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：発作頻度の悪化（MedDRA PT：痙攣発作）、非痙攣性てんかん重積状態（MedDRA PT：てんかん重積状態）

被験者番号[redacted]は[redacted]歳の女性であり、スクリーニング時の体重は 2[redacted]5kg 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、湿疹（発症年不明～持続中）、足変形（発症年不明～持続中）、平衡障害（20[redacted]年～持続中）、運動発達遅滞（20[redacted]年～持続中）、歩行障害（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 valproic acid 及び lamotrigine であった。

20[redacted]年[redacted]月 [redacted]日（Day 61）、医学的に重要な有害事象である発作頻度の悪化（MedDRA PT：痙攣発作）（CIOMS II の MedDRA PT：発作症状の変化）、及び非痙攣性てんかん重積状態（MedDRA PT：てんかん重積状態）が発現し、被験者は入院した。Day 60 、被験者に問題行動／反抗的態度がみられ、翌日（ Day 61 ）の起床後に短い強直発作が何回か認められた。7:00に 1 回目の間代発作が認められた。被験者は救急科を受診し、その際のバイタルサインは正常であ った。被験者は帰宅したが、同日の昼過ぎには非痙攣性発作が認められて buccal lorazepam を投与された。buccal lorazepam はわずかに奏効したものの、脱力発作が持続した。被験者は救急科を再度受診し、valproic acid の静脈内投与を受けて入院した。Day 61 の全血球数、C-反応性蛋白、電解質、腎機能、肝機能、並びに valproic acid 及び lamotrigine の血中濃度はいずれも正常であり、バイタルサインも夜間まで良好であった。非痙攣性てんかん重積状態は Day 61 に回復と判断された。20[redacted]年[redacted]月 [redacted]日（Day 62）の EEG では、しばしば全般性の多棘徐波複合（2.5～3Hz、最大 3 秒間）が間欠的に認められ、臨床経過との相関は伴わなかった。Day 62 に被験者は退院し、発作頻度の悪化は同日に回復と判断された。

発作頻度の悪化及び非痙攣性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、発作頻度の悪化の重症度を軽度、治験薬との因果関係をなしと判断した。また、非痙攣性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 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：ZX008 0.8mg/kg/日群

重篤な有害事象：常同症（MedDRA PT：常同症）

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].2kg 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 19）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、脳梁離断（20[redacted]年）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ケトン食療法、lamotrigine、macrogol 4000、sodium citrate、sodium lauryl sulfoacetate、及び valproic acid であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 25）、常同症（MedDRA PT：常同症）が発現し、入院に至ったことから重篤と判断された。被験者に一定の常同症が認められ、5～10 秒おきに口の中の物を吐き出し、被験者は消耗して飲食ができなくなった。Day 25 に被験者は入院し、midazolam 及び hydroxyzine が投与された。Day 26 、常同症のような運動（よだれ）が認められ、被験者の正常な食事の妨げとなった。同日の朝、clonazepam 6 滴が経口投与された。被験者の同院での入院は 2 回に分かれており、1 回目が Day 25～26 、2 回目が 20[redacted]年[redacted]月[redacted]～[redacted]日（Day 27～31）であった。Day 27、28、及び Day 31 の夕方に、metoclopramide が経口投与された。Day 28 の EEG で緩慢な動作が認められ、多焦点性のてんかん活動と確認された。同日の夕方、常同症が見られることから、母親は被験者への治験薬投与を怖がった。Day 29 及び Day 30 の毎朝晩に metoclopramide が投与された。Day 29 から認められた臨床検査値異常は、白血球数4.76Giga/L（基準範囲：4.9～12.0Giga/L）、単球 0.26Giga/L （基準範囲：0.30～1.00Giga/L）、赤血球分布幅 11.9%（基準範囲:11.8%～12.0%）、マグネシウム 0.92mmol/L（基準範囲:0.70～0.88mmol/L）であった。いずれの検査からも、EEG で認められた常同症を説明できる原因は見つからなかった。 Day 31 の夕方にも、前日（ Day 30 ）と同じ用量の metoclopramide が投与された。常同症は消失し、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 31）に被験者は退院した。

常同症により治験薬の投与は中断されたが、中断後も常同症は持続した。治験薬の投与は Day 29 に再開された。

治験責任医師は、常同症の重症度を軽度、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 109 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：肺炎による入院（MedDRA PT：肺炎）（2 件）

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].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]mg/日（0.8mg/kg/日）を投与した。

関連する既往歴・合併症は、胃瘻造設術（20[redacted]年～持続中）、喘鳴（発症年不明～持続中）、歩行不能（20[redacted]年～持続中）、筋緊張低下（20[redacted]年～持続中）、反射減弱（20[redacted]年～持続中）、斜視（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 brivaracetam、melatonin、rufinamide、及び colecalciferol であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 4）、肺炎による入院（MedDRA PT：肺炎）（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。被験者が入院した際、38.7°C の発熱が 3 日間持続していた。治療薬として amoxicillin、paracetamol、及び salbutamol が投与された。この他、酸素投与及び理学療法も行われた。Day 4 の臨床検査結果は、白血球数が 9.54/1000μL（基準範囲：情報なし）、ヘモグロビンが 12.8g/dL（基準範囲：情報なし）、血小板数が 155×10^9/L（基準範囲：情報なし）であった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 5）、被験者は退院して自宅療養となり、肺炎（1 件目）は同日に回復と判断された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 8）の臨床検査結果は、白血球数が 5.78/1000μL（基準範囲：5～15/1000μL）、好中球が 60%（基準範囲：25%～52%）、リンパ球が 29.1%（基準範囲：35%～65%）、好塩基球数が 0.03/1000μL（基準範囲：情報なし）、血小板数が 175/1000μL（基準範囲：150～400/1000μL）であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 30）、肺炎による入院（MedDRA PT：肺炎）（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。治療薬として amoxicillin が投与された。それ以上の詳細情報は提供されなかった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 34）、被験者は退院して自宅療養となり、肺炎（2 件目）は同日に回復と判断された。

肺炎（2 件）による治験薬の投与変更はなかった。

治験責任医師は、2 件の肺炎とも重症度を軽度、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 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：プラセボ群

重篤な有害事象：発作の悪化（MedDRA PT：痙攣発作）

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]kg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、肝内狭窄（20[redacted]年～持続中）、トランスアミナーゼ上昇（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）、発育遅延（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phenytoin sodium、lorazepam、及びtopiramateであった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 2）、発作の悪化（MedDRA PT：痙攣発作）（CIOMS IIのMedDRA PT：発作症状の変化）が発現し、医学的に重要な事象であるため重篤と判断された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day −71）の関連するベースライン時の臨床検査結果は、アラニンアミノトランスフェラーゼが90IU/L（基準範囲：7～55IU/L）、クレアチニン53IU/L（基準範囲：20～200IU/L）、phenytoin血中濃度24.36mg/L（基準範囲：10～20 mg/L）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ333IU/L（基準範囲：7～21IU/L）、血小板数652×10^3/μl（基準範囲：190～460×10^3/μl）であった。Day 2、脱力発作の頻度増加（高度）があり、diazepamの投与で発作はコントロールできたが、臨床症状を詳しく把握する目的で被験者はDay 3に入院した。その他の有害事象について、保護者からの訴えや入院先の治療管理チームに観察されたものはなかった。発作症状のタイプに変化はなかった。phenytoinが300mgに増量された。Day 3、発作の悪化は回復と判断された。Day 4の関連する検査結果は、アラニンアミノトランスフェラーゼ65IU/L、クレアチニン68IU/L、phenytoin血中濃度5.01mg/L、γ-グルタミルトランスフェラーゼ283IU/L、血小板数580×10^3/μl、好中球71.9%（基準範囲：35.0%～65.0%）であった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 7）に被験者は退院した。

発作の悪化により、治験薬の投与はDay 3に中断された。投与中止後に発作の悪化は消退した。Day 4に治験薬の投与が再開され、その後に発作の悪化の再発は認められなかった。

治験責任医師は、発作の悪化の重症度を軽度、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 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：てんかん重積状態（MedDRA PT：てんかん重積状態）、下痢（MedDRA PT：下痢）

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1[redacted]kg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 16）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]8mg/日（0.8mg/kg/日）を投与した。

