなかったことに留意すべきである（Lorcaserin FDA Advisory Committee Briefing Documents）。したがって、肺動脈性肺高血圧症の分析には、PASP を推定できた心エコー検査結果のみを含めることとした。LGS 患者を対象とした臨床試験では保守的なアプローチを採用し、PASP の推定値が 35mmHg 未満の場合は正常と定義した。連続波ドップラー法による三尖弁逆流最大ジェット速度からの PASP の推定は、右室流出路の閉塞がない場合に修正 Bernoulli 方程式を用いて行うことができる。これは非侵襲的に PASP を推定できる最も有用な方法である（Jone 2014）。

試験期間中に肺動脈性肺高血圧症を発現した被験者は認められなかった。

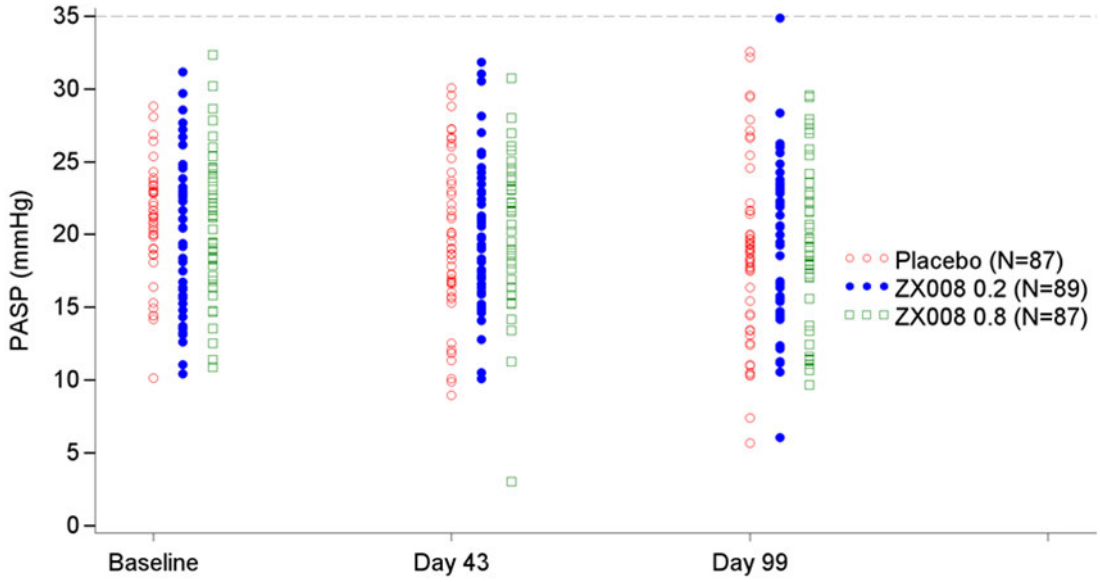
#### 4.4.2.6.1 二重盲検試験：ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）

肺動脈性肺高血圧症は PASP により評価した。PASP はいずれも正常値の上限である 35mmHg 未満であった［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）CSR CV Table 2.5.1］。PASP の最大値は以下のとおりであった［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）CSR CV Listing 2.1］。

- プラセボ群：32.55mmHg（Visit 12）
- ZX008 0.2mg/kg/日群：34.86mmHg（Visit 12）
- ZX008 0.8mg/kg/日群：32.36mmHg（Visit 1）

本試験では、PASP に関連した臨床的に重要な所見は認められなかった。PASP の結果を図 4-1 に示した。また、肺動脈性肺高血圧症に伴う他の所見は認められなかった。パート 1 の二重盲検期での肺動脈性肺高血圧症の詳細を ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）CSR Section 12.4.3.1.5 に示した。

**図 4-1 投与群及び Visit 別の肺動脈収縮期圧：ZX008-1601 試験パート 1 コホート A（安全性解析対象集団）**




PASP = pulmonary artery systolic pressure
Source: 1601 Part 1 Cohort A CSR CV Figure 6

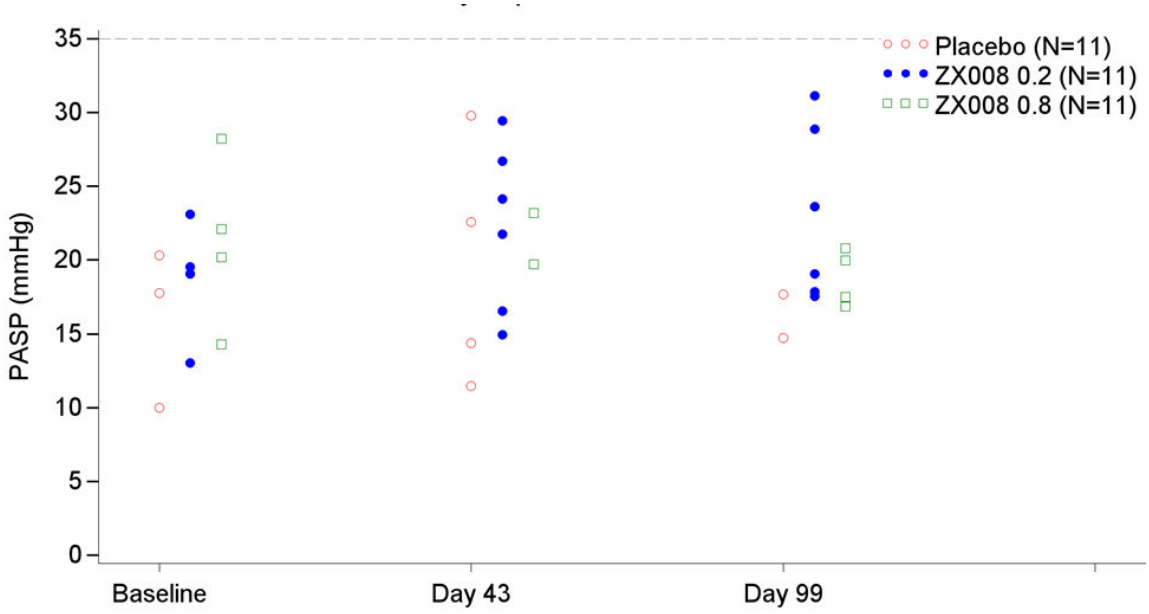
#### 4.4.2.6.2 二重盲検試験：ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）

コホート A と同様に、肺動脈性肺高血圧症は PASP により評価した。多くの症例では PASP は直接測定できなかったが、他のパラメータ（右室流出路及び拡張末期における肺動脈弁逆流最大速度）に基づくと PASP は正常であると判断された。個々の PASP はいずれも正常値の上限である 35mmHg 未満であった［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）CSR CV Table 2.5.1.B］。PASP の最大値は以下のとおりであった［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）CSR CV Listing 2.1.B］。

- プラセボ群：29.784mmHg（Visit 8）
- ZX008 0.2mg/kg/日群：31.139mmHg（Visit 12）
- ZX008 0.8mg/kg/日群：23.18mmHg（Visit 8）

コホート A と同様に、コホート B でも PASP に関連した臨床上重要な所見は認められなかった［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）CSR CV Listing 2.1.B］。PASP の結果を図 4-2 に示した。また、肺動脈性肺高血圧症に伴う他の所見は認められなかった。パート 1 の二重盲検期での肺動脈性肺高血圧症の詳細を ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）CSR Section 12.5.3.1.5 に示した。

**図 4-2 投与群及び Visit 別の肺動脈収縮期圧：ZX008-1601 試験パート 1 コホート B（安全性解析対象集団）**




PASP = pulmonary artery systolic pressure
Source: 1601 Part 1 Cohort B CSR CV Figure 6.B

#### 4.4.2.6.3 非盲検継続試験：ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）

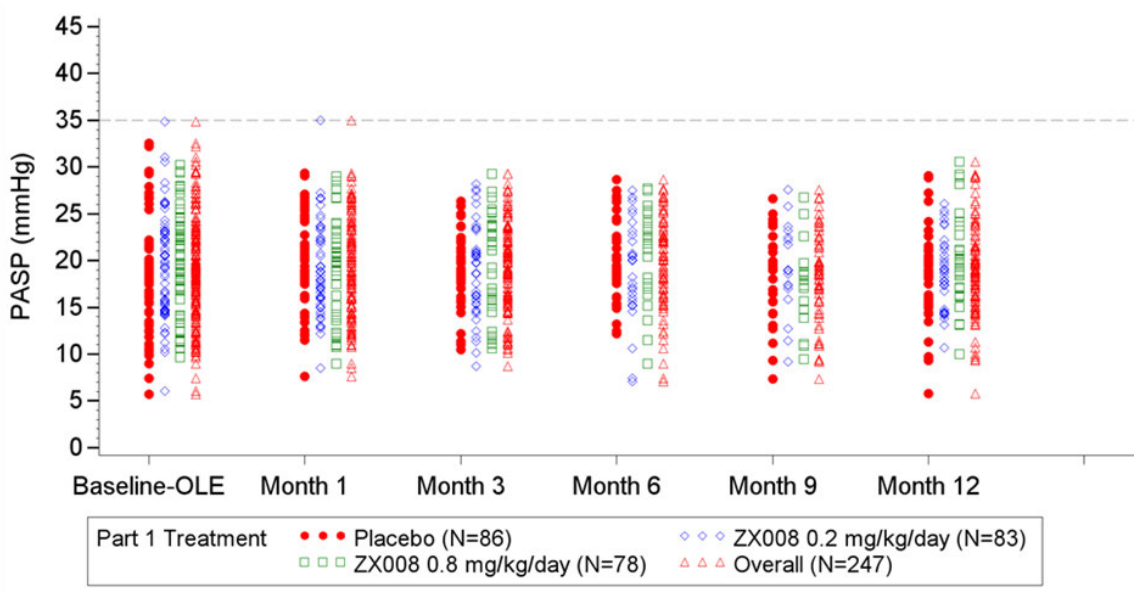
パート 1 と同様に、肺動脈性肺高血圧症は PASP により評価した。PASP（四捨五入後の値）が基準値上限（35mmHg）を超えた被験者はいなかった［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）

CSR CV Table 2.5.1.1］。ZX008 0.2mg/kg/日に無作為に割り付けられた2[redacted]歳の被験者1例（[redacted]）は Month 1 で 35.003mmHg であったが、当該被験者の Day 90、Day 180、及び Day 365 で実施された心エコー図は、PASP を正確に推定するには適さない画質であると判断された［技術的な限界（三尖弁逆流速度の記録なし又は不十分）のために、しばしば生じることである］。したがって、その後は当該被験者での PASP の推定は行われなかった。しかし、当該被験者の心エコー検査結果は「以前の心エコー検査結果と比較して有意な変化なし」と記載されていた［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR CV Listing 1.2.1］。PASP の最大値（パート 1 での投与群別）は以下のとおりであった［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR CV Listing 2.1.1］。

- プラセボ群：32.55mmHg（パート 2 のベースライン）
- ZX008 0.2mg/kg/日群：35.00mmHg（Month 1）
- ZX008 0.8mg/kg/日群：30.55mmHg（Month 12）

PASP の結果を図 4-3 に示した。また、肺動脈性肺高血圧症に関連する他の所見は認められなかった［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR CV Listing 2.1.1］。パート 2 での肺動脈性肺高血圧症の詳細を ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR Section 12.5.3.1.5 に示した。

**図 4-3 パート 1 での投与群及び Visit 別の肺動脈収縮期圧：ZX008-1601 試験パート 2 コホート A（非盲検継続安全性解析対象集団）**




OLE=Open-Label Extension; PASP = pulmonary artery systolic pressure
Note: Subject[redacted], originally randomized to the ZX008 0.2 mg/kg/day, had a PASP value of 35.003 mmHg on Month 1.
Subject[redacted], originally randomized to ZX008 0.2 mg/kg/day, had a PASP value of 34.86 on OLE Baseline.
Source: 1601 Part 2 Cohort A CSR CV Figure 6.1

