目次

臨床試験一覧表 4
1. 申請する適応症に関する比較対照試験報告書 5
1.1 ZX008-1601 試験パート 1［小児及び成人 Lennox-Gastaut 症候群患者の発作に対する他の抗てんかん薬との併用療法として 2 種類の固定用量の ZX008（fenfluramine hydrochloride）経口液剤を評価する無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験］コホート A（5.3.5.1-1 及び 5.3.5.1-3：評価資料） 5
1.2 ZX008-1601 試験パート 1［小児及び成人 Lennox-Gastaut 症候群患者の発作に対する他の抗てんかん薬との併用療法として 2 種類の固定用量の ZX008（fenfluramine hydrochloride）経口液剤を評価する無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験］コホート B（5.3.5.1-2 及び 5.3.5.1-4：評価資料） 64
2. 非対照試験報告書 100
2.1 ZX008-1601 試験パート 2［小児及び成人 Lennox-Gastaut 症候群患者を対象に ZX008（fenfluramine hydrochloride）の長期安全性を評価する非盲検継続試験］コホート A（中間報告書）（5.3.5.2-1 及び 5.3.5.2-3：評価資料） 100
2.2 ZX008-1601 試験パート 2［小児及び成人 Lennox-Gastaut 症候群患者を対象に ZX008（fenfluramine hydrochloride）の長期安全性を評価する非盲検継続試験］コホート B（中間報告書）（5.3.5.2-2 及び 5.3.5.2-4：評価資料） 203

略語及び名称一覧表

略語（略称）	内容	
ANCOVA	analysis of covariance	共分散分析
AS	atonic seizure(s)	脱力発作
BE	base excess	過剰塩基
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
BUN	blood urea nitrogen	血中尿素窒素
CGI-I	Clinical Global Impression - Improvement	臨床全般印象度－改善度
CI	confidence interval	信頼区間
CIOMS	Council for International Organizations of Medical Science	国際医学団体協議会
CK	creatine kinase	クレアチンキナーゼ
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel	-
COVID-19	coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症
CRP	C-Reactive Protein	C-反応性蛋白
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
CT	Computed Tomography	コンピュータ断層撮影
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
ECG	electrocardiogram	心電図
EEG	electroencephalogram	脳波検査
EOS	a subject’s EOS, ET, or last visit as of the interim analysis data cutoff date, whichever occurred first	非盲検継続投与期終了、早期中止、又は本中間解析のデータカットオフ日時点での最終来院のいずれか早い時点
ESC	Epilepsy Study Consortium	-
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GERD	gastroesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患
GTC	generalized tonic-clonic seizure	全般強直間代発作
HIV	human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
HL	Hodges-Lehmann	-
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for human use	医薬品規制調和国際会議
ICU	intensive care unit	集中治療室

IPCAB	Independent Pediatric Cardiology Advisory Board	独立小児心疾患諮問委員会
IRB	Institutional Review Board	治験審査委員会
LGS	Lennox-Gastaut Syndrome	Lennox-Gastaut 症候群
MCV	mean cell volume	平均赤血球容積
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
mITT	modified Intention-to-Treat	-
MRI	magnetic resonance imaging	磁気共鳴画像
PASP	pulmonary artery systolic pressure	肺動脈収縮期圧
pCO_2	partial pressure of carbon dioxide	二酸化炭素分圧
PCR	polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
pO_2	partial pressure of oxygen	酸素分圧
PP	Per Protocol	治験実施計画書に適合した解析対象
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
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
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
RNA	ribonucleic acid	リボ核酸
RS ウイルス	respiratory syncytial virus	-
SAP	Statistical Analysis Plan	統計解析計画書
SGTC	secondarily generalized tonic-clonic seizure	二次性全般化発作
SOC	System Organ Class	器官別大分類
SpO_2	saturation of peripheral oxygen	酸素飽和度
STP	stiripentol	スチリペントール
SUDEP	sudden unexpected death in epilepsy	てんかんの突然死
TA	tonic/atonic seizure	強直／脱力発作
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
TS	tonic seizure	強直発作
ULN	upper limit of normal	基準値上限
WHO	World Health Organization	世界保健機関
ZX008	fenfluramine hydrochloride	-

臨床試験一覧表

試験の種類、 (資料区分) 実施国	試験番号 パート コホート	試験の 目的	試験デザイン	治験薬、剤形、投与方法	無作為化例数 又は 登録例数	主要な選択基準	試験期間	試験報告書添付場所 報告書の種類
申請する適応症に関する比較対照試験報告書								
第 III 相試験 (評価資料) 米国、カナダ、メキシコ、スウェーデン、デンマーク、ベルギー、ドイツ、フランス、スペイン、イタリア、オランダ、ポーランド、オーストラリア	ZX008-1601 パート 1 コホート A	有効性及び安全性の評価	多施設共同、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 (最大用量 30mg/日)、又は PBO 1 日 2 回 経口投与	PBO 群：87 例 ZX008 0.2mg/kg/日群：89 例 0.8mg/kg/日群：87 例	転倒発作が既存のてんかん治療で十分にコントロールされていない LGS 患者 年齢：生後 2～35 歳	ベースライン期：4 週間 漸増期：2 週間 維持期：12 週間 漸減／移行期：2 週間	5.3.5.1-1 5.3.5.1-3（CV 解析） 完全な報告書
第 III 相試験 (評価資料) 日本	ZX008-1601 パート 1 コホート B	有効性及び安全性の評価	多施設共同、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 (最大用量 30mg/日)、又は PBO 1 日 2 回 経口投与	PBO 群：11 例 ZX008 0.2mg/kg/日群：11 例 0.8mg/kg/日群：11 例	転倒発作が既存のてんかん治療で十分にコントロールされていない LGS 患者 年齢：生後 2～35 歳	ベースライン期：4 週間 漸増期：2 週間 維持期：12 週間 漸減／移行期：2 週間	5.3.5.1-2 5.3.5.1-4（CV 解析） 完全な報告書
非対照試験報告書								
第 III 相試験 (評価資料) 米国、カナダ、メキシコ、スウェーデン、デンマーク、ベルギー、ドイツ、フランス、スペイン、イタリア、オランダ、ポーランド、オーストラリア	ZX008-1601 パート 2 コホート A	長期投与時の安全性及び有効性	多施設共同、非対照、非盲検、可変用量継続試験	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	247 例	パート 1 を完了し、パート 1 の組入れ基準（発作頻度に関する基準を除く）を引き続き満たす患者	54 週間	5.3.5.2-1 5.3.5.2-3（CV 解析） 第 1 回中間報告書
第 III 相試験 (評価資料) 日本	ZX008-1601 パート 2 コホート B	長期投与時の安全性及び有効性	多施設共同、非対照、非盲検、可変用量継続試験	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	32 例	パート 1 を完了し、パート 1 の組入れ基準（発作頻度に関する基準を除く）を引き続き満たす患者	最大で 72 ヵ月	5.3.5.2-2 5.3.5.2-4（CV 解析） 第 1 回中間報告書

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

1. 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

1.1 ZX008-1601 試験パート 1［小児及び成人 Lennox-Gastaut 症候群患者の発作に対する他の抗てんかん薬との併用療法として 2 種類の固定用量の ZX008（fenfluramine hydrochloride）経口液剤を評価する無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験］コホート A（5.3.5.1-1 及び 5.3.5.1-3：評価資料）

本項では、特段の記載がない限り、ZX008-1601 試験パート 1 コホート A について記載した。

1.1.1 試験方法の概略

試験方法の概略を表 1.1-1 に示した。

表 1.1-1 試験方法の概略：ZX008-1601 試験パート 1 コホート A

項目	内容
標題	ZX008-1601 試験－小児及び成人 Lennox-Gastaut 症候群患者を対象とした 2 部構成 ZX008 評価試験［パート 1：小児及び成人 Lennox-Gastaut 症候群患者の発作に対する他の抗てんかん薬との併用療法として 2 種類の固定用量の ZX008（fenfluramine hydrochloride）経口液剤を評価する無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験、後続のパート 2：小児及び成人 Lennox-Gastaut 症候群患者を対象に ZX008 の長期安全性を評価する非盲検継続試験］
開発の相	第 III 相
目的	パート 1 の主要目的： ・ 小児及び成人 Lennox-Gastaut 症候群（LGS）患者を対象として、コントロール不良の発作に対する他の抗てんかん薬との併用療法としての ZX008 0.8mg/kg/日投与の有効性を、プラセボ投与を対照として、漸増期と維持期の統合期間（T+M 期）における転倒発作頻度のベースラインからの変化率に基づき評価する 転倒発作とは、Epilepsy Study Consortium（ESC）により評価され、確定された各被験者の全般強直間代発作（GTC）、二次性全般化発作（SGTC）、強直発作（TS）、脱力発作（AS）、及び強直／脱力発作（TA）型の転倒発作であり、本 1.1 項では、特段の記載がない限り、ESC により確定されたこれら 5 種類の発作を「転倒発作」と記載した パート 1 の主な副次目的： ・ 小児及び成人 LGS 患者を対象として、コントロール不良の発作に対する他の抗てんかん薬との併用療法としての ZX008 0.2mg/kg/日投与の有効性を、プラセボ投与を対照として、T+M 期における転倒発作頻度のベースラインからの変化率に基づき評価する ・ ZX008 0.2mg/kg/日投与及び 0.8mg/kg/日投与（個別に評価）の有効性を、プラセボ投与を対照として、転倒発作頻度がベースラインから 50%以上減少した被験者の割合に基づき評価する ・ ZX008 0.2mg/kg/日投与及び 0.8mg/kg/日投与（個別に評価）の有効性を、プラセボ投与を対照として、治験責任医師が評価した臨床全般印象度－改善度（CGI-I）の

項目	内容
	結果に基づき評価する パート 1 の安全性に関する目的： ・ 有害事象、臨床検査、身体的所見、神経学的検査、バイタルサイン（血圧、心拍数、体温、及び呼吸数）、12 誘導心電図（ECG）、心エコー図、体重、及び体格指数（BMI）について、ZX008 0.2mg/kg/日投与及び 0.8mg/kg/日投与とプラセボ投与の安全性及び忍容性を比較する また、ZX008-1601 試験パート 1 コホート A の心血管評価項目のための統計解析計画書（SAP）第 1.1 版（20■ 年■ 月■ 日付）で、心エコー及び 12 誘導 ECG の目的が規定されたことは、留意すべき点である。心エコーの主要目的は、ZX008 0.8mg/kg/日投与が僧帽弁及び大動脈弁（特に、心臓弁膜症及び肺動脈性肺高血圧症の発現）に及ぼす影響を評価することであった。12 誘導 ECG の主要目的は、ZX008 0.8mg/kg/日投与が QTcF に及ぼす影響を評価することであった ・ 年齢に応じた実行機能に関する行動評価尺度（BRIEF : Behavior Rating Inventory of Executive Function）を用いて認知機能のベースラインからの変化を評価する
試験デザイン	パート 1：多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験 パート 2：多施設共同、非盲検、可変用量継続試験
試験方法	ZX008-1601 試験（以下、本治験）は、2 部構成で実施する第 III 相国際多施設共同試験であった。パート 1 は LGS 患者の発作に対する他の抗てんかん薬との併用療法として 2 種類の用量の ZX008 を投与したときの有効性及び安全性を評価する無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験であった。パート 2 はパート 1 を完了した被験者を対象とした非盲検、可変用量継続試験である。 本治験の参加予定施設数は、北米、欧州、日本、及びオーストラリアで最大約 80 施設であった。 本治験の被験者をコホート A 及び B の 2 つのコホートに分けた。コホート A には、北米、欧州、及びオーストラリアの施設に登録した被験者を、コホート B には、日本の施設に登録した被験者のみを含めた。コホート A はパート 1 を完了しており、パート 1 コホート A のデータに基づく解析を本治験の主解析とした。本 1.1 項ではパート 1 コホート A に基づく主解析の結果を示し、パート 2 とコホート B については別途報告することとした。 パート 1 は、4 週間のベースライン期、2 週間の漸増期、12 週間の維持期、及び 2 週間の漸減／移行期で構成された。 4 週間のベースライン期では、スクリーニング来院で心機能パラメータ（12 誘導 ECG 及び心エコー図）の評価を含む最初の適格性確認をした後、電子日誌に記録された毎日の発作発現状況に基づいて、ベースラインの発作頻度を評価した。 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（STP）を併用中の被験者の場合は、プラセボ群又は 0.5mg/kg/日（最大用量 20mg/日）を投与する 0.8mg/kg/日群に無作為に割り付けることとした］。投与群間のバランスを確保するため、無作為割付けは体重（37.5kg 未満、37.5kg 以上）で層別化し、25%以上の被験者が各体重群に含まれるよう調整した。 本 1.1 項では、ZX008 含有量はすべて fenfluramine hydrochloride 塩として表記した。

項目	内容
	ZX008 0.2、0.5、及び 0.8mg/kg/日は、換算係数 0.864 を用いた場合、それぞれ 0.2、0.4、及び 0.7mg/kg/日（四捨五入した値）の fenfluramine 遊離塩基重量に相当する。最大用量 20 及び 30mg/日は、fenfluramine 遊離塩基重量でそれぞれ 17 及び 26mg/日に相当する。 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。維持期の中間地点（Week 6）及び試験終了時来院（Week 14）で、12 誘導 ECG 及び心エコー図を評価した。 維持期終了（又は早期中止）時点で、本治験の参加を終了するか、又はパート 2 の長期非盲検継続試験に参加するかに応じて、すべての被験者が盲検下で 2 週間の漸減／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、治験薬投与中止後 3～6 ヵ月時点で 12 誘導 ECG 及び心エコーを実施した。投与終了後 3 ヵ月間の追跡調査で何らかの異常所見が認められた場合は、2 回目の追跡調査を 6 ヵ月時点で行い、その後は異常が消失するまで、又は被験者の状態が安定するまで、3 ヵ月ごとに再度実施した。 本治験期間中は、親又は介護者が、被験者の発作、治験薬の投与、及びレスキュー薬の使用状況について、毎日、電子日誌に記録した。
対象	小児及び成人 LGS 患者
被験者数	計画例数（パート 1 コホート A）： スクリーニング例数は約 340 例、無作為割付け例数は約 250 例であった。 実施例数（パート 1 コホート A）： スクリーニング例数は 335 例、無作為割付け例数は 263 例であった。
主な選択／除外基準	以下に示す選択基準をすべて満たし、かつ、除外基準のいずれにも抵触しない患者を本治験のパート 1 への組入れ適格者として登録し、ベースライン期に移行させた。更に、ベースライン期完了後に無作為化基準を満たす患者を無作為割付けの適格者とした。 パート 1 の選択基準： 1. スクリーニング来院日時点の年齢が 2～35 歳の男性、並びに妊娠中又は授乳中ではない女性。妊娠可能な女性の場合、スクリーニング時に尿又は血清による妊娠検査で陰性が確認されなければならない。妊娠可能な女性及びパートナーの妊娠の可能性がある男性は、医学的に適切な避妊法（禁欲を含む）を本治験の投与期間中及び治験薬最終投与後 90 日間にわたり使用する意思があること 2. 転倒を伴う発作が現在のてんかん治療で十分にコントロールされていない LGS と診断された患者（正式に診断されていない患者であっても、他のすべての基準を満たす場合は、治験依頼者の判断により組み入れることができる） 3. 以下に示す LGS の 4 つの基準（本治験の治験実施計画書の規定に基づく）をすべて満たす患者 a. 発作の発症年齢が 11 歳以下である b. 計数可能な転倒を伴う運動発作を含め、複数の発作型（TS 又は TA は必須と

項目	内容
	する）を示す。計数可能な運動発作として組入れ可能な発作型は、GTC、TS、間代発作、AS、明確な運動徴候を伴う焦点発作、及び転倒を伴うミオクロニー発作とする c. 認知機能の発達に異常がある d. 脳波検査（EEG）で 2.5Hz 未満の遅棘徐波を伴う背景活動異常所見の既往を有する（脳波の写し、EEG 報告書又は医師が脳波所見を適切に記述した文書は証拠として認められる） 4. スクリーニング前 4 週間以内に 8 回以上の転倒を伴う発作の発現（スクリーニング前 4 週間のうち最初の 2 週間で 4 回以上、後半の 2 週間で 4 回以上の転倒を伴う発作の発現）が、親又は保護者から治験担当医師への報告又は治験担当医師の診療記録から確認できる患者 5. 1 種類以上、かつ 4 種類以下の抗てんかん薬を併用中の患者。ケトン食療法及び迷走神経刺激療法は併用可能とするが、抗てんかん薬として数えない。発作に対するレスキュー薬も抗てんかん薬には含まれない 6. スクリーニング来院の 4 週間以上前からてんかんに対するいずれの薬剤及び治療（ケトン食療法及び迷走神経刺激療法を含む）にも変更がなく、治験期間を通して変更されないと推察される患者 7. 本治験の内容についての説明を受け、法的代理人である親又は保護者のインフォームド・コンセントが得られている患者 8. 治験審査委員会及び倫理委員会の要件に従ってアセントが取得できた患者（アセントの能力がある場合） 9. 被験者の親又は介護者に日誌の記録、規定来院及び治験薬の管理記録を行う意思及び能力があること パート 1 の除外基準： 1. fenfluramine 又は治験薬の添加物に対する過敏症の既往を有する患者 2. 発作の原因が神経変性疾患である患者 3. 生後 1 年以内の半側間代発作の既往を有する患者 4. 個々の発作の発現を正確に区別できない転倒を伴う発作の群発のみが認められ、発作が計数できない患者 5. 肺動脈性肺高血圧症を有する患者 6. 心臓弁膜症、心筋梗塞、脳卒中等の心血管若しくは脳血管疾患、又は臨床的に重要な心臓の構造異常（僧帽弁逸脱、心房／心室中隔欠損症、動脈管開存症等）の合併若しくは既往を有する患者（注記：卵円孔開存及び二尖弁は除外基準とみなされない） 7. 過去 1 年の間に 1 ヵ月以上にわたる薬物治療又は心理療法を必要とする、神経性無食欲症、過食症又はうつ病の合併又は最近の既往を有する患者 8. 緑内障の合併又は既往を有する患者 9. スクリーニング来院前 6 ヵ月以内に蘇生を必要とする無酸素症のエピソードが発現した患者 10. 中等度又は重度の肝機能障害を有する患者。無症状の軽度肝機能障害［基準値上限（ULN）の 3 倍未満の肝酵素上昇又は ULN の 2 倍未満のビリルビン増加］を