関連する既往歴・合併症は、自閉症スペクトラム障害（20[redacted]年～持続中）、斜視（20[redacted]年～持続中）、ラクトース不耐性（20[redacted]年～持続中）、早産児（20[redacted]年～持続中）、低酸素性虚血性脳症（20[redacted]年～持続中）、精神運動制止遅滞（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 valproic acid、lamotrigine、levetiracetam、pyridoxine hydrochloride、及び colecalciferol であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）、異常に遷延する発作（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発作（眼球上転、頭頚部のミオクローヌス）を発現し、midazolam 経口薬及び diazepam 坐薬の投与を受けた後も発作が止まらず 2.5 時間持続したため、病院を受診した。入院時、被験者には痙攣性てんかん発作が認められ、循環・呼吸が維持されており、頭部は左側方に固定され、頚部のミオクローヌスが認められた。 Day 1 から認められた臨床検査値異常は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ 33.221U/L（基準範囲：0～32U/L）、ヘマトクリット 31.4%（基準範囲：32%～40%）、平均赤血球容積 79fL（基準範囲：80～99fL）、単球 12%（基準範囲：1%～6%）であった。diazepam 坐薬が追加投与され、発作は止まった。その他の治療として水分補充の輸液が行われた。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 2）、下痢（MedDRA PT：下痢）が発現し、入院に至ったことから重篤と判断された。同日にロタウイルス及びアデノウイルスの検査を行ったがいずれも陰性であり、他の臨床検査項目にも異常は認められなかった。20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日（Day 3）の valproic acid 血中濃度は 37.68μg/mL（治療域：50～100μg/mL）であった。同日の被験者の全身状態及び機嫌は良好であったため、被験者は退院となり、てんかん重積状態は回復と判断された。下痢も Day 3 に回復と判断された。

てんかん重積状態及び下痢による治験薬の投与変更はなかった。

治験責任医師は、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。また、下痢の重症度を軽度、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 113 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：胃炎（MedDRA PT：胃炎）

投与中止に至った重篤な有害事象：肺炎（MedDRA PT：肺炎）

投与中止に至った非重篤な有害事象：食欲減退（MedDRA PT：食欲減退）

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]0kg 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 15）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]8mg/日（0.8mg/kg/日）を投与した。

関連する既往歴・合併症は、筋緊張低下（発症年不明～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）、季節性アレルギー（20[redacted]年～持続中）、足変形（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迷走神経刺激療法、ケトン食療法、rufinamide、複合ビタミン剤、ibuprofen、loratadine、melatonin、clobazam、valproate semisodium、quetiapine fumarate、及び famotidine であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 78）に胃炎（MedDRA PT：胃炎）の最初の症状が発現した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 86）、保護者の報告によれば被験者の体調は改善していた。しかし、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 88）に被験者は強度の嘔吐で近医の救急科を受診したことが 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 90）の保護者の報告から判明した。救急科を受診した時点で重篤な有害事象であると判断された。被験者は経静脈輸液を受け、帰宅した。Day 90 に被験者は治験実施医療機関に来院し、治験分担医師は診察で被験者の体重が 3[redacted]4kg から 2[redacted]0kg に減少したことを確認した。医師は救急科で輸液を受けるよう保護者に指示し、ondansetron が投与された。同日、被験者は消化器の精査を目的に入院した。同日の検査所見は次のとおりであった。腹部 X 線検査でうっ血、閉塞を示すコンソリデーション、及び遊離ガスを認めなかった。頭部単純 CT 検査で頭蓋内損傷を認めなかった。EEG では背景活動に棘徐波複合を認め異常所見と判断したが、被験者のてんかんと矛盾しない結果であった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 92）に被験者は後遺症なく退院し、胃炎は同日に回復と判断された。被験者の退院時処方はプロトンポンプ阻害薬及び famotidine であった。被験者は正常な食事が可能となり、体重は 2[redacted]0kgから 3[redacted]0kg まで増加した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 99）、非重篤な中等度の食欲減退（MedDRA PT：食欲減退）が発現した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 105）、被験者は重篤な肺炎（MedDRA PT：肺炎）を発現し、入院した。母親の報告によると、Day 105 に発熱があり、初めのうちは ibuprofen が奏効したが、夕方になると再び発熱した。被験者は救急科を受診し、入院となった。同日に胸部 X 線検査が行われ、右肺下葉に肺炎を示唆する濃いコンソリデーションが認められた。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 108）に追加の検査が行われ、上部消化管所見に異常はなく、嚥下の評価も正常であった。被験者は抗生物質の経静脈投与及び経静脈輸液を受けた。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 109）、被験者は Day 115 までの抗生物質経口薬の処方を受けて退院した。肺炎が発現する前、被験者は本治験の盲検期からパート 2 に移行するステップに入ろうとしていたが、保護者により治験参加の同意が撤回された。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 112）、治験中止時の来院で被験者は治験責任医師の診察を受け、肺炎は同日に回復と判断された。

胃炎により、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 90）に治験薬の投与は中断された。投与中止後に胃炎は回復と判断された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 92）に治験薬の投与が再開された。再開後に胃炎の再発はなかった。肺炎及び食欲減退により、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 106）に治験薬の投与は中止された。ZX008 の最終投与日は Day 105 であった。投与中止後、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 112）に肺炎及び食欲減退は回復と判断された。

治験責任医師は、胃炎の重症度を重度、治験薬との因果関係をなしと判断した。肺炎の重症度を中等度、治験薬との因果関係をなしと判断した。非重篤な食欲減退の重症度を中等度、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。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 112）、被験者は肺炎及び食欲減退を理由に治験参加の同意を撤回した。

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）

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 B について記載した。

1.2.1 試験方法の概略

試験方法の概略を表 1.2-1 に示した。

表 1.2-1 試験方法の概略：ZX008-1601 試験パート 1 コホート B

項目	内容
標題	ZX008-1601 試験－日本人小児及び成人 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： ・ 日本人小児及び成人 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 1.2 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： ・ 日本人小児及び成人 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（以下、本治験）パート 1 コホート B の心血管評価項目のための統計解析計画書（SAP）第 2.0 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	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。なお、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で登録した被験者を、コホート B には、日本の施設で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（CSR 作成日：20■ 年■ 月■ 日）。また、パート 2 コホート A については 20■ 年■ 月■ 日に中間報告書を作成した。本項ではパート 1 コホート B に基づく解析の結果を示し、パート 2 コホート B 及びパート 2 コホート A 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を確認した後、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

項目	内容
	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 1.2 項では、ZX008 含有量はすべて fenfluramine hydrochloride 塩として表記した。ZX008 0.2、0.5、及び 0.8mg/kg/日は、換算係数 0.864 を用いた場合、それぞれ 0.2、0.4、及び 0.7mg/kg/日（四捨五入した値）の fenfluramine 遊離塩基重量に相当する。最大用量 20 及び 30mg/日は、fenfluramine 遊離塩基重量でそれぞれ 17 及び 26mg/日に相当する。 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	日本人小児及び成人 LGS 患者
被験者数	計画例数（パート 1 コホート B）： 無作為割付け例数は 30～50 例とした。 実施例数（パート 1 コホート B）： 無作為割付け例数は 33 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 コホート B 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。 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、治験責任医師及び治験依頼者、場合によっては ESC も含めて検討及び協議した後に、治験依頼者の最終的な判断により組み入れることができる）

項目	内容
	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 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（IRB）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 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

項目	内容
	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

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td></td><td>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 B）：[redacted]
・ プラセボ経口液剤
バッチ番号（パート 1 コホート B）：[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）を継続した。</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>項目</th><th colspan="2">内容</th></tr>
<tr><td></td><td colspan="2">移行期
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 12～15）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>投与期間</td><td colspan="2">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 rowspan="2">評価項目</td><td colspan="2">本治験のパート 1 の評価項目を以下に示した［SAP 第 3.0 版（20■ 年■ 月■ 日付）参照］。</td></tr>
<tr><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</td></tr>
</table>

項目		内容
		・ 治験責任医師が評価した CGI-I の結果に基づく改善（軽度改善、中等度改善、又は著明改善）が認められた被験者の割合を ZX008 0.8mg/kg/日群及び 0.2mg/kg/日群の各群とプラセボ群で比較する 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