#### 4.4.2.6.4 非盲検継続試験：ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）

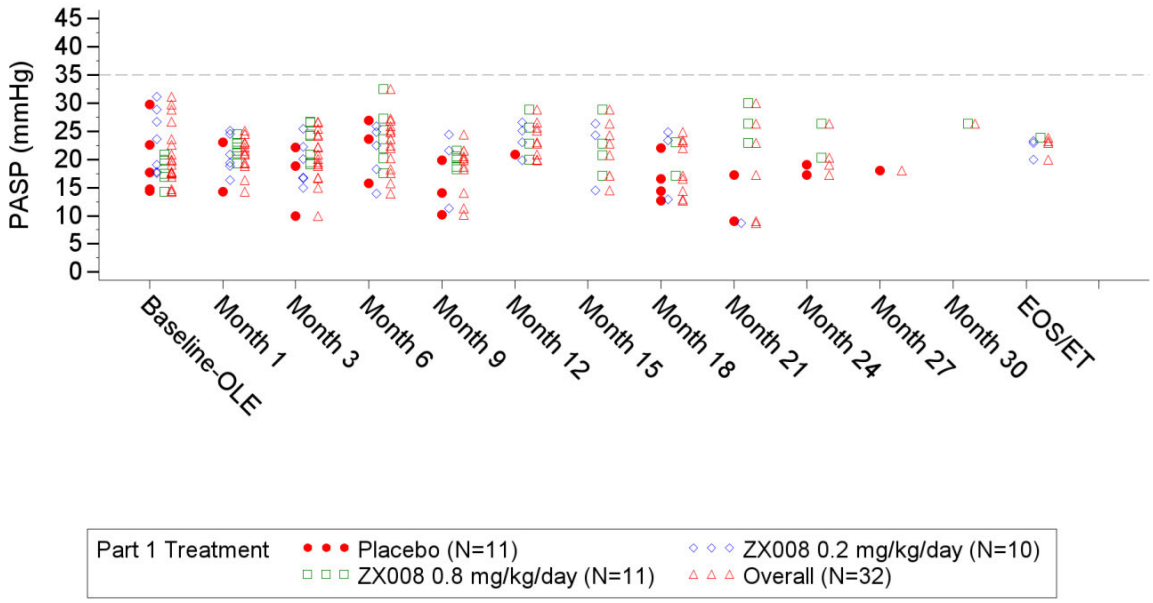
パート 1 コホート A と同様に、肺動脈性肺高血圧症は PASP により評価した。パート 1 と同様に、多くの症例では PASP は直接測定できなかったが、他のパラメータ（右室流出路及び拡張末期

における肺動脈弁逆流最大速度）に基づくと PASP は正常であると判断された。PASP の推定値（四捨五入後の値）が 35mmHg を超えた被験者は認められなかった［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）CSR CV Table 2.5.1.2］。PASP の最大値（パート 1 での投与群別）は以下のとおりであった［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）CSR CV Listing 2.1.2］。

- プラセボ群：26.88mmHg（Month 6）
- ZX008 0.2mg/kg/日群：26.57mmHg（Month 12）
- ZX008 0.8mg/kg/日群：32.52mmHg（Month 6）

PASP の結果を図 4-4 に示した。また、肺動脈性肺高血圧症に関連する他の所見は、いずれの被験者及び Visit でも認められなかった［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）CSR CV Listing 2.1.2］。パート 2 での肺動脈性肺高血圧症の詳細を ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）CSR Section 12.5.3.1.5 に示した。

**図 4-4 パート 1 での投与群及び Visit 別の肺動脈収縮期圧：ZX008-1601 試験パート 2 コホート B（非盲検継続安全性解析対象集団）**




EOS = end of study; ET = end of treatment; OLE = Open-Label Extension; PASP = pulmonary artery systolic pressure
Source: 1601 Part 2 Cohort B CSR CV Figure 6.2

### 4.4.3 心電図

#### 4.4.3.1 二重盲検試験：ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）

パート 1 コホート A では、心電図パラメータ（QTcF、PR、QRS、及び心拍数）に臨床的に意味のある変化は報告されなかった。

いずれの投与群も、全被験者で年齢及び性別に相応する正常な QTcF を示した。ΔQTcF の各 ZX008 群とプラセボ群との間の差（ΔΔQTcF）について、ZX008 の用量に関連した系統的な増加は認められなかった。また、いずれの Visit 及び投与群でもベースラインからの QTcF の変動が

30msec を超えた被験者は認められなかった。90%信頼区間の上限が 10msec を超えた被験者が 5 例認められたが、これらは臨床的に意味のあるものではないと判断された。ZX008 投与による心室再分極について臨床的に意味のある延長は認められなかった。

QRS について測定したすべての平均値± SD は正常範囲内であった。Visit 8 で ZX008 0.8mg/kg/日群の 6 歳以上 12 歳未満の男女において最大 3.2msec の ΔΔQRS が認められた。また、ベースラインからの変化量（平均値± SD）は、いずれの年齢群及び投与群でも−1.6 ± 7.73～0.1 ± 4.05msec であった。これらの変化量はベースラインの 10%未満かつ正常範囲内であるため、臨床的に意味のある変化ではないと判断された。

PR について測定したすべての平均値± SD は正常範囲内であった。ΔΔPR について、2 歳以上 6 歳未満及び 6 歳以上 12 歳未満では ZX008 用量依存的な増加は認められなかったが、12 歳以上 18 歳未満では ZX008 0.8mg/kg/日群、18 歳以上 35 歳では両 ZX008 群ともに ΔΔPR のわずかな増加が認められた。最大 ΔΔPR（片側上限の 95%信頼区間）は 9.7（14.9）msec であり、ZX008 0.8mg/kg/日群の 18～35 歳の男女で Visit 8 に発現した。以上より、ZX008 投与による心臓房室伝導に対する臨床的に重要な影響はないと判断された。

予測どおり、投与群に関係なく高齢被験者と比較して若年被験者で心拍数（平均値）が高く、心拍数（平均値）の変化が大きかった。しかし、すべての平均値は正常範囲内であった。心拍数の変化の傾向は投与群間では認められなかった。多くの症例で、心拍数（平均値）はベースラインから試験終了時までに低下した。

臨床的に意味のある異常に該当する心電図が認められた被験者はいなかった。臨床的に意味のない異常に該当する心電図が認められた被験者の割合は、ベースライン時では投与群間で同程度であった。Visit 8 では ZX008 の両群とも臨床的に意味のない異常に該当する心電図が認められた被験者の割合はベースライン時よりも低く、かつプラセボ群よりも低かった。Visit 12 では ZX008 0.2mg/kg/日群の臨床的に意味のない異常に該当する心電図が認められた被験者の割合はベースライン時よりも高く、プラセボ群よりも高かった。一方、ZX008 0.8mg/kg/日群ではベースライン時よりも低く、プラセボ群と同程度であった。

パート 1 コホート A の二重盲検期での心電図に関する安全性情報の詳細は ZX008-1601（パート 1 コホート A）CSR Section 12.4.3.2 に示した。

#### 4.4.3.2 二重盲検試験：ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）

コホート A と同様に、コホート B では心電図パラメータ（QTcF、PR、QRS、及び心拍数）に臨床的に意味のある変化は報告されなかった。

いずれの投与群も、全被験者（日本人）で年齢及び性別に相応する正常な QTcF を示した［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）CSR CV Table 1.1.1.B、Table 1.1.2.B、Table 1.1.3.B、Table 1.1.4.B、Table 1.1.5.B］。ZX008 群とプラセボ群との間の差（ΔΔQTcF）について、ZX008 の用量に関連した系統的な増加は認められなかった。90%信頼区間の上限が 10msec を超えた被験者が 7 例認められたが、これらは臨床的に意味のあるものではないと判断された。ZX008 0.2mg/kg/日群の 1 例（2～12 歳未満）では Day 99 にベースラインから 30msec 超 60msec 以下の QTcF の変動が認められた［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）CSR CV Table 2.1.6.B］。他にいずれの投与群及び Visit でも QTcF がベースラインから 30msec 超変動した被験者は認められなかった［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）CSR CV Table 2.1.7.B、Table 2.1.8.B、Table 2.1.9.B、

Table 2.1.10.B］。以上より ZX008 投与による心室再分極について臨床的に意味のある延長は認められなかった。

QRS について測定したすべての平均値± SD は正常範囲内であった［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）CSR CV Table 1.3.1.B、Table 1.3.2.B、Table 1.3.3.B、Table 1.3.4.B］。ZX008 0.8mg/kg/日群の 12 歳以上 18 歳未満の男女では、治験薬投与後の最大値（平均値± SD）は 14.0 ± 7.81msec であった［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）CSR CV Table 1.3.3.B］。また、ベースラインからの変化量は 10%未満かつ正常範囲内であるため、臨床的に意味のある変化とは判断されなかった。

PR について測定したすべての平均値± SD は正常範囲内であった［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）CSR CV Table 1.4.1.B、Table 1.4.2.B、Table 1.4.3.B、Table 1.4.4.B］。2 歳以上 6 歳未満の被験者では PR の増加は認められなかった。また、6 歳以上 12 歳未満の ZX008 群の被験者ではプラセボ及びベースラインからの用量依存的な増加は認められなかったが、12 歳以上 18 歳未満及び 18 歳以上 35 歳未満の ZX008 群（両群）の被験者ではプラセボ及びベースラインからのわずかな増加が認められた。以上より、ZX008 投与による心臓房室伝導に対する臨床的に重要な影響はないことが示唆された。

すべての被験者の心拍数（平均値）は正常範囲内であった［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）CSR CV Table 1.2.1.B、Table 1.2.2.B、Table 1.2.3.B、Table 1.2.4.B］。投与群間での心拍数の変化の傾向は認められなかった。

臨床的に重要な異常に該当する心電図が認められた被験者はいなかった。ZX008 0.8mg/kg/日群では、他の投与群と比較して、臨床的に意味のない異常に該当する心電図が認められた被験者の割合が高かった［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）CSR CV Table 3.B］。

パート 1 コホート B の二重盲検期での心電図に関する安全性情報の詳細は ZX008-1601（パート 1 コホート B）CSR Section 12.5.3.2 に示した。

#### 4.4.3.3 非盲検継続試験：ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）

パート 1 と同様に、非盲検継続投与試験である ZX008-1601 試験パート 2 コホート A でも心電図パラメータ（QTcF、PR、QRS、及び心拍数）に臨床的に意味のある変化は報告されなかった［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR Section 12.5.3.2］。

全被験者で年齢及び性別に相応する正常な QTcF を示した［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR CV Table 1.1.1.1、Table 1.1.2.1、Table 1.1.3.1、Table 1.1.4.1、Table 1.1.5.1］。QTcF のベースラインからの増加について、パート 1 での ZX008 の（無作為化された）用量に関連した系統的な増加は認められなかった。95%信頼区間の上限が 10msec を超えた被験者はパート 1 では多く認められたが、これらは臨床的に意味のあるものではないと判断された。いずれの Visit でも QTcF のベースラインからの変化量が 30msec を超えた被験者はほとんど認められず、60msec を超えた被験者はいなかった［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR CV Table 2.1.6.1、Table 2.1.7.1、Table 2.1.8.1、Table 2.1.9.1、Table 2.1.10.1］。

QRS について測定したすべての平均値± SD は正常範囲内であった［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR CV Table 1.3.1.1、Table 1.3.2.1、Table 1.3.3.1、Table 1.3.4.1］。非盲検継続投与期の各 Visit での ΔQRS の平均値（片側上限の 95%信頼区間）は、全年齢群で−1.1（0.3）～3.9（5.3）msec であった。QRS のベースライン（パート 2）からの最大増加量（平均値：3.9msec）

は、6 歳以上 12 歳未満の男女で Month 9 に認められた。これらの変化については、ベースラインからの変化量が 10%未満であり、正常範囲内であったことから、臨床的な意味はないと判断される。

PR について測定したすべての平均値± SD は正常範囲内であった［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR CV Table 1.4.1.1、Table 1.4.2.1、Table 1.4.3.1、Table 1.4.4.1］。いずれの年齢群及びパート 1 での投与群でも、PR のベースラインからの一貫した増加は認められなかった。PR のベースライン（パート 2）からの最大増加量（平均値）は、2 歳以上 6 歳未満の男女で Month 6 に認められた。

以上のことから、ZX008 投与による心臓房室伝導に対する臨床的に重要な影響はないと判断された。

パート 1 と同様に予測どおり、高齢被験者と比較して若年被験者で心拍数（平均値）が高く、心拍数（平均値）の変化が大きかった。しかし、すべての心拍数（平均値）は正常範囲内であった［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR CV Table 1.2.1.1、Table 1.2.2.1、Table 1.2.3.1、Table 1.2.4.1］。

臨床的に重要な異常に該当する心電図が、合計 4 例（1.6%）の被験者に、非盲検継続投与期のベースライン後のいずれかの Visit で認められた［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR CV Listing 1.2.1］。また、臨床的に意味のない異常に該当する心電図が認められた被験者の割合は、各 Visit で同程度であった。被験者全体の 5%以上で認められた臨床的に意味のない異常は洞性頻脈のみであった。

パート 2 の心電図に関する安全性情報の詳細を ZX008-1601（パート 2 コホート A）CSR Section 12.5.3.2 に示した。

#### 4.4.3.4 非盲検継続試験：ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）

パート 1 及びコホート A と同様に、非盲検継続投与試験である ZX008-1601 試験パート 2 コホート B でも心電図パラメータ（QTcF、PR、QRS、及び心拍数）に臨床的に意味のある変化は報告されなかった［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）CSR Section 12.5.3.2］。

全被験者で年齢及び性別に相応する正常な QTcF を示した［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）CSR CV Table 1.1.1.2、Table 1.1.2.2、Table 1.1.3.2、Table 1.1.4.2、Table 1.1.5.2］。QTcF のベースラインからの増加について、パート 1 での ZX008 の（無作為化された）用量に関連した系統的な増加は認められなかった。95%信頼区間の上限が 10msec を超えた被験者はパート 1 では多く認められたが、これらは臨床的に意味のあるものではないと判断された。QTcF のベースラインからの変化量が 60msec を超えた被験者は認められなかった。12 歳以上 18 歳未満の女性被験者 1 例では、Month 1 でベースラインからの変化量が 30mec 超 60msec 以下であった［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）CSR CV Table 2.1.6.2、Table 2.1.7.2、Table 2.1.8.2、Table 2.1.9.2、Table 2.1.10.2］。