項目	内容
	有する患者は、合併症及び併用薬を考慮し、治験依頼者との協議に基づきメディカルモニターの評価と承認が得られた場合は組入れ可能とする 11. 重度の腎機能障害（推定糸球体濾過率が 30mL/min/1.73m^2 未満）を有する患者 12. 次のいずれかの薬剤を併用中の患者：中枢性食欲抑制剤、モノアミン酸化酵素阻害剤、セロトニンアゴニスト又はアンタゴニスト作用を有する薬物を臨床的に影響のある量で含有する中枢作用薬（セロトニン再取り込み阻害薬を含む）、アトモキセチンを含むその他の中枢性ノルアドレナリン作動薬、シプロヘプタジン 13. スクリーニング来院時に、尿若しくは血清中に tetrahydrocannabinol が検出された、又は全血中に cannabidiol が検出された患者 14. スクリーニング前 1 年未満にわたり felbamate を使用している、肝機能及び血液学的検査値に変動がみられる、又はスクリーニング来院前 60 日以上にわたり felbamate の用量が安定していない患者 15. ヒト免疫不全ウイルス（HIV）陽性が確認されている患者 16. 活動性ウイルス性肝炎（B 型又は C 型）と診断されている患者 17. 他の治験薬を投与中の患者 18. 過去 30 日以内に別の治験に参加した患者（別の治験の規定最終来院時から起算する）。治療が行われない試験への参加については、メディカルモニターが評価を行う 19. 臨床面接及びコロンビア自殺重症度評価尺度（C-SSRS）の回答に基づき、自傷又は他者への危害の差し迫ったリスクがあると治験担当医師が判断した患者 20. 規定来院、治験薬投与計画、臨床検査、その他の治験手順及び制限事項に従う意思又は能力がない患者 21. 一般介護施設（高度なてんかん治療が提供されない施設）に入所中の患者 22. 介護者が、治験期間を通してんかんの情報を日誌に記録する作業を完遂できないと疑われる場合 23. てんかん以外に、本治験への参加及び治験データ収集に悪影響を及ぼす若しくは当該患者を危険にさらす可能性のある、臨床的に重要な症状（慢性閉塞性肺疾患、間質性肺疾患若しくは門脈圧亢進症を含む）又はスクリーニング来院前 4 週間以内の臨床的に問題となる症状若しくは臨床的に重要な疾患が認められた患者 無作為化基準： 1. ESC により治験への参加が承認された患者 2. 心エコー、12 誘導 ECG 及び身体的所見のいずれでも心血管異常及び心肺異常が認められず、心臓画像中央判定機関により組入れが承認された患者。除外の対象となる異常には以下が含まれる a. 18 歳以下の患者における軽微以上の僧帽弁又は大動脈弁逆流 b. 18 歳超の患者における軽度以上の僧帽弁又は大動脈弁逆流 c. 異常値又は正常範囲上限を上回る値を認める、肺高血圧症の徴候の疑い d. 左心室機能不全（収縮期又は拡張期）を有する 3. 4 週間のベースライン期で、転倒発作頻度が 1 週間に 2 回以上で一定している患者 4. 親又は介護者がベースライン期で電子日誌記録の手順を遵守したと治験担当医師

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td></td><td>及び治験依頼者が判断した患者</td></tr>
<tr><td>治験薬、投与量及び投与方法</td><td>治験薬：
・ ZX008（fenfluramine hydrochloride）1.25、2.5、及び 5mg/mL の経口液剤
バッチ番号（パート 1 コホート A）：[redacted]
・ プラセボ経口液剤
バッチ番号（パート 1 コホート A）：[redacted]

投与量及び投与方法（パート 1）：
治験薬は、等量に分割し、食事の有無に関わらず朝夕 1 日 2 回、各被験者の既存の用法・用量での抗てんかん薬併用下で投与した。各投与の間隔は 8 時間以上空け、最長でも 12 時間を超えないこととした。
治験薬は、提供される経口投与用シリンジを用いて、割り付けられたボトルから親又は介護者が投与することとした。治験薬の投与量は、Visit 3（Day −1）での被験者体重（kg）、割り付けられた投与群、及び治験薬のボトル内の盲検化された ZX008 濃度に基づいて計算した。

<u>漸増期</u>
盲検性を維持し、かつ、ZX008 0.8mg/kg/日群に無作為に割り付けられた被験者で用量を段階的に漸増するため、全用量群で漸増期の開始用量を ZX008 0.2mg/kg/日又は同量のプラセボとした。段階的な漸増方法を以下に示した。

漸増アルゴリズム
<table><tr><th>投与群</th><th>Day 1〜4</th><th>Day 5〜8</th><th>Day 9〜14</th></tr><tr><td>ZX008 0.2mg/kg/日群</td><td>ZX008 0.2mg/kg/日</td><td>ZX008 0.2mg/kg/日</td><td>ZX008 0.2mg/kg/日</td></tr><tr><td>ZX008 0.8mg/kg/日群（STP を併用中の被験者の場合は 0.5mg/kg/日）</td><td>ZX008 0.2mg/kg/日</td><td>ZX008 0.4mg/kg/日</td><td>ZX008 0.8mg/kg/日（STP を併用中の被験者には 0.5mg/kg/日）</td></tr><tr><td>プラセボ群</td><td>プラセボ</td><td>プラセボ</td><td>プラセボ</td></tr></table>STP=スチリペントール
ZX008 の最大用量は 30mg/日（STP を併用中の被験者では 20mg/日）とした。
漸増の開始日を Day 1 とした。

<u>維持期</u>
漸増期を完了し、維持期に移行した被験者は、ZX008 又はプラセボの投与を無作為に割り付けた用量で、更に 12 週間（朝夕 1 日 2 回）継続した。

<u>移行期</u>
維持期を完了し、かつ、パート 2 への参加が適格であった被験者は、14 日間の移行期（Visit 12〜Visit 15）に移行した。移行期では、盲検を維持した状態で、パート 2（非</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th colspan="2">項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td colspan="2"></td><td>盲検継続試験）の開始用量まで段階的に用量を変更した。段階的な移行方法を以下に示した。

移行アルゴリズム
<table>
<tr><th>投与群</th><th>Visit 12 から 1～4 日目</th><th>Visit 12 から 5～14 日目</th></tr>
<tr><td>ZX008 0.2mg/kg/日群</td><td>ZX008 0.2mg/kg/日</td><td>ZX008 0.2mg/kg/日</td></tr>
<tr><td>ZX008 0.8mg/kg/日群（STP を併用中の被験者の場合は 0.5mg/kg/日）</td><td>ZX008 0.4mg/kg/日</td><td>ZX008 0.2mg/kg/日</td></tr>
<tr><td>プラセボ群</td><td>ZX008 0.2mg/kg/日</td><td>ZX008 0.2mg/kg/日</td></tr>
</table>
STP=スチリペントール
ZX008 の最大用量は 30mg/日（STP を併用中の被験者では 20mg/日）とした。

漸減期（最長 2 週間）
維持期の完了後にパート 2 に参加しない被験者及び維持期を早期に中止した被験者は、漸減期に移行し、以下に示した方法を用いて盲検下で治験薬の用量を漸減した。

漸減アルゴリズム
<table>
<tr><th>投与群</th><th>維持期完了又は早期中止から 1～4 日目</th><th>維持期完了又は早期中止から 5～8 日目</th></tr>
<tr><td>ZX008 0.2mg/kg/日群</td><td>プラセボ</td><td>プラセボ</td></tr>
<tr><td>ZX008 0.8mg/kg/日群（STP を併用中の被験者の場合は 0.5mg/kg/日）</td><td>ZX008 0.4mg/kg/日</td><td>ZX008 0.2mg/kg/日</td></tr>
<tr><td>プラセボ群</td><td>プラセボ</td><td>プラセボ</td></tr>
</table>
STP=スチリペントール
ZX008 の最大用量は 30mg/日（STP を併用中の被験者では 20mg/日）とした。</td></tr>
<tr><td colspan="2">投与期間</td><td>パート 1 では、ZX008 又は外観が同一のプラセボを最長約 16 週間（漸増期 2 週間、維持期 12 週間、漸減／移行期最長 2 週間）投与することとした。</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td colspan="2">特段の記載がない限り、ZX008-1601 試験パート 1 コホート A の評価項目は、SAP 第 2.0 版（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日付）で規定した。</td></tr>
<tr><td></td><td>有効性</td><td>主要評価項目：
・ T+M 期における転倒発作頻度のベースラインからの変化率を ZX008 0.8mg/kg/日群とプラセボ群で比較する

主な副次評価項目：
・ T+M 期における転倒発作頻度のベースラインからの変化率を ZX008 0.2mg/kg/日群とプラセボ群で比較する
・ 転倒発作頻度がベースラインから 50%以上減少した被験者の割合を ZX008 0.8mg/kg/日群及び 0.2mg/kg/日群の各群とプラセボ群で比較する
・ 治験責任医師が評価した CGI-I の結果に基づく改善（軽度改善、中等度改善、又は著明改善）が認められた被験者の割合を ZX008 0.8mg/kg/日群及び 0.2mg/kg/日</td></tr>
</table>

項目		内容
		群の各群とプラセボ群で比較する その他の副次評価項目： 以下の評価項目に関して、ZX008 0.8mg/kg/日群及び 0.2mg/kg/日群の各群をプラセボ群と比較する。 ・ T+M 期における、ESC により転倒発作と確定されたか否かに関わらず、通常、転倒を伴うすべての発作（すなわち、GTC、SGTC、TS、AS、及び TA）頻度のベースラインからの変化率 ・ T+M 期における、計数可能なすべての運動発作（GTC、SGTC、TS、AS、TA、間代発作、明確な運動徴候を伴う焦点発作、及び半側間代発作）頻度のベースラインからの変化率 ・ T+M 期における、計数可能なすべての非運動発作（欠神発作、ミオクロニー発作、明確な運動徴候を伴わない焦点発作、点頭てんかん、及びてんかん性スパズム）頻度のベースラインからの変化率 ・ T+M 期における、計数可能なすべての発作（すなわち、運動発作及び非運動発作）頻度のベースラインからの変化率 ・ 維持期における、転倒発作頻度のベースラインからの変化率 ・ 維持期における、ESC により転倒発作と確定されたか否かに関わらず、通常、転倒を伴う発作頻度のベースラインからの変化率 ・ 維持期における、計数可能なすべての運動発作頻度のベースラインからの変化率 ・ 維持期における、計数可能なすべての非運動発作頻度のベースラインからの変化率 ・ 維持期における、計数可能なすべての発作（すなわち、運動発作及び非運動発作）頻度のベースラインからの変化率 ・ 転倒発作、並びに ESC により転倒発作と確定されたか否かに関わらず、通常、転倒を伴う発作、計数可能なすべての運動発作、計数可能なすべての非運動発作、及び計数可能なすべての発作（すなわち、運動発作及び非運動発作）の頻度が、ベースライン期から T+M 期まで及びベースライン期から維持期までに、増加した（すなわち、0%以下の減少）被験者の割合、並びに 0%超、25%以上、50%以上、75%以上、及び 100%減少した被験者の割合 ・ ベースライン期、維持期、及び T+M 期における、1）転倒発作が発現しなかった日数、2）計数可能な運動発作が発現しなかった日数と定義する無発作日数 ・ 転倒発作の発現間隔の最長期間（日） ・ 親又は介護者が評価した CGI-I の結果
	安全性	・ 有害事象 ・ 安全性に関する臨床検査項目（血液学的検査、生化学検査、及び尿検査） ・ バイタルサイン（血圧、心拍数、体温、及び呼吸数） ・ 体重及び BMI ・ 身体的所見 ・ 神経学的検査 ・ BRIEF による被験者の認知機能の変化の評価 ・ C-SSRS

項目		内容
		・ 12 誘導 ECG ・ ドップラー心エコー ・ 胸部 X 線検査（フランス及びオランダで組み入れられた被験者のみ） ・ EEG（イタリアで組み入れられた被験者のみ） また、本治験では安全性の評価項目としてタナー段階も含めた。 心血管に関する評価項目： 12 誘導 ECG 及び心エコーに関する安全性の評価項目の詳細は、ZX008-1601 試験パート 1 コホート A の心血管評価項目のための SAP 第 1.1 版（20■ 年■ 月■ 日付）に記載した。
統計解析方法		解析対象集団の定義： <u>登録例数</u> 同意文書に署名したすべての被験者。各一覧には登録例数を用いた。 <u>安全性解析対象集団</u> 治験薬を少なくとも 1 回投与されたすべての無作為化被験者。安全性の解析は、安全性解析対象集団を用いて実施した。 <u>mITT 集団</u> 治験薬を少なくとも 1 回投与され、少なくとも 1 週間分の電子日誌が記入されているすべての無作為化被験者。被験者の解析は、無作為割付けされた投与群に基づき実施した。有効性の主要評価項目及びすべての副次評価項目の解析は、mITT 集団を用いて実施した。 <u>治験実施計画書に適合した解析対象（PP）集団</u> 治験薬を少なくとも 1 回投与され、維持期に少なくとも 4 週間分の電子日誌が記入されており、パート 1 の臨床的転帰に重大な影響を及ぼし得る治験実施計画書からの重大な逸脱がなく、ベースラインの転倒発作の発現回数に関する選択基準に合致するすべての無作為化被験者。有効性の主要評価項目及び主な副次評価項目の解析は、PP 集団を用いて再度実施した。 有効性の解析： <u>主要評価項目</u> 投与群及び体重（37.5kg 未満、37.5kg 以上）を因子、ベースライン期における転倒発作頻度（28 日あたりの転倒発作回数）の順位を共変量、T+M 期における転倒発作頻度（28 日あたりの転倒発作回数）のベースラインからの変化率の順位を目的変数とする、ノンパラメトリック順位共分散分析（ANCOVA）を用いて、T+M 期における転倒発作頻度のベースラインからの変化率を評価した。主解析では、有意水準を 5%として ZX008 0.8mg/kg/日群とプラセボ群を比較した。ZX008 0.8mg/kg/日群とプラセボ群の転倒発作頻度のベースラインからの変化率の差及びその 95% CI は、Hodges-Lehmann（HL）法を用いて推定した。

項目	内容
	主な副次評価項目 ・ T+M 期における転倒発作頻度のベースラインからの変化率の ZX008 0.2mg/kg/日群とプラセボ群の比較は、主解析と同じ方法を用いて解析した ・ 転倒発作頻度がベースラインから 50%以上減少した被験者の割合については、主解析と同じ因子のロジスティック回帰モデルを用いて、ZX008 0.8mg/kg/日群及び 0.2mg/kg/日群の各群とプラセボ群を比較した ・ 治験責任医師が評価した CGI-I の結果に基づく改善（軽度改善、中等度改善、又は著明改善）が認められた被験者の割合については、体重で層別化した Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定を用いて、ZX008 0.8mg/kg/日群及び 0.2mg/kg/日群の各群とプラセボ群を比較した 有効性の主要評価項目及び主な副次評価項目での実薬群とプラセボ群での一対比較では、第 1 種の過誤確率を制御するため、シリアル（直列型）ゲートキーピング法を用いた。 有効性の主要評価項目及び主な副次評価項目の検定では、主要評価項目である、T+M 期における転倒発作頻度のベースラインからの変化率に関する ZX008 0.8mg/kg/日群とプラセボ群の比較を最初の階層とした。最初の階層を含めたすべての検定の階層順を以下に示した。上位の階層で有意水準を超えた場合は、次に続く階層の p 値を名目上の値として扱った。 1. T+M 期における転倒発作頻度のベースラインからの変化率に関する ZX008 0.8mg/kg/日群とプラセボ群の比較 2. T+M 期における転倒発作頻度がベースラインから 50%以上減少した被験者の割合に関する ZX008 0.8mg/kg/日群とプラセボ群の比較 3. Visit 12 に治験責任医師が評価した CGI-I の結果に基づく改善（軽度改善、中等度改善、又は著明改善）が認められた被験者の割合に関する ZX008 0.8mg/kg/日群とプラセボ群の比較 4. T+M 期における転倒発作頻度のベースラインからの変化率に関する ZX008 0.2mg/kg/日群とプラセボ群の比較 5. T+M 期における転倒発作頻度がベースラインから 50%以上減少した被験者の割合に関する ZX008 0.2mg/kg/日群とプラセボ群の比較 6. Visit 12 に治験責任医師が評価した CGI-I の結果に基づく改善（軽度改善、中等度改善、又は著明改善）が認められた被験者の割合に関する ZX008 0.2mg/kg/日群とプラセボ群の比較 安全性の解析： 治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）が認められた被験者の数及び割合は、MedDRA version 20.1 を用いて、投与群ごとに SOC 別及び PT 別に要約した。また、重症度別及び治験薬との因果関係評価別での TEAE の要約も示した。同様に、注目すべき TEAE、重篤な TEAE、及び治験中止に至った TEAE についても要約した。臨床検査値、バイタルサイン、体重、BMI、身体的所見、神経学的検査、12 誘導 ECG、ドップラー心エコー、C-SSRS、及びタナー段階のデータは、投与群ごとに、適宜、記述統計量、又は頻度及び割合を用いて要約した。