項目		内容
		・ BRIEF による被験者の認知機能の変化の評価 ・ C-SSRS ・ 12 誘導 ECG ・ ドップラー心エコー 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、本治験パート 1 コホート B の心血管評価項目のための SAP 第 2.0 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示した。 <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主な副次評価項目の解析は、mITT 集団を用いて実施した。 <u>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。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及びその 95% CI の差は、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 パート 1 コホート B では、予め治験実施計画書に記載したように、被験者数が少ないためゲートキーピング法は適応せず、各評価項目に対する記述的な評価のみとした。 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。 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	8 名（パート 1 コホート B で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	8 医療機関（パート 1 コホート B で被験者を登録した治験実施医療機関：日本）
公表文献	Argarwal A, Farfel G, Gammaitoni, et al. Long-term cardiovascular safety of fenfluramine for Lennox-Gastaut syndrome:interim analysis of open-label safety study (S24.005). Neurology. May 03, 2022;98 (18 Supplement). Bishop K, Isquith P, Giloa G, et al. Fenfluramine Improves Everyday Executive Functioning in Patients With Lennox-Gastaut Syndrome: Analysis of Phase 3 Data (P12-8.004). Neurology. May 03, 2022;98 (18 Supplement). Knupp KG, Scheffer IE, Ceulemans B, et al. Interim Analysis of long-term safety and efficacy of FINTEPLA (fenfluramine) in patients with Lennox-Gastaut syndrome (S13.010). Neurology. May 03, 2022;98 (18 Supplement). Knupp KG, Scheffer IE, Ceulemans B, et al. Efficacy and safety of fenfluramine for the treatment of seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome: A randomized clinical trial [published online ahead of print, 02 May 2022]. JAMA Neurol. 2022;e220829. Knupp KG, Scheffer IE, Ceulemans B, et al. Efficacy and safety of FINTEPLA (fenfluramine)

項目	内容
	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	2019 年 4 月 8 日（コホート B 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 B 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

1.2.2 被験者の構成

1.2.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 1.2-2 に示した。

本治験のパート 1 コホート B では、33 例を登録し、スクリーニングを実施して治験への参加の適格性を評価した。33 例とも無作為化基準を満たすことが確認され、3 つの投与群のいずれかに 1 : 1 : 1 の比で無作為に割り付けた（プラセボ群 11 例、ZX008 0.2mg/kg/日群 11 例、ZX008 0.8mg/kg/日群 11 例）。無作為割付けされた 33 例のうち、30 例（プラセボ群 11 例、ZX008 0.2mg/kg/日群 9 例、ZX008 0.8mg/kg/日群 10 例）がパート 1 を完了した。3 例（ZX008 0.2mg/kg/日群 2 例、ZX008 0.8mg/kg/日群 1 例）は TEAE のためパート 1（維持期）を中止した。この 3 例のうち 2 例（ZX008 0.2mg/kg/日群 1 例、ZX008 0.8mg/kg/日群 1 例）は、早期にパート 2（非盲検継続試験）に移行して治験を継続した。全体で 32 例（97.0%）がパート 2 に移行した。

表 1.2-2 被験者の内訳（パート 1 コホート B）–全登録被験者

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

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

1.2.2.2 解析対象集団

投与群別の解析対象集団の内訳を表 1.2-3 に示した。

表 1.2-3　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]	—	—	—	33
Modified ITT Population [b]	11	11	11	33
Per Protocol Population [c]	11	8	9	28
Safety Population [d]	11	11	11	33

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 14.1.1.3.2

1.2.2.3　治験実施計画書からの逸脱

安全性解析対象集団の 33 例のうち、29 例（87.9%）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。治験薬の投与に関する逸脱は 29 例（87.9%）に認められたが、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、いずれの投与群でも治験薬の投与に関する逸脱以外はなかった［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）CSR Table 8］。

主な逸脱は、治験薬の投与間隔が 12 時間を超えた逸脱（25 例）、輸送の問題により被験者来院時に治験薬ボトルを調剤できなかった逸脱（4 例）であった［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）CSR Listing 16.2.2.1.2］。

1.2.3　被験者背景

1.2.3.1　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 1.2-4 に示した。

全被験者の年齢の平均値 ± 標準偏差は、19.1 ± 7.62 歳（範囲：5～32 歳）であり、過半数の被験者［17 例（51.5%）］が 18 歳未満であった。全被験者のうち男性の割合は約 73%であった。投与群別では、プラセボ群と比較して ZX008 群で男性の割合が高かった。

いずれの投与群でも、被験者の約 2/3 が体重 37.5kg 以上であった。

表 1.2-4 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=11) n (%)	**ZX008 0.2 mg/kg/day (N=11) n (%)**	**ZX008 0.8 mg/kg/day (N=11) n (%)**	**All Subjects (N=33) n (%)**
Age (years)				
Mean	18.5	20.1	18.5	19.1
SD	7.78	7.79	7.94	7.62
Median	15.0	21.0	18.0	17.0
Min	8	10	5	5
Max	31	32	29	32
Age Group				
2 to <6 years	0	0	1 (9.1)	1 (3.0)
6 to <12 years	2 (18.2)	3 (27.3)	1 (9.1)	6 (18.2)
12 to <18 years	5 (45.5)	2 (18.2)	3 (27.3)	10 (30.3)
2 to <18 years	7 (63.6)	5 (45.5)	5 (45.5)	17 (51.5)
18 to 32 years	4 (36.4)	6 (54.5)	6 (54.5)	16 (48.5)
Sex				
Male	6 (54.5)	9 (81.8)	9 (81.8)	24 (72.7)
Female	5 (45.5)	2 (18.2)	2 (18.2)	9 (27.3)
Race				
White	0	0	0	0
Black or African American	0	0	0	0
Asian	11 (100)	11 (100)	11 (100)	33 (100)
American Indian or Alaskan Native	0	0	0	0
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0	0
Other	0	0	0	0
Not Reported	0	0	0	0
Unknown	0	0	0	0
Multiple	0	0	0	0
Ethnic Group				
Hispanic or Latino	0	0	0	0
Not Hispanic or Latino	11 (100)	11 (100)	11 (100)	33 (100)
Not Reported	0	0	0	0
Baseline Height (m)				
n	11	11	11	33
Mean	1.533	1.566	1.521	1.540
SD	0.1800	0.1217	0.2329	0.1791
Median	1.530	1.580	1.600	1.580

	Placebo (N=11) n (%)	ZX008 0.2 mg/kg/day (N=11) n (%)	ZX008 0.8 mg/kg/day (N=11) n (%)	All Subjects (N=33) n (%)
Min	1.09	1.40	1.00	1.00
Max	1.74	1.78	1.76	1.78
Baseline Weight (kg)				
n	11	11	11	33
Mean	45.31	49.41	48.87	47.86
SD	15.542	15.703	22.388	17.680
Median	46.50	54.80	46.00	47.50
Min	18.6	28.3	16.5	16.5
Max	72.0	78.0	88.1	88.1
Baseline Weight				
<37.5 kg	4 (36.4)	4 (36.4)	3 (27.3)	11 (33.3)
≥37.5 kg	7 (63.6)	7 (63.6)	8 (72.7)	22 (66.7)
Baseline BMI (kg/m^2)				
n	11	11	11	33
Mean	18.68	19.75	19.92	19.45
SD	3.423	4.415	4.685	4.113
Median	17.20	19.60	18.00	18.40
Min	15.4	12.3	13.7	12.3
Max	25.8	25.8	28.4	28.4

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 14.1.2.1.2

1.2.3.2 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 1.2-5 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。ベースライン期での転倒発作頻度（中央値）は、投与群間で同程度であった。

表 1.2-5 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=11)	ZX008 0.2 mg/kg/day (N=11)	ZX008 0.8 mg/kg/day (N=11)
n	11	11	11
Mean	76.45	71.43	75.91
SD	89.714	68.481	75.562
Median	53.00	44.00	58.00
Min	11.0	11.0	14.0
Max	337.0	253.0	285.0

Abbreviations: Max = maximum; Min = minimum; mITT = Modified Intent-to-Treat; SD = standard deviation
Source: Table 14.2.1.1.1.2

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 1.2-6 に示した。ベースライン期で最も多く認められた発作型は、いずれの投与群でも強直発作であった。

表 1.2-6 ベースライン期の転倒発作の発現割合–安全性解析対象集団

	Placebo (N=11)	ZX008 0.2 mg/kg/day (N=11)	ZX008 0.8 mg/kg/day (N=11)	Total (N=33)
Subjects experiencing the seizure type, n (%)				
Generalized tonic-clonic	2 (18.2)	3 (27.3)	3 (27.3)	8 (24.2)
Secondarily generalized tonic-clonic	1 (9.1)	0	0	1 (3.0)
Tonic	11 (100)	10 (90.9)	10 (90.9)	31 (93.9)
Atonic	1 (9.1)	1 (9.1)	4 (36.4)	6 (18.2)
Tonic/atonic	0	3 (27.3)	2 (18.2)	5 (15.2)