QRS について測定したすべての平均値± SD は正常範囲内であった［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）CSR CV Table 1.3.1.2、Table 1.3.2.2、Table 1.3.3.2、Table 1.3.4.2］。非盲検継続投与期の各 Visit での ΔQRS の平均値（片側上限の 95%信頼区間）は、全年齢群で 10（60.5）～−9.0（-）msec であった。QRS のベースライン（パート 2）からの最大増加量（平均値：10.0msec）は、6 歳

以上 12 歳未満の男女で Month 15 に認められた。これらの変化はベースラインの 10%未満であり、正常範囲内であったことから、臨床的な意味はないと判断された。

PR について測定したすべての平均値± SD は正常範囲内であった［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）CSR CV Table 1.4.1.2、Table 1.4.2.2、Table 1.4.3.2、Table 1.4.4.2］。いずれの年齢群及びパート 1 の投与群でも、PR のベースラインからの一貫した増加は認められなかった。PR のベースライン（パート 2）からの最大増加量（平均値）は、6 歳以上 12 歳未満の群で Month 24 に、2 歳以上 6 歳未満の群では Day 180 に認められた。以上より、ZX008 投与による心臓房室伝導に対する臨床的に重要な影響はないと判断された。

予測どおり、高齢被験者と比較して若年被験者で心拍数（平均値）が高く、心拍数（平均値）の変化が大きかった。しかし、すべての心拍数（平均値）は正常範囲内であった［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）CSR CV Table 1.2.1.2、Table 1.2.2.2、Table 1.2.3.2、Table 1.2.4.2］。

臨床的に重要な異常に該当する心電図（洞性頻脈：Month 3、心拍数：166 拍/分）が、1 例（3.4%）に認められた［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）CSR CV Table 3.1.2、Listing 1.1.2、Listing 1.2.2］。

パート 2 の心電図に関する安全性情報の詳細を ZX008-1601（パート 2 コホート B）CSR Section 12.5.3.2 に示した。

## 5. 特別な患者集団及び状況下における安全性

### 5.1 内因性要因

#### 5.1.1 年齢

##### 5.1.1.1 二重盲検試験：ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）

コホート A の安全性解析対象集団を対象としたすべての TEAE を年齢グループ別（2 歳以上 6 歳未満、6 歳以上 12 歳未満、12 歳以上 18 歳未満、18 歳以上）ごとに、MedDRA SOC 別又は PT 別に ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）CSR Table 14.3.1.2.2.1 に示した。

T+M 期の全被験者での TEAE の発現割合について、小児の 3 つの年齢グループでは同程度であり、ZX008 0.2mg/kg/日群及び 0.8mg/kg/日群でそれぞれ 73.9%～87.5%及び 83.3%～96.0%、プラセボ群で 65.5%～78.3%であった。成人年齢グループでの TEAE の発現割合は、ZX008 0.2mg/kg/日群及び 0.8mg/kg/日群でそれぞれ 72.0%及び 80.0%、プラセボ群では 80.8%であり、小児年齢グループと同程度であった。

2 歳以上 6 歳未満のグループ（38 例）では、ZX008 群で発現割合の高かった TEAE（いずれかの投与群で 10%以上）は、安全性解析対象集団全体（第 2.1.5.1 項）と同様であった（食欲減退、下痢、疲労、発熱、傾眠、及び嘔吐）。その他に、このグループでは便秘、嚥下障害、易刺激性、上咽頭炎、肺炎、痙攣発作、及び上気道感染の発現割合が高かった。プラセボ群と比較していずれかの ZX008 群で発現割合が 10%以上高かった TEAE は、以下のとおりであった。

- 肺炎の発現割合は、プラセボ群及び ZX008 0.2mg/kg/日群と比較して、ZX008 0.8mg/kg/日群で 10%以上高かった。
- 便秘、下痢、食欲減退、及び上咽頭炎の発現割合は、プラセボ群と比較して、ZX008 0.2mg/kg/日群で 10%以上高かったが、ZX008 0.8mg/kg/日群では 10%未満であった。

- 嚥下障害、上気道感染、及び嘔吐の発現割合は、プラセボ群及び ZX008 0.8mg/kg/日群と比較して、ZX008 0.2mg/kg/日被験者で 10%以上高かった。

6 歳以上 12 歳未満のグループ（72 例）では、ZX008 群で発現割合の高かった TEAE（いずれかの投与群で 10%以上）は、安全性解析対象集団全体と同様であった（食欲減退、下痢、疲労、発熱、傾眠、及び嘔吐）。その他に、このグループでは便秘及び上気道感染の発現割合が高かった。プラセボ群と比較していずれかの ZX008 群で発現割合が 10%以上高かった TEAE は、以下のとおりであった。

- 食欲減退の発現割合は、プラセボ群及び ZX008 0.2mg/kg/日群と比較して、ZX008 0.8mg/kg/日群で 10%以上高かった。
- 下痢の発現割合は、プラセボ群と比較して、ZX008 0.8mg/kg/日群で 10%以上高かったが、ZX008 0.2mg/kg/日群では 10%未満であった。

12 歳以上 18 歳未満のグループ（77 例）では、ZX008 群で発現割合の高かった TEAE（いずれかの投与群で 10%以上）は、安全性解析対象集団全体と同様であった（食欲減退、疲労、発熱、傾眠、及び嘔吐）。その他に、このグループでは無力症、血中プロラクチン増加、及び便秘の発現割合が高かった。プラセボ群と比較していずれかの ZX008 群で発現割合が 10%以上高かった TEAE は、以下のとおりであった。

- 食欲減退の発現割合は、プラセボ群と比較して、いずれの ZX008 群でも 10%以上高かった。
- 疲労及び血中プロラクチン増加の発現割合は、プラセボ群及び ZX008 0.2mg/kg/日群と比較して、ZX008 0.8mg/kg/日群で 10%以上高かった。

18 歳以上のグループ（76 例）では、ZX008 群で発現割合の高かった TEAE（いずれかの投与群で 10%以上）は、安全性解析対象集団全体と同様であった（食欲減退、下痢、及び傾眠）。その他に、このグループでは体重減少及び易刺激性の発現割合が高かった。下痢の発現割合は、プラセボ群と比較して、いずれの ZX008 群でも発現割合が 10%以上高かった。食欲減退の発現割合は、プラセボ群及び ZX008 0.2mg/kg/日群と比較して、ZX008 0.8mg/kg/日群で 10%以上高かった。

#### 5.1.1.2 二重盲検試験：ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）

コホート B の安全性解析対象集団を対象としたすべての TEAE を年齢グループ（2 歳以上 18 歳未満及び 18 歳以上、並びに 2 歳以上 15 歳未満及び 15 歳以上）ごとに、MedDRA SOC 別又は PT 別に ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）CSR Table 14.3.1.2.2.2 に示した。コホート B では、2 歳以上 6 歳未満のグループは 1 例のみであった（第 1.3.1.2 項）。

T+M 期での被験者全体の TEAE の発現割合は、18 歳以上のグループ（62.5%）と比較して、2 歳以上 18 歳未満のグループ（82.4%）で高かった。

2 歳以上 18 歳未満のグループ（17 例）では、安全性解析対象集団全体（第 2.1.5.2 項）と同様であった。T+M 期での TEAE の発現割合は、プラセボ群（71.4%）及び ZX008 0.8mg/kg/日群

（80.0%）と比較して、ZX008 0.2mg/kg/日群（100%）で高かった。このグループでは、ZX008 群で発現割合の高かった TEAE（いずれかの投与群で 2 例以上）は、安全性解析対象集団全体と同様であった（食欲減退、傾眠、体重減少、下痢）（第 2.1.5.2 項）。

18 歳以上のグループ（16 例）では、いずれの ZX008 群でも 2 例以上に発現した TEAE は認められなかった。

同様に、2～15 歳未満のグループの発現割合（80.0%）の方が、15 歳以上のグループの発現割合（69.6%）よりも高かった。両グループとも、T+M 期での TEAE の発現割合は、ZX008 0.2mg/kg/日群の方がプラセボ群及び ZX008 0.8mg/kg/日群よりも高かった（2 歳以上 15 歳未満ではそれぞれ 100%、75.0%、及び 66.7%、15 歳以上ではそれぞれ 87.5%、57.1%、及び 62.5%）。

2 歳以上 15 歳未満のグループ（10 例）では、いずれかの ZX008 群で 2 例以上に発現した TEAE は、安全性解析対象集団全体と同様であった（傾眠、食欲減退、体重減少、及び下痢）（第 2.1.5.2 項）。

15 歳以上のグループ（23 例）では、いずれかの ZX008 群で 2 例以上に発現した TEAE は、安全性解析対象集団全体と同じであった（傾眠、食欲減退、体重減少、下痢、及び上咽頭炎）（第 2.1.5.2 項）。

#### 5.1.1.3 非盲検継続試験：ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）

コホート A の非盲検継続安全性解析対象集団を対象としたすべての TEAE を年齢グループ別（2 歳以上 6 歳未満、6 歳以上 12 歳未満、12 歳以上 18 歳未満、18 歳以上）ごとに、MedDRA SOC 別又は PT 別に ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR Table 14.3.1.2.2.3 に示した。

TEAE の発現割合は小児の 3 つの年齢グループで同程度（75.0%～83.8%）であり、成人の年齢グループ（18 歳以上）では 89.0%であった。小児のいずれのグループでも、大部分の被験者で ZX008 0.6mg/kg/日以上（最高用量群）で TEAE を発現した。成人の年齢グループで TEAE の発現割合が最も高かった用量群は、0.4～0.6mg/kg/日未満であった。

2 歳以上 6 歳未満のグループ（37 例）で発現割合の高かった TEAE（被験者の 10%以上）は、非盲検継続安全性解析対象集団全体（第 2.1.5.3 項）と同様であった（上咽頭炎、食欲減退、疲労、及び痙攣発作）。その他に、このグループでは発熱、発作症状の変化、体重減少、及び咳嗽の発現割合が高かった。

6 歳以上 12 歳未満のグループ（65 例）で発現割合の高かった TEAE（被験者の 10%以上）は、発熱、疲労、上咽頭炎、及び傾眠であった。

12 歳以上 18 歳未満のグループ（72 例）で発現割合の高かった TEAE（被験者の 10%以上）は、疲労及び食欲減退であった。

18 歳以上のグループ（73 例）で発現割合の高かった TEAE（被験者の 10%以上）は、非盲検継続安全性解析対象集団全体（第 2.1.5.3 項）と同じであった（上咽頭炎、食欲減退、疲労、及び痙攣発作）。

#### 5.1.1.4 非盲検継続試験：ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）

コホート B の非盲検継続安全性解析対象集団を対象としたすべての TEAE を年齢グループ別（6 歳以上 12 歳未満、12 歳以上 18 歳未満、18 歳以上）ごとに、MedDRA SOC 別又は PT 別に ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）CSR Table 14.3.1.2.2.4 に示した。

TEAE の発現割合は小児の 2 つの年齢グループ及び成人の年齢グループで同程度（90.0%～100%）であった。小児及び成人のいずれのグループでも、大部分の被験者で ZX008 0.6mg/kg/日以上（最高用量群）で TEAE を発現した。

6 歳以上 12 歳未満のグループ（5 例）で発現割合の高かった TEAE（2 例以上）は非盲検継続安全性解析対象集団全体（第 2.1.5.4 項）と同様であった（下痢、発熱、上咽頭炎、血中プロラクチン増加、体重減少、傾眠、湿疹）。この他に、このグループではコロナウイルス感染及びアレルギー性鼻炎も 2 例以上に認められた。

12 歳以上 18 歳未満のグループ（10 例）で最も発現割合の高かった TEAE（2 例以上）は、非盲検継続安全性解析対象集団全体（第 2.1.5.4 項）と同様に発熱及び傾眠であった。その他に、このグループでは便秘及び口腔ヘルペスも 2 例以上に認められた。

18 歳以上のグループ（16 例）で発現割合の高かった TEAE（2 例以上）は、非盲検継続安全性解析対象集団全体（第 2.1.5.4 項）と同様に、上咽頭炎、血中プロラクチン増加、傾眠、及び湿疹であった。この他に、このグループでは挫傷、創傷、及び食欲減退が 2 例以上に認められた。

### 5.1.2 性別

#### 5.1.2.1 二重盲検試験：ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）

コホート A の安全性解析対象集団を対象としたすべての TEAE を性別ごとに、MedDRA SOC 別又は PT 別に ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）CSR Table 14.3.1.2.3.1 に示した。

T+M 期での TEAE の発現割合（ZX008 0.2mg/kg/日群、ZX008 0.8mg/kg/日群、及びプラセボ群）は、男性被験者ではそれぞれ 80.4%、88.9%、及び 84.8%、女性被験者ではそれぞれ 74.4%、90.0%、及び 63.4%で同程度であった。