項目	内容
	心血管関連の解析： 各評価時点の 12 誘導 ECG 及び心エコーのデータは、安全性解析対象集団を用いて、実際の治験薬投与に基づき解析した。各投与群のベースラインからの変化量を算出し、ZX008 0.8mg/kg/日群又は 0.2mg/kg/日群とプラセボ群で比較した。
治験責任医師	65 名（パート 1 でコホート A の被験者を登録した治験実施医療機関の治験責任医師）
治験実施医療機関	65 医療機関（パート 1 でコホート A の被験者を登録した治験実施医療機関：北米 34、欧州 29、及びオーストラリア 2）
公表文献	Knupp KG, Scheffer IE, Ceulemans B, et al. Efficacy and safety of FINTEPLA (fenfluramine) for the treatment of seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. Poster presented at: AES 2020 (Virtual 74th American Epilepsy Society Annual Meeting 2020). December 04-08, 2020; virtual meeting.
治験実施期間	2017 年 11 月 27 日（コホート A の最初の被験者がスクリーニングされた日）～ 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（コホート A の最後の被験者がパート 1 の最終来院を完了した日）、データベースロック日は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

1.1.2 被験者の構成

1.1.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 1.1-2 に示した。

本治験のパート 1 コホート A では、335 例を登録し、スクリーニングを実施して本治験への参加の適格性を評価した。このうち、無作為化基準を満たす 263 例を 3 つの投与群のいずれかに 1：1：1 の比で無作為に割り付けた（プラセボ群 87 例、ZX008 0.2mg/kg/日群 89 例、ZX008 0.8mg/kg/日群 87 例）。無作為割付けされた 263 例のうち、245 例（93.2%）をパート 1 の完了例と判断した。内訳は、242 例が Visit 12 まで完了し、残りの 3 例は少なくとも Visit 8 まで完了し、その後パート 2 へ移行した。パート 1 を完了したと判断された被験者の割合は、プラセボ群［85/87 例（97.7%）］で最も高く、ZX008 0.8mg/kg/日群［78/87 例（89.7%）］で最も低かった。Visit 12 まで完了しなかった 21 例のほとんどが維持期に試験を中止しており、その割合は ZX008 0.8mg/kg/日群で最も高かった。漸増期に試験を中止した被験者は 2 例のみであった。ZX008 を投与された被験者で最も多かった中止理由は有害事象（ZX008 0.2mg/kg/日群 4.5%、ZX008 0.8mg/kg/日群 5.7%）であり、プラセボ群で有害事象により試験を中止した被験者の割合は 1.1%であった。

表 1.1-2 被験者の内訳−登録例数

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

	Placebo n (%)	ZX008 0.2 mg/kg/day n (%)	ZX008 0.8 mg/kg/day n (%)	All Subjects n (%)
Subject participation not approved by ESC	—	—	—	1 (1.4)
Exclusionary seizure history during Baseline	—	—	—	6 (8.3)
Randomized	87	89	87	263
Part 1 Trial completers [d]	85 (97.7)	82 (92.1)	78 (89.7)	245 (93.2)
Part 1 Trial completers who transferred to Part 2 prior to Visit 12	2 (2.3)	0	1 (1.1)	3 (1.1)
Withdrawals by Period				
Double-blind Treatment Period	4 (4.6)	7 (7.9)	10 (11.5)	21 (8.0)
Titration Period	0	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (0.8)
Maintenance Period	4 (4.6)	6 (6.7)	9 (10.3)	19 (7.2)
Taper/Transition Period	0	0	0	0
Reasons for withdrawal				
Adverse event	1 (1.1)	4 (4.5)	5 (5.7)	10 (3.8)
Death	0	0	1 (1.1)	1 (0.4)
Physician decision	1 (1.1)	1 (1.1)	0	2 (0.8)
Protocol Deviation	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)
Withdrawal by subject	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (2.3)	4 (1.5)
Other [e]	1 (1.1)	0	2 (2.3)	3 (1.1)
Enrolled in Part 2	86 (98.9)	83 (93.3)	78 (89.7)	247 (93.9)

Abbreviation: CBD=cannabidiol; ESC=Epilepsy Study Consortium; LGS=Lennox-Gastaut Syndrome; THC=tetrahydrocannabinol
a Screen failure includes those subjects who failed 1 or more Entry or Randomization criteria. A subject may have failed 2 or more of these criteria and therefore is counted in multiple categories.
b Percentages are calculated using the number of screen failures as the denominator.
c Subjects failed Exclusion criterion 6 or Randomization criterion 2. These criteria both relate to cardiovascular findings and were occasionally used interchangeably to refer to exclusionary regurgitation findings on the Visit 1 echocardiogram.
d A Part 1 trial completer is a subject who completed Part 1 through Visit 12 or who completed through at least Visit 8 and then transferred to Part 2.
e Subjects for whom an early transfer to Part 2 (prior to Visit 12) was reported as the primary reason for Part 1 discontinuation. A total of 7 subjects transferred to Part 2 early, but another primary reason for discontinuation was reported for 4 of these subjects.
Source: Table 14.1.1.1.1

1.1.2.2 解析対象集団

投与群別の解析対象集団の内訳を表 1.1-3 に示した。

表 1.1-3 解析対象集団の内訳

	Placebo	ZX008 0.2 mg/kg/day	ZX008 0.8 mg/kg/day	Total
Enrolled Population [a]	—	—	—	335
Modified ITT Population [b]	87	89	87	263
Per Protocol Population [c]	69	71	69	209

	Placebo	ZX008 0.2 mg/kg/day	ZX008 0.8 mg/kg/day	Total
Safety Population [d]	87	89	87	263

Abbreviations: ITT=Intent-to-Treat
a All subjects who gave informed consent/assent.
b All randomized subjects who received at least 1 dose of ZX008 or placebo and for whom at least 1 week of eDiary data were available.
c All randomized subjects who received at least 1 dose of ZX008 or placebo, completed at least 4 weeks of Maintenance, and had no protocol deviations that would have a significant impact on clinical outcome.
d All randomized subjects who received at least 1 dose of ZX008 or placebo.
Source: Table 14.1.1.3.1

1.1.2.3 治験実施計画書からの逸脱

安全性解析対象集団の 263 例のうち、138 例（52.5%）に治験実施計画書からの重大な逸脱が 1 件以上報告された。治験実施計画書からの重大な逸脱が報告された被験者の割合は、投与群間で同程度であった。全被験者の 10%以上に報告された治験実施計画書からの重大な逸脱は、臨床検査（17.9%）、治験参加の同意（15.2%）、来院／治験手順の要件（14.1%）、併用薬（12.9%）、及び治験薬の投与(12.5%)に関する逸脱であった[ZX008-1601 試験(パート 1 コホート A)CSR Table 8]。

なお、ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）CSR の最終化後に、当該 CSR で報告していなかった治験実施計画書からの重大な逸脱が登録例 335 例中 253 例に発覚した。発覚した逸脱は、臨床検査に関連する逸脱であり、治験実施計画書及び同意文書で規定されていなかった HIV、B 型肝炎ウイルス、及び C 型肝炎ウイルスの血清学的検査が実施されたことであった。

これら規定外の血清学的検査が実施されたことにより被害又は影響を受けた被験者はいなかった。このため、これらの血清学的検査が、被験者の安全及び安全性の評価に及ぼした影響はなかったと考える。

1.1.3 被験者背景

1.1.3.1 人口統計学的特性

人口統計学的特性及びその他のベースライン特性を表 1.1-4 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。年齢の平均値±標準偏差は、13.7 ± 7.59 歳であり、多くの被験者［187 例（71.1%）］が 18 歳未満であった。18～35 歳の被験者は、76 例（28.9%）であった。

男性の割合は約 56%であった。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。被験者の多くが、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 1.1-4　人口統計学的特性及びその他のベースライン特性–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
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	0.2170	0.2453	0.2480	0.2368
Median	1.500	1.475	1.470	1.480
Min	0.93	0.98	0.78	0.78

	Placebo (N=87)	ZX008 0.2 mg/kg/day (N=89)	ZX008 0.8 mg/kg/day (N=87)	All Subjects (N=263)
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

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

1.1.3.2 ベースラインの疾患特性

ベースライン期における 28 日あたりの転倒発作回数（ベースラインの転倒発作頻度）を表 1.1-5 に示した。

ベースライン期では、すべての被験者に転倒発作が認められた［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）CSR Table 14.2.1.1.1.1］。ベースライン期における転倒発作頻度（中央値）は、プラセボ群（53 回）と比較して、ZX008 0.2mg/kg/日群（85 回）及び ZX008 0.8mg/kg/日群（83 回）で高かった。

表 1.1-5 ベースライン期における 28 日あたりの転倒発作回数−mITT 集団

Frequency	Placebo (N=87)	ZX008 0.2 mg/kg/day (N=89)	ZX008 0.8 mg/kg/day (N=87)
Mean	164.37	223.00	194.99
SD	309.801	435.498	308.894
Median	53.00	85.00	83.00
Min [a]	2.0	4.1	6.5
Max	1761.0	2943.0	1803.0

Abbreviations: ESC=Epilepsy Study Consortium; Max=maximum; Min=minimum; mITT=Modified Intent-to-Treat; SD=standard deviation
a All subjects with <8 seizures that resulted in drops during Baseline were documented as major protocol deviations and omitted from the Per Protocol Population. Six subjects experienced <8 seizures that resulted in drops during Baseline: Subjects [redacted] (placebo), [redacted] (placebo), [redacted] (placebo), [redacted] (ZX008 0.2 mg/kg/day), and [redacted] (ZX008 0.8 mg/kg/day).
Source: Table 14.2.1.1.1.1

ベースライン期に認められた転倒発作の発現割合を発作型別に表 1.1-6 に示した。ベースライン期でよく認められた発作型は、強直発作、GTC、及び脱力発作であった。

表 1.1-6 ベースライン期の転倒発作の発現割合−mITT 集団

	Placebo (N=87)	ZX008 0.2 mg/kg/day (N=89)	ZX008 0.8 mg/kg/day (N=87)	Total (N=263)
Subjects experiencing the seizure type, n (%)				
Generalized tonic-clonic	40 (46.0)	38 (42.7)	39 (44.8)	117 (44.5)
Secondarily generalized tonic-clonic	8 (9.2)	6 (6.7)	9 (10.3)	23 (8.7)
Tonic	68 (78.2)	67 (75.3)	67 (79.3)	202 (76.8)
Atonic	31 (35.6)	34 (38.2)	36 (41.4)	101 (38.4)
Tonic/atonic	21 (24.1)	21 (23.6)	16 (18.4)	58 (22.1)

Abbreviations: ESC=Epilepsy Study Consortium; mITT=Modified Intent-to-Treat
Source: Table 14.2.4.4.1.1

1.1.3.3 過去に使用した抗てんかん薬

被験者あたりの過去に使用した抗てんかん薬の薬剤数を表 1.1-7 に示した。

263 例中 261 例（99.2%）が 1 種類以上の抗てんかん薬を過去に使用していた。残りの 2 例では、本治験に登録される前から使用していた抗てんかん薬を中止したことがなかったため、これらの抗てんかん薬は併用薬として集計した［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］。過去に使用し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（範囲：1～20 種類）。

表 1.1-7 被験者あたりの過去に使用した抗てんかん薬の薬剤数–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

Abbreviations: AED=antiepileptic drug; Max=maximum; Min=minimum; SD=standard deviation
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 when necessary 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 one medication.
The drug dictionary used for coding was World Health Organization Drug Dictionary Format B3 Version September 2017 or later.
Source: 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 1.1-8 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 1.1-8 全被験者の 25%以上で過去に使用された抗てんかん薬–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 prior AED	87 (100)	88 (98.9)	86 (98.9)	261 (99.2)
Cannabidiol	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 [a]	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)

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 (%)
Zonisamide	33 (37.9)	28 (31.5)	33 (37.9)	94 (35.7)

Abbreviations: AED=antiepileptic drug. ATC=Anatomical Therapeutic Chemical (Classification System)
a Subjects with multiple forms of valproate (ie, valproate magnesium, valproate semisodium, valproate sodium, valproate sodium/valproic acid, and valproic acid) are counted once. Note that 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 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 World Health Organization Drug Dictionary Format B3 Version September 2017 or later.
Source: Table 14.1.4.3.1, Listing 16.2.4.4.1.1

1.1.3.4 併用抗てんかん薬

本治験の選択基準では、治験期間を通して、併用している 1 種類以上の抗てんかん薬の投与計画を変更しないよう規定されていた。被験者あたりの併用抗てんかん薬の薬剤数を表 1.1-9 に示した。263 例中 261 例（99.2%）が 1 種類以上の抗てんかん薬を併用していた。残りの 2 例では、解剖治療化学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、以下の要約表には含まれなかった。解剖治療化学分類に基づく抗てんかん薬の併用が報告されなかった 2 例のうち 1 例（プラセボ群）では、臭化カリウムのみの併用が報告された［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）CSR Listing 16.2.4.3.2.1］。別の 1 例（ZX008 0.8mg/kg/日群）では、抗てんかん薬の併用は報告されなかった。

併用された抗てんかん薬の薬剤数（中央値）は、いずれの投与群でも 3 種類であった［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）CSR Table 14.1.4.4.1.1］。

表 1.1-9 被験者あたりの併用抗てんかん薬の薬剤数–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)

Abbreviations: AED=antiepileptic drug
Note: Counts do not include ketogenic diet or vagal nerve stimulator.
Source: Table 14.1.4.4.1.1

併用された抗てんかん薬を表 1.1-10 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、及びバルプロ酸で、投与群間でおおむね同様であった。

表 1.1-10　併用された抗てんかん薬–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 [a]	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)
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)

Abbreviations: AED=antiepileptic drug; ATC=Anatomical Therapeutic Chemical (Classification System)

a 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 antiepileptic treatment (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 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 medications summary statistics.
The drug dictionary used for coding is World Health Organization Drug Dictionary Format B3 Version September 2017.
Source: Table 14.1.4.4.1.1, Listing 16.2.4.4.2.1

1.1.3.5 併用療法及び併用薬（抗てんかん薬以外）

ほとんどの被験者［263 例中 231 例（87.8%）］が、併用療法を受けていた又は抗てんかん薬以外の薬剤を併用していた。よく併用された療法又は抗てんかん薬以外の薬剤（全被験者で 15%以上）は、迷走神経刺激療法、パラセタモール、及びメラトニンであった。STP を併用していた被験者はいなかった［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）CSR Table 14.1.4.2.1］。

1.1.4 有効性

1.1.4.1 主要評価項目：T+M 期における転倒発作頻度のベースラインからの変化率に関する ZX008 0.8mg/kg/日群とプラセボ群の比較（1 番目の階層）

T+M 期における転倒発作頻度のベースラインからの変化率を表 1.1-11 に示した。

T+M 期における転倒発作頻度のベースラインからの変化率を ZX008 0.8mg/kg/日群とプラセボ群で比較した結果、プラセボ群と比較して ZX008 0.8mg/kg/日群で統計学的に有意なベネフィットが認められた（p=0.0013）。T+M 期における転倒発作頻度のベースラインからの変化率（中央値）は、プラセボ群では−7.6%であったが、ZX008 0.8mg/kg/日群では−26.5%であった。HL 法を用いて推定した ZX008 0.8mg/kg/日群とプラセボ群との転倒発作頻度のベースラインからの変化率（中央値）の差は−19.88 パーセンテージポイント（95% CI : −31.02～−8.74 パーセンテージポイント）であった。この結果から、他の抗てんかん薬での治療が無効であった LGS 被験者に対する併用療法として、ZX008 0.8mg/kg/日投与がプラセボ投与よりも転倒発作頻度の改善に効果があることが示された。ZX008 0.8mg/kg/日群での転倒発作頻度の改善は、漸増期の終了時（Week 2）の早期から認められ、維持期まで持続した［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）CSR Table 14.2.1.1.1.1］。

表 1.1-11 T+M 期における転倒発作頻度のベースラインからの変化率−mITT 集団

Drop Seizure Frequency	**Placebo (N=87)**	**ZX008 0.2 mg/kg/day (N=89)**	**ZX008 0.8 mg/kg/day (N=87)**
BL Summary Statistics [a]			
Mean (SD)	164.37 (309.801)	223.00 (435.498)	194.99 (308.894)
Median	53.00	85.00	83.00
Min, Max	2.0, 1761.0	4.1, 2943.0	6.5, 1803.0
T+M Summary Statistics [a]			
Mean (SD)	145.20 (263.158)	247.30 (608.984)	162.60 (285.294)

Drop Seizure Frequency	Placebo (N=87)	ZX008 0.2 mg/kg/day (N=89)	ZX008 0.8 mg/kg/day (N=87)
Median	46.85	61.82	54.57
Min, Max	0.0, 1683.8	0.0, 5110.9	0.3, 1562.0
Percentage Change from BL [a]			
Mean (SD)	4.57 (85.948)	33.69 (363.836)	−21.11 (59.610)
Median	−7.59	−14.16	−26.49
Min, Max	−100.0, 557.1	−100.0, 3307.3	−95.2, 402.1
Nonparametric Model [b]			
p-value for comparison with placebo	—	0.0939	0.0013
HL Estimate for Median Difference (A-P)			
Estimate (Std Err)	—	−10.50 (7.391)	−19.88 (5.684)
95% CI	—	−24.99, 3.99	−31.02, −8.74