Abbreviations: mITT=Modified Intent-to-Treat
Source: Table 14.1.2.4.1

1.2.3.3 過去に使用した抗てんかん薬

過去に使用した抗てんかん薬の薬剤数を表 1.2-7 に示した。

すべての被験者が 1 種類以上の抗てんかん薬を過去に使用していた。過去に使用した抗てんかん薬の薬剤数（中央値）は、ZX008 0.8mg/kg/日群で少なかった（全被験者の使用薬剤数の範囲：1～14 種類）。

表 1.2-7 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=11) n (%)	ZX008 0.2 mg/kg/day (N=11) n (%)	ZX008 0.8 mg/kg/day (N=11) n (%)	All Subjects (N=33) n (%)
Subjects with ≥1 prior AED	11 (100)	11 (100)	11 (100)	33 (100)
Number of prior AEDs				
Mean	8.91	9.45	5.91	8.09
SD	3.330	4.034	3.177	3.770
Median	9.00	10.00	6.00	8.00
Min	4	1	1	1
Max	14	14	11	14

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 14.1.4.3.2

全被験者の 25%以上で過去に使用された抗てんかん薬を表 1.2-8 に示した。

投与群間で 3 例以上の差が認められた抗てんかん薬は、トピラマート、レベチラセタム、クロバザム、クロナゼパム、ペランパネル、ラモトリギン、ルフィナミド、ガバペンチン、フェノバルビタール、エトスクシミド、及びラコサミドであった。

表 1.2-8 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=11) n (%)	ZX008 0.2 mg/kg/day (N=11) n (%)	ZX008 0.8 mg/kg/day (N=11) n (%)	All Subjects (N=33) n (%)
Subjects with ≥1 prior AED	11 (100)	11 (100)	11 (100)	33 (100)
Topiramate	10 (90.9)	8 (72.7)	6 (54.5)	24 (72.7)
Levetiracetam	9 (81.8)	8 (72.7)	5 (45.5)	22 (66.7)
Zonisamide	6 (54.5)	7 (63.6)	6 (54.5)	19 (57.6)
Carbamazepine	6 (54.5)	7 (63.6)	5 (45.5)	18 (54.5)
Clobazam	8 (72.7)	6 (54.5)	4 (36.4)	18 (54.5)
Clonazepam	5 (45.5)	8 (72.7)	5 (45.5)	18 (54.5)
Perampanel	7 (63.6)	7 (63.6)	4 (36.4)	18 (54.5)
Lamotrigine	8 (72.7)	6 (54.5)	2 (18.2)	16 (48.5)
Rufinamide	5 (45.5)	7 (63.6)	4 (36.4)	16 (48.5)
Gabapentin	3 (27.3)	8 (72.7)	4 (36.4)	15 (45.5)
Phenobarbital	6 (54.5)	6 (54.5)	1 (9.1)	13 (39.4)

Drug Class ATC Level 2 Preferred Term	Placebo (N=11) n (%)	ZX008 0.2 mg/kg/day (N=11) n (%)	ZX008 0.8 mg/kg/day (N=11) n (%)	All Subjects (N=33) n (%)
Phenytoin	4 (36.4)	5 (45.5)	4 (36.4)	13 (39.4)
Ethosuximide	2 (18.2)	5 (45.5)	4 (36.4)	11 (33.3)
Valproate (All Forms) [a]	4 (36.4)	3 (27.3)	3 (27.3)	10 (30.3)
Lacosamide	5 (45.5)	2 (18.2)	2 (18.2)	9 (27.3)

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

1.2.3.4 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 1.2-9 に示した。すべての被験者が 1～4 種類の抗てんかん薬を併用していた。併用抗てんかん薬の薬剤数（中央値）は、ZX008 0.2mg/kg/日群では 4 種類、プラセボ群及び ZX008 0.8mg/kg/日群では 3 種類であった［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）CSR Table 14.1.4.4.1.2］。

表 1.2-9 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=11) n (%)	ZX008 0.2 mg/kg/day (N=11) n (%)	ZX008 0.8 mg/kg/day (N=11) n (%)	All Subjects (N=33) n (%)
Subjects with ≥1 concomitant AED	11 (100)	11 (100)	11 (100)	33 (100)
Number of concomitant AEDs				
1	0	1 (9.1)	0	1 (3.0)
2	3 (27.3)	1 (9.1)	1 (9.1)	5 (15.2)
3	4 (36.4)	2 (18.2)	5 (45.5)	11 (33.3)
4	4 (36.4)	7 (63.6)	5 (45.5)	16 (48.5)

Abbreviations: AED=antiepileptic drug
Note: Counts do not include ketogenic diet or vagal nerve stimulator.
Source: Table 14.1.4.4.1.2

併用された抗てんかん薬を表 1.2-10 に示した。併用頻度の高い抗てんかん薬（全被験者で 25%以上）は、バルプロ酸、ラモトリギン、及びルフィナミドであった。投与群間で 3 例以上の差が認められた抗てんかん薬はラモトリギン、ラコサミド、及びトピラマートであった。

表 1.2-10 併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=11) n (%)	ZX008 0.2 mg/kg/day (N=11) n (%)	ZX008 0.8 mg/kg/day (N=11) n (%)	All Subjects (N=33) n (%)
Subjects with ≥1 concomitant AED [a]	11 (100)	11 (100)	11 (100)	33 (100)
Valproate (All Forms) [b]	9 (81.8)	10 (90.9)	8 (72.7)	27 (81.8)
Lamotrigine	3 (27.3)	4 (36.4)	7 (63.6)	14 (42.4)
Rufinamide	5 (45.5)	3 (27.3)	5 (45.5)	13 (39.4)
Lacosamide	3 (27.3)	4 (36.4)	1 (9.1)	8 (24.2)
Clobazam	1 (9.1)	3 (27.3)	3 (27.3)	7 (21.2)
Perampanel	1 (9.1)	3 (27.3)	3 (27.3)	7 (21.2)
Phenobarbital	3 (27.3)	2 (18.2)	2 (18.2)	7 (21.2)
Zonisamide	3 (27.3)	3 (27.3)	1 (9.1)	7 (21.2)
Phenytoin	2 (18.2)	1 (9.1)	1 (9.1)	4 (12.1)
Topiramate	0	1 (9.1)	3 (27.3)	4 (12.1)
Clonazepam	0	1 (9.1)	2 (18.2)	3 (9.1)
Levetiracetam	1 (9.1)	1 (9.1)	1 (9.1)	3 (9.1)
Carbamazepine	1 (9.1)	0	0	1 (3.0)
Ethosuximide	1 (9.1)	0	0	1 (3.0)
Primidone	0	1 (9.1)	0	1 (3.0)
Vigabatrin	1 (9.1)	0	0	1 (3.0)

Abbreviations: AED = antiepileptic drug; ATC = Anatomical Therapeutic Chemical (Classification System)
a Does not include ketogenic diet or vagal nerve stimulator.
b Subjects with multiple forms of valproate (ie, valproate sodium, valproic acid) are counted once.
Notes: Multiple occurrences of the same AED are counted once for each subject within a drug class and preferred drug name.
A concomitant AED is defined as an AED with a start or stop date after the first dose of study treatment in Part 1 or that started prior to the first dose in Part 1 and was ongoing.
Missing or partial start or stop dates for concomitant AEDs were handled as specified in SAP Section 6.2.5.
Medications with ATC Level 2 = antiepileptics with frequency of use specified as PRN (ie, as needed) are excluded.
Subjects with multiple forms of valproate (ie, valproate sodium, valproic acid) are counted as receiving 1 medication in the medication summary statistics.
The drug dictionary used for coding is World Health Organization Drug Dictionary Format B3 Version September 2017.
Source: Table 14.1.4.1.2

1.2.3.5 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［33 例中 26 例（78.8%）］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。全被験者の 10%以上に併用された療法又は抗てんかん薬以外の薬剤は、カルボシステイン（18.2%）、プランルカスト（15.2%）、ヘパリン類似物質（15.2%）、及び酸化マグネシウム（12.1%）であった。なお、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 B）CSR Table 14.1.4.2.2］。