男性被験者（146 例）では、ZX008 群で発現割合の高かった TEAE（いずれかの投与群で 10%以上）は、安全性解析対象集団全体と同様であった（食欲減退、下痢、疲労、発熱、傾眠、及び嘔吐）。その他に、男性被験者では易刺激性、痙攣発作、及び上気道感染の発現割合が高かった。プラセボ群と比較して、いずれかの ZX008 群の発現割合が 10%以上高かった TEAE は以下のとおりであった。

- 食欲減退の発現割合は、プラセボ群及び ZX008 0.2mg/kg/日群と比較して、ZX008 0.8mg/kg/日群で 10%以上高かった。
- 嘔吐の発現割合は、プラセボ群と比較して ZX008 0.2mg/kg/日群では 10%以上高かったが、ZX008 0.8mg/kg/日群では 10%未満であった。

女性被験者（117 例）では、ZX008 群で発現割合の高かった TEAE（いずれかの投与群で 10%以上）は、安全性解析対象集団全体と同様であった（食欲減退、下痢、疲労、傾眠、及び嘔吐）。その他に、女性被験者では便秘、上咽頭炎、上気道感染、及び体重減少の発現割合が高かった。プラ

セボ群と比較して、いずれかの ZX008 群の発現割合が 10%以上高かった TEAE は以下のとおりであった。

- 食欲減退、傾眠、疲労、便秘、及び上気道感染の発現割合は、プラセボ群及び ZX008 0.2mg/kg/日群と比較して、ZX008 0.8mg/kg/日群で 10%以上高かった。
- 体重減少の発現割合は、プラセボ群と比較して ZX008 0.8mg/kg/日群では 10%以上高かったが、ZX008 0.2mg/kg/日群では 10%未満であった。
- 下痢の発現割合は、プラセボ群と比較して ZX008 0.2mg/kg/日群では 10%以上高かったが、ZX008 0.8mg/kg/日群では 10%未満であった。

#### 5.1.2.2 二重盲検試験：ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）

コホート B の安全性解析対象集団を対象としたすべての TEAE を性別ごとに、MedDRA SOC 別又は PT 別に ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）CSR Table 14.3.1.2.3.2 に示した。

T+M 期での TEAE の発現割合（ZX008 0.8mg/kg/日群、ZX008 0.2mg/kg/日群、及びプラセボ群）は、男性ではそれぞれ 66.7%、88.9%、及び 66.7%、女性被験者ではそれぞれ 50.0%、100%、及び 60.0%で同程度であった。

男性被験者（24 例）では、ZX008 群で発現割合の高かった TEAE（いずれかの投与群で 2 例以上）は、安全性解析対象集団全体（第 2.1.5.2 項）と同じであった（下痢、上咽頭炎、体重減少、食欲減退、及び傾眠）。

女性被験者（9 例）では、いずれかの投与群で 2 例以上に発現した TEAE は認められなかった。

#### 5.1.2.3 非盲検継続試験：ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）

コホート A の非盲検継続安全性解析対象集団を対象としたすべての TEAE を性別ごとに、MedDRA SOC 別又は PT 別に ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR Table 14.3.1.2.3.3 に示した。

TEAE の発現割合は、女性被験者（75.7%）と比較して、男性被験者（87.5%）の方が高かった。男女とも、大部分の被験者で ZX008 0.6mg/kg/日以上（最高用量群）で TEAE を発現した。

男性被験者（136 例）で発現割合の高かった TEAE（被験者の 10%以上）は、非盲検継続安全性解析対象集団全体（第 2.1.5.3 項）と同じであった（疲労、上咽頭炎、食欲減退、及び痙攣発作）。その他に、男性被験者では発作症状の変化、発熱、及び傾眠の発現割合が高かった。

女性被験者（111 例）で発現割合の高かった TEAE（被験者の 10%以上）は食欲減退のみであった。

#### 5.1.2.4 非盲検継続試験：ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）

コホート B の非盲検継続安全性解析対象集団を対象としたすべての TEAE を性別ごとに、MedDRA SOC 別又は PT 別に ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）CSR Table 14.3.1.2.3.4 に示した。

TEAE の発現割合は、男性被験者（91.3%）と女性被験者（88.9%）で同程度であった。男女とも、大部分の被験者で ZX008 0.6mg/kg/日以上（最高用量群）で TEAE を発現した。

男性被験者（23 例）で発現割合の高かった TEAE（2 例以上）は、非盲検継続安全性解析対象集団全体と同じであった（下痢、発熱、上咽頭炎、血中プロラクチン増加、体重減少、傾眠、及び湿疹）（第 2.1.5.4 項）。その他に、男性被験者では便秘、コロナウイルス感染、挫傷、裂傷、創傷、及び食欲減退が 2 例以上に認められた。

女性被験者（9 例）で発現割合の高かった TEAE（2 例以上）は、非盲検継続安全性解析対象集団全体と同じであった（発熱、上咽頭炎、血中プロラクチン増加、及び傾眠）（第 2.1.5.4 項）。その他に、女性被験者では複視、不眠症、及び群発発作が 2 例以上に認められた。

## 5.2 外因性要因

バルプロ酸（valproate）には、塩及び酸の製剤［バルプロ酸マグネシウム、バルプロ酸セミナトリウム、バルプロ酸ナトリウム、バルプロ酸ナトリウム／バルプロ酸、バルプロ酸（valproic acid）］のすべての製剤が含まれる。ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）CSR Table 14.3.1.2.4.1 及び ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR Table 14.3.1.2.4.3 では、このサブグループはバルプロ酸（valproate）ではなくバルプロ酸（valproic acid）と表示されている。

### 5.2.1 よくみられる有害事象（よく使用される併用抗てんかん薬別）

#### 5.2.1.1 二重盲検試験：ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）

コホート A の安全性解析対象集団を対象としたすべての TEAE を併用抗てんかん薬のグループ別（よく併用された抗てんかん薬 3 剤：クロバザム、ラモトリギン、及びバルプロ酸）ごとに、MedDRA SOC 別又は PT 別に ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）CSR Table 14.3.1.2.4.1 に示した。すべての被験者で併用された抗てんかん薬の薬剤数（中央値）は 3 剤であった［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）CSR Table 14.1.4.4.1.1］。これらの併用抗てんかん薬のグループ別解析は被験者数が少ないので、結果の解釈は限定的である。

3 つの抗てんかん薬併用グループの T+M 期での TEAE の発現割合は、安全性解析対象集団全体の発現割合と同様であった。T+M 期での TEAE の発現割合は、いずれの抗てんかん薬併用グループでもプラセボ群及び ZX008 0.2mg/kg/日群と比較して、ZX008 0.8mg/kg/日群で高かった（ただし、クロバザム併用グループでの ZX008 0.8mg/kg/日群と ZX008 0.2mg/kg/日群の差は 10%未満であった）。各抗てんかん薬併用グループの ZX008 群で発現割合の高かった TEAE は安全性解析対象集団全体の TEAE と同じであった。ただし、バルプロ酸併用グループでは発熱の発現割合は高くはなかった。また、クロバザム併用グループ及びラモトリギン併用グループでは便秘、上気道感染、易刺激性の発現割合も高かった。

T+M 期で、プラセボ群と比較していずれかの ZX008 群で 10%を超える差が認められた TEAE を、併用抗てんかん薬ごとに以下に示す。いずれの併用抗てんかん薬併用グループでも、食欲減退の発現割合がプラセボ群と比較して ZX008 0.8mg/kg/日群で 10%を超えて高かった。

クロバザム併用グループ：

- 食欲減退の発現割合は、プラセボ群と比較して、いずれの ZX008 群でも 10%超高かった。

- 嘔吐の発現割合は、プラセボ群と比較して ZX008 0.2mg/kg/日群で 10%超高かったが、ZX008 0.8mg/kg/日群では 10%以下であった。

ラモトリギン併用グループ：

- 食欲減退及び疲労の発現割合は、プラセボ群及び ZX008 0.2mg/kg/日群と比較して、ZX008 0.8mg/kg/日群で 10%超高かった。
- 傾眠及び下痢の発現割合は、プラセボ群と比較して ZX008 0.8mg/kg/日群で 10%超高かったが、ZX008 0.2mg/kg/日群では 10%以下であった。
- 上気道感染の発現割合は、プラセボ群と比較して ZX008 0.2mg/kg/日群で 10%超高かったが、ZX008 0.8mg/kg/日群では 10%以下であった。

バルプロ酸併用グループ：

- 食欲減退及び傾眠の発現割合は、プラセボ群及び ZX008 0.2mg/kg/日群と比較して、ZX008 0.8mg/kg/日群で 10%超高かった。
- 下痢の発現割合は、プラセボ群と比較して ZX008 0.8mg/kg/日群で 10%超高かったが、ZX008 0.2mg/kg/日群では 10%以下であった。

#### 5.2.1.2 二重盲検試験：ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）

コホート B の安全性解析対象集団を対象としたすべての TEAE を併用抗てんかん薬のグループ別（よく併用された抗てんかん薬 3 剤：バルプロ酸、ラモトリギン、ルフィナミド）ごとに、MedDRA SOC 別又は PT 別に ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）CSR Table 14.3.1.2.4.2 に示した。すべての被験者で併用された抗てんかん薬の薬剤数（中央値）は 3 剤であった［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）CSR Table 14.1.4.4.1.2］。これらの併用抗てんかん薬のグループ別解析は被験者数が少ないので、結果の解釈は限定的である。

3 つの併用抗てんかん薬グループの T+M 期での TEAE の発現割合は、安全性解析対象集団全体の発現割合と同様であった（第 2.1.5.2 項）。T+M 期での TEAE の発現割合は、いずれの抗てんかん薬併用グループでもプラセボ群及び ZX008 0.8mg/kg/日群と比較して、ZX008 0.2mg/kg/日群で高かった（ただし、ラモトリギン併用グループでの ZX008 0.8mg/kg/日群と ZX008 0.2mg/kg/日群の差は 10%未満であった）。各抗てんかん薬併用グループの ZX008 群で発現割合が高かった TEAE（いずれかの投与群で 2 例以上）は、安全性解析対象集団全体の TEAE と同様であった。ただし、ラモトリギン併用グループでは下痢の発現割合は高くはなかった。ルフィナミド併用グループでは、ZX008 群のいずれかで認められた発現割合の高かった TEAE は体重減少だけであった。

バルプロ酸併用グループの上咽頭炎を除き、発現割合の高かった TEAE はプラセボ群と比較して ZX008 群のいずれかで発現割合が高かった。

#### 5.2.1.3 非盲検継続試験：ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）

コホート A の非盲検継続安全性解析対象集団を対象としたすべての TEAE を併用抗てんかん薬のグループ別（よく併用された抗てんかん薬 3 剤：クロバザム、ラモトリギン、バルプロ酸）ごとに、MedDRA SOC 別又は PT 別に ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR Table 14.3.1.2.4.3 に示した。

3 つの併用抗てんかん薬グループでの TEAE の発現割合は同程度であった。クロバザム、ラモトリギン、及びバルプロ酸併用グループの TEAE の発現割合はそれぞれ 85.5%、79.1%、及び 83.2%であった。これらいずれの併用グループでも、大部分の被験者が ZX008 0.6mg/kg/日以上（最高用量群）で TEAE を発現した。

クロバザム併用グループ（110 例）で発現割合の高かった TEAE（被験者の 10%以上）は、非盲検継続安全性解析対象集団全体（第 2.1.5.3 項）と同じであった（食欲減退、疲労、上咽頭炎、及び痙攣発作）。その他に、この併用グループでは発熱及び傾眠の発現割合も高かった。

ラモトリギン併用グループ（86 例）で発現割合の高かった TEAE（被験者の 10%以上）は、非盲検継続安全性解析対象集団全体（第 2.1.5.3 項）と同様であった（食欲減退、疲労、及び痙攣発作）。その他に、この併用グループでは発熱及び傾眠の発現割合も高かった。

バルプロ酸併用グループ（137 例）で発現割合の高かった TEAE（被験者の 10%以上）は、非盲検継続安全性解析対象集団全体（第 2.1.5.3 項）と同じであった（食欲減退、疲労、上咽頭炎、及び痙攣発作）。その他に、この併用グループでは傾眠の発現割合も高かった。

#### 5.2.1.4 非盲検継続試験：ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）

コホート B の非盲検継続安全性解析対象集団を対象としたすべての TEAE を併用抗てんかん薬のグループ別（よく併用された抗てんかん薬 3 剤：クロバザム、ラモトリギン、及びバルプロ酸）ごとに、MedDRA SOC 別又は PT 別に ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）CSR Table 14.3.1.2.4.4 に示した。

クロバザム、ラモトリギン、及びバルプロ酸併用グループの TEAE の発現割合はそれぞれ 85.7%（6 例）、100%（13 例）、及び 92.3%（24 例）であった。これらいずれの併用グループでも、大部分の被験者が ZX008 0.6mg/kg/日以上（最高用量群）で TEAE を発現した。

クロバザム併用グループ（7 例）で発現割合の高かった TEAE（2 例以上）は、非盲検継続安全性解析対象集団全体（第 2.1.5.4 項）と同様であった（下痢、上咽頭炎、体重減少、湿疹、及び便秘）。