Abbreviations: ANCOVA=analysis of covariance; A-P=active group–placebo group; BL=Baseline Period; CI=confidence interval; ESC=Epilepsy Study Consortium; HL=Hodges-Lehmann; Max=maximum; Min=minimum; mITT=Modified Intent-to-Treat; SD=standard deviation; Std Err=standard error; T+M=Titration + Maintenance Periods
a BL, T+M, and percentage change from BL in T+M values for seizure frequency per 28 days are presented in original scale.
b Results are based on a nonparametric ANCOVA model with treatment group (3 levels) and weight strata (<37.5 kg, ≥37.5 kg) as factors, rank of BL seizure frequency as a covariate, and rank of percentage change from BL in seizure frequency during treatment (T+M) as response.
Source: Table 14.2.1.2.1.1, Table 14.2.1.8.1

転倒発作の発作型別の解析：

T+M 期における転倒発作頻度のベースラインからの変化率を 5 種類の転倒発作型別に ZX008 0.8mg/kg/日群とプラセボ群で比較した（Wilcoxon の順位和検定）。ZX008 0.8mg/kg/日群とプラセボ群の T+M 期における発作頻度のベースラインからの変化率（中央値）の差が最も大きかった発作型は、GTC であった（ZX008 0.8mg/kg/日群−45.7%、プラセボ群 5.5%、p=0.0005）［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）CSR Table 14.2.4.4.1.1］。

1.1.4.1.1 主要評価項目に対する部分集団解析

ノンパラメトリック ANCOVA を用いて、主要評価項目（T+M 期における転倒発作頻度のベースラインからの変化率に関する ZX008 0.8mg/kg/日群とプラセボ群の比較）に対する部分集団解析を実施した。部分集団解析はいずれも探索的であったため、推定した投与群間（ZX008 0.8mg/kg/日群とプラセボ群）の差は名目上の値として扱った。

過去に使用した抗てんかん薬の薬剤数別の部分集団解析では、過去に抗てんかん薬を 0～3 種類使用した被験者と比較して、4 種類以上使用した被験者（過去に使用した抗てんかん薬が 4～6 種類、7～9 種類、又は 10 種類以上のいずれかの区分に該当する被験者）で、ZX008 0.8mg/kg/日群とプラセボ群の差が大きかった［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）CSR Table 25］。この結果から、ZX008 の他の薬剤にはない作用機序が、過去に多くの抗てんかん薬を使用したことがある被験者に対して特有のベネフィットをもたらす可能性が示唆された。

体重別の部分集団解析では、37.5kg 未満の被験者と比較して、37.5kg 以上の被験者で、ZX008 0.8mg/kg/日群とプラセボ群の差が大きかった［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）CSR Table 27］。

概して、37.5kg 以上の体重区分には、より年齢の高い被験者が含まれており、過去に多くの抗てんかん薬を使用したことがある被験者である。また、37.5kg 以上の被験者に対する ZX008 の最大用量は 30mg/日とした。

ベースラインの転倒発作頻度別の部分集団解析では、ベースライン期における 28 日あたりの転倒発作回数が 44 回以上であった被験者（ベースライン期における 28 日あたりの転倒発作回数が 44～122 回又は 124～2943 回のいずれかの区分に該当する被験者）と比較して、2～43 回であった被験者で、ZX008 0.8mg/kg/日群とプラセボ群の差が大きかった［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）CSR Table 30］。

男性と女性、2～18 歳未満と 18 歳以上、白人と白人以外、及び北米と欧州間の部分集団解析では、ZX008 0.8mg/kg/日群とプラセボ群の差が同程度であった［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）CSR Table 28、Table 29、Table 31、Table 32］。

併用抗てんかん薬の薬剤数別の部分集団解析では、ZX008 0.8mg/kg/日群とプラセボ群の差に明確な傾向は認められなかった［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）CSR Table 26］。

1.1.4.2 主な副次評価項目

主な副次評価項目については、検定を実施した階層順に結果を示した。

1.1.4.2.1 T+M 期における転倒発作頻度がベースラインから 50%以上減少した被験者の割合に関する ZX008 0.8mg/kg/日群とプラセボ群の比較（2 番目の階層）

転倒発作頻度がベースラインから 50%以上減少した被験者の割合を表 1.1-12 に示した。

T+M 期における転倒発作頻度がベースラインから 50%以上減少した被験者の割合は、ZX008 0.8mg/kg/日群で 25.3%、プラセボ群で 10.3%であり、プラセボ群と比較して ZX008 0.8mg/kg/日群で統計学的に有意に高かった（p=0.0150）。プラセボ群に対する ZX008 0.8mg/kg/日群のオッズは、2.87 倍（95% CI：1.23～6.70 倍）であった。

表 1.1-12 転倒発作頻度がベースラインから 50%以上減少した被験者の割合–mITT 集団

	Placebo (n=87)	ZX008 0.2 mg/kg/day (n=89)	ZX008 0.8 mg/kg/day (n=87)
T+M			
≥50% reduction in DSF, n (%)	9 (10.3)	25 (28.1)	22 (25.3)
Odds ratio (95% CI)		3.30 (1.43, 7.59)	2.87 (1.23, 6.70)
p-value for comparison with placebo [a]		0.0051	0.0150
Maintenance			
≥50% reduction in DSF, n (%)	11 (12.6)	28 (31.8)	27 (31.4)
Odds ratio (95% CI)		3.13 (1.44, 6.82)	3.12 (1.43, 6.84)
p-value for comparison with placebo [a]		0.0041	0.0044

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

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

Source: Table 14.2.1.4.1.1

1.1.4.2.2 Visit 12 に治験責任医師が評価した CGI-I の結果に基づく改善（軽度改善、中等度改善、又は著明改善）が認められた被験者の割合に関する ZX008 0.8mg/kg/日群とプラセボ群の比較（3 番目の階層）

Visit 12 に治験責任医師が評価した CGI-I の結果を表 1.1-13 に示した。

治験責任医師が評価した CGI-I の結果（Visit 12）に基づく改善（軽度改善、中等度改善、又は著明改善）が認められた被験者の割合は、ZX008 0.8mg/kg/日群で 48.8%、プラセボ群で 33.8%であり、プラセボ群と比較して ZX008 0.8mg/kg/日群で数値的に高かったが、投与群間で統計学的な有意差はなかった（p=0.0567）。

表 1.1-13 Visit 12 に治験責任医師が評価した CGI-I の結果–mITT 集団

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

Abbreviations: CGI-I=Clinical Global Impression – Improvement; CI=confidence interval; Max=maximum; Min=minimum; mITT=Modified Intent-to Treat; Std Err=standard error
a Estimated Cochran-Mantel-Haenszel odds ratio adjusting for weight strata
b p-value from Cochran-Mantel-Haenszel test comparing active treatment with placebo, after adjusting for weight strata
Source: Table 14.2.2.1.1.1

1.1.4.2.3 ZX008 0.2mg/kg/日群とプラセボ群の比較（4～6 番目の階層）

1.1.4.2.2 項で示した主な副次評価項目（3 番目の階層）の検定で、統計学的な有意差が示されなかったため、以降の階層（4～6 番目の階層）での主な副次評価項目の検定は探索的とした。

4 番目の階層では、T+M 期における転倒発作頻度のベースラインからの変化率を ZX008 0.2mg/kg/日群とプラセボ群で比較した。T+M 期における転倒発作頻度のベースラインからの変化率（中央値）は、ZX008 0.2mg/kg/日群で−14.2%、プラセボ群で−7.6%であり、名目上の p 値は 0.0939 であった（表 1.1-11）。

5 番目の階層では、T+M 期における転倒発作頻度がベースラインから 50%以上減少した被験者の割合を ZX008 0.2mg/kg/日群とプラセボ群で比較した。T+M 期における転倒発作頻度がベースラインから 50%以上減少した被験者の割合は、ZX008 0.2mg/kg/日群で 28.1%、プラセボ群では 10.3%であり、名目上の p 値は 0.0051 であった（表 1.1-12）。

6 番目の階層では、Visit 12 に治験責任医師が評価した CGI-I の結果に基づく改善（軽度改善、中等度改善、又は著明改善）が認められた被験者の割合を ZX008 0.2mg/kg/日群とプラセボ群で比較した。治験責任医師が評価した CGI-I の結果（Visit 12）に基づく改善が認められた被験者の割合は、ZX008 0.2mg/kg/日群で 44.7%、プラセボ群で 33.8%であり、名目上の p 値は 0.1565 であった（表 1.1-13）。

1.1.4.3 その他の副次評価項目

本項では、Visit 12 時点で評価した CGI-I の結果及び T+M 期で認められたその他の有効性の結果を示した。

1.1.4.3.1 CGI-I の結果に関するその他の評価

1.1.4.2.2 項及び 1.1.4.2.3 項で示した、Visit 12 に治験責任医師が評価した CGI-I の結果に基づく改善（軽度改善、中等度改善、又は著明改善）が認められた被験者の割合に加えて、治験責任医師が評価した CGI-I の結果（Visit 12）に基づく、臨床的に意味のあるより高度な改善（中等度改善又は著明改善）が認められた被験者の割合についても解析した。これは臨床的に意味のある改善が認められた被験者の割合を示すことを目的としており、事前に規定されていた探索的な解析である。より高度な改善（中等度改善又は著明改善）が認められた被験者の割合は、ZX008 0.8mg/kg/日群で 26.3%、プラセボ群で 6.3%であった（p=0.0007）。この結果から、ZX008 0.8mg/kg/日群で認められた T+M 期における転倒発作頻度のベースラインからの変化は、より高度な改善（中等度改善又は著明改善）、すなわち、臨床的に意味のある臨床状態の改善と関連することが示唆された。また、ZX008 0.2mg/kg/日群とプラセボ群の比較では、臨床的に意味のあるより高度な改善（中等度改善又は著明改善）が認められた被験者の割合は、ZX008 0.2mg/kg/日群で 20.0%、プラセボ群で 6.3%であった（p=0.0100）（表 1.1-13）。

親又は介護者が評価した CGI-I の結果（Visit 12）に基づく臨床的に意味のあるより高度な改善（中等度改善又は著明改善）が認められた被験者の割合は、ZX008 0.8mg/kg/日群で 33.8%、プラセボ群で 4.9%であった（p<0.0001）［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）CSR Table 46］。

1.1.4.3.2 転倒発作に関するその他の評価

T+M 期における転倒発作頻度のベースラインからの変化率を、5 種類の転倒発作別に ZX008 0.2mg/kg/日群とプラセボ群で比較した（Wilcoxon の順位和検定）。その結果、ZX008 0.2mg/kg/日群とプラセボ群の T+M 期における転倒発作頻度のベースラインからの変化率（中央値）の差が最も大きかった転倒発作は GTC（ZX008 0.2mg/kg/日群−58.2%、プラセボ群 5.5%、p=0.0001）であり、ZX008 0.8mg/kg/日群とプラセボ群での比較結果と同様であった［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）CSR Table 14.2.4.4.1.1］。

T+M 期における転倒発作の無発作日数をプラセボ群と ZX008 0.8mg/kg/日群で比較した結果、ZX008 0.8mg/kg/日群でプラセボ群に対する統計学的に有意な結果が得られた（p=0.0293）（ノンパラメトリック ANCOVA）［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）CSR Table 14.2.5.2.1］。

転倒発作の発現間隔の最長期間（中央値）は、プラセボ群及び ZX008 0.8mg/kg/日群のいずれでも 5 日間であり、転倒発作の発現間隔の最長期間に対する ZX008 0.8mg/kg/日投与の効果は認められなかった（p=0.2282）（Wilcoxon の順位和検定）［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）CSR Table 14.2.6.1］。

1.1.4.3.3 転倒発作以外の分類での発作頻度の評価

発作頻度に関する副次的解析では、転倒発作に加えて、その他の発作に及ぼす ZX008 の影響も含めて広く評価することを目的として、主要評価項目の評価で用いた転倒発作以外の分類を用いて発作頻度を評価した。これらの解析に用いた転倒発作以外の分類を以下に示した。

- ESC により転倒発作と確定されたか否かに関わらず、通常、転倒を伴うすべての発作［以下、「転倒を伴う典型的な発作」（GTC、SGTC、TS、AS、及び TA）］
- 計数可能なすべての運動発作（通常、転倒を伴う 5 種類の発作以外に、間代発作、明確な運動徴候を伴う焦点発作、及び半側間代発作を含む）
- 計数可能なすべての非運動発作（欠神発作／非定型欠神発作、ミオクロニー発作、明確な運動徴候を伴わない焦点発作、点頭てんかん、てんかん性スパズム、及びその他の発作を含む）
- 計数可能なすべての発作（運動発作及び非運動発作）

T+M 期における、転倒を伴う典型的な発作頻度及び計数可能なすべての運動発作頻度のベースラインからの変化率を ZX008 0.8mg/kg/日群とプラセボ群で比較した結果、いずれの評価項目でもプラセボに対する ZX008 0.8mg/kg/日の効果が認められた（転倒を伴う典型的な発作頻度 p=0.0015、計数可能なすべての運動発作頻度 p=0.0025）（ノンパラメトリック ANCOVA）［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）CSR Table 14.2.4.1.2.1.1、Table 35］。また、転倒を伴う典型的な発作を発作の種類別に解析した結果、ZX008 0.8mg/kg/日群とプラセボ群の T+M 期における発作頻度のベースラインからの変化率（中央値）の差が最も大きかった発作は、GTC（p=0.0005）及び強直／脱力発作（p=0.0455）であった（Wilcoxon の順位和検定）［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）CSR Table 14.2.4.4.1.1］。

T+M 期における、計数可能なすべての非運動発作頻度に関しては、プラセボに対する ZX008 0.8mg/kg/日の効果が認められなかった（p=0.8027）（ノンパラメトリック ANCOVA）［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）CSR Table 36］。このため、T+M 期における、計数可能なすべての発作（運動発作及び非運動発作）頻度のベースラインからの変化率に関するプラセボ群に対する ZX008

0.8mg/kg/日群の統計学的な有意差はなかった（p=0.0790）（ノンパラメトリック ANCOVA）［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）CSR Table 37］。

1.1.5 安全性

本項では、主に T+M 期で認められた安全性の結果を示した。

1.1.5.1 曝露状況

治験薬の曝露期間は、T+M 期及び漸減／移行期で治験薬を投与した期間（日）と定義した。T+M 期及び漸減／移行期での治験薬の曝露状況を表 1.1-14 に示した。

T+M 期と漸減／移行期を合計した治験薬の曝露期間の平均値は、投与群間で同程度であった。いずれの投与群でも、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 日付近にあることから、過半数以上の被験者で、実際の曝露期間が計画曝露期間と一致していた。

表 1.1-14 治験薬の曝露期間（T+M 期及び漸減／移行期）–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)**
Time on Treatment (days)			
n	85	89	87
Mean	113.41	109.55	107.02
SD	13.030	23.074	23.366
Min	59	14	9
Q1 (Lower Quartile, 25th percentile)	111	111	109
Q2 (Median, 50th percentile)	112	112	112
Q3 (Upper Quartile, 75th percentile)	115	116	116
Max	182	164	148

Abbreviations: Max=maximum; Min=minimum; SD=standard deviation
Note: Time on treatment (in days) was calculated per subject as the number of days with study drug intake during Titration, Maintenance, and Taper/Transition.
Source: Table 14.1.5.1.1

1.1.5.2 有害事象

有害事象名は症例報告書の記載内容について MedDRA version 20.1 を用いて SOC 及び PT に読み替えた上で集計した。

有害事象は治験責任医師が「関連あり（related）」又は「関連なし（not related）」のいずれかに分類した。治験薬との因果関係が「明らかに関連あり（definitely related）」、「おそらく関連あり（probably related）」、又は「関連があるかもしれない（possibly related）」と考えられる有害事象を「関連あり（related）」に、治験薬との因果関係が「おそらく関連なし（possibly unrelated）」又は「明らかに関連なし（definitely unrelated）」と考えられる有害事象を「関連なし（not related）」

に分類した。治験薬との因果関係の記録がない有害事象は、「関連あり（related）」に分類した。また、「関連あり」に分類した有害事象を「因果関係が否定できない有害事象」として取り扱った。

臨床検査値の絶対値が基準値範囲外となった場合、又は本治験開始後のいずれかの来院で臨床検査値が変動した場合に、治験責任医師がこれらを臨床的に重要な臨床検査値の変動であると判断した場合には、有害事象として取り扱うこととした。また、臨床検査値の絶対値が基準値範囲内であっても、臨床検査値の経時的な変動又は傾向が臨床的に問題となると判断された場合は、治験責任医師の判断で有害事象として取り扱うことを可とした。

1.1.5.2.1 有害事象発現例数の概要

T+M 期での TEAE 発現例数の概要を表 1.1-15 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、プラセボ群で 87 例中 65 例（74.7%）、ZX008 0.2mg/kg/日群で 89 例中 69 例（77.5%）、ZX008 0.8mg/kg/日群で 87 例中 78 例（89.7%）に TEAE が認められた。