1.2.4 有効性

1.2.4.1 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

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 1.2-11 に示した。

T+M 期における転倒発作頻度のベースラインからの変化率（中央値）は、プラセボ群では−17.9%、ZX008 0.8mg/kg/日群では−34.5%であり、プラセボ群と比較して ZX008 0.8mg/kg/日群で数値的により大きな変化が認められた。p 値は 0.2203 であった（ノンパラメトリック順位 ANCOVA）。HL 法を用いて推定した ZX008 0.8mg/kg/日群とプラセボ群との転倒発作頻度のベースラインからの変化率（中央値）の差は−20.21 パーセンテージポイント（95% CI：−50.9～17.5 パーセンテージポイント）であった［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）CSR Table 14.2.1.8.2］。

表 1.2-11 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=11)	ZX008 0.2 mg/kg/day (N=11)	ZX008 0.8 mg/kg/day (N=11)
BL Summary Statistics [a]			
Mean (SD)	76.45 (89.714)	71.43 (68.481)	75.91 (75.562)
Median	53.00	44.00	58.00
Min, Max	11.0, 337.0	11.0, 253.0	14.0, 285.0
T+M Summary Statistics [a]			
Mean (SD)	55.98 (48.223)	51.14 (65.360)	42.42 (28.672)
Median	50.91	37.79	37.14
Min, Max	1.4, 172.6	4.0, 240.6	5.1, 91.7
Percentage Change from BL[a]			
Mean (SD)	–15.86 (42.505)	–19.41 (44.488)	–32.37 (34.073)
Median	–17.89	–14.12	–34.52
Min, Max	–97.3, 61.8	–95.6, 66.4	–69.4, 45.5
Nonparametric Model [b]			
p-value for comparison with placebo	—	0.8144	0.2203
HL Estimate for Median Difference (A-P)			
Estimate (Std Err)	—	–5.73 (20.833)	–20.21 (17.451)
95% CI	—	(–41.61, 40.06)	(–50.86, 17.54)

Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; A-P = active group–placebo group; BL = Baseline Period; CI = confidence interval; HL = Hodges-Lehmann; Max = maximum; Min = minimum; mITT = Modified Intent-to-Treat; SD = standard deviation; Std Err = standard error; T+M = Titration + Maintenance Periods
a BL, T+M, and percentage change from BL in T+M values for seizure frequency per 28 days are presented in original scale.
b Results are based on a nonparametric ANCOVA model with treatment group (3 levels) and weight strata (< 37.5 kg, ≥ 37.5 kg) as factors, rank of BL seizure frequency as a covariate, and rank of percentage change from BL in seizure frequency during treatment (T+M) as response.
Source: Table 14.2.1.2.1.2, Table 14.2.1.8.2

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評価した。ベースライン期に最も多く認められた転倒発作型は強直発作であった［全体 31 例（93.9%）：プラセボ群 11 例、ZX008 0.2mg/kg/日群 10 例、ZX008 0.8mg/kg/日群 10 例］。ZX008 0.8mg/kg/日群とプラセボ群の T+M 期における強直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–11.6%、ZX008 0.8mg/kg/日群では–35.1%であり、プラセボ群と比較して ZX008 0.8mg/kg/日群で数値的により大きな変化が認められた。ZX008 0.2mg/kg/日群でも同程度の変化率（–34.3%）が認められた［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）CSR Table 14.2.4.4.1.2］。

1.2.4.1.1 主要評価項目に対する部分集団解析

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）に対して、以下に示す部分集団解析（ノンパラメトリック ANCOVA）を実施した。

年齢別の部分集団解析：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（中央値）は、2～18 歳未満の被験者では、ZX008 0.8mg/kg/日群で−34.5%、プラセボ群で–42.4%であり、ZX008 0.8mg/kg/日群と比較してプラセボ群で数値的により大きな変化が認められた（p = 0.6882）。18 歳以上の被験者では、ZX008 0.8mg/kg/日群で−30.2%、プラセボ群で 15.2%であり、プラセボ群と比較して ZX008 0.8mg/kg/日群で数値的により大きな変化が認められた（p = 0.1266）［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）CSR Table 23］。

性別の部分集団解析：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（中央値）は、男性の被験者では、ZX008 0.8mg/kg/日群で−34.5%、プラセボ群で−1.8%であった（p = 0.3338）。女性の被験者では、ZX008 0.8mg/kg/日群で−34.7%、プラセボ群で−18.6%であった（p = 0.9076）。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）について、いずれの部分集団でもプラセボ群と比較して ZX008 0.8mg/kg/日群で数値的により大きな変化が認められた［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）CSR Table 24］。

体重別の部分集団解析：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（中央値）は、体重 37.5kg 未満の被験者では、ZX008 0.8mg/kg/日群で−31.3%、プラセボ群で–27.7%であった（p = 0.7678）。また、体重 37.5kg 以上の被験者では、ZX008 0.8mg/kg/日群で−36.3%、プラセボ群で−17.9%であった（p = 0.0823）。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）について、いずれの部分集団でも、プラセボ群と比較して ZX008 0.8mg/kg/日群で数値的により大きな変化が認められた［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）CSR Table 25］。

1.2.4.2 主な副次評価項目

1.2.4.2.1 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

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 1.2-12 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 36.4%、プラセボ群で 9.1%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（p = 0.1260）。プラセボ群に対する ZX008 0.8mg/kg/日群のオッズは、7.47 倍（95% CI：0.57～98.20 倍）であった。

表 1.2-12 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=11)	ZX008 0.2 mg/kg/day (N=11)	ZX008 0.8 mg/kg/day (N=11)
T+M			
≥50% reduction in DSF, n (%)	1 (9.1)	4 (36.4)	4 (36.4)
Odds ratio (95% CI)	—	6.84 (0.53, 88.80)	7.47 (0.57, 98.20)
p-value for comparison with placebo [a]	—	0.1418	0.1260
Maintenance			
≥50% reduction in DSF, n (%)	1 (9.1)	4 (36.4)	4 (36.4)
Odds ratio (95% CI)	—	6.84 (0.53, 88.80)	7.47 (0.57, 98.20)
p-value for comparison with placebo [a]	—	0.1418	0.1260

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 14.2.1.4.1.2

1.2.4.2.2 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

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 72.7%（8 例）、プラセボ群で 9.1%（1 例）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 = 0.0040）。

表 1.2-13 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=11)	ZX008 0.2 mg/kg/day (N=11)	ZX008 0.8 mg/kg/day (N=11)
Visit 12, Day 99 Summary Statistics			
n	11	11	11
Mean	3.82	3.18	2.91
Std Err	0.296	0.325	0.251
Median	4.00	4.00	3.00
Min, Max	1.0, 5.0	1.0, 4.0	2.0, 4.0
Subjects with CGI-I scores at Visit 12, Day 99, n (%)			
1=Very much improved	1 (9.1)	1 (9.1)	0
2=Much improved	0	2 (18.2)	4 (36.4)
3=Minimally improved	0	2 (18.2)	4 (36.4)
4=No change	9 (81.8)	6 (54.5)	3 (27.3)
5=Minimally worse	1 (9.1)	0	0

Summary Description	Placebo (N=11)	ZX008 0.2 mg/kg/day (N=11)	ZX008 0.8 mg/kg/day (N=11)
6=Much worse	0	0	0
7=Very much worse	0	0	0
Clinically Meaningful Improvement			
Subjects with score 1 or 2, n (%)	1 (9.1)	3 (27.3)	4 (36.4)
Odds ratio vs placebo (95% CI) [a]	—	3.67 (0.31, 43.62)	4.36 (0.47, 40.31)
p-value vs placebo [b]	—	0.2892	0.1559
Improvement			
Subjects with score 1, 2, or 3, n (%)	1 (9.1)	5 (45.5)	8 (72.7)
Odds ratio vs placebo (95% CI) [a]	—	17.00 (0.75, 387.06)	12.93 (1.60, 104.66)
p-value vs placebo [b]	—	0.0491	0.0040

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 14.2.2.1.1.2

1.2.4.2.3 ZX008 0.2mg/kg/日群とプラセボ群の比較

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−17.9%、ZX008 0.2mg/kg/日群では−14.12%であった（p = 0.8144）（表 1.2-11）。HL 法を用いて推定した ZX008 0.2mg/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（中央値）の差は−5.73 パーセンテージポイント（95% CI：−41.61～40.06 パーセンテージポイント）であった［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）CSR Table 14.2.1.8.2］。