ラモトリギン併用グループ（13 例）で発現割合の高かった TEAE（2 例以上）は、非盲検継続安全性解析対象集団全体（第 2.1.5.4 項）と同様であった（発熱、上咽頭炎、血中プロラクチン増加、体重減少、食欲減退、傾眠、及び湿疹）。

バルプロ酸併用グループ（26 例）で発現割合の高かった TEAE（2 例以上）は、非盲検継続安全性解析対象集団全体（第 2.1.5.4 項）と同じであった（発熱、下痢、上咽頭炎、血中プロラクチン増加、体重減少、傾眠、及び湿疹）が、この併用グループでは便秘、コロナウイルス感染、口腔ヘルペス、挫傷、裂傷、創傷、食欲減退、易刺激性、及びアレルギー性鼻炎の発現割合も高かった。

### 5.2.2 自殺傾向

#### 5.2.2.1 コロンビア自殺重症度評価尺度（C-SSRS）

自殺傾向及び自殺行為は C-SSRS により評価した。C-SSRS は、自殺念慮、自殺行為、自殺企図のない自傷行為の評価に用いられる妥当性がバリデートされた評価尺度である。ZX008-1601 試験パート 1 及びパート 2 では、年齢及び知的発達に適したバージョンの C-SSRS（ベースライン/スクリーニングから最終 Visit まで）が使用された。

7 歳未満の被験者、又はベースライン時に C-SSRS で規定されている質問を理解する知的能力がないと治験責任医師により判断された被験者に対しては、C-SSRS による評価を完全には行わなかった。代わりに治験責任医師の判断で適切な質問をすることによって、自傷傾向を探ることとした。

#### 5.2.2.1.1 二重盲検試験：ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）

パート 1 コホート A の安全性解析対象集団での C-SSRS の結果を、ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）CSR Table 14.4.5.1.1 に要約した。C-SSRS の結果の変化についてシフト表を ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）CSR Table 14.4.5.2.1 に示した。C-SSRS の被験者ごとの結果は、ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）CSR Listing 16.2.9.2.1 に示した。

T+M 期では、いずれの投与群の被験者でもベースラインからの変化はほとんど認められず、自殺傾向の発現を示すような変化は認められなかった。

#### 5.2.2.1.2 二重盲検試験：ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）

パート 1 コホート B の安全性解析対象集団での C-SSRS の結果を、ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）CSR Table 14.4.5.1.2 に要約した。C-SSRS の結果の変化についてシフト表を ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）CSR Table 14.4.5.2.2 に示した。C-SSRS の被験者ごとの結果は、ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）CSR Listing 16.2.9.2.2 に示した。

T+M 期では、いずれの投与群の被験者でもベースラインからの変化は認められず、自殺傾向の発現を示すような変化は認められなかった。

#### 5.2.2.1.3 非盲検継続試験：ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）

パート 2 コホート A の非盲検継続安全性解析対象集団での C-SSRS の結果を、ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR Table 14.4.5.1.3 に要約した。C-SSRS の結果の変化についてシフト表を ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR Table 14.4.5.2.3 に示した。C-SSRS の被験者ごとの結果は、ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR Listing 16.2.9.2.3 に示した。

パート 1 では 35 例が C-SSRS を完了し、このうち 34 例がパート 2 での C-SSRS を完了した。パート 2 期間中もベースライン（パート 1）からほとんど変化がなかった。ベースライン（パート 1）時に自殺行為又は自殺念慮、並びに（自殺を目的としない）自傷行動が認められなかった被験者 1 例で、非盲検継続投与期間中の Day 270 に（自殺を目的としない）自傷行動が報告された。他のどの時点でも自殺行為は報告されなかった。別の被験者 1 例では、ベースライン（パート 1）時に（自殺を目的としない）自傷行動及び自殺念慮の両方が報告されていたが、パート 2 の期間中（非盲検継続投与期 Day 180 の最終評価時）に自殺念慮のみが報告された。更に、ベースライン（パート 1）で時に自殺念慮が報告された 2 例では、パート 2 期間中に自殺行為又は自殺念慮、及び（自殺を目的としない）自傷行動のいずれも報告されなかった。

自殺念慮又は自殺企図に関連する TEAE は報告されなかった。

#### 5.2.2.1.4 非盲検継続試験：ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）

パート 2 コホート B の非盲検継続安全性解析対象集団での C-SSRS の結果を、ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）CSR Table 14.4.5.1.4 に要約した。C-SSRS の結果の変化についてシフト表を ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）CSR Table 14.4.5.2.4 に示した。C-SSRS の被験者ごとの結果は、ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）CSR Listing 16.2.9.2.4 に示した。

パート 1 及びパート 2 で、12 例が C-SSRS の回答を完了した。パート 2 期間中もベースライン（パート 1）から変化はなかった。いずれの被験者でも自殺念慮又は自殺行為は認められず、自殺念慮又は自殺企図に関連する TEAE は報告されなかった。

### 5.2.3 実行機能に関する行動評価尺度（BRIEF）

日常の実行機能の変化は BRIEF を用いて評価した。BRIEF は実行機能の複数の側面を評価して、ZX008 の投与が実行機能に何らかの負の影響を及ぼすかどうかを判定するための安全性アウトカムとして含めた。パート 1 のベースライン（Visit 3）及び試験終了 Visit（Visit 12）、並びにパート 2 のベースライン（Visit 12 又は Visit 15）、非盲検継続投与期（コホート A は Visit 20、コホート B は Visit 20 及び Visit 22）、及びパート 2 の試験終了 Visit（コホート A は Visit 22、コホート B は Visit 42）で、年齢相応の BRIEF［未就学児版 BRIEF（BRIEF-P）：2～5 歳、BRIEF：6～18 歳、成人版 BRIEF（BRIEF-A）：19 歳以上］を用いて評価した。

#### 5.2.3.1 二重盲検試験：ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）

年齢に応じたバージョンの BRIEF で評価した結果、いずれの評価指標（スコア）についても、ZX008 群とプラセボ群との間で差は認められなかった。これらの結果より、ZX008 は日常の実行機能に対して負の影響を及ぼさないことが示された［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）CSR Section 12.4.6］。

#### 5.2.3.2 二重盲検試験：ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）

コホート B では、年齢に応じたバージョンの BRIEF で評価した結果、プラセボと比較して日常の実行機能に対する ZX008 の負の影響は認められなかった。実際、ZX008 群に無作為割付けされた被験者は、プラセボ群と比較して実行機能の BRIEF-P、BRIEF、及び BRIEF-A の数値の減少、すなわち改善を示した［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）CSR Section 12.5.6］。

#### 5.2.3.3 非盲検継続試験：ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）

パート 2 コホート A では、BRIEF-P（2～5 歳：32 例）、BRIEF（6～18 歳：127 例）、BRIEF-A（19 歳以上：50 例）について、非盲検継続投与期間の最終評価時におけるベースラインからの変化量のデータが得られた。年齢に応じたバージョンの BRIEF を用いて評価した結果、いずれの評価指標（スコア）についてもベースライン（パート 1）からの差はわずかであるか又は認められなかった。これらの結果より、ZX008 は日常の実行機能に対して負の影響を及ぼさないことが示された［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR Section 12.5.6］。

#### 5.2.3.4 非盲検継続試験：ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）

パート 2 コホート B では、BRIEF-P で 1 例、BRIEF で 16 例、BRIEF-A で 15 例について、非盲検継続投与期間の最終評価時におけるベースラインからの変化量のデータが得られた。年齢に応じたバージョンの BRIEF を用いて評価した結果、いずれの評価指標（スコア）についても、ベースライン（パート 1）からの変化は認められないか又はわずかであった。これらの結果より、ZX008 は日常の実行機能に対して負の影響を及ぼさないことが示された［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）CSR Section 12.5.6］。

### 5.3 薬物相互作用

ZX008 との薬物相互作用に関する新たなデータは得られていない。薬物相互作用の概要は、Module 2.7.2.3.2 及び既承認のフィンテプラ®の国内添付文書 2022 に示した。

### 5.4 妊娠及び授乳時の使用

妊婦における fenfluramine の使用に関するデータは限られている。妊娠中及び授乳中の fenfluramine の使用に関する安全性情報の概要は、初回承認申請の CTD（第 2.7.4.5.3 項）に記載されている。

### 5.5 過量投与

ZX008-1601 試験コホート A では 1 例で 1.0mg/kg/日以上の ZX008 が 1 日投与された。また、別の 1 例は約 3 ヵ月間にわたって最大用量である 30mg/日を超えた（投与量は 0.77mg/kg/日であった）。いずれも介護者の過誤によるものであった。

非盲検継続投与期間中に ZX008 1.0mg/kg/日への意図的な増量が合計 3 例に行われ、治験実施計画書からの逸脱として報告された。ZX008 を 1.0mg/kg/日で投与すると、ベースライン時の体重 3[redacted].9kg の被験者（被験者番号[redacted]）に対して 3[redacted].9mg/日が投与されたことになるが、これは最大用量である 30mg/日をわずかに超えるものであった。また、ベースライン時の体重が 2[redacted]kg の被験者（被験者番号[redacted]）及び 2[redacted].5kg の被験者（被験者番号[redacted]）では、いずれも最大用量である 30mg/日よりも低い用量の ZX008 の投与を受けたことが判明した。ZX008 が 1.0mg/kg/日を超えて投与された被験者に、治験薬との因果関係ありと判断された TEAE 及び投与過誤は認められなかった。なお、fenfluramine は以前、成人の肥満治療のために市販されていたが、その場合には 60～120mg/日の用量が投与されていた。

コホート B パート 1 では、返却された治験薬の重みに基づいて服薬遵守率を算出した結果、3 例の被験者で 120%を超えていた［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）CSR Listing 16.2.2.1.2、Table 14.1.5.2.4.2、Section 10.2］。過誤による過量投与はなかった。

電子患者日誌を用いた自己申告による服薬状況に基づいて服薬率を算出した結果、110%を超える服薬率が報告された被験者は認められなかったことに注目すべきである［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）CSR Table 14.1.5.2.2.2］。パート 2 では、返却された治験薬の重みに基づいて服薬遵守率を算出した結果、5 例の被験者で 110%以上であった［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）CSR Table 14.1.5.2.3.4.1］。過誤による過量投与は認められなかった。パート 2 については、電子患者日誌を用いた自己申告による服薬状況に基づいて服薬率を算出した結果、服薬率が

110%以上の被験者は認められなかった［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）CSR Table 14.1.5.2.1.4.1］。

## 5.6 薬物乱用

fenfluramine の乱用の可能性に関する評価の結果では、fenfluramine は乱用の可能性に関連する特性を有していないと結論付けられている。米国麻薬取締局は、2022 年 12 月 23 日の最終規則の発令をもって、fenfluramine（その塩、異性体及び異性体の塩を含む）、及びその塩、異性体及び異性体の塩が存在する場合には米国の物質規制法（the Controlled Substances Act.）の対象から除外することとした。

## 5.7 離脱症状及び反跳現象

### 5.7.1 コホート A

ZX008-1601 試験パート 1（コホート A）の安全性解析対象集団 254 例が、漸減／移行期に治験薬が投与され、この期間中に被験者は治験薬を漸減するか、又はパート 2 の開始用量（ZX008 0.2mg/kg/日）に移行することができた。漸減／移行期に 1 件以上の TEAE が認められた被験者数は 55 例（21.7%）であり、その内訳はプラセボ群で 20/86 例（23.3%）、ZX008 0.2mg/kg/日群で 17/85 例（20.0%）、ZX008 0.8mg/kg/日群で 18/83 例（21.7%）であった［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）CSR Table 14.3.1.2.1.1］。漸減／移行期では、いずれの投与群でも発現割合が 5%を超える TEAE は認められなかった。

治験薬との因果関係が関連ありと判断された TEAE は、漸減／移行期に 3 例（ZX008 0.2mg/kg/日群で 2 例、ZX008 0.8mg/kg/日群で 1 例）に認められたいずれの事象も非重篤であり、重症度は中等度と判断され、いずれも回復した。

漸減／移行期に、ZX008 0.8mg/kg/日群に無作為割付けされた 1 例（被験者番号[redacted]）に重症度が高度の TEAE（てんかん重積状態）が認められた。本事象は治験薬との因果関係は「関連なし」と判断され、治験薬の投与を変更することなく回復した。

パート 2 コホート A（非盲検継続投与期）に治験薬投与の中止に至った TEAE を評価した結果、ZX008 又は ZX008 の漸減に関連する可能性のある TEAE が 5 例に認められた。

- 被験者番号[redacted] は、二重盲検期ではプラセボ群に無作為割付けされ、Day 205（パート 2 での ZX008 最終投与から 4 日後）に重篤な有害事象であるてんかん重積状態を発現した。当該被験者は、非盲検継続投与期間での ZX008 の平均 1 日用量は 0.2mg/kg/日であった。被験者は Day 198 に同意撤回により治験を中止していた。治験責任医師は、てんかん重積状態の TEAE の重症度を高度と判断し、当該事象は治験薬投与の中止に関連していると判断した。本事象は Day 205 に回復した。詳細は ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR Section 14.3.3 に示した。
- 被験者番号[redacted] は二重盲検期では ZX008 0.2mg/kg/日群に無作為割付けされ、Day 256（パート 2 での漸減期）に重篤な有害事象である発作（MedDRA PT: seizure）を発現した。非盲検継続投与期間での ZX008 の平均 1 日用量は 0.3mg/kg/日であった。被験者は Day 248 に治験薬の効果不十分のため治験を中止していた。被験者の両親と治験責任医師は、被験者にとって漸減期が短すぎるため、てんかん重積状態を発現するリスクがあることを恐れた。メディカルモニターの同意のもと、Day 248 から Day 269 まで 0.2mg/kg/日