T+M 期に認められた因果関係が否定できない TEAE 及び重篤な TEAE 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。因果関係が否定できない重篤な TEAE は、ZX008 0.2mg/kg/日群及び ZX008 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（3.4%以下）。死亡（MedDRA PT：てんかんにおける原因不明の突然死）は ZX008 0.8mg/kg/日群の 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（1.1.5.2.5 項）。治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合は、プラセボ群（0%）と比較して、ZX008 0.2mg/kg/日群（4.5%）及び ZX008 0.8mg/kg/日群（5.7%）で高かった。同様に、治験中止に至った TEAE の発現割合も、プラセボ群（1.1%）と比較して、ZX008 0.2mg/kg/日群（4.5%）及び ZX008 0.8mg/kg/日群（5.7%）で高かった。

表 1.1-15 TEAE 発現例数の概要（T+M 期）–安全性解析対象集団

Subjects with:	Placebo (N=87) n (%)	ZX008 0.2 mg (N=89) n (%)	ZX008 0.8 mg (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)

Abbreviations: 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: Table 14.3.1.1.1.1

1.1.5.2.2 比較的よくみられる有害事象

T+M 期に認められた 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 TEAE を表 1.1-16 に示した。

T+M 期に ZX008 0.2mg/kg/日群又は ZX008 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。食欲減退の発現割合は、プラセボ群で 11.5%、ZX008 0.2mg/kg/日群で 20.2%、ZX008 0.8mg/kg/日群で 35.6%であり、用量反応性が認められた。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。

表 1.1-16 いずれかの投与群で発現割合が 5%以上の TEAE（T+M 期）−安全性解析対象集団

MedDRA System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=87) n (%)	ZX008 0.2 mg/kg/day (N=89) n (%)	ZX008 0.8 mg/kg/day (N=87) n (%)
TEAE の発現例数	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)

Abbreviations: 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: Table 14.3.1.7.1.1

1.1.5.2.3 因果関係が否定できない有害事象

T+M 期に認められた因果関係が否定できない 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 TEAE を表 1.1-17 に示した。

T+M 期に認められた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%）で高かった。T+M 期に ZX008 0.2mg/kg/日群又は ZX008 0.8mg/kg/日群でよくみられた因果関係が否定できない TEAE（いずれかの ZX008 群で発現割合 10%以上）は、食欲減退、疲労、及び傾眠であった。因果関係が否定できない食欲減退及び疲労の発現割合は、ZX008 0.8mg/kg/日群で最も高く、プラセボ群及び ZX008 0.2mg/kg/日群との発現割合の差は 10%を超えていた。

表 1.1-17 いずれかの投与群で発現割合が 5%以上の因果関係が否定できない TEAE（T+M 期）–安全性解析対象集団

MedDRA System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=87) n (%)	ZX008 0.2 mg/kg/day (N=89) n (%)	ZX008 0.8 mg/kg/day (N=87) n (%)
因果関係が否定できない TEAE の発現例数	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)

Abbreviations: 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. Percentages are calculated based on the number of subjects in the Safety Population.
Source: Table 14.3.1.5.1.1

1.1.5.2.4 重症度別の有害事象

T+M 期に認められた高度の TEAE を表 1.1-18 に示した。

T+M 期に認められた TEAE の重症度は、ほとんどが軽度又は中等度であった。高度の TEAE は 5 例に認められた［プラセボ群及び ZX008 0.2mg/kg/日群に各 1 例（1.1%）、ZX008 0.8mg/kg/日群に 3 例（3.4%）］。

表 1.1-18 高度の TEAE（T+M 期）–安全性解析対象集団

MedDRA System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=87) n (%)	ZX008 0.2 mg/kg/day (N=89) n (%)	ZX008 0.8 mg/kg/day (N=87) n (%)
高度の TEAE の発現例数	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	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

Abbreviations: MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; SUDEP=sudden unexpected 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 1 TEAE with the same preferred term is counted once at the maximum severity for that term. A subject with more than 1 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: Table 14.3.1.6.1.1

1.1.5.2.5 死亡

死亡の詳細は 1.1.7.1 項に示した。

本治験のパート 1 コホート A で、Day 87 に ZX008 0.8mg/kg/日群の 1 例の死亡が報告された。本事象は「てんかんにおける原因不明の突然死」（MedDRA PT）として報告され、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。

1.1.5.2.6 重篤な有害事象

重篤な TEAE の詳細は 1.1.7.2 項に示した。

T+M 期に認められた重篤な TEAE を表 1.1-19 に示した。

T+M 期では、重篤な TEAE がプラセボ群の 4 例（4.6%）、ZX008 0.2mg/kg/日群の 4 例（4.5%）、ZX008 0.8mg/kg/日群の 10 例（11.5%）に発現した。発現した重篤な TEAE の種類に投与群間で特定の傾向は認められなかった。T+M 期に ZX008 0.2mg/kg/日群又は ZX008 0.8mg/kg/日群のいずれかの投与群で 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は、ZX008 0.2mg/kg/日群の発作症状の変化（1 例、維持期）及び ZX008 0.8mg/kg/日群の傾眠（1 例、漸増期）であり、いずれの事象も重症度は中等度であった［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）CSR Table 14.3.2.2.1、Listing 16.2.7.1.1］。

表 1.1-19　重篤な TEAE（T+M 期）−安全性解析対象集団

MedDRA System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo** **(N=87)** **n (%)**	**ZX008** **0.2 mg/kg/day** **(N=89)** **n (%)**	**ZX008** **0.8 mg/kg/day** **(N=87)** **n (%)**
重篤な TEAE の発現例数	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)

MedDRA System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=87) n (%)	ZX008 0.2 mg/kg/day (N=89) n (%)	ZX008 0.8 mg/kg/day (N=87) n (%)
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)

Abbreviations: MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE=serious adverse event; SUDEP=sudden unexpected 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 1 treatment-emergent SAE with the same preferred term is counted once for that term. A subject with more than 1 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: Table 14.3.1.4.1.1

1.1.5.2.7 治験中止に至った有害事象

T+M 期に認められた、治験中止に至った TEAE を表 1.1-20 に示した。

T+M 期に認められた、治験中止に至った TEAE は、プラセボ群で 1 例（1.1%）、ZX008 0.2mg/kg/日群で 4 例（4.5%）、ZX008 0.8mg/kg/日群で 5 例（5.7%）に発現した（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）。これら 10 例のうち 8 例は、本治験のパート 1 の中止及び治験薬の投与中止の両方が報告された。残りの 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 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［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）CSR Listing 16.2.1.1.1］。

T+M 期に認められた、治験中止に至った TEAE のうち、因果関係が否定できない TEAE は ZX008 0.2mg/kg/日群で 3 例、ZX008 0.8mg/kg/日群で 5 例に発現した［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）CSR Table 14.3.2.3.1］。

表 1.1-20 治験中止に至った TEAE（T+M 期）–安全性解析対象集団

MedDRA System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=87) n (%)	ZX008 0.2 mg/kg/day (N=89) n (%)	ZX008 0.8 mg/kg/day (N=87) n (%)
治験中止に至った TEAE の発現例数	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

MedDRA System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=87) n (%)	ZX008 0.2 mg/kg/day (N=89) n (%)	ZX008 0.8 mg/kg/day (N=87) n (%)
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)

Abbreviations: 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: Table 14.3.1.3.1.1

1.1.5.2.8 注目すべき有害事象

注目すべき有害事象は、ULN 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。

T+M 期に認められた注目すべき TEAE を表 1.1-21 に示した。

T+M 期に注目すべき TEAE が認められた被験者は少なかった。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）が発現し、いずれの事象も軽度で、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象のいずれにも該当しなかった。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因果関係が否定できないと判断された。希死念慮、自殺念慮、及び自殺のふりに該当する TEAE を発現した被験者はいなかった［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）CSR Listing 16.2.7.2.1］。

7 歳以上の被験者を対象に実施した C-SSRS による評価結果は 1.1.5.7 項に示した。

表 1.1-21 注目すべき TEAE（T+M 期）–安全性解析対象集団

MedDRA System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=87) n (%)	ZX008 0.2 mg/kg/day (N=89) n (%)	ZX008 0.8 mg/kg/day (N=87) n (%)	All Subjects (N=263) n (%)
注目すべき TEAE の発現例数	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)

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; T+M=combined Titration + Maintenance Periods
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 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. Percentages are calculated based on the number of subjects in the Safety Population.
Source: Table 14.3.1.9.1.1

1.1.5.3 臨床検査

1.1.5.3.1 臨床検査値

血液学的検査、生化学検査、及び尿検査の臨床検査値に、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［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）CSR Table 14.3.4.1.1.1、Table 14.3.4.2.1.1、Table 14.3.4.3.1.1、Table 14.3.4.3.2.1］。

成長及び早発思春期の検査では、1.1.5.3.2 項で示したプロラクチン増加を除いて、検査結果に臨床的に問題となる傾向及び顕著な変動はいずれも認められなかった［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）CSR Table 14.3.4.4.1.1］。

1.1.5.3.2 個々の被験者での臨床検査値の変動

バルプロ酸の併用と血小板数減少の関連性：

バルプロ酸と血小板数の減少には関連性が認められている（デパケン®添付文書）。Dravet 症候群患者を対象とした ZX008 の臨床試験では、バルプロ酸を併用した一部の被験者で血小板数が減少した。また、本治験のパート 1 コホート A でも同様の所見が認められた。ベースラインの血小板数が正常、かつ、バルプロ酸を併用した被験者のうち、T+M 期で血小板数がベースラインから 25%以上減少した被験者の割合は、プラセボ群（4.7%）と比較して、ZX008 0.2mg/kg/日群（11.8%）及び ZX008 0.8mg/kg/日群（11.9%）で高かった。バルプロ酸を併用しなかった被験者の解析では、このような違いは認められなかった（プラセボ群 3.8%、ZX008 0.2mg/kg/日群 3.4%、ZX008 0.8mg/kg/日群 0%）［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）CSR Table 14.3.4.6.3.1］。

更に、T+M 期で ZX008 0.2mg/kg/日群及び ZX008 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（1.1.5.3.3 項）、いずれの被験者もバルプロ酸を併用していた。プラセボ群では血小板数減少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］。

先行するてんかん発作とプロラクチン増加の関連性：

プロラクチン増加とフェンフルラミンには関連性が認められている（Delgado 1991[1)] ）。てんかん発作とプロラクチン増加には関連性が認められている（Chen 2005[2)] ）。ベースラインのプロラクチン値が正常であった被験者のうち、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の割合は、プラセボ群（25.4%）と比較して、ZX008 0.2mg/kg/日群（39.1%）及び ZX008 0.8mg/kg/日群（55.4%）で高く、用量反応性が認められているようであったが、これらのほとんどの被験者で発作がプロラクチン増加に先行（プロラクチン増加前 2 日以内）して発現していた［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）CSR Table 14.3.4.7.1.1、Table 14.3.4.7.2.1］。

T+M 期でプラセボ群の 1 例（血中プロラクチン増加）及び ZX008 0.8mg/kg/日群の 6 例（高プロラクチン血症及び血中プロラクチン増加各 3 例）にプロラクチン値の増加と関連する TEAE が報告され、いずれの被験者でも発作が先行して発現していた［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）CSR Listing 16.2.6.1.1.1、Listing 16.2.7.1.1］。このうち ZX008 0.8mg/kg/日群の 3 例に発現したプロラクチン値の増加と関連する TEAE は、注目すべき TEAE の基準に該当した（1.1.5.2.8 項）。

1.1.5.3.3 臨床的に重要な臨床検査値異常

血液学的検査、生化学検査、及び尿検査では、T+M 期に認められた臨床的に重要な臨床検査値異常は少なかった［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）CSR Listing 16.2.7.1.1］。

血液学的検査に関連する TEAE：

T+M 期では、血液学的検査に関連する TEAE がプラセボ群で 2 例（好酸球数増加及び貧血が各 1 例）、ZX008 0.2mg/kg/日群で 1 例（血小板数減少）、ZX008 0.8mg/kg/日群で 2 例（ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少、及び血清フェリチン減少が 1 例、血小板数減少が 1 例）に認められた。重症度は、好酸球数増加及び ZX008 0.8mg/kg/日群で発現した血小板数減少は中等度、残りの事象はいずれも軽度であった。

生化学検査に関連する TEAE：

T+M 期では、生化学検査に関連する TEAE がプラセボ群で 4 例（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加が各 1 例、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加が 2 例）、ZX008 0.2mg/kg/日群で 1 例（γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加）、ZX008 0.8mg/kg/日群で 1 例（血中クレアチンホスホキナーゼ増加）に認められた。重症度は、プラセボ群及び ZX008

1) Delgado PL, Charney DS. Neuroendocrine challenge tests in affective disorders: implications for future pathophysiological investigations. In: Horton RW, Katona CLE, eds. Biological Aspects of Affective Disorders. Cambridge, MA: Academic Press; 1991:145-90.

2) Chen DK. Use of serum prolactin in diagnosing epileptic seizures: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2005;65:668-75.

0.2mg/kg/日群の各 1 例に発現した γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加は中等度、残りの事象はいずれも軽度であった。

尿検査に関連する TEAE：

T+M 期では、尿検査に関連する TEAE がプラセボ群で 1 例（尿検査異常）、ZX008 0.2mg/kg/日群で 1 例（アンモニア増加）、ZX008 0.8mg/kg/日群で 1 例（結晶尿、蛋白尿、及び糖尿）に認められた。重症度は、糖尿は中等度、残りの事象はいずれも軽度であった。

1.1.5.4 バイタルサイン

バイタルサイン（血圧、心拍数、体温、及び呼吸数）に、臨床的に重要な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［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）CSR Table 14.4.1.1.1.1］。

1.1.5.5 体重

T+M 期で体重がベースラインから 7%以上減少した被験者は、プラセボ群で 0 例、ZX008 0.2mg/kg/日群で 5 例（5.6%）、ZX008 0.8mg/kg/日群で 8 例（9.2%）であった。このうち、ZX008 0.2mg/kg/日群の 1 例は 14 週間の T+M 期に完全に回復した［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）CSR Table 14.4.1.2.2.1］。

本治験のパート 1 コホート A で体重がベースラインから 7%以上減少した被験者は、上述した T+M 期での 13 例に、漸減／移行期での ZX008 0.2mg/kg/日群の 1 例を加えた 14 例であった。このうち、TEAE として食欲減退又は過小食が報告された被験者は、ZX008 0.2mg/kg/日群で 2 例、ZX008 0.8mg/kg/日群で 6 例であった。この他に、ZX008 0.2mg/kg/日群の 1 例で、TEAE ではない食欲減退が Day −1 から Day 128 まで認められた［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）CSR Table 60］。

T+M 期で体重減少の TEAE が報告された被験者は、プラセボ群で 2 例（2.3%）、X008 0.2mg/kg/日群で 2 例（2.2%）、ZX008 0.8mg/kg/日群で 7 例（8.0%）であり、プラセボ群及び X008 0.2mg/kg/日群と比較して ZX008 0.8mg/kg/日群で多かった（表 1.1-16）。

1.1.5.6 実行機能に関する行動評価尺度（BRIEF）

年齢に応じた 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］を用いてプラセボと比較した結果、ZX008 が認知機能に及ぼす影響は認められなかった。実際に、BRIEF 及び BRIEF-A を用いた認知機能評価では、プラセボ群と比較して、ZX008 0.2mg/kg/日群及び ZX008 0.8mg/kg/日群で数値的な減少（改善）が認められた［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）CSR Table 14.4.6.1.1、Table 14.4.6.2.1、Table 14.4.6.3.1］。

1.1.5.7 コロンビア自殺重症度評価尺度（C-SSRS）

7 歳以上の小児及び成人を対象に各来院時に C-SSRS による評価を実施した。

C-SSRS への回答を完了できた ZX008 0.2mg/kg/日群及び ZX008 0.8mg/kg/日群の被験者のうち、C-SSRS の回答に基づく自殺念慮又は自殺行為が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 A）CSR Table 14.4.5.1.1］。

1.1.5.8 心血管に関する評価項目

1.1.5.8.1 心エコー

心エコーの評価では、弁（特に、僧帽弁及び大動脈弁）の機能及び肺動脈収縮期圧（PASP）により示される肺動脈性肺高血圧症の指数を主に評価した。

以下に示したとおり、心臓弁膜症又は肺動脈性肺高血圧症が認められた被験者はいなかった。

弁の機能

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。

重症度が軽度以上の僧帽弁逆流及び大動脈弁逆流が各 1 例に発現した［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）CSR CV Table 4.1、CV Table 4.2］。弁の形態異常はいずれの被験者でも認められなかった（Visit 12 Echo Report, 22May2019）。

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（非病的所見）を発現した［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）CSR Table 61］。軽微又は軽度の僧帽弁逆流は、生理的な変動の正常範囲内であり、病的所見ではないと考えられている（Zoghbi 2017[3)] ）。

- ZX008 0.2mg/kg/日群の被験者（1[redacted] 歳）は、Visit 12 に軽度の大動脈弁逆流を発現したが、後日、経食道心エコー診断の結果、兆候なしの大動脈弁逆流に重症度が下がった［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）CSR Table 63］

弁逆流の所見は主に、軽微な僧帽弁逆流若しくは軽微な大動脈弁逆流、又はその両方に限定されていた。このため、FDA が定義する、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）に合致する被験者はいなかった。軽微な僧帽弁逆流は、全体的にプラセボ群で多く発現した。ZX008 0.8mg/kg/日群で軽微な大動脈弁逆流を発現し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 4.1、CV Table 4.2］。また、認められた軽微な僧帽弁逆流及び軽微な大動脈弁逆流の多くは一過性であった（例：1 回の来院で認められた所見が、次回の来院で必ずしも認められるとは限らなかった）。

僧帽弁及び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［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）CSR CV Table 4.1、CV Table 4.2］。

中等度以上の三尖弁逆流及び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 4.3、CV Table 4.4］。

3) 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.