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は、ZX008 0.2mg/kg/日群で 36.4%、プラセボ群で 9.1%であり、プラセボ群と比較して ZX008 0.2mg/kg/日群で数値的に高かった（p = 0.1418）。プラセボ群に対する ZX008 0.2mg/kg/日群のオッズは、6.84 倍（95% CI：0.53～88.80 倍）であった［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）CSR Table 26］。

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 0.2mg/kg/日群で 45.5%（5 例）、プラセボ群で 9.1%（1 例）であり、プラセボ群と比較して ZX008 0.2mg/kg/日群で統計学的に有意に高かった（p = 0.0491）［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）CSR Table 27］。

1.2.4.3 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。

1.2.4.3.1 CGI-I の結果に関するその他の評価

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（1.2.4.2.2 項及び 1.2.4.2.3 項）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36.4%（4例）、ZX008 0.2mg/kg/日群で27.3%（3例）、プラセボ群で9.1%（1例）であり、プラセボ群と比較してZX008群で数値的に高かった（ZX008 0.8mg/kg/日群：p = 0.1559、ZX008 0.2mg/kg/日群：p = 0.2892）［ZX008-1601試験（パート1コホートB）CSR Table 27］。

親又は介護者が評価した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72.7%（8例）、ZX008 0.2mg/kg/日群で45.5%（5例）、プラセボ群で27.3%（3例）であり、プラセボ群と比較してZX008群で高く、ZX008 0.8mg/kg/日群では統計学的な有意差が認められた（ZX008 0.8mg/kg/日群：p = 0.0446、ZX008 0.2mg/kg/日群：p = 0.3878）［ZX008-1601試験（パート1コホートB）CSR Table 38］。また、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36.4%（4例）、ZX008 0.2mg/kg/日群で18.2%（2例）、プラセボ群で9.1%（1例）であり、プラセボ群と比較してZX008群で数値的に高かった（ZX008 0.8mg/kg/日群：p = 0.1318、ZX008 0.2mg/kg/日群：p = 0.5533）［ZX008-1601試験（パート1コホートB）CSR Table 38］。

1.2.4.3.2 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の無発作日数の変化量（中央値）は、ZX008 0.8mg/kg/日群で6.65日（範囲：–2.4～8.5日）、ZX008 0.2mg/kg/日群で0.88日（範囲：–2.3～22.0日）、プラセボ群で–0.42日（範囲：–2.2～23.6日）であった。転倒発作の無発作日数の変化量（中央値）は、プラセボ群と比較してZX008群で数値的に大きく、ZX008 0.8mg/kg/日群及び0.2mg/kg/日群でのp値はそれぞれ0.0644及び0.1116であった（ノンパラメトリックANCOVA）［ZX008-1601試験（パート1コホートB）CSR Table 14.2.5.2.2］。

転倒発作の発現間隔の最長期間（中央値）は、ZX008 0.8mg/kg/日群で6.0日（範囲：2.0～16.0日）、ZX008 0.2mg/kg/日群で4.0日（範囲：1.0～32.0日）、プラセボ群で4.0日（範囲：1.0～91.0日）であった。HL法を用いて推定したプラセボ群とZX008 0.8mg/kg/日群及び0.2mg/kg/日群との発現間隔の最長期間（中央値）の差はそれぞれ1及び0日間であり、p値はそれぞれ0.7198及び0.8444であった（Wilcoxonの順位和検定）［ZX008-1601試験（パート1コホートB）CSR Table 14.2.6.2］。

1.2.4.3.3 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のベースラインからの変化率（中央値）を、ZX008 0.8mg/kg/日群とプラセボ群で比較した結果、プラセボ群では–17.9%、ZX008 0.8mg/kg/日群では–34.0%であり、プラセボ群と比較して ZX008 0.8mg/kg/日群で数値的により大きな変化が認められた（p = 0.1931）（ノンパラメトリック ANCOVA）［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）CSR Table 14.2.4.1.2.1.2］。この結果は主要評価項目の結果（1.2.4.1 項）と同様であった。

T+M 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（中央値）を、ZX008 0.8mg/kg/日群とプラセボ群で比較した結果、プラセボ群では–17.9%、ZX008 0.8mg/kg/日群では–34.0%であり、プラセボ群と比較して ZX008 0.8mg/kg/日群で数値的により大きな変化が認められた（p = 0.1551）（ノンパラメトリック ANCOVA）［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）CSR Table 14.2.3.2.1.2］。なお、パラメトリック ANCOVA を用いた解析でも結果は同様であった。

T+M 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（中央値）を、ZX008 0.8mg/kg/日群とプラセボ群で比較した結果、プラセボ群では–23.4%、ZX008 0.8mg/kg/日群では–16.9%であり、プラセボ群と比較して ZX008 0.8mg/kg/日群の効果は認められなかった（p = 0.6416）（ノンパラメトリック ANCOVA）［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）CSR Table 14.2.4.2.2.1.2］。

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（中央値）を、ZX008 0.8mg/kg/日群とプラセボ群で比較した結果、プラセボ群では–17.7%、ZX008 0.8mg/kg/日群では–13.9%であり、プラセボ群と比較して ZX008 0.8mg/kg/日群の効果は認められなかった（p = 0.9947）（ノンパラメトリック ANCOVA）［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）CSR Table 14.2.4.3.2.1.2］。

1.2.5 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。

1.2.5.1 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 1.2-14 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、曝露期間（中央値）は 111 日又は 112 日であったことから、ほとんどの被験者で計画曝露期間と実際の曝露期間が一致していた。

表 1.2-14 治験薬の曝露期間–安全性解析対象集団

	Placebo (N=11)	ZX008 0.2 mg/kg/day (N=11)	ZX008 0.8 mg/kg/day (N=11)
Time on Treatment (days)			
n	11	11	11
Mean	111.18	101.64	107.09
SD	2.750	31.579	19.341
Min	108	34	50
Q1 (Lower Quartile, 25th percentile)	108	108	111
Q2 (Median, 50th percentile)	111	112	111
Q3 (Upper Quartile, 75th percentile)	112	118	114
Max	117	127	124

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 14.1.5.1.2

1.2.5.2 有害事象

有害事象名は、症例報告書の記載内容に基づいて 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であ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。

1.2.5.2.1 有害事象発現例数の概要

T+M 期に認められた TEAE 発現例数の概要を表 1.2-15 に示した。

T+M 期では、33 例中 24 例（72.7%）に TEAE が認められた。投与群別では、プラセボ群で 11 例中 7 例（63.6%）、ZX008 0.2mg/kg/日群で 11 例中 10 例（90.9%）、ZX008 0.8mg/kg/日群で 11 例中 7 例（63.6%）に TEAE が認められた。因果関係が否定できない TEAE の発現割合は、プラセボ群と比較して ZX008 0.2mg/kg/日群及び 0.8mg/kg/日群で高かった。重篤な TEAE はプラセボ群及び ZX008 0.2mg/kg/日群の各 1 例に認められた。ZX008 0.2mg/kg/日群で認められた重篤な TEAE（傾眠）は治験責任医師によって治験薬との因果関係は「関連あり」、重症度は高度と判断された［ZX008-1601

試験（パート 1 コホート B）CSR Listing 16.2.7.1.2］。全被験者で重症度が高度と判断されたのはこの 1 例だけであった。治験及び治験薬投与の中止に至った TEAE（感情障害：非重篤、重症度は軽度）が、ZX008 0.2mg/kg/日群の別の 1 例に認められた［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）CSR Listing 16.2.7.1.2］。

なお、前述した ZX008 0.2mg/kg/日群で重篤な TEAE（傾眠）が認められた 1 例、及び ZX008 0.8mg/kg/日群で体重減少（非重篤、重症度は中等度）が認められた 1 例は、いずれも TEAE のためパート 1 を中止し、パート 2（非盲検継続試験）に早期移行して治験を継続した［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）CSR Section 14.3.3、Listing 16.2.7.1.2］。

表 1.2-15　TEAE 発現例数の概要（T+M 期）−安全性解析対象集団

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

Abbreviations: SAE = serious adverse event; T+M = Titration + Maintenance Periods; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Source: Table 14.3.1.1.1.2

1.2.5.2.2　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 10%以上であった TEAE を表 1.2-16 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、傾眠、体重減少、下痢、及び上咽頭炎であった。