を投与した。治験責任医師は、発作（MedDRA PT: seizure）の重症度は中等度と判断し、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。本事象は Day 256 に回復した。詳細は ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR Section 14.3.3 に示した。

- 被験者番号[redacted] は二重盲検期では ZX008 0.8mg/kg/日群に無作為割付けされ、Day 395 及び Day 398（パート 2 での漸減期）にそれぞれ、不眠症（非重篤）及び発作症状の変化（重篤）を発現した。非盲検継続投与期間での ZX008 の平均 1 日用量は 0.7mg/kg/日であった。被験者は Day 385 に治験薬の効果不十分のため治験を中止していた。治験責任医師は、不眠症の重症度は軽度であり、治験薬との因果関係は「関連があるかもしれない」（possibly related）と判断した。また、発作症状の変化の重症度は中等度であり、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。不眠症は未回復であり、発作症状の変化は Day 400 に回復した。詳細は ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR Section 14.3.3 に示した。
- 被験者番号[redacted] は二重盲検期では ZX008 0.8mg/kg/日群に無作為割付けされ、Day 164（パート 2 での漸減期）に重症度が軽度の嘔吐を発現し、ZX008 との因果関係は「関連があるかもしれない」と判断された。被験者は TEAE として 36 件の嘔吐を発現しており、そのうち 34 件は二重盲検期から非盲検継続投与期に発現した。34 件の嘔吐について、治験責任医師は治験薬との因果関係は「関連があるかもしれない」と判断した。非盲検継続投与期間中での ZX008 の平均 1 日用量は 0.6mg/kg/日であった。被験者は Day 161 に同意撤回により治験を中止していた。本事象は Day 181 に回復した。
- 被験者番号[redacted] は二重盲検期では ZX008 0.8mg/kg/日群に無作為割付けされ、Day 259（パート 2 での漸減期）に重症度が中等度の傾眠を発現し、治験薬との因果関係は「関連があるかもしれない」と判断された。非盲検継続投与期間中での ZX008 の平均 1 日用量は 0.6mg/kg/日であった。また、この被験者は非盲検継続投与期間中に傾眠を発現し、治験薬投与及び治験の中止に至った。最終 Visit は Day 253 であった。本事象は Day 267 に回復した。詳細は ZX008-1601 試験（パート 2 コホート A）CSR Section 14.3.3 に示した。

### 5.7.2 コホート B

ZX008-1601 試験パート 1（コホート B）の安全性解析対象集団 30 例が、漸減／移行期に治験薬が投与され、この期間中に被験者は治験薬を漸減するか、又はパート 2 の開始用量（ZX008 0.2mg/kg/日）に移行することができた。漸減／移行期に 1 件以上の TEAE が認められた被験者数は 30 例中 6 例（20.0%）であり、その内訳はプラセボ群で 2/11 例（18.2%）、ZX008 0.2mg/kg/日群で 3/9 例（33.3%）、ZX008 0.8mg/kg/日群で 1/10 例（10.0%）であった［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）CSR Table 14.3.1.2.1.2］。漸減/移行期に認められた TEAE のうち、傾眠のみが全体で 2 例以上［2/30 例（66.7%）、プラセボ群で 1/11 例（9.1%）、ZX008 0.2mg/kg/日群で 1/9 例（11.1%）］に発現した。漸減／移行期に発現した TEAE はいずれの投与群でも重症度が軽度又は中等度であり、重篤な TEAE は認められなかった。

漸減／移行期に治験薬との因果関係が関連ありと判断された TEAE が 1 件以上発現した被験者は 4 例（12.1%）であり、その内訳はプラセボ群 1 例、ZX008 0.2mg/kg/日群 2 例、ZX008 0.8mg/kg/日群 1 例であった［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）CSR Table 14.3.1.5.1.2］。漸減／移行

期に発現した傾眠のうち 2 例（プラセボ群の 1 例及び ZX008 0.2mg/kg/日群の 1 例）については、治験責任医師により治験薬との因果関係は「関連があるかもしれない」と判断された。

パート 2 コホート B（非盲検継続投与期）に治験薬投与の中止に至った TEAE を評価した結果、ZX008 又は ZX008 の漸減に関連する可能性のある TEAE は認められなかった［ZX008-1601 試験（パート 2 コホート B）CSR Listing 16.2.7.1.4］。

## 5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

申請対象集団での ZX008 を用いた機械操作関連の精神運動機能検査は実施されず、他の集団での同様な試験の文献報告もなかった。ZX008 は嗜眠、傾眠及び／又は疲労を引き起こすことが報告されているため、自動車運転時又は機械操作時に注意して投与すべきである。

## 6. 市販後データ

Fintepla®の国際誕生日は、米国での承認後の 2020 年 6 月 25 日である。

最新の定期的安全性最新報告（PSUR）では、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（データ固定日）までに世界中の情報源から受領した fenfluramine に関する安全性データを要約する。

fenfluramine の良好なベネフィット・リスクバランスに重大なマイナスの影響を及ぼす有効性及び安全性に関する所見は、報告期間中に確認されていない。

PSUR で示された情報に基づき、市販後に認められた副作用「攻撃性」（頻度不明）を安全性参照情報（RSI）の最新情報として含めることが推奨される。

PSUR に示された情報に基づき、リスク最小化対策の更新は推奨されない。

全体として、報告期間中に入手可能となったデータを含む集積されたベネフィット・リスクデータのレビューに基づくと、fenfluramine のベネフィット・リスクバランスは依然として良好である。

## 7. 参考文献

Agarwal A, Galer B. Summary of Cardiac Safety Monitoring in the Fenfluramine Lennox Gastaut Syndrome Clinical Development Program. Zogenix internal white paper. September 2021.

Andersen T, Astrup A, Quaade F. Dexfenfluramine as adjuvant to a low-calorie formula diet in the treatment of obesity: a randomized clinical trial. Int J Obes Relat Metab Disord. 1992;16(1):35-40.

Ayabakan C, Ozkutlu S, Kiliç A. The Doppler echocardiographic assessment of valvular regurgitation in normal children. Turk J Pediatr. 2003;45(2):102-7.

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

Barstow C, Rerucha C. Evaluation of Short and Tall Stature in Children. Am Fam Physician. 2015; 92(1):43-50.

Bigelow GE, Griffiths RR, Liebson I, et al. Double-blind evaluation of reinforcing and anorectic actions of weight control medications. Interaction of pharmacological and behavioral treatments. Arch Gen Psychiatry. 1980;37(10):1118-23.

Bremer JM, Scott RS, Lintott CJ. Dexfenfluramine reduces cardiovascular risk factors. Int J Obes Relat Metab Disord. 1994;18(4):199-205.

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

CDC (Centers for Disease Control and Prevention). CDC Growth Charts. https://www.cdc.gov/growthcharts/cdc_charts.htm

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

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

Chow CC, Ko GT, Tsang LW, et al. Dexfenfluramine in obese Chinese NIDDM patients. A placebo-controlled investigation of the effects on body weight, glycemic control, and cardiovascular risk factors. Diabetes Care. 1997;20(7):1122-7.

Colan SD, Sleeper LA. Longitudinal Variation in Presence and Severity of Cardiac Valve Regurgitation in Healthy Children. J Am Soc Echocardiogr. 2020;33(11):1400-6.

Connolly HM, Crary JL, McGoon MD, et al. Valvular heart disease associated with fenfluramine-phentermine. N Engl J Med. 1997;337(9):581-8. Erratum in: N Engl J Med. 1997;337(24):1783.

Court JM. A trial of fenfluramine in children with obesity associated with reduced muscle activity. S Afr Med J. 1972;46(6):132-3.

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

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

Ditschuneit HH, Flechtner-Mors M, Adler G. The effects of dexfenfluramine on weight loss and cardiovascular risk factors in female patients with upper and lower body obesity. J Cardiovasc Risk. 1996;3(4):397-403.

Douglas PS, DeCara JM, Devereux RB, et al. Echocardiographic Imaging in Clinical Trials: American Society of Echocardiography Standards for Echocardiography Core Laboratories. J Am Soc Echocardiogr. 2009;22(7):755-65.

Ekman G, Miranda-Linné F, Gillberg C, et al. Fenfluramine treatment of twenty children with autism. J Autism Dev Disord. 1989;19(4):511-32.

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

Elliott BW. A collaborative investigation of fenfluramine. Anorexigenic with sedative properties. Curr Ther Res Clin Exp. 1970;12(8):502-15.

Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Eur Heart J. 2009;30(20):2493-537. Erratum in: Eur Heart J. 2011;32(8):926.

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

Grugni G, Guzzaloni G, Ardizzi A, et al. Dexfentluramine in the treatment of juvenile obesity. Minerva Pediatr. 1997;49(3):109-17.

Guy-Grand B, Apfelbaum M, Crepaldi G, et al. International trial of long-term dexfenfluramine in obesity. Lancet. 1989;2(8672):1142-5.

Jone PN, Ivy DD. Echocardiography in pediatric pulmonary hypertension. Front Pediatr. 2014;2:124.

Krasner N, Moore MR, Goldberg A, et al. A trial of fenfluramine in the treatment of the chronic alcoholic patient. Br J Psychiatry. 1976;128:346-53.

Lancellotti P, Tribouilloy C, Hagendorff A, et al. European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation − Part 1: Aortic and pulmonary regurgitation (native valve disease). Eur J Echocardiogr. 2010;11(3):223–44.

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

Lorcaserin FDA Advisory Committee Briefing Documents. 2012.

Mathus-Vliegen EM, van de Voorde K, Kok AM, et al. Dexfenfluramine in the treatment of severe obesity: a placebo-controlled investigation of the effects on weight loss, cardiovascular risk factors, food intake and eating behaviour. J Intern Med. 1992;232(2):119-27.

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

Munro JF, Seaton DA, Duncan LJ. Treatment of refractory obesity with fenfluramine. Br Med J. 1966;2(5514):624-5.

Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2014;63(22):e57-185.

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

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

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

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

Persson I, Andersen U, Deckert T. Treatment of obesity with fenfluramine. Eur J Clin Pharmacol. 1973;6(2):93-7.

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

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

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

Scott ME, Nelson PG. Fenfluramine in the treatment of hypertensive patients with refractory obesity. Ulster Med J. 1975;44(1):56-61.

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

Stunkard A, Rickels K, Hesbacher P. Fenfluramine in the treatment of obesity. Lancet. 1973;1(7802):503-5.

Sugiyama H, Hoshiai M, Tan T, et al. Functional maturity of tricuspid and mitral valves in school children evaluated by echocardiography. Heart. 2005;91(11):1479-80.

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

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

Van de Kar LD, Urban JH, Richardson KD, et al. Pharmacological studies on the serotoninergic and nonserotonin-mediated stimulation of prolactin and corticosterone secretion by fenfluramine. Neuroendocrinol. 1985;41(4):283-8.

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

Weintraub M, Sundaresan PR, Schuster B, et al. Long-term weight control study. II (weeks 34 to 104). An open-label study of continuous fenfluramine plus phentermine versus targeted intermittent medication as adjuncts to behavior modification, caloric restriction, and exercise. Clin Pharmacol Ther. 1992;51(5):595-601.

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

Yoshida K, Yoshikawa J, Shakudo M, et al. Color Doppler evaluation of valvular regurgitation in normal subjects. Circulation. 1988;78(4):840-7.

Zoghbi WA, Adams D, Bonow RO, et al. Recommendations for noninvasive evaluation of native valvular regurgitation: A report from the American Society of Echocardiography Developed in Collaboration with the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. J Am Soc Echocardiogr. 2017; 30(4):303-71.

デパケン®の国内添付文書 2021

フィンテプラ®の国内添付文書 2022

# 8. 付録

## 8.1 [redacted] のマニュアル

## 8.2 文献レビュー

Fenfluramine was marketed from the 1960's to 1997 in 118 countries for the treatment of obesity in adults, amounting to millions of patients exposed. A literature search for placebo-controlled clinical trials of fenfluramine or dexfenfluramine which enrolled at least 30 patients and/or had a duration of at least 8 weeks yielded 18 studies meeting these criteria. These studies reported in total 916 patients who received fenfluramine or dexfenfluramine and 863 placebo controls. 表 8-1 summarizes the safety and tolerability reported in each of these studies. The most common adverse events reported were gastro-intestinal related, diarrhea, loss of appetite, drowsiness, and fatigue. Of note, Ekman (1989) studied the use of fenfluramine for 48 weeks in children with autism and did not report any specific toxicities related to use of the medication in a pediatric population. An extended review of literature on the safety of fenfluramine is provided in Module 5.4.