肺動脈性肺高血圧症

PASP を測定して、肺動脈性肺高血圧症を評価した。PASP が ULN（35mmHg）を超えた被験者はいずれの投与群でもいなかった［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）CSR CV Table 2.5.1］。

1.1.5.8.2 12 誘導 ECG

12 誘導 ECG に関連する評価項目（QTcF、PR、QRS、及び心拍数）に臨床的に意味のある変動は報告されなかった。また、12 誘導 ECG の異常値に治験薬との因果関係のある傾向は認められなかった［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート A）CSR Section 12.4.3.2］。

1.1.6 結論

本治験のパート 1 コホート A の結果、LGS に関連する転倒発作に対する他の抗てんかん薬との併用療法として、ZX008 0.8mg/kg/日投与の臨床的ベネフィットが強く支持された。転倒発作頻度では統計学的に有意な減少が示された。更に、治験責任医師、並びに親又は介護者が評価した CGI-I の結果に基づく臨床的に意味のある改善が認められた。また、ZX008 の開始用量として 0.2mg/kg/日が適切であることも支持された。ZX008 は許容可能な安全性プロファイルを有し、忍容性は良好であった。ZX008 0.2 及び 0.8mg/kg/日（最大用量 30mg/日）投与後に心血管異常又は予期しない有害事象も認められなかった。本治験のパート 1 コホート A で認められた TEAE の種類は、小児及び成人の Dravet 症候群患者を対象とした臨床試験で示された ZX008 の安全性プロファイルと一貫していた。ほとんどの被験者が本治験のパート 1 を完了し、参加を任意とした本治験のパート 2 である非盲検継続試験に移行した（全被験者 93.9%、ZX008 0.8mg/kg/日群 89.7%）。

以上より、本治験のパート 1 をコホート A で実施した結果、転倒発作頻度に関する統計学的に有意な減少及び臨床的に意味のある減少が認められ、LGS に対する治療で ZX008 の良好なベネフィット／リスクプロファイルが示された。また、コントロール不良の発作、又は現在の抗てんかん薬で無反応若しくは効果不十分で治療が無効となった発作を有する、小児及び成人 LGS 患者に対して、ZX008 は重要な臨床的ベネフィットをもたらし得ることが、本治験のパート 1 コホート A のデータより示された。

このため、新しい作用機序を有する ZX008 は、小児及び成人 LGS 患者に対して、新しい治療の重要な選択肢となる可能性がある。

1.1.7 重篤な有害事象の詳細

1.1.7.1 死亡

被験者番号：[redacted]

試験番号：ZX008-1601 試験パート 1 コホート A

投与群：ZX008 0.8mg/kg/日群

重篤な有害事象：てんかんの突然死（SUDEP）（MedDRA PT：てんかんにおける原因不明の突然死）

被験者番号[redacted]は[redacted]歳の男性であり、スクリーニング時の体重は2[redacted].7kg であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day −1）に ZX008 0.8mg/kg/日群に無作為に割り付けられた。

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。維持期ではベースライン時の体重に基づいて ZX008 1[redacted].2mg/日（0.8mg/kg/日）を投与した。

関連する既往歴・合併症は、発育遅延（20[redacted]年～持続中）、てんかん（20[redacted]年～持続中）、胃瘻造設術（20[redacted]年）、血中トリグリセリド増加（20[redacted]年～持続中）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（20[redacted]年～持続中）、発作（seizures）（20[redacted]年～持続中）であった。併用薬及び併用療法は phenobarbital、levetiracetam、lorazepam、ethosuximide、valproate semisodium、calcium carbonate、calcium magnesium、levocarnitine、omega-3 fatty acids、pyridoxine hydrochloride、selenium、vitamin B6、vitamin D、zinc、fluticasone propionate、salbutamol、diazepam、paracetamol、及びケトン食療法であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 87）、被験者は SUDEP（MedDRA PT：てんかんにおける原因不明の突然死）を発現した。被験者は Day 87 の午前 7:00には反応がない状態であったが、前夜就寝時（22:30）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。別の治験担当医師は、死亡原因はてんかん／SUDEP の疑いがあることを治験責任医師に伝えた。

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。死後の血中の毒物学的分析では、beta-hydroxybutyrate 及びケトン類の濃度上昇、並びに beta-hydroxybutyrate（827±38mg/L）、acetone、isopropanol（微量）、phenobarbital（21±2mg/L：血中致死濃度は 48mg/L 超）、valproic acid（微量）、ethanol（検出なし）等の治療薬の濃度上昇が認められた。発作をコントロールするためにケトン食療法を行っており、自宅と病院の両方でモニタリングされていた。院内測定による尿中ケトン（aceto-acetate）濃度はいつも 16μmol/L を超えていた。検視では外傷は認められなかった。経皮内視鏡的胃瘻チューブを使用しており、身長は約 3feet 9inch（4th パーセンタイル）、体重は 54pound（69th パーセンタイル）であった。剖検で死因を明らかにすることは出来なかった。神経病理コンサルテーションで、構造異常のない後発性の軟膜下脳動静脈瘻グリオーシスを伴う小脳であることが認められた。尿中ケトン（aceto-acetate）濃度と、血中 beta-hydroxybutyrate 濃度を関連付けることは出来なかった。硝子体液の生化学的分析により、ケトン類、低濃度の糖類、及び電解質（異常なし）が認められた。

被験者の病歴、死亡状況、及び所見から、死因として 2 つの可能性が考えられた。ひとつはケトン食療法に適応しなかったことによるケトアシドーシスの可能性であり、もうひとつは血中 beta-hydroxybutyrate 濃度が関連している可能性である。しかし、被験者の病歴から明らかなように、

被験者は血液ケトン体濃度の上昇に適応していたことを考えると、ケトアシドーシスは死因ではないと考えられる。被験者が死亡する前にケトアシドーシスの徴候や症状は認められなかった。ケトアシドーシスから推察される解剖学的変化は剖検時には認められなかった。本被験者の常用薬の有害作用レビューでは、有害事象としてのケトアシドーシスは認められなかった。

「てんかんの突然死」（SUDEP）は、「良好な状況にあるてんかん患者に起きる、突然の、予期せぬ、外傷や溺水が原因ではない死」（死亡時の目撃情報はなくてもよい）と定義されている。死後の検査で毒性学的又は解剖学的な死因が確認されない場合、てんかん発作の証拠の有無は問わないが、てんかん重積による死亡は SUDEP には含まれない。ケトアシドーシスは、被験者の死因となることも、又は関与することもなかった。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）に起因するものであり、妥当であると考えられる。

治験責任医師は、本事象（SUDEP）は治験薬との因果関係はなしと判断した。メディカルモニターは治験責任医師による因果関係の判断に同意した。

1.1.7.2 その他の重篤な有害事象

被験者番号：[redacted]

試験番号：ZX008-1601 試験パート 1 コホート A

投与群：ZX008 0.8mg/kg/日群

重篤な有害事象：眠気（MedDRA PT：傾眠）

治験中止に至った有害事象：肺炎（MedDRA PT：肺障害）

被験者番号[redacted]は[redacted]歳の女性であり、スクリーニング時の体重は3[redacted].5kg であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day −1）に ZX008 0.8mg/kg/日群に無作為に割り付けられた。

漸増期に ZX008 0.8mg/kg/日まで増量し、維持期に移行した。維持期ではベースライン時の体重に基づいて ZX008 2[redacted].2mg/日（0.8mg/kg/日）を投与した。

関連する既往歴・合併症は、運動失調（発症年不明～持続中）、知的能力障害（発症年不明～持続中）、成長ホルモン欠乏症（20[redacted]～20[redacted]年）、不眠症（20[redacted]年～持続中）、及び発作（seizures）（20[redacted]年～持続中）であった。併用薬及び併用療法は clobazam、lamotrigine、levetiracetam、valproate sodium、及び迷走神経刺激療法であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 9）、被験者は眠気（MedDRA PT：傾眠）を発現した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 5）に 2 本目の治験薬が投与開始された時点で、反応が悪くなり、食事量も少なくなった。Day 9 に 3 本目の治験薬に切り替えた翌朝、被験者の母親は被験者を起こすのに苦労しており、もはや何の刺激にも反応しなかった。被験者は Day 9 に入院し、治験責任医師が診察した。治験責任医師は、投与されている治験薬の用量を確認した。Day −22 に認められた臨床検査値異常は、重炭酸塩 31mmol/L（基準範囲：20～28mmol/L）及び血中アンモニア 57μmol/L（基準範囲：14～38μmol/L）であった。その他の検査結果はすべて正常であった。また、Day 9 に肺炎（MedDRA PT：肺障害）が発現し、入院した（入院により重篤と判断された）。Day 9 に発熱したが、これは吸入による肺炎に関連すると判断した。治験責任医師と被験者の両親は、治験を中止することを決定し、Day 9 に治験薬投与は中止となった。

Day 10 のベッドサイドでの胸部 X 線撮影から得られた印象は次のとおりであった。ベ ッドサイドで撮影したため最適とは言えない前後撮影で、呼吸が浅いことから画質は十分ではなか ったが、心臓の後方領域、左肺、及び右心膜領域に不明瞭な所見が認められた。不明瞭な胸膜洞における左胸膜洞がぼんやりと認められた。傾眠及び肺障害に対する治療は行われなかった。被験者は20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 11）に退院し、両事象は同日に回復した。また、Day 9 に両事象により治験薬投与を中止した。両事象とも治験薬投与を中止した後に消失した。治験薬の投与は再開されなかった。

治験責任医師は、傾眠の重症度は中等度で治験薬との因果関係はあり、肺障害の重症度は中等度で治験薬との因果関係はなしと判断した。メディカルモニターは、治験責任医師の因果関係の判断に同意した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 11）に肺障害により本治験を中止した。

被験者番号：[redacted]

試験番号：ZX008-1601 試験パート 1 コホート A

投与群：ZX008 0.8mg/kg/日群

重篤な有害事象：転倒による上腕骨骨折（MedDRA PT：上腕骨骨折）、てんかん重積状態（MedDRA PT：てんかん重積状態）

被験者番号[redacted] は 1[redacted] 歳の男性であり、スクリーニング時の体重は 3[redacted].7kg であった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day −1）に ZX008 0.8mg/kg/日群に無作為に割り付けられた。

漸増期に ZX008 0.8mg/kg/日まで増量し、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 18）に維持期に移行した。維持期ではベースライン時の体重に基づいて ZX008 2[redacted].6mg/日（0.8mg/kg/日）を投与した。

関連する既往歴・合併症は、発育遅延（20[redacted] 年～持続中）、不眠症（20[redacted] 年～持続中）、骨密度減少（20[redacted] 年～持続中）、大腿骨骨折及び外科治療（20[redacted] 年）、胃瘻造設術（20[redacted] 年）、反抗挑戦性障害（20[redacted] 年～持続中）、てんかん（20[redacted] 年～持続中）、及び発作（seizures）（20[redacted] 年～持続中）であった。併用薬及び併用療法は、melatonin、colecalciferol、迷走神経刺激療法、perampanel、phenobarbital、clonazepam、及び levetiracetam であった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 79）、被験者は転倒による上腕骨骨折（MedDRA PT：上腕骨骨折）を発現し、医学的に重要な事象であると判断された。被験者は痙攣発作（非重篤）のため、高さ約 3 フィートの段差から転落した。保護者による怪我の重症度判断は困難であったが、被験者が疼痛を訴えている旨が報告された。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 83）、Visit 10 の診察中に被験者が左肩を庇っていたため、医師が X 線検査の指示を出した。その後、同日行われた X 線検査で上腕骨外科頚の嵌入横骨折が認められ、救急科で治療を受けることとなった。外科的治療の不要な骨折と判断され、アームスリングによる処置が行われた。直近の整形外科診察日は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 99）であり、診察の印象は閉鎖性のごく軽微な転位しかない左上腕骨近位端関節外の横骨折であった。治癒は典型的な経過をたどり、アライメントの評価は可（acceptable）であった。転倒による上腕骨骨折は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 106）に回復と判断された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 106）、被験者は欠神発作の群発によるてんかん重積状態（MedDRA PT：てんかん重積状態）を発現し、医学的に重要な事象であると判断された。被験者は年に 1～2 回程度、欠神発作の群発によるてんかん重積状態を来たすことがあり、直近では 20[redacted] 年[redacted] 月に認められてい

た。20■ 年■ 月■ 日（Day 104）に Visit 12 の来院があり、同日の午後から被験者は本治験パート 2 への移行期に入った。この時点の被験者の病歴として、何週間も持続している周期性発作が報告された。Day 106、何度目かの発作の周期が始まった。発作のある朝は午前 3～5 時頃に、全般強直間代発作が認められた。たいていの発作は持続時間が 2 分未満であったが、2 分を超える発作もときどき生じた。発作が 2 分を超えて持続した場合は、レスキュー薬を使用した。全般強直間代発作は最終的に持続時間約 2 分の欠神発作となり、時折ミオクロニー単収縮を伴った。保護者は、これに対する治療を探し求めていた。20■ 年■ 月■ 日（Day 126）にパート 2（非盲検、可変用量継続試験）が開始され、phenobarbital 血中濃度、一般的な生化学検査、及び全血球計算（血球数及び分画）を含む臨床検査が行われた。phenobarbital 血中濃度が 42.0μg/mL（基準範囲：15～40μg/mL）、二酸化炭素が 26mmol/L（基準範囲：17～25mmol/L）、リンパ球百分率が 58%（基準範囲：28%～48%）に上昇していた以外、臨床検査の結果は正常範囲内であった。治験責任医師は、これらの検査結果を臨床的に重大ではないと判断した。20■ 年■ 月■ 日（Day 130）、発作の周期性を打開する試みとして、perampanel の用量を 6mg/日（1 日 1 回）から 8mg/日（1 日 1 回）に調整した。20■ 年■ 月■ 日（Day 136）、欠神発作の群発によるてんかん重積状態は回復したと判断された。20■ 年■ 月■ 日（Day 137）、perampanel（1 日 1 回）の用量が 8mg/日から 10mg/日に調整された。

上腕骨骨折及びてんかん重積状態による治験薬の投与変更はなかった。

治験責任医師は、転倒による上腕骨骨折及び欠神発作の群発によるてんかん重積状態の重症度を高度、治験薬との因果関係をなしと判断した。メディカルモニターは、治験責任医師の因果関係の判断に同意した。

被験者番号：■■■■■

試験番号：ZX008-1601 試験パート 1 コホート A

投与群：ZX008 0.8mg/kg/日群

重篤な有害事象：脱水（MedDRA PT：脱水）

被験者番号■■■■■ は■ 歳の男性であり、スクリーニング時の体重は 1■.8kg であった。

20■ 年■ 月■ 日（Day −1）に ZX008 0.8mg/kg/日群に無作為に割り付けられた。

漸増期に ZX008 0.8mg/kg/日まで増量し、20■ 年■ 月■ 日（Day 18）に維持期に移行した。維持期ではベースライン時の体重に基づいて ZX008 1■.0mg/日（0.8mg/kg/日）を投与した。

関連する既往歴・合併症は、足変形（20■ 年～持続中）、粗大運動遅延（発症年不明～持続中）、筋緊張低下（20■ 年～持続中）、咽頭炎（20■～20■ 年）、気管支反応性亢進（20■ 年～持続中）、食物アレルギー（20■ 年～持続中）、歩行障害（20■ 年～持続中）、便秘（20■ 年～持続中）、協調運動異常（20■ 年～持続中）、薬物過敏症（20■ 年～持続中）、微細運動遅延（20■ 年～持続中）、鼓膜切開（20■ 年）、疼痛評価（20■ 年～持続中）、発達性会話障害（20■ 年～持続中）、男性型多毛症（20■ 年～持続中）、悪心（20■ 年～持続中）、視神経萎縮（20■ 年～持続中）、レッチング（20■ 年～持続中）、尿閉（20■ 年～持続中）、湿疹（20■ 年～持続中）、内視鏡検査（20■ 年）、よだれ（20■ 年～持続中）、及び発作（seizures）（20■ 年～持続中）であった。

併用薬及び併用療法は吸入器（スペーサー）、複合ビタミン剤、clobazam、dexamethasone、ethosuximide、perampanel、melatonin、ranitidine hydrochloride、triamcinolone acetonide、及び ondansetron であった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 80）、被験者は脱水（MedDRA PT：脱水）を発現し、入院した。被験者は Day 80 に救急科を受診し、2 日前から持続していた尿の悪臭及び尿量減少、発熱、並びに 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 74）から持続していた食欲減退を訴えた。ベースライン時のおむつ交換頻度が 24 時間当たり 5～6 回であったのに対し、救急科受診時はほとんど交換を要さず 24 時間当たり 1 回になっていた。被験者に嘔吐及び下痢は認められなかったが、服薬時に空嘔吐を呈したため、母親が ondansetron を投与した。Day 80 、38.1°C の発熱が認められたが、発熱に対する薬剤治療は行われなかった。同日から検査が行われ、基本的な生化学検査では二酸化炭素が 22.8mEq/L （基準範囲：23.0～30.0mEq/L）に減少しており異常と判断された。尿検査では色、濁り、蛋白及び赤血球の異常が認められ、尿培養 24 時間以内及び培養 3 日目の結果（Day 83 に確認）はいずれも微生物陰性であった。被験者は救急科にて 0.9% sodium chloride の静脈内投与を受け、経過観察のため一晩入院した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 81）に被験者は退院し、脱水は同日に回復と判断された。

脱水及び併発症による治験薬の投与変更はなかった。

治験責任医師は、脱水の重症度を軽度、治験薬との因果関係をなしと判断した。メディカルモニターは、治験責任医師の因果関係の判断に同意した。

Day 99 に被験者の本治験パート 2 が開始された。

被験者番号：[redacted]