表 1.2-16 いずれかの投与群で発現割合が 10%以上の TEAE（T+M 期）–安全性解析対象集団

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

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

1.2.5.2.3 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 2 例以上に発現した TEAE を表 1.2-17 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（18.2%）と比較して、ZX008 0.8mg/kg/日群及び 0.2mg/kg/日群（いずれも 63.6%）で高かった。T+M 期に ZX008 0.2mg/kg/日群又は 0.8mg/kg/日群でよくみられた因果関係が否定できない TEAE（いずれかの ZX008 群で発現被験者 2 例以上）は、傾眠、食欲減退、体重減少、及び下痢であった。

表 1.2-17 いずれかの投与群で 2 例以上に発現した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 Preferred Term	Placebo (N=11) n (%)	ZX008 0.2 mg/kg/day (N=11) n (%)	ZX008 0.8 mg/kg/day (N=11) n (%)
Subjects with any treatment-related TEAE	2 (18.2)	7 (63.6)	7 (63.6)
傾眠	0	4 (36.4)	3 (27.3)
食欲減退	2 (18.2)	3 (27.3)	3 (27.3)
体重減少	1 (9.1)	2 (18.2)	3 (27.3)
下痢	0	3 (27.3)	2 (18.2)

Abbreviations: MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; T+M=Titration + Maintenance Periods; TEAE=treatment-emergent adverse event
Notes: Adverse events are coded to Preferred Term using the MedDRA Version 20.1. A subject with > 1 TEAE with the same Preferred Term is counted once for that term.
Source: Table 14.3.1.5.1.2

1.2.5.2.4 重症度別の有害事象

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［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）CSR Table 14.3.1.6.1.2］。ZX008 0.2mg/kg/日群の 1 例に、重症度が高度の TEAE（傾眠）が認められ、重篤な TEAE と判断された（1.2.5.2.6 項「重篤な有害事象」参照）。

1.2.5.2.5 死亡

死亡は認められなかった。

1.2.5.2.6 重篤な有害事象

重篤な TEAE の詳細は 1.2.7.2 項に示した。

T+M 期では、重篤な TEAE がプラセボ群の 1 例（9.1%）、ZX008 0.2mg/kg/日群の 1 例（9.1%）に認められた。プラセボ群の 1 例に認められた重篤な TEAE（群発発作）は、治験責任医師により重症度は中等度と判断され、治験薬との因果関係は否定された。ZX008 0.2mg/kg/日群の 1 例に認められた重篤な TEAE（傾眠）は、治験責任医師により重症度は高度で、治験薬との因果関係はありと判断された［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）CSR Section 14.3.3］。

1.2.5.2.7 治験中止に至った有害事象

T+M 期では、治験中止に至った TEAE が、ZX008 0.2mg/kg/日群の 1 例（9.1%）に認められた。本事象（感情障害）は、治験責任医師により重症度は軽度で、治験薬との因果関係はありと判断された［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）CSR Table 14.3.1.3.1.2、Section 14.3.3］。

なお、ZX008 0.2mg/kg/日群で傾眠（重篤、重症度は高度）が認められた 1 例、及び ZX008 0.8mg/kg/日群で体重減少（非重篤、重症度は中等度）が認められた 1 例は、いずれも TEAE のためパート 1 を中止し、パート 2（非盲検継続試験）に早期移行して治験を継続した［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）CSR Listing 16.2.7.1.2］。

1.2.5.2.8 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 は、ZX008 0.2mg/kg/日群の 1 例で認められた血中プロラクチン増加だけであった。治験責任医師により重症度は軽度で、非重篤と判断され、治験薬の投与変更やその他の措置は行われなかった。本事象はパート 1 の期間を通して持続した。また、治験責任医師により治験薬との因果関係はありと判断された［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）CSR Table 14.3.1.9.1.2、Section 14.3.3、Listing 16.2.7.2.2］。

1.2.5.3 臨床検査（血液学的検査、生化学検査、及び尿検査）

1.2.5.3.1 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 B）CSR Table 14.3.4.1.1.2、Table 14.3.4.2.1.2、Table 14.3.4.3.1.2、Table 14.3.4.3.2.2］。

成長及び早発思春期の検査では、1.2.5.3.2 項で示す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 B）CSR Table 14.3.4.4.1.2］。

1.2.5.3.2 個々の被験者での臨床検査値の変動

血小板数減少：

血小板数の平均値及び中央値のベースラインからの減少が、プラセボ群と比較して ZX008 群で多く認められたが、平均値及び中央値は基準範囲内であった［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）CSR Table 14.3.4.1.1.2］。

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

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。本治験のパート 1 コホート B では、各評価時点の 6 週間以内にバルプロ酸を併用した場合にバルプロ酸を併用したものと見なした。ほとんどの被験者がバルプロ酸を併用しており、併用しなかった被験者は 4 例だけであった。ベースラインでは、すべての被験者で血小板数は基準範囲内であった。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は、プラセボ群と比較して ZX008 群で多かった。Visit 8 では、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は、プラセボ群では認められなかったが、ZX008 群では 3 例［ZX008 0.2mg/kg/日群では 2 例（22.2%）、ZX008 0.8mg/kg/日群では 1 例（12.5%）］であった。また、Visit 12 でも、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は、プラセボ群では認められなかったが、ZX008 群では 3 例［ZX008 0.2mg/kg/日群で 1 例（9.1%）、ZX008 0.8mg/kg/日群で 2 例（22.2%）］であった［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）CSR Table 14.3.4.6.3.2］。バルプロ酸を併用しなかった 4 例では、T+M 期で血小板数減少が TEAE として報告された被験者は認められなかった［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）CSR Listing 16.2.7.1.2］。

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[4)]）。また、プロラクチン増加とてんかん発作にも関連性が認められている（Chen 2005[5)]）。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、Visit 8 ではプラセボ群（4 例、57.1%）と比較して、ZX008 0.2mg/kg/日群（5 例、71.4%）及び ZX008 0.8mg/kg/日群（6 例、75.0%）で高かった。また、Visit 12 ではプラセボ群（3 例、42.9%）及び ZX008 0.2mg/kg/日群（3 例、37.5%）と比較して ZX008 0.8mg/kg/日群（7 例、77.8%）で高かった。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）して発現した［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）CSR Table 14.3.4.7.1.2、Table 14.3.4.7.2.2］。

T+M 期では、ZX008 0.2mg/kg/日群の 1 例（9.1%）に血中プロラクチン増加、ZX008 0.8mg/kg/日群の 1 例（9.1%）に高プロラクチン血症が認められ、いずれも TEAE として報告された。いずれも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）して発現した。また、いずれも治験責任医師により重症度は軽度で、治験薬との因果関係はあり、非重篤と判断された。治験薬の投与変更やその他の措置は行われず、パート 1 の期間中に回復することはなかった［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）CSR Listing 16.2.6.1.1.2、Listing 16.2.7.1.2］。

1.2.5.3.3 臨床的に重要な臨床検査値異常

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 は報告されなかった［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）CSR Listing 16.2.7.1.2］。

血液学的検査値が基準値範囲外となった被験者が 2 例認められた。1 例（被験者番号[redacted]）は ZX008 0.8mg/kg/日群の被験者で Visit 12 に白血球が 1.8×10^9/L（基準範囲：5.0～15.0×10^9/L）まで低下した（スクリーニング時：2.4×10^9/L）。治験責任医師は、臨床的に重要ではないと判断し、TEAE として報告しなかった。別の 1 例（被験者番号[redacted]）は ZX008 0.2mg/kg/日群の被験者で Visit 12 にリンパ球／白血球比が 81.3%（基準範囲：15.0%～45.0%）まで上昇した（スクリーニング時：58.8%）。治験責任医師は、臨床的に重要ではないと判断し、TEAE として報告しなかった［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）CSR Listing 16.2.7.1.2、Listing 16.2.8.1.1.2、Listing 16.2.8.1.2.2］。

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 は報告されなかった［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）CSR Listing 16.2.7.1.2］。

[4)] 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.

[5)] 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.