Literature review has been conducted on an ongoing basis and documented in the PSURs. A summary of the relevant literature discussing ZX008 that contained new or potentially relevant safety findings since the time of the ZX008 NDA for Dravet syndrome through [redacted] 20[redacted] from the relevant PSURs is provided below.

- Oury C, Maréchal P, Donis N, et al. Dexfenfluramine and pergolide cause heart valve disease via valve metabolic reprogramming and ongoing matrix remodeling. Int J Mol Sci. 2020;21(11):4003.
  In this nonclinical study, New Zealand White rabbits were treated with pergolide, dexfenfluramine, or high-dose serotonin for 16 weeks. The results suggest that pergolide and dexfenfluramine may cause VHD through valve metabolic reprogramming and matrix remodeling.

- Ennezat PV, Arnaud-Crozat E, Guerbaai RA, et al. Fenfluramine induced mitral stenosis complicated by massive left atrial thrombosis. Acta Cardiol. 2021;76(2);216-7.
  This case report describes development of mitral stenosis in an 80-year old female patient 30 years after she received treatment with fenfluramine and dexfenfluramine; the treatment period was reported as "several months". The case suggests a possible long asymptomatic period between anorectic drug exposure and diagnosis of mitral valve stenosis.

- Sarkar M, Nicholas S. Rostral ventrolateral medullary compression: A rare but a cardinal cause of refractory hypertension (RFHTN). [Abstract] J Am Soc Nephrol. 2020;31:645.
  This case report describes increasingly resistant hypertension in a 43-year old female patient 20 years after a 2-year treatment with pheniramine and fenfluramine. Note: this case was reported as a spontaneous/literature report on 05 January 2021.

- Devinsky O, King LT, Schwartz D, et al. Effect of fenfluramine on convulsive seizures in CDKL5 deficiency disorder. Epilepsia. 2021;62(7):e98-e102.
  Devinsky et al reported effect of fenfluramine on convulsive seizure in CDKL5 deficiency disorder (CDD). Six patients (5 female; 83%) with CDD were enrolled in the Investigator-initiated trial. Patients had failed 5 to 12 antiseizure medications or therapies. Median age at enrolment was 6.5 years (range: 2 to 26 years). Mean fenfluramine treatment duration was 5.3 months (range: 2 to 9 months) at 0.4 mg/kg/day (n = 2) or 0.7 mg/kg/day (n = 4; maximum: 26 mg/day). One patient had valproate added for myoclonic seizures. The antiseizure medication regimens of all other patients were stable. Among 5 patients with tonic-clonic seizures, fenfluramine treatment resulted in a median 90% reduction in frequency (range: 86% to 100%). Tonic seizure frequency was reduced by 50%–60% in 2 patients with this seizure type. One patient experienced fewer myoclonic seizures; one patient first developed myoclonic seizures on fenfluramine, which were controlled with valproate. Adverse events were reported in 2 patients. The patient with added

valproate experienced lethargy; one patient had decreased appetite and flatus. No patient developed VHD or PAH. The preliminary results suggested that fenfluramine may be a promising antiseizure medication for CDD.

- Gil-Nagel A, Sullivan J, Ceulemans B, et al. Treatment with fenfluramine in patients with Dravet syndrome has no long-term effects on weight and growth. Epilepsy Behav. 2021;122:108212.
  Gil-Nagel et al. presented the effect of fenfluramine on long-term use. In this article, the authors analyzed the impact of fenfluramine on weight and growth in Dravet syndrome patients treated for ≥ 12 months or ≥ 24 months and compared the results with growth curves in normative reference populations and published historical controls among patients with Dravet syndrome. It was concluded that long-term treatment with fenfluramine had minimal impact on Dravet syndrome patients' growth as demonstrated by differences in Z-scores for height and weight at 12 months and at 24 months. Changes in Z-scores for height and weight were consistent with published reports on Dravet syndrome patients.

- Millett D, Pach S. Fenfluramine in the successful treatment of super-refractory status epilepticus in a patient with Dravet syndrome. Epilepsy Behav Rep. 2021;16:100461.
  This case report summarizes a 20-year-old woman with Dravet syndrome who had the successful treatment of super-refractory status epilepticus with fenfluramine. The patient had multiple prior episodes of status epilepticus and presented to the author's hospital in Nov 2018 in super-refractory status epilepticus. After 5 weeks of unsuccessful continuous treatment with anesthetics, including pentobarbital and ketamine, an emergency approval to administer fenfluramine to this patient was sought and approved by the US FDA. One week of treatment with fenfluramine at 0.4 mg/kg/day was ineffective. The dose of fenfluramine was titrated to 0.7 mg/kg/day, and after one week, electrographic seizures ceased. One week later, the patient was seizure-free and off all anesthetic agents. Add-on treatment with fenfluramine was continued with no further episodes of status epilepticus and > 90% reduction in tonic-clonic seizures. This case report illustrated the potential for fenfluramine to prevent reoccurrence of status epilepticus and to manage super-refractory status epilepticus in patients with Dravet syndrome.

- Patel M, Daboul J, Iftikhar S, et al. Weight Loss Supplement-Induced Pulmonary Hypertension: A Decades Delayed Presentation of Fenfluramine-Phentermine. Am J Ther. 2021. Epub ahead of print.
  This case report discussed a 69-year-old patient with a remote history of fen-phen use in the 1980s who developed severe pulmonary hypertension more than 30 years after exposure. Pulmonary hypertension was diagnosed by right heart catheterization (RHC) with the most recent RHC showed severe pulmonary hypertension (right atrial pressure 18, right ventricular pressure 90/21, pulmonary capillary wedge pressure 12, pulmonary arterial pressure 89/32, cardiac output 7, and cardiac index 3.7). Echocardiogram showed left ventricular ejection fraction of 60%-65%, severe right atrial/right ventricular dilatation and reduced systolic function, severe tricuspid regurgitation, and right ventricular systolic pressure 75-80. Aetiologies of pulmonary hypertension were ruled out based on clinical classifications of pulmonary hypertension. A rheumatologic evaluation for connective tissue and autoimmune disease was unremarkable. The patient had tested negative for human immunodeficiency virus, portal hypertension, congenital heart disease, schistosomiasis, and chronic haemolytic anaemia. The patient had multiple RHCs in her 7 years of diagnosis, showing pulmonary capillary wedge pressure less than 15 mmHg and no evidence of cardiomyopathy or functionally significant left heart valvular disease. Pulmonary function tests and a sleep study were unremarkable for obstructive and restrictive lung disease. There was no chronic exposure to high altitudes. The patient had also received a ventilation–perfusion scan, which was unremarkable for chronic pulmonary thromboembolism. Workup was negative for myeloproliferative disorders and systemic

disorders such as sarcoidosis, lymphangioleiomyomatosis, neurofibromatosis, and other metabolic disorders. The patient also had a negative hepatitis panel, Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, tuberculosis, mumps, rubella, and varicella tests. The patient ultimately was admitted to the Intensive Care Unit for shock and died from cardiopulmonary complications seven years after diagnosis. This spontaneous literature report from the US was reported as Case ID 2021ZX000401. [Company Comment: This is a case of a patient exposed to fenfluramine-phentermine (fen-phen) combination in the 1980s, for treatment of obesity, who developed pulmonary hypertension more than 30 years after exposure. The company assessed that evidence of a causal association is lacking. Fenfluramine was not marketed by the company prior to 2020.]

Zogenix commissioned a review of all nonclinical studies related to fenfluramine and dexfenfluramine-induced valvulopathy (Norris, white paper 2018). Norris et al concluded that in vivo animal studies have not convincingly provided a model for drug-induced valve disease, hindering efforts to understand the fundamental mechanisms. Oury et al reported on the in vivo demonstration of adverse heart valve alterations induced by chronic oral administration of dexfenfluramine, or pergolide. They reported a novel mechanism of drug-induced VHD relying on disruption of cell metabolism and associated extracellular matrix remodeling and concluded a need for improving our understanding of the link between metabolism and valvular heart disease.

In one clinical case report (Ennezat 2021), a patient developed mitral stenosis 30 years after discontinuation of fenfluramine. It should be noted that fenfluramine was never postulated to cause stenotic valvular lesions. In the second case report, the author (Sarkar2020) concluded that neurogenic arterial hypertension was from neurovascular compression of the rostral ventrolateral medulla.

**表 8-1　被験者数が 30 例以上又は試験期間が 8 週間以上のプラセボ対照試験**

| Author | Title of Article | Number of Patients | Placebo Events | Fenfluramine Events | Additional Comments |
|---|---|---|---|---|---|
| Bigelow GE (1980)<br>Duration: 4 weeks | Double-blind Evaluation of Reinforcing and Anorectic Actions of Weight Control Medications | 59 | (n=21)<br>GI upset – 23<br>Reduced appetite – 22<br>CNS stimulation – 32 | (n=21)<br>GI upset – 65<br>Reduced appetite – 18<br>CNS stimulation – 52 | dexfenfluramine events (n=17)<br>GI upset – 23<br>Reduced appetite – 89<br>CNS stimulation – 71 |
| Stunkard A (1973)<br>Duration: 7 weeks | Fenfluramine in the Treatment of Obesity | 90 | (n=30)<br>Drowsiness – 15<br>Gastrointestinal – 15<br>Dry mouth – 7<br>Headache – 7 | (n=30)<br>Drowsiness – 67<br>Gastrointestinal – 37<br>Dry mouth – 26<br>Insomnia – 22<br>Dizziness – 18<br>Headache – 15<br>Miscellaneous – 4 | dexfenfluramine events (n=30)<br>Drowsiness – 7<br>Gastrointestinal – 11<br>Dry mouth – 7<br>Insomnia – 15<br>Dizziness – 4<br>Headache – 7<br>Miscellaneous – 11 |
| Ekman G (1989)<br>Duration: 48 weeks | Fenfluramine Treatment of Twenty Children with Autism | 20 | (n=10)<br>Tiredness – 1<br>Loss of appetite – 1<br>Weight loss – 1<br>Weight gain – 1<br>Aggressiveness – 1<br>Self -destructiveness – 2<br>Dry mouth – 1<br>Dizziness – 1<br>Irritability – 1<br>Mood changes – 1 | (n=10)<br>Tiredness – 8<br>Loss of appetite – 6<br>Increase in crying – 3<br>Depression – 1<br>Weight loss – 1<br>Weight gain – 1<br>Aggressiveness – 1<br>Self -destructiveness – 1<br>Agitation – 1<br>Crankiness – 1<br>Teeth grinding – 1<br>Dry mouth – 1 | |
| Elliott BW (1970)<br>Duration: 12 weeks | A Collaborative Investigation of Fenfluramine: Anorexigenic with Sedative Properties | 267 | (n=120)<br>Drowsiness Dizziness<br>Anxiety/nervousness<br>Weakness/fatigue<br>Dry mouth<br>Nausea/vomiting<br>Abdominal pain<br>Diarrhea<br>Insomnia<br>Urinary frequency<br>Headache | (n=125)<br>Drowsiness* Dizziness*<br>Anxiety/nervousness<br>Weakness/fatigue<br>Dry mouth*<br>Nausea/vomiting<br>Abdominal pain<br>Diarrhea*<br>Insomnia<br>Urinary frequency*<br>Headache<br>*most frequently reported side effects by fenfluramine patients | |

| Author | Title of Article | Number of Patients | Placebo Events | Fenfluramine Events | Additional Comments |
|---|---|---|---|---|---|
| Munro JF (1966)<br>Duration: 12 weeks | Treatment of Refractory Obesity with Fenfluramine | 60 | (n=25)<br>Dry mouth – 1<br>Diarrhea – 5<br>Constipation – 1 | (n=25)<br>Dry mouth – 4<br>Diarrhea – 10<br>Lightheaded – 3<br>Abdominal discomfort – 3 | - |
| Krasner N (1976)<br>Duration: 1 year | A Trial of Fenfluramine in the Treatment of the Chronic Alcoholic Patient | 50 | (n=8) | (n=8 in 120mg) (n=7 in 60mg)<br>Intentional overdose – 1<br>Somnolence<br>Diarrhea<br>Alterations in appetite<br>Weight loss | Did not mention placebo side effects but noted the trial side effects were more prevalent in patients treated with fenfluramine and most prevalent in those on the 120 mg dose. |
| Persson I (1973)<br>Duration:<br>6 to 12 months | Treatment of Obesity with Fenfluramine | 50 | (n=24) | (n=21)<br>Hepatitis – 1<br>Loss of appetite – 14<br>Loose bowels – 11<br>Dizziness – 9<br>Nausea – 9<br>Heaviness in the head – 9<br>Restlessness – 9<br>Discomfort – 9 | In addition to weight loss, patients on fenfluramine has improved glucose tolerance, and improved cholesterol levels (LDL and HDL) |
| Scott ME (1975)<br>Duration: 12 weeks | Fenfluramine in the Treatment of Hypertensive Patients with Refractory Obesity | 23 | (n=8)<br>Death – 1<br>Anorexia – 6<br>Weakness – 1<br>Dizziness – 1<br>Diarrhea – 1<br>Mildly depressed – 2 | (n=8)<br>Anorexia – 14<br>Diarrhea – 1<br>Weakness – 3<br>Drowsiness – 1<br>Mild diarrhea – 1 | No difference was seen in patients with fenfluramine versus placebo on cholesterol, triglyceride, free fatty acids, or glucose |
| Court JM (1972)<br>Duration: 8-12 weeks | A Trial of Fenfluramine in Children with Obesity Associated with Reduced Muscle Activity | 24 | (n was not provided)<br>Diminished appetite<br>Tiredness/lethargy<br>Dizziness<br>Bad temper | (n was not provided)<br>Excessive sleepiness – 1<br>Diminished appetite<br>Tiredness/lethargy<br>Dizziness<br>Bad temper | The publication only attributed the excessive sleepiness to the drug |
| Weintraub M (1992)<br>Duration: 10 weeks | Extended-release fenfluramine: Patient acceptance and efficacy of evening dosing | 51 | (n=25)<br>Dry mouth – 25<br>Fatigue – 13<br>Vivid dreams – 10<br>Drowsiness – 4<br>Diarrhea – 10 | (n=26)<br>Dry mouth – 36<br>Fatigue – 21 V<br>ivid dreams – 18<br>Drowsiness – 18<br>Diarrhea – 16 | In addition to weight loss, patients on fenfluramine reported lower hunger ratings, and greater fullness |