試験番号：ZX008-1601 試験パート 1 コホート A

投与群：ZX008 0.2mg/kg/日群

重篤な有害事象：発作増強（MedDRA PT：発作症状の変化）

被験者番号[redacted] は[redacted] 歳の女性であり、スクリーニング時の体重は 2[redacted].9kg であった。

20[redacted] 年[redacted] 月 [redacted]日（Day −1）に ZX008 0.2mg/kg/日群に無作為に割り付けられた。翌日から ZX008 0.2mg/kg/日の投与を開始し、維持期ではベースライン時の体重に基づいて ZX008 [redacted]0mg/日（0.2mg/kg/日）を投与した。

関連する既往歴・合併症は、協調運動異常（20[redacted] 年～持続中）、嚥下障害（20[redacted]年～持続中）、歩行障害（20[redacted] 年～持続中）、筋緊張低下（20[redacted] 年～持続中）、季節性アレルギー（20[redacted]年～持続中）、思春期早発症（20[redacted] 年、20[redacted] 年）、異常行動（20[redacted]年～持続中）、喘息（20[redacted]年～持続中）、及び発作（seizures）（20[redacted]年～持続中）であった。併用薬は aripiprazole、salbutamol、valproate semisodium、felbamate、levetiracetam、levocarnitine hydrochloride、vigabatrin、taurine、cannabidiol、及び melatonin であった。

20[redacted] 年[redacted] 月 [redacted]日（Day 4）、被験者は発作増強（MedDRA PT：発作症状の変化）を発現し、入院した。 Day 4 、Visit 4 の電話連絡をした際、治験実施医療機関の職員は被験者の母親から「発作が治まらなくて朝から調子が悪い」との報告を受けた。同日の昼頃に被験者は救急科を受診し、2 日間のビデオ EEG を受ける目的でてんかんモニタリング病棟に入院した。Day 4 ～

Day 6にかけて検査を行い、症候性全般てんかんの診断を裏付ける結果が得られた。臨床所見と神経学的画像所見に相関が見られるとの忠告がなされた。本検査の録画中に群発発作の様子が捉えられた。被験者の抗てんかん薬に変更はなく、治験実施計画書に従った治験薬の投与が継続された。入院中に被験者のてんかん発作活動レベルはベースライン時の状態に回復した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 6）、被験者は退院して帰宅し、このときの迷走神経刺激装置の設定電流は1.0mA であった。発作増強は同日に消失したと判断された。

発作増強による治験薬の投与変更はなかった。

治験責任医師は、発作症状の変化の重症度を高度、治験薬との因果関係をなしと判断した。メディカルモニターは、治験責任医師の因果関係の判断に同意した。

Day 56 に被験者の本治験パート2が開始された。

被験者番号：[redacted]

試験番号：ZX008-1601 試験パート1 コホートA

投与群：プラセボ群

重篤な有害事象：甲状腺結節の腫大（MedDRA PT：甲状腺腫瘤）

被験者番号[redacted]は3[redacted]歳の男性であり、スクリーニング時の体重は6[redacted]7kg であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day −1）にプラセボ群に無作為に割り付けられた。翌日からプラセボの投与を開始した。

関連する既往歴・合併症は、急性リンパ性白血病（19[redacted]～19[redacted]年）、腎結石症（20[redacted]年）、複視（19[redacted]年～持続中）、非ホジキンリンパ腫（19[redacted]～19[redacted]年）、強迫性障害（20[redacted]年～持続中）、甲状腺腫（20[redacted]～20[redacted]年）、うつ病（発症年不明～持続中）、知的能力障害（発症年不明～持続中）、季節性アレルギー（20[redacted]年～持続中）、脳梁離断（20[redacted]年）、測定障害（発症年不明～持続中）、筋緊張低下（発症年不明～持続中）、歩行障害（発症年不明～持続中）、及び発作（seizures）（19[redacted]年～持続中）であった。併用薬は felbamate、levetiracetam、clobazam、zonisamide、及びビタミン類であった。

20[redacted]年（日付不明）、偶発的所見として甲状腺結節が見つかった。母親に対し、医師は様子を見るように指導した。20[redacted]年[redacted]月（日付不明）、甲状腺結節の生検が行われ、将来的に悪性となる可能性がある結節の様相であると病理検査で報告された。母親の話によると、結節に対してエタノール注入療法が行われた。その治療以降、定期的な超音波検査による甲状腺結節の観察が続いていた。20[redacted]年の初め頃（日付不明）に行った超音波検査では、甲状腺結節は非常に小さいままであると確認された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 90）、医学的に重要な重篤な有害事象として甲状腺結節の腫大（MedDRA PT：甲状腺腫瘤）が発現した。同日に甲状腺超音波検査が行われ、甲状腺結節が以前よりも腫大しており、悪性と判断されるため、切除した方がよいと医師から母親に説明があった。母親はセカンドオピニオンを予約した。セカンドオピニオン担当医師は Day 90 の超音波検査以降の診療記録を取り寄せ、20[redacted]年[redacted]月に超音波検査を再度行うよう指示した。Day 90 実施の頚部超音波検査で両側の甲状腺結節は小さかったと報告されていたことから、医師は20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 110）の予約受診の時点で悪性の結節であると断定する用意がなく、結節の生検は行われなかった。母親が現在被験者を診ている内分泌専門医に確認したところ、悪性の甲状腺結節では

なさそうだとの意見であった。甲状腺結節の腫大による治験薬の投与変更はなかった。本治験パート 2（即ち、カットオフ日の後）に集まった追加データから、甲状腺結節の腫大の転帰は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 306）に回復と判断されたことを確認した。

治験責任医師は、甲状腺結節の腫大の重症度を軽度、治験薬との因果関係をなしと判断した。メディカルモニターは、治験責任医師の因果関係の判断に同意した。

Day 111 に被験者の本治験パート 2 が開始された。

被験者番号：[redacted]

試験番号：ZX008-1601 試験パート 1 コホート A

投与群：プラセボ群

重篤な有害事象：眼球回旋の増強（MedDRA PT：眼運動障害）

被験者番号[redacted]は[redacted]歳の女性であり、スクリーニング時の体重は 2[redacted]9kg であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day −1）にプラセボ群に無作為に割り付けられた。翌日からプラセボの投与を開始した。

関連する既往歴・合併症は、低 γ-グロブリン血症（20[redacted]年～持続中）、周期性嘔吐症候群（20[redacted]年～持続中）、脛骨骨折（20[redacted]年）、肺炎（20[redacted]～20[redacted]年）、思春期早発症（20[redacted]年～持続中）、巨赤芽球性貧血（20[redacted]年～持続中）、骨髄炎（20[redacted]年）、斜視（20[redacted]年）、筋緊張低下（発症年不明～持続中）、歩行障害（発症年不明～持続中）、及び発作（seizures）（20[redacted]年～持続中）であり、被験者は視力補正用レンズ使用者（開始年不明～持続中）であった。併用薬は rufinamide、valproate semisodium、human immunoglobulin G、clonazepam、levocarnitine hydrochloride、lamotrigine、vitamin D、及び ranitidine hydrochloride であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 58）、重篤な有害事象として眼球回旋の増強（MedDRA PT：眼運動障害）が発現し、被験者は入院した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 53）以降、数秒おきに現われる眼球回旋が何時間も持続するということが起きていた。治験分担医師と被験者の神経科担当医は、被験者に救急科受診をさせるよう勧めた。Day 58 に被験者は救急科を受診し、入院した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 59）のビデオ EEG では、強直発作 9 回、てんかん性スパズム 2 回、ミオクロニー発作 2 回を捉え、左右対称な背景脳波の広汎性徐波化、前頭部の持続的高振幅棘徐波の放電、及び脳半球後方の多焦点性てんかん性放電が捉えられていた。ビデオ EEG では、眼球回旋が発作症状であることを示す明確な所見は得られなかった。valproate semisodium の用量が 250mg/125mg/500mg から 250mg/250mg/500mg に増量された。被験者は治験続行が可能であるとメディカルモニターが判断した。Day 59 に被験者は退院した。同日を転帰日として重篤な有害事象としての眼球回旋の増強は回復と判断されたが、恒常的な眼球回旋が引き続き認められていた。退院以降、眼球回旋が重篤であると判断されることはなかった。

眼球回旋の増強による治験薬の投与変更はなかった。

治験責任医師は、眼球回旋の増強の重症度を中等度、治験薬との因果関係をなしと判断した。メディカルモニターは、治験責任医師の因果関係の判断に同意した。

Day 115 に被験者の本治験パート 2 が開始された。

被験者番号：[redacted]

試験番号：ZX008-1601 試験パート 1 コホート A

投与群：ZX008 0.8mg/kg/日群

重篤な有害事象：右腋窩の膿瘍（MedDRA PT：皮下組織膿瘍）、発疹（MedDRA PT：発疹）

被験者番号[redacted]は 1[redacted]歳の男性であり、スクリーニング時の体重は 6[redacted].9kg であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day −1）に ZX008 0.8mg/kg/日群に無作為に割り付けられた。

漸増期に ZX008 30mg/日まで増量し、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 13）に維持期に移行した。維持期ではベースライン時の体重に基づいて ZX008 30mg/日を投与した。

関連する既往歴・合併症は、耳チューブ挿入（開始年不明～持続中）、鼓膜切開（20[redacted]年）、麦粒腫（20[redacted]年）、流涎過多（20[redacted]年～持続中）、筋緊張低下（20[redacted]年～持続中）、協調運動異常（20[redacted]年～持続中）、歩行障害（20[redacted]年～持続中）、運動性低下（20[redacted]年～持続中）、発育遅延（20[redacted]年～持続中）、遺伝子突然変異（20[redacted]年～持続中）、及び発作（seizures）（20[redacted]年～持続中）であった。併用薬及び併用療法は pyridoxine、macrogol 3350、酸素療法、levothyroxine sodium、histrelin acetate、immunoglobulins、ビタミン類、cyanocobalamin、colecalciferol、プロバイオティクス、crisaborole、eslicarbazepine acetate、phenytoin、lamotrigine、及び clobazam であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 11）、被験者は右腋窩の膿瘍（MedDRA PT：皮下組織膿瘍）を発現し、入院した。右腋窩の膿瘍は20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 6）から認められていた。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 10）、被験者はかかりつけ医を受診し、clindamycin 300mg 1 日 3 回の経口投与が開始された。Day 11 、症状に改善が見られないことから被験者は再受診し、救急科で右腋窩の膿瘍について評価を受けるよう指示された。救急科では膿瘍の切開排膿を勧められたが、被験者の母親は外科医による処置の方が好ましいと考えたので断った。家族は他院でフォローアップを受けるつもりで、被験者を連れてかかりつけ医療機関を出た。同日、被験者は他院に入院し、clindamycin の静脈内投与を受けた。切開排膿のため外科の診察が行われた。clindamycin の経口投与が再開された。Day 12 から関連する臨床検査が行われ、血液培養で細菌増殖は認められず、右腋窩検体の真菌培養でも真菌要素は認められなかった。同日、被験者は手術室に運ばれて右腋窩の切開排膿を受けた。処置後、被験者は問題なく経口摂取できており、室内気下の状態は安定していた。右腋窩の膿瘍に対する追加治療として静脈内輸液が行われ、fentanyl、lidocaine、ondansetron、propofol、及びsuccinylcholine が投与された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 12）、被験者は 7 日間分の clindamycin 経口薬を処方されて退院し、右腋窩の膿瘍は同日に回復と判断された。Day 14 、右腋窩の膿瘍の創部検体培養で多量のメチシリン耐性 *Staphylococcus aureus* が検出され、clindamycin、 trimethoprim/sulfamethoxazole、linezolid、及び vancomycin に対する感受性が認められた。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 15）、被験者は軽度の発疹（MedDRA PT：発疹）を発現し、入院した。母親は被験者に diphenhydramine 50mg を内服させたが症状は軽減せず、clindamycin に対するアレルギー反応を懸念して被験者を救急科に受診させた。前回救急科で行った血液培養検査の結果は陰性のままであり、被験者は感染症病棟に入院した。考えられる可能性として、clindamycin に対するアレルギー反応、蜂巣炎、及び接触皮膚炎があった。そう痒性皮疹が認められたのは左殿部のみであり、辺縁のはっきりした長方形の範囲であった。医師は、外科手術中に被験者の腰部に当てていたパッドによる発疹ではないかと疑った。患部の境界として囲まれた範囲は、左側腹部から殿部にかけてであった。治療薬として diphenhydramine 及び vancomycin 500mg の静脈内投与が行われた。

clindamycin の経口投与が再開され、一晩かけて患部を注意深く観察した。患部は拡がらず、紅斑及び腫脹は軽減し、右腋窩の切開部からは排膿が始まっていた。被験者の clindamycin 経口薬に対する忍容性は良好であった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 16）、被験者は退院し、発疹は同日に回復と判断された。

右腋窩の膿瘍及び発疹による治験薬の投与変更はなかった。

治験責任医師は、右腋窩の膿瘍の重症度を中等度、治験薬との因果関係をなしと判断した。また、発疹の重症度を軽度、治験薬との因果関係をなしと判断した。メディカルモニターは、治験責任医師の因果関係の判断に同意した。

Day 118 に被験者の本治験パート 2 が開始された。

被験者番号：[redacted]

試験番号：ZX008-1601 試験パート 1 コホート A

投与群：ZX008 0.2mg/kg/日群

重篤な有害事象：嘔吐（MedDRA PT：嘔吐）、左肺下葉の肺炎（MedDRA PT：肺炎）

被験者番号[redacted]は 1[redacted]歳の女性であり、スクリーニング時の体重は 3[redacted].5kg であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day −1）に ZX008 0.2mg/kg/日群に無作為に割り付けられた。翌日から ZX008 0.2mg/kg/日の投与を開始し、維持期ではベースライン時の体重に基づいて ZX008 [redacted].1mg/日（0.2mg/kg/日）を投与した。

関連する既往歴・合併症は、不規則月経（20[redacted]年～持続中）、便秘（20[redacted]年～持続中）、咳嗽（20[redacted]年～持続中）、口内乾燥（20[redacted]年～持続中）、斜視（20[redacted]～20[redacted]年）、不眠症（20[redacted]年～持続中）、大回脳症（20[redacted]年～持続中）、よだれ（20[redacted]年～持続中）、筋緊張低下（20[redacted]年～持続中）、反射亢進（20[redacted]年～持続中）、歩行不能（20[redacted]年～持続中）、認知障害（20[redacted]年～持続中）、てんかん（20[redacted]年～持続中）、及び発作（seizures）（20[redacted]年～持続中）であった。併用薬は botulinum toxin type A、chlorhexidine gluconate、medroxyprogesterone acetate、ethosuximide、felbamate、lamotrigine、melatonin、macrogol、valproic acid、vitamin D、及び levosalbutamol hydrochloride であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 101）、嘔吐（MedDRA PT：嘔吐）及び左肺下葉の肺炎（MedDRA PT：肺炎）が発現し、いずれも医学的に重要な事象であると判断された。Day 101、被験者は救急科を受診した。身体的診察で、粘膜の乾燥が認められたこと、及び爪毛細血管再充満時間が約3 秒であったこと以外、特記すべき所見はなかった。バイタルサインは安定していた。末梢静脈カテーテルが留置され、臨床検査が行われた後、生理食塩液 20mL/kg（645mL）が急速静注された。嘔吐に対して ondansetron が 1 回静脈内投与された。被験者は救急科にて 1 回嘔吐した。全血球数及び百分率、生化学検査（comprehensive metabolic panel）、リパーゼ、インフルエンザウイルス／respiratory syncytial virus（RS ウイルス）、尿検査、尿培養、valproic acid の血中濃度、及び血液培養について検査した。白血球数は正常で 5.8×10^9/L（基準範囲：4.5～13.5×10^9/L）であった。尿検査所見は正常、インフルエンザウイルス／RS ウイルス検査の結果は陰性、その他の臨床検査結果もすべて正常であった。同日、胸部 X 線検査で無気肺又は肺炎を示唆する左肺下葉の異常陰影が認められた。輸液と ondansetron 投与を受けた後の被験者は、救急科到着時よりも動きが増え、水分摂取も果

たされた様子であった。誤嚥性肺炎疑いに対して ampicillin–sulbactam を 1 回静脈内投与、amoxicillin-clavulanate を胃瘻チューブから投与した。胃瘻を介した栄養物ボーラス投与を 1 回試し、これに対して被験者は忍容性良好であると確認された。Day 101、嘔吐は回復したと判断され、被験者は安定した状態で救急科を後にした。帰宅前に、誤嚥性肺炎の疑いに対する治療薬として 10 日分の Augmentin の処方を受けた。20[redacted]年 [redacted]月 [redacted]日（Day 107）、左肺下葉の肺炎は回復と判断された。嘔吐及び左肺下葉の肺炎による治験薬の投与変更はなかった。

治験責任医師は、左肺下葉の肺炎及び嘔吐の重症度を中等度、治験薬との因果関係をなしと判断した。メディカルモニターは、治験責任医師の因果関係の判断に同意した。

Day 115 に被験者の本治験パート 2 が開始された。

被験者番号：[redacted]

試験番号：ZX008-1601 試験パート 1 コホート A

投与群：ZX008 0.2mg/kg/日群

重篤な有害事象：便秘（MedDRA PT：便秘）、易刺激性（MedDRA PT：易刺激性）

被験者番号[redacted]は[redacted]歳の男性であり、スクリーニング時の体重は 1[redacted].1kg であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day −1）に ZX008 0.2mg/kg/日群に無作為に割り付けられた。翌日から ZX008 0.2mg/kg/日の投与を開始し、維持期ではベースライン時の体重に基づいて ZX008 [redacted]2mg/日（0.2mg/kg/日）を投与した。