TEAE ではないが、Visit 8 又は Visit 12 で γ-グルタミルトランスフェラーゼ高値が 4 例（プラセボ群で 1 例、ZX008 0.2mg/kg/日群で 1 例、ZX008 0.8mg/kg/日群で 2 例）に認められた［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）CSR Listing 16.2.8.2.2.2］。

尿検査に関連する TEAE：

T+M 期では、尿検査に関連する臨床的に重要な臨床検査値異常は認められなかった［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）CSR Listing 16.2.7.1.2、Listing 16.2.8.4.2.2］。

1.2.5.4 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）に関連する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 B）CSR Table 14.4.1.1.1.2］。

T+M 期では、バイタルサイン（血圧、心拍数、体温、及び呼吸数）の TEAE として、プラセボ群の 1 例（9.1%）に発熱が報告された［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）CSR Table 47］。

1.2.5.5 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 1 例（9.1%）、ZX008 0.2mg/kg/日群及び 0.8mg/kg/日群で各 2 例（18.1%）であった。いずれも TEAE として体重減少が認められ、このうち、プラセボ群の 1 例、ZX008 0.2mg/kg/日群の 1 例、及び ZX008 0.8mg/kg/日群の 2 例では TEAE として食欲減退も認められた［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）CSR Table 48］。

なお、T+M 期で TEAE として体重減少が報告された被験者は、プラセボ群で 1 例（9.1%）、ZX008 0.2mg/kg/日群で 2 例（18.2%）、ZX008 0.8mg/kg/日群で 4 例（36.4%）であり、体重減少の TEAE の発現割合は用量依存的であった（表 1.2-16）。

1.2.5.6 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 の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 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 B）CSR Table 14.4.6.1.2、Table 14.4.6.2.2、Table 14.4.6.3.2］。

1.2.5.7 コロンビア自殺重症度評価尺度（C-SSRS）

7 歳以上の日本人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。

T+M 期で C-SSRS による評価を実施した結果、いずれの投与群でもベースラインからの変化は認められず、自殺傾向の出現を示す被験者はいなかった［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）CSR Table 14.4.5.1.2、Table 14.4.5.2.2］。

1.2.5.8 心血管に関する評価項目

1.2.5.8.1 心エコー

心エコーの評価では、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。

以下に示すとおり、心臓弁膜症及び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

弁逆流は「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。

僧帽弁：

FDA によって定義されている薬物関連弁膜症（中等度以上の僧帽弁逆流）に該当した被験者は認められなかった［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）CSR CV Table 4.6.1.B］。維持期では、ZX008 0.2mg/kg/日群の 1[redacted] 歳の被験者（被験者番号[redacted]）で、僧帽弁閉鎖不全症が TEAE として報告された。本事象は、治験責任医師により重症度は軽度と判断され、治験薬との因果関係は否定された。本事象に対する措置は行われなかったが回復した［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）CSR Listing 16.2.7.1.2］。治験期間中のいずれの時点でも、僧帽弁逆流が「軽微」で生理的な変動の範囲を超えるような所見は認められなかった［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）CSR CV Listing 2.1.B］。

その他の被験者でも、心エコーで僧帽弁逆流の所見が認められたが、いずれも「軽微」であり生理的な変動の範囲内であった［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）CSR CV Table 4.1.B、Table 4.1.1.B、Table 4.1.2.B］。

大動脈弁：

治験期間中に、FDA によって定義されている薬物関連弁膜症（軽度以上の大動脈弁逆流）に該当した被験者は認められなかった［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）CSR CV Table 4.6.2.B］。また、大動脈弁逆流症の心エコー上の所見又は TEAE 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 B）CSR CV Table 2.6.2.B、Table 2.6.2.1.B、Table 2.6.2.2.B、Table 4.2.B、Table 4.2.1.B、Table 4.2.2.B、Table 4.7.2.B、Listing 16.2.7.1.2］。

三尖弁：

いずれの来院時でも、重症度が「軽微」よりも高い弁逆流が認められた被験者はいなかった［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）CSR CV Table 2.6.3.B、Table 2.6.3.1.B、Table 2.6.3.2.B、Table 4.3.B、Table 4.3.1.B、Table 4.3.2.B、Table 4.8.1.B］。

肺動脈弁：

いずれの来院時でも、重症度が「軽微」よりも高い弁逆流が認められた被験者はいなかった［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）CSR CV Table 2.6.4.B、Table 2.6.4.1.B、Table 2.6.4.2.B、Table 4.4.B、Table 4.4.1.B、Table 4.4.2.B、Table 4.8.2.B］。

肺動脈性肺高血圧症

肺動脈性肺高血圧症は、PASP を測定することにより評価した。Visit 12 で PASP が ULN（35mmHg）を超えた被験者はいずれの投与群でも認められなかった［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）CSR CV Table 1.5.B］。

1.2.5.8.2 12 誘導心電図

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認められなかった。また、臨床的に意味のある異常値が認められた被験者はいなかった［ZX008-1601 試験（パート 1 コホート B）CSR Section 12.5.3.2］。

1.2.6 結論

ZX008-1601 試験パート 1 コホート B の結果は、主要な解析が行われたパート 1 コホート A（実施国 : 北米、欧州、及びオーストラリア）の結果と一貫していた。パート 1 コホート B の結果より、日本人の LGS 患者で、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/日での臨床的ベネフィットが裏付けられた。転倒発作頻度の顕著な減少が示され、治験責任医師、並びに親又は介護者が評価した CGI-I の結果に基づく改善も認められた。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 0.2mg/kg/日及び 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は認められなかった。パート 1 コホート B で認められた TEAE 発現状況は、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パート 1 コホート B を完了し、参加を任意としたパート 2（非盲検継続試験）に移行した。

以上より、パート 1 コホート B を実施した結果、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、日本人の小児及び成人 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、パート 1 コホート B 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、日本人の小児及び成人 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。

1.2.7 重篤な有害事象の詳細

1.2.7.1 死亡

該当被験者なし。

1.2.7.2 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 B

投与群：ZX008 0.2mg/kg/日群

重篤な有害事象：傾眠（MedDRA PT）

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 5[redacted].3kg 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 1[redacted].5mg/日（0.2mg/kg/日）を投与した。

関連する既往歴・合併症は、知的能力障害、脳切離、アレルギー性鼻炎、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、不安障害、側弯症、及び歩行障害であった。併用薬は pranlukast、詳細不明の漢方薬・生薬（angelica acutiloba root、atractylodes lancea rhizome、bupleurum falcatum root、cnidium officinale rhizome、glycyrrhi za spp. root、poria cocos sclerotium、uncari a spp. hook）、ethyl loflazepate、clorazepate dipotassium、clostridium butyricum、primidone、phenobarbital、lacosamide、及び valproic acid であった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 9）に、中等度で非重篤な傾眠が発現した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 14）に軽度の食欲減退及び体重減少が認められた。これら 3 件の有害事象は、いずれも治験薬と関連があるかもしれないと判断された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 22）に、被験者は傾眠のため入院し、重篤な有害事象と判断された。被験者の睡眠時間は 1 日 20 時間で、食事を摂らず、夜間に 1 回だけ排尿する状態であった。治験薬の投与を中断した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 26）に、傾眠は改善し、食欲も出てきた。しかし、同日に発作の頻度が増えてきたことから、治験薬（1 日 2 回[redacted].0mL）が再投与された。治験薬が再投与された後、下痢が発現した。この下痢は治験責任医師により非重篤と判断された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 28）に、傾眠は回復したものと判断されて被験者は退院し、食事を摂ることが出来た。しかし、軽度の食欲減退及び体重減少は治験終了時まで継続した。有害事象に関連する臨床検査は行われなかった。傾眠に対する措置として治験薬投与の中断が報告された。

治験責任医師は、傾眠の重症度は高度であり、治験薬と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治験責任医師による治験薬との因果関係の判断に合意した。

Day 26、パート 2（非盲検継続試験）に早期移行した。

被験者番号：[redacted]

試験番号：ZX008-1601 試験パート 1 コホート B

投与群：プラセボ群

重篤な有害事象：群発発作（MedDRA PT）

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].6kg 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、便秘及び脳梁離断であった。併用薬は bisacodyl、magnesium oxide、midazolam、phenobarbital、perampanel、ethosuximide、及び zonisamide であった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 19）に、被験者は群発発作のため入院し、重篤な有害事象と判断された。midazolam 5mg が静脈内投与され一旦症状は改善したが、10 分後に再び発作が認められた。更に、midazolam が 5mg 追加投与された後に症状は改善した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 20）に、群発発作は回復したと判断されて、被験者は退院し帰宅した。

群発発作について、治験薬に対する措置は行われなかった。

治験責任医師は、群発発作の重症度は中等度であり、治験薬との関連はないと判断した。メディカルモニターは治験責任医師による治験薬との因果関係の判断に合意した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 110）に、パート 2（非盲検継続試験）を開始した。