| Author | Title of Article | Number of Patients | Placebo Events | Fenfluramine Events | Additional Comments |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | Dizziness – 3<br>Nausea/vomiting – 3<br>Depression – 2 | Dizziness – 12<br>Nausea/vomiting – 5<br>Depression – 4 | |
| Ditschuneit H (1996)<br>Duration: 1 year | The effects of dexfenfluramine on weight loss and cardiovascular risk factors in female patients with upper and lower body obesity | 52 | (n=14)<br>Tiredness – 2<br>Headache – 2<br>Diarrhea – 1<br>Sleep disturbances – 2 | (n=28)<br>Tiredness – 5<br>Headache – 1<br>Diarrhea – 2<br>Sleep disturbances – 2<br>Dry mouth – 1 P<br>olyuria – 1 | In addition to weight loss, patients on dexfenfluramine reported improvements in blood glucose, serum insulin, triglycerides, and HDL versus placebo |
| Grugni G (1997)<br>Duration: 9 weeks | Dexfenfluramine in the treatment of juvenile obesity | 103 | (n=52)<br>Nausea – 2%<br>Epigastralgia – 2% | (n=51)<br>Dry mouth – 6%<br>Nausea – 2%<br>Headache 2% | |
| Mathus-Vliegen EM (1992)<br>Duration: 1 year | Dexfenfluramine in the treatment of severe obesity: a placebo- controlled investigation of the effects on weight loss, cardiovascular risk factors, food intake, and eating behavior | 75 | (n=39)<br>Abdominal discomfort – 5.0%<br>Diarrhea – 0%<br>Dry mouth – 1.9% | (n=36)<br>Abdominal discomfort – 7.6%<br>Diarrhea – 6.9%<br>Dry mouth – 6.9% | No change in cardiovascular risk factors such as HDL, LDL, blood pressure. There was a marginal, statistically significant difference in reduction of blood glucose in patients treated with dexfenfluramine vs placebo |
| Andersen T (1992)<br>Duration: 12 months | Dexfenfluramine as adjuvant to a low- calorie formula diet in the treatment of obesity: a randomized clinical trail | 42 | (n=21)<br>Fatigue – 1<br>Dizziness – 1<br>Depression – 1<br>Irritability – 1<br>Headache – 2<br>Dry mouth – 3<br>Constipation – 2<br>Diarrhea – 1<br>Back pains – 2<br>Joint pains (knees) – 1<br>Menstrual irregularities – 1 | (n=21)<br>Fatigue – 2<br>Dizziness – 2<br>Depression – 2<br>Irritability – 2<br>Headache – 3<br>Orthostatic hypotension – 1<br>Dry mouth – 1<br>Constipation – 3<br>Diarrhea – 3<br>Myosis – 1<br>Back pains – 2<br>Joint pains (knees) – 1<br>Menstrual irregularities – 1<br>Pneumonia – 1<br>Loss of hair – 1 | In addition to weight loss, there was a decrease in<br>S-alkaline phosphate and s-uric acid in the dexfenfluramine group |
| Bremer JM (1994)<br>Duration: 12 weeks | Dexfenfluramine reduces cardiovascular risk factors | 31 | (n=14) | (n=12) | Did not differentiate AEs between treatment groups |

| Author | Title of Article | Number of Patients | Placebo Events | Fenfluramine Events | Additional Comments |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | Tiredness Diarrhea<br>Dry mouth Polyuria<br>Drowsiness | Tiredness Diarrhea<br>Dry mouth Polyuria<br>Drowsiness | In addition to weight loss, there was a change in CV risk factors in patients on dexfenfluramine versus placebo: lower LDL, higher HDL, lower fasting glucose, triglycerides, systolic blood pressure, Apo B, and fibrinogen |
| Chow Chun-Chung (1997)<br>Duration: 6 months | Dexfenfluramine in Obese Chinese NIDDM Patients | 32 | (n=16)<br>Tiredness<br>Abdominal discomfort<br>Loose stool<br>Ankle swelling | (n=16)<br>Tiredness<br>Abdominal discomfort<br>Loose stool<br>Ankle swelling | Did not differentiate AEs between treatment groups<br>In addition to weight loss, there were lower glycemic indexes in patients on dexfenfluramine versus placebo |
| Guy-Grand B (1989)<br>Duration: 1 year | International Trial of Long-Term Dexfenfluramine in Obesity | 822 | (n=418)<br>Cholelithiasis – 1<br>Gastric ulcer – 1<br>Asthma – 1<br>Trauma – 3<br>Surgical intervention – 1<br>Tiredness – 83<br>Abdominal discomfort – 101<br>Headache – 73<br>Sleep disturbance – 82<br>Diarrhea – 39<br>Dry mouth – 18<br>Anxiety – 39<br>Depressed mood – 27<br>Polyuria – 13<br>Dizziness – 20<br>Drowsiness – 10<br>Nausea – 17<br>Vomiting – 12 | (n=404)<br>Hepatitis – 1<br>Pancreatitis – 1<br>Psoriasis – 1<br>Trauma – 2<br>Surgical intervention – 1<br>Tiredness – 115<br>Abdominal discomfort – 84<br>Headache – 81<br>Sleep disturbance – 78<br>Diarrhea – 62<br>Dry mouth – 49<br>Anxiety – 41<br>Depressed mood – 29<br>Polyuria – 28<br>Dizziness – 24<br>Drowsiness – 13<br>Nausea – 13<br>Vomiting – 7 | |

[redacted]

以下93ページ、非公表情報につき省略

Agarwal A, Galer B. Summary of Cardiac Safety Monitoring in the Fenfluramine Lennox Gastaut Syndrome Clinical Development Program. Zogenix internal white paper. September 2021.

Andersen T, Astrup A, Quaade F. Dexfenfluramine as adjuvant to a low-calorie formula diet in the treatment of obesity: a randomized clinical trial. Int J Obes Relat Metab Disord. 1992;16(1):35-40.

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

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

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

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

Ayabakan C, Ozkutlu S, Kiliç A. The Doppler echocardiographic assessment of valvular regurgitation in normal children. Turk J Pediatr. 2003;45(2):102-7.

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

Barstow C, Rerucha C. Evaluation of Short and Tall Stature in Children. Am Fam Physician. 2015; 92(1):43-50.

Bigelow GE, Griffiths RR, Liebson I, et al. Double-blind evaluation of reinforcing and anorectic actions of weight control medications. Interaction of pharmacological and behavioral treatments. Arch Gen Psychiatry. 1980;37(10):1118-23.

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

Bremer JM, Scott RS, Lintott CJ. Dexfenfluramine reduces cardiovascular risk factors. Int J Obes Relat Metab Disord. 1994;18(4):199-205.

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

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

CDC (Centers for Disease Control and Prevention). CDC Growth Charts. https://www.cdc.gov/growthcharts/cdc_charts.htm

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

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

Chow CC, Ko GT, Tsang LW, et al. Dexfenfluramine in obese Chinese NIDDM patients. A placebo-controlled investigation of the effects on body weight, glycemic control, and cardiovascular risk factors. Diabetes Care. 1997;20(7):1122-7.

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

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

Court JM. A trial of fenfluramine in children with obesity associated with reduced muscle activity. S Afr Med J. 1972;46(6):132-3.

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

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

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

Ditschuneit HH, Flechtner-Mors M, Adler G. The effects of dexfenfluramine on weight loss and cardiovascular risk factors in female patients with upper and lower body obesity. J Cardiovasc Risk. 1996;3(4):397-403.

Douglas PS, DeCara JM, Devereux RB, et al. Echocardiographic Imaging in Clinical Trials: American Society of Echocardiography Standards for Echocardiography Core Laboratories. J Am Soc Echocardiogr. 2009;22(7):755-65.

Ekman G, Miranda-Linné F, Gillberg C, et al. Fenfluramine treatment of twenty children with autism. J Autism Dev Disord. 1989;19(4):511-32.

Elliott BW. A collaborative investigation of fenfluramine. Anorexigenic with sedative properties. Curr Ther Res Clin Exp. 1970;12(8):502-15.

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

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

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

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

Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European

Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Eur Heart J. 2009;30(20):2493-537. Erratum in: Eur Heart J. 2011;32(8):926.

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

Grugni G, Guzzaloni G, Ardizzi A, et al. Dexfentluramine in the treatment of juvenile obesity. Minerva Pediatr. 1997;49(3):109-17.

Guy-Grand B, Apfelbaum M, Crepaldi G, et al. International trial of long-term dexfenfluramine in obesity. Lancet. 1989;2(8672):1142-5.

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

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

Jone PN, Ivy DD. Echocardiography in pediatric pulmonary hypertension. Front Pediatr. 2014;2:124.

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

Krasner N, Moore MR, Goldberg A, et al. A trial of fenfluramine in the treatment of the chronic alcoholic patient. Br J Psychiatry. 1976;128:346-53.

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

Lancellotti P, Tribouilloy C, Hagendorff A, et al. European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation − Part 1: Aortic and pulmonary regurgitation (native valve disease). Eur J Echocardiogr. 2010;11(3):223–44.

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

Lorcaserin FDA Advisory Committee Briefing Documents. 2012.

Mathus-Vliegen EM, van de Voorde K, Kok AM, Res AM. Dexfenfluramine in the treatment of severe obesity: a placebo-controlled investigation of the effects on weight loss, cardiovascular risk factors, food intake and eating behaviour. J Intern Med. 1992;232(2):119-27.

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

Munro JF, Seaton DA, Duncan LJ. Treatment of refractory obesity with fenfluramine. Br Med J. 1966;2(5514):624-5.

Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2014;63(22):e57-185.

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

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

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

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

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

Persson I, Andersen U, Deckert T. Treatment of obesity with fenfluramine. Eur J Clin Pharmacol. 1973;6(2):93-7.

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

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

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

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

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

Scott ME, Nelson PG. Fenfluramine in the treatment of hypertensive patients with refractory obesity. Ulster Med J. 1975;44(1):56-61.

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

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

Stunkard A, Rickels K, Hesbacher P. Fenfluramine in the treatment of obesity. Lancet. 1973;1(7802):503-5.

Sugiyama H, Hoshiai M, Tan T, et al. Functional maturity of tricuspid and mitral valves in school children evaluated by echocardiography. Heart. 2005;91(11):1479-80.

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

Talarska D. The usefulness of Quality of Life Childhood Epilepsy (QOLCE) questionnaire in evaluating the quality of life of children with epilepsy. Advanc Med Sci. 2007;52:191 193.

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

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

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

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

Van de Kar LD, Urban JH, Richardson KD, Bethea CL. Pharmacological studies on the serotoninergic and nonserotonin-mediated stimulation of prolactin and corticosterone secretion by fenfluramine. Neuroendocrinol. 1985;41(4):283-8.

van Rijckevorsel K. Treatment of Lennox-Gastaut syndrome: overview and recent findings. Neuropsychiatr Dis Treat. 2008;4(6):1001-1019.

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

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

Weintraub M, Sundaresan PR, Schuster B, et al. Long-term weight control study. II (weeks 34 to 104). An open-label study of continuous fenfluramine plus phentermine versus targeted intermittent medication as adjuncts to behavior modification, caloric restriction, and exercise. Clin Pharmacol Ther. 1992;51(5):595-601.

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

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

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

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

Yoshida K, Yoshikawa J, Shakudo M, et al. Color Doppler evaluation of valvular regurgitation in normal subjects. Circulation. 1988;78(4):840-7.

Zoghbi WA, Adams D, Bonow RO, et al. Recommendations for noninvasive evaluation of native valvular regurgitation: A report from the American Society of Echocardiography Developed in Collaboration with the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. J Am Soc Echocardiogr. 2017; 30(4):303-71.

デパケン®の国内添付文書 2021.

フィンテプラ®の国内添付文書 2022.