関連する既往歴・合併症は、激越（20[redacted]年～持続中）、誤嚥性肺炎（20[redacted]年）、栄養補給障害（20[redacted]年～持続中）、胃瘻造設術（20[redacted]年）、胃食道逆流性疾患（GERD）（20[redacted]年～持続中）、心房中隔欠損症（20[redacted]年）、過剰肉芽組織（20[redacted]年）、脳損傷（20[redacted]年）、毛孔性角化症（20[redacted]年～持続中）、睡眠時無呼吸症候群（20[redacted]年～持続中）、脳性麻痺（20[redacted]年～持続中）、発育遅延（20[redacted]年～持続中）、斜視（20[redacted]年～持続中）、歩行不能（20[redacted]年～持続中）、学習障害（20[redacted]年～持続中）、四肢麻痺（20[redacted]年～持続中）、及び発作（seizures）（20[redacted]年～持続中）であった。併用薬は salbutamol、baclofen、calcium、vitamin D、ビタミン類、gabapentin、lamotrigine、macrogol 3350、omeprazole、clobazam、プロバイオティクス、senna alexandria、oxcarbazepine、fluticasone propionate、及び melatonin であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 84）、被験者は易刺激性（MedDRA PT：易刺激性）及び便秘（MedDRA PT：便秘）を発現し、入院に至ったことからいずれも重篤な有害事象であると判断された。母親の話によると、易刺激性が増強したのは 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 76）であった。被験者はかかりつけ医を受診し、母親は被験者の様子を観察するようにと指導された。Day 84、被験者は母親に伴われて救急科を受診し、精査の目的で入院した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]～[redacted]日（Day 84～85）の EEGで、ベースラインからの新しいてんかん様発作活動は認められなかったが、母親が心配していた欠伸様発作は強直発作に続く発作後状態であることが判明した。相談を受けた pain team は、症状の性質が急性であることを踏まえると、被験者の易刺激性が神経障害による二次性の易刺激性ではないと考えた。被験者は最近まで制酸薬の omeprazole を中止していたが、GERD の治療のため使用を再開した。Day 84 撮影の腹部 X 線検査像（2 方向）では多量の便貯留が認められ、報告された印象は次の 1）～6）のとおりであった。1）腹部の前後方向の像を仰臥位及び左側臥位で撮影

し、2）腸内ガスの貯留パターンは閉塞性ではなかった。直腸からS状結腸、下行結腸にかけて中程度～多量の便貯留物の陰影を認めた。3）腹腔内遊離ガスを認めなかった。4）経皮的胃瘻チューブの陰影は前回検査と同様。5）肺底部に異常陰影なし。6）骨格の陰影は前回検査と同様。便秘に対する治療として浣腸薬が投与され、消化管治療レジメンは増量された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 86）に再撮影した腹部X線検査像の印象は次の1）から4）のとおりであった。1）腹部中央に軽度～中等度の非特異的な腸のガス性膨満像を認めたが閉塞の所見はなかった。前回の検査と比較し、便貯留量は著しく減少していた。Day 86 の検査で著しい便貯留物は認められなかった。2）左上腹部に胃瘻チューブを再度認める。3）石灰化を疑わせる所見はなかった。4）肺底部に異常陰影なし。GERD及び便秘の治療を並行したことにより、被験者の易刺激性も消退した。Day 86 に被験者は退院し、易刺激性及び便秘は同日に回復と判断された。

易刺激性及び便秘による治験薬の投与変更はなかった。

治験責任医師は、便秘及び易刺激性の重症度を軽度、治験薬との因果関係をなしと判断した。メディカルモニターは、治験責任医師の因果関係の判断に同意した。

Day 114 に被験者の本治験パート2が開始された。

被験者番号：[redacted]

試験番号：ZX008-1601 試験パート1 コホートA

投与群：ZX008 0.2mg/kg/日群

重篤な有害事象：発作増強（MedDRA PT：発作症状の変化）（3件）

被験者番号[redacted]は1[redacted]歳の男性であり、スクリーニング時の体重は4[redacted]9kgであった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day −1）にZX008 0.2mg/kg/日群に無作為に割り付けられた。翌日からZX008 0.2mg/kg/日の投与を開始し、維持期ではベースライン時の体重に基づいてZX008 [redacted]8mg/日（0.2mg/kg/日）を投与した。

関連する既往歴・合併症は、喘息（20[redacted]年～持続中）、季節性アレルギー（20[redacted]年～持続中）、思春期早発症（20[redacted]年～持続中）、尿閉（発症年不明～持続中）、心房中隔欠損症（発症年不明～持続中）、脳性麻痺（20[redacted]年～持続中）、知的能力障害（発症年不明～持続中）、及び発作（seizures）（20[redacted]年～持続中）であった。併用薬はclobazam、clonidine、ethosuximide、midazolam、及びvalproate sodiumであった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 16）、被験者は発作増強（MedDRA PT：発作症状の変化）（1件目）を発現し、入院した。焦点発作／全般発作の群発発作が遷延化し、被験者は救急科を受診した。発作の概略は、40秒間の全般強直間代発作1回、60秒間の全般強直間代発作1回、意識障害を伴う3～5分間群発した焦点発作1回、20秒間の強直発作1回、20分間群発した焦点発作1回であった。救急科では15:00にmidazolam 5mg、17:00にmidazolam 5mg、19:00にmidazolam 10mgを投与し、20:34にlevetiracetamを静脈内投与した後、これらの発作は消失し、被験者は意識清明となって相方向のコミュニケーションが可能となった。先の発作から約4時間後、別の群発発作が発現した。発現後6分以内にmidazolamが投与され、この群発発作は消失した。levetiracetamが静脈内投与され、paracetamolも投与された。その後に新たな発作の発現はなかった。入院中の全血球数、電解質、肝機能検査、血液ガス分析の結果はいずれも正常であった。異常値も認められ、グロブリンが24g/L

（低値）、アルカリホスファターゼが 99U/L であった。酸素分圧（pO_2）は 45mmHg であった。被験者は観察を受けるため一晩入院し、咽喉発赤及び左耳の鼓膜発赤（いずれも軽度）が認められた。被験者は、非重篤な軽度のウイルス性疾患の診断を受けた。20■年■月■日（Day 17）に新たな発作は認められず、被験者は同日に退院した。発作増強（1 件目）は同日に回復と判断された。ウイルス性疾患は 20■年■月■日（Day 23）に回復と判断された。

20■年■月■日（Day 32）、被験者は軽度の発作増強（MedDRA PT：発作症状の変化）（2 件目）を発現し、入院した。本事象発現前の 8 日間は発作が認められていなかったが、Day 32 の日中に自宅にて強直発作及び焦点発作が増強しながら群発し、被験者は救急科を受診した。群発発作は介助者の midazolam 投与によって止まった。救急車が要請され、midazolam 投与後の状態を評価するために被験者を病院に搬送した。救急科にて更に 3 回の発作が認められ、病院で通常行 っている急性痙攣発作救命策を適用し、levetiracetam を静脈内投与した。投与後に発作は止まり、levetiracetam を静脈内投与後に新たな発作は生じなかった。入院中の全血球数、電解質、肝機能検査、血液ガス分析の結果はいずれも正常であった。異常値も認められ、pO_2 が 66mmHg（高値）、乳酸塩が 4.7mmol/L（基準範囲：2.2mmol/L 未満）（高値）、尿素が 2.6mmol/L（基準範囲：2.9mmol/L 超）、アルカリホスファターゼが 93U/L、アラニンアミノトランスフェラーゼが 34U/L、pH が 7.44（基準範囲：7.32～7.43）、二酸化炭素分圧（pCO_2）が 35mmHg（基準範囲：38～54mmHg）であった。入院中も、治験薬の投与は継続された。発作増強（2 件目）は Day 32 に回復と判断された。20■年■月■日（Day 33）に被験者は退院した。

20■年■月■日（Day 60）、被験者は中等度の発作増強（MedDRA PT：発作症状の変化）（3 件目）を発現し、入院した。Day 60 、被験者は 1 回あたり約 1 分持続する発作 5 回からなる群発発作を発現して救急科を受診し、到着後に新たな発作が生じた。過去の入院で levetiracetamの静脈内投与が奏効したことから、治療を担当した神経科医は入院して同治療を受けることを勧め、同日に被験者は入院した。入院中、levetiracetam の静脈内投与の他に、常用の抗てんかん薬及び治験薬が投与された。また、発作のうちの 1 回でとっていた体位の影響で肩部を痛めたため、 paracetamol も投与された。Day 60 から認められた臨床検査値異常は、尿素 2.4mmol/L（基準範囲：2.9～7.5mmol/L）、グロブリン 23g/L（基準範囲：25～45g/L）、アルカリホスファターゼ96U/L（基準範囲：105～480U/L）、アラニンアミノトランスフェラーゼ 50U/L（基準範囲：5～30U/L）、リン酸塩 0.88mmol/L（基準範囲：0.9～2mmol/L）、乳酸塩 2.3mmol/L（基準範囲：0.5～2.2mmol/L）であった。pO_2 は 33mmHg（基準範囲：30～50mmHg）であった。20■年■月■日（Day 61）に被験者は退院し、発作増強（3 件目）は同日に回復と判断された。

発作増強（3 件）による治験薬の投与変更はなかった。

治験責任医師は、発作増強（1 件目）の重症度を中等度、治験薬との因果関係をなしと判断した。発作増強（2 件目）の重症度を軽度、治験薬との因果関係をなしと判断した。発作増強（3 件目）の重症度を中等度、治験薬との因果関係をどちらともいえない（関連があるかもしれない）と判断した。メディカルモニターは、いずれの事象も基礎疾患から予測される事象であり、治験薬との因果関係なしと判断した。

Day 112 に被験者の本治験パート 2 が開始された。

被験者番号：[redacted]

試験番号：ZX008-1601 試験パート 1 コホート A

投与群：ZX008 0.8mg/kg/日群

重篤な有害事象：頚部の感染（MedDRA PT：感染）（2 件）、てんかん重積状態（MedDRA PT：てんかん重積状態）

被験者番号[redacted]は 1[redacted] 歳の男性であり、スクリーニング時の体重は 4[redacted].9kg であった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day −1）に ZX008 0.8mg/kg/日群に無作為に割り付けられた。

漸増期に ZX008 30.0mg/日まで増量し、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 17）に維持期に移行した。維持期ではベースライン時の体重に基づいて ZX008 30.0mg/日を投与した。

関連する既往歴・合併症は、誤嚥（20[redacted] 年、20[redacted] 年）、気管支鏡検査（20[redacted] 年）、好酸球性食道炎（20[redacted] 年～持続中）、足変形（発症年不明～持続中）、下気道感染（20[redacted] 年）、巨頭症（発症年不明～持続中）、抜歯（20[redacted] 年）、創傷治療（20[redacted] 年、20[redacted] 年）、頭蓋内血腫（20[redacted] 年）、血腫除去術（20[redacted] 年）、上部消化管内視鏡検査（20[redacted] 年、20[redacted] 年）、術後創合併症（20[redacted] 年）、術後創感染（日付情報なし）、知的能力障害（発症年不明～持続中）、振戦（発症年不明～持続中）、及び発作（seizures）（20[redacted] 年～持続中）であった。併用薬は、cefalexin、clobazam、fluticasone propionate、levetiracetam、macrogol 3350、melatonin、pyridoxine、valproate sodium、及び sultiame であった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 45）、頚部の感染（MedDRA PT：感染）（1 件目）が発現し、入院に至ったことから重篤と判断された。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 17）に頚部の発赤が認められ、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 22）に総合診療医は抗生物質経口薬を処方した。抗生物質で治療したが、発赤は持続し、被験者は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日及び[redacted] 日（Day 30 及び Day 31）に救急科を受診した。頚部に発赤が認められる以外に異常はなく、発熱や悪寒、戦慄もなかった。Day 31 の頚部 X 線検査所見は「過去に植え込んだ迷走神経刺激装置のコード 2 本を頚部の左腹側に認めた。その他に迷走神経刺激装置の固定器具と考えられる陰影は認められなかった。2 本のコードは体表から 1mm 以内の浅部を走行しており、腫瘤ができている部位に一致すると考えられる局所的な皮膚の隆起が認められた」と報告された。同日の頚部超音波検査で、腹側深頚部軟組織に瘢痕を示す不均一なエコー領域が認められた（厚さ約 3.5mm、幅最大 30mm）。これは、過去の迷走神経刺激装置関連処置とその後の漿液腫や感染で形成された肉芽／瘢痕組織と考えられた。軟組織内にドレナージできるような体液貯留は認められず、穿刺吸引は行われなかった。 Day 31 に抗生物質（cefaclor）を増量し、ベネフィットを再評価することとした。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 44）に Visit 8 のため被験者は治験実施医療機関に来院し、この診察でもまだ頚部の発赤が認めらていた。 Day 45 、頚の患部が開放したため、被験者は救急科を受診した。排膿はなく、肉芽組織が認められた。同日に被験者は入院し、外科手術のための評価、肉芽組織のデブリードマン、頚部創内の異物（迷走神経刺激装置固定器具）の除去を受けた。以前植え込んでいた迷走神経刺激装置は感染のため20[redacted] 年[redacted] 月に摘出されており、その創部に今回の頚部感染が発現した。20[redacted] 年の迷走神経刺激装置摘出の後に黄色ブドウ球菌感染が約 4 ヵ月にわたり持続し、長期的な抗生物質投与が行われていた。今回の入院中に投与された治療薬は fentanyl、propofol、remifentanil、cephazolin、dexamethasone、paracetamol、lignocaine-phenylephrine、及び neurofen であった。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 46）、被験者は自宅療養のための抗生物質の処方を受けて退院し、頚部の感染（1 件目）は同日に回復と判断さ

れた。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 70）に被験者がクリニックを受診した際、創部はまだ隆起したままで発赤しており、被験者の抗生物質治療は継続された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 48）、てんかん重積状態（MedDRA PT：てんかん重積状態）が発現し、入院に至ったことから重篤と判断された。被験者は自宅でてんかん重積状態を発現し、間欠期の回復を伴わない持続性の発作が1時間20分にわたり認められた。レスキュー薬としてmidazolam 10mgが15:33に投与され、救急車を要請前の15:45にmidazolam 5mgが投与された。救急科では新たに3分間持続する発作が認められたため、レスキュー用量のlevetiracetamが経口投与された。同日の鼻拭液の検査は、respiratory virus陰性であった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 49）に被験者は退院し、てんかん重積状態は同日に回復と判断された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 101）、頚部の感染（MedDRA PT：感染）（2件目）が発現し、入院に至ったことから重篤と判断された。頚部の感染の再発（前回の感染とは別個の症状）が認められ、被験者は入院した。頚部の感染部位は発赤が持続しており、以前よりも発赤と膨隆が増強していた。被験者にそれ以外の症状はなく、バイタルサインは正常で体温の情報はなかった。Day 101の頚部X線検査では以前に植え込んだ迷走神経刺激装置のコードが同じ位置に認められ、その他の異常所見はなかった。Day 101の臨床検査値異常は、クレアチニン34μmol/L（基準範囲：35～83μmol/L）、好酸球数0.52×10^9/L（基準範囲：0.50×10^9/L未満）、ヘマトクリット0.37（基準範囲：0.41～0.52）、ヘモグロビン124g/L（基準範囲：135～175g/L）、好中球数1.12×10^9/L（基準範囲：1.80～8.0×10^9/L）、赤血球数4.28×10^{12}/L（基準範囲：4.50～5.90×10^{12}/L）、白血球数4.0×10^9/L（基準範囲：4.5～13.0×10^9/L）であった。Day 102の臨床検査値異常は、クロール111mmol/L（基準範囲：情報なし）、ヘマトクリット0.41、ヘモグロビン126g/L、リンパ球1.12×10^9/L（基準範囲：1.20～5.20×10^9/L）、赤血球数4.44×10^{12}/L、白血球数5.3×10^9/L（基準範囲：4.5～13.0×10^9/L）であった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 108）の臨床検査値異常は、クロール112mmol/L（基準範囲：97～110mmol/L）、ヘマトクリット0.39、ヘモグロビン133g/L、赤血球数4.49×10^{12}/L、好酸球数0.80×10^9/L、単球0.86×10^9/L（基準範囲：0.20～0.80×10^9/L）であった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 109）、被験者は頚部に残っている迷走神経刺激装置のコードを抜去するための外科手術を受けた。入院中に投与された治療薬はprovidone-iodine 1%、flucloxacillin、paracetamol、及びibuprofenであった。本治験パート2で集まった追加情報によると、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 113）に被験者を診察した際のバイタルサインはいずれも正常範囲内であった。被験者の経過は良好で、別の迷走神経刺激装置を頚部から摘出する手術からも回復し、同日に退院した。被験者はcephalexin経口薬を処方され、2週間以内に経過観察を受けることとなった。頚部の感染（2件目）は20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 113）に回復と判断された。

頚部の感染（2件）及びてんかん重積状態による治験薬の投与変更はなかった。

治験責任医師は、頚部の感染（1件目及び2件目）の重症度を軽度、治験薬との因果関係をなしと判断した。また、てんかん重積状態の重症度を中等度、治験薬との因果関係をなしと判断した。メディカルモニターは、治験責任医師の因果関係の判断に同意した。

Day 113に被験者の本治験パート2が開始